

Sulfadimethoxine および関連化合物の抗菌作用に関する研究 第 4 報

耐性獲得について

武本紀久子・大家 宏・丸山ふじ子・倉石弘一・佐野 肇

中外製薬株式会社研究所

岩 田 和 夫

東京大学医学部細菌学教室

(昭和 36 年 2 月 13 日受付)

第 1 報¹⁾ および第 2 報²⁾ において, Sulfadimethoxine (以下, S と略す) は試験管内ならびに生体内抗菌作用が従来のサルファ剤に比して全く遜色のないこと, とくにマウス肺炎球菌感染防禦効果において, 他のサルファ剤よりすぐれていることを明らかにした。本報では, 若干のグラム陽性, ならびに陰性細菌の本剤に対する耐性獲得, および交叉耐性について, 他のサルファ剤と比較検討した成績を報告する。

に示した。図中実線は Sulfadimethoxine, 破線は Sulfamethoxy-pyridazine, 点線は Sulfisoxazole をそれぞれ表わす。全体的にみて, 3 種のサルファ剤はいずれもある程度の耐性上昇を示したが, 著るしくはなかつた。同一薬剤においても, 菌株に耐性上昇の程度に差があり, また薬剤間においても, 同様に差異が認められたが, 余り顕著ではなかつた。

実 験

I. 耐性獲得

1. 菌株: *Staphylococcus aureus* 209 P 株, 同寺島株, *Escherichia coli* B-19 株, 同 O-55 株, *Shigella flexneri* 2a, 同 2b の計 6 株。

2. 培地: カザミノ酸 0.5% 加 KNIGHT 培地

3. 薬剤: S, Sulfamethoxy-pyridazine および Sulfisoxazole の 3 種。

4. 方法: 各薬剤を培地で倍数希釈し (各試験管 5 ml づつ), 10 ポンド 10 分間滅菌した。37°C, 24 時間培養の各菌株 1 白金耳量を接種し, 37°C, 48 時間培養後, 菌の発育を認めた最高濃度の試験管より新しい薬剤の希釈系列に接種した。かくて継代を続けても耐性の上昇が一応それ以上進まなくなつたと思われるまで, 順次これをくり返した。

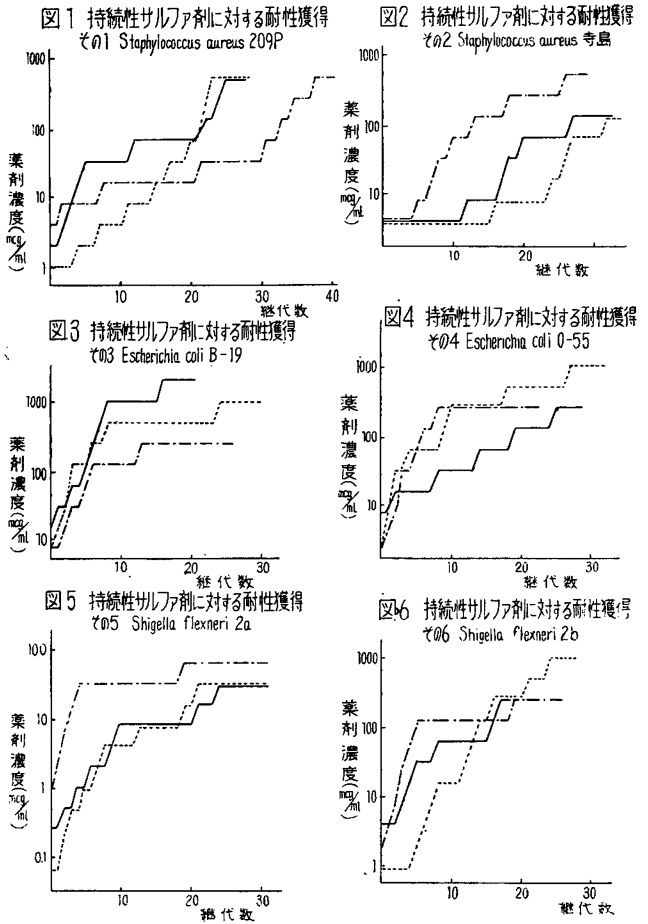
II. 交叉耐性

上のごとくにしてえられた各薬剤耐性株の他の 2 剤に対する感受性を希釈法により測定し, 交叉耐性についてしらべた。培地, 薬剤濃度, 培養条件等はすべて前記同様である。

