

抗 結 核 剤

(117) 結核耐性培地の力価検定法に関する検討

金 沢 裕 倉 又 利 夫

新潟鉄道病院

結核耐性培地の力価測定はその使用目的から、微生物学的方法が適当と考えられる。結核耐性培地の力価も抗生剤については、当然抗生物質製剤基準による Bioassay で測定可能と思われたが、実際は、雑菌発育防止にあらかじめ培地に添加されてある malachit-green または基礎培地としてのキルヒナー、その成分のアルブミンの一部の製品に同様な目的に加えられているペニシリンが検定菌に発育阻止作用を呈するので、基準に示された *B. subtilis* PCI 219 などの検定菌を用いる検定法は必ずしも適用され難いことをしつた。そこで私どものさきに報告した非病原性抗酸菌 rapid grower を検定菌とする抗結核剤の体液中濃度測定法を応用し、PAS を除く、INH, SM, KM, Th, サルファ剤, Ethambutol, CS, VM, Capreomycin 耐性培地の力価を、2 日間で数量的に測定しうることをしり、また malachit-green の作用をうけない他の検定菌についても検討を加えた。

測 定 法

被検培地及び標準濃度の薬剤を含有する新たに調製した被検体と同一成分の培地を、それぞれルクボラなどで円柱ブロックを打ち抜きサンプルとし、薄層平板拡散法で被検体力価を測定する。

実 験 成 績

測定可能下限濃度：薬剤ごとに被検培地（O=3% 小川，K=キルヒナー寒天），検定菌，測定下限濃度を示すと、INH：O，M. H-7，0.08 $\mu\text{g/ml}$ ；Ethambutol：O，M. H-7，1 $\mu\text{g/ml}$ ；Th：K，M. 238（分離雑菌性抗酸菌），5 $\mu\text{g/ml}$ ；CS：K，M. H-7，20 $\mu\text{g/ml}$ ，*E. coli* K-B，>10 $\mu\text{g/ml}$ ；Sulfisoxazole：O，*E. coli* K-12，M. H-7，ともに 5 $\mu\text{g/ml}$ ；VM：K，M. H-7，5 $\mu\text{g/ml}$ ；KM：K，*E. coli* K-B，*Kleb.* PCI 602，M. H-7 ともに 5 $\mu\text{g/ml}$ ；SM：O，*Kleb.* PCI 602，*E. coli* K-B，ともに 5 $\mu\text{g/ml}$ ，M. H-7，2 $\mu\text{g/ml}$ ；Capreomycin：K，M. H-7，5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

培地保存性に対する検討：ついで本法により 37°C，4°C に保存した培地につき、その残存力価を測定しつぎの結果がえられた。一般に低濃度培地が高濃度培地よりも、また 37°C では 4°C に比し力価の低下が早い傾向がみられた。3 カ月保存を基準にして安定性を比較すると、37°C でも安定なもの SM，VM，Sulfisoxazole；4°C

では安定，37°C でやや力価の減弱するもの KM，Ethambutol；4°C で安定，37°C で著しく減弱するもの CS；4°C で高濃度は安定であるが、低濃度がやや減弱するもの INH（0.1 $\mu\text{g/ml}$ ）；4°C でも減弱するもの Th であった。

