

抗結核剤の *in Vitro* Screeningtest に於ける SM, PAS, INAH 3者耐性菌の応用

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〕

SM, PAS, INAH 耐性菌は薬剤耐性となる事によつて酵素系や代謝経路が種々変化を受け、感受性菌に比べ諸種薬剤に対する感受性の差異を生ずる事もありうると云う見地から、Aminophenol系, PAS系, INAH系, Thiosemicarbazone系 Thiazolidone系等の化合物の中より代表的構造式を持つ72検体を選び、SM, PAS, INAH 3者耐性菌に対する静菌力を検討した。その結果次の結論を得た。

1) 3者耐性菌はPAS系, INAH系化合物に対してやはり耐性を示した。Hydrazone系, Thiosemicarbazone系, Thiazolidone系化合物の中にも3者耐性菌に対して、より感受性を増加せしめる化合物は見当らなかつた。2-Salicylidene-hydrazono-4-thiazolidone及び0-Aminophenolは3者耐性菌に対してもPASに匹敵するすぐれた静菌力を示したが、やはり3者耐性菌に対して特に感受性を増加せしめはしなかつた。

2) これ等の成績は培地に感受性菌発育阻止に十分な濃度のSM, PAS, INAHを含有する場合も同様であつた。

緒 論

最近の結核化学療法の発展は目覚ましいものがあり、現在迄に十数種に及ぶ抗結核剤が登場しているが、現在主力となつて日常用いられているのはStreptomycin (以下SM), para-Aminosalicylic-acid (以下PAS), Isonicotinic-acid-hydrazide (以下INAH)である。併しこの3種の抗結核剤といえども臨床的使用によつて必然的に耐性菌が生じ、之が長期化学療法を困難ならしめる一大原因となつている。従つて之等の耐性菌の出現が避けられないものであるとすれば、耐性菌に対して有効に作用する新しい抗結核剤が絶えず探究されなければ

ならない。

我々の教室に於いては数年前より新抗結核剤の探究を続けており、既に志保田¹⁾, 北川²⁾, 谷³⁾, 細木⁴⁾, 吉村⁵⁾, 津久間⁶⁻⁷⁾等により夫々の実験成績を報告した次第である。

著者は之等の諸氏により検討されたAminophenol系化合物¹⁾, INAH系化合物²⁾, Thiosemicarbazone系化合物^{3), 7)}, PAS系化合物⁶⁾, Thiazolidone系化合物⁶⁾等の中より代表的な構造式をもつ72検体を選び、SM, PAS, INAH 3者耐性菌を用いてその静菌力を調べた次第であるが、其の意とする処は次の理由によるのである。即ちSM, PAS, INAH耐性菌は薬剤耐性となる事によつて酵素系や代謝経路が種々変化を受ける事が諸家によつて報告されてをり、山村⁸⁻⁹⁾, 堀¹⁰⁾等がそれについて詳述している。この変化を受けた耐性菌は感受性菌と比べ諸種薬剤に対して感受性の差異が生ずる事もあり得ると想像される。例えば石上¹¹⁾はSulfisoxazoleの抗結核菌作用がINAH感受性菌に対してよりもINAH耐性菌に対して比較的強い事を見出して居り、著者はこの観点から現在用いられている結核化学治療剤相互の関係を精査報告した¹²⁾。従つて当教室に於いて今迄感受性菌について検討されたもので無効に近い化合物でも、耐性菌では或は有効なものもありうるのではないかと考えて再検討を加えた次第である。

尙耐性菌に対する静菌力を調べるに当り、対照として感受性菌に対する静菌力も同時に検討し、耐性菌についてはSM, PAS, INAHを含有する培地に被検薬剤を入れた場合と、SM, PAS, INAHを全く含まぬ培地に被検薬剤を入れた場合の二つに分け、静菌力に有意の差があ

るか否かを検討した。之は薬剤耐性となつた菌の酵素系や代謝経路の変化が SM, PAS, INAH が培地中に含まれるか否かにより影響を受けるかどうかを検討する為である。

