薬 物

急性中耳炎・急性扁桃炎に対するMOMの
臨床的・基礎的検討

矢島 洋*・海野 徳二*

白戸 勝*・柳内 統**

Fundamental and Clinical Evaluation of MOM in Acute
Purulent Otitis Media and Acute Lacunar Tonsillitis

Hiroshi Yajima, Tokuji Unno and Masaru Shirato

(Asahikawa Medical)

Osamu Yanai

(Asahikawa Red-Cross Hospital)

The clinical effect of MOM (9,3-di-o-acetyl midecamycin) was evaluated in 10 cases of acute purulent otitis media and 12 cases of acute lacunar tonsillitis. The MOM levels in the serum were assessed 0.5, 1.0, 3.0, 4.5 and 6.0 hours after oral administration of 200 mg of MOM, and its levels in the tonsillar tissue were also assessed 1.0 to 3.0 hours after that administration.

The following results were obtained.

- 1) Satisfactory effects were obtained in 50% of the patients with acute purulent otitis media and 67% of those with acute lacunar tonsillitis.
- 2) No side effect was observed except in only one patient who showed slight GOT and GPT elevation one week after the treatment. He had had a history of chronic liver disease of several years' duration, and the elevated values were not necessarily attributed to the drug administration.
- 3) In most cases, serum levels of MOM showed a peak 30 to 60 minutes after administration. But the peak was seen 3.0 to 4.5 hours after administration in a few cases. The average level in the serum was 639.11 ng/ml. In some cases, its level was more than 1,000 ng/ml.
- 4) Good transmigration into the tonsil was proved in all of the cases, and the average tonsillar concentration was 370 ng/g.
- 5) From the results of this series, MOM seems to be a useful drug in the treatment of acute purulent otitis media and acute lacunar tonsillitis, particularly in mild or moderate cases without other basic diseases.

*旭川医大耳鼻咽喉科

**旭川日赤病院耳鼻咽喉科

は じ め に

耳鼻咽喉科領域における急性感染症では、病巣材料より *Staphylococcus*, *Streptococcus* などのグラム陽性菌が分離されることが多く β -lactam 系や Macrolide 系などの抗生物質が繁用されている。特に Macrolide 系薬剤は重篤な副作用もなく安心して使用できる利点を有している。

新抗生物質 MOM は明治製薬が開発した Macrolide 系抗生物質で Midecamycin の diacetyl 誘導体である 9,3'-di-o-acetylmidecamycin の研究略号である。MOM の化学構造式は図 1 に示したとおりで、in vivo で抗菌活性は母抗生物質の Midecamycin とほぼ同等であるが in vitro での抗菌活性が Midecamycin に比し優れており血中濃度も MOM の方が高い特徴を有している。今回、我々は 1 錠中に MOM 100mg 力価含有する製剤の提供を受け、当科領域の急性感染症（急性中耳炎、急性扁桃炎）に対して基礎的、臨床的に検討する機会を得たので報告する。

図 1 MOM

対象、治療方法及び効果判定

耳鼻咽喉科領域の代表的急性感染症である急性中耳炎及び急性扁桃炎症例を対象とし、効果判定可能であった急性中耳炎 10 例（13 才～71 才，男 5 例，女 5 例），急性扁桃炎 12 例（22 才～43 才，男 6 例，女 6 例）に対して MOM の治療効果を検討した。

投与方法は 1 日 6 錠（600mg）を分 3 にて原則として 7 日間経口投与とした。

投与前後にて自覚症状、他覚所見の推移により、著効・有効・やや有効・無効の 4 段階に判定した。すなわち、著効は投与期間内に自他覚症状が消失したもの、有効はかなり改善したもの、やや有効な自他覚症状は改善はしたが程度の弱いもの、無効は殆んど不変又は悪化したものとした。

また併用薬は原則として消炎剤や他の抗生剤は禁止したが、一部で症状不変のため経過中に他の抗生剤を使用した。これらの症例はすべて

無効とした。

臨床検査は可能な限り、細菌検査及び投与前後に GOT, GPT, アルカリフォスファターゼなどの肝機能検査, BUN, クレアチニンの腎機能検査及び赤血球, 白血球, 白血球分画, 血小板, Hb, Ht などの血液一般検査, 血清中 Na, K, Cl, CRP を測定した。

