

## 各種結核化学療法剤の他剤耐性菌に対する静菌作用

〔第1編〕 Streptomycin, para-Aminosalicylic-acid, para-Acetoaminobenzaldehyde-thiosemicarbazone 耐性菌に対する各種結核化学療法剤の静菌作用

京都大学結核研究所化学療法部 (主任 教授 内藤益一)

神 尾 彰

(昭和33年12月20日受付)

### 〔内 容 抄 録〕

抗結核剤11種に対して耐性の無い事を確認した人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株を親株とし、これより種々の抗結核剤に対する耐性菌を作成し、各種の組合せによる薬剤併用の効果を、耐性菌に対する他剤の抗菌作用の増減の有無の面から検討を加えた。

本編に於いては Streptomycin (以下 SM), para-Aminosalicylic-acid (以下 PAS), para-Acetoaminobenzaldehyde-thiosemicarbazone (以下 TBI) 各耐性菌に就いて10%牛血清加 Kirchner 培地 (pH6.4~6.6) を用い、接種菌量 0.01 mg/cc の条件で実験を行つた結果次の成績を得た。

1) SM 超耐性株 (20,000 γ/cc 以上耐性) は親株に比べ Kanamycin に対して僅かながらも感受性増加の傾向を認めたが、その他の抗結核剤に対しては親株と同様の感受性を示した。

2) PAS 耐性菌, TBI 耐性菌の他種抗結核剤に対する感受性は親株と全く同様であつた。

### 緒 論

大気, 安静, 栄養の3療法が結核治療の3原則として行われ、何等積極的な療法の無かつた結核治療の分野に Streptomycin<sup>1)</sup> (以下 SM), para-Aminosalicylic-acid<sup>2)</sup> (以下 PAS), para-Acetoaminobenzaldehyde-thiosemicarbazone<sup>3)</sup> (以下 TBI), Tetracycline<sup>4~6)</sup> (以下 TC), Isonicotinic-acid-hydrazide<sup>7~8)</sup> (以下 INAH), Viomycine<sup>9~10)</sup> (以下 VM), Cyanacetic-acid-hydrazide<sup>11)</sup> (以下 CAH), pyrazinamide<sup>12~13)</sup> (PZA), Cycloserine<sup>14~16)</sup> (以下 CS) 等が相ついで現われ、我国に於いても内藤<sup>17)</sup> により Sulfisoxazole (以下 SI) が INAH と併用して結核症に対し有効な事が発表され、最近

では梅沢<sup>18)</sup> により Kanamycin (以下 KM) が発見される等結核化学療法が近代医学の最も華麗な部門の一つとなつたのである。しかし乍ら、之等の薬剤について基礎的、臨床的研究が進むにつれ、その結核菌に対する作用が殆んど静菌的なる為に必然的に耐性菌を生ずる事が分り、之が結核化学療法の長期実施の一大障碍となつたのである。かかる薬剤耐性発現を防止し、短期間で結核治療の効果をあげる目的で考えられたのが今日行われている2種以上の薬剤併用療法である。この併用療法は先ず Smith & McClosky<sup>19)</sup> の SM+Promin 併用, Middlebrook & Yegian<sup>20)</sup> の SM+Sulfonamide の併用に始まり、その後次々と抗結核剤が現われるに従つて種々の併用法、即ち Tempel<sup>21)</sup> 等による SM+PAS 併用法以下、INAH+PAS<sup>22)</sup>, SM+INAH<sup>23)</sup>, SM+TC<sup>24~25)</sup>, INAH+PZA<sup>26)</sup> 等の併用法が次々で行われ、私共の教室に於いても INAH+SI<sup>17), 27)</sup>, TBI+TC<sup>28)</sup> の併用法が優秀な効果を現わす事を発表した。

かかる薬剤併用療法の目的の一つは結核菌の薬剤耐性化の遅延であり、他の一つは治療効果の増強である。後者の治療効果の増強に就いては前述の併用法に於いてはそれを行つた夫々の研究者が相乗作用乃至相加作用を認めている。

一方 PZA が一定の耐性度 (5~15 γ/cc INAH 耐性) を有する INAH 耐性菌に対して感受性菌より強い静菌力を示す事が Perry<sup>29)</sup> により報告され、貝田<sup>30)</sup> は Kirchner 寒天培地を用い、SM 耐性菌に対する INAH の静菌作用に就いて試験管内実験を行い、INAH は感受性菌より SM 耐性菌に対して強い静菌力を

