

## 抗微生物剤の生体内動態にかんする研究

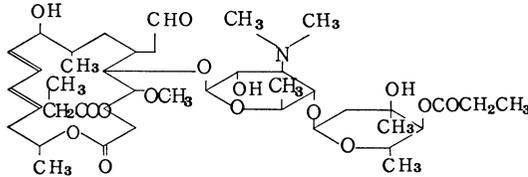
—SF-837 (ミデカマイシン) について—

深谷一太・中村昭司・北本 治  
東大医科研内科

## まえがき

SF-837 物質は明治製菓中央研究所で研究開発されたマクロライド系の新抗生物質で、尾道市の土壌から分離された *Streptomyces mycarofaciens* nov. sp. によつて生産される。分子式は  $C_{41}H_{67}NO_{15}$ 、分子量 813 とされ、構造式は図 1 のとおりである。水に難溶であるが、メタノール、エタノールなどには易溶である<sup>1)</sup>。室温にて安定な物質である。以下に私どもの本物質についての基礎的臨床的検討成績を述べる。

図 1 構造式



7-(formylmethyl)-4,10-dihydroxy-5-methoxy-9,16-dimethyl-2-oxooxacyclohexadeca-11,13-diene-6-yl 3,6-dideoxy-4-O-(2,6-dideoxy-3-C-methyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl)-3-(dimethylamino)- $\beta$ -D-glucopyranoside-4,4-dipropionate (ester).

## I. 方法ならびに成績

## 1. 感受性検査

日本化学療法学会標準法であるブイヨン 1 夜培養菌液をそのまま 1 白金耳塗抹したときと、その 100 倍希釈液を 1 白金耳塗抹したときの両者について、MIC を測定した。判定を原法のとおり 1 夜培養した翌日行なつたものと、さらに 1 昼夜持続培養し、48 時間後に判定を行なつたときの成績とを比較した。これらの成績は表 1 のとおりで、原液塗抹と 100 倍希釈液塗抹との間には被検ブドウ球菌の半数近い株において、2 倍希釈 1 段階の差があり、100 倍希釈液塗抹で MIC が小さくあらわれた。 $>100$  mcg/ml の MIC 耐性菌では差はなかつた。また

48 時間後の判定では 24 時間後の判定にくらべ、ときに 1 段階 MIC が大きく出るものがある程度で、差はわずかであつた。

黄色ブドウ球菌の SF-837 と LM (Kitasamycin) に対する MIC 値の比較を標準法で行なつたときの成績は表 2 のとおりで、2 倍希釈で 1 段階の差のものが多く、大差ないものと考えられた。また完全な交叉耐性がみとめられた。

各種グラム陰性桿菌の SF-837 と LM に対する MIC 値を同様にして比較した成績は表 3 のとおりで、*E. coli*, *Klebsiella*, *Shigella* に対して、MIC はほとんどすべての被検株で  $>100$  mcg/ml であつた。

表 1 黄色ブドウ球菌の SF-837 に対する MIC 値

使用菌液	原 液		100 倍希釈液	
	24	48	24	48
判定時間				
0.4 mcg/ml	1*	1*	1*	1*
0.8	1	1	10	9
1.6	23	20	17	17
3.1	2	5	0	1
6.3	1	1	0	0
12.5	0	0	0	0
$>100$	3	3	3	3
計	31	31	31	31

\* 209P

表 2 黄色ブドウ球菌の SF-837, LM に対する MIC 値の比較

MIC (mcg/ml)	SF-837	LM
0.4	1*	0
0.8	1	0
1.6	23	4*
3.1	2	23
6.3	1	1
12.5	0	0
$>100$	3	3

\* 209P を含む

表3 各種グラム陰性桿菌の SF-837, LM に対する MIC 値の比較 (mcg/ml)

使用菌液	SF-837				LM			
	原液		100×希釈液		原液		100×希釈液	
	24	48	24	48	24	48	24	48
<i>E. coli</i> 1	>100	>100	50	>100	>100	>100	100	100
菌 // 2	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
株 // 3	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Klebsiella</i> 1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Shigella</i> 1	>100	>100	100	>100	100	100	100	100
// 2	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

