

# 結核化学療法の基礎的研究

第 71 報 Nitrofuran 系誘導体の抗結核作用に関する研究

第 1 編 試験管内実験について

金沢大学結核研究所 細菌免疫部 (主任: 柿下正道教授)

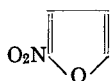
浅 地 元

(受付: 昭和41年 3月25日)

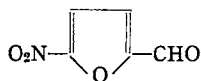
## 緒 言

1944年 Dodd および Stillman<sup>1)</sup> によって, Nitrofurazon\* が開発されて以来, 種々の Nitrofuran 系誘導体が研究され, それらの広

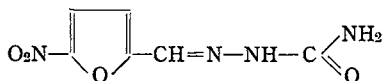
い抗菌スペクトルから, 腸内細菌のみならず, 種々の感染症に対しても広く応用されている。



Nitrofuran 基



5-Nitrofurfural



Nitrofurazone

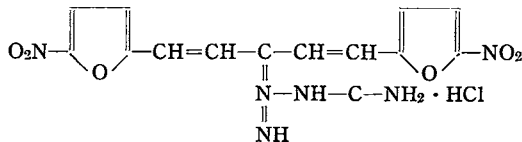
結核菌に対しても, Nrfleet, Beamer, Carpenter 等<sup>2)</sup> の Nitrofurantoin<sup>12)</sup> の尿路結核の治療, Bentner 等<sup>3)</sup> の INH 耐性菌への応用, わが国でも三浦等<sup>4)</sup> の Guanofuracin<sup>11)</sup> Difurazone (Panazone)<sup>10)</sup>\*\* あるいは Acetylfuratriline (Panfuran)<sup>7)</sup>\*\*\* 等に関する

試験管内実験報告がある。

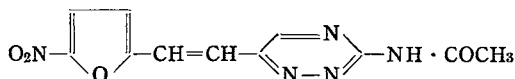
著者はここに数種の Nitrofuran 系誘導体を用いて, まずヒト型結核菌 H<sub>37</sub>Rv に対する発育阻止能におよぼす培地の影響を実験し, ついでその成績から有効と思われる Nitrofuran 系誘導体 2~3 を選び, それらの各種抗酸菌に対

\* 5-Nitro-2-furaldehyde semicarbazone (Furacin-Eaton)

\*\* 1, 5-Bis-(5-nitro-2-furyl)-1, 4-pentadien-3-one amidinohydrazone hydrochloride (パナゾン一富山化学)



\*\*\* 3-Acetamido-6-[2-(5-nitro-2-furyl) vinyl]-1, 2, 4-triazine



する発育阻止能,あるいは試験管内抗結核作用について種々の実験を行なったので,以下その

成績について報告する。

### 実験 1 Nitrofurantoin 系誘導体の結核菌発育阻止能におよぼす培地の影響について

種々の抗結核剤の結核菌の発育阻止濃度は,使用培地によって異なった値を示す<sup>9)~10)</sup>ことが知られているので,著者は各種 Nitrofurantoin

系誘導体の結核菌発育阻止能におよぼす培地の影響について,日常用いられている結核菌培地 5種を用いて実験を行なった。

#### 実験方法

##### 1. 薬 剤

下記の7種の Nitrofurantoin 系誘導体について実験を行なった。またこれら薬剤はすべて Ethyleneglycol monomethyl ether (Methyl cellosolve) に溶解(1,000希釈液)原液とし,滅菌生理的食塩水で所要濃度に希釈した。

##### 2. 培 地

Kirchner 液体培地(10%牛血清アルブミン加)(K)  
Dubos 液体培地(10%牛血清アルブミン加)(D)  
1%小川培地(O)  
Kirchner 寒天培地(10%牛血清アルブミン加)(KA)  
Sauton 合成培地(S)  
Kirchner 液体培地, Dubos 液体培地は,それぞれ小試験管に 2 ml, 1%小川培地, Kirchner 寒天培地は,中試験管に 6 ml, また Sauton 合成培地は,大試験管に 30 ml 宛分注し,上記の薬剤がおのおの 0.02,

0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 r/ml 含まれるようにした。(ただし Sauton 合成培地は 0.1, 1, 10, 20, 50, 100 r/ml の6段階希釈)。

##### 3. 菌株ならびに菌液

ヒト型結核菌 H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> 株を 1 mg/ml の生理的食塩水菌浮遊液とし,硝子玉数個を入れた中試験管中で,約20分間均等になるまで十分に振盪した後,その上清液の毛細管ピペット 1滴宛(約 0.05 mg 菌量)を上記希釈系列に滴下,また Sauton 合成培地には,菌膜 1渦巻白金耳宛上面に浮遊させた。

##### 4. 培養ならびに判定方法

KおよびDは即日ゴム栓, OおよびKAは翌日ゴム栓, Sは綿栓のままで孵卵器中 37°C で培養した。4週まで毎週菌の発育状況を検し, 4週で最終判定とした。菌の発育状況はその程度により, -, +, ±, ++, +++, Ⅲ に区別し, -と認めた最低濃度を発育阻止限界とした。

#### 実験成績

5種の培地における結核菌発育阻止能は(表1)に示される。最小発育阻止濃度(M. I. C.)は r/ml で表わした。

1) 各薬剤は K, D, KA の3培地においては,その発育阻止能はほぼ同程度で培地による影響はほとんど認められず, Q-ran が最も際

立って強い抗菌力を示し(0.5~1 r/ml), ついで 3-Miranon-M, Panfuran-S が強く,その他はかなり劣った成績を示した。

2) OおよびS培地においては,ほとんど各薬剤とも同じ濃度(50 r/ml)の M. I. C. を示した。

### 実験 2 各種抗酸菌の Nitrofurantoin 系誘導体に対する感受性について

(実験1)において, Nitrofurantoin 系誘導体のうち, Panfuran-S, Q-ran および 3-Miranon-M の3種が, ヒト型結核菌 H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> に対

し比較的強い抗菌力を示したので,これら3種の薬剤に対する各種抗酸菌の感受性を検討した。

#### 実験方法

##### 1. 薬 剤

Panfuran-S (Pf)

Q-ran (Qr)

3-Miranon-M (Mo)

2. 菌 株

ヒト型結核菌 2株

ウシ型菌 2株

トリ型菌 1株

非定型抗酸菌<sup>18)</sup> 32株

非病原性抗酸菌 5株

以上合計42株の当教室保存株を実験に供した。

3. 培養方法

Dubos 液体培地 (10%牛血清アルブミン加) 2ml 中に (実験1) のごとく, Pf, Qr, Mo のそれぞれ 0.1, 1, 10, 100 r/ml が含まれるような希釈系列をつくり これらに各菌株の菌液を (実験1) の方法に従って接種し, 37°C, 3週間培養した。

