

原 著

結核菌における CPM 耐性菌の KM 耐性度、ならびに
VM 耐性菌の KM 耐性度および CPM 耐性度について

稲掛 英 男・山 鳥 英 世・井 上 昇
馬 淵 尚 克・池 田 宣 昭・前 川 暢 夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第 1

受付 昭和 55 年 3 月 3 日

THE DEGREE OF CROSS-RESISTANCE TO KANAMYCIN (KM)
OF TUBERCLE BACILLI RESISTANT TO CAPREOMYCIN (CPM),
AND THE DEGREE OF CROSS-RESISTANCE TO KM AND CPM OF
TUBERCLE BACILLI RESISTANT TO VIOMYCIN (VM)

Hideo INAGAKE*, Hideyo YAMADORI, Noboru INOUE, Hisakatsu MABUCHI,
Nobuaki IKEDA and Nobuo MAEKAWA

(Received for publication March 3, 1980)

We already reported on the cross-resistance among aminoglycoside and polypeptide antibiotics (SM, KM, VM, CPM, EVM), and examined in vitro continuously the various degree of resistance from lower to higher level of tubercle bacilli by the successive transfer in drug containing medium with serially increasing concentration.

The most interesting phenomena observed in this series of experimental processes were the cross-resistance of CPM-R to KM; the growth of tubercle bacilli was (++) from the first to the 12th series test tubes, and thereafter (+++) from the 13th to the 20th series test tubes. The same phenomena were observed in the 5th generation of experiment regarding the cross-resistance of VM-R to KM and CPM. From these experiments, it is suspected that there is no bacilli showing various degree of cross-resistance to KM among strains with corresponding grade of resistance to CPM and VM.

We employed H37Rv strain and Kirchner liquid media, and the sensitivity was measured by the silicone-coated slide culture method. The interpretation was done after three weeks by macroscopical observation. In conclusion, it can be said that the cross-resistance of CPM-R (resistant to 15.6~7.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$) to KM divided into the complete cross-resistance and the incomplete cross-resistance by the growth of tubercle bacilli determined by the contents of cross-resistant bacilli of more than 1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ to KM.

Moreover, there existed no bacilli showing cross-resistance of various degree to corresponding KM concentrations among CPM-R strains. The same can also be said about the cross-resistance of VM-R to KM and CPM.

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

I. 緒 言

我々は人型結核菌 H37Rv 株を用いて、現在臨床で使用されているアミノグルコシッドおよびポリペプチド系薬剤 (SM, KM, VM, CPM, EVM) 相互間の交叉耐性を、試験管内実験的に、しかも増量継代法を用い各薬剤の耐性を上昇させながら、連続的に、各代についてその変化を追求してきた。この一連の実験の過程で極めて興味ある現象を観察した。すなわち1代目の耐性検査において KM に対して CPM 耐性菌 (以下 CPM-R と略す) は (表1に示すように) 第1管目から第12管目ま

でが菌発育量は (++) で、第13管目から第20管目までが (++) であった。また5代目の耐性検査においても (表2に示すように) KM に対して CPM-R は第1管目から第11管目まで菌発育量は (+) で、第12管目から第20管目まで (++) であった。また5代目の耐性検査において KM に対して VM 耐性菌 (以下 VM-R と略す) は第1管目より第11管目まで菌発育量は (++) で、第12管目より第20管目までは (++) であった。更に5代目の耐性検査において (表3に示すように) CPM に対して VM-R は第1管目より第6管目まで菌発育量は (++) で、第7管目より第20管目までは (++) であった。

表1 アミノグルコシッドおよびポリペプチドの交叉耐性

耐性検査(1) 薬剤 KM

菌 株	試 験 管 番 号																			K
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
H37Rv-S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
SM-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
KM-R	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
VM-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
CPM-R	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
EVM-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

