

結核菌における Streptomycin 耐性が Kanamycin, Viomycin, Capreomycin の耐性上昇と交叉耐性とに及ぼす影響

永 田 彰・間 瀬 南

県立愛知病院

山 本 正 彦・中 村 宏 雄

名古屋大学医学部第一内科

受付 昭和 44 年 2 月 25 日

EFFECTS OF STREPTOMYCIN-RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ON INDUCTION RATE OF RESISTANCE TO KANAMYCIN, VIOMYCIN AND CAPREOMYCIN AND ON CROSS-RESISTANCE AMONG THESE DRUGS*

Akira NAGATA, Minami MASE, Masahiko YAMAMOTO
and Hiroo NAKAMURA

(Received for publication February 25, 1969)

Induction rate of resistance to kanamycin (KM), viomycin (VM) and capreomycin (CPM) and cross-resistance among these drugs were studied in tubercle bacilli.

A streptomycin (SM)-sensitive strain of $H_{97}R_v$ and the SM-resistant strain isolated as one step mutant of the former were employed in the present study.

Increasing degrees of resistance to KM, VM and CPM were induced by successive culture of above strains in the 1% Ogawa's egg media containing an increasing amount of each drug.

1) Induction rate of resistance to KM, VM and CPM was much higher in the SM-resistant strain than in the SM-sensitive strain.

2) In both SM-sensitive strain and SM-resistant strain, there were complete cross-resistance between VM and CPM, and partial cross-resistance between KM and VM, as well as between KM and CPM.

3) In both SM-sensitive strain and SM-resistant strain, the increase of resistance to KM, VM and CPM was always associated with the increasing resistance to SM.

緒 言

いわゆる二次抗結核剤も種々現われ、十指にあまるほどになったが、現在使用されている kanamycin (KM), viomycin (VM), capreomycin (CPM) の抗結核剤相互の交叉耐性は、これらの使用順序と関連して重要な問題として注目をあび、種々の報告が出されている。しかし

ながらこれらの報告の大部分は、SM 感性の wild strain より出発した成績であり、KM, VM, CPM 等の二次剤がほとんど SM 耐性例に使用されている現状とは一致しないうらみがある。そこで SM 耐性株より出発した場合、SM 感性株より出発した場合に比して、KM, VM, CPM に対する耐性の態度を比較しようとした。すなわち抗結核剤に接してない $H_{97}R_v$ 株と、それから one step

* From Aichi Prefectural Hospital, Kake-machi, Okazaki-shi, Aichi-ken 444 Japan.

で分離された SM 耐性株を用い、KM, VM, CPM の各含有培地に、薬剤増量継代培養法（継代するにつれて培地の薬剤含有濃度を増量する）により耐性を上昇せしめ、耐性上昇が原株と SM 耐性株の間に差があるか、また KM, VM, CPM の交叉耐性はどうか、更にかくして得られた KM, VM, CPM の各耐性株は、はじめに有していた SM 耐性に变化を来たしているか等を検討した。

実験材料および方法

菌株

人型結核菌 H₃₇Rv 株（以下 SM-S 株）およびそれより one step で分離された SM 10mcg/ml 耐性株（以下 SM-R 株）で、いずれも国立療養所中部病院、東村道雄博士より分与されたものである。

培地

1% 小川培地を用い、薬剤は滅菌凝固前に添加し、添加濃度をそのまま表示した。使用薬剤は下記の通り。

SM : dihydrostreptomycin sulfate (科研)

KM : kanamycin sulfate (明治)

VM : viomycin sulfate (Parke Davis)

CPM : capreomycin sulfate (Eli Lilly)

菌液および接種菌量

1% 小川培地斜面に 4 週間培養した菌をガラス玉入コルベンにとり、10% Tween 80 溶液 1 滴を加え、これに滅菌蒸留水を加え、手振法により菌液を作成し、1,500

