

アミノ配糖体系抗生物質の分類について

荒川宜親

アミノ配糖体の特徴と開発の概要

ストレプトマイシン (現在は、結核治療用)

フラジオマイシン、＜パロモマイシン＞ (外用、局所治療用)

カナマイシン (GPCおよび一部のGNRへの抗菌力向上)ベカナマイシン

(GNRへの抗菌力向上)トブラマイシン、ジベカシン

(GM耐性株への抗菌力向上)アミカシン、アルベカシン

ゲンタマイシン (腎毒性の低減化)シソマイシン、マイクロノマイシン、
ネチルマイシン

(GM耐性株への抗菌力向上)イセパマイシン

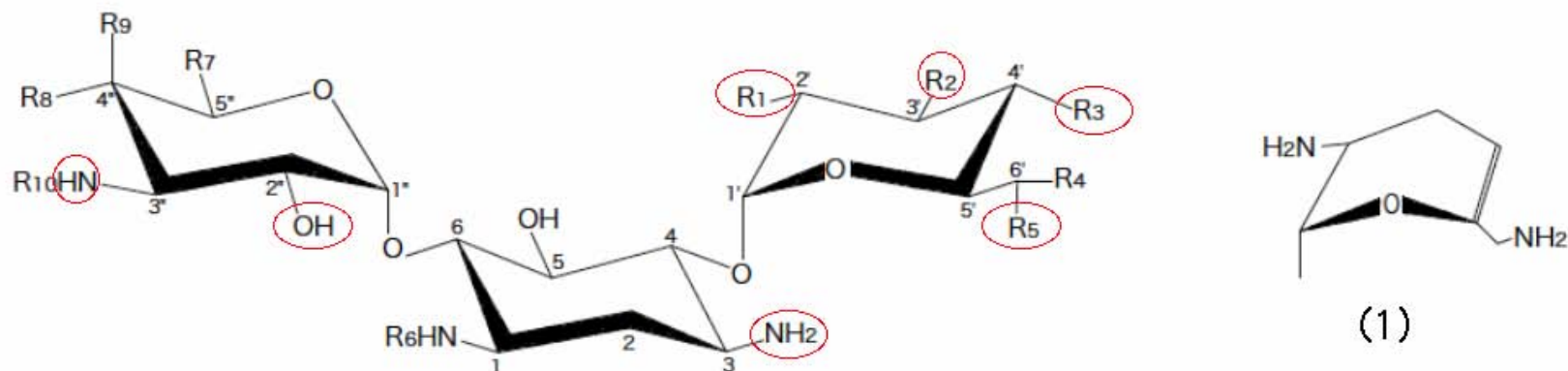
注: GPC, グラム陽性球菌; GNR, グラム陰性桿菌; GM, ゲンタマイシン

アミノ配糖体系抗生物質の使用状況

アミノ配糖体系抗生物質

	人用			動物用		農薬・魚
	注射用	内服用	外用	治療用	飼料添加用	
ストレプトマイシン	<input type="radio"/>			<input type="radio"/> ジヒドロ型も		<input type="radio"/> ジヒドロ型も
カナマイシン	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
ベカナマイシン	<input type="radio"/>					
フラジオマイシン			<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
<パロモマイシン>		クリプトスポリジウム		<input type="radio"/> クリプトスポリジウム		<input type="radio"/> 鱈等魚類
<リビドマイシン>						
リポスタマイシン	<input type="radio"/>					
ゲンタマイシン系	ゲンタマイシン	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
	シゾマイシン	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
	イセパマイシン	<input type="radio"/>				
	マイクロノマイシン	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
	ネチルマイシン	<input type="radio"/>				
アストロマイシン	<input type="radio"/>					
カナマイシン系	トブラマイシン	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
	ジベカシン	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
	アミカシン	<input type="radio"/>				
	アルベカシン	<input type="radio"/>				
スペクチノマイシン	<input type="radio"/> <淋菌症>			<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
デストマイシンA					<input type="radio"/>	
ハイグロマイシンB					<input type="radio"/> 指定取消済	
カスガマイシン						<input type="radio"/>

カナマイシン-ゲンタマイシングループに属す主なアミノ配糖体の基本構造と側鎖



	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10
--	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----

