

結核菌の振盪培養に関する研究(Ⅳ)

患者分離株に対する各種サルファ剤の結核菌発育抑制作用の測定について

昭和37年10月31日受付

信州大学医学部戸塚内科教室(指導:戸塚忠政教授)

羽田忠彦

Studies on Growth of Mycobacterium Tuberculosis with Shaking Culture Method

Estimation of the Antituberculous Action of Sulfonamides to the Human Type Tubercle Bacilli Isolated from Patients

Tadahiko Hata

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. T. Tozuka)

緒言

サルファ剤の抗結核菌作用についてはすでに多くの報告があるが、多くは人型結核菌 $H_{87}R_v$ についてのみであり患者分離株についての報告は少い。又報告者、使用培地の種類によりその抑制力に大きな差が認められておりサルファ剤の抗菌力測定の困難性を示している。

著者は前報^①でサルファ剤の抗結核菌作用の測定を試み Sulfisoxazole (サイアジン) 及び持続性サルファ剤の Sulfadimethoxine (スルキシン), Sulfisomezole (シノミン) を用い人型結核菌 $H_{87}R_v$ につき Dubos 液体培地の振盪培養により50%発育抑制値(以下 ID_{50} と略す)を測定することにより培養開始4日ないし5日目に判定可能であることを報告した。

今回著者は患者分離株を用い Sulfisoxazole, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole について ID_{50} の測定を行い、更に之が固型培地に於ける発育抑制値と一致するか否か検討し、又各サルファ剤と他の抗結核剤のストレプトマイシン(SM), パス(PAS), イソニコチン酸ヒドラジッド(INAH)との交叉耐性の有無及び各サルファ剤の使用量、使用期間と耐性度の関係につき検討したので報告する。

実験材料及び実験方法

使用菌株: 教室保存の人型結核菌 $H_{87}R_v$ 及び当科入院患者の喀痰より小川培地に分離培養した忠地株、衣川株、金木株、太田株、宮島株、藤原株、前橋株及び町田株を使用した。

培地: 1) 液体培地として Dubos 液体培地(栄研)を使用した。更に荒井の方法に準じ培地 900ml. に

Tween 80 を 5ml. 加えて、120°C, 15分間滅菌後、アルブミン“栄研”を 100ml. 加えた。使用にあたり添加薬剤として Sulfisoxazole, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole を夫々 0.8% NaOH 溶液で溶解後、上記培地で各濃度に稀釈した。2) SM, PAS, INAH の耐性測定のため「北研」ストマイ抵抗性培地、「北研」パス抵抗性培地、「北研」ヒドラジッド抵抗性培地を使用した。3) 固型培地としては小川^②等にならつて小川培地に Sulfisoxazole, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole を夫々各濃度に加え滅菌凝固させて使用した。

培養: Dubos 液体培地の培養は島津 AKA 比濁計の比濁セルと同質のガラスで製作したL型試験管を用い、培地 100ml. に、一週間振盪培養した菌液を接種した。以上の操作の後にL型試験管を孵卵器内の振盪装置にとりつけ 37±1°C にて振盪しながら培養した。「北研」抵抗性培地及び各種サルファ剤添加小川培地は 37±1°C にて培養した。

観察: 振盪培養による菌の発育は日を追つて島津 AKA 光電比濁計にL型試験管を差し込み標準管 No. 5 の Optical Density を 100 として Filter なしでその Optical Density を測定、算出した。「北研」抵抗性培地及びサルファ剤添加小川培地は 4~5 週間後にコロニーの発育程度により判定した。小川培地に於ける判定は次の如くである。

(-) : コロニーの存在しないもの。

(±) : コロニー 1~2ヶ認められるが増殖の認められないもの。

(+) : コロニー数ヶ認められるもの。

- (廿): コロニー10ヶ以上認められるもの。
- (卅): 斜面の半分以上に菌の発育を認めるもの。
- (卅卅): ほぼ全面に菌の発育を認めるもの。

実験成績

I: 患者分離株に対する振盪培養による各種サルファ剤の発育抑制作用

Sulfisoxazole, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole の3剤を使用し濃度は各々 1r/cc, 10r/cc, 100r/cc の3段階とし pH は 6.8 とした。対照として薬剤の含有されない培地を使用した。Sulfisoxazole, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole の発育抑制を濁度で表わすと〔表I〕の如くなる。対照培地に比べ各濃度に於ける菌の発育は培養開始後2日目までは差が明らかでないが4日目, 5日目となるに従い発育の差が認められ, かつ高濃度になるに従い菌の発育抑制が増強されることは明らかである。併しながら 100r/cc の培地に於ても尚完全に発育を抑えることはなく, 培養日数の増加と共に次第にその濁度も増加し完全発育阻止濃度を読みとることは困難である。そこで前報に於て人型結核菌 H₈₇Rv について報告した如く50%発育抑制

表1. 培養日数とその濁度 (Optical Density)

