

SF-837 (Mydecamycin) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について

萩原 義 郷

久留米大学医学部微生物学教室

緒 言

明治製菓中央研究所において、新しく開発された SF-837 について、試験管内における抗菌力および実験感染動物による治療実験を行なったので、その成績を報告する。

実 験 方 法

1. 供試薬剤：SF-837 (明治製菓株式会社) および Leucomycin (LM) (東洋醸造製) 粉末を、使用前 SF-837 は 2% アラビアゴム液に、LM は生理的食塩水に溶解して使用した。

2. 供試菌：表 1 に挙げた教室保存株を用いた。*Streptococcus hemolyticus* I および *Diplococcus pneumoniae* III は明治製菓株式会社から分与を受けたものである。また、使用した患者分離株は、表 2 に示した。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法：日本化学療法学会標準法¹⁾ に従って行なった。また、Heart infusion broth を用いた希釈法による測定も行なった。

4. 動物実験：実験動物として、約 20 g の ddN 系のマウスを用いた。感染は、生理的食塩水に浮遊した一定濃度の菌液 0.1 ml~1 ml を腹腔内に接種して行なった。SF-837 は 2% アラビアゴム溶液に溶解し、また LM は生理的食塩水を使つて一定濃度にしたものを、菌接種後 30 分、3 時間、6 時間の 3 回に分けて、SF-837 は経口投与した。判定は、1 週間後の生存率をもつて行なった。

実 験 成 績

1. 各種保存菌株に対する SF-837 の抗菌力

表 1 は、各種の保存菌株 15 株に対する SF-837 の抗菌力について調べた結果をまとめたものである。

SF-837 は、調べたグラム陽性球菌に対してはすべて強い抗菌力がみられた。*Staphylococcus aureus* 209 P 株および Smith 株はいずれもほぼ 0.39 mcg/ml で発育が阻止された。また、*Streptococcus hemolyticus* および *Diplococcus pneumoniae* もそれぞれ 0.1~0.39 mcg/ml および 0.1~0.2 mcg/ml で発育阻止が認められた。さらに、グラム陽性桿菌である *B. subtilis* に対する MIC は 0.78 mcg/ml であった。いっぽう、グラム陰性桿菌に対しては、*Sh.*

flexneri 2b および *E. coli* B の 2 株を除き、他の菌株に対しては、SF-837 はすべて 50 mcg/ml の濃度においても発育阻止は認められなかつた。*Shigella* の場合、*Sh. flexneri* 2b に対してはその MIC は 1.58~3.12 mcg/ml であったが、*Sh. sonnei* に対しては 50 mcg/ml 以上であった。また *E. coli* の場合、調べた 4 株は B 株に対してだけ有効で、その MIC は 3.17~6.25 mcg/ml であった。同時に調べた LM の抗菌力は、SF-837 の抗菌力とほとんど同様な結果であった。

表 1 保存株に対する SF-837 および LM の MIC

菌 種	SF-837		LM	
	HIB*	HIA	HIB	HIA
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.39#	0.39	0.39	0.78
" " Smith	0.39		0.39	0.78
<i>Streptococcus hemolyticus</i> I	0.1	0.39	0.1	0.2
<i>Diplococcus pneumoniae</i> II			0.1	0.2
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	0.78	0.78	0.78	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	>50	>50	>50	>50
K-12	"	"	"	"
C-600	"	"	"	"
B	50	25	6.25	0.25
	3.17			
<i>Salmonella typhi</i> H 901	>50	>50	>50	>50
<i>Shigella flexneri</i> 2b	3.12	1.58	1.58	0.78
<i>Shigella sonnei</i>	>50	>50	>50	>50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>50	>50	>50	>50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>50	>50	>50	>50
<i>Serratia marcescens</i>	>50	>50	>50	>50

HIB : Heart infusion broth による希釈法による測定

HIA : Heart infusion agar による測定

: MIC (mcg/ml)

2. 患者分離株に対する SF-837 の抗菌力

SF-837 の患者から分離した *Staphylococcus* 50 株に対する抗菌力を調べた結果を、表 2 に示す。*Staph. aureus* および *Staph. epidermidis* に対する MIC のピークは、0.78 mcg/ml~1.56 mcg/ml に認められた。また、患者から分離した *Sh. flexneri* 2a 4 株、*Sh. sonnei* 8 株に対する SF-837 の MIC はいずれも 50 mcg/ml 以上であった。