一 般 名	化 学 構 造 式	化 学 名	商 品 名
I Guanofuracin <sup>11)</sup>		5-Nitro-2-furfurylidene-amino-guanidine hydrochloride	グアノフランシン (富士化学)
II Nitrofurantoin <sup>12)</sup>		N-(5-nitro-2-furfurylidene)-1-amino hydantoin	Furadantin (Eaton)
III Furazolidone <sup>13)</sup>		N-(5-nitro-2-furfurylidene)-amino-2-oxazolidone	Furoxone (Eaton)
IV 3-Miran-M <sup>14)</sup>		3-Methylamino-6-(2-(5-nitrofuryl) vinyl)-as-triazine hydrochloride	
V 3-Miranon-M <sup>15)</sup>		1,5-Bis-(5-nitro-2-furyl)-3-pentadienone N <sup>4</sup> -methylamidino hydrazone hydrochloride	
VI Dihydroxymethylfuratriazine (Panturan-S) <sup>16)</sup>		3-Di (hydroxymethyl)-amino-6-(2-(5-nitro-2-furyl) vinyl)-1,2,4-triazine	パンフランS (富士化学)
VII Q-ran <sup>17)</sup>		2-(2-(5-nitro-2-furyl) vinyl)-quinoline	

表1 各培地における Nitrofuran 系誘導体の H<sub>37</sub>Rv に対する最小発育阻止濃度 (r/ml)

Nitrofuran 系誘導体 \ 培地	K	D	O	KA	S
Guanofuracin	50	50	50	20	50
Nitrofurantoin	50	50	50	20	50
Furazolidone	20	20	50	20	50
3-Miran-M	20	20	50	20	50
3-Miranon-M	5	5	50	5	50
Panfuran-S	5	10	50	5	50
Q-ran	1	0.5	20	0.5	50

K ; Kirchner 液体培地  
O ; 1%小川鶏卵培地  
S ; Sauton 合成培地

D ; Dubos 液体培地  
KA ; Kirchner 寒天培地

### 実験成績

その成績は(表2)に示される。なお非定型抗酸菌の分類は Runyon<sup>19)</sup> 20) の分類に従い photochromogen(p), nonphotochromogen (n), scotochromogen (s), rapid growers (r), M. fortuitum (f) に分類した。

#### 1) Pf に対する感受性

1 r/ml では全菌株が発育し, 10 r/ml ではトリ型菌, 非病原性抗酸菌はすべて発育し, ウシ型およびヒト型結核菌はすべて阻止された。非定型抗酸菌では p はすべて 10 r/ml で阻止, r ではすべて発育した。n および s では一定の成績が得られなかった。

#### 2) Qr に対する感受性

ヒト型結核菌およびウシ型菌では 1 r/ml ですべて阻止, トリ型菌では 10 r/ml で発育, 非定型抗酸菌では山本s (r), OP 80A (f), OP 155 (f) を除き, すべて 10 r/ml 以下で阻止された。また OP 607 (f) は 100 r/ml でなお発育を示した。

#### 3) Mo に対する感受性

10 r/ml ではヒト型結核菌, B C G および非定型抗酸菌の OP 283 (f), OP 303 (f) を除きすべて発育し, また 100 r/ml で Qr 同様 OP 607 (f) が発育し, OP 607 は Qr および Mo に対する感受性がきわめて低いことを示した。

### 実験3 ヒト型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株を Nitrofuran 系誘導体の単独および SM あるいは INH と併用添加培地に継代した場合における感受性の変動および併用効果について

(実験2)において Panfuran-S, 3-Miranon-M および Q-ran がヒト型結核菌に対し強い抗菌力があることが知られたので, これら3者と SM および INH の単独あるいは併用培地

に, ヒト型結核菌 H<sub>37</sub>Rv を継代し, これら薬剤に対する結核菌の感受性の変動および3者と—SM あるいは—INH との併用効果を実験した。

### 実験方法

#### 1. 薬剤

Dihydrostreptomycin (SM)  
Isonicotinic acid hydrazide (INH)  
Panfuran-S (Pf)

#### 3-Miranon-M (Mo)

Q ran (Qr)

SM は用事 1gm を 9.0 ml の滅菌蒸溜水に希釈 (10倍希釈液), INH は 10mg を用事 70% Ethylal-

表2 各種抗酸菌の Panfuran-S, Q-ran, 3-Miranon-M に対する感受性

菌 株		薬剤及び 濃度 (r/ml)	Panfuran-S				Q-ran				3-Miranon-M			
			100	10	1	0.1	100	10	1	0.1	100	10	1	0.1
ヒト型菌	H <sub>37</sub> Rv		-	-	+++	+++	-	-	-	+++	-	-	+++	+++
	H <sub>37</sub> Ra		-	-	+++	+++	-	-	-	+++	-	-	+++	+++
ウシ型菌	ウシ 10		-	-	++	++	-	-	-	++	-	+	+++	+++
	B C G		-	-	+++	+++	-	-	-	+++	-	-	++	++
トリ型菌	A 62		-	+++	+++	+++	-	++	+++	+++	-	+++	+++	+++
非 定 型 抗 酸 菌	p	P 1	-	-	++	+++	-	-	++	+++	-	+++	+++	+++
		P 4	-	-	++	+++	-	-	+++	+++	-	++	+++	+++
		P 8	-	-	+++	+++	-	-	++	+++	-	+++	+++	+++
		P 22	-	-	+++	+++	-	-	+++	+++	-	++	+++	+++
		M. Kansasii	-	-	++	+++	-	-	+++	+++	-	++	+++	+++
	n	上 田	-	++	+++	+++	-	-	+++	+++	-	+++	+++	+++
		甲 府	-	++	+++	+++	-	-	++	+++	-	+++	+++	+++
		100616	-	-	+++	+++	-	-	+++	+++	-	++	+++	+++
		121326	-	++	+++	+++	-	-	+++	+++	-	++	++	+++
	s	石 井	-	-	+++	+++	-	-	+++	+++	-	++	++	+++
		大久保	-	-	+++	+++	-	-	++	+++	-	+++	+++	+++
		松 本	-	++	+++	+++	-	-	++	+++	-	++	+++	+++
		渡 辺	-	+++	+++	+++	-	-	++	+++	-	++	+++	+++
		P 6	-	-	+++	+++	-	-	++	+++	-	++	+++	+++
	r	山 本S	-	+++	+++	+++	-	+++	+++	+++	-	++	+++	+++
		P 5	-	+++	+++	+++	-	-	+++	+++	-	+++	+++	+++
		P 27	-	+++	+++	+++	-	-	+++	+++	-	+++	+++	+++
		335 R	-	+++	+++	+++	-	-	+++	+++	-	+++	+++	+++
		P 39	-	+++	+++	+++	-	-	+++	+++	-	+++	+++	+++
		P 53	-	+++	+++	+++	-	-	+++	+++	-	+++	+++	+++
	f	OP 80A	-	+++	+++	+++	-	+++	+++	+++	-	+++	+++	+++
		OP 155	-	+++	+++	+++	-	+	+++	+++	-	+++	+++	+++
		OP 156	-	+++	+++	+++	-	-	+++	+++	-	+++	+++	+++
		OP 182	-	+++	+++	+++	-	-	+++	+++	-	+++	+++	+++
		OP 283	-	-	++	++	-	-	-	++	-	-	++	+++
		OP 295	-	+++	+++	+++	-	-	+++	+++	-	+++	+++	+++
		OP 303	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+
		OP 605	-	+++	+++	+++	-	-	+++	+++	-	+++	+++	+++
OP 606		-	+++	+++	+++	-	-	+++	+++	-	+++	+++	+++	

