

マクロライド系新抗生物質 SF-837 (ミデカマイシン) に関する
基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用

斉藤 厚・那須 勝・原 耕平

長崎大学医学部第二内科

猿渡勝彦・林 愛・餅田親子

長崎大学医学部附属病院検査部

はじめに

国産の新しい Macrolide 系抗生物質である SF-837 は広島県尾道市の土壌から分離された *Streptomyces mycarofaciens* nov. sp. によつて産生される¹⁾²⁾。本剤について抗菌力、誘導耐性、吸収排泄、臓器内濃度等の基礎的検討を行ない、さらに本剤を呼吸器感染症に応用したので、その成績について述べる。

実験方法および実験成績

1. 抗菌作用

実験方法：標準株を含む当教室保存菌 19 株と各種臨床材料から最近分離された各種病原細菌のうちグラム

陽性球菌 291 株の最小発育阻止濃度 (MIC) を従来の Macrolide 系抗生剤 Erythromycin (EM), Josamycin (JM) および Lincomycin (LCM) と比較して日本化学療法学会標準法³⁾にしたがつて測定した。使用培地は Heart infusion agar (栄研) で、添加薬剤の濃度は 100 mcg/ml より 2 倍希釈とした。接種菌量は Trypticase soy broth (BBL) の 1 夜培養菌で約 10⁸/ml 台であつた。

実験結果：上記菌株のうち保存株についての成績は表 1 に示した。グラム陽性球菌は *Streptococcus faecalis* (以下 *Str. faecalis*) を除くといずれも感受性を有し *Bacillus subtilis* も本剤に感性であつた。しかし、*E. coli* をはじめとする他の腸内細菌および *Pseudomonas aeruginosa* には本剤は抗菌作用は示さず、すべてその MIC

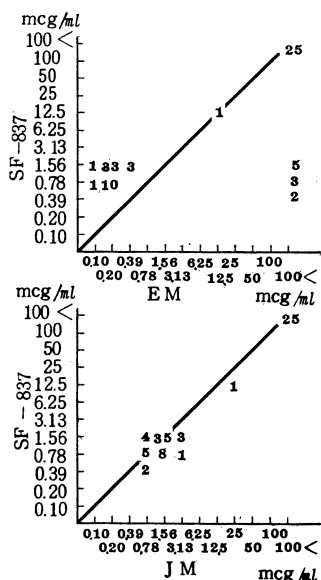
表 1 標準株および保存株に対する MIC

菌 種	MIC (mcg/ml)			
	SF-837	EM	JM	LCM
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P-JC1	0.39	0.39	0.78	0.39
" Smith	0.78	0.20	0.39	0.78
" Terazima	0.78	0.20	0.78	0.78
<i>Streptococcus haemolyticus</i> S-23	0.025>	0.025>	0.05	0.05
" Type 1	0.20	0.013>	0.10	0.10
" <i>faecalis</i> 1	100<	100<	100<	100<
" <i>faecium</i> 12	1.56	0.39	0.78	12.5
<i>Diplococcus pneumoniae</i> 30	0.20	0.013>	0.10	0.39
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	0.025>	0.025>	0.05	0.025>
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC-6633	0.39	0.78	0.39	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIHJ-JC2	100<	100<	100<	100<
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	100<	100<	100<	100<
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Kobayashi	100<	100<	100<	100<
<i>Salmonella typhi</i> H901	100<	100<	100<	100<
<i>Shigella dysenteriae</i> EW 3	100<	100<	25	100<
" <i>flexneri</i> 2a EW 10	100<	100<	100<	100<
" <i>flexneri</i> 3a EW 14	100<	100<	100<	100<
" <i>boydii</i> EW 29	100<	100<	100<	100<
" <i>sonnei</i> EW 33	100<	25	100<	100<

表2 臨床分離株の Macrolide 系薬剤および LCM に対する感受性分布

菌種 (株数)	薬剤	最小発育阻止濃度 (MIC) (mcg/ml)													
		≥0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staphy. aureus</i> (84)	SF					2	14	42			1				25
	EM			2	43	3					1				35
	JM						11	43	4			1			25
	LCM					5	32	16	4	2					25
<i>β-Strept.</i> (72)	SF		1	6	36	22	7								
	EM	60	8	4											
	JM		10	37	14	11									
	LCM	4	47	17	3	1									
<i>Diplo. pneumo.</i> (5)	SF	2		1	2										
	EM	5													
	JM		2	3											
	LCM		1	2	1	1									
<i>Strept. faecalis</i> (116)	SF						16	22	2				1	3	72
	EM		5	1	2	18	15		1		2	3	5	28	36
	JM					3	14	17	6	1	3	5	8	38	21
	LCM								1	10	21	9		1	74
<i>Strept. faecium</i> (14)	SF						4	6		1					3
	EM	1	2	1	4	1		1	1						3
	JM	1					6	2	1	1					3
	LCM	1							3	2	4	1		1	2

