

原 著

Viomycin と Tuberactinomycin に関する基礎的研究

青柳 昭雄・河合 健・山田 幸寛
藤野 忠彦・金子クニ子・相沢 好治

慶応義塾大学医学部内科

受付 昭和 50 年 7 月 31 日

BASIC STUDIES ON VIOMYCIN AND TUBERACTINOMYCIN

Teruo AOYAGI*, Takeshi KAWAI, Yukihiro YAMADA, Tadahiko
FUJINO, Kuniko KANEKO and Yoshiharu AIZAWA

(Received for publication July 31, 1975)

It is the purpose of this study to compare the antituberculous activity of Viomycin (VM) with that of Tuberactinomycin (TUM) by basic experiments.

Antituberculous activity in vitro was measured by Dubos semiliquid agar media and 1% Ogawa media and the inoculated size of bacilli was 0.01 mg to each media and the determination was carried out at 3 weeks for Dubos semiliquid media and 4 to 6 weeks for 1% Ogawa media.

Forty mice of d-d strain were divided into four groups. Each mouse was inoculated into the tail vein 0.2 ml of bacillary suspension (viable unit 1.4×10^6) cultured for 12 days in Dubos liquid media. Mice of three groups were treated by VM, TUM, or KM for three weeks from next day after the challenge.

The extent of development for resistant bacilli in vitro was measured by step by step method, using H₃₇Rv strain and Dubos albumin liquid media.

Additive effect of VM or TUM-N to RFP was examined by H₃₇Rv strain and Dubos liquid media.

Resistance level of KM, CPM, LVM, CPM and SM for TUM-N and VM resistant bacilli, made by the above mentioned method was measured on Dubos albumin liquid media.

Results of these experiments were as follows.

1) MIC of TUM or VM for VM sensitive bacilli was below 5 mcg/ml on Dubos semiliquid agar media and 20 to 40 mcg/ml on 1% Ogawa media, and both drugs showed same antituberculous activity. Although antituberculous activity in vitro of VM or TUM-N for KM 100 mcg/ml resistant bacilli was the same to that of KM sensitive bacilli, the MIC of TUM for one strain with VM 100 mcg/ml resistant bacilli was 100 mcg/ml.

2) Therapeutic effects for experimental tuberculosis of mice were evaluated by survival time and the index of $\sqrt{\text{specific lung weight}}$. Two mg of VM and TUM per mouse and 1 mg of KM were injected for three weeks six times weekly subcutaneously. The therapeutic effects of these three drugs were almost the same.

3) The grade of resistance of H₃₇Rv strain for EB reached to 5 mcg/ml at five series in the case of EB alone while it raised to 5 mcg/ml at nine series in the case of addition of 1 mg dose

* From the Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University, 35, Shinanomachi, Shinjuku, Tokyo 160 Japan.

of TUM or VM to EB.

4) The grade of resistance for RFP developed to 20 mcg/ml at seven series and 250 mcg/ml at ten series in the case of RFP alone. Although the addition of 0.2 mg dose of VM or TUM-N and 1 mg dose of VM did not show the inhibitory effect for development of RFP resistance, the grade of resistance for RFP remained at 0.1 mcg/ml at seven series and raised to 10 mcg/ml at ten series in the case of 1 mg dose of TUM-N.

5) The grade of resistance for TUM or TUM-N reached to 100 mcg/ml at seven series in the case of each drug alone, however the resistance for VM did not exceed 50 mcg/ml even at nine series in the case of VM alone.

6) MIC of RFP was 0.012 mcg/ml in the experiment of additive effect of TUM-N or VM to RFP, and the concentration of each drug to strengthen the MIC of RFP to 0.006 mcg/ml was 0.6 mcg/ml for TUM-N and 2.5 mcg/ml for VM.

