

シンポジウム 新抗生物質ミカマイシンについて

座長 梅 沢 浜 夫

(1) Mikamycin の基礎的研究

梅 沢 浜 夫
東大応用微生物研究所

ブドウ球菌その他グラム陽性菌に作用する新抗生物質を追究して、筆者等^{1,2)}は東京みたかの土壌より得た放線菌から新抗生物質を分離し、生産菌をその性状から *Streptomyces mitakaensis* という新種に属せしめ、その抗生物質を Mikamycin と命名した。Mikamycin には A, B の2種が存在し、鐘淵化学によつてつくられた A 85%, B 15% 組成のものについて、多くの生物学的並びに臨床的研究が行なわれてきたが、ここに Mikamycin A, B, その混合物の化学的知見並びに生物学的知見について報告する。

Mikamycin A, B の化学的性状

Mikamycin A は黄色調白色の結晶性粉末として得られ、クロロホルム、メタノール、エタノール、アセトンによく溶け、塩化メチレン、塩化エチレン、Mikamycin は私共が数年前東京三たかの土壌から見つけた放線菌から新抗生物質として得た物質であるが、鐘淵化学の協力で充分な試料がつかられ、豊富な臨床研究が行なわれた。Mikamycin と類似の物質に Streptogramin PA-114, ベルギー Staphylomycin, 英国の Osteriogrigin (E 129) があるが、従来これらの物質はその生産量が低く Staphylomycin について多少の臨床実験が行なわれた以外、多くの人々に関心をもたれながら進歩しなかつたのである。このような状態で、堅実な研究が行なわれて Mikamycin についてここにシンポジウムが行なわれることは抗生物質の新歩に多くの寄与をなすと考えられるのであり、又関連物質は米国、ベルギー、英国でも研究されているがその知見は僅かであり、我国に於いてのみこのシンポジウムが可能であることも注意すべきである。

まず、観察的知見を紹介したい。

ベンゼン、酢酸エチルに溶け、エーテル、水に僅かに溶ける物質で、 $C_{31}H_{59}O_9N_3$ の分子式が推定され不飽和基を含む中性の物質でその構造は現在追究中である。

Mikamycin B は白色板状結晶として得られ 160°C で熔融し、260~265°C で分解し、左旋性 ($[\alpha]_D^{15} = 61.3^\circ$, メタノール) で、メタノール、エタノール、アセトン、酢酸ブチル、ベンゼン、クロロホルムに溶け、水、石油エーテル、ヘキサンに難溶である。その構造は、3-hydroxy-picolinic acid, L-threonine, D- α -aminobu-

tylic acid, L-proline, L-*p*-dimethylamino-N-methyl-phenylalanine, L-4-oxo-pipicolic acid, L-phenylglycine の7個からなるペプチドがラクトン結合で環状となつた化合物である。即ちAとBは構造上、類似性を認め難いと考えられる抗生物質である。

Mikamycin B は 10% アセトンで水溶液としたとき常温 2 日で中性酸性では分解せず、pH 11.0 で 70% にその活性は低下したように安定の物質である。Mikamycin A は B より不安定で、pH 4.0 で 60°C 30 分で安定であるが、pH 7.0 60°C 30 分では約 30% にその活性は低下した。

Mikamycin A, B の抗菌作用

A, B の抗菌作用をみると、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌に、芽胞菌、百日咳菌に抗菌作用を呈し、球菌に対してAは通常 2.0~16 μ g/ml で、Bは 1.0~10 μ g/cc で阻止作用を示し、ブドウ球菌、連鎖球菌、百日咳菌に対してAはBより抗菌作用強く、肺炎球菌に対して、BがAより抗菌作用が強い。注目すべきは A, B 2 者の間にこれら何れの菌に対しても強い相乗作用がみられることである。A, B の阻止濃度が 2 μ g/ml, 10 μ g/ml であるブドウ球菌を A-B (85:15) は 0.4 μ g/ml で阻止し、A, B 阻止濃度が肺炎球菌に対して 16.0 μ g/ml 或いは 1.0 μ g/ml であるとき、A-B (85:15) は 0.2 μ g/ml で阻止した。この相乗作用は、ブドウ球菌或いは連鎖球菌に対してどちらかが 10% 含まれれば既に強い相乗作用が示される。この相乗作用は *in vitro* と同様に *in vivo* でも示されることは、既に報告したとおりである。

なお、Mikamycin A, B と他の抗生物質 Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracycline, Erythromycin 等との間では相乗作用はみられず、又既知抗生物質耐性ブドウ球菌はいづれも Mikamycin と交叉耐性を示さない。

Mikamycin は注射或いは経口で与えて極めて血中濃度は低いが、然し感染防禦、治療効果を示すので、その理由を解明することは現在重要な問題である。ヘパリンを加えた血液にA或いはBを加えて保存し遠心してその上清中の A, B を定量すると、安定な B ではそのまま残存し、A は減量している。ヘパリン加血液を血漿と血球にわけ、血漿と血球浮遊液にAを加えると、血漿中では食塩水中と略同様にAは比較的不活性化されるが、血球浮遊液ではAの安定性から推定されるより遙かに大量が減量した。家兎血球浮遊液に 100 μ g/ml にAを加え、

直ちに上清をしらべると 60 $\mu\text{g/ml}$ 存在し、細胞を食塩水で洗つて、もとの血球浮遊液 ml 当りに 9.1 $\mu\text{g/cc}$ を回収した。60 分後には上清中の活性の A は 33.8 $\mu\text{g/ml}$ となり、細胞から 7.0 $\mu\text{g/ml}$ を回収した。Mikamycin A は不飽和結合を有し、Tritium を作用させると環元も起るわけで、Tritium 化した A を得ることは困難であるが、A を Tritium 化し、これを血球浮遊液の上清に加え、放射能を以つて A を定量してみた。その結果 Tritium 化した A の上清中の量は A を加えて 0 分から 150 分の間一定で、この結果は上清中の不活性化された A + 活性 A の全量は同一であることを示した。以上の結果は、A は血球に容易に結合し、結合した A は化学的抽出法ではその一部分しか溶出することが困難であることを示している。又血球の存在するとき上清中の A は血漿中よりも速かに活性を失うことを示している。

