

表1 Antibacterial spectrum

	Test organisms	EM	LM	JM	SPM	SF-837
Gram-positive bacteria	<i>Staph. aureus</i> 209-P • JC	0.19	0.39	0.39	1.56	0.39
	" Neumann	0.19	1.56	1.56	6.25	1.56
	" Smith	0.19	0.78	0.78	1.56	0.78
	" Terajima	0.39	0.78	1.56	6.25	1.56
	" E-46	0.19	0.78	0.78	1.56	0.78
	" No. 50774	0.19	1.56	1.56	3.12	1.56
	" No. 80 (PC-F-R)	>50	>50	>50	>50	>50
	<i>Staph. epidermidis</i>	0.19	1.56	1.56	6.25	1.56
	<i>Staph. citreus</i>	0.05	0.39	0.19	0.39	0.19
	<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	0.01	0.1	0.05	0.05	0.05
	<i>Diplo. pneumoniae</i> I	0.01	0.1	0.1	0.05	0.05
	" II	0.05	0.19	0.19	0.39	0.19
	" III	0.01	0.19	0.1	0.1	0.19
	<i>Strept. pyogenes</i> S ₂₃	0.05	0.78	0.19	0.39	0.39
	" Cook	0.02	0.39	0.19	0.1	0.19
	<i>Strept. faecalis</i>	0.05	1.56	1.56	0.78	1.56
	<i>Strept. viridans</i>	0.05	3.12	1.56	0.78	1.56
	<i>B. subtilis</i> PCI-219	0.05	0.39	0.19	0.19	0.1
	<i>B. anthracis</i>	0.39	1.56	0.39	0.78	0.39
	<i>Cory. diphtheriae</i>	0.01	0.05	0.1	0.1	0.1
<i>Clost. tetani</i>	0.39	1.56	0.78	12.5	3.12	
<i>Clost. perfringens</i>	3.12	6.25	6.25	25	6.25	
Gram-negative bacteria	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.1	0.39	0.78	1.56	1.56
	<i>Neisseria meningitidis</i>	1.56	6.25	6.25	12.5	6.25
	<i>Escherichia coli</i> NIH	>100	>100	>100	>100	>100
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	>100	>100	>100	>100	>100
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100	>100	>100	>100	>100
	<i>Proteus vulgaris</i>	>100	>100	>100	>100	>100
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>100	>100	>100	>100	>100
	<i>Salmonella enteritidis</i>	>100	>100	>100	>100	>100
	<i>Salmonella typhi</i> T-287	>100	>100	>100	>100	>100
	<i>Shigella dysenteriae</i>	>100	>100	>100	>100	>100
	<i>Shigella flexneri</i> 2a	>100	>100	>100	>100	>100
	<i>Shigella boydii</i>	>100	>100	>100	>100	>100
	<i>Shigella sonnei</i>	>100	>100	>100	>100	>100

表2 Cross resistance

MIC (mcg/ml)

EM 単独耐性	4
EM, OL 2 剤耐性	2
EM, OL, SPM, JM, LM, SF-837 6 剤耐性	24

30 strains

Infusion ブイオン培地を用いた液体希釈法により、37℃、20 時間培養で求めた。その成績は、表3に示すように、

SF-837 は他のマクロライド系抗生物質同様、培地 pH のアルカリ側で抗菌力の増強が認められた。人血清添加による影響は LM では 25%、JM では 50% 添加により、また SPM では 25%、50% 添加により抗菌力が1 段階ずつ悪くなったが、SF-837、EM では全く影響が認められなかった。接種菌量による影響は、各薬剤とも 10⁴ コ/ml~10⁷ コ/ml の菌量の増加により、2~4 倍抗菌力の減弱が認められた。

表3 Influence of various factors on activity of SF-837

		Heart Infusion Broth				
		<i>Staph. aureus</i> 209-PJC				
		EM	LM	JM	SPM	SF-837
pH	9	0.006	0.19	0.09	0.09	0.19
	8	0.012	0.19	0.09	0.19	0.19
	7	0.39	0.39	0.39	3.12	0.78
	6	0.78	1.56	1.56	50	1.56
	5	3.12	6.25	3.12	>50	6.25
Human serum (%)	0	0.09	0.39	0.19	1.56	0.19
	10	0.09	0.39	0.19	1.56	0.19
	25	0.09	0.78	0.19	3.12	0.19
	50	0.09	0.78	0.39	6.25	0.19
Inoculum size (cell/ml)	1×10^7	0.19	0.39	0.89	1.56	0.39
	1×10^6	0.09	0.19	0.19	0.78	0.39
	1×10^5	0.05	0.19	0.19	0.39	0.39
	1×10^4	0.05	0.19	0.19	0.39	0.19

Each value shows the MICs against the test organism.

