

## 諸種化学療法剤の殺菌的作用について

中澤昭三・岸 紀江

京都薬科大学微生物学教室

楠原 豊・小田正夫

京都府立医科大学微生物学教室

(昭和 36 年 5 月 1 日受付)

本論文の要旨は昭和 34 年 11 月第 7 回日本化学療法学会近畿支部総会に於て発表した。

## 緒 言

化学療法剤の抗菌作用の表現として、殺菌的作用 (Bactericidal action) と静菌的作用 (Bacteriostatic action) とがある。この殺菌的作用を求める方法として生菌数の測定或いは細菌発育曲線に及ぼす影響等種々な実験が行なわれている。

私共は消毒剤の検定に応用されている石炭酸係数

(Phenol coefficient) 測定法を用いて諸種抗生物質を始めサルファ剤の殺菌的作用を調べてみたのでその成績について報告する。

## 実験方法並びに実験成績

## 1) 抗グラム陽性菌物質

## a) 実験方法

Penicillin, Streptomycin, Bacitracin, Gramicidin J, Erythromycin, Leucomycin, Oleandomycin, Novobiocin, Tetracycline, Chlortetracycline,

第 1 表 抗グラム陽性菌物質

Phenol (対照)					Penicillin G					Streptomycin				
濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15		2.5	5	10	15		2.5	5	10	15
70	-	-	-	-	1,000	-	-	-	-	1,000	-	-	-	-
80	+	+	-	-	10,000	-	-	-	-	10,000	-	-	-	-
90	+	+	+	-	100,000	-	-	-	-	100,000	+	+	+	+
100	+	+	+	+	1,000,000	+	+	+	+	1,000,000	+	+	+	+
Bacitracin 68 u/mg					Gramicidin J 1,000 mcg/mg					Erythromycin 980 mcg/mg				
濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15		2.5	5	10	15		2.5	5	10	15
1,000	+	+	+	+	1,000	-	-	-	-	1,000	-	-	-	-
10,000	+	+	+	+	10,000	-	-	-	-	10,000	-	-	-	-
100,000	+	+	+	+	100,000	+	+	+	+	100,000	+	+	+	+
1,000,000	+	+	+	+	1,000,000	+	+	+	+	1,000,000	+	+	+	+
Leucomycin 910 mcg/mg					Oleandomycin 990 u/mg					Novobiocin				
濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15		2.5	5	10	15		2.5	5	10	15
1,000	-	-	-	-	1,000	-	-	-	-	1,000	-	-	-	-
10,000	-	-	-	-	10,000	+	+	+	+	10,000	-	-	-	+
100,000	+	+	+	+	100,000	+	+	+	+	100,000	+	+	+	+
1,000,000	+	+	+	+	1,000,000	+	+	+	+	1,000,000	+	+	+	+

## Chlortetracycline

濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15
1,000	-	-	-	-
10,000	-	-	-	-
100,000	+	+	+	+
1,000,000	+	+	+	+

## Oxytetracycline

濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15
1,000	-	-	-	-
10,000	-	-	-	-
100,000	+	+	+	+
1,000,000	+	+	+	+

## Tetracycline

濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15
1,000	-	-	-	-
10,000	±	-	-	-
100,000	+	+	+	+
1,000,000	+	+	+	+

## Chloramphenicol

濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15
1,000	-	-	-	-
10,000	+	+	+	+
100,000	+	+	+	+
1,000,000	+	+	+	+

## Neomycin 660 mcg/mg

濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15
1,000	-	-	-	-
10,000	-	-	-	-
100,000	+	+	+	+
1,000,000	+	+	+	+

## Kanamycin 770 u/mg

濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15
1,000	-	-	-	-
10,000	+	+	+	-
100,000	+	+	+	+
1,000,000	+	+	+	+

## Vancomycin

濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15
1,000	+	+	+	-
2,000	+	+	+	+
10,000	+	+	+	+
20,000	+	+	+	+

## Spiramycin

濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15
1,000	+	+	-	±
2,000	+	+	+	+
10,000	+	+	+	+
20,000	+	+	+	+

## Taitomycin

濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15
1,000	-	-	-	-
10,000	-	-	-	-
100,000	-	-	-	-
1,000,000	+	+	+	+

## Sulfathiazol

濃度(倍)	時間(分)			
	0.5	1	3	6
100	+	+	+	+
1,000	+	+	+	+
10,000	+	+	+	+
100,000	+	+	+	+

## Sulfa 剤

## Sulfadiazine

濃度(倍)	時間(分)			
	0.5	1	3	6
100	+	+	+	+
1,000	+	+	+	+
10,000	+	+	+	+
100,000	+	+	+	+