回転 5 分間遠心し、その上清を肉眼的に比濁して、ほぼ 1mg/ml の濃度の菌液を作成し、更にこれより 10⁻⁶ mg/ml の菌液も作成、そのおのおの 0.1 ml ずつを前記培地に接種した。したがって 10⁻¹mg, 10⁻⁵mg ずつ接種した事になる。これに綿栓を施し、孵卵室内に培地表面が水平になるように並べ、培地表面のなかば乾燥するのを待つてゴム栓に変え培養し、4 週間後に判定した。

判定

10⁻⁵mg 接種の場合の判定は、コロニー数を算定し、対照培地のコロニー数を 100% として % で表わし、1 位未満は四捨五入した。

10⁻¹mg 接種の場合は次のごとく判定した。

- : コロニーの発生を認めない。

+ : コロニー数の平均が 200 コ以下。

++ : コロニー数が 200 コを越し、かつ大半は孤立している。

+++ : 培地表面のコロニーがかなり融合している。

: 培地表面のコロニーが全体に融合している。

判定には 10⁻⁵mg 接種の成績を主として用い、10⁻¹mg 接種の成績も考慮して行なつた。

耐性作成

KM, VM, CPM の各培地への添加濃度は、12.5, 25, 50, 100, 1,000 mcg/ml とした。まず SM-S 株、SM-R 株の 2 株について、KM, VM, CPM の上記濃度系列に接種し耐性検査を行なつた。

Table 1. Susceptibility to SM of SM-sensitive Strain and SM-resistant Strain in 1% Ogawa's Egg Media

Size of inoculum : 10⁻⁵ mg

Strain	Concentration of SM (mcg/ml)								
	0	0.7	1.5	3	6	12.5	25	50	100
SM-S	100	108	102	0	0	0	0	0	0
SM-R	100	101	103	95	91	80	0	0	0

Size of inoculum : 10⁻¹ mg

Strain	Concentration of SM (mcg/ml)								
	0	0.7	1.5	3	6	12.5	25	50	100
SM-S	###	###	###	##	+	+	-	-	-
SM-R	###	###	###	###	###	###	###	###	+

Note :

Abbreviation.

SM-S : Streptomycin-sensitive H₃₇Rv strain.

SM-R : Streptomycin-resistant H₃₇Rv strain.

Growth of tubercle bacilli in culture was evaluated after 4 weeks' incubation using following symbols.

Size of inoculum : 10⁻⁵ mg.

Numbers denote percentage of colonies on each media compared with those on the control media.

Size of inoculum : 10⁻¹ mg.

- : No growth of colonies.

+ : Average counts of colonies are 200 or less.

++ : Colonies innumerable but almost distinct (more than 200).

: Moderately confluent growth.

: Completely confluent growth.

KM 耐性作成の場合には、表2の a, b に*で示すごとく、 10^{-1} mg 接種して KM 12.5mcg/ml 培地に発育した菌 (KM-12.5R) より菌液作成し、前記3剤の濃度系列に接種し、同様の耐性検査を行ない、KM 25mcg/ml に発育した菌より更に菌液を作成し、同様の耐性検査を繰り返す、更に KM 50mcg/ml に生じた菌より同様の検査を繰り返した。VM, CPM についても、それぞれ表3, 4 に示すごとく、VM 耐性菌は VM 含有培地に、CPM 耐性菌は CPM 含有培地に、同様に薬剤増量

継代培養して作成した。

したがって SM-S 株, SM-R 株について、KM, VM, CPM おののおに薬剤増量継代培養して、できるだけ同一条件で継代するように努めた。また菌液も 10^{-1} mg 接種し大量の菌発育した培地より採取して作成した。

実験結果

SM-S 株および SM-R 株の SM に対する耐性は表1のごとくである。SM-S 株に比較して、SM-R 株の SM

Table 2-a. Increase of Resistance to KM and Cross-resistance of SM-sensitive Strain by Serial Transfer to 1% Ogawa's Egg Media Containing Increased Concentration of KM