薬剤濃度：第1管 1,000µg/ml, 以後倍数希釈法による。

表2 アミノグルコシッドおよびポリペプチドの交叉耐性

耐性検査(5)-1 薬剤 KM

菌 株	試 験 管 番 号																			K
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
H37Rv-S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
SM-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
KM-R	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
VM-R	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CPM-R	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
EVM-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

薬剤濃度：第1管 1,000µg/ml, 以後倍数希釈法による。

表3 アミノグルコシッドおよびポリペプチドの交叉耐性

耐性検査(5)-2 薬剤 CPM

菌 株	試 験 管 番 号																			K
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	
H37Rv-S	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
SM-R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
KM-R	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
VM-R	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CPM-R	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
EVM-R	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

薬剤濃度：第1管 1,000µg/ml, 以後倍数希釈法による。

この実験成績から判断して一定の耐性度を有する CPM-R および VM-R の中には、おそらく KM の多種類濃度に対応する、それぞれの耐性度を有する交叉耐性菌は存在しないであろうとの予想から、下記の実験を行なった。

II. 実験材料および実験方法

- (1) 菌株: 教室保存の人型結核菌 H₃₇Rv 株で、1% 小川培地で4週間培養したものを使用した。
- (2) 薬剤: 実験に用いた薬剤は Streptomycin sulfate (SM), Kanamycin sulfate (KM), Viomycin sulfate (VM), Capreomycin sulfate (CPM) および Enviomycin sulfate (EVM) である。
- (3) 培地: 10% 血清加キルヒナー液体培地および1% 小川培地。
- (4) 方法: 1代目の耐性検査¹⁾で KM の感受性を検査した CPM-R の試験管番号第1管, 第5管, 第10管, 第12管, 第13管, 第16管, 第20管(表1)に発育した菌集落を1% 小川培地上に移し 37°C で3週間培養増菌する。この菌を用いて Silicone-coated Slide Culture(SSC)法²⁾により KM に対する感受性を検討し、これをAグループとした。同時にこの検討に使用した CPM-R の

耐性度を再確認する目的で CPM に対する感受性を検討したものをBグループとした。また5代目の耐性検査で KM の感受性を検査した VM-R の菌株について同様に KM 感受性を再検討したものをCグループとした。この場合も CPM-R の場合と同様に VM-R の耐性度を再確認する目的で行なった実験をDグループとした。更に5代目の耐性検査で CPM の感受性を検査した VM-R の菌株を用いて同様の操作を行なったものをEグループとした。この際も使用した菌株の VM 耐性度を再確認する目的で同様に操作したものをFグループとしている。

判定は3週間後にスライド上に発育した結核菌集落を肉眼的に観察して行なった。菌集落がシリコンスライドのベンジン菌液付着部分の2/3以上を占める場合を(卍), 同様に2/3~1/3を(卅), 1/3~コロニー数101を(+), コロニー数100以下のときはおおよその数を記入した。

III. 実験成績

実験成績はAグループは表4に、Bグループは表5に、Cグループは表6に、Dグループは表7に、Eグループは表8に、Fグループは表9に示すとおりであった。

表4 耐性検査(1)における CPM-R の耐性(1)

薬剤 KM

菌 株	試 験 管 番 号																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
耐性検査(1)における CPM-R の試験管番号	K	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	1	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	5	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	10	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	12	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	13	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	16	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍

薬剤濃度: 第1管 1,000µg/ml, 以後倍数希釈法による。

表5 耐性検査(1)における CPM-R の耐性(2)

薬剤 CPM

菌 株	試 験 管 番 号																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
耐性検査(1)における CPM-R の試験管番号	K	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	1	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	5	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	10	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	12	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	13	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	16	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍

薬剤濃度: 第1管 1,000µg/ml, 以後倍数希釈法による。

まずAグループは表4にみるごとく1代目の耐性検査で KM の感受性を検討した CPM-R の試験管番号第1管, 第5管, 第10管, 第12管, 第13管に発育した菌集落は今回の実験で, すべて第1管目から菌発育量は(卍)であつた。試験管番号第16管に発育した菌集落は第1管目より第11管目まで菌発育量が(卍)で, 第12管目より第20管目まで(卍)であつた。試験管番号第20管(K)に発育した菌集落は第1管目より第11管目まで菌発育量が(+)で, 第12管目より第20管目まで(卍)であつた。次にBグループは表5にみるごとく, Aグループと同様に1代目の耐性検査で得た CPM-R の試験管番号第1管, 第5管, 第12管, 第13管, 第16管, 第20管に発育した菌集落は今回の実験で, CPM に対して第1管目より第6管目まで菌発育がなく, 第7管目より第20管目まで菌発育量が(卍)であつた。試験管番号第10管に発育した菌集落は第1管目より第7管目まで菌発育がなく, 第8管目より第20管目まで菌発育量が(卍)であつた。すなわちこのAグループおよびBグループの成績は一定(15.6~7.8 $\mu\text{g/ml}$)のCPM耐性を有する菌集落の中にKM 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を有する交叉耐性菌と, そ

うでない菌(KM 0.98~0.49 $\mu\text{g/ml}$ 感受性菌)との2種類のみの存在を示している。

さて次にCグループは表6にみられるごとく, 5代目の耐性検査で KM の感受性を検討した VM-R の試験管番号第1管, 第5管, 第10管, 第11管に発育した菌集落は第1管目から菌発育量は(卍)であつた。試験管番号第12管に発育した菌集落は第1管目より第11管目まで菌発育量は(卍)で, 第12管目より第20管目まで(卍)であつた。試験管番号第13管に発育した菌集落は第1管目より第11管目まで菌発育量は(+)で, 第12管目より第20管目まで(卍)であつた。試験管番号第19管に発育した菌集落は第1管目より第12管目まで菌発育はないか, あつても1ないし2コの集落で, 第13管目より第20管目まで(卍)であつた。試験管番号第20管に発育した菌集落は第1管目より第11管目まで菌発育量は(+)で, 第12管目は(卍)で, 第13管目より第20管目まで(卍)であつた。次にDグループは表7にみられるごとく5代目の耐性検査で KM の感受性を検討した VM-R の試験管番号第1管, 第5管, 第10管, 第11管, 第12管に発育した菌集落は第1管目より第5管目まで菌発育がなく, 第

表6 耐性検査(5)-1におけるVM-Rの耐性(1)

薬剤 KM

菌 株		試 験 管 番 号																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
耐性検査(5) -1における VM-Rの 試験管番号	K	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	1	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	5	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	10	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	11	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	12	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	13	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	17	2	1	1	2	1	1	2	2	1	2	-	1	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍

薬剤濃度: 第1管 1,000 $\mu\text{g/ml}$, 以後倍数希釈法による。

表7 耐性検査(5)-1におけるVM-Rの耐性(2)

薬剤 VM

菌 株		試 験 管 番 号																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
耐性検査(5) -1における VM-Rの 試験管番号	K	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	1	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	5	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	10	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	11	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	12	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	13	-	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	17	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍

薬剤濃度: 第1管 1,000 $\mu\text{g/ml}$, 以後倍数希釈法による。

6管目より第20管目まで菌発育量が(卅)であつた。試験管番号第13管に発育した菌集落は第1管目より第6管目までは菌発育がなく、第7管目より第20管目まで菌発育量は(卅)であつた。試験管番号第17管、第20管に発育した菌集落は第1管目より第5管目まで菌発育はなく、第6管目は菌発育量は(卅)で、第7管目より第20管目まで(卅)であつた。すなわちCグループおよびDグループの成績は一定(31.25~15.6 $\mu\text{g/ml}$)の耐性を有するVM耐性菌集落の中にKM1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を有する交叉耐性菌と、そうでない菌(KM0.98~0.49感受性菌)との2種類が存在することを示している。

