

臨床分離グラム陰性桿菌（緑膿菌，肺炎桿菌）に対する  
ABPC+MCIPC と DKB の併用効果について

佐々木昌子，今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

(昭和 52 年 5 月 12 日受付)

**緒言** ペニシリン系薬剤とアミノ配糖体系薬剤の間に協力作用があることはよく知られており，近年，グラム陰性桿菌を目的として，broad-spectrum PC あるいは Cephalosporin と Aminoglycoside の併用の試みが報告されている<sup>1-4)</sup>。著者等も，グラム陰性桿菌のうち緑膿菌，肺炎桿菌を目的として，SBPC, CEZ と GM, DKB との間の併用効果について報告してきた<sup>5)</sup>。

今回は，同じく broad-spectrum PC に属する，ABPC と MCIPC の 1:1 合剤 SBPC+MCIPC (Vicillin S, 明治) と DKB の臨床分離肺炎桿菌，緑膿菌に対する併用効果について検討したので報告する。

**実験方法**

臨床分離菌に対する ABPC+MCIPC と DKB の併用

GM : Gentamicin

DKB ; 3'4'-dideoxykanamycin B

ABPC : Aminobenzylpenicillin

MCIPC : Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin

SBPC : Sulbenicillin

CEZ : Cefazolin

CET : Cephalothin

**効果**：最小発育阻止濃度は，日本化学療法学会標準法にしたがい，おこなった。すなわち，Trypticase soy broth (BBL) で 1 夜前培養臨床分離菌を Heart infusion agar (Nissan) に画線塗抹し，37°C，1 夜培養後，コロニーの有無により判定した。薬剤は，DKB の各濃度について，ABPC+MCIPC の希釈系列が全て含まれるように組み合わせた。濃度は ABPC+MCIPC : 0.1~1600 µg/ml，DKB : 0.1~100 µg/ml の 2 倍希釈系列とした。併用効果の有無および程度は，併用効果指数<sup>6)</sup> (薬剤単独での最小発育阻止濃度以下で，両薬剤を組み合わせる発育阻止する濃度の組み合わせの数，Table 1) および MIC の変化で示した。

増殖曲線および殺菌効果におよぼす併用効果：臨床分離 *Klebsiella pneumoniae* No. 7 (患者分離株)，*Pseudomonas aeruginosa* No. 5 (患者分離株) の TSB で 1 夜培養菌を，Heart infusion broth (Difco) にて，3~4 時間培養後に，薬剤を添加し，37°C で，経時的に，0, 2, 4, 6, 20 時間の濁度 (OD, 660 nm) を観察した。20 時間培養菌の生菌数は Drigalski 改良寒天培地 (極東) 上に画線塗抹し，37°C，24 時間培養後のコロニーの

Table 1 Combined action of ABPC+MCIPC and DKB (3', 4'-dideoxykanamycin B) against *Pseud. aeruginosa* No. 5\*

|            | ABPC+MCIPC (µg/ml) |      |      |      |      |      |      |     |     |     |     |     |     |
|------------|--------------------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|            | 0                  | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25  | 50  | 100 | 200 | 400 | 800 |
| 0          | +++                | +++  | +++  | +++  | +++  | +++  | +++  | +++ | +++ | +++ | +++ | —   | —   |
| 0.1        | +++                | +++  | +++  | +++  | +++  | +++  | +++  | +++ | +++ | +++ | +++ | —   | —   |
| 0.19       | +++                | +++  | +++  | +++  | +++  | +++  | +++  | +++ | —** | —** | —** | —   | —   |
| DKB (g/ml) | 0.39               | +++  | +++  | +++  | +++  | +++  | —**  | —** | —** | —** | —** | —   | —   |
| 0.78       | +                  | +    | 5    | —**  | —**  | —**  | —**  | —** | —** | —** | —** | —   | —   |
| 1.56       | —                  | —    | —    | —    | —    | —    | —    | —   | —   | —   | —   | —   | —   |
| 3.12       | —                  | —    | —    | —    | —    | —    | —    | —   | —   | —   | —   | —   | —   |

On HIA (Nissan), overnight, at 37°C.