Kanamycin group

Kanamycin	OH	OH	OH	H	NH ₂	H	CH ₂ OH	OH	H	H
Dibekacin	NH ₂	H	H	H	NH ₂	H	CH ₂ OH	OH	H	H
Tobramycin	NH ₂	H	OH	H	NH ₂	H	CH ₂ OH	OH	H	H
Amikacin	OH	OH	OH	H	NH ₂	COR ₁	CH ₂ OH	OH	H	H
Arbekacin	NH ₂	H	H	H	NH ₂	COR ₁	CH ₂ OH	OH	H	H

Gentamicin group

Gentamicin C1*	NH ₂	H	H	CH ₃	NHCH ₃	H	H	CH ₃	OH	CH ₃
Isepamicin	OH	OH	OH	H	NH ₂	COR ₂	H	CH ₃	OH	CH ₃
Sisomicin				(1)		CR ₃	H	CH ₃	OH	CH ₃

R₁: CHO(CH₂)₂NH₂ R₂: CHOCH₂NH₂ R₃: CH₂CH₃ *臨床で用いられるゲンタマイシンは-C1, C2, C1aなどの混合物である
 (Mingeot-Leclercq MP, et al.: Aminoglycosides: activity and resistance. A AC 43. 727-737, 1999より引用)

主なAG修飾不活化酵素と 不活化されるAGの関係

耐性メカニズム	耐性が付与されるAGs	主な産生菌
アセチル転移酵素		
AAC(3)-I	GM, SISO	腸内細菌科, 緑膿菌, <i>Acinetobacter</i> 属
AAC(3)-II	GM, SISO, KM, TOB	腸内細菌科, 緑膿菌, <i>Acinetobacter</i> 属
AAC(3)-III	GM, SISO, KM, TOB, DKB	緑膿菌
AAC(3)-IV	GM, SISO, KM, TOB, DKB	腸内細菌科
AAC(2')	GM, TOB, DKB	<i>Proteus</i> 属, <i>Providencia</i> 属
AAC(6')-I	SISO, TOB, DKB, AMK	腸内細菌科, 緑膿菌, <i>Acinetobacter</i> 属
AAC(6')-II	GM, SISO, KM, TOB, DKB	緑膿菌
アデニル転移酵素		
AAD/ANT(8)	SM	<i>Staphylococcus</i> 属, <i>Enterococcus</i> 属
AAD/ANT(4')-I	ISP, TOB, DKB, AMK	黄色ブドウ球菌
AAD/ANT(4')-II	ISP, TOB, AMK	腸内細菌科, 緑膿菌
AAD/ANT(2'')	GM, SISO, KM, TOB, DKB	腸内細菌科
AAD/ANT(3'')	SM	腸内細菌科
リン酸転移酵素		
APH(3')-I	GM, KM	腸内細菌科, 緑膿菌, <i>Acinetobacter</i> 属
APH(3')-II	GM, KM, AMK	腸内細菌科, 緑膿菌
APH(3')-III	ISP, KM, AMK	<i>Staphylococcus</i> 属, <i>Enterococcus</i> 属, 緑膿菌, <i>Campylobacter</i> 属
APH(3')-VI	GM, ISP, KM	腸内細菌科, 緑膿菌, <i>Acinetobacter</i> 属
APH(3')-VII	KM, AMK	<i>Campylobacter</i> 属

GM; ゲンタマイシン, SISO; シソマイシン, ISP; イセパマイシン, KM; カナマイシン, TOB; トブラマイシン, DKB; ジベカシン, AMK; アミカシン, SM; ストレプトマイシン, AAC; アセチル化酵素, AAD/ANT; アデニル基/ヌクレオチジル基転移酵素, APH; リン酸化酵素, 赤字は動物の治療薬としても用いられているAGs

綠膿菌

TABLE 1. Summary of recent studies documenting the incidence of aminoglycoside resistance in clinical isolates of *P. aeruginosa*