更にEグループは表8にみられるごとく、5代目の耐性検査でCPMの感受性を検討したVM-Rの試験管番号第1管、第3管、第5管、第6管に発育した菌集落は第1管目から第20管目まで全部菌発育量は(卅)であつた。試験管番号第7管、第8管に発育した菌集落は第1管目より第5管目まで菌発育量は(卅)で、第6管目より第20管目まで(卅)であつた。試験管番号第15管の菌集落は第1管目より第5管目までは菌発育がなく、第6

管目より第8管目まで菌発育量は(卅)で、第9管目より第20管目までは(卅)であつた。試験管番号第20管に発育した菌集落は第1管目より第7管目までは菌発育がなく、第8管目より第20管目まで菌発育量は(卅)であつた。更にFグループは表9にみられるごとく5代目の耐性検査でCPMの感受性を検討したVM-Rの試験管番号第1管、第3管に発育した菌集落は第1管目より第4管目まで菌発育がなく、第5管目より第20管目まで菌発育量は(卅)であつた。試験管番号第5管、第6管、第7管、第8管、第15管、第20管に発育した菌集落は第1管目より第5管目まで菌発育がなく、第6管目より第20管目まで菌発育量は(卅)であつた。すなわちEグループおよびFグループの成績は一定(62.5~31.3 $\mu\text{g/ml}$)の耐性を有するVM耐性菌集落の中に、CPM1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を有する交叉耐性菌と、そうでない菌(CPM62.5~7.8 $\mu\text{g/ml}$ 耐性菌)(CPMのMICは1.0 $\mu\text{g/ml}$)との2種類が存在することを示している。

表8 耐性検査(5)-2におけるVMの耐性(1)

菌 株		試 験 管 番 号																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
耐性検査(5)-2におけるVM-Rの試験管番号	K	-	-	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	1	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	3	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	5	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	6	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	7	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	8	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
15	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	

薬剤濃度：第1管1,000 $\mu\text{g/ml}$ 、以後倍數希釈法による。

表9 耐性検査(5)-2におけるVMの耐性(2)

菌 株		試 験 管 番 号																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	K
耐性検査(5)-2におけるVM-Rの試験管番号	K	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	1	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	3	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	5	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	6	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	7	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	8	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
15	-	-	-	-	-	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	

薬剤濃度：第1管1,000 $\mu\text{g/ml}$ 、以後倍數希釈法による。

IV. 考 案

さて、CPM-R の KM 耐性度ならびに VM-R の KM および CPM 耐性度について考えたい。今1代目の耐性検査において、KM に対する CPM-R の交叉耐性は表1に示したとおりで、第1管目から第12管目までは菌発育量が(++)で、第13管目から第20管目までは(++)であった。ということは、KM に対して CPM-R の菌集落中に KM に対する耐性度の異なる菌が少なくとも2種類以上存在し、第1管目から第12管目まで KM に対して菌発育量が(++)で発育菌量が同量であったのは、第1管の薬剤濃度に耐性の菌が第12管まで同じ量であったことを推定させる。第13管目より第20管目までが(++)となつたのは、前述の高度耐性菌およびそれ以外の低度耐性菌または感受性菌(第12管の薬剤濃度に感性的菌)の少なくとも2種類の菌が含まれていて、その結果菌発育量が(++)になつたものと考えることができる。以上の推定を確認する意味で今回の実験を行なつた。すなわち1代目の耐性検査で KM の感受性を検討した CPM-R の菌集落の中で菌発育量が(++)であつた場合の代表として、試験管番号第1管、第5管、第10管の菌集落を選び出し、菌発育量が(++)と(++)との境界の菌集落として、試験管番号第12管、第13管を選んだ。そして菌発育量が(++)の菌集落の代表として、試験管番号第16管および第20管を選び出して KM との交叉耐性を再検討した。その成績が表4である。CPM-R の試験管番号第1管、第5管、第10管、第12管および第13管の菌集落は第1管目より(++)、つまり KM に対して $1,000\mu\text{g/ml}$ 以上の交叉耐性を示した。これは前回の実験¹⁾による薬剤作用で KM $1,000\mu\text{g/ml}$ 以上の高度交叉耐性菌が select されていたことを如実に示している。次に、試験管番号第16管および第20管の成績をみると第1管目から第11管目までの菌発育量は(++)か、あるいは(+)で、第12管目から第20管目までの菌発育量は(++)であつた。すなわち第11管目までの菌集落と第12管目以後の菌集落との間の菌発育量にはつきりと差が現れた。これは被検菌株中に KM $1,000\mu\text{g/ml}$ 以上に耐性の高度交叉耐性菌と、第11管 KM 濃度 ($0.98\mu\text{g/ml}$) に感性的菌の2種類が存在したことを示している。一方この CPM-R の菌集落が一定の CPM 耐性度を有する菌のみであつたかどうかを再確認する意味で行なつた実験成績が表5である。これで見ると CPM に対して CPM-R は、第1管目より第6管目までは全試験管番号の菌集落に菌発育がなく、第7管目 (CPM 濃度 $15.6\mu\text{g/ml}$) ないしは第8管目 (CPM 濃度 $7.8\mu\text{g/ml}$) より第20管目までは菌発育量が(++)であつた。言い換えるとこの菌集落は確かに一定の耐性度を有する CPM 耐性菌であつた。