	OP 607	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	LAN37	-	卅	卅	卅	卅	-	-	卅	卅	卅	卅
	LAN37A	-	卅	卅	卅	卅	-	-	卅	卅	卅	卅
非 抗 病 酸 原 菌 性	M. Smegmatis	-	卅	卅	卅	卅	-	-	卅	卅	卅	卅
	M. Phlei	-	卅	卅	卅	卅	-	-	卅	卅	卅	卅
	チモータ	-	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	B O K	-	卅	卅	卅	卅	-	卅	卅	卅	卅	卅
	No. 16	-	卅	卅	卅	卅	-	卅	卅	卅	卅	卅

Dubos 液体培地 3週測定  
 p : photochromogens    n : nonphotochromogens  
 s : scotochromogens    r : rapid growers    f : M. fortuitum

cohol に溶解 (1,000倍希釈液) 原液とし, Pf, Mo, Qr は (実験1)のごとく原液を作成し, それぞれ必要に応じて滅菌生理的食塩水で所要濃度に希釈した.

2. 培養方法

Dubos 液体培地(10%牛血清アルブミン加)中に, SM 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1,000 r/ml, あるいは INH 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100r/ml になるように調製し, そのそれぞれの濃度に対して, Pf, Mo あるいは Qr が 0.005, 0.01, 0.02, 0.05,

0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 r/ml に含まれるような2重希釈系列をつくり, 各試験管 (各薬剤加培地 2 ml 内容) にヒト型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株を (実験1)のごとく接種した.

37°C 4週間培養後に菌の発育限界を判定し, 各系列の菌の充分発育した試験管のうち, 薬剤の最も高い濃度に発育したのから再び菌液を作成し, 同様な2重希釈系列に接種, それぞれ18代までくり返し継代を行なった. 同時に各薬物の単独希釈系列についても同様に継代を行なった.

実験成績

A) SM あるいは INH と Nitrofuran 系誘導体の単独および併用添加培地に継代培養した場合の結核菌の各添加薬剤に対する感受性の変動について

1) SM 単独および SM と Nitrofuran 系誘導体併用添加培地に継代した場合の SM に対する感受性の変動

(図1)のごとく, SM 単独継代の場合は, 3代目より急激に感受性の低下が認められ, 9代で1,000 r/mlの高度耐性となった. SM-Pf, SM-Mo 併用継代の場合も, SM 単独継代に比べやや菌の耐性上昇は遅れるが, いずれも9~10代で SM に対し 1,000 r/ml 耐性となった, しかるに SM-Qr 併用継代の場合は, SM に対する菌の耐性の上昇は他に比較して著明に遅延し, 6代で 100 r/ml に上昇するものの, 12代までそのまま同一の感受性を示し, 13代で漸やく 200 r/ml に上昇し, 以後は18代までついに

SM 1,000 r/ml 耐性には達しなかった. 以上の結果により, SM-Qr 併用培地に継代することにより, SM 単独継代の場合に比し結核菌の SM 耐性獲得は遅延することが明らかになった.

2) INH 単独および INH と Nitrofuran 系誘導体 併用添加培地に継代培養した場合の INH に対する感受性の変動

(図2)のごとく, INH 単独継代と INH-Pf 併用継代は並行し, また INH-Mo, INH-Qr 併用継代は, INH 単独継代に比しわずかに菌の耐性上昇が遅れるものの, いずれの場合でも 5~6代で INH 20 r/ml 耐性となり, INH 単独継代と各併用継代との間には有意の差は認められなかった.

3) Nitrofuran 系誘導体各単独及び SM または INH との併用添加培地に継代した場合の各 Nitrofuran 系誘導体に対する感受性の変動 Pf, Mo については, 両者とも単独あるい

は SM または INH との併用継代によって、菌の感受性の変動は認められず、Pf においては単独、併用とも 5 r/ml, Mo では 2 r/ml を示し、継代による菌の耐性化は認められなかった (図 3~4)。

一方 Qr については、単独および併用継代において、いずれも多少 Qr 感受性の低下を認めるが、Qr-INH 併用継代では単独継代に比しほぼ 1 段階宛菌の感受性低下が遅れることが認められた (図 5)。

B) SM あるいは INH と各 Nitrofuran 系誘導体との抗菌力におよぼす併用効果について

SM または INH と Pf, Mo あるいは Qr と併用した場合の菌の発育状況を継代に従って表示すると、表 3 (A~C) および表 4 (A~C) のごとくなり、太い線で囲まれた部分が併用効果を認めた範囲を示している。

1) SM と各 Nitrofuran 系誘導体との併用効果

SM-Pf 併用継代では、第 1 代から第 10 代まで或程度の協力作用が認められるが、特に 4 代以降において結核菌の SM 感受性は急激に低下し、9 代で 1,000 r/ml 耐性となるにかか

わらず、4 代から 10 代まで 5 r/ml の Pf 併用添加の場合は、50 r/ml の SM 濃度で菌の発育を完全に抑制していることは興味深い (表 3 A)。

