

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2篇〕 Capreomycin, Kanamycin, 及び Viomycin 相互間における交叉耐性に関する試験管内実験

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

緒 論

第1篇において著者は、新抗結核薬 CM の抗菌作用に関してこれを種々の角度から検討し、この物質が KM や TH、あるいは EB 等と比較して、遜色のないすぐれた抗結核作用を有することを明らかにした。

しかしこの除重要な疑問点として提起された問題は、CM, KM, VM 相互間に介在する交叉耐性の性状がどのような性質のものであるか、という点にあった。

KM はいわゆる二次抗結核薬の中で、TH と並んできわめて重要な地位をしめる抗結核薬であり、VM もまた KM 無効例や肺結核の外科療法に際して頻用されて来た抗結核薬であることは周知の通りである。したがって CM とこれら抗結核薬との交叉耐性の問題は、きわめて慎重に決定されねばならない重要な課題ということが出来よう。本篇ではこの問題に関連して試験管内で検討した実験成績について記載したいと思う。

実 験 材 料

培 地

10%牛血清加キルヒナー培地、Tween-albumin 培地、10%牛血清加キルヒナー寒天培地の3種を用いた。

菌株及び菌液

研究室保存の人型結核菌黒野株を使用した。菌液は

Tween-albumin 培養菌液と、ガラス玉磨碎菌液の2種類を、それぞれ用途に応じて使用した。

被 検 薬

CM, KM, VM の3検体を使用した。薬液作成は第1篇において述べた方法に準じて行なった。

実験方法並びに実験成績

1. 耐性菌の作成

実験方法

10管1系列の大型試験管を3系列用意し、各系列毎に Tween-albumin 培地を第1管9ml、第2管以下5ml 分注した。ついで 1,000 γ /ml CM, KM, VM 溶液の各1ml をそれぞれ各系列の第1管試験管に注入、内容をよく攪拌してその5ml を第2管に移し、以下同様にして第9管迄倍数希釈を行ない、第10管は薬液を含まない対照とした。

次に10%牛血清加キルヒナー培地に継代培養した黒野株表面菌膜より約 1mg/ml のガラス玉磨碎菌液を作成し、その0.1ml を各試験管に滴下し、37°C の孵卵器内で3週間培養した。

3週後、菌発育の認められた試験管の中で、最高濃度に薬剤を含有する試験管から、菌培養液を Tween-albumin 培地で希釈することより、1mg/ml より 10⁻⁸mg/ml 迄、10倍希釈を行なった菌液を作成した。これらの菌液の0.1ml を、別に準備した10%牛血清加キルヒナー寒天培地を用いての、各薬剤の 10 γ , 100 γ , 1,000 γ 各耐性培地に接種し、8週間迄培養を行なった。このようにして出来るだけ少数の集落発生を認めた耐性培地から、1集落を白金耳で釣取し薬剤

表1 黒野感受性株に対する CM, KM, VM の制菌作用

薬 剤	試験管番号		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	MIC (γ /ml)
	第1管濃度												
CM	100 γ /ml		—	—	—	—	—	++	++	+++	+++	+++	6.25
KM	100 γ /ml		—	—	—	—	—	—	—	++	+++	+++	1.56
VM	100 γ /ml		—	—	—	—	—	++	++	+++	+++	+++	6.25

使用培地 Tween-albumin 培地 接種菌量 0.1 mg/ml

非含有キルヒナー寒天培地で増菌し、これから再びガラス玉磨碎菌液を作成し、第1管濃度が 1,000 γ /ml となるキルヒナー寒天薬剤含有倍数稀釈列にこれを接種し、耐性度の確認を行なう、という操作を施すことによって、出来るだけ純粋に 10 γ , 100 γ , 1,000 γ 程度の耐性菌を分離しようと試みた。

実験成績

表1は Tween-albumin 培地に黒野株を接種した場合の各薬剤の制菌作用を示した3週判定の成績である。CM, KM, VM はそれぞれ 6.25 γ /ml, 1.56 γ /ml, 6.25 γ /ml の MIC を示した。太い黒枠で示した部分は、Tween-albumin 培地よりキルヒナー寒天耐性培地に採種した菌を示している。