成 績

I. 耐性獲得

各種病原細菌の耐性獲得の経過を図 1~6



II. 交叉耐性

各薬剤耐性菌の交叉耐性についての実験結果を、表 1 に示した。いずれの菌株、薬剤についても明らかに交叉耐性が認められたが、すべてのものが完全な交叉耐性を示すのではなく、若干感受性の差異の認められるものもあつた。

表 1 交叉耐性

耐性 菌株	薬剤 株感受性	(S)	(P)	(I)
ブドウ球菌 209 P 株	S-500	500	1,000	1,000
	P-500	250	500	250
	I-500	—	—	500
ブドウ球菌 寺島株	S-125	125	—	—
	P-500	—	500	—
	I-125	125	250	125
大腸菌 B-19 株	S-2,000	2,000	250	500
	P-250	500	250	500
	I-1,000	1,000	500	1,000
大腸菌 O-55 株	S-1,000	1,000	—	—
	P-250	125	250	125
	I-250	125	62.5	250
赤痢菌 2 a 株	S-31.3	31.3	62.5	15.6
	P-62.5	31.3	62.5	31.3
	I-31.3	31.3	62.5	31.3
赤痢菌 2 b 株	S-250	250	—	—
	P-250	125	250	62.5
	I-1,000	—	—	1,000

注：(S)…Sulfadimethoxine, (P)…Sulfamethoxy pyridazine, (I)…Sulfisoxazole

表中の数値は各薬剤の菌完全発育阻止濃度 (mcg/ml) を表わす。

考 察

従来サルファ剤に関する報告^{3,4)}の多くは、その耐性獲得を認めており、また薬剤別による耐性獲得の難易に関する秋葉⁵⁾、WRIGHT⁶⁾等の説によれば、本報に使用した薬剤は、比較的耐性になり易い範疇に属している。本実験においても、菌株および薬剤により多少の差異は

あるが、いずれも耐性の上昇が認められた。しかし、Streptomycin その他に認められる如き高度の上昇ではない。なお、持続性サルファ剤と従来のサルファ剤との間に、諸細菌の耐性獲得に関して程度の差はあれ、本質的な相異は認められないと思われる。一方、岩田⁷⁾、山田⁸⁾によれば、本報において使用した薬剤間には交叉耐性が認められる筈であり、これも実験により確認された。持続性サルファ剤として類似の化合物が用いられる限り、耐性上昇と交叉耐性はまぬがれえないものと考えられる。

結 論

1) Sulfadimethoxine は、従来のサルファ剤同様、ブドウ球菌、大腸菌、および赤痢菌について耐性を獲得せしめる。

2) Sulfadimethoxine, Sulfamethoxypyridazine および Sulfisoxazole にそれぞれ耐性の、ブドウ球菌、大腸菌および赤痢菌は、相互に著明な交叉耐性が認められる。

3) これらに関する実験成績を通じて、持続性サルファ剤と従来のサルファ剤との間に、耐性獲得に関する本質的な相異はない様に思われる。

終りに終始御懇篤な御指導を賜った中外製薬株式会社 研究所 竜居五郎所長に衷心より感謝の念を捧げる。

文 献

- 1) 佐野肇・大家宏・武本紀久子・丸山ふじ子、岩田和夫：Chemotherapy 9：261, 1961
- 2) 佐野肇・大家宏・倉石弘一・丸山ふじ子・武本紀久子、岩田和夫：Chemotherapy 9：266, 1961
- 3) 中沢昭三：化学療法学会第7回総会、昭和34年6月発表。
- 4) 桑原章吾：診断と治療, 48：114, 1960
- 5) 秋葉朝一郎：日新医学, 39：72, 1952
- 6) WRIGHT, *et al.*：J. Lab. Clin. Med. 38：719, 1951
- 7) 岩田和夫：日本細菌学雑誌, 6：5, 1951
- 8) 山田幸雄：日新医学, 38：35, 1951