

## Mydecamycin の 研究

真下啓明

北大第二内科 (現東大医科研内科)

加藤康道・矢島 戢

北大第二内科

中山一朗

札幌鉄道病院内科

富沢磨須美

札幌北辰病院内科

芝木秀俊・松本義孝

北見日赤病院内科

明治製薬研究所で開発された新しい macrolide 抗生物質である SF-837 物質 (Mydecamycin, 以下 SF と略記) は化学的に Kitasamycin または Josamycin と類似した構造式を有し, 主に球菌類に抗菌作用を示し, その薬理学的性状も類似しているとされる<sup>1)</sup>。今回以下の点につき検討を加える機会をえたので, ここに発表する。

## A. 実験方法と結果

## 1. 黄色ブドウ球菌に対する抗菌力

教室保存の病巣分離黄色ブドウ球菌 59 株を用い, 化学療法学会標準法で SF, Kitasamycin (LM) および Maridomycin の抗菌力を測定した。

結果は, 表 1 にしめた。Mydecamycin (SF) は Maridomycin とくらべ感受性分布は大差ない。いずれもピークは 0.8~1.6 mcg/ml にあるが, 100 mcg/ml で阻止され

ない株が 59 株中 17 株あつた。LM ではピークは 0.8 mcg/ml にあるが, 両者とくらべて大差なく, 100 mcg/ml 以上の耐性株数も同じである。

## 2. ラットの組織内濃度

a) 体重 200 g 前後の Wistar 系ラットに SF を 100 mg/kg 筋注して, 1, 2 時間目に放血致死させ別出組織を直ちに 4 倍量の BSS pH 7.2 で homogenize し, 溶連菌による重層法で測定した。なお, 回収実験による補正はおこなわなかつた。また, SF 投与 24~36 時間前に 1.0 g/kg の四塩化炭素を筋注して肝脂肪変性をおこしたラット<sup>2)</sup>につき全く同様の検討を加えた。

結果は, 表 2 にしめた。1, 2 時間とも肺濃度が高く, 次いで脾が高いが, 腎では低く, 肝では血中濃度以上にならない。この順序は四塩化炭素処理ラットでも同様で, やはり肝濃度が低い。

表 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to macrolides (59 strains)

	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	mcg/ml >100
Mydecamycin			2	19	18	3						17
Maridomycin			2	17	19	4						17
Kitasamycin		1	3	25	11	2						17

表 2 Tissue concentration of SF-837 in rat (100 mg/kg i.m.)

		liver	kidney	lung	spleen	blood	mcg/ml, or g
1°	non-treated	1.4	13.6	10.6	4.8	1.3	
	CCl <sub>4</sub> treated	<0.8	3.4	6.0	16.0	1.4	
2°	non-treated	1.68	3.4	16.8	8.4	1.8	
	CCl <sub>4</sub> treated	1.16	4.4	6.4	4.8	2.8	

表3 Recovery rates of activity from liver emulsion of the rat

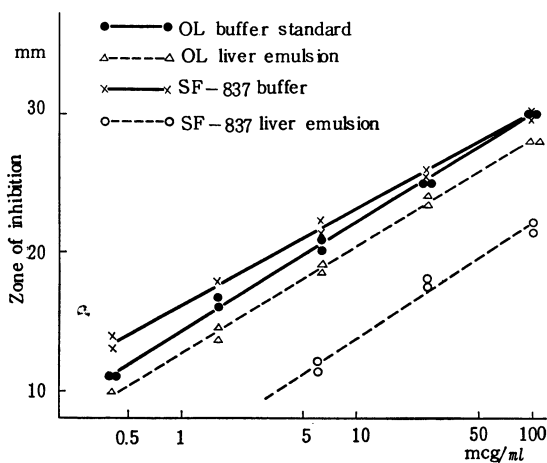
	theoretical concentration		
	40	10	2.5 mcg/ml
Erythromycin	40 (100)	9.2 (92)	1.8 (70) %
Oleandomycin	42 (100)	6 (60)	1.8 (70)
ML-100	2.6 (6.5)	0.6 (6)	<0.2 (<8)
SF-837	3.0 (7.5)	0.8 (8)	<0.2 (<8)

