

Ⅲ. Propionylmaridomycin および代謝物の生物活性

中 沢 昭 三

京都薬科大学微生物学教室

最初に私達のアンケートに御協力下さった28研究施設 (1表) に対して、厚く御礼申し上げます。

1) 抗菌スペクトラム

Propionylmaridomycin (PMDM) の抗菌スペクトラ

ムは既知のマクロライド系抗生物質である leucomycin (LM), josamycin (JM), spiramycin (SPM), erythromycin (EM) を対照薬剤として行なつた。その成績は2表、3表に示すとおりで、PMDM の試験管内抗菌力はグラム陽性菌群ならびに陰性球菌に対して、LM,

1表 アンケート協力機関

東 邦 大 学	微 生 物 学	大 阪 市 立 大 学	第 一 内 科
昭 和 薬 科 大 学	微 生 物 学	関 西 医 科 大 学	第 一 内 科
関 東 通 信 病 院	臨 床 検 査	国 立 泉 北 病 院	内 科
都 立 衛 生 研 究 所	細 菌 部	熊 本 大 学	第 一 内 科
群 馬 大 学	微 生 物 学	長 崎 大 学	第 二 内 科
岐 阜 大 学	微 生 物 学	昭 和 大 学	小 児 科
京 都 薬 科 大 学	微 生 物 学	大 阪 医 科 大 学	小 児 科
北 海 道 大 学	第 二 内 科	日 本 大 学	第 三 外 科
東 北 大 学	第 一 内 科	東 京 慈 恵 会 医 科 大 学	整 形 外 科
新 潟 鉄 道 病 院	内 科	名 古 屋 市 立 大 学	第 一 外 科
東 京 大 学 医 学 研 究 所	内 科	新 潟 大 学	眼 科
東 京 慈 恵 会 医 科 大 学	第 三 内 科	関 西 医 科 大 学	皮 膚 科
東 京 共 済 病 院	内 科	順 天 堂 大 学	産 婦 人 科
名 古 屋 市 立 大 学	第 一 内 科	武 田 薬 品	生 物 研 究 所

2表 Antibacterial spectrum

Test organisms	PMDM	LM	JM	SPM	EM
<i>Staph. aureus</i> 209-P-JC	0.39	0.39	0.39	1.56	0.19
" Neumann	3.12	1.56	1.56	6.25	0.19
" Smith	0.78	0.78	0.78	1.56	0.19
" Terajima	1.56	0.78	1.56	6.25	0.39
" E-46	1.56	0.78	0.78	1.56	0.19
" No. 50774	1.56	1.56	1.56	3.12	0.19
" No. 80(Mac-R)	>50	>50	>50	>50	>50
<i>Staph. epidermidis</i>	1.56	1.56	1.56	6.25	0.19
<i>Staph. citreus</i>	0.39	0.39	0.19	0.39	0.05
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	0.1	0.1	0.05	0.05	0.01
<i>Diplo. pneumoniae</i> I	0.1	0.1	0.1	0.05	0.01
" II	0.39	0.19	0.19	0.39	0.05
" III	0.19	0.19	0.1	0.1	0.01
<i>Strept. pyogenes</i> S23	0.39	0.78	0.19	0.39	0.05
" Cook	0.19	0.39	0.19	0.1	0.02
<i>Strept. faecalis</i>	3.12	1.56	1.56	0.78	0.05
<i>Strept. viridans</i>	3.12	3.12	1.56	0.78	0.05
<i>B. subtilis</i> PCI-219	0.19	0.39	0.19	0.19	0.05
<i>B. anthracis</i>	0.39	1.56	0.39	0.78	0.39
<i>Cory. diphtheriae</i>	0.19	0.05	0.1	0.1	0.01
<i>Clostr. tetani</i>	3.12	1.56	0.78	12.5	0.39
<i>Clostr. perfringens</i>	12.5	6.25	6.25	25	3.12

MIC (mcg/ml)

3表 Antibacterial spectrum

Gram-negative bacteria

Test organisms	PMDM	LM	JM	SPM	EM
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	3.12	0.39	0.78	1.56	0.1
" <i>meningitidis</i>	6.25	6.25	6.25	12.5	1.56
<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

MIC (mcg/ml)

