

抗生剤の合剤にかんする研究

Acetyl-Spiramycin と Chloramphenicol または Tetracycline との併用について

北 本 治・深 谷 一 太
東大医科研内科(主任:北本 治教授)

(昭和 44 年 2 月 12 日受付)

1. ま え が き

抗生物質の合剤は起炎菌不明の感染症の治療, 混合あるいは重複感染症の治療, 耐性上昇の阻止, 抗菌スペクトルの拡大などの利点をもつとされ, 既に多くの合剤が実地臨床で使用されている。In vitro においても種々の実験があり¹⁻⁴⁾, 種々の相互作用があることが知られ, 殺菌的に働くもの同志の組合わせでは協力的であり, 静菌的に働くもの同志では相加的であり, 殺菌的作用が主体の抗生剤と静菌的作用が主体の抗生剤の併用では拮抗的に働くことがあるとされ⁵⁾, 実験的感染症の治療成績の低下も報告されている⁶⁾。今度われわれは静菌的抗生剤 Chloramphenicol(CP)と, 中間的ともいわれる Acetyl-Spiramycin(AC-SPM)の合剤の提供をうけたのを機会に, 両者の組合わせについて in vitro の相互作用を観察し, さらに Tetracycline(TC)と AC-SPMとの組合わせについても検討を行なつたので, その成績を述べる。

2. 方法および成績

a. 寒天平板法による感受性検査

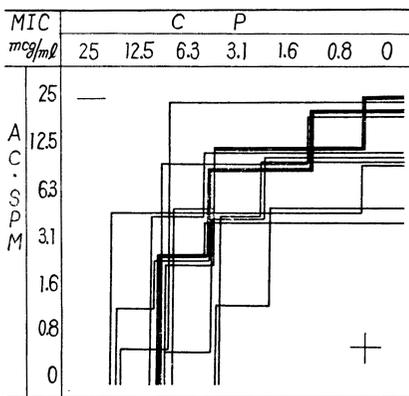
i. CP と AC-SPM との組合わせ

化学療法学会標準法案に準じて施行した。2種の抗生

剤を同一の平板内に含ませるために, 各抗生剤溶液は培地量の 1/18 ずつになるように, 所定量の 20 倍の濃度を有する希釈系列をつくっておくことが必要であつた。

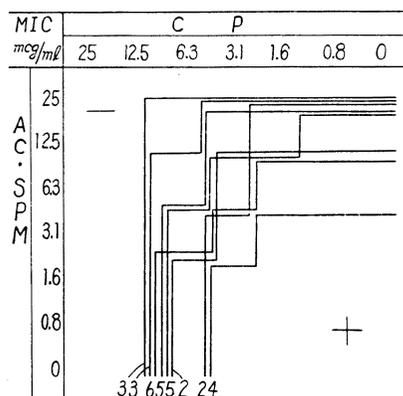
黄色ブドウ球菌を型のとおり塗抹培養したときの成績は, 図1のとおりである。縦と横に CP, AC-SPM のそれぞれの濃度を示し, この各々の濃度の組合わせで発育をみとめたものとみとめなかつたものを区分する境界を線で結ぶと階段状を示すことが多かつた。両者の各単独では発育を認めるが, その組合わせでは発育を阻止される場合は, このような階段状の境界となるが, このようなことがなく発育を認めるもの同志を組合わせて同様に発育し, 単独で阻止される最小濃度を加えた組合わせではじめて発育阻止をみるときは, この境界は直角として示されるであろう。図1は 12 株分を図示したもので, 階段状を示す場合と, 直角を呈する場合の両型があり, 株によつて異なつた態度をとることが明らかにされた。図2は同様に 30 株分を示したものであるが, 同一パターンのもも多く, このような株数を数字で示している。なお階段状型の場合, 仮想直角型としたときの欠け目ないし, 凹みとして表現される各々の濃度の組合わせの1つ1つを桁目と唱え, この桁目の数の多い場合に

図1 CPとAC-SPMとの黄色ブドウ球菌に対する相互作用(12株)



(各線は1株, 太線は2株を示す)

図2 CPとAC-SPMとの黄色ブドウ球菌に対する相互作用(30株)