表4 Liver concentration of OL and SF-837 following 50 mg/kg (Oral dose in the rat)

		serum	liver	kidney
OL	buffer extraction	4.6	33.0	30
	acetone extraction	4.8	40	
SF-837	buffer extraction	<0.1	<5.0	<2.0
	acetone extraction	<0.2	1.5	1.0

b) つぎにとくに肝内濃度について検討した。まず別出したラット肝を直ちに homogenize し、これに BSS pH 7.2 と SF, Maridomycin, Erythromycin および Oleandomycin を、40, 10 および 2.5 mcg/ml になるように加え、最終的に 5 倍希釈したものを遠心後上清の残存力価を *B. subtilis* PCI 219 によるカップ法で測定した。また、同様に処理した Emulsion に OL および SF を最高濃度 100 mcg/ml から 4 倍希釈で 0.1 mcg/ml までとなるように加えたものを、同様にカップ法で測定し BSS 希釈標準系列と比較した。

図1 Standard curve of antibiotics dissolved with buffer or liver emulsion



結果は、表3および図1に示した。EMおよびOLでは、添加濃度の低下とともに理論値との間の差が大きくなるが、100~60%程度の回収率を示す。しかし、Maridomycin および SF では残存力価がいちじるしく低く、回収率は8%以下である。また、標準曲線はOLではBSSで作製したものと肝 Emulsion によるものとの差はすくないが、SFでは両者の間に大きな差がみられた。

c) さらにラットにOLおよびSFを50 mg/kg経口投与し、1時間後に臓器を別出し直ちに冷却して、50%にアセトン添加したものを homogenize し遠心処理した場合と、通常のようにBSS処理したものをカップ法で測定した。標準系列は各臓器 Emulsion および50%アセトン添加BSSにて作製した。

結果は、表4に示す。後述するように、50%にacetoneを添加した場合、組織の代謝酵素活性を抑制しようと考えたが、OLではBSS処理とアセトン処理において、いずれも血清、肝ともほぼ等しい濃度が検出されたが、SFではいずれの処理法でも低い濃度を示した。

以上の結果から、Maridomycin, SFなどでは肝 Emulsion と接することにより活性値が著しく低下すること、また、肝内濃度そのものも経口投与ではOLなどに比べ低いことが知られる。

### 3. ラット肝 Emulsion による試験管内代謝

Wistar系ラット肝を別出し3倍量のBSSを加えて homogenize し、この1容に3倍容のBSSおよび抗生物質を加えて最終濃度50 mcg/mlとしたものを、37°C、

表 5 Clinical trial of mydecamycin

No.	age, sex	diagnosis	bacteriological finding			dosis × days	effect	
			before	LM*	after			
1	41 f	acute tonsillitis	<i>Staph. aur.</i>	+++		1,200 mg ×4	+	
2	24 f	"	$\beta$ - <i>Streptococ.</i>	++		×7	?	CP 1.0×3 days combined
3	54 m	"	G(-) cocci G(+) rods	+++		×3	+	
4	46 m	acute bronchitis	normal flora <i>E. coli</i>	+		×7	+	
5	29 f	"	normal flora <i>Staph. epider.</i> <i>Enterococci</i>			×7	+	
6	49 m	"	<i>Pneumococci</i> <i>Staph. epider.</i>	+++		×7	+	
7	24 m	"	normal flora			×7	+	
8	26 m	"	<i>Pneumococci</i>	+++		×4	+	
9	52 m	"	normal flora	++		×7	+	
10	74 f	"	<i>Staph. aur.</i>	++		×6	+	
11	35 m	"	normal flora			×7	+	
12	43 f	"	G(-) cocci G(-) rods	-		×3	?	
13	50 m	acute pneumonia	normal flora <i>C. albicans</i>	-		×10	+	
14	51 f	"	<i>Pneumococci</i> <i>Staph. epider.</i>	++ ++		×8	+	
15	18 m	"	<i>Pneumococci</i> $\beta$ - <i>Streptococ.</i>	++ ++	(-)	×14	-	
16	38 f	"	<i>Staph. aur.</i>	+	<i>S. aur.</i>	×4	-	
17	31 f	"	$\beta$ - <i>Streptococ.</i>	++		×10	+	
18	48 f	"	<i>Pneumococcus</i> <i>Staph. epider.</i>	++ ++		×10	+	
19	62 f	acute cystitis	<i>Staph. epider.</i> <i>E. coli</i> ) $19 \times 10^5$	++	(-)	×7	?	VSM 3.0/day combined
20	60 f	"	<i>Staph. epider.</i> $7 \times 10^4$	++	(-)	×7	+	
21	40 f	acute pyelitis	<i>Staph. epider.</i> $10^6$	+	(-)	×7	+	
22	31 m	chronic pyelitis	<i>Staph. aur.</i> <i>Staph. epider.</i> $7 \times 10^4$	- +	(+)	×7	-	