(118) 新抗結核剤 Capreomycin に関する実験的研究

立 花 暉 夫

大阪府立病院内科

Capreomycin について、*in vitro* 抗菌力、*in vitro* 耐性獲得及び増量継代法により *in vitro* で作成した Capreomycin 耐性菌の他種抗結核剤感受性について検討した。(1) H₃₇Rv 原株，同 SM 100 mcg 耐性株，同 INH 10 mcg 耐性株，H₂ 株，黒野株，RANENEL 株に対する MIC は 10% 牛血清アルブミン加 KIRCHNER 半流動寒天培地，同寒天培地では何れも 5 mcg/ml であるが，1% 小川培地では H₂ 株，黒野株で 50 mcg/ml，その他の株で 25 mcg/ml となる。但し，H₃₇Rv KM 100 mcg 耐性株に対しては半流動寒天，寒天で 50 mcg/ml，小川で 100 mcg/ml 以上であり KM 感性株に比して感受性が低下する。非定型抗酸菌（Photochromogen 1 株，Scotochromogen 2 株，Nonphotochromogen 2 株）に対しては半流動寒天，寒天で 50 mcg/ml，小川で 100 mcg/ml 以上であり，感受性が低い。細菌性抗酸菌（*M. smegmatis*，M. 607，*M. Takeo*，*M. Jucho*）に対しては，何れの培地でも，KM 感性 H₃₇Rv 原株同様。(2) Capreomycin 未使用の患者分離株については，KM 感性株 43 株の殆どに対して半流動寒天，寒天で 5 mcg/ml の MIC であり，凡てが 10 mcg/ml で発育阻止された。KM 10 mcg 耐性 3 株に対しては同様 10 mcg/ml の MIC であり，KM 100 mcg 耐性 6 株は 50 mcg ないし 50 mcg 以上と感受性低下を示した。小川培地では KM 感性株の 91% に対して 100 mcg/ml の MIC を示し，KM 10 mcg 耐性株は 100 mcg/ml，KM 100 mcg 耐性株は 100 mcg/ml 以上であった。(3) 10% 牛血清アルブミン加 DUBOS 液体培地を用いて，増量継代法により H₃₇Rv 株の Capreomycin 耐性を獲得せしめ，他種抗結核剤併用による耐性獲得遅延効果を検討した。PAS，CS 併用により著明な耐性獲得遅延効果を示し，TH，Ethambutol 併用によつては著明でなかつた。(4) かくして得た Capreomycin 100 mcg 耐性菌の他種抗結核剤感受性を DUBOS 液体培地で検討した。KM，VM に対しては原株に比して感受性低下を示し，SM，PAS，INH，TH，CS，SF，Tib-1 に対しては原株同様の感受性を示した。

(119) Capreomycin (CM) の抗結核作用

和田 退 蔵・長 尾 忠
野津手晴男 前 田 徹
熊本大学河盛内科

研究目的：Capreomycin の抗結核作用ことに本剤と他剤の併用効果について試験管内および動物実験によって検討した。

1. 試験管内実験：使用菌株は業室保存の人型結核菌 $H_{37}Rv$ 株及びその INH, PAS, SM, KM, VM 耐性株及び患者由来株、園田株 (SM, PAS, INH に感性株)、園上株 (SM 100 mcg, PAS 及び INH に 10 mcg 完全耐性株) の 2 株を用いた。

使用培地は 1% 小川培地 (4 週判定), DUBOS 培地 (2 週判定), KIRCHNER 寒天培地 (3 週判定), KIRCHNER 半流動培地 (2 週判定), KIRCHNER 液体培地 (1 週判定) の 5 種を用いた。

実験成績：用いた各培地とも CM は KM, VM 耐性菌に耐性を示した。CM の最小発育阻止濃度は小川培地では 25~50 mcg/ml, DUBOS 培地 5 mcg/ml, KIRCHNER 寒天培地 5~10 mcg/ml, KIRCHNER 半流動培地 4~10 mcg/ml, KIRCHNER 液体培地では 4~10 mcg/ml であった。

次に KIRCHNER 半流動培地を用いて $H_{37}Rv$ 株と園田株の発育阻止に対する CM と INH, PAS, TH との併用効果を検討した。

成績は両株に対して CM と INH 及び TH の併用による抗菌作用の上昇を認めた。PAS との併用では菌株によつて差はあつたが抗菌作用の上昇は認めた。

2. 動物実験：体重 18 g 前後の dd 系雄性マウスに $H_{37}Rv$ 株の湿菌量 10^{-2} mg (8×10^5 v. w.) を尾静脈内接種し、これを 1 群 6 匹宛の CM 1 mg, INH 0.2 mg, PAS 4 mg, TH 1 mg, SM 1 mg, EB 1 mg の単独治療 6 群, CM 1 mg と INH 0.2 mg, TH 1 mg, EB 1 mg の併用 3 群及び滅菌生食水 0.1 cc 皮下注射の対照群計 10 群に分ち毎日 1 回宛, TH は経口投与, 他の薬剤は全て皮下注射で 3 週間治療を行なつた。治療終了後 1 週間放置した後屠殺し、肺及び脾の臓器 100 mg 中の生菌数を定量培養し効果を判定した。