図1 交叉耐性 (1)
Staphylococcus aureus 84 株

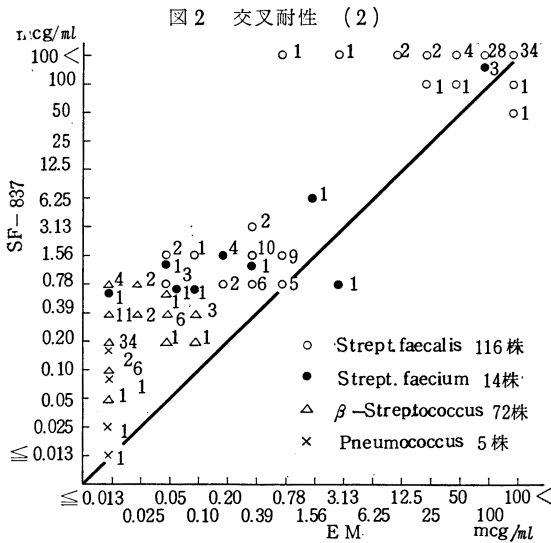


は 100 mcg/ml 以上であつた。これは EM, JM および LCM も全く同様であり抗菌力は EM > LCM ≥ JM ≒ SF-837 の順になるものが多かつた。

臨床分離株は以上のことからグラム陽性球菌についてだけ行なつた(表2)。

Staphylococcus aureus では 84 株中 58 株 (69%) が 1.56 mcg/ml 以下で発育を阻止され、100 mcg/ml 以上のものは 25 株 (30%) であつた。EM は 84 株中 48 株 (57%) に 0.39 mcg/ml 以下の強い抗菌力を示したが、100 mcg/ml 以上のものは 35 株 (42%) と多く、そのうち 10 株は図1に示したように、SF-837 に対して 0.39 ~ 1.56 mcg/ml の感受性を有した。これらの菌株についてはさらに詳細な検討を行なつたので改めて後述する。これとは反対に SF-837 耐性で EM に感受性を示すような株は皆無であつた。JM, LCM に対する感受性分布は本剤に対するそれと全く同様であり、抗菌力もほぼ同等であつた。

β-Streptococcus, Pneumococcus では全株が 0.78 mcg/ml 以下で発育を阻止され耐性株は 1 株も見られなかつた。これは本剤をはじめ他の 3 剤でも同じであつたが、被験



4剤のうちEMが最もその抗菌力は強かつた。なお、β-Streptococcus 72株はすべてA群であり、Bacitracin感受性試験、沈降反応で別途確かめられたものである。表には示さなかつたが、これ以外のβ-溶血を示すStreptococcus 8株にも本剤は0.20~0.78 mcg/mlの抗菌力を示した。

EnterococcusはMacrolide系抗生剤で2群に大別される傾向にあるが、Str. faecalisはSF-837に対し116株中76株(67%)は50 mcg/ml以上でも発育し、これとは逆にStr. faeciumではこのような株は14株中3株(21%)にしかすぎなかつた。EMをはじめとする3剤の傾向もほぼ同様であり、感受性側ではここでもEMの抗菌力が最も強かつた。

Staphylococcus aureus 以外の上記菌種について本剤とEMとの抗菌力の相関をみたものは図2で、これら4菌種ではほとんどの菌株にEMが数倍の抗菌力を示した。

誘導耐性株(Staphylococcus aureus)について: 上記10株はEM 100 mcg/ml以上、SF-837 0.39~1.56 mcg/mlのMICを示す菌であるが、その由来、疾患名、Coagulase産生能、マウス皮下膿瘍形成能、JM、LCMのMICなどの詳細について表3に示した。全株がほとんど純培養状に分離されたもので16株中6株はEiterから検出され、胸水(膿胸)から2株、胆汁および尿から各1株ずつ得られた。これらの菌はいずれも本剤以外にJM、LCMにも感受性を有し、EMとの間にDisc上特有の阻止円を形成したがSC-1はEM、OMによつて、他はすべてEMにより耐性が誘導され、本剤を含むMacrolide系薬剤およびLCMに400 mcg/ml以上の耐性を示した。したがつてSC-1は三橋らのいうB群、他の9株はC群と考えられた。

2. 臓器内分布

実験方法: Wister系雄Rat(体重170g前後)を1夜絶食後SF-837を0.8%タウルコール酸溶液に懸濁し、各々200 mg/kgあてゾンデを用いて胃内投与しその後1/2, 1, 4および6時間毎に断頭致死させ本剤の血清、肺、肝、腎の各臓器内濃度を調べた。血清は断頭により頸動脈から流出する血液を遠心分離することによつて得、その他の臓器はすべて0.1 M 磷酸緩衝液(pH 7.8)でその重量の3倍に希釈し、ホモゲナイザーを使用して均等化した後これをそのまま、または前記緩衝液で適当倍希釈したものについてSarcina lutea PCI-1001 (MIC

