

Josamycin に関する細菌学的研究

中沢昭三, 石山正光, 大槻雅子

垣田敬治, 木村圭子

京都薬科大学 微生物学教室

はじめに

Josamycin (JM) は 1967 年微生物化学研究所の梅沢博士と山之内製薬中央研究所の大藺卓博士らの協同研究により開発された新しい国産の抗生物質であり, 高知県長岡郡本山で採取された土壌から始めて分離された *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* の培養液より生産される無色針状の結晶として単離される。融点 130~133°C であり, 分子式 $C_{40}H_{69}O_{14}$ (暫定的), 分子量 800~865, 酸に対して安定なマクロライド系抗生物質である。

マウス急性毒性 (LD_{50}) は低く, 塩酸塩では静脈内投与で 188 mg/kg, 皮下投与で 786 mg/kg, 酒石酸塩では静脈内投与で 304 mg/kg, 経口投与で 3,000~4,000 mg/kg, 塩基の状態では腹腔内投与で 2,000 mg/kg 以上, 経口投与で 7,000 mg/kg 以上である。

今回私どもは, 本物質の細菌学的研究を行ない, 2, 3 の成績が得られたので報告する。

抗菌スペクトラム

研究室保存の諸種病原菌標準株に対する JM の抗菌力 (MIC mcg/ml) を日本化学療法学会感受性測定法に従って実施した。なおレンサ球菌, 肺炎球菌, ジフテリア菌については 10% 血液を加え, リン菌, ズイ膜炎菌については GC 培地を, また特殊な例として, 嫌気性菌群の破傷風菌, ボツリヌス菌, ウエルチー菌については, チオグリコール酸塩培地を用いた液体希釈法により測定した。

その成績は, 第 1 表に示されるごとくである。すなわち, JM は *in vitro* でグラム陽性菌に対して抗菌力を示すが, グラム陰性菌に対しては抗菌力の強さは低い。

マクロライド系抗生物質間の交叉耐性患者より分離された病原ブドウ球菌のマクロライド系耐性 23 株について Erythromycin (EM), Leucomycin (LM), Oleandomycin (OM), Spiramycin (SPM), Josamycin (JM) の各々に対する感受性を Heart Infusion Agar 培地を用いて, 常法の寒天平板希釈法により, 交叉耐性の測定結果は, 第 2 表, 第 1 図に示すごとくで 23 株中 17 株は EM, LM, OM, SPM, および JM 5 剤いずれにも完全に交叉することが認められたが残りの 6 株は, EM

第 1 表 抗菌スペクトラム (mcg/ml)

菌 種	Josamycin
<i>Staph. aureus</i> 209-P	0.78
" " SMITH	1.56
" " NEWMAN	1.56
<i>Staph. albus</i>	1.56
<i>Staph. citreus</i>	0.39
<i>Sarcina lutea</i>	0.10
<i>Strept. hemolyticus</i>	0.39
<i>Strept. viridans</i>	3.12
<i>Strept. faecalis</i>	3.12
<i>Diplococcus pneumoniae</i> III	0.20
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	0.39
<i>B. anthracis</i>	0.39
<i>Clostridium tetani</i>	6.25
<i>Cl. welchii</i>	3.12
<i>Cl. botulinum</i>	0.78
<i>M. tuberculosis</i> 607	3.12
<i>Serratia marcescens</i>	>100
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	3.12
<i>N. meningitidis</i>	12.5
<i>Proteus vulgaris</i>	>100
<i>Pseud. aeruginosa</i> No. 12	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100
<i>Escherichia coli</i> 医科研	>100
" " NIH	100
<i>Aerobacter aerogenes</i>	>100
<i>Salmonella typhosa</i> T-287	>100
<i>Sal. enteritidis</i>	>100
<i>Shigella dysenteriae</i>	100
<i>Sh. flexneri</i> -2a	>100
<i>Sh. boydii</i>	100
<i>Sh. sonnei</i>	>100

