

アミノ配糖体系5薬剤の臨床細菌学的評価

清水保夫・望月 泉・土井達朗
河田幸道・磯貝和俊・西浦常雄
岐阜大学医学部泌尿器科学教室
渡辺邦友・三和敏夫・二宮敬宇
上野一恵・鈴木祥一郎
岐阜大学医学部微生物学教室

I はじめに

最近開発された Tobramycin (TOB), Dibekacin (DKB), Amikacin (BB-K8) などアミノ配糖体系抗生物質は、好気性グラム陰性桿菌、とくに *P. aeruginosa* や *Klebsiella* に対してすぐれた抗菌力を持ち、さらにそのほとんどが活性型のまま腎から排泄されて、腎組織内濃度および尿中濃度が高くなる。したがって、尿路感染症の化学療法剤としての目的にかなった薬剤と考えられる。しかし、その反面、腎毒性や第8脳神経毒性などの副作用の点に問題があり、これら薬剤の投与量、投与方法にはおのずから限界がある。またアミノ配糖体系抗生物質に共通する抗菌力の弱点、好気性連鎖球菌や嫌気性菌に対する感受性の欠除にも注意をはらう必要がある。

ここにおいて、われわれは、前記3薬剤に加えて、すでに市販されている Gentamicin (GM), Kanamycin (KM) を加えたアミノ配糖体系5薬剤について、主として抗菌力の面から比較検討し、それぞれの薬剤の特色を明確にし、既知の Data とあわせてこれら薬剤に評価を加えてみることにした。また、菌交代としての *S. faecalis* や嫌気性菌感染症の発生の可能性についても検討を加えてみた。

II 実験材料および方法

1. 抗菌力

好気性菌は尿路感染症由来の *P. aeruginosa* 52株, *Klebsiella* 50株, *E. coli* 53株, *Proteus* 属 52株, *S. faecalis* 26株の計233株を供試菌株とし、TOB, DKB, BB-K8, GM, KM のアミノ配糖体系抗生物質5剤について、その抗菌力を最小発育阻止濃度 (MIC) で比較した。使用培地は、増菌用には、ハート・インフュージョン・ブロー (栄研)、薬剤感受性測定用にはハート・インフュージョン寒天培地 (栄研) を用いた。抗菌力の測定は寒天平板希釈法によった。まず、ハート・インフュージョン寒天培地に2段階希釈した薬剤を最終濃度が

100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.39 $\mu\text{g/ml}$ になるように加えて平板とし、Overnight broth culture を多目的アパラツスで点状に接種した。判定は、37°C, 20時間培養後、菌の発育の有無を肉眼で行なった。なお、*Proteus* 属の場合は、遊走を防ぐ目的で寒天濃度が3%になるように調製した。

嫌気性菌については17株を供試したが、この菌株は岐阜大学医学部微生物学教室保育の標準菌株を主として用いた。この場合、使用培地として、増菌用には GAM 液体培地 (日水) を、薬剤感受性測定用には GAM 寒天平板培地 (日水) を用いた。薬剤含有平板培地の作製や、菌の接種方法、培養時間、判定は好気性菌の場合と同様であるが、培養は CO₂ 10%, N₂ 90% のガス環境下でスチールウール硫酸銅法による嫌気培養法によった。また接種菌液は、24時間培養の菌液を滅菌した 0.05% Yeast extract 水で Mc FARLAUD 番号1~1/2 になるように希釈した¹⁾ (このときの生菌数は 10⁵~10⁸/ml 個である)。薬剤最終濃度は、アミノ配糖体抗生物質が嫌気性菌に耐性を示す²⁾³⁾⁴⁾ ことを考慮して、GM, DKB, BB-K8, KM では 1,000~250 $\mu\text{g/ml}$, 100~0.78 $\mu\text{g/ml}$ の2系列を用意した。しかし、TOB では 1,000 $\mu\text{g/ml}$ に希釈された原液が提供されたため、100 $\mu\text{g/ml}$ から以下の濃度について検討した。

2. Biophotometer による増殖態度の検討

TOB を中心に DKB, BB-K8, GM, KM の5薬剤含有培地内での細菌の増殖態度を比較検討した。

供試菌株としては、*E. coli* NIHJ JC-2株, *P. aeruginosa* No. 28株, *K. pneumoniae* PCI 602株を用いた。まず、これらの菌株に対して 1/4 MIC~4 MIC の TOB を作用させ、薬剤濃度と細菌増殖の関係を観察した。つぎに、前記5薬剤の濃度を *E. coli*, *P. aeruginosa* では 5 $\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* では 1 $\mu\text{g/ml}$ と一定として、この際の細菌の増殖態度を経時的に観察した。

Biophotometer は Bio-Log II 型を用い、セルの内容はつぎのとおり構成した。培地は Trypticase Soy Broth

(BBL) 8.9 ml, 薬剤溶液は 100 $\mu\text{g/ml}$ の原液を作製し, それを Trypticase Soy Broth で希釈して最終濃度の10倍濃度を作製し, その1 ml 菌液は, 各菌株の Trypticase Soy overnight broth culture を滅菌生理食塩水で10倍に希釈して, その0.1 mlを加えた。この場合, セル内への接種菌数は $2 \sim 9 \times 10^6/\text{ml}$ 個となった。なお, 薬剤溶液のかわりに Trypticase Soy Broth 1 mlを加えたセルを Control とした。また, *P. aeruginosa* については, 菌膜の形成を防止する目的で, 0.4 % KNO_3 を培地中に添加した。