## Sulfaisomizine

濃度(倍)	時間(分)			
	0.5	1	3	6
100	+	+	+	+
1,000	+	+	+	+
10,000	+	+	+	+
100,000	+	+	+	+

## Irgafen

濃度(倍)	時間(分)			
	0.5	1	3	6
100	+	+	+	+
1,000	+	+	+	+
10,000	+	+	+	+
100,000	+	+	+	+

## Sulfaisoxazol

濃度(倍)	時間(分)			
	0.5	1	3	6
100	+	+	+	+
1,000	+	+	+	+
10,000	+	+	+	+
100,000	+	+	+	+

## Sulfamethoxypridazin

濃度(倍)	時間(分)			
	0.5	1	3	6
100	+	+	+	+
1,000	+	+	+	+
10,000	+	+	+	+
100,000	+	+	+	+

Sulfaisomezol					Sulfamethoxyne				
濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)			
	0.5	1	3	6		0.5	1	3	6
100	+	+	+	+	100	+	+	+	+
1,000	+	+	+	+	1,000	+	+	+	+
10,000	+	+	+	+	10,000	+	+	+	+
100,000	+	+	+	+	100,000	+	+	+	+

第2表 抗グラム陰性菌物質

Phenol (対照)					Chlortetracycline					Oxytetracycline				
濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15		2.5	5	10	15		2.5	5	10	15
70	-	-	-	-	1,000	-	-	-	-	1,000	-	-	-	-
80	-	-	-	-	10,000	+	+	±	±	10,000	+	+	+	+
90	+	+	-	-	100,000	+	+	+	+	100,000	+	+	+	+
100	+	+	+	-	1,000,000	+	+	+	+	1,000,000	+	+	+	+

  

Tetracycline					Chloramphenicol					Colistin				
濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15		2.5	5	10	15		2.5	5	10	15
1,000	-	-	-	-	1,000	-	-	-	-	1,000	-	-	-	-
10,000	+	+	+	+	10,000	+	+	+	+	10,000	-	-	-	-
100,000	+	+	+	+	100,000	+	+	+	+	100,000	+	+	+	+
1,000,000	+	+	+	+	1,000,000	+	+	+	+	1,000,000	+	+	+	+

  

Polymyxin B					Neomycin					Streptomycin				
濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15		2.5	5	10	15		2.5	5	10	15
1,000	-	-	-	-	1,000	-	-	-	-	1,000	-	-	-	-
10,000	-	-	-	-	10,000	+	+	+	+	10,000	+	+	+	+
100,000	+	+	+	+	100,000	+	+	+	+	100,000	+	+	+	+
1,000,000	+	+	+	+	1,000,000	+	+	+	+	1,000,000	+	+	+	+

  

Kanamycin				
濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15
1,000	-	-	-	-
10,000	+	+	+	+
100,000	+	+	+	+
1,000,000	+	+	+	+

第 3 表 抗真菌性物質

Trichomycin					Nystain					Amphotericin-B				
濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15		2.5	5	10	15		2.5	5	10	15
1,000	-	-	-	-	1,000	-	-	-	-	1,000	-	-	-	-
10,000	-	-	-	-	10,000	+	+	+	-	10,000	-	-	-	-
100,000	+	+	-	-	100,000	+	+	+	+	100,000	+	+	+	+
1,000,000	+	+	+	+	1,000,000	+	+	+	+	1,000,000	+	+	+	+

  

Variotin 10,000 u/ml					Griseofulvin 10,000/ml				
濃度(倍)	時間(分)				濃度(倍)	時間(分)			
	2.5	5	10	15		2.5	5	10	15
50	+	+	+	+	100	+	+	+	+
100	+	+	+	+	10,000	+	+	+	+
500	+	+	+	+	100,000	+	+	+	+
1,000	+	+	+	+	1,000,000	+	+	+	+

第 4 表 Bactericidal action 及び Fungicidal action

区 別	化学療法剤		
	グラム(+)に有効	グラム(-)に有効	真菌類に有効
非常に強いもの (100,000 倍で効果)	Penicillin Taitomycin		Trichomycin
強いもの (10,000 倍で効果)	Streptomycin Neomycin Gramicidin-J Erythromycin Leucomycin Novobiocin Tetracycline系	Colistin Polymyxin-B	Amphotericin-B Nystatin
中等度のもの (1,000 倍で効果)	Chloramphenicol Oleandomycin  Kanamycin Vancomycin Spiramycin	Streptomycin Kanamycin Neomycin Tetracycline系 Chloramphenicol	
比較的弱いもの (100倍でも効果なし)	諸種 Sulfa 剤 Bacitracin		Variotin Griseofulvin

