

各種細菌に対する Cathomycin の抗菌性

善養寺 浩・大久保暢夫・堀 幹郎

鶴田康子・柴田 実

都立衛生研究所細菌部

(昭和 43 年 5 月 24 日受付)

緒 言

Merck 研究所の WALLICK らによつて開発された Novobiocin は主としてグラム陽性球菌, 特に耐性ブドウ球菌感染症に著効を示すばかりでなく, 従来から難治とされている変形菌感染症にもしばしば有効であることが報告されている。

今回 Novobiocin 製剤である Cathomycin のグラム陰性桿菌感染症治療への適応を主体とした研究の一環として種々の菌に対する抗菌作用を検討したので, その概要を報告する。

実験材料・方法

供試薬剤: Cathomycin および Erythromycin。これらの薬剤は重量単位で供試した。

供試菌株: 当研究所保存の下記の比較的新鮮分離株を供試した。

ただし *Vibrio* El-Tor は東京検疫所長 尾博士より分与されたものである。

1. *Salmonella* 100 株(チフス菌 20 株を含む)
2. *Shigella* 100 株
3. *Escherichia coli* 49 株
4. *Proteus mirabilis* 50 株
5. *Vibrio parahaemolyticus* 100 株
6. *Vibrio* El-Tor 89 株
7. *Staphylococcus aureus* 100 株
8. *Diplococcus pneumoniae* 9 株
9. *Streptococcus pyogenes* 100 株
10. *Corynebacterium diphtheriae* 42 株
11. *Clostridium welchii* 48 株
12. *Neisseria gonorrhoeae* 7 株

これらの菌株は常時半流動肉水高層寒天, クックドミート培地, 凝固卵培地等に接種保存してあり, 供試する際には普通寒天平板, BTB ティーボール寒天, 血液寒天, 血液加 GC 培地等にそれぞれ分離し集落選別の後, 各菌に応じてペプトン水, 3% 食塩加ペプトン水, トリプトソイブイオン等に前培養し, その 1 白金耳量を供試した。なおリン菌では血液加 GC 培地上の集落 1 白金耳量を 2 ml のトリプトソイブイオンに浮遊させ, 直ちにその 1 白金耳量を直接感受性測定用培地に接種した。

感受性測定用培地: 下記の種々の培地を菌種に応じて使用した。

- i) ハートインフュージョン寒天 (HI) 日水
- ii) 5% ウマ血液加 HI
- iii) 1% ブドウ糖加 HI
- iv) 3% 食塩加 HI
- v) 0.2% Teepol 加 HI
- vi) 20% ウマ血液加 GC 培地

これらの培地に腸内細菌研究班法に準じて前述の薬剤を 100 mcg/ml より重量単位で添加し, 以下倍数希釈した。

培養および判定: 上述の感受性測定用培地にそれぞれの菌株の菌液を 1 白金耳量接種し, 37°C 24 時間後の最低発育阻止濃度 (MIC) を感受性として記載した。なおリン菌では 37°C, 24 時間ローソク培養法を, ウェルシ菌では嫌気瓶による培養法をおこなつた。

実験成績

1. グラム陰性桿菌

グラム陰性桿菌群に対する抗菌作用は表 1 のとおりである。

チフス菌 20 株を含めてのサルモネラでは全菌株が Erythromycin 同様の 100 mcg/ml 以上の MIC を示し, 赤痢菌では 12.5 mcg/ml 以上でサルモネラに比較すれば耐性値がやや低くみられた。

しかし Erythromycin に比較すれば全般的にその抗菌力は低かつた。

大腸菌に対しては Cathomycin は全菌株が 100 mcg/ml 以上の MIC を示し, Erythromycin よりも劣る成績が得られた。

いつぼう, *Proteus mirabilis* では Erythromycin が全菌株 100 mcg/ml 以上の耐性値を示すのに対して Cathomycin では 6.25~100 mcg/ml とその感受性に幅がみられるが明らかに Erythromycin よりよい結果が得られている。