示したと報告した。当教室の石上<sup>31)</sup>は INAH +SI 併用療法の作用機作の一つとして、SI は INAH 感受性菌より INAH 耐性菌 (50 r/cc 以上耐性) に対してより強い静菌力を示す事を発表した。又臨床的立場より芳賀<sup>32)</sup>は SM 高度耐性菌を排出している患者に INAH を投与すると、SM 耐性菌の割合が減少したり、高度耐性菌が見出されなくなる例が29例中11例あったと述べている。

之等諸氏の試験管内実験成績や臨床例の報告よりして、著者は薬剤併用による治療効果の増強或いは耐性化遅延の一因子として1剤に耐性化した菌の発育を、併用して居る他剤がより強く抑える場合も考えられるのではあるまいかと想像して見た次第である。そこで著者はこの点を系統的に検討するべく現在抗結核剤として使用されている11種類の化学治療剤に就いて先ずそれ等薬剤に対する耐性菌を作成し、その各々の耐性菌に対する他種化学治療剤の静菌作用を親株の感受性菌のそれと比較し、種々の組合せによる薬剤併用の効果を、耐性菌に対する抗菌作用増減の有無の面から検討する事を企図した。

本編に於いては先ず SM, PAS, TBI の3種の抗結核剤の耐性菌に就いて実験を進めた次第である。

(附記)ここに云う耐性菌の意味は試験管内で親株である所謂感受性菌の増殖抑制に要する薬剤の最低濃度よりこの菌の増殖抑制に要する最低濃度が有意の差で高い時耐性菌としたのであつて、例えば SM 10 r/cc 以上の濃度で結核菌の増殖抑制が見られない時之を耐性菌とするとかう様に一定の基準を設けて耐性と云う言葉で表現したのではない。

## 実 験

(A) 耐性菌 (以下 H<sub>37</sub>RvR 株) 作成に関する実験

耐性菌作成に当り、親株として11種の抗結核剤に耐性の無い事を確認した H<sub>37</sub>Rv 株を使用し、10%牛血清加 Kirchner 培地と 1%小川卵培地を適時使用した。

## I. 実験材料

### 1) 培地

#### i) 10%牛血清加 Kirchner 培地

成書に記載された如く基汁液を作成し、90cc 宛「硝子キャップ」付コルペンに分注し、常法の如く蒸気滅菌したものに細菌濾過器にて無菌とした牛血清 10 cc を加え、56°C 分加温した後孵卵器に48時間放置し、無菌的なる事を確かめた後使用した。最終培地 pH は 6.4~6.6 である。

#### ii) 1%小川卵培地

成書に記載された如くにして作成した。

### 2) 菌浮游液

H<sub>37</sub>Rv 株の感受性菌 (以下 H<sub>37</sub>RvS 株) を 10% Kirchner 培地に培養し、表面に形成した菌膜の一金耳を更に同培地表面に浮遊させ、10日間培養し充分菌膜をはらせた後、その菌膜を数白金耳滅菌した小硝子球入り小川コルペンに採取し、可及的細く菌塊を磨碎し、滅菌生理的食塩水を加え、予め死菌により作られた標準菌液と比濁し、約 2 mg/cc の菌液を作成した。

II. 耐性菌作成方法及び其耐性の強さに就いて、

#### i) SM 耐性菌

SM 100 r/cc 含有 Kirchner 液体培地を作成し、滅菌した「硝子キャップ」付大型試験管<sup>33)</sup> 5本に夫々 5 cc 宛分注し、前述の如くして作成した菌液を駒込ピペット (1 cc 22~25 滴) で5滴宛接種し、培養4週後管底にある菌を充分滅菌生理的食塩水で洗い、夫々 1%小川培地に接種し、約1ヶ月後に増殖して来た単一コロニーを5株程度別々に接取し、その各コロニーに就いて別々に 10%血清加 Kirchner 培地に浮遊させて菌膜をはらせて増菌した後、接種菌量 0.01 mg/cc の条件で10%血清加 Kirchner 培地で耐性検査を行つた所、第1表に示す如く SM 20000 r/cc 含有培地に尙増殖する耐性菌を得た次第である。即ち H<sub>37</sub>RvS 株に比し約1万倍の耐性を獲得した事になる。

