

# 細菌の薬剤耐性に関する研究

## 第 5 報

### SM, PAS 並びに INAH 耐性結核菌の他種 抗結核剤に対する態度に就いて\*

金沢大学結核研究所細菌免疫部 (主任: 柿下正道教授)

松	田	知	夫
早	川		晋
英			軒
寺	崎		隆

(受付: 昭和31年 3 月12日)

## 緒 言

大腸菌又は赤痢菌に関して、各種抗生物質相互間に於ける交叉耐性に就いて論じた報告は<sup>1)-5)</sup>多数見受けられるが、結核菌に就いての発表は余り見られない。私等は教室の保存結核菌

株並びに新しく結核患者より分離した34株に就いて各種抗結核剤に対する耐性を測定し、併せて各菌株の各薬剤に対する感受性の相互関係を検討し、些か知見を得たのでここに報告する。

## 実 験 方 法

### 1. 供試抗結核剤

Dihydrostreptomycin (SM)  
Viomycin (VM)  
p-Aminosalicylic acid (PAS)  
4-acetylamino benzaldehyde thiosemicarbazone (TBI)  
o-Aminophenol (OM)  
Isonicotinic acid hydrazide (INAH)  
Sodium isonicotinic acid hydrazide methanesulfonate (IHMS)

耐性測定培地は小川の方法<sup>6)</sup>に依り作成し、SMのみは加熱に依る抗菌力の低下を考慮して2倍量を添加

した。

### 2. 培養方法及び判定

耐性測定は固形培地使用の間接法に依った。即ち教室保存株5種(人型結核菌H<sub>2</sub>及びH<sub>37</sub>Rv株, SM, PAS並びに INAH 耐性 H<sub>2</sub>株)と新しく結核患者から分離した34株をあらかじめ硝子玉数個を入れた Kirchner 培地で2週間培養し、手振法に依り均等浮遊菌液を作成し、之を毛细管ピペットにて1滴宛各種抗結核剤含有1% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>培地に接種、4週間37°Cに培養後最終判定を行い、菌発育限界濃度で各種抗結核剤の感受性を決定した。

## 実 験 成 績

1. 保存菌株の各種抗結核剤に対する耐性を 検査した処第1表に示す如く、感性 H<sub>2</sub> 株並び

\*本論文の要旨は第9回日本細菌学会北陸地方支部集会で発表した

に  $H_{37}Rv$  株にあつては何れも SM に 1.0 $\gamma$ /ml, VM に 5~10 $\gamma$ /ml, PAS に 0.5 $\gamma$ /ml, TBI に 5~10 $\gamma$ /ml, OM に 1.0 $\gamma$ /ml, INAH に 0.05 $\gamma$ /ml, IHMS には 0.1 $\gamma$ /ml の感受性を示した。処が INAH 耐性  $H_2$  株にあつては INAH に 10 $\gamma$ /ml 耐性を示す一方 IHMS に対しても 100 $\gamma$ /ml 耐性を認めた。然し乍ら SM 高度耐性  $H_2$  株 (10,000 $\gamma$ /ml) では他の薬剤に対しては感性株と殆んど同様の感受性を示し, PAS 耐性  $H_2$  株 (100 $\gamma$ /ml) でも同様の成績を得た。

2. 次に VM, IHMS の治療を受けた事のない結核患者より分離した28株に就いて同様の検査を行つた処, その成績は第2表に示す通りで, SM, PAS, INAH 及び IHMS に対しては相当数の耐性株を認めた。この内 SM に耐性を示した

10株に就いて見ると何れも VM に対し 10 $\gamma$ /ml 又はそれ以下で感受性を示し, VM 耐性菌は認められなかつた (第3表参照)。

3. INAH 耐性菌7株に就いては IHMS に対して 1 $\gamma$ /ml 以上の耐性を示すものは5株で僅かに2株のみが 0.5 $\gamma$ /ml で感性であつた。この事実を  $H_2$  株の INAH 耐性株が IHMS に対して 100 $\gamma$ /ml 耐性を示した事と併せ考える時 INAH 耐性菌は IHMS に対しても交叉耐性を有する様に思われる (第4表参照)。

4. 更に化学療法を受けた事のない結核患者より分離した6菌株に就いて各種抗結核剤に対する感受性を見ると第5表に示す如く, 何れの薬剤に対しても高い感受性を示し, 私等の検査方法では所謂自然耐性菌は認められなかつた。

## 考 接

Bartz<sup>7)</sup>, Hobby<sup>8)</sup>, 高階<sup>9)</sup>, 佐藤<sup>10)</sup>等は夫々管内実験に於て, VM は SM と比較すると少しく高濃度で有毒人型結核菌の発育を阻止する事を認め, その最少発育阻止濃度は大体 12.5 $\gamma$ /ml 以下で在来の各種抗結核剤耐性菌に対しても発育を抑制すると報告している。本実験の成績も諸家の意見と全く同様で SM 耐性菌は VM に対して交叉耐性を認めなかつた。

君野<sup>11)</sup>は鳥型結核菌の Sauton 培養に依る実験で SM と INAH との間の交叉耐性を否定しており, 成瀬<sup>12)</sup>は管内実験で PAS 耐性株に対する SM の抗菌力は原株とほぼ同様であるが, TBI, INAH に対し耐性を示し, 又臨床実験では患者からの分離株に就いて PAS, TBI 及び INAH の相互間に交叉耐性を認めた旨報告して