4表 Antibacterial spectrum

Strict anaerobe I

Test organisms	PMDM	LM	EM	JM	SPM	LCM	CLM
<i>Peptococcus prevotii</i> ATCC 9321	1.56	1.56	0.78	1.56	3.13	0.19	0.19
<i>Peptococcus aerogenes</i> ATCC 14963	0.78	0.78	0.78	0.78	6.25	0.19	0.19
<i>Peptococcus variabilis</i> ATCC 14955	3.13	6.25	6.25	0.78	6.25	0.78	0.39
<i>Peptococcus variabilis</i> PL-7	3.13	1.56	3.13	1.56	3.13	0.19	0.19
<i>Peptococcus asaccharolyticus</i> Z-1003	3.13	1.56	3.13	0.78	6.25	0.19	0.19
Croup-1* NCTC-9801	1.56	1.56	1.56	1.56	0.19	0.19	0.19
Group-2 NCTC-9804	6.25	0.78	0.78	6.25	6.25	0.19	0.19
Group-7 NCTC-9808	3.13	3.13	0.78	1.56	6.25	0.19	0.19
Group-8 NCTC-9810	0.78	1.56	0.78	0.78	12.5	0.19	0.19
Group-9 NCTC-9811	1.56	0.39	0.39	0.19	0.19	0.39	0.19
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> B-38	1.56	1.56	0.78	0.78	3.13	0.78	0.19
<i>Peptostreptococcus putridus</i> B-30	1.56	0.19	0.78	1.56	0.78	0.19	0.19
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	50	12.5	3.13	12.5	100	0.19	0.19

* : anaerobic cocci classified by HARE

MIC (mcg/ml)

5表 Antibacterial spectrum

Strict anaerobe II

Test organisms	PMDM	LM	EM	JM	SPM	LCM	CLM
<i>Bacteroides fragilis</i> H-7	3.13	1.56	0.78	0.19	25	0.19	6.25
<i>Bacteroides convexus</i> H-10	3.13	0.78	1.56	0.78	12.5	6.25	0.19
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> W-3	1.56	0.78	1.56	0.39	6.25	3.13	0.78
<i>Bacteroides distasonis</i> W-7	3.13	1.56	3.13	0.78	12.5	12.5	3.13
<i>Bacteroides vulgatus</i> W-5	0.19	0.19	0.78	0.19	3.13	3.13	0.19
<i>Sphaerophorus necrophorus</i> H-12	50	25	25	50	25	0.19	0.19
<i>Sphaerophorus</i> sp. H-17	100	100	100	100	100	0.39	0.19
<i>Clostridium perfringens</i>	3.13	1.56	3.13	3.13	6.25	0.19	0.19
<i>Clostridium tetani</i>	0.19	0.19	0.78	0.19	1.56	0.19	0.19
<i>Clostridium novyi</i>	0.78	0.19	0.78	0.19	1.56	0.19	0.19
<i>Clostridium histolyticum</i>	0.19	0.19	0.78	0.19	0.78	0.19	0.19
<i>Clostridium sporogenes</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	6.25	50	6.25
<i>Clostridium septicum</i>	100	100	100	100	100	6.25	50

MIC (mcg/ml)

6表 Antibacterial spectrum

Gram-positive bacteria

Test organisms	PMDM	Components					Metabolites		
		PMDM I	PMDM II	PMDM III	PMDM IV	PMDM V	MDM	PMDM-M	MDM-M
<i>Staph. aureus</i> 209-P-JC	0.39	0.78	0.39	0.39	0.39	6.25	0.39	3.12	3.12
" Smith	0.78	1.56	0.78	0.78	0.39	3.12	0.39	1.56	3.12
" Terajima	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	12.5	1.56	3.12	6.25
" Neumann	1.56	3.12	3.12	1.56	1.56	12.5	1.56	6.25	6.25
" E-46	0.78	3.12	1.56	0.78	0.78	12.5	0.78	3.12	6.25
" No. 50774	1.56	3.12	1.56	1.56	1.56	12.5	1.56	6.25	6.25
" No. 80(Mac-R)	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Staph. epidermidis</i>	1.56	3.12	1.56	3.12	3.12	25	1.56	6.25	6.25
<i>Strept. pyogenes</i> S-23	0.39	1.56	0.39	0.19	0.39	3.12	0.19	0.39	0.78
" Cook	0.19	0.39	0.39	0.19	0.39	1.56	0.09	0.39	0.39
<i>Strept. faecalis</i>	3.12	12.5	6.25	3.12	3.12	6.25	1.56	1.56	3.12
<i>Strept. viridans</i>	3.12	12.5	6.25	3.12	3.12	6.25	1.56	1.56	3.12
<i>Diplo. pneumoniae</i> type I	0.19	0.78	0.39	0.19	0.19	0.78	0.09	0.19	0.78
" type II	0.39	0.78	0.78	0.39	0.39	1.56	0.19	0.39	0.78
" type III	0.39	0.78	0.39	0.39	0.39	1.56	0.19	0.78	0.78
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	0.09	0.19	0.19	0.09	0.09	0.39	0.09	0.19	0.09
<i>B. subtilis</i> PCI-219	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78	6.25	0.78	3.12	3.12
<i>B. anthracis</i>	0.39	0.78	0.39	0.39	0.19	3.12	0.19	1.56	3.12
<i>Cory. diphtheriae</i>	0.19	0.39	0.39	0.19	0.19	1.56	0.09	0.78	0.78
<i>Cl. tetani</i>	3.12	1.56	3.12	6.25	6.25	12.5	3.12	12.5	25
<i>Cl. perfringens</i>	25	12.5	25	25	50	100	25	100	100