7) The resistance level of KM, LVM and VM for TUM-N 100 mcg/ml resistant bacilli was 100 mcg/ml complete resistance for all drugs and those for VM 50 mcg/ml resistant bacilli were 25 mcg/ml incomplete resistance for KM, 100 mcg/ml incomplete resistance for LVM, 50 mcg/ml complete resistance for TUM. The resistance level of SM and CPM for TUM-N 200 mcg/ml resistant bacilli was 2.5 mcg/ml sensitive and 100 mcg/ml incomplete resistance, respectively, and that for VM 50 mcg/ml resistant bacilli was 2.5 mcg/ml incomplete resistance for SM and 100 mcg/ml incomplete resistance for CPM, respectively.

In summary, antituberculous activity in vitro and therapeutic effects for experimental tuberculosis of mice of VM were equal to those of TUM, and it was revealed that both drugs showed complete cross resistance. The inhibitory effect of VM for development of EB resistant bacilli was equal to that of TUM-N, and the inhibitory effect of RFP resistance of TUM-N was superior to that of VM. Additive effect of TUM-N to RFP was superior to that of VM, and this might explain the superior inhibitory effect of TUM-N to VM for development of RFP resistant bacilli in vitro.

結 言

Viomycin (VM) は1950年 Park & Davis および Pfizer 社によつて同時に発表され、Streptomyces floridae, Streptomyces puniceus よりそれぞれ産生された抗結核薬であり、すでに広く使用されその抗結核薬としての価値も評価されている¹⁾²⁾。

一方 Tuberactinomycin (TUM) は1968年永田らにより発見され³⁾、Streptomyces griseovercillatus var tubercularis (B-386) により生産された抗結核薬であるが、その後 B-386 の変異菌 N6-130 株より Tuberactinomycin-N (TUM-N) が生産され、TUM-N は TUM に比して毒性が少なくかつ抗結核作用はほぼ同等であるとされている^{4)~6)}。

TUM-N もすでに日結研⁷⁾、国療化研⁸⁾、療研⁹⁾などの共同研究により抗結核薬としての臨床的価値も評価されている。

TUM あるいは TUM-N は VM 類似の水溶性塩基性ペプチド物質であり、VM と交叉耐性を示すことが

報告されている⁹⁾¹⁰⁾。

VM あるいは TUM に耐性となつた結核菌は KM、CPM にも耐性となり、KM 耐性菌は VM、TUM に感性であるのでこれら薬剤は臨床的に KM に耐性となつた症例に使用されることが多い^{12)~14)}。したがつて併用薬剤として EB、RFP が使用される機会が多いと考えられる。一方 EB、RFP は抗菌力、副作用などより VM、TUM に比してよりすぐれた抗結核薬である。したがつて VM、TUM のいずれが、EB あるいは RFP の耐性上昇阻止に強く作用するかを検討することは重要な問題である。

そこでわれわれは VM、TUM の試験管内抗菌力、マウス実験的結核症に対する治療効果、RFP、EB の試験管内耐性上昇に対する阻止効果、RFP との試験管内併用作用などを検討するとともに試験管内にて作製した VM、TUM-N の耐性結核菌の他の抗結核薬の抗菌力などの実験を行つたのでその成績を報告する。

実験方法

1) 試験管内抗菌力: 培地は1%小川培地ならびに Dubos-Albumin 半流動寒天培地を使用し、被検菌株は教室保存 H₃₇Rv 株ならびに患者より新鮮分離せる菌株を1%小川培地に継代し Dubos 液体培地に2代継代して光電比色計(日立 101型)にて1mg/ml に調節しその10倍希釈液を0.1 ml 各培地に接種した。判定は半流動培地の際は接種後3週、小川培地では4~6週にて行い、被検薬剤濃度は Dubos 半流動培地では100, 20, 10, 5 mcg/ml (H₃₇Rv 株では10, 5, 2.5, 1.25 mcg/ml) あるいは100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56 mcg/ml (H₃₇Rv 株では5, 2.5, 1.25, 0.6, 0.3 mcg/ml), 1%小川培地では400, 80, 40, 20, 10 mcg/ml (H₃₇Rv 株では40, 20, 10, 5, 2.5 mcg/ml) である。

2) マウス実験的結核症に対する治療効果: マウスは dd 系マウスの雄、体重15g前後を使用し、感染はクロノ株(予防会結研より分与)を Dubos 液体培地に0.1 mg 接種した12日培養液を0.2 ml マウス尾静脈に投与することにより行つた。0.2 ml 中の菌数は 1.4×10^6 コで