細菌の増殖曲線に及ぼす影響

Staphylococcus aureus No. 50774 株を Brain Heart Infusion ブイオン培地に約 10^4 コ/ml 接種し, 37°C, 3 時間培養後 (約 10^6 コ/ml になったとき) 薬剤を M.I.C. を中心として 2 倍, 4 倍, 1/2, 1/4 量添加した。以後 2, 4, 6, 8 および 24 時間後の生菌数を求めた。その成績は図2~5に示すとおりである。EMにおいては, 4 M.I.C. 濃度で著明な生菌数の減少を示し, 2 M, M.I.C. 1/2 M, 1/4 M では対照にくらべ横バイ, あるいは薬剤濃度に応じた菌数の抑制作用がみとめられた。JM では6時間

図2 Bactericidal effect of erythromycin

Strain: *Staph. aureus* No. 50774
MIC : 0.4 mcg/ml

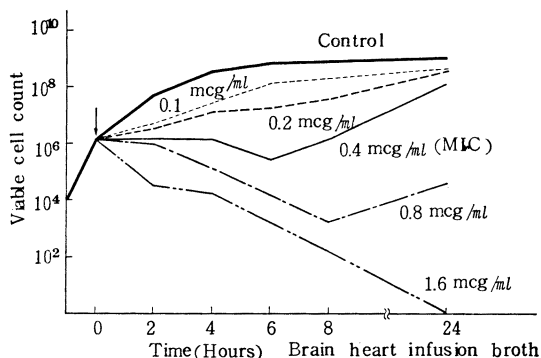


図3 Bactericidal effect of josamycin

Strain: *Staph. aureus* No. 50774
MIC : 3.0 mcg/ml

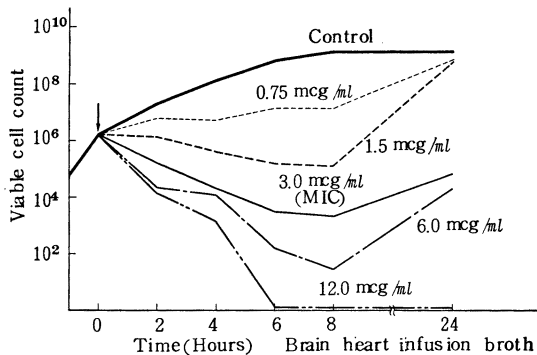


図4 Bactericidal effect of leucomycin

Strain: *Staph. aureus* No. 50774
MIC : 3.0 mcg/ml

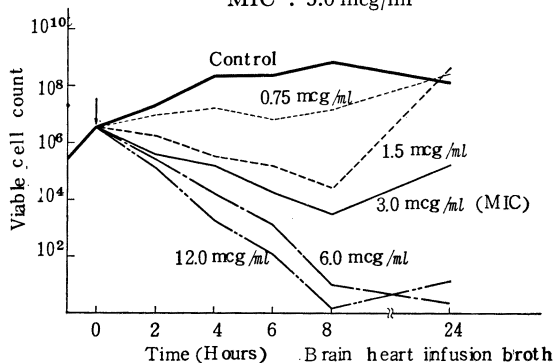
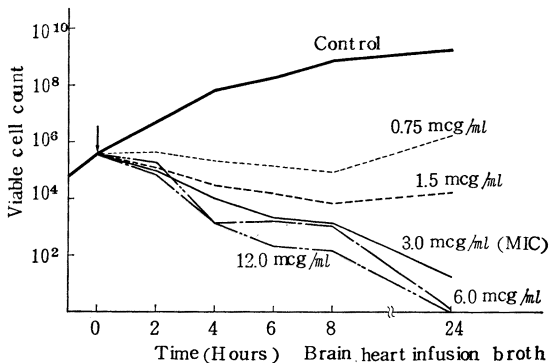