このようにして分離し得た耐性株は表2に示すごとく CM 10 γ , CM 100 γ , KM 1,000 γ , VM 10 γ , VM 100 γ の5種類の耐性株である。CM, VM の2薬剤に関しては one step で 1,000 γ 以上の耐性株を得ることが出来なかった。そこ

表2 分離された耐性株

1	CM 10 γ 耐性株
2	CM 100 γ 耐性株
3	KM 1,000 γ 耐性株
4	VM 10 γ 耐性株
5	VM 100 γ 耐性株

表3 分離し得なかった耐性株

1	CM 1,000 γ 耐性株
2	KM 10 γ 耐性株
3	KM 100 γ 耐性株
4	VM 1,000 γ 耐性株

で 100 γ 耐性培地に発育を認めた集落より菌液を作り、これを 1,000 γ 耐性培地に接種することにより 1,000 γ 耐性株を得ようと再三試みたが、これを得ることが不可能であった。

一方 KM についてみると、この場合は 10 γ , 100 γ , 1,000 γ の各耐性培地に容易に集落の発育が認められた。しかしながら耐性度の確認を行なうため、10 γ あるいは 100 γ の耐性培地に発育した集落からガラス玉磨碎菌液を作成し、キルヒナー寒天培地で耐性検査を行なうと、ことごとく 1,000 γ の耐性培地に菌発育が認められた。即ち KM 10 γ , あるいは KM 100 γ のキルヒナー寒天培地に発育した菌が、果して 10 γ , あるいは 100 γ 程度の耐性菌であるのか、あるいはより高度の耐性菌であるのかを確認することが困難であった。

結局分離し得た耐性株は表2に示す5種類の耐性株ということになった。

2. CM, KM, VM 相互間の交叉耐性に関する実験 (その1)

実験方法

前記実験操作によって分離確認せられた、キルヒナー寒天耐性培地に発育した5種類の耐性菌集落を、薬剤非含有キルヒナー寒天培地に植継いだものを用い、約 0.5 mg/ml の各耐性株ガラス玉磨碎菌液を作成した。対照として、キルヒナー寒天培地に継代培養した黒野感受性株からも、同濃度の菌液を作成した。

10%牛血清加キルヒナー培地を使用し、CM, KM, VM 各薬剤について、おのおの第1管濃度が 1,000 γ /ml となる、20管1系列の倍数稀釈列6系列を作成し、この各系列に前記5種類の耐性菌菌液、及び対照の黒野感受性菌液を1滴ずつ滴下し、各耐性株に対する

表4 各耐性株に対する CM, KM, VM の制菌最低濃度及び耐性度 (γ/ml) (その1)

耐性株	抗結核薬		CM		KM		VM	
	MIC	耐性度	MIC	耐性度	MIC	耐性度	MIC	耐性度
黒野感受性株	2.0	1.0	1.0	0.5	3.9	2.0		
CM 10γ-R	15.6	7.8	7.8	3.9	31.3	15.6		
CM 100γ-R	125.0	62.5	15.6	7.8	31.3	15.6		
KM 1,000γ-R	7.8	3.9	>1,000.0	≥1,000	3.9	2.0		
VM 10γ-R	12.6	7.8	1.0	0.5	15.6	7.8		
VM 100γ-R	>1,000.0	≥1,000	250.0	125.0	250.0	125.0		

