

クロロマイセチンによる結核菌の ストマイ耐性阻止に就て

京都大学医学部泌尿器科教室 (稲田教授)

講師 医学博士 石 伸 襄 次
副手 医学士 日 野 豪

大阪北野病院皮膚泌尿器科 (原口科長)

井 口 久 男

緒 言

結核菌に対するストマイ耐性阻止の問題は臨床的に極めて重要であり、数多くの実験が見られる。然し耐性獲得機序の未だ充分に明らかにされていない今日、耐性阻止の問題も完全な解決がなされたとは云い難い。パスは抗結核作用を有すると共に菌のストマイ耐性阻止に役立つ事が明らかにせられ、今日此の両者の併用は結核治療の常識と迄なつておる。然し大量のパス剤内服は往々にして胃腸障害を伴い、長期の服用に耐え難い。ストマイ投与に当つて臨床的に応用の容易なる耐性阻止剤の必要が一般から要望される所以である。我々は各種薬剤を微量のストマイを含む結核菌培地に添加する事により、結核菌のストマイ耐性獲得に及ぼす、此等薬剤の影響を検しつつあるが、偶々クロロマイセチン添加培地に於て極めて著明な耐性阻止作用を認めしたので茲にその概要を報告する。

2. 実験方法

当教室患者の腎並びに膀胱結核患者尿中より分離した結核菌及び本学結核研究所並びに北野病院内科より分譲を受けた人型結核菌を用いた。此等の菌を各種濃度のストマイ (以下 SM) 添加培地に培養し、SM 耐性 10mcg/cc 以下の菌を選び、更に選択菌を SM5mcg/cc 含有する川上固型培地に培養し、其の内で菌の発育を見た 3 種を実験に供した。此等の菌を川上氏

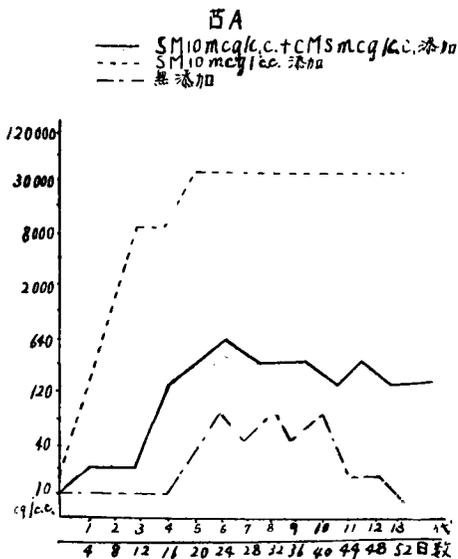
固型培地及び Sauton 液体培地に「M 10mcg/cc とクロロマイセチン (以下 CM) 各 5mcg/cc 10mcg/cc: 2mcg/cc を合せて添加したものを各 4 日間の間隔で継代培養し、継代の都度菌の耐性度を間接稀釈法によつて検し、同一菌の同上無添加培地及び単独添加 SM 10mcg/cc 培地に同一方法で継代した菌の耐性度と比較した。継代に当つては成る可く正確に培養基集落中より 1 白金耳ずつ鉤菌継代した。

