

Capreomycin の抗結核作用に関する基礎的検討, 特に Kanamycin 及び Viomycin との交叉耐性に関する研究

〔第1篇〕 Capreomycin の試験管内抗結核菌作用及び結核マウス
に対する Capreomycin の延命効果に関する研究

京都大学結核胸部疾患研究所内科第一 (主任 教授 内藤益一)

田 中 健 一, 雑 賀 宣 二 郎

結 論

Capreomycin (以下 CM と略記する) は1961年, 米国 Lilly 研究所の Herr 及びその協同研究者¹⁻³⁾によって, *Streptomyces capreolus* の培養濾液より得られた新しい抗生物質である。

Herr 等の報告によればこの物質はかなりすぐれた抗結核菌作用を示すといわれ, また臨床的にも肺結核に対して有効であるとの報告が多い⁴⁻¹⁰⁾。

CM の抗結核作用に関する評価がすぐれている反面, この物質が既存抗結核薬の中で Kanamycin (KM) 及び Viomycin (VM) と交叉耐性を有するという報告がいくつか発表されていることも周知の通りである¹¹⁻¹³⁾。

今日肺結核の治療にたずさわる者にとって, Streptomycin (SM), isoniazid (INH), p-aminosalicylic acid (PAS) のいわゆる一次抗結核薬のみならず, KM, cycloserine (CS), ethionamide (TH) 等の, いわゆる二次薬に対しても耐性を有する患者数の増加が, きわめて憂うべき問題として提起されて来ていることはよく知られている通りであって, この問題の解決のために在来の抗結核薬と交叉耐性を有しない薬剤の出現が何よりも望まれるということは, 容易に首肯されるであろう。

このような観点からすれば CM と KM, ある

いは CM と VM 相互間に介在する交叉耐性が, どのような性質のものであるかは, きわめて慎重に決定されなければならない命題ということが出来よう。

著者はこの点に関して出来るだけ系統的にかつ詳細に, 検討を試みたいと意図した。

しかしながらいう迄もなく, そのような問題をとりあげるためにはその前に, CM の抗菌作用一般に関する多角度からの系統的な観察が必要かと思われる。本篇においては CM の抗菌作用一般について, これを種々の観点から検討した実験成績について記載する。

実 験 材 料

培 地

本実験において使用した培地は, 液体培地として10%牛血清加キルヒナー培地, Tween-albumin 培地, 固形培地として10%牛血清加キルヒナー寒天培地, 1%小川培地の計4種であって, いずれも成書に記載された方法にしたがって作成した。

菌 株 及 び 菌 液

研究室保存の人型結核菌 H37Rv 感性株, 本株より試験管内で作成した SM, INH, PAS, KM, CS, VM, TH, ethambutol dl 体 (EB), tibione (TBI) 各耐性株, 並びに人型結核菌黒野株を使用した。

菌液は次の方法で作成した。菌液濃度の判定は, すべて硫酸バリウム溶液との比濁によった。

1) Tween-albumin 培養液稀釈菌液

Tween-albumin 培地に約10日間、深部均等培養した H37Rv 株の培養液を、十分に振盪攪拌して菌を分散させた後、同培地で適当に稀釈して所要濃度の菌液とした。

2) ガラス玉磨砕菌液

10%牛血清加キルヒナー培地に約2週間表面培養して得られた菌膜を、ガラス玉入りコルベンにとり、少量づつ生理的食塩水を加えながら振盪して菌懸濁液を作り、約20分間静置後上清をと、これを生理的食塩水で所定の濃度迄稀釈して用いた。

3) 石油ベンジン菌液

H37Rv 株を1%小川培地で約3週間培養し、この斜面に約5mlの石油ベンジンを注入、駒込ピペットで充分攪拌して斜面上の菌集落を石油ベンジン中へ分散させ、粗大菌塊の落下を待ってから、石油ベンジンで所定濃度迄稀釈して用いた。本菌液使用時には、生菌数の減少を避けるため、菌と石油ベンジンとの接触を30分以内にとどめるように注意した。