血球に A は容易に結合することが示されたが、結合した A に抗菌作用があるか否かを知ることは重要な問題である。このことに関して、筆者等は全血液を用いる Slide cell culture 法による A の抗菌作用をしらべた。家兎の血液 0.2 cc に 0.2 cc の溶血性連鎖球菌浮遊液と 0.02 cc の A、B 或いは A-B 混合物を加え、2 枚のスライドガラスの間にはさみ、パラフィンでシールして 18~24 時間培養し、溶血環にかこまれた集落を数えた。その結果は、A の 50% 阻止濃度は 1.4 $\mu\text{g/ml}$ 、B のは 1.4 $\mu\text{g/ml}$ で A-B (70:30) の混合物の阻止濃度は 0.02 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの結果を綜括すると、Chloramphenicol, Penicillin G, Oxytetracycline ではブイオン稀釈法による最小阻止濃度と Slide cell culture 法による 50% 阻止濃度が略同じであるが、A-B 混合物では稀釈法の最小発育阻止濃度の 1/5 で Slide cell culture による 50% 阻止を示している。この結果は血球に結合した A がなお活性を有することを暗示するものである。又 Slide cell culture 法で 50% 阻止濃度が 0.02 $\mu\text{g/ml}$ という少量であることは、今後血中濃度を測定する場合に考慮すべきことである。

Mikamycin A, B の蛋白合成に対する作用

A と B が如何なる Mechanism で相乗作用を示すかは、今後追究すべき最も重要な問題である。この Mechanism を勿論解決したわけではないが、この目的のために行なわれた、細菌の蛋白合成、核酸合成に対する A、B の影響をしらべた結果をここに報告する。

クロレラの培養を水解して諸種の放射性のアミノ酸を含有するアミノ酸を加えた Casamino acid 培地でブドウ球菌を振盪培養し、これにブドウ球菌を遠心し、80% エタノール、及びエタノール-エテルで浸出して脂質を除いたのち、SCHNEIDER 法で過塩素酸で 90°C 20 分間

浸出して核酸部分を除いたのち、沈査を Trypsin で消化し、その上清を蛋白分画として放射能を測定した。又 Trypsin 消化後の沈査は細胞膜部分としてその放射能を測定した。この結果、Mikamycin A は 2 $\mu\text{g/ml}$ で放射性アミノ酸の蛋白分画へのとりこみを 70% 阻止し、1 $\mu\text{g/ml}$ で 50% 阻止した。この蛋白合成の A の阻止濃度は A の発育阻止に要する最小濃度と同等或いはそれより低く、A の蛋白合成阻止作用はその発育阻止作用と密接な関係を有すると推定された。B は同様な実験で、80 $\mu\text{g/cc}$ でも 50% 阻止はみられず、最小発育阻止濃度附近の 5 $\mu\text{g/cc}$ で 20% 阻止がみられたに過ぎない。実験に使用した B 中の微量の A の夾雑の可能性を考えれば、実質的に B はブドウ球菌の蛋白合成を阻止しないといふことができる。然し重要なことは B が A に夾雑すると A の蛋白合成を著しく強めることである。A-B (85:15) では 0.4 $\mu\text{g/ml}$ で 90% 阻止し、この阻止濃度はブイオン稀釈法による最小発育阻止濃度 0.4 $\mu\text{g/ml}$ と一致している。A のみの場合は 2 $\mu\text{g/ml}$ で 70% 阻止を示し、B により A の蛋白合成阻止作用は強化されたこととなる。A-B の各種の比率の混合物の蛋白合成阻止作用をしらべた結果は、それぞれの 50% 阻止濃度で示される。A-B 90:10 と A-B 30:70 の間に於いて、その混合物は A 単独より約 10 倍阻止作用が強いことを示している。B 単独では蛋白合成阻止作用が認められないのに、B を 70% 含有する混合物が A の 10 倍阻止作用が強いことは興味深いことである。A 或いは A-B 混合物の最小発育阻止濃度は蛋白合成阻止作用を示す円と一致し、この両者は密接な関係にあると考えなければならない。更に A、B について蛋白部分と細胞膜中への放射性アミノ酸の導入阻止作用をみると、A 及び A-B 混合物は蛋白中へのグルタミン酸の導入を阻害し、細胞膜中への導入は阻害しない。比較に行なつた Chloramphenicol は蛋白合成を阻害し、細胞膜への放射性グルタミン酸のとりこみを阻止せず、Penicillin は蛋白合成を阻害しないが、細胞膜へのグルタミン酸のとりこみを著く阻害した。

核酸部分への核酸のとりこみが放射性の磷酸を用いてしらべられた。その結果、Mikamycin A 及び Chloramphenicol 共に核酸部分への磷酸のとりこみを阻止した。

蛋白合成を Mikamycin A、A-B 混合物、Chloramphenicol は阻止し、核酸の合成を阻止しないこれらの結果で A、A-B 及び Chloramphenicol は同じ作用を有している。然し Chloramphenicol と Mikamycin B との間にはなんらの相乗作用を有していない。このことは A と Chloramphenicol の蛋白合成過程中的阻害点が異ると考えられるが、今後 B の代謝系の阻害点を見出す

ことはAとの相乗作用の機転を明かにする上に重要であり、その知見は広く他の阻害物質の研究に有用であると考えられる。

総 括

以上ここに Mikamycin A, B の化学的性状, 抗菌作用, 相乗作用について述べ、更に血液 Slide cell culture による 50% 阻止濃度はブイオン中の稀釈法による阻止濃度より低く、血球に結合したAが抗菌作用を有することを暗示したこと、更にAは Chloramphenicol と同様に蛋白合成を阻止し、核酸合成は阻害せず、Bには蛋白合成阻止作用の見難いことを報告した。