	薬剤名及び濃度r/cc	培養日数					
		0	1	2	3	4	5
忠	Sulfisoxazole	0	55	133	373	945	2070
		1	64	193	535	1250	1860
		10	61.5	169	470	1175	1800
地	Sulfadimethoxine	1	54.5	142	500	1240	2140
		10	54.5	145	475	1000	1830
		100	62	195	530	1230	1585
株	Sulfisomezole	1	55.5	136	475	1370	2050
		10	61.5	161	546	1250	1830
		100	60	168	380	825	1130
衣	Sulfisoxazole	0	43.3	100	275	810	1700
		1	36.7	91	245	570	1050
		10	40	79	230	480	900
川	Sulfadimethoxine	1	50	164	404	1085	1770
		10	53.5	145	360	871	1485
		100	51.6	125	288	585	822
株	Sulfisomezole	1	36.7	95.5	254	690	1360
		10	43.3	112	288	690	1195
		100	51.8	136.5	356	690	995

	薬剤名及び濃度r/cc	培養日数					
		0	1	2	3	4	5
金	Sulfisoxazole	0	41	129	375	870	1350
		1	34.4	120	291	770	1160
		10	34.4	117	261	437	715
木	Sulfadimethoxine	1	34.4	120	297	815	1180
		10	39.4	120	309	700	916
		100	39.8	114	249	483	775
株	Sulfisomezole	1	46.0	147	327	670	960
		10	41.0	140	297	489	820
		100	43.3	149	339	528	690
太	Sulfisoxazole	0	53	138	357	790	1640
		1	36	90	244	550	1080
		10	48.5	138	357	640	970
田	Sulfadimethoxine	1	42	130	382	750	1260
		10	43	143	352	625	995
		100	36	82	203	320	470
株	Sulfisomezole	1	37.4	80	212	485	960
		10	44	124	284	510	765
		100	50.5	126	298	475	640
宮	Sulfisoxazole	0	66.5	150	281	875	1330
		1	70.5	148	325	830	1330
		10	79	200	410	885	1280
島	Sulfadimethoxine	1	65	151	350	900	1360
		10	64	171	369	710	1140
		100	61	132	262	485	730
株	Sulfisomezole	1	63	139	319	800	1280
		10	68.5	151	332	620	980
		100	69.5	180	400	630	820
藤	Sulfisoxazole	0	57.5	175	390	843	1430
		1	57.5	155	346	757	1170
		10	51	147	296	642	1000
原	Sulfadimethoxine	1	61	173	368	845	1300
		10	51	135	282	600	1010
		100	56	150	310	629	845
株	Sulfisomezole	1	54.5	161	354	790	1230
		10	56	155	325	660	985
		100	59.5	178	368	660	870

	薬剤名 及び濃度 γ /cc	培養日数		1	2	3	4
		0	装置 時				
前 橋 株	Sulfisoxazole	0	65	210	535	1185	1410
		1	65	230	515	1060	1400
		10	55	193	425	870	1240
橋	Sulfadimetho- xine	100	56	181	425	745	985
		1	58	236	535	1100	1430
		10	59	190	425	870	1300
株	Sulfisomezole	100	56	190	405	760	1100
		1	62.5	198	450	985	1360
		10	62.5	220	460	900	1230
町	Sulfisomezole	100	61	236	500	840	1040
		0	66.5	169	405	900	1550
		1	68.5	161	381	870	1390
田	Sulfisoxazole	10	72	180	369	785	1195
		100	68.5	151	300	540	840
		1	69.5	187	420	985	1440
株	Sulfadimetho- xine	10	61	145	313	640	980
		100	65.5	126	250	470	705
		1	62	161	363	860	1360
株	Sulfisomezole	10	66.5	148	319	630	980
		100	71.5	184	405	630	850

値を測定した。確率紙の横軸に薬剤濃度を取り縦軸に
対照に対する各濃度の Growth % をとり夫々の点を
plot すると [図1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8] の如くなり之
等各図より各菌株に対する ID₅₀ を算出すると [表2]
の如くなる。3 剤のいづれにも高い ID₅₀ を示した
株は前橋株で、特に Sulfadimethoxine にて 525 γ /cc

と高値を示した、一方太田株はすべてに低い ID₅₀ を
示し特に Sulfisomezole にて 9.2 γ /cc と低値を示し
た。これは前報の人型結核菌 H₃₇Rv の場合よりも低
い値である。併し太田株以外は H₃₇Rv の前報の結果
に比べ一般に高い ID₅₀ を示した。又各菌株とも 3 剤
に対する感受性の程度は多少の相違はあるがほぼ同程
度の値を示している。