図5 Bactericidal effect of SF-837

Strain: *Staph. aureus* No. 50774
MIC : 3.0 mcg/ml



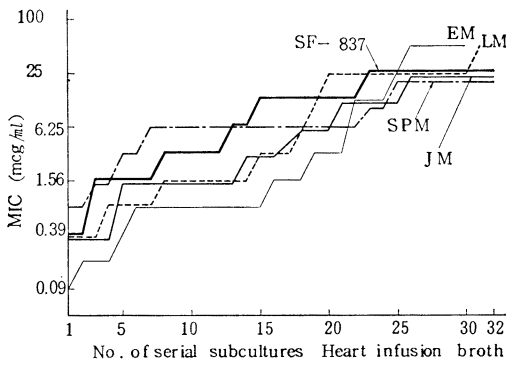
から8時間にかけて M.I.C. 以上の濃度で生菌数の減少が認められ, 4 M においては 24 時間まで完全な菌数の抑制作用がみられた。LM では M.I.C. 濃度における生菌数は JM とほぼ同程度であるが, 2 M, 4 M におい

て著明な菌数の減少が認められた。SF-837 では M.I.C. 以上の濃度において、時間の経過に従がい著明な生菌数の減少が認められ、1/2 M, 1/4 M 濃度においても薬剤添加時にくらべ新しい菌数の増加はみられなかつた。

試験管内耐性獲得状態およびその交差耐性

Staphylococcus aureus 209-P JC 株を試験菌として Heart Infusion ブイヨン培地を用い、37°C, 24 時間を1世代とする増量の継代法により、試験管内耐性獲得状態を検討した。その成績は、図6に示すように、各薬剤とも大きな差はなくほぼ同程度の階段的上昇を示した。

図6 Development of resistance of *Staph. aureus* 209-PJC *in vitro*



このようにして得られたそれぞれの薬剤に対する人工的耐性菌を用いて、交互の薬剤間の交差耐性の有無を原料を対照として検討した。その成績は、表4に示すとおりで、表2で示された成績、すなわち臨床的に分離されたブドウ球菌の各薬剤間における交差耐性とは異なり、試験管内で人工的に得られた耐性菌は、マクロライド群抗生物質間で完全に交差耐性を示した。

表4 Cross resistance

Strains	Drug	EM	LM	JM	SPM	SF-837
EM-R		>100	50	25	100	100
LM-R		12.5	>100	50	>100	>100
JM-R		12.5	100	>100	>100	>100
SPM-R		12.5	25	25	>100	25
SF-837-R		1.56	50	25	100	>100
<i>Staph. aureus</i> 209-PJC		0.19	0.39	0.39	0.78	0.39

M I C (mcg/ml)

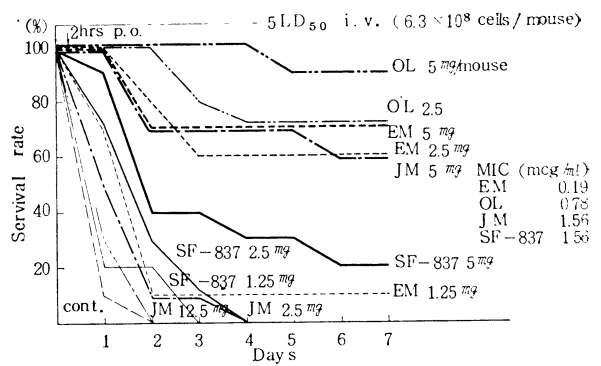
マウス実験的感染症に対する治療効果

1) ブドウ球菌感染症に対する治療効果

i) マクロライド感受性ブドウ球菌

Staphylococcus aureus No. 50774 株を、普通寒天培地で20時間培養を行ない生理食塩水に浮遊させ、 6.3×10^8 個/0.25 ml (5 LD₅₀) をマウス尾静脈に攻撃し、2時間後に EM, JM, OL, SF-837 の薬剤を 5 mg/mouse, 2.5 mg/mouse, 1.25 mg/mouse 0.5% C.M.C. に懸濁させ経口投与を行なつた。その結果は図7に示すように、OL 5 mg/mouse 投与で 90%, OL 2.5 mg/mouse, EM 5 mg/mouse 投与で 70%, EM 2.5 mg/mouse, JM 5 mg/mouse 投与で 60% の治療効果が得られた。しかし、SF-837 5 mg/mouse 投与では 20% の治療効果しか得られなかつた。無処置群は2日以内に全マウス死亡している。SF-837 は試験管内抗菌力においては JM, OL と大差はないが *in vivo* において治療効果に差異がみられた。

図7 Protective effect with EM, OL, JM, SF-837 for experimental *Staph. aureus* No. 50774 infection in mice