4) メノウ乳鉢磨砕菌液

グリセリンブイヨンに約3週間表面培養して得られた黒野株の菌膜を滅菌濾紙上にとり、湿菌量を秤量、メノウ乳鉢で生理的食塩水を懸濁媒として、所定濃度の菌液を作成した。

被 検 薬

CM, SM, INH, PAS, KM, CS, VM, TH, EB の9検体を実験に用いた。

この中で CM, SM, KM, VM は1g力価入りヴァイアルを、CS はアンプルに封入されたものを滅菌蒸溜水で溶解して用いた。INH は注射用アンプル入りのものを使用し、PAS, EB は粉末を秤量後、70%エチルアルコールで溶解滅菌、TH は秤量後プロピレングリコールで溶解して実験に供した。

被 検 動 物

体重20g前後の均一系 dd 雌性マウスを用いた。

シリコン被覆スライド

東¹⁴⁾の方法により作成した。

実験方法並びに実験成績

1. 各種培地における CM の制菌最低濃度 (MIC)

実験方法

Tween-albumin 培地、10%牛血清加キルヒナー培地、同寒天培地、1%小川培地の4種類の培地を用い、CM の制菌作用を KM を対照として検討した。

即ち通常の倍数稀釈法によって CM 及び KM の倍数稀釈列を作成し、約0.5mg/mlの H37Rv 感性株 Tween-albumin 菌液を駒込ピペットで1滴づつ接種、37°C 4週間培養後判定を行なった。1試験管あたりの培地量は液培地2ml、固形培地5mlであり、接種菌量は培地1本あたり約0.02mgとなっている。

実験成績

表1 各種培地における CM, KM の制菌最低濃度 (γ/ml)

培 地	CM	KM
Tween-albumin 培地	0.78	0.39
10%牛血清加キルヒナー培地	1.56	0.78
10%牛血清加キルヒナー寒天培地	1.56	1.56
1%小川培地	12.5	12.5

接種菌量 0.02mg per tube

表1に示すごとく CM の制菌最低濃度 MIC は、1%小川培地を除く各培地で0.78~1.56γ/mlを示したが、小川培地では12.5γ/mlと、かなりの制菌作用の低下が認められた。

2. CM の制菌最低濃度 (MIC) に及ぼす培地 pH 及び接種菌量の影響

実験方法

10%牛血清加キルヒナー培地の pH を、1規定塩酸及び1規定苛性ソーダを用いてそれぞれ5.5, 6.5, 7.5に修正し¹⁵⁾、これらの各培地を用いて CM の倍数稀釈列を作成した。ついで Tween-albumin 培地に発育した H37Rv 感受性株培養液より、5mg/ml, 0.5mg/ml, 0.05mg/ml の各菌液を作成し、駒込ピペットでその1滴を前記培地に滴下し、37°C, 4週間培養後 MIC を判定した。接種菌量は培地1mlあたり、約0.1mg, 0.01mg, 0.001mg の3種である。

実験成績

表2 CM の制菌最低濃度 (γ/ml) に及ぼす接種菌量及び培地 pH の影響

菌量 (mg/ml)	pH		
	5.5	6.5	7.5
0.1	12.5	3.13	1.56
0.01	3.13	1.56	0.78
0.001	1.56	0.78	0.39

使用培地 10%牛血清加キルヒナー培地

表2に示した。接種菌量の増加にともない、いずれの pH の培地でも制菌作用の低下がみられた。即ち 0.1 mg/ml の接種菌量時の MIC は、0.001 mg/ml の接種菌量時のそれに比し、4～8 倍となった。一方培地 pH についてみると、いずれの接種菌量時にも MIC は、酸性側で大きく、アルカリ性側で小さく現われている。接種菌量の影響は培地 pH が酸性の時に、一方培地 pH の影響は接種菌量の大きい時に、より顕著に出現する傾向がうかがわれた。