単独ないし EM と OM に耐性を示したが LM, SPM, JM には交叉を示さなかつた。

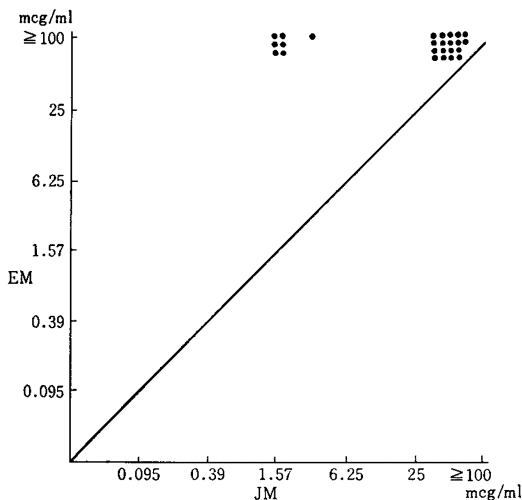
抗菌作用におよぼす諸因子の影響

試験菌 *Staphylococcus aureus* 209-P 株を用いた肉汁ブイヨンによる液体希釈法において, 最小発育阻止濃

第2表 マクロライド系抗生物質間の交叉耐性

No.	EM	LM	OM	SPM	JM	No.	EM	LM	OM	SPM	JM
65	>100	>100	>100	>100	>100	78	100	100	100	100	100
67	>100	100	100	100	100	80	100	3.12	3.12	1.56	1.56
68	100	100	100	100	100	81	100	100	100	100	100
69	100	100	100	100	100	82	100	100	100	100	100
70	100	100	100	100	100	84	100	1.56	0.78	6.25	1.56
71	100	100	100	100	100	85	100	1.56	0.78	3.12	1.56
72	100	1.56	1.56	3.12	1.56	86	100	100	100	100	100
73	100	100	100	100	100	87	100	100	100	100	100
74	100	100	100	100	100	88	100	100	100	100	100
75	100	0.78	100	3.12	1.56	90	100	0.78	100	1.56	100
76	100	1.56	3.12	3.12	3.12	91	100	100	100	100	100
77	100	100	100	100	100						

第1図 EM - JM 間の交叉耐性



度 (MIC) が培地中の人血清蛋白, あるいは pH, 接種菌量によつてどのように影響を受けるかを検討した。

その成績は第3表に示されているごとく, アルカリ側での抗菌力の増強が認められた。しかし人血清蛋白と接種菌量の影響はあまり受けないことが認められた。

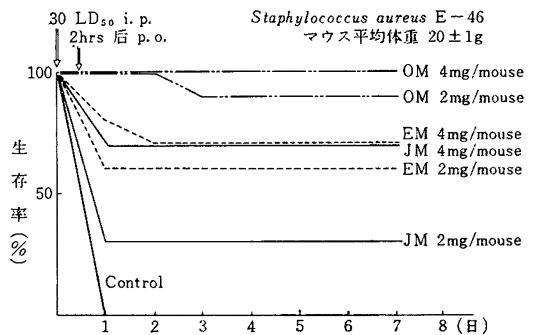
マウス実験的感染症に対する治療効果

マウス実験的感染症に対する JM の治療効果を既知2, 3の薬剤と比較検討した。

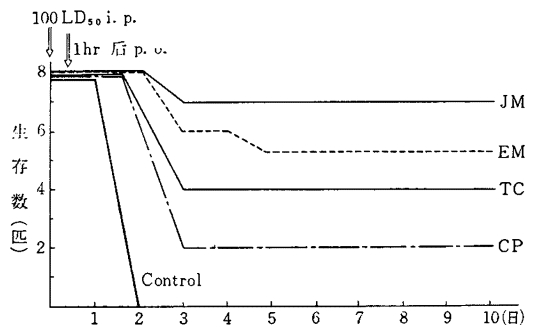
感染菌としては, ブドウ球菌, 肺炎球菌の2菌種で, それぞれ薬剤は経口投与し, その延命効果を観察した。

まず, マウス実験的ブドウ球菌感染症に対する治療実験であるが, 体重 20±1g の純系マウス1群10匹に *Staphylococcus aureus* E-46 株 30 LD₅₀ の菌液を腹腔内に接種し, 2時間後に, OM, EM, JM, 各々 4mg/mouse, 2mg/mouse. を経口投与し, 無処置群と比較した。その成績は第2図のごとく JM 4mg/mouse. の

