

## Sulfadimethoxine および関連化合物の抗菌作用に関する研究 第5報

Sulfadimethoxine 感受性ディスクの試作に関する基礎的検討

武本紀久子・大家 宏・倉石弘一・丸山ふじ子・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 23 日受付)

筆者らは、Sulfadimethoxine (以下、S と略す) の試験管内ならびに生体内抗菌作用<sup>1,2,3)</sup>をしらべ、さらに前報<sup>4)</sup>において、2, 3 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を、試験管内において追究した。本報においては、持続性サルファ剤 S の感受性ディスクを試作し、その実際の応用への適否を決定するため、基礎的検討を加えた。これは次の様な意図によるものである。すなわち持続性サルファ剤の使用普及とともに、分離菌株のサルファ剤感受性を、従来の Sulfisoxazole (以下、I と略す) 感受性ディスクによるのみでなく、持続性サルファ剤ディスクについても検査する必要があるとし、とくに、それを使用している病例の場合においてはなおさらその必要性が生れるのは当然であろう。これに関連して、S が I とほぼ同等の抗菌力を有し、耐性の点でも類似していることは、すでに上述のごとく報告したところであるが、精細にみれば、菌株により感受性が多少異なること、血中ならびに尿中濃度が、時間的、量的に明らかに異なることなどの点を考えあわせ、持続性サルファ剤のディスクによる感受性試験を、既製の I ディスクによるそれと比較することは、意義あることと思われる。このような見地から S および I ディスクを自製し、次の2点につき比較検討した。

1) 薬剤の培地中における拡散の拡散理論式<sup>5,6,7)</sup>に対する適合性、すなわち、ディスク濃度と阻止円の間に直線関係があるかどうかについて。

2) 希釈法による感受性とディスク法によるそれとの間の相関関係の有無について。

## 実 験

## I. 寒天平板希釈法による感受性測定

寒天平板希釈法により、数種の病原細菌に対する感受性を測定した。実験をおこなうにあたり、まず阻止円を明瞭にするために種々の条件を検討した。その結果、培地は、MÜLLER-HINTON 培地を、S は Na 塩を用いる塗抹法によつて、良好な結果のえられることを知つた。

以下すべてこの方法によつた。なお I は市販品粉末を使用した。

1. 使用菌株: *Staphylococcus aureus* 209 P 株, 同寺島株, 同 188\*\* 株, *Sarcina lutea* PCI 1001 株, *Escherichia coli* B 株, 同 B-19 株, 同 C-5 株, 同 C-6 株, 同 G-1 株, 同 IA-82 株\*\*\*, 同 K-12 株, 同 NIHJ-1 株, 同 NIHJ-2 株, 同 O-26 株, 同 O-55 株, 同 O-111 株, *Aerobacter aerogenes* A-1 株, *Klebsiella pneumoniae*\*, *Proteus vulgaris*\*, 同 HX-19 株, 同 OX-2 株, 同 OX-19 株, 同 OX-K 株, *Shigella dysenteriae* I 株, *Shigella flexneri* 1a\*, 同 2a\*, 同 2b\*, 同 3a\*, *Salmonella typhi* TD 株, 同四方株, *Salmonella paratyphi* A\*, 同 B\*, 同 C\*, *Salmonella typhi murium*\*, *Salmonella enteritidis*\*, *Bacillus subtilis*\*, *Bacillus subtilis* PCI 219, および *Bacillus anthracis*\* の計 38 株。

\* 印はいずれも東大株である。

\*\* 印は Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol および Tetracycline 耐性株。

\*\*\* 印は、Streptomycin および Tetracycline 耐性株。

2. 使用培地: MÜLLER-HINTON 培地。

3. 方法: S ならびに I は、10,000 mcg/ml より順次 pH 9 の蒸溜水で倍数希釈し、夫々 1 ml づつ滅菌シャーレに分注し、培地を 9 ml 加えて十分混和し、平板とした。*Bacillus subtilis* 以外の菌はすべて、MÜLLER-HINTON 培地に 24 時間培養の 1 白金耳量を、2 ml の生理食塩水に浮遊し、その 1 白金耳量を同平板に劃線培養した。37°C 16 時間培養後の発育阻止最小濃度 (90% 以上の発育阻止を基準とした) をもつて感受性をしらべた。*Bacillus subtilis* は普通寒天に 37°C 1 週間培養後、1 斜面に滅菌蒸溜水 10 ml を加えて得た浮遊液を 70°C 40 分加温して芽胞液をつくり、その ×1,000 液を同様劃線培養した。