以上の結果より CPM-R (耐性度 $7.8\sim 15.6\mu\text{g/ml}$)

(CPM の MIC は $1.0\mu\text{g/ml}$) の KM に対する交叉耐性は、CPM-R 中に含まれる KM $1,000\mu\text{g/ml}$ 以上の交叉耐性菌含有量により、菌発育量からみて完全交叉耐性または不完全交叉耐性に分かれる。すなわち CPM-R の中に、KM の各希釈濃度のそれぞれに対応する異なつた耐性度の交叉耐性菌は存在しないと考えられる。

次に5代目の耐性検査において、KM に対する VM-R の交叉耐性は前述のように表2に示したとおりであつた。すなわち第1管目から第11管目まで菌発育量は(++)で、第12管目より第20管目までは(++)であつた。ということは、前述の CPM-R の KM に対すると同様に、この場合も KM に対して VM-R の菌集落中に耐性度の異なる菌が少なくとも2種類以上存在し、第1管目から第11管目まで KM に対して菌発育量が(++)となつたのは、VM-R の菌集落中に KM $1,000\mu\text{g/ml}$ 以上に耐性の菌が第11管まで同じ量存在したことを推定させる。第12管目より第20管目までが(++)となつたのは、前述の高度耐性菌およびそれ以外の低度耐性菌または感受性菌(第11管 KM 濃度 $0.98\mu\text{g/ml}$ に感性的) (KM の MIC $1.0\mu\text{g/ml}$) の少なくとも2種類の菌集落が含まれていて、菌発育量が(++)になつたものと考えることができる。そこで、CPM-R の KM 耐性度検討の場合と同様に5代目の耐性検査で得た VM-R の菌集落の中から、菌発育量が(++)のもの代表として試験管番号第1管、第5管、第10管の菌集落を選び、菌発育量が(++)と(++)との境界の菌集落として試験管番号第11管、第12管を選び、更に菌発育量が(++)の代表として試験管番号第13管、第17管、第20管を選び出して KM との交叉耐性を調べた成績が表6である。表6に示したとおり KM に対して VM-R の試験管番号第1管、第5管、第10管、第11管の菌集落は第1管目より菌発育量がすべて(++)であつた。これは前回の実験¹⁾による薬剤作用で KM $1,000\mu\text{g/ml}$ 以上の交叉耐性菌がこれらの試験管内で select されていたことを示している。試験管番号第13管の菌集落では第1管目より第11管目まで菌発育量は(+)で、第12管目から第20管目までは(++)であつた。試験管番号第17管では第1管目より第12管目まで菌集落が1~2コで、第13管目から第20管目までは(++)であつた。試験管番号第20管の菌集落も第11管目ないしは第12管目とそれ以後との菌の発育量に差があつた。これは被検菌株中に KM $1,000\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌と第11管~第12管 KM 濃度 ($0.98\sim 0.49\mu\text{g/ml}$) (KM の MIC $1.0\mu\text{g/ml}$) に感性的菌の2種類が存在したことを示している。更にこの VM-R の菌集落が一定の VM 耐性度を有する菌であつたかどうかを再確認する意味で行なつた実験成績が表7である。表7で見ると VM に対して VM-R は、第1管目より第5管目までは菌発育がなく、第6管目ないし第7管目より菌発育量は(++)であつた。

