

第 13 回 日本化学療法学会 総会 一般講演 II

昭和 40 年 6 月 3~4 日 東京都国立教育会館に於いて

会長 真 柄 正 直

第 1 日 (続)

第 6 群) 結 核

(41) エチオナミドのメタンスルホン酸塩について

内 藤 益 一・前川暢夫・吉田敏郎
津久間俊次・川合 満・中井 準
久 世 文 幸・小沢 晃

京都大学結核研究所 内科 1

エチオナミドのメタンスルホン酸塩 (以後、Th-S と略称する) について若干の検討を加えたのでその成績を報告する。

(1) dd 系マウスを用いて Th-S の LD₅₀ を検査したが経口投与 1,240 mg/kg, 皮下注射 1,000 mg/kg, 静脈注射 500 mg/kg で対照薬剤の Th は経口投与で 850 mg/kg であった。(2) Th-S の制菌力は 1.25 r/ml で一見すると Th より弱い値を示すかの如くに見えるが、Th-S の分子量は Th の 1.6 倍であるから分子量を考慮に入れると Th と大体等しい値を示すものと考えられる。(3) シリコンスライドを用いた培地置換培養法で培地を置換した時の Th-S の制菌力は 0.313 r/ml, 置換せぬ時の Th-S の制菌力は 0.625 r/ml であり、Th-S の培地内での制菌力は比較的安定したものと考えられる。(4) 結核感染マウスを用いた Th-S の延命効果より見て Th-S 16 r/g 静注の効果は分子量比で等しくつた Th (末) 10 r/g 経口投与より良好な治療効果を認めた。薬剤投与経路の相違による Th-S の効果を見ると Th-S は皮注が一番よく静注、経口投与の順に治療効果を認めた。尚 Th-S 10 r/g 経口投与は Th (末) 10 r/g 経口投与と延命効果において大きな差を認めなかった。また Th-S 8 r/g 毎日静注に VM, PZA, SI, CS, KM, SOM をそれぞれ臨床投与量の半量ずつ併用した 2 者併用療法を行ない KM-Th-S, CS-Th-S に軽度の平均生存日数の延長を認めた。(5) 人体を用いて Th-S の血中静菌力持続時間を検討した。Th-S 400 mg 1 回経口投与を試み、対照薬剤として Th (末) 250 mg 1 回経口投与を採用した。両薬剤共に極めて軽度の阻止を認めたが両者の間に大きな差を認めなかった。(6) Th 内服不能患者に Th-S 300 mg~600 mg を生理的食塩水約

300 ml に溶解させ 2 時間位かけて点滴静注したが副作用 (食欲不振, 悪心, 全身倦怠感等) が多く, 1 カ月以内で 34.9%, 2 カ月以内で 39.5%, 3 カ月以内で 55.8%, 4 カ月以内で 65.1% が中止せざるを得なかった。このため一度に血中濃度を上げない方がよいのではないかと考え Th-S の分服投与を試みた。Th 50 mg 1 日 10 回または 25 mg 1 日 12 回内服投与を試みて見たが, 112 例中 33 例 (29.5%) が副作用のため中止した。そこで Th 内服不能患者に Th-S 80 mg または 50 mg 1 日 10 回内服投与を試みて見た。4 カ月の投与で 20 例中 13 例 (65.0%) は内服可能であった。Th-S はある程度有望な薬剤と考えられる。

〔質問〕 五味 二郎 (慶 大)

エチオナミドのメタンスルホン酸塩のマウスに対する急性毒性は、その分子量を考慮に入れると、エチオナミドと大体同じと考えてもよいであろうか。

〔回答〕 川合 満 (京大結研)

エチオナミドのメタンスルホン酸塩の急性毒性は経口投与で分子量を考慮に入れると Th と大差ないものと考えられる。

(42) Capreomycin に関する実験的研究 (第 2 報)

立 花 暉 夫

大阪府立病院内科

目的: Capreomycin (CM) を中心とする 2 次抗結核剤の併用療法において如何なる組合せが適当であるかを *in vitro* で検討した。今回は CM, EMB, CS, TH についての実験成績を報告する。