\* : A strain isolated from a patient, and is characterized by OF test (+), acylamidase test (+), arginine hydrolase (+), gluconate oxidation (+) and N<sub>2</sub> gas (+).

\*\* : Combined action index is 16.

The combined action indicates the number of agar plates where the bacterial growth are inhibited, which contain lower concentration of ABPC+MCIPC than the MIC of ABPC+MCIPC alone, in combination with lower concentration of DKB than the MIC of DKB alone.

有無で判定した。

DKB 併用時の PC 剤の殺菌効果：対数増殖期にある *Pseud. aeruginosa* No.5 に ABPC, MCIPC, ABPC+MCIPC (25~1600  $\mu\text{g/ml}$ ) と DKB (0.1~3.12  $\mu\text{g/ml}$ ) を添加し, 20 時間培養後の生菌数を測定した。

PC 剤の *Pseud. aeruginosa* No.5 による不活化：対数増殖期の *Pseud. aeruginosa* No.5 に薬剤を添加し, 37°C, 20 時間培養後, Millipore filter を通し, 無菌的にしてから, *Staph. aureus* 209 PJC による Cup 法で残存 PC 量を測定した。対照は, 培地に薬剤を添加し, 同じく, 37°C, 20 時間放置したものとした。

Table 2 Combined action index of ABPC+MCIPC and DKB, and MIC of each drug

| Strain No.                 | C. A. index of ABPC+MCIPC and DKB | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |
|----------------------------|-----------------------------------|--------------------------|------|
|                            |                                   | ABPC+MCIPC               | DKB  |
| <i>Kleb. pneumoniae</i> *  |                                   |                          |      |
| 1                          | 13                                | 50                       | 3.12 |
| 2                          | 2                                 | 100                      | 1.56 |
| 3                          | 0                                 | >1600                    | 12.5 |
| 4                          | 11                                | >1600                    | 3.12 |
| 5                          | 7                                 | 200                      | 3.12 |
| 6                          | 14                                | 100                      | 12.5 |
| 7                          | 7                                 | 50                       | 3.12 |
| 8                          | 6                                 | 100                      | 3.12 |
| 9                          | 16                                | 200                      | 6.25 |
| 10                         | 0                                 | 50                       | 3.12 |
| 11                         | 4                                 | 100                      | 1.56 |
| 12                         | 5                                 | 200                      | 1.56 |
| 13                         | 11                                | 100                      | 6.25 |
| 14                         | 12                                | 100                      | 3.12 |
| 15                         | 9                                 | 200                      | 12.5 |
| 16                         | 0                                 | 800                      | 3.12 |
| 17                         | 0                                 | 800                      | 12.5 |
|                            | 13/17(77%)**                      |                          |      |
| <i>Pseud. aeruginosa</i> * |                                   |                          |      |
| 1                          | 30                                | 800                      | 12.5 |
| 2                          | 11                                | 800                      | 1.56 |
| 3                          | 2                                 | 800                      | 1.56 |
| 4                          | 13                                | 800                      | 1.56 |
| 5                          | 16                                | 400                      | 1.56 |
| 6                          | 19                                | 400                      | 1.56 |
|                            | 6/6(100%)**                       |                          |      |

\* : Strains were isolated from patients.

\*\* : Number of strains against which a positive combined action was observed/number of strains tested.