MOM の血清中及び扁桃組織内濃度の測定 10 例に MOM 200mg 経口投与 1 時間後に扁桃摘出術を施行して Bioassay 法により MOM の扁桃組織内濃度を測定した。

一方、別の 9 症例で MOM 200mg 経口投与後、30 分後、1.0, 1.5, 3.0, 4.5, 6.0 時間後に各々血液を採取し、同時に MOM 投与 1 時間～1.5 時間で扁桃摘出術を施行し Radioimmunoassay 法により MOM の血清中及び扁桃組織内濃度を測定した。

結 果

1) 治療成績

各症例の年齢・性・起炎菌・投与量・自覚症状；他覚症状・併用薬・効果等を急性中耳炎(表1)，急性扁桃炎(表2)別に示した。投与日数は3日～14日，平均6.3日で，急性中耳炎群で平均7.2日，急性扁桃炎群で平均5.6日と中耳炎群に比較的に長く投与された。

対象22例に対する総合効果では著効5例(23%)，有効8例(36%)，やや有効4例(18%)，無効5例(23%)で有効以上は59%，やや有効以上だと77%であった。又，疾患別にみると急性中耳炎では著効20%，有効30%，無効20%で急性扁桃炎では著効25%，有効42%，やや有効8%，無効25%となっており，急性扁桃炎症例に有効以上の症例が多くなっていたが，少しでも改善のみられたやや有効以上の症例は各々，80%，75%とほぼ同程度にみられた(表3)。

また22例全例共副作用と考えられる症状は全く認められず，従って副作用により投与中止した症例はみられなかった。14例にMOM投与前後で各種臨床検査を行なってMOM投与の影響を調べた(表4)。

WBCは4例に投与前9000/mm³以上を示しており，内，3例は投与後は正常範囲内を示していた。又，RBC，Hb，Ht，Plateletは投与前後共に正常範囲内の変動であった。CRPは10例に投与前後で測定したが，投与後が改善したものは8例にみられた。

腎機能検査ではBUN，クレアチニン共に投与後悪化した症例はみられなかったが，肝疾患を基礎疾患として有していた1例においてMOM投与後GOT，GPTの軽度の上昇を示した。

2) MOMの血清及び扁桃組織内濃度

摘出扁桃2gに生理食塩水8mlを加えホモジネートし，酢酸エチル20mlを加え振盪抽出，遠心分離後，メタノール溶解し，被検菌としてMicrococcus luteus ATCC 9341を使用して

Bioassay法により扁桃組織内濃度を測定した(表5)。5例9例に対し上記方法で測定したが，その内5例ではMOMは測定濃度以下で，他の4検体も最高で190ng/gと少なかった。そこで以後の5例，10例に対しては，少量の液量で測定可能なディスク法により前述のメタノール溶解後，試料液を濃縮してBioassayした。その結果を表6に示したが，この方法では10例全検体でMOMが証明され，その濃度は67ng/g～964ng/g，平均333ng/gであった。

さらに精度の高いRadioimmunoassay法を用いてMOM血清濃度，扁桃組織内濃度を測定した。すなわち，抗血清の作成には薬剤そのものでは分子量が小さく免疫原性がないために架橋剤として無水コハク酸を導入しBSAと結合させたのちこれを常法に従い，家兎に免疫し抗血清を得た。次いで標識物質の作成には無水コハク酸を架橋剤として薬剤とチラミンを結合させた後，チラミンに¹²⁵Iを標識化することにより得た。これらを用いて9例の血清及び摘出扁桃のMOM濃度をRadioimmunoassay法により測定した(表7)。

血清中濃度は個人的にかなりのバラツキがあるが9例中5例に500ng/mlを越える高濃度のピークがみられた。又，図2に血清中濃度の時間的推移を示したが，投与後30分でピークを示した例が4例にみられ，内，3例は1000ng/ml以上と非常に高い濃度を示した。又，3～4.5時間でピークを示した症例もみられたがその殆んどは投与後30分～1時間でも小さなピークを示す2峰性のパターンを示した。投与6時間後では殆んど低下しており，9例中7例は100ng/ml以下であったが1例のみ353.83ng/mlと高い値を示した。