表4 *Mycoplasma pneumoniae* の SF-837, AC-SPM に対する感受性

	SF-837	AC-SPM
標準株	0.0078 mcg/ml	0.0039 mcg/ml
分離株 No. 1	0.0039	0.0078
// No. 2	≤0.0005	0.0156

*Mycoplasma pneumoniae* の SF-837 に対する感受性検査を, PPLO ブイオンを用い, 2倍希釈法にて行なつた。対照試験管には約1週後指示薬の色調の変化をみとめるので, この時点での希釈試験管の色調の変化で終末点を決めた<sup>23)</sup>。その成績は表4のとおりで, 同時に行なつた Acetylspiramycin とだいたい同程度の MIC を示した。

表5 SF-837 の 静菌・殺菌作用

菌株 No.	200	100	50	25	12.5	6.3	3.1	1.6	0.8	mcg/ml
1. <i>Staph. aureus</i>	S. 翌日	-	-	-	-	-	-	+	++	
	C. 5日後	-	-	-	-	-	-	±	++→	
2. <i>S. aureus</i>	S. 翌日	-	-	-	-	-	-	-	+	++
	C. 5日後	-	-	-	-	-	-	-	+	++
3. <i>S. aureus</i>	S. 翌日	-	-	-	-	-	-	-	+	++
	C. 5日後	-	-	-	-	-	-	±	++→	
4. <i>S. aureus</i>	S. 翌日	-	-	-	-	-	-	-	+	++
	C. 5日後	-	-	-	-	-	-	-	+	++
5. <i>S. aureus</i>	S. 翌日	-	-	-	-	-	-	-	+	++
	C. 5日後	-	-	-	-	-	-	-	+	++
6. <i>S. aureus</i>	S. 翌日	-	-	-	-	-	-	-	+	++
	C. 5日後	-	-	-	-	-	-	-	+	++
7. <i>S. aureus</i>	S. 翌日	-	-	-	-	-	-	-	+	++
	C. 5日後	-	-	-	-	-	-	-	+	++
8. <i>S. aureus</i>	S. 翌日	-	-	-	-	-	-	-	+	++
	C. 5日後	-	-	-	-	-	-	-	+	++
9. <i>S. aureus</i>	S. 翌日	-	-	-	-	-	-	-	+	++
	C. 5日後	-	-	-	-	-	-	-	+	++
10. <i>S. aureus</i>	S. 翌日	-	-	-	-	-	-	-	+	++
	C. 5日後	-	-	-	-	-	-	-	+	++

S: 静菌的, C: 殺菌的

きわめてすぐれた小さい値であつた。

液体培地を用いて静菌的 MIC 値と殺菌的 MIC 値を型のとおり測定した。すなわち翌日肉眼的に発育をみとめない試験管から1白金耳を薬剤不含平板に塗抹し, そのときの成育の有無により殺菌的 MIC 値を求めた。翌日と5~10日後に同様な検索を行なつた。黄色ブドウ球菌5株について行なつた成績は表5のとおりで, 静菌的 MIC 値と殺菌的 MIC 値の差は2倍希釈5段階ないしそれ以上に及んだ。静菌的作用が主体と思われる。マクロライド系抗生物質である点から当然であろう。なお翌日と5日後の成績には1段階の差がみられ, 薬剤濃度の濃いところでいくぶん殺菌作用が進行するような成績であつた。

2. 実験的感染症の治療効果

SF-837 と LM の両者についてともに MIC 3.1 mcg/ml を有する患者分離黄色ブドウ球菌の1株を用い, 型のとおりマウス背部皮下接種を行ない, 薬剤の懸濁浮游

表6 マウスの黄色ブドウ球菌皮下感染に対する治療効果 (薬剤 200 mg/kg 経口1週間投与)

群	膿瘍径	評点	平均	菌培養 (1週後)
SF-837	6×11.5 mm	3.5	2.4	∞
	(5×5)	1.5		-
	(3×3)	1.5		-
	5×10	3		∞
LM	5×9	3	2.9	++
	3.5×7	2.5		+
	8×13	3.5		∞
対照群	(8×8)	2.5	4.0	-
	10×14*	4		∞
	9×7.5*	4		+
	14×9*	4		++
	14×11*	4		∞