ある。治療は週6日3週間行い、感染後7週まで生存せるマウスはすべて屠殺剖検して \checkmark 比肺重を計算した。

3) 試験管内薬剤耐性上昇実験: 培地は Dubos 液体培地、被検菌は H₃₇Rv 株を使用し、各薬剤あるいは薬剤併用による MIC を測定し、最高濃度に発育せる菌株を薬剤を含有しない培地に1代継代して十分に発育した時期(10~14日)に最も濁度の低い培養液に濃度を調節し、それら菌液の MIC を再び測定する作業を繰り返すいわゆる増量継代法によつた。

4) 試験管内併用効果: 培地は Dubos-Albumin 液体培地、菌株は H₃₇Rv 株を使用した。

実験成績

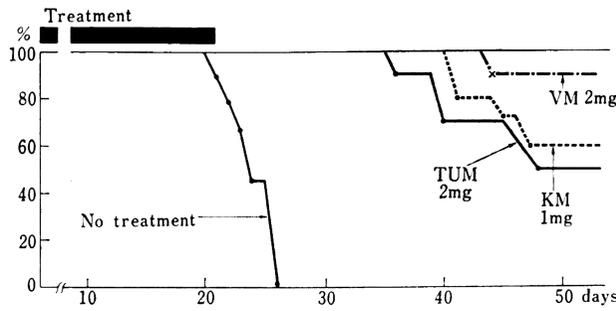
1) 試験管内抗菌力: Dubos-Albumin 半流動寒天培地、1%小川培地における TUM ならびに VM の試験管内抗菌力は Table 1 のごとくである。すなわち VM 感性株の TUM, VM の MIC は Dubos 半流動培地にてすべて5 mcg/ml 以下であり、1%小川培地では20~40 mcg/ml で両薬剤の抗菌力はほぼ同等であつた。

また H₃₇Rv 株に対する TUM と TUM-N (N⁶-130-

Table 1. Antituberculous Activity *in vitro* of Various Drugs

Strain No.	Medium	KM	CPM	LVM	VM	TUM
1 (H ₃₇ Rv 株)	Dubos semiliquid agar 1% Ogawa	0.6~ (10)	1.25	2.5 (40)	2.5~ (40)	2.5~ (20)
2	Dubos semiliquid agar 1% Ogawa	~100 (~400)	10	20 (400)	5~ (20)	2.5~ (20)
3	Dubos semiliquid agar 1% Ogawa	5 (80)	1.25~	2.5 (80)	5~ (40)	5~ (40)
4	Dubos semiliquid agar 1% Ogawa	10 (~400)	1.25~	1.25 (40)	5~ (40)	5~ (40)
5	Dubos semiliquid agar 1% Ogawa	100 (~400)	2.5	2.5 (80)	5~ (40)	5~ (40)
6	Dubos semiliquid agar 1% Ogawa	10 (80)	2.5	1.25~ (40)	5~ (40)	5~ (40)
7	Dubos semiliquid agar 1% Ogawa	~100 (~400)	10	20 (400)	5~ (40)	5~ (20)
8	Dubos semiliquid agar 1% Ogawa	~100 (~400)	10	20 (400)	5~ (20)	5~ (20)
9	Dubos semiliquid agar 1% Ogawa	~100 (~400)	12.5		6.25 (40)	6.25 (20)
10	Dubos semiliquid agar	12.5	6.25		6.25	12.5
11	Dubos semiliquid agar	50	~100		~100	~100
12	Dubos semiliquid agar	1.56~	3.12		6.25	6.25
13	Dubos semiliquid agar	3.12	1.56		6.25	6.25

Fig. 1. Survival Rate of Tuberculous Mice Treated by VM and TUM



1) の Dubos 液体培地における MIC はいずれも 2.5 mcg/ml であった。

KM 100 mcg/ml 以上の耐性は半流動培地で示した菌株では 4 株存したが、これらの菌株に対して VM, TUM はいずれも抗菌力は減弱されなかつたが VM 100 mcg/ml 以上耐性の 1 株は TUM にも 100 mcg/ml 以上の MIC を示した(No. 11 株)。