3. CM の制菌最低濃度 (MIC) に及ぼすキルヒナー培地血清濃度の影響

実験方法

10倍濃厚キルヒナー原液及び牛血清を用い、pH を約6.8に修正した10%, 30%, 50%, 70%, 90%血清加キルヒナー培地、及び牛血清に 7 mg/ml の割合に第1 磷酸カリを加え、pH を約6.8に修正した全血清培地を準備した¹⁶⁻¹⁸⁾。各培地毎に CM の倍数希釈列を作成し、培地 1 ml あたり約 0.01 mg の菌接種を行ない、37°C 4 週間の培養を行なった。

実験成績

表3 CM の制菌最低濃度 (γ/ml) に及ぼすキルヒナー培地血清濃度の影響

培 地 (pH 6.8)	MIC
10%牛血清加キルヒナー培地	1.56
30%牛血清加キルヒナー培地	3.13
50%牛血清加キルヒナー培地	3.13
70%牛血清加キルヒナー培地	3.13
90%牛血清加キルヒナー培地	6.25
100%牛血清培地	6.25
接種菌量	0.01mg/ml

表3に示すごとく、キルヒナー培地に加えられる血清濃度の増加にともない制菌作用の低下が認められ、90%血清加キルヒナー培地及び全血清培地での MIC は、10%血清加キルヒナー培地のそれに比し4 倍の値を示した。

4. 各種抗結核薬耐性菌に対する CM の制菌最低濃度 (MIC)

実験方法

H37Rv 感受性株、及び本株に由来する SM, INH,

PAS, KM, CS, VM, TH, EB, TB1 各耐性株のガラス玉磨碎菌液を用い、CM の制菌作用を、10%牛血清加キルヒナー培地、0.01 mg/ml の接種菌量、という条件下で検討した。

実験成績

表4 各抗核薬耐性菌に対する CM の制菌最低濃度

耐 性 株	耐性度 (γ/ml)	MIC (γ/ml)
H37Rv-S	—	1.56
H37Rv SM-R	10,000.0	1.56
H37Rv INH-R	6.25	1.56
H37Rv PAS-R	25.0	1.56
H37Rv KM-R	10,000.0	50.0
H37Rv VM-R	31.3	31.3
H37Rv TH-R	25.0	1.56
H37Rv EB-R	25.0	1.56
H37Rv TB1-R	25.0	1.56

使用培地 10%牛血清加キルヒナー培地
接種菌量 0.01mg/ml

表4に示される実験成績が得られた。

CM は KM 耐性株及び VM 耐性株の2種類を除くと、感性株と等しい濃度でこれら耐性株の発育を抑制した。しかし KM 耐性株は CM 50γ/ml の濃度で、また VM 耐性株は CM 31.3 γ/ml の濃度で、その発育が抑制された。

5. CM と他種抗結核薬との試験管内併用効果

実験方法

被検薬を滅菌蒸留水で適宜希釈し、500 γ/ml より 1.8 γ/ml にいたる CM 倍数希釈溶液、及び 100 γ/ml SM, 10 γ/ml INH, 100 γ/ml PAS, 100 γ/ml KM, 1,000 γ/ml CS, 1,000 γ/ml VM, 100 γ/ml TH, 1,000 γ/ml EB の各溶液を作成した。ついで10%牛血清加キルヒナー培地に 500 γ/ml CM 溶液を100:1の容積比で加えることにより、5 γ/ml に CM を含有する培地を準備し、この培地を10管1系列の小試験に第1管 3.6ml、第2管以下 2ml ずつ分注した。次に CM との併用効果を検討する薬剤溶液を、第1管に 0.4 ml 加えてよく攪拌し、その 2ml を第2管へ移し、以下順次倍数希釈を行ない、第10管は CM を含まない対照培地とした。