Location, study ^a	Year(s)	% of isolates resistant to ^b :			Reference
		AMI	GEN	TOB	
Europe (all), SENTRY	1997-1998	5.1	18.3	17.8	139
North America (urinary), SENTRY	1998	6.7	13.3	8.8	95
Asia-Pacific (all), SENTRY	1997-1999	4.2		10.1	40
Canada (all), SENTRY	1997-1999	2.2		5.8	40
Europe (all), SENTRY	1997-1999	21.1		31.6	40
Latin America (all), SENTRY	1997-1999	30.5		35.8	40
United States (all), SENTRY	1997-1999	3.4		7.8	40
Asia-West Pacific (urinary), SENTRY	1998-1999	8.5	24.5	17.9	158
United Kingdom (all)	1999	5.6 (36) ^c	11.1 (43) ^c		57
Belgium and Luxembourg (nosocomial)	1999	10.5	23.5	19.5	161
Asia-Pacific (all), SENTRY	1997-2000	4.8	15.8	10.4	66
Europe (all), SENTRY	1997-2000	13.7	28.3	24.2	66
Latin America (all), SENTRY	1997-2000	26.8	38.2	34.5	66
North America (all), SENTRY	1997-2000	4.6	15.8	7.8	66
Europe (ICU), MYSTIC	1997-2000		38.9		44
Europe (blood), MYSTIC	1997-2001		26.8		160
Iran (burn)	1998-1999	53.3	90.7		36
United States (nosocomial)	1998-2001	4.7/3.7 ^d	14.7/16.7 ^d		67
Europe (urinary), ESGNI ^e	2000	19.4 (4) ^f	46 (23.8) ^f	35.3 (14.3) ^f	12
Latin America (urinary), SENTRY	2000	51.5	57.6	54.5	41
Latin America (skin and soft tissue), SENTRY	2000	36.2	46.6	43.1	134
Latin America (blood), SENTRY	2000	26.7			133
North America (skin and soft tissue), SENTRY	2000	2	10.5	6.6	122
North America (respiratory), SENTRY	2000	6.3	19.2	9.8	59
France (blood)	2000		27		26
United Kingdom (CF patients)	2000		47	10.1	115
Taiwan (all), TSAR	2000	10	30	25	83
North America and Europe (blood)	2000-2001	19/5.1/15.1/2.7/9.6/7.6 ^g	48.4/20.1/33.9/24.7/21.4/21.3 ^g		167
Latin America (all), SENTRY	2001	34.6	50.4		4
United States (all), MYSTIC	2001		17.8	9.1	124
United States and Europe (skin and soft tissue), TSN	2001	3.6/7.4/1.7/20.4/0.6 ^h	15.5/29.3/8.7/44.9/20.8 ^h		65
United States (blood) TSN—USA	2002		22.8		69
North America (all), MYSTIC	2002		8.4	6.9	108

^a The geographical region included in the indicated studies and the sites of infection of the isolates examined (in parentheses) are highlighted. MYSTIC, Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection; SENTRY, SENTRY Antimicrobial Surveillance Program; TSAR, Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance; ESGNI, European Study Group on Nosocomial Infections; TSN, The Surveillance Network.

^b Resistance rates were taken directly from the indicated studies or were calculated accordingly when the studies indicated rates of susceptibility. AMI, amikacin; GEN, gentamicin; TOB, tobramycin.

^c Rates in parentheses are for isolates from CF patients only.

^d Rates are for non-ICU isolates/ICU isolates.

^e The data shown are for a 1-day study.

^f Rates in parentheses are for isolates from European Union countries only.

^g Rates are for France/Germany/Italy/Spain/Canada/the United States.

^h Rates are for the United States/France/Germany/Italy/Spain.

Poole K.

resistance in *Pseudomonas aeruginosa*.

Antimicrob Agents Chemother. 2005 Feb;49(2):479-87. Review

TABLE 2. Mechanisms of aminoglycoside resistance in clinical isolates of *P. aeruginosa*^a

Aminoglycoside resistance mechanism	Resistance to ^b :	Incidence (%) ^c	
		Miller et al. (98) ^d	Miller et al. (99)
AAC(6')-I	T, N, A	1.1–18.8 (6.2)	1.25
AAC(6')-II	G, T, N	2.1–70.3 (32.5)	18.39
AAC(3)-I	G	0.6–31.9 (8.3)	2.05
AAC(3)-II	G, T, N	1.1–55.3 (4.5) ^e	2.20
AAC(3)-III	G, T	0.1–7.1 (3.2)	0.10
AAC(3)-VI	G, T, N	0.2–6.3 (2.6)	0.15
AAC(3)-?	G, N	0.7–11.7 (4.5)	0.60
ANT(2'')-I	G, T	1.7–45.2 (16.9)	11.87
ANT(4')-II	T, A, I		0.05
APH(3')-VI	A, I		0.20
Impermeability	G, T, N, A, I	4.3–23.7 (14.0)	26.15

^a Mechanisms of aminoglycoside resistance in clinical strains and their incidence in the indicated studies are shown. The most prevalent mechanisms are indicated in boldface type.