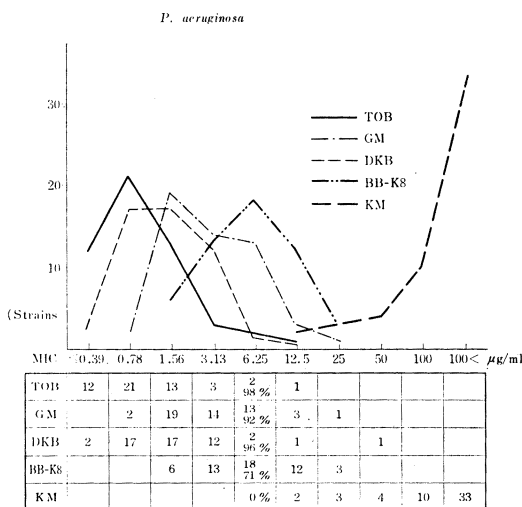
また, Biophotometer による実験終了後に得られた全菌株の MIC を前記測定方法で測定した。

III 実験成績

1. 抗菌力

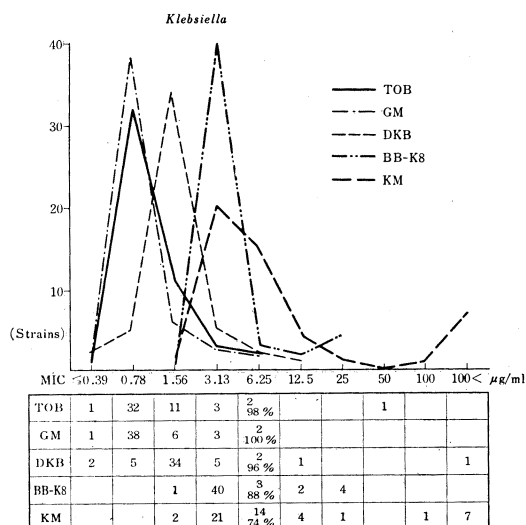
1) *P. aeruginosa* (Fig. 1) : *P. aeruginosa* 52株に対する5薬剤の抗菌力は TOB が最も優れており, 以下 DKB, GM, BB-K8 の順であった。これを 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 濃度における発育阻止率でみれば, TOB 98 %, DKB 96 %, GM 92 % であり, BB-K8 は 71 % であった。BB-K8 では 90 % 以上の菌株の発育阻止率を得るためには, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が必要であった。これら4剤では, 感受性の分布はすべて1峰性であった。また, KM では, ほとんどの菌株が 100 $\mu\text{g/ml}$ ないしはそれ以上の MIC を示す耐性株であった。

Fig. 1 Minimal inhibitory concentration of aminoglycosides against 52 strains of *P. aeruginosa*



2) *Klebsiella* (Fig. 2) : *Klebsiella* 50株に対する抗菌力では, GM, TOB の抗菌力はほぼ等しく DKB, BB-

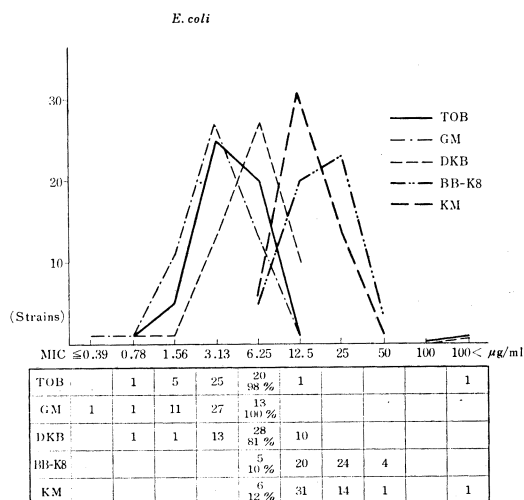
Fig. 2 Minimal inhibitory concentration of aminoglycosides against 50 strains of *Klebsiella*



K8, KM の順位で続いている。この場合においても, TOB, GM, DKB の3剤は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で 96 % 以上の発育を阻止するのに対して, BB-K8 では 88 %, KM で 74 % であった。また, 前記3剤の感受性分布は1峰性であるが, BB-K8 では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と 25 $\mu\text{g/ml}$ に2峰性の傾向を示し, KM では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で明らかな2峰性を形成していた。

3) *E. coli* (Fig. 3) : *E. coli* 53株に対する抗菌力は, TOB, GM がほぼ等しく, DKB, BB-K8, KM の順位であった。6.25 $\mu\text{g/ml}$ 濃度での発育阻止率は, GM,