MIC (mcg/ml)

7表 Antibacterial spectrum

Gram-negative bacteria

Test organisms	PMDM	Components					Metabolites		
		PMDM I	PMDM II	PMDM III	PMDM IV	PMDM V	MDM	PMDM-M	MDM-M
<i>N. gonorrhoeae</i>	3.12	3.12	1.56	3.12	3.12	12.5	0.78	12.5	12.5
<i>N. meningitidis</i>	3.12	6.25	3.12	3.12	3.12	12.5	0.78	6.25	12.5
<i>E. coli</i> NIH	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Entero. aerogenes</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Sal. typhi</i> T-287	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Sal. enteritidis</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>K. pneumoniae</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Sh. dysenteriae</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Sh. flexneri</i> 2a	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Sh. boydii</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Sh. sonnei</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. vulgaris</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudo. aeruginosa</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

MIC (mcg/ml)

8表 Antibacterial spectrum

Test organisms	PMDM	Components					Metabolites	
		PMDM I	PMDM II	PMDM III	PMDM IV	PMDM V	MDM	PMDM-M
<i>Bacteroides fragilis</i> H-9	1.56	0.78	0.78	3.13	0.78	3.13	1.56	6.25
<i>Bacteroides convexus</i> W-1	1.56	3.13	0.78	1.56	6.25	3.13	1.56	12.5
<i>Bacteroides melaninogenicus</i> W-10	1.56	1.56	0.78	1.56	3.13	1.56	0.78	12.5
<i>Sphaerophorus necrophorus</i> W-12	50	50	50	50	50	50	6.25	50
<i>Sphaerophorus freundii</i> H-14	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>Sphaerophorus</i> sp. H-16	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>Sphaerophorus</i> sp. H-18	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>Peptococcus anaerobius</i> B-40	12.5	3.13	3.13	12.5	12.5	12.5	6.25	25
<i>Peptococcus prevotii</i> ATCC-9321	1.56	1.56	1.56	3.13	6.25	3.13	1.56	6.25
<i>Peptococcus variabilis</i> ATCC-14955	1.56	1.56	0.78	3.13	3.13	1.56	1.56	6.25
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> B-38	0.78	0.78	0.78	0.78	3.13	0.78	0.39	1.56
<i>Peptostreptococcus putridus</i> PL-9-2	0.39	0.39	0.39	0.39	0.78	0.39	0.19	0.39
Group-1 NCTC-9801	3.13	1.56	1.56	3.13	3.13	3.13	1.56	3.13
Group-6 NCTC-9817	1.56	0.78	0.78	1.56	0.78	1.56	0.78	3.13
Group-7 NCTC-9808	3.13	1.56	1.56	3.13	3.13	6.25	3.13	3.13

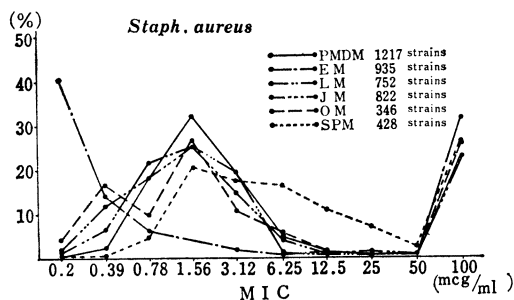
MIC (mcg/ml)

JM とほぼ同じくらいの MIC を示し、グラム陰性桿菌に対する感受性はいずれも 100 mcg/ml 以上であり、その抗菌スペクトラムは既知薬剤と全く同様であった。

嫌気性菌の抗菌スペクトラム (岐阜大微生物) は 4, 5 表に示すとおりで、前者と同様既知の LM, JM と同じような抗菌力、抗菌スペクトラムを示した。

Propionylmaridomycin の 6 つの component のうち、5 つすなわち、I, II, III, IV, V および 3 つの代謝物 (MDM, PMDM-M, MDM-M) についても、全く同じ条件で抗菌力を調べた。その成績は 6, 7 表に示すとおりで、component I, II, III, IV まではあまり抗菌力に差はみられないが、V は少し弱い抗菌力を示していた。

