

# 細菌の薬剤耐性に関する研究

## 第 12 報

### 腸内細菌を用いての実験

#### 第 2 編 腸内細菌に対する各種薬剤の併用効果に関する研究

##### その 1 菌発育阻止力に及ぼす併用効果について

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任：柿下正道教授）

村 上 康 正

（受付：昭和34年 3 月20日）

## 緒 言

前報<sup>28)</sup>において私は腸内細菌を用いて各種薬剤単独の管内抗菌作用について検討した。よつて今回は耐性獲得の比較的容易とされている SM または CM を主剤とし、これに前報に記載

された各種薬剤を併用した場合、SM または CM の菌発育阻止限界がいかに変動するかについて前報と同様の菌を用いて実験を行つた。以下その成績を報告する。

## 実 験 方 法

1. 供試薬剤，供試菌株および菌液は前報に同じ。
2. 供試培地ならびに培養法

培地はペプトン水培地（pH 7.2）を使用した。供試菌株に対する薬剤の組み合わせは第 1 表に示した。ペプトン水培地 2 ml をもつて SM または CM を通減的に希釈せる系列に各種併用薬剤の菌発育阻止限界以

上に希釈せる量を加え、更に対照として主剤および併用薬剤単独希釈の系列をつくり、これらに前記ペプトン水培養菌液を 1 白金耳ずつ接種して 37°C、48 時間培養後の発育を混濁度の肉眼的観察によつて、一，±，＋，++，+++，++++ に区別した。

## 実 験 成 績

SM または CM と他薬剤を併用した場合の菌の発育状況を第 2 表（A，B）に表示した。この表で黒太線で囲まれた部分が協力作用を認めた範囲を示している。

〔A〕 SM を主剤とせる実験

SM—AM，SM—TM，SM—Pc，SM—GF および SM—Sul 併用の場合いずれも Salm. paraty. B または Shig. fex. 2a に対して薬剤

の協力作用によりかなり著明な発育阻止力の増強が認められた（第 2 表，A. 1～5）。

SM—PAS および SM—INAH 併用の場合には両菌に対する協力作用は少なかった（第 2 表，A. 6, 7）。

〔B〕 CM を主剤とせる実験

CM—AM，CM—TM，CM—Pc，CM—GF および CM—Sul 併用の場合いずれも両菌に対

して協力作用を示し発育阻止力の増強が認められた(第2表, B. 1~5).

CM—PAS および CM—INAH 併用の場合

## 考

抗生剤の併用効果についてはブドー球菌を用いて殺菌効果を目標とし、その抗菌作用により Jawetz ら<sup>2)</sup>は Pc, SM 群および AM, CM, TM 群に分け、石山<sup>1)</sup>はその説を修飾して第1群(Pc)、第2群(SM)および第3群(AM, CM および TM)に分けて次のような模式を提出している。すなわち第1群と第2群は協力、第1群と第3群は拮抗、第2群と第3群は平均、第3群相互間では協力作用があるとしている。

しかしながら草間<sup>3)</sup>はこの関係は高濃度の組み合わせでは成立するが低濃度においてはすべての組み合わせで協力作用を認めると報告している。本実験では菌発育阻止限界を指標としたが、これは前報から明らかなように殺菌力を目標とするとその操作が複雑で多数の組み合わせについて実施し難く、またこれら腸内細菌の感染では個体の自然治癒過程と相まつて臨牀的にも菌発育阻止のみで充分その効果を期待し得るからである。SM—AM, SM—TM, SM—Pc, CM—AM および CM—TM 併用の場合にはいずれも協力作用を認め他の菌を用いた諸氏の報告と一致した。