以下著者が行つた之等の系統の化合物の試験内の静菌力の実験成績を述べたいと思う。

実 験

〔A〕 SM, PAS, INAH 3者耐性菌作成に関する実験

耐性菌作成に当り親株として諸種抗結核剤に耐性のない事を確認した H₃₇R_v 株を用い、10%牛血清加 Kirchner 培地と1%小川培地を適時使用し、PAS 耐性、PAS, SM, 2重耐性、PAS, SM, INAH 3重耐性の順に漸次3者耐性菌を作成した。

1) 培地

i) 10%牛血清加 Kirchner 培地¹³⁾ (pH6.4~6.6)

ii) 1%小川卵培地¹⁴⁾

2) 菌浮游液

H₃₇R_v 株の感受性菌(以下 H₃₇R_vS 株)を10% Kirchner 培地に培養し、表面に形成した菌膜の一白金耳を更に同培地表面に浮游させ、10日間培養し十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ベンに採取し、可及的細く菌塊を磨碎し、滅菌生理的食塩水を加え、予かじめ死菌により作られた標準菌液と比濁し、約2mg/ccの菌液を作成した。

3) SM, PAS, INAH 3者耐性菌作成法

先づ 10r, 5r,, 0.039r 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2mg/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6回にて50r/cc PAS 含有小川培地に増殖する菌を得た。この菌を SM 10r/cc 含有10%血清加 Kirchner 培地に接種し、培養4週後管底にある菌を十分滅菌生理的食塩水で洗い、1%小川培地に接種し、約1カ月後に増殖して来た単一コロニーを別々に採取し、10%血清加 Kirchner 培地に浮游させて菌膜をはらせて増菌後、接種菌量 0.01mg/cc の条件で10%血清加 Kirchner 培地で耐性検査を行い、100r 以上耐性となつた菌を得た。次にこの SM, PAS 2重耐性菌について SM 耐性菌作成の時と同様の方法、即ち 10r/cc INAH 含有10%血清加 Kirchner 培地で耐性菌の分離を行つた。分離に成功した菌は同培地で INAH 50r 以上耐性なる事を確認した。この3者耐性菌及び親株の SM, PAS, INAH に対する感受性を菌量 0.01mg/cc で調べた成績は第1, 第2表の如くである。

第1表 親株の SM, PAS, INAH に対する感受性

実験条件 10%牛血清加 Kirchner 培地 (pH6.5)
接種菌量0.01mg/cc, INAH のみ2週判定, 他は4週判定

培地含有薬剤	発育阻止最小濃度 (MIC)
SM	1.25γ
PAS	0.25γ
INAH	0.125γ
3剤共同濃度で含有	0.06γ

第2表 3者耐性菌の耐性度

実験条件 10%牛血清加 Kirchner 培地 (pH6.5), 接種菌量 0.01mg/cc, INAH のみ2週判定, 他は4週判定

薬剤濃度 γ/cc	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	対照	MIC
含有薬剤											
SM	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	>100γ
PAS	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100γ
INAH	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100γ
3剤共同濃度で含有	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	50γ

〔註〕 MIC…発育阻止最小濃度

〔B〕 感受性菌，3者耐性菌に対する諸種抗結核剤の静菌作用に関する実験法

1) 培地

前述した10%牛血清加 Kirchner 培地 (pH 6.5) を用いた。

2) 検体溶液

検体 5mg を Propylene glycol (以下 PG) 5cc に溶解し，100°C，30分間蒸気滅菌し，完全溶解を見届けた上で必要濃度迄滅菌蒸溜水で稀釈した。PG に難溶性の検体は溶媒として Pyridine (以下 PD) を用い，原則として検体 5mg を PD 5cc に溶解した。この場合は蒸気滅菌を省略した。

3) 菌浮游液

感受性菌，3者耐性菌共〔A〕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。

4) 実験術式

滅菌した「硝子キャップ」付小試験管¹⁵⁾10本を試験管立に3列に並べ，その中2列には第1管に SM, PAS, INAH を含有しない Kirchner 培地 3.6cc，被検液 (被検最高濃度の10倍濃度) 0.4cc を加え，第2管以下には同様の培地各 2cc を注加する。