扁桃組織内濃度は，224.97ng/g～641.44ng/g，平均370.02ng/gと高い値を示し，殆んど症例で扁桃摘出時の血清中濃度と同等，あるいはその以上の高い値であった。

表 I 急性中耳炎症例の治療成績

No.	症 例	性	年 令	総投与量 mg (投与日数)	自 覚 症 状		他 覚 症 状		効 果	分離菌	併用薬	副作用
					投 与 前	投 与 後	投 与 前	投 与 後				
1	■	女	18	4200 (7 日)	難聴(+), 耳鳴(+) 耳閉感(+)	難聴(+), 耳鳴(+) 耳閉感(+)	膨隆(+) 切開→膿汁(++)	(-)	やや有効	グラム陽 性双球菌	(-)	(-)
2	■	女	24	4200 (7 日)	難聴(+) 耳閉感(+)	難聴(-) 耳閉感(+)	膨隆(+), 発赤(+) 切開→膿汁(+)	膨隆(-), 発赤(+) 膿汁(-)	やや有効	Staph. aureus.	(-)	(-)
3	■	男	33	4200 (7 日)	耳痛 耳閉感	(-)	発赤(++) 膨隆	発赤(+)	有 効	α-Strept. Hemoph. infl.	(-)	(-)
4	■	男	34	4200 (7 日)	耳漏, 耳閉感 難聴	耳漏, 耳閉感	発赤(++), 耳漏 穿孔	発赤(+), 耳漏 穿孔	やや有効	Staph. aureus.	(-)	(-)
5	■	女	45	4200 (7 日)	耳痛, 耳閉感 難聴	(-)	発赤, 膨隆 切開→膿汁(+)	(-)	著 効	Staph. epiderm.	ボルタ レン (2 日)	(-)
6	■	女	71	8400 (14日)	耳痛 耳漏	耳漏	発赤 穿孔	穿孔(?)	有 効	Staph. epiderm.	(-)	(-)
7	■	女	13	2400 (4 日)	耳痛	(-)	発赤	(-)	著 効		(-)	(-)
8	■	男	58	6600 (11日)	耳痛(++), 耳漏 難聴	耳痛(+), 耳漏 難聴	耳漏, 発赤 穿孔	耳漏, 発赤 穿孔	無 効	Staph. aureus.	(-)	(-)
9	■	男	47	2400 (4 日)	耳痛 難聴	難聴	発赤	発赤	無 効		(-)	(-)
10	■	男	30	2400 (4 日)	耳痛 耳閉感	耳閉感	発赤	(-)	有 効		(-)	(-)

表2 急性扁桃炎症例の治療成績

No.	症 例	性	年 令	総投与量 mg (投与日数)	自 覚 症 状		他 覚 症 状		効 果	分 離 菌	併用薬	副作用
					投 与 前	投 与 後	投 与 前	投 与 後				
11	■	男	24	1800 (3日)	発熱(+) 咽頭痛(++)	発熱(+) 咽頭痛(++)	発赤 膿栓	発赤 膿栓	無 効		2日目より リンコシン	(-)
12	■	女	22	4200 (7日)	咽頭痛, 嚥下痛 異物感	(-)	発赤 膿栓	発赤 膿栓	有 効	α -Strept.	イソジンガ ーゲル	(-)
13	■	女	39	5400 (9日)	咽頭痛, 嚥下痛 咳, 発熱	(-)	膿栓	(-)	著 効	α -Strept. Strept. pneum.	イソジンガ ーゲル	(-)
14	■	男	31	4200 (7日)	咽頭痛	(-)	膿栓	(-)	著 効	α -Strept. Strept. pneum.	(-)	(-)
15	■	男	29	4200 (7日)	咽頭痛, 発熱 異物感	咽頭痛, 発熱 異物感	膿栓(++)	膿栓(+)	やや有効		(-)	(-)
16	■	男	39	1800 (3日)	咽頭痛, 開口障害 嚥下障害, 発熱	咽頭痛 嚥下障害, 発熱	発赤, 腫脹 膿栓	発赤, 腫脹 膿栓	無 効	カタル性双球菌	3日目より セファメジン	(-)
17	■	女	29	4200 (7日)	咽頭痛, 発熱 嚥下痛	(-)	発赤, 膿栓(++)	発赤, 膿栓(+)	有 効	カタル性双球菌	(-)	(-)
18	■	女	38	3000 (5日)	咽頭痛, 異物感 嚥下困難	(-)	発赤 膿栓(++)	膿栓(+)	有 効	溶血性連鎖球菌	(-)	(-)
19	■	女	33	4200 (7日)	咽頭痛, 発熱(+) 嚥下痛	発熱(+)	膿栓	(-)	有 効	G(+)双球菌 緑色連鎖球菌	(-)	(-)
20	■	男	25	3000 (5日)	咽頭痛 嚥下痛, 発熱	(-)	発赤(++) 膿栓	発赤(+)	有 効		(-)	(-)
21	■	男	43	2400 (4日)	咽頭痛	(-)	発赤	(-)	著 効		(-)	(-)
22	■	女	31	1800 (3日)	咽頭痛	咽頭痛	発赤	発赤	無 効		4日目より L-ケフレッ クス	(-)