方法: 1) CM に CS, TH, EMB のうち 1 剤ないし 2 剤を併用せる 10% 牛血清アルブミン加 DUBOS 液体培地を調製, H₃₇Rv 株 0.1 mg を接種し, 37°C, 3 週培養後判定して *in vitro* 併用効果の有無を検討した (薬剤濃度として, CM, EMB, TH は 0.25, 0.5, 1.0 r/ml を, CS は 2.5, 5, 10 r/ml を用いた)。

2) DUBOS 液体培地を用い, H₃₇Rv 株を接種して, 増量継代法により, CM, TH, EMB, CS の耐性を獲得せしめ, その際それぞれ sublethal な濃度の他剤を 1 ないし 2 剤併用して耐性獲得遅延効果の有無を検討した (併

用薬剤濃度として、EMB は 0.25 γ /ml, CM は 5 γ /ml, TH は 0.5 γ /ml, CM は 0.25 γ /ml を用いた。また、増量継代に当つては、薬剤非含有培地と同程度の発育を示す薬剤濃度より次代に継代した。また CM, TH については恒量継代法により同じ組合せ、同じ薬剤濃度を用いて検討した。

成績：1) *In vitro* 併用効果は、CM+CS, CM+TH, CM+EMB, CM+CS+TH, CM+CS+EMB, CM+TH+EMB のどの組合せにおいても著明ではなかつた。2) ④ CM 耐性獲得遅延効果は、CS, CS+EMB, CS+TH 併用にて著明に認められ、CM 単独では 8 代継代後 100 γ /ml 耐性となつたのに、それぞれ 3.12, 6.25, 1.56 γ /ml にとどまつた。TH, EMB, TH+EMB 併用では著明ではなかつた。この傾向は恒量継代法でも同様であつた。⑤ TH 耐性獲得遅延効果は、CS, CM+CS, CM+EMB 併用にて著明に認められ、TH 単独にては 6 代継代後 100 γ /ml 耐性となつたのに、何れも 6.25 γ /ml にとどまつた。CM, EMB 単独併用にては著明ではなく、それぞれ 25 γ /ml, 12.5 γ /ml となつたが後者ではある程度の効果を示している。この傾向は恒量継代法でも同様であつた。⑥ EMB, または CS 耐性獲得はそれぞれ単独にてもゆるやかであり、8 代継代後それぞれ 3.12, 50 γ /ml 耐性を示し、CM, TH, CM+TH 併用による耐性獲得遅延効果は殆んど認めず、その他の組合せ（前者では CS, CM+CS 併用、後者では EMB, CM+EMB 併用）についても、明らかではなかつた。

断案：以上の *in vitro* の実験成績によると、CM を中心とする 2 次抗結核剤の併用療法のうち、耐性獲得遅延効果より見て、CM に CS を含む組合せ (CM+CS, CM+CS+TH, CM+CS+EMB) が優れていると考えられる。

(43) 肺結核の治療効果に影響する諸因子の分析

三井美澄

国立療養所東京病院

肺結核の対照実験を実施するに当り、用いられる経過判定基準が充分その目的を達成するためには信頼するに足る再現性がなければならぬ。国療化研のデータを利用して、効果判定基準の再現性の検討とそれに影響する各種の条件を検討してみた（初回治療の場合）。

(1) 効果判定基準の再現性については、培養陰性化率はつねに高い再現性がみられる。一方 X 線所見、ことに空洞の改善率は再現性がよくない。そこで、多数の症例のなかから、N·T·A 分類、学研基本型、空洞の数お

よび各種の型、大きさ、年齢など出来る限り近似の症例を Pair にとり、3 者併用群で 57 組、2 者併用群で 5 組をえらんだ。各 Pair を分けて 3 者併用群を 3A, B 群に、2 者併用群を 2A, 2B 群に分けた。これ等相似の 2 群について再現性を検討したところ、ここまで症例構成を一致させると 50 例ほどの比較でも、培養陰性化率は勿論、X 線所見の再現性もかなりよくなることが判つた。普通に at random に対象をとる方法では 1 割 200 例またはそれ以上とらないと X 線所見の再現性がよくなるようである。