すなわち確かに一定の耐性を有する VM 耐性菌であったことになる。

更に5代目の耐性検査において、CPMに対する VM-R の交叉耐性は前述のように表3に示したとおりであった。すなわち第1管目から第6管目までは菌発育量が(++)で、第7管目以後は(+++)であった。ということはこれも CPM に対して VM-R の菌集落中に、耐性の異なる菌が少なくとも2種類以上存在することを推定させる。つまり第1管目から第6管目まで、CPM に対して菌発育量が(++)となつたのは、VM-R の菌集落中に、CPM 1,000 μ g/ml 以上に耐性の高度交叉耐性菌が第6管目までは同じ量存在したことを推定させる。第7管目より以後は(+++)となつたのは、前述の高度交叉耐性菌およびそれ以外の低度交叉耐性菌(第6管 CPM 濃度 31.25 μ g/ml に感性)(CPM の MIC は 1.0 μ g/ml)の少なくとも2種類の菌集落が含まれていて、菌発育量が(+++)になつたものと考えることができる。そこで、5代目の耐性検査で CPM を作用させた VM-R の菌集落の中で、菌発育量が(++)のものとして、試験管番号第1管、第3管の菌集落を選び、菌発育量が(++)と(+++)との境界の菌集落として試験管番号第6管、第7管、第8管を選び、そして菌発育量が(+++)の菌集落の代表として試験管番号第15管、第20管を選び出し、CPM との交叉耐性を調べた成績が表8である。表8に示すとおり VM-R の試験管番号第1管、第3管、第5管、第6管の菌集落は第1管目より菌発育量が(+++)であった。これは前回の実験¹⁾による薬剤作用で CPM 1,000 μ g/ml 以上の高度交叉耐性菌がこれらの試験管内で select されていたことを示している。次に試験管番号第15管の菌集落では、第1管目より第5管目まで菌発育がなく、第6管目より第8管目まで菌発育量が(++)で、第9管目以後は(+++)であった。試験管番号第20管の菌集落では、VM-R は第1管目より第7管目まで菌発育はなく、第8管目以後は菌発育量は(+++)であった。これらの成績は被検菌株中に CPM 1,000 μ g/ml 以上の高度耐性菌と第5管～第7管 CPM 濃度 (62.5～15.6 μ g/ml) に感性の菌の2種類が存在したことを示している。更に、この VM-R の菌集落が一定の VM 耐性を有する菌であったかどうかを再確認する目的で行なつた実験成績が表9である。表9でみると VM に対して VM-R は第5管目ないしは第6管目より菌発育量は(+++)であった。すなわち、これも確かに一定の耐性を有する VM 耐性菌であったことになる。

以上の結果より VM-R (62.5～31.25 μ g/ml) の KM および CPM に対する交叉耐性は、VM-R 中に含まれる KM 1,000 μ g/ml 以上および CPM 1,000 μ g/ml 以上の高度交叉耐性菌含有量により、試験管内実験成績は、菌発育量からみた場合完全交叉耐性または不完全交叉耐

