

原 著

Tuberactinomycin (TUM) および Tuberactinomycin-N (TUM-N)

の抗結核性に関する試験管内実験的研究

前川 暢夫・池田 宣昭・小田 芳郎
裏辻 康秀・稲掛 英男

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第1

受付 昭和 51 年 11 月 8 日

EXPERIMENTAL STUDIES *IN VITRO* ON THE ANTITUBERCULOUS
ACTIVITIES OF TUBERACTINOMYCIN (TUM) AND
TUBERACTINOMYCIN-N (TUM-N)Nobuo MAEKAWA*, Nobuaki IKEDA, Yoshiro ODA,
Yasuhide URATSUJI and Hideo INAGAKE

(Received for publication November 8, 1976)

The antituberculous activities of TUM and TUM-N were evaluated in comparison with other aminoglycoside antibiotics *in vitro* by using the silicone-coated slide culture method (SSC).

The results obtained are as follows: (1) The minimum inhibitory concentrations (MIC) of TUM and TUM-N are between 1.9 to 3.9 $\mu\text{g/ml}$ to H₃₇Rv-S strain. However, the MIC of these drugs to the strains resistant to Viomycin (VM) and Capreomycin (CPM) are lowered to 62.5 $\mu\text{g/ml}$ and 31.3 $\mu\text{g/ml}$, respectively. (2) The minimum bactericidal concentrations (MBC) of TUM and TUM-N are 3.9~7.8 $\mu\text{g/ml}$ to H₃₇Rv-S strain, but remarkably lowered to the strains resistant to VM and CPM. These results indicate the existence of incomplete cross-resistance among these aminoglycoside antibiotics.

Tuberactinomycin (TUM) は静岡県大仁町の土壌から分離された *Streptomyces griseovorticillatus* var. *tuberacticus* の培養濾液より精製されたペプチド系新抗生物質である。また Tuberactinomycin-N (TUM-N) は同様に上記 *Streptomyces* 変異株から得られたペプチド系新抗生物質であつて、このものを主成分とした Tuberactin が最近に抗結核剤としての臨床使用が認められ一般名は Enviomycin (EVM) と呼ばれている。TUM および TUM-N はともに VM と化学構造が極めて類似しほぼ同様な抗結核作用を有することが報告されているが^{1,2)}、われわれもその臨床上的特徴は別として試験

管内実験で両薬剤の抗結核性を 2, 3 の点から検討したので報告する。

I. 結核菌発育阻止効果について

(1) 実験方法

Silicone-coated Slide Culture (SSC) 法で行なつた。培地は10%血清加キルヒナー培地を用いた。作用薬剤濃度は(別表参照)第1管を1,000 $\mu\text{g/ml}$ とし以後倍数希釈法で第19管までとした。被検菌株は教室保存の H₃₇Rv 感受性株、ならびに教室で作製した H₃₇Rv の SM, KM, VM, CPM, INH, PAS, RFP, EB, TH および CS

* From the First Dept. of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

表 1 TUM の MIC

菌 株	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																			K
	1,000	500	250	125	62.5	31.3	15.6	7.8	3.9	1.9	0.98	0.47	0.24	0.12	0.06	0.03	0.015	0.008	0.004	
H ₃₇ Rv-S	-	-	-	-	-	-	-	-	20	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
SM-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
KM-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
VM-R	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
CPM-R	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

注：表中の数字はコロニー数を示し、各株の薬剤耐性は SM, KM は 1,000 μg , VM 62.5 μg , CPM 15.6 μg であった。

表 2 TUM の MIC

菌 株	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																			K
	1,000	500	250	125	62.5	31.3	15.6	7.8	3.9	1.9	0.98	0.47	0.24	0.12	0.06	0.03	0.015	0.008	0.004	
H ₃₇ Rv-S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
INH-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
PAS-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
RFP-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
EB-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
TH-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
CS-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

注：各株の薬剤耐性は INH 125 μg , PAS 31.3 μg , RFP 125 μg , EB 15.6 μg , TH 3.9 μg , CS 3.9 μg であった。

