各種動物の呼吸器由来マイコプラズマに対するチアムリンの抗菌性

桜井健一* 森 康行** 国安主税**

(昭和 55 年 6 月 20 日受理)

Antibacterial Property of Tyamulin against Mycoplasma Originated from Respiratory
Organs of Various Animals

KENICHI SAKURAI (Omiya Livestock Hygiene Service Center,
Prefecture of Saitama) et al.

SUMMARY

The MIC of tyamulin (TN), an antibiotic of the diterpene group, was studied in comparison with tylosin, spiramycin, tetracycline, and chlortetracycline. It was 0.01~0.1 $\mu\text{g/ml}$ to *Ureaplasma*, showing that TN had a higher antibacterial ability than the other four drugs. It was 0.1~2.5 $\mu\text{g/ml}$ to *Mycoplasma dispar*, being almost the Same as that of any other drug.

The MIC of TN was 0.01~0.05 $\mu\text{g/ml}$ to *Mycoplasma hyopneumoniae* of porcine origin, indicating that TN had a slightly higher antibacterial ability than tylosin. It was 0.01~0.025 $\mu\text{g/ml}$ to *Mycoplasma gallisepticum* of avian origin, exhibiting that the antibacterial ability of TN was almost the same as that of tylosin or spiramycin and distinctly higher than that of chlortetracycline.

要 約

各種動物の呼吸器由来のマイコプラズマである *Ureaplasma* 10 株, *Mycoplasma dispar* 14 株, *Mycoplasma hyopneumoniae* 6 株, *Mycoplasma gallisepticum* 6 株を用い, ジテルペン系抗生物質であるチアムリンの抗菌性を, アクロライド系抗生物質であるタイロシンとスピラマイシンおよびテトラサイクリン系抗生物質であるテトラサイクリンとクロルテトラサイクリンと比較試験し次の結果をえた。

1. 牛由来の *Ureaplasma* に対してチアムリンの MIC は 0.01~0.1 $\mu\text{g/ml}$ で, 他の 4 剤より高い抗菌性を示す成績がえられた. しかし, *M. dispar* に対するチアムリンの MIC は 0.1~2.5 $\mu\text{g/ml}$ で, 他の 4 剤とほぼ同程度の抗菌性を示した.
2. 豚由来の *M. hyopneumoniae* に対してチアムリンの MIC は 0.01~0.05 $\mu\text{g/ml}$ で, 今まで有効と考えられていたタイロシンよりわずかに高い抗菌性をもつように認められた.
3. 鶏由来の *M. gallisepticum* に対してチアムリンの MIC は 0.01~0.025 $\mu\text{g/ml}$ で, タイロシンおよびスピラマイシンとほぼ同程度の抗菌性を示したが, クロルテトラサイクリンよりも明らかに高い抗菌性を示した.

各種動物に呼吸器病をおこすマイコプラズマの中でとくにその起病性が問題となるマイコプラズマは, 牛の肺炎をおこす *Ureaplasma*, *Mycoplasma dispar* および *M. bovis*¹⁸⁾, 豚流行性肺炎 (SEP) の病原体である *M. hyopneumoniae*¹⁸⁾, 鶏の慢性呼吸器病 (CRO) の病原体である *M. gallisepticum*¹⁹⁾ などが知られており, 野外においてはこれらのマイコプラズマを原因とする疾病が多発し, 畜産経営上大きな問題となっている. そこで, これらの疾病の予防と治療のために多くの薬剤が開発, 検討されて

おり, 現在までのところマクロライド系抗生物質やテトラサイクリン系抗生物質の有効性が認められている^{5, 12~15, 17)}.

