

最近臨床材料から分離した各種病原細菌に対する 3',4'-Dideoxykanamycin B の抗菌力について

—とくに Gentamicin との比較—

小 酒 井 望

順天堂大学医学部臨床病理学教室

小 栗 豊 子

同附属順天堂医院中央臨床検査室

Kanamycin (KM) の新しい誘導体である 3',4'-Dideoxykanamycin B (DKB) は, KM 耐性菌にも有効で, その抗菌スペクトルが Gentamicin (GM) に類似していることが明かにされた。そこで私どもは臨床材料からの新鮮分離株について, DKB の抗菌力を GM, KM 等と比較検討したので報告する。

1. 実験材料および方法

1) 供試菌株

順天堂医院中央臨床検査室で, 主として 1972 年に各種臨床材料から分離された下記菌株を使用した。

黄色ブドウ球菌	52 株
溶血連鎖球菌	201 株
腸球菌	50 株
<i>Haemophilus influenzae</i>	81 株
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	26 株
大腸菌	70 株
<i>Klebsiella</i>	34 株
<i>Enterobacter</i>	32 株
<i>Citrobacter</i>	15 株
<i>Serratia</i>	2 株
<i>Morganella</i>	12 株
緑膿菌	77 株
ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌	121 株
嫌気性グラム陽性菌	32 株
嫌気性グラム陰性菌	47 株
計	852 株

2) MIC 測定法

日本化学療法学会提案の方法¹⁾ に準じて行なつた。薬剤の濃度段階は 100 mcg/ml から 2 倍希釈とし, 一部の菌株については 200 mcg/ml の濃度も加えた。溶血連鎖球菌, 腸球菌の場合は 5% 羊血液加 Heart infusion 寒天, *Haemophilus* 属ではチョコレート寒天 (基礎培地は Heart infusion 寒天に 5% に羊血液を加え加熱したもの), 嫌気性菌では 5% 羊血液加 Liver veal 寒天, その他の菌種では Heart infusion 寒天を用いた。なお嫌気性菌の場合は, スチールウール法により嫌気的環境を作成し, 48 時間後に結果を判定した。

検査した薬剤は DKB のほか GM, KM, Streptomycin (SM) で, 一部の菌種では SM は省略した。

2. 実験結果

1) 好気性グラム陽性球菌

a) 黄色ブドウ球菌

52 株の感受性は Table 1 のとおりで, KM, SM には耐性菌が認められるが, DKB と GM にはすべて 0.78 mcg/ml で発育を阻止されている。

b) 溶血連鎖球菌

201 株検査したが, DKB, GM の MIC はそれぞれ 1.56~50 mcg/ml, 0.78~25 mcg/ml の間に分布していた。なお 201 株のうち群別の可能であつた A 群 78 株, B 群 92 株, C 群 3 株, G 群 12 株のそれぞれの感受性を Table 2 に示した。各群とも DKB と GM は, KM, SM に較べると MIC が小さく, DKB と GM では GM

Table 1. Antibacterial activity of various antibiotics against *Staphylococcus aureus* (52 strains)

Drug	MIC (mcg/ml)											
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DKB	1	25	19	7								
GM	26	14	11	1								
KM			1	3	31	9	3				1	4
SM				1	4	23	13	1		1	2	7

The sensitivities of *Staphylococcus* 209 P strain as control were as follows :

DKB <0.10 mcg/ml, GM <0.10 mcg/ml, KM 0.20 mcg/ml, SM 0.39 mcg/ml.

Table 2. Antibacterial activity of various antibiotics against *Streptococcus haemolyticus*

(1) Group A 78 strains

Drug	MIC (mcg/ml)									
	≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DKB			1	5	18	30	19	5		
GM		8	26	15	15	14				
KM					1	16	19	29	13	
SM					12	32	22	9	3	

(2) Group B 92 strains

Drug	MIC (mcg/ml)									
	≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DKB				1	3	29	46	13		
GM			5	18	41	27	1			
KM					1	8	4	40	39	
SM					1	4	64	17	6	

(3) Group C 3 strains

Drug	MIC (mcg/ml)									
	≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DKB					1	1		1		
GM			1		1	1				
KM							1	1	1	
SM					1	1		1		

(4) Group G 12 strains

Drug	MIC (mcg/ml)									
	≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DKB					5	5		2		
GM		2	3	3	2	2				
KM					1	3	2	4	2	
SM					4	3	4	1		

Table 3. Antibacterial activity against *Enterococcus* (50 strains)

Drug	MIC (mcg/ml)									
	≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DKB	3		1	3	39	4				
GM	2	1	7	27	13					
KM				1*	2	13	16	2		16
SM				2*	1	3	8	18		18

* The figures indicate the strain numbers excluded from the test as their levels were below 3.13 mcg/ml.