Ⅱ：振盪培養及び小川培地によるサルファ剤の結核
菌発育抑制作用の比較

人型結核菌 H₃₇Rv 及び患者分離株として太田株、
宮島株、前橋株、町田株を用い振盪培養による各種サ

図 1. 患地株の ID₅₀

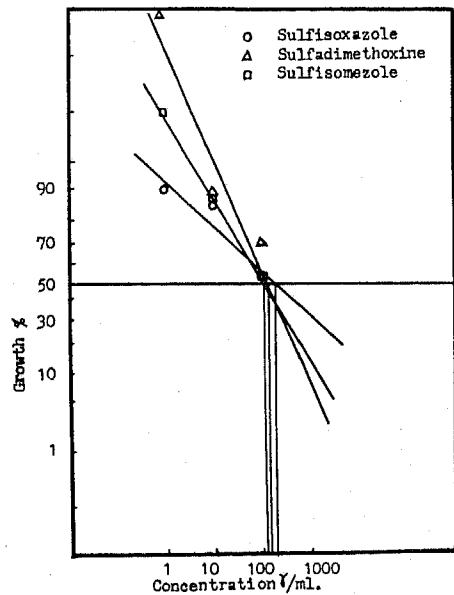


表 2. 患者株の ID₅₀ 及び SM, PAS, INAH に対する耐性並びに
サルファ剤使用量及び期間

薬剤 株	ID ₅₀ (γ /cc)			耐 性 (γ /cc)			サルファ剤使用量 及 び 期 間
	Sulfisoxazole	Sulfadimetho- xine	Sulfisomezole	SM	PAS	INAH	
患地株	200	140	120	10	100	5	サイアジン450g (150日) スルキシン370g (370日) シノミン120g (120日)
衣川株	100	78	355	100	10	5	スルキシン210g (210日)
金木株	200	141	111	100	100	5	0
太田株	28.2	19.1	9.2	10	100	0.1	0
宮島株	91	126	126	1	0	0	0
藤原株	178	93	129	0	0	0	0
前橋株	263	525	447	0	0	0	0
町田株	132	47.9	100	0	0	0	サイアジン1890g(630日)
H ₃₇ Rv	35.5	35.5	11.2	0	0	0	(註) 前報に於て報告し たもの

図 2. 衣川株の ID₅₀

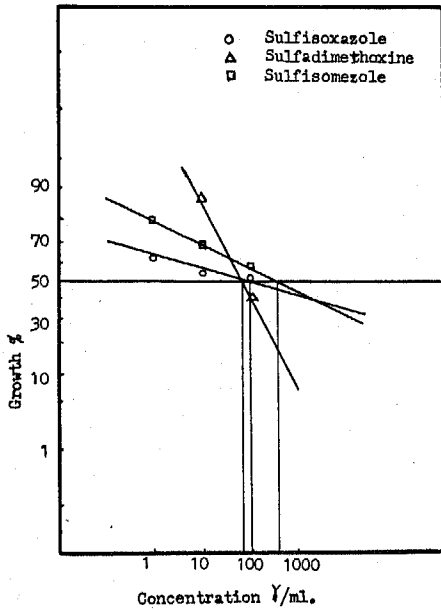


図 4. 太田株の ID₅₀

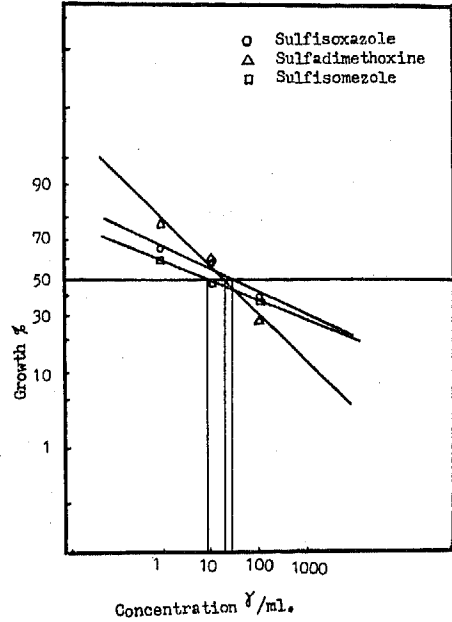


図 3. 金木株の ID₅₀

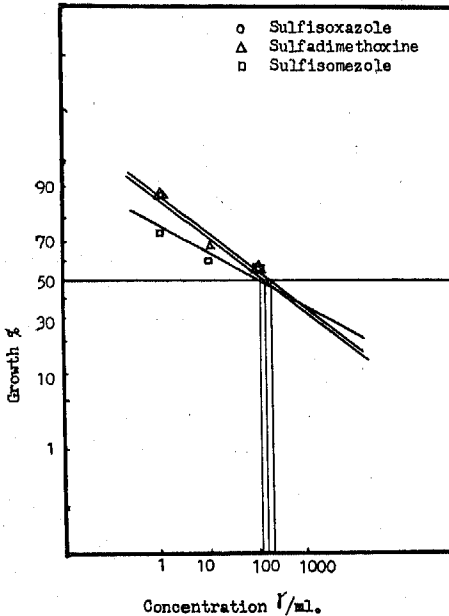
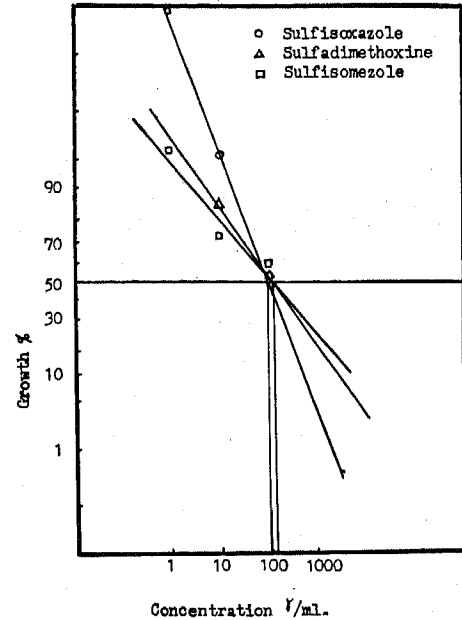