最近, ブルムチリン誘導体のジテルペン系抗生物質であるチアムリンの抗菌性について, *M. gallisepticum* と *Ureaplasma* が高い感受性を示した報告^{6, 7)}があるほか, 他のマイコプラズマについては DREWS¹⁾, GOODWIN⁴⁾らの成績があるのみである. この報告には, 鶏, 豚および牛の呼吸器病由来の *Ureaplasma*, *M. dispar*, *M. hyopneumoniae* および *M. gallisepticum* について, チアムリンとマクロライド系抗生物質であるタイロシンとスピラマイシンおよびテトラサイクリン系抗生物質であるテトラサイクリンとクロルテトラサイクリンの *in vitro* で

* 埼玉県大宮家畜保健衛生所 (埼玉県大宮市別所町 107-1)

** 農林水産省家畜衛生試験場 (茨城県筑波郡谷田部町観音台 3-1-1)

の抗菌性を比較試験した成績を記載する。

材 料 と 方 法

供試培地：*Ureaplasma* 用には Eumedium⁸⁾, *M. dispar* 用には GS medium²⁾, *M. hyopneumoniae* 用には Modified Goodwin's medium³⁾, *M. gallisepticum* 用には Mg 用 medium¹¹⁾ を使用した。なお、この試験には上記の培地から抗生物質を除いて使用した。

供試薬剤：チアムリン、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、タイロシンおよびスピラマイシンを使用した。各薬剤を滅菌生理食塩水で 800 µg/ml になるように溶解し、使用時まで凍結保存した。

供試菌株：使用した株は表 1 に示したとおり、*Ureaplasma* 10 株、*M. dispar* 14 株、*M. hyopneumoniae* 6 株および *M. gallisepticum* 6 株であった。また、薬剤感受性試験の接種菌量は 10³~10⁵ color-changing Units に調整し用いた。

表 1 供試した各種マイコプラズマ

供試マイコプラズマ	宿主	分離株数*	参 照 株	計
<i>Ureaplasma</i>	牛	5	BU ₂ , 167 A417, 315 45	5 10
<i>M. dispar</i>	牛	12	10125 966	2 14
<i>M. hyopneumoniae</i>	豚	5	S T-11	1 6
<i>M. gallisepticum</i>	鶏	5	S 6	1 6

* 1970 年から 1979 年までの間に、肺炎および気嚢炎材料から分離され、家畜衛生試験場に保存された株

薬剤感受性試験：マイクロプレート法を用い、培地の色調の変化で判定した。滅菌した U 字穴のトレイに培地をドロッパー (0.025 ml) で 6 滴おとし、次に各濃度に希釈した薬液を 1 滴、さらに各マイコプラズマ培養液を 1 滴おとした。また、培地を 7 滴とマイコプラズマ培養液を 1 滴入れたものを対照とし、プラスチックテープでシール後 37℃ で培養した。対照の色調が変化した時の各薬剤希釈濃度での発育が抑えられた最小濃度を最小発育阻止濃度 (MIC) とした。

成 績

1. *Ureaplasma* の薬剤感受性は表 2 に示したとおり、MIC がチアムリンで 0.01~0.1 µg/ml で、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリン、タイロシンおよびスピラマイシンは 0.05~1.0 µg/ml の範囲であり、チアムリンに対しては他の 4 剤に対してよりも感受性が高かった。

2. *M. dispar* の薬剤感受性は、表 2 に示したとおり、チアムリンでは 1 株が 0.01 µg/ml の MIC で、13 株が 0.1~2.5 µg/ml であった。クロルテトラサイクリンとテトラサイクリンは、0.1~5 µg/ml の MIC でその感受性の幅が広がった。いっぽう、タイロシンでは 0.05~0.25 µg/ml の MIC を示し、その中の 8 株は 0.05 µg/ml であり、チアムリンに比べてやや高い抗菌性を示した。スピラマイシンでは 0.25~1.0 µg/ml の MIC を示し、テトラサイクリン系の薬剤とほぼ同様な成績を示した。

3. *M. hyopneumoniae* の薬剤感受性は、表 3 に示したとおり、チアムリンの MIC が 0.01~0.05 µg/ml で、6 株中 5 株が 0.05 µg/ml であった。他の薬剤に対して