同様に培地 1 ml あたり、それぞれ 2.5 γ, 1.25 γ, 0.625 γ, 0.313 γ, 0.156 γ, 及び 0.078 γ の割合に CM を

表 5 CM と各抗結核薬との併用制菌効果

(γ /ml)

SM CM	1.25	0.625	0.313	0.156	0.078	0
2.5	—	—	—	—	—	—
1.25	—	—	+	++	++	++
0.625	—	++	++	++	++	++
0.313	—	++	++	+++	+++	+++
0.156	—	++	+++	+++	+++	+++
0	—	++	+++	+++	+++	+++

INH CM	0.125	0.0625	0.0313	0.0156	0.0078	0
2.5	—	—	—	—	—	—
1.25	—	—	—	—	—	+
0.625	—	—	—	—	++	+++
0.313	—	—	—	+	+++	+++
0.156	—	—	++	++	+++	+++
0	—	+	++	+++	+++	+++

PAS CM	1.25	0.625	0.313	0.156	0.078	0
1.25	—	—	—	—	—	—
0.625	—	—	—	+	++	+++
0.313	—	—	+	++	++	+++
0.156	—	—	++	++	+++	+++
0.078	—	+	++	++	+++	+++
0	—	+	++	++	+++	+++

KM CM	1.25	0.625	0.313	0.156	0.078	0
2.5	—	—	—	—	—	—
1.25	—	—	—	+	+	++
0.625	—	+	+++	+++	+++	+++
0.313	—	++	+++	+++	+++	+++
0.156	—	++	+++	+++	+++	+++
0	—	+++	+++	+++	+++	+++

CS CM	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
2.5	—	—	—	—	—	—
1.25	—	+	++	++	++	++
0.625	—	+	++	++	++	++
0.313	—	++	+++	+++	+++	+++
0.156	—	++	+++	+++	+++	+++
0	—	+++	+++	+++	+++	+++

VM CM	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
2.5	—	—	—	—	—	—
1.25	—	—	—	—	—	+
0.625	—	—	++	++	++	++
0.313	—	++	++	+++	+++	+++
0.156	—	+++	+++	+++	+++	+++
0	—	+++	+++	+++	+++	+++

TH CM	1.25	0.625	0.313	0.156	0.078	0
2.5	—	—	—	—	—	—
1.25	—	—	+	++	++	++
0.625	—	+	+	++	++	++
0.313	—	++	++	+++	+++	+++
0.156	—	++	++	+++	+++	+++
0	—	++	+++	+++	+++	+++

EB CM	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
1.25	—	—	—	—	—	—
0.625	—	+	++	++	++	++
0.313	—	++	++	+++	+++	+++
0.156	—	++	+++	+++	+++	+++
0.078	—	+++	+++	+++	+++	+++
0	—	+++	+++	+++	+++	+++

含有する10%牛血清加キルヒナー培地を作成し、これらの各培地を用いて、併用効果を検討すべき各薬剤の倍数希釈列を作成した。最後に CM をまったく含有しないキルヒナー培地を用いて併用薬のみの希釈列を作成した。

次に約 0.5mg/ml の H37Rv 感受性株 Tween-albumin 培養菌液を作成し、各試験管に駒込ピペットで1滴ずつ接種、37°C に2週間培養した。

実験成績

表5に示した。表で-は菌発育のまったく認められなかったもの、+は極めて少量、++は中等度に、+++は高度に菌発育を認めたもので、拮抗はなく CM-INH, CM-PAS, CM-TH に併用効果をみとめた。

