

# ウスニン酸に対する諸種細菌の 耐性獲得について

金沢大学医学部日置内科教室(主任 日置教授)

藤井美樹

Haruki Fujii

(昭和28年8月8日受附)

## 緒言

「ウスニン酸は、天然に存する地衣成分として代表的物質で、Rochleder (1848) 等によつて発見されたが、これを含む地衣サルマガセは古くから生薬として松蘿といい、又、金線草と呼ばれ、民間薬として用いられた。而うして、晩近所謂 Antibiotics 研究の進展を見るに及び、地衣成分の抗菌性が検討せられ、「ウスニン酸」に関して亦時代の脚光を浴びて研究が展開せられるに至つた。殊に我が国においては、先に柴田等<sup>1)</sup>の鳥型結核菌及び葡萄状球菌に対する抗菌作用に関する報告があり、又我が教室においては、夙くも同酸の放線菌病<sup>2)</sup>、「デフテリー」<sup>3)</sup>及び破傷風<sup>4)</sup>に対する治効作用が創めて実験治療学的に將又臨床的に確認せられるに

至つた。

然るに近時、化学療法研究の目覚ましい進展により、細菌感染に対して、多くの療剤が発見せられ、治療面に劃期的な進歩を齎したが、その一面において、細菌の薬剤耐性の問題が重要な研究課題として登場し來つたことは周知の如くで、然らば、我が「ウスニン酸」において菌の本剤に対する態度は果して如何であろうか。これに関しては教室小林<sup>5)</sup>が一部「デフテリー」菌に関して調査し、継培5代迄容易に耐性を獲得しないことを報告したが、著者は今回、破傷風菌、肺炎双球菌、葡萄状球菌及び連鎖状球菌を対象として若干如上の問題に関し知見の補遺を企てた。

## 実 験

### 実験材料及び実験方法

#### 1. 菌 株

本学細菌学教室より分譲された破傷風菌 (U. S. A. 株)、肺炎双球菌 (第I型)、葡萄状球菌 (寺島株)、連鎖状球菌。

#### 2. 菌浮游液の調製

##### イ) 破傷風菌

肝片加肝臓ブイオン」(pH. 7.4) に 37°C において、72時間培養のものを更に7日間室温に放置した。

##### ロ) 肺炎双球菌

10%血清ブイオン」(pH. 7.6) にて 37°C において、24時間培養した。

#### ハ) 葡萄状球菌

普通「ブイオン」(pH. 7.6) にて 37°C において、24時間培養した。

#### ニ) 連鎖状球菌

普通「ブイオン」(pH. 7.6) にて 37°C において、24時間培養した。

#### 3. 発育阻止試験用培養基

##### イ) 破傷風菌

滅菌小試験管を用意し、夫々の中へ穀子形小肝片2個(同大、2個の重さ0.5~0.7g)を入れ、更に肝臓ブイオン」(pH. 7.4) を2cc宛分注し、100°C、30分、3回間歇滅菌を行う。

ロ) 肺炎双球菌

滅菌小試験管に、10%血清「ブイオン」(pH. 7.6)を2cc宛収め、37°Cに24時間放置して無菌試験を行い、合格せるものを使用す。

ハ) 葡萄状球菌

滅菌小試験管に普通「ブイオン」を2cc宛分注し、100°C、30分、3回間歇滅菌を行う。

ニ) 連鎖状球菌

滅菌小試験管に普通「ブイオン」を2cc宛分注し、100°C、30分、3回間歇滅菌を行う。

4. 薬剤の調製

Usnic acid は、「カリウム塩として使用した。即ち、当量の苛性カリ」を加えて溶解し、更に適当に滅菌蒸留水を加え、原物質の任意の稀釈液を作り、これを「ザイツ濾過器にて濾過して使用する。

5. 試験方法

供試菌の種類に従い夫々の培養基に遞減的濃度に Usnic acid を含有せしめて試験管架列を作り、前述各菌浮遊液を一白金耳宛添加、37°Cの孵卵器に納めて発育阻止力を検した。対照としては、2ccの培地そのもの、2ccの培地に一白金耳の菌浮遊液を入れたものを1本宛置いた。発育阻止作用の判定は、破傷風菌の場合のみ72時間とし、他は何れも、24時間後とした。

