

# Streptomycin 耐性結核菌に対する 抗結核剤併用効果に関する研究

## 第1報 Streptomycin 耐性を異にする結 核菌株についての試験管内実験

広島大学医学部細菌学教室 (主任 占部教授)

岡 田 泰 二

(昭和 28 年 8 月 31 日受付)

### 緒 言

結核の化学療法は Streptomycin(SM), p-Aminosalicylic acid (PAS), p-Acetoaminobenzaldehyde-thiosemicarbazone (TB1) 更に Isonicotinic acid hydrazide (INAH) の発見によつて長足の進歩を見るに至つた。

然し之等薬剤それぞれの効力の限界と、それらに対する耐性菌の発現とは正に又しても引き起された結核化学療法における新難題というべく、これらに対する対策も既に種々研究吟味されつつはあるが、中でも既に SM 抵抗性を獲得した結核菌に対する対策乃至療法はいまだに今後の問題として残されているといつてよからう。

Smith & Mc Closky<sup>1)</sup> が実験結核に対しての Promin と SM との併用効果を認めて以来、薬剤効力の増強と耐性菌の発現防止乃至遅延の目的で、更には耐性菌に対する療法の目的にさえ抗結核剤の併用が試みられるようになり、既に SM と PAS との併用に関しては Yegian & Vanderlinde<sup>2)</sup>, Venesland, Ebert & Bloch<sup>3)</sup>, 日置<sup>4)</sup>, Graessle & Pietroywski<sup>5)</sup>, 占部<sup>6)</sup>, 水野<sup>7)</sup> 及び海老名<sup>8)</sup> 等は管内実験で、又 Bloch, Venesland, Ebert & Gomori<sup>9)</sup> 及び柳沢等<sup>10)</sup> は実験結核症でその有効性を確認しており、SM と Vitamin K<sub>3</sub>(VK<sub>3</sub>) との併用効果については占部・弓削<sup>11)</sup>, 弓削<sup>12)</sup>, 占部<sup>13)</sup> 及び猪野<sup>14)</sup> が管内実験並びに動物実験によつて認めており、SM と TB1 との併用効果は Spain<sup>15)</sup> その他により実験結核において、又 SM と Cepharanthin (Cp) とのそれは占部<sup>6)</sup>, 水野<sup>7)</sup> 及び水野<sup>16)</sup> により管内並びに動物実験においてそれぞれ立証され、更に SM と INAH との併用が効果的であることは Hlausk<sup>17)</sup>, 松島ら<sup>18)</sup> その他の管内実験で明らかにされた。他方 Willston & Youmans<sup>19)</sup> のように SM と PAS との併用を、又 Colestos<sup>20)</sup> のように SM と INAH との併用を共に効果なしとする向もないではないが少なくとも SM と PAS とに関しては臨床的に Riggins & Hinshaw<sup>21)</sup>, Tucker<sup>22)</sup>, Tempel ら<sup>23)</sup>, Lewi ら<sup>24)</sup>, Medical Research Council Investigation<sup>25)</sup>, Dunner ら<sup>26)</sup> その他により報告され一般にその効果が認められている。しかし上述の実験報告は主として SM 感性菌についてであり、作用の増強、耐性の防止並びに

遅延の目的であつたようである。ところが教室の水野<sup>7)</sup> は SM と PAS, TB1, VK<sub>3</sub> 並びに Cp との各併用効果を SM 耐性菌に就いても追及し、併用療法の有効なることを認めえた。

Hlausk<sup>17)</sup> も管内実験において H<sub>37</sub> RvR (>1,000γ/cc) に対する SM と INAH との顕著な協力作用を立証している。しかしこれらの報告はいずれも SM に対する耐性を種々異にする結核菌株についての系統的一連の抗結核剤併用実験の成績ではないようである。ここにおいて私は SM に対する耐性が比較的強度である人型結核菌株の他にこれと原株を同じくしてしかも SM 耐性が中等並びに比較的軽微な 2 菌株をも供試して SM と TB1, PAS, VK<sub>3</sub>, Cp 及び INAH との間の試験管内併用効果について系統的に追究することを試みたので以下報告する。

### 第1章 実験方法

I 供試薬剤：(1) Dihydro Streptomycin Sulfate (以下 DSM) — 三共製薬製 Lot. No. YD33, (2) p-Aminosalicylic acid (PAS) — 武田薬品工業製 Lot. No. 015 VM. 2998T, (3) P-Acetoaminobenzaldehyde thiosemicarbazone (TB1) — 武田薬品工業製 Lot. No. 25 MM. 3169, (4) Vitamin K<sub>3</sub> (VK<sub>3</sub>) — 武田薬品工業製の Kativ (1cc 中 VK<sub>3</sub> 5mg 含有), (5) Cepharanthin (Cp) — 化研生薬製注射液 (1cc 中 10mg 含有), (6) Isonicotinic acid hydrazide (INAH) — 日本感光色素研究所製