第1表 H<sub>37</sub>RvR-SM 株の耐性度

実験条件 pH 6.5 の10% Kirchner 培地, 接種菌量 0.01 mg/cc, 4週判定												
実験	SM 濃度 $\gamma$ /cc 使用株	20000	10000	5000	2500	1250	625	313	156	78	対照	MIC
		第一回	H <sub>37</sub> RvR-SM 株	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	H <sub>37</sub> RvS 株	—	—	—	—	—	—	—	—	—	卅	1.25
第二回	H <sub>37</sub> RvS-SM 株	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	>20000
	H <sub>37</sub> RvS 株	—	—	—	—	—	—	—	—	—	卅	2.5

(註) MIC………発育阻止最小濃度 (以下同じ)

ii) PAS 耐性菌

Step by Step 法により行つた。即ち最初は 10 r, 5 r, …… 0.039 r PAS 含有の 1% 小川培地の倍数稀釈列を作成し, 前述の如くして作成した約 2 mg/cc の菌液を駒込ピペットにて 2 滴宛接種し, 約 4 週後に増殖して来た単一コロニーの中 PAS 含有濃度の最も高い培地に増

殖したものを採取し, 10% 血清加 Kirchner 培地に浮游させて菌膜をはらせて増菌した後, 更に PAS 含有度の高い小川培地に接種する。同様の操作を繰返す事約 6 回にて 50 r/cc PAS 含有小川培地に尙増殖可能の菌を得た。この菌の 10% 血清加 Kirchner 培地での耐性度は第 2 表の如くである。

第2表 H<sub>37</sub>RvR-PAS 株の耐性度

実験条件 第1表に同じ												
実験	PAS 濃度 $\gamma$ /cc 使用株	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	対照	MIC
		第一回	H <sub>37</sub> RvR-PAS 株	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	H <sub>37</sub> RvS 株	—	—	—	—	—	—	—	—	—	卅	0.25
第二回	H <sub>37</sub> RvR-PAS 株	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	100
	H <sub>37</sub> RvS 株	—	—	—	—	—	—	—	—	—	卅	0.25

iii) TBI 耐性菌

PAS 耐性株作成法と同様の方法により行つた。尙 TBI は propylene glycol (以下PG) に溶解したが, 津久間<sup>34)</sup> 等が報告した如く PG 自身結核菌に対して或程度の静菌力 (MIC 100 ~ 50 mg/cc) を有している。著者は TBI を最初 PG にて 1000 倍に溶解せる為, TBI の培養基中の含有濃度が 50 r/cc 以上の培地では PG の静菌力も影響を与えている事を考慮しなければならぬ。

有小川培地の倍数稀釈列を作成し, PAS 耐性株作成の時と同様の方法で耐性菌の作成を試みた所, 1代では 1.25 r, 2代では 10 r, 3代では 20 r, 5代で 40 r, 6代で 50 r 含有小川培地に増殖する菌を得た。100 r のものは遂に得られなかつたが, 之は PG の静菌力が関係している為と思われる。この耐性菌の 10% 血清加 Kirchner 培地での耐性度は第 3 表に示す如くである。

著者は先ず 10 r, 5 r, …… 0.625 r TBI 含

第3表 H<sub>37</sub>RvR-TBI 株の耐性度

実験条件		第1表に同じ										
実験	TBI 濃度 $\gamma$ /cc	400	200	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	対称	MIC
	使用株											
第一回	H <sub>37</sub> RvR-TBI 株	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	200
	H <sub>37</sub> RvS 株	—	—	—	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	25
第二回	H <sub>37</sub> RvR-TBI 株	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	200
	H <sub>37</sub> RvS 株	—	—	—	—	—	卅	卅	卅	卅	卅	25

(註) PG の静菌力の影響をさける為、TBI を 40 mg/cc の割合に加温溶解して使用する。

(B) 耐性菌に対する諸種抗結核剤の静菌作用に関する実験

I. 実験材料及び実験方法

i) 培地

前述した10%牛血清加 Kirchner 培地を用いた。

ii) 検体溶液

滅菌アンプル入りの SM, VM, CS, SI, KM は何づれも滅菌蒸留水にて無菌的に溶解希釈し, PAS, INAH, CAH, TC, PZA は化学天秤にて秤量し, 70% Alcohol にて溶解滅菌後滅菌蒸留水にて希釈した。TBI は PG にて加温溶解後, 100°C 15分間加熱滅菌して使用した。