(2) 外科領域におけるミカマイシンの臨床応用

白羽 弥右衛門
大阪市立大学外科

1. 症 例

代表的な症例を1つ述べる。

49 才の男 (図 1)。結核性膿胸の患者で、発病 10 ヶ月後われわれのところへ来たときには、右胸壁に難治性瘻孔があり、右胸腔の半を占める膿胸遺残腔からは、結核菌、緑膿菌、黄色ブドウ球菌が検出された。入院以来 Pc, SM, SF などを相ついでこころみても解熱せず、排膿がつづき、全身状態も悪化するので、ミカマイシン (以下、MIK) 2.5 g を生理食塩水 25 ml 中に懸濁し、1日おき、1回創腔内に注入してみた。すると、治療の第3回目から、体温は赤線以下に下り、排膿量は著しく減少したほか、5日目からは膿内ブドウ球菌が消失したほか、8日後には患者の体重が 3.5 kg もふえた。

MIK の膿胸腔内注入後、血中、尿中 MIK を測ってみたところ、血中 MIK はAもBもつねに証明されなかった。しかし、尿中からは、注入2時間後 50.6 mcg/ml、

6時間後には 37 mcg/ml、24 時間後にも 2.6 mcg/ml が証明された。この事実は、MIK が厚い peel をもつた肉芽組織面からでもよく吸収されることを示すものである。この患者では、その後 MIK の内服をも併用、総量 36.5 g をもちいたが、なんの副作用もあらわれなかった。なお、膿中から検出された黄色ブドウ球菌は、Pc, SM, SF, EM および TC のいずれに対しても耐性で、CM のみに感性を示した (MIK <2.5 mcg/ml)。

2. 臨床統計観察

私たちが、MIK を外科領域の各種の感染症 (主としてブドウ球菌性) に使いはじめたのは、昭和 34 年 11 月であつたが、MIK 投与 41 例中著効 28 例、有効 9 例、無効 4 例、再発 1 例という結果で、結局、有効率は 90.2% である。これらの MIK 投与症例について、とくに赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値をはじめ各種の腎機能検査および肝機能検査を行なつてみたが、著変を見出すことはできなかつた。MIK 投与対象はすべて感染症例で、当初に白血球増加を示していたが、MIK 投与とともにこれが回復した。もちろん、著明な白血球減少症を示したものはない。内服投与された MIK は A-B 合剤で、MIK-A 70% 以上、MIK-B 30% 以下のものを、250 mg 入りカプセルとして、1日 3~4 回、食間に、1回 1~2 カプセルづつを内服させた。1日量 0.5~1.5 g、投与総量は 33 g まで、投与期間は 28 日以内であつた。41 例中、MIK の副作用として、食欲不振 1 例、嘔吐 2 例、下痢 1 例、胃痛 1 例をみたが、投薬を中止すれば直ちに回復した。

3. ブドウ球菌の MIK 感性

MIK を投与された外科的感染症 41 例から 31 株のブドウ球菌をえて、MIK 感性を稀釈法によつてしらべたところ、3 株 (9.7%) は 2.5 mcg/ml の MIK によつて発育を阻止され、その他は、それ以下の MIK によつて完全に発育を抑制された。しかも、これらのブドウ球菌は、他の化学療法剤に対して、重複耐性を示していたのである。すなわち、表 1 のごとく、Sulfa 剤をはじめ

図 1 49才男膿胸 MIK 投与例

月	11			12				
	20	25	30	1	5	10	15	20
体温								
赤沈 (mm)	74	60				35.5		
体重 (kg)	46	44.5	46			49	49	
排膿量 (cc)	170	100	155	70	65	30	20	50
喀痰				次第に減少				
盗汗	+	+		++ 消失				
食欲	不振			次第に良好となる				
病原菌	+	+		--				
膿胸菌	+	+		++				
結核菌	+	+		+-				

ミカマイシン投与量は1日1回2.5g胸腔内注入、内服1日3回1g宛

表 1 耐性ブドウ球菌の MIK 感性 (31 株中)

耐性薬剤	MIK 感性	
	高 (≤0.625mcg/ml)	低 (≤2.5mcg/ml)
Sulfa	25(81%)	3(12%)
Pc	17(55%)	2(12%)
SM	11(35%)	1(9%)
TC	19(61%)	2(11%)
CM	5(16%)	2(40%)
EM	2(6%)	1(50%)

(昭和 35 年 4 月~5 月)

め各種抗生物質に対して耐性を示すブドウ球菌といえども、MIK に対しては、ほとんどすべてが、なお感性を保持していたのである。ところが、その後1カ年を経た本年4月中に、同じく私どもの外科で、感染症病巣から分離されたコアグラゼ陽性ブドウ球菌株について、あらためてしらべてみたところ、表2のような結果がえられた。すべてのコアグラゼ陽性ブドウ球菌が、2.5 mcg/ml 以下で発育を阻止されている。そのうち、Sulfa 剤、Pc、SM、TC、EM、CM に対する耐性株にはかなりの相違がある。しかし、MIK を年間にわたって使っていた私どもの病院内では、まだ MIK 耐性株が発生していないものとも考えられるわけである。

4. 体液中濃度と尿中排泄

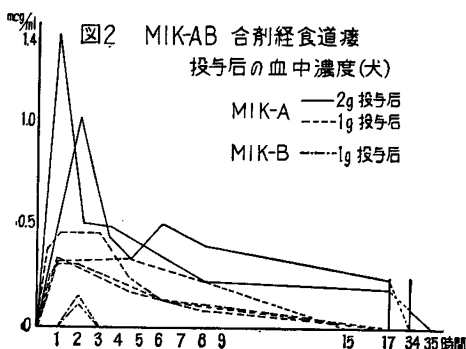
MIK についてもつともわからない点は、その体液中濃度、すなわち体液内における MIK の状態に関する事柄である。