いるが, 本実験に於ては TBI, INAH は PAS 耐性株に対しても感性株と同程度の抗菌力を示した。

北本<sup>13-14)</sup>, 坂本<sup>15)</sup>等は IHMS の試験管内に於ける結核菌発育阻止力は人型結核菌標準株に対して INAH とほぼ同等であり, 更に SM 又は PAS 耐性株に対しても INAH と同様に発育を阻止したが, INAH 耐性株又は INAH-SM 二重耐性株は IHMS に対して矢張り同程度の耐性を示した事を発表している。本実験に於ても第4表に示す如く INAH 耐性を示した7例中5例に於て同時に IHMS に対しても耐性を示した事は一方的にしる INAH と INAH のメタンズルホン酸誘導体, 即ち IHMS との交叉耐性を肯定出来るものと考え興味がある。

## 結 論

教室保存の人型結核菌  $H_2$  及び  $H_{37}Rv$  株, SM, PAS 又は INAH 耐性  $H_2$  株, 結核患者より分離した34株に就いて間接法に依り 1%  $KH_2PO_4$  培地を用い, 各種抗結核剤に対する耐性を測定した結果, 次の結論を得た。

私等が現在迄調べた処では SM 耐性結核菌は VM に対して感性であるが, INAH 耐性菌では相当数に於て IHMS 耐性を示すものがある事を認めた。

文 献

- 1) 御藤納孝次郎, 他: 日本伝染病学会雑誌, 26, (1-3), 53, 1952. 2) 御藤納孝次郎, 他: 日本伝染病学会雑誌, 27 (1-2), 7, 1953. 3) Horace, M. Gezon & Dorcas, M. Fasan.: cf. 日本伝染病学会雑誌, 26 (4-6), 170, 1952. 4) 遠藤武: 日本医事新報, 1587, 71, 1954. 5) 梅沢浜夫: 日本臨床結核, 12 (2), 73, 1953. 6) 小川辰次: 結核菌検索の基礎と応用, 223, 1953. 7) Bartz, Q. R., et al.: Am. Rev. Tbc., 63 (1), 4, 1951. 8) Hobby, G. et al.: Am. Rev. Tbc., 63 (1), 17, 1951. 9) 高階二郎: 抗酸菌病研究雑誌, 10 (2), 108, 1954. 10) 佐藤直行: 医学と生物学, 23 (6), 205, 1952. 11) 君野徹三: J. Antibiotics, 7 (4), 122, 1954. 12) 成瀬雅春: 大阪市立医科大学雑誌, 2 (4), 42, 1953. 13) 北本治他: 日本臨床結核, 11 (7), 408, 1952. 14) 北本治, 他: 最新医学, 9 (4), 436, 1954. 15) 坂本立身: 結核, 30 (1), 24, 1955.

第1表 各種抗結核剤に対する保存菌株の感受性

薬 剤 菌 種	SM	VM	PAS	TBI	OM	INAH	IHMS
人型 H <sub>2</sub> 株	1.0	10.0	0.5>	5.0	1.0	0.05	0.1
人型 H <sub>37</sub> Rv株	1.0	5.0	0.5	10.0	1.0	0.05	0.1
SM耐性H <sub>2</sub> 株	1,000<	5.0	0.5>	10.0	1.0	0.05	0.05
PAS 耐性 H <sub>2</sub> 株	1.0	10.0	100.0	5.0	1.0	0.05	0.05
INH A 耐性 H <sub>2</sub> 株	1.0	10.0	0.5	10.0	1.0	10.0	100.0

(数字は各薬剤の菌発育限界濃度  $\gamma$ /ml を示す)

第2表 肺結核患者より分離せる菌株の各種抗結核剤に対する耐性

耐性 $\gamma$ /ml 薬 剤	1,000 $\leq$	100	10	5	1.0	0.5	0.1	0.05	0.05>
SM	5	1	4	6	9	3			
VM			7	8	1	2			
PAS		1	4	2	4	7	11		
TBI			9	8	6	5			
OM				3	23	2			
INAH		1	1	5	3	9	8	1	
IHMS		4	1	2	6	5	9	1	

(数字は例数を表はす)

第3表

患者より分離せる SM 耐性株の  
VMに対する感受性

菌 株	SM 感受性	VM 感受性
SM耐性 H <sub>2</sub> 株	10,000<	5.0
No. 1	1,000<	10
〃 6	1,000<	0.5
〃 12	1,000<	10
〃 19	1,000<	10
〃 22	1,000<	10
〃 20	100	10
〃 7	10	5
〃 10	10	5
〃 17	10	1.0
〃 23	10	10

(数字は  $\tau/ml$  を表はす)

第4表

患者より分離せる INAH 耐性株の  
IHMSに対する感受性

菌 株	INAH 感受性	IHMS 感受性
INAH耐性 H <sub>2</sub> 株	10	100
No. 3	10	10
〃 16	5	0.5
〃 11	1	10
〃 17	1	1
〃 21	1	10
〃 23	1	0.5
〃 1	1	10

(数字は  $\tau/ml$  を表はす)

第5表 化学療法を受けた事のない患者より分離した  
結核菌の各種抗結核剤に対する感受性

薬 剤 菌 株	SM	VM	PAS	TBI	OM	INAH	IHMS
人型菌H <sub>2</sub> 株	1.0	10.0	0.5>	5.0	1.0	0.05	0.1
No. 27	1.0	10.0	1.0	5.0	1.0	0.05	0.05
〃 28	1.0	5.0	0.5	1.0	1.0	0.05	0.05
〃 29	1.0	5.0	0.5	5.0	1.0	0.05>	0.05>
〃 30	5.0	1.0	0.5	1.0	1.0	0.05	0.05
〃 34	1.0	1.0	1.0	5.0	1.0	0.05	0.5
〃 35	1.0	1.0	0.5	10	1.0	0.05	0.1

(数字は  $\tau/ml$  を表はす)