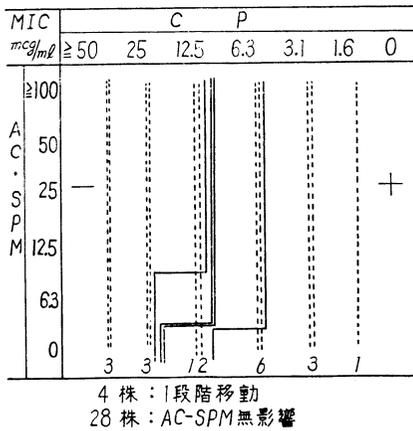


数字は同一のパターンの株数

表1 黄色ブドウ球菌の CP・AC-SPM 同時添加の
さきの協力作用——菌発育阻止をみた桁目の
数から

桁目の数	協力作用	株数	%
9	卅	1	
7		1	
5	卍	5	44%
4		5	
3	+	7	
<hr/>			
2		10	
1		10	56%
0	-	3	
計		42	100%

図3 CPと AC-SPMとの
GNBに対する
相互作用 (32株)



両剤の協力作用がよく発揮されたと考え、この関係を示すと、表1のとおりになり、協力作用を桁目の数に従がって卅から-に区分した。被検42株中桁目数3より大なるもの19株44%、2より小なるもの23株56%となった。

E. coli 13株、*Klebsiella* 5株、*Salmonella* 5株などを主とする各種グラム陰性桿菌について、同様な実験を行なった成績は、図3のとおりで、被検32株中4株において、AC-SPMの添加によりCPのMIC値が1段階移動するのを認めたに過ぎず、大部分の菌株ではAC-SPM 100 mcg/mlないしそれ以上を添加してもCPのMIC値はかわらず、協力作用は証明されなかつた。

ii. TC と AC-SPM との組合わせ

比較の意味としてCPの代りにTCを用い、同様な実験を試みた。黄色ブドウ球菌25株について行なった成績は、図4のとおりで、発育阻止をみとめる桁目はか

図4 TCと AC-SPMとの
黄色ブドウ球菌に対する
相互作用 (25株)

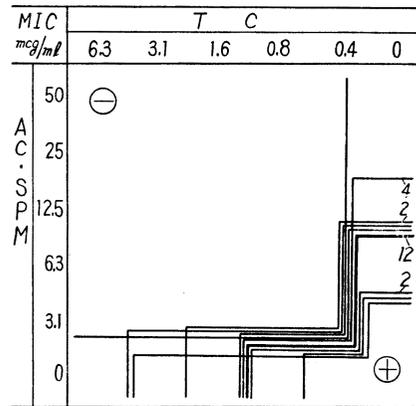
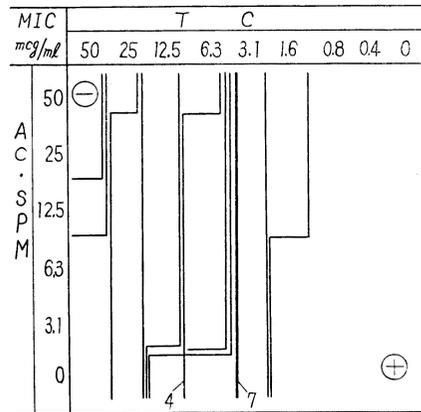


図5 TCと AC-SPM
との GNB に対する
相互作用 (25株)



りの数に達した。

同様にTCとAC-SPMの組合わせで各種グラム陰性桿菌の作用を検討した成績は、図5のとおりで、少数の菌株においてAC-SPMの添加によりTCに対するMIC値が1枚移動するものがみられた。

以上、2つのTCとAC-SPMとの組合わせ実験をまとめて表示すると、表2のとおりで、黄色ブドウ球菌においては被検25株中22株88%において協力作用が認められたが、グラム陰性桿菌においては逆に被検25株中22株88%において桁目の数3以下で、協力作用は明らかでなかつた。

b. 液体培養による菌増殖曲線の観察

i. CP と AC-SPM との組合わせ

さきの平板培地における感受性検査により、協力作用が充分観察された黄色ブドウ球菌の1株(No.1株)を選

表 2 TC と AC-SPM との協力作用——菌発育阻止をみた柁目の数から

柁目の数	協力作用	黄色ブドウ球菌		グラム陰性桿菌	
		株数	%	株数	%
10	卅	2	88%	1	88%
9					
8		1			
7					
6		6			
5	卍	13		2	
4					
3	+			2	
2	-	2		1	
1		1		6	
0				13	
計		25	100%	25	100%