II 供試菌株並びに菌液：人型結核菌 Frankfurt 株の SM 耐性 10γ/cc (人 FR10γ) 株, 同 250γ/cc (人 FR 250γ) 株及び同 >1,000γ/cc (人 FR >1,000γ) 株の 3 株を供試しこれらを 3 週間岡・片倉培地に培養しそれぞれ法に従つて 1mg/cc の生塩水均等浮游液として移植に用いた。

III 供試培地：10%牛血清加 Kirchner 培液 (pH 6.8)

IV 実験要領：各種抗結核剤を単独或いは 2 剤ずつ組合せの状態それぞれ通減的所要濃度に含む Kirchner 培液 3cc に前記供試菌液の 1 滴 (1/4 針) ずつを移植し管口を蠟封後 37°C に 8 週間培養しその間毎週移植菌の

発育状況乃至程度を対照たる薬剤非添加 Kirchner 培液におけるそれと対比観察し、実験終了時には弓削<sup>12)</sup>、水野<sup>7)</sup>の行ったように菌発育臨界濃度前後の管底より毛細ピペットで釣菌し染色標本によつてその形態並びに被染性を検査すると同時にその管底液の一部を薬剤非添加 Kirchner 培液へ還元培養して菌の生死を確かめることによつて薬剤の作用が殺菌的か静菌的かをも検討した。なお TB1 の溶剤としては水野<sup>7)</sup>に倣つて温アセトンを用いた。

## 第2章 予備実験とその成績

I 供試各 SM 耐性菌株に対する SM と DSM との力価に就いての比較

供試 SM 耐性菌株 (3 株) に対する SM (Pfizer 製 Lot. No. PKD 521019) と DSM との抗菌価はいずれも全く差がなかつた (表略)。

II 供試菌に対する各供試剤の抗菌価と影響 (表 1, 2 参照)

a) 抗菌作用について: 供試菌に対する DSM, PAS, TB1, Cp, VK<sub>3</sub> 及び INAH の各単独の最小発育阻止濃度 (MIC) を上記「実験要領」に従い検討した結果、表 1 に一括したような成績を得た。

表 1 各種抗結核剤単独の SM 耐性人型 F 株に対する最小発育完全阻止濃度 (MIC)

菌株 薬種	SM 10Y 耐性菌	SM 250Y 耐性菌	SM >1,000Y 耐性 菌
VK <sub>3</sub>	$1.6 \times 10^{-4}$	$1.6 \times 10^{-4}$	$1.6 \times 10^{-4}$
CP	$8 \times 10^{-3}$	$8 \times 10^{-3}$	$1.6 \times 10^{-4}$
TB1	$10^{-4}$	$2 \times 10^{-4}$	$2 \times 10^{-4}$
INAH	$3.2 \times 10^{-6}$	$3.2 \times 10^{-6}$	$3.2 \times 10^{-6}$
PAS	$4 \times 10^{-5}$	$8 \times 10^{-5}$	$8 \times 10^{-5}$

すなわち、表 1 で分るように VK<sub>3</sub> 及び INAH の MIC は菌株の SM 耐性度の強弱に関係なく同じであつたが、Cp, TB1 及び PAS のそれは SM 耐性度の強い菌株の方がその弱いものに比し多少とも小さいような傾向が見られた。

b) 生物学的性状に及ぼす影響 (表 2 参照): DSM, PAS, TB1, Cp, VK<sub>3</sub> 及び INAH が各別に表 2 に示すような種々の濃度に含まれる Kirchner 培液に供試 SM 耐性 3 菌株を上記「実験要領」に従つて移植培養しその発育状況、37°C 培養 8 週直後の還元培養成績並びに形態学的所見として各 50 コの菌体における菌長、顆粒数及び抗煮沸性の各平均値を薬剤非添加対照培液におけるそれと共に求めそれらの成績を一括すれば表 2 のようである。

表 2 に見られるように 37°C 8 週間にわたり薬剤を作用させると各薬剤ともそれぞれの MIC においてはすでに殺菌的に働いたことが還元培養によつて判つた。

次に菌長及び顆粒の推移では DSM, PAS, INAH の MIC 附近では 3 菌株とも菌長は延長し、且つ顆粒数も増加していたが、Cp, VK<sub>3</sub>, TB1 ではむしろその逆の傾向を示した。なお抗煮沸性はいずれの薬剤においてもその濃度の増すにしたがつて減弱化するのが認められた。

## 第3章 本実験成績

I SM 弱 (10Y) 耐性人型 F 株に対する DSM と VK<sub>3</sub>, CP, TB1, INAH 及び PAS との併用効果 (表 3 参照)