(2) 次に、初回治療の症例について治療効果に与える諸条件の影響度の大小を χ^2 検定を応用して分析した。先ず、overall χ^2 の値を算出し、次に各因子を自然の順序に並べて、傾向による χ^2 の値 (χ^2 due to linear regression) を算出する。この χ^2 の値が大きい因子ほど、化学療法の効果への影響度が大きいといえる。N·T·A 分類、学研基本型分類、空洞の有無、空洞単複の別、空洞壁硬化非硬化の別、排菌量、発病発見からの期間、年齢の 8 因子について傾向による χ^2 の値を算出し、比較検討してみた。先ず、培養陰性化率に及ぼす影響をみると、N·T·A 分類、空洞の有無、排菌量、年齢、空洞単複の別などが有意差を示し、培養所見に影響力が大きいことを示している。学研基本型分類、発病発見からの期間などは有意差を示さなかつた。基本型改善率に及ぼす影響は、学研基本型分類、年齢、発病発見からの期間、空洞単複の別、空洞壁の硬化非硬化の別などが有意差を示した。そして、空洞の有無や排菌量は有意ではなかつた。また、空洞の改善率に対する影響度は、排菌量がいづつも有意差を示さなかつた以外、はつきりした一定の傾向がみられなかつた。以上を総括すると、培養所見と X 線所見とは、いろいろの因子の影響しかたがかなりちがうことが判つた。

X 線所見で化学療法の効果の優劣を論ずるには、症例構成を相当細かな点まで一致させることが望ましく、出来れば、Paired matching といつた方法が最良と考える。しかも、Pair を組む際に、ここで検討して有意差を示した因子については、とくに一致度を高くする必要がある。その他の因子については多少の不一致は許されるであろう。

〔質問〕 五味二郎 (慶大)

初回治療患者であれば、SM, PAS, INH の 3 者併用療法によつて、6 カ月治療で菌陰性化率が 90% 以上であることは、多くの研究者の報告が一致しておるが、言葉をかえれば再現性が高いといえると思う。これには菌所見は陰性化するか、しないかの 2 つの要因しかなく、またこの現象の現れるスピードが早いということも考慮

しなければならぬと思う。これに反してX線所見の改善率には種々の段階があり、またその現れるスピードが遅いということから、学研判定基準も複雑な形をとらざるを得なかつたのである。X線所見の改善を著明改善のみとすれば、もつと簡単になるが、化学療法の治療効果判定の目的には沿えないのではないかと思う。

〔回答〕 三井美澄（国療東京病院）

菌所見とX線所見の改善速度がちがう、初回治療の場合菌所見は6カ月に横バイになるが、X線所見、ことに空洞の改善度は12カ月でもなお上昇を示す。それで、12カ月をこえて更に長く経過をみた場合どうなるか、という点については同一治療法が12カ月上つづく症例を取扱う機会がなかつたので長期観察のデータを持っていない。しかしX線所見の改善の速度は12カ月をこえるとかなり落ちてくるので12カ月目の時点で検討した結果と大差ないものと考ええる。

(44) 二次抗結核剤の喀痰中濃度に関する研究

副島林造・野津手晴男・窪田陽
熊本大学河盛内科

目的：われわれは各種抗結核剤の病巣内滲透を推定するために喀痰中濃度を測定して来たが、今回は2次抗結核剤 Ethambutol (EMB) および 1314 TH の喀痰中濃度を測定し、併せて血中濃度との関係を比較検討した。