Size of inoculum : 10^{-5} mg								Size of inoculum : 10^{-1} mg								
Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)						Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)						
		0	12.5	25	50	100	1,000			0	12.5	25	50	100	1,000	
SM-S	KM	100	22	0	0	0	0	SM-S	KM	###	##*	+	-	-	-	
	VM	100	2	0	0	0	0		VM	###	###	+	-	-	-	
	CPM	100	24	0	0	0	0		CPM	###	###	+	-	-	-	
SM-S KM- 12.5R	KM	100	81	65	1	0	0	SM-S KM- 12.5R	KM	###	###	##*	##	+	+	
	VM	100	74	41	2	2	0		VM	###	###	###	##	##	-	
	CPM	100	67	20	0	0	0		CPM	###	###	###	##	##	-	
SM-S KM- 25R	KM	100	73	9	9	6	0	SM-S KM- 25R	KM	###	###	###	##*	##	##	
	VM	100	58	7	0	0	0		VM	###	###	##	##	+	+	
	CPM	100	62	8	0	0	0		CPM	###	###	##	##	+	+	
SM-S KM- 50R	KM	100	87	92	83	81	2	SM-S KM- 50R	KM	###	###	###	###	###	## Δ	##
	VM	100	76	99	94	0	0		VM	###	###	###	###	##	##	+
	CPM	100	95	72	2	1	0		CPM	###	###	###	###	##	##	+

Note: Symbols in this table are the same as those in Table 1.

* Strain used for transfer. (KM-12.5R: KM 12.5mcg/ml resistant)

Δ Strain used for susceptibility test to SM. (Table 5)

Table 2-b. Increase of Resistance to KM and Cross-resistance of SM-resistant Strain by Serial Transfer to 1% Ogawa's Egg Media Containing Increased Concentration of KM

Size of inoculum : 10^{-5} mg								Size of inoculum : 10^{-1} mg								
Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)						Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)						
		0	12.5	25	50	100	1,000			0	12.5	25	50	100	1,000	
SM-R	KM	100	0	0	0	0	0	SM-R	KM	###	##*	+	+	-	-	
	VM	100	0	0	0	0	0		VM	###	##	+	+	-	-	
	CPM	100	0	0	0	0	0		CPM	###	##	+	-	-	-	
SM-R KM- 12.5R	KM	100	101	52	72	41	0	SM-R KM- 12.5R	KM	###	###	##*	###	###	##	
	VM	100	108	51	41	8	0		VM	###	###	###	###	##	-	
	CPM	100	35	1	0	0	0		CPM	###	###	##	##	##	-	
SM-R KM- 25R	KM	100	91	93	120	88	0	SM-R KM- 25R	KM	###	###	###	##*	###	##	
	VM	100	88	31	0	0	0		VM	###	###	###	##	##	-	
	CPM	100	92	9	0	0	0		CPM	###	###	##	##	##	-	
SM-R KM- 50R	KM	100	98	96	87	100	0	SM-R KM- 50R	KM	###	###	###	###	###	## Δ	##
	VM	100	105	97	2	0	0		VM	###	###	###	###	##	-	
	CPM	100	96	0	0	0	0		CPM	###	###	##	##	+	-	

Note: Symbols in this table are the same as those in Table 2-a.

耐性の上昇は約 16 倍ほどである。これは再度行なつた実験で、表 6-a, b に示すごとく培地作成の時期の差によるためか、耐性濃度で約一段階の差はあるが、SM-R 株の SM-S 株に対する耐性の比は、やはり約 16 倍である。

この 2 株の KM, VM, CPM に対する耐性は、表 2-a, b の上段に示すごとくで、両者はほとんど差はないが、SM-R 株はむしろ耐性が低く出ている。

まず KM の耐性上昇をみると、表 2-a, b に示すごとくで、KM 12.5mcg/ml 耐性菌 (KM-12.5R) の耐性

は各 2 段目に示されているが、耐性出現率 (10^{-5} mg 接種による) では、SM-S 株は 25mcg/ml に 65% であるが、50mcg/ml に 1% である。SM-R 株では 100mcg/ml にすでに 41% の耐性出現を示している。100mcg/ml に 50% 以上の耐性菌の出現をみるのは、SM-S 株では 3 代薬剤含有培地継代した後であるが、SM-R 株では 2 代継代で達せられている。VM, CPM でも表 3, 4 (各 a, b) に示すごとくで、KM とほぼ同様な結果を示している。 10^{-1} mg 接種の成績をみてもほぼ同様である。