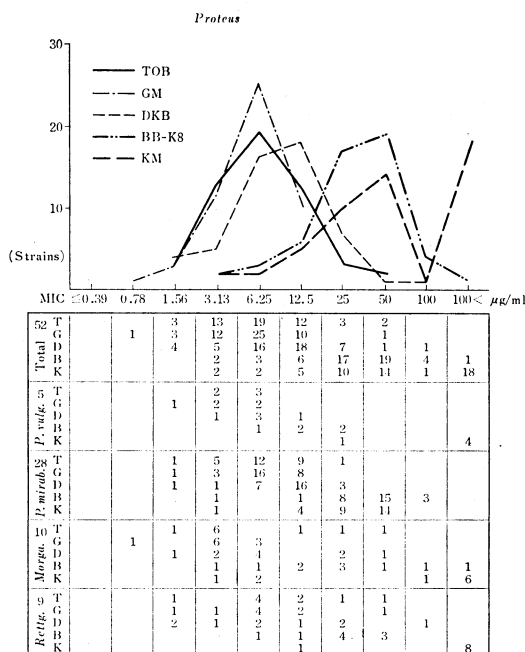
Fig. 3 Minimal inhibitory concentration of aminoglycosides against 53 strains of *E. coli*



TOB がそれぞれ 100 %, 98 % であり, これをみる限りでは *P. aeruginosa* や *Klebsiella* と同様の成績であるが, *E. coli* では感受性分布のピークが 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度へ移動している。DKB では, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で阻止率は 81 % と, やはり若干劣っている。BB-K8 と KM の 2 剤では, MIC が低いものでも 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4) *Proteus* sp. (Fig. 4) : *Proteus* sp. 52 株に対する抗菌力は, *E. coli* に比較しても一段劣る成績であった。しかし, TOB, GM, DKB には感受性を示す菌株も少なくはない。Species 別の抗菌力では, 少数株の検討ではあるが, TOB, GM で *P. vulgaris* がすべて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し, むしろ *P. mirabilis* に対してより抗菌力が強い。

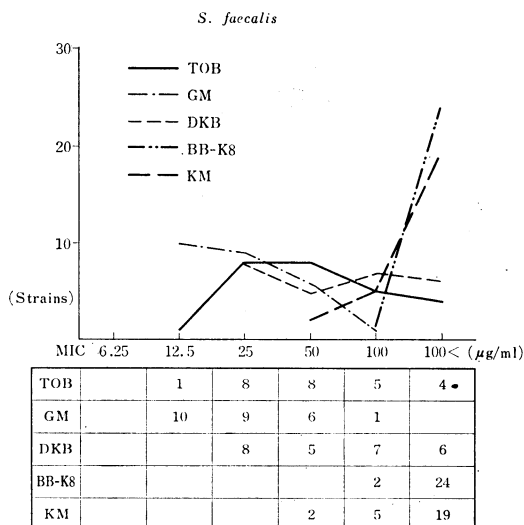
Fig. 4 Minimal inhibitory concentration of aminoglycosides against 52 strains of *Proteus*



5) *S. faecalis* (Fig. 5) : *S. faecalis* 26 株については, MIC が低い株でも GM, TOB が 12.5 $\mu\text{g/ml}$, DKB 25 $\mu\text{g/ml}$, KM 50 $\mu\text{g/ml}$, BB-K8 100 $\mu\text{g/ml}$ であり, 臨床効果は期待できない。

6) 嫌気性菌 (Table 1) : 嫌気性菌 17 株に対しては, 嫌気性球菌の *P. saccharolyticus* (14953), *P. prevotti* (9321), *P. aerogenes* (PL-4) 株が, TOB に対して 1.56 ~ 3.13 $\mu\text{g/ml}$, GM に 3.13 ~ 6.25 $\mu\text{g/ml}$, DKB に 3.13 ~ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示したが, それ以外の菌種では

Fig. 5 Minimal inhibitory concentration of aminoglycosides against 26 strains of *S. faecalis*



すべて耐性株であった。とくに嫌気性桿菌では, 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す高度耐性株が少なくなかった。

2. 交叉耐性

MIC を測定した 6 菌種のうち, *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *E. coli* の 3 菌種について TOB を中心に MIC の相関をみた (Fig. 6, 7, 8)。大部分の TOB 耐性株は, 同時に GM, DKB, BB-K8, KM に対しても耐性を示したが, Table 2 に示した 3 株では TOB 耐性, GM 感性を示した。なお, *P. aeruginosa* の 1 株は, TOB, GM 以外の 3 剤の MIC が測定されていないため, 前記 *P. aeruginosa* 抗菌力の検討では除外されている。

3. Biophotometer による細菌の増殖態度の検討

1) 1/4 ~ 4 MIC の TOB を作用させた場合 :

E. coli NIHJ JC-2 株に 1/4 ~ 4 MIC の TOB を作用させた場合 (Fig. 9), 1/4 MIC では Control とほぼ同様の増殖曲線を示している。1/2 MIC でも培養直後から増殖を開始し, Control に数時間遅れただけで Full growth に達している。2 および 4 MIC では, 濃度におうじて増殖抑制時間は延長しているが, 最終的には増殖を開始し, Full growth に達している。*K. pneumoniae* (Fig. 10) においても, *E. coli* の場合とほぼ同様の増殖曲線を描いているが, この場合, MIC の立ち上がり早い。*P. aeruginosa* (Fig. 11) では, 1/4 ~ 2 MIC の濃度では *E. coli* と同様であったが, 4 MIC では 24 時間まで増殖が認められていない。

2) 供試 5 薬剤の濃度を一定にした場合 :