のほうが MIC が小さい。なお検査株数の多い A 群と B 群を比較すると、A 群のほうが B 群よりも DKB, GM に対して、やや感性である。

c) 腸球菌

50 株の感受性は Table 3 のとおりである。KM, SM に対しては耐性菌が多数認められるけれども、DKB, GM には全株がそれぞれ 12.5 mcg/ml, 6.25 mcg/ml で発育を阻止された。

d) 黄色ブドウ球菌, 溶連菌, 腸球菌における DKB, GM の MIC の相関について

3 種のグラム陽性球菌に対する DKB, GM の MIC の相関は、Fig. 1 に示すとおり、腸球菌の 2 株を除けば、DKB の MIC は GM と等しいか、その 2 倍以上である。

2) 好気性グラム陰性桿菌

a) *Haemophilus*

H. influenzae 81 株, *H. parainfluenzae* 26 株の成績は Table 4 に示すとおりである。*H. influenzae* では KM, SM に比して DKB, GM は MIC が小さく、SM には 100 mcg/ml に発育する耐性菌が 6 株検出されたが、DKB, GM にはこのような耐性菌は認められなかつた。*H. parainfluenzae* では DKB は KM, SM に比べ抗力

Fig. 1. Correlogram of MICs of DKB and GM against aerobic Gram-positive cocci

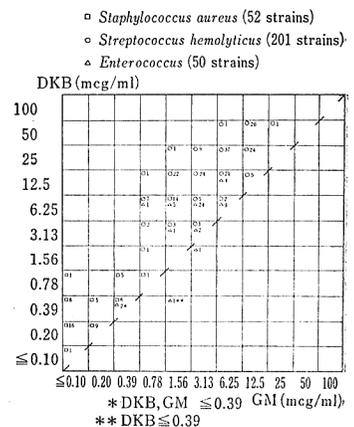


Table 4. Antibacterial activity against *Haemophilus*(1) *H. influenzae* 81 strains

Drug	MIC (mcg/ml)											
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.31	6.25	12.5	25	50	100	>100
DKB	2	3	13	40	21			2				
GM	3	1	24	52	1							
KM		1	2	7	37	31	1			2		
SM		1	2	9	53	6	1	2	1			6

(2) *H. parainfluenzae* 26 strains

Drug	MIC (mcg/ml)											
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	55	100	>100
DKB			2	11	11	2						
GM	1	5	13	7								
KM	2		1	4	13	6						
SM		1	1		20	3	1					

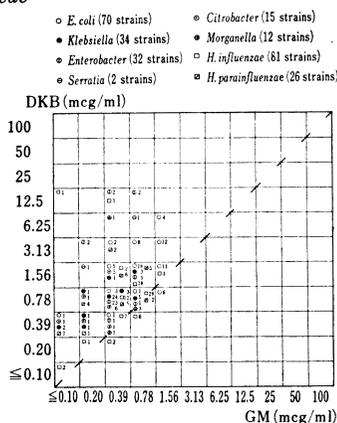
にそれほど大きな差は認められないが、多少大きいようである。GM は DKB に較べ明らかに抗菌力は大きい。

b) 腸内細菌

大腸菌, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Morganella* の成績は Table 5 に示すとおり, KM, SM にはどの菌種にも耐性菌が認められるが, DKB, GM には耐性菌と認められるものは 1 株も検出されなかつた。そして KM, SM に較べ, DKB, GM のほうが抗菌力が強く, とくに GM のほうが DKB よりも抗菌力が強い。

c) *Haemophilus*, 腸内細菌における DKB, GM の MIC の相関について

上述の菌種に *Serratia* 2 株を加えて, DKB と GM の MIC の相関を示したのが Fig. 2 である。大部分の

Fig. 2. Correlogram of MICs of DKB and GM against *Haemophilus* and *Enterobacteriaceae*