1 図 Sensitivity distribution of clinical isolates

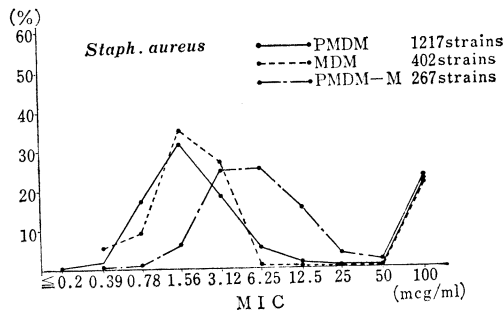


いつぼう、代謝物の抗菌力は黄色ブドウ球菌では PMDM が 0.39~1.56 mcg/ml で、MDM も同様 0.39~1.56 mcg/ml であったが、溶血レンサ球菌では PMDM が 0.19~0.39 mcg/ml、MDM は 0.09~0.19 mcg/ml であった。肺炎球菌においても PMDM が 0.19~0.39 mcg/ml、MDM は 0.09~0.19 mcg/ml と MDM のほうが PMDM より 2 倍程度強い抗菌力を示した。このことはグラム陰性球菌のリン菌、ズイ膜炎菌でも同様で、MDM のほうが 4 倍程度強い抗菌力を示した (PMDM 3.12 mcg/ml : MDM 0.78 mcg/ml)。代謝物 PMDM-M のブドウ球菌群に対する抗菌力は PMDM の大体 1/2~1/4 であり、MDM-M のそれは大体 1/4~1/8 であった。しかしながら、これら代謝物の抗菌活性は充分残っている。嫌気性菌についても同様な研究が岐阜大学微生物学教室で行なわれ、その成績は 8 表に示した。

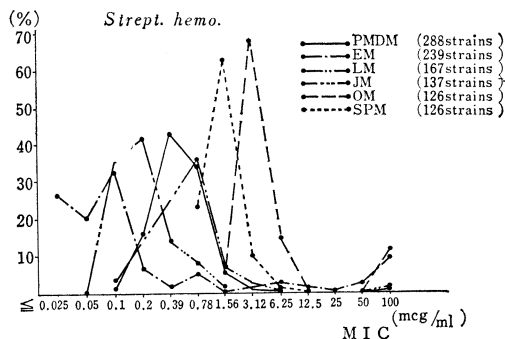
2) 臨床分離株に対する感受性分布

ブドウ球菌 1217 株の臨床分離株に対する感受性分布は 1 図に示した。図から明らかのように、EM は MIC 0.2 mcg/ml に 40%、高度耐性の 100 mcg/ml に約 30% が分布していた。PMDM は LM, JM と同じく 1.56 mcg/ml に感受性の山があり、高度耐性菌に対しては既知マクロライド抗生物質と同様、交差耐性が見られ、100 mcg/ml 以上に約 20% の分布がみられた。

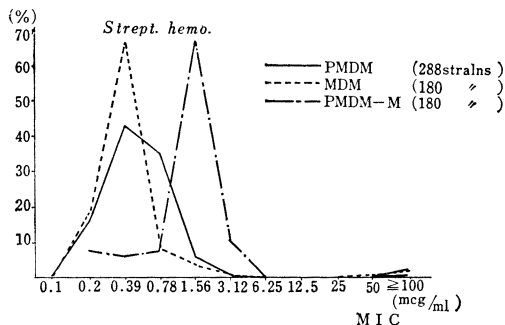
2 図 Sensitivity distribution of clinical isolates



3 図 Sensitivity distribution of clinical isolates

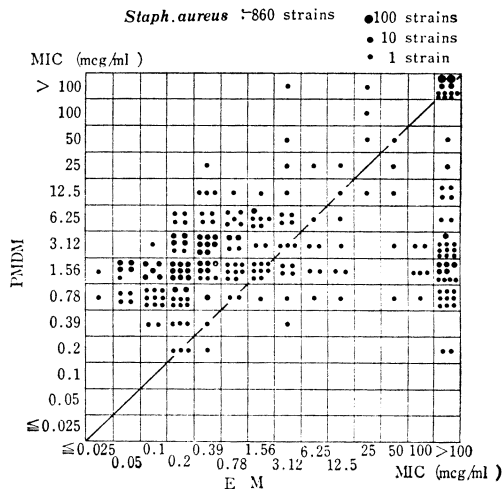


4 図 Sensitivity distribution of clinical isolates

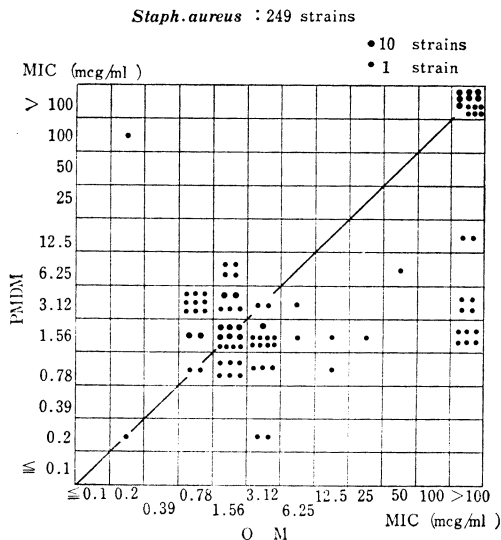


PMDM とその代謝物 (MDM, PMDM-M) の黄色ブドウ球菌に対する感受性分布は 2 図に示すとおりで、PMDM は大体 MIC 1.56 mcg/ml に感受性の山があり、MDM もほぼ同様な分布を示しているが、PMDM-M は 1~2 管ぐらい右側にずれ、3.12~6.25 mcg/ml に山がある。このことは標準菌の抗菌スペクトラムの成績と