表 2 *Ureaplasma* および *M. dispar* に対する各種薬剤の最小発育阻止濃度

供試マイコプラズマ	薬 剤 名	最 小 発 育 阻 止 濃 度 (µg/ml)										
		0.01	0.025	0.05	0.1	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25 50 100
<i>Ureaplasma</i>	チアムリン	*5 (1/4)	1 (0/1)	3 (3/0)	1 (1/0)							
	クロルテトラサイクリン			6 (3/3)	3 (1/2)	1 (1/0)						
	テトラサイクリン			1 (0/1)	5 (3/2)	3 (1/2)	1 (1/0)					
	タイロシン			2 (0/2)	1 (1/0)	3 (1/2)	4 (3/1)					
	スピラマイシン				1 (0/1)	1 (0/1)	3 (0/3)	5 (5/0)				
<i>M. dispar</i>	チアムリン	1 (1/0)		3 (2/1)	4 (3/1)		1 (1/0)	5 (5/0)				
	クロルテトラサイクリン				2 (1/1)		3 (2/1)	8 (8/0)	1 (1/0)			
	テトラサイクリン				1 (0/1)	6 (5/1)	4 (4/0)	3 (3/0)				
	タイロシン		8 (8/0)	2 (1/1)	4 (3/1)							
	スピラマイシン					9 (8/1)	3 (2/1)	2 (2/0)				

* 菌株数；分子が分離株，分母が参照株

各種動物の呼吸器由来マイコプラズマに対するチアムリンの抗菌性

表3 *M. hyopneumoniae* に対する各種薬剤の最小発育阻止濃度

薬 剤 名	最 小 発 育 阻 止 濃 度 ($\mu\text{g/ml}$)										
	0.01	0.025	0.05	0.1	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25 50 100
チアムリン	*1(0/1)		5(5/0)								
クロルテトラサイクリン			1(0/1)				1(1/0)	3(3/0)	1(1/0)		
テトラサイクリン			1(0/1)	1(1/0)	4(4/0)						
タイロシン			1(0/1)	3(3/0)	2(2/0)						
スピラマイシン					6(5/1)						

* 菌株数; 分子が分離株, 分母が参照株

表4 *M. gallisepticum* に対する各種薬剤の最小発育阻止濃度

薬 剤 名	最 小 発 育 阻 止 濃 度 ($\mu\text{g/ml}$)											
	0.01	0.025	0.05	0.1	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25	50 100
チアムリン	*2(1/1)	4(4/0)										
クロルテトラサイクリン					1(1/0)	2(2/0)	1(0/1)	2(2/0)				
テトラサイクリン		1(1/0)	1(1/0)	4(3/1)								
タイロシン	1(1/0)	2(1/1)	1(1/0)	2(2/0)								
スピラマイシン	4(4/0)		1(0/1)	1(1/0)								

* 菌株数; 分子が分離株, 分母が参照株

は, 多くの菌株がクロルテトラサイクリンでは $2.5\mu\text{g/ml}$, テトラサイクリンでは $0.25\mu\text{g/ml}$, タイロシンでは $0.1\mu\text{g/ml}$, またスピラマイシンでは $0.25\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し, チアムリンの MIC が他の 4 剤の MIC に比べてわずかに高い値を示した。

4. *M. gallisepticum* の薬剤感受性は, 表 4 に示したとおり, チアムリンの MIC が $0.01\sim 0.025\mu\text{g/ml}$ の範囲にあり, クロルテトラサイクリンが $0.25\sim 2.5\mu\text{g/ml}$, テトラサイクリンが $0.025\sim 0.1\mu\text{g/ml}$, タイロシンが $0.01\sim 0.1\mu\text{g/ml}$, スピラマイシンが $0.01\sim 0.1\mu\text{g/ml}$ の範囲の MIC を示した。チアムリンの MIC は, タイロシンとスピラマイシンの MIC とほぼ同様であったが, クロルテトラサイクリンとは明らかに抗菌性の差が見られた。