表 3 疾患別治療成績

	症 例	著 効	有 効	やや有効	無 効	有効以上の 有 効 率
急性中耳炎	10	2 (20%)	3 (30%)	3 (30%)	2 (20%)	50%
急性扁桃炎	12	3 (25%)	5 (42%)	1 (8%)	3 (25%)	67%
計	22	5	8	4	5	59%

表 4 臨床検査成績

No.	WBC		RBC		Hb		GOT		GPT		BUN		クレアチニン		CRP	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	5300	6500	416	415	11.9	12.3	10	14	5	7	10	10	1.0	0.9	++	
2	5400	6700	424	416	12.3	12.1	10	9	3	8	9.3	11.6		0.69	—	—
3	9400	7100	445	470	14.6	15.6	24	20	5	4	22	21	0.9	0.8	+	
4	4400	4900	545	481	14.0	14.3	16	14	12	14	11	14	0.9	1.0	—	
5	13400	9200	417	382	13.0	11.4	22	24	21	42	6	10	0.6	0.6	冊	冊
6	5800	6000	437	476	13.8	15.4	19		13		11.0		0.9		冊	++
7	4600	3500	492	453	14.3	13.5	11	14	3	3	8.0	8.0	0.9	0.9	±	—
8	5600	5700	496	425		13.2	28		23		15		1.2		+	+
12	4600	3300	457	460	11.8	14.0	11	11	3	9	10.9	11.6	0.6	0.6	+	—
14	10200	7200	470	482	14.3	14.3	19	21	9	16	14	15	1.0	0.9	冊	—
17	13800	8400	421	407	13.5	12.7	17	21	11	14	10	10	0.8	0.7	冊	+
19	6300	5300	468	425	14.1	13.2	16	17	11	11	10	10	0.8	0.7	++	—
21	6100	5300	439	438	15.2	14.9	78	103	71	94	16	12	1.0	1.0	++	±
22	3500	6200	443	432	13.9	13.3	16		10		7		1.0		冊	

表 5 MOMのヒト扁桃組織内移行

No.	氏 名	性	扁桃部位 重量 (g)	扁桃内濃度 ($\mu\text{g/g}$)
1 2	■	女	右 1.985 左 2.385	0.19 0
3 4	■	男	右 3.575 左 3.290	0 0.05
5 6	■	女	右 1.849 左 2.177	0 0.125
7 8	■	男	右 8.035 左 5.963	0 0
9	■	男	4.663	0.063

表 6 MOMのヒト扁桃組織内移行

No.	氏 名	性	扁桃部位 重量 (g)	扁桃内濃度 ($\mu\text{g/g}$)
1 2	■	男	右 2.93 左 3.05	0.099 0.439
3 4	■	男	右 2.10 左 1.90	0.205 0.964
5 6	■	女	右 1.70 左 1.74	0.415 0.218
7 8	■	男	右 5.60 左 3.70	0.332 0.506
9 10	■	男	右 2.11 左 3.17	0.083 0.067
平 均				0.333