( ): 癰瘍形成 \* : 組織破壊

液を200 mg/kg になるよう、毎日1回1週間経口投与し、1週目に屠殺して膿瘍径を測定した。その成績は表6のとおりで、治療群では膿瘍の治癒傾向をみとめ、該部は瘢痕形成を来たしているものもみられた。これらに評点を与えて平均値を算出した。膿瘍部から菌の培養を行ない、定性的に菌量を表示した。無処置対照群では全マウスとも注射部の組織は破壊して表皮に欠損を生じ、膿瘍は露出し、痂皮を被っているものも多く、明らかに治療群との間に差をみとめた。また SF-837 と LM の比較では、SF-837 のほうがやや平均評点が小さかった。

3. 標準曲線の作製

種々の方法が紹介されているが、私どもは *B. subtilis* 芽胞浮游液を用いる薄層カップ法により、薬剤をなるべく少量のメタノールにて溶解後、pH 8.0 の M/15 磷酸緩衝液にて希釈した。培地は pH 8.0 の HI 寒天を用いた。これにより、だいたい 1~100 mcg/ml の範囲において測定可能であった。

4. 血清蛋白結合

型のとおり馬血清を用いるセロファン囊透析法により測定した成績は表7のとおりで、3濃度段階での結合率の平均は 27.2% となり、低率であった。

表7 SF-837 の血清蛋白結合 (馬血清・セロファン囊透析法)

濃度段階	対緩衝液	対馬血清	結合率(%)
	作用後濃度 (mcg/ml)		
I	9.0	5.7	36.6
II	15.5	12.0	29.1
III	22.0	18.5	15.9
平均			27.2

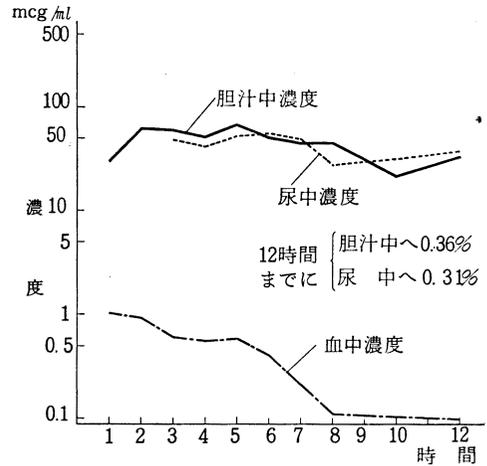
5. 赤血球吸着

めん羊血液を用い、型のとおり3濃度段階の薬剤と各 Ht の血球浮游液との混和後の遠沈上清中の薬剤濃度を測定した成績を、表8に示す。これから計算された吸着率は平均 0.42 となり、比較的低率であった。

表8 SF-837 の赤血球吸着

		作用後上清濃度 (mcg/ml)					
Ht %		0	14	28	42	56	
濃度段階	I	12.5	17	18.5	15		
	II	26.5	26	32	32		
	III	47	52	50	54	67	
吸着率平均			0.42				

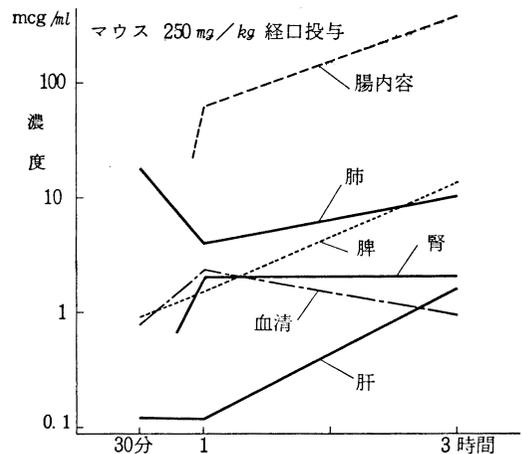
図2 SF-837 の胆汁・尿・血中濃度 (家兎: 250 mg/kg 経口投与)



6. 胆汁・尿・血中濃度

家兎に SF-837 のアラビアゴム浮游液 250 mg/kg の量を胃ゾンデにより経口投与後、逐時的に胆汁、尿、血中濃度を測定した。その成績を図2に示す。胆汁中濃度は尿中濃度とともに血中濃度よりはるかに高値に達し、ともに 50 倍以上を示し、持続性であった。12時間までに胆汁中へ 0.36%、尿中へは 0.31% が SF-837 活性型として回収された。