使用培地 10%牛血清加キルヒナー培地 接種菌量 0.01 mg/ml

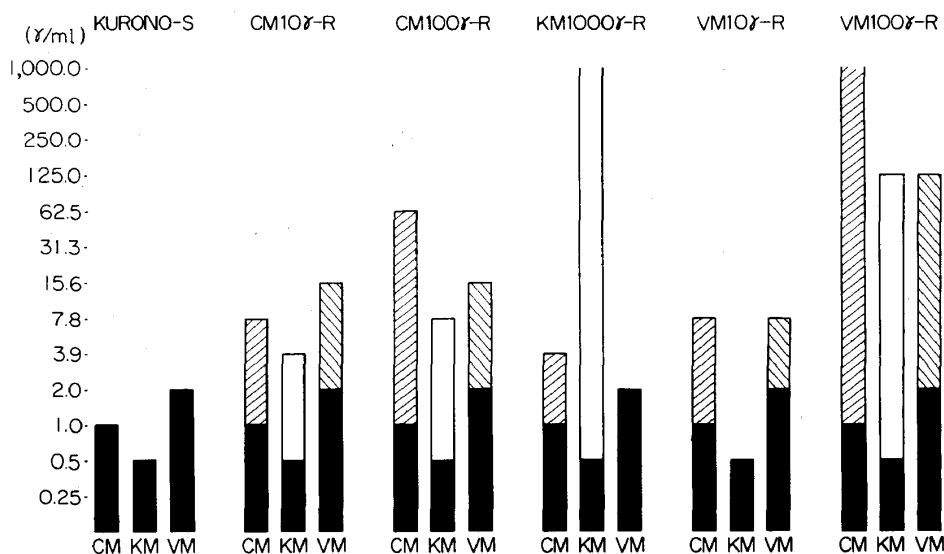


図1 各耐性株の CM, KM, VM に対する耐性度 (その1)

CM, KM, VM の制菌作用を観察した。判定は培養開始後4週目にこれを行なった。

実験成績

本実験の成績は表4及び図1にこれを示した。この実験は倍数稀釈法を用いているので MIC の 1/2 を耐性度とみなすことが出来る。

まず黒野感受性株に対する CM, KM, VM の制菌作用をみると, MIC はそれぞれ 2.0γ/ml, 1.0 γ/ml, 3.9γ/ml であり, それぞれ試験管1本の差で, KM, CM, VM の順に制菌作用の強く出現していることがわかった。この場合耐性度は前述の定義にしたがって, CM 1.0γ/ml, KM 0.5γ/ml, VM 2.0γ/ml とみなすことが出来る。図1で黒の棒グラフで示した部分は, この

感受性株の耐性度を示したものである。

次に CM 10γ 耐性株に対する CM, KM, VM の制菌作用について述べる。CM 10γ 耐性株に対する CM の制菌作用をみることは, キルヒナー寒天培地に発育した 10γ 耐性菌が, 果してその通りの耐性度を有するか否かを, 液体培地で再確認する意味をもつものであるが, この場合の MIC は 15.6γ/ml, 耐性度は 7.8γ/ml であって, CM 10γ の耐性度が確認されたものとみることが出来る。次に CM 10γ 耐性株に対する KM の制菌作用をみると, この場合の MIC は 7.8γ/ml であり, 感受性株に対する場合の 8 倍の濃度で菌発育の阻止せられていることがわかる。この場合耐性度は 3.9γ/ml と考えら

れるので、換言すれば CM 10 γ 耐性株は 3.9 γ KM 耐性ということがいえるわけである。一方 CM 10 γ 耐性菌に対する VM の MIC は 31.3 γ /ml, 耐性度は 15.6 γ /ml であって、この値は感受性株に対する MIC, 耐性度の 8 倍の値である。即ち CM 10 γ 耐性菌は 15.6 γ CM 耐性という成績が示されたわけである。

次に CM 100 γ 耐性菌に対する CM, KM, VM の制菌作用をみると、まず CM のこの株に対する MIC は 125 γ /ml, 耐性度は 62.5 γ /ml であって、CM 100 γ の耐性度が確認された。この株の KM に対する耐性度は 7.8 γ /ml, また VM に対する耐性度は 15.6 γ /ml であって、それぞれ感受性株の場合の 16 倍, 8 倍の値を示した。

一方 VM 10 γ 耐性菌は 7.8 γ CM 耐性であるが、KM のこの株に対する MIC は 1.0 γ /ml であって、これは 0.5 γ /ml の耐性度ということになり、対照の黒野感受性株に対する値と同値である。即ち実験成績から VM 10 γ 耐性菌は KM 感受性であることが示されたわけである。

VM 100 γ 耐性株に対する CM の制菌効果を見ると、1,000 γ /ml の濃度でも CM は菌発育を抑制し得ないことが判明した。即ち VM 100 γ 耐性菌は 1,000 γ CM 耐性であって、CM の黒野感受性株に対した場合に比し、1,000 倍以上の耐性を示すことが明らかにされた。同時にまた VM 100 γ 耐性菌は 125 γ KM に耐性を示したが、この値は感受性株に比し、250 倍の耐性値である。

