

抗生素質 Aminosidine に関する細菌学的研究

中 沢 昭 三

東京大学医科学研究所

吉田進彦・工藤裕子・斎藤紀久子・佐野勝子

京都薬科大学微生物学教室

I. はじめに

Aminosidine (AMD) は、1959 年イタリア Farmitalia 研究所の CANEVAZZI と SCOTTI らにより、マサ・マリチマの土壤から分離された放線菌 *Streptomyces chrysomyceticus* の培養液から発見されたものである。塩基性配糖体抗生素質で Paromomycin および Hydroxymycin などに非常によく似ており、一部の点では全く一致しているといつて差しえない。その硫酸塩は白色粉末、水溶性で非常に安定である。

広い抗菌スペクトラムを有しブドウ球菌、赤痢菌などの既知薬剤耐性菌を始め大腸菌、变形菌、綠膿菌などのグラム陰性桿菌感染症、また赤痢アメーバなどの一部の原虫感染症に対し経口および筋注により使用されている。マウス急性毒性 (LD_{50}) 静注 106 mg/kg、皮下 1,062 mg/kg、慢性毒性として大量を長期間注射した場合に腎および神経に対する毒性が認められ、禁忌として腎不全と蝸牛前庭の病変に注意が必要である。

今回、わたしたちはこの抗生素質 Aminosidine を用いて細菌学的研究を行ない、2,3 の知見を得たのでここに報告する。

II. 抗菌スペクトラム

諸種病原細菌、ならびに医真菌についてその抗菌スペクトラムを検討した。実験は対照薬剤として綠膿菌に有効な Colistin (CL)、近縁抗生素質として Fradiomycin (FRM)、Paromomycin (PRM)、Kanamycin (KM)、Gentamicin (GM) を置き、全く同一条件でその抗菌力を比較検討した。なお使用薬剤の単位は表の欄外に記載したごとくである。試験方法は以下のとおり培地でいずれも常法の平板寒天稀釀法あるいは液体稀釀法により実施した。使用培地はほとんど大部分の細菌については、pH 7.2 の肉汁寒天培地を使用、なお *Streptococcus hemolyticus*, *Str. viridans*, *Str. faecalis*, *Diplococcus pneumoniae* III については、10% 血清ブイヨンを使用、また *Neisseria* 属については 10% 血液加 G.C. 培地を使用した。ついで嫌気性菌群の *Clostridium tetani*, *Cl. welchii*, *Cl. botulinum* に関しては、チオグリコール酸培地を使用した。また、医真菌群である *Candida*, *Trichophyton* についてはサブロー寒天培地を用いた。なお培養時間については *Candida*

は 27°C 48 時間、*Trichophyton* は 27°C で 7 日目に判定し、その他の一般細菌についてはいずれも 37°C、24 時間で判定している。その成績は表 1 に示されるごとくである。すなわち AMD の抗菌力はグラム陽性菌群に対してはまずブドウ球菌群については 0.39~0.78 mcg/ml の M.I.C. が得られた。またジテリア菌、炭疽菌については 1.56 mcg/ml の感受性が認められた。しかし同じ陽性菌群であるレンサ球菌 100 mcg/ml あるいは肺炎双球菌 12.5 mcg/ml と感受性はあまり強くはない。

グラム陰性菌群については、变形菌、肺炎桿菌ともに 1.56 mcg/ml、大腸菌、エロゲネス菌に対しては 1.56~3.13 mcg/ml の範囲内で感受性を示し、サルモネラ菌群に対しても 1.56~3.13 mcg/ml、また、赤痢菌群に対しても 0.78~3.13 mcg/ml の範囲で増殖をおさえている。しかし綠膿菌には 100 mcg/ml であった。一方、嫌気性菌群では、いずれも 100 mcg/ml と感受性は認められなかつた。なお抗酸性菌である結核菌については、0.39 mcg/ml という強い抗菌力が認められる。なお医真菌群については無効であつた。以上の成績を同時に実施した既知薬剤と比較検討すると AMD は FRM, PRM および KM ときわめて類似した抗菌力、抗菌スペクトラムを示す抗生素質と思われる。

III. 臨床分離細菌に対する AMD の感受性

1) ブドウ球菌に対する感受性

昭和 41 年 4 月以降日本各地の大学病院において分離された病原ブドウ球菌 97 株の感受性については、表 2 (a) に示されるごとくである。すなわち上述したごとく標準株の感受性は 0.39~0.78 mcg/ml の範囲にあるが、分離株 97 株中 87 株は 0.195 以下~1.56 mcg/ml と標準株に近い感受性を示し、残り 1 株は 6.25 mcg/ml, 50 mcg/ml 1 株、100 mcg/ml 以上 8 株の強い耐性が認められた。なお本菌に対する PRM の感受性は表 2 (b) に示される。なお表 2 (a)(b) の成績より AMD と PRM 間の交叉耐性が認められる。