5 図 Cross sensitivity



6 図 Cross sensitivity



一致している。

溶血レンサ球菌に対する PMDM および既知マクロライド抗生物質の感受性分布の比較は 3 図に示すとおりで、ブドウ球菌と同様に PMDM はだいたい LM, JM に近い 0.39 mcg/ml に 1 峰性の山があつた。PMDM およびその代謝物については 4 図に示すとおりである。PMDM は 0.39~0.78 mcg/ml に分布し、MDM は 0.39 mcg/ml

に分布し、PMDM よりも抗菌力がやや強い傾向を示している。PMDM-M はブドウ球菌と同様 PMDM よりも 1~2 管右側に分布していた。

3) 感受性相関

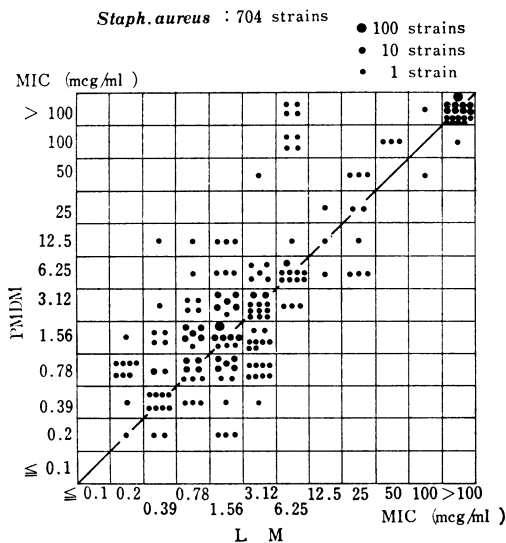
PMDM と既知マクロライド系抗生物質との感受性相関は 5, 6, 7, 8, 9 図に示した。

EM では EM 高度耐性菌が PMDM と完全に交差耐性を示すものと、EM 高度耐性菌であっても PMDM に感受性を示す菌があることがわかった(5図)。OM については EM と同様で、OM 高度耐性菌が、PMDM とが完全に交差するものと、OM 高度耐性菌に PMDM が感受性を示す菌株があつた(6図)。以上、5, 6 図は従来から知られている EM 1 剤耐性菌あるいは EM, OM 2 剤耐性菌に対し、PMDM が感受性を示す菌株があることを示している。PMDM と LM および JM との相関は 7 図および 8 図に示すとおりで、両薬剤とも PMDM とよく相関し、両薬剤高度耐性菌では PMDM と完全に交差耐性を示した。SPM との相関は 9 図に示すとおりである。SPM は EM, LM, JM に比し感受性は少し弱いようであるが、大体の傾向は LM, JM と同じである。以上のことから、PMDM は既知の非誘導型マクロライド系抗生物質と同じ態度を感受性でも示している。

4) 抗菌力におよぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす pH, 人血清蛋白および接種菌量の影響について PMDM と既知マクロライド系抗生物質との

7 図 Cross sensitivity

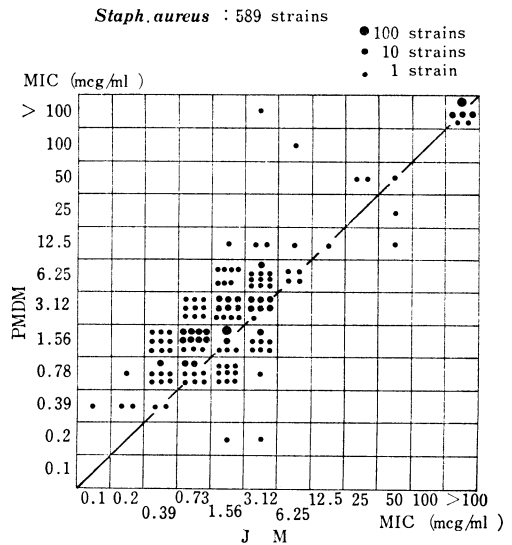


比較検討した成績は 9 表に示した。PMDM の成績は LM, JM とほぼ同様で、pH がアルカリ側で抗菌力の増強がみられるが、人血清蛋白および接種菌量はほとんど抗菌力に影響を与えなかつた。