図 5. 宮島株の ID₅₀



ルファ剤の ID₅₀ 測定と同時にサルファ剤添加小川培地に於ける結核菌発育抑制作用を観察した。小川培地には Sulfisoxazole, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole の各薬剤を 1γ/cc, 10γ/cc, 100γ/cc の濃度に加え、これに各菌を接種し 4~5 週間後に発育の程度を判定した。

以上の方法によつて測定した各種サルファ剤の発育抑制作用は〔表 3〕の如くである。太田株の ID₅₀ では Sulfisomezole が最も強い抑制力を示し、次いで Sulfadimethoxine, Sulfisoxazole の順となつている、小川培地では Sulfisomezole と Sulfadimethoxine はほぼ同一の阻止力を示し Sulfisoxazole がや

図6. 藤原株の ID₅₀

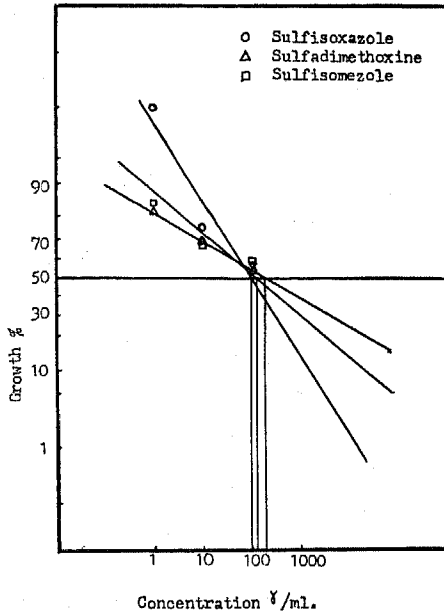


図8. 町田株の ID₅₀

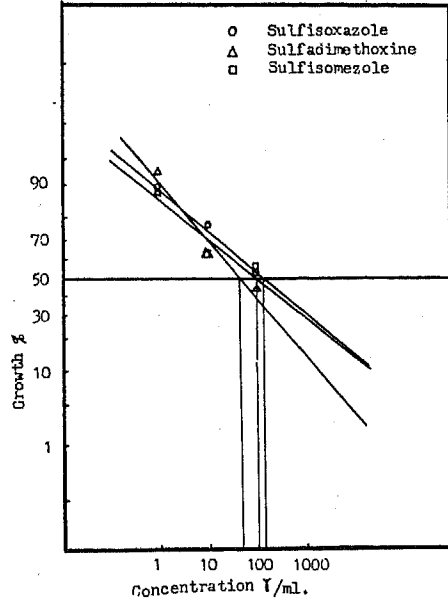


図7. 前橋株の ID₅₀

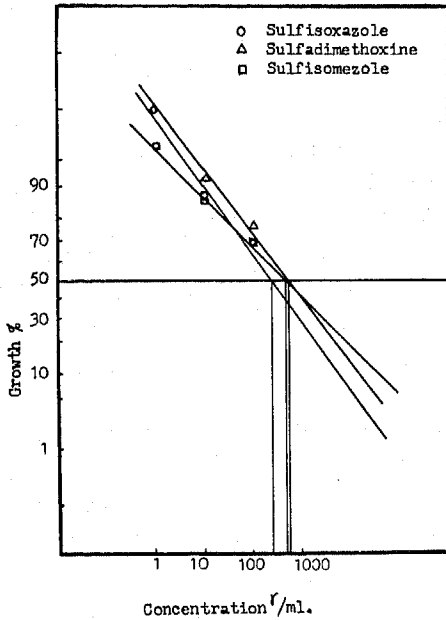


表3. ID₅₀と小川培地に於けるサルファ剤感受性の比較

株	薬剤名	ID ₅₀ γ/cc	薬剤濃度γ/cc		
			1	10	100
太田株	Sulfisoxazole	28.2	卅	±	±
	Sulfadimethoxine	19.1	+	±	±
	Sulfisomezole	9.2	+	±	±
宮島株	Sulfisoxazole	91	卅	+	+
	Sulfadimethoxine	126	卅	卅	+
	Sulfisomezole	126	卅	卅	+
前橋株	Sulfisoxazole	263	卅	+	±
	Sulfadimethoxine	525	卅	卅	卅
	Sulfisomezole	447	卅	卅	+
町田株	Sulfisoxazole	132	卅	卅	卅
	Sulfadimethoxine	47.9	卅	卅	+
	Sulfisomezole	100	卅	+	+
H ₃₇ Rv	Sulfisoxazole	35.5	卅	+	±
	Sulfadimethoxine	35.5	卅	+	+
	Sulfisomezole	11.2	卅	+	±