最後に KM 1,000 γ 耐性株は 3.9 γ CM 耐性であるが、VM のこの株に対する MIC は 3.9 γ /ml であって、感受性株に対した場合と同値であり、KM 1,000 γ 耐性株が VM 感受性であることが示された。

3. CM, KM, VM 相互間の交叉耐性に関する実験 (その2)

実験方法

前実験で使用した黒野感受性株、及び CM 10 γ , CM 100 γ , KM 1,000 γ , VM 10 γ , VM 100 γ の各耐性株ガラス玉磨砕菌液を Tween-albumin 培地に接種し、2 週間隔で 2 代継代した後、0.5mg/ml の Tween-albumin 培養菌液を作成し、これを用いて前実験と同様の操作を施すことにより、これら耐性株に対する CM, KM, VM の制菌作用を検討した。

実験成績

表 5 及び図 2 にこれを示した。図で黒の棒グラフで示した部分は、前実験同様、感性株に対する 3 薬剤の耐性を示したものである。

本実験においては黒野感受性株に対する KM の MIC は 0.5 γ /ml で、前実験より制菌効果がやや強く出現した。

表より明らかごとく CM 10 γ 耐性菌は 1.0 γ KM 耐性, 3.9 γ VM 耐性, また CM 100 γ 耐性菌は 3.9 γ KM 耐性, 15.6 γ VM 耐性である。一方 VM 10 γ 耐性菌は 3.9 γ CM 耐性であるが、前実験の実験成績と同様、KM には感受性であった。次に VM 100 γ 耐性株は 1,000 γ CM に耐性であると同時に、62.5 γ KM に耐性である。

表 5 各耐性株に対する CM, KM, VM の制菌最低濃度及び耐性度 (γ /ml), (その2)

耐性株	抗結核薬		CM		KM		VM	
	MIC	耐性度	MIC	耐性度	MIC	耐性度	MIC	耐性度
黒野感受性株	2.0	1.0	0.5	0.25	3.9	2.0		
CM 10 γ -R	15.6	7.8	2.0	1.0	7.8	3.9		
CM 100 γ -R	125.0	62.5	7.8	3.9	31.3	15.6		
KM 1,000 γ -R	15.6	7.8	1,000.0	$\geq 1,000.0$	3.9	2.0		
VM 10 γ -R	7.8	3.9	0.5	0.25	15.6	7.8		
VM 100 γ -R	>1,000.0	$\geq 1,000.0$	250.0	125.0	250.0	125.0		

使用培地 10%牛血清加キルヒナー培地

接種菌量 0.01 mg/ml

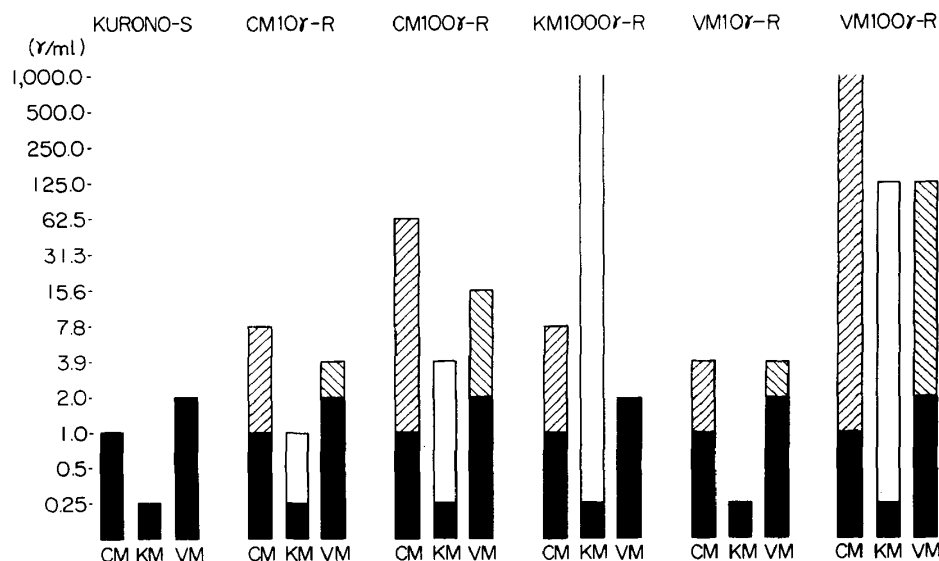


図2 各耐性株の CM, KM, VM に対する耐性度 (その2)