成績は各治療群は対照群にくらべて臓器内生菌数は少く、用いた薬剤投与量では各単独治療群に有意差を認め得なかつた。併用治療群では CM と INH 併用群のみが各単独群よりも効果が良好であつた。

(120) Capreomycin と Kanamycin との交叉耐性について

三方一沢 五味二郎・吉沢繁雄
青柳昭雄 南波明光・熊谷 敬
栗田 棟 男 小 穴 正 治
慶応義塾大学医学部

Capreomycin が Kanamycin と交叉耐性があるのかをを検討するために、試験管内実験ならびに KM 耐性菌によるマウス実験の結核症に対する Capreomycin の治療実験を行なつた。

Capreomycin の試験管内発育阻止濃度は、 $H_{37}Rv$ 株及び SM, PAS, INH に耐性を示す菌株に対しては、DUBOS-Albumin 液体培地では 2.5 mcg/ml であるが、DUBOS 寒天培地では 20 mcg/ml, 1% 小川培地では 20 mcg/ml 以上である。

KM 耐性ならびに感受性結核菌 7 株に対する Capreomycin の最低発育阻止濃度は、DUBOS 液体培地では、KM 100 mcg/ml 耐性株 2 株は 25 mcg/ml, 2 株は 10 mcg/ml, KM 10 mcg/ml 感受性株 1 株は 1 mcg/ml 以下、2 株は 5 mcg/ml である。

次に KM 耐性菌株によるマウス実験の結核症に対する Capreomycin の治療効果について実験を行なつた。実験に使用した菌株は、SM 10 mcg/ml, PAS 1 mcg/ml, INH 5 mcg/ml, KM 100 mcg/ml 完全耐性の患者分離株、M株および SM 100 mcg/ml, PAS 10 mcg/ml, INH 0.1 mcg/ml, KM 100 mcg/ml 完全耐性の患者分離株、K株の 2 株である。マウスは dd 系マウスを使用し、KM 100 mcg/ml を含む DUBOS-albumin 培地に 2 週間培養せる M株および K株菌液 0.2 cc を尾静脈内に接種し、感染 2 日後より週 6 日、3 週間治療を行なつた。治療は KM 3 mg, Capreomycin 3 mg および 1 mg を 1 日 1 回皮下注射した。M株感染群では、平均生存日数は感染無処置群 22 日, KM 3 mg 群 21.7 日, Capreomycin 1 mg 群 23.8 日, 3 mg 群 26.8 日である。K株感染群では、平均生存日数は、感染無処置群 21.6 日, KM 3 mg 群 22 日, Capreomycin 1 mg 群 29.2 日, 3 mg 群 30.9 日である。

致死ならびに感染後 24 日目に屠殺せるマウスより分離せる菌について KM ならびに Capreomycin に対する耐性検査を実施したところ、M株感染群では KM 治療群に KM 耐性上昇傾向がみられたが、K株感染群ではこの傾向はみられなかつた。