表3 誘導耐性株の詳細

菌株番号	疾患名	検体	MIC (mcg/ml)				マウス皮下膿瘍形成能とCoagulase産生能	耐誘導性剤
			SF-837	EM	JM	LCM		
SC-1	肺結核	胸水	0.78	100<	3.13	0.78	+++	EM, OM
SC-6	瘻孔	膿	1.56	100<	1.56	3.13	+++	EM
SC-17	膿胸	胸水	0.39	100<	0.78	1.56	+++	EM
SC-22	胆のう炎	B-胆汁	1.56	100<	3.13	3.13	+++	EM
SC-25	胸壁瘻	膿	0.39	100<	0.78	0.78	+++	EM
SC-32	前立腺肥大症	尿	0.78	100<	1.56	0.78	+++	EM
SC-36	腹壁膿瘍	膿	1.56	100<	1.56	1.56	+++	EM
SC-40	腹壁瘻	膿	1.56	100<	1.56	0.78	+++	EM
SC-59	肺癌	膿	1.56	100<	1.56	1.56	+++	EM
SC-63	皮下膿瘍	膿	0.78	100<	0.78	0.78	+++	EM

<0.025 mcg/ml) を被検菌としてカップ法で測定した。使用培地は種層用，基層用とも下記(1)を使用し，菌浮遊培地には(2)を使用した。

- (1) 肉エキス 1.5g ブドウ糖 1.0g
 酵母エキス 3.0g 寒天 15g
 ペプトン 6.0g 蒸溜水 1,000ml
 滅菌：120℃，15分，pH 7.4±0.1
- (2) ペプトン 10g 食塩 12.5g
 肉エキス 5g 蒸溜水 1,000ml
 滅菌：121℃，15分，pH 7.2±0.1

標準曲線は前述のリン酸緩衝液 (pH 7.8) で本剤を 100 mcg/ml から 0.20 mcg/ml まで 2 倍希釈系列で作製し濃度測定に際しそのつど新しく調整した。なお，血清および各臓器による本剤の不活化に対する値の補正は一切これを行なわなかった。

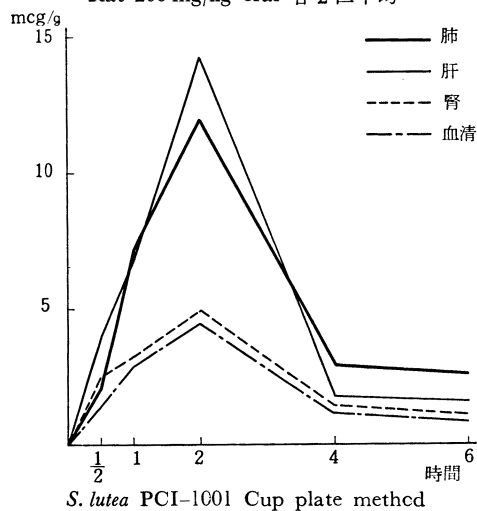
実験結果：Rat 各 2 匹の経時的平均値を表 4，図 3 に示した。各臓器内濃度の peak はいずれも胃内投与後 2 時間目にあり，肝 (14.2 mcg/g) が最も高く，次いで肺 (12.0 mcg/g)，腎 (4.9 mcg/g)，血清 (4.5 mcg/ml) の順であつた。肝と肺または腎と血清の値が各時間とも近似

表 4 SF-837 臓器内濃度
Rat 200 mg/kg oral 各 2 匹平均

臓器	時間	時間				
		1/2	1	2	4	6
肺 (mcg/g)		2.1	7.1	12.0	2.9	2.5
肝 (//)		4.0	6.9	14.2	1.7	1.5
腎 (//)		2.4	3.2	4.9	1.5	1.1
血清 (mcg/ml)		1.5	3.0	4.5	1.2	0.9

Sarcina lutea PCI-1001 Cup plate method

図 3 SF-387 臓器内濃度
Rat 200 mg/kg oral 各 2 匹平均



していて本剤は肝および肺によく集中する結果が得られた。4~6 時間後は肺内の濃度 (2.9~2.5 mcg/g) が最も高値を示し 6 時間目まで血清および各臓器内の濃度は測定可能であつた。

