

最近分離した各種病原細菌の Clindamycin および Lincomycin に対する感受性について

小酒井 望・猪狩 淳

順天堂大学医学部臨床病理学教室

小栗 豊子

順天堂大学医学部附属順天堂医院中央臨床検査室

1968年1月から4月までに各種臨床材料から分離された病原細菌類、すなわち黄色ブドウ球菌、溶血レンサ球菌、肺炎球菌、腸球菌、*Haemophilus*、大腸菌、*Klebsiella*、緑膿菌、各種嫌気性菌の Clindamycin (CLM)、Lincomycin (LCM) 感受性を測定し、両者の抗菌力を比較した。また大部分の菌種について Erythromycin (EM) 感受性も測定し、CLM、LCM 感受性と比較した。

またマクロライド剤はアルカリ側で抗菌力が著しく増大することが知られているので、CLM にも同様の現象が見られるかどうかをしらべるために、pH 7.2 の普通培地では CLM に耐性の大腸菌を用いて、培地の pH による抗菌力の相違について実験した。

I. 実験材料および方法

(1) 各種臨床材料から分離された下記菌株の CLM、LCM、EM 感受性を日本化学療法学会標準法¹⁾に準じて測定した。

抗生物質の濃度段階は 100 mcg/ml から 2 倍希釈段階とした。そして溶血レンサ球菌、肺炎球菌、腸球菌では

| | |
|----------------------------|------|
| 黄色ブドウ球菌 | 52株 |
| 溶血レンサ球菌 | 43株 |
| 肺炎球菌 | 15株 |
| 腸球菌 | 27株 |
| <i>Haemophilus</i> | 27株 |
| 大腸菌 | 30株 |
| <i>Klebsiella</i> | 25株 |
| 緑膿菌 | 26株 |
| 嫌気性グラム陽性球菌 | |
| <i>Peptococcus</i> | 8株 |
| <i>Peptostreptococcus</i> | 7株 |
| <i>Veillonella</i> | 7株 |
| ウェルシュ菌 | 3株 |
| 無孢子嫌気性グラム陽性桿菌 | 8株 |
| 嫌気性グラム陰性桿菌 | |
| (主として <i>Bacteroides</i>) | 20株 |
| 計 | 298株 |

5% 羊脱線維素血液加 Heart Infusion 寒天、*Haemophilus* では上記を加熱したチョコレート寒天、その他の好気性菌では Heart Infusion 寒天を用いた。また嫌気性菌では 5% 羊脱線維素血液加 Liver Veal 寒天を用い、黄燐燃焼法で嫌氣的に培養した。そして結果の判定は、好気性菌の場合と異なり、48 時間培養後行なつた。

(2) 次に大腸菌 2 株を用い、液体培地 (Brain Heart Infusion) の pH を 6, 7, 8, 9 に修正し、CLM、LCM の最小発育阻止濃度 (MIC) がどのように変化するかをしらべた。すなわち小試験管に種々の濃度に薬剤を含んだ培地を 3 ml ずつ入れ、それに被検菌の Brain Heart Infusion 24 時間培養を生理食塩液で 1,000 倍に希釈したものを 0.1 ml ずつ加え、37°C 24 時間後に菌の発育の有無をしらべた。

II. 実験結果

1) 各種病原細菌の感受性

a) 黄色ブドウ球菌

52 株の感受性は表 1 のごとくで、図 1 で明らかなように、CLM の MIC は LCM の 1/2 以下である。なお表 1 で CLM および LCM の 100 mcg/ml に発育する株が 19 株あるが、これらはいずれも EM の 100 mcg/ml に発育した。EM 100 mcg/ml 耐性株のうち残る 8 株は、すべて CLM の 0.78 mcg/ml、LCM の 6.25 mcg/ml で発育を阻止された。

b) 溶血レンサ球菌と肺炎球菌

溶血レンサ球菌 43 株、肺炎球菌 15 株の感受性は表 2, 3 のごとくで、図 2 で明らかなごとく、溶血レンサ球菌の 1 株を除き、CLM の MIC が LCM の 1/2 以下である。なお表 2, 3 に見られるように、EM の MIC は CLM のそれに類似している。