他の1列に於いては第1管に SM, PAS, INAH 各 10r/cc を含有する Kirchner 培地 3.6cc，被検液 0.4cc を加え，第2管以下には同様の培地各 2cc を注加する。何れの列に於いても第1管内容を滅菌ピペットにてよく混和し，その 2.0cc を第2管に移す。以下同様にして第9管迄倍数稀釈を行つた。第10管は被検薬剤を含まぬ対照培地とした。次に前述の 0.5mg/cc の菌液を駒込ピペット (1cc 22~25 滴) を用い，SM, PAS, INAH を含まない培地稀釈列の2列には感受性株，3者耐性株の菌液を別々に1滴宛接種し，SM, PAS, INAH を含む培地稀釈列には3者耐性株の菌液を1滴宛接種し孵卵器に納めた。何れの列に於いても接種菌量は培地 1cc 当り約 0.01mg である。

5) 対照薬剤

PAS 系化合物，Aminophenol 系化合物に

は PAS を，INAH 系化合物，Thiazolidone，Hydrazone 系化合物には INAH を，Thiosemicarbazone 系化合物には p-Acetoaminobenzaldehyde-thiosemicarbazone (以下 TBI) を対照薬剤とした。

6) 判定

培養開始後4週間迄各週毎にそ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，(++)中等度発育，(+++)高度発育 (何れも総発育菌量をもつて判定)とし，(−)と認めた最小濃度を最小発育阻止濃度 (MIC) とした。最終判定値は何れも4週間値を採用した。

尙先に谷⁹⁾，津久間⁶⁾等が報告した如く，pH 6.5 の10%血清加 Kirchner 培地に於ける結核菌完全発育阻止濃度は PG 100~50mg/cc，PD 12.5~6.25mg/cc である。著者は原則として之等の溶媒で最初1000倍に溶解後必要濃度迄蒸溜水で稀釈したので，検体の MIC が PG を溶媒とした時 50r/cc 以上，PD を溶媒とした時 6.25r/cc 以上であれば溶媒の発育阻止作用も介入している事になる。

実験成績

検体の MIC が溶媒の発育阻止作用の影響を受ける濃度以上に出た時，又第1管にも菌の発育を認めた時は不等号をもつて表示した。今回検討を加えた被検薬物は合計72検体で之を系統的に大別すると次の如くである。

第Ⅰ群	PAS 系化合物	32種
〔Ⅰ〕	PAS-ester 系化合物	11種
〔Ⅱ〕	p-Aminosalicyloyl-hydrazone 系化合物	21種
第Ⅱ群	INAH 系化合物	7種
第Ⅲ群	Thiosemicarbazone 系化合物	14種
第Ⅳ群	Thiazolidone 系化合物	15種
第Ⅴ群	Hydrazone 系化合物	3種
第Ⅵ群	Aminophenol 系化合物	1種

之等の検体について行つた実験成績は第3表に示す通りである。

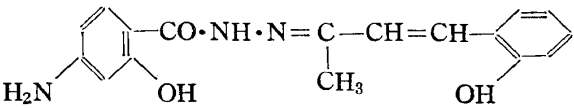
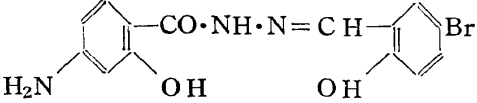
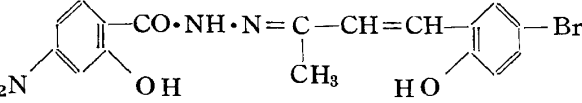
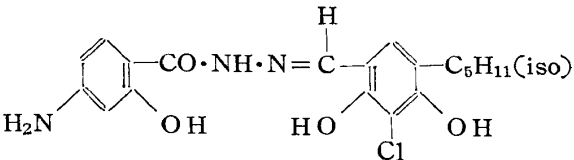
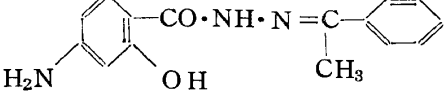
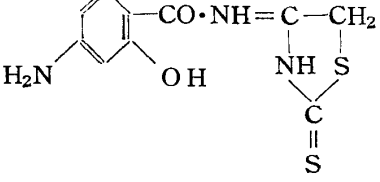
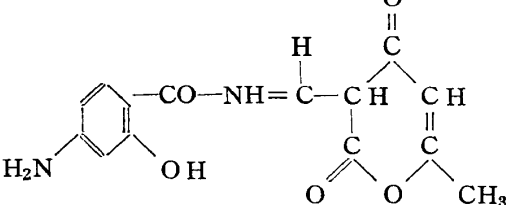
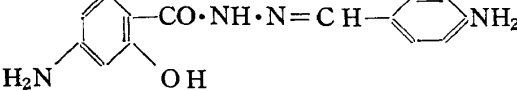
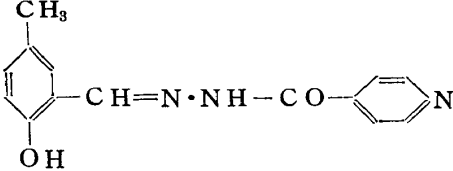
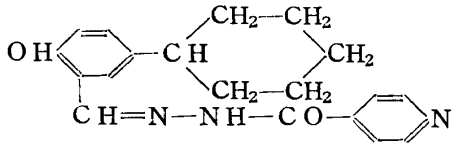
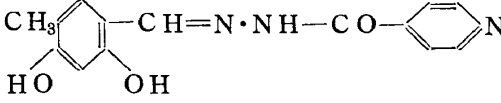
総括並びに考按