菌株において, DKB の MIC は GM と同じか, その 2 倍以上である。

d) 緑膿菌

緑膿菌についてはムコイド型 (M型) と非ムコイド型 (非M型) に分けて MIC を測定した (Table 6)。緑膿菌は KM, SM に耐性菌が多く, 殆どどの菌株は 6.25 mcg/ml で発育を阻止されないが, DKB では全株が 3.13 mcg/ml, GM では 6.25 mcg/ml で発育を阻止された。他の菌種と相違して, 緑膿菌に対しては DKB のほうが GM よりも抗菌力が多少強い。なおM型と非M型を較べると, DKB, GM に対しては, M型のほうがより感性である。

e) 緑膿菌以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌

緑膿菌以外の *Pseudomonas* 属 7 種, *Acinetobacter*, *Mima*, *Achromobacter*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes* の成績は Table 7 に示した。

緑膿菌以外の *Pseudomonas* 属は, 測定した菌株数の少ない菌種があるから, 菌種間の差を明らかにすることのできないものもあるが, *P. maltophilia* は緑膿菌と較べて DKB, GM に対する感受性が低い。*P. alcaligenes* も同様の傾向がある。*P. putida*, *P. putrefaciens*, *P. fluorescens* は測定株数は少ないが, 緑膿菌と類似した感受性を示し, KM, SM には高耐性株があるが, DKB, GM ではその 3.13 mcg/ml で全株が発育を阻止された。*P. maltophilia*, *P. alcaligenes* でも, KM, SM に較べると, DKB, GM は抗菌力が多少強い。*P. cepacia*, *P. stutzeri* は各 1 株ずつであるが, 4 剤の抗菌力はいずれも弱い。

Acinetobacter anitratus に対しては、DKB, GM が KM, SM よりも抗菌力が優り、*Mima* に対しても同様である。*Achromobacter* は4剤に対して耐性のものが多い。*Flavobacterium* に対しては GM が最も抗菌力が

強く、他の3剤はいずれも抗菌力が弱い。*Alicaligenes* に対しては4剤の間の優劣は明らかではない。

f) ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌における DKB, GM の MIC の相関について

Table 5. Antibacterial activity against *Enterobacteriaceae* *E. coli* 70 strains

Drug	MIC (mcg/ml)									
	≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DKB	2	10	32	22	4					
GM	11	25	34							
KM	1	1	7	20	36	1				4
SM	1		2	16	9				5	37

Klebsiella 34 strains

Drug	MIC (mcg/ml)									
	≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DKB	1	30	3							
GM	26	8								
KM			10	17	1					6
SM			5	11	1		1		1	15

Enterobacter 32 strains

Drug	MIC (mcg/ml)									
	≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DKB	1	24	1	2		4				
GM	28	4								
KM			14	15		1				2
SM		1	5	8	2	1				2

Citrobacter 15 strains

Drug	MIC (mcg/ml)									
	≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DKB	3	7	5							
GM	15									
KM	1			11	1					3
SM			1	2	3		2	2		5

Morganella 12 strains

Drug	MIC (mcg/ml)									
	≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DKB	4	6	1		1					
GM	9	3								
KM			3	5	1					1
SM			1		3	2	1		1	4

緑膿菌とその他のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌を合せて、DKB と GM の MIC の相関をみると、Fig. 3 のように、緑膿菌では DKB の MIC が GM と同じか、GM の 1/2 以下のものが殆んどである。しかし他の *Pseudomonas* 属、その他の菌群では、DKB の MIC は GM と同じか、その2倍以上である。

3) 嫌気性菌

Peptococcus, *Peptostreptococcus*, ウエルシュ菌、嫌気性コリネバクテリウムなどのグラム陽性菌の DKB, GM, KM 感受性を Table 8 に示す。

Peptostreptococcus, ウエルシュ菌はすべて3剤に耐性であったが、*Peptococcus*, 嫌気性コリネバクテリウムなどの中には、3剤の比較的低濃度で発育を阻止される菌株もみられる。なお *Peptococcus* に対しては、GM が3剤中最も抗菌力が強い。

次に *Veillonella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium* のグラム陰性菌の DKB, GM, KM 感受性を Table 9 に示す。

Bacteroides, *Fusobacterium* は3剤

Fig. 3. Correlogram of MICs of DKB and GM against non-glucose fermenting Gram-negative bacilli