E. coli NIHJ JC-2 株に 5 $\mu\text{g/ml}$ 濃度の 5 剤を作用さ

Table 1 Minimal inhibitory concentration of aminoglycosides against anaerobes

organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	TOB	GM	DKB	BB-K8	KM
<i>V. parvula</i> (10790)	100	100	250	250	100
<i>P. valiabilis</i> (PL-7)	100 <	50	500	500	250
<i>P. saccharolyticus</i> (14953)	1.56	3.13	3.13	50	
<i>P. prevotii</i> (9321)	3.13	6.25	12.5	250	50
<i>P. aerogenes</i> (PL-4)	1.56	3.13	12.5	25	12.5
<i>P. anaerobius</i> (B-40)	50	25	50	250	100
<i>Pst. anaerobius</i> (B-30)	100	50	250	250	100
<i>B. fragilis</i>					
<i>ss. fragilis</i> (1617)	100 <	1000 <	1000 <	1000 <	1000 <
<i>ss. distasonis</i> (1634)	100 <	1000	1000 <	1000 <	1000 <
<i>ss. thetaiotaomicron</i> (A22)	100 <	1000 <	1000 <	1000 <	1000 <
<i>B. hypermegas</i> (1095)	50	12.5	25	50	6.25
<i>F. varium</i> (1091)	100 <	500	500	1000 <	1000
<i>F. russii</i> (1607)	100 <	250	250	1000	250
<i>F. freundii</i> (1087)	100 <	1000 <	1000 <	1000 <	1000 <
<i>F. nucleatum</i> (2128)	100 <	100	250	250	250
<i>E. aerofaciens</i> (1441)	100	50	100	500	250 .
<i>Cl. perfringens</i>	100 <	1000 <	1000 <	1000 <	1000 <

Fig. 6 Correlation of minimal inhibitory concentration between tobramycin and one of the another aminoglycosides against *P. aeruginosa*

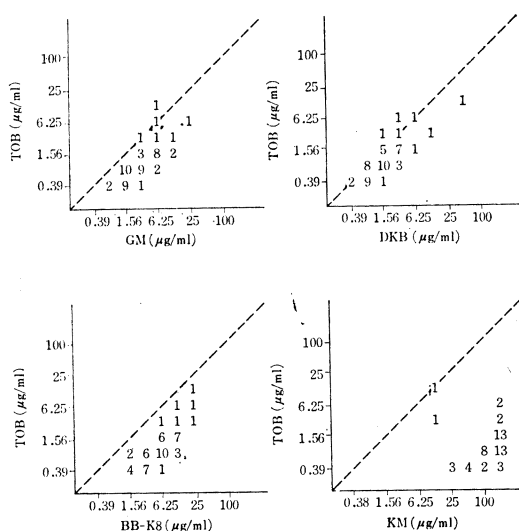
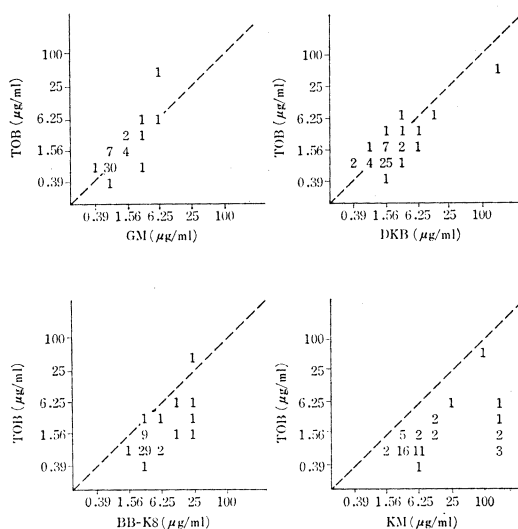


Fig. 7 Correlation of minimal inhibitory concentration between tobramycin and one of the another aminoglycosides against *Klebsiella*



せた (Fig. 12)。MIC にしたがって、その高い薬剤から順次増殖を開始している。この場合、この濃度がその MIC に達していないものは KM と BB-K8 であるが、

両者とも同じ MIC であるにもかかわらず、BB-K8 で明らかに増殖が遅延している。この増殖曲線は、MIC 以上の濃度に加えられている DKB にむしろ似ている。

Fig. 8 Correlation of minimal inhibitory concentration between tobramycin and one of the another aminoglycosides against *E. coli*

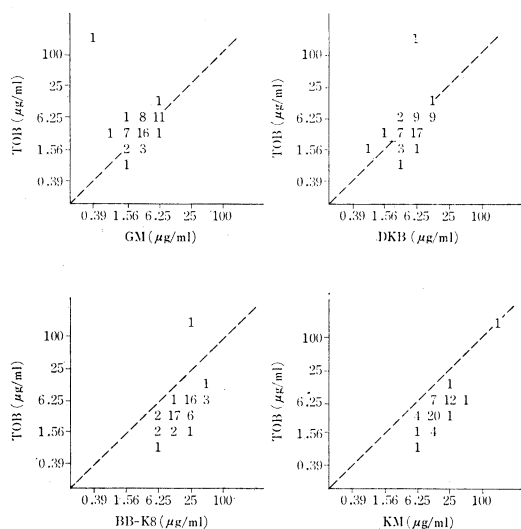


Fig. 9 Growth curve of *E. coli* in the medium with tobramycin

Biophotometric assay with Bio-Log II.
organism : *E. coli* NIHJ JC-2
inoculum size : 2×10^6 cells/ml

