

## Lividomycin の抗結核作用に関する基礎的研究

山本和男・桜井 宏・井上幾之進  
山 上 清

大阪府立羽曳野病院

受付 昭和 47 年 3 月 3 日

THE EXPERIMENTAL STUDIES ON ANTITUBERCULOUS  
ACTIVITY OF LIVIDOMYCIN\*Kazuo YAMAMOTO, Hiroshi SAKURAI, Ikinoshin INOUE  
and Kiyoshi YAMAGAMI

(Received for publication March 3, 1972)

The experimental researches on antituberculous activity of a new antibiotics, Lividomycin (LVM) were carried out and the following results were obtained.

1. The minimal inhibitory concentration of LVM against *Mycobacterium tuberculosis* was 0.5 mcg/ml in Dubos' liquid medium and 25~50 mcg/ml in Ogawa's egg medium, which were almost as same as the MIC of KM. Tubercle bacilli resistant to SM, INH, PAS and RFP were susceptible to LVM. There was cross resistance between LVM and KM, but LVM was more susceptible than KM to KM resistant strains.
2. Atypical Mycobacteria were usually not so susceptible to LVM, but a few strains were inhibited their growth by 1 mcg/ml of LVM in Dubos' liquid medium.
3. Following intramuscular injection of 500 mg LVM given to man, maximum serum concentration of 23.5~37.8 mcg/ml were obtained after 1 hour.
4. Evaluating by the survival days, in experimental tuberculosis of mice, LVM was equally effective as KM and SM.

## 緒 言

土壌より分離された *Streptomyces lividus* n-sp. ATCC 21178 より生産される新抗生物質, Lividomycin (LVM) は興和株式会社研究所において研究開発され, 基礎実験ではグラム陽性菌, 陰性菌に広い感受性を示し, 結核菌に対しても抗菌力をもつと報告されている。われわれは本剤の抗結核作用および血中濃度について検討を加えたのでその成績を報告する。

## 実験方法および成績

## I. 試験管内抗菌力

## 1) 人型結核菌に対する抗菌力

H<sub>37</sub>Rv 株および増量継代培養法によつて得た同株の SM, INH, PAS, RFP, KM, VM, CPM の各剤に対する高度耐性株における LVM の抗菌力を, Dubos 液体培地で検討した。また患者より分離した人型結核菌に対する LVM の最小発育阻止濃度を Dubos 液体培地, 1% 小川培地で検討した。培地中の LVM の濃度は Dubos 液体培地では, 0.5, 1, 5, 10, 50 mcg/ml, 小川培地では, 25, 50, 100, 250, 500 mcg/ml とし, 使用菌株は小川培地上の菌を Dubos 液体培地に移植増菌してその 10<sup>-2</sup> mg を各培地に接種した。

H<sub>37</sub>Rv 株と同株の各種抗結核剤耐性株に対する LVM の抗菌力は表 1 のごとく, 原株および SM, INH, PAS, RFP 各耐性株では 0.5 mcg/ml で増殖は完全に阻止さ

\* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, 3~7, Habikino, Habikino City, Osaka 583 Japan.

Table 1. Sensitivity to Lividomycin of Various Drug-resistant Strains of *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (Dubos' liquid medium)

Strain	Concentration of drugs (mcg/ml)											
	LVM					KM		VM		CPM		
	0	0.5	1	5	10	50	10	100	10	100	10	100
H <sub>37</sub> Rv parent	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H <sub>37</sub> Rv SM-resist.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H <sub>37</sub> Rv INH-resist.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H <sub>37</sub> Rv PAS-resist.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H <sub>37</sub> Rv RFP-resist.	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H <sub>37</sub> Rv KM-resist.	+++	+++	+++	-	-	-	+++	+++	-	-	-	-
H <sub>37</sub> Rv VM-resist.	++	++	++	++	++	-	++	++	++	+	++	++
H <sub>37</sub> Rv CPM-resist.	++	++	-	-	-	-	+	-	-	-	++	++

Table 2. Distribution of Minimal Inhibitory Concentration of Lividomycin against *M. tuberculosis* Strains Isolated from Patients (Dubos' liquid medium)

Resistance to KM, VM, CPM			Minimal inhibitory concentration of LVM mcg/ml					
			0.5	1	5	10	50	50<
KM-S	VM-S	CPM-S	52	2	1			
KM-S	VM-10	CPM-S	1					
KM-S	VM-S	CPM-10	5					
KM-S	VM-10	CPM-10			1			
KM-10	VM-S	CPM-S			1			
KM-10	VM-S	CPM-10	1					
KM-10	VM-100	CPM-10						1
KM-100	VM-S	CPM-S		2	15	2	1	
KM-100	VM-10	CPM-S			1			
KM-100	VM-S	CPM-10			1	3		
KM-100	VM-10	CPM-10						1

S : Sensitive.