I. Ethambutol の喀痰中濃度について

方法：1.5% KIRCHNER 寒天培地を pH 7.6 に調製し規格シャーレに 5cc 宛分注して、H₃₇ 株を指示菌とする薄層平板カップ法を用いた。喀痰採取は前日より抗結核剤を中止し当日早朝空腹時に EMB 25 mg/kg を経口投与し、1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15 時間毎に蓄痰を分割採取。喀痰処理は 5% パパイン液を 1/10 量添加し、42°C 30 分間消化し 15 分間加熱処理後さらに 15 分遠心して上清を被検物とした。血液採取は 1, 4, 8 時間目に行ない、血中 EMB 濃度も薄層平板カップ法により測定した。

成績：EMB 25 mg/kg 投与後の喀痰中 EMB 濃度の時間推移をみると 0~1 時間の喀痰では 0~31 r/ml まで高範囲であるが、1 時間以後では大多数が 1 r/ml~5 r/ml の範囲内にあり、13~15 時間蓄痰のものでも、3.2 r/ml 2.2 r/ml を示した。0~1 時間蓄痰の高濃度を示す例は Tablet 投与による口腔内の EMB 混入と考え、Capsel を使用したが、その症例では全例 1.3 r/ml 以下であつた。また EMB 投与直後と 1 時間後の唾液中 EMB 濃度は測定し得ない最低濃度であつた。喀痰中濃度と血

中濃度との関係を 7 例についてみると、4 時間値が最高値を示し、8 時間では 1.5 r/ml 以下と低値になるのに反し、喀痰中濃度は時間的な高低の変化がみられなかつた。喀痰中濃度と喀痰量との関係についても 1~5 時間の喀痰で 31 例中 25 例が 1~3 r/ml の範囲内にあり、喀痰量の変化に伴う濃度の変化はなく、5~7 時間の喀痰でも同様な成績であつた。また EMB 投与 4 時間目の血中濃度と投与 1 時間以後の喀痰の最高値を 35 例について比較すると、喀痰中濃度が高値を示すもの 20 例、平均値は血中濃度 3.8 r/ml。喀痰中濃度 3.7 r/ml で 2.5 r/ml 以上のもの 27 例うち 7 例は 5 r/ml 以上であつた。被検対象にした肺結核 35 例、慢性気管支炎 7 例の病巣の性状および喀痰の性状と喀痰中濃度との相関性は認め難い成績であつた。

II. 1314 TH の喀痰中濃度について

方法：2.6% KIRCHNER 寒天培地を pH 6.8 に調製し、H₃₇Rv を指示菌とする小川式直立拡散法を用いた。喀痰採取は前日より抗結核剤を中止し、当日朝食後 1314 TH 0.5 g を経口投与し、4, 8, 12 時間毎に蓄痰を分割採取した。喀痰処理は EMB 喀痰中濃度測定の場合と同様に行い、血液採取は投与後 4 時間目に行ない血中 1314 TH 濃度も同じく直立拡散法により測定した。

成績：1314 TH の喀痰中濃度は 26 例中、殆んどの症例に阻止帯の出現はなく、6 例において 1.5 r/ml~3.0 r/ml を示したに過ぎない。血中濃度 4 時間値は最高 10.5 r/ml で、26 例中 22 例において測定可能であり、喀痰中濃度と血中濃度との相関性は認め難かつた。

結語：I. EMB の喀痰中濃度は 5% パパイン液処理によりその濃度を測定でき、長期間持続する。II. 1314 TH は喀痰への移行が極めて少ないことが考えられる。

〔追加〕 金沢裕（新潟鉄道病院）

H₃₇ 株は Trypticase soy 寒天などにも迅速に発育するので、KIRCHNER 寒天の代りに Trypticase soy などの血清、アルブミン非添加培地を用いて操作を簡易化することができる。また喀痰などの無菌的でない検体には、Penicillin、または Malachitegreen を検体ならびに培地に添加して雑菌の混入をふせいで容易に施行しうる。私どもも Ethambutol は肺病巣に比較的高い濃度を呈することをさきに報告した。