表7 MOM 200mg 投与後のヒト血清中及び扁桃組織内濃度 (ng/ml)

No.	検体	0.5	1.0		1.5		3.0	4.5	6.0 (時間)
1	血清 扁桃	1117.38	607.08		286.25 右) 483.34	左) 224.97	241.42		14.28
2	血清 扁桃	173.83	79.58 右) 608.64	左) 641.44	86.68		194.69		41.27
3	血清 扁桃	135.72	69.82 右) 284.45	左) 300.30	64.60		106.45		34.89
4	血清 扁桃	1090.34	495.83 左) 483.34	右) 346.44	393.00		181.92		45.62
5	血清 扁桃	1251.38	509.12 右) 515.26	左) 356.95	690.48		432.75	173.11	88.83
6	血清 扁桃	27.46	37.26 右) 394.98	左) 281.29	5.64		127.97	86.70	36.72
7	血清 扁桃	25.57	256.64 左) 254.58	右) 417.44	91.86		903.30	234.85	54.32
8	血清 扁桃	338.03	251.93 右) 240.09	左) 331.51	195.74		79.58	139.46	353.83
9	血清 扁桃	30.16	80.42 右) 229.10	左) 266.28	16.32		65.70	593.18	115.44
平均	血清	465.54	265.30		203.40		259.31	245.46	87.24

考 按

耳鼻咽喉科領域の感染症は *Staphylococcus*, *Streptococcus* などのグラム陽性球菌に起因することが多い。Josamycin, Midecamycin 等のマクロライド系抗生物質は抗菌スペクトルは比較的狭いが、それ故に常在菌叢に及ぼす影響が少なく、副作用が非常に少ないためにこれらの疾患には有用な抗生剤と考えられる。

今回我々が臨床的效果を検討した Midecamycin の誘導体である 9,3''-di-o-acetylmidecamycin (MOM) は安全性及び in vitro の抗菌活性は Midecamycin と殆んど同等であるが、生体内抗菌作用は Midecamycin の 2～10 倍 (ED₅₀ 値換算) と強く、MOM の代謝産

物を MOM に近い感染治療効果を示すことが確認されている³⁾。従って、従来の市販マクロライド系抗生剤の 1 日使用量より少ない量で同等、あるいはそれ以上の臨床効果が得られると考えられる。実際、中川ら²⁾ は上気道感染症に対し MOM は 1 日量 600 mg 力価で Midecamycin 1200 mg 力価とほぼ同等の臨床効果が得られたと述べている。我々も 1 日投与量 600 mg で検討したが、その有効率は急性中耳炎で 50%、急性扁桃炎で 67% と特に急性中耳炎症例で有効率は古田ら³⁾、本村ら⁴⁾ の報告と比べて低くなっていた。急性中耳炎の場合には、臨床症状の改善に比し鼓膜の発赤等の所見が仲々急

図2 MOM 200mg (力価) 投与後のヒト血清中濃度

には正常に房ることが少なく、診察医師の主観が入るなど効果判定が少し困難であることも影響していると思われる。従って臨床症状の改善度のみで判断すると80%の症例に中等度以上の改善がみられた。

急性扁桃炎症例に関しても、従来の岩沢(87.7%)⁵⁾、中川ら(約70%)、古内ら(75%)⁶⁾等の成績に比較すると有効率は低かった。これは経過中に他の抗生剤を使用せざるを得なかった3例を含め扁桃周囲炎や咽喉頭炎を合併したり、高度の発熱や強い疼痛がみられるなど重症の症

例が多かったことも起因していると考えられた。MOMは重症例よりむしろ中等症～軽症例に対してより有用であると思われた。

各種検査成績ではWBC増加例は14例中4例ですべて投与後減少しており臨床効果も有効例であった。又、10例に投与前後でCRPを測定したが投与後CRP改善した8例中、6例が臨床効果も有効で、CRP不変の2例共、臨床的に無効で、臨床効果とCRP値とはよく一致していた。

No. 21 の症例は以前より肝疾患を有しており

MOM投与前にGOT78, GPT74と高値を示していたが、投与後にはさらに、GOT 103, GPT94とやや増加していた。これが一概にMOMによる肝障害の悪化とはいいい切れないが、やはり肝疾患等の基礎疾患を有する症例には慎重に投与する必要がある。