SM, PAS, [INAH 3者耐性菌の感受性が培

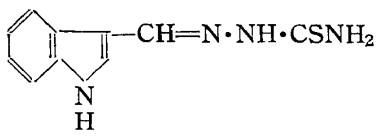
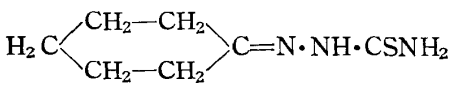
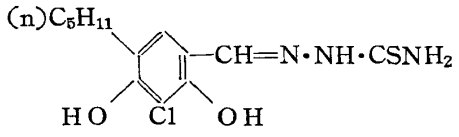
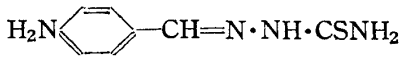
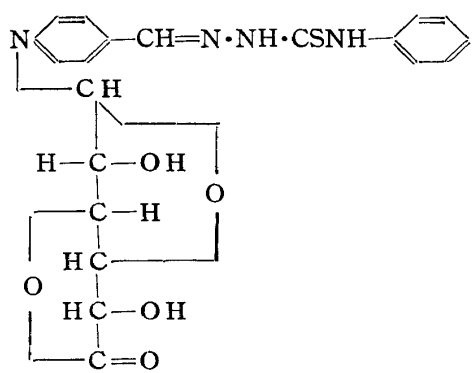
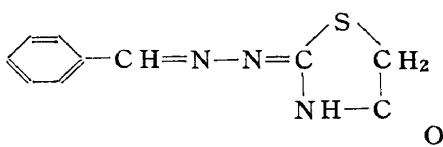
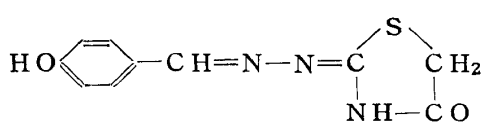
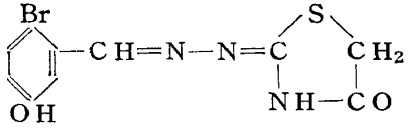
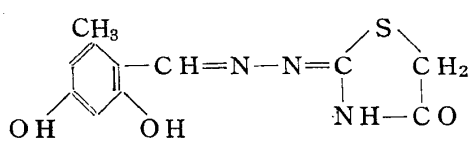
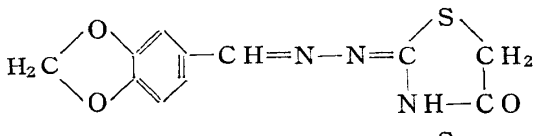
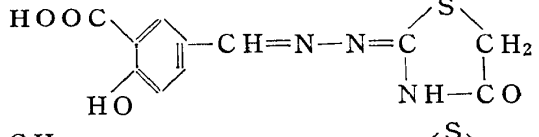
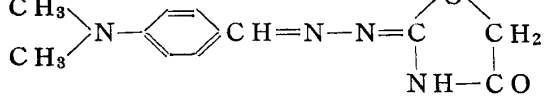
第 3 表