また routine の 1%小川培地による間接法による耐性検査にて VM 100 mcg/ml に不完全耐性の成績を示した 3 株(No. 6, 10, 11) 中 VM の抗菌力の減弱を示した菌株は 1 株のみであった。

両薬剤とも半流動培地に比して 1%小川培地では抗菌力の減弱をきたすが、その不活性化の程度は両薬剤とも同等であった。

2) マウス実験的結核症に対する治療効果: 治療薬量はマウスにつき VM, TUM は 2 mg, KM は 1 mg である。Fig. 1 のごとく感染無処置マウスは感染後 21 日より 26 日までの間にすべて死亡し、治療群では感染 48 日までに VM 群で 1 匹, KM 群で 4 匹, TUM 群で 5

匹が死亡した。

有意差はないが一見 VM がすぐれている傾向がみられたが、生残せるマウスの $\sqrt{\text{比肺重}}$ を検討すると Fig. 2 のごとく KM 39.0~52.3 (平均 48.7), VM 43.3~56.9 (平均 48.2), TUM 46.8~56.0 (平均 49.8) で 3 群とも同等の値を示した。

3) EB の試験管内耐性上昇に及ぼす阻止効果: EB 単独の際の耐性度は 5 代にて 5 mcg/ml, 8 代で 20 mcg/ml に上昇した。一方 TUM あるいは VM を 1.0 mcg/ml 添加させる際には EB の耐性度は 5 代で 2.5 mcg/ml, 5mcg/ml で EB の耐性上昇阻止効果は著明ではなかつた (Table 2)。

4) RFP の試験管内耐性上昇に及ぼす VM, TUM-N の阻止効果: RFP 単独の際の試験管内耐性上昇は 7 代にて 20 mcg/ml, 10 代にて 250 mcg/ml に達した。一方 TUM-N, VM を 0.2 mcg/ml 添加させる際ならびに VM を 1.0 mcg/ml 添加させる際には RFP の耐性上昇を阻止する傾向はみられなかつたが、TUM-N を 1.0 mcg/ml 添加させる際には RFP の耐性度は 7 代で 0.1, 10 代で 10 mcg/ml であり RFP の試験管内耐性上昇を阻止する傾向がみられた (Table 3)。

5) VM, TUM, TUM-N の試験管内耐性上昇: VM 単独の際の耐性上昇は第 1 実験 (Table 2) では 6 代で 50 mcg/ml に達したが 9 代でも 50 mcg/ml にとどまり、第 2 実験 (Table 3) でも同様のパターンを示した。

一方第 1 実験における TUM は 6 代で 25 mcg/ml, 7 代で 100 mcg/ml に達し、第 2 実験の TUM-N は 4

Fig. 2. $\sqrt{\text{Specific Lung Weight}}$

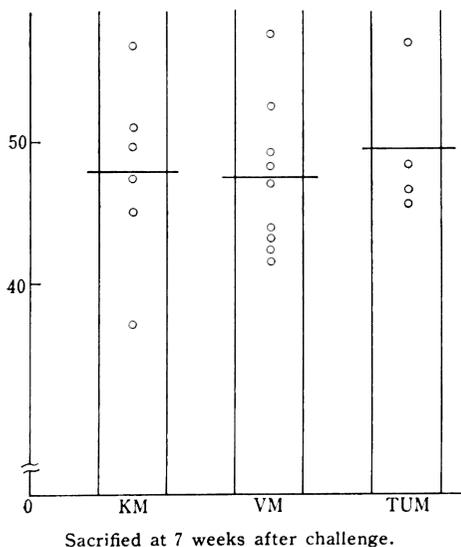


Table 2. Inhibitory Effect of TUM and VM for Development of RFP Resistance Bacilli

Drugs	Series								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
EB	0.6	0.6	1.25	0.6	5	5	10	20	20
EB+TUM	0.6	0.6	0.6	0.6	2.5	5	2.5	2.5	5
EB+VM	0.3	0.3	0.3	0.3	2.5	2.5	2.5	5	5
TUM	1.25	1.25	1.25	1.25	0.6	2.5	100	100	100
VM	1.25	1.25	1.25	~5	~10	50	25	25	50