SM-Mo ならび SM-Qr に併用継代においては、SM-Pf ほど協力作用は明らかでなく、初代においてはいずれの場合も全く併用効果は認められないが、菌の耐性化の初期においてわずかの協力作用が認められるようになり、次第に或る程度まで増強するが、耐性化が進むにつれて再び減少、消失する傾向が認められた (表 3 B, C)。

2) INH と各 Nitrofuran 系誘導体との併用効果

初代においては、INH-Pf 併用ではわずかな協力作用を認めるが、INH-Mo, INH-Qr では全く協力作用は認められない。しかし INH 耐性化の急激な時期に、—Pf 併用では協力作用の或る程度の増強を、また —Mo, —Qr 併用ではわずかな協力作用の出現を認めるが、完全に INH 20 r/ml 耐性になる 6~7 代以降では、再び協力作用は認められないようになる (表 4 A~C)。

#### 実験 4 各種耐性結核菌の Nitrofuran 系誘導体に対する感受性

ヒト型結核菌 H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> 株の SM, INH および前記 3 種の Nitrofuran 系誘導体の単独および併用継代によってつくられた継代株の、これら

各薬剤に対する交差耐性の有無に関する実験を行なった。

#### 実験方法

前実験 (実験 3) における、SM および INH と各 Nitrofuran 系誘導体 (Pf, Mo, Qr) との単独および併用添加培地継代株と、原株 H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> 株の計 12 株から型のごとく菌液を作成し、SM, INH, Pf, Mo, Qr の

各過減的希釈 Dubos 液体培地 (10% 牛血清アルブミン加) 2 ml 中に接種し、37°C 4 週培養後各希釈系列の最高発育濃度を判定した。

#### 実験成績

(表 5) のごとく、SM に対しては INH, INH-Pf, INH-Mo 継代株は、いずれも H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> 原株に比べ 2 段階感受性低下し、SM 10 γ/ml まで発育し交差耐性が認められ、また Qr 単独継代株、INH-Qr 併用継代株は Pf に対して原株より 1 段階感受性の増大が認められたが、そ

の他の継代株においては、交差耐性あるいは感受性の変動は認められなかった。(なお SM-Qr 継代株は SM に対し 200 γ/ml 以上の耐性化が得られなかったため、SM 200 γ/ml 耐性に止まっている)。

表5 H<sub>37</sub>Rv の各種耐性株および原株の SM, INH および Panfuran-S, 3-Miranon-M, Q-ran に対する最高発育濃度 (γ/ml) (Dubos 液体培地)

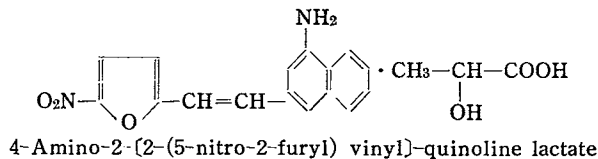
継代株 および原株	薬 剤	S M	I N H	Panfuran-S	3-Miranon-M	Q-ran
H <sub>37</sub> Rv-SM-R		>1,000 γ/ml	0.05 γ/ml	5 γ/ml	2 γ/ml	0.2 γ/ml
H <sub>37</sub> Rv-INH-R		10	20	5	2	0.2
H <sub>37</sub> Rv-Pf-R		2	0.05	5	2	0.2
H <sub>37</sub> Rv-Mo-R		2	0.05	5	2	0.2
H <sub>37</sub> Rv-Qr-R		2	0.05	2	2	1
H <sub>37</sub> Rv-SM-Pf-R		>1,000	0.05	5	2	0.2
H <sub>37</sub> Rv-SM-Mo-R		>1,000	0.05	5	2	0.2
H <sub>37</sub> Rv-SM-Qr-R		200	0.05	5	2	0.5
H <sub>37</sub> Rv-INH-Pf-R		10	20	5	2	0.2
H <sub>37</sub> Rv-INH-Mo-R		10	20	5	2	0.2
H <sub>37</sub> Rv-INH-Qr-R		2	20	2	2	0.5
H <sub>37</sub> Rv		2	0.05	5	2	0.2

#### 実 験 5 結核患者由来の各種ヒト型結核菌の Q-ran および 4AQ<sup>21)</sup> に対する感受性について

(実験1~4)の結果 Nitrofuran 系誘導体の数種が、ヒト型結核菌に対しすぐれた抗菌力を示し、特に Q-ran は最も強い抗菌力があるように思われた。そこで本実験において Q-ran およびその誘導体で水溶性の 4AQ に対し、患

者より分離した SM, PAS, INH に対して種々の感受性を示す結核菌15種および(実験3で得られた INH 継代株, Qr 継代株ならびに H<sub>37</sub>Rv 原株の感受性を実験した。

#### 4 A Q



#### 実 験 方 法

(表6)に見られるごとく患者より分離したヒト型結核菌15種、および(実験3)で得られた INH 継代株, Qr 継代株ならびに H<sub>37</sub>Rv 株を Dubos 液体培地(10%牛血清アルブミン加)に2週間培養後、これより型のごとく菌液を作成し、それぞれ Qr, 4AQ の

Dubos 液体培地(10%牛血清アルブミン加)による希釈系列(Qr, 4AQ おのおの 0.001, 0.002, 0.005, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10 γ/ml 含有の 2 ml 宛の系列)に接種し、37°C 4週培養後菌の発育限界を判定した。

#### 実 験 成 績

H<sub>37</sub>Rv 原株の Qr, 4AQ に対する最高発育濃度は、それぞれ 0.2 γ/ml および 0.1 γ/ml であり、患者由来の菌株についても、Qr では 0.1~0.5 γ/ml 4AQ では 0.1~0.2 γ/ml の

最高発育濃度を示し、概して 4AQ は Qr に比し1段階低い濃度で菌の発育を抑制している。また Qr, 4AQ とともに SM, PAS, INH との間に交差耐性は認められなかった。