2) 大腸菌に対する感受性

東京大学医科学研究所付属病院の検査室より分与された大腸菌 18 株の感受性は、同じく表 2 に示されるごとくである。すなわち 16 株に対しては標準株 3.13 mcg/ml

表1 抗菌スペクトラム(その1)

菌種		CL	FRM	PRM	KM	GM	AMD
<i>Staphylococcus aureus</i>	209 P	50	0.195	0.39	0.195	0.09	0.78
" "	TERASHIMA	12.5	0.195	0.39	0.39	0.09	0.39
" "	SMITH	25	0.195	0.39	0.39	0.04	0.39
" "	NEWMAN	50	0.39	1.56	0.78	0.09	0.78
<i>Staph. albus</i>		12.5	0.195	0.39	0.78	0.09	0.78
<i>Staph. citreus</i>		12.5	0.78	12.5	3.13	0.09	12.5
<i>Sarcina lutea</i>		6.25	0.195	0.39	0.78	0.09	1.56
<i>Streptococcus hemolyticus</i> S-23		>100	50	>100	50	25	100
<i>Str. viridans</i>		>100	50	50	50	12.5	100
<i>Str. faecalis</i>		>100	50	>100	>100	12.5	>100
<i>Diplococcus pneumoniae</i> III		>100	100	25	50	12.5	12.5
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		12.5	1.56	0.78	3.13	1.56	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219		6.25	0.39	0.39	0.78	0.02	0.39
<i>B.</i> anthracis		50	0.195	0.39	0.78	0.04	1.56
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		20	25	1.56	50	12.5	3.13
<i>N. meningitidis</i>		12.5	100	6.25	100	50	12.5
<i>Proteus vulgaris</i>		3.13	1.56	1.56	0.78	0.75	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No. 1	1.56	6.25	100	25	1.56	100
" "	No. 2	3.13	6.25	50	12.5	3.13	100
" "	No. 3	3.13	6.25	50	12.5	3.13	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		0.78	6.25	0.78	0.78	0.09	1.56

MIC (mcg/ml)

(その2)

菌種		CL	FRM	PRM	KM	GM	AMD
<i>Escherichia coli</i>	Denken	1.56	1.56	3.13	1.56	0.78	3.13
" "	NIH	0.78	0.78	1.56	1.56	0.39	3.13
<i>Aerobacter aerogenes</i>		1.56	0.78	1.56	1.56	0.195	1.56
<i>Salmonella typhosa</i>	T-287	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78	1.56
" "	H-901	1.56	0.78	3.13	1.56	0.39	3.13
" "	O-901	1.56	1.56	0.78	0.39	0.78	1.56
<i>Salmonella enteritidis</i>		0.78	3.13	6.25	6.25	1.56	6.25
<i>Shigella dysenteriae</i>		0.78	0.78	0.78	0.39	0.39	0.78
<i>Sh.</i> flexneri-2a		0.78	1.56	3.13	1.56	1.56	3.13
<i>Sh.</i> boydii		0.78	1.56	3.13	1.56	0.39	1.56
<i>Sh.</i> sonnei		0.78	1.56	3.11	1.56	0.78	3.13
<i>Clostridium tetani</i>		>100	100	>100	>100	50	>100
<i>Cl.</i> welchii							
<i>Cl.</i> botulinum		>100	>100	25	>100	>100	12.5
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> 607		25	3.13	0.39	1.56	1.56	0.39
<i>Candida albicans</i>		>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Trichophyton rubrum</i>		>100	>100	>100	>100	>100	>100

MIC (mcg/ml)

Colistin sulfate	19,650 u/mg	Kanamycin sulfate	800 mcg/mg
Fradiomycin sulfate	589 mcg/mg	Gentamicin sulfate	629 mcg/mg
Paromomycin sulfate	733 mcg/mg	Aminosidine sulfate	1,000 mcg/mg

表 2 (a) 臨床分離ブドウ球菌、大腸菌、赤痢菌および緑膿菌の AMD 感受性分布

試験菌 \ AMD	MIC mcg/ml										総数
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤0.195	
ブドウ球菌	8	1			1		16	37	18	16	97
大腸菌	2				16						18
赤痢菌					1	8					9
	≥16,000	8,000	4,000	2,000	1,000	500	250	125	625	≤31.3	
緑膿菌	2					1	6	4	4	1	18