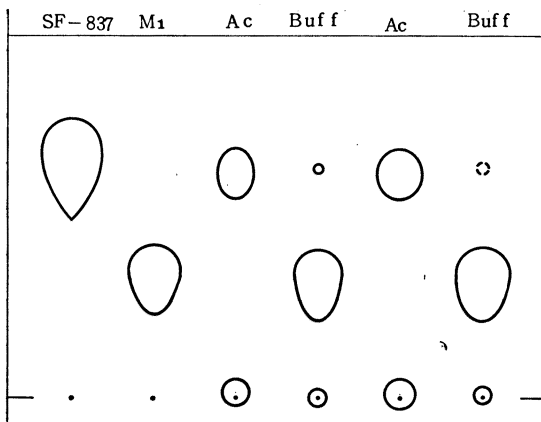
\* LM sensitivity

30分間 incubate し, ethyl-acetate にて抽出後減圧乾固し, methanol に再溶解して Silica-gel plate 上に定量的にスポットし, Benzene : acetone 1 : 1 の系で展開後, *Bacillus subtilis* PCI 219 株を接種した HIA 寒天地を均等に流して bioautography をおこなった。

なお, あらかじめ四塩化炭素を筋注して脂肪肝をおこなったラットにつき同様の実験を行なった。さらに, 抗生物質添加前に 50% (2 容) に acetone を加え, 肝の酵素活性を停止させたものにつき, まつたく同様に処理後抽出展開を行なった。

結果は, 図 2 にしめた。

図 2 Non-treated liver cc/4 treated liver



四塩化炭素非処置ラット肝では, acetone 添加時原物質と原点に少量の不明の代謝物が認められたが, acetone を添加しない場合は原物質は認められず, M<sub>1</sub> に一致する代謝物と少量の不明の代謝物が出現した。この pattern は四塩化炭素前処理の場合もまつたく同様であり, 少なくとも定性的には差を認めなかつた。

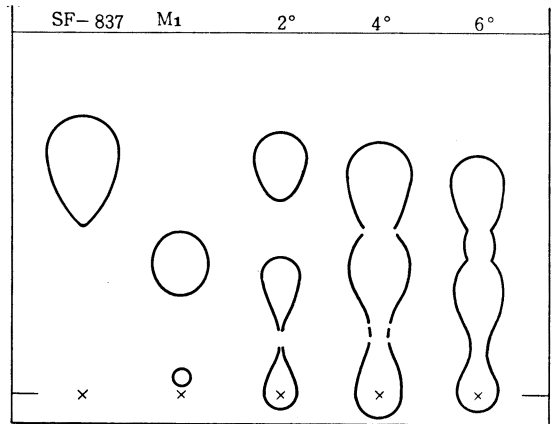
#### 4. ヒト血中および尿中の代謝物の検討

肝および腎機能にいちじるしい障害のない臨床例に SF を 1,000 mg 経口投与し, 1, 2, 4 時間目に採血し, 2, 4, 6 時間目まで蓄尿して, 尿はその 10 ml, 血液は 2 ml を ethylacetate で抽出し減圧乾固のち methanol に再溶解して定量的にスポット後 bioautography をおこなった。

結果は, 図 3 にしめた。尿では 2 時間目に原物質および M<sub>1</sub> と考えられる代謝物のほかに Rf 値の小さい不明の代謝物が認められたが, 4, 6 時間目には M<sub>1</sub> および Rf 値の小さい原点近くの代謝物の spot は増大した。血中からは抗菌活性のある spot を検出できなかった。なお, これらの尿中および血清中抗菌力を *Bacillus subtilis* PCI 219 株によるカップ法で測定した。血中濃度はすべ