△弱い値を示した。宮島株の ID₅₀ は Sulfisoxazole がや△優れた抑制力を示し Sulfadimethoxine と Sulfisomezole は同一の値を示した、小川培地でも Sulfisoxazole が他2剤に比べや△強い阻止力を示した。前橋株の ID₅₀ は Sulfisoxazole が最も強い抑制力を示し次いで Sulfisomezole, Sulfadimethoxine の

順であり、小川培地による阻止力も Sulfisoxazole, Sulfisomezole, Sulfadimethoxine の順である。町田株の ID₅₀ は Sulfadimethoxine, Sulfisomezole, Sulfisoxazole の順に抑制力を示し、小川培地では

Sulfisomezole が最も強い阻止力を示し次いで Sulfadimethoxine, Sulfisomezole の順である。教室保存の人型結核菌 H₃₇Rv での ID₅₀ は Sulfisomezole が最も強い抑制力を示し Sulfisoxazole と Sulfadimethoxine はほぼ同一の値を示し、小川培地による場合は Sulfisomezole と Sulfisoxazole はほぼ同一の阻止力を示し Sulfadimethoxine がやゝ弱い値を示した。

以上の如く太田株、宮島株、前橋株では振盪培養法及び小川培地による測定では良く一致した値を示し、町田株及び H₃₇Rv についてはほぼ類似の値を認めた。しかし小川培地に於ける判定は数量的、客観的に行ない得ないため細かい部分についての判定に若干相違を認めるが、一面著者の方法によれば更に詳細な分析が可能であることを暗示するものと云えよう。本実験に於ては小川培地による各種サルファ剤の結核菌の完全阻止濃度の決定は本実験の濃度以内では不能であり各薬剤共に完全阻止濃度は 100r/cc 以上と考えられる。

Ⅲ：各種サルファ剤の ID₅₀ と SM, PAS, INAH の耐性度との比較

Sulfisoxazole, Sulfadimethoxine 及び Sulfisomezole の ID₅₀ 測定と同時に「北研」抵抗性培地を用い SM, PAS, INAH の耐性を測定した結果は〔表2〕の如くである。

前橋株では SM, PAS, INAH の耐性は認められないにもかかわらず ID₅₀ は Sulfisoxazole で 132r/cc, Sulfadimethoxine で 525r/cc, Sulfisomezole で 447r/cc と高い値を示しており、一方太田株では SM 10r 耐性, PAS 100r 耐性, INAH 0.1r 耐性であるのに ID₅₀ は Sulfisoxazole で 28.2r/cc, Sulfadimethoxine で 19.1r/cc, Sulfisomezole で 9.2r/cc と低い値をしている。その他の株についても同様に SM, PAS, INAH の耐性と ID₅₀ との関係は認められず、交叉耐性の存在も考えられない。

Ⅳ：各表サルファ剤の ID₅₀ とサルファ剤の使用量及び期間との関係

Sulfisoxazole, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole の ID₅₀ とサルファ剤の使用量及び期間との関係は〔表2〕の如くである。忠地株、衣川株、町田株はサルファ剤の投与を受けており、他のサルファ剤未使用株と比べ、サルファ剤の使用量及び期間による影響は明確に認めることは出来ない。

考 按

著者は前報に於て振盪培養法を用いて Sulfisoxazole 及び持続性サルファ剤の Sulfadimethoxine,

Sulfisomezole の人型結核菌 H₃₇Rv に対する発育抑制作用の測定を行い、培養開始 4 日目ないし 5 日目に判定可能であり、Treffers 等の ID₅₀ の概念を応用し数量的かつ客観的に抑制力を測定することが出来かつサルファ剤の種類により発育抑制力に若干の相違のあることを報告した。

今回著者は当科入院患者の喀痰よりの新鮮分離株を用いて振盪培養法により Sulfisoxazole, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole の ID₅₀ の測定を行い培養開始 4 日目に判定した。同時に小川培地に Sulfisoxazole, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole を 1r/cc, 10r/cc, 100r/cc の各濃度に含有させたものに人型結核菌 H₃₇Rv 及び患者分離株を接種し 4~5 週後にその発育程度を観察し各薬剤の ID₅₀ との比較を試みた。又「北研」抵抗性培地を用い人型結核菌 H₃₇Rv 及び患者分離株を接種し各薬剤の ID₅₀ と SM, PAS, INAH の耐性度と比較した。