表 2 (b) 臨床分離ブドウ球菌、大腸菌、赤痢菌の PRM の感受性分布

試験菌 \ PRM	MIC mcg/ml										総数
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	≤0.195	
ブドウ球菌	7		2			1	8	16	33	32	99
大腸菌	1		1		2	9	4				17
赤痢菌						8	2				10

ml 内外とほぼ同一の 6.25 mcg/ml の感受性を示したが、残り 2 株については 100 mcg/ml 以上という耐性を示した。なお本菌に対する PRM の感受性は表 2 (b) に示され (a) (b) の成績よりブドウ球菌の場合と同様に両剤間に交叉耐性が認められる。

3) 赤痢菌に対する感受性

同じく東京大学医科学研究所付属病院の検査室より分与された赤痢菌 9 株の感受性は、同じく表 2 に示されるごとくである。すなわち標準株 3.13 mcg/ml 内外とほぼ同一感受性を示した。

4) 緑膿菌に対する感受性

東京大学医科学研究所の本間教授より分与された緑膿菌 18 株に対する AMD の成績は同じく表 2 に示されるごとくである。すなわち標準株の感受性はすでに上記したごとく 100 mcg/ml であり、分離株 18 株中 8 株は標準株に近い 62.5~12.5 mcg/ml、残り 6 株は 250 mcg/ml、1 株は 500 mcg/ml、1 株はかなりよい感受性 31.3 mcg/ml であり、残り 2 株は 16,000 mcg/ml 以上という特に強い耐性株が認められた。

IV. 水溶液の安定性

AMD 1,000 mcg/ml の水溶液を作り、5℃、室温、37℃ にそれぞれ保存し一定期間ごとにその力値の減少を抗菌力の変動より検討した。培養約 40 日間に至るも、全くいずれの条件においてもその力値の減少はみられなかつた。

表 3 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

	mcg/ml	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	cont
pH	5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
	6	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	7	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	8	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
血清	0%	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	5	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	10	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	25	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	50	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
接種量	1.9×10^8	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
	1.9×10^7	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	1.9×10^6	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	1.9×10^5	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
	1.9×10^4	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+

(E. coli Denken 37℃ 24 時間培養)

V. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

AMD の抗菌作用に及ぼす培地 pH, 血清蛋白, および接種菌量による影響を大腸菌を用いた抗菌力試験により検討した。その成績は表 3 に示されるごとくである。すなわち培地の pH の影響は 7, 8 の場合抗菌力にほとんど変動がないが, pH 5, 6 と酸性側にいくに従つて AMD の抗菌力は弱くなり, 力値に影響をおよぼしたためと思われる。つぎに血清蛋白の影響をみた。すなわち血清を加えていない対照と, 5, 10, 25, 50% まで種々の添加量で検討しているが, 全く抗菌力に変動がみられない。さらに接種菌量の影響をみると, 表のように 1.9×10^4 ~ 1.9×10^7 の範囲内ではあまり変動はなく, 1.9×10^8 になり著しく抗菌力が減少し, その影響がみられている。

VI. 大腸菌の増殖曲線に及ぼす影響

大腸菌を用いてその増殖曲線に及ぼす AMD の影響を比濁法および生菌数により検討した。その成績は図 1 ~ 4 に示されるごとくである。まず図 1 および図 3 の培養当初に種々の濃度の AMD を添加した場合には濃度に応じて対数期の抑制が認められた。また図 2, 図 4 のごとく対数期の当初(培養後 6 時間目)に種々の濃度の AMD を添加した場合にも同じく著明な対数期の抑制および殺菌作用による菌数の減少が認められた。以上の結果, AMD は低濃度において静菌, 殺菌両作用を有する抗生物質であることがわかつた。

図 1 大腸菌の増殖曲線に及ぼす AMD の影響
(比濁法)

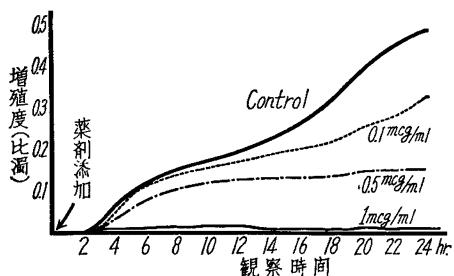


図 2 大腸菌の増殖曲線に及ぼす AMD の影響
(比濁法)