以上の事より SM-R 株は SM-S 株に比較して、KM,

Table 3-a. Increase of Resistance to VM and Cross-resistance of SM-sensitive Strain by Serial Transfer to 1% Ogawa's Egg Media Containing Increased Concentration of VM

Size of inoculum : 10^{-5} mg								Size of inoculum : 10^{-1} mg							
Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)						Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)					
		0	12.5	25	50	100	1,000			0	12.5	25	50	100	1,000
SM-S	KM	100	22	0	0	0	0	SM-S	KM	###	###	++	+	-	-
	VM	100	2	0	0	0	0		VM	###	###*	-	+	-	-
	CPM	100	24	0	0	0	0		CPM	###	###	-	-	-	-
SM-S VM- 12.5R	KM	100	76	66	22	0	0	SM-S VM- 12.5R	KM	###	###	###	++	+	-
	VM	100	64	65	14	0	0		VM	###	###	-*	##	+	-
	CPM	100	73	29	0	0	0		CPM	###	###	###	-	+	-
SM-S VM- 25R	KM	100	70	5	0	0	0	SM-S VM- 25R	KM	###	###	##	++	+	-
	VM	100	73	1	0	0	0		VM	###	###	+	##*	##	-
	CPM	100	33	27	0	0	0		CPM	###	###	###	##	##	-
SM-S VM- 50R	KM	100	81	35	7	0	0	SM-S VM- 50R	KM	###	###	###	-	##	+
	VM	100	82	85	71	63	0		VM	###	###	###	++	### Δ	+
	CPM	100	82	88	78	68	0		CPM	###	###	###	###	###	##

Note: Symbols in this table are the same as those in Table 2-a.

Table 3-b. Increase of Resistance to VM and Cross-resistance of SM-resistant Strain by Serial Transfer to 1% Ogawa's Egg Media Containing Increased Concentration of VM

Size of inoculum : 10^{-5} mg								Size of inoculum : 10^{-1} mg							
Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)						Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)					
		0	12.5	25	50	100	1,000			0	12.5	25	50	100	1,000
SM-R	KM	100	0	0	0	0	0	SM-R	KM	###	##	+	+	-	-
	VM	100	0	0	0	0	0		VM	###	###*	+	+	-	-
	CPM	100	0	0	0	0	0		CPM	###	###	+	-	-	-
SM-R VM- 12.5R	KM	100	92	82	17	0	0	SM-R VM- 12.5R	KM	###	###	###	##	##	-
	VM	100	96	102	42	32	0		VM	###	###	###*	###	###	##
	CPM	100	94	84	28	33	0		CPM	###	###	###	##	###	+
SM-R VM- 25R	KM	100	62	65	0	0	0	SM-R VM- 25R	KM	###	###	###	##	+	+
	VM	100	84	74	56	58	0		VM	###	###	###	##*	##	##
	CPM	100	84	62	80	60	0		CPM	###	###	###	##	###	+
SM-R VM- 50R	KM	100	109	100	41	0	0	SM-R VM- 50R	KM	###	###	###	###	+	-
	VM	100	89	75	66	74	0		VM	###	###	###	###	### Δ	-
	CPM	100	81	87	70	70	0		CPM	###	###	###	###	###	##

Note: Symbols in this table are the same as those in Table 2-a.