## 結果

発育阻止濃度からみた併用効果：(Table 2, Fig. 1, 2) : 対象とした肺炎桿菌 17 株 (MIC ABPC+MCIPC: 50~>1600  $\mu\text{g/ml}$ , DKB: 1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) では 17 株中 13 株 (77%) で併用効果をもとめた (Table 2)。

MIC の変化を累積曲線からみると, ABPC+MCIPC, DKB 共に, 単独に比し, それぞれ併用により, 曲線が左へ傾き, MIC の低下を示している (Fig.1)。たとえば 50% 最小発育阻止濃度でみると, ABPC+MCIPC 単独で 94  $\mu\text{g/ml}$  が, DKB 1.56  $\mu\text{g/ml}$  併用で, 10.5  $\mu\text{g/ml}$  となる (Fig.1-a)。同じく, DKB の側から, 50% 最小発育阻止濃度をみると, DKB 単独では 2.5  $\mu\text{g/ml}$  であるが, ABPC+MCIPC: 50  $\mu\text{g/ml}$  併用で, 0.33  $\mu\text{g/ml}$  と低下する (Fig.1-b)。

緑膿菌 6 株 (MIC ABPC+MCIPC: 400, 800  $\mu\text{g/ml}$ , DKB: 1.56, 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) では 6 株中 6 株 (100%) に併用効果をもとめた (Table 2)。

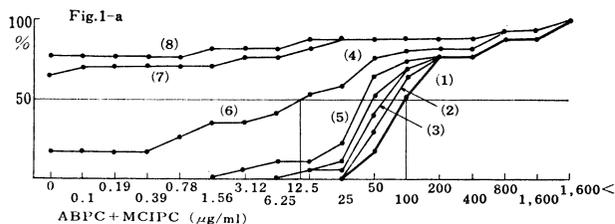
併用のさいの MIC の変化を累積曲線からみると, いずれも併用により曲線は左へ傾き, 併用効果があることを示している (Fig. 2)。たとえば, ABPC+MCIPC の 50% 最小発育阻止濃度は 480  $\mu\text{g/ml}$  である。しかし, DKB: 0.78  $\mu\text{g/ml}$  を併用すると, 1.1  $\mu\text{g/ml}$  と低下する (Fig. 2-a)。また DKB 単独での 100% 最小発育阻止濃度は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であるが, ABPC+MCIPC: 3.12  $\mu\text{g/ml}$  を併用した場合, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と低下する (Fig. 2-b)。

増殖曲線に対する影響および殺菌効果 (Fig. 3): *Kleb. pneumoniae* No.7 (MIC ABPC+MCIPC: 50  $\mu\text{g/ml}$ , DKB: 3.12  $\mu\text{g/ml}$ ) においては, 1 MIC の ABPC+MCIPC では増殖がおさえられているが, 20 時間後にも生菌数 (卍) となっている。DKB の 1 MIC 作用の場合は, 濁度にはあまり変化がみられないが, 菌量は著明に減少している。両薬剤を併用した場合はより少ない薬剤量 (ABPC+MCIPC: 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , DKB: 1.56  $\mu\text{g/ml}$ ) で, 早期から菌の増殖が抑えられ, 強い殺菌効果をもとめている。

*Pseud. aeruginosa* No.5 (MIC ABPC+MCIPC: 400  $\mu\text{g/ml}$ , DKB: 1.56  $\mu\text{g/ml}$ ) においては, 1 MIC の ABPC+MCIPC では発育阻止はおこらない。1 MIC の DKB では発育は抑制されるが, 殺菌にはいたらない。しかし, 両者の併用により, より少ない薬剤量 (ABPC+MCIPC: 100  $\mu\text{g/ml}$ , DKB: 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ) で, 著明な殺菌効果をもとめている。

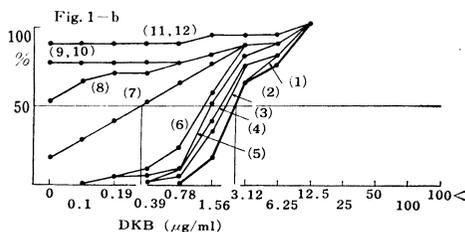
DKB 併用時の ABPC, MCIPC, ABPC+MCIPC の関係 (Table 3): ABPC と MCIPC のうち, どの薬剤が併用に関与するかをみる目的で, それぞれ ABPC, MCIPC, ABPC+MCIPC と DKB を併用し, *Pseud. aeruginosa* No.5 に対する殺菌濃度を比較した。ABPC と DKB 併用