この成績は表 3a~e にまとめて示した。これについて略述すれば以下のようである。

a) DSM と VK<sub>3</sub> との併用効果: VK<sub>3</sub> 及び DSM 各単独の SM 10Y 耐性人 F 株に対する MIC は表 2, 表 3 によつてもわかるようにそれぞれ  $1.6 \times 10^{-4}$  及び  $5 \times 10^{-4}$  乃至  $6.4 \times 10^{-4}$  であるが、VK<sub>3</sub> と DSM とを併用した場合には表 3 に見られるようにそれらの各 MIC は DSM から見れば  $5.12 \times 10^{-5}$ , VK<sub>3</sub> から見れば  $3.2 \times 10^{-4}$  となり、従つてそれぞれ単独の場合に比して DSM は 8 倍にまた VK<sub>3</sub> は 2 倍に増強されたことになつた。尤も DSM の濃度  $1.28 \times 10^{-5} \sim 2.56 \times 10^{-5}$  に対して VK<sub>3</sub> の濃度  $6.4 \times 10^{-4} \sim 1.28 \times 10^{-5}$  との間にも僅微ながら協力作用が認められはしたが発育完全阻止域のみを協力域と敢えて考えこの程度のものはとりあげないことにした。以下すべてこれに倣つて成績を判定したことをここに断つておく。

b) DSM と CP との併用効果: a) の場合と同様にして表 3 の成績を読むと、DSM 単独及び CP 単独 (表 1 参照) の際に比して DSM は >16 倍に又 CP は 4 倍にそれぞれの抗菌力が増強されたことになる。

c) DSM と TB1 との併用効果: 上と同様にして成績を読むことにより各単独の場合に比して DSM では 8 倍に又 TB1 では 16 倍にそれぞれ増強されたことが分つた。

d) DSM と INAH との併用効果: 各単独の場合に比して DSM は 8 倍に又 INAH は 2 倍にそれぞれの抗菌力が増強された。

e) DSM と PAS との併用効果: 両剤を併用することにより DSM は 4 倍に又 PAS も 4 倍にそれぞれ作用能が増強された。

II SM 中等度 (250Y) 耐性人型 F 株に対する DSM と VK<sub>3</sub>, CP, TB1, INAH 及び PAS との併用効果 (表 4 参照)

成績は一括して表 4 a~e) におさめた。

a) DSM と VK<sub>3</sub> との併用効果: SM 250Y 耐性人型 F 株に対して VK<sub>3</sub> 単独の MIC は  $1.6 \times 10^{-4}$  であり、DSM 単独のそれは  $2 \times 10^{-3}$  又はそれ以下であるが両剤を併用した結果、DSM 並びに VK<sub>3</sub> の MIC はそれぞれ  $3.2 \times 10^{-4}$  及び  $6.4 \times 10^{-4}$  となり、従つて各単独