図3 SF-837 臓器内濃度 (マウス250 mg/kg 経口投与)



7. 臓器内濃度

マウスに SF-837 のアラビアゴム浮游液 250 mg/kg を胃ゾンデにより経口投与後、30分、1、3時間において1群3匹のマウスについて臓器をとり出して型のように、煮沸除蛋白した後遠沈した上清を検体として臓器内濃度を測定した。その成績は図3のとおりで、腸内容の著しい高値を別として、ピーク値の順序は肺、脾、腎、血清、肝となり、血清中濃度に比して一般に臓器内濃度は高値を示した。

8. 臓器ホモジネートによる力価の減少

SF-837 の一定濃度溶液とマウス臓器ホモジネートとの混合により、薬剤濃度は低下を示した。表9は添加し

表9 SF-837 のマウス臓器ホモジネートによる力価減少

臓器	残存率 (%)
肝	7.0
脾	20
腎	4.3
肺	28
脳	22
腸内容	37

た薬剤濃度と比較した混和後の遠沈上清中濃度から算出した残存率を示す。肝、腎でとくに著しいようであった。各臓器でかなりの力価減少をみとめた。

附 臨床使用成績

本剤を用いた臨床例10例のまとめを、表10に示す。猩紅熱1例は無効であったが、細菌性赤痢1例では投与2日目に菌消失し有効であった。

図4は猩紅熱であるが、EMを用いて2度再排菌をみとめたのち、SF-837 1日 600 mg を10日間経口投与したが、その間溶連菌は連日陽性を続けたので、PE-

図4 6才 ♂ 猩紅熱

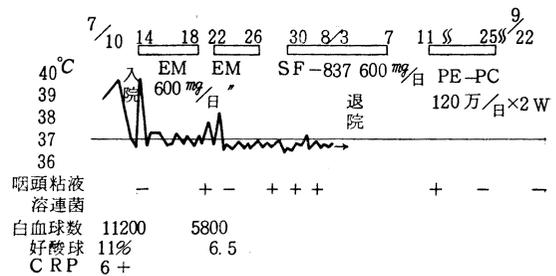
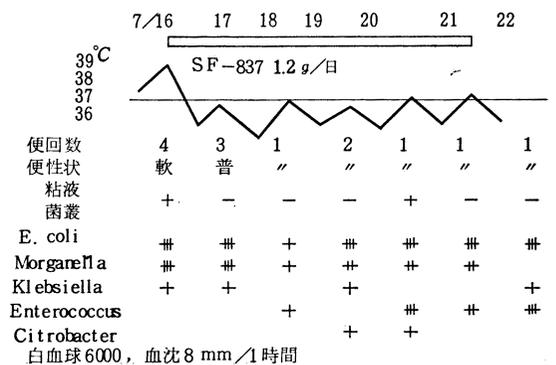


図5 28才 ♀ 急性大腸炎



PC に変更して除菌しえた。図5は 28 才女子の急性大腸炎の症例に SF-837 1日 1.2 g 5日間経口投与したものである。起炎菌は明確にしえなかつたが、臨床的に経過は順調であった。便中菌叢の検索を行なつたところでは E. coli の持続的検出をみとめ、著しい好気性菌叢の変動をみず、影響は少ないものようであった。

表10 SF-837 の臨床使用成績

症例	病名	使用量	摘要	効果
Y.W. 6才 ♂	猩紅熱	600mg×10日	EM 後再排菌例、菌消失せず	無効
M.T. 24 ♂	細菌性赤痢	1.2g×5日	Sh. boydii 5. 2日目に菌消失	有効
Y.H. 28 ♀	大腸炎	1.2g×5日	下熱・便性回復	有効
H.H. 72 ♀	急性胃腸炎	1.2g×4日	便・E. coli (卅) 嘔吐・下痢治る	有効
H.H. 49 ♀	慢性気管支炎	1.2g×7週	次第に喀痰量減少 2/3 へ、正常菌叢	やや有効
R.O. 76 ♂	同上	1.2g×3週	喀痰少し減少、正常菌叢	やや有効
S.O. 66 ♀	肺癌・混合感染	1.2g×2週	喀痰量不変、正常菌叢	無効
K.K. 49 ♂	咽頭炎	1.2g×4日	咽頭発赤、発疹	判定不能
N.O. 23 ♀	潜伏梅毒	1.2g×4週	定量凝集価減少	有効
J.M. 57 ♂	同上	1.2g×4週		判定保留