以上の実験から Capreomycin と Kanamycin の間には、Kanamycin 高度耐性の際に、部分交叉耐性がある

ものと考えられる。

(121) 諸種薬物が妊娠母体及び胎児に及ぼす影響に関する研究 第1報

抗結核剤に関する研究

藤森速水 山田文夫・渋川 登

合田昭二・豊田長久・篠崎輝男

渡辺和夫・井谷岩夫

大阪市大産婦人科

吾教室に於ては以前より各種薬剤が妊娠現象に及ぼす影響について検討を行ない、抗結核剤に関してもすでにTB₁, KM, DHSM, INAHなどの母児間移行、胎児、新生児に及ぼす影響などを検索して来た。今回は最近まとまったDHSM母体投与による仔の聴力障害に就いて発表する。実験動物はPreyer反射正常な体重150g前後のWistar系雌性ラットで、DHSM投与量は50, 200, 300, 500 mg/kgとした。投与期は妊娠5~15日に亘るもの、又前半、後半期のみの群をも設定した。聴力検査は分娩後30日目の仔について、Königの笛で4,590~8,410 c/sの3段階を用いた。而して各群の容聴距離、難聴発現頻度を対照群と比較した。その結果投与量の増すほど容聴距離の短縮、難聴発現頻度の上昇を見、また高音域ほどこの傾向の強い事を知った。更に連続投与群について妊娠後半期投与群にこの傾向の強い事をも認めた。之ら障害の予防のため、アリナミンF, ATP, コンドロイチンを併用した群では障害を軽減せしめ得た。尚妊娠動物は非妊娠動物にくらべDHSMの聴力障害毒性に対する感受性の高い事を知った。以上の動物実験の他臨床例につき3~4才児にはオージオメーターで、新生児では脳波で障害を検討し、週2回投与法ならば障害の発現しない事を知った。

次に1314 THを妊娠初期の妊婦に投与した際の肝機能検査成績より漸増投与法のよい事を知った。又妊娠ラットに1314 THを投与し、妊娠個体の体重、新生仔の数、体重などに関し薬用量ではさしたる障害のない事を認めた。

〔質問〕 神崎 仁(慶大耳鼻科)

1) 難聴の判定をどのようにされたか? 2) 人間の場合と同様に高音から障害されるような傾向がみられたか? 3) ATP等を用いた群と用いない群の間に有意の差が認められたか?

〔回答〕 山田文夫(大阪市大産婦人科)

検査方法としてKönigの笛を用いサイクルは高~低音に亘る3段階を使った。

ヒトに於けると同様動物でも高音域でことに障害が強

かった。

予防のための薬剤の作用機序については目下組織学的、組織化学的にも検討中である。

(122) 2次抗結核剤の併用、特に殺菌効果についての検討

瀬戸幸夫 副島林造

熊本大学河盛内科

我々は先に化学療法学会西日本地方会第6回総会に報告したように、PAS 或いは SM との併用でINHの殺菌作用が或る程度増強される事を認めたので、今回は2次抗結核剤のみ併用した場合の殺菌作用を試験管内実験及び薬剤投与患者血清について検討した。

i) 試験管内実験

DUBOS液体培地5日培養のH₃₇Rv株及びそのINH耐性株の菌液0.1 ccをTH 0.2, 1.0, 5.0, 10 mcg/cc, KM 0.2, 1.0, 5.0 mcg/cc, CS 5, 10, 20, 40 mcg/ccの各濃度の2剤含有DUBOS液体培地に接種し、1週間培養後発育阻止を判定し、更にその各々の培地中の生菌数を1%小川培地を用いて測定し、生菌数の減少又は消失によつて殺菌作用の有無を判定した。

その成績はTH・KM併用の場合、H₃₇Rv株ではTH 5.0 mcg/cc, KM 1.0 mcg/cc各単独で発育阻止が認められたが、併用効果は全く認められなかつた。殺菌作用はKM 1.0 mcg/cc単独で 3×10^5 v. u. が認められたのに対し、TH 1.0 mcg/cc併用で 3.6×10^4 v. u., TH 0.5 mcg/cc併用で 2×10^5 v. u. と生菌数の減少がみられた。

TH・CS併用の場合もH₃₇Rv株ではTH 5.0 mcg/cc, CS 20 mcg/ccの各単独で発育阻止が認められたが殆んど併用効果は認められなかつた。殺菌作用はTH 0.2 mcg/ccとCS 5 mcg/cc、或はTH 1.0 mcg/ccとCS 10 mcg/cc併用では共に単独にくらべ90%の生菌数の減少が認められた。