検体番号	被検物質名	化学構造式	溶媒	MIC (γ/cc)		
				H ₃₇ RvS	H ₃₇ RvR	
				m(-)	m(-)	m(+)
	第1群 PAS系化合物 〔I〕PAS-ester系化合物					
No. 1	4-Succinic acid-mono amido-2-oxy-benzoic acid-phenylester		P G	3.13	> 100	> 50
No. 2	p-Amino salicylic acid-cyclohexyl ester		P G	25	> 50	25
No. 3	4-Succinic acid-monoamido-2-oxy-benzoic acid-methylester		P G	25	> 100	> 100
No. 4	p-Amino salicylic acid-methylester		P G	12.5	> 100	> 100
No. 5	4-Phthalic acid-mono amido-2-oxy-benzoic acid-phenylester		P G	0.25	> 1	> 1
No. 6	4-Phthalic acid-monoamido-2-oxy-benzoic acid-methylester		P G	12.5	> 100	> 100
No. 7	4-Maleic acid-mono amido-2-oxy-benzoic acid-phenylester		P G	0.25	> 1	> 1
No. 8	4-Maleic acid-mono amido-2-oxy-benzoic acid-methylester		P G	> 100	> 100	> 100
No. 9	p-Amino salicylic acid-phenylester		P G	0.0156	> 1	> 1
No. 10	p-Aminosalicyclic acid-methoxyphenylester		P G	0.0313	> 1	> 1
No. 11	p-Aminosalicyclic acid-p-tolyester		P G	0.0156	> 1	> 1

〔II〕 p-Aminosalicoyl-hydrazone 系化合物						
No. 12	Cyclohexanone-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P G	0.39	> 50	> 50
No. 13	Acetone-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P G	0.78	> 50	25
No. 14	2,4-Dioxy-5-isoamylbenzaldehyde-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P G	3.13	> 50	> 50
No. 15	Heliotropine-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P G	0.78	> 50	> 50
No. 16	Resorcylaldehyde-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P D	1.56	> 25	> 25
No. 17	m-Nitrobenzaldehyde-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P D	3.13	> 50	> 50
No. 18	m-Nitrozimtaldehyde-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P D	1.56	> 25	> 12.5
No. 19	Salicylaldehyde-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P D	3.13	> 25	> 12.5
No. 20	p-Nitrobenzaldehyde-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P D	3.13	> 25	> 12.5
No. 21	3-Bromfurfurol-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P D	1.56	> 25	> 25
No. 22	p-sulfonamide-benzaldehyde-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P D	1.56	> 12.5	> 12.5
No. 23	m-Oxybenzaldehyde-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P G	0.78	> 100	> 100
No. 24	m-Oxy-benzolacetone-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P D	1.56	> 6.25	> 6.25

No. 25	Salicylidene-acetone-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P G	1.25	> 10	> 10
No. 26	2-Brom-5-oxy-benzaldehyde-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P D	3.13	> 12.5	> 12.5
No. 27	3-Brom-6-oxy-benzolacetone-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P D	3.13	> 12.5	> 12.5
No. 28	3-Chlor-2,4-dioxy-5-isoamyl-benzaldehyde-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P G	6.25	> 50	> 50
No. 29	Acetophenone-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P G	1.25	> 10	> 10
No. 30	Rhodamine-p-aminosalicyloyl-hydrazone		P G	0.625	> 10	> 10
No. 31	Dehydro-acetic acid-p-amino-salicyloyl-hydrazone		P G	6.25	> 100	> 50
No. 32	p-Aminobenzaldehyde-p-amino-salicyloyl-hydrazone		P G	> 50	> 10	25
第 2 群 INAH 系化合物						
No. 33	o-Hydroxy-m-methyl-benzol-isonicotinic acid hydrazone		P G	0.078	> 10	> 10
No. 34	2-Hydroxy-5-cyclohexylbenzol-isonicotinic acid hydrazone		P G	0.78	> 50	12.5
No. 35	2,4-Dihydroxy-5-methyl-benzaldehyde-isonicotinic acid hydrazone		P G	0.078	> 10	> 10