代で 50 mcg/ml, 7代にて 100 mcg/ml に達した。

すなわち TUM あるいは TUM-N 単独の際の試験管内耐性上昇は VM に比して高度に達するといいうる。

6) 恒量継代法による RFP 耐性上昇試験: RFP 0.003 mcg/ml を含む Dubos-Albumin 液体培地に H₃₇Rv を前記の増量継代法と同時期に継代し, 耐性上昇の有無を検討したが 0.06 mcg/ml 以上の RFP の耐性菌の発現はみられなかった。

また第2実験において VM, TUM を添加して継代した菌の VM, TUM の耐性を検討したがいずれも耐性上昇を示さなかった。

7) 試験管内併用効果: RFP の境界濃度における TUM-N, VM の相加効果をみると Table 4 のごとく, 2週判定では RFP の MIC を 0.006 mcg/ml にするためには TUM-N の添加濃度は 0.6 mcg/ml であり, VM は 2.5 mcg/ml であつた。

Table 3. Inhibitory Effect of TUM-N and VM for Development of RFP Resistance Bacilli

Drugs	Series	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
RFP		0.0125	0.0125	0.0125	0.1	~0.06	0.0125	20	100	100~	250
RFP+TUM-N 1.0		0.006	0.003	0.0125	0.0125	0.06	0.05	0.1	0.1	0.1	10
RFP+TUM-N 0.2		0.006	0.003	0.0125	0.0125	10	5~	100	100	100	250
RFP+VM 1.0		0.006	0.003	0.025	0.0125	1.0	5~	100	100	100	100
RFP+VM 0.2		0.003	0.003	0.025	0.0125	0.06	5~	100	100	100	100
TUM-N		2.5	5.0	10	50	50	25	100	100	100~	200
VM		2.5	5.0	10	25	25	50	50	50	50	50

Table 4. Additive Effect of TUM-N and VM for Antituberculous Activity of RFP

TUM						VM					
RFP \ TUM	0	0.0008	0.0015	0.003	0.006	RFP \ VM	0	0.0008	0.0015	0.003	0.006
0	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+
0.6	+	+	+	+	-	0.6	+	+	+	+	+
1.25	+	+	+	+	-	1.25	+	+	+	+	+
2.5	±	±	±	-	-	2.5	+	+	+	±	-
5	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-

Measured at 2 weeks

Table 5. Additive Effect of TUM-N and VM for Antituberculous Activity of RFP

TUM-N						VM					
RFP \ TUM	0	0.0008	0.0015	0.003	0.006	RFP \ VM	0	0.0008	0.0015	0.003	0.006
0	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+
0.6	+	+	+	+	+	0.6	+	+	+	+	+
1.25	+	+	+	+	+	1.25	+	+	+	+	+
2.5	+	+	+	±	-	2.5	+	+	+	+	±
5	±	±	-	-	-	5	±	±	±	-	-

Measured at 3 weeks

Table 6. Cross Resistance between TUM, VM and Another Antituberculous Drugs

Bacilli	Drugs	mcg/ml					
		100	50	25	12.5	6.25	K
TUM 100 R	KM	+	+	+	+	+	+
	LVM	+	+	+	+	+	+
	VM	+	+	+	+	+	+
VM 50 R	KM	-	-	±	±	±	+
	LVM	±	±	±	±	±	±
	TUM	-	+	+	+	+	+

したがって境界濃度における RFP の抗菌力に及ぼす効果は TUM-N がすぐれているといえる。

8) TUM-N, VM と KM, LVM, CPM, SM との交叉耐性: Table 3 のごとくに作製した TUM-N 100 mcg/ml 耐性菌ならびに VM 50 mcg/ml 耐性菌の種々抗結核薬の試験管内抗菌力を Dubos 液体培地を用いて検討した。

TUM 100 mcg/ml 耐性菌の耐性値は KM, LVM, VM いずれも 100 mcg/ml であったが, VM 50 mcg/ml 耐性菌は KM 25 不完全, LVM 100 不完全, TUM 50 mcg/ml 不完全耐性であった (Table 6)。