溶血レンサ球菌、肺炎球菌には CLM はもちろん、EM、LCM に耐性と考えられる菌は検出されなかつた。

c) 腸球菌

27 株の感受性は表 4 に示すごとく、CLM、LCM の MIC は、一般に EM よりは大きい。なお CLM と

表1 黄色ブドウ球菌 52 株の感受性

| 薬 剤 | MIC (mcg/ml) | | | | | | | | | | | |
|-----|--------------|------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
| | ≤0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CLM | 13 | 1 | 8 | 11 | | | | | | | | 19 |
| LCM | | | 1 | 8 | 12 | 11 | 1 | | | | | 19 |
| EM | | 21 | 3 | | 1 | | | | | | | 27 |

図1 黄色ブドウ球菌における CLM と LCM の MIC の相関

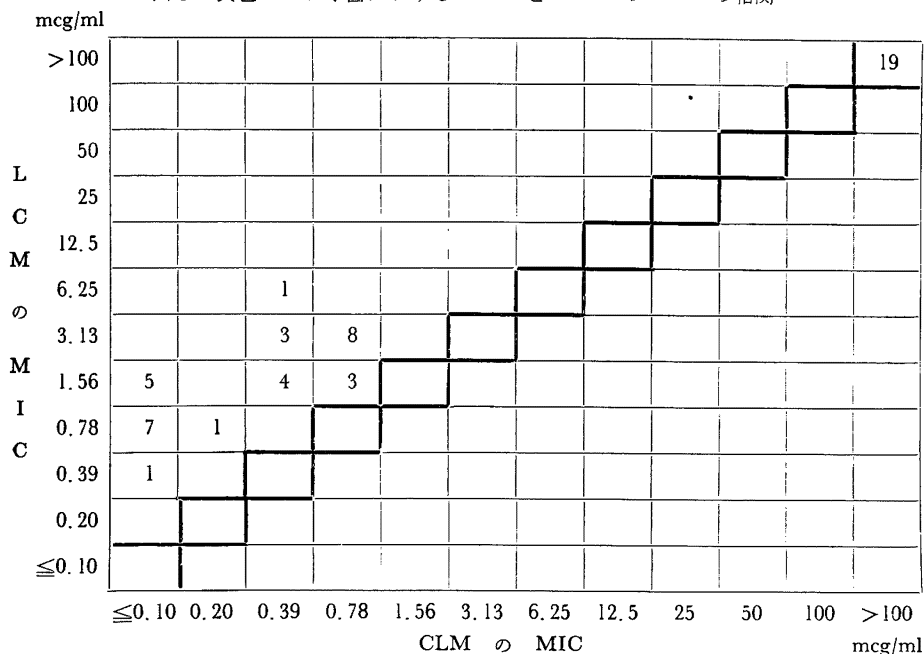


表2 溶血レンサ球菌 43 株の感受性

| 薬 剤 | MIC (mcg/ml) | | | | | | |
|-----|--------------|-------|------|------|------|------|------|
| | ≤0.013 | 0.025 | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 |
| CLM | 1 | 5 | 29 | 8 | | | |
| LCM | | | 5 | 20 | 18 | | |
| EM | 1 | 7 | 28 | 7 | | | |

表3 肺炎球菌 15 株の感受性

| 薬 剤 | MIC (mcg/ml) | | | | | | |
|-----|--------------|-------|------|------|------|------|------|
| | ≤0.013 | 0.025 | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 |
| CLM | 2 | 6 | 7 | | | | |
| LCM | | | | 4 | 10 | 1 | |
| EM | | 8 | 7 | | | | |