^b Only the major antipseudomonal aminoglycosides are indicated. T, tobramycin; N, netilmicin; A, amikacin; G, gentamicin; I, isepamicin.

^c The incidence of the indicated resistance mechanisms in aminoglycoside-resistant clinical strains of *P. aeruginosa* when they occur singly. The data do not include instances in which the indicated mechanisms occur in combination with other aminoglycoside resistance mechanisms.

^d The indicated publication summarizes data from several studies, and the numbers presented reflect the range of incidences for each mechanism seen in these individual studies. The numbers in parentheses are the averages for all the studies.

^e The average incidence reported excludes the 55.3% incidence reported for a single small study in Chile.

Poole K.
resistance in *Pseudomonas aeruginosa*.
Antimicrob Agents Chemother. 2005 Feb;49(2):479-87.
Review

腸球菌

Table 1. Susceptibility profiles of genes that mediate resistance to aminoglycoside synergism in enterococci.

Resistance gene	Aminoglycoside							
	Gentamicin	Tobramycin	Amikacin	Kanamycin	Netilmicin	Dibekacin	Streptomycin	Arbekacin
<i>aac(6')-Ie-aph(2'')-Ia</i>	R	R	R	R	R	R	S	S ^a
<i>aph(2'')-Ib</i>	R	R	S	R	R	R	S	S
<i>aph(2'')-Ic</i>	R	R	S	R	S	S	S	S
<i>aph(2'')-Id</i>	R	R	S	R	R	R	S	S
<i>aph(3')-IIIa</i>	S	S	R	R	S	S	S	S
<i>aac(6')-II</i>	S	R	S	R	R	NT	S	NT
<i>ant(3'')-Ia</i>	S	S	S	S	S	S	R	S
<i>ant(4')-Ia</i>	S	R	R	R	S	NT	S	S
<i>ant(6')-Ia</i>	S	S	S	S	S	S	R	S

NOTE. NT, not tested; R, resistant to synergism; S, susceptible to synergism.

^a Forty percent of isolates tested susceptible to synergism.