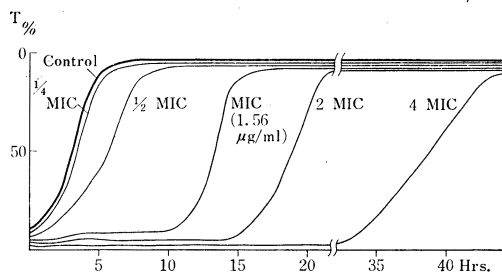


Fig. 10 Growth curve of *K. pneumoniae* in the medium with tobramycin

Biophotometric assay with Bio-Log II.
organism : *K. pneumoniae* PCI-602
inoculum size : 2×10^6 cells/ml

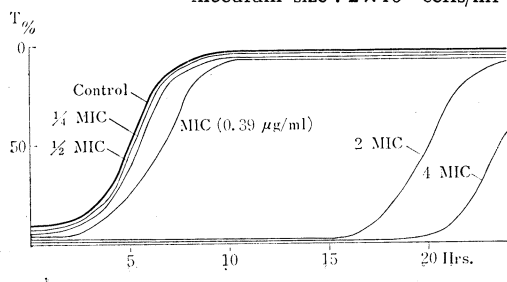


Fig. 11 Growth curve of *P. aeruginosa* in the medium with tobramycin

Biophotometric assay with Bio-Log II.
organism : *P. aeruginosa* No-28
inoculum size : 4×10^6 cells/ml

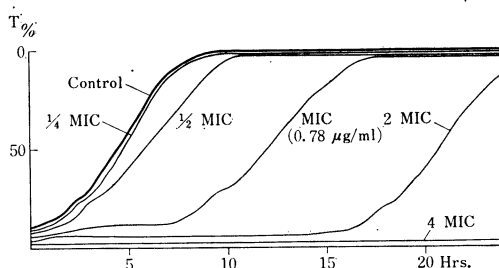


Fig. 12 Growth curve of *E. coli* in the media with 5 μg/ml concentration of five aminoglycosides

Biophotometric assay with Bio-Log II.
organism : *E. coli* NIHJ JC-2
inoculum size : 2×10^6 cells/ml

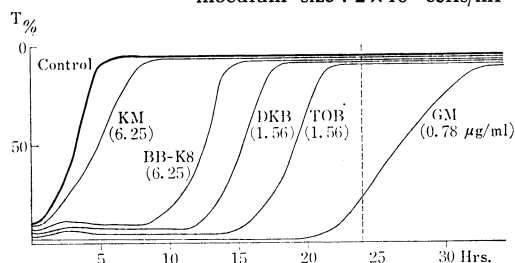
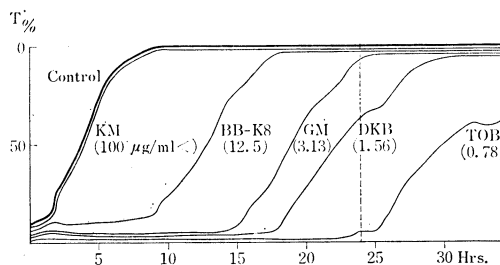


Fig. 13 Growth curve of *P. aeruginosa* in the media with 5 μg/ml concentration of five aminoglycosides

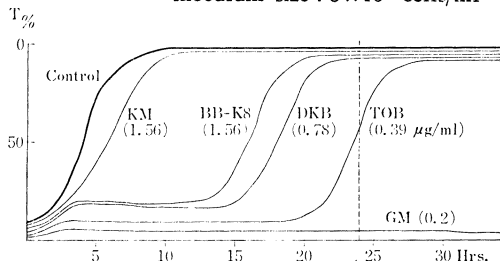
Biophotometric assay with Bio-Log II.
organism : *P. aeruginosa* No. 28
inoculum size : 9×10^6 cells/ml



P. aeruginosa No. 28 (Fig. 13)の場合も、*E. coli*と同様、MICの順にしたがって増殖を開始している。BB-K8はこの場合にも、1/2 MIC以下の濃度であるにもかかわらず、Fig. 11に示された1 MICのTOBと同様な増殖曲線であった。1 μg/mlの薬剤濃度で、*K. pneumoniae*

Fig. 14 Growth curve of *K. pneumoniae* in the media with 1 μ g/ml concentration of five aminoglycosides

Biophotometric assay with Bio-Log II.
organism : *K. pneumoniae* PCI-602
inoculum size : 3×10^6 cells/ml



(Fig. 14) を培養した場合においても、BB-K8 の増殖開始はやはり抑制されている。また、この場合 GM ではまったく増殖が認められず、菌は陰性化していた。

3) Biophotometer による検討終了後に得られた菌株の耐性の上昇 (Table 3, 4) :

1/4~4 MIC の TOB で培養後の菌株の耐性上昇 (Table 3) については、測定によって生ずる誤差を 1/2 ~2 MIC までと考え、それ以上の変化を示したものを有意の変動として検討すれば、1/4~1 MIC までの低濃度に接触した菌株では、耐性の上昇は認められない。いっぽう、2~4 MIC に接触した場合には、大半の菌株で 4~8 倍、MIC が上昇している。また、この MIC

Table 2 Minimal inhibitory concentration of aminoglycosides; strains resistant to Tobramycin and sensitive to Gentamicin

Strains	MIC (μ g/ml)				
	TOB	GM	DKB	BB-K8	KM
<i>P. aeruginosa</i>	50	3.13			
<i>Klebsiella</i>	50	6.25	100 <	25	100
<i>E. coli</i>	100	<0.39	6.25	25	100 <

Table 3 Minimal inhibitory concentration changes after biophotometric assay in the media with various concentrations of Tobramycin.