Pc—CM 併用についてはブドー球菌の殺菌効果を目標とした実験で Jawetz 一派<sup>2)4)5)6)</sup>, Lepper ら<sup>7)</sup>, 石山<sup>1)8)</sup>, 宮原<sup>9)</sup>は拮抗作用を認め、中塚ら<sup>10)</sup>はその最小有効濃度付近において協力作用を認めている。これについて宮原<sup>9)</sup>は両剤とも抗菌価以上の濃度の組み合わせでは拮抗作用が現われるが、この拮抗作用はどちらか一方が抗菌価以下の濃度となると微弱となり、両剤とも抗菌価以下の組み合わせでは全く消失すると報告し、草間の成績と一致している。本実験において CM—Pc 併用は両菌に対していずれも協

には両菌に対する協力作用も拮抗作用もなく indifferent で発育阻止力の変動は認められなかった(第2表, B. 6, 7)。

## 案

力作用を示したが、同一の組み合わせを用いても供試菌株が異なると成績の一定しないのは諸氏の一致するところであり、中渡瀬<sup>11)</sup>は殺菌効果を目標とした実験で拮抗作用が認められた場合でも発育阻止効果を目標とした場合には拮抗作用は認められなかったといっている。

SM—GF 併用については伊藤ら<sup>12)</sup>は赤痢菌を用いて協力作用を、小林<sup>13)14)15)</sup>は赤痢菌3株と大腸菌3株を用いて大腸菌の1株は indifferent で他の5株では協力作用を認めたが、本実験では両菌に対していずれも協力作用を認めた。

SM—Sul 併用については岩田<sup>16)</sup>御簾納<sup>17)</sup>伊藤ら<sup>12)</sup>はいずれも協力作用を認め本実験の成績も一致している。

CM—GF 併用については小林<sup>13)18)19)</sup>は赤痢菌で協力作用を、大腸菌では拮抗作用を認め、本実験では両菌に対して協力作用を認めた。

CM—Sul 併用については小林<sup>13)</sup>は赤痢菌では微量発育または判定時間による発育阻止力の変動のため明確な結論を得ていないが、本実験では両菌に対して明らかに発育阻止力の増強を認めた。

SM—PAS 併用については結核菌に対して著明な発育阻止力の増強を認めるは諸氏<sup>20)~26)</sup>の一致した報告であるが、腸内細菌に対しては結核菌におけるがごとき著明な協力作用は認められなかった。

SM—INAH 併用については松島<sup>24)</sup>岡田<sup>27)</sup>早川<sup>28)</sup>は結核菌に対して著明な発育阻止力の増強を報告しているが腸内細菌に対してはその併用効果は少なかった。

## 結

*Salm. paraty. B* および *Shig. flex. 2a* を用い、ペプトン水培地希釈法にて **SM** または **CM** とその他の各種薬剤とを併用して、発育阻止力の変動をそれぞれ単独の場合と比較検討して次の結果を得た。

1) **SM—AM**, **SM—TM**, **SM—Pc**, **SM—GF**, **SM—Sul**, **SM—PAS**, **SM—INAH**, **CM—AM**, **CM—TM**, **CM—Pc**, **CM—GF**