黄色ブ菌

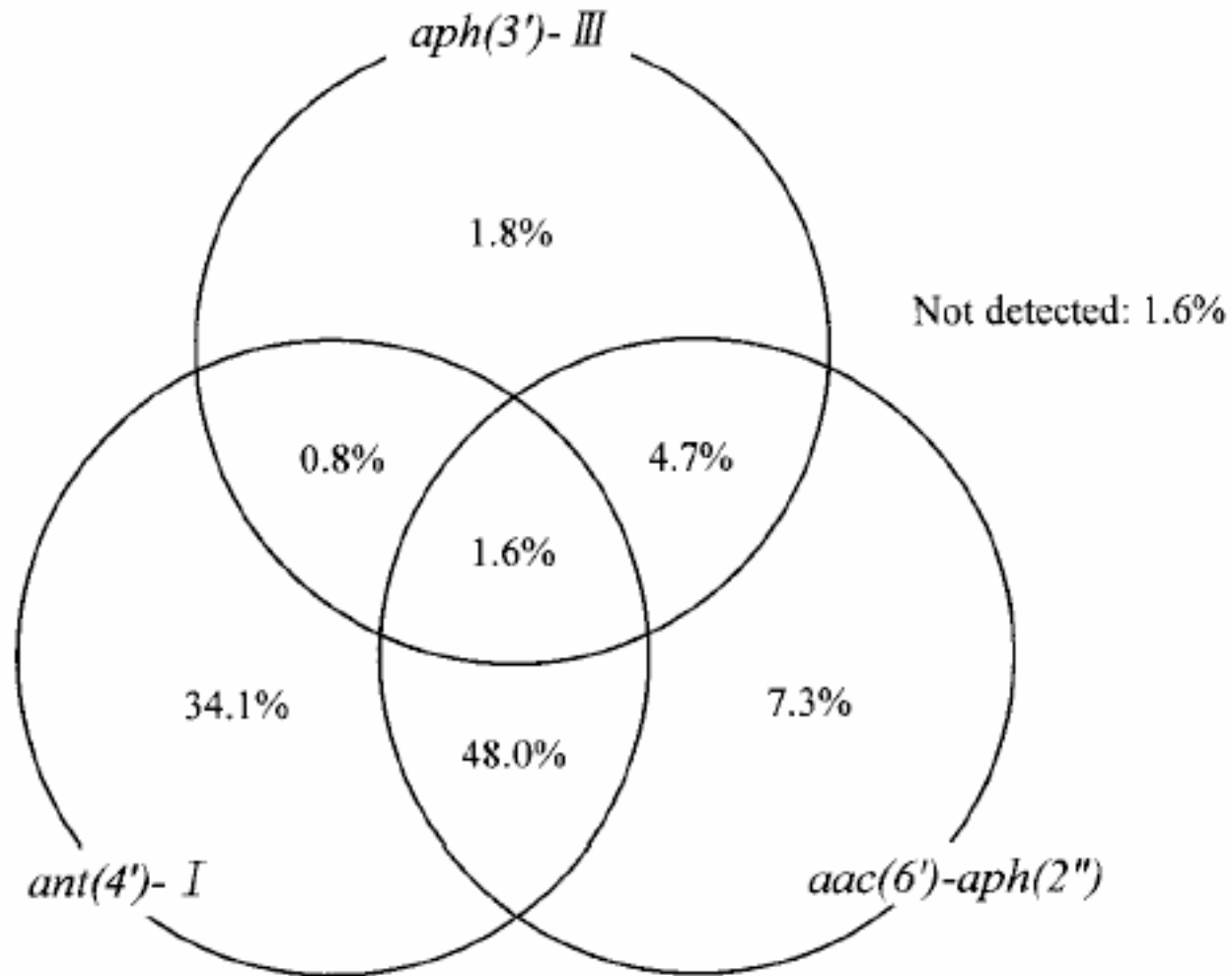


FIG. 2. Distribution of genes encoding AME as determined by PCR detection in 381 isolates of MRSA.

Ida T, Okamoto R, Shimauchi C, Okubo T, Kuga A, Inoue M.

Identification of aminoglycoside-modifying enzymes by susceptibility testing: epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan.

J Clin Microbiol. 2001 Sep;39(9):3115-21.

黄色ブ菌

TABLE 1. PCR detection of genes encoding AME and MIC distributions in clinical MRSA isolates

Detection by PCR			Total no. of strains	antibiotic	No. of strains for which the MIC ($\mu\text{g/ml}$) is:														
<i>aac(6')</i> - <i>aph(2'')</i>	<i>ant(4')</i> - <i>I</i>	<i>aph(3')</i> - <i>III</i>			0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1,024	>1,024	
+	+	+	6	Gentamicin								1		2	3				
				Tobramycin										2	1	3			
				Lividomycin															6
+	+	-	183	Gentamicin					4	3	2	45	86	16	14	8	5		
				Tobramycin										7	28	92	44	12	
				Lividomycin						7	92	77	6	1					
+	-	+	18	Gentamicin						1	2	3	5	4	2		1		
				Tobramycin					1	2	4	5	5			1			
				Lividomycin															18
+	-	-	28	Gentamicin					5	6	1	6	5	2	2		1		
				Tobramycin					5	6	1	8	5	1	2				
				Lividomycin				5	22	1									
-	+	+	3	Gentamicin															
				Tobramycin		3													
				Lividomycin												3			
-	+	-	130	Gentamicin	6	104	20												
				Tobramycin											7	54	63	6	
				Lividomycin						4	74	49	3						
-	-	+	7	Gentamicin			6	1											
				Tobramycin			6	1											
				Lividomycin															7
-	-	-	6	Gentamicin			5	1											
				Tobramycin			5	1											
				Lividomycin						3	3								

Ida T, Okamoto R, Shimauchi C, Okubo T, Kuga A, Inoue M.

Identification of aminoglycoside-modifying enzymes by susceptibility testing: epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan.