No. 36	1-Isonicotinyl- 2-piperonylidene-iso- nicotinic acid hydrazone		P G	0.078	>10	>10
No. 37	p-Aminobenzaldehyde- isonicotinic acid- hydrazone		P G	0.078	>10	>10
No. 38	γ-Pyridine aldehyde- isonicotinic acid- hydrazone		P G	0.195	>100	>50
No. 39	Symm-isonicotinyl- benzol-sulfo-hydrazide 第3群 Thiosemicarbazone 系 化合物		P G	25	>100	>100
No. 40	Cinnamic aldehyde- thiosemicarbazone		P G	12.5	12.5	6.25
No. 41	Piperonylidene acetone- thiosemicarbazone		P G	12.5	25	12.5
No. 42	Salicylaldehyde- thiosemicarbazone		P G	25	>50	25
No. 43	p-Hydroxy- acetophenone- thiosemicarbazone		P G	>50	>50	25
No. 44	Resacetophenone- thiosemicarbazone		P G	25	>50	>50
No. 45	3-Carboxy-1-hydroxy- benzaldehyde- thiosemicarbazone		P G	>100	>100	>50
No. 46	3-Carboxy-4-hydroxy- benzaldehyde- thiosemicarbazone		P G	>100	>100	>100
No. 47	2,4-Dihydroxy- 5-ethylbenzaldehyde- thiosemicarbozone		P G	>50	>50	>50
No. 48	Iso-haematomic acid- methyl-ester- thiosemicarbazone		P D	>25	>25	>25

No. 49	Indolaldehyde-thiosemicarbazone		PG	12.5	12.5	12.5
No. 50	Cyclohexanone-thiosemicarbazone		PG	> 50	> 50	> 50
No. 51	2,4-Dioxy-3-chlor-5-n-amylyl-benzaldehyde-thiosemicarbazone		PG	> 50	> 50	25
No. 52	p-Aminobenzaldehyde-thiosemicarbazone		PG	12.5	> 25	12.5
No. 53	p-Aminobenzaldehyde-glucuronic acid-4-phenyl-thiosemicarbazone		PD	> 25	> 25	> 25
第4群 Thiazolidone 系化合物						
No. 54	2-Benzylidene-hydrazono-4-thiazolidone		PD	> 6.25	> 6.25	> 6.25
No. 55	2-(p-Hydroxybenzylidene)-hydrazono-4-thiazolidone		PD	> 25	> 25	> 12.5
No. 56	2-(2'-Bromo-5'-hydroxybenzylidene)-hydrazono-4-thiazolidone		PG	25	25	12.5
No. 57	2-Orcynylidene-hydrazono-4-thiazolidone		PD	> 6.25	> 6.25	> 6.25
No. 58	2-Piperonylidene-hydrazono-4-thiazolidone		PD	> 12.5	> 12.5	> 6.25
No. 59	2-(m-Carboxy-p-hydroxybenzylidene)-hydrazono-4-thiazolidone		PD	> 6.25	> 6.25	> 6.25
No. 60	2-(p-Dimethylamino-benzylidene)-hydrazono-4-thiazolidone		PD	> 6.25	> 6.25	> 6.25

No. 61	2-(p-Isopropylbenzylidene)-hydrazono-4-thiazolidone		PD	>25	>25	>25
No. 62	2-(2'-Hydroxy-5-cyclohexylbenzylidene)-hydrazono-4-thiazolidone		PD	>12.5	>12.5	>6.25
No. 63	2-Salicylidene-hydrazono-4-thiazolidone		PD	3.13	3.13	1.56
No. 64	2-(p-Nitrobenzylidene)-hydrazono-4-thiazolidone		PD	>12.5	>12.5	>12.5
No. 65	2-(β-Hydroxy-α-naphthylidene)-hydrazono-4-thiazolidone		PD	>6.25	>6.25	>6.25
No. 66	2-Isopropylidene-hydrazono-4-thiazolidone		PG	6.25	12.5	6.25
No. 67	2-(2,4-Dioxy-3-chlor-5-ethylbenzylidene)-hydrazono-4-thiazolidone		PD	>50	>50	>25
No. 68	1-Cyclohexylidene-hydrazono-4-thiazolidone 第5群		PD	>50	>25	>25
No. 69	β-Orcylaldehyde-chloroacetic acid hydrazone		PD	>12.5	>12.5	>12.5
No. 70	β-Orcin carbonic acid-hydrazide		PG	>50	>50	25
No. 71	3-Oxy-naphthyllic acid hydrazide 第6群		PG	25	>50	25
No. 72	0-Aminophenol 対照薬劑 PAS-Na INAH TBI		PG	0.625	0.625	0.313
			70% alcohol	0.5	100	50
			70% alcohol	0.125	100	50
			PG	25	25	12.5