3. 実験結果

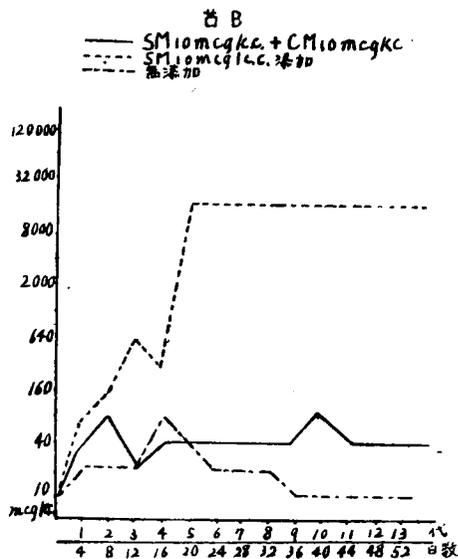
(I) 固型培地継代結核菌の SM 耐性度

- i) 上述方法によつて選択された菌の内先づ A 菌を SM 10mcg/cc + CM 5mcg/cc 添加培地に継代した場合の耐性度の消長は第 1 表に示す如くである。表に示す如く、SM 10mcg/cc のみ添加した培地に於ては菌の耐性は 3 代目より急激に上昇し 32000mcg/cc の耐性度を示すが、CM 添加培地では徐々に耐性度の上昇は認められるが SM 単独の場合に比し著しく低く 7 代に於て 240mcg/cc に止まり以後 14 代迄それ以上の耐性上昇は認められない。
- ii) B 菌に対しては CM 10mcg/cc を添加して同様実験を行つた (第 2 表) 第 1 表の A 菌に比し耐性阻止作用は著しく、一時は無添加培地の耐性度より低い値を示し 10 代目 80mcg/cc に達するが以後 40mcg/cc に止まつている。
- iii) C 菌に対しては CM 2mcg/cc を添加した。第 3 表に示す如く、前 2 表に比して耐性は可成強く獲得されるが 3 代目以後は SM 単独の場合に比し低い耐性度に止まり、10~11 代目には 160mcg/cc 迄低下しているが後 1280mcg/cc に迄上昇している。然し SM 単独の場合の 16000mcg/cc に比し