Drugs		TOB	GM	DKB	BB-K8	KM
Organism	MIC ^o (μ g/ml)	1.56	1.56	1.56	6.25	6.25
<i>E. coli</i>	1/4 MIC	2*	2	2	1	1
	1/2 MIC	2	1	2	1	2
	MIC	2	2	2	1	2
	2 MIC	2	2	4	2	2
	4 MIC	4	4	8	4	4
MIC ^o (μ g/ml)		0.78	1.56	1.56	6.25	100 <
<i>P. aeruginosa</i> No. 28	1/4 MIC	2	2	1	2	1 <
	1/2 MIC	2	2	1	2	1 <
	MIC	2	4	1	2	1 <
	2 MIC	4	4	4	8	1 <
	4 MIC	4	4	4	4	1 <
MIC ^o (μ g/ml)		0.39	0.39	0.39	1.56	1.56
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	1/4 MIC	2	1	2	1	1
	1/2 MIC	1	1	2	1	1
	MIC	1	1	2	1	1
	2 MIC	4	2	4	2	4
	4 MIC	4	4	8	2	8

MIC^o: MIC of original strains.

2*: 2 MIC

Table 4 Minimal inhibitory concentration changes after biophotometric assay in the media with same concentration of five aminoglycosides

Organism	Drugs	TOB	GM	DKB	BB-K8	KM
	MIC ^o (μg/ml)	1.56	1.56	1.56	6.25	6.25
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	TOB: 5 μg/ml	4*	4	8	4	4
	GM: "	2	2	4	2	2
	DKB: "	4	4	8	4	4
	BB-K8: "	2	2	2	2	2
	KM: "	1	1/2	1	1/2	1
<i>P. aeruginosa</i> No. 28	MIC ^o (μg/ml)	0.78	1.56	1.56	6.25	100 <
	TOB: 5 μg/ml	2	8	4	8	1 ≤
	GM: "	2	4	4	4	1 ≤
	DKB: "	2	4	4	4	1 ≤
	BB-K8: "	2	2	1	4	1 ≤
	KM: "	2	2	2	2	1 ≤
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	MIC ^o (μg/ml)	0.39	0.39	0.78	1.56	1.56
	TOB: 1 μg/ml	4	4	2	4	4
	GM: "	/	/	/	/	/
	DKB: "	4	4	2	2	4
	BB-K8: "	4	4	2	4	4
	KM: "	1	1	1	1	1

MIC^o: MIC of original strains.

4*: 4 MIC

の上昇は、GM, DKB, BB-K8, KM にも共通していた。

一定濃度の5薬剤でそれぞれ培養したのちの菌株の耐性上昇を Table 4 に示した。成績は、MIC 以上の濃度を作用させた TOB, GM, DKB においては耐性の上昇が認められた。獲得した耐性は、やはり他の4剤に共通していた。

IV 考 按

化学療法剤の評価が抗菌力の比較からのみ行ない得るのであれば、今回検討の対象となった5剤に対し、評価をくだすことは容易である。しかし、投与された薬剤は吸収され、病巣へ送られる。そして、その間にも代謝され、排泄されている。したがって、感染病巣内での薬剤濃度は常に流動的なものである。だが、ひとくちに病巣といっても、罹患臓器の特殊性、機能、合併症などが複雑にからみ、個々の症例で条件は同一ではない。比較的簡単に行なえる体内濃度を媒介にして、類推する以外に方法はない。

また、病巣内濃度に直接影響を与える因子としては、投与量がある。とくに、アミノ配糖体系抗生物質では、

腎毒性、第8脳神経毒性などの重篤な副作用を発現させる危険性が常につきまといっているため、投与量にはおのずから限界がある。すでに一般的に使用されているKMとGMの本邦での成人の常用量は、KMでは1~2 g/day, GMでは80~120 mg/dayと、投与量に約10倍以上のひらきがある。このように、諸因子に差違のある薬剤を同一の条件で比較することは不可能ともいえる。したがって、今回の評価の基準を、一応、つぎのものとした。

① 明らかに投与量に差違のあるKMは参考とするにとどめ、基準の設定の対象からは除外する。KMに関しては、衆知のように梅沢ら⁹⁾によって1957年に開発された代表的なアミノ配糖体系抗生物質であり、そのすぐれた抗菌作用から現在も常用されている薬剤ではあるが、新開発のアミノ配糖体系抗生物質の母体であるため、Controlとしての地位を与えることとした。

② 病巣内濃度を血中濃度で代表させた。

③ 感性菌の上限をMIC 6.25 μg/mlとした。

血中濃度は、体内濃度中一番普遍的なものであり、TOB, GM, DKBでは1回50~100 mgの筋肉内投与で5~8 μg/ml/maxの血中濃度が得られている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