はじめに、体重約 10 kg 前後の犬の食道瘻を通して、MIK 合剤 1g または 2g を、生理食塩水に溶解させて泡入し、その後の血中濃度を測つてみた。その結果は、図2の通り、1g 投与後には MIK-A のみが証明され、MIK-B は全く証明されない。MIK-A の peak は投与後 1~2 時間で 0.4 mcg/ml を示し、10 時間後にも検出された。MIK-B は、Complex 2g 投与後 2 時間目に、きわめてわずかが証明されたのみである。

表 2 耐性ブドウ球菌の MIK 感性 (40 株中)

耐性薬剤	MIK 感性	
	耐性株数	高 (≤0.625mcg/ml) / 低 (≤2.5mcg/ml)
Sulfa	25(63%)	20(80%) / 5(20%)
Pc	31(78%)	26(84%) / 5(16%)
SM	26(65%)	21(81%) / 5(19%)
TC	17(43%)	15(88%) / 2(12%)
CM	14(35%)	12(85%) / 2(15%)
EM	13(33%)	12(92%) / 1(8%)

(昭和 36 年 4 月~5 月)



さらに、体重 60 kg 前後の成人男子 13 人に、早朝空腹時を初回として、4~6 時間毎に MIK カプセルを内服させてみたところ、表3のごとく、MIK 0.5 g を 4 時間毎、3 回投与されたものでは、MIK-A、B ともに血中 MIK は、証明されない。しかし、1 日量として 2.5 g 以上を投与されたものなかには血中 MIK の見出されたものがある。いずれにしても、このように、MIK 合剤内服後の血中濃度には個人差がはなはだ大きく、また、血中 MIK の検出されないものが多いのである。そのうえ、血中 MIK としては A のみが見出され、MIK-B は全く証明されないのである。しかし、図3のごとく、内服後の MIK は、A も B も、つねに尿中に排泄されておる。その量は内服後 24~48 時間以内には、内服量の 0.5~1% にしか当たらない。なお、成人男女の髄液中にも、やはり、MIK は全く証明されなかつた。

表 3 MIK-AB 合剤反復内服後の血中濃度 (mcg/ml)

投与量 (250 mg カプセル数)	投与後時間							
	1.5	3	4.5	6	7.5	9	12	
2 2 2	0	0	0	0	0	0	0	0
2 2 2	0	0	0	0	0	0	0	0
2 2 2	0	0	0	0	0	0	0	0
5 5	0	0	0	0	0	0	0	0
5 5	0	0	0	0	0.25	0	0	0
5 5	0.10	0.14	0	0	0	0.25	0	0
4 3 3	*0	0	0	0	0	0	0	0
4 3 3	0	0	0	0	0	0	0	0
4 3 3	0.10	0.10	0.10	0.10	0	0	0	0.10
4 3 4	0	0	0	0	0	0	0	0.13
8 8	0	0	0.16	0	0	0.11	0.08	
8 8	0	0.10	0.18	0	0.15	0.10	0.10	
8 4 4	0	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.20	

図 3 MIK 内服后尿中排泄量

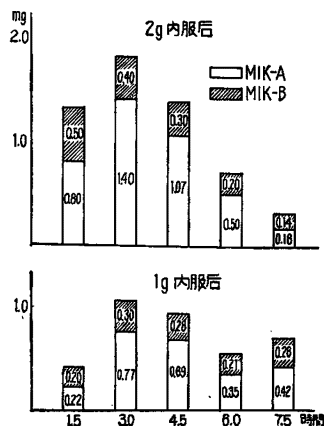


表 4 体液による MIK 不活性化

溶媒		MIK	MIK-A	MIK-B
血	清		35.0%	68.0%
血球浮遊液 (Ht 値)	3.3	50.0	20.0	
	6.6	29.0	15.9	
	9.9	15.3	14.1	
	13.2	11.4	10.0	
	16.5	5.0	8.3	
サボニン溶血液 (Ht 値)	3.3	78.0	44.3	
	6.6	45.0	18.0	
	9.9	6.5	15.0	
	13.2	5.0	11.3	
	16.5	3.6	11.2	
蒸留水溶血液 (Ht 値)	3.3	9.4	66.3	
	6.6	6.3	33.0	
	9.9	5.7	25.0	
	13.2	5.0	20.4	
	16.5	3.8	8.1	
脱線維素血			5.5~8.0	4.5~6.3

(22~24°C, 24 時間放置)

表 5 血清中 MIK の回収率

MIK	生食水中濃度 (mcg/ml)	血清中濃度 (mcg/ml)	回収率 (%)
A	2.0	1.9	95.0
	1.0	0.94	94.3
	0.5	0.47	94.0
B	2.0	2.0	100.0
	1.0	0.98	98.9
	0.5	0.47	95.0

(25°C, 1 時間放置)

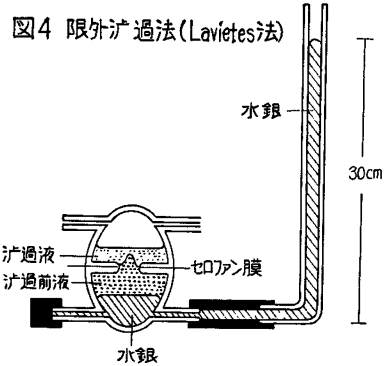
表 6 限外濾液中 MIK 濃度 (mcg/ml)

MIK	血清中濃度	濾液中濃度
A (2 mcg/ml)	1.9	2.0
B (2 mcg/ml)	2.0	2.0

(25°C, 24~36 時間放置)