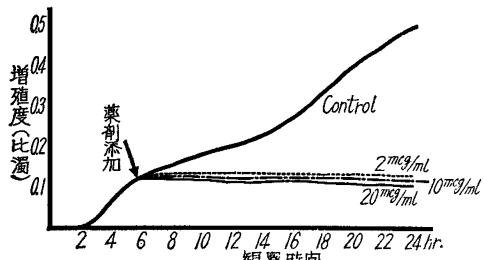


図 3 大腸菌の増殖曲線に及ぼす AMD の影響
(生菌数)

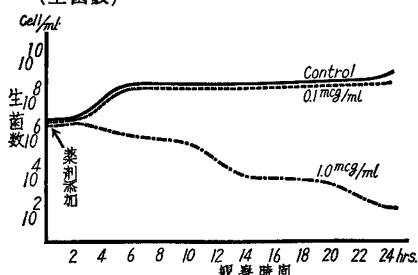
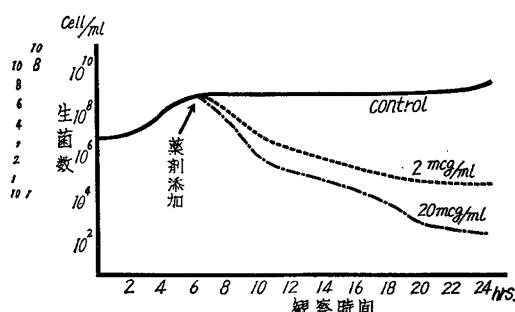


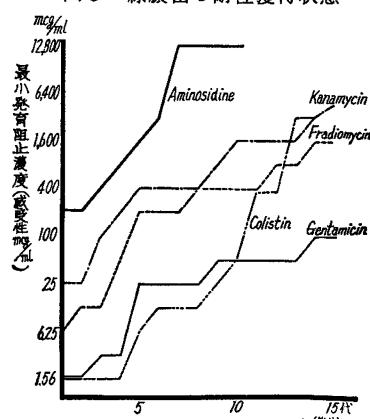
図 4 大腸菌の増殖曲線に及ぼす AMD の影響
(生菌数)

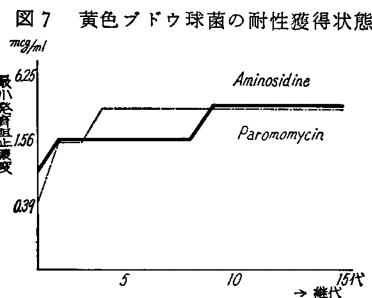
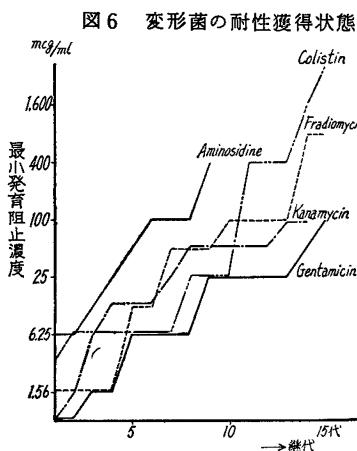


VII. 耐性獲得状態

緑膿菌, 变形菌, ブドウ球菌および大腸菌 4 菌株を用いて, pH 7.2 の肉汁ブイヨンを用いて 37°C, 24 時間を 1 世代として常法の增量的継代法による耐性獲得状態を検討した。このとき同一条件で抗菌スペクトラムの場合と同様に CL, FRM, KM, PRM, GM を比較对照薬剤として用いた。その成績は図 5, 6, 7, 8 に示されるごとくである。まず緑膿菌の耐性獲得状態をみると、いずれの薬剤についてもほとんど同じような段階的上昇がみられた。特にどの薬剤が最も耐性化が困難であるとい

図 5 緑膿菌の耐性獲得状態



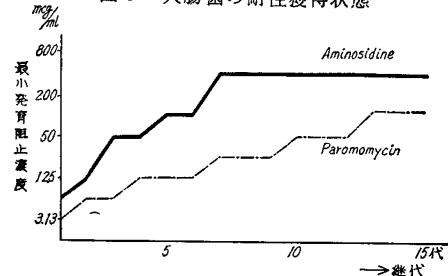


う成績は得られなかつた。また、変形菌についてもほとんど同様の成績が得られた。しかしながら、ブドウ球菌、大腸菌については緑膿菌、変形菌の場合と異なり、AMD の耐性化はややゆるやかな上昇傾向にあり、この場合比較した PRM もまた同様であつた。

VIII. 交叉耐性 (Cross Resistance)

前項のごとくにして得られた緑膿菌、大腸菌、ブドウ球菌のそれぞれ薬剤に対する耐性菌を用いて各々交互の薬剤間の交叉耐性を検討した。この場合対照薬剤として先に述べた比較薬剤のほかに、Polymyxin B(PMX-B)，