3. SF-837 および LM に対する *Staph. aureus* Smith,

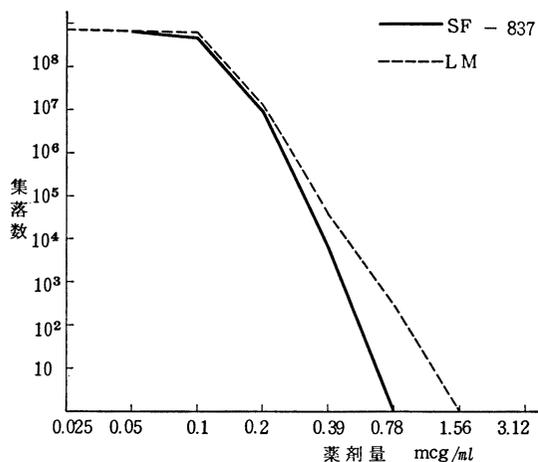
表2 患者分離株に対する SF-837 の MIC

Strain	MIC (mcg/ml)									株数	
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25		>50
<i>Staph. aureus</i>			4	12	10	2			1	3	32
<i>Staph. epidermidis</i>				5	6	3		1		2	18
<i>Sh. flexneri</i> 2a										4	4
<i>Sh. sonnei</i>										8	8

Strept. hemolyticus I, *Dipl. pneumoniae* の耐性分布

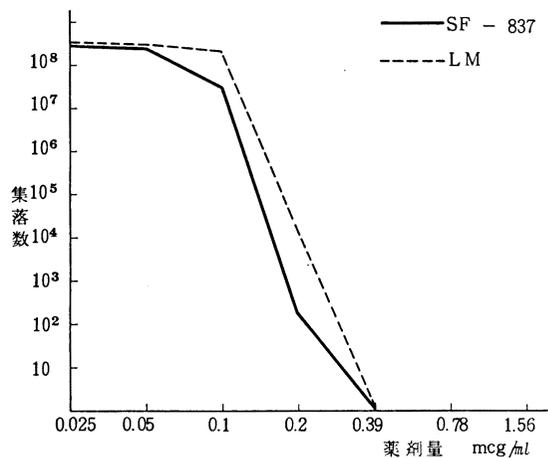
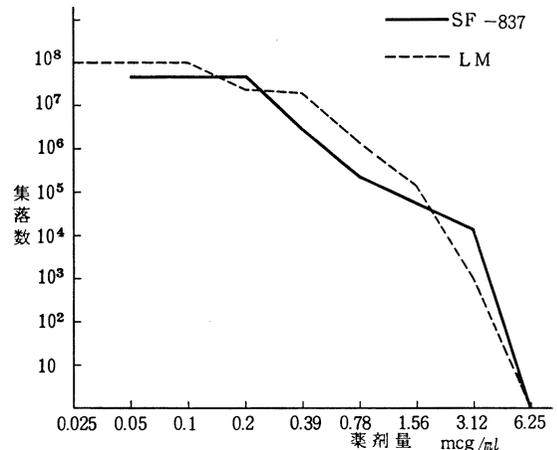
約 10^7 /ml~ 10^8 /ml の菌液 1 ml ずつを 9 cm 径のシャーレ 9 枚に入れ、12.5 mcg/ml から 0.025 mcg/ml までの 2 倍希釈濃度の薬剤を含む寒天培地を加えて混合培養を行ない、生じる集落数を測定することにより耐性分布を調べた。

1) *Staph. aureus* の耐性分布：図 1 に示すように、*Staph. aureus* の集落数は、SF-837 の場合には、0.2 mcg/ml から減少しはじめ 0.78 mcg/ml で完全に発育が阻止された。また、LM の場合も、0.2 mcg/ml から減少がみられ 1.56 mcg/ml では集落は認められなかった。

図 1 *Staph. aureus* Smith の SF-837 および LM に対する耐性分布

2) *Strept. hemolyticus* の耐性分布：結果は図 2 に示す。SF-837 および LM 両者に対して、それぞれ 0.1 および 0.2 mcg/ml から集落数の減少を認め、0.39 mcg/ml で集落の発生はなかつた。

3) *Dipl. pneumoniae* の耐性分布：SF-837 および LM 両者に対して 0.2~0.39 mcg/ml で減少しはじめ、同様な集落数の減少を示し 6.25 mcg/ml で完全な発育阻止がみられた。