VM, CPM の 100mcg/ml 耐性出現は早いといえる。

一方交叉耐性の面をみると、表 3, 4 (各 a, b) の下段に示すごとく、VM 培地継代による VM 耐性株は、同時に CPM 耐性も同程度に上昇し、CPM 培地継代による CPM 耐性株も VM 耐性が同程度に生じている。また継代中の VM, CPM 耐性の関係もほぼ同じ傾向を示す。

KM 培地継代による KM 耐性株の VM, CPM 耐性は、表 2-a, b の下段に示すごとくであるが、この耐性検査時に同時に作成した培地で同一条件で行なつた SM

-S 株 (原株) の KM, VM, CPM の耐性の再検査の成績 (表 5) を対照として比較しても明らかな通り、VM, CPM の耐性は原株より若干上昇しており、一方 VM, CPM 各培地にそれぞれ継代した VM, CPM 耐性株の KM 耐性は、表 3, 4 (各 a, b) に示すごとくで、これも表 5 に比較すれば明らかなごとく、共に KM 耐性の上昇を示しているが、VM, CPM 間の交叉耐性のごとく密接でない。以上より KM と VM 間、KM と CPM 間には相互に不完全交叉耐性が存在すると判断される。しかしこの実験では、SM 耐性がこれら交叉耐性に及ぼす

Table 4-a. Increase of Resistance to CPM and Cross-resistance of SM-sensitive Strain by Serial Transfer to 1% Ogawa's Egg Media Containing Increased Concentration of CPM

Size of inoculum : 10 ⁻⁵ mg								Size of inoculum : 10 ⁻¹ mg							
Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)						Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)					
		0	12.5	25	50	100	1,000			0	12.5	25	50	100	1,000
SM-S	KM	100	22	0	0	0	0	SM-S	KM	###	###	++	+	-	-
	VM	100	2	0	0	0	0		VM	###	###	+	+	-	-
	CPM	100	24	0	0	0	0		CPM	###	###*	++	-	-	-
SM-S CPM- 12.5R	KM	100	99	98	42	0	0	SM-S CPM- 12.5R	KM	###	###	###	##	+	-
	VM	100	100	49	14	0	0		VM	###	###	###	##	++	-
	CPM	100	94	42	0	0	0		CPM	###	###	###*	++	+	-
SM-S CPM- 25R	KM	100	81	34	6	0	0	SM-S CPM- 25R	KM	###	###	###	++	+	+
	VM	100	65	27	24	3	0		VM	###	###	###	###	###	++
	CPM	100	58	43	28	21	0		CPM	###	###	###	###*	###	-
SM-S CPM- 50R	KM	100	80	79	65	0	0	SM-S CPM- 50R	KM	###	###	###	###	+	+
	VM	100	102	87	106	83	0		VM	###	###	###	###	###	+
	CPM	100	94	106	99	79	0		CPM	###	###	###	###	###Δ	-

Note: Symbols in this table are the same as those in Table 2-a.

Table 4-b. Increase of Resistance to CPM and Cross-resistance of SM-resistant Strain by Serial Transfer to 1% Ogawa's Egg Media Containing Increased Concentration of CPM

Size of inoculum : 10 ⁻⁵ mg								Size of inoculum : 10 ⁻¹ mg							
Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)						Strain	Drug	Drug concentration (mcg/ml)					
		0	12.5	25	50	100	1,000			0	12.5	25	50	100	1,000
SM-R	KM	100	0	0	0	0	0	SM-R	KM	###	##	+	+	-	-
	VM	100	0	0	0	0	0		VM	###	##	+	+	-	-
	CPM	100	0	0	0	0	0		CPM	###	###*	+	-	-	-
SM-R CPM- 12.5R	KM	100	94	83	48	1	0	SM-R CPM- 12.5R	KM	###	###	###	###	++	-
	VM	100	96	92	91	96	0		VM	###	###	###	###	###	+
	CPM	100	100	84	100	83	0		CPM	###	###	###*	###	###	-
SM-R CPM- 25R	KM	100	82	116	1	0	0	SM-R CPM- 25R	KM	###	###	###	++	+	+
	VM	100	115	71	98	98	0		VM	###	###	###	###	###	++
	CPM	100	72	74	77	66	0		CPM	###	###	###	###*	###	-
SM-R CPM- 50R	KM	100	82	79	19	0	0	SM-R CPM- 50R	KM	###	###	###	###	+	+
	VM	100	97	85	96	82	0		VM	###	###	###	###	###	+
	CPM	100	97	84	87	91	0		CPM	###	###	###	###	###Δ	-

Note: Symbols in this table are the same as those in Table 2-a.