3. 血中濃度および尿中排泄状況

実験方法：健康成人男子 (年令 24~32才，体重 48~70 kg) 5 名について本剤 600 mg 1 回内服後の血中濃度 (血清中濃度) と尿中濃度を前述の臓器内分布の場合と同様の操作で経時的に測定し，尿中排泄は 6 時間目までの回収率として算出した。さらにこのうち 2 名については 1,000 mg 1 回内服の場合についても検討した。

実験結果：血中濃度の成績は表 5 に示し，その平均値をグラフに表わしたのが図 4 である。600 mg 投与 5 例では個人差がかなり大きく終始測定不能 (0.2 mcg/ml 以下) の者が 2 名 (いずれも体重 65 kg 以上) あり，測定可能者間でもばらつきが大きかつた。機械的にその平均値をとると peak は内服後 1 時間目にあり (0.8 mcg/ml)，4~6 時間後は全例 0.2 mcg/ml 以下であつた。

1,000 mg 投与は上記 5 名のうちの著者ら 2 名で検討したが peak は 600 mg の場合と同様に 1 時間目にあり

表 5 健康成人男子血中濃度
SF-837 600 mg oral

時間	時間				
	1/2	1	2	4	6
1 I.H. 28才 70kg	0	0	0	0	0
2 N.S. 28 48	0	1.1	0.6	0	0
3 I.Y. 24 65	0	0	0	0	0
4 S.K. 28 50	0	3.5	0.6	0	0
5 S.A. 32 50	0.4	0	0	0	0

SF-837 1,000 mg oral

時間	時間				
	1/2	1	2	4	6
4 S.K. 28才 50kg	0.7	1.2	0.7	0	0
5 S.A. 32 50	0	1.3	0.8	0.5	0

図 4 健康成人男子血中濃度

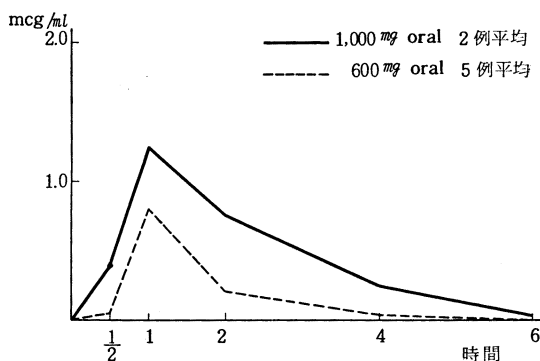


表6 SF-837 尿中排泄状況(1)
健康成人男子5例 600 mg oral

1. I.H. 28 才 70 kg

Urine		Urine excretion						Recovery %	
		Time	0~1/2	~1	~2	~4	~6		Total
Volume	(ml)		110	156	126	200	115	707	2.8
Level	(mcg/ml)		0	0	23	55	23		
Average	(mg)		0	0	2.9	11.0	2.6	16.5	

2. N.S. 28 才 48 kg

Volume	(ml)	19	30	46	54	60	209	3.5
Level	(mcg/ml)	0	250	101	100	61		
Average	(mg)	0	7.5	4.6	5.4	3.7	21.2	

3. I.Y. 24 才 65 kg

Volume	(ml)	25	60	86	112	70	353	1.7
Level	(mcg/ml)	0	1.2	12.0	70	10.2		
Average	(mg)	0	0.7	1.0	7.8	0.7	10.2	

4. S.K. 28 才 50 kg

Volume	(ml)	110	93	86	282	190	761	7.6
Level	(mcg/ml)	0.55	170	101	60	20		
Average	(mg)	0.06	15.8	8.7	16.9	3.8	45.3	

5. S.A. 32 才 50 kg

Volume	(ml)	20	22	42	100	84	268	0.8
Level	(mcg/ml)	10.6	94	21	10.3	7.4		
Average	(mg)	0.21	2.1	0.9	1.0	0.6	4.8	

表7 SF-837 尿中排泄状況(2)
健康成人男子2例 1,000 mg oral

4. S.K. 28 才 50 kg

Urine		Urine excretion						Recovery %	
		Time	0~1/2	~1	~2	~4	~6		Total
Volume	(ml)		46	42	40	82	44	254	1.4
Level	(mcg/ml)		26	132	70	40	34		
Average	(mg)		1.1	5.5	2.8	3.4	1.5	14.3	

5. S.A. 32 才 50 kg

Volume	(ml)	125	180	400	150	84	939	1.3
Level	(mcg/ml)	0	11.3	11.7	35	15		
Average	(mg)	0	2.0	4.7	5.3	1.3	13.3	

(1.25 mcg/ml), その後の消長は比較的緩徐で1例は4時間後も0.5 mcg/mlの濃度を示したが, 6時間目はいずれも活性値としては測定できなかった。

同一時の尿中排泄状況をみたものは表6, 7であるが, 600 mg 内服の場合(表6), 5例の平均値でみると血中濃度の peak から1~2時間遅れて尿中濃度は peak を示