〔註〕 表の略号は次の如き意味の略である。

- 1) H₃₇RvS→H₃₇Rv 感受性株, H₃₇RvR→H₃₇Rv 3者耐性株,
- 2) MIC…最小発育阻止濃度, PG→Propylene glycol, PD→Pyridine
- 3) m(-)…Kirchner 培地に SM, PAS, INAH を含有せざる意味。
m(+)… // を各 10γ ずつ含有せる意味

地中にSM, PAS, INAHの3剤を含むか否かによつて影響を受けるか否かを判定するに当つて、著者実験[A]の項(第2表参照)に示した如く、3者耐性菌に対し3剤共含有する培地と夫々1剤宛含有する培地とで別個に耐性検査を行うと、前者の方が1管程度耐性度が低く出る成績を得た。之はやはり3者耐性菌に対しても3剤併用する時は多少の併用効果がある事を示すものと考えられる。従つて3剤含有培地と全く之を含まない培地での静菌力の差異を見る時はこの併用効果が多少影響し、1管程度の差異はあらわれる事を考慮する必要がある。この見地よりして今回の72検体を検討すると、併用効果以外の影響は認められない成績であつた。

以下各群の化合物について3者感受性菌と3者耐性菌の被検体感受性について検討して見る事にする。

第1群 PAS 系化合物の PAS-ester 系については当教室の吉村⁶⁾が詳しい報告を行つている。吉村も述べている如く之等の ester 系化合物は静菌力は PAS よりかなりすぐれたものがあるが、水に難溶性であるのが難点である。3者耐性菌は PAS-ester 系すべての検体に対し耐性を示した。

p-Aminosalicyloyl-hydrazone 系化合物については Cyclohexanone-p-aminosalicyloyl-hydrazone (No.12), Acetone-'' (No.13), Heliotropine-'' (No. 15), m-Oxybenzaldehyde-'' (No. 23), Rhodamine-'' (No. 30) の5検体が略々 PAS に匹敵する静菌力を示したが、3者耐性菌には何れも耐性を示した。

第2群の INAH 系化合物については教室の北川²⁾が詳しい報告を行い、文献的考察を行つている。今回検討した検体の中、o-Hydroxy-m-methylbenzol-hydrazone (No. 33), 2,4-Dihydroxy-5-methylbenzaldehyde-isonicotinic-acid-hydrazone (No. 35), 1-Isonicotinyl-2-piperonylidene-hydrazone (No. 36), p-Aminobenzaldehyde-isonicotinic-acid-hydrazone (No. 37) の他 γ -Pyridinealdehyde-isonicotinic-acid-hydrazone (No. 38) の5検体は略々 INAH に匹敵する静菌力を示したが、

3者耐性菌は何れも耐性を示した。

第3群の Thiosemicarbazone 系化合物の H₃₇Rv 感受性菌に対する静菌力については、教室の谷³⁾, 津久間⁷⁾等が既に報告し、文献的考察を行つている。今回著者が再検討を加えた目的は3者耐性菌に対する静菌力を見る為である。表3の如く Cinnamicaldehyde-thiosemicarbazone (No. 40), Piperonylidene-acetone-'' (No. 41), Indolaldehyde-'' (No. 49) p-Aminobenzaldehyde-'' (No. 52) の4検体が TBI と同等もしくはやや上廻る静菌力を示したが、3者耐性菌に特にすぐれた静菌力を示すものは見当らなかつた。