同様に *Vibrio* El-Tor には 3.12~25 mcg/ml, *Vibrio parahaemolyticus* では 3.12~50 mcg/ml で, *Vibrio* 属に対しては Erythromycin より明らかに高い感受性値を示した。

表 1 グラム陰性桿菌

Salmonella

100 株

濃度 mcg/ ml										
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20
薬剤										
Catho- mycin	100									
Erythro- mycin	100									

培地: Heart infusion agar

Shigella

100 株

Catho- mycin	94	5	1							
Erythro- mycin	82	15	2	1						

培地: Heart infusion agar

Escherichia coli

49 株

Catho- mycin	49									
Erythro- mycin	31	18								

培地: Heart infusion agar

Proteus mirabilis

50 株

Catho- mycin	4	14	18	12	2					
Erythro- mycin	50									

培地: 0.2% Teepol 加 Heart infusion agar

Vibrio El-Tor

89 株

Catho- mycin		4	44	35	6					
Erythro- mycin		61	28							

培地: Heart infusion agar

Vibrio parahaemolyticus

100 株

Catho- mycin		2	14	47	37					
Erythro- mycin	1	3	15	70	10	1				

培地: 3% NaCl 加 Heart infusion agar

2. グラム陰性球菌

グラム陰性球菌として供試したリン菌に対する MIC は表 2 のとおりで, Cathomycin は Erythromycin に近い抗菌作用を示した。

3. グラム陽性球菌

グラム陽性球菌に対する Cathomycin の抗菌作用を表

表 2 グラム陰性双球菌

Neisseria gonorrhoeae

7 株

濃度 mcg/ ml										
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20
薬剤										
Catho- mycin				2	1	2		2		
Erythro- mycin					1	1			1	4

培地: 20% 馬血液加 GC agar

表 3 グラム陽性球菌

Staphylococcus aureus

100 株

濃度 mcg/ ml										
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.20
薬剤										
Catho- mycin		3	2			1	3	4	48	39
Erythro- mycin								51	49	

培地: Heart infusion agar

Diplococcus pneumoniae

9 株

Catho- mycin	8								1	
Erythro- mycin					8		1			

培地: 5% 馬血液加 Trypto soy agar

Streptococcus pyogenes

100 株

Catho- mycin	10	20	28	10	11	9	12			
Erythro- mycin		4	1			2	7	13	13	60

培地: Trypto soy agar

3 に示した。

Staphylococcus aureus には Erythromycin より高い感受性を示すものが多くみられたが, いっぽう 25~50 mcg/ml の低い感受性を示すものが 5 株認められた。

Diplococcus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes* では Erythromycin より劣る成績が得られた。

4. グラム陽性桿菌

グラム陽性桿菌に対する Cathomycin の抗菌力を表 4 に示した。

Clostridium welchii では中等度~高度耐性を示し, Erythromycin よりその抗菌力は劣つたが, *Corynebacterium diphtheriae* に対しては全菌株が 0.39 mcg/ml 以下のきわめて高い感受性を示し, Erythromycin に比較して明らかにその抗菌力がすぐれていることが認めら

表 4 グラム陽性桿菌
Clostridium welchii 48 株

濃度 mcg/ ml	濃度									
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.125	1.5625	0.78125	0.390625	0.20
薬剤										
Catho- mycin	5	225	11	5						
Erythro- mycin	1		2	20	23	2				
培地: 1% Glucose 加 Heart infusion agar										
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> 42 株										
Catho- mycin									9	33
Erythro- mycin			3	1		1		5	32	
濃度: 5% 馬血液加 Trypto soy agar										

れた。

総 括

Novobiocin 製剤の Cathomycin の抗菌作用を Erythromycin のそれと比較した。

グラム陰性腸内細菌群のうちサルモネラ、大腸菌群にはほとんど抗菌作用を示さなかつたが、*Vibrio* 属や *Proteus* に対しては Erythromycin よりも高い感受性が得られ、また赤痢菌には Erythromycin に近似の感受性が認められた。