Fig.1 Antimicrobial activity of ABPC+MCIPC and DKB against 17 strains of *Kleb. pneumoniae* isolated from patients



Antimicrobial activity of ABPC+MCIPC at the presence of DKB

- |                    |                      |                |
|--------------------|----------------------|----------------|
| (1) DKB : 0        | (5) DKB : 0.78 µg/ml | * : 10.5 µg/ml |
| (2) " : 0.1 µg/ml  | (6) " : 1.56 µg/ml   | ** : 94 µg/ml  |
| (3) " : 0.19 µg/ml | (7) " : 3.12 µg/ml   |                |
| (4) " : 0.39 µg/ml | (8) " : 6.25 µg/ml   |                |



Antibacterial activity of DKB in the presence of ABPC+MCIPC

- |                    |                           |                             |
|--------------------|---------------------------|-----------------------------|
| (1) ABPC+MCIPC : 0 | (6) ABPC+MCIPC : 25 µg/ml | (11) ABPC+MCIPC : 800 µg/ml |
| (2) " : 1.56 µg/ml | (7) " : 50 µg/ml          | (12) " : 1600 µg/ml         |
| (3) " : 3.12 µg/ml | (8) " : 100 µg/ml         | * : 0.33 µg/ml              |
| (4) " : 6.25 µg/ml | (9) " : 200 µg/ml         | ** : 2.5 µg/ml              |
| (5) " : 12.5 µg/ml | (10) " : 400 µg/ml        |                             |

のさいは、それぞれ、ABPC および DKB の最小殺菌濃度が、単独に比し低下し、併用効果がみとめられる。MCIPC と DKB の間には、DKB : 3.12 µg/ml において、一部、併用効果はみられるが、高濃度の MCIPC では再び菌の発育をみとめている。ABPC+MCIPC と DKB においては、ABPC と DKB でみられた併用効果より、いっそう強い併用効果がみとめられる。

DKB 併用時の PC 剤の不活化 (Fig. 4) : ABPC は *Pseud. aeruginosa* No. 5 により分解され、残存 PC 量の著しい減少をみとめる。しかし、DKB を併用すると残存 PC 量の低下は抑えられる。MCIPC においては、単独、DKB 併用いずれにおいても、ABPC 単独にみられたような不活化はみられない。ABPC+MCIPC と DKB 併用のさいも、同じく、ABPC の単独でみられたような残存活性の低下はみられない。

考 按

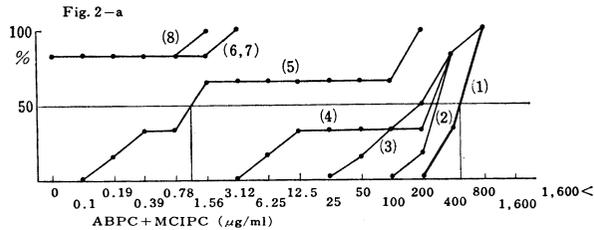
抗生物質の使用に併い、1960 年代後半から、グラム陰性桿菌感染症が増加している。こうしたグラム陰性菌感染症に対して、新しい抗生物質の開発、CBPC, SBPC, CET 等の副作用の少ない薬剤の大量使用とともに、併用療

法がおこなわれている<sup>1-4)</sup>。著者等は SBPC と Aminoglycoside の併用が、臨床分離緑膿菌に対し、CEZ と Aminoglycoside の併用が臨床分離肺炎桿菌に対して併用効果をもとめることをすでに報告した<sup>5)</sup>。

ABPC は 1960 年代から広く使用されており、抗菌力はグラム陽性菌を主とし、さらに、グラム陰性菌にも有効な広域合成 PC である。MCIPC は PCG 耐性菌を主とするグラム陽性菌に有効な抗生物質である。抗菌力の増加、抗菌スペクトラムの拡大を目的として、ABPC と MCIPC の合剤 ABPC+MCIPC (Viccillin S) は開発され、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌と広い範囲の抗菌スペクトラムを示している。今回は、DKB と ABPC+MCIPC との間の併用効果について検討した。