(45) 尿路結核の化学療法に関する 2, 3 の問題

重松俊・栗林忠央
久留米大学泌尿器科

抗結核剤の出現以来、腎結核治療法も従来の腎別除術

から化学療法へと変りつつあり、多数検討報告されているがまだすべてが解決されたわけではない。私達は最近右腎結核で下極腎杯に崩壊を認め、尿管、膀胱に全く結核病変を認めなかった症例で、家庭の都合により強力な化学療法施行中、急速に尿管狭窄を来した症例に相遇した。よつて本症例について臨床的ならびに文献的考察を加え報告すると共に、1) 腎結核の場合尿管病変がすでに起つているか否かを早期に発見するには如何なる検索をすればその発見は可能となるか。2) 臨床的検査で尿管病変がある場合、抗結核剤のうちカナマイ、ストマイに尿管狭窄を促進する作用があるとすれば、如何なる併用療法が最適か。3) 副腎皮質ホルモンを狭窄予防として使用する時、感染に対する無抵抗化とすることを考慮すると、その使用法はどのように行なつたらよいか。

以上の3点について教示を仰いだ。

〔追加〕 五味二郎(慶大)

同じように空洞をつくつても、肺結核症と腎臓結核とは同一には論じられない病気だろうと思う。腎、尿路結核の場合、化学療法剤のうち、KM, SMなどはそのまま尿中に排泄されるが、INH, PASなどは大部分不活性化された形で尿中に排泄される。肺結核症の空洞は、SM, PASの2者併用では誘導気管支が閉鎖して、結核腫をつくることが多いが、SM, PAS, INHの3者併用療法では結核腫をつくることは比較的少いのである。尿路結核の場合INH, PASを静注する方法は如何かと思う。副腎皮質ホルモンに感染症を増悪させる作用のあることは事実であるが、充分、有効な化学療法剤で保護することが出来れば、その心配はまずないものと思う。

(46) 実験的結核モルモットに対するワクナール(渡辺氏結核抗原)と化学療法薬との併用効果

小川辰次・平木美奈子・牧野 慧
北里研究所付属病院

実験目的：ワクナール(以下、VNと略す)は当研究所の故渡辺義政の創成した結核死菌ワクチンの1種であるが、従来までの3回のワクナール単独の投与実験では、その何れの場合においても効果を認めた。それで今回は、結核化学療法薬との併用ではどうかと思い、まずストレプトマイシン(以下、SMと略す)との併用を試みたのでご批判を仰ぎたい。

実験方法：人型結核菌、H₂株の10⁻⁸mgを皮下に接種して3週経過後に、100倍のツベルクリンでツ反応を行ない、その中の5匹を屠殺剖検して感染の程度を見、残りの動物を10匹宛、VN単独群、SM単独群、VN、

SM併用群、対照群の4群にわけ、VN群は左右の腋窩に交互に、VNの原液(1mg/ml)の80倍希釈液の0.1mlより初め、漸次増量するやり方で毎日注射し、SM群はSMを2.5mg宛週2回皮下に注射し、併用群はVNとSMを前述の量で併用した。これらの動物は、毎週体重を測定し、感染局所、表在性のリンパ腺を外から触れてみた。治療4週後に、ツ反応を行ない、屠殺剖検し、肉眼的に病更をみると共に、臓器よりの結核菌の定量培養を行ない、その効果を検討した。

成績：体重は、何れの群においても次第に増加し、各群間の差を認めなかつた。接種局所、局所リンパ腺の腫脹の程度もほとんど差を認めなかつた。肉眼的所見をヒストグラムにしてみると、対照に比しVN群は多少軽く、SM群はこれよりさらに軽く、VN, SMの併用群は、前2者に比してさらに軽かつた。脾の平均重量も、対照群に比して何れも軽く、VN群、SM群、VN, SM併用群の順序で次第に軽くなつていた。次に、脾、肝、肺の1mg中の結核菌の集落数をみると、脾、肝、肺ともに治療群のVN群、SM群、VN, SM併用群は対照群に比して少なく、特にVNとSM併用群では、最も少なかつた。また、脾、肝、肺の3つの臓器を比較すると、肺において、その差が最もはつきりしていた。