KMとCS併用でも発育阻止作用には全く併用効果を認めなかつたが、KM 1.0 mcg/cc単独よりCS 5 mcg/ccとの併用で80%の生菌数の減少がみられた。INH耐性株でも略同様の成績が認められた。

ii) 薬剤投与後の患者血清の抗菌力について

TH 0.3 g, KM 1 g, CS 0.25 gを2剤宛併用投与し、2時間後の血清を4倍より64倍までDUBOS液体培地で希釈し、それにH₃₇Rv株及びそのINH耐性株を指示菌として、試験管内実験と同様に1%小川培地を用いて生菌数を測定し殺菌作用を判定した。

その成績はTH・CS及びTH・EB併用の場合は4倍でも発育阻止が認められず、生菌数も各単独と同様であ

つた。KM・TH 併用の場合は 16~32 倍の発育阻止を認めたが、KM 単独の場合も 16~32 倍の発育阻止であつた。又生菌数も併用、単独共に同等で併用による効果の有意差は認め得なかつた。これは血中濃度が TH では 24 mcg/cc 以下であり、CS では 10 mcg/cc 程度であつて 4 倍希釈では可成り低濃度となるため前述の試験管内実験により得られた成績との不一致を見たものと考えられ、今後投与量及び投与時期を変えて検討したいと思う。

結 語

TH・KM, TH・CS, KM・CS の併用の場合試験管内に於ける静菌作用では各単独と有意差を認めなかつたにもかかわらず、それを定量培養し検討すると生菌数の減少が認められ殺菌作用に対しては各組合せ共多少増強する傾向が認められた。

以上の事から抗結核化学療法剤併用の効果有無判定に、静菌作用のみならず殺菌作用をも考慮において比較する必要があると考える。

(123) 第 2 次抗結核剤 KM, 1314 TH, CS 準単独療法による排菌の推移と耐性測定法——臨床的耐性の検討

国療化研耐性共同研究班報告

(代表 小川政敏)

臨床上の目的で KM, 1314 TH, CS の耐性測定法及び耐性の限界を実際立の立場から検討するため、国療化研耐性共同研究班 13 施設で本研究を行なつた。

研究対象として SM 10 mcg, INH 1 mcg 耐性患者をえらび、INH 或は Sulfa 剤を併用(準単独)して、上記薬剤を投与、6 カ月間観察し、その間毎日菌を分離培養し、間接法により 4 つの方法(1% 小川培地、KIRCHNER 寒天、半流動寒天希釈法及び直立拡散法)のどれか任意の 3 法を併用して耐性を定量的に測定した。

投薬により排菌量は減少の傾向を示し(一部は陰性化)、1~2 月は最も効果著しいが 3 カ月以降からは菌量が再び増加の傾向を示す症例があらわれる。即ち耐性出現と考えられる。

菌の耐性限界を決定する為め(Ⅰ)未使用時の菌の耐性の分布をみると、KM は 1% 小川培地で 100 mcg, 拡散法 10 mcg, KIRCHNER 寒天、半流動何れも 10 mcg 完全耐性例は殆どみられないが、3 カ月、5 カ月の断面の分布では耐性度の分布は大きく高濃度へ移動する。(Ⅱ)薬剤の効果を示す指標として排菌の推移をみると、菌の減少傾向即ち「臨床的に有効」と考えられるとき及

び増加即ち「臨床的に無効」と考えられるときの、菌の耐度の分布を比較対照した。(Ⅰ)及び(Ⅱ)を参照すると小川培地 100 mcg, 直立拡散 10 mcg, 寒天、半流動 10 mcg 完全耐性であれば臨床耐性といえる。

1314 TH では(Ⅰ)及び(Ⅱ)を対比すると、小川培地 25 mcg, 拡散法 15 mcg 完全で臨床耐性であるが、寒天、半流動では 10 mcg で耐性だが更に 10 mcg 以下でも無効例が相当あり、耐性限界は更に低濃度のようにある。又 5 カ月でも 80% が 10 mcg で発育阻止されている。

CS では小川培地 25, 拡散法 15 mcg 完全であるが、寒天、半流動では耐性限界が判然としない。

結局、1% 小川培地希釈法では KM 100, TH 25, CS 25 mcg 完全耐性は臨床耐性であるが、不完全耐性でも尚臨床的に屢々無効例をみる(Doubtful resistant)。寒天、半流動寒天培地では、KM 10, TH 10 mcg 完全耐性は臨床的に無効だが、耐性限界は更に低濃度にあるようである。TH は更に低濃度の測定がのぞましい。CS の耐性は判然としない。