iii) 菌浮游液

H<sub>37</sub>RvS 株 H<sub>37</sub>RvR 株共 (A) I 2) の項で述べたと同様の操作で菌浮游液を作成し, 予かじめ死菌により作られた標準菌液と比濁し, 約 0.5 mg/cc の菌液を作成した。

iv) 実験術式

滅菌した「硝子キャップ」付小試験管<sup>33)</sup> 10本を試験管立に併列し, 第1管には培地 3.6cc, 被検液(被検最高濃度の10倍濃度) 0.4 cc を加え, 第2管以下には培地各 2 cc を注加する。第1管内容を滅菌ピペットにてよく混和し, その 2.0 cc を第2管に移す。以下同様にして第9管迄倍数希釈を行つた。第10管は薬剤を含まぬ対照培地とした。次に前述の 0.5 mg/cc の菌液を駒込ピペット(1 cc 22~25 滴)で1滴

宛接種し孵卵器に納めた。接種菌量は培地 1 cc 当り約 0.01 mg である。

v) 判定

培養開始後4週終迄各週毎に其の発育状態を肉眼的に観察した。その基準は, (—) 全く発育を認めぬもの, (+) 軽度発育, (卅) 中等度発育, (卅) 高度発育(何れも菌膜形成の有無より総発育菌量をもつて判定)とし, (—)と認めた最小濃度を発育阻止限界濃度とした。最終判定値は INAH は2週間値, 他の薬剤はすべて4週間値を採用した。之は INAH は速かに耐性菌が出来, 又当教室の伊藤<sup>35)</sup>も述べている如く液体培地で pH 7.0 以上では2週間後には INAH が大部分破壊され判定が不確実となる等の理由による。

II. 実験成績

可及的実験誤差を避ける為, 2回実験を行い, 2回共差異を認めたものを有意のものとした。

1) H<sub>37</sub>RvR-SM 株

H<sub>37</sub>RvR-SM 株の他剤に対する感受性を H<sub>37</sub>RvS 株と比較した成績は第4表の如くである。

表の如く SM 超耐性株は KM に対して第1回は 0.313 r, 第2回は 0.625 r で発育阻止され, 対照の H<sub>37</sub>RvS 株の MIC が第1回 0.625 r, 第2回 1.25 r であるので僅か1管の差ではあるが2回共感受性が増す成績を得た。

第4表 H<sub>37</sub>RvR-SM 株の感受性

実験	薬剤		PAS	IMAH	TBI	VM	PZA	SI	CAH	CS	TC	KM
	使用菌											
第一回	H <sub>37</sub> RvS 株		0.25	0.125	25	6.25	125	62.5	62.5	12.5	12.5	0.625
	H <sub>37</sub> RvR-SM 株		0.25	0.125	25	6.25	125	31.3	62.5	12.5	12.5	0.313
第二回	H <sub>37</sub> RvS 株		0.5	0.06	25	3.13	250	31.3	62.5	62.5	12.5	1.25
	H <sub>37</sub> RvR-SM 株		0.25	0.06	25	3.13	250	31.3	62.5	62.5	12.5	0.625

(註) 表の数値は何れも MIC (γ/cc) を示す。  
以下同じ。

尙 PAS, SI に対しても 1 回は H<sub>37</sub>RvS 株より感受性を増す成績を得たが、他の 1 回は同様の成績を得ているのでさしたる差はないものと考えられる。他の薬剤に対しては感受性の差を認めなかつた。

2) H<sub>37</sub>RvR-PAS 株

H<sub>37</sub>RvR-PAS 株の他剤に対する感受性を H<sub>37</sub>RvS 株と比較した成績は第5表の如くである。

第5表 H<sub>37</sub>RvR-PAS 株の感受性

実験	薬剤		SM	INAH	TBI	VM	PZA	SI	CAH	CS	TC	KM
	使用菌											
第一回	H <sub>37</sub> RvS 株		1.25	0.125	25	6.25	125	62.5	125	12.5	12.5	0.625
	H <sub>37</sub> RvR-PAS 株		2.5	0.125	25	6.25	125	62.5	125	12.5	12.5	0.625
第二回	H <sub>37</sub> RvS 株		2.5	0.06	25	6.25	250	31.3	125	6.25	12.5	1.25
	H <sub>37</sub> RvR-PAS 株		2.5	0.06	25	6.25	250	31.3	125	6.25	12.5	1.25