5. MIK の Inactivation

MIK の体液内濃度が、このように不可解であるので、各種の体液と MIK とを混和したのち、24 時間にわたって室温で放置し、MIK の回収率を検討してみた (表 4)。MIK は血清その他の蛋白含有液によつて、かなり inactivate されるようである。梅沢教授らの検索結果によれば、血液とともに 37°C 24 時間 incubate された MIK の活性は減弱するけれども、短時間内では血液に



よる MIK の inactivation, または血球による吸着はほとんどおこらないということである。たしかに、私どもでも、25°C 1 時間、混和、放置された血清中 MIK の回収率 (表 5) をみなおしたところ、かなり多くの回収率がえられておる。そこで、あらためて血清中 MIK の限外濾過 (図 4) をこころみてみたところ、表 6 のごとき結果がえられた。したがつて、MIK は血清によつて inactivate されるけれども、それは可逆的であろうと、考えざるをえないのである。

(3) Mikamycin の内科的応用

鳥居 敏 雄

北海道大学第 2 内科

1) いとぐち

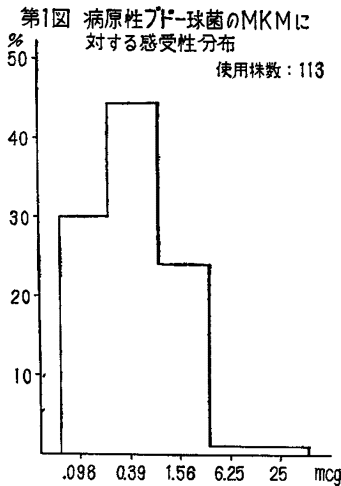
今回 Mikamycin (MKM と略称) を試用する機会を得たので、これを用いて試験管内抗菌力試験、吸収、排泄、体内分布等の薬理学的性質および内科的感染症に対する臨床的效果を検討した。使用した製剤はすべて鐘淵化学工業 KK 製のものである。

2) 病原性ブドウ球菌の MKM に対する感受性

検査に用いた病原性ブドウ球菌は北大病院の患者材料および医師鼻腔より分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌 113 株である。感受性検査法は栄研製 Heart infusion 寒天培地を用いる平板希釈法で、臨床用 MKM (A : B = 81 : 14.5) を 100 mcg/ml より 4 倍希釈系列で 0.098 mcg/ml まで含むものを用いた。

MKM に対する病原性ブドウ球菌の感受性分布は第 1 図に示すように 0.39 mcg/ml を中心とする幅の狭い分布で大部分が 1.56 mcg/ml 以下である。

病原性ブドウ球菌の各抗生剤に対する感受性分布は抗生剤濃度の対数に対してはほぼ正規分布をなすので、平均値、標準偏差をもつてこれをあらわすことができる。

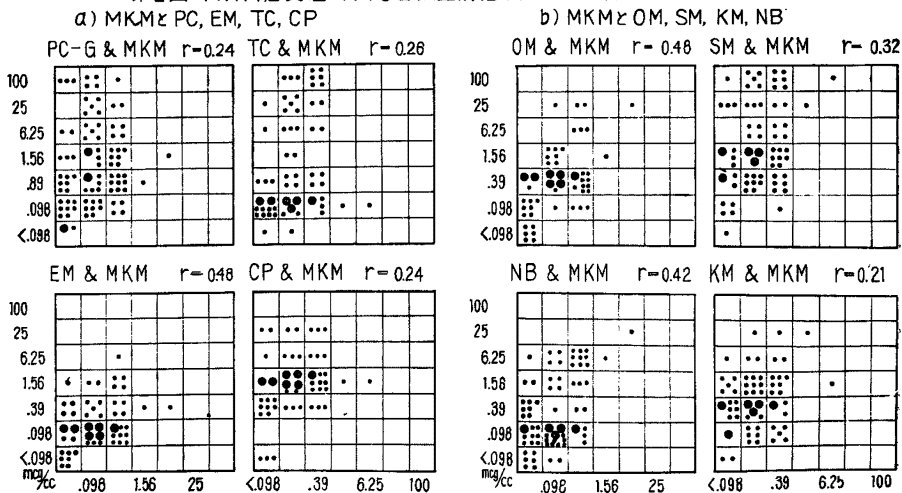


第1表に示したように MKM に対する平均感受性は 0.38 mcg/ml で最もすぐれ、EM の 0.53 mcg/ml がこれについている。また標準偏差の小さいことは菌株による感受性のばらつきが少ないこと、即ちブドウ球菌に対する試験管内抗菌力の一様性、即ち確実性が大きいことを意味するのである。この点に関して MKM は EM についてすぐれている。即ち現在我々があつかっている病原性ブドウ球菌に対する MKM の試験管内抗菌力は EM に匹敵するものと考えられる。

3) 他の抗生剤との交叉耐性

病原性ブドウ球菌について、他の抗生剤との間に交叉耐性があるか否かを検討した。前述の我々の得た菌株について、各抗生剤に対する感受性を前述の寒天平板稀釈法でしらべ、感受性の濃度対数について相関図をつくつたのが、第2図 (a, b) である。

第2図 MKM感受性に対する各抗生剤感受性の相関図表



第1表 病原性ブドウ球菌の各抗生剤に対する平均感受性および標準偏差

	average (mcg/cc)	σ
Pc-G	3.14	1.62
Pheneth.	0.80	1.14
Benzeth.	3.03	0.90
TC	1.47	1.66
CM	6.10	0.82
EM	0.53	0.62
OM	1.62	0.90
SM	8.60	1.36
KM	1.90	0.92
NB	0.91	1.20
MKM	0.38	0.81
Pc-G	3.24	1.71
Pc-V	2.46	1.62