LCM の MIC を比較すると、図2のごとく大部分において CLM の MIC が LCM の 1/2 以下である。

d) *Haemophilus*

27 株の感受性は表5のごとく、CLM, LCM の MIC は EM よりかなり大きい。なお CLM と LCM を比較すると、上記グラム陽性球菌の場合と同様、CLM の MIC が LCM の 1/2 以下のものが大部分である。

e) 大腸菌,

Klebsiella,
緑膿菌

表6に示すごとく、ほとんどすべてが CLM の 100 mcg/ml でも発育を阻止されなかつた。

f) 嫌気性菌

各種嫌気性菌計 53 株の感受性は表7,8,9,10,11に示すごとく、また図3で明らかなように、大部分の菌株において、CLM の MIC が LCM の 1/2 以下である。

グラム陽性球菌、グラム陽性桿菌は、いずれも CLM, LCM, EM に感受性であるが、*Veillonella* に対しては、EM は CLM, LCM とくらべて MIC が大きい。なお *Veillonella* では LCM に感受性の低い菌が1株見られた。

グラム陰性桿菌では CLM, LCM いずれに対しても MIC の大きいものから小さいものまでいろいろである。

2) 培地の pH と MIC の関係

大腸菌2株を用いた実験成績は表12,13に示すごとく、CLM, LCM とともに pH 9 の場合に抗菌力が著るしく増大することを認めた。

III. 考 案

私どもが最近臨床材料から分離した黄色ブドウ球菌、溶血レンサ球菌、肺炎球菌、腸球菌、*Haemophilus*、大腸菌、*Klebsiella*、緑膿菌、嫌気性菌各種の CLM 感受性を