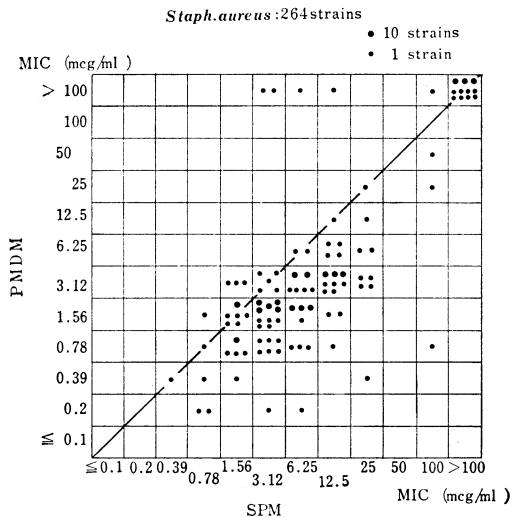
5) 作用形式

PMDM の抗菌作用がいわゆる静菌的か殺菌的かにつ

8 図 Cross sensitivity



9 図 Cross sensitivity



9表 Influence of various factors on activity of propionylmaridomycin

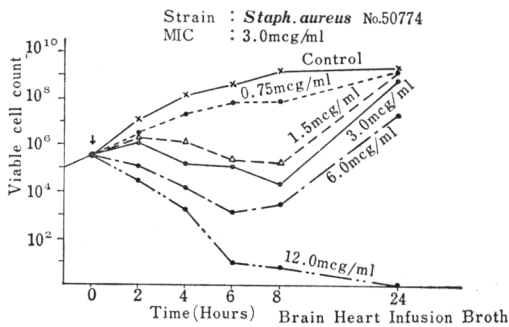
Heart infusion broth

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

Each value shows the MICs against the test organism

MIC (mcg/ml)

10図 Bactericidal effect of propionylmaridomycin



いて、ブドウ球菌を用いて、培地に 1/4 MIC, 1/2 MIC, MIC (3mcg/ml), 2 MIC および 4 MIC 量を添加して検討し、その成績を10図に示した。JM についても同様な研究を行ない、その成績を11図に示した。PMDM および JM の検討はそれぞれ別の日に行なつたので、全く同一の条件にはなつていないが、両薬剤ともだいたい同じような傾向で、4 MIC 附近で、完全な殺菌効果がみられ、2 MIC でも 6 時間まで殺菌的傾向がみられ、PMDM と JM はほぼ同程度の殺菌的、静菌的作用が認められた。

次に、PMDM のブドウ球菌に対する抗菌作用を電子顕微鏡で検討した。写真1, 2は走査型電子顕微鏡で撮つたもので、写真1は培養8時間目の control で、写真2は PMDM 6.25 mcg/ml 作用後4時間目の抗菌像である。細胞壁が非常に厚くなり、ペンチンとドーナツ状に

11図 Bactericidal effect of josamycin

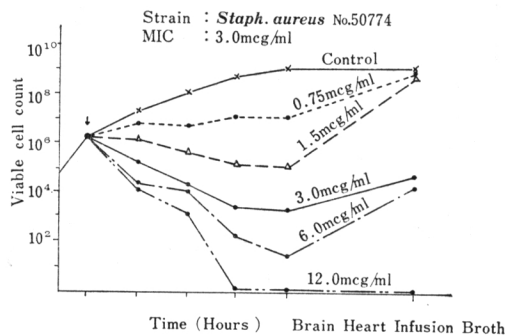
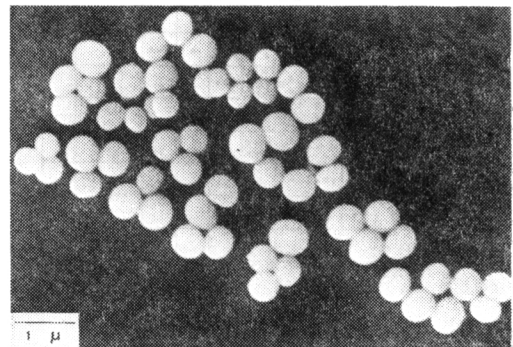


写真1 培養後8時間目の control ×19,000



つぶれ、立体感がよく出ている。PMDM を作用させた菌がなぜこのような像を示すのかという点について検討する目的で、ブドウ球菌の超薄切片標本による微細構造の観察を行なった。その成績は写真3, 4(a), 4(b), 4(c)に示した。

写真3はcontrolで、ちょうど分裂期のブドウ球菌である。写真4(a)はPMDMによつて蛋白合成が阻害されたブドウ球菌で細胞壁が非常に肥厚していることが注目される。また分裂細胞の溶菌像もみられる。写真4(b)は