表8 呼吸器感染症における SF-837 の使用例

症 例	年 令	臨 床 診 断	喀 痰 性 状	喀 痰 細 菌	SF-837 使用法			副作用	総合判定
					1 日 量 (mg)	期 間 (日)	総 量 (g)		
1. S.K.	31才 ♀	気管支肺炎 (異型肺炎)	P ₃	<i>α-Strept.</i> <i>Neisseria</i> <i>H. parainf.</i>	1,200	35	42.0	(-)	(++)
2. T.E.	22才 ♂	気管支肺炎	M ₁ P ₁	<i>α-Strept.</i> <i>Neisseria</i> <i>H. parainf.</i>	1,200	7	8.4	(-)	(+)
3. H.Y.	29才 ♀	原発性異型肺炎	P ₂	<i>α-Strept.</i> <i>Neisseria</i>	1,200	3	3.6	(++)	不 能 CP で 治 癒
4. I.T.	55才 ♀	気管支拡張症	P ₂	<i>H. parainf.</i> <i>H. parahaemo.</i>	1,200	7	8.4	(-)	(+)
5. S.E.	59才 ♀	慢性気管支炎	P ₁	<i>H. influenzae</i>	1,200	21	25.2	(-)	(++)
6. M.I.	47才 ♀	慢性気管支炎	P ₃	<i>α-Strept.</i> <i>Neisseria</i>	1,200	7	8.4	(-)	(±)
7. H.K.	19才 ♀	中葉症候群 気管支拡張症	P ₃	<i>α-Strept.</i> <i>Neisseria</i> <i>Staphy. aureus</i>	1,200	21	25.2	(-)	(++)

表9 SF-837 使用前後の主な検査成績

症 例	赤血球 (×10 ⁵)		白血球		血 沈		CRP		GOT		GPT		ALP		寒冷凝集	
	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
1	349	360	4,000 (68)	2,700 (62)	120 144	32 72	2+	-	49	35	36	39		6.5	64×, 64×	128×, 64×
2	464	477	5,300 (46)	6,600 (58)	10 29	5 12	-	-	35	39	39	36	4.0	6.0	4×	4×
3					25 60		±	-	24		14		6		128×	512×
4	362	361	4,600 (41)	4,100 (53)	100 124	114 132	4+	2+							8×	8×
5	488	438	6,300 (58)	6,900 (61)	25 64	20 42	-	-	35	31	30	21	6	7		2×
6	415	400	6,300 (72)	6,400 (68)	27 57	46 82	6+	2+		31		21			64×	128×
7	403	370	16,800 (86)	4,500 (50)	55 78	10 24	6+	±	26	19	31	16		5	32×, 32×	64×, 32×

()内は好中球百分率




した。血中濃度の推移に比例して尿中濃度も変化し各個人間にややばらつきはあつたが最高 55~170 mcg/ml の濃度を示し、6時間目までの回収率は平均 3.3%であつた。このうち2名についての 1,000 mg 1 回内服では(表7), 600 mg 内服時と同様の傾向を示したが、同一人でも日を変えると本剤の吸収排泄にかなりの変動がある

ことが認められた。尿中濃度の peak は 35~132 mcg/ml と大きな差を示したが、経時的回収量としてみると各々の血中濃度の推移と平行して、6時間目までの回収率では 1.3~1.4% であつた。

4. 臨床的応用

本剤の臨床応用例は呼吸器感染症7例であつたが、い

図5 症例1の治療経過(外来)

病日	3	10	24	31	38
抗 生 剤	SF- 837 1200 mg 3 × / 日 33日				
体 温	37.3°C	37.0°C	36.4°C	36.2°C	36.6°C
喀 痰・咳 嗽	+++ ++	+ ++	- +	- +	- -
胸 痛	++	-	-	-	-
血 沈	120, 144	58, 97	32, 69	32, 72	14, 20
CRP	++	-	-	-	-
寒 冷 凝 集	64 ×	128 ×	32 ×	128 ×	64 ×
赤, 白血球数	349×10 ⁴ , 4000	360×10 ⁴ , 3800	353×10 ⁴ , 2300	330×10 ⁴ , 4400	360×10 ⁴ , 2700
GOT, GPT	49.36				35.39
胸 部 レ 線					

ずれも呼吸困難, チアノーゼ等を伴わない中等症以下の例であり重症例または肺化膿症には応用していない。各症例の疾患名, 喀痰中検出細菌, 本剤の投与量および副作用等は一括して表8に示した。

喀出痰の性状は MILLER & JOHNES の基準⁴⁾に従って記載し, P₃ は純膿性痰である。副作用は患者の自覚的所見について表したが主に消化器症状であった。総合判定は上田の効果判定基準案⁵⁾を参考にしたが, おおまかに(-)~(III)の4段階に分けて判定した。