考 察

動物由来の *Ureaplasma* の薬剤感受性について, 永友ら¹²⁾は, MIC がタイロシンで $0.78\sim 6.25\mu\text{g/ml}$, テトラサイクリンで $0.39\sim 1.56\mu\text{g/ml}$, エリスロマイシンで $1.56\sim 6.25\mu\text{g/ml}$, ロイコマイシンで $0.1\sim 3.12\mu\text{g/ml}$ と報告し, これらの薬剤のみに高い感受性を示したと述べている。KISHIMA ら⁷⁾は, 幾何平均値でチアムリンが $0.00503\mu\text{g/ml}$, クロルテトラサイクリンが $0.0642\mu\text{g/ml}$, タイロシンが $0.0757\mu\text{g/ml}$, スピラマイシンが $0.422\mu\text{g/ml}$ と報告している。

今回の成績では, チアムリンが他の 4 剤より高い抗菌性を示し, KISHIMA ら⁷⁾の成績と同じ傾向を示した。しかし, MIC は KISHIMA ら⁷⁾の値より高いので, 今後,

検査例数を増加し, 希釈濃度を考慮して検討する必要があるだろう。いっぽう, 永友ら¹²⁾の成績は, タイロシンとテトラサイクリンの MIC が今回の成績より高い値となっているが, 検査 11 株のうち 5 株が正常牛腔由来の *Ureaplasma* であるため今回の肺炎由来株とは異なった値を示したのかもしれない。

M. dispar の薬剤感受性についてはほとんど報告がみられず, 国安ら⁹⁾の報告によれば, タイロシン, テトラサイクリン, ドキシサイクリンなどが高い抗菌性を示しており, 今回の成績とほぼ同様な成績であった。いっぽう, チアムリンの MIC は他の 3 剤 (クロルテトラサイクリン, テトラサイクリン, スピラマイシン) の MIC との差はなく, タイロシンよりも抗菌性が低いように考えられるので, 牛の肺炎の予防・治療の際には, チアムリンと他の薬剤との併用も考慮せねばならないだろう。

M. hyopneumoniae の薬剤感受性について, TAKAHASHI ら¹⁷⁾は, MIC がタイロシンで $0.05\sim 0.1\mu\text{g/ml}$, スピラマイシンで $0.25\sim 0.5\mu\text{g/ml}$, テトラサイクリンで $0.25\sim 0.5\mu\text{g/ml}$, クロルテトラサイクリンで $2.5\sim 5\mu\text{g/ml}$ であり, 今回の成績でもほぼ同様であった。また OGATA ら¹⁴⁾も, テトラサイクリン, タイロシン, スピラマイシンが $0.16\sim 0.8\mu\text{g/ml}$ の MIC で今回とほぼ同様な成績であった。いっぽう, チアムリンは 6 株中 5 株が $0.05\mu\text{g/ml}$ であり, 今まで有効であると考えられていたタイロシンなどよりもわずかに抗菌性が高かった。GOODWIN⁴⁾は, *M. hyopneumoniae* に対してチアムリンとタイロシンおよびオキシテトラサイクリンの抗菌性を比較し, チアムリンは他の 2 剤より低濃度で発育を抑制すると報告

した。また、DREWS ら¹⁾は、*M. hyopneumoniae*に対するチアムリンとタイロシンの MIC はともに 0.031 μ g/ml であると報告し、チアムリンについては今回の成績とほぼ同様であった。さらに OREWS ら¹⁾は、豚に起病性のある *M. hyorhinis* はチアムリンに対するよりもタイロシンに対して耐性になりやすいと述べ、*M. gallisepticum* にも同様な傾向がある。したがってチアムリンに比較して、タイロシンは慎重に使用される必要があると考えられる。