表2 SM 耐性人型F株の生物学的性状に及ぼす各種抗結核剤単独の影響

菌株	観察事項	DSM					PAS					TBI								
		10 <sup>-2</sup>	5×10 <sup>-3</sup>	5×10 <sup>-4</sup>	5×10 <sup>-5</sup>	5×10 <sup>-6</sup>	0 対照	10 <sup>-2</sup>	4×10 <sup>-3</sup>	8×10 <sup>-4</sup>	1.6×10 <sup>-5</sup>	3.2×10 <sup>-6</sup>	6.4×10 <sup>-6</sup>	0 対照	10 <sup>-4</sup>	4×10 <sup>-4</sup>	8×10 <sup>-4</sup>	1.6×10 <sup>-5</sup>	3.2×10 <sup>-5</sup>	0 対照
SM 10Y 耐性菌	発育						+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	0 対照
	8週後の還元培養						+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
	菌長平均(μ)						2.6	2.4	2.4	2.4	2.0	2.6	2.4	2.4	2.2	2.4	1.6	1.8	2.0	2.3
	顆粒平均数						2.9	2.8	2.5	2.5	3.0	2.9	2.5	2.3	2.2	2.4	2.3	2.2	2.3	2.2
	抗煮沸性						7/ 8'	10/ 10'			7/ 8'	9/ 10'	10/ 10'	10/ 30'	6/ 6'30"	7/ 7'	8/ 8'	9/ 9'	10/ 10'	0 対照
SM 250Y 耐性菌	発育						+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
	8週後の還元培養						+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
	菌長平均(μ)						2.8	2.8	2.5	2.5	2.0	2.5	2.6	2.4	1.8	1.7	1.8	2.0	2.0	2.6
	顆粒平均数						3.4	3.3	2.6	2.6	3.2	3.0	2.8	2.8	2.4	3.0	2.9	2.8	2.5	2.5
	抗煮沸性						8/ 8'	8/ 30'	10/ 10'		6/ 7'	8/ 30'	10/ 10'	10/ 10'	5/ 5'	6/ 6'	7/ 7'	8/ 8'	9/ 30'	0 対照
SM >1000 Y 耐性菌	発育						+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
	8週後の還元培養						+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+
	菌長平均(μ)						2.8	2.9	2.4	2.2	2.2	2.6	2.6	2.3	1.6	1.8	2.0	2.0	2.2	2.6
	顆粒平均数						3.5	3.5	3.1	2.6	3.2	3.0	2.9	2.7	2.6	2.8	3.0	2.6	2.6	2.6
	抗煮沸性						8/ 30'	9/ 9'	10/ 10'		7/ 7'	8/ 8'	9/ 30'	10/ 10'	6/ 6'	7/ 7'	9/ 9'	9/ 9'	10/ 10'	0 対照
SM 10Y 耐性菌	観察事項	8×10 <sup>-3</sup>	1.6×10 <sup>-4</sup>	3.2×10 <sup>-4</sup>	6.4×10 <sup>-4</sup>	1.28×10 <sup>-4</sup>	0 対照	1.6×10 <sup>-4</sup>	3.2×10 <sup>-4</sup>	6.4×10 <sup>-4</sup>	1.28×10 <sup>-4</sup>	0 対照	3.2×10 <sup>-6</sup>	6.4×10 <sup>-6</sup>	1.28×10 <sup>-6</sup>	2.56×10 <sup>-6</sup>	5.12×10 <sup>-6</sup>	1.024×10 <sup>-7</sup>	0 対照	
	発育	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	
	8週後の還元培養						+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	
	菌長平均(μ)						2.0	1.9	2.0	2.4	1.8	2.2	2.4	2.6	2.4	2.5	2.4	2.4	2.4	
	顆粒平均数						2.8	3.0	2.3	2.3	2.4	3.0	2.3	2.8	3.0	2.6	2.5	2.5	2.4	
MS 250Y 耐性菌	観察事項	8×10 <sup>-3</sup>	1.6×10 <sup>-4</sup>	3.2×10 <sup>-4</sup>	6.4×10 <sup>-4</sup>	1.28×10 <sup>-4</sup>	0 対照	1.6×10 <sup>-4</sup>	3.2×10 <sup>-4</sup>	6.4×10 <sup>-4</sup>	1.28×10 <sup>-4</sup>	0 対照	3.2×10 <sup>-6</sup>	6.4×10 <sup>-6</sup>	1.28×10 <sup>-6</sup>	2.56×10 <sup>-6</sup>	5.12×10 <sup>-6</sup>	1.024×10 <sup>-7</sup>	0 対照	
	発育	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	
	8週後の還元培養						+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	
	菌長平均(μ)						1.9	2.0	2.4	2.5	1.6	1.9	2.2	2.8	2.6	2.2	2.4	2.5	2.5	
	顆粒平均数						3.0	3.2	2.4	2.4	2.4	2.3	2.4	3.0	2.9	2.5	2.5	2.6	2.4	
SM >1000 Y 耐性菌	観察事項	8×10 <sup>-3</sup>	1.6×10 <sup>-4</sup>	3.2×10 <sup>-4</sup>	6.4×10 <sup>-4</sup>	1.28×10 <sup>-4</sup>	0 対照	1.6×10 <sup>-4</sup>	3.2×10 <sup>-4</sup>	6.4×10 <sup>-4</sup>	1.28×10 <sup>-4</sup>	0 対照	3.2×10 <sup>-6</sup>	6.4×10 <sup>-6</sup>	1.28×10 <sup>-6</sup>	2.56×10 <sup>-6</sup>	5.12×10 <sup>-6</sup>	1.024×10 <sup>-7</sup>	0 対照	
	発育	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	-/-	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	
	8週後の還元培養						+/+	-/-	-/-	-/-	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	
	菌長平均(μ)						2.2	2.0	2.2	2.5	1.5	1.7	2.2	2.8	2.5	2.6	2.5	2.5	2.5	
	顆粒平均数						3.2	3.4	3.3	2.6	3.2	3.4	3.3	3.0	3.0	2.5	2.4	2.4	2.5	

註：「発育」の欄の記号の分母は管底の又同分子は液面の発育の有無乃至程度をそれぞれ示す

表3 SM 10Y 耐性人型F株に対する薬剤併用成績

a) DSM と VK<sub>3</sub> との管内併用効果

VK <sub>3</sub> 濃度 V K <sub>3</sub>	DSM 濃度 6.4					DSM 濃度 0.4				
	1.28 × 10 <sup>-4</sup>	2.56 × 10 <sup>-5</sup>	5.12 × 10 <sup>-5</sup>	1.024 × 10 <sup>-6</sup>	0 対照	1.28 × 10 <sup>-4</sup>	2.56 × 10 <sup>-5</sup>	5.12 × 10 <sup>-5</sup>	1.024 × 10 <sup>-6</sup>	0 対照
4 × 10 <sup>-3</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
8 × 10 <sup>-3</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
1.6 × 10 <sup>-4</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
3.2 × 10 <sup>-4</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
6.4 × 10 <sup>-4</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
1.28 × 10 <sup>-5</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
0 対照	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
備考	DSM : VK <sub>3</sub> = 8 × : 2 ×					DSM : CP = > 16 × : 4 ×				