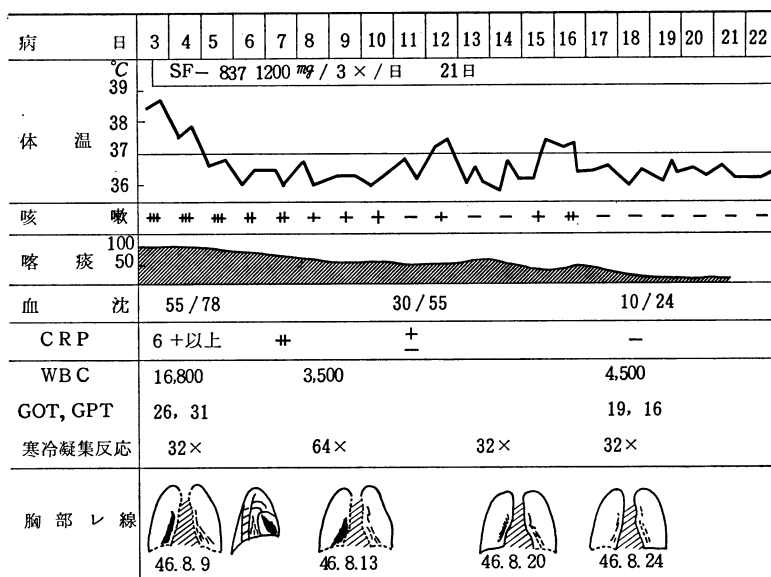
本剤の投与は全例1日1,200mg分3で他の抗生剤を併用したものはなく, 期間は3~35日におよんだ。内服後, 悪心, 嘔吐を来し3日目に服用不能を訴えた1例(症例3, マイコプラズマCF抗体8×→32×→64×)をのぞくと他はいずれもよく服用に耐えた。副作用の他覚的所見としてS-GOT, S-GPT, Alkaliphosphatase およ

び白血球数と疾病の経過を観察するための白血球数, 血沈等と一緒に本剤の使用前後に分けて表9に呈示した。とくに本剤を20日間以上服用した3例でもS-GOT, S-GPT または Al-phos. に変化を認めなかつた。起炎菌が明確にされたものは7例中2例にすぎなかつたが, いずれもやや長期の投与で改善し起炎菌は消失した。以上の7症例のうち6例は外来通院による加療であり, 入院して行なつたものは1例(症例7)だけであつた。次に外来および入院での治療症例を各1例ずつ呈示する。

症例1(外来)(図5)

31才, 女子。喀痰, 咳嗽, 胸痛で発病し第3病日來院。膿性痰を多量喀出し細菌学的検索では起炎菌と思われるものの検出はなく, 寒冷凝集反応の推移を参考にすると異型肺炎も疑われたが *Mycoplasma pneumoniae* に対する抗体価はCF4×→16×であつた。本剤投与後4

図6 症例7の治療経過(入院)



日頃より膿性痰の消失、自覚症の改善を認め、咳嗽は約1カ月間持続したが胸部右S 4.5の陰影は消失した。総合判定では(+)とした。

症例7(入院) (図6)

症状の増悪を来して入院。CRP 6+以上、喀痰は1日100ml程度で入院時白血球数16,800、気管内採痰、喀出痰ともに *Staphylococcus aureus* を検出し本菌を起炎菌と決定した。本剤の単独投与で自覚症、胸部レントゲン所見はほぼ正常化した。本例はその後外科転科し中葉切除術を施行。摘出肺は右B 4.5の強度のCystic bronchiectasisを認めたが細菌検査では *Staph. aureus* その他の細菌(好気性菌、嫌気性菌とも)は検出されなかつた。

考 按

多くのMacrolide系抗生剤のなかでも最も古く、1952年McGUIREらによつて分離されたEMが、現在でも最もその抗菌力は強い。

今回新しい同系統の薬剤であるSF-837について検討を加えたが、著者らの成績でも感受性菌であればEMの抗菌力が数段優れていた。JMおよびMacrolide類似の構造式を有するLCMとも比較したが、本剤はこれらの薬剤と同様グラム陽性菌に抗菌力を有し、グラム陰性桿菌には無効であつた。

抗菌力で本剤とEMの最も異なるところは、*Staphylococcus aureus*の一部のものいわゆる誘導耐性菌についてであるが、これに関しては三橋らの一連の研究がある⁶⁾⁷⁾⁸⁾。著者らもすでにJMについて臨床材料から分離した29株(29症例)中5株にEM耐性JM感受性株を見出したが⁹⁾、今回はさらに菌株を増してこの5株を含め84株中10株にこのような現象を認め、この10株はすべて誘導耐性株であり、三橋らのいうB群菌1株、C群菌9株であることを明らかにした。このことから本剤は耐性非誘導の薬剤であり、EM耐性菌のうちA群菌には抗菌力を有しないが、BC群菌には抗菌力を有するものと考えられる。臨床材料から分離したその他のグラム陽性球菌でもEMの抗菌力が最も強く、多くの菌株においてEM>LCM≧JM≧SF-837の順であつた。

