

新規 macrolide 系抗生剤 RU 28965 の *Chlamydia trachomatis* および *Ureaplasma urealyticum* に対する抗菌力

加藤直樹・渡辺邦友・上野一恵
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

武田明久・坂 義人・河田幸道
岐阜大学医学部泌尿器科学教室

新しく開発された macrolide 系抗生剤である RU 28965 の *Chlamydia trachomatis* および *Ureaplasma urealyticum* に対する抗菌力を検討した。RU 28965 の *C. trachomatis* 10 株に対する MIC は $\leq 0.03 \mu\text{g/ml}$ 3 株, $0.06 \mu\text{g/ml}$ 2 株, $0.125 \mu\text{g/ml}$ 5 株で, Minocycline(MINO)や Rokitamycin よりはやや劣るものの, Midecamycin や Spiramycin よりは明らかに優れていた。*U. urealyticum* 21 株に対する RU 28965 の MIC は $1-16 \mu\text{g/ml}$ に分布し, Erythromycin(EM)よりはやや優れていたが, MINO よりは劣っていた。しかし, MINO でみられたような $>32 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示す耐性株は RU 28965 では認められなかった。RU 28965 は性行為感染症の原因微生物として重要な *C. trachomatis* に対して, MINO にほぼ匹敵する優れた抗菌力を示し, *U. urealyticum* には EM よりやや優れた MIC 値を示したことから, これらの微生物に対する臨床的有用性が示唆された。

Chlamydia trachomatis および *Ureaplasma urealyticum* は非淋菌性尿道炎などの性行為感染症の病原体として重要である。また, *C. trachomatis* は尿路生殖器ばかりでなく眼や肺などにも感染し, 多彩な疾病をひきおこす。

これらの微生物に対して, 従来より, tetracycline 系抗生剤が主として用いられているが, macrolide 系抗生剤である Erythromycin(EM)も有効であるとされている¹⁾。

RU 28965 はフランス, ルセル・ユクラフ社により開発された新規 macrolide 系抗生剤であるが, 著者らは本剤の *C. trachomatis* および *U. urealyticum* に対する *in vitro* 抗菌力を検討した。

I. 材料と方法

1. *C. trachomatis* と *U. urealyticum*

使用した株はすべて岐阜大学医学部泌尿器科学教室で非淋菌性尿道炎患者から分離された臨床分離株である。*C. trachomatis* は 10 株, *U. urealyticum* は 21 株を用いた。

2. 使用薬剤

RU 28965 は日本ルセル(株)より分与をうけた。また, 比較対照薬剤として, *C. trachomatis* に対しては Spiramycin(SPM, 協和発酵), Rokitamycin(RKM, 東洋醸造), Midecamycin(MDM, 明治製薬)および Minocycline(MINO, 日本レダリー)を用い, *U. urealyticum* に対しては MINO と Erythromycin(EM, 大日本製薬)を使用した。

3. *C. trachomatis* の薬剤感受性測定法

詳細は先に報告した²⁾。細胞は McCoy cell を用い, *C. trachomatis* の接種量はカバースリップあたり 10^2-10^3 inclusion forming unit(ifu)とした。*C. trachomatis* を接種し, 4,500 rpm で 1 時間遠心後, 1 時間静置し, その後, 抗菌薬を含む CMG 培養液にかえ, 48 時間培養後に *C. trachomatis* の封入体の有無を観察した。封入体は *C. trachomatis* 用 Microtrak(第一化学)を用いて蛍光染色し, 検出した。薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)は明らかな封入体がみられなくなった最小薬剤濃度とした。

4. *U. urealyticum* の感受性測定法

MIC の測定は先の報告に準じて行った³⁾。培地は 20% の割合にウマ血清を含む T-broth を用い, 接種菌量は 10^2-10^3 color changing unit(ccu)/ml とした。培養は 3 日間行い, *U. urealyticum* の発育による培地の赤変化がみられない最小薬剤濃度を MIC(いわゆる final MIC)として求めた。