なお、屠殺直前のツ反応は、SM単独群では、対照と大差がなかつたが、VN単独群、VNとSMとの併用群では、対照に比して弱かつた。しかし完全に脱感作された動物は1匹もなかつた。

総括：以上の成績からVNとSMとの併用は、これらの単独の投与に比してすぐれていることが明にされた。

〔追加〕 桑原忠実(北研)

結核死菌免疫元の一つ「ワクナール」は北研故渡辺義政博士製造以来、約30有余年広く之を結核治療に可及的早期に使用し「ツ」自然陽転者には発病防止に「ツ」陰性者には予防に現在尚使用中である。尚又昭和23—4年頃よりは経過中腸、喉頭、脳、其他高熱及び頻発する咯血並に肋膜炎肺炎等の併発症にて菌感染著明の者には「スト」に対する菌耐性及び種々なる悪性の副作用に注意しつつ「スト」少量を併用後尚一層好成绩を認めた。

尚また結核発病者軽重に因ては数十回以上数百回内外「ワクナール」を使用するも何等悪性の副作用なきは勿論、現在尚一人の犠牲および不具者なく初期中等症者の如きは之を可及的早期治療者の多数は好成绩を認め、同時に発病防止及予防等もまた効果多数を認めつつ居る。

〔追加〕 金沢 裕(新潟鉄道病院)

私はSM, INHの出現以前に結核症に対する療法としてSulfa剤と結核菌ワクチン(A. O)の併用を行ない、

数例中1例ではあつたが、2ヵ月後に喀痰中結核菌の消失(G6号→0)、X線像の著明な好転を示した当時としては異例な症例を経験した(鉄道医協会雑誌昭和18年2月)。その後サルファ剤が結核にも有効なことが明らかにされ、また御報告の成績を拝見して極めて得るところがあつた。

〔質問〕 五味二郎(慶大内科)

ワクナールの効果が免疫によるものか、または刺戟療法としての作用によるものか、どう考えるべきであるか。

〔回答〕 小川辰次(北研付属病院)

非常にむづかしい問題で、私はそれに御答えできるだけの成績はもっていないので、はつきりしたことは申しあげかねるが、前回の実験では治療群ではツベルクリン反応が弱かつたので、脱感作のものがあるのかも知れないと思つている。脱感作のものが免疫に通ずるかどうかは種々議論のある所であるが、尚創製者の渡辺義政博士は免疫と考へておられた様である。

(47) 海猿前眼部結核化学療法における 連続法と間歇法との効果の比較

内藤益一・前川暢夫・吉田敏郎
津久間俊次・川合満・中井準
久世文幸・小沢晃

京都大学結核研究所内科1

SMおよびINHは、最近では間歇投与と共に毎日投与法がしばしば用いられるようになったが、この毎日法と間歇法との効果を比較実験するにあつては、1回の投与量が等しい場合の他に治療期間中の総投与量を等しくした場合についても検討されねばならない。

そこで私共はこの点を考慮して、SMおよびINHの毎日法(週6日)ならびに間歇法(週2日)の治療効果を海猿前眼部結核症を対象として比較実験したのでその成績を報告する。

体重500g前後のRömer反応陰性、成熟せる白色赤眼海猿の大腿外側皮内にH₃₇Rv株0.1mgを接種し、4週後にRömer反応陽転を確かめた後H₃₇Rv株0.002mgを海猿右前眼房内に接種し、おおよそ1週後各群前眼部病変指数が3~4度となつた時に治療を開始した。

SMについての実験群は、第1群がSM 20mg/kg週2日、PAS 300mg/kg毎日、第2群はSM 20mg/kg毎日、PAS 300mg/kg毎日、第3群はSM 60mg/kg週2日、PAS 300mg/kg毎日投与であり、第4群は非治療対照群とした。