表6 各種ヒト型結核菌の Q-ran および 4AQ に対する感受性

菌 株 No.	Q-ran	4AQ	SM, PAS, INH 感受性**
1 5 5	0.2*	0.1*	SM(S)PAS(1rR)INH(5rPR)
5 2 8	0.5	0.1	SM(S)PAS(10rPR)INH(5rR)
5 3 8	0.2	0.1	SM(10rR)PAS(1rPR)INH(5rR)
5 6 8	0.5	0.1	SM(10rR)PAS(10rR)INH(5rR)
5 7 7	0.2	0.1	SM(S)PAS(1rPR)INH(1rPR)
5 9 6	0.2	0.1	SM(100rR)PAS(10rR)INH(S)
6 0 5	0.2	0.1	SM(10rR)PAS(1rPR)INH(S)
6 4 5	0.2	0.1	SM(S)PAS(1rPR)INH(5rPR)
7 0 4	0.5	0.1	SM(100rR)PAS(10rR)INH(5rPR)
8 4 5	0.2	0.1	SM(100rR)PAS(10rR)INH(S)
8 6 2	0.2	0.1	SM(100rR)PAS(10rPR)INH(5rR)
9 0 9	0.1	0.1	SM(10rPR)PAS(10rR)INH(5rR)
9 2 8	0.2	0.1	SM(S)PAS(S)INH(1rR)
9 6 5	0.5	0.2	SM(S)PAS(S)INH(S)
9 7 0	0.2	0.1	SM(S)PAS(S)INH(S)
H <sub>37</sub> Rv-INH-R	0.2	0.1	.
H <sub>37</sub> Rv-Qr-R	1	0.2	.
H <sub>37</sub> Rv	0.2	0.1	SM(S)PAS(S)INH(S)

\* : 最高発育濃度 r/ml (Dubos 液体培地)

\*\* : 1%小川培地における感受性

S : Sensitive PR : Partially resistant R : Resistant

### 総括および考案

結核菌に対して Nitrofuran 系誘導体が有効であるとの報告が、管内実験あるいは臨床実験によりなされているが、未だ一般的にはその効果がよく知られていない。著者は三浦、高井等<sup>9) 11) 14) 15) 16) 17) 21)</sup>によって開発された新しい Nitrofuran 系誘導体を用いて、その抗結核作用の試験管内実験を行ない、上述のごとき成績を得たので以下それについて検討を行なう次第である。

まず Nitrofuran 系誘導体の結核菌発育阻止能におよぼす培地の影響について、日常用いられている結核菌培地5種を用いて実験した結果、Kirchner 液体培地、Dubos 液体培地および Kirchner 寒天培地においては、各薬剤の発育阻止能はほぼ同程度で、Qr, Mo, Pf が他薬剤4種に優る成績を示した。しかし1%小川培地および1%Sauton 合成培地においては、ほとんど各薬剤とも抗菌力の差および抗菌力そのものも認められなかった。このことは1%小

川培地では種々の抗結核剤と同様、卵白による吸着<sup>20)</sup>、加熱による分解<sup>20)</sup>など、培地の組成ならびに製造過程による影響が考えられ、Sauton 合成培地においては、液面培養のため薬剤が菌膜に浸透し難いという、菌の発育形式に原因があると思われるが、これらの点については、なお更に検討を要するものと考えられる。

上記の実験により、Qr, Mo, Pf がヒト型結核菌に対し比較的強い抗菌力を示したので、これら3者に対する各種抗酸菌の感受性を実験した結果、Qr および Pf に対し、各種抗酸菌はその種属によって異なった感受性を示した。抗酸菌に対する鑑別法は Niasin-test<sup>25)</sup>をはじめとし現在多くの方法が報告されているが、<sup>25) ~30)</sup>本実験により、抗酸菌の Pf あるいは Qr に対する感受性の測定もまた、菌型鑑別の一助となり得るものと思われる。

SM または INH と他薬剤を併用して、結核菌の耐性獲得が遅延するという報告は、管内お

および臨床実験において多数の人々によって行なわれており枚挙に暇がない<sup>31)~33)</sup>。しかし本実験のごとく, SM または INH と Nitrofuran 系誘導体の併用による効果についての報告は, 未だ行なわれていない。

SM と新しい Nitrofuran 系誘導体 Pf, Mo, Qr との各併用継代実験においては, SM 単独継代に比し, 併用継代の場合いずれも結核菌の SM 耐性上昇を遅延せしめるが, 特に SM-Qr を併用した場合は, 著明に結核菌の SM 耐性化を遅延せしめ, (図 1) に見られるごとく, 併用では 3 代から 14 代まで SM 単独の 2~10 倍の感受性を示した。

これに対し INH と Pf, Mo, Qr との各併用継代においては, SM の場合と異なり, 結核菌の INH 耐性上昇に対してこれら Nitrofuran 系誘導体は, その上昇を抑制する効果に乏しかった。

試験管内継代による Nitrofuran 系誘導体に対する結核菌耐性化は, Pf, Mo では全く認められず, Qr では軽度の耐性化が認められ, これは SM または INH との併用で, 単独に比し多少抑制された。

また SM あるいは INH と他の抗結核剤との併用効果においても, 早川<sup>34)</sup>は種々の程度の協力作用を認めているが, 本実験においても, SM と Pf, Mo, Qr との併用において相当の協力作用が認められ, このうち Pf が最もすぐれており, 10 代に至り SM 1,000  $\gamma$ /ml 耐性となった場合でも, Pf 5  $\gamma$ /ml の併用添加で 50  $\gamma$ /ml の SM で発育を抑制したことは特に注目し値する。

これに反し, INH と Pf, Mo, Qr 3 者との間には, ほとんど併用効果は認められなかったが, INH 耐性化の急激な時期においては多少の協力作用を示す傾向が認められた。

以上の実験により, Qr は他の 2 者よりも低濃度で結核菌の発育を抑制し, SM の耐性化を遅延せしめ, しかも SM との間にかんりの併用

効果を有することが知られた。

INH 耐性菌は INH 感性菌よりも SM 感受性が強いという報告があるが, <sup>35)~41)</sup>一方神尾<sup>42)</sup>高階<sup>43)</sup>等は, INH 耐性菌は SM に対し感受性を低下すると述べている。(実験 4)においても INH, INH-Pf, INH-Mo 継代株(いずれも INH に対し 20  $\gamma$ /ml 耐性)は SM に対して感受性の低下が認められた。また Bentner<sup>44)</sup>等は長期間 INH 治療によって得られた INH 耐性菌は Nitrofuran 系誘導体(Nitrofurantoin, Furazolidone, Furaltadone)に対して“Collateral Susceptibility”があることを認めているが, 本実験において, INH-Qr 継代株(INH 20  $\gamma$ /ml 耐性)が Pf に対し 1 段階感受性が増大しているものの, 他の INH 耐性株にはそのような事実が認められず, Qr 継代株も Pf に対し 1 段階感受性が増大しており, この点に関して今後なお検討を要するものと思考される。