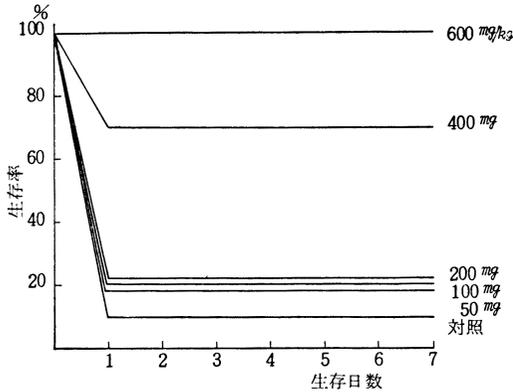
図 2 *Strept. pneumoniae* I の SF-837 および LM に対する耐性分布図 3 *Dipl. pneumoniae* III の SF-837 および LM に対する耐性分布

4. マウスを用いた実験的感染症に対する治療効果

1) 実験的 *Staph. aureus* Smith 感染症に対する治療効果：*Staph. aureus* Smith 5 LD₅₀ の菌に 5% ムチンを加えて腹腔内接種したマウス 60 匹を 6 群に分け、体重

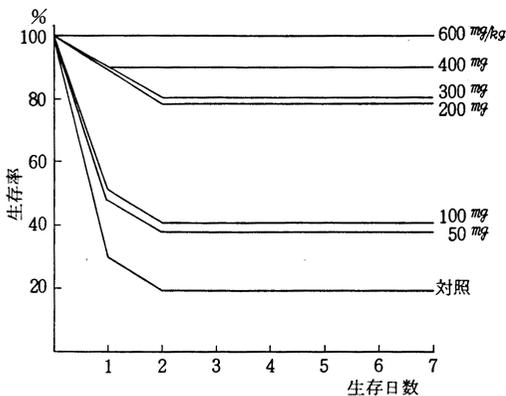
1 kg 当り 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg および 600 mg の 2% アラビアゴム溶液に溶解した SF-837 を経口投与し、残り 1 群を対照とした。結果は図 4 に示すように、50 mg, 100 mg および 200 mg 投与群の 1 週間後の生存率は 20% であった。また、400 mg 投与群での生存率は 70%, 600 mg 投与群では 100% であった。

図 4 *Staph.aureus* Smith 感染に対する治療効果



2) 実験的 *Strept. hemolyticus* I 感染症に対する治療効果：*Strept. hemolyticus* の 10 LD₅₀ の菌量を腹腔内接種したマウス 70 匹を 7 群に分け、50 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg および 600 mg の SF-837 を経口投与し、残りの 1 群を対照とした。結果は、図 5 に示す。50 mg および 100 mg 投与群の 1 週間後の生存率は、いずれも 40% であった。また、200 mg 投与群の生

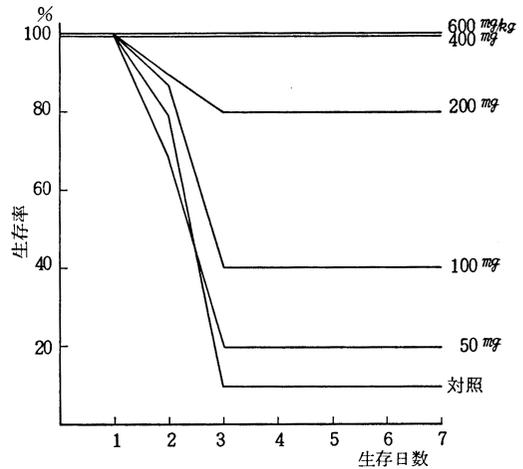
図 5 *Strept. pneumoniae* I 感染に対する治療効果



存率は 80%, 300 mg および 400 mg 投与群では 90%, 600 mg 投与群では 100% であった。

3) 実験的 *Dipl. pneumoniae* III 感染症に対する治療効果：*Dipl. pneumoniae* の 10 LD₅₀ の菌量を腹腔内接種したマウス 60 匹を 6 群に分け、SF-837 の 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg および 600 mg を経口投与し、残り 1 群を対照とした。結果は、図 6 に示す。50 mg 投与群の 1 週間後の生残率は 20%, 100 mg 投与群のそれは 40% であった。また、200 mg 投与群では 80% であり、400 mg および 600 mg 投与群での生存率は 100% であった。