最後に KM 1,000γ 耐性株は 7.8γ CM に耐性であるが, VM に対しては前実験と同様感受性であった。

総括並びに考按

CM, KM, VM 相互間に存在する交叉耐性の本態がいかなる性質のものであるかは, CM の臨床投与に際してきわめて大きい影響を及ぼすものと考えられる。

ところで INH 耐性菌にみられるように, 菌の代謝機構によって耐性度に相違のあることは, つとに知られている通りである。周知のように INH 耐性菌には Catalase 陽性のものと陰性のものがあり, 前者の耐性度は後者に比して低耐性であるといわれる。また TH と TB1 との交叉耐性に関して数多くの報告がなされているが, 東村¹⁾によれば H37Rv 株の TH 耐性菌は 32γ の低耐性菌と 125γ の高耐性菌の 2 種であり, 125γ 耐性菌と TBI の間には TH→TBI の一方向的交叉耐性が認められるのに対し, 32γ 耐性菌にはそのような性質が認められないという。

著者は CM, KM, VM 相互間における交叉耐性の問題は, まず種々の段階の耐性値を有する耐性菌を作成し, これを用いて交叉現象を解析することが適切かと考えた。10γ, 100γ, 1,000γ 程度の耐性株を, 各薬剤について分離しようと試みた目的はこのためである。

しかしながら一方において, 耐性度を等しくするある薬剤の耐性菌も, その由来する菌株が異れば代謝機構に差があり, したがって交叉現象も相違する可能性があり得るということは, 否定出来ないところかと思われる。したがっていかなる菌株を選ぶべきかが問題となるわけであるが, 著者は動物実験における検討の便宜の点を考慮して, 人型結核菌黒野株を使用して考察を行なったわけである。

耐性菌の作成法に関しては, 最初キルヒナー寒天培地を用いて one step でこれら耐性菌を得ようと意図したのであるが, KM 10γ の耐性株がこの方法で得られなかったため, Tween-albumin 培地における selection の過程を経ることにした。

CM, VM の 1,000γ 耐性菌が, 100γ 耐性株から更に高濃度で淘汰を繰り返しても得られなかったことは, 耐性の上限を示唆するのかもしれないと思われるが, 実験成績より明らかなく, 黒野感受性株がいったん 100γ VM に耐性を獲得して来ると, この耐性菌は容易に 1,000γ 以上の CM 耐性を獲得して来るのであって, はなはだ興味深い現象ということが出来よう。

KM 10γ, KM 100γ の耐性菌を分離確認し得なかった理由については, これら耐性菌そのものの存在を否定する考え方と, これら耐性菌が耐性検査の途上において, 薬剤に誘導せられて

高度耐性を獲得して来るとの2つの考え方が可能かと思われるが、耐性度の確認を耐性培地によらずして決定し得ない以上、その識別は困難というべきであろう。ただ KM 耐性上昇形式は、一般に Demerec^{2,3)} のいわゆる SM-pattern に属するといわれており、仮に中間程度の耐性菌があるとしても、これが容易に高耐性へと移行しやすい、不安定な性質をもつのではあるまいかという推測は可能かと思われる。

さて、このようにして得られた5種類の耐性株をもとにして行なわれた実験から、どのような結論が引き出されるかについて考えてみたい。

耐性度の表現としてしばしば、軽度（あるいは低度）耐性、中等度耐性、高度耐性、といった表現が用いられている。しかしながらこういう表現は必ずしも明確に定義づけられて使用されていない場合もあるのではないと思われる。

ここでは次のごとく約束したい。まず耐性度が感受性株に比し10倍前後（4～16倍）上昇しており、耐性値としては10 γ 前後を示すものを軽度耐性とよび、耐性度が感受性株に比し100倍以上上昇しており、100 γ 以上の耐性値を示すものを高度耐性とよぶことにする。このように定義づけると2つの実験を通じ、次のごとくに結論づけることが出来よう。