赤痢の治療にマクロライド系抗生物質の応用が開拓されている現在、マクロライド系抗生物質に類似した抗菌作用を示すといわれる Cathomycin の抗菌性を特に検討したのであるが、Erythromycin に近い抗菌作用がみ

られ、他の諸要件が Erythromycin と同等ないしはよりすぐれたものであるならば、耐性赤痢菌感染症の治療に用いられる可能性が十分に存在するところであろう。

また従来から種々の化学療法剤に対して自然耐性で難治性とされている変形菌群に対して、中等度ではあるが明らかに抗菌作用を示し、使用方法の如何によつては臨床効果が期待できるように思われた。

また同様に *Vibrio* 属にも感受性ないしは中等度の耐性を示し、この菌属の感染症にもかなり有効であることが示唆された。

グラム陰性双球菌であるリン菌には Erythromycin とほぼ同等の抗菌作用を示し治療効果が十分に期待される。

いつぼう、グラム陽性球菌群には、*Staphylococcus aureus* に数株の中等度耐性菌の存在が認められたが全般的にはよい抗菌性を示した。しかし *Diplococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes* には Erythromycin より劣る成績が得られ、これらの菌による疾患の治療には限界があるように思われた。

グラム陽性桿菌では *Clostridium welchii* には Erythromycin より抗菌力は劣るが、*Corynebacterium diphtheriae* にはきめて高い感受性が得られ、この種の感染症に対する有効性が明らかにされた。

耐性ブドウ球菌性疾患に対して開発された Cathomycin も上述のようにある種のグラム陰性菌群に対して明らかな抗菌作用を示すので、今日のようにグラム陰性桿菌感染症に対する化学療法に種々の問題が提起されている現在、この薬剤の試用も検討されることが必要であろう。

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CATHOMYCIN

HIROSHI ZEN-YOJI, NOBUO OHKUBO, MIKIO HORI, YASUKO TSURUTA
and MINORU SHIBATA

Department of Bacteriology, Tokyo-to Laboratories for Medical
Sciences, Tokyo, Japan

(Received May 24, 1968)

An *in vitro* antibacterial activity of Cathomycin, a preparation of novobiocin, had been compared with that of erythromycin.

Almost no antibacterial activity of the antibiotics was observed on *Salmonella* and *Escherichia coli*, whereas the activity on *Vibrio* and *Proteus* were higher than that of erythromycin, and that on *Shigella* was the same degree as that of erythromycin.

Recently, since macrolide antibiotics might have been applied for the treatment of dysentery cases, we investigated the *in vitro* antibacterial activity of Cathomycin on *Shigella*. The results indicated

that Cathomycin had exhibited an antibacterial activity near to that of erythromycin on *Shigella*. Hence, the antibiotics was possibly applied to the treatment of the infection due to *Shigella* resistant to antibiotics.

Although Cathomycin had shown moderate degree of antibacterial activity on *Proteus*, which have had natural resitancy to various chemotherapeutics, its therapeutical effects on *Proteus* infections might be expected according to usage, because it was more sensitive than erythromycin on *Proteus mirabilis*.

Because Cathomycin also had demonstrated clearly higher activity than that of erythromycin on *Vibrio* El-Tor and *V. parahaemolyticus*, it would be suggested that the antibiotic might be fairly effective in the treatment of infection ascribed to these Vibrios.

On the other hand, Cathomycin showed an almost similar antibacterial activity to that of erythromycin on *Neisseria gonorrhoeae* and *Staphylococcus aureus*, and exhibited the activity enough to inhibit their growth. As for the antibacterial effects on *Diplococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*, however, Cathomycin was inferior to erythromycin. Besides, no antibacterial activity of Cathomycin was found on *Clostridium perfringens*, but the activity was significantly effective on *Corynebacterium diphtheriae*.