## 論

および **CM—Sul** 併用の場合、いずれも協力作用による発育阻止力の増強を認めた。

2) **CM—PAS** および **CM—INAH** 併用の場合には発育阻止力の増強は認められなかつた。

3) 腸内細菌に対して **SM—PAS** および **SM—INAH** 併用は結核菌におけるがごとき著明な発育阻止力の増強は認められなかつた。

## 文

- 1) 石山俊次：日本臨牀，10 (8)，637，1952.
- 2) Jawetz, E., et al. : J. Bact., 64, 29, 1952.
- 3) 草間悟：J. Antib., Ser. B, 5 (12), 436, 1952.
- 4) Jawetz, E. & Gunnison, J. B. : Science, 111, 254, 1950. 5) Jawetz, E. & Speck, R. S. : Proc. Soc. Expl. Biol. & Med., 74, 93, 1950. 6) Jawetz, E., et al. : Arch. Int. Med., 87, 349, 1951. 7) Lepper, M. H. & Dowling, H. T. : Arch. Int. Med., 88, 489, 1951. 8) 石山俊次：森永薬報，35, 2, 1951. 9) 宮原忠義：J. Antib., Ser. B, 6 (6), 298, 1953. 10) 中塚正行，他：日本薬理学雑誌，46, 204, 1951. 11) 中渡瀬進：J. Antib., Ser. B, 7 (9), 333, 1954. 12) 伊藤一，他：日本伝染病学会雑誌，27 (3/4), 73, 1953. 13) 小林裕：京大結研紀要，2 (1), 52, 1953. 14) 小林裕：J. Antib., Ser.

## 献

- B, 7 (4), 118, 1954. 15) 小林裕：J. Antib., Ser. B, 8 (2), 48, 1955. 16) 岩田和夫，他：最新医学，8 (2), 240, 1953. 17) 御簾納孝次郎：日本伝染病学会雑誌，27 (9/10), 344, 1953. 18) 小林裕：J. Antib., Ser. B, 8 (3), 85, 1955. 19) 小林裕：J. Antib., Ser. B, 8 (4), 135, 1955. 20) Colestos, P. J. : cf. 松島六郎：結核，28 (11), 793, 1953. 21) Yegian, D. & Vanderlinde, R. J. : Am. Rev. Tbc., 61, 483, 1950. 22) 水野護：結核，27 (10), 658, 1952. 23) 臼井茂：抗酸菌病研究雑誌，8 (2), 42, 1952. 24) 松島六郎：結核，28 (2), 86, 1953. 25) 水野護：結核，28 (6), 283, 1953. 26) 早川晋：金大結研年報，13 (中)，123, 1955. 27) 岡田泰二：結核，29 (2), 47, 1954. 28) 村上康正：金大結研年報，17 (上)，151, 1959.

第1表 併用薬剤の組み合わせ

供菌 試株	Salm. paraty. B	Shig. flex. 2a
SM を 主 剤 と せ る 実 験	SM-AM	SM-AM
	SM-TM	SM-TM
	SM-Pc	SM-Pc
	SM-GF	SM-GF
	SM-Sul	SM-Sul
	SM-PAS	SM-PAS
	SM-INAH	SM-INAH
CM を 主 剤 と せ る 実 験	CM-AM	CM-AM
	CM-TM	CM-TM
	CM-Pc	CM-Pc
	CM-GF	CM-GF
	CM-Sul	CM-Sul
	CM-PAS	CM-PAS
	CM-INAH	CM-INAH

第2表 各種薬剤併用による発育阻止力の変動

A. SMを主剤とせる実験

1. SM—AM併用

a. Salm. paraty. B

SM <sub>r</sub> AM <sub>r</sub>	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	0.1	cont.
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	+	+	+	++	++	++	++
2.5	—	—	—	+	+	++	++	++	++	++
1	—	—	+	++	++	++	++	++	++	++
0.5	—	—	+	++	++	++	++	++	++	++
0.1	—	+	++	++	++	++	++	++	++	++
cont.	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++

b. Shig. flex. 2a

SM <sub>r</sub> AM <sub>r</sub>	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	0.1	cont.
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	±	+
2.5	—	—	—	—	—	—	—	+	+	++
1	—	—	—	—	—	—	+	+	++	++
0.5	—	—	—	—	—	—	+	+	++	++
0.1	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
cont.	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++

## 2. SM—TM 併用

a. *Salm. paraty. B*

$\backslash \begin{matrix} SM_r \\ TM_r \end{matrix}$	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	0.1	cont.
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.5	—	—	—	+	+	+	+	++	++	++
1	—	—	—	+	++	++	++	++	++	++
0.5	—	—	+	++	++	++	++	++	++	++
0.1	—	+	++	++	++	++	++	++	++	++
cont.	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++

b. *Shig. flex. 2a*

$\backslash \begin{matrix} SM_r \\ TM_r \end{matrix}$	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	0.1	cont.
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.5	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
1	—	—	—	—	—	—	—	+	+	++
0.5	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
0.1	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
cont.	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++