図6 ブドウ球菌増殖におよぼす影響 No. 1株

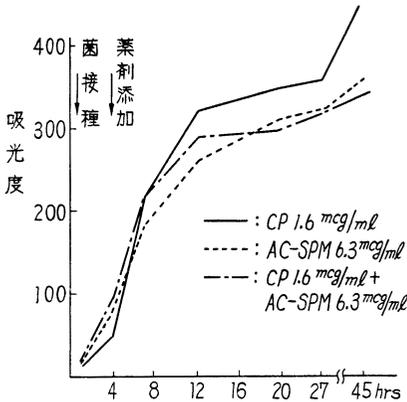


図7 ブドウ球菌増殖におよぼす影響 No. 2株

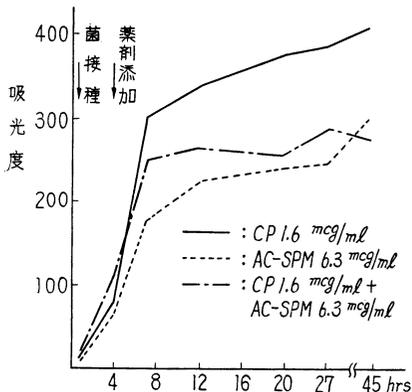


図8 ブドウ球菌増殖におよぼす影響 No. 1株

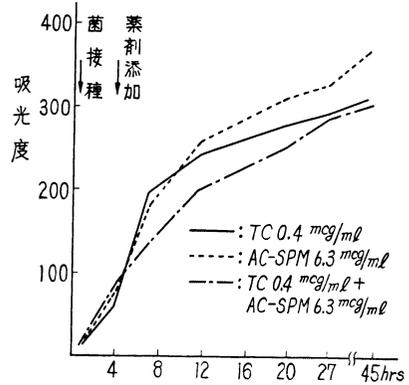
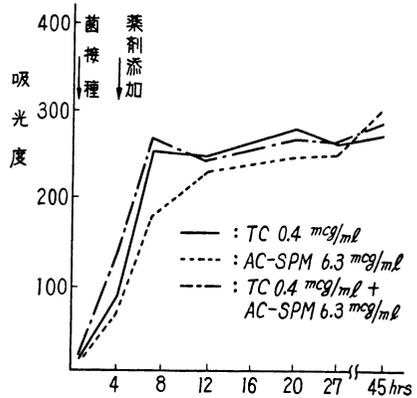


図9 ブドウ球菌増殖におよぼす影響 No. 2株



び、ブイヨン培地に接種し、37°C 4時間培養後 CP 1.6, AC-SPM 6.3, CP 1.6 + AC-SPM 6.3 (いずれも mcg/ml) になるように、それぞれに薬剤を添加し、吸光度の変化を逐時的に測定した成績は、図6のとおりで、2剤併用群において僅かに菌増殖が少ない程度であった。なお、この薬剤濃度は平板検査で1剤で発育をゆるしたが、2剤併用では阻止されるような組み合わせを選んだ。

図7は同様の条件を有する1株(No. 2株)を用いて同様の実験を行なったときの成績であるが、この例では2剤併用時の菌増殖は必ずしも最少とはならなかつた。

ii. TC と AC-SPM との組み合わせ

同様の実験を TC と AC-SPM との組み合わせについて行なった成績を図8, 図9に示す。図8に示される No. 1株では、2剤併用時の菌増殖は単剤投与の何れにおけるよりも少なかつたが、No. 2株(図9)ではこの関係は明らかでなかつた。

c. CP・AC-SPM 合剤による臨床経験

i. 臨床成績

表 3 CP・AC-SPM 合剤の臨床使用例

	病名	分離菌	症状	使用量	効果	副作用
57y. ♂	アンギーナ	<i>Str. hemo.</i> (卅) <i>Neisseria</i> (+) <i>St. aureus</i> (+)	39.0°C 扁桃白苔 下	8錠×6日間 分4	有効	なし
24y. ♂	アンギーナ	<i>Str. virid.</i> (卅) <i>Micrococ.</i> (+)	39.0°C 扁桃白苔	8錠×3日間	"	"
40y. ♂	急性腸炎	—	下痢2回	8錠×2日間	"	"
25y. ♂	急性腸炎	<i>Enterobac.</i> (卅) <i>E. coli</i> (卅) <i>Morganella</i> (卅)	下痢6回 38°C	8錠×5日間	"	"