写真2 Propionylmaridomycin 6.25 mcg/ml
作用後4時間目 ×20,000

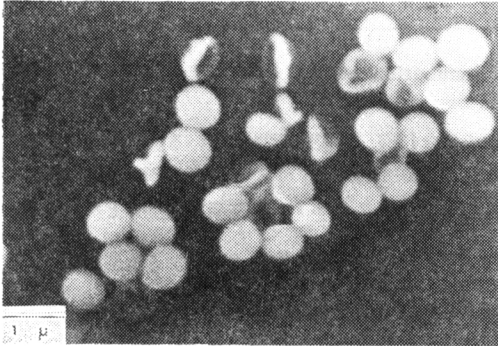


写真3

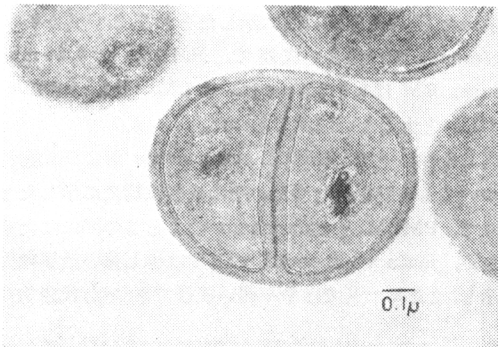


写真4 (a)

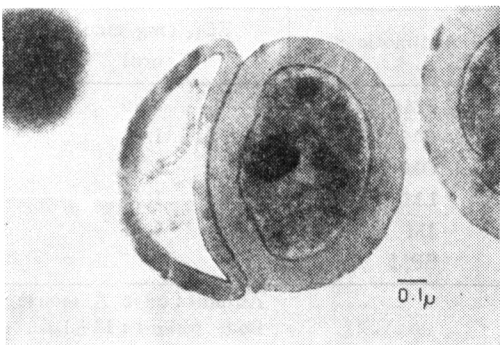


写真4 (b)

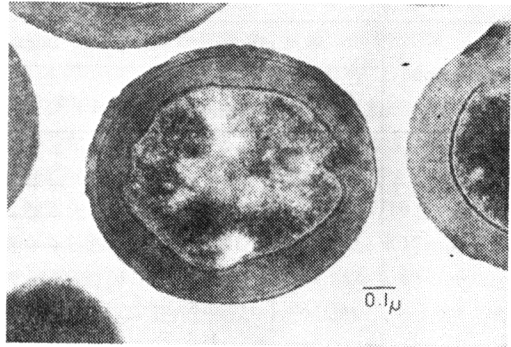
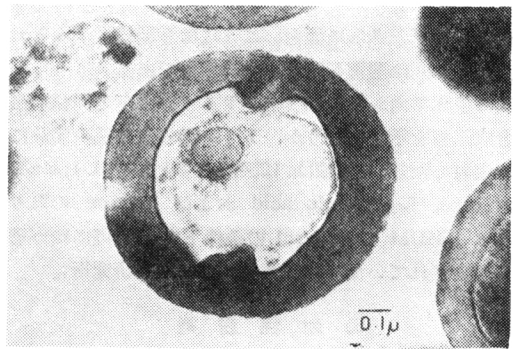
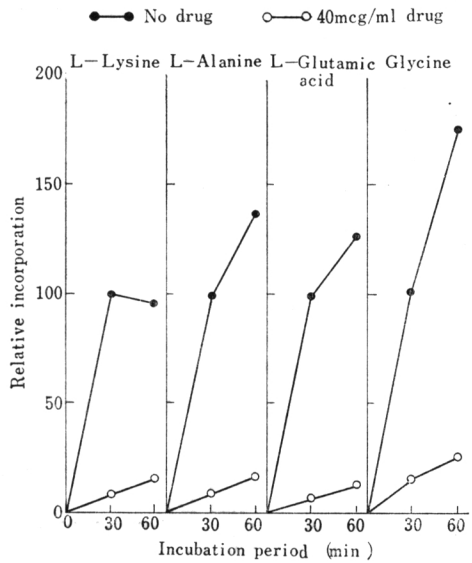


写真4 (c)



12図 Effect of PMDM on the incorporation of amino acids into protein fraction of *Staphylococcus aureus*



10表 Effect of propionylmaridomycin induction on the growth of an inducible strain *S. aureus* MS 537

Induction	Inducer		Bacterial growth on the plate containing (50 mcg/ml)			
	Drug	Conc. (mcg/ml)	no drug	EM	EM*+PMDM	PMDM
-	-	-	+++	+++	+++	-
+	EM	0.1	+++	+++	+++	-
+	PMDM	0.05	+++	+++	+++	-
+		0.1	+++	+++	+++	-
+		0.2	+++	+++	+++	-
+		0.5	+++	+++	+++	-
+		1.0	+++	+++	+++	-

* EM (12.5 mcg/ml) was added as an inducer.
+++ : full growth. - : no growth after 24 hr. of incubation at 37°C

