

Clindamycin の 研 究

三橋 進 春日徳彦・斉藤 哲

群大医学部微生物

病原由来のブドウ球菌のマクロライド抗生物質 (Mac) 耐性は、これまでの研究で A 群、B 群および C 群に分類された。A 群は Mac 抗生物質のすべてに高度耐性でその大部分は同時にリンコマイシン (LCM) にも耐性である¹⁾。

しかし A 群の中のごく僅かに LCM 感受性の株がある²⁾。C 群は誘導されて Mac に耐性を獲得するもので、エリスロマイシン (EM)、オレアンドマイシン (OM) が誘導剤としての作用をもっている³⁾。

われわれは今回特に Mac の C 群に対し、LCM およびクリンダマイシン (7-クロールリンコマイシン; CLM) との作用の比較を行ない、得られた結果について報告する。

材 料 と 方 法

Staphylococcus aureus MS 537 およびその変異株、マクロライド耐性リンコマイシン感受性株 S 704 および S 1279 を用いた。すべてわれわれの教室の保存株で病原由来のものである。

耐性度の決定はハートインフュージョン寒天平板稀釈法により行ない、耐性度は最高発育許容濃度で表わした。

耐性の誘導は、エリスロマイシン (EM) の 0.01~1.0 $\mu\text{g/ml}$ で前処理することにより行なつた。誘導による耐性の獲得は、50 $\mu\text{g/ml}$ の薬剤を含む液体培地中での増殖曲線を、薬剤を含まない培地中でのそれと比較して判定した。液体培地は半合成培地を用いた。その組成は次のとおりである。

medium A 1L. グルコース 2 g, 酵母エキス 2 g, カザミノ酸 2 g, メチオニン 40 mg, トリプトファン 20 mg, チロシン 40 mg, フェニルアラニン 40 mg, pH 7.0。

増殖の判定は 530 $m\mu$ 吸収により測定した。

結 果

LCM 耐性およびマクロライド (Mac) 耐性は表 1 のごとく分類されている。

A 群菌はすべてのマクロライドに耐性である。A 群菌の高度 Mac 耐性菌の大部分は LCM にも交叉耐性を示す。残りの数 % (1967 年) が LCM に感受性を示すに

すぎない。C 群菌は平板上では EM 平板にのみ発育する。すなわち EM にのみ耐性を示すが、この群に属する菌株は低濃度の EM に短時間触れることにより、EM、オレアンドマイシン (OM)、ロイコマイシン (LM)、スピラマイシン (SP)、さらには LCM にも 800 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高い耐性を発現する。しかし、EM 以外のマクロライド系薬剤ならびに LCM は inducer にならないか、もしくはなりにくいために、発現した耐性は EM が存在しないところで発育するとその耐性は消失する。従つて EM を含む平板上でのみ耐性は持続する。この際平板中に同時に EM が 3.2 $\mu\text{g/ml}$ 入っていると、EM 以外のマクロライド薬剤および LCM を含む平板上でも発育する。

図 1 に示すごとく、マクロライド高度耐性で LCM に感受性な株、2 株 S 704, S 1279 について調べてみると、当然の結果ながらクリンダマイシンにも感受性であった。

EM で C 群株を前処理したときの高い EM 耐性の獲得の例を図 2 に示した。すなわち 0.1 $\mu\text{g/ml}$ の EM で前処理するときの所要時間をみたもので、40 分処理で 50 $\mu\text{g/ml}$ の EM を含む培地中に、薬剤なしの対照とほとんど同程度に増殖できるようになる。耐性誘導に及ぼす EM 濃度の影響を図 3 に示した。前処理時間は 30 分である。0.1 $\mu\text{g/ml}$ の EM 前処理が耐性誘導にはもつとも効果的である。0.01 および 0.05 $\mu\text{g/ml}$ の前処理でもかなり誘導することができる。0.005 $\mu\text{g/ml}$ では低濃度すぎ、0.5 および 1.0 $\mu\text{g/ml}$ では濃度が高過ぎて耐性の誘導はみられない。抗菌力を持つ物質が一方で耐性の誘導能を示すのであるから、高濃度処理では抗菌力の面が強く現われて耐性の誘導はおこらないか、誘導にかなりの時間を要する。従つて実験条件内では誘導に対する至適

表 1 ブドウ球菌におけるマクロライド群抗生物質耐性の分類

A 群	<table border="0"> <tr> <td rowspan="2"> { 高度耐性 (EM, OM, LM, SP) </td> <td rowspan="2"> { LCM 耐性 LCM 感受性 </td> </tr> <tr> <td> { 中等度耐性 (EM, OM, LM, SP, LCM) </td> </tr> </table>	{ 高度耐性 (EM, OM, LM, SP)	{ LCM 耐性 LCM 感受性	{ 中等度耐性 (EM, OM, LM, SP, LCM)
{ 高度耐性 (EM, OM, LM, SP)	{ LCM 耐性 LCM 感受性			
		{ 中等度耐性 (EM, OM, LM, SP, LCM)		
B 群	(EM, OM) 耐性			
C 群	EM または OM の誘導によつて (EM, OM, LM, SP, LCM) 耐性の発現			