図2 溶血レンサ球菌, 肺炎球菌, 腸球菌における CLM と LCM の MIC の相関

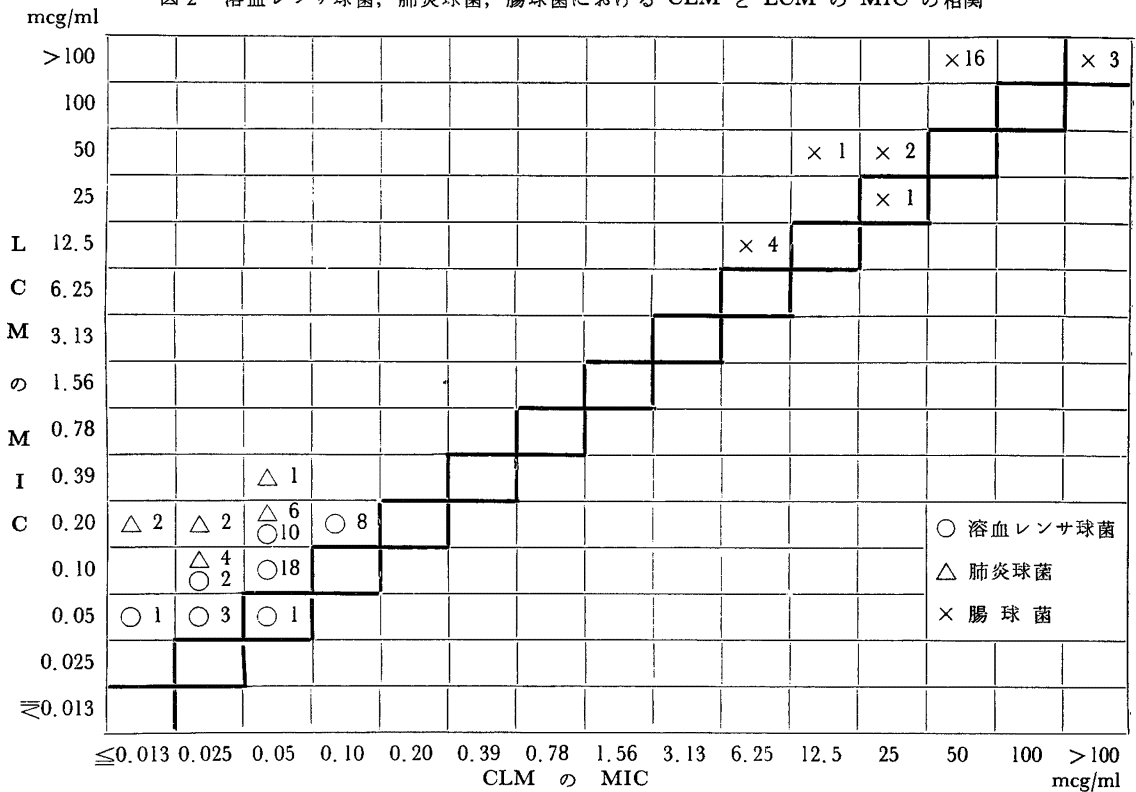


表4 腸球菌 27 株の感受性

| 薬剤 | MIC (mcg/ml) | | | | | | | | | |
|-----|--------------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
| | ≦0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CLM | | | | | 4 | 1 | 3 | 16 | | 3 |
| LCM | | | | | | 4 | 1 | 3 | | 19 |
| EM | 6 | 2 | | | | | | | 16 | 3 |

表5 Haemophilus 27 株の感受性

| 薬剤 | MIC (mcg/ml) | | | | | | | | | | |
|-----|--------------|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|
| | ≦0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 |
| CLM | | | | 1 | 7 | 13 | 5 | 1 | | | |
| LCM | | | | | 1 | 6 | 17 | 1 | 1 | 1 | |
| EM | 1 | 3 | | 9 | 14 | | | | | | |

表6 大腸菌, Klebsiella, 緑膿菌の CLM 感受性

| 菌種 | 株数 | MIC (mcg/ml) | | | |
|------------|----|--------------|----|-----|------|
| | | 25 | 50 | 100 | >100 |
| 大腸菌 | 30 | | | 4 | 26 |
| Klebsiella | 25 | | | 1 | 24 |
| 緑膿菌 | 26 | | | | 26 |

表7 嫌気性グラム陽性球菌 15 株の感受性

| 薬剤 | MIC (mcg/ml) | | | | | | | | | |
|-----|--------------|------|------|------|------|------|------|------|-------|--|
| | ≦0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | >12.5 | |
| CLM | 8 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| LCM | 2 | 2 | 5 | 3 | 1 | 2 | | | | |
| EM | 8 | | | 1 | 5 | 1 | | | | |

(注) Peptococcus 8 株, Peptostreptococcus 7 株 計 15 株

表8 Veillonella 7 株の感受性

| 薬剤 | MIC (mcg/ml) | | | | | | | | | |
|-----|--------------|------|------|------|------|------|------|------|-------|--|
| | ≦0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | >12.5 | |
| CLM | 3 | | 2 | 1 | | 1 | | | | |
| LCM | 2 | 1 | 3 | | | | | | 1 | |
| EM | | | | | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | |

表9 ウェルシュ菌 3 株の感受性

| 薬剤 | MIC (mcg/ml) | | | | | | | | | |
|-----|--------------|------|------|------|------|------|------|------|-------|--|
| | ≦0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | >12.5 | |
| CLM | 1 | | 1 | | 1 | | | | | |
| LCM | | 1 | | | | 1 | 1 | | | |
| EM | | | | 2 | | 1 | | | | |

表10 無孢子嫌気性グラム陽性桿菌 8 株の感受性

| 薬剤 | MIC (mcg/ml) | | | | | | | | |
|-----|--------------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| | ≤0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | >12.5 |
| CLM | 6 | 1 | 1 | | | | | | |
| LCM | 4 | 1 | | 2 | 1 | | | | |
| EM | 6 | 1 | 1 | | | | | | |