## 3. SM—Pc 併用

a. *Salm. paraty. B*

$\backslash \begin{matrix} SM_r \\ Pc.u. \end{matrix}$	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	0.1	cont.
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+
2.5	—	—	—	+	+	++	++	++	++	++
1	—	—	+	++	++	++	++	++	++	++
0.5	—	+	++	++	++	++	++	++	++	++
0.1	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++
cont.	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++

b. *Shig. flex. 2a*

$\backslash \begin{matrix} SM_r \\ Pc.u. \end{matrix}$	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	0.1	cont.
25	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
10	—	—	—	—	—	—	+	+	++	++
5	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
2.5	—	—	—	—	—	+	+	++	++	++
1	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++
0.5	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++
0.1	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++
cont.	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++

## 4. SM—GF 併用

a. Salm. paraty. B

SM <sub>r</sub> GF <sub>r</sub>	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	0.1	cont.
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+
5	—	+	+	+	++	++	++	++	++	++
2.5	—	+	++	++	++	++	++	++	++	++
1	—	+	++	++	++	++	++	++	++	++
0.5	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++
0.1	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++
cont.	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++

b. Shig. flex. 2a

SM <sub>r</sub> GF <sub>r</sub>	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	0.1	cont.
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.5	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+
1	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
0.5	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
0.1	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++
cont.	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++

## 5. SM—Sul 併用

a. Salm. paraty. B

SM <sub>r</sub> Sul <sub>r</sub>	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	0.1	cont.
5,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2,500	—	—	—	—	+	+	++	++	++	++
1,000	—	—	—	—	++	++	++	++	++	++
500	—	—	+	+	++	++	++	++	++	++
520	—	+	+	++	++	++	++	++	++	++
100	—	+	++	++	++	++	++	++	++	++
50	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++
cont.	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++

b. Shig. flex. 2a

SM <sub>r</sub> Sul <sub>r</sub>	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	0.1	cont.
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+
5	—	—	—	—	—	—	—	+	++	++
2.5	—	—	—	—	—	—	+	+	++	++
1	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
0.5	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++
0.1	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++
cont.	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++

## 6. SM—PAS併用

a. *Salm. paraty. B*

SM <sub>T</sub> \ PAS <sub>T</sub>	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	0.1	cont.
1,000	—	—	+	++	++	++	++	++	++	++
500	—	—	+	++	++	++	++	++	++	++
250	—	±	++	++	++	++	++	++	++	++
100	—	+	++	++	++	++	++	++	++	++
50	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++
10	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++
1	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++
cont.	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++

b. *Shig. flex. 2a*

SM <sub>T</sub> \ PAS <sub>T</sub>	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	0.1	cont.
1,000	—	—	—	—	—	—	±	+	++	++
500	—	—	—	—	—	—	+	+	++	++
250	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
100	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++
50	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++
10	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++
1	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++
cont.	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++

## 7. SM—INAH併用

a. *Salm. paraty. B*

SM <sub>T</sub> \ INAH <sub>T</sub>	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	0.1	cont.
1,000	—	—	++	++	++	++	++	++	++	++
500	—	±	++	++	++	++	++	++	++	++
250	—	+	++	++	++	++	++	++	++	++
100	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++
50	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++
10	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++
1	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++
cont.	—	++	++	++	++	++	++	++	++	++

b. *Shig. flex. 2a*

SM <sub>T</sub> \ INAH <sub>T</sub>	100	50	25	10	5	2.5	1	0.5	0.1	cont.
1,000	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
500	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
250	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++
100	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++
50	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++
10	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++
1	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++
cont.	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++









b. Shig. flex. 2a