Table 5. Reexamination of Susceptibility to KM, VM and CPM of SM-sensitive Strain (Original Strain) in 1% Ogawa's Egg Media

Size of inoculum : 10 ⁻⁵ mg							Size of inoculum : 10 ⁻¹ mg						
Drug	Drug concentration (mcg/ml)						Drug	Drug concentration (mcg/ml)					
	0	12.5	25	50	100	1,000		0	12.5	25	50	100	1,000
KM	100	48	39	0	0	0	KM	+++	+++	+++	++	-	-
VM	100	49	0	0	0	0	VM	+++	+++	++	+	-	-
CPM	100	42	0	0	0	0	CPM	+++	+++	++	+	-	-

Note: This examination was made simultaneously with the susceptibility test to KM, VM and CPM using the strains resistant to 50mcg/ml of KM, VM or CPM. (Table 2, 3, 4-a, b)

Table 6-a. Susceptibility to SM of KM, VM or CPM-resistant Strain Induced from SM-sensitive Strain in 1% Ogawa's Egg Media

Size of inoculum : 10 ⁻⁵ mg							Size of inoculum : 10 ⁻¹ mg						
Strain	Concentration of SM (mcg/ml)						Strain	Concentration of SM (mcg/ml)					
	0	0.7	1.5	3	6	0		0.7	1.5	3	6		
SM-S	100	79	105	29	0	SM-S	+++	+++	+++	+++	++		
SM-S KM-100R	100	82	64	35	8	SM-S KM-100R	+++	+++	+++	+++	++		
SM-S VM-100R	100	100	70	61	9	SM-S VM-100R	+++	+++	+++	+++	++		
SM-S CPM-100R	100	65	80	87	47	SM-S CPM-100R	+++	+++	+++	+++	++		

Note: Symbols in this table are the same as those in Table 1.

SM-S KM-100R: KM 100mcg/ml resistant strain induced from SM-sensitive strain.

Table 6-b. Susceptibility to SM of KM, VM or CPM-resistant Strain Induced from SM-resistant Strain in 1% Ogawa's Egg Media

Size of inoculum : 10 ⁻⁵ mg							Size of inoculum : 10 ⁻¹ mg						
Strain	Concentration of SM (mcg/ml)						Strain	Concentration of SM (mcg/ml)					
	0	12.5	25	50	100	0		12.5	25	50	100		
SM-R	100	59	37	7	0	SM-R	+++	+++	+++	+++	++		
SM-R KM-100R	100	78	75	13	0	SM-R KM-100R	+++	+++	+++	+++	++		
SM-R VM-100R	100	93	124	76	7	SM-R VM-100R	+++	+++	+++	+++	+++		
SM-R CPM-100R	100	85	92	106	63	SM-R CPM-100R	+++	+++	+++	+++	+++		

Note: Symbols in this table are the same as those in Table 1.

SM-R KM-100R: KM 100mcg/ml resistant strain induced from SM-resistant strain.

影響は特に認められなかつた。

SM-S 株, SM-R 株の原株と, それより最終的に得られた KM, VM, CPM の各 100mcg/ml 耐性菌の SM に対する耐性検査を行ない, KM, VM, CPM の耐性獲得が SM 耐性に及ぼす影響をみた。この実験は同時に作成した培地を用い, 同一条件で同時に耐性検査を行なつて比較した。表 6-a, b に示すごとく, KM, VM, CPM の最終的に得られた各 100mcg/ml 耐性菌は, いずれも SM 耐性が原株より上昇の傾向を示し, その上昇の度合は, CPM>VM>KM である。これは SM-S, SM-R 株共に共通している事である。