e) DSM と TP1 との管内併用効果

TP1濃度 T P1	DSM 濃度 6.4					DSM 濃度 0.4				
	1.28 × 10 <sup>-4</sup>	2.56 × 10 <sup>-5</sup>	5.12 × 10 <sup>-5</sup>	1.024 × 10 <sup>-6</sup>	0 対照	1.28 × 10 <sup>-4</sup>	2.56 × 10 <sup>-5</sup>	5.12 × 10 <sup>-5</sup>	1.024 × 10 <sup>-6</sup>	0 対照
2 × 10 <sup>-4</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
4 × 10 <sup>-4</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
8 × 10 <sup>-4</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
1.6 × 10 <sup>-6</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
3.2 × 10 <sup>-5</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
0 対照	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
備考	DSM : TP1 = 8 × : 16 ×					DSM : TB1 = 8 × : 16 ×				

d) DSM と INAH との管内併用効果

INAH濃度 I N A H	DSM 濃度 6.4					DSM 濃度 0.4				
	1.28 × 10 <sup>-4</sup>	2.56 × 10 <sup>-5</sup>	5.12 × 10 <sup>-5</sup>	1.024 × 10 <sup>-6</sup>	0 対照	1.28 × 10 <sup>-4</sup>	2.56 × 10 <sup>-5</sup>	5.12 × 10 <sup>-5</sup>	1.024 × 10 <sup>-6</sup>	0 対照
3.2 × 10 <sup>-6</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
6.4 × 10 <sup>-6</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
1.28 × 10 <sup>-7</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
2.56 × 10 <sup>-7</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
5.12 × 10 <sup>-7</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
1.024 × 10 <sup>-8</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
0 対照	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
備考	DSM : INAH = 8 × : 2 ×					DSM : PAS = 4 × : 4 ×				

e) DSM と PAS との管内併用効果

PAS濃度 P A S	DSM 濃度 6.4					DSM 濃度 0.4				
	1.28 × 10 <sup>-4</sup>	2.56 × 10 <sup>-5</sup>	5.12 × 10 <sup>-5</sup>	1.024 × 10 <sup>-6</sup>	0 対照	1.28 × 10 <sup>-4</sup>	2.56 × 10 <sup>-5</sup>	5.12 × 10 <sup>-5</sup>	1.024 × 10 <sup>-6</sup>	0 対照
4 × 10 <sup>-5</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
8 × 10 <sup>-5</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
1.6 × 10 <sup>-6</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
3.2 × 10 <sup>-6</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
6.4 × 10 <sup>-6</sup>	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
0 対照	-	-	-	-	0 対照	-	-	-	-	0 対照
備考	DSM : PAS = 4 × : 4 ×					DSM : TB1 = 8 × : 16 ×				

註：太線内は併用による薬剤の協力域を示す

表 4 SM250Y 耐性人型F株に対する薬剤併用成績  
 a) DSM と VK<sub>3</sub> との管内併用効果  
 b) DSM と CP との管内併用効果  
 c) DSM と TBI との管内併用効果

DSM 単独	DSM濃度2		8		1.6 × 10 <sup>-3</sup>		3.2 × 10 <sup>-4</sup>		6.4 × 10 <sup>-4</sup>		0 対照	
	2	4	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	0 対照
V K <sub>3</sub> 濃度 4x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.6x 10 <sup>-1</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.2x 10 <sup>-1</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.4x 10 <sup>-1</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.28x 10 <sup>-6</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0 対照	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
備考	DSM : VK <sub>3</sub> = 16x : 4x											

  

DSM 単独	DSM濃度2		8		1.6 × 10 <sup>-3</sup>		3.2 × 10 <sup>-4</sup>		6.4 × 10 <sup>-4</sup>		0 対照	
	2	4	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	0 対照
T B 濃度 2x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8x 10 <sup>-4</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.6x 10 <sup>-5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.2x 10 <sup>-6</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0 対照	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
備考	DSM : TBI = 16x : >16x											

d) DSM と INAH との管内併用効果  
 e) DSM と PAS との管内併用効果

DSM 単独	DSM濃度2		8		1.6 × 10 <sup>-3</sup>		3.2 × 10 <sup>-4</sup>		6.4 × 10 <sup>-4</sup>		0 対照	
	2	4	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	0 対照
I N A 濃度 3.2x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.4x 10 <sup>-6</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.28x 10 <sup>-7</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.56x 10 <sup>-7</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5.12x 10 <sup>-7</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.024 × 10 <sup>-8</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0 対照	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
備考	DSM : INAH = 32x : 16x											

  

DSM 単独	DSM濃度2		8		1.6 × 10 <sup>-3</sup>		3.2 × 10 <sup>-4</sup>		6.4 × 10 <sup>-4</sup>		0 対照	
	2	4	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-3</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	× 10 <sup>-4</sup>	0 対照
P A S 濃度 8x	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.6x 10 <sup>-6</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3.2x 10 <sup>-6</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.4x 10 <sup>-6</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1.28x 10 <sup>-7</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2.56x 10 <sup>-7</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0 対照	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
備考	DSM : PAS = 8x : 2x											