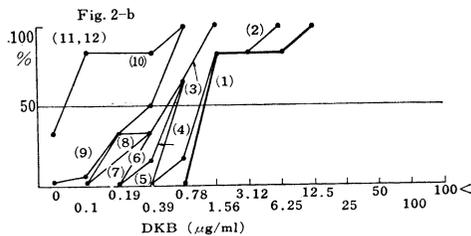
ABPC+MCIPC は通常、肺炎桿菌に対しては無効とされており、今回の成績でも、単独では MIC が 50~>1600 µg/ml、50% 最小発育阻止濃度が 94 µg/ml であるので、低毒性とはいえ、臨床的な効果はほとんど期待できない。しかし、DKB 1.56 µg/ml 併用のさいには、50% 最小発育阻止濃度が 10.5 µg/ml となり、臨床的にも、ある程度の効果を期待できる可能性がある。

Fig. 2 Antimicrobial activity of ABPC+MCIPC and DKB against 6 strains of *Pseud. aeruginosa* isolated from patients



Antimicrobial activity of ABPC+MCIPC in combination with DKB

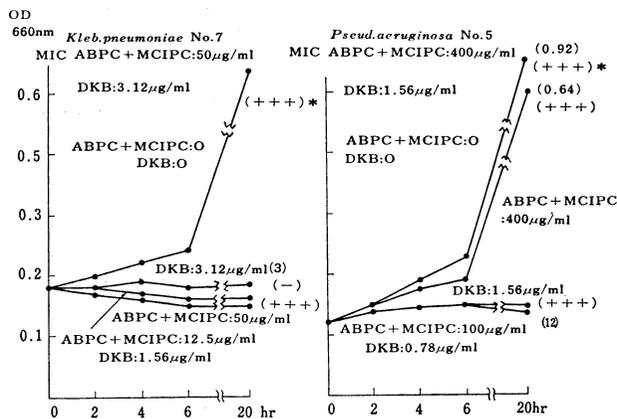
- |                    |                      |                |
|--------------------|----------------------|----------------|
| (1) DKB : 0        | (5) DKB : 0.78 μg/ml | * : 1.1 μg/ml  |
| (2) " : 0.1 μg/ml  | (6) " : 1.56 μg/ml   | ** : 480 μg/ml |
| (3) " : 0.19 μg/ml | (7) " : 3.12 μg/ml   |                |
| (4) " : 0.39 μg/ml | (8) " : 6.25 μg/ml   |                |



Antimicrobial activity of DKB in combination with ABPC+MCIPC

- |                    |                           |                             |
|--------------------|---------------------------|-----------------------------|
| (1) ABPC+MCIPC : 0 | (6) ABPC+MCIPC : 25 μg/ml | (11) ABPC+MCIPC : 800 μg/ml |
| (2) " : 1.56 μg/ml | (7) " : 50 μg/ml          | (12) " : 1600 μg/ml         |
| (3) " : 3.12 μg/ml | (8) " : 100 μg/ml         |                             |
| (4) " : 6.25 μg/ml | (9) " : 200 μg/ml         |                             |
| (5) " : 12.5 μg/ml | (10) " : 400 μg/ml        |                             |

Fig. 3 Effect of ABPC+MCIPC and DKB on growth curve of bacilli



Culture in HIB (Difco) was incubated at 37°C

\* : The number of viable cells of 20 hr-culture, determined by counting the colonies on BTB agar

また、ABPC+MCIPC は臨床分離緑膿菌に対しては、単独では MIC が 400, 800 μg/ml であり、全く抗緑膿菌作用は期待できない。しかし、著者の成績からは、とくに本菌に対する DKB と ABPC+MCIPC の併用効果は著明で、たとえば、DKB : 0.78 μg/ml を併用すると、50