J Clin Microbiol. 2001 Sep;39(9):3115-21.

アミノ配糖体系抗生物質

案	理由、特徴	WG	FDA	豪州	Canada
II	抗結核薬として認可	II	H	L	III
III		III	H		II
III		III			
III	外用薬	III	H	L	III
III		III			
II	抗菌力はGMと同等	II	H	M	II
II		III			
II		III			
II		III			
II		II	H	H	II
III	緑膿菌に対する効菌力は弱い	III			
II	抗菌力はGMと同等	II	H	M	II
II		III			
II		II	H	H	II
I		II			
III	適応症は淋菌感染症	III	H	M	III
	デストマイシンA ハイグロマイシンB<指定取消済>				
	カスガマイシン				

I, きわめて高度に重要; II, 高度に重要; III, 重要

ゲン
タ
マイ
シン
系

カナ
マイ
シン
系



アミノ配糖体修飾不活化酵素と特徴

全ての系列のアミノ配糖体を同時に修飾不活化する酵素は存在しない。

最近の臨床分離菌は、一般的に、複数のアミノ配糖体修飾不活化酵素の遺伝子を伝達性plasmid上に保有して、幅広い種類のアミノ配糖体に耐性を獲得している傾向が見られる。

アストロマイシンは、GM, ジベカシン、アミカシンと交叉耐性が無い。

カナマイシン系、ゲンタマイシン系は、菌種によって抗菌力に若干の差はあるが、ほぼ同等とみなしうる。

アルベカシンは、カナマイシン系に属するが、2''と6'の2箇所とも修飾されないと失活しない。
(2''はリン酸化あるいは、アデニル化；6'は、アセチル化)

家畜の飼料に添加が認められているデストマイシンAは、ハイグロマイシンBを修飾不活化するhygromycin B phosphotransferase (HPH) により不活化される。

参考2

Km系、Gm系の双方のアミノ配糖体に高度耐性を付与する16S rRNA メチラーゼの出現
(ヒトおよび家畜の双方から分離されている。)

Galimand M, Sabtcheva S, Courvalin P, Lambert T.

Worldwide disseminated *armA* aminoglycoside resistance methylase gene is borne by composite transposon Tn1548.
Antimicrob Agents Chemother. 2005, 49(7):2949-53. (下痢の豚より分離)

Yamane K, Wachino J, Doi Y, Kurokawa H, Arakawa Y.

Global spread of multiple aminoglycoside resistance genes.
Emerg Infect Dis. 2005, 11(6):951-3.

Yan JJ, Wu JJ, Ko WC, Tsai SH, Chuang CL, Wu HM, Lu YJ, Li JD.

Plasmid-mediated 16S rRNA methylases conferring high-level aminoglycoside resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from two Taiwanese hospitals.
J Antimicrob Chemother. 2004, 54(6):1007-12.

Yamane K, Doi Y, Yokoyama K, Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Kato H, Arakawa Y.

Genetic environments of the *rmtA* gene in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates.
Antimicrob Agents Chemother. 2004, 48(6):2069-74.

Doi Y, Yokoyama K, Yamane K, Wachino J, Shibata N, Yagi T, Shibayama K, Kato H, Arakawa Y.

Plasmid-mediated 16S rRNA methylase in *Serratia marcescens* conferring high-level resistance to aminoglycosides.
Antimicrob Agents Chemother. 2004, 48(2):491-6.

Galimand M, Courvalin P, Lambert T.

Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in Enterobacteriaceae due to 16S rRNA methylation.
Antimicrob Agents Chemother. 2003, 47(8):2565-71.

Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Yagi T, Kato H, Arakawa Y.

Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*.
Lancet. 2003, 362(9399):1888-93. (ヒト臨床材料より分離)

参考3

アミノ配糖体の臨床的重要性を考える上で参考となる項目

1. 耐性株の出現状況

ヒト

動物

2. 抗菌活性、スペクトル、代替抗菌薬の有無

AGsの範囲で

AGs以外で

3. 耐性の分子機序

AGsの修飾不活化(アセチル化、リン酸化、アデニル化)

菌側の変化(16S rRNAの変異、16S rRNAのメチル化)

4. 耐性遺伝子の拡散性

伝達性plasmidによる媒介

染色体性