最小殺菌濃度(MBC)は, *U. urealyticum* の 4 菌株を用いて, MIC 測定と同様の手技で抗菌薬と 24 時間接触させたのち, 薬剤を含まない 10 ml の T-broth に培養液の 0.1 ml を継代し, これを 3 日間培養して, 培地が赤変化しない最小薬剤濃度を MBC とした。

II. 結 果

1. *C. trachomatis* の感受性

RU 28965 およびその他の薬剤に対する *C. trachomatis*

の感受性は Table 1 に示した。RU 28965 は使用した 10 株に対してすべて $0.125 \mu\text{g/ml}$ 以下で、同じ macrolide 系抗生剤のうち、RKM とはほぼ同等で、MDM や SPM よりは明らかに優れた抗菌力であった。しかし tetracycline 系の MINO よりは 2 倍程劣っていた。

2. *U. urealyticum* の感受性

RU 28965 の *U. urealyticum* に対する MIC のピークは EM と同様に $8 \mu\text{g/ml}$ であるが、MIC₉₀ は RU 28965 では同じ $8 \mu\text{g/ml}$ であるのに対し、EM では $16 \mu\text{g/ml}$ と RU 28965 の方が優れていた (Table 2)。MINO の MIC₉₀ は $1 \mu\text{g/ml}$ と RU 28965 よりは明らかに優れていた。しかし、MINO では二峰性の MIC 分布を示し、 $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ の耐性株がみられたが、RU 28965 では $32 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株は認められなかった。なお、MINO の MIC が $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ の 4 株に対する RU 28965 の MIC は、 $8 \mu\text{g/ml}$ が 3 株、 $16 \mu\text{g/ml}$ が 1 株であった。

MIC と MBC の比較は、RU 28965 と MINO において行った。なお、*U. urealyticum* は死滅しやすいために MBC が測定しにくいので、今回は MIC から MBC に移るための薬剤含有培地中での培養は、増殖後の菌死滅がまだみられないと思われる $10^2 \sim 10^3$ ccu/ml 接種の 24 時間培養とした。

その結果は Table 3 に示した。RU 28965 の MBC 値は MIC 値の 4~8 倍以上であり、MINO の場合には 16~32 倍であった。いずれの薬剤においても殺菌効果はやや低かった。

Ⅲ. 考 察

RU 28965 の *C. trachomatis* に対する抗菌力は RKM よりはやや劣るものの、他の macrolide 系の MDM や SPM よりは明らかに優れており、macrolide 剤の中では *C. trachomatis* に対して比較的優れた抗菌力を示す薬剤の一

Table 1 Susceptibilities of clinical isolates of *Chlamydia trachomatis* to RU 28965 and related agents

Antimicrobial	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							No. of strains
	≤ 0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	
RU 28965	3	2	5					10
Rokitamycin	2	3	1					6
Midecamycin			1	3	2			6
Spiramycin					1	3	6	10
Minocycline	5	5						10

Table 2 Susceptibilities of clinical isolates of *Ureaplasma urealyticum* to RU 28965, erythromycin and minocycline

Antimicrobial	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										No. of strains
	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32	
RU 28965				1	1	4	14	1			21
Erythromycin						2	11	7	1		21
Minocycline	3	5	5	4					2	2	21

Table 3 MIC and MBC of RU 28965 and minocycline against *Ureaplasma urealyticum*

Strain No.	RU 28965 ($\mu\text{g/ml}$)		Minocycline ($\mu\text{g/ml}$)	
	MIC	MBC	MIC	MBC
102	4	> 32	0.5	16
103	4	> 32	1	16
110	8	> 32		
125	8	> 32	1	16