6. CM の殺菌効果

実験方法

シリコン被覆スライド培養法^{14,19)}によって検討を行った。

即ち10%牛血清加キルヒナー培地を用い、CM 及び対照としての KM の倍数希釈列を4系列宛作成し、これに H37Rv 株の約 1mg/ml 石油ベンジン菌液を用い、結核菌を附着させたシリコン被覆スライドを投入し、37°C の孵卵器内で培養した。培養後1週、2週、3週及び4週毎に各1系列をとり出し、各スライドを生理的食塩水で2回洗滌し、薬液を含まぬ10%牛血清加キルヒナー培地に移しかえ、更に4週間培養、スライド上の菌発育の状態を肉眼的に観察することにより、殺菌効果を判定した。

実験成績

表6に示した。薬液の作用期間が延長するにつれて CM の殺菌効果は著明に増強され、4週

表6 CM, KM の殺菌効果

		CM	KM
制菌最低濃度 (γ/ml)		2.0	1.0
殺菌最低濃度 (γ/ml)			
1. 薬剤作用期間	7日	31.3	15.6
2. 薬剤作用期間	14日	15.6	7.8
3. 薬剤作用期間	21日	7.8	3.9
4. 薬剤作用期間	28日	3.9	2.0

シリコン被覆スライド培養法
1mg/ml 石油ベンジン菌液使用

作用の系列では MIC の2倍である 3.9γ/ml の濃度で殺菌効果が認められた。しかしながらこの実験成績を対照の KM と比較すると、殺菌効果は制菌効果と同様、KM よりやや劣っていた。

7. 結核マウスの生存日数を指標とした CM の治療効果

実験方法

表7 マウス延命効果実験群の編成

実験群	動物数	治療の種類及び投与量
第1群	10	CM 20γ/g 週2回皮下注射
第2群	10	KM 20γ/g 週2回皮下注射
第3群	10	CM 20γ/g 毎日皮下注射
第4群	10	KM 20γ/g 毎日皮下注射
第5群	10	CS 10γ/g 毎日経口投与
第6群	10	CM 20γ/g 週2回皮下注射+ CS 10γ/g 毎日経口投与
第7群	10	KM 20γ/g 週2回皮下注射+ CS 10γ/g 毎日経口投与
第8群	10	非治療 対照

体重約 20g の均一系 dd 雌性マウス 10 匹を 1 群とし CM による延命効果を CM 単独、及び CS との併用の 2 方面から検討した。対照として KM を用いた。

即ち約 5mg/ml の黒野株メノウ乳鉢磨碎菌液 0.1 ml を実験マウスの尾静脈内に注射し、翌日より諸種の方法で治療を開始し、治療群中のいずれか 1 群の半数が死亡する迄投薬を継続した。実験群の編成は表に示す通りである。

実験成績

表8 マウス平均生存日数

治療の種類	平均生存日数
CM 20γ/g 週2日法	19.0日
KM 20γ/g 週2日法	19.3
CM 20γ/g 毎日法	22.6
KM 20γ/g 毎日法	24.2
CS 10γ/g 毎日法	14.4
CM 20γ/g 週2日+CS 10γ/g 毎日法	23.6
KM 20γ/g 週2日+CS 10γ/g 毎日法	24.2
無治療 対照	13.2