れたが、KM, VM, CPM の各耐性株では LVM の感受性の低下がみられた。患者より分離した 91 株における LVM の最小発育阻止濃度を Dubos 液体培地で検討した成績は表 2のごとく、KM, VM, CPM に感受性の菌株 (各剤 10 mcg/ml 加 Dubos 液体培地に増殖を認めないもの)、55 株では、0.5 mcg/ml 52 株、1 mcg/ml 2 株、5 mcg/ml 1 株であり、VM にのみ 10 mcg/ml 耐性の 1 株および CPM のみに 10 mcg/ml 耐性の 5 株では LVM は 0.5 mcg/ml で増殖を阻止した。KM 10 mcg/ml 以上の耐性株では LVM の感受性は減弱を示したが、KM 100 mcg/ml 耐性の 26 株のうち 19 株は LVM 5 mcg/ml で増殖阻止がみられた。すなわち LVM と KM との間には交叉耐性が認められるが、大部分の菌株は KM に対するよりも LVM に対して低い耐性を示した。

患者より分離した 61 株について、1% 小川培地における LVM の最小発育阻止濃度を検討し、同時に行なつた KM の抗菌力と比較した成績を表 3 に示した。小川

Table 3. Comparison of Minimal Inhibitory Concentration of Lividomycin and Kanamycin to *M. tuberculosis* Strains Isolated from Patients (1% Ogawa's egg medium)

Concentration of KM (mcg/ml)	Concentration of LVM (mcg/ml)					
	25	50	100	250	500	500<
25	23	9				
50	4	4				
100		2				
500				2		
500<			4	6	4	3

培地では、LVM の抗菌力は KM と同様にかんりの減弱が認められたが、KM 50 mcg/ml 以下で増殖が阻止された 40 株では、LVM の最小発育阻止濃度は 27 株が 25 mcg/ml、13 株が 50 mcg/ml を示し、両剤はほぼ同程度の抗菌力を示したが、KM に対して感受性の低下した菌株では LVM の感受性も低下し両剤の交叉耐性が認

Table 4. Distribution of Minimal Inhibitory Concentration of Lividomycin to Atypical Mycobacteria (Dubos' liquid medium)

Group	Number of strain	Concentration of KM (mcg/ml)	Concentration of LVM (mcg/ml)				
			0.5	1	5	10	100
I	6	10 100			3 1	2	
II	8	10 100	2	1	1		1 3
III	11	10 100 100<	3	1	2	1	1 1 1
IV	1	10				1	

められた。

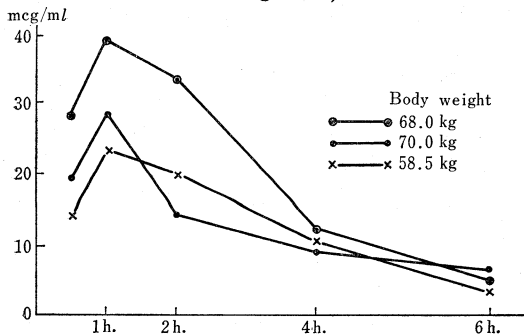
2) 非定型抗酸菌に対する抗菌力

非定型抗酸菌の保存株 26 株に対する LVM の抗菌力を Dubos 液体培地で検討した。培地中の LVM の濃度は、0.5, 1, 5, 10, 100 mcg/ml とし、同時に KM 10, 100 mcg/ml 加培地を用いて両剤の発育阻止濃度を測定した。その成績は表4のごとく、非定型抗酸菌に対する LVM の感受性は一般に低い、II群の3株、III群の4株は LVM 1 mcg/ml で増殖が阻止された。これらの LVM に対して感受性の高い菌株はいずれも KM に対しても 10 mcg/ml で増殖阻止がみられた。