サルファ剤の抗結核菌作用はすでに認められており基礎的研究も多くなされている。併しながら多くは人型結核菌 H₃₇Rv について行われており患者分離株に対する抗菌力の測定については報告が少い。桜井^①は患者分離株の 16 株について小川培地を用い Sulfisoxazole と Sulfisomezole の発育抑制作用を測定し、40 日後に判定し Sulfisoxazole は最低 40r/cc より最高 100r/cc 以上 Sulfisomezole は最低 20r/cc より最高 100r/cc 以上の阻止濃度を得ており、又 Dubos 培地を用い 4 株につき Sulfisoxazole 及び Sulfisomezole の抑制力を測定し Sulfisoxazole では 100r/cc, Sulfisomezole では 75r/cc の値を得ており薬剤の種類及び菌株によりかなりの差を認めている。小川^②は Sulfisoxazole の抗結核菌作用を小川培地を用い患者分離株の 2 株につき測定し、生菌数を目標として阻止濃度の判定を行い 50r/cc ないしそれ以上の値を得ている。又小川^④は小川培地により分離株につき Sulfisoxazole の抗結核菌作用の測定を行い、直接法では 4~5 週間で、間接法では 3 週間にて判定し、直接法での阻止濃度は 50r/cc 以下の値を得ており、間接法では 100r/cc 以上の株も認められ、間接法の方がやゝ高い阻止濃度を得ている。影浦^③は患者分離株の 3 株について Sulfisomezole 及び Sulfisoxazole の発育抑制作用を小川培地及びキルヒナー培地を用いて測定し Sulfisoxazole では 20~50r/cc, Sulfisomezole では 20r/cc の阻止濃度を得ている。熊谷^⑤も分離株につき小川培地及び Dubos 培地を用い Sulfisomezole と Sulfadimethoxine の発育抑制作用を測定し Sulfisomezole は 25r/cc, Sulfadimetho-

xine は 25~75 γ /cc の阻止濃度を得ている。伊藤^⑦は岡・片倉培地を用い Sulfisoxazole の分離株に対する抑制作用を測定し 10 γ /cc と低い阻止濃度を得ている。

以上の様に各サルファ剤の患者分離株に対する発育抑制作用には薬剤及び報告者によりかなりの差が認められており人型結核菌 H₈₇Rv の場合と同様であった。即ちサルファ剤の抗結核菌作用が静菌的な作用であり比較的弱いため、阻止力の決定に種々困難を伴うことが多いのも当然である。

著者の得た患者分離株についての ID₅₀ は [表 2] の如くであり Sulfisoxazole では最低 28.2 γ /cc より最高 263 γ /cc, Sulfadimethoxine では最低 19.1 γ /cc より最高 525 γ /cc, Sulfisomezole では最低 9.2 γ /cc より最高 447 γ /cc であり薬剤及び菌株の違いにより発育抑制力にかなりの差を認め、かつ人型結核菌 H₈₇Rv の場合と比べ比較的高い ID₅₀ を示した。薬剤別による抗菌力の差については人型結核菌 H₈₇Rv については Sulfisomezole が他 2 剤に比べやゝ強い抑制力を示したが、患者分離株については菌株別に夫々抗菌力に差があり 3 剤についてみていづれが特に優れているか決定出来ない。

抗菌力測定に於て固型培地又は液体培地を用いた場合の阻止力の比較についても種々報告が認められている。馬場^⑧は SM 及び INAH について小川培地とキルヒナー培地を用いて抗菌力の比較を行い SM では良く一致したが INAH では半数が一致し半数では液体培地の方が高い耐性を示したことを報告している。中泉^⑨は SM, PAS, INAH につき Dubos-Youmans 培地と小川培地を用いて比較し, PAS, INAH では良く一致し, SM ではやゝ悪い値を得ている。当教室の荒井^⑩は人型結核菌 H₈₇Rv 及び患者分離株を用いて SM, PAS, INAH につき振盪培養法及び小川培地により耐性度の測定を行い両者共に比較的良く一致したことを報告している。サルファ剤の抗結核菌作用の測定に於ても液体培地の場合と固型培地の場合の比較について種々報告が認められている。具田^⑪は小川培地, キルヒナー培地及び Dubos 培地を用い Sulfisoxazole, Sulfisomezole の結核菌発育阻止の実験を行い, 小川培地では 4 週後に判定し Sulfisoxazole は 20 γ /cc, Sulfisomezole は 10 γ /cc で阻止を認め, キルヒナー培地では 2~4 週後に判定し Sulfisoxazole は 50 γ /cc, Sulfisomezole は 40 γ /cc で阻止を認め, Dubos 培地では 2 週後に判定し両剤ともに 200 γ /cc にも尚発育は (±) であり完全阻止を認めず培地の種類によりかなりの差を認めている。影浦^⑫は小川培