図1 Clindamycin resistance of various strains

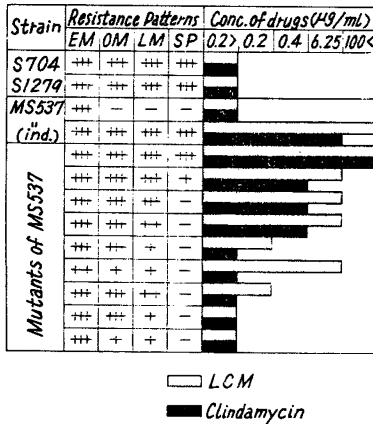


図2 EM誘導に及ぼす時間の影響

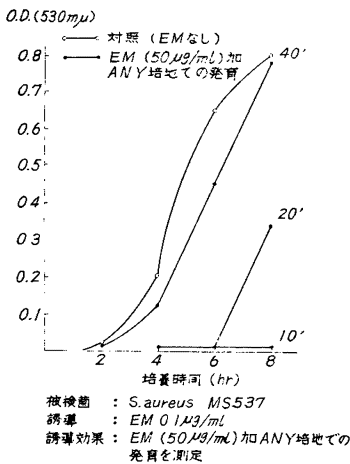
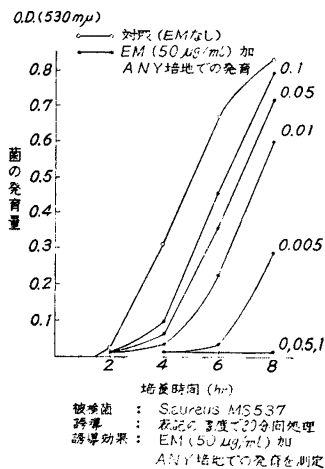


図3 誘導に対する EM 濃度の影響



濃度はきわめて狭い範囲に限定されることになる。

C群に属する MS 537 を用いて行なつた結果を図1に示した。3.2 $\mu\text{g/ml}$ の EM が入つた LCM およびクリンダマイシン平板上での生育を、誘導前後で比較したものである。誘導には EM 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で1時間行なつた。誘導前では両者の 0.2 $\mu\text{g/ml}$ で生育不能であつた。誘導後においては LCM では 100 $\mu\text{g/ml}$ に生育するが、クリンダマイシンでは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ までしか生育しなかつた。

次に誘導しなくても各種マクロライド抗生物質および LCM に種々の程度に耐性を示す MS 537 より、1段階で得られた変異株について、LCM とクリンダマイシンを比較した結果を示した。4種のマクロライド抗生物質に対して、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度の耐性を示す株は、LCM およびクリンダマイシンにも高度の耐性を示すが、その他の株においては種々の様相を呈し、いずれの場合にもクリンダマイシンのほうが、LCM より耐性度が低くなることが示された。

考 察

クリンダマイシンは感受性菌に対する MIC は LCM より低いと報告されているが、病巣分離 LCM 耐性菌に対しては無効であり、この点に関しては LCM と変るところはなかつた。Mac 耐性の A 群に属し、マクロライド耐性で LCM 感受性菌にはクリンダマイシンも有効であつた。マクロライド抗生物質との交叉耐性に対しても LCM と同じ挙動を示した。しかし Mac 耐性 C 群菌を EM で誘導後、EM の入つた平板での検査の結果、クリンダマイシンでは LCM に比し比較的低濃度で生育をおさえた。これはクリンダマイシンの抗菌力が強く、菌側が誘導された耐性を EM が入つていても持続できなくなるためと考えられる。いつぼう、実験室内で得られた C 群株よりの種々の変異株に対する働きは、両者が差がみられ、明らかにクリンダマイシンのほうが LCM より有効である。

この理由はクリンダマイシンが本来抗菌力が強いからか、またはこれら変異株においては、LCM より誘導能が小さいためと思われるが、今後さらに検討を加えたい。

結 論

1. 病巣由来のブドウ球菌で LCM 感受性菌に対しては CLM はきわめて有効である。
2. Mac 耐性 A 群菌の中 LCM 感受性菌に対しもちろん CLM はきわめて有効である。
3. A 群菌の中 LCM にも高度耐性のものには CLM は全く無効であつた。

4. 最も問題となる菌株で、ブドウ球菌の Mac 耐性の多くを占める C 群菌に対しても EM (または OM) などの inducer によつて Mac および LCM 耐性が誘導されるにもかかわらず CLM は LCM より低い濃度で菌の発育をおさえた。

5. Mac 耐性 C 群菌より種々の変異株を用い、LCM と CLM を比較したところ、いずれも CLM のほうがすぐれた抗菌力を示した。

文 献

- 1) KONO, M.; H. HASHIMOTO & S. MITSUHASHI: Drug resistance of Staphylococci. III. Resistance to some macrolide antibiotics and inducible system. Jap. J. Microbiol. 10, 59~66, 1966.
- 2) KASUGA, T., U. KAWAHARADA & S. MITSUHASHI. (in press)
- 3) HASHIMOTO, H., H. OSHIMA & S. MITSUHASHI. Jap. J. Microbiol. (in press)

IN VITRO STUDY OF CLINDAMYCIN

SUSUMU MITSUHASHI, TOKUHIKO KASUGA & TETSU SAITO

Department of Microbiology, Gunma University School of Medicine

Abstract

1. Clindamycin had an excellent antibiotic activity on clinically isolated staphylococcal strains sensitive to lincomycin.

2. Of group A staphylococci resistant to macrolide antibiotics, those strains sensitive to lincomycin were highly susceptible to clindamycin.

3. Of A group staphylococci, those highly resistant to lincomycin were equally resistant to clindamycin.

4. Growth of group C staphylococcal strains, which account for the majority of the staphylococcal organisms resistant to macrolide antibiotics, could be inhibited by clindamycin with lower concentration than that of lincomycin, despite the fact that resistance of these strains to macrolide antibiotics and lincomycin may be induced by erythromycin or oleandomycin.

5. Comparative study using various variants of group C staphylococci resistant to macrolide antibiotics proved the superiority of clindamycin over lincomycin in the antibiotic activity on any variant tested.