性に分かれる。また VM-R の中に KM および CPM の多種類濃度のそれぞれに対応する異なつた耐性の交叉耐性菌は存在しないものと考えられる。

今日までに、CPM-R の KM に対する耐性、ならびに VM-R の KM および CPM に対する耐性についての諸家の報告がある。すなわち、Koseki and Okamoto³⁾ は CPM-R (耐性度 250 μ g/ml) は通常 KM 感性であると報告したのに対し、Coletso and Oriot⁴⁾ は CPM-R は KM 耐性であると報告した。

吉田⁵⁾ は VM-R (耐性度 100 μ g/ml) と KM 間には交叉耐性はないと報告したのに対し、東村ら^{5,6)} は VM-R (耐性度 100 μ g/ml) は KM 耐性であると報告し、Steenken ら⁷⁾ は 1,000 μ g/ml の VM 高度耐性菌が KM 耐性であることを見出した。

Sutton ら⁹⁾ は VM-R (耐性度 2,000 μ g/ml) と CPM との間には交叉耐性はないと報告したのに対し、Koseki and Okamoto³⁾ は VM-R (耐性度 1,000 μ g/ml) は CPM 耐性であると報告し、東村ら⁶⁾ は VM-R (耐性度 70 μ g/ml) は CPM 耐性であると報告した。

我々の実験の CPM-R (耐性度 15.6～7.8 μ g/ml) および VM-R (耐性度 62.5～15.6 μ g/ml) とは耐性が異なつているので直接比較検討はできないが、諸家の報告が、KM に対して CPM-R および VM-R が感性であつたり、耐性であつたりするのは、上述した高度交叉耐性菌および低度交叉耐性菌の量的関係からある程度説明可能であろう。

V. 結 語

CPM-R (15.6～7.8 μ g/ml) (CPM の MIC は 1.0 μ g/ml) の KM に対する交叉耐性は、CPM-R 中に含まれる KM 1,000 μ g/ml 以上の交叉耐性菌含有量により、菌発育量の面からみて、完全交叉耐性または不完全交叉耐性に分かれる。CPM-R (15.6～7.8 μ g/ml) の中に、KM の多種類濃度それぞれに対応する耐性の異なる交叉耐性菌は存在しないと考えられる。

VM-R (62.5～15.6 μ g/ml) (VM の MIC は 2.0 μ g/ml) の KM および CPM に対する交叉耐性は、VM-R 中に含まれる KM 1,000 μ g/ml 以上および CPM 1,000 μ g/ml 以上の交叉耐性菌含有量により、菌発育量の面からみて、完全交叉耐性または不完全交叉耐性に分かれる。また VM-R (62.5～15.6 μ g/ml) の中に、KM および CPM の多種類濃度それぞれに対応する耐性の異なる交叉耐性菌は存在しないと考えられる。

稿を終るにあたり終始御協力頂いた研究室の西尾、本間、細木3氏に心から感謝します。

なお、本論文の要旨は第54回日本結核病学会総会で発表された。

文 献

- 1) 稲掛英男: 結核, 55: 281, 1980.
- 2) 池田宣昭: 京大結研紀要, 12-1, 21, 1963.
- 3) Koseki, Y. and Okamoto, S.: Jap. J. Med. Sci. Biol., 16: 31, 1963.
- 4) Coletsos, P.J. and Oriot, E.: Revue Tuberc. Pneumol., 28: 413, 1964.
- 5) 東村道雄・野田 用・山本昌邦・林 光男・鳥居 太: 医学と生物学, 50: 4, 1959.
- 6) 東村道雄・山本昌邦・林 光男・鳥居 太・野田 用: 結核, 36: 233, 1961.
- 7) Steenken, W., Jr., Montalbino, V. and Thurston, J. R.: Amer. Rev. Tuberc., 79: 66, 1959.
- 8) 吉田 誠: 長崎医学会雑誌, 42: 458, 1967.
- 9) Sutton, W.B., Gordee, R.S., Wick, W.E. and Stanfield, L.V.: Ann. New York Acad. Sci., 135: 947, 1966.