第2図にしめしたように MKM は Pc, EM, TC, CP, OM, SM, KM, NB の何れに対しても交叉耐性をしめしていない。

4) 試験管内耐性獲得試験

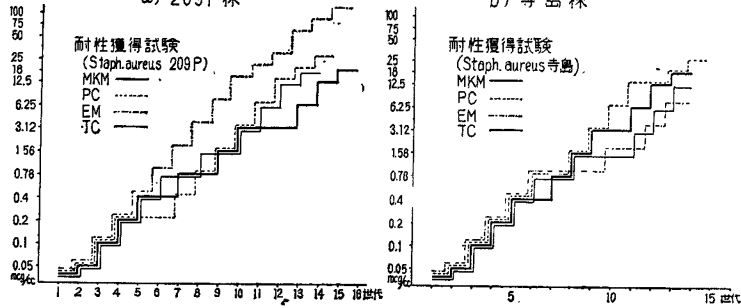
ブドウ球菌 209 P 株、寺島株の両者について、試験管内耐性獲得試験を行ない、Pc, EM, TC 等と耐性獲得の速度を比較した。第3図 (a, b) にみられるように何れに対しても段階的に耐性獲得が行なわれるが、上述の4者の間に特別な差異はみられなかつた。

5) 重層法による MKM の定量法, MKM A および B の単独定量法

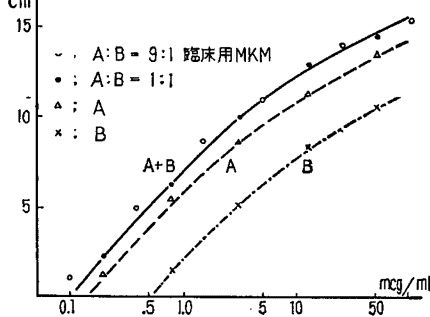
Pc 測定用の溶連菌重層法培地を用いた。

第4図は阻止帯濃度曲線である。梅沢等は溶連菌に対

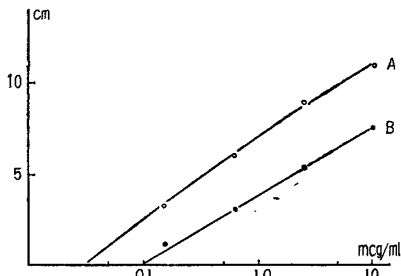
第3図 MKMの試験管内耐性獲得試験(PC,EM,TCとの比較)
a) 209P株 b) 寺島株



第4図 重層法によるMKMの阻止帯-濃度曲線



第5図 MKM A,B 単独定量法



NB. 1) A定量にはBを0.08 mcg/ml培地に加える
2) B定量にはAを0.02 mcg/ml培地に加える

しては、A、Bとも抗菌力に差がなかったといっているが、溶連菌を用いる重層法では第4図のようにAの方がBより抗菌力が4倍程大である。A単独では0.15 mcg/ml、B単独では0.6 mcg/mlまで阻止帯を生ずる。

A+Bでは明らかに相乗作用があり、臨床用に用いるA:B=9:1~8:1の製品では0.1 mcg/mlまで測定可能である。

この相乗作用を利用して、AおよびBの単独製品について、更に低い濃度をも測定することができる。即ちAを測定するためには重層法用培地にBを0.08 mcg/mlになるように加えるとAを0.02~0.04 mcg/mlまで測定可能になる。またBを測定するためには培地にAを0.02 mcg/mlになるように加えると、Bを0.05~0.1

第2表 臨床用MKM 経口投与後の血中濃度(犬)

	1	2	3	4	
A	<0.7	<0.7	<0.7	<0.7	ca 30 mg/kg
B	<0.07	<0.07	—	<0.07	ca 60 mg/kg
C	0.27	0.25	—	0.17	"
D	0.17	0.076	—	<0.03	"
B, C, D 平均	<0.17	<0.13	—	<0.09	"

血中濃度はA、B複合未濃度として計算してある。
単位: mcg/ml

第3表 臨床用MKM 投与後の吸収・排泄(人)
血中濃度

	投与量	2	4	6 hr
M. S.	250 mg	<0.1	<0.1	<0.1
H. K.	500	0.22	0.3	0.3

尿中累積排泄量

	投与量	2	4	6 hr	回収率
M. S.	250 mg	0.43	0.63	0.7	0.26%
H. K.	500	1.3	4.4	6.3	1.26%

mcg/mlまで測定しうる(第5図)。

6) 血中濃度および臓器内濃度

MKMはA、Bの相乗作用によつてすぐれた試験管内抗菌力を有するが、その最大の欠点は経口投与によつても筋注によつても血中濃度を充分に高めることができないことである。大越等の発表では犬に臨床用MKMの200 mg/kg(これは臨床的使用可能の量の20倍程度)の経口投与でAが0.3~0.6 mcg/mlで、Bが0.2 mcg/ml以下となつている。我々の実験では次の第2表のように犬に30~60 mg/mlを投与した場合には測定不能か、時には0.25~0.076 mcg/mlまでの測定限界すれすれの血中濃度をしめし、2時間以後には証明できない場合が多い。ただしこの血中濃度はAおよびBが投与した臨床用MKMに含まれるA:Bの比率と同じ比率で吸収され

血中に出現したと仮定したときの血中濃度で、半定量的なものである。真の血中濃度は梅沢等の行なつたように A, B の分割定量法を行なうべきであると考ええる。

第3表のように人で試験した場合には1回250mg投与(5mg/kg)では測定不能、1回500mg投与(10mg/kg)でようやく2~6時間で0.2~0.3mcg/ml程度である。

尿中MKM回収率は0.26~1.26%であつた。

この血中濃度では前述のブドウ球菌感受性分布からみると全体の50%以下が発育を抑制されるのみである。

次にラッテに100mg/kgを経口投与して臓器内分布をみると第4表ようになる。この濃度も前述のように製剤のA:B混合比で吸収されたと仮定した場合の濃度である。

第4表にしめすように肝>腎>血漿の順になり、肺=筋肉=脾に証明され、脳にはほとんど証明されない。

第4表 Mikamycin (crude powder) 100 mg/kg P.O. 投与後の Rats 臓器内濃度 (4匹の平均) 単位: mcg/cc

	1	2	4	6 hr
Blood (Plasma)	2.38	0.13	0.13	0.05
Brain	<0.13	<0.14	<0.14	<0.16
Liver	11.93	3.03	4.21	0.88
Kidney	4.35	0.68	0.48	0.27
Lung	1.60	0.30	0.73	0.21
Muscle	1.17	0.51	0.40	0.27
Spleen	1.03	0.46	1.35	0.21