% 最小発育阻止濃度で 1.1 μg/ml と著明な MIC 値の低下をみると、臨床効果も期待できる可能性がある。

*Kleb. pneumoniae* No. 7, *Pseud. aeruginosa* [No. 5] では ABPC+MCIPC と DKB を併用すると、単独に比し、菌の増殖が抑えられ、生菌数の著しい減少をみると

Table 3 Action of ABPC, MCIPC and ABPC+MCIPC respectively in combination with DKB against *Pseud. aeruginosa* No. 5

|                             |      | ABPC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |    |    |     |     |     |     |      |
|-----------------------------|------|---------------------------|----|----|-----|-----|-----|-----|------|
|                             |      | 0                         | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |
| DKB<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | 0    | +                         | +  | +  | +   | +   | +   | +   | +    |
|                             | 0.1  | +                         | +  | +  | +   | +   | +   | +   | +    |
|                             | 0.19 | +                         | +  | +  | +   | +   | +   | +   | +    |
|                             | 0.39 | +                         | +  | +  | +   | +   | +   | +   | +    |
|                             | 0.78 | +                         | +  | +  | +   | +   | +   | -   | -    |
|                             | 1.56 | +                         | +  | +  | +   | -   | -   | -   | -    |
|                             | 3.12 | +                         | -  | -  | -   | -   | -   | -   | -    |

|                             |      | MCIPC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |    |    |     |     |     |     |      |
|-----------------------------|------|----------------------------|----|----|-----|-----|-----|-----|------|
|                             |      | 0                          | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |
| DKB<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | 0    | +                          | +  | +  | +   | +   | +   | +   | +    |
|                             | 0.1  | +                          | +  | +  | +   | +   | +   | +   | +    |
|                             | 0.19 | +                          | +  | +  | +   | +   | +   | +   | +    |
|                             | 0.39 | +                          | +  | +  | +   | +   | +   | +   | +    |
|                             | 0.78 | +                          | +  | +  | +   | +   | +   | +   | +    |
|                             | 1.56 | +                          | +  | +  | +   | +   | +   | +   | +    |
|                             | 3.13 | +                          | -  | -  | -   | 4   | 2   | +   | +    |

|                             |      | ABPC+MCIPC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |    |    |     |     |     |     |      |
|-----------------------------|------|---------------------------------|----|----|-----|-----|-----|-----|------|
|                             |      | 0                               | 25 | 50 | 100 | 200 | 400 | 800 | 1600 |
| DKB<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | 0    | +                               | +  | +  | +   | +   | +   | +   | 1    |
|                             | 0.1  | +                               | +  | +  | +   | +   | +   | +   | 8    |
|                             | 0.19 | +                               | +  | +  | +   | +   | +   | +   | -    |
|                             | 0.39 | +                               | +  | +  | +   | +   | +   | +   | -    |
|                             | 0.78 | +                               | +  | +  | 12  | 12  | -   | -   | -    |
|                             | 1.56 | +                               | 4  | -  | -   | -   | -   | -   | -    |
|                             | 3.12 | +                               | -  | -  | -   | -   | -   | -   | -    |