表11 嫌気性グラム陰性桿菌 20 株の感受性

| 薬剤 | MIC (mcg/ml) | | | | | | | | |
|-----|--------------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| | ≤0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | >12.5 |
| CLM | 8 | 4 | 1 | | | 3 | 1 | 2 | 1 |
| LCM | 3 | | 1 | 2 | | 8 | | 3 | 3 |

表12 培地の pH と抗菌力 (1) (mcg/ml)

| pH | 薬剤 | 0 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 |
|----|-----|---|----|----|-----|-----|-----|
| 6 | LCM | + | + | + | + | + | + |
| | CLM | + | + | + | + | + | + |
| 7 | LCM | + | + | + | + | + | + |
| | CLM | + | + | + | + | + | + |
| 8 | LCM | + | + | + | + | + | + |
| | CLM | + | + | + | + | + | + |
| 9 | LCM | + | + | - | - | - | - |
| | CLM | + | + | - | - | - | - |

(注) 大腸菌 高柳株使用

測定したところ、CLM は黄色ブドウ球菌の約 60%、溶血レンサ球菌、肺炎球菌のすべて、嫌気性グラム陽性球菌および陽性桿菌の大部分を、1.56 mcg/ml ないしそ

図3 嫌気性菌における CLM と LCM の MIC の相関

| L C M の M I C | CLM の MIC | | | | | | | | |
|---------------------------------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| | ≤0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | >12.5 |
| >12.5 | | | | | | | 2 | 1 | 1 |
| 12.5 | | | | | | | 1 | | 1 |
| 6.25 | | | | | | 1 | | | |
| 3.13 | 2 | 4 | 2 | 1 | | | 2 | | |
| 1.56 | 1 | | | | | 1 | | | |
| 0.78 | 3 | 2 | 2 | | | | | | |
| 0.39 | 6 | 1 | 1 | 1 | | | | | |
| 0.20 | 3 | | 2 | | | | | | |
| ≤0.10 | 11 | | | | | | | | |

表13 培地の pH と抗菌力 (2) (mcg/ml)

| pH | 薬剤 | 0 | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 |
|----|-----|---|----|----|-----|-----|-----|
| 6 | LCM | + | + | + | + | + | + |
| | CLM | + | + | + | + | + | + |
| 7 | LCM | + | + | + | + | + | + |
| | CLM | + | + | + | + | + | + |
| 8 | LCM | + | + | + | + | + | + |
| | CLM | + | + | + | + | + | + |
| 9 | LCM | + | + | + | + | - | - |
| | CLM | + | + | + | + | - | - |

(注) 大腸菌 土屋株使用

れ以下で発育を阻止した。とくに溶血レンサ球菌、肺炎球菌はすべて 0.10 mcg/ml の微量で発育を阻止された。しかし本剤はグラム陰性桿菌、とくに大腸菌、*Klebsiella*、緑膿菌の大部分には、100 mcg/ml の高濃度をもつても発育を阻止できなかった。

ところで嫌気性菌は一般に LCM に感受性のものが多いことが知られている²⁾が、CLM は LCM よりも抗菌力が大きい。ただ *Bacteroides* その他グラム陰性桿菌では、感受性の強いものから弱いものまでいろいろのものがみられる。嫌気性グラム陰性桿菌と一口に言っても、菌種によつて LCM 感受性がちがうことが知られているので³⁾。CLM に対する感受性も菌種によつて当然相違するであろう。この点については今後の検討を必要とする。

大腸菌、*Klebsiella*、緑膿菌を除く他の菌種については、CLM の MIC を LCM のそれと比較したが、いずれの菌種においても、CLM の MIC が LCM の 1/2 またはそれ以下のものが大部分か、あるいはほとんどであった。

また私どもは、LCM がマクロライド剤と抗菌スペクトルが類似しているため、マクロライド剤の 1 つである EM についても、大部分の菌種で同時に感受性を測定した。黄色ブドウ球菌では CLM、LCM の 100 mcg/ml に発育する菌はすべて EM の 100 mcg/ml に発育したが、EM 100 mcg/ml 耐性でも CLM、LCM にきわめて感受性の高い菌株も認められた。溶血レンサ球菌、肺炎球菌では、EM は CLM と似た MIC を示したが、腸球菌 *Haemophilus* では、CLM よりもむしろ強い抗菌力を示した。嫌気性菌で