表 3 TUM-N の MIC

菌 株	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																			K
	1,000	500	250	125	62.5	31.3	15.6	7.8	3.9	1.9	0.98	0.47	0.24	0.12	0.06	0.03	0.015	0.008	0.004	
H ₃₇ Rv-S	-	-	-	-	-	-	-	-	3	20	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
SM-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
KM-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
VM-R	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
CPM-R	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

注：表中の数字はコロニー数を示し、各株の薬剤耐性は表 1 に同じ。

表 4 TUM-N の MIC

菌 株	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																			K
	1,000	500	250	125	62.5	31.3	15.6	7.8	3.9	1.9	0.98	0.47	0.24	0.12	0.06	0.03	0.015	0.008	0.004	
H ₃₇ Rv-S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	20	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
INH-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
PAS-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
RFP-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
EB-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
TH-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
CS-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

注：表中の数字はコロニー数を示し、各株の薬剤耐性は表 2 に同じ。

各薬剤耐性株である。

実験操作は慣例のごとく、まず各薬剤希釈液を調製する。次いで各被検菌株の 0.1 mg/ml ベンジン菌液中にシリコン被覆スライド (SS) を同時に瞬時浸漬し、乾燥するのを待つて先に調製した薬剤含有培地中に投入する。その後直ちに 37°C で薬剤作用を開始し 3 週間後に結核菌発育阻止効果を肉眼的に判定する。菌集落は SS の 2/3 以上を占める場合を卍、同様に 2/3~1/3 を卍、1/3~コロニー数 101 を +、コロニー数 100 以下の場合はおおよそその数を記入した。

(2) 実験成績

表 1~4 に示す通りである。TUM ならびに TUM-N とともに表が 1 および 2, 3 および 4 と分かれているが、これは実験日が異なつたことを示すためである。成績にはほぼ 1 管の差を認めるようであるが理由は明らかでない。ただ表 1 と 3 は同じ実験日であり全く同じ実験条件であるので、TUM に比し TUM-N が発育阻止力で 2 倍の範囲で優れている可能性がある。いずれにしても VM および CPM 耐性菌を除く各菌株に対する TUM および TUM-N の発育阻止最低濃度 (MIC) は 1.9~3.9 $\mu\text{g/ml}$ であつた。VM と CPM 耐性株に対する MIC は TUM, TUM-N とともに 62.5 $\mu\text{g/ml}$ ならびに 31.3 $\mu\text{g/ml}$ であつた。

(3) 考案および結語

TUM および TUM-N の $H_{37}Rv$ 感受性菌に対する 10% 血清加キルヒナー培地での MIC は SSC 法で 1.9~3.9 $\mu\text{g/ml}$ であり、TUM-N が TUM に比し 2 倍の範囲内で優れている可能性がある。

TUM および TUM-N の各薬剤耐性株に対する発育阻止力は VM および CPM 耐性株を除き、耐性度が一部で十分ではなかつたが感受性菌に対すると同様であつた。VM および CPM 耐性菌に対する発育阻止力は他株に比し 3~4 倍低下した。

II. 殺菌効果について

(1) 実験方法

前項で述べた発育阻止効果判定後更に引き続き薬剤作用を 1 週間行ない次いで生理的食塩水にて各スライドを 3 回ずつ洗浄し、薬剤非含有培地に移して 37°C で培養する。このスライド上に発育する結核菌集落を 3 週間後肉眼的に判定した。

したがつて被検薬剤濃度は前項同様であり、第 1 管は 1,000 $\mu\text{g/ml}$ で以後倍数希釈法により第 19 管までである。被検菌株も同様で $H_{37}Rv$ 感受性株、ならびに SM, KM, VM, CPM, PAS, RFP, EB, TH, CS 各耐性株である。殺菌効果判定方法も前項同様肉眼的に行なつた。殺菌最低濃度 (MBC) の判定基準は従来の経験を参照して + までを殺菌力ありと判定して記載した。

(2) 実験成績

表 5~8 に示す通りである。TUM ならびに TUM-N とともに表が 5 および 6, 7 および 8 に分かれているが、これは実験日が異なることを示すためである。

TUM ならびに TUM-N の SM 耐性菌に対する殺菌効果は $H_{37}Rv$ 感受性菌に対する殺菌効果とほぼ同様であつたが、VM 耐性菌、CPM 耐性菌および KM 耐性菌に対する殺菌効果は 2⁴~2⁷ 倍弱くなつていた。その他の薬剤耐性菌に対する殺菌効果は $H_{37}Rv$ 感受性菌に対する殺菌効果と同様であつた。