また SM, CPM の試験管内抗菌力は TUM 200 mcg/ml 耐性菌に対してそれぞれ 2.5 mcg/ml 感以下, 100 mcg/ml 不完全であり, VM 50 mcg/ml 耐性菌に対しては SM 2.5 mcg/ml 不完全, CPM 100mcg/ml 不完全の値を示した。

考 案

TUM-N, VM の試験管内抗菌力を半流動培地と 1% 小川培地にて測定した成績をみると, 小関ら⁴⁾は H₃₇Rv 株に対する MIC は 1% 小川培地で 25 mcg/ml, Kirchner 半流動培地で 4 mcg/ml で両薬剤ともいずれの培地でも同等の値を示し, 豊原¹⁰⁾は 1% 小川培地では TUM-N の力価は Kirchner 血清加寒天培地に比して低濃度で 1/10, 高濃度では 1/7 程度に減弱することを示している。また TUM-N の結核菌に対する MIC は液体培地あるいは血清加寒天培地ではほぼ 2.5~5 mcg/ml であるとし⁶⁾, 1% 小川培地では TUM-N および VM 未使用患者から分離された菌株に対して, TUM-N 25 mcg/ml では判定 6 週では 28 株中 27 株が発育を示し, 50 mcg/ml, 100 mcg/ml でもそれぞれ 16 株, 4 株がなんらかの発育を認め, VM も同じ傾向を示したと報告している¹⁰⁾。また東村らも VM, TUM 未使用菌株では 1% 小川培地上で TUM-N 50 mcg/ml, VM 100 mcg/ml では完全耐性を示さないとしている¹¹⁾。

われわれの成績では VM 感性菌に対して, Dubos 半流動培地での TUM, VM の MIC はいずれも 2.5~5 mcg/ml 以下であり, 1% 小川培地では 20~40 mcg/ml で, TUM, VM の抗菌力はほぼ等しい値を示した。

実験的結核症に対しても豊原⁶⁾, 小関ら⁴⁾は VM と TUM はほぼ等しい効果を示すとしているが, 今回の実験でも VM, TUM をそれぞれマウスにつき 2 mg 投与した際の成績は両群同等の効果を示し, KM 1 mg 投与の成績と同等であることを認めた。

TUM-N は VM あるいは CPM と交叉耐性を有することは基礎的, 臨床的にも知られている⁴⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾。われわれの検査しえた患者分離株のうち VM 耐性株は 1 例のみであるが TUM にも完全耐性であった。しかしなが

ら KM 100 mcg/ml 以上の MIC を示した 5 株に対しては VM と TUM とはいずれも KM 感性株と同等の抗菌力を示した。

また routine の耐性検査で VM 100 mcg/ml 不完全耐性であった 3 株中 Dubos 半流動培地にて VM 耐性を示した菌株は 1 株のみであった。

東村ら¹¹⁾, 豊原¹⁰⁾は VM 未使用患者の菌で 100 mcg/ml 不完全耐性を示す菌の存することを報告しているが, VM の耐性検査成績を判定する際に留意すべきであると考えられる。

試験管内にて作製された TUM 100 mcg/ml 耐性菌は VM, KM, LVM に対して完全な耐性を示し, VM 50 mcg/ml 耐性菌は TUM と完全な KM, LVM とは不完全な耐性を示すことが認められた。

TUM-N, VM は KM 使用後の症例に投与されることが合理的であり, このような症例は有空洞, 高度進展例が多いので EB, RFP などの二次薬の中でも強力な薬剤と併用投与することが望ましい。したがって VM, TUM-N などの薬剤が EB, RFP の耐性上昇を抑制するか否かは臨床上重要な問題である。

増量継代法による EB の耐性上昇は 7 代で 10 mcg/ml に上昇し, TUM あるいは VM を 1.0 mcg/ml 添加した際にはいずれも EB の耐性は 2.5 mcg/ml にとどまった。