しかし Nitrofuran 系誘導体はいずれも H<sub>37</sub>Rv を試験管内で継代して得られた SM, INH 耐性菌に対しても感性菌と同様の抗菌力を示した。また Qr について患者由来の SM, PAS, INH に種々の程度の感受性を示す結核菌を用いて行なった実験でも, Qr と SM, PAS, INH との間には交差耐性が認められなかった。この実験で同時に実験された Qr の誘導体である 4AQ は, これらの菌株および H<sub>37</sub>Rv-INH 耐性株, H<sub>37</sub>Rv-Qr 継代株, H<sub>37</sub>Rv 株に対し, Qr と同程度か, より強い抗菌力を示した。Nitrofuran 系誘導体の共通の難点は, 水に不溶または難溶性であることであるが, 4AQ はこの欠点がなく水に易溶性であることは, 今後の研究に大いに利するものと考えられる。

以上の成績から, 各種 Nitrofuran 系誘導体のうち, Qr, Mo, Pf は抗結核剤として有望であると考えられ, 特に Qr の水溶性誘導体である 4AQ については, 今後更に検討を行ないたい。

## 結 論

8種の Nitrofuran 系誘導体の抗結核作用に関する試験管内実験を行ない、次の結果を得た。

1) 各種 Nitrofuran 系誘導体のヒト型結核菌  $H_{37}Rv$  株に対する抗菌力の比較およびこれにおよぼす培地の影響について検討し、Kirchner 液体培地, Dubos 液体培地, Kirchner 寒天培地においては, Q-ran が最も強い抗菌力を示し、次いで 3-Miranon-M, Panfuran-S も相当強い抗菌力を示したが、1%小川培地, Santon 合成培地では、いずれも著明な抗菌力の低下が認められた。

2) Q-ran, Panfuran-S, 3-Miranon-M に対する各種抗酸菌の感受性について検討した結果

a) これらはヒト型結核菌に対して最も強い抗菌力を示した。

b) また SM, PAS, INH 耐性ヒト型結核菌に対しても、感性菌と同様の抗菌力を示した。

3) ヒト型結核菌  $H_{37}Rv$  株を Q-ran, Panfuran-S, 3-Miranon-M 添加培地に継代培養しても、Q-ran に対してはわずかに感受性の低下が認められたが、Panfuran-S, 3-Miranon-M に対しては全く感受性の低下は見られなかった。

4) SM, INH との試験管内併用実験では

a) ヒト型結核菌  $H_{37}Rv$  株の SM 耐性化に対しては、Q-ran, Panfuran-S, 3-Miranon-M のいずれによっても耐性化の遅延が認められ、このうち Q-ran が最も著明であった。しかし INH 耐性化に対してはいずれも無影響であった。

b) 抗菌力の併用効果については

SM との間にはいずれも或る程度の協力作用が認められたが、INH に対しては Panfuran-S ではほとんど協力作用は認められなかった。

本実験にあたり、各種の Nitrofuran 系誘導体標品を御提供下さいました本学薬学部三浦教授に深甚の謝意を表します。

## 文 献

- 1) Dodd, M. C. & Stillman, W. B. : J. Pharmacol. Exp. Therap., 82, 11, 1944.
- 2) Norfleet, C. M. Jr., et al. : Trans. Sout. Heast. Sect. Amer. Urol. Ass., 26, 1952.
- 3) Bentner, E. H. et al. : Am. Rev. Resp. Dis., 88(5), 712, 1963.
- 4) 三浦孝次, 湯本 実, 池田政男 : 金大薬学部年報, 2, 66, 1952.
- 5) Miura, K. : Ann. Rep. Tuberc. Kannazawa, 20(2), 59, 1962.
- 6) 卯尾田秀雄, 高井 明 : 特許, 196, 651, 1951.
- 7) 三浦孝次, 池田政男, 大橋富次, 市村圭子, 五十嵐良子 : 金大薬学部年報, 11, 14, 1961.
- 8) Krebs, A., K  ppler, W., Ferreira, O. T. : Klinik d. Tuberk., 126, 84, 1962.
- 9) Meissner, G. : In Neue Tuberkulostatica u. Tuberkulostatikaresistenz von Tuberkelbakterien herausgeg. von A. M. Walter, S. 22-31, Stuttgart, 1958.
- 10) 津久間俊治, 他 : 胸部疾患, 2(11), 522, 1958.
- 11) 三浦孝次, 湯本 実, 阪東芳雄, 池田政男 : 十全医誌, 51, 273, 1948.
- 12) Mintzer, S. et al. : Antibiotics & Chemotherapy, 3, 151, 1953.
- 13) Yurchenco, J. A. et al. : Antibiotics & Chemotherapy, 3, 1035, 1953.
- 14) 三浦孝次, 池田政男, 大橋富次, 市村圭子, 五十嵐良子 : 薬学雑誌, 82, 1461, 1962.
- 15) 同 上
- 16) 高井 明, 才川 勇, 他 : 薬学雑誌, 84, 1, 1964.
- 17) 三浦孝次, 大橋富次, 松田澄江, 五十嵐良子 : 薬学雑誌, 83 (8), 771, 1963.
- 18) Pinner, M. : Am. Rev. Tuberc., 32, 424, 1935.
- 19) Runyon, E. H. : Bull. Inter. Union againt Tuberc., 29, 69, 1959.
- 20) Runyon, E. H. : Med. Clin. of N. Amer.,

- 43, 273, 1959.
- 21) 三浦孝次, 大橋富次, 岡田いく子, 五十嵐良子 : 薬学雑誌, 83(12), 1129, 1963.
- 22) 小川政敏, 芳賀敏彦 : 日本臨床結核, 11, 563, 1953.
- 23) 鈴木 治, 関口憲一 : 医療, 7 (2), 97, 1953.
- 24) Konno, K., Kurzmann, Bird, K. T. & Sbarra, A. : Am. Rev. Tuberc., 77, 669, 675, 1958.
- 25) Middlebrook, G., Dubos, R. J. & Pierce, C. : J. Exper. Med., 86, 175, 1947.
- 26) Dubos, R. J. & Middlebrook, G. : Am. Rev. Tuberc., 58, 698, 1948.
- 27) Konno, K., Nagayama, H. & Oka, S. : Am. Rev. Resp. Dis., 81, 550, 1960.
- 28) Toba, T., Hagihara, Y. & Takeya, K. : Am. Rev. Resp. Dis., 83, 757, 1961.
- 29) Nagayama, H., Konno, K. & Oka, S. : Nature, 190, 1219, 1961.
- 30) 福山裕三 : 金大結研年報, 22 (上), 1, 1964.
- 31) Graessle, D. E. & Pietrowski, J. J. : J. Bact., 57, 459, 1949.
- 32) 海老名敏明 : 結研研究の進歩, 1 (1), 119, 1953.
- 33) 上野高正 : 日本細菌学雑誌, 9(11), 909, 1954.
- 34) 牛場大蔵 : 結核, 32 (増刊), 70, 1957.
- 35) 松田知夫 : 金大結研年報, 12 (中), 57, 1954.
- 36) Tempel, C. W. et al. : Am. Rev. Tuberc., 63, 295, 1951.
- 37) 早川 晋 : 金大結研年報, 13(中), 123, 1955.
- 38) 君野徹三 : J. Antibiot., Ser-B, 7 (3), 93, 1954.
- 39) 漆崎一郎, 小川政敏 : 胸部疾患, 5, 218, 1961.
- 40) Middlebrook, G. : Am. Rev. Tuberc., 65, 765, 1952.
- 41) Szybalski, W. & Bryson, V. : Am. Rev. Tuberc., 65, 768, 1952.
- 42) 神尾 彰 : 京大結研紀要, 7-2(増刊), 11, 255, 1959.
- 43) 高階二郎, 他 : 抗酸菌病研究雑誌, 10, 108, 1954.