MOMの血清中濃度は従来の成績では 600 mg を空腹時に投与した場合、投与30分後で平均 $2.38 \mu\text{g/ml}$ とピークを示し、1時間後には $0.1 \mu\text{g/ml}$ となっている。我々は空腹時 200mg を投与した際の血清中濃度を測定したが、9例中5例に 500 mg/ml 以上の高値を示し、30分～60分後に高い値を示すものが多かった。しかし投与後3～4.5時間後にも高い値を示す例もみられ、平均値をみても30分後で 465 ng/ml, 90分後に 203ng/ml と減少し、3時間後には逆に 259 ng/ml とやや上昇している。これは

MOMの代謝時間、代謝産物等の影響がみられたのかもしれない。

又、扁桃組織内濃度は Bioassay 法では微量のため測定が少し困難であったが、ディスク法により試料液を濃縮して行なうと全例にMOMが証明された。さらに Radioimmunoassay 法で行なった場合には投与1～1.5時間後で 224～641mg/g, 平均 370mg/g と高い値を示ししかもその時点での血清中濃度より高い値を示している例も多く、良好な扁桃組織内移行を示し、扁桃炎に対しての有効性を示唆していた。

以上のようにMOMは他の基礎疾患のない、しかも軽度～中等症の耳鼻咽喉科領域感染症に対しては、安全性が高く、かなり効果が期待でき、first choice として選ぶ抗生剤として有用であると考えた。

結 語

マクロライド系抗生剤 9,3''-di-o-diacetylmidecamycin (MOM) を急性中耳炎・急性扁桃炎患者22例に投与してその臨床効果を検討し、さらに、扁桃摘出手術患者に術前にMOM 200 mg を投与し、扁桃組織内濃度及び血清中濃度を測定し以下の結果を得た。

1. 急性中耳炎では有効率は50%, 急性扁桃炎では有効率は 67%であったが、やや有効以上だと各々、80%, 75%だった。

2. 扁桃周囲炎、咽喉頭炎を併発したり、高度の発熱がみられるような重症例に対しては MOM の効果は弱いと思われた。

3. MOM 投与中、副作用と思われる臨床症状の発現は認められなかったが、基礎疾患として肝疾患を有していた1例に、MOM投与後、肝機能検査値の上昇がみられた。

4. MOMの血清中濃度は30分～1時間でピークに達し、1000ng/ml を越える症例もみられたが、症例により3時間後にも上昇す傾向もみられた。さらに6時間後には大体 100ng/ml 以下に減少した。

5. 扁桃組織内濃度は平均 370ng/ml で全例良好なMOMの扁桃組織内移行を示した。

6. 以上よりMOM は軽症～中等症の耳鼻咽喉科領域感染症において、かつ肝疾患などの全身疾患を有しない症例に対しては有用な抗生物質であると考えた。

参 考 文 献

- 1) MOM基礎資料 (明治製菓株式会社)。
- 2) 中川圭一, 他: 急性呼吸器感染症に対する 9,3''-diacetylmidecamycin (MOM) 錠の臨床試用成績。薬物療法 13: 499～512, 1980。
- 3) 古田茂, 他: 耳鼻咽喉科感染症に対する Midecamycin 誘導体MOM錠の使用小験。耳展 23: 427～432. 1980。
- 4) 本村美雄, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症における

MOM (9, 3'-di-O-acetylmidecamycin) の臨床的検筒. CHEMOTHERAPY 28 : 1194~1200, 1980.

- 5) 岩沢武彦: 耳鼻咽喉科領域におけるMOMの試験管内抗菌力と臨床的研究. 耳鼻 26 : 846~854, 1980.

- 6) 古内一郎, 他: 耳鼻咽喉科領域の感染症に対するMOM (9, 3'-di-o-Acetyl Midecamycin) の使用成績. 基礎と臨床 14 : 2119~2124, 1980.

原稿到着: 昭和56年9月7日
別刷請求先: 矢島 洋
〒078-11 旭川市西神楽4線5号3番地の11
旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室