図8 大腸菌の耐性獲得状態



Viomycin (VM) をさらに追加している。その成績は表4～6に示されるごとくである。まず緑膿菌についてみると、それぞれ各薬剤の耐性度にはい、ろいろ差があるが、まず CL の耐性菌、すなわち原株は 1.56 mcg/ml のものが 400 mcg/ml に上昇したものこれを考えてみるとこれに対しては PMX-B は 3.13 mcg/ml の原株感受性菌が 200 mcg/ml となつてくるのでこの場合は予想どおり CL と PMX-B の間には完全な交叉耐性がみられる。しかし CL 耐性菌はほかの FRM, VM, KM, GM, AMD についてみると原株とあまり変わってないからこれら薬剤間との間には交叉耐性は認められないわけである。つぎに FRM については原株は 6.25 mcg/ml であったが、1,600 mcg/ml 以上という高度耐性菌にすると、CL, PMX-B には交叉耐性は示さないが、VM に 2 倍、KM には 25 mcg/ml から 3,200 mcg/ml 以上というかなりの交叉が、また GM には 3.13 mcg/ml から 25 mcg/ml という交叉耐性がみられる。また AMD には 50 mcg/ml から 12,800 mcg/ml 以上となり、たいへん強い交叉耐性が認められる。つぎに VM, KM あるいは GM に耐性にした場合には AMD は 50 mcg/ml の原株はそれぞれ 200 mcg/ml, 12,800 mcg/ml, 1,600 mcg/ml というように耐性は上昇してくるから、これら薬剤と AMD 間には交叉耐性はみられるようである。今度は逆に AMD に 50 mcg/ml の原株を 12,800 mcg/ml 以上

表4 緑膿菌の交叉耐性

菌株 \ 抗生物質	CL	PMX-B	FRM	VM	KM	GM	AMD	PRM
原株	1.56	3.13	6.25	400	25	3.13	50	50
CL-R × 256	400	200	3.13	200	100	3.13	25	25
FRM-R × 256以上	3.13	3.13	>1600	800	>3200	25	>12800	>12800
VM-R × 4以上	1.56	1.56	25	>1600	100	6.25	200	400
KM-R × 128	1.56	1.56	400	>1600	3200	50	>12800	>12800
GM-R × 32	6.25	3.13	400	>1600	1600	100	1600	3200
AMD-R × 256以上	6.25	1.56	800	>1600	3200	25	>12800	>12800
PRM-R × 256以上	1.56	3.13	800	>1600	3200	50	>12800	>12800

MIC (mcg/ml)

表5 黄色ブドウ球菌の交叉耐性

抗生物質 菌株	CL	PMX-B	FRM	VM	KM	GM	AMD	PRM
原株	25	12.5	0.39	6.25	0.39	0.09	0.78	1.56
CL-R	× 4	100	50	1.56	50	1.56	0.19	1.56
PMX-B-R	× 8	200	100	0.78	50	1.56	0.19	3.13
FRM-R	× 8	50	12.5	3.13	200	12.5	0.78	6.25
VM-R	× 8	25	12.5	1.56	50	3.13	0.39	3.13
KM-R	× 32	25	12.5	3.13	50	12.5	0.78	3.13
GM-R	× 8	25	12.5	0.78	6.25	3.13	0.78	3.13
AMD-R	× 4	50	12.5	1.56	50	3.13	0.78	3.13
PRM-R	× 4	100	50	1.56	50	3.13	0.78	3.13

MIC (mcg/ml)

表6 大腸菌の交叉耐性

抗生物質 菌株	CL	PMX-B	FRM	VM	KM	GM	AMD	PRM
原株	0.78	0.39	0.78	6.25	1.56	0.39	3.13	1.56
CL-R	× 16	12.5	6.25	1.56	6.25	6.25	0.78	3.13
FRM-R	× 32	0.19	0.39	25	50	50	6.25	50
VM-R	× 64	0.39	0.78	25	400	25	6.25	25
KM-R	× 64	0.39	0.39	25	50	100	6.25	50
GM-R	× 64	0.39	0.39	100	100	100	25	200
AMD-R	× 64	<0.19	<0.19	50	100	200	25	200
PRM-R	× 64	0.19	0.19	50	100	200	25	200

MIC (mcg/ml)

という高度耐性菌にした場合の FRM, VM, KM, GM については、GM を除いて FRM, VM, KM などの間に強い交叉耐性が認められている。なお GM については 3.13 mcg/ml から 25 mcg/ml と約 8 倍の弱いながら交叉耐性が、また近似するといわれている PRM との間にはほとんど完璧な交叉耐性が認められる。なおブドウ球菌、大腸菌についても表 5, 6 に示されるごとくほぼ同様の傾向を示している。