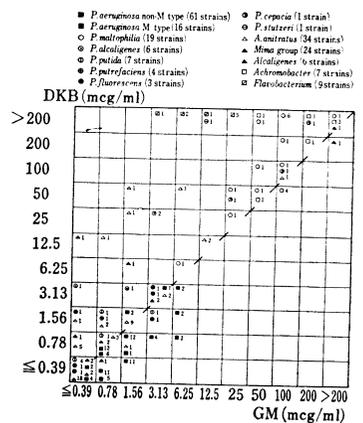
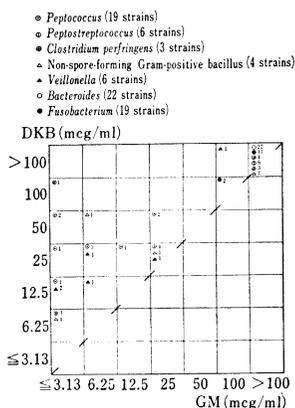


Table 6. Antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*

Drug	Type	MIC (mcg/ml)											
		≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DKB	non-mucoid		2	22	30	4	3						
	mucoid	1	4	4	7								
GM	non-mucoid			2	23	25	5	6					
	mucoid		4		11	1							
KM	non-mucoid									4	9	16	32
	mucoid							1	1	3	5	3	3
SM	non-mucoid								1	5	18	4	33
	mucoid						1	1	2	3	2		7

Fig. 4. Correlogram of MICs of DKB and GM against anaerobic bacteria



すべてに耐性であるが、*Veillonella*の中には3剤の比較的低濃度で発育を阻止される菌株もある。なお *Veillonella* に対しては、GM が最も抗菌力が強い。

供試した嫌気性菌の全株について、DKB と GM の MIC の相関をみると、Fig. 4 のように、DKB の MIC が GM の 2 倍以上のものが多い。

3. 考 察

私どもは臨床材料から分離した好気性、嫌気性各種細菌に対する DKB の抗菌力を GM, KM, SM と比較した。抗菌スペクトルは GM に類似しており、抗菌力は緑膿菌に対しては、既に報告されているように²⁾、GM よりもやや強いが、他の菌種に対しては GM とほぼ同じか、やや劣る結果を得た。

DKB は GM と同様、黄色ブドウ球菌、腸球菌、*Haemophilus*、腸内細菌 (大腸菌、*Klebsiella*、*Enterobacter*、*Citrobacter*、*Morganella*)、緑膿菌に強い抗菌力を示し、私どもの検査した範囲では、これらの菌種の中には KM, SM に耐性の菌株はあつたが、DKB, GM にはすべて感性であつた。

DKB はとくに 緑膿菌に強い抗菌力を示すことから、緑膿菌感染症の治療剤として期待されている。同じ緑膿菌の中でもムコイド型には、著しく強い抗菌力を示すが、このムコイド型は近年呼吸器感染からの検出率が増加の傾向にある³⁾。ムコイド型と非ムコイド型の病原性の差、ムコイド型の感染に対し、試験管内のように DKB, GM などが有効かどうかは、今後の検討を待たなければならない。

溶連菌に対しアミノ配糖体系抗生物質が一般に抗菌力が強くないことはよく知られている。DKB も例外ではない。なお溶連菌の中で B 群が他の群に較べて 2, 3 薬剤に感受性が低いことは、すでに私どもが報告した⁴⁾が、DKB, GM に対しても B 群は A 群に較べ感受性が低い傾向がみられる。

DKB は緑膿菌に対し強い抗菌力を持つに拘らず、同じ *Pseudomonas* 属でも他の菌種に対しては必ずしも同様ではない。緑膿菌では耐性菌と考えられるものは 1 株も認められなかつたけれども、他の *Pseudomonas* 属の菌では耐性菌が認められ、*P. maltophilia* では大部分の菌株が 12.5 mcg/ml に発育した。*Pseudomonas* 以外のブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌の中でも DKB 耐性菌が認められ、*Achromobacter*、*Flavobacterium* では大部分が耐性であつた。

アミノ配糖体系抗生物質は嫌気性菌には無効であるといわれる。*Peptostreptococcus*、ウェルシュ菌、*Bacteroides*、*Fusobacterium* は殆どすべて DKB, GM, KM に耐性であるが、*Peptococcus*、嫌気性コリネバクテリアム、*Veillonella* の中には DKB, GM, KM に比較的感性的の株も認められた。これら菌種でみると、嫌気性菌の場合と同様に、DKB のほうが GM に比して、多少抗菌力は劣っている。