INHについての実験群は、第1群がINH 10mg/kg週2日、PAS 300mg/kg毎日、第2群はINH 10mg/kg

毎日、PAS 300mg/kg毎日、第3群はINH 30mg/kg週2日、PAS 300mg/kg毎日投与で第4群は対照群とした。

SMは筋注、INHおよびPASは経口投与で、観察期間は7~8週で、毎週1回前眼部病変像を観察し、実験の治療終了後1週間の休薬をおき、各群共屠殺し剖検および臓器の培養を行なつた。

SM、PAS併用実験では、対照群の前眼部病変指数は経過と共に悪化を示し6度に達したが、治療群は何れも著明な病変の進行抑制を示し、1週間のSM投与量を等しくした場合、SM 20mg/kg毎日投与群はSM 60mg/kg週2日投与群よりややすぐれた治療効果がみられた。

INH、PAS併用実験では、1週間のINH投与量を等しくした場合、INH 10mg/kg毎日投与群はINH 30mg/kg週2日投与群に比較して著明な治療効果を示した。

なお、臓器の剖検培養では治療群の間には特に差を認めなかつた。

以上の実験により、SMおよびINHの治療効果は1回の投与量の等しい場合はもちろん、間歇法の1回の投与量を毎日法の投与量の6/2倍に増加した場合でも、毎日投与の方がすぐれた治療効果を示し、さらにこの傾向はINHに著しい事を認めた。

〔質問〕 五味二郎(慶大内科)

動物実験の成績を真ちに人間にあてはめる事ができないのは当然であるが、INHの問題投与が耐性が出来にくいという事について、どの様に考へておられるか。

〔回答〕 小沢晃(京大結核研内科)

私共は連続投与と間歇投与とをINH耐性について比較した臨床研究はしていない。しかし、当研究室池田の試験管内実験では、両者の間に殆ど差がなく、一方連続法は、制菌力、殺菌力の点で間歇法より著しく強力であり、また臨床的にもINHを含む多剤連続併用方式で速やかに菌が陰性化しておるので、たとえ連続法の方が耐性が早いとしても、併用投与等投与方式を工夫すれば、連続法が不利とはならないものとする。

第7群) 感受性、耐性(その1)

(48) 大腸菌の薬剤耐性の経時的変動、 多剤耐性赤痢菌との関係について

福永和雄・松田正久・川口光
西村弥彦・加藤直幸・鈴木充
佐藤重明

千葉大学三輪内科

最近、耐性菌赤痢が急増し、特に多剤耐性菌赤痢が注

目され、多剤耐性赤痢菌と多剤耐性大腸菌との関係も論議されている。

昭和39年7月下旬から8月上旬にわたり多剤耐性赤痢菌 (*Shigella sonnei*) による某施設の集団発生の例に接し、赤痢菌および大腸菌の薬剤耐性の推移について、その後、10カ月にわたり、経時的に観察し、考察を加えた。発生した患者数134名、うち発病者42名、健康保菌者92名。発生のピークと思われる7月27日に分離した赤痢菌および大腸菌53株、その後経過観察のために8月14日、11月19日、12月24日および3月16日に大腸菌を分離し、赤痢菌および大腸菌の薬剤耐性を検査した。検査に供した薬剤は CP, S, M, TC, KM, AB-PC, CL, EM, Panfran-S, SA の9種である。

ただし、赤痢菌および大腸菌の分離は MACCONKEY 培地および薬剤加同培地を併用し、TSI 寒天培地に釣菌し、夫々同定した。治療に用いた薬剤はカナサイクリンおよびパンフランSである。