II. LVM の血中濃度

健康男子3名に LVM 0.5 g を筋肉内注射し、注射後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間後の血清中の濃度を Staphylococcus aureus Terajima 株を用いて平板 cup 法で測定した。その成績は図1のごとく、30 分後には 14.2~28.0 mcg/ml、1 時間後には 23.5

Fig. 1 Serum Levels of Lividomycin in Man after Intramuscular Injection of 500 mg (The thin-layer Cylinder-Plate Method was used, and Staphylococcus aureus Terajima as a test organism)

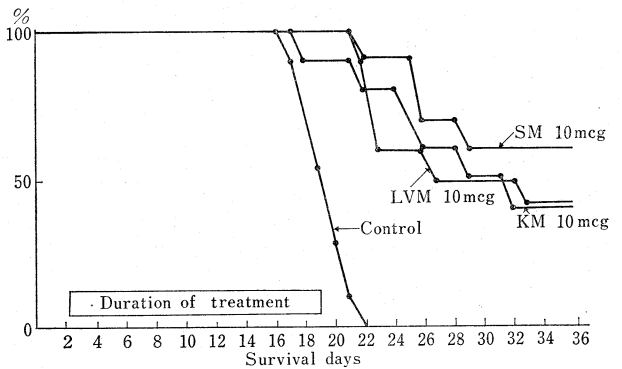


~39.8 mcg/ml と最高となり、2 時間後 14.2~33.0 mcg/ml、4 時間後 8.6~10.2 mcg/ml、6 時間後には 3.6~6.1 mcg/ml を示した。

III. マウス実験の結核症に対する LVM の治療効果

平均体重 17 g の D-D 系マウスの尾静脈内に人型結核菌黒野株の湿菌量 0.5 mg を接種し、菌感染 2 日後より各群 10 匹のマウスに LVM, SM, KM の各剤を体重 1 g 当り 10 mcg を毎日皮下注射し、無治療対照群の半数が死亡した 19 日後より治療を中止し、36 日後まで各群の生存状況を観察した。その成績は図2のごとく、延命効果よりみた LVM の治療効果は KM, SM とほぼ同様であつた。

Fig. 2 Effect of Lividomycin, Streptomycin and Kanamycin on the Survival Days of Mice Experimentally Infected with Lethal Doses of Tubercle Bacilli



考案

新抗結核剤 Lividomycin の抗結核作用についてはすでに東村<sup>2)</sup>、五味<sup>3)</sup>、宝来<sup>4)</sup>らの基礎的研究が報告されている。われわれの実験成績を総括すれば次のごとくである。

1. 試験管内における人型結核菌に対する LVM の抗菌力は KM とほぼ同等であつて、その最小発育阻止濃度は、Dubos 液体培地では 0.5 mcg/ml、1% 小川培地では 25~50 mcg/ml であり、SM, PAS, INH, RFP との間には交叉耐性は認められない。KM 耐性株に対しては LVM の感受性は減弱し両剤の間には交叉耐性が認められるが、これらの菌株の耐性の程度は LVM が低い場合が多く、東村、五味らも述べているごとく KM 低度耐性菌に対しては LVM がかなり高い感受性を示す場合が多く認められた。

2. 一部の非定型抗酸菌に対して LVM はかなり高い感受性を示した。

3. LVM の人血中濃度については、五味らは 1 g 筋

注後1時間で42 mcg/mlの高い値を認めたと報告している。われわれの成績では、LVM 0.5 g筋注により1時間後に23.5~39.8 mcg/mlと最高値を示し、6時間後にもなお3.6~6.1 mcg/mlの値が認められた。

4. マウスの実験的結核症に対するLVMの治療効果は、その延命効果よりみるとほぼKMと同程度と考えられる。

以上の基礎的実験成績より、LividomycinはKMとほぼ同等の抗結核作用をもつ優れた新抗結核剤と考えられる。抗結核剤としての問題点はKMとの交叉耐性についてであるが、KMの低耐性菌に対して本剤がなお感受性を示した成績は、一部のKM耐性症例に本剤の臨

床応用が期待しうるものと考えられる。

本研究に用いたLividomycinは興和株式会社より提供を受けた。記して謝意を表する。

#### 文 献

- 1) Mori, Toshito et al.: Japan. J. Microbiol., 15 : 265, 1971.
- 2) 東村道雄他: 結核, 45 : 263, 昭 45.
- 3) 五味二郎他: 結核, 46 : 265, 昭 46.
- 4) 宝来善次他: 結核, 46 : 401, 昭 46.