は、グラム陽性球菌、陽性桿菌で CLM と似た抗菌力を示すが、*Veillonella* では CLM, LCM よりも抗菌力が弱い。

次に CLM, LCM とともに、マクロライド剤と同様に、アルカリ性の培地で強い抗菌力を示すことが確認された。すなわち pH 7.2 の普通培地では、LCM はもちろん CLM の 100 mcg/ml でも発育を阻止されない大腸菌を用いて実験したところ、pH 9 の培地で CLM の 50~100 mcg/ml, LCM の 50~200 mcg/ml によつて発育を阻止されることがわかつた。LCM または CLM をグラム陰性桿菌による尿路感染に使用して効果が認められる場合があると聞かす、尿の pH をアルカリ側に傾けるようにすれば、LCM, CLM の抗菌力が増強され、大腸菌その他腸内細菌も発育を阻止される可能性もあろう。

IV. 結 語

私どもは最近分離した黄色ブドウ球菌、溶血レンサ球菌、肺炎球菌、腸球菌、*Haemophilus*、大腸菌、*Klebsiella*、緑膿菌、嫌気性菌各種合計 298 株の CLM, LCM, EM 感受性を測定し、また大腸菌 2 株を用いて、培地の pH による CLM, LCM の抗菌力の差を検討し、次の結論を得た。

1) 溶血レンサ球菌、肺炎球菌のすべて、嫌気性菌の大部分、黄色ブドウ球菌の約 60% は CLM に感受性であつた。しかしグラム陰性桿菌、とくに大腸菌、*Klebsiella*、緑膿菌はほとんど CLM に耐性であつた。

2) CLM と LCM の抗菌力を比較すると、すべての菌種で大部分の菌株は、CLM の MIC が LCM の 1/2 以下であつた。

3) 黄色ブドウ球菌で CLM, LCM 耐性株はすべて EM 耐性であつたが、EM 耐性で CLM, LCM に感受性の強い株も見られた。

4) CLM, LCM とともに培地の pH がアルカリ性となると、抗菌力が増強された。

文 献

- 1) 石山俊次 他：最小発育阻止濃度測定法の標準化について。Chemotherapy 16, 98~99, 1968.
- 2) 小酒井望：Anaerobes from clinical materials and their sensitivity to chemotherapeutic agents. 第 6 回国際臨床病理学会議（於ローマ）で発表, 1966.
- 3) FINEGOLD, S.M. *et al.*: Antibiotic susceptibility patterns as aids in classification and characterization of Gram-negative anaerobic bacilli. J. Bact. 94, 1443~1450, 1967.

SENSITIVITY OF RECENTLY ISOLATED PATHOGENS TO CLINDAMYCIN AND LINCOMYCIN

NOZOMU KOSAKAI & JUN IGARI

Department of Clinical Pathology, Juntendo University School of Medicine

TOYOKO OGURI

Clinical Laboratory, Juntendo University Hospital

A total of 298 strains of recently isolated pathogens, *i.e.* *Staphylococcus aureus*, hemolytic streptococci, pneumococci, enterococci, *Haemophilus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, and several species of anaerobes were tested for their *in vitro* susceptibility to clindamycin and lincomycin by a plate dilution method.

Both clindamycin and lincomycin are effective *in vitro* to gram-positive cocci and anaerobes but not to gram-negative bacilli, especially *Escherichia coli*, *Klebsiella* and *Pseudomonas*. For almost all species of tested pathogens clindamycin was more effective than lincomycin.

Inhibitory effect of clindamycin and lincomycin for 2 strains of *Escherichia coli* was much increased in alkaline medium (pH 9).