直立拡散法では完全阻止帯 KM 15 mm, TH 20 mm, CS 20 mm (耐性度でそれぞれ 10, 15, 20 mcg 相当)で臨床耐性であり、更に 20, 30, 30 mm 迄(5, 7, 15 mcg 相当以上)でも屢々無効である(即ち Doubtful resistant)。

上述の様に日常耐性測定には、依然として小川培地を用いる(希釈法及び直立拡散法)方法が最も完定した成績を示し、殊に拡散法は簡便である。寒天及び半流動寒天は今後なお技術的にも熟練、又検討の必要を認める。

(124) 1314 Th の基礎的研究補遺

内藤益一・前川暢夫・津久間俊次

川合 満・中井 準・久世文幸

小 沢 晃

京大結研

私共は、第 9 回総会において、1314 Th の基礎的研究として、培地 pH, 接種菌量、培地差による MIC の検討、及びマウスの延命効果による INH との効果の比較等について報告したが、その後に行なつた実験の結論をとりまとめ報告する。

(1) キルヒナー培地において、培地中の血清濃度を漸次増加せしめ、10%, 30%, 50%, 70%, 90% 各血清加キルヒナー培地を作成したときの 1314 Th の MIC は培地中の血清濃度が増加するとともに漸次低下し、90% 血清加キルヒナー培地での MIC は 10% のそれにくらべると 4 倍の値を示した。

(2) 次に“殺菌効果”を 10% 牛血清加キルヒナー培地で検討したが、作用期間が 7 日、14 日、21 日、28 日と延長するに従って殺菌効果は漸次増強し、28 日間接触の殺菌最低濃度は 3.13 mcg/ml で MIC に近い値を示した。

(3) 又、培地置換培養法によつて 10% 牛血清加キルヒナー培地中における 1314 Th の効果の不活性化を検討したが、4 週の検査期間において、1314 Th は培地中の不活性化が少ない薬剤と考えられる。

(4) 患者よりの分離株の 1314 Th 感受性について 10% 牛血清加キルヒナー培地を用い、Silicone-coated Slide Culture Method で検討した。まず、1314 Th 未使用患者より分離した 97 株では、その 84 株、即ち 86.6% が 1 mcg/ml に感受性を示し、2 mcg/ml で阻止せぬ株は 7 株、7.2% であった。尚この際、INH 耐性を、同じ 97 株について検査したが、INH 耐性と 1314 Th に対する感受性との間に、特に関係を認めなかつた。しかるに 1314 Th 投与患者より分離した株についてみると、1~3 カ月投与群では 2 mcg/ml で阻止せぬものが 11.8%，4~6 カ月投与群では 40% を示し、喀痰中の菌が陰性化しない症例では、比較的耐性の上昇が早いように思われた。尚これらの症例は主として 1314 Th 単独例である。

(5) 次に 1314 Th と TB1 を除く他剤との交叉耐性をキルヒナー培地で検討した。即ち、他剤耐性菌に対する 1314 Th の制菌力も、1314 Th 耐性菌に対する他剤の制菌力も、感性菌とはほぼ同様で、これら抗結核剤と交叉耐性をみとめなかつた。

TB1 との交叉耐性は卵培地を用いて検討した。尚、実験に用いた耐性菌は試験管内で耐性上昇せしめたものである。

TB1 の MIC は、感性株は 0.18 mcg/ml、1314 Th 耐性株に 1.56 mcg/ml を示し、1314 Th の方は、感性株にも、TB1 耐性株にも 31.3 mcg/ml を示した。このことは TB1 耐性株は 1314 Th 感性であるが、1314 Th 耐性株は、或る程度 TB1 耐性であるという一方的且つ部分的な交叉耐性を示しているものと思われる。