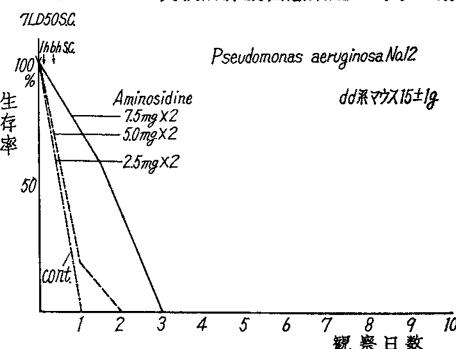
IX. 実験的感染症に対する治療効果

1) 実験的緑膿菌感染症に対する効果

a) マウス実験的緑膿菌感染症に対する効果

体重 15 ± 1 g の dd 系マウス (1 群 10 匹) に対して、緑膿菌を $7 LD_{50}$ 、マウスの皮下に接種し、1 時間後、6 時間後の 2 回に AMD を各 7.5 mg/mouse, 5.0 mg/mouse, 2.5 mg/mouse を皮下注射しその延命効果を観察した。その成績は図 9 に示されるごとくである。すなわち対照群および 2.5 mg × 2/mouse はそれぞれ 24 時間以内に敗血症死し、5.0 mg × 2/mouse は 2 日以内、7.5 mg × 2/mouse は 3 日以内にそれぞれ死亡し、有効な

図9 マウス実験的緑膿菌感染症に対する効果



延命効果は全く認められなかった。

b) モルモット実験的緑膿菌感染症に対する効果

平均体重 270 g のモルモット (1 群 10 匹) に、緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* No. 12 を $2 LD_{50}$ (1.4×10^8)、足蹠皮下に接種し、前項と同様 1 時間後、6 時間後の 2 回に 200 mg, 100 mg を皮下に投与、その延命効果をみた。その成績は図 10 および表 7 に示されるごとくである。すなわち 8 日間の観察においては、それぞれ

図10 モルモット実験的緑膿菌感染症に対する効果

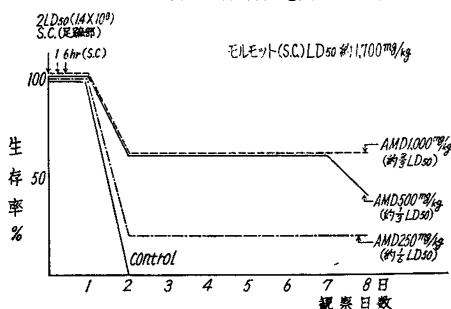


表7 モルモット実験的緑膿菌感染症に対する化学療法係数

抗生素質	LD ₅₀	ED ₅₀	化学療法係数	投与法 S.C.
		ED ₅₀	ED ₅₀ / LD ₅₀	
Colistin sulfate	58mg/kg	7.8mg/kg	0.14	
Polymyxin B sulfate	58mg/kg	7.8mg/kg	0.14	
Gentamicin sulfate	600mg/kg	150mg/kg	0.25	
Kasugamycin sulfate	>10,000 mg/kg	520mg/kg	<0.05	
Aminosidine sulfate	1,700 mg/kg	707.5 mg/kg	0.41	

投与量に応じた延命効果が認められた。なおモルモットに対するAMDのLD₅₀は表示したごとくである。すなわちAMDのLD₅₀は1,700 mg/kgであり、この表よりED₅₀を求めるとき707.5 mg/kgとなる。いま、化学療法係数($\frac{ED_{50}}{LD_{50}}$)を求めてみると0.41となり、わたしたちの教室で行なつてあるほかの緑膿菌用の抗生素質の化学療法係数、すなわちCL, PMX-Bの場合0.14であり、GMの場合は0.25である。また、KSMの場合0.05以下という成績を得ているので、これらの薬剤と比較してみるとAMDの緑膿菌に対する効果は試験管内と同様、あまり有効とは考えられない。

2) マウス実験的大腸菌感染症に対する効果

体重17g前後のマウス(1群10匹)に30LD₅₀の大腸菌を3%ムチンを使用して腹腔内に接種し、2時間後に1回AMDおよび対照薬剤としてKM, GMを1

表8 マウス実験的大腸菌感染症に対する治療効果

投与量	1 mg/mouse	0.5 mg/mouse	0.25 mg/mouse	Cont.
GM	100%	90%	60%	
KM	70%	40%	10%	生存率 0%
AMD	80%	50%	30%	

mg/mouse, 0.5 mg/mouse, 0.25 mg/mouse皮下注射し、それぞれの治療効果を観察しその生存率を求めた。その成績は表8に示されるごとくである。すなわち、この成績よりAMDはKMよりすぐれた、GMより劣る治療効果が得られた。