表 1 寒天平板稀釈法による感受性

薬 剤		Sulfa-dimethoxine	Sulf-isoxazole	薬 剤		Sulfa-dimethoxine	Sulf-isoxazole
菌 株	菌 株						
<i>Staph. aureus</i> 209 P		31.3	62.5	<i>Prot. vulgaris</i> HX-19		1,000	31.3
" 寺島		15.6	62.5	" OX-2		0.98	62.5
" 188		7.8	31.3	" OX-19		7.8	500
<i>Sarc. lutea</i> PCI 1001		3.9	15.6	" OX-K		1.95	31.3
<i>E. coli</i> B		62.5	250	<i>Shig. dysenteriae</i> 1		31.3	31.3
" B-19		500	62.5	<i>Shig. flexneri</i> 1 a		3.9	—
" C-5		1,000	62.5	" 2 a		7.8	31.3
" C-6		7.8	31.3	" 2 b		1.95	31.3
" G-1		62.5	62.5	" 3 a		1,000	62.5
" IA-82		500	31.3	<i>S. typhi</i> TD		1,000	62.5
" K-12		31.3	15.6	" 四方		250	62.5
" NIHJ-1		62.5	125	<i>S. paratyphi</i> A		31.3	125
" NIHI-2		7.8	62.5	" B		500	500
" O-26		15.6	62.5	" C		62.5	250
" O-55		15.6	15.6	<i>S. typhimurium</i>		62.5	250
" O-111		1,000	250	<i>S. enteritidis</i>		31.3	—
<i>A. aerogenes</i> A-1		125	62.5	<i>B. subtilis</i>		7.8	62.5
<i>K. pneumoniae</i>		500	500	<i>B. subtilis</i> PCI 219		3.9	31.3
<i>Prot. vulgaris</i>		250	250	<i>B. anthracis</i>		2,000	62.5

註：表中の数値は発育阻止最小濃度 (mcg/ml) を示す。

表 2 ディスク法による感受性

薬 剤		Sulfa-dimethoxine	Sulf-isoxazole	薬 剤		Sulfa-dimethoxine	Sulf-isoxazole
菌 株	菌 株						
<i>Staph. aureus</i> 209 P		8.8	7.8	<i>Prot. vulgaris</i> HX-19		7.8	3.9
" 寺島		7.8	7.8	" OX-2		0.49	0.49
" 188		3.9	3.9	" OX-19		1.95	15.6
<i>Sarc. lutea</i> PCI 1001		62.5	1.95	" OX-K		0.98	0.98
<i>E. coli</i> B		3.9	7.8	<i>Shig. dysenteriae</i> 1		15.6	1.95
" B-19		62.5	7.8	<i>Shig. flexneri</i> 1 a		3.9	—
" C-5		500	7.8	" 2 a		3.9	3.9
" C-6		3.9	3.9	" 2 b		1.95	0.49
" G-1		31.3	3.9	" 3 a		125	15.6
" IA-82		31.3	7.8	<i>S. typhi</i> TD		250	31.3
" K-12		15.6	0.98	" 四方		62.5	15.6
" NIHJ-1		15.6	15.6	<i>S. paratyphi</i> A		62.5	31.3
" NIHI-2		7.8	15.6	" B		250	62.5
" O-26		31.8	3.9	" C		62.5	15.6
" O-55		0.49	0.98	<i>S. typhimurium</i>		31.3	3.9
" O-111		250	62.5	<i>S. enteritidis</i>		31.3	—
<i>A. aerogenes</i> A-1		15.6	15.6	<i>B. subtilis</i>		7.8	15.6
<i>K. pneumoniae</i>		62.5	31.3	<i>B. subtilis</i> PCI 219		0.49	15.6
<i>Prot. vulgaris</i>		31.3	15.6	<i>B. anthracis</i>		250	15.6

註：表中の数値は発育阻止最小濃度 (mcg/disk) を示す。

## II. ディスク法による感受性測定

1. ディスク調製：東洋濾紙 No.26 を用い、直径 6 mm のディスクをつくり、これに両薬剤を夫々 1 ディスク当り (含水量から換算して) 前記稀釈系列と同濃度 (培地中での濃度) になるように含有させ、デシケーター

内で充分乾燥させたものを実験に供した。

2. 使用菌株ならびに培地：前法の場合と同じ。

3. 方法：滅菌シャーレに培地 20 ml を分注して平板とし、これに寒天平板稀釈法の場合と同濃度の菌液 2 滴をおき、コンラージ棒で拡げ、表面を乾燥させた後、デ



の、両剤に対する感受性は、大部分はほぼ同様の傾向をもつていたが、或る種の菌株では、かなり著しい相異を認めた。

2. 両薬剤ともに、ディスク濃度と阻止円直径の間には直線関係が認められ、薬剤の培地中への拡散は、拡散理論式に従うことを認めた。

3. 希釈法による感受性とディスク法によるそれとの間に相関関係が認められ、ディスク法による感受性測定の可能性が確認された。

4. このような成績に加えて、血中および尿中濃度がこれら2種のサルファ剤の間で異なる点等を考えあわせ、持続性サルファ剤のディスクを作成して、それによつて感受性を測定することは有意義であると考えられる。

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いたします。

#### 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) 大家宏・倉石弘一・武本紀久子・丸山ふじ子・佐野肇・岩田和夫：Chemotherapy 9：311, 1961
- 4) 武本紀久子・大家宏・丸山ふじ子・倉石弘一・佐野肇・岩田和夫：Chemotherapy 9：315, 1961
- 5) 宮村定男：J. Antibiotics, Ser. B 4：92, 1953
- 6) "：Antib. & Chemoth., 3：903, 1953
- 7) "：J. Antibiotics, Ser. B, 7：325, 1954
- 8) 金沢裕：日本臨床, 14：635, 1956
- 9) 小酒井望：総合医学, 8：721, 1951
- 10) 小張一峯：日伝染誌, 23：69, 1950
- 11) TUNEVALL & ERICSSON：Antib. & Chemoth. 4：780, 1954