而うして、菌が発育した薬剤の最高濃度含有培地から釣菌し、これを再び新たな薬剤含有培地系列に移植し、継代培養の発育阻止濃度に及ぼす影響を検査した。

菌の耐性の強さを示すには、菌の発育する最高濃度を以てこれを現わし、最初の感受性菌のそれとその比をとつて耐性の上昇倍数とした。継代は10代迄繰り返す、その観察を行つた。

実 験 成 績

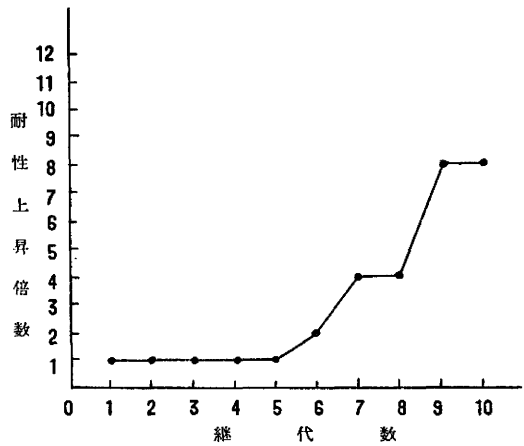
破傷風菌は、継培5代迄は耐性の上昇を示さなかつたが、6代、7代と相次いでその上昇を示し、9代にて8倍の上昇倍数を示した。(第1図)

肺炎双球菌は、継培7代迄は耐性獲得を示さず、8代、9代と順次若干の耐性上昇を示した。(第2図)

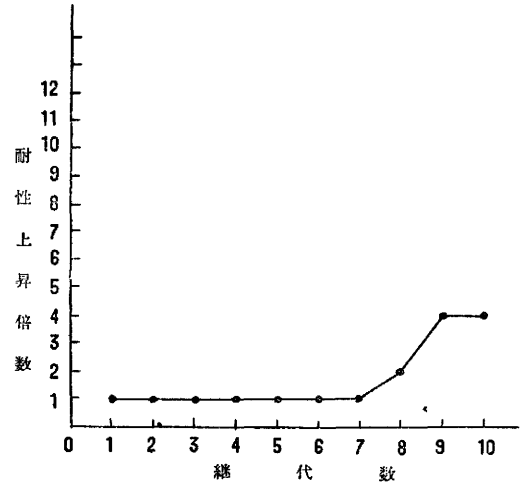
葡萄状球菌は、継培10代迄何ら耐性獲得を示さなかつた。(第3図)

連鎖状球菌も、継培10代迄は何ら耐性獲得を示さなかつた。(第4図)

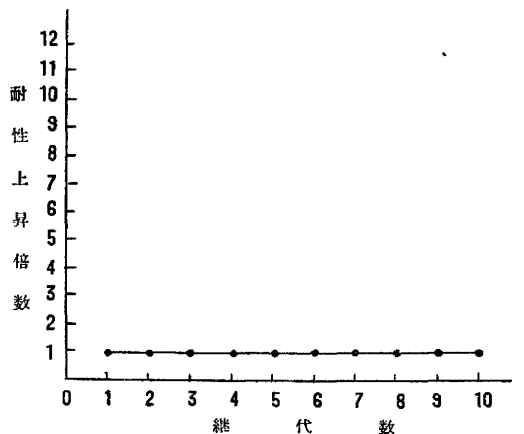
第1図 破傷風菌 (U. S. A. 株)



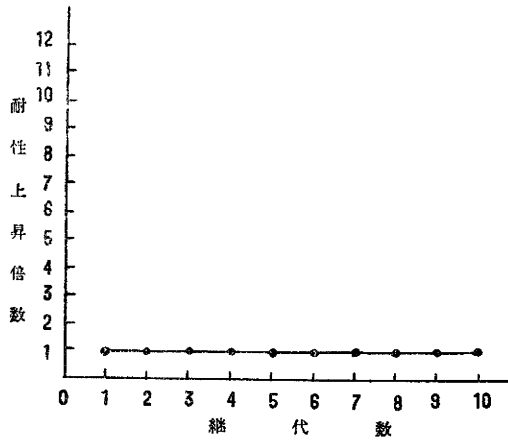
第2図 肺炎双球菌 (第1型)



第3図 葡萄状球菌 (寺島株)