(6) 次にマウスの生存日数を指標として、1314 Th と他の抗結核剤との併用療法による効果を検討したが、1314 Th-PZA、1314 Th-VM の 2 者併用療法がややよい成績を示した。

(125) 2, 2'-(Ethylenediimino)-di-1-butanol (Ethambutol) の抗結核菌作用について

内 藤 益 一・津久間俊次

岩 井 嘉 一・柴 田 朝 緒

京都大学結核研究所内科学第一

2, 2'-(Ethylenediimino)-di-1-butanol (Ethambutol) につき、その後の検討成績を報告する。用語を簡単にする為、Ethambutol (EB) DL 体及び D 体を DL-EB 及び D-EB と名附ける。既に昨年の結核病学会で報告したように、D-EB は DL-EB の 2 倍の制菌力があり、共に培地 pH がアルカリ性になるに従い、制菌力が強くなる傾向があり、接種菌量、培地血清濃度によつて制菌力は、殆んど影響されなかつたが、10% 牛血清加キルヒナー培地、SSC、Tween-albumin 培地、キルヒナー寒天培地及び 1% 小川培地における制菌力は、Tween-albumin 培地でやや強く出る傾向がある。この他、培地内での薬剤不活性化が殆んどなく、EB 自然耐性菌の頻度も極めて少ない事が分つてゐるが、今回は、まず他剤との交叉耐性の検討成績から報告する。即ち、H₃₇Rv 株及びその SM, PAS, INH, KM, VM 及び TH 耐性株に対する EB の制菌力をキルヒナー培地を用いて検討したが、制菌力は感受性株と殆んど差が認められなかつた。一方、逆に DL-EB 25 mcg 耐性株に対する各種抗結核剤の制菌力を同様の方法で検討したが、SM, KM, TC が 2 回共、INH が 2 回中 1 回、感受性株より、やや強く出た。即ち、EB 耐性株は、感受性株より SM, KM, TC に感受性が強いようであるが、いずれも試験管 1 管程度の差で、実験誤差を考慮して、今後、くり返し検討の必要があると思われる。DL-EB と他の抗結核剤との試験管内併用につき検討した。まづ臨床投与量比による併用実験では、TC とはやや著明に、SM, KM, VM, TH とは僅かに協力作用が認められた。交叉法ともいふべき各種濃度組合せによる併用実験では、シリコン・スライド法を用いて検討した。即ち、約 10⁴ v. u. 吸着させた s. s. に薬剤を含むキルヒナー培地を 37°C 4 週間作用させて、併用制菌効果を判定した後、これらのスライドを生理的食塩水で十分薬液を洗滌し、薬剤を含みぬ培地へ移して更に 4 週間培養後、併用殺菌効果を判定した。制菌力よりみた各種濃度組合せによる併用成績は、PAS, TH, SI, TB₁, TC との併用でやや著明に、SOM を除く他抗結核剤とも弱いながらも、協力作用が認められた。殺菌力よりみた併用成績は、PAS, TC, SM とはやや著明に、INH, KM, TH, SI, TB₁ とともに弱いなが

ら、協力作用が認められた。以上の各併用実験を通じて、特に著明な協力作用を示す組合せはなく、又、拮抗作用は全く認められなかつた。次に DL-EB の殺菌最低濃度を作用期間の面から検討したが、作用期間 2 週間では、 10^3 mcg/cc であったが、3~4 週では、15.6~7.8 mcg/cc となり、殺菌力は、INH の 100 分の 1 程度であった。DL-EB 併用による抗結核耐性阻止を DL-EB 0.1 mcg/cc 含有 Tween-albumin 培地で増量継代法により検討したが、本実験の条件では、H₃₇Rv 株の SM, γ NH, KM, CS, TH に対する耐性上昇に全く影響を認めなかつた。

(126) 初回治療における TB₁, Isoxyl の評価——第 6 次国療化研の成績

国立療養所化学療法共同研究班

(班長 砂原茂一)