考 察

交叉耐性を論ずるにあたり, 耐性測定法の問題と, 菌株特异性についてはすでに報告¹⁾もある。したがつて我

々の実験に用いた SM-R 株の成績が, SM 耐性菌のすべてにあてはまるとは限らない。むしろ one step で分離した SM 耐性菌なので, SM 以外の薬剤に対しても, 耐性獲得については原株と異なつた性質を示すかもしれない。したがつてすべての SM 耐性菌が, SM 感性菌に比較して, KM, VM, CPM に対する耐性上昇が早いとか否か論じられないし, また臨床的にも当てはまるとは限らないが, SM 耐性菌の中に他の薬剤に対し耐性の上昇の早い菌株の存在する事は事実である。

VM と CPM の交叉耐性は極めて密接なものと考えられ, すでにこの事についていくつかの報告¹⁾⁻⁴⁾がある。KM-VM 間, KM-CPM 間の交叉耐性についても, すでに報告¹⁾⁻⁷⁾されており, 我々も不完全な交叉耐性を認めたが, その程度は SM 耐性の有無に影響されないようである。また KM 耐性菌は VM, CPM いずれも同程度

の交叉耐性の上昇を示す事も、VMとCPMの交叉耐性の密接さを示すものである。

我々の用いたSM-R株は、KM, VM, CPMに対し、原株のSM-S株とほとんど同じ耐性を有するに拘らず、これらSM-S株、SM-R株より作成したKM, VM, CPM耐性株は、いずれもSM耐性上昇を認めた。SMとKM, VM, CPMの一方的交叉耐性は、すでに報告¹⁾されており、我々の実験も同様な結果を得た。しかしすでに上昇したSM耐性はKM耐性上昇に影響されないとの報告²⁾もあるが、我々の実験ではすでに有するSM耐性も上昇せしめる傾向を認めた。しかもKMに比較してVM, CPMはSM耐性上昇が強く、殊にCPMにその作用が一番強く、更にSM-R株の場合にその傾向が強いようであるが、この事は今後の検討を要する問題である。

以上の実験結果から、我々もまた臨床的に抗結核剤の使用は、SM→KM→VM(またはCPM)の順で使用するのが妥当と思われる。

しかし我々の用いたSM-R株はone stepで得た菌であるので、以上の性質がすべての場合に当てはまるかは疑問である。種々のSM耐性菌株、あるいはmultiple stepで得たSM耐性菌についても、以上の性質を検討し、また臨床的にも検討する必要がある。

結 論

SM-S株およびそれよりone stepで分離されたSM-R株を用い、KM, VM, CPMに薬剤増量継代法により

耐性を上昇せしめ、SM-S株とSM-R株間の耐性上昇の差、および薬剤相互間の交叉耐性等について検討した。

1) SM-R株はSM-S株に比較して、KM, VM, CPMに対し耐性上昇が早かつた。

2) VMとCPMの間には、ほぼ完全交叉耐性が存在し、KMとVM, KMとCPMの間には、それぞれ互いに不完全交叉耐性が認められたが、その状態はSM-S株、SM-R株ともほぼ同様であつた。

3) KM, VM, CPMへの耐性の上昇は、SM-S株のみならず、SM-R株にもSM耐性の上昇をもたらした。

本文の要旨は第43回日本結核病学会総会で報告した。

ご指導、ご校閲を頂いた前県立愛知病院長永坂三夫博士、県立愛知病院長高島常二博士、ならびに菌株を分与された国立療養所中部病院東村道雄博士に深謝する。

文 献

- 1) 東村道雄 他：結核，42：339，昭42.
- 2) Verbist, L., Gyselen, A.: Am. Rev. Resp. Dis., 90：640, 1964.
- 3) 和田退蔵：結核，40：283，昭40.
- 4) 和田退蔵：熊本医学会雑誌，41：421，昭42.
- 5) 前田徹：結核，35：159，昭35.
- 6) 東村道雄 他：結核，36：233，昭36.
- 7) 大里敏雄 他：結核，41：297，昭41.
- 8) 前田徹：結核，35：92，昭35.