一方 RFP の耐性上昇のパターンは EB と異なり 8 代で 100 mcg/ml の高度に達した。TUM-N, VM を 0.2 mcg/ml 添加した際ならびに VM を 1.0 mcg/ml 添加した際には RFP 単独と同様のパターンを示し, RFP の試験管内耐性上昇を阻止する傾向は全くみられなかったが, TUM 1.0 mcg/ml 添加させる際には RFP の耐性上昇は阻止される傾向が認められた。したがって RFP の耐性上昇に及ぼす効果は TUM-N が VM に比しすぐれているといえる。

また RFP の境界濃度における VM, TUM-N の効果を見ると TUM-N が VM に比し強力である傾向がみられた。

したがって RFP の耐性上昇に対して TUM-N が VM に比しすぐれた成績を示したことは, RFP との併用効果が TUM-N が VM に比し強力であるためであると考えられる。

しかしながら豊原らはモルモットの結核症に対して VM+RFP は TUM-N+RFP と同等の効果を示すことを報告している⁹⁾。

TUM-N, VM それぞれ単独の際の試験管内耐性上昇は TUM-N が VM に比しより高度耐性に達することが認められたが, 療研の成績⁹⁾では臨床的にも VM は TUM に比し高度耐性になり難いことを示しており, この点においても TUM-N と VM とは異なる性状を有し

ているといいうる。

結 論

VM と TUM あるいは TUM-N とは極めて類似の構造を有するポリペプチド系薬剤である。両薬剤について基礎的研究を行つて次の結論が得られた。

1) 1%小川培地, Dubos 半流動寒天培地における H₃₇Rv 株, 患者新鮮分離株に対する試験管内抗菌力は両薬剤とも同等であり, いずれの薬剤も KM 耐性菌に対しては抗菌力の減弱はみられなかったが, VM 耐性菌に対しては TUM の抗菌力は VM 同等に減弱した。

2) マウス実験的結核症に対して両薬剤の抗結核作用はほぼ同等であり KM の 1/2 量と同等の効果を示した。

3) EB の試験管内耐性上昇に対して両薬剤はほぼ同等の弱い効果を示したが, RFP の耐性上昇に対しては TUM-N が VM に比しまさっていた。

VM, TUM-N それぞれ単独の耐性上昇は TUM-N が VM に比しより高濃度に達することが認められた。

4) RFP の境界濃度における相加効果は TUM-N が VM に比しややまさっていた。

5) 試験管内耐性上昇によつて得られた TUM 100 mcg/ml 耐性菌は KM, LVM, TUM, CPM に対して 100 mcg/ml 完全耐性を示し, VM 50 mcg/ml 耐性菌は KM 25 mcg/ml 不完全, LVM 50 mcg/ml 不完全, VM

50 mcg/ml 完全, CPM 100 mcg/ml 不完全の値を示した。

一連の本実験に際して福司絢子氏の労を煩わすことが多かつた。ここに謝意を表す。

本論文の要旨は第45回, 第50回日本結核病学会に報告した。

引 用 文 献

- 1) 中川圭一: 呼吸器診療, 13: 541, 1958.
- 2) 五味二郎・青柳昭雄: 日本胸部臨床, 25: 903, 1966.
- 3) 永田明徳・早野和夫・星野保夫: 結核, 43: 249, 1968.
- 4) 小関勇一・岡本茂広・室橋豊穂: 結核, 48: 189, 1973.
- 5) 豊原希一: 結核, 43: 245, 1968.
- 6) 豊原希一: 結核, 47: 181, 1972.
- 7) 日本結核化学療法研究会: 結核, 48: 473, 1973.
- 8) 国立療養所化学療法共同研究班: 結核, 48: 129, 1973.
- 9) 結核療法研究協議会: 結核, 49: 201, 1974.
- 10) 豊原希一: 結核, 48: 405, 1973.
- 11) 束村道雄・水野松司・村田浩・大島つな子: 結核, 50: 123, 1975.
- 12) 齊藤健利・福原徳光: 結核, 49: 59, 1974.
- 13) 齊藤健利・福原徳光: 結核, 49: 91, 1974.
- 14) 大里敏雄・豊原希一: 結核, 47: 177, 1972.