表5 SM>1,000Y 耐性人型H株に対する薬利併用効果  
b) DSM と CP との管内併用効果

a) DSM と VK <sub>3</sub> との管内併用効果		b) DSM と CP との管内併用効果		c) DSM と TBI との管内併用効果	
DSM 濃度 V K <sub>3</sub> 濃度 種類	DSM 濃度 種類	DSM 濃度 CP 濃度 種類	DSM 濃度 CP 濃度 種類	DSM 濃度 TBI 濃度 種類	DSM 濃度 TBI 濃度 種類
4×10 <sup>-3</sup>	1.6×10 <sup>-1</sup>	1.6×10 <sup>-1</sup>	1.6×10 <sup>-1</sup>	2×10 <sup>-4</sup>	2×10 <sup>-4</sup>
8×10 <sup>-3</sup>	3.2×10 <sup>-1</sup>	3.2×10 <sup>-1</sup>	3.2×10 <sup>-1</sup>	4×10 <sup>-4</sup>	4×10 <sup>-4</sup>
1.6×10 <sup>-4</sup>	6.4×10 <sup>-4</sup>	6.4×10 <sup>-4</sup>	6.4×10 <sup>-4</sup>	8×10 <sup>-4</sup>	8×10 <sup>-4</sup>
3.2×10 <sup>-4</sup>	1.28×10 <sup>-3</sup>	1.28×10 <sup>-3</sup>	1.28×10 <sup>-3</sup>	1.6×10 <sup>-3</sup>	1.6×10 <sup>-3</sup>
6.4×10 <sup>-4</sup>	2.56×10 <sup>-3</sup>	2.56×10 <sup>-3</sup>	2.56×10 <sup>-3</sup>	3.2×10 <sup>-3</sup>	3.2×10 <sup>-3</sup>
1.28×10 <sup>-5</sup>	5.12×10 <sup>-5</sup>	5.12×10 <sup>-5</sup>	5.12×10 <sup>-5</sup>	6.4×10 <sup>-5</sup>	6.4×10 <sup>-5</sup>
0 対照	0 対照	0 対照	0 対照	0 対照	0 対照
備考	VK <sub>3</sub> = >16×:4×	備考	DSM:CP = >32×:16×	備考	DSM:TBI = <2:2

d) DSM と INAH との管内併用効果

e) DSM と PAS との管内併用効果		e) DSM と PAS との管内併用効果	
DSM 濃度 I N A H 濃度 種類	DSM 濃度 PAS 濃度 種類	DSM 濃度 PAS 濃度 種類	DSM 濃度 PAS 濃度 種類
3.2×10 <sup>-6</sup>	8×10 <sup>-5</sup>	8×10 <sup>-5</sup>	8×10 <sup>-5</sup>
6.4×10 <sup>-6</sup>	1.6×10 <sup>-6</sup>	1.6×10 <sup>-6</sup>	1.6×10 <sup>-6</sup>
1.28×10 <sup>-7</sup>	3.2×10 <sup>-6</sup>	3.2×10 <sup>-6</sup>	3.2×10 <sup>-6</sup>
2.56×10 <sup>-7</sup>	6.4×10 <sup>-6</sup>	6.4×10 <sup>-6</sup>	6.4×10 <sup>-6</sup>
5.12×10 <sup>-7</sup>	1.28×10 <sup>-7</sup>	1.28×10 <sup>-7</sup>	1.28×10 <sup>-7</sup>
0 対照	0 対照	0 対照	0 対照
備考	DSM:INAH = >1,000×:8×	備考	DSM:PAS = >8×:2×

の際に比して DSM は 16 倍又はそれ以下に又 VK<sub>3</sub> は 4 倍にそれぞれ効果が増加されたことになった。

b) DSM と CP との併用効果： 両剤各単独の際に比して DSM は >32 倍に又 CP は 8 倍にそれぞれ効力が増強された。

c) DSM と TB1 との併用効果： DSM は 16 倍に又 TB1 は >16 倍にそれぞれの効力が増強された。

d) DSM と INAH との併用効果： DSM は 32 倍に又 INAH は 16 倍にそれぞれ増強された。

e) DSM と PAS との併用効果： DSM は 8 倍に又 PAS は 2 倍にそれぞれ効力が増強された。

■ SM 高度(>1,000Y)耐性人型 F 株に対する DSM と VK<sub>3</sub>, CP, TB1, INAH 及び PAS との併用効果(表 5 参照)成績はまとめて表 5 a~e にかかげた。

a) DSM と VK<sub>3</sub> との併用効果： この際供試の SM>1,000Y 耐性人型 F 株に対する VK<sub>3</sub> 及び DSM の MIC はそれぞれ  $1.6 \times 10^{-4}$  及び  $10^{-2}$  又はそれ以上であつたのに、両剤を併用した際には DSM 並びに VK<sub>3</sub> の MIC はそれぞれ  $1.6 \times 10^{-3}$  及び  $6.4 \times 10^{-4}$  となつたから、従つて DSM は >16 倍又はそれ以上に又 VK<sub>3</sub> は 4 倍にそれぞれの抗菌力を増強し合つたことになる。