第4図 連鎖状球菌



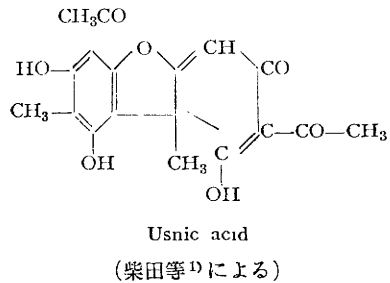
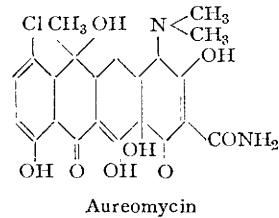
第1表 継培前及び継培10代における供試菌の最高発育濃度

供試菌	薬 剤	継 培 前 最高発育濃度	継 培 10 代 最高発育濃度
破傷風菌	Usnic acid	250 mcg/cc	2000 mcg/cc
肺炎双球菌	Usnic acid	31.2 mcg/cc	125 mcg/cc
葡萄状球菌	Usnic acid	15.6 mcg/cc	15.6 mcg/cc
連鎖状球菌	Usnic acid	31.2 mcg/cc	31.2 mcg/cc

考 按

微生物をして発育阻害物質に対し耐性を獲得せしめるものは、発育阻害物質の構造にかかると共に、無論微生物そのものの反応性が大きいに關与する。而うして薬剤耐性の「メカニズム」に關しては現在二つの学説があり、自然的突然変異説は「薬剤の少なく共耐性菌体への直接作用」を否定し、誘導変異説（適応説）はこれを肯定する。しかし薬剤の性状によつて同一菌種と雖もその抵抗力獲得を異にすることは少なく共、後説を否定し去り得ないことを思わしめるものがある。今日用いられる抗生物質として Streptomycin の如きは容易に耐性を獲得し易からしむる部類に属し、Aureomycin, Terramycin の如きは比較的その傾向の少ない薬剤に属する。今著者の成績において、「ウスニン酸は葡萄状球菌、連鎖状球菌に耐性を獲得せしめず、破傷風菌、而うして肺炎双球菌に対しても共々耐性を獲得せしめたが、この成績を以てすれば何れかといえは抵抗を余り高度に、或いは迅速に帯びしめざる薬剤に属すると見て宜いであろう。偶々、Aureomycin, Usnic acid 夫々の化学構造において若干相似のものがあることは甚だ吾々をして興味を喚起するものがある。但し破傷風菌がこれに対し比較的高度に耐性を獲得せ

るが如きは斯る芽胞形成菌として蓋し止むを得ない所であろう。



なお著者は先に破傷風菌感染に対する Aureomycin, Usnic acid の治効力に關し、その優劣を論じたが<sup>2)</sup>、両者共比較的耐性を獲得せしめ難い物質に属するとすればこの点から論じて両者の甲乙を問うことが出来ない。

しかし乍らこれらの研究が独り Usnic acid の功罪を問うに止まらず、一般に耐性獲得と薬物の化学構造との関連を知る上に將來何らかの

参考となればこれ亦著者の甚だ幸いとする所である。

### 結 論

著者は、破傷風菌 (U. S. A. 株)、肺炎双球菌 (第 1 型)、葡萄状球菌 (寺島株) 及び連鎖状球菌の「ウスニン酸に対する耐性を検討し、次の如き結論を得た。

1. 破傷風菌は、継培 5 代迄は耐性を獲得しなかつたが、以後徐々にこれを獲得した。
2. 肺炎双球菌は、継培 7 代迄は耐性を獲得

せず、以後若干これを獲得した。

3. 葡萄状球菌、連鎖状球菌は継培 10 代に至るも、何ら耐性獲得を認めしめなかつた。

擧筆に当り、御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師日置教授に深甚の謝意を表す。尚菌株御分譲その他の御便宜を御与え下さいました本学細菌学教室谷教授に深謝致します。

### 文 献

- 1) 柴田承二：ペニシリン，1 卷，9 号，588，1948。
- 2) 佐竹清隆：十全医学会雑誌，52，340，1949。
- 3) 佐々木高伯：十全医学会雑誌，52，379，1950。
- 4) 西川利夫：

- 十全医学会雑誌，54，342，1952。
- 5) 藤井美樹：十全医学会雑誌，55，19，1953。
- 6) 小林茂和：十全医学会雑誌，53，396，1951。