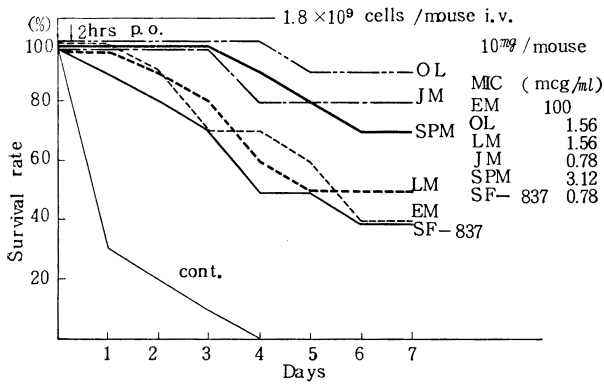
ii) EM 単独耐性ブドウ球菌

EM 100 mcg/ml の耐性 (MIC) を示す臨床分離ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* No. 84 株を、i) と同様生理食塩水に浮遊させ、 1.8×10^9 個/0.25 ml をマウス尾静脈に攻撃し、EM, OL, JM, SPM, SF-837 の薬剤 10 mg/mouse を 0.5% C.M.C. に懸濁させて経口投与を行なつた。その結果は図8に示すように、EM 10 mg/mouse 投与では感受性菌の場合にくらべ治療効果は 40% に低下している。OL 90%, JM 80%, SPM 70%, LM 50% の治療効果が得られたが、SF-837 治療群においては EM 治療群と同様 40% の治療効果しか得ることができなかつた。

iii) 全マクロライド系抗生物質耐性菌

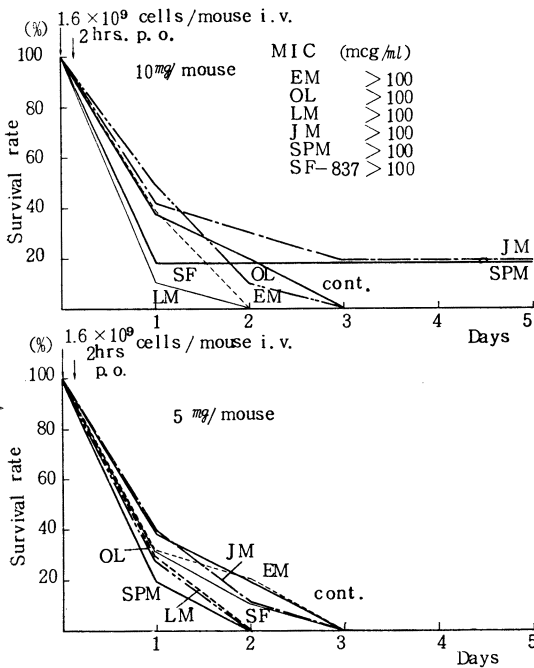
EM, OL, LM, JM, SPM, SF-837 の薬剤すべてに、>100 mcg/ml の耐性を示す臨床分離 *Staphylococcus aureus* No. 1 株を、生理食塩水に 1.6×10^9 個/0.25 ml 浮遊させマウス尾静脈に攻撃を行なつた。2時間後に、各薬剤 5 mg/mouse, 10 mg/mouse 0.5% C.M.C. に懸濁させて経口投与を行なつた。その結果は図9に示すように

図8 Protective effect with EM, OL, LM, JM, SPM, SF-837 for experimental *Staph. aureus* No. 84 (EM-R) infection in mice



JM, SPM 10 mg/mouse 投与群において 20% 程度の治療効果が得られた。しかし、他の薬剤 10 mg/mouse 投与群および 5 mg/mouse 投与群の全薬剤においては、無処置群と同様に 3 日以内に全マウス死亡し、治療効果、延命効果を認めることはできなかった。

図9 Protective effect with EM, OL, LM, JM, SPM, SF-837 for experimental *Staph. aureus* No. 1 (Mac-R) infection in mice

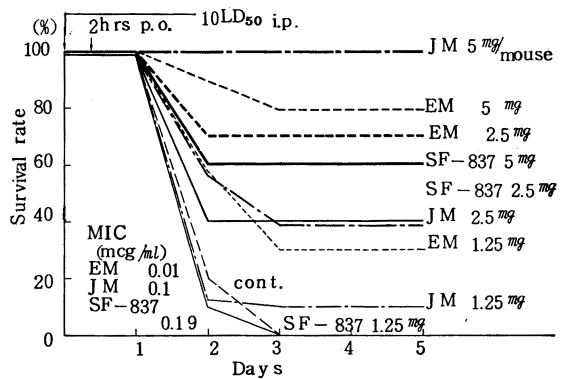


2) 肺炎球菌Ⅲ型株に対する治療効果

Diplococcus pneumoniae Ⅲ 株を 10% 馬血清加 Heart Infusion ブイヨン培地で18時間培養し、10 LD₅₀ マウス腹腔内に攻撃を行なった。EM, JM, SF-837 の各薬剤