地とキルヒナー培地を用い Sulfisoxazole 及び Sulfisomezole の発育抑制作用の測定を行い, 小川培地では 4 週後, キルヒナー培地では 3 週後に判定し両培地に於てほぼ同一の阻止力を得たことを報告している。熊谷^⑬は小川培地と Dubos 培地を用い Sulfisomezole, Sulfadimethoxine の抗結核菌作用の測定を行い, 小川培地では 4 週後に Dubos 培地では 2 週後に判定し, 両培地に於て阻止力に差を認めなかつたことを述べている。斎藤^⑭も小川培地, キルヒナー培地及び Dubos 培地を用い Sulfisoxazole について抗菌力を測定し両培地により阻止力に大差のないことを報告している。桜井^⑮は小川培地及び Dubos 培地を用い Sulfisomezole について比較し, 小川培地では 4 週後, Dubos 培地では 2 週後に判定しほぼ両者共に一致したことを報告している。

以上の如くサルファ剤の結核菌発育阻止実験に於て, 固型培地及び液体培地に於ける場合の比較については具田の報告以外では比較的一致した報告が認められておる。併しながら発育阻止の判定にもかなり問題を有し固型培地の場合は発育せるコロニーの状態により判定されているが一方液体培地による場合には肉眼的に対照と比べ試験管底に沈澱せる菌塊の有無又は液面の菌膜の有無により判定しており, 無理の生ずることが考えられる。又他方一般に液体培地による報告の方が固型培地による場合より高い発育阻止濃度を得ている。液体培地による報告では, 内藤^⑯はキルヒナー培地で Sulfisoxazole の阻止濃度, 62.5~1000 γ /cc の値を得ている。塩田^⑰は Dubos 培地を用い Sulfisoxazole について 1.25mg/dl より阻止を認めたが 20mg/dl でも尚菌の発育は (±) であり, Sulfadimethoxine は 10mg/dl で (±) であるが 20mg/dl では (-) であり, Sulfisomezole は 5mg/dl で (±) となるが 20mg/dl でも尚 (±) であることを報告している。岡^⑱は Dubos 培地により Sulfadimethoxine は 1000 γ /cc 以上, Sulfisomezole は 100 γ /cc の値を得ている。中村^⑲も Dubos 培地により Sulfadimethoxine 及び Sulfisomezole 共に 100 γ /cc の阻止濃度を得ている。牛場^⑳は Dubos 培地により Sulfisoxazole の阻止濃度を 50 γ /cc と比較的低い値を得ている。一方小川培地による報告では比較的低い阻止濃度を得ており, 小川^㉑は Sulfisoxazole で 25 γ /cc, 伊藤^㉒は Sulfisoxazole で 10 γ /cc, 松下^㉓は Sulfisomezole で 10 γ /cc, 東村^㉔は Sulfisoxazole, Sulfadimethoxine 及び Sulfisomezole で行い 3 者共に 5 γ /cc, 大藤^㉕は Sulfadimethoxine, Sulfisomezole 共に 15.7 γ /cc の阻止濃度を得ている。

著者の実験では〔表2〕の如くサルファ剤の種類により又菌株別により ID_{50} にかかりの差が認められ発育抑制力に差のあることがうかがわれる。小川培地に於ける結核菌発育抑制作用と Dubos 培地による ID_{50} を比較してみると太田株、宮島株、前橋株に於ては各薬剤別による抑制力の差は両者共に良く一致しており町田株、及び $H_{87}Rv$ に於てもほぼ一致した値を示している。併しながら本実験に於ては小川培地による場合も $100\gamma/cc$ の濃度にては尚各薬剤共に完全に発育を阻止したと判定出来るものは認めず、小川培地に於ける判定の困難性を充分考慮すべきことを示している。又 ID_{50} も完全阻止濃度と比較して論ずることは種々問題を有するが、サルファ剤の抗結核菌作用の特長より考え、抗菌力の測定方法として優れており小川培地による方法と比べてその抑制力も同様の傾向を示している点からして有用な方法と云えよう。

サルファ剤の抗結核菌力と結核菌の SM, PAS, INAH に対する耐性の関係についても報告が認められており、いずれの報告もサルファ剤とこれら薬剤間に交叉耐性を認めていない。具田^①は $H_{87}Rv$ 及び $H_{87}Rv \cdot SM 100\gamma$ 耐性株、 $H_{87}Rv \cdot INAH 100\gamma$ 耐性株につき Sulfisomezole の発育抑制作用の測定を行い感性菌と耐性菌の間に阻止力の相違を認めなかつたことを報告している。影浦^②は $H_{87}Rv$ 、 $H_{87}Rv \cdot SM 100\gamma$ 耐性株、 $H_{87}Rv \cdot PAS 100\gamma$ 耐性株、 $H_{87}Rv \cdot INAH 100\gamma$ 耐性株を用い Sulfisoxazole 及び Sulfisomezole の抗結核菌作用を測定し、これらの株に於ける差を認めなかつた。小川^③は Sulfisoxazole について SM, PAS, INAH との交叉耐性の有無につき分離株を用いて検討し、交叉耐性を認めなかつた。