(3) 考案および結語

TUM および TUM-N の $H_{37}Rv$ 感受性菌に対する殺菌最低濃度は (前述のごとく + まで殺菌効果ありとすると) 3.9~7.8 $\mu\text{g/ml}$ であつた。各薬剤耐性菌のうち KM 耐性菌、CPM 耐性菌および VM 耐性菌を除くと、各薬剤耐性菌に対する殺菌効果はほぼ $H_{37}Rv$ 感受性株の場合と同様であつた。

VM 耐性菌および CPM 耐性菌に対する効果は発育阻止効果でも低下を認めたが、KM 耐性菌の場合は発育阻止効果では $H_{37}Rv$ 感受性菌の場合と同様であつたにもかかわらず、殺菌効果の著明な減少を認めた。しかも TUM および TUM-N 濃度 7.8~31.3 $\mu\text{g/ml}$ で発育菌量が減少するにもかかわらず、それ以上の薬剤濃度で再び発育菌数の増加を認めた。このように薬剤の中間濃度で殺菌効果の増強があり、それ以上の濃度で再び殺菌効果の低下を認める現象は INH-PAS 併用の場合の PAS 濃度に関連して同様の現象を認めたことがある³⁾。この現象は発育阻止効果の場合は全くみられず理由はいまだ明らかでないが、薬剤の作用機作と関係があるのではないかと考えられる。これについては別途に検討したい。

III. 耐性上昇について

(1) 実験方法

前項で述べた殺菌効果判定後、各スライドに発育した菌集落を 1% 小川培地上に移し 37°C で増菌する。この菌を使用し SSC 法で耐性検査を行ない耐性上昇の有無を検討した。

被検菌株は TUM および TUM-N を作用させた $H_{37}Rv$ 感受性株である。TUM および TUM-N の作用濃度は前述の通り 1,000 $\mu\text{g/ml}$ を第 1 管とし以後倍数希釈法により第 19 管までとした。薬剤作用期間は前述の通り 4 週間である。耐性検査濃度は 1,000 $\mu\text{g/ml}$ を第 1 管とし以後倍数希釈法により第 9 管までである。

実験操作は 1% 小川培地上に増殖発育した菌集落に直接石油ベンジン約 5~7 ml を注ぎ、よく振盪かくはんして石油ベンジン菌液を作る。この菌液を 0.1 mg/ml の濃度とし、SS を瞬間的に浸漬して菌を付着させる。この SS を上記薬剤希釈液に投入して 37°C で培養し、3

表 5 TUM の MBC

菌 株	MBC (μg/ml)																		
	1,000	500	250	125	62.5	31.3	15.6	7.8	3.9	1.9	0.98	0.47	0.24	0.12	0.06	0.03	0.015	0.008	0.004
H ₃₇ Rv-S	10	-	10	-	-	-	-	50	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
SM-R	-	-	-	-	-	10	10	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
KM-R	50	50	+	≡	≡	100	20	20	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
VM-R	-	20	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
CPM-R	-	-	-	32.5	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡

注：表中の数字はコロニー数を示す。

表 6 TUM の MBC

菌 株	MBC (μg/ml)																		
	1,000	500	250	125	62.5	31.3	15.6	7.8	3.9	1.9	0.98	0.47	0.24	0.12	0.06	0.03	0.015	0.008	0.004
H ₃₇ Rv-S	-	6	S	4	S	5	20	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
PAS-R	2	-	4	3	S	-	1	-	10	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
EB-R	-	S	S	S	1	-	-	S	S	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
TH-R	-	1	-	-	-	-	-	-	6	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
CS-R	-	2	S	S	-	-	S	2	-	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡

注：S は雑菌，表中の数字はコロニー数を示す。

表 7 TUM-N の MBC

菌 株	MBC (μg/ml)																		
	1,000	500	250	125	62.5	31.3	15.6	7.8	3.9	1.9	0.98	0.47	0.24	0.12	0.06	0.03	0.015	0.008	0.004
H ₃₇ Rv-S	-	-	-	-	-	S	-	-	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
SM-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	S	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
KM-R	+	+	≡	≡	+	30	50	2	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
VM-R	10	50	100	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
CPM-R	-	-	-	17	16	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡

注：S は雑菌，表中の数字はコロニー数を示す。

表 8 TUM-N の MBC

菌 株	MBC (μg/ml)																		
	1,000	500	250	125	62.5	31.3	15.6	7.8	3.9	1.9	0.98	0.47	0.24	0.12	0.06	0.03	0.015	0.008	0.004
H ₃₇ Rv-S	-	2	S	S	3	3	20	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
PAS-R	-	-	-	-	-	-	-	-	1	10	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
RFP-R	-	-	S	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
EB-R	-	-	-	-	-	-	-	5	20	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
TH-R	-	-	-	-	-	S	1	10	S	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
CS-R	-	-	-	1	1	-	-	10	-	30	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡

注：S は雑菌，表中の数字はコロニー数を示す。

週間後に判定する。判定方法は発育阻止効果判定の場合と全く同様である。

(2) 実験成績

表9および表10に示す通りである。

斜線の部分は完全に殺菌されたか、増菌失敗の場合で

ある。

TUM および TUM-N とともに作用薬剤濃度にかかわらず、4週間の単独薬剤作用では著明な耐性上昇を認めなかつた。強いて言えば耐性上昇の傾向を作用薬剤濃度 3.9 μg/ml および 7.8 μg/ml で認めた。

表9 TUM 耐性検査成績 (薬剤作用4週間)

作用薬剤濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	耐性検査濃度 ($\mu\text{g/ml}$)									
	1,000	500	250	125	62.5	31.3	15.6	7.8	3.9	1.95
1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	1	卅
500	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
250										
125										
62.5										
31.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
15.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
7.8	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅
3.9	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅
1.95	-	-	-	-	-	-	-	-	+	卅
0.98	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅
0.48	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅
0.24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
0.12	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅
0.06	-	-	-	-	-	-	-	-	40	卅
0.03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
0.015	-	-	-	-	-	-	-	7	4	卅
0.008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
0.004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
K	-	-	-	-	-	-	-	1	2	卅

注：表中の数字はコロニー数を示す。

表10 TUM-N 耐性検査成績 (薬剤作用4週間)

作用薬剤濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	耐性検査濃度 ($\mu\text{g/ml}$)									
	1,000	500	250	125	62.5	31.3	15.6	7.8	3.9	1.95
1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
500										
250	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
125	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
62.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
31.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
15.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
7.8	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅
3.9	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	卅
1.95	-	-	-	-	-	-	-	-	10	卅
0.98	-	-	-	-	-	-	-	-	10	卅
0.48	-	-	-	-	-	-	-	1	-	卅
0.24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
0.12	-	-	-	-	-	-	-	-	1	卅
0.06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
0.03	-	-	-	-	-	-	-	-	1	卅
0.015										
0.008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
0.004	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅
K	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅

注：表中の数字はコロニー数を示す。

表 11 LVM および TUM-N 低度耐性菌の交叉耐性

被 検 株	作 用 剤	試験管番号 (第1管 1mg/ml 以後倍数希釈)																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
H ₃₇ Rv-S	LVM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	TUM-N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	VM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	KM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	CPM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	SM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡
H ₃₇ Rv-R・ LVM (50 μg)	LVM	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	TUM-N	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	VM	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	KM	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	CPM	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	SM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
H ₃₇ Rv-R・ TUM-N (100 μg)	LVM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	TUM-N	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	VM	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	KM	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	CPM	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	SM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡

表 12 LVM および TUM-N 高度耐性菌の交叉耐性

被 検 株	作 用 剤	試験管番号 (第1管 1mg/ml 以後倍数希釈)																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
H ₃₇ Rv-S	LVM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	TUM-N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	VM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	KM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	CPM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	SM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
H ₃₇ Rv-R・ LVM (>1mg)	LVM	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	TUM-N	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	VM	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	KM	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	CPM	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	SM	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
H ₃₇ Rv-R・ TUM-N (>1mg)	LVM	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	TUM-N	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	VM	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	KM	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	CPM	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
	SM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡

(3) 考案および結語

TUM および TUM-N とともに4週間の単独薬剤作用では著明な耐性上昇を示さなかつた。作用薬剤濃度 3.9 $\mu\text{g/ml}$ および 7.8 $\mu\text{g/ml}$ に耐性上昇の傾向を認めたが、このような作用薬剤濃度のある範囲内で耐性上昇を認める現象は以前にも指摘した通りである⁴⁾。

IV. TUM-N および Lividomycin (LVM) 耐性菌の交叉耐性について

試験管内において作製した耐性菌株で、その耐性の高さにより他剤の及ぼす発育阻止力に差のあることが、TUM-N および LVM の試験管内実験中に偶然見出された (LVM は名古屋市の土壌から分離された *Streptomyces lividus* n-sp ATCC 21178 の産生する新抗生物質であり、抗結核性を有する。)。今日までにもある薬剤に耐性となると、他の一定の薬剤に対する感受性が低下する現象は認められてきている^{5,6)}。しかし同一薬剤の耐性菌で、その耐性度の違いにより他剤の発育阻止力に差があるという報告は少ない。そこで TUM-N および LVM の低度耐性菌と高度耐性菌との間で他の抗結核性アミノ配糖体抗生物質の MIC にどのような差がみられるかを検討する目的で、TUM-N 100 $\mu\text{g/ml}$ 耐性菌および TUM-N >1,000 $\mu\text{g/ml}$ 耐性菌ならびに LVM 50 $\mu\text{g/ml}$ 耐性菌および LVM >1,000 $\mu\text{g/ml}$ 耐性菌につき実験を行なった成績を報告する。

(1) 実験方法

TUM-N および LVM 耐性菌 (H₃₇Rv 株) を試験管内において増量継代法により作製した。それぞれの耐性度は前述の通りである。これらの耐性菌を使用して SSC 法により各薬剤の発育阻止効果を検討した。

被検薬剤は LVM, TUM-N, VM, KM, CPM および SM の6剤である。被検薬剤濃度は各薬剤とも第1管 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 、以後倍數希釈法により第19管までである。使用培地は10%血清加キルヒナー培地である。

判定方法は本論文I項の発育阻止効果判定の場合と同様である。

(2) 実験成績

表11および表12に示す通りである。

すなわち低度耐性菌株である TUM-N 100 $\mu\text{g/ml}$ 耐性菌の場合各薬剤の MIC は LVM 3.9 $\mu\text{g/ml}$ 、VM 62.5 $\mu\text{g/ml}$ 、KM >1,000 $\mu\text{g/ml}$ 、CPM 1,000 $\mu\text{g/ml}$ および SM 1.9 $\mu\text{g/ml}$ であり、LVM 50 $\mu\text{g/ml}$ 耐性菌の場合は TUM-N 15.6 $\mu\text{g/ml}$ 、VM 15.6 $\mu\text{g/ml}$ 、KM >1,000 $\mu\text{g/ml}$ 、CPM 1,000 $\mu\text{g/ml}$ および SM 1.9 $\mu\text{g/ml}$ であつた。

他方高度耐性菌株である TUM-N >1,000 $\mu\text{g/ml}$ 耐性菌の場合の MIC は LVM >1,000 $\mu\text{g/ml}$ 、VM 62.5 $\mu\text{g/ml}$ 、KM 250 $\mu\text{g/ml}$ 、CPM >1,000 $\mu\text{g/ml}$ および

表 13 低度耐性菌の感受性

菌 株	感 受 性	
	高	←→ 低
LVM-R	SM > TUM-N = VM > CPM > KM	
TUM-N-R	SM > LVM > VM > CPM > KM	

表 14 高度耐性菌の感受性

菌 株	感 受 性	
	高	←→ 低
LVM-R	SM > VM > TUM-N = KM = CPM	
TUM-N-R	SM > VM > KM > LVM = CPM	

SM 0.48 $\mu\text{g/ml}$ であり、LVM >1,000 $\mu\text{g/ml}$ 耐性菌の場合は TUM-N >1,000 $\mu\text{g/ml}$ 、VM 250 $\mu\text{g/ml}$ 、KM >1,000 $\mu\text{g/ml}$ 、CPM >1,000 $\mu\text{g/ml}$ および SM 15.6 $\mu\text{g/ml}$ であつた。