第5表 MKM A, B 単独投与時の血漿濃度及び尿中累積排泄量 (平均値)

犬の血漿濃度 (mcg/cc) 2例 cross over

	1/2	1	2	4 hr
A	<0.01	<0.02	<0.02	<0.015
B	2.8	13.0	20.5	2.2

投与量 50 mg/kg

人の血漿濃度 (mcg/cc) 4例 cross over

	1	2	4	6	8 hr
A	<0.04	<0.01	<0.01	<0.01	
B		<1.0	3.3	2.1	1.4

人の尿中累積排泄量 (mg) 4例 cross over

	2	4	6	8 hr	回収率
A	0.1	1.0	1.6		0.3%
B	1.4	13.1	31.7	45.7	7.5%

投与量 10 mg/kg

次に臓器によるMKMの不活性化をみるため、筋肉、肺、肝、腎のスライスとMKMを37°Cに作用させた場合の力価の低下をしらべた。

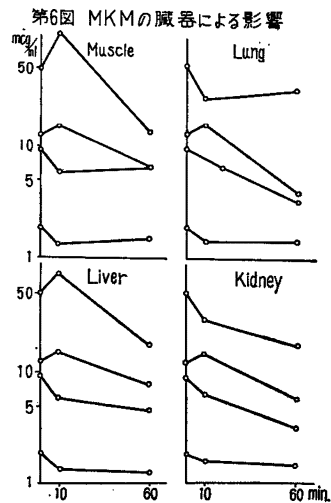
CMの場合にみられたような臓器に特異的な強い不活性化作用はみられなかつたが、第6図にみられるように全体として明らかな不活性化作用がみられた。

7) MKM A および B の腸管による吸収の比較

MKM-A, Bの何れが吸収がよいかを検討するために、AおよびBの単独製剤を用いて吸収試験を行なつた。なお血中および尿中のAおよびBの濃度を測定するためには5)に記したように相乗作用を利用した敏感な方法をとつた。即ちAの測定にはB含有培地を、Bの測定にはA含有培地を用いると、Aは0.02~0.04mcg/ml、Bは0.05~0.1mcg/mlまで測定できる。

第5表にあるように、犬に50mg/kgを経口投与を行なうとMKM-Aは測定限界附近の0.02mcg/mlしか血中に現れないが、MKM-Bは比較的良好に吸収され2時間で20mcg/ml附近まで達する。人の実験でも10mg/kgの経口投与で(1回量500mg投与)Aは血中にきわめて僅かかまたは証明されない場合もあるが、Bは4時間が最高で平均3mcg/mlまで達する。人の尿中回収率ではAが6時間迄で0.3%、Bが8時間迄で7.5%、その差は約20倍程度であつた。

梅沢等の家兎の実験ではAを150mg/kg筋注すると血中濃度は最高0.1mcg/mlで1時間後には証明されなくなり、Bを100mg/kg筋注すると最高0.7mcg/mlまで達して6時間後に証明できなくなるという。このように略同量筋注の場合でもAの血中濃度は低く、早く消退してしまうということは体内の処理が両者で異なり、Aは体液中に高濃度に持続的に分布し難い性質をもっているようである。大越の犬における臨床用MKMの経



口投与および筋注による A, B の分割定量では、臨床用 MKM の A : B が 78.3 : 7.9 になっているので、血中濃度は A > B の傾向をしめすものと考えられるが、尿中回収率からみると A は B より劣っている。

我々の実験成績をも合わせ考えると、A は経口投与による吸収率がわるく、また体内における処理不活性化がすみやかに行なわれるため A の体内分布は充分でない。従つて現在のままの臨床用 MKM では A, B ともに体液中の濃度が充分でなく、殊に A の濃度がきわめて低いので A : B の濃度比率が相乗作用を発揮するまでの範囲にまで達しないので、充分な抗菌力を体内において得ることができない。我々の結果から考えると B を 5~10 mg/kg に対して、A をこれの数 10 倍以上投与しなければならぬことになる。これは実際上不可能なので、将来の問題としては MKM の吸収をたかめるための添加剤の研究および MKM-A の誘導体で吸収能率がよくて、化学的に安定な製剤が出現することが大いに望まれる。

8) 臨床効果

内科的疾患合計 21 例に MKM を使用した。その内

訳は呼吸器感染症 15 例、泌尿器感染症 3 例、その他 3 例になつており、第 6 表にこれをしめた。

使用量は 1 日 1g を 4 回に分服させ、4~15 日間使用した。細菌学的には多くはブドウ球菌感染症で、その他肺炎双球菌による感染症および肺結核における混合感染症も含まれている。

治療効果は症例の撰択によつて大いに影響されるということに問題があるが、全体としてみると MKM には所謂 dramatic に効いたという例は殆んどなかつた。軽症の感染症に対して MKM 単独投与で臨床的にも細菌学的にも明らかに有効であつたが、稍重症の例には効果が限られ、Sulfa 剤、抗生剤との併用を必要とした。

第 6 表にかかげた 21 症例中 MKM 単独投与で治療したものが 10 例で、そのうち著効 3 例、有効 3 例、臨床症状に稍改善がみとめられたもの 4 例であつた。その他の症例はサルファ剤、抗生剤、ステロイドを併用しており、そのうち著効 1 例、有効 3 例、稍有効 4 例、無効 3 例であつた。