図 1. ヒト型結核菌  $H_{37}R_v$  を SM 単独及び SM-Pf; -Mo; -Qr 併用培地に継代した場合の SM 感受性の変動 (Dubos 液体培地)

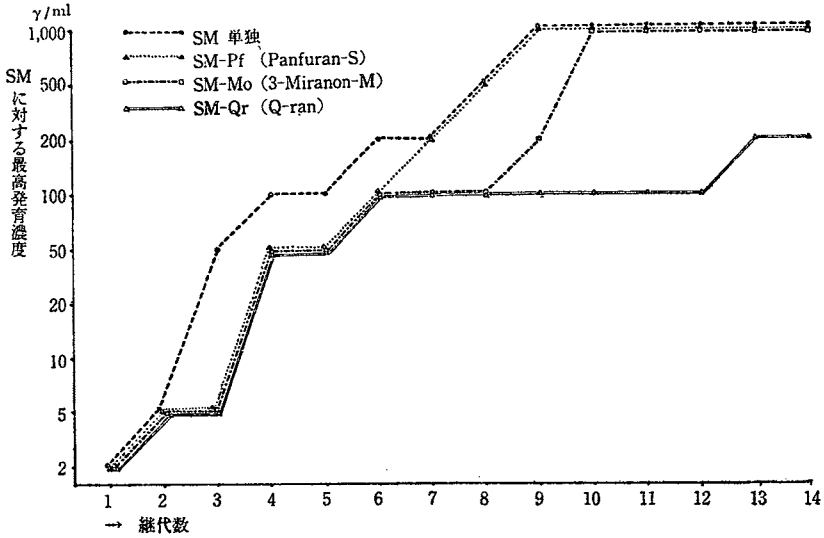


図 2. ヒト型結核菌  $H_{37}R_v$  を INH 単独及び INH-Pf; -Mo; -Qr 併用培地に継代した場合の INH 感受性の変動 (Dubos 液体培地)

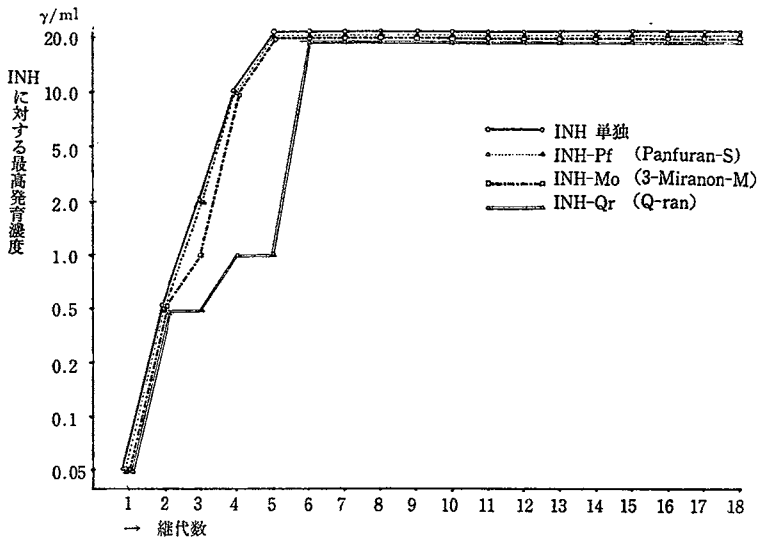


図3. ヒト型結核菌 H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> を Pf 単独及び Pf-SM; -INH 併用培地に継代した場合の Pf 感受性の変動 (Dubos 液体培地)

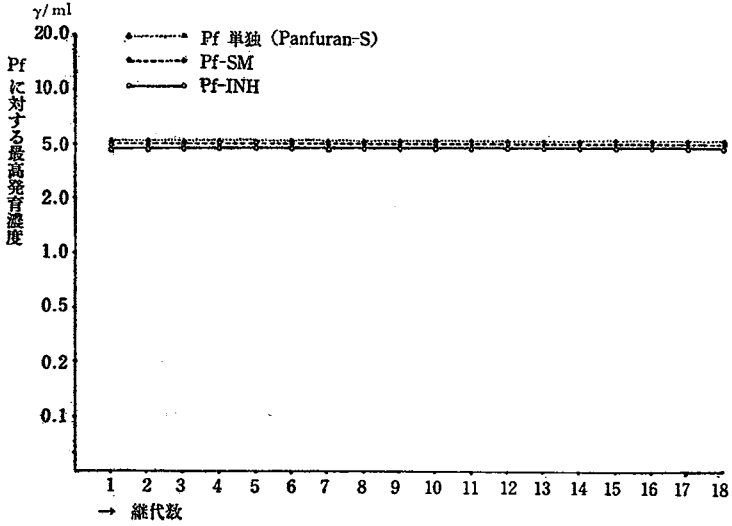


図4. ヒト型結核菌 H<sub>37</sub>R<sub>v</sub> を Mo 単独及び Mo-SM; -INH 併用培地に継代した場合の Mo 感受性の変動 (Dubos 液体培地)