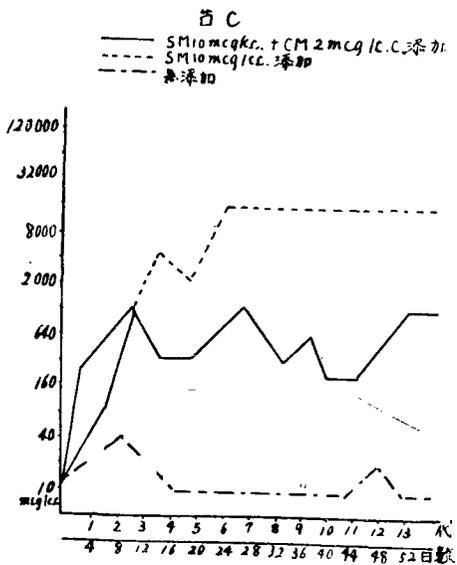
第 1 表 固型培地継代結核菌のストマイ耐性度



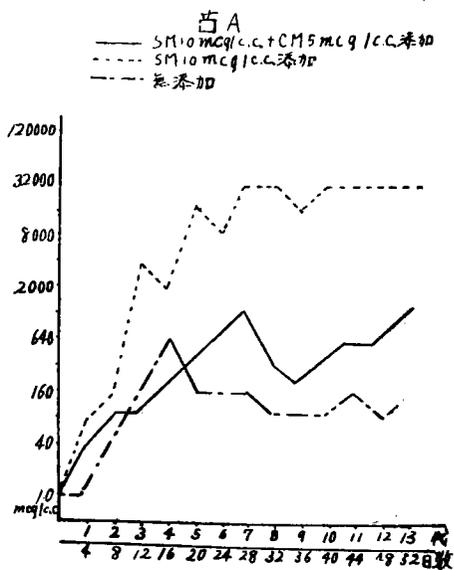
第 2 表 固型培地継代結核菌のストマイ耐性度



第 3 表 固型培地継代結核菌のストマイ耐性度

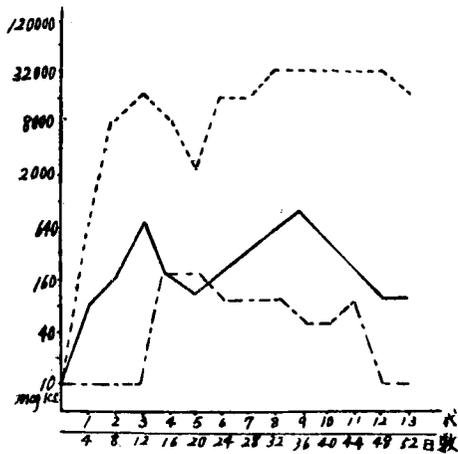


第 4 表 液体培地継代結核菌のストマイ耐性度



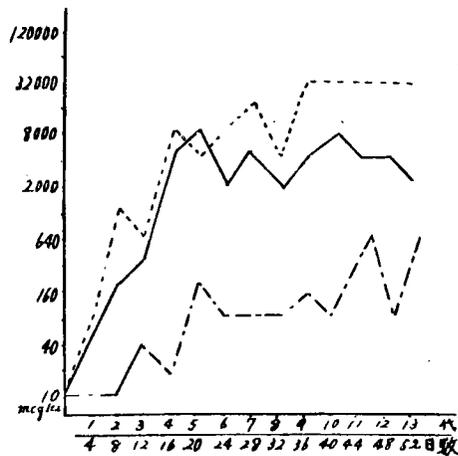
第 5 表 液体培地継代結核菌のストマイ耐性度

第 5 表の凡例 (菌株 B):
 ——— SM10mcg/cc + CM10mcg/cc 添加
 - - - SM10mcg/cc 添加
 無添加



第 6 表 液体培地継代結核菌のストマイ耐性度

第 6 表の凡例 (菌株 C):
 ——— SM10mcg/cc + CM2mcg/cc 添加
 - - - SM10mcg/cc 添加
 無添加



ては可成低い耐性度である事が認められる。

(II) 液体培地継代結核菌の SM 耐性度

i) A 菌に就て固型培地同様 CM 5 mcg/cc を添加して他と比較した。第 4 表に示す如く、液体培地に於ては固型培地に比し耐性の獲得は一樣でなく、極めて不規則な耐性変移を示す事は従來の諸家の報告と一致する。然しこの場合でも明らかに CM 添加の場合 SM は単独の場合に比し低い耐性度に止まっている。即ち、2 代目迄は一樣に上昇するがそれ以後 SM 単独の場合は著明に上昇して 8 代目には 32000 mcg/cc に達するが、CM 添加の場合は 3-4 代目に於ては一时无添加培地のそれよりも低値を示し、その後上昇するが 640~1280mcg/cc の程度で止まっている。

ii) B 菌に対しては CM 10 mcg/cc 添加培地を用い他と比較した。A 菌に於けると同様多少の変動は認められ、時に無添加培地の耐性度が CM 添加培地のそれより高まる場合も見られるが一般に SM 単独の場合に比し著明に低い。即ち、無添加培地に比し SM 添加培地に於ては最初可成の耐性獲得を示し 3 代目に於て 640 mcg/cc 迄達するが、その後それ以上の上昇は示さず 5 代目に於ては 80 mcg/cc と無添加培地より低値を示し、その後も 80~640mcg/cc の程度で止まり SM 単独の場合の 32000mcg/cc とは可成の差が認められる (第 5 表)。

fii) C 菌を CM 2mcg/cc 添加培地に継代した場合は第 6 表の如くである。固型培地同様添加 CM が 2mcg/cc と少量である為、前 2 表に比し SM 単独の場合と最初 5 代目頃迄は有意の差を認めず 1600 mcg/cc ~ 4000mcg/cc と可成高度の耐性を示すが、その後耐性度の上昇を示さず、SM 単独の場合との間に明らかなる差が認められる。

4. 總 括

以上の如く S M10mcg/cc と CM 各々 2mcg/cc, 5mcg/cc 10mcg/cc を添加した固型並びに液体培地に 3 種の結核菌を継代培養し、各代に於て SM 単独及び無添加培地に於ける各代の菌の SM 耐性度と比較した。CM 添加培地培地の菌は何れも耐性が阻止され、SM 単独の場合に比し極めて低い耐性度に止まっている。又耐性阻止の強さは添加の濃度の高い程強く 2mcg/cc 添加 CM 液体培地に於ては最初 5~6 代目迄は SM 単独の場合と有意の差を認めないが、10mcg/cc 添加培地では固型、液体培地共に著しい阻止作用を示し、SM 単独の 1/100~1/10000 の程度で止まっている。斯くの如く、CM

により結核菌に対する SM 耐性阻止作用のある事は明らかである。然し此等が如何なる機転によるものかは現在明らかにし得ず今後追求すべき問題と考えられる。又臨床的に CM を SM 耐性阻止の目的に応用する事が果して可能か否やの問題が起る。此の点に就ては現在追求しつつあり症例を総括して次回に発表したい。

5. 結 論

SM 10mcg/cc 添加結核菌培地に結核菌を継代培養して耐性菌を獲得する際同培地に CM 2mcg/cc, 5mcg/cc, 10mcg/cc, を添加する事により継代菌の耐性度の差を比較した。継代結核菌の耐性度は CM により著しく阻止される。又 CM の高濃度である程耐性阻止作用は著しい。