われわれの臨床的検討⁹⁾によれば、この血中濃度にはばみあう MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の原因菌による尿路感染症の治癒率が、それ以上の MIC のものに比し高かったことがその根拠である。したがって、血中濃度のピークと、有効とした MIC の上限が重なる結果になったが、尿路感染症では高濃度に排泄される尿中活性型薬剤の抗菌作用も加味されるので、他科領域の感染症より高い MIC を示す原因菌にまで除菌効果がおよぶのであろう。

この基準にしたがって、各種薬剤の抗菌力を比較すれば、Table 5 に一括表示したように、GM 93%，TOB 90%，DKB 80%，BB-K8 41% であった。したがって、TOB, GM, DKB の3剤では、好気性グラム陰性桿菌による尿路感染症では、1回 50~100 mg 1日2回

の投与量で充分効果が期待できる。しかし、それに比較して、DKB ではやや劣り、BB-K8 ではさらに劣っている。このことに関して、DKB では1回投与量を 100 mg にして臨床効果の上昇をみたとの報告¹⁰⁾や、BB-K8 を1回 200~300 mg にして良好な臨床効果を得たとの報告もある¹¹⁾。BB-K8 1回 200 mg の投与により 20 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度が得られており¹²⁾、25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示す好気性グラム陰性桿菌が 86% 存在することからも、今回設定した基準が臨床効果とよく相関しているといえよう。以上より、今回検討した TOB, GM, DKB, BB-K8 では、安全性も考慮して、適正な投与量がそれぞれに定められれば、その臨床効果には大差がないものといえよう。

つぎに、*S. faecalis* や嫌気性菌などは、これら薬剤に

Table 5 Summary of minimal inhibitory concentration of five aminoglycosides against 207 strains of aerobic gram-negative bacteria

Drugs	Species	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Total
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 <	
TOB	<i>P. aeruginosa</i>	12	21	13	3	2	1					52
	<i>E. coli</i>		1	5	25	20	1				1	53
	<i>Klebsiella</i>	1	32	11	3	2			1			50
	<i>Proteus</i>			3	13	19	12	3	2			52
GM	<i>P. aeruginosa</i>		2	19	14	13	3	1				52
	<i>E. coli</i>	1	1	11	27	13						53
	<i>Klebsiella</i>	1	38	6	3	2						50
	<i>Proteus</i>		1	3	12	25	10		1			52
DKB	<i>P. aeruginosa</i>	2	17	17	12	2	1		1			52
	<i>E. coli</i>		1	1	13	28	10					53
	<i>Klebsiella</i>	2	5	34	5	2	1				1	50
	<i>Proteus</i>			4	5	16	18	7	1	1		52
BB-K8	<i>P. aeruginosa</i>			6	13	18	12	3				52
	<i>E. coli</i>					5	20	24	4			53
	<i>Klebsiella</i>			1	40	3	2	4				50
	<i>Proteus</i>				2	3	6	17	19	4	1	52
KM	<i>P. aeruginosa</i>						2	3	4	10	33	52
	<i>E. coli</i>					6	31	14	1		1	53
	<i>Klebsiella</i>			2	21	14	4	1		1	7	50
	<i>Proteus</i>				2	2	5	10	14	1	18	52

Total	TOB	13	54	32	44	43 (90%)	14	3	3		1	207
	GM	2	42	39	56	53 (93%)	13	1	1			207
	DKB	4	23	56	35	48 (80%)	30	7	2	1	1	207
	BB-K8			7	55	29 (44%)	40	48 (86%)	23	4	1	207
	KM			2	22	23 (23%)	42	28	19	12	59	207

感受性を示していない。このことは、これらの細菌による感染症がアミノ配糖体系抗生物質の適応外であることは当然としても、菌交代症発生の可能性をも示唆していることを忘れてはならない。アミノ配糖体系抗生剤投与により、嫌気性菌感染症⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾や好気性連鎖球菌感染症⁹⁾¹⁵⁾⁶⁾が惹起され得るとの報告は無視できない。

耐性菌に関しては、おおむね交叉耐性を示しているが、耐性の交叉しない菌株も存在していた (Table 2)¹⁵⁾。このような現象がどのような耐性機序によるものか、まだ不明であるが、今後に残された興味ある問題である。

投与方法の基礎的実験として、今回 Biophotometer による検討を試みているが、アミノ配糖体系抗生物質では、MIC 以下の薬剤濃度ではほとんど細菌の増殖抑制効果はみられなかった。このことは、同一条件で行なった Penicillin 系薬剤とは異なっている¹⁷⁾¹⁸⁾。Penicillin 系薬剤では、1~2 MIC 以上の濃度では、細菌の増殖は完全に抑制され、MIC 以下の濃度においても不完全ながら増殖抑制効果が認められている。この結果に基づき、われわれは、Penicillin 系薬剤の低濃度持続療法を推奨しているが¹⁹⁾、アミノ配糖体系抗生物質ではこの投与方法は不適当といわざるを得ない。

V ま と め

TOB, DKB, BB-K8, GM, KM のアミノ配糖体系抗生物質5剤の抗菌作用を臨床細菌学的に検討して、以下の結論を得た。

1) 尿路感染症由来の好気性グラム陰性桿菌207株の抗菌力は、TOB, DKB, GM ではほぼ等しく、BB-K8, KM でやや劣った。

2) 常用量の投与で得られる血中濃度 6.25 µg/ml 付近におけるこれら薬剤の臨床分離好気性グラム陰性桿菌207株に対する積算阻止率は GM では93%, TOB 90%, DKB 80%, BB-K8 44%であった。