b) DSM と CP との併用効果： 上と同様にして成績を読むと DSM は >32 倍に又 CP は 16 倍にそれぞれの効力を増強されたことになる。

c) DSM と TB1 との併用効果： この際には併用効果は僅微にすぎずして漸く DSM は 2 倍に又 TB1 も 2 倍程度に増強されたに過ぎない。

d) DSM と INAH との併用効果： この際の併用効果は殊に DSM において甚だしく顕著であつて INAH との併用により SM>1,000Y 耐性菌に対する DSM の単独抗菌力の実に >1,000 倍となり INAH ではその単独のさいの 8 倍に増強された。

e) DSM と PAS との併用効果： DSM は >8 倍に又 PAS は 2 倍にそれぞれ効力が増強された。

#### 総括並びに考按

1) VK<sub>3</sub> 及び INAH の各 MIC は人型 F 株の SM 耐性度の強弱に左右されることはなかつたが、CP, TB1

及び PAS のそれは菌株の SM 耐性度の強いものに対してはそれの弱いものに対するよりも多少とも小さくなる傾向があるようであつた。

2) 一般的に見て人型 F 株の平均の菌長、顆粒数及び抗煮沸性は菌株の SM 耐性獲得の強弱には左右されることなく終始はほぼ似た所見を呈するものようであり又 SM, PAS 及び INAH の各発育阻止臨界濃度附近では菌長が延長し且つ顆粒数も増加し CP, TB1 及び VK<sub>3</sub> のそれによつては却つて菌長が短縮することもまた菌株の SM 耐性度の強弱とは無関係であつた。

なお抗煮沸性は供試薬剤の種類を問はずそれらの濃度の増すにしたがつて一率に減弱の傾向を示したことはさきの菌長及び顆粒の推移とは少々趣を異にしたが併し乍ら菌株の SM 耐性度の強弱によつて抗煮沸性が何ら影響されるところがなかつたという点ではそれと擦を一にするものがあつた。

3) 人型 F 株の SM 耐性株に対してもその耐性度の強弱に論なく、その SM 感性株に対する場合に見られるのとはほぼ似た傾向において DSM と他の抗結核剤との間には或いは著明に或いは微弱ながらも併用効果が見られた。いまこの関係を判りやすく総括表示すれば表 6 のようになる。

すなわち、SM 10Y 並びに 250Y 耐性両菌株に対する併用成績は水野<sup>7)</sup>の人 F 原株 (SM 感性株) におけるそれと頗る近似している。ただし SM>1,000Y 耐性菌に対する私の成績では水野<sup>7)</sup>の人型安マ株 (1,000Y 耐性) の場合に比して VK<sub>3</sub> 又は CP と DSM とを併用した際における DSM の作用増強度がかかなり低いことが認められる。かかる差の由因が供試した菌株及び SM の相違によるのか或いはその他にも何らかの因子が関与しているのかについては今回の実験の限りでは確言出来ない。なおその他に水野<sup>7)</sup>は安マ株に対して SM と TB1 とを併用したさいには両剤間にむしろ拮抗を見ているが、私の SM>1000Y 耐性株においても両剤間には拮抗と迄は行かないまでも協力作用に殆んど見る程のものなかつたことは興味ある所見といつてよからう。

SM と PAS との併用に関し Vennessland<sup>3)</sup>は SM の

表 6 DSM と各種抗結核剤併用効果の比較

菌 株	併用薬剤	DSM : VK <sub>3</sub>	DSM : CP	DSM : TB1	DSM : INAH	DSM : PAS
人 型 F 株	原 型 F 株	12 × : 4 ×	>20 × : 8 ×	>20 × : 16 ×		2 × : 6 ×
人 型 F 株	SM 10Y 耐性	8 × : 2 ×	>16 × : 4 ×	8 × : 16 ×	8 × : 2 ×	4 × : 4 ×
人 型 F 株	SM 250Y 耐性	16 × : 4 ×	>32 × : 8 ×	16 × : >16 ×	32 × : 16 ×	8 × : 2 ×
人 型 F 株	SM >1,000Y 耐性	>16 × : 4 ×	>32 × : 16 ×	<2 × : 2 ×	>1,000 × : 8 ×	>8 × : 2 ×
人 型 安マ株	SM 1,000Y 耐性	1,000 × : 2.5 ×	>1,000 × : 16 ×	拮 抗		>16 × : 8 ×