628 例の初回治療例を無作為に次の 3 方式に振当て 6 カ月間観察したが、治療前菌陰性例、未治療耐性例を除外すると各方式 100 例あまりとなつた。

① SM 1 日 1 g 週 2 日+INH 1 日 0.2~0.4 g 週 2 日+PAS 1 日 10 g 毎日 130 例

② SM 1 日 1 g 週 2 日+INH 1 日 0.2~0.4 g 週 2 日+TB₁ 1 日 0.1 g 毎日 116 例

③ SM 1 日 1 g 週 2 日+INH 1 日 0.2~0.4 g 週 2 日+DT₁₅ (邦製 Isoxyl) 1 日 4 g 毎日 133 例

まず標準方式である普通の 3 者併用①につき第 3 次国療化研中の同方式と比較したが培養陰性化率の曲線はほとんど完全に一致し、十分信頼性のある臨床実験であることがたしかめられた。②TB₁ 方式は立ち上りが早いのが 6 カ月目には結局①すなわち PAS 方式においぬかれ、③すなわち DT₁₅ 方式は有意差をもつて①におとつた。非硬化空洞例だけについて集計しても、NTA 高度進展例だけについて集計してもほぼ同傾向をみとめた。SM 及び INH 耐性出現抑制効果についても DT₁₅ は明らかに PAS に劣つた。X線所見に対する効果は①、②、③方式間にみとむべき差がなかつた。学研総合判定基準による判定では③は①及び②に有意差をもつて劣つた。6 カ月間の脱落は①、②方式では 10% 以内であるが、②は 20% をこえ、TB₁ は副作用の点で用いつづけにくい薬剤であることが分る。

Isoxyl に関する欧米の報告はいずれもわれわれのよりも優れた成績となつているが、厳密な臨床実験計画にもとづいたものではない。しかし彼我の成績に差が実際にあるとしたら 2 つの可能性が考えられる。われわれの 1 日 4 g というのは少量にすぎたのではないかというこ

と (外国では 6 g) と日本人は Isoxyl のききにくい何らかの条件があるのではないかということである。MITCHELL は Isoxyl を錠剤の形であたえた場合は血中有効濃度をとらえがたいがとうもろこし油をとかしてあたえたとすでに 6 時間目に証明したという。日本人は脂質をとることが少ないため Isoxyl がききにくいのではないかという人があるが、想像論の域を今のところでない。

〔追加〕 五味 二郎 (慶大)

1. Isoxyl については外国においてその臨床効果がみとめられているが、わが国の研究では効果は顕著でない。これが食事の脂肪の含有量の差によるのではないかと考えられている。

2. 或る化学療法剤或は化学療法術の術式の効果判定には、砂原氏の報告のような Random allocation と Background factors の検討が必要である。

抗 癌 剤

(127) 抗癌剤の枯草菌芽胞の発芽とその 後の増殖に及ぼす影響 (第 1 報)

(誌 上 発 表)

柴 田 清 人 原 則 之

名古屋市立大学医学部第 1 外科学教室

蜂 須 賀 養 悦

同細菌学教室

微生物を用いての抗癌剤のスクリーニングは種々試みられている。我々は枯草菌の芽胞を用い、発芽、発芽芽胞から栄養型、栄養型の分裂増殖という一連の増殖段階に、既存の抗癌剤がいかなる作用を及ぼすかを調べた。

その目的は抗癌剤の大まかなスクリーニングにこの方法が使用出来るか否かを知ることにある。この方法の特徴は、単なる細菌の分裂増殖に及ぼす作用を調べるというのではなく、発芽から栄養型の増殖までにみられる広い範囲の代謝系に及ぼす作用を調べるので、抗癌剤の作用が鋭敏に表われる点にある。

実験材料は *B. subtilis* (PCI 219) の芽胞を用い、芽胞の発芽、増殖のためには完全合成培地を用いた。抗癌剤は既存の 10 種を用いた。

芽胞の発芽に伴い培養基の光学密度は低下し、栄養型が分裂増殖するに従い光学密度が上昇するという事実を利用し、抗癌剤の作用を調べた。光学密度は光電比色計を用いて毎時間測定した。

対照では培養後急激に培地の光学密度が低下し、1 時間で最低に達し、その後再び徐々に上昇し始めた。Ni-