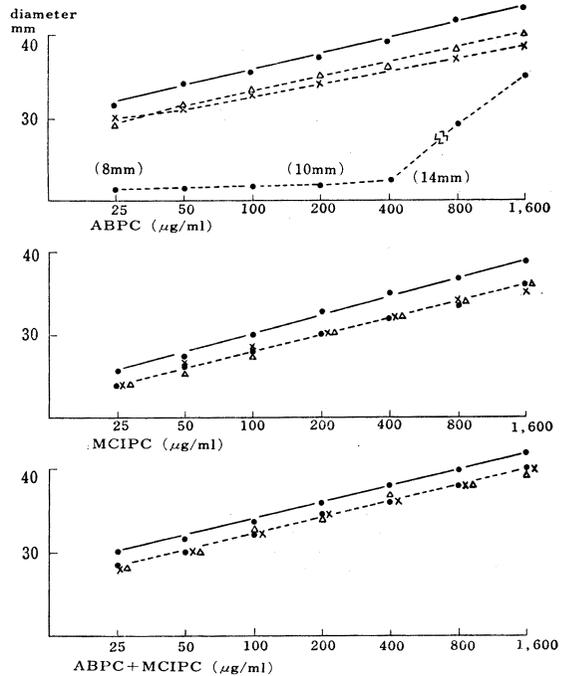
Number of viable cells of an overnight culture (in HIB, at 37°C) was determined by counting the colonies on BTB agar after incubation at 37°C, for 24 hr.

ている。すなわち、発育阻止濃度からみても併用効果だけでなく、殺菌作用の強化もみとめられる。

DKB 併用時のペニシリン剤間の関係をしらべてみると、ABPC と DKB の間に併用効果のみとめ、さらに、ABPC+MCIPC と DKB では、いっそう抗菌作用が強くなることを示している。

また、*Pseud. aeruginosa* No. 5 は ABPC を不活化し MCIPC および ABPC+MCIPC は不活化しない。DKB が加わると ABPC も不活化されなくなる。このことから、ABPC あるいは ABPC+MCIPC が DKB と併用効

Fig. 4 Inactivation of penicillins by *Pseud. aeruginosa* No. 5 in the presence of DKB



*Pseud. aeruginosa* No. 5 was incubated with PC and DKB, overnight, at 37°C, and the incubation mixture was freed from *Pseud. aeruginosa* No. 5 by Millipore Filter. A concentration of PC was determined by bioassay using *Staph. aureus* 209 P. A control culture without bacilli was incubated, overnight at 37°C

— : without *Pseud. aeruginosa* No. 5, - - - : with *Pseud. aeruginosa* No. 5, • : without DKB, × : with 0.78  $\mu\text{g/ml}$  of DKB, Δ : with 1.56  $\mu\text{g/ml}$  of DKB.

果を示すためには、ABPCの不活化抑制が、必要なのではないかと思われる。

まとめ

1) 臨床分離肺炎桿菌 17 株中 13 株に ABPC+MCIPC と DKB の併用効果のみとめた。また、本菌に対する ABPC+MCIPC および DKB の MIC 値 (ABPC+MCIPC : 50~>1600  $\mu\text{g/ml}$ , DKB : 1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) は、DKB および ABPC+MCIPC を併用することにより低下した。

臨床分離緑膿菌 6 株全てに ABPC+MCIPC および DKB の併用効果のみとめた。また本菌に対する ABPC+MCIPC および DKB の MIC 値 (ABPC+MCIPC : 400, 800  $\mu\text{g/ml}$ , DKB : 1.56, 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) は DKB および ABPC+MCIPC を併用することにより低下した。

2) ABPC+MCIPC と DKB の併用は、*Kleb. pneu-*

*moniae* No. 7, *Pseud. aeruginosa* No. 5 に対し, より少量の薬剤で, 菌の増殖抑制, 殺菌作用をみとめた。

3) ABPC, MCIPC, ABPC+MCIPC と DKB の組み合わせで, 最も *Pseud. aeruginosa* No. 5 に対する殺菌効果が大きかったのは, ABPC+MCIPC と DKB で, 次が ABPC と DKB の組み合わせであった。

4) *Pseud. aeruginosa* No. 5 により, ABPC は不活化されたが, DKB を併用した場合は, 不活化されにくかった。また, MCIPC, ABPC+MCIPC は, 単独, DKB 併用時ともに, 不活化されにくかった。

本論文の要旨は, 第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会 (昭和 51 年 11 月) において発表した。

#### 文 献

1) 中沢昭三, 大槻雅子, 西野武志, 中尾雅文: 緑膿菌に対する合成ペニシリンとアミノ配糖体抗生物質との併用に関する細菌学的研究。Chemotherapy 23 : 3201, 1975