註：原株と安マ株の成績は教室の水野<sup>7)</sup>の実験成績を引用

み増強され PAS は増強されないといっているが、私の実験では SM10Y, 同 250Y 及び同 >1,000Y 各耐性 3 菌株の何れにおいても両剤各々の抗菌価が相互に増強されるのが認められた。なお海老名<sup>8)</sup>は SM 感性菌を使用している実験で SM と INAH との管内併用効果について SM は 16 倍に増強され INAH の効果は倍加されたと述べ、Hlausk<sup>17)</sup>も Dubos の Tween-albumin 培液を用いて H<sub>371V</sub> に対する SM と INAH の併用効果を検索して SM は 5 倍に INAH は 2 倍に増加されたと報告したがこれらの成績は私の SM10Y 耐性菌株における成績にやや近似し、強力な併用効果とはいえない。然し SM 強度耐性菌に対しての DSM と INAH との併用では DSM の作用は殊に強く増強され INAH 併用により >1,000 倍の増強が見られたことは注目に値する。

4) 表 6 を仔細に検討すると DSM と他の抗結核剤との間の協力作用の程度及び様式の間何らかの一連の関係があるかのように思われる。すなわち SM 耐性の弱い菌株におけるよりも SM 強耐性菌株においての方が DSM との併用に際しより大きい協力価を示す薬剤群 (INAH, CP, VK<sub>3</sub>) 或いはその逆の傾向をもつ薬剤 (TB1) 及びこれらの何れにも属さず SM 耐性とむしろ無関係の態度を示す薬剤 (PAS) の 3 種に大別出来るように思われる。代居及び飯田<sup>27)</sup>は SM 感性菌と同耐性菌において菌の物質代謝がかなり異ると報告しているが、私の今回得た如上の SM 耐性を著しく異にする結核菌株に対する抗結核剤併用効果の様相差の如きもの一部も或いはそのようなことに由因しているのかも知れないが、これについては改めて深く追究せらるべきである。

#### 結 論

同一原株よりの SM に対する耐性を著しく異にする 3 株の人型結核菌について DSM と VK<sub>3</sub>, CP, TB1, INAH 並びに PAS との試験管内併用効果を系統的に検討した結果、いずれの菌株に対してもほぼ SM 感受性結核菌におけるに似た傾向において各供試 2 剤間に多かれ少なかれ併用効果の期待できることを知り得たが、その際供試菌の SM 耐性の程度に応じて併用効果に著しい差異の見られる場合のあること、例えば SM 弱耐性菌に対して DSM と VK<sub>3</sub>, CP, TB1, INAH 又は PAS との間の協力作用は殆んど大同小異であるにかかわらず SM >1,000Y 耐性菌に対してとなるとこの間の状況が著しく異つてきて DSM に対して INAH, CP 及び VK<sub>3</sub> の如きはかなり顕著な協力作用を発揮するが、

PAS の如きは左程のことはなく更に TB1 に至つては殆んど見るべき併用効果を示さないというようなことも究明し得た。

拙筆するに当り、終始御懇篤なる御指導を賜つた恩師占部教授に深甚なる謝意を表す。

#### 文 献

- 1) Smith & Mc Closky: Pub. Health Rep., 60: 1129, 1945.
- 2) Yegian & Vanderlinde: Am. Rev. Tbc., 60: 483, 1950.
- 3) Vennessland, Ebert & Bloch: Pro. Soc. Exper. Biol. & Med., 68: 250, 1948.
- 4) 日置: 結核, 25: 28, 昭25.
- 5) Graessle & Pietroywski: J. Bact., 57: 459, 1949.
- 6) 占部: 最新医学, 6: 870, 昭26.
- 7) 水野: 結核, 27: 658, 昭27.
- 8) 海老名: 結核研究の進歩 1: 119, 昭28.
- 9) Bloch, Vennessland & Gomori: Am. Rev. Tbc., 59: 554, 1949.
- 10) 柳沢他: 臨床 4: 307, 昭26.
- 11) 占部・弓削: 実験治療, 245: 39, 昭24.
- 12) 弓削: 久留米医誌, 13: 505, 昭25.
- 13) 占部: 総合医学, 8: 313, 昭26.
- 14) 猪野: 新潟試験所報告, 13輯, 昭26.
- 15) Spain: Am. Rev. Tbc., 62: 144, 1950.
- 16) 水野: 結核, 28: 283, 昭28.
- 17) Hlausk: Am. Rev. Tbc., 65: 777, 1952.
- 18) 松島他: 名古屋医誌, 66: 113, 昭27.
- 19) Willston & Youmans: Am. Rev. Tbc., 62: 156, 1950.
- 20) Colestos: Rev. de la Tuberc., 16: 670, 1952.
- 21) Riggins & Hinshaw: Am. Rev. Tbc., 58: 344, 1948.
- 22) Tucker: Am. Rev. Tbc., 60: 715, 1949.
- 23) Tempel et al.: Am. Rev. Tbc., 63: 295, 1951.
- 24) Lewis, Arany, & Johnson: Dis. of chest., 19: 566, 1951.
- 25) Med. Research Council Inv.: Brit. med. J., 4688, 1073, 1950.
- 26) Dunner & Brown: Dis. of Chest, 16: 661, 1949.
- 27) 代居・飯田: 日本細菌誌, 6: 473, 昭26.