なお潜伏梅毒の2例に1日1.2g 4週間の経口投与を続行した。1例では投与前後において定量的血清反応を行なつたところ、表11のように補体結合反応においては不変であつたが、凝集反応において2倍希釈1段階の凝集価の減少をみとめた。1段階の差であるが、いちおう有効と判定した。

表11 N.O. 23♀ 潜伏梅毒 1.2g×4週

	緒方	凝集	ガラス板	定量CF	定量凝集
投与前	1+	3+	3+	40 dil.	8 dil.
終了後				40 "	4 "

## II. 考 察

SF-837物質はマクロライド系抗生物質の1つであり、従来のマクロライド系諸物質との比較において国産である点がJMと並んで第1に特筆されるべきである。構造上JMはLM A<sub>3</sub>とほぼ同一物質であることが知られているが、SF-837はこれらとクロマトグラフ上の態度から別の物質であることは確実であるとされる。SF-837は3つの成分から成り、A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>と名づけられた。分子量、紫外線スペクトル、クロマトグラフなどで少しずつ相違した成績を示すが、各種細菌に対する抗菌力はほとんど全く同等と考えられる結果であつた。また各成分すべて毒性は原物質とともにきわめて低く問題はないとされた<sup>4)5)6)</sup>。

細菌遺伝学的に本物質はマクロライド耐性を誘導しないことがたしかめられた。この点でもJM, LMと類似している。

SF-837は生体内で代謝をうけ、M<sub>1</sub>~M<sub>5</sub>の代謝物ができることが知られた。原物質の抗菌力を100とすると、M<sub>1</sub>は25%、M<sub>2</sub>は12%となり、かなり抗菌力の低下した代謝物がえられるようである。クロマト展開によると血中で既にすべてM<sub>1</sub>をはじめとする代謝物となり、尿中でも同様、胆汁中ではM<sub>2</sub>を主体としている。胆汁中に現われる代謝物の抗菌活性が低いため、SF-837の胆汁中濃度が従来のマクロライド系抗生物質にくらべて低く、尿中濃度とほぼ等しい程度に検出されるに止まつたのかも知れない。

臓器内濃度測定において、私どものマウスによる一連の成績<sup>7)8)9)</sup>では、JM, SPM, LMなどで肺濃度が特徴的に他の臓器内濃度より高かつたが、本物質でも同様であつた。これはマクロライド系抗生物質の共通の性質と思われる。肝では別に行なつた臓器ホモジネートによる不活化実験で著しい力価の低下をうけることが知られたから、この影響が加わっていることが考えられる。

ヒトで血中濃度値を測定した他の報告によると、ピーク値の現われ方、高さなどはJM, LMと同様であつたという。

内科領域の臨床成績では呼吸器系感染症に対する使用例が多く、1日1.2gの投与量で一般により成績を収めているようである。本剤はマクロライド系抗生物質で内服用だけであるから、比較的軽症の感染症が対象となると思われる。従来のマクロライド系抗生物質と比較し、遜色のない成績をえていると考えられる。副作用も重篤なものは報告されておらず、使用しやすい印象であつた。

生体内代謝物についての検討がなお完成していないようであるが、国産の新しいマクロライド系抗生物質の1つとして存在する価値があるものと考えられる。

## III. 結 論

国産の新マクロライド系抗生物質SF-837について基礎的臨床的検討を行ない、次の成績をえた。

1. 黄色ブドウ球菌のSF-837に対する感受性はMIC値1.6mcg/mlを中心に分布し、LMと匹敵する成績であつた。*Mycoplasma pneumoniae*に対してもすぐれた抗菌力を示した。
2. SF-837の作用は専ら静菌的とみなされた。
3. マウスのブドウ球菌皮下感染に対する治療効果はLMと同等であつた。
4. セロファン嚢透析法による血清蛋白結合率は比較的低率であつた。
5. 赤血球吸着率は低率であつた。
6. 家兎に経口投与時の胆汁および尿中濃度はともにピーク値で血中濃度の約50倍であつた。
7. マウスに経口投与時の臓器内濃度のピーク値は、肺、脾、腎、血清、肝の順であり、腸内容には著しい高濃度をみとめた。
8. マウスの臓器ホモジネートとの混合による力価の減少は、各臓器において著明で、とくに肝では残存率は7%にすぎなかつた。
9. 臨床的に10例の各種感染症の患者にSF-837を投与した。猩紅熱(再排菌例)の1例には無効であつたが、残り9例中6例において有効と判定された。