第4群の Thiozolidone 系化合物については無蛋白培地で谷山¹⁶⁻¹⁷⁾等が、10%血清加 Kirc-hner 培地で津久間⁶⁾等が報告を行つている。著者は今回3者耐性菌に対する静菌力を見る為に再検討を加えた。併しながら Thiazolidone 系化合物は一部 PG に可溶のものもあるが、殆どのもが PD にしか溶解せず、中には PD にもかなり難溶性のもの(例えば No. 63, 64, 65等)も認められ、実験中に PD に溶解した検体を蒸留水又は培地で稀釈する時、速かに結晶が析出するので、稀釈操作を速かにしても若干の実験誤差は避けられない事を考慮しなければならぬものがあつた。今回の3者耐性菌に対する静菌力の成績ではやはり PG 可溶の 2-Isopropylidene-hy-drazono-4-thiazolidone (No.66) が 10 γ /cc 前後とかなりよい MIC を示した。一方谷山¹⁶⁻¹⁷⁾, 津久間⁶⁾等によりすぐれた静菌力が報告されている 2-Salicylidene-hydrano-4-thiazolidone(No.63)は 3.13 γ /cc, 2-(β -Hydroxy- α -naph-thylidene)-'' (No.65) は 6.25 γ /cc の MIC を示し、後者は Pyridine の静菌力の影響範囲内の静菌力を示して谷山等の報告に比べ静菌力がかなり弱く出たが、この成績の差異も前述の如き理由が大いに影響しているものと思われる。何れにせよ感受性菌に比べ耐性菌に対する静菌力が増強される薬剤は見当らなかつた。

第5群の Hydrazone 系化合物については細木⁴⁾が H₃₇Rv 感受性株について報告している。

今回の3者耐性菌に対する静菌力も弱い。

第6群のO-Aminophenolは岡本¹⁸⁾の報告に始まり、以後諸家^{1), 19-21)}により感受性菌、耐性菌に対し略々PASに匹敵する静菌力を示す事が報告されている。著者の3者耐性菌についても感受性菌と同様、0.625 γ /ccのMICを示した。

結 論

著者はSM, PAS, INAHに夫々50 γ 以上の耐性を有する3者耐性菌を用いて、H₃₇Rv3者感受性菌との感受性の差をPAS系化合物32種、INAH系化合物7種、Thiosemicarbazone系化合物14種、Thiazolidone系化合物15種、Hydrazone系化合物3種、Aminophenol系化合物1種計72種検体について検討を加え、次の如き結論を得た。

1) PAS系, INAH系化合物に対し3者耐菌はすべて耐性であつた。

2) Thiosemicarbazone系, Thiazolidone系化合物に於いて感受性菌より3者耐性菌に対し特にすぐれた静菌力を示すものは見当らなかつた。

3) Hydrazone系化合物の3者耐性菌に対する静菌力は感受性菌同様極めて弱かつた。

4) o-Aminophenolは3者耐性菌に対してもPASに略々匹敵するすぐれた静菌力を示したが感受性菌に対するよりも静菌力が増すと云う事はなかつた。

5) これ等の成績は培地に感受性菌発育阻止

に十分な濃度のSM, PAS, INAHを含有する場合も同様であつた。

擧筆するに当り薬剤合成を賜つた京都薬大藤川教授及びその門下の方々、並びに御指導を賜つた津久間博士に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) 志保田明：京大結研紀要，1：135，1953.
- 2) 北川良治：胸部疾患，1：117，1957.
- 3) 谷辰二：胸部疾患，1：169，1957.
- 4) 細木清文：胸部疾患，1：306，1957.
- 5) 吉村百助：胸部疾患，2：359，1958.
- 6) 津久間俊次，他：胸部疾患，2：448，1958.
- 7) 津久間俊次，他：胸部疾患，2：575，1958.
- 8) 山村雄一：日本臨床，12：1142，1954.
- 9) 山村雄一：結核菌の生化学（共立出版株式会社）182，1955.
- 10) 堀三津夫：日本臨床，15：52，1957.
- 11) 石上敏幸：京大結研紀要，6：233，1958.
- 12) 神尾彰：京大結研紀要，7：1958.
- 13) Kirchner：Z. bl. Bakt., 124：403，1932.
- 14) 小川辰次：結核菌検索の基礎と応用（保健同人社），120，1951.
- 15) 中村彰：京大結研紀要，5：146，1957.
- 16) 谷山兵三，他：薬学雑誌，75：382，1955.
- 17) 谷山兵三，他：薬学雑誌，75：387，1955.
- 18) 岡本肇，松田研斎：金沢結研年報，第2年：93，1944.
- 19) 岡田景俊：金沢結研年報，13中：37，1955.
- 20) 高橋静夫：九大結研紀要，2：202，1955.
- 21) 浜岡淳，他：新薬と臨床，4：227，1955.