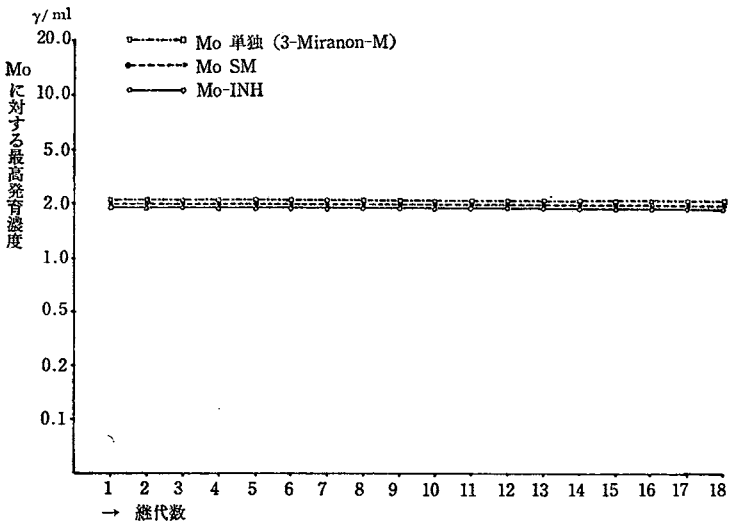


図5. ヒト型結核菌 H<sub>3</sub>R<sub>v</sub> を Q<sub>r</sub> 単独及び Q<sub>r</sub>-SM; -INH 併用培地に継代した場合の Q<sub>r</sub> 感受性の変動 (Dubos 液体培地)

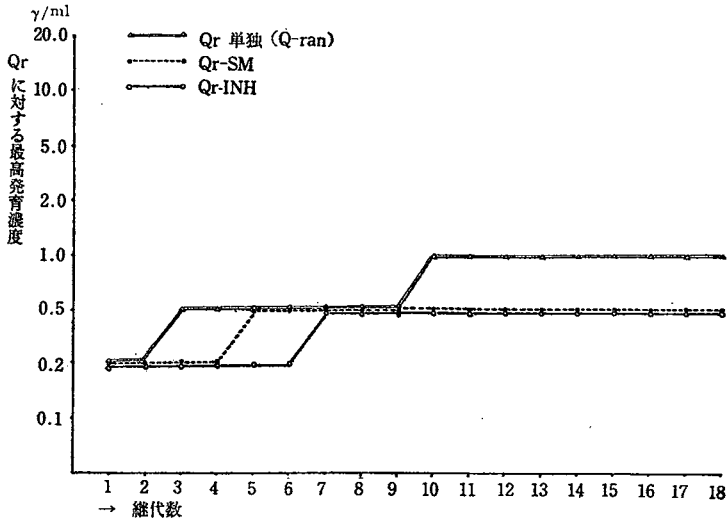


表 3 A SM-Pf 併用継代時における併用効果

Pf : Panfuran-S

数字は薬剤濃度  $\tau$ /ml

第 1 代

Pf \ SM	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
0.02	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
0	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+

第 2 代

Pf \ SM	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+

第 3 代

Pf \ SM	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+

第 4 代

Pf \ SM	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0.02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+





第 9 代

Pf \ SM	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
2	-	-	+	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
1	-	+	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
0.5	-	+	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
0.2	+	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
0.1	+	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
0.05	+	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
0.02	+	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
0	+	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡

第 10 代

Pf \ SM	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
2	+	+	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
1	+	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
0.5	+	+	≡	≡	≡	≡	≡	+	≡	≡	≡	≡
0.2	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
0.1	+	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
0.05	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
0.02	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
0	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡

表 3. B SM—Mo 併用継代時における併用効果

Mo ; 3-Miranon-M

第 1 代

Mo \ SM	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡
1	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡
0.02	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡
0	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡	≡

第 2 代

Mo \ SM	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≡	≡	≡
1	-	-	-	-	-	-	-	-	+	≡	≡	≡
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	+	≡	≡	≡
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	+	≡	≡	≡
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	+	≡	≡	≡
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	+	≡	≡	≡
0.02	-	-	-	-	-	-	-	-	+	≡	≡	≡
0	-	-	-	-	-	-	-	-	+	≡	≡	≡





第 11 代

Mo \ SM	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	+	+	+	++	++	###	###	###	###	###	###	###
1	+	++	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###
0.5	++	++	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###
0.2	++	++	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###
0.1	++	++	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###
0.05	++	++	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###
0.02	++	++	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###
0	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###

表 3.C SM-Qr 併用継代時における併用効果

Qr : Q-ran

第 1 代

Qr \ SM	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	+	++	###	###
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	##	###	###	###
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	##	###	###	###
0.02	-	-	-	-	-	-	-	-	###	###	###	###
0	-	-	-	-	-	-	-	-	###	###	###	###

第 2 代

Qr \ SM	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	##	###
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	##	###
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	##	###
0.02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	##	##	###
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	##	##	###



第 8 代

SM Qr	SM											
	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.5	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.2	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.1	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.05	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.02	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

第 10 代

SM Qr	SM											
	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.5	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.2	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.1	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.05	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.02	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

第 7 代

SM Qr	SM											
	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.5	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.2	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.1	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.05	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.02	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

第 9 代

SM Qr	SM											
	1000	500	200	100	50	20	10	5	2	1	0.5	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.5	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.2	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.1	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.05	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0.02	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
0	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+





表 4.A INH-Pf 併用継代時における併用効果

第 1 代

Pf \ INH	50	20	10	5	2	1	0.5	0.2	0.1	0.05	0.02	0
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

第 2 代

Pf \ INH	50	20	10	5	2	1	0.5	0.2	0.1	0.05	0.02	0
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

第 3 代

Pf \ INH	50	20	10	5	2	1	0.5	0.2	0.1	0.05	0.02	0
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

第 4 代

Pf \ INH	50	20	10	5	2	1	0.5	0.2	0.1	0.05	0.02	0
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-











表 4.C INH-Q<sub>r</sub> 併用継代時における併用効果

第 1 代

INH Q <sub>r</sub>	50	20	10	5	2	1	0.5	0.2	0.1	0.05	0.02	0
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	###	###
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	###	###
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	###	###
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	###	###	###

第 2 代

INH Q <sub>r</sub>	50	20	10	5	2	1	0.5	0.2	0.1	0.05	0.02	0				
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	###	###	###	###	###
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	###	###	###	###	###
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	###	###	###	###	###
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	###	###	###	###	###	###

第 3 代

INH Q <sub>r</sub>	50	20	10	5	2	1	0.5	0.2	0.1	0.05	0.02	0			
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	###	###	###	###
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	###	###	###	###
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	###	###	###	###
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	###	###	###	###	###

第 4 代

INH Q <sub>r</sub>	50	20	10	5	2	1	0.5	0.2	0.1	0.05	0.02	0				
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
0.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	###	###	###	###
0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	###	###	###	###
0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	++	###	###	###	###