M. gallisepticum の薬剤感受性に関して、チアムリンについて川畑ら⁹⁾は、マクロライド系抗生剤耐性株で 0.05 μ g/ml、対照株で 0.012 μ g/ml と報告し、DREWS ら¹⁾も 0.0039~0.0062 μ g/ml と報告している。今回の成績は、0.01~0.025 μ g/ml で川畑ら⁹⁾の成績と一致していた。テトラサイクリン系の薬剤では、クロルテトラサイクリンはテトラサイクリンよりも MIC が高く、同じ系統の薬剤でも抗菌性に差が認められた。いっぽう、使用した 2 種類のマクロライド系の薬剤については、OTA ら¹³⁾、OGATA ら¹⁴⁾の報告と同様の傾向を示し、また、チアムリンとはほぼ同様の成績であったが、近年マクロライド系抗生剤耐性株の出現が報告されている⁹⁾ので、今後これらの薬剤の使用には適切な方法が望まれる。

終わりに、終始ご指導していただいた農林水産省家畜衛生試験場、寺門誠致および安藤敬太郎両博士に感謝します。

文 献

- 1) DREWS, J., GEORGOPOULOS, A., LABER, G., SCHÜTZE, E. and UNGER, J.: *Antimicrob. Agents. Chemother.*, 7, 507~516 (1975).
- 2) GOURLAY, R. N. and LEACH, R. H.: *J. Med.*

- Microbiol.*, 3, 111~123 (1970).
- 3) GOODWIN, R. F. W., POMEROY, P., ANNETTE and WHITTLESTONE, P.: *J. Hyg. (Camb)*, 65, 85~96 (1976).
- 4) GOODWIN, R. F. W.: *Vet. Rec.*, 104, 194~195 (1979).
- 5) 国安主税: 農林水産省家畜衛生試験場年報 (昭和 52 年度).
- 6) 川畑悦子, 高橋 勇, 吉田孝治, 椿原彦吉: 第 87 回日本獣医学会講演要旨, 81 (1979).
- 7) KISHIMA, M. and HASHIMOTO, K.: *Res. Vet. Sci.*, 27, 218~222 (1979).
- 8) 国安主税, 上田 久, 小林広幸: 第 82 回日本獣医学会講演要旨, 115 (1976).
- 9) KUNIASU, C., YOSHIDA, Y. and TAKANO, M.: *Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart.*, 14, 48~53 (1974).
- 10) 松井光蘭, 佐藤静夫, 国安主税: 鶏の呼吸器性マイコプラズマ病, 日本獣医師会 (1967).
- 11) 松井光蘭, 安藤敬太郎, 速水稔夫, 大久保輝夫: 家畜衛生研究報告, 54, 19~23 (1967).
- 12) 永友寛司, 清水高正: 日獣会誌, 29, 273~276 (1976).
- 13) OTA, S., WATANABE, S. and KUNIASU, C.: *Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart.*, 10, 1~10 (1970).
- 14) OGATA, M., ATOBE, H., KUSHIDA, H. and YAMAMOTO, K.: *J. Antibiotics.*, 24, 443~451 (1971).
- 15) 尾形 学, 跡部ヒサエ: モダンメディア, 17, 299~312 (昭和 46 年).
- 16) 清水高正: 日獣会誌, 30, 367~373 (1977).
- 17) TAKAHASHI, K., KUNIASU, C., YOSHIDA, Y. and MOMOTANI, E.: *Nat. Inst. Anim. Hlth. Quart.*, 18, 41~42 (1978).
- 18) 山本孝史: 日獣会誌, 32, 34~38 (1979).

<海 外 文 献 要 録>

Trypanosoma theileri に つ い て

SCHLAFER, D. H.: *Cornell Vet.*, 69, 411~425 (1979).

培養によって *Trypanosoma theileri* を確認し、ニューヨーク州の牛の感染状況を調査した。第 1 群は 3 地区から

の 57 頭であるが、牧場により 56.5~100% であった。第 2 群は家畜病院に来院したものを無作為に選んだ 81 頭で、25.9% であった。第 3 群は育成牛 13 頭で、5 月に 0% であったが、9 月には 66.7% であった。これらの成績は北アメリカ各地での報告や、外国での調査結果と同様なものである。このように感染率が高いのに、一般臨床検査において血液塗抹では稀にしか発見されないことが知られている。