表 4 氏体液濃度

1日8錠・分4×5日間投与

	投与後	2日目	3	4	5
AC-SPM	尿中濃度	2.0 mcg/ml	0.65	7.4	26
	尿量	1500 ml	1100	1200	1100
	総排泄量	3.0 mg	0.72	8.9	28.6
	排泄率	0.3%	0.07	0.9	2.9
	便中濃度	300 mcg/g		380	
	血中濃度	不		不	
CP	尿中濃度	4.8 mcg/ml	不	7.2	16.4
	尿量	1500 ml		1200	1100
	総排泄量	7.2 mg		8.6	18.0
	排泄率	0.7%		0.9	1.8
	便中濃度	130 mcg/ml		130	
	血中濃度	不		不	

1錠中 AC-SPM, CP 各 125 mg 計 250 mg を含有する本剤 1日 8錠をアンギーナ 2例, 急性腸炎 2例の計 4例に用いたが, 4例とも臨床的に有効であり, 副作用をみとめなかつた (表 3)。

ii. 体液濃度

本剤 1日 8錠分 4にて投与中の症例について, 24時間蓄尿による尿中濃度, 尿中排泄量, 便中濃度などを, 各々の 1剤に対して耐性を示す黄色ブドウ球菌を用いて分別測定したときの成績を表 4 に示す。

AC-SPM では 24時間蓄尿の尿中濃度は, 0.65~26 mcg/ml, 排泄率 0.07~2.9%, 便中濃度 300~380 mcg/g, CP では尿中濃度 4.8~16.4 mcg/ml, 排泄率 0.7~2.9%, 便中濃度 130 mcg/g であり, 血中濃度は両剤に関してともに測定不能であつた。

3. 考 察

CP と SPM の併用に関する文献⁷⁾によると, *E. coli* NIH 株と *Shigella flexneri* 2a 株に対しては両剤併用による抗菌力の増強が明らかであつたが, *Staph. aureus*

209P 株では無影響であつたとされ, *in vivo* における実験的感染症に対する治療効果においても菌種により成績が異なつたと述べられ, 一義的でないことが示唆されている。われわれの成績では CP と AC-SPM という類似の組合わせにおいて, 逆にブドウ球菌において寒天平板検査により協力作用がみとめられ, グラム陰性桿菌においては証明し難かつたが, これは SPM がアセチル誘導体

であることや, 方法の相違など種々の条件の差を考慮することが必要であろう。

また CP と TAOM の併用にかんしては, 中沢ら⁸⁾の発表で両者の間に協力作用のあることがブドウ球菌の感受性測定によりみとめられたという。

一般にマクロライド系抗生剤と CP との組合わせは, 両者ともいちおう静菌的作用が主体であることから考えると, JAWETZ⁹⁾によれば, 協力・拮抗両作用とも顕著でなく, 相加的な作用がもつとも一般的にみとめられる筈である。われわれの成績においてみとめられた協力作用も, とくに菌発育曲線観察の結果でみるとさほど強いものではないようであり, だいたい彼の説に沿うものとも考えられる。

2種抗生剤の併用にかんする *in vitro* の検討として, 今回取上げた 2つの方法の成績は必ずしも一致せず, 過去の諸成績もそれぞれ独自の方法に依つた結果であるため, 一定した傾向というものもなかなか把握しえないように思われる。結局, 現在のところ *in vitro* で適確に予測を下しうる手段は乏しいため, 併用療法と単独投与を比較した臨床上的成績に俟つより仕方あるまい。また *in vivo* の実験として真下ら⁹⁾の家兎の実験的大葉性肺炎に伴う敗血症に対する PC+CP および PC+TC 治療実験で, 拮抗作用が *in vitro* で実証されている⁶⁾組合わせであるに拘わらず, それほど著明な影響は認められていない。臨床でも現在までのところ, 積極的な抗菌力増強をみとめうることは先ず経験しないようであり, 抗菌スペクトルの拡大・長期投与時の耐性化の防止などにむしろ意義があると思われる。