て測定限界以下であつたが, 尿中濃度は 2, 4, 6 時間目に <3.0, 10.0 および 5.0 mcg/ml であつた。

図 3 Human urine



#### 5. 臨床例における治療効果

22 例の各種感染症に SF を投与して, その治療効果をしらべた。症例の内訳は呼吸器感染症 18 例 (扁桃炎 3 例, 気管支炎 9 例, 肺炎 6 例), および尿路感染症 4 例である。検出菌としては呼吸器感染症では肺炎球菌, β-溶連菌, ブドウ球菌などのほか, flora の菌しか検出されないものもあり, また, 喀痰採取不能のため投与後の菌検索がされていない症例が大部分であり, 止むをえず臨床所見だけで効果を判定した。尿路感染症では表皮ブドウ球菌が全例に検出され, このほか黄色ブ菌, 大腸菌がともに検出された。投与量は原則として 1 日 1.2 g, 3 回分服とし, 3~14 日間の投与をおこなった。

結果は, 表 5 にしめた。呼吸器感染症では有効 18 例中 14 例, 無効 2 例, 不明 1 例となつたが, このうち肺炎の 6 例では有効 4 例で無効は 2 例あつた。しかし, このうち 1 例は食思不振のため投与期間が短かすぎると考えられ, また, 他の 1 例は投与後陰性化し解熱したが, X 線所見の改善はみられず, 無効と判定された。

尿路感染症の 4 例は, 3 例に菌の消失と自覚症状の改善がみられたが, 慢性腎盂炎の 1 例では LM 耐性の黄色ブ菌が検出され, 治療後も黄色ブ菌は消失せず無効であつた。

結局, 他抗生剤を併用した 2 症例および経過観察できなかった 1 例をのぞき, 22 例中 16 例が有効と認められた。無効は肺炎 2 例, 腎盂炎 1 例計 3 例であつた。

なお, 食思不振が 6 例にみられたが, 投与継続中に消失する例が多かつた。肝機能では全例認むべき異常はみられなかつた。

#### B. 考察と総括

Mydecamycin (SF) は 16 員環 Macrolide 抗生物質

に属し、その抗菌スペクトルは主としてグラム陽性菌およびグラム陰性球菌であるが、*Mycoplasma* にも有効とのことである。ブドウ球菌に対する本成績でも Maridomycin および LM と大差は認められず、また、SF 100 mcg/ml 以上の耐性株はすべて前 2 者に耐性であった。これらの macrolide は、生体内では大部分が種々の代謝物として存在するといわれるが、本物質にも Mycarose の Dropiony 1 基のはずれた  $M_1$  なる代謝物が知られている。この物質の抗菌力は原物質の 1/4 程度に低下するという。

Macrolide 剤は一般に組織内濃度が高いとされているが、本物質をラットに筋注射した場合、肺、脾、腎などの濃度は高いが、肝は血中濃度と同程度であった。また、他の報告でも高い値と低い値があり<sup>2)</sup>、一定しない。Macrolide は肝で主として代謝不活化されるので、四塩化炭素で肝脂肪変性をおこしたラットで同様の検討をしたが、健常ラットと類似の成績であった。

これらの点をさらに検討するため、まず、ラット肝 Emulsion 中における各種 Macrolide の力価の変化をみると、EM および OL では力価の低下がすくないが、Maridomycin および SF ではいちじるしい力価の低下が認められた。つぎに OL および SF をラットに 50 mg/kg 経口投与し、肝別出後代謝を抑制するため acetone 処理した場合と、通常の抽出法で測定した場合とを比較すると、OL では通常の抽出法でも acetone 処理の場合と同程度の濃度をしめし、肝での変化が少ないと考えられるが、SF ではいずれの処理法によつても低い値を示した。これは SF の肝濃度そのものが OL にくらべて低いことを示すと考える。また、SF などの場合、肝の濃度総量を測定するには、肝 Emulsion による標準系列を使用しないと誤差が著るしく大きくなることを示している。

つぎにラット肝による試験管内代謝実験をおこなったところ、acetone 処理肝ではほとんど代謝はみられず、主として原物質だけであるが、acetone 非処理ラット肝 Emulsion 中では、すみやかに代謝物の 1 つである  $M_1$  および他の不明の代謝物に変化した。四塩化炭素による障害肝でもこの代謝のパターンは全く同様であり、すくなくとも定性的には差をみなかった。この方法による肝障害では代謝酵素系に大きな変化を及ぼさないと考えられる。従がつて、経口投与後肝濃度が低いのは、肝において速やかに代謝が行なわれた結果と考えられる。報告によると、動物の血中および尿中代謝物は主として  $M_1$  であるが、胆汁中では別の代謝物である  $M_2$  が多いということである。このように胆汁中の代謝物の比が *in vitro* の代謝実験の場合と異なるのは、肝細胞による active transport の差を反映しているのか、または本質的に *in vivo* では代