•Oxytetracycline, Chloramphenicol, Neomycin, Kanamycin, Vancomycin, Spiramycin, Taitomycin計 17 種の抗生物質及び諸種サルファ剤 8 種総計 25 種類について標準石炭酸を対照として比較検討した。

試験菌は *Staphylococcus aureus* 209 P 株を使用し常法の石炭酸係数測定法に準じて実施した。判定は 37°C, 24 時間培養で行なつた。

b) 実験成績

その成績は、第 1 表に示される。

2) 抗グラム陰性菌物質

a) 実験方法

Tetracycline, Chlortetracycline,

•Oxytetracycline, Chloramphenicol, Colistin, Polymyxin B, Neomycin, Streptomycin, Kanamycin 計 9 種の抗生物質について標準石炭酸を対照として比較検討した。

試験菌は *Salmonella typhosa* 2V 株を使用, 第 I 実験同様に実施した。

b) 実験成績

その成績は、第 2 表に示される。

3) 抗真菌性物質

a) Polyene 系抗生物質たる Trichomycin, Nystatin, Amphotericin-B 及び Variotin, Griseofulvin 計 5 種の抗生物質について比較検討した。

試験菌は Polyene 系抗生物質に対しては *Candida albicans*, Variotin 及び Griseofulvin に対しては *Trichophyton mentagrophytes* の孢子浮遊液を使用し培地としては SABOURAUD 培地を用いた。判定は *Candida* に於ては 27°C 48 時間, *Trichophyton* に於ては 27°C 5~7 日培養後判定した。

b) その成績は、第 3 表に示される。

総括及び考察

抗生物質並びにサルファ剤等の化学療法剤の殺菌的作用の比較を石炭酸係数測定法を応用して行なつた結果、

第4表に示す如き総括成績が得られた。即ち抗グラム陽性菌物質に於いては Penicillin 及び Taitomycin が非常に強い殺菌の効果を有し、その 100,000 倍稀釈液に於いて 2.5 分間作用するだけで病原ブドウ球菌を殺滅している事が分る。次に抗グラム陰性菌物質に於いては Colistin 及び Polymyxin-B 等の Polypeptide 群抗生物質が比較的強い殺菌効果を示し 2.5 分で 10,000 倍稀釈に於て腸チフス菌を完全に殺滅している。

多くのサルファ剤に於いては、これらは何れもグラム陽性、陰性両群に有効であるが今回は病原ブドウ球菌について検討してみた。然しながらその結果は従来報告されている如く全く殺菌の効果はなく 100 倍の高濃度で 6 時間作用するも菌の発育が認められた。

Tetracycline 系抗生物質、即ち Tetracycline, Oxytetracycline, Chlortetracycline に於いてはグラム陽性菌、及びグラム陰性菌に対して 3 者何れも同一効果が得られた。但しグラム陰性菌よりもグラム陽性菌の方に強い結果が出たのは試験菌株の感受性の相違によるものと思われる。

Chlortetracycline に於いてはグラム陽性、陰性両群共に同一効果が得られた。

次に抗真菌性物質に於て *Candida albicans* に対する Polyene 系抗生物質の効果は Heptaene 構造を有する Trichomycin が非常に強力な殺滅作用を有し、次いで同じく Amphotericin B, Tetraene 構造を有する Nys-

tatin (Fungicidin) がこれに次いでいる。

又、*Trichophyton mentagrophytes* に対する Variotin 及び Griseofulvin の作用は全く Fungistatic action であり Fungicidal action は全く認められなかつた。

然しながらここに得られた成績よりこれら諸種化学療法剤の優劣を決める事は出来ないのは当然であり、一応理論上この殺菌、殺カビ作用が強いとか否か、或いは静菌静カビ作用のみかと言うことは全身感染症の場合薬剤の投与量ことに投与間隔に重要な基準となるものと思われる。然し局所的に投与される場合に於てはこの殺菌、殺カビ効果は大きな意義を有すると思われる。

今後更に血清等の体液存在下に於けるこれら殺菌的作用の検討を試みたいと思う。

#### 参 考 文 献

- 1) 植村：微生物生理学
- 2) 小酒井：細菌の薬剤耐性
- 3) 真下：抗生物質療法の理論と実際
- 4) 高瀬：化学構造と薬理作用
- 5) 佐々：化学療法
- 6) SPECTOR : Handbook of Toxicology Volume II Antibiotics (1957)
- 7) LAMANNA : Basic Bacteriology. Its Biological and Chemical Background (1953)
- 8) OGINSKY : An Introduction to Bacterial Physiology (1953)
- 9) ALBERT : Selective Toxicity (1956)
- 10) BIGGER : Lancet, 2 : 497 (1944)