4. 結 論

私どもは主として 1972 年に当院中央臨床検査室に提

Table 8. Antibacterial activity against anaerobic Gram-positive bacteria

Species	Number of strains	Drug	MIC (mcg/ml)						
			≤3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Peptococcus</i>	19	DKB		3	2	8	4	1	1
		GM	8	3	1	6		1	
		KM	1		3	3	10	1	1
<i>Peptostreptococcus</i>	6	DKB							6
		GM							6
		KM							6
<i>Clostridium perfringens</i>	3	DKB							3
		GM							3
		KM							3
Anaerobic <i>Corynebacterium</i> and anaerobic non-spore-forming Gram-positive bacillus	4	DKB	1			1	1		1
		GM	1	1		1			1
		KM		1		1	1		1

Table 9. Antibacterial activity against anaerobic Gram-negative bacillus

Species	Number of strains	Drug	MIC (mcg/ml)						
			≤3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Veillonella</i>	6	DKB			3	2			1
		GM	2	2		1		1	
		KM		1	2	1	1		1
<i>Bacteroides</i>	22	DKB							22
		GM							22
		KM							22
<i>Fusobacterium</i>	19	DKB						2	17
		GM						2	17
		KM							19

出された臨床材料から分離した病原細菌，すなわち黄色ブドウ球菌，溶連菌，腸球菌，*Haemophilus*，大腸菌，*Klebsiella*，*Enterobacter*，*Citrobacter*，*Serratia*，*Morganella*，緑膿菌，その他のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌，嫌気性菌，計 852 株について，DKB の抗菌力を測定し，GM，KM，SM のそれと比較した。

1) DKB は黄色ブドウ球菌，腸球菌，*Haemophilus*，腸内細菌，緑膿菌には強い抗菌力を示し，耐性菌と考えられるものは認められない。上記の菌種の中には KM 耐性株，SM 耐性株も含まれるが，これらに対しても DKB は強い抗菌力を示した。

2) 溶連菌に対しては DKB の抗菌力は比較的弱い。緑膿菌以外の *Pseudomonas* 属，その他のブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌に対しては，DKB の抗菌力は緑膿菌に比して概して弱く，耐性菌も認められる。嫌気性菌

に対しては抗菌力は弱い。

3) DKB と GM の抗菌力を比較すると，緑膿菌に対しては DKB のほうがやや強いが，他の菌種に対してはやや弱い。

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) 三橋 進，他：3', 4'-Dideoxykanamycin B の細菌学的研究。Jap. J. Antibiotics 26, 89~96, 1973
- 3) 小酒井 望：第 25 回日本細菌学会関西支部総会シンポジウム「*Pseudomonas* 感染症」で演述。1972
- 4) 小栗豊子，他：溶血連鎖球菌の群別，型別と化学療法剤感受性。Jap. J. Antibiotics 26, 215~220, 1973

ON THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF
3',4'-DIDEOXYKANAMYCIN B AGAINST VARIOUS
PATHOGENIC BACTERIA ISOLATED RECENTLY
FROM CLINICAL MATERIALS

With Special Reference to the Comparison with Gentamicin

NOZOMU KOSAKAI

Department of Clinical Pathology, Juntendo University, School of Medicine

TOYOKO OGURI

Clinical Laboratories, Juntendo University Hospital

The antibacterial activity of 3',4'-dideoxykanamycin B (abbr. DKB) was measured against 852 strains of pathogenic bacteria isolated recently from clinical materials mostly in 1972, and the obtained values were compared with those of gentamicin, kanamycin and streptomycin.

(1) DKB demonstrated a strong antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Haemophilus*, *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*, and there observed no strain which would be a resistant one. There included kanamycin- and streptomycin-resistant strains among the above bacteria, nevertheless DKB exhibited a strong antibacterial activity even against those bacteria.

(2) The antibacterial activity of DKB was weaker against *Streptococcus haemolyticus*, while against *Pseudomonas* genus except *Pseudomonas aeruginosa* and other non glucose fermenting Gram-negative bacilli, the antibacterial activity of DKB was generally weaker than that against *Pseudomonas aeruginosa*, and there observed even some resistant strains. The antibacterial activity of the drug was weak against anaerobic bacteria.

(3) Compared the antibacterial activity of DKB with that of gentamicin, DKB was slightly stronger against *Pseudomonas aeruginosa*, whereas it was slightly weaker against other species.