即ち H<sub>37</sub>RvR-PAS 株は SM に対し 1 回は 1 管の差で H<sub>37</sub>RvS 株に比べ感受性低下の成績を得たが、他の 1 回及びその他の薬剤については同様の成績を得ているので有意の差はないものと考えられる。

3) H<sub>37</sub>RvR-TBI 株

H<sub>37</sub>RvR-TBI 株の他剤に対する感受性を H<sub>37</sub>RvS 株と比較すると第6表の如くである。

表の如く H<sub>37</sub>RvR-TBI 株は VM, SI に対して 1 回は H<sub>37</sub>RvS 株と比べ 1 管差で夫々感及性の

第6表 H<sub>37</sub>RvR-TBI 株の感受性

実験	薬剤		SM	PAS	INAH	VM	PZA	SI	CAH	CS	TC	KM
	使用菌											
第一回	H <sub>37</sub> RvS 株		1.25	0.5	0.125	3.13	250	12.5	62.5	6.25	12.5	0.625
	H <sub>37</sub> RvR-TBI 株		1.25	0.5	0.125	6.25	250	62.5	62.5	6.25	12.5	0.625
第二回	H <sub>37</sub> RvS 株		2.5	0.5	0.125	6.25	250	62.5	62.5	6.25	12.5	1.25
	H <sub>37</sub> RvR-TBI 株		2.5	0.5	0.125	6.25	250	6.25	62.5	6.25	12.5	1.25

低下又は増強を認めたが、他の1回及びその他の薬剤については同様の成績を得たので感受性に有意の差はないものと考えられる。

### 総括並びに考按

SM, SAS, TBI の3種の抗結核剤の耐性菌に就いて夫々他の抗結核剤に対する感受性を種々の方法で感受性菌と比較した文献は非常に多い。以下之等の主なる文献を耐性菌毎にあげて著者の実験成績と比較検討してみる事とする。

#### 1) SM 耐性株の他剤に対する感受性の検討

PAS, INAH, TBI, VM について柳沢<sup>36)</sup>はVM に対してのみ1管の差でやや感受性低下の成績を得ている他は感受性の差はないと述べ、小酒井<sup>37)</sup>はPAS, TBI に対し感受性の差なしと報告している。佐藤<sup>38)</sup>はVM に対してはやや感受性が低下すると述べているが、河盛<sup>39)</sup>、高階<sup>40)</sup>等は同程度の感受性を示すと報告している。又築山<sup>41)</sup>は超耐性株 (Frankfurt株) ではINAH に対し若干感受性が低下すると述べているが、堀<sup>42)</sup>、Hobby<sup>43)</sup>等は感受性の差を認めていない。その他PZA に対しては神頭<sup>44)</sup>が、SI に対しては内藤<sup>17)</sup>、小川<sup>45)</sup>、齊藤<sup>46)</sup>等が、CAH に対してはHartl,<sup>47)</sup>高尾<sup>48)</sup>等がCS に対してはBarclay<sup>14)</sup>、Cuckler<sup>15)</sup>、Cummings<sup>16)</sup>、等がTC に対してはHobby<sup>6)</sup>が、KM に対しては柳沢<sup>49)</sup>が感受性菌と略々同様の感受性があると報告している。

之等の成績を一括すると、SM 耐性株に対し静菌力を強める様な抗結核剤は見当らず、INAH に於いては築山が、VM に於いては佐藤等がやや感受性が低下する成績を得ているがその差は僅か1管程度である。著者はSM 超耐株を用いたのであるが、前述の実験条件で行った成績ではINAN, VM に対しても特に感受性に有意の差を認めなかつた。唯KM に対しては1管差ではあるが2回共感受性が強まる成績を得たが、之は20,000 r 以上耐性の株であり、柳沢はH<sub>2</sub>株1,000 r 耐性の菌で感受性の差を認めていないので、この僅かの差は耐性度の差や菌種差等が原因ではないかと考えられる。