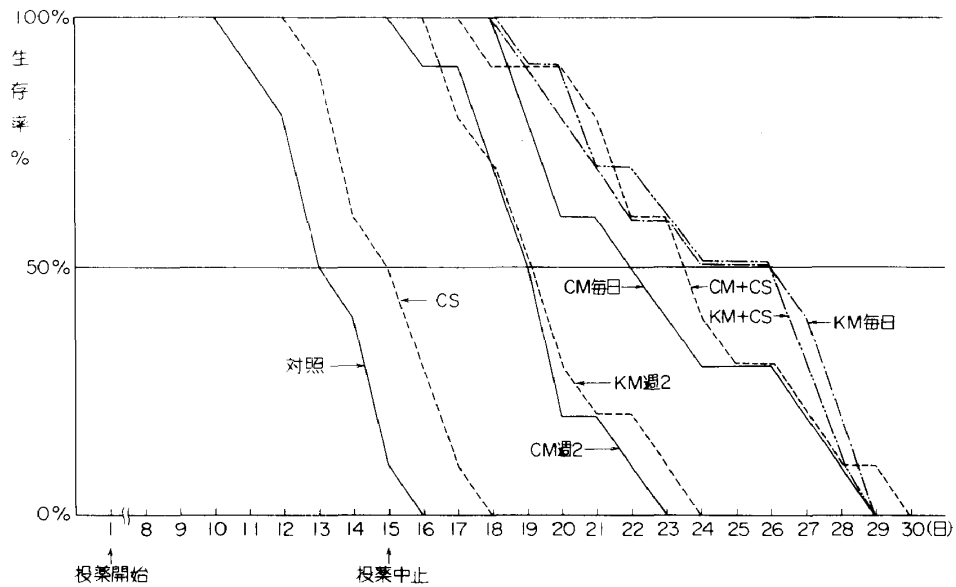


図1 CMによるマウス延命効果

各治療群の平均生存日数は表8に、また生存率曲線は図1に、これを示した。

CM 20γ/g 週2日の投与方法の場合の平均生存日数は19.0日であって、無治療群の平均生存日数13.2日に比し、5.8日の延長が認められた。またこの値は KM 20γ/g 週2日法の場合の平均生存日数とほぼ同等の値であった。

この週2日法に CS 10γ/g 毎日を併用させると平均生存日数は著明に延長され、CM-CS 併用群では23.6日、KM-CS 併用群では24.2日となった。一方 CM 20γ/g を毎日投与した場合の延命効果は週2日単独法に比しかなりすぐれており、平均生存日数は CS 併用時とほぼ同じ程度に延長されることが判明した。

総括並びに考按

in vitro における抗結核薬の抗菌作用が一般に MIC を指標として論ぜられていることは周知の通りであるが、MIC の検討は出来るだけ多角度からこれを検討することが望ましく思われる。生体内結核病巣の物理化学的性状はきわめて多岐にわたっており、結核菌が抗結核薬の作用を受ける環境は、これら因子によってかなりの変動を示すと考えられるからである。

まず CM の試験管内抗菌作用に及ぼす培地差の影響を観察すると、液体培地及びキルヒナー

寒天培地における MIC は 1~2γ/ml であるが、1%小川培地では 12.5γ/ml の値を示している。

Robinson 及び Wichelhausen¹²⁾は H37Rv 株に対する CM の制菌作用を観察し、7H9 液体培地での MIC は 1~2γ/ml であるが Loewenstein-Jensen 培地では 8~16γ/ml を示したと述べている。

小関等¹²⁾は同じく H37Rv 株に対する CM の MICは、Tween 80 を含まぬ Dubos 培地で 1~2.5γ/ml、キルヒナー半流動培地で 2.5~5γ/ml であるが小川培地では 10~25γ/ml であったと述べ、堂野前等¹³⁾は H37Rv 株、黒野株、患者分離株等でキルヒナー液体培地における MIC は 5~7.5γ/ml であったが、小川培地でのそれは 30~60γ/ml であったとしている。これらの諸報告と著者の実験成績とは類似した傾向を示しており、卵培地における制菌作用の低下が注目される。これは KM と同様の現象であって、このことは CM の耐性検査を卵培地で行なう際、特に留意しておかねばならない点ではあるまいかと考えられる。

次に接種菌量の増加にともなう制菌力の低下は、ほとんどいずれの抗結核薬にもみられる性質であって²⁰⁾、CM に特異的なものではないが、制菌作用がアルカリ性側で強く、酸性側で弱く出現する傾向が注目される。これは SM, KM,