図 6 *Dipl. pneumoniae* III 感染に対する治療効果



考 察

新しいマクロライド剤である SF-837 の、試験管内抗菌力およびマウスを用いた実験的感染症に対する治療効果について検討した。

試験管内抗菌力については、SF-837 は同時に実験に使用した LM とほとんど同様な抗菌力を示すことが認められた。SF-837 はグラム陽性球菌に対しては強い抗菌力を示し、その MIC は *Staph. aureus* で 0.39~0.78 mcg/ml, *Strept. hemolyticus* で 0.1~0.39 mcg/ml, *Dipl. pneumoniae* では 3.13~6.25 mcg/ml であった。*Dipl. pneumoniae* に対する LM の試験管内抗菌力は 0.1~0.2 mcg/ml であり、この点やや SF-837 のほうが劣っていた。また、グラム陽性桿菌である *B. subtilis* に対しては、0.78 mcg/ml で菌の発育を阻止する結果が得られた。いつほう、グラム陰性菌に対しては SF-837 の MIC は *E. coli* B, *Sh. flexneri* 2b を除き、すべて 50 mcg/ml 以上で、ほとんど発育阻止効果はないものと思われる。*E. coli* B および *Sh.*

flexneri 2b における SF-837 の MIC はそれぞれ、1.56～3.12 mcg/ml および 3.17～6.25 mcg/ml であつた。患者分離株に対する SF-837 の MIC は *Staph. aureus* 32株、および *Staph. epidermidis* 18 株に対して 0.78～1.56 mcg/ml にピークが認められ、有効だと思われる。しかし、*Sh. flexneri* 2a 4 株および *Sh. sonnei* 8 株に対するそれは 50 mcg/ml 以上であり、抗菌効果はないものと思われる。

Staph. aureus, *Strept. hemolyticus* および *Dipl. pneumoniae* の 3 種の菌を使用して行なつた SF-837 および LM に対する耐性分布の結果も、SF-837 と LM はほとんど同様なカーブを示していた。以上の結果は、SF-837 が LM と同様、グラム陽性菌に有効な薬剤であり、その抗菌力も LM とほとんど同じであることを示すものであろう。

マウスを用いた実験的感染症治療実験においては、*Staph. aureus* 感染に対して 400 mg/kg 以上、*Strept. hemolyticus* 感染に対して 200 mg/kg 以上、*Dipl. pneumoniae* 感染に対して 200 mg/kg 以上の投与群において治療効果があると思われる結果を得た。

結 論

明治製菓中央研究所において、新しく開発されたマクロライド系抗生物質 SF-837 について、試験管内抗菌力、およびマウスを用いた感染治療実験を行ない、以下の結論を得た。

1. 各種保存菌株 15 株中グラム陽性菌、*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Diplococcus* および *B. subtilis* に対する MIC は 0.1～0.78 mcg/ml であつた。また、グラム陰性桿菌のうち *E. coli* B および *Sh. flexneri* 2b に対しては 0.78～6.25 mcg/ml であつたが、その他の *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* および *Serratia* に対する MIC はいずれも 50 mcg/ml 以上であつた。

2. *Staphylococcus*, *Streptococcus* および *Diplococcus* の SF-837 に対する耐性分布は、LM に対するそれとほとんど同じであり、それぞれの菌に対して 0.78 mcg/ml, 0.39 mcg/ml および 6.25 mcg/ml で集落の発生は認められなかつた。

3. マウスを用いた動物実験において、*Staph. aureus*, *Strept. hemolyticus* および *Dipl. pneumoniae* の感染の場合、SF-837 投与後の生存率は、*Staph. aureus* においては 400 mg/kg 以上、*Strept. hemolyticus* においては 200 mg/kg 以上、また *Dipl. pneumoniae* においては 200 mg/kg 以上の投与群において 70% 以上であり、有効と思われる結果であつた。

文 献

1. 石山俊次, 他: 最少発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 16: 98～99, 1968

ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF SF-837 (MYDECAMYCIN) *IN VITRO* AND *IN VIVO*

YOSHISATO HAGIHARA

Department of Microbiology, Kurume University School of Medicine

The antimicrobial activities of SF-837, newly developed at the Meiji Seika Kaisha, Ltd., were studied *in vitro* and *in vivo*. The results obtained are summarized as follows.

1. The antimicrobial activities of SF-837 against 15 strains of stock culture were equal to those of leucomycin.

2. The minimum inhibitory concentrations of SF-837 were ranged from 0.39 to 3.12 mcg/ml against *Staphylococci* isolated from patients, and more than 50 mcg/ml against all strains of *Shigella*.

3. The numbers of survived bacilli were counted in nutrient agar containing different concentrations of the drugs. As the results, the antimicrobial effects of SF-837 were equal to those of leucomycin against *Staphylococcus*, *Streptococcus* and *Diplococcus*.

4. The effects of treatment with SF-837 on experimentally infected mice were examined. The treatments with SF-837 were effective against *Staphylococcus*, *Streptococcus* and *Diplococcus* infections.