3) マウス実験的ブドウ球菌感染症に対する効果

体重18±1gのマウス(1群10匹)に18LD₅₀のブドウ球菌*Staphylococcus aureus* E-46(東京大学、岩田教授分与株)を3%ムチンを使用して腹腔内に接種し、2時間後に1回AMDおよび対照薬剤としてKM, GM各0.25 mg/mouse, 0.5 mg/mouse, 1 mg/mouse皮下注射しそれぞれの治療効果を観察しその生存率を求めた。その成績は図11に示されるごとくである。すなわち、この成績よりAMDはKMの同量投与群よりやや良好な治療効果が得られた。

4) マウス実験的肺炎球菌感染症に対する効果

体重18±1gのマウス(1群10匹)に100LD₅₀の肺炎球菌を腹腔内に接種し、1時間後、1回あるいはさらに6時間後の2回にAMDおよび対照薬剤としてKMを各々0.25 mg/mouse, 0.5 mg/mouseを皮下注射しその延命効果を観察した。その成績は図12に示されるごとくである。すなわち対照群は3日以内に敗血症死

図11 マウス実験的ブドウ球菌感染症に対する効果

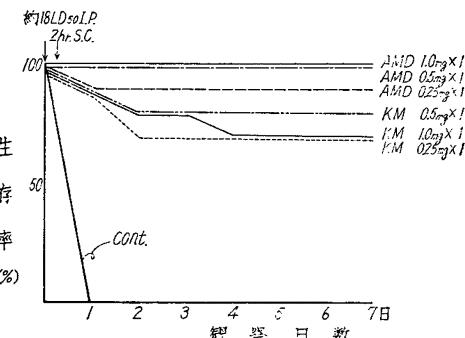


図12 マウス実験的肺炎球菌感染症に対する効果

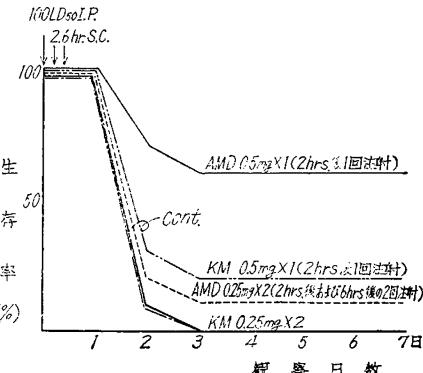
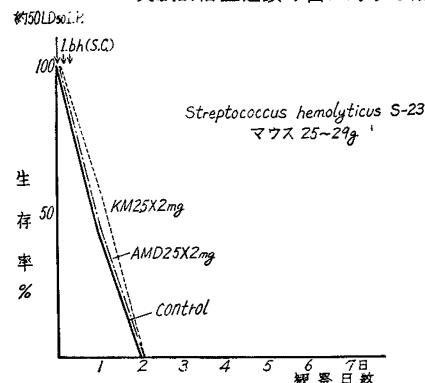


図13 マウス実験的溶血連鎖球菌に対する効果



し AMD 0.5 mg/mouse × 1 は 60%, KM 同量注射群は 20% でありこの場合においても AMD は KM よりやや良好な治療効果が得られた。

5) マウス実験的溶血連鎖球菌感染症に対する効果
体重 25~29 g の dd 系マウス (1 群 7 匹) に対して溶血連鎖球菌 *Streptococcus hemolyticus* S-23 を約 50 LD₅₀ を腹腔内に接種し、1 時間後、6 時間後の 2 回に AMD, KM, GM の 2.5 mg × 2/mouse を皮下注射し、その治療効果を観察した。その成績は図 13 に示されるごとくである。すなわち、対照群および AMD, KM の間には差が認められず、全群 2 日以内に死亡した。この成績は AMD, KM いずれも *in vitro* における M.I.C が 100 mcg/ml でほとんど感受性が認められなかつた事実と一致している。