VM 等の抗生物質と共通の傾向であって、この薬剤が塩基性の物質であることに関連を有するものと考えられる。

次にキルヒナー培地血清濃度の変化にともなう制菌作用の変化についてみると、血清濃度の増加にともない、制菌作用の低下する現象が認められる。このこともほとんどすべての抗結核薬についてみられる現象ではあるが、生体内での薬剤の作用機序をうかがう上において、興味ある示唆を与えるものといつてよいであろう。

各抗結核薬耐性菌に対する CM の制菌作用をみると、KM 耐性株、VM 耐性株に対してのみ、CM の制菌効果がかなり減弱せしめられていることが明瞭であって、換言すれば KM 耐性菌、VM 耐性菌は CM 耐性であることが示されたわけである。このことの臨床に及ぼす意味はまことに重大であると思われるので、この問題に関しては篇をあらためて詳細に論じたいと思う。

CM と他の抗結核薬の間には特に著明な併用効果は認められないが、INH, PAS, KM, TH 等との間にわずかながら協力効果が認められる。

CM と KM の間には種々の点で類似点が多く、厳密な意味で併用効果と呼んでよいかどうかについては問題もあろうが、等しく類似性を有するとされる VM との間に、ほとんど協力効果の認められない点が注目される。

CM の殺菌効果について論ずる前に、殺菌の意味についてことわっておきたい。

ここにいう殺菌とは結核菌の菌体を物理的・化学的に破壊死滅せしめるという意味ではなく、菌の代謝過程を長期にわたって阻害することによって、菌の発育能力を喪失せしめるという意味での用語である。そしてまたいわゆる殺菌の判定が、シリコン被覆スライド上の集落発育の肉眼的観察によってなされていることが深く注意されなければならない。

しかしながら殺菌の定義が、そのように限定せられた意味で用いられるにしても、そのような効果が期待出来るということは、結核化学療法における前進を意味するものと理解することには誤りがないものと思考される。

シリコン被覆スライド培養法による我々のこ

れ迄の研究^{19,21~27)}によれば、PAS, TB1, Slnlsoxazole 等はこういう意味での殺菌効果の弱い薬剤に属し、SM, KM, TH, SOM, EB 等にあつてはその効果が比較的顕著である。本実験の成績は CM が後者の group に属する薬剤であることを示している。

CM による結核マウスの延命効果を検討した実験成績としては中村等²⁸⁾の報告がある。これによれば CM は KM にほぼ匹敵する成績を示すが、投与量の点から考慮すると CM の効果はやや KM に劣るのではあるまいかとされている。

著者の実験成績について述べると、CM 単独投与より CM と CS の併用がすぐれ、また CM 週 2 日の投与より毎日の投与の方がすぐれていることは予想せられた通りであるが、単独投与の場合も併用の場合も、同じ投与量で CM と KM の間には延命効果に関して有意の差を認めない結果が示されたわけである。

以上 CM の抗菌作用を種々の角度から観察した次第であるが、得られた結論はこの物質が KM や TH あるいは EB 等に比して決して遜色のない、かなりすぐれた抗結核作用を有するという事実である。全実験を通じて提起された唯一の疑問は、この物質と KM あるいは VM の間に介在する交叉耐性の問題であるが、この疑問は次篇における主題として詳細にこれを論じたいと思う。

結 論

新抗結核薬 CM の抗菌作用を種々の角度から検討し、次の結論を得た。

1. CM の制菌最低濃度は液体培地及びキルヒナー寒天培地で約 1~2 γ /ml 程度を示したが、1%小川培地ではかなりの制菌作用の低下が認められた。
2. CM の制菌作用は培地 pH が酸性の時弱く、アルカリ性の時強く出現する傾向が認められた。また 0.1mg/ml より 0.001mg/ml への接種菌量の変化により、4~8 倍程度の制菌作用の増強が認められた。
3. キルヒナー液体培地に加えられる血清量