本論文の一部は第18回日本化学療法学会東日本支部総会において発表された。

## 文 献

- 1) TSURUOKA, T., T. SHOMURA, N. EZAKI, H. WATANABE, E. AKITA, S. INOUE & T. NIIDA: Studies on antibiotic SF-837, a new antibiotic. I. The producing microorganism and isolation and

- characterization of the antibiotic. *J. Antibiotics* 24(7): 452~459, 1971
- 2) 北本治, 深谷一太, 中村昭司: 呼吸器感染症の病原診断の現況。内科 18(3): 415~422, 1966
  - 3) 北本治, 深谷一太: 新しい培地による細菌検査法。内科 24(1): 58~63, 1969
  - 4) INOUE, S., T. TSURUOKA, T. SHOMURA, S. OMOTO & T. NIIDA: Studies on antibiotic SF-837, a new antibiotic. II. Chemical structure of antibiotic SF-837. *J. Antibiotics* 24(7): 460~475, 1971
  - 5) TSURUOKA, T., N. EZAKI, T. SHOMURA, S. AMANÓ, S. INOUE & T. NIIDA: Studies on antibiotic SF-837, a new antibiotic. III. Isolation and properties of minor components. *J. Antibiotics* 24(7): 476~482, 1971
  - 6) TSURUOKA, T., S. INOUE, T. SHOMURA, N. EZAKI & T. NIIDA: Studies on antibiotic SF-837, a new antibiotic. IV. Structures of antibiotics SF-837 A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> and A<sub>4</sub>. *J. Antibiotics* 24(8): 526~536, 1971
  - 7) 北本治, 深谷一太: 抗微生物剤の生体内動態に関する研究, 各種マクロライド系抗生剤について。 *J. Antibiotics, Ser. B* 16(2): 104~108, 1963
  - 8) 北本治, 深谷一太: 抗微生物剤の生体内動態に関する研究—スピラマイシンについて—。 *Chemotherapy* 11(2): 57~60, 1963
  - 9) 北本治, 深谷一太, 友利玄一: 抗微生物剤の生体内動態に関する研究—Josamycinに関する研究—。 *Chemotherapy* 17(4): 621~625, 1969

## STUDIES ON PHARMACOKINETICS OF ANTIMICROBIAL AGENT. ON SF-837 (MYDECAMYCIN)

KAZUFUTO FUKAYA, SHŌJI NAKAMURA and OSAMU KITAMOTO

Department of Internal Medicine,  
Institute of Medical Science, University of Tokyo

### Summary

On a new macrolide antibiotic, SF-837, produced in Japan, several laboratory and clinical investigations were performed, and the following results were obtained.

1. The sensitivities of *Staphylococci* against SF-837 distributed around 1.6 mcg per ml in MIC value, which were comparable to that of kitasamycin. SF-837 showed excellent antimicrobial activity against *Mycoplasma pneumoniae* which was equal to that of acetyl-spiramycin.
2. The mode of action of SF-837 was mainly considered to be bacteriostatic.
3. The effect of SF-837 against staphylococcal subcutaneous infection to mice was comparable to that of kitasamycin.
4. Serum protein binding rate of SF-837 using cellophane bag dialysis was relatively low.
5. Adsorption rate of SF-837 to sheep red cells was found to be low.
6. Both of bile and urine level after oral administration of SF-837 to rabbit raised up to about 50 folds of serum in the peak value.
7. The peak value of organ levels of SF-837 administered orally to mice ranked in order of lung, spleen, kidney, serum and liver, while from bowel contents considerable high value of SF-837 was detected.
8. The reduction of activity of SF-837 by mixing with homogenate of each mice organ was in high grade, especially remained only 7% in the liver.
9. SF-837 was administered to 10 patients with various infectious diseases. In a case of scarlet fever, no good response was obtained, but SF-837 was judged as effective in 6 of other 9 cases.