3) *S. faecalis* や嫌気性菌のほとんどの菌株が、臨床的に得られるアミノ配糖体系抗生物質濃度の範囲では、耐性を示した。

4) Biophotometer による検討では、これらアミノ配糖体系抗生物質は、PC 系薬剤と異なって、2ないしは4 MIC においても、細菌の増殖が認められた。

5) 通常では、アミノ配糖体系抗生物質相互の交叉耐性が認められた。しかし、3株の TOB 耐性株では、GM 他に感性を示した。

文 献

1) 渡辺邦友, ほか: 嫌気性菌の薬剤感受性試験法に

ついて。第3回嫌気性菌感染症研究会講演記録: 36, 1973

2) 劉 自覚: 尿道常在菌に関する研究—特に無芽胞偏性嫌気性菌について。日泌尿会誌 65: 158, 1974

3) 毛 泉, ほか: 尿より分離される嫌気性菌(細菌学的検討)。第3回嫌気性菌感染症研究会講演記録: 86, 1973

4) 清原宏彦, ほか: 尿路における嫌気性菌 第一報 臨床的検討。西日泌尿 36: 295, 1974

5) UMEZAWA, H.; *et al.*: Production and isolation of new antibiotic, kanamycin. J. Antibiotics 10 A: 181, 1957

6) 河盛勇造, ほか: 3',4'-Dideoxykanamycin B に関する2, 3の実験および臨床経験。Chemotherapy 22: 840, 1974

7) 上田良弘, ほか: 新半合成アミノグリコシッド系抗生物質 BB-K8 (Amikacin) の基礎的臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 27: 354, 1974

8) 清水喜八郎: 第22回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム・Tobramycin, 1974

9) 清水保夫, ほか: 抗菌スペクトラムの面からみた Tobramycin の臨床的評価。Chemotherapy 23(3): 1282~1289, 1975

10) 磯貝和俊, ほか: 泌尿器科領域における 3',4'-Dideoxykanamycin B の臨床的検討。Chemotherapy 22: 927, 1974

11) 磯貝和俊, ほか: 新合成アミノ配糖体抗生物質 Amikacin (BB-K8) の基礎的ならびに臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 27: 328, 1974

12) 河盛勇造, ほか: Amikacin (BB-K8) に関する基礎的ならびに臨床的研究。Jap. J. Antibiotics 27: 348, 1974

13) 清水保夫, ほか: 菌交代症としての嫌気性菌。第4回嫌気性菌感染症研究会講演記録: 130, 1974

14) 馬場駿吉, ほか: アミノ配糖体抗生物質と耳鼻科嫌気性菌感染症。第4回嫌気性菌感染症研究会記録: 98, 1974

15) KLASTERSKY, J.; *et al.*: Comparative clinical study of tobramycin and gentamicin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 5: 133, 1974

16) JAFFE, G.; *et al.*: Clinical study of use of the new aminoglycoside tobramycin for therapy of infection due to gram-negative bacteria. Antimicrob. Agents & Chemoth. 5: 75, 1974

17) 河田幸道, ほか: 泌尿器科領域における Amoxycillin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 21:

1678, 1973

18) 野村恭博, ほか: Pivampicillin の臨床的・基礎的検討。Chemotherapy 22: 589, 1974

19) 坂 義人, ほか: 所謂大量療法について。I. 基礎的検討。第21回日本化学療法学会総会演題。1973

PRECLINICAL ASSESSMENT OF AMINOGLYCOSIDES:
TOBRAMYCIN, GENTAMICIN, DIBEKACIN,
AMIKACIN AND KANAMYCIN

YASUO SHIMIZU, IZUMI MOCHIZUKI, TATSUO DOI,
YUKIMICHI KAWADA, KAZUTOSHI ISOGAI and TSUNEO NISHIURA
Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

KUNITOMO WATANABE, TOSHIO MIWA, KEIU NINOMIYA,
KAZUE UENO and SHOICHIRO SUZUKI
Department of Bacteriology, Gifu University, School of Medicine

Five aminoglycosides (tobramycin, dibekacin, amikacin, gentamicin and kanamycin) have been compared *in vitro* antimicrobial activity and the results are summarized as follows.

1) The antimicrobial activity of tobramycin, dibekacin and gentamicin against aerobic gram-negative rods (207 strains) isolated from urinary tract infections were about equal and were greater than that of amikacin and kanamycin.

2) At 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of these drugs, which could be attained in patients treated with usual dosis, gentamicin inhibited 93 per cent of aerobic gram-negative rods (207 strains) and that of tobramycin was 90 per cent, dibekacin was 80 per cent and amikacin was 44 per cent.

3) Most strains of *S. faecalis* and anaerobes were resistant to the blood concentration of aminoglycosides which could be achieved in man.

4) By biophotometric assay, it was observed that aerobic gram-negative rods increased in the medium with high concentration (2 or 4 times MIC) of these aminoglycosides.

5) Usually, cross-resistance among aminoglycosides has been observed, but 3 strains resistant to tobramycin have been sensitive to gentamicin.