杉浦^④は $H_{87}Rv$ 及び三重耐性株について Sulfisoxazole, Sulfadimethoxine 及び Sulfisomezole を用いて比較し両菌について発育抑制の差を認めなかつた。松下^⑤も Sulfisomezole に関して SM, PAS, INAH との交叉耐性を認めていない。桜井^⑥は $H_{87}Rv$ 、 $H_{87}Rv \cdot INAH 100\gamma$ 耐性株及び患者分離株を用いて実験し交叉耐性の存在しないことを認めている。斉藤^⑦は $H_{87}Rv$ を用い Sulfisoxazole と他薬剤との交叉耐性を認めていない。牛場^⑧も INAH 耐性菌を用い Sulfisoxazole と交叉耐性のないことを報告している。

著者の実験でも〔表2〕の如く各種サルファ剤の ID_{50} と SM, PAS, INAH の耐性の間には関連性を認めず交叉耐性の存在しないことがうかがわれる。

すでに使用したサルファ剤の量又は使用期間とサルファ剤の耐性度についての報告は少いが小川^④による

と Sulfisoxazole 投与中の患者について6ヶ月間経過をみたが耐性の上昇は認めず、即ち耐性の獲得は考えられず又薬剤投与中止後にも耐性に变化を認めなかつたことを報告している。斉藤^⑦は患者4例について Sulfisoxazole を22日間ないし9ヶ月間投与し耐性の上昇を認めず、臨床的に Sulfisoxazole の耐性は出現しにくいことを報告している。

著者の実験によつてもすでに使用したサルファ剤の量及び投与期間と ID_{50} の値との関係は〔表2〕の如く関連がないと考えられるがサルファ剤の投与を受けたことがないにもかかわらず高い ID_{50} を示している株もあることは注目すべき事であろう。

結 語

人型結核菌 $H_{87}Rv$ 及び当科入院中の患者喀痰中より分離した患者分離株8株を用い Dubos 液体培地により振盪培養法を用いて Sulfisoxazole, Sulfadimethoxine 及び Sulfisomezole の ID_{50} を測定し、同時にこれらサルファ剤を加えた小川培地を用い ID_{50} との比較を試みた。又 SM, PAS, INAH に対するこれら各菌株の耐性検査を施行し ID_{50} との比較を行い、更に ID_{50} とサルファ剤の使用量及び期間との関係を追求した。

1) 患者分離株による各サルファ剤の ID_{50} は Sulfisoxazole では最低 $28.2\gamma/cc$ より最高 $263\gamma/cc$ であり、Sulfadimethoxine では最低 $19.1\gamma/cc$ より最高 $525\gamma/cc$ であり、Sulfisomezole では最低 $9.2\gamma/cc$ より最高 $447\gamma/cc$ で薬剤別及び菌株別によりかなりの差を認めた。

2) Dubos 培地による ID_{50} と各サルファ剤添加小川培地によるサルファ剤の抗結核菌作用測定と比較により、各薬剤別の発育抑制力の差はほぼ一致した傾向を示した。

3) サルファ剤の耐性と SM, PAS, INAH の耐性の間には相関を示さなかつた。

4) すでに投与されたサルファ剤の量及び使用期間と ID_{50} の間には関係が認められなかつた。

稿を終るに臨み種々御懇篤な御指導、御校閲を賜つた恩師戸塚忠政教授並びに種々御助力いただいた勝又昭司博士に深謝いたします。

参 考 文 献

- ①羽田忠彦：結核，投稿中。 ②小川政敏：日本臨床結核，15：778，昭31。 ③桜井宏：日本胸部臨床，19：336，昭35。 ④小川辰次：最新医学，12：39，昭32。 ⑤影浦正輝：大阪大学医学雑誌，11：395，昭34。 ⑥熊谷岱藏：日本医事新報，1945：

- 3, 昭36. ⑦伊藤善朗: 日本臨床結核, 15: 775, 昭31. ⑧馬場治賢: 最新医学, 9: 190, 昭29. ⑨中泉直正: 結核の進歩, 22: 94, 昭33. ⑩荒井聖二: 信州医学雑誌, 8: 50, 昭34. ⑪具田勝美: 最近医学, 15: 160, 昭35. ⑫齊藤紀仁: 日本臨床結核, 15: 694, 昭31. ⑬内藤益一: 日本臨床結核, 15: 674, 昭31. ⑭塩田憲三: 結核, 36: 106, 昭36. ⑮岡武雄: 内科の領域, 9: 26, 昭36. ⑯中村彰: 日赤医学, 13: 245, 昭35. ⑰牛場大蔵: 日本臨床結核, 15: 664, 昭31. ⑱松下文一: 内科の領域, 8: 774, 昭35. ⑲東村道雄: *Chemotherapy*, 8: 268, 1960. ⑳大藤貞: 綜合臨牀, 10: 1991, 昭36. ㉑杉浦宏政: 結核, 35: 688, 昭35.