#### 2) PAS 耐性菌の他剤に対する感受性の検討

SM, INAH, TBI, VM について柳沢<sup>36)</sup>はVM に対して1管の差でやや感受性低下の成績を得ている他は感受性の差はないと報告し、之に対し高階<sup>40)</sup>はVM も略々同様の感受性を示すと述べ、坂井<sup>50)</sup>はSM に対し僅かではあるが感受性の増強、INAH, TBI に対しては感受性の低下を認めている。その他Pansy<sup>51)</sup>等はINAH に対し同様の感受性を示すと述べ、佐藤<sup>38)</sup>はVM に対し感受性がやや低下すると報告している。PZA に対しては神頭<sup>44)</sup>が、SI に対しては内藤<sup>17)</sup>、小川<sup>45)</sup>、齊藤<sup>46)</sup>等が同様の感受性を認めており、坂井<sup>50)</sup>は少し感受性を増すと報告している。CS に対してもBarclay<sup>14)</sup>、Cuckler<sup>15)</sup>等は同様の感受性を認めており、KM に対しては柳沢<sup>49)</sup>が、TC に対してはHobby<sup>6)</sup>等が感受性の差のない事を報告している。

之等の報告を一括してみると、PAS 耐性菌に対して感受性を増す成績を報告したのは坂井で、SM とSI に対して僅かに増強の傾向を認めている。他方VM に対しては佐藤等が、INAH, TBI に対しては坂井が軽度感受性の低下を報告している。著者は之等の報告を考慮し、前述の条件で実験を繰返し感受性の差の有無を検討したが、何れの薬剤に就いても有意の差を認めなかつた。

#### 3) TBI 耐性菌の他剤に対する感受性の検討

SM, PAS, INAH に対しては金井<sup>52)</sup>は同様の感受性を示すと述べ、高階<sup>40)</sup>も同様の成績を報告し、INAH に対する後藤<sup>53)</sup>の報告も同様である。VM に対しても高階<sup>40)</sup>は有意の差を認めていない。

その他の抗結核剤に対する感受性に就いての報告は著者の渉猟した文献には見当らない様である。

之等諸家の報告を見ると、TBI 耐性菌に就いては感受性菌と比べ特に他剤に対する感受性の差はない様であり、著者の行つた実験成績も諸家の報告には見られないPZA, SI, CAH, CS, TC, KM 6種の抗結核剤を含めて何れの薬剤に対しても感受性の差は見出されなかつ

た。

以上述べた如く SM, PAS, TBI 各耐性菌の他種抗結核剤に対する感受性を感受性菌と比較検討した諸家の成績は一部の研究者は僅かの感受性の増強乃至低下を認めた薬剤を報告しているが、感受性菌との差は僅少であり、著者の実験では有意の差はない様である。唯著者は H<sub>37</sub>RvS 株より作成した 20,000 r 以上耐性の SM 超耐性株に於いて KM に対し感受性の増加を認めたが、その差は 1 管程度であり、感受性増強と云つても極めて僅少の差と云えよう。併しながら著者の実験に於いて 1 管差と云えばその中に含まれている薬剤量は倍量差であり、従つて僅かの感受性低下を示した場合でも臨床的に応用する場合はそれに応じ薬剤投与量を増加する必要があるわけであり、又感受性が増加する場合はそれだけ患者に有利となると考えられるので、耐性菌の感受性の増減と云う問題は我々臨床にとつて重大関心事であるわけであり、今後とも充分なる検討が必要と思われる。

### 結 論

抗結核11種に対して耐性のない事を確認した人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株より SM, PAS, TBI 各耐性菌を作成し、10%血清加 Kirchner 培地 (pH 6.4~6.6) を用い、接種菌量 0.01 mg/cc とし、他種抗結核剤に対する感受性を系統的に親株の H<sub>37</sub>Rv 感受性株と比較検討し次の結論を得た。

1) SM 超耐性株は KM に対し僅かながらも感受性増加の傾向を認めたが、その他の 9 種の抗結核剤に対しては感受性に有意の差を認めなかつた。

2) PAS 耐性株に就いては 10 種の抗結核剤に対して親株と感受性の有意の差を認めなかつた。

3) TBI 耐性菌に就いても PAS 耐性菌と同様であつた。

(閉筆するに当り終始御指導、御援助を賜つた津久間博士に深謝の意を表します。)

### 文 献

1) Waksman, S. A. : Proc. Soc. Exp. Biol.