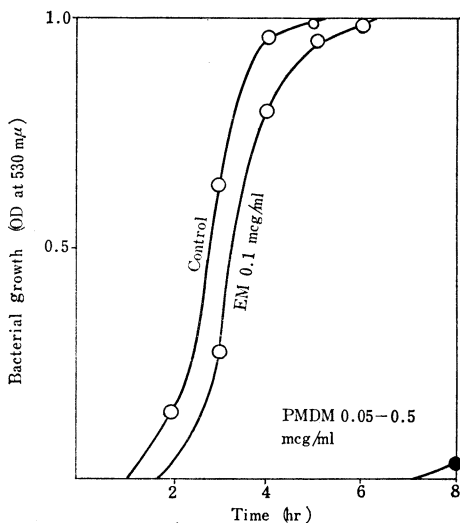
細胞壁の肥厚とさらに面白いことには多層構造がみられる。写真4(c)は溶菌したブドウ球菌像である。

次に生化学面から既知マクロライド系薬剤と同様に蛋白合成阻害を示すかどうか、アミノ酸の取り込み実験により検討した。その成績は、12図に示すとおり、L-lysine, L-alanine, L-glutamic acid および glycine の取り込みは PMDM 40 mcg/ml の条件下で、対照に較べ著しく阻害されていた(武田薬品醸酵生産物研究所)。

6) 耐性誘導

耐性誘導の検討は群馬大学微生物学教室で行なわれ、

13図 Effect of propionylmaridomycin concentration on the induction of Mac. resistance



Number indicates the concentration of either EM or PMDM in induction mixture.

その成績は13図、10表に示されている。図から明らかのように PMDM は LM, JM および SPM と同様に、非耐性誘導型のマクロライド系薬剤であることがわかる。

7) マウス実験の感染症に対する治療効果

PMDM および既知のマクロライド系薬剤のマウス実験の感染症に対する治療効果はブドウ球菌 Smith 株を使用し、ムチンを添加してマウスの腹腔内に攻撃し、2時間後に1回各薬剤を経口投与し、10日間観察して ED₅₀ を求めた。その成績は11表に示したとおりで、OM が0.39 mg/mouse で一番良い成績で、PMDM は0.96 mg/mouse, EM は1.0 mg/mouse で LM, JM, SPM も PMDM と大差ない成績であった。

同じ条件の下で、PMDM, components および代謝物についても検討を行なった。その成績は12表に示したとおりで、PMDM と component の I と II の間には大差がなく、main component の III では少し強い治療効果を示し、また IV, V ではやや弱い成績であった。代謝物に

11表 Therapeutic effects of propionylmaridomycin and other macrolides against experimental *Staph. aureus* Smith infection in mice.

Antibiotic	ED ₅₀ (mg/mouse) oral
PMDM	0.96
EM	1.0
OM	0.39
LM	1.06
JM	0.81
SPM	0.97

Animal : ddys ♂ mouse
Body weight : 18±1g

12表 Therapeutic effects of propionylmaridomycin and its components and metabolites against experimental *Staph. aureus* Smith infection in mice

Administration route		ED ₅₀	
		ED ₅₀ (mg/mouse)	
Antibiotic		Oral	I. V.
PMDM		1.63	0.17
Components	PMDM-I	1.69	—
	PMDM-II	1.56	—
	PMDM-III	1.09	—
	PMDM-IV	3.25	—
	PMDM-V	>2.5	—
Metabolites	MDM	1.63	0.09
	PMDM-M	2.00	0.21
	MDM-M	—	0.17

Animal: ddys ♂ mouse
Body weight: 18±1g

ついてみると、MDM の試験管内抗菌力が PMDM より強くなっていたが、ED₅₀ では PMDM との間に差がなく、PMDM-M が試験管内抗菌力が PMDM より 1/2~1/4 弱かったが、ED₅₀ では PMDM 1.63 mg/mouse および PMDM-M 2 mg/mouse で両薬剤に差はみられなかった。しかしながら、これら代謝物は *in vitro* と同様に *in vivo* でも充分抗菌活性があるといえる。

静脈注射での治療効果は経口投与の 1/10 位の量で効果がみられ、原体の PMDM では ED₅₀ 0.17 mg/mouse で、代謝物 MDM は原体より強い ED₅₀ 0.09 mg/mouse であった。試験管内抗菌力が PMDM より 1/2~1/4 程度弱かった代謝物 PMDM-M の ED₅₀ は 0.21 mg/mouse で、原体の PMDM と大差はなかった。

また人の場合の代謝物で問題となる MDM-M の ED₅₀ は 0.17 mg/mouse と PMDM と同一であった。

以上、propionylmaridomycin ならびにその代謝物に関する *in vitro*, *in vivo* での生物活性について総括報告した。