の増加にともない、CM の制菌作用の低下する現象が認められた。

4. H37Rv 株より得られた KM 及び VM 耐性菌は CM に耐性を示したが、SM, INH, PAS, CS, TH, EB, TB1 各耐性株は CM に感受性であった。

5. CM と SM, INH, PAS, KM, CS, VM, TH, EB との試験管内併用効果を検討し、INH, PAS, KM, TH との間にわずかながら協力効果を認めた。

6. CM はかなり強力な殺菌作用を示したが、その効果は KM に比較するとやや劣るようであった。

7. 結核マウスの延命効果において CM は、単独投与の場合もまた CS を併用した場合も、KM とほぼ匹敵する治療効果を示した。

文 献

- 1) Herr, E.B., Jr., Haney, M.E., & Pettenger, G.E.: American Chemical Society, 140 th Meeting 49C, 1961
- 2) Herr, E.B., Jr.: Antimicrobial Agents & Chemother., 201, 1962
- 3) Herr, E.B., Jr., Sutton, W.B., & Stark, W.M.: Trans. 21 st Res. Conf. Pulm. Dis., V.A. Armed Forces, 367, 1962
- 4) Miller, J.D., Landwehr, A., Greene, M.E., & Popplewell, A.G.: Trans. 21 st Res. Conf. Pulm. Dis., V.A. Armed Forces, 370, 1962
- 5) Popplewell, A.G., Miller, J.D., Landwehr, A., & Greene, M.E.: Trans. 21 st Res. Conf. Pulm. Dis., V.A. Armed Forces, 375, 1962
- 6) Popplewell, A.G., Miller, J.P., Landwehr, A., & Greene, M.E.: Trans. 22 nd Res. Conf. Pulm. Dis., V.A. Armed Forces, 275, 1963
- 7) Popplewell, A.G., Miller, J.D., Greene, M.E., & Landwehr, A.: Trans. 22 nd Res. Conf. Pulm. Dis., V.A. Armed Forces, 281, 1963
- 8) Popplewell, A.G. Miller, J.D. Landwehr, A., Greene, M.E. & Evans, J.G.: Abstract of VIII International Congress on Diseases of the Chest, Mexico City, 150, 1964
- 9) Neuman, L.B. & Schwartz, W.S.: Trans. 23 rd Res. Conf. Pulm. Dis., V.A. Armed Forces, 31, 1964
- 10) Cuthbert, J. & Bruce, L.G.: Tnbercle, 45, 205, 1964
- 11) Robinson, L. B., & Wichelhausen, P. H. : Trans. 21 st, Conf. Pulm. Dis., V.A. Armed Forces, 351, 1962
- 12) Koseki, Y. & Okamoto, S.: Jap. J. Med. Sci & Biol., 16, 31, 1963
- 13) 堂野前維摩郷・立花暉夫・井上幾之進・下村康夫・前田成納: 結核, 39, 429, 1964
- 14) 東向一郎: 京大結研紀要, 7 (3) 増刊1号, 461, 1959
- 15) 伊藤 篤: 京大結研紀要, 7, 143, 1958
- 16) 志保田明: 京大結研紀要, 1, 135, 1953
- 17) 恒村俊郎: 京大結研紀要, 7 (3) 増刊3号, 338, 1959
- 18) 山下直二郎: 京大結研紀要, 8, 5, 1959
- 19) 東向一郎: 京大結研紀要, 7 (3) 増刊2号, 22, 1959
- 20) 河田利延: 京大結研紀要, 7 (3) 増刊3号, 13, 1959
- 21) 伊藤 篤: 京大結研紀要
- 22) 池田宣昭: 京大結研紀要, 12, 21, 1963
- 23) 田中健一: 京大結研紀要, 13, 13, 1964
- 24) 田中健一: 京大結研紀要, 13, 45, 1964
- 25) 中井 準: 京大結研紀要
- 26) 川合 満: 京大結研紀要
- 27) 岩井嘉一: 京大結研紀要
- 28) 中村玲子・金井興美・室橋豊穂: 結核, 39, 161, 1964