成績ならびに考按：

- 1) 分離した赤痢菌は CP, SM, TC 各 100 mcg/ml 以上, SA 500 mg/dl 以上の4剤耐性菌であった。
- 2) 経時的に分離した大腸菌の CP, SM, TC について 50 τ /ml 以上の耐性の出現率は 7 月, CP 7.6%, SM 15.1%, TC 1.9%。8 月夫々 20.7%, 20.7%, 11.3%。11 月 11.1%, 24.5%, 17.8%。12 月 14.6%, 16.7%, 22.9%。3 月 38.1%, 36%, 38.1% を示した。
- 3) 初感染時、耐性赤痢菌と同一耐性パターンを示した例は 4 例。3 カ月後になお耐性大腸菌を検出した 3 例全例が耐性赤痢菌を再排菌した。
- 4) 持続排菌例と考えられる例はすべて、赤痢菌と同一耐性パターンを示す耐性大腸菌を分離した。
- 5) 持続排菌例も治療後、大腸菌が感受性となつた例からは赤痢菌を検出していない。
- 6) 11 月, 12 月, 3 月に検出された赤痢菌保菌者の耐性大腸菌保有率が初感染時に比して増加したが、このことは初感染時と異なり、保菌者が検査の網にかかるまでに時間がかかったことにも関係があるのではないかと考えられる。
- 7) 耐性大腸菌保有例が次第に増加し、耐性赤痢菌の検出をみない例については、耐性大腸菌のみがうつつたが、赤痢菌も感染したのか現在不明である。
- 8) 別の株と考えられる感性赤痢菌感染者の治療後の大腸菌は使用薬剤に対しては、感受性が減退したが、高度耐性大腸菌は検出されなかつた。
- 9) 3 月の中等度耐性大腸菌群において、2 例の中等度耐性赤痢菌がみられたが、この例は 12 月に耐性赤痢菌に感染しており、耐性赤痢菌の耐性度の減弱か、ある

いは別の株による感染かと考えたい。

近時増加せる多剤耐性赤痢菌については、その再排菌者あるいは保菌者を確実に検出することが重要なことと考えられるが、この観点にたつて大腸菌の耐性を検出することが極めて重要な手段の1つとなると考えられる。

(49) 腸炎ビブリオに対する各種抗生物質の抗菌性について

宮村定男・重野直也・富田 潤

新潟大学医学部細菌学教室

新潟県下で分離された *Vibrio parahaemolyticus* について、各種化学療法剤に対する感受性を検し、*Vibrio comma* および *Aeromonas hydrophila* の感受性と比較した。

供試菌株：*Vibrio parahaemolyticus* subgroup 1 220 株, *Vibrio parahaemolyticus* subgroup 2 72 株, *Vibrio comma* 37 株 (うち *Cholera vibrio* 14 株, *El Tor vibrio* 23 株), *Aeromonas hydrophila* 9 株。

供試薬剤：抗生物質 11 種類 (Penicillin G, Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracycline, Erythromycin, Oleandomycin, Kanamycin, Novobiocin, Colistin, Polymyxin B および Mitomycin C), 合成剤 3 種類 (Nalidixic acid, Panfuran S および Nitrofurantoin), 合計 14 種類。

実験方法：Heart infusion 寒天培地 (好塩菌には食塩含有量を 3%) を使用した寒天平板希釈法により、接種後 37°C 24 時間で結果を判定した。

実験成績：*Vibrio parahaemolyticus* は Mitomycin C (最小発育阻止濃度 0.062~1 μ g/ml), Panfuran S (0.062~1 μ g/ml), Chloramphenicol (0.78~3.12 μ g/ml) および Tetracycline (0.78~6.25 μ g/ml) に高い感受性を示した。一方、Penicillin G (>1600 u/ml), Streptomycin (50~200 μ g/ml), Kanamycin (50~200 μ g/ml), Oleandomycin (25~>200 μ g/ml), Polymyxin B (12.5~>100 μ g/ml), および Colistin (25~>800 u/ml) 等には感受性が低く、また、*Vibrio parahaemolyticus* の Subgroup 1 と Subgroup 2 との間に感受性の大きな差を認めなかつた。

Vibrio comma はいずれの薬剤に対しても前者より高い感受性を示した。*Cholera vibrio* は *El Tor vibrio* に比して一般に感受性が高く特に Colistin, Polymyxin B および Mitomycin C において両者間に著明な差を認めた。

Aeromonas hydrophila は Penicillin G, Novobiocin