次に明らかに MKM 投与により効果をしめた症例についてのべる。

第 6 表 Mikamycin の臨床効果

分類	症 例	性	年 令	病 名	使 用 量 (g)				効 果	併 用 剤
					併用	1日量	総量	日数		
呼 吸 器 系	M. H.	♀	39	気 管 支 肺 炎	単 独 投 与	1	11	11	±	
	O. R.	♂	20	"		1	16	16	+	
	O. S.	♂	36	慢 性 気 管 支 炎		1	12	12	±	
	O. T.	♂	54	肺 化 膿 症		1	7	7	±	
	M. S.	♂	45	肺 結 核 兼 肺 化 膿 症		1	13	13	+	
	F. T.	♀	23	化 膿 性 扁 桃 腺 炎		1	6	6	+	
	H. T.	♂	16	"		1	3	3	++	
	A. I.	♂	53	急 性 肺 炎		1	8	8	++	
器 系	A. T.	♀	15	気 管 支 肺 炎	併 用	1	10	10	+	Sulfa 剤
	S. T.	♀	31	"		1	13	13	++	"
	S. I.	♂	40	"		1	15	15	+	"
	S. C.	♂	61	肺 化 膿 症		1	15	15	-	Steroid
	S. H.	♀	61	気 管 支 拡 張 症		1	5	5	±	Sulfa 剤
	N. T.	♀	42	肺 結 核 兼 肺 化 膿 症		1	7	7	±	{SM, PC, IHMS}
	M. F.	♀	42	空 洞 内 混 合 感 染		1	29	28	+	{Sulfa 剤 Sulfa 剤
泌 尿 器 系	O. S.	♀	23	急 性 膀 胱 炎		1	5	5	±	
	I. K.	♀	36	急 性 腎 盂 炎		1	4	4	++	
	M. H.	♀	41	腎 盂 炎		1	14	14	±	SM
消 化 器 系	K. Y.	♀	20	胆 嚢 炎, 脾 臓 炎		1	7	7	±	PC, SM
皮 膚 系	K. H.	♀	54	膿 皮 症		1	11	13	-	Steroid
2 次 感 染	S. M.	♀	59	急 性 白 血 病 局 直 腸 周 圍 膿 瘍		1	16.5	10	-	SM, KM, CM PC

第1例：45才♂，肺結核兼肺化膿症。MKM 単独1日量1gを13日間内服せしめた。38°C 台の発熱は投与後3日目に下熱し，白血球数16,000が5日後に5,600になり，咳嗽，喀痰も減少した。胸部X線写真における右下肺野の陰影は10日後に明らかに吸収された。

第2例：53才♂，大葉性肺炎。MKM 単独1日量1gを8日間投与した。38°C 台の発熱は3日後下熱，咳嗽，喀痰も減少した。1週後白血球数は8,100より5,800になり，赤沈1時間値98mmが30mmになった。

喀痰中グラム陽性菌も陰性となり，胸部X線写真で左下肺野の広範な陰影も消退した。

第3例：20才♂，気管枝肺炎，1日1g，16日間のMKM 投与で，咳嗽，喀痰消失し，白血球数10,500が9,500となり，喀痰中のグラム陽性菌も消失，X線上下肺野の陰影も消失した。

第4例：42才♀，肺結核兼肺化膿症。Mycillin で症状が好転しないため，MKM 1g 5日間，次に0.5gを5日間投与した。MKM 投与の翌日麻疹様発疹と発熱を来たしたので，投与量を半減して継続したところ，喀痰減少，体温も次第に下降した。喀痰中のグラム陽性菌に対してはあまり影響を与えなかつた。

第5例：42才♀，空洞性肺結核，気管枝拡張症の混合感染。Sulfa 剤だけでは，臨床症状の改善がみられず，MKM 1日量1gを約1ヵ月間併用したところ，一般症状が改善され，喀痰量も10~30ccより3~5ccとなり，喀痰中のブドウ球菌，肺炎双球菌も減少した。

副作用として，全体として胃腸症状が4例（悪心嘔吐2例，これに胃痛，食思不振が加わつたもの1例，下痢1例），発疹を来たしたもの1例があり，副作用出現率は24%であった。

また重篤な副作用を来たした症例は1例もなかつた。

9) 総括および結論

MKM はブドウ球菌に対して現在臨床的に使用されている抗生剤の中で最も強い試験管内抗菌力をしめし，他の抗生剤に対して交叉耐性をしめさないから薬剤耐性ブドウ球菌感染症の治療に対して有望な抗生剤と考えられる。しかし経口投与による吸収が悪く，殊に MKM-A の吸収が極めて低いため，実用的な投与量で体液中の抗菌力を十分に高め，殊に A, B の相乗作用という有利な性質を生かすことができない。ブドウ球菌による皮膚感染症に対する MKM の局所療法はすぐれていると報告されているが，内科的感染症に対する経口的療法の効果は必ずしも満足すべき結果が得られなかつた。MKM と他の抗生剤，サルファ剤との併用療法は現在の段階でも臨床的に充分意義があると思うが，MKM の吸収能率をよくするための添加剤の考案，新しい MKM-A 誘導体を合成することにより経口的吸収能率を上げ，生体内での A, B の相乗作用を発揮できるようになることを望んでいる。

参考文献

- 1) ARAI, M., *et al.*, Studies on mikamycin (I). J. Antibiotics, Ser. A, 11: 14, 1958
- 2) ARAI, M., *et al.*, Studies on mikamycin (II). J. Antibiotics, Ser. A, 11: 21, 1958
- 3) TANAKA, N., *et al.*, Biological studies on mikamycin. J. Antibiotics, Ser. A, 11: 127, 1958
- 4) TANAKA, N., *et al.*, Biological studies on mikamycin (II). J. Antibiotics, Ser. A, 12: 290, 1959.
- 5) OKOSHI, S., *et al.*, Pharmacological studies of mikamycin on dogs. J. Antibiotics, Ser. A, 13: 137, 1960
- 6) Mikamycin 軟膏の皮膚疾患に対する臨床試験，鐘淵化学工業 KK，昭 35