今回の実験で, CP を TC ととりかえてもほとんど類似した結果が同様の実験条件下からえられており, 他のマクロライド系抗生剤との組合わせを検討することにより, さらに普遍的な知識がえられるであろう。

4. 結 論

抗生剤の合剤にかんする研究の 1つとして, AC-SPM と CP または TC との相互作用を, 主として *in vitro*

において検討し、合剤の臨床使用を試み、次の結果をえた。

1. 寒天平板法による感受性検査を黄色ブドウ球菌について行なつたところ、42 株中約半数に協力作用がみられた。グラム陰性桿菌ではお互いに無影響であつた。これらの事実は AC-SPM と CP との組み合わせでも TC との組み合わせでも等しく観察された。

2. ブドウ球菌増殖曲線におよぼす 2 剤添加の効果を、一定濃度の下で、任意の 2 株について行なつたが、ともに明らかでなかつた。

3. CP・AC-SPM 各 125 mg ずつ含有する錠剤 1 日 8 錠を用いて 4 例の臨床使用を行ない、有効であつた。

本論文の大要は第 15 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。

文 献

- 1) FURÉSZ, S. *et al.*: The effect of fixed combinations of antibiotics on Staphylococci *in vitro*. *Antibiotics & Chemotherapy* 8(11): 571~575, 1958
- 2) HERRELL, W. E.: Antibiotics and chemotherapy: yesterday, today and tomorrow.

- Clinical Medicine 75(7): 17~23, 1968
- 3) BULGER, R. J. *et al.*: *In vitro* evaluation of the Hetacillin / Dicloxacillin antibiotic combination. *Amer. J. Med. Sci.* 256(3): 155~165, 1968
 - 4) 横田芳武, ら: Nalidixic acid および Lincomycin と既知化学療法剤との併用効果。 *Chemotherapy* 15(2): 160~164, 1967
 - 5) JAWETZ, E. *et al.*: Studies on antibiotic synergism and antagonism. A scheme of combined antibiotic action. *Antibiotics & Chemotherapy* 2(5): 243~248, 1952
 - 6) WALLACE, J. F. *et al.*: Studies on the pathogenesis of meningitis. VI. Antagonism between PC and CP in experimental pneumococcal meningitis. *J. Lab. Clin. Med.* 70(3): 408~418, 1967
 - 7) 中沢昭三, ら: SPM と CP の併用に関する基礎的研究。 *Jap. J. Antibiotics* 21(4): 183~187, 1968
 - 8) 中沢 進, ら: CP と TAOM 合剤に関する研究。 *Chemotherapy* 8(5): 467, 1960
 - 9) 真下啓明: 抗生物質相互の作用について——とくにブドウ球菌に対する併用効果。 *Chemotherapy* 10(1): 58~63, 1962

STUDIES ON THE ANTIBIOTIC COMBINATION

With Special Reference to the Combination of Acetyl-Spiramycin with Chloramphenicol or Tetracycline

OSAMU KITAMOTO and KAZUFUTO FUKAYA

The Department of Internal Medicine, The Institute of Medical Science,
The University of Tokyo (Director: Prof. O. KITAMOTO)

Summary

The synergistic or antagonistic actions between acetyl-spiramycin (AC-SPM) and chloramphenicol (CP) or tetracycline (TC) were investigated *in vitro* in respect of combined use of antibiotics and small clinical trials were performed. The results obtained were as follows.

1. The drug susceptibility test of *Staphylococcus aureus* strains carried out by agar dilution plate method showed synergistic action in about a half of 42 strains tested. In case of gram-negative bacilli, one antibiotic had no influence upon another, and *vice versa*. These facts were similarly observed on both combinations of AC-SPM with CP or TC.

2. The effect of such antibiotic combination upon growth curve of two strains of *Staphylococcus aureus* in broth was not so obvious comparing with the action of each single antibiotic.

3. Four cases were treated with the combination of AC-SPM and CP, being administered with tablet containing 125 mg of each drug. Eight tablets were administered orally in 4 divided doses for 5 days and all of them showed good effectiveness.