*Enterococcus*はMacrolide系薬剤で感性菌と耐性菌の2群に大別される傾向にあるが⁹⁾、本論文での130株の検討でも大略において *Str. faecalis* に耐性菌が、*Str. faecium* に感性菌が多く、SF-837の態度もEM, JMおよびLCMと同様であつた。なお、*Enterococcus* 130株は臨床材料から無作為に抽出したものであり、多くは尿からの分離であるが、*Str. faecalis* が116株と圧倒的に多く、このうちの60%以上がこれらMacrolide系抗生剤に高度耐性であることは臨床上留意の要があると考ええる。本菌

の同定に関する詳細は省略したが、主にBARNES(1956)の方法に従つた¹⁰⁾。

SF-837のRat臓器内濃度、健康成人男子の血中濃度および尿中排泄状態は従来のMacrolide系抗生剤と同様の態度を示し、肝、肺によく集中する傾向がみられたが、人の場合個人差がかなり大きく、同一人でも日を変えて検討するとその血中濃度、尿中排泄に変動を認めた。その時の血中濃度と尿中濃度および回収量とは各例とも一定の傾向を認めたので、このような現象は本剤内服後消化管からの吸収に差があるためと考えた。6時間までの尿中回収率は数%にすぎないことから、本剤は主に肝を経て胆汁内に排泄されると思われる。本剤の抗菌スペクトラムを考慮に入れると呼吸器感染症にはまず用いられる薬剤であろう。下気道の病変を主とする感染症6例のうち(内服後悪心、嘔吐を来して中止した1例を除く)、5例にはほぼ満足すべき効果をみたが、慢性に経過した1例(症例6)では起炎菌も不明であつたが、効果の点で今1つ明らかなものがなかつた。臨床的には少数例であるので他剤との検討は保留したい。

主として肝に対する本剤の影響をみるためにS-GOT S-GPTおよびAlkaliphosphatase値を内服前後に分けて比較したが、本剤をかなり長期間(21~35日間)服用した3例を含め、とくに有意に上昇したものは認めなかつた。従来の同系統の薬剤による肝障害には種々の説¹¹⁾があるが、本剤についても今後の検討が待たれる。

結 語

新しいMacrolide系抗生剤SF-837について基礎的、臨床的検討を行なつて、次のような結果を得た。

1. 抗菌性：臨床材料から分離されたグラム陽性球菌291株ではA群β-*Streptococcus* 72株、*Pneumococcus* 5株の全株に0.78mcg/ml以下の抗菌力を示した。Macrolide系薬剤で2群に大別される傾向にある *Enterococcus* は、臨床材料からは *Streptococcus faecalis* がほとんどを占め、その60%以上はMacrolide系薬剤に高度耐性であり、本剤も同様の態度を示した。

Staphylococcus aureus 84株中EM耐性株は35株であつたが、このうち10株には本剤は抗菌力を示した。この10株は誘導耐性株でありB群1株、C群9株であつた。なお、これらの株はJM, LCMにも感受性であつた。

2. Rat臓器内濃度：200mg/kg胃内投与で各臓器内濃度のpeakは投与後2時間にあり、経時的にも肝≧肺>腎>血清の順となり肝、肺によく集中し、各臓器とも6時間目まで測定可能であつた。

3. 健康成人男子の血中濃度、尿中排泄：600mg(5

例), 1,000 mg (2例) 1回内服後の血中濃度は1時間後に peak を示したが, 本剤の吸収にかなりの個人的変動を認めた。いずれの場合も6時間後は測定不能であった。尿中回収率は6時間目まで全例数%にすぎなかった。

4. 臨床成績: 呼吸器感染症7例中5例にはほぼ満足すべき効果を認めた。内服後, 悪心, 嘔吐をきたし3日以上の上の内服に耐えられなかつた1例を経験した。肝機能, 赤血球数その他の検査所見ではとくに異常を認めた例はなかつた。