を 5 mg/mouse, 2.5 mg/mouse, 1.25 mg/mouse 0.5% C.M.C. に懸濁させ、2 時間後に 1 回経口投与を行なった。その成績は図 10 に示すように、5 mg/mouse 投与では、JM 100%, EM 80%, SF-837 60% の治療効果が得られた。1.25 mg/mouse 投与では、EM 30%, JM 10% の治療効果がみられたが、SF-837 投与群では無処置群と同様に全マウス 3 日以内に死亡した。

図10 Protective effect with EM, JM, SF-837 for experimental *Diplo. pneumoniae* III infection in mice



明治製菓中央研究所において開発された、新しいマクロライド系抗生物質 SF-837 の細菌学的の評価を加えた結果、本物質は、対照薬剤とした Leucomycin, Josamycin とほとんど同一の抗菌スペクトラム、臨床分離株の感受性分布、マクロライド耐性生菌間の交差耐性、抗菌力に及ぼす pH, 人血清蛋白、接種菌量の影響を示し、また、その殺菌効果、試験管内耐性化ならびに人工耐性菌による交差耐性についてもほぼ同一態度であった。

しかしながら、ブドウ球菌、肺炎球菌によるマウス実験的感染症に対する治療効果については、既知マクロライド系抗生物質と比較すると、その効果はやや劣る成績が得られた。このように *in vitro* の効果と *in vivo* の効果の差異に関しては、さらにマウス体内での吸収、体内分布、排泄、ならびにマウス体内での薬物代謝に関する検討を加え評価すべきと思う。

参考文献

- 1) TSURUOKA, T.; T. SHOMURA, N. EZAKI, H. WATANABE, E. AKITA & S. INOUE: Studies on antibiotic SF-837, a new antibiotic. I. The producing microorganism and isolation and characterization of the antibiotic. *J. Antibiotics* 24: 452~459, 1971
- 2) 中沢昭三, 山本泰子, 山岸由紀子: Erythromycin

- estolate に関する細菌学的研究。Chemotherapy Vol. 11 No. 3 180~192 1963
- 3) 横田芳武, 新利子, 佐藤充子, 三谷敬子: Macrolide 群抗生物質間の交叉耐性について。Chemotherapy Vol. 13 No. 4 1965
 - 4) 中沢昭三, 石山正光, 大槻雅子, 垣田敬治, 木村圭子: Josamycin に関する細菌学的研究。Chemotherapy Vol. 17 No. 4 576~579 1969
 - 5) 中沢昭三, 横田芳武, 南亜夫, 三谷敬子, 吉岡修, 金沢和子, 瀬野幸子, 下山幹雄, 齊藤安正: 新しいスピラマイシン誘導体 Acetyl-spiramycin に関する基礎的研究。J. Antibiotics, Ser. B Vol. 19 No. 2 1966
 - 6) 中沢昭三, 下山幹雄, 前田暁代, 松林都子: 新しいスピラマイシン誘導体, Acetylsiramycin に関する基礎的研究, 第2報。J. Antibiotics, Ser. B Vol. 20 No. 4 1967

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF SF-837 (MYDECAMYCIN), A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC

SHOZO NAKAZAWA, HISAKO ONO, MASAKO OTSUKI, KAZUKO KOJIMA,
KAZUMI TAKADA and TOMO NOMURA

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

Abstract

The bacteriological evaluation was made on SF-837, a new macrolide antibiotic developed by Research Laboratories of Meiji Seika Company, and it was proved that this substance shows almost the same antibacterial spectrum, sensitivity distribution of clinically isolated strains, cross resistance between macrolide resistant strains, effects of pH, human serum, and inoculum size on antibacterial activity as control drugs leucomycin and josamycin, as well as bactericidal effect, *in vitro* resistantization and cross resistance between artificial resistant strains.

As to the treatment effect for mice experimental infections due to *Staphylococcus* and *Pneumococcus*, however, SF-837 was a little inferior to usual macrolide antibiotics. The difference between *in vitro* effect and *in vivo* effect of SF-837, should be investigated further pursuing the examinations on absorption, distribution, excretion and drug metabolism in mice.