第2図 マウス実験的ブドウ球菌感染症に対する治療効果



第3図 マウス実験的肺炎球菌感染症に対する効果



効果は EM とほぼ同程度であつたが 2mg/mouse 投与の場合には EM の方が優れていた。なお, この場合 OM の成績が最も良かった。

次に肺炎球菌感染症に対する治療効果であるが, 体重 20±1g 純系マウス1群8匹の各々に, *Diplococcus pneumoniae* III 株を 100 LD₅₀ 腹腔内に感染させ, 2

第3表 Josamycin の抗菌力におよぼす諸因子の影響 (*Staph. aureus* 209-P 株使用)

	mcg/ml	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	0.19	0.09	0.04	0.02	cont
pH	5	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	6	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	7	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	8	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
血清	0%	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	10	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	25	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	50	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
接種 菌量	6×10^7	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	6×10^6	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	6×10^5	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	6×10^4	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	6×10^3	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

時間後に JM, EM, TC, CP 各々 2 mg/mouse 1 回経口投与し、無処置の対照群と、それらの延命効果を比較した。その成績は、第3図のごとくで、この場合、JM は最も優れた治療効果を示している。

ま と め

国産の新しいマクロライド系抗生物質 Josamycin について細菌学的研究を行なった結果、試験管内抗菌力ならびに抗菌スペクトラムについては、既知マクロライド系抗生物質 EM, LM, OM, SPM などとほぼ同程度の成績が得られ、またこれらのマクロライド系抗生物質間の交叉耐性については LM や SPM と同一態度で耐性菌と交叉する菌株と交叉しない菌株が認められた。抗菌力におよぼす諸因子の影響では、培地のアルカリ性側で抗菌力の増強が認められる。マウス実験のブドウ球菌感染症の治療効果については、EM に近い効果を示し、マウス実験的肺炎球菌感染症の治療効果については、

EM や TC, CP より優れた治療効果が得られた。

参 考 文 献

- 1) OSONO, T.; Y. OKA, S. WATANABE, Y. NUMAZAKI, K. MORIYAMA, H. ISHIDA, K. SUZAKI, Y. OKAMI & H. UMEZAWA: A new antibiotic, josamycin. I. Isolation and physicochemical characteristics. The Journal of Antibiotics, Series A XX-3. 20: 174~180, May 1967
- 2) NITTA, K.; K. YANO, F. MIYAMOTO, Y. HASEGAWA, T. SATO, N. KAMOTO & S. MATSUMOTO: A new antibiotic, josamycin. II. Biological studies. The Journal of Antibiotics, Series A XX-3. 20: 181~187, May 1967
- 3) 大園 卓, 矢野邦一郎: マウス皮下感染を利用する抗菌性物質のスクリーニング。モダンメディア 13号, 4巻: 121~126, 昭42年

BACTERIOLOGICAL STUDY ON JOSAMYCIN

SHOZO NAKAZAWA, MASAMITSU ISHIYAMA
MASAKO OTSUKI, KEIJI KAKITA & KEIKO KIMURA
Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

The bacteriological study was conducted by the authors using josamycin, a new antibiotic which was developed in Japan as a member of the macrolide family. The result showed that josamycin could be fairly compared with other known members of the macrolide family such as erythromycin, leucomycin, oleandomycin and spiramycin, in terms of antibacterial activity as well as antibacterial spectrum. Cross resistance involving josamycin and these macrolide antibiotics was proved in this study. Some strains of erythromycin-resistant organisms were found resistant to josamycin but not the other strains of them. Here was demonstrated the same pattern observed in cross resistance between erythromycin and leucomycin or spiramycin. By the study on various possible factors that could exert influence on antibacterial activity of josamycin, it was shown the drug was more potent at the alkaline side of culture medium pH. In infections induced by *staphylococci* in mice, josamycin was found almost equal to erythromycin in its therapeutic efficiency. In infections with *streptococci* in mice, it was found to show better therapeutic effect than erythromycin, tetracycline or chloramphenicol.