X. まとめ

抗生物質 Aminosidine に関する細菌学的研究を行なつた結果、つぎのごとき成績が得られた。まず、抗菌スペクトラムは既知抗生物質である PRM, KM, GM と同様グラム陽性菌、グラム陰性桿菌に広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力は、これらの既知薬剤にかなり近い抗菌力を示していた。臨床分離の細菌に対する AMD の感受性については、97 株について検討した結果、ほとんど大部分は標準株と同一の感受性を示していたが、約 10% 近くは 50 mcg/ml 以上の耐性株が認められた。この耐性株は KM, PRM に交叉を示していることが認められた。また臨床分離の大腸菌 18 株中 2 株は 100 mcg/ml 以上の耐性株、赤痢菌 9 株について検討したが全株感受性範囲内にあつた。緑膿菌 18 株については、その内 2 株は高度の耐性株であつた。

つぎに AMD の水溶液の安定性については 1,000 mcg/ml の水溶液について 5°C, 室温, 37°C において約 40 日間観察したが、その間の力価の減少は認められなかつた。また AMD の抗菌力におよぼす pH, 血清

蛋白、接種菌量を検討した結果、pH について酸性側において抗菌力の著しい減少が認められ、血清蛋白に対しては 50% まで添加したが抗菌力の減少はみられなかつた。接種菌量については、10⁴~10⁷ 接種の場合あまり抗菌力に変動はないが、10⁸ 個の接種によつて抗菌力の著しい減弱が認められた。また、大腸菌を用いた増殖曲線におよぼす影響を比濁法および生菌数測定法によつて検討した結果、本剤は比較的低濃度において静菌的作用と同時に殺菌的作用を兼ねそなえている抗生物質であることがわかつた。つぎに試験管内耐性獲得状態を緑膿菌、变形菌、ブドウ球菌、大腸菌の 4 菌株について検討した結果、緑膿菌と变形菌に対する耐性獲得は非常に階段的に耐性上昇がみられた。この場合 KM, PRM, GM についても同時に行なつたが、これらも同様に著名な階段的上昇を示した。しかしながら、ブドウ球菌と大腸菌に対する耐性獲得は前 2 菌株に比べて、ゆるやかな耐性の獲得状態で、この場合、比較した PRM とほとんど同程度の上昇がみられた。このようにして得られた各薬剤耐性菌株を使って交互の交叉耐性を検討した。その結果 AMD は PRM, VM, KM, PRM, GM の間に交互の交叉耐性がかなりみられた。最後に実験的感染症に対する治療効果については、まず緑膿菌感染症に対する効果であるが、マウス、モルモットを用いた感染実験の結果は、AMD は試験管内と同様期待される効果は得られなかつた。つぎにマウス実験的大腸菌あるいはブドウ球菌、肺炎球菌、感染症に対する効果については、対照薬剤とした KM よりもやや有効な成績が得られた。つぎに溶血連鎖球菌に対しては KM, AMD ともに試験管内と同様、動物実験においても全く無効であつた。

稿を終るに当たつて本研究に始終ご協力下さつた京都薬科大学微生物学教室の横田、小野両助手、ならびに教室員の方々に厚く感謝致します。

本論文の要旨は昭和 41 年 12 月 3 日京都における第 14 回日本化療法学会中日本支部総会および第 15 回日本化療法学会総会 Aminosidine シンポジウム基礎部門アンケートにおいて報告されたものである。

参考文献

- 1) GHIONE, M. BUOGO, A., SANFILIPPO, A.: Giornale di Microbiologia; Vol. 8, No. 1, 9~24, 1960
- 2) ARCAMONE, F. BERTAZZLIC, C. GHIONE, M. SCOTTI, T.: Giornale di Microbiologia: Vol. 7, No. 4, 251~272, 1959
- 3) Aminosidine 研究会講演報告集, 昭和 41 年 11 月 19 日 (東京)
- 4) 第 14 回日本化療法学会中日本支部総会講演要旨, 昭和 41 年 12 月 2 日 (京都)
- 5) 第 15 回日本化療法学会総会, Aminosidine シンポジウム講演要旨, 昭和 42 年 6 月 2 日 (名古屋)

BACTERIOLOGICAL STUDY ON AMINOSIDINE

SHOZO NAKAZAWA

The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

NOBUHIKO YOSHIDA, HIROKO KUDO,

KIKUKO SAITO & MASAKO SANO

The Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

As an experiment *in vitro* of an antibiotic—aminosidine, we have studied on antibacterial spectrum, sensitivity to clinical isolated bacteria such as *Staphylococcus*, *E. coli*, *Shigella* and *P. aeruginosa* and influences of pH, serum protein and inoculated bacterial cells on antibacterial activity. On the other hand, we also have worked on designating types of antibacterial activity by means of total cell count method, viable count method and condition of acquired resistance and cross resistance.

Furthermore, we researched in antibacterial activity *in vivo* to an experimental infectious disease and as the result of the above studies, we could obtain a few findings.