(3) 考案および総括

以上の成績を要約すれば、

第1に TUM-N 高度耐性菌と LVM 高度耐性菌は完全交叉耐性を示したが、それぞれの低度耐性菌は不完全交叉耐性を示した。

第2に TUM-N 高度耐性菌は KM に対して TUM-N 低度耐性菌よりも高い感受性を示した。

第3に TUM-N 高度耐性菌は SM に対する感受性が低下しなかつたが、LVM 高度耐性菌は低下した。

第4に TUM-N 耐性菌の耐性度の高低で VM に対する耐性度の差を認めなかつた。

第5に表13および表14に示すごとく、TUM-N 耐性菌、LVM 耐性菌ともにその耐性度に関係なく SM に対して最高の感受性を示した。

TUM-N 高度耐性菌が LVM, CPM, VM, KM のいずれにも高度耐性を示すとの報告がわれわれの発表⁷⁾とほとんど同時期にみられる⁸⁾。抗結核剤のうちいわゆるアミノ配糖体に属する薬剤の交叉耐性、殊にその高度耐性菌の交叉耐性については今後更に検討の余地があるように考えられる。われわれの実験成績にみられるように TUM-N および LVM の低度耐性菌がなぜに KM および CPM に高度耐性を示すのか、TUM-N 高度耐性菌が KM に対して TUM-N 低度耐性菌よりも低い耐性を示すのはどのような意味を持つものか、更に SM のみがなぜに他のアミノ配糖体と異なつた性質を示すか等々については更に検討を重ねたい。

結 語

TUM および TUM-N の抗結核性について試験管内実験的研究を行ない次の結果を得た。

(1) TUM および TUM-N の MIC は 1.9~3.9 $\mu\text{g/ml}$ であつた。しかし VM および CPM 耐性株に対する MIC は TUM, TUM-N ともに 62.5 $\mu\text{g/ml}$ ならびに 31.3 $\mu\text{g/ml}$ であつた。

(2) TUM および TUM-N の MBC は 3.9~7.8 $\mu\text{g/ml}$ であつた。しかし VM, CPM および KM 耐性菌に対する MBC は $2^4\sim 2^7$ 倍高くなつた。

(3) KM 耐性菌に対する発育阻止力の低下は認めなかつたが、殺菌効果では著明な低下を認めた。この現象は VM および CPM 耐性菌の場合と異なつていた。また KM 耐性菌に対する MBC 以下の濃度で殺菌力の増強を思わせる現象を認めた。

(4) TUM および TUM-N ともに 4 週間の単独作用で著明な耐性上昇を認めなかつた。

(5) TUM-N 高度耐性菌と LVM 高度耐性菌は完全交叉耐性を示したが、それぞれの低度耐性菌は不完全交叉耐性であつた。

(6) TUM-N 高度耐性菌は KM に対して TUM-N 低度耐性菌よりも低い耐性を示した。

(7) TUM-N 高度耐性菌は SM に対する感受性が低下しなかつたが、LVM 高度耐性菌は低下した。

(8) TUM-N 耐性菌は耐性度の高低で VM に対する耐性度の差を認めなかつた。

(9) TUM-N 耐性菌, LVM 耐性菌ともにその耐性度に関係なく SM に対して最高の感受性を示した。

以上の研究成果は昭和45年12月および46年6月日結研, 46年9月第26回国立病院療養所総合医学会, 48年6月日結研, 48年10月第39回日本結核病学会近畿地方会, 48年12月日結研等において逐次発表した。

文 献

- 1) 豊原希一: 結核, 47: 181, 1972.
- 2) 小関勇一: 結核, 48: 189, 1973.
- 3) 前川暢夫: 結核, 47: 1, 1972.
- 4) 池田宣昭: 京大結研紀要, 12: 43, 1963.
- 5) 斎藤健利: Jap. J. Tuberculosis & Chest Diseases, 18: 7, 1972.
- 6) 東村道雄: Chemotherapy, 22: 1115, 1974.
- 7) 前川暢夫 他: 日結研報告, 1973.
- 8) 東村道雄: 医学と生物学, 89: 201, 1974.