文 献

- 1) TAKASHI TSURUOKA, TAKASHI SHOMURA, NORIO EZAKI, HIROSHI WATANABE, EIICHI AKITA, SHIGEHARU INOUE & TARO NIIDA: Studies on antibiotic SF-837, a new antibiotic. I. The producing microorganism and isolation and characterization of the antibiotic. *J. Antibiotics* 14(7): 452~459, 1971
- 2) TAKASHI TSURUOKA, NORIO EZAKI, TAKASHI SHOMURA, SHOICHI AMANO, SHIGEHARU INOUE & TARO NIIDA: Studies on antibiotic SF-837, a new antibiotic. III. Isolation and properties of minor components *J. Antibiotics* 14 (7): 476~481, 1971
- 3) 石山俊次, 上田 泰, 桑原章吾, 小酒井 望, 古屋暁一, 紺野昌俊, 藤井良知: 最小発育阻止濃度測定法の標準化について。 *Chemotherapy* 16(1): 98~99, 1968
- 4) MILLER, D.L.: A study of techniques for the examination of sputum in a field survey of chronic bronchitis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 88(4): 473~483, 1963
- 5) 勝 正孝, 藤森一平, 小川順一, 伊藤周治, 島田佐仲, 安倍 達, 山本一郎: 諸種内科感染症の臨床効果判定基準。 *Chemotherapy* 17(1): 71~79, 1969
- 6) KONO, M., H. HASHIMOTO & S. MITSUHASHI: Drug resistance of staphylococci. III. Resistance to some macrolide antibiotics and inducible system. *Jap. J. Microbiol.* 10(1): 59~66, 1966
- 7) KONO, M., T. KASUGA & S. MITSUHASHI: Drug resistance of staphylococci. IV. Resistance patterns to some macrolide antibiotics in *Staphylococcus aureus* isolated in the United States. *Jap. J. Microbiol.* 10(2): 109~113, 1966
- 8) HASHIMOTO, H., H. OSHIMA & S. MITSUHASHI: Drug resistance of staphylococci. IX. Inducible resistance to macrolide antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *Jap. J. Microbiol.* 12(3): 321~327, 1968
- 9) 原 耕平, 那須 勝, 齊藤 厚, 井上和義, 猿渡勝彦, 林 愛, 餅田親子: Macrolide 系抗生剤 Josamycin に関する基礎的検討。臨床と研究 48 (5): 1261~1271, 1971
- 10) BARNES, E.M.: Tetrazolium reduction as a means of differentiating *Streptococcus faecalis* from *Streptococcus faecium*. *J. Gen. Microbiol.* 14: 57~68, 1956
- 11) 真下啓明, 加藤康道: 抗生物質の副作用。1. 化学療法剤の副作用。 *医学のあゆみ* 56(5): 386~391, 1966

FUNDAMENTAL STUDIES ON SF-837 (MYDECAMYCIN),
A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC, AND ITS APPLICATION
IN RESPIRATORY INFECTIOUS DISEASE

ATSUSHI SAITO, MASARU NASU and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

KATSUHIKO SAWATARI, AI HAYASHI and CHIKAKO MOCHIDA

Central Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

1) Assays with a series of 291 gram-positive coccic isolates from various clinical specimens revealed that erythromycin (EM) was the most active against organisms susceptible to macrolides among the isolates and the antibacterial activity of SF-837 against these strains was virtually comparable to that of josamycin (JM) or lincomycin (LcM). Of particular note was the finding obtained with 84 *Staphylococcus aureus* strains, of which 35 proved resistant to EM; 10 strains among the 35 exhibited significant sensitivity to SF-837 and were demonstrated invariably to have inducible drug resistance, one strain being of Mac. B and all the rest of Mac. C, respectively. These strains, furthermore, proved to be notably sensitive to JM and LCM as well.

2) Tissue assays for SF-837 were performed by the cup-plate technique, using *Sarcina lutea* as reference organism, with various organ and tissue homogenates from rats that had received 200 mg of the drug per kg of body weight by intragastric administration. Peak concentrations in these tissues were produced at 2 hours after administration. The liver displayed the highest concentrations consistently and the lungs showed comparable or slightly lower SF-837 levels, followed, in order, by the kidneys and serum; hence the oral administration yielding high tissue concentrations predominantly in the first two organs.

3) Blood levels and excretions in the urine of SF-837 were determined in a series of healthy adults receiving 600 mg or 1,000 mg of the drug by oral route. Peak plasma levels were accomplished one hour after administration, and the drug dissipated completely from the circulating plasma within 6 hours post administration. Rate of absorption of the drug from the gastrointestinal tract varied considerably among the individuals, and the average urinary recovery rate was as low as a few per cent in all instances.

4) Seven cases of respiratory tract infections were treated with SF-837 and the treatment produced satisfactory therapeutic results in 5 cases. Nausea and vomiting occurred after oral administration of the drug in a case, whereas in the remaining 6 cases, no significant adverse findings were noted in the liver function tests and hematologic and blood chemical as well as physical examinations.

The findings altogether indicate that SF-837 is fairly comparable in pharmacodynamic and clinical characteristics to the previously introduced non-resistance-inducible macrolides.