2) 富岡一, 小林芳夫: グラム陰性菌に対する Sulbenicillin と Dibekacin の併用効果に関する研究。Jap. J. Antibiotics 29 : 597, 1976

3) 増田剛太, 富岡一: *Klebsiella* 感染症の化学療法に関する基礎的研究。Cephalosporin 系抗生物質と Gentamicin との併用について。Chemotherapy 24 : 451, 1976

4) 関根理, 薄田芳丸, 青木信樹, 若林伸人: Dibekacin と Penicillin 系薬剤の併用療法, とくに重症呼吸器感染症に対して。Chemotherapy 24 : 476, 1976

5) 佐々木昌子, 今野淳: 新鮮患者分離菌に対する Sulbenicillin と Aminoglycoside の併用効果について。日本臨床別冊, 20, 1976

6) NAGATOMO, H.; M. KAKIZAKI, & K. TUCHIYA: Combined action of sulbenicillin and gentamicin. Jap. J. Antibiotics 27 : 199~205, 1974

7) 藤田浩: Aminobenzylpenicillin と Methylchlorophenylisoxazolyl penicillin との併用効果に関する実験的研究。新薬と臨床 17 : 111, 1968

## COMBINED ACTION OF ABPC+MCIPC (VICCILLIN-S) AND 3', 4'-DIDEOXYKANAMYCIN B (DKB) AGAINST GRAM-NEGATIVE BACILLI

MASAKO SASAKI and KIYOSHI KONNO

The Research Institute for Tuberculosis and Cancer,  
Tohoku University, Sendai, Japan

The reports up to the present have mentioned the synergism between betalactam antibiotics and aminoglycosides. In this report, the action of ABPC+MCIPC (Viccillin-S, a broad spectrum antibiotic which is composed of an equal volume each of ABPC and MCIPC) in combination with DKB against gram-negative bacilli (*Kleb. pneumoniae* and *Pseud. aeruginosa*) from patients was investigated.

The inhibitory concentration of ABPC+MCIPC and DKB against bacteria was determined by the standard method of the Japan Society of Chemotherapy. The degree of the combined action was expressed in terms of the combined action index and cumulative curves of MIC. The growth curves of the bacilli were obtained by observation of the optical density at 660 nm of the bacterial suspension. The number of viable cells at 20hr-culture was determined by counting the colonies on BTB agar. The rate of inactivation of penicillin by *Pseud. aeruginosa* No. 5 was determined using *Staph. aureus* 209 P.

A positive combined action of ABPC+MCIPC and DKB was found against 13 of 17 strains of *Kleb. pneumoniae* isolated from patients, and the decrease in MIC-value of each drug in combination with the partner drug was observed.

Also, a positive combined action of ABPC+MCIPC and DKB was found against all the 6 strains of *Pseud. aeruginosa* isolated from patients, and the decrease in MIC-value of each drug in combination with the partner drug was observed.

The growth of *Kleb. pneumoniae* No. 7 (MIC of ABPC+MCIPC-400 $\mu$ g/ml, MIC of DKB-3.12  $\mu$ g/ml) and *Pseud. aeruginosa* No. 5 (MIC of ABPC+MCIPC-400 $\mu$ g/ml, MIC of DKB-1.56  $\mu$ g/ml) were inhibited and a stronger bacteriocidal action was observed when ABPC+MCIPC were used in conjunction with DKB.

It was found that there was a positive combined action of ABPC and DKB in bacteriocidal activity against *Pseud. aeruginosa* No. 5. Also, there was a stronger synergism in the combination of ABPC+MCIPC and DKB than in that of ABPC and DKB.

The *Pseud. aeruginosa* No. 5 inactivated ABPC, but did not inactivate either MCIPC or ABPC+MCIPC. No inactivation of the above three penicillin preparations by *Pseud. aeruginosa* No. 5 was observed in combination with DKB.