- and Med., 55 : 66, 1944
- 2) Lehmann, J. : Lancet, 250 : 14, 1946
- 3) Domagk, G. : Beit. Klin. Tub., 60 : 12, 1949
- 4) Steenken, W. Jr. and Wolinshy, E. : Amer. Rev. Tuberc., 59 : 221, 1949
- 5) Rake, G. and Donovan, R. : Amer. Rev. Tuberc., 60 : 143, 1949
- 6) Hobby, G. L., Lenert, T. F., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 72 : 367, 1955
- 7) Saul, H. Rubin, et al. : Dis. of chest, 21 : 4, 1952
- 8) Du Mont F. Elmendorf, et al. : Amer. Rev. Tuberc., 65 : 429, 1952
- 9) Hobby, G. L., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 63 : 36, 1951
- 10) Youmans, G. P. and Youmans, A. S. : Amer. Rev. Tuberc., 63 : 25, 1951
- 11) Davin, E. M. and Seymonr, D. E. : Lancet, 267 : 338, 1954
- 12) Malone, L. : Amer. Rev. Tuberc., 65 : 511, 1952
- 13) Mc Dermott, W. and Tompsett, R. : Amer. Rev. Tuberc., 70 : 748, 1954
- 14) William R. Barclay and Henry Russe : Amer. Rev. Tuberc., 72 : 236, 1955
- 15) Cuckler A. C., et al. : Antibio & chemother 5 : 191, 1955
- 16) Cummings, M. M., et al. : Antibio. & chemother., 5 : 198, 1955
- 17) 内藤益一, 他 : 日本臨床結核, 15 : 674, 1956
- 18) 梅沢浜夫 : 総合医学, 14 : 988, 1957
- 19) Smith, H. I. and Mc Closky, W. T. : Pub. Health. Rep., 60 : 1129, 1945
- 20) Middlebrook, G., Yegian, D. : Amer. Rev. Tuberc., 54 : 533, 1946
- 21) Tempel, C. W., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 63 : 295, 1951
- 22) Colestos, P. J. : Rev. de la tuberc., 16 : 670, 1952
- 23) Medical Research Council : Brit. Med. J., 1 : 435, 1955
- 24) Emil Rothstein and Maurin Johnson : Amer. Rev. Tuberc., 69 : 65, 1954
- 25) Frank, L. Miller, et al. : Amer. Rev. Tuberc., 69 : 58, 1954

- 26) Mc Dermott, W., et al. : Amer. Rev. Tuberc., 69 : 319, 1954
- 27) 内藤益一, 他 : 結核の臨床, 3 : 458, 1955
- 28) 内藤益一, 他 : 第33回結核病学界総会にて発表, 1958
- 29) Perry, C. R. and Morse, W. C. : Amer. Rev. Tuberc., 72 : 840, 1955
- 30) 貝田勝美 : 結核研究の進歩, 1 : 183, 1953
- 31) 石上敏幸 : 京大結研紀要, 6 : 233, 1958
- 32) 芳賀敏彦 : 日本臨床結核, 12 : 89, 1953
- 33) 中村彰 : 京大結研紀要, 5 : 146, 1957
- 34) 津久間俊次, 他 : 胸部疾患発表予定
- 35) 伊藤篤 : 京大結研紀要, 7 : , 1958
- 36) 柳沢謙 : 日本医事新報, 9 : 158, 1954
- 37) 小酒井望 : 最新医学, 9 : 158, 1954
- 38) 佐藤直行 : 医学と生物学, 23 : 205, 1952
- 39) 河盛勇造, 他 : 診療, 7 : 904, 1954
- 40) 高階二郎 : 抗酸菌研究雑誌, 10 : 108, 1954
- 41) 築山明 : 医学研究, 25 : 169, 1955
- 42) 堀三津夫 : 日本臨床結核特集号, P. 207, 1952
- 43) Hobby, G. L. and Lenert, T. F. : Amer. Rev. Tuberc., 65 : 771, 1952
- 44) 神頭勝太 : 胸部疾患, 1 : 198, 1957
- 45) 小川政敏, 他 : 日本臨床結核, 15 : 778, 1956
- 46) 齊藤紀仁, 他 : 日本臨床結核, 15 : 694, 1956
- 47) Hartl, W. : Schweiz. Zschr. Tuberk., 11 : 65, 1954
- 48) 高尾泰 : 結核, 32 : 76, 1957
- 49) 柳沢謙 : 日本細菌学雑誌, 12 : 857, 1957
- 50) 坂井俊道 : 金沢結研年報, 11-上 : 39, 1953
- 51) Pansy, F., Stander, H., Donovan, R. : Amer. Rev. Tuberc., 65 : 365, 1952
- 52) 金井興美, 他 : Jap. J. Med. Sci. & Biol., 6 : 513, 1953
- 53) 後藤敏夫, 他 : 日本臨床結核, 11 : 422, 1952