謝の様相が異なるためか不明であるが、いずれにしても体液中に存在するのは主として代謝物である点を留意する必要がある。

さらに、ヒトに投与した場合、尿では原物質のほかにも  $M_1$  に一致する代謝物、およびさらに Rf 値の小さい不明の代謝物が認められた。この場合は 6 時間目にも原物質が多少残存しており、個体により代謝のパターンに差があることを予想させる。Maridomycin についても同様のことが考えられ、また、健常者と病態時の代謝の様相の差も本質的なものであるのか疑問であるが、これらの点については、今後さらに基礎および臨床方面からの検討が必要である。また重要なことは、これらの macrolide が生体に投与された場合、体液中には主に代謝物の形で存在するが、これらの抗菌力は当然原物質と量的、質的に異なる場合もあるので、これら薬剤の研究にあつては、原物質を用いておこなわれてきた従来の考え方をそのままあてはめてよいか否か疑問があり、より適切な方法とするためさらに検討がすすめられなければならないと考える。

最後に臨床効果を判定するため 22 例の症例に本剤を投与し、有効 16 例、無効 3 例、不明 3 例の成績をえた。疾患の性質上、原因菌の検討を充分できなかった症例が多いが、6 例の肺炎に対しても臨床的に 4 例に有効と認められ、またグラム陽性菌を検出した尿路感染症にも LM 耐性菌の 1 例を除き有効であったことから、臨床的にもある程度の期待がもたれる。SF は黄色ブドウ球菌に対して、Josamycin, LM などと同様に noninducer として作用するといわれるので、とくにこれらの黄色ブドウ球菌による感染症に対する治験がすすめられることが望まれる。

### C. 結 語

以上、Mydecamycin の抗菌力、体内代謝および組織内濃度につき検討を加え、とくに肝内濃度の問題をのべた。また臨床検討をもあわせおこなった。この物質は他の類似の Macrolide 剤と同様、生体内で主として代謝物として存在するが、抗菌力、体液濃度測定など基礎的研究にあつては、従来のように原物質についてだけの検討で充分か否か、今後さらに研究をすすめる必要がある。

### 文 献

- 1) 第 18 回日本化学療法学会東日本支部総会シンポジウム SF-837.1971
- 2) RESS, K.R. Nature 4778; 821, 1961

## LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATION ON MYDECAMYCIN

KEIMEI MASHIMO

Second Department of Internal Medicine, University of Hokkaido School of Medicine  
(The Institute of Medical Science Hospital, Internal Medicine)

YASUMICHI KATO, OSAMU YAJIMA

Second Department of Internal Medicine, University of Hokkaido School of Medicine

ICHIRO NAKAYAMA

Clinic of Internal Medicine, Sapporo Railway Hospital

MASUMI TOMIZAWA

Clinic of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

HIDETOSHI SHIBAKI and YOSHITAKA MATSUMOTO

Clinic of Internal Medicine, Kitami Red Cross Hospital

The laboratory investigation on a new macrolide antibiotic — mydecamycin was carried out as follows:

- 1) The result of sensitivity test with 59 strains of *Staphylococcus aureus* using plate dilution method was similar to those with kitasamycin and maridomycin.
- 2) In tissue distribution study of the rats and those with fatty liver pretreated by carbon tetrachloride, similar results were obtained and high tissue level was shown in the lung but not in the liver.
- 3) Further investigation on tissue level in the liver was carried out, and the results seem to indicate essentially lower liver level of the substance than oleandomycin.
- 4) In *in vitro* investigation of metabolism using thin layer chromatography depropionated metabolite of the original substance (M1) was found following incubation with liver homogenate of rat but not with acetone pretreatment.

Similar results has been obtained from the liver of rat pretreated with carbon tetrachloride.

- 5) In analysis of human urine using thin layer chromatography, M1, original substance and other unknown metabolites were detected following oral medication.

Clinical investigation study of 22 cases with infectious disease including 6 cases with pneumonia was carried out.

Sixteen cases responded well to the treatment, 3 failed and 3 were unknown. No serious side effect has been observed.