つと考えられる。

BOWIE ら⁴⁾ は *C. trachomatis* に対し、RU 28965 は著者らの成績より5~10倍高い値の0.5~2.0 $\mu\text{g/ml}$ のMICを示したと報告している。*C. trachomatis* に対するMIC値に及ぼす可能性のある因子としては、使用株、使用培養細胞、抗菌薬の添加時期、培養方法、培養日数、封入体検出法などが挙げられる。このうち、著者らの方法とは、使用株、培養日数、封入体検出法が異なる。Tetracycline 系の Doxycycline や MINO においては、使用株や方法の違いにもかかわらず、いずれの報告者も比較的一致した成績を示しており、MIC 分布の幅も狭い。しかし macrolide 系の EM では報告者により比較的大きな成績の違いがみられ、かつ MIC 分布は tetracycline 系に比し、かなり広がっている。また、macrolide 剤は pH の影響を受けて MIC が大きく変動することが認められている⁵⁾。RU 28965 も EM と同様これらの傾向があるため MIC 値が異なったものと考えられる。

RU 28965 の *U. urealyticum* に対する抗菌力は EM よりはやや優れており、21株中20株(95%)は $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ のMICを示した。MINO との比較では、MINO のMICが17株(81%)に対し $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ であったことから、RU 28965 は MINO より抗菌力が劣る成績であった。しかし RU 28965 は EM とは異なり、経口投与により優れた体内への吸収が得られることが特徴として挙げられており、血清中濃度のピーク値は健康成人に150 mg を投与した場合には5.6 $\mu\text{g/ml}$ 、300 mg 投与では8.1 $\mu\text{g/ml}$ の値が報告されている⁶⁾ ことから、臨床的には本剤の有効

性が期待される。

文 献

- 1) Center for Disease Control : Sexually transmitted disease treatment guidelines. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 34 : 75S~108S, 1985
- 2) 加藤直樹, 武田明久, 張 邦光, 斉藤昭弘, 伊藤康久, 兼松 稔, 坂 義人, 西浦常雄, 郷 漢彬 : *Chlamydia trachomatis* の薬剤感受性(第一報), Giemsa 染色と Micro Trak 法の比較. Chemotherapy 33 : 682~687, 1985
- 3) 加藤直樹 : 非淋菌性尿道炎における *Ureaplasma urealyticum* と *Clostridium difficile* の病原的意義. 感染症学雑誌 59 : 687~700, 1985
- 4) BOWIE, W. R. ; C. E. SHAW, D. G. W. CHAN & W. A. BLACK : *In vitro* activity of Ro 15-8074, Ro 19-5247, A-56268 and roxithromycin (RU 28965) against *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*. Antimicrob. Agents Chemother. 31 : 470~472, 1987
- 5) KONDO, M. ; K. TSUCHIYA, S. GOTO & S. KUWARA : Maridomycin, a new macrolide antibiotic. *In vitro* antibacterial activity of 9-propionyl-mari-domycin. Antimicrob. Agents Chemother. 4 : 149~155, 1973
- 6) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム IV. RU 28965, 盛岡, 1987

IN VITRO ACTIVITY OF RU 28965, A NEW MACROLIDE, AGAINST CHLAMYDIA TRACHOMATIS AND UREAPLASMA UREALYTICUM

NAOKI KATO, KUNITOMO WATANABE, KAZUE UENO, AKIHISA TAKEDA*, YOSHIHITO BAN* and YUKIMICHI KAWADA*
Institute of Anaerobic Bacteriology and *Department of Urology, School of Medicine, Gifu University

We compared the *in vitro* anti-chlamydial and anti-ureaplasma activity of RU 28965, a new macrolide, with that of minocycline and other macrolides. RU 28965 was more active than midecamycin and spiramycin, but less active than minocycline and rokitamycin against 10 isolates of *C. trachomatis*, inhibiting at concentrations of $\leq 0.125 \mu\text{g/ml}$. RU 28965, which had minimal inhibitory concentrations of 1~16 $\mu\text{g/ml}$ against 21 isolates of *U. urealyticum*, was twice as potent as erythromycin but less potent than minocycline. Four isolates of *U. urealyticum*, which were resistant to minocycline (MICs $\geq 32 \mu\text{g/ml}$), were inhibited by concentrations of $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ of RU 28965.