CMの耐性菌として10 γ 程度の耐性菌と100 γ 程度の耐性菌とを分離したがそのいずれも KM 並びに VM に対し軽度耐性になるというのが第1の結論である。

第2に KM は、それに1,000 γ の耐性が生じた場合、CM に対して軽度耐性となるが、VM に対しては感受性であるとの結論が得られる。

第3に VM では、その10 γ 耐性菌は CM に軽度耐性であるが、KM に対しては感受性である。しかし VM に対する耐性が100 γ に達した場合は、CM に対しても、また KM に対しても高度耐性が獲得される。

CM, KM, VM 間に介在する交叉耐性の現象に関しては、CM の出現が比較的新しいため、現在の時点においてはそれほど数多くの報告がない。以下問題点の所在を明らかにするため、まず第1に CM と KM, 第2に CM と VM, 第

3に KM と VM の順序で、文献との対比においてこの問題を考察してみたい。

小関、岡本⁴⁾は H37Rv 株、*M. phlei* 株より試験管内において one step で得られた CM, KM の高耐性菌を用い CM, KM 相互間の交叉耐性を検討し、CM 耐性株は軽度もしくは中等度に KM 耐性であるが、KM 耐性株は CM に中等度耐性であると述べ、両者の間に部分的に耐性交叉のみられることを報告している。彼等の実験成績は小川培地を使用して行なわれているので耐性度が一般に高く表現されているが、得られた結論は著者の実験成績と軌を一にするものであろう。

一方患者分離株についてこの関係を見ると、KM 耐性株には CM 耐性を示すものが多いという発表が数多くなされている⁵⁻⁷⁾。逆に CM 耐性株の KM に対する耐性度を患者株で検討した成績は、現在まだ CM が臨床的に多く使用されていないためその報告が少ないが、日結研の共同研究成績⁸⁾によれば、CM を使用して菌陰性化に成功しない症例にあっては、日を追うにつれて高率に CM 耐性の生ずることが示されているのであって、これらの耐性菌が KM に対してどのような感受性を示すかは、興味ある今後の課題となるであろう。

次に CM と VM 間の交叉耐性の関係についてみよう。前記小関⁴⁾は同じ実験において、CM と VM の間には完全相互交叉の関係がみられるとしている。著者の実験における特色は、VM 耐性菌に耐性度の表現を異にする、少なくとも2種類の耐性菌を見出し、その両者にあって交叉耐性の性状の異なることを指摘した点にあると思う。即ち VM の高耐性菌が CM に高度耐性であるという点では小関等の見解とまったく一致するようであるが、一方 VM の低耐性菌が CM に対して軽度の耐性を有する一面をもつことを明らかにした点が注目されよう。著者はまた、CM 耐性菌が VM 軽度耐性であることを示したが、この成績は小関の結論とやや相違するかのようにもうけとれる。しかし小関の実験によっても、*M. phlei* からは1,000 γ 以上の CM 耐性株が得られたが、H37Rv 株からは250 γ

のCM耐性株が得られたにとどまり、かつ前者は1,000 γ VMに耐性であるが後者は100 γ VMに耐性を示しただけであって、菌株により耐性の上限、及び交叉現象に相違のみられることが考えられ、著者の実験成績と矛盾するものではないと思われる。

患者分離株についてこの関係をみたものに Verbist 及び Gyselen⁹⁾ の研究がある。333例のCM未使用患者分離株についてCMの感受性を Loewenstein-Jensen 培地を用いて検討したものであるが、この中でVM耐性株は引例あり、その中で28例がVM 10 γ に、また3例がVM 20 γ に耐性を示した。VM 10 γ 耐性の28例中、8例がCM感受性、17例がCM 10 γ 耐性、3例がCM 20 γ 以上に耐性であったのに対し、VM 20 γ 耐性株3例はことごとくCM 20 γ 以上の耐性を獲得したことが示されており、VMの耐性度によってCMに対する感受性が相違するのではないかと想像され、著者の実験と対比して興味深く思われる。

最後にKM, VM間の交叉耐性についての文献をみると、Steenken¹⁰⁾は、KM, VM, 及び Neomycin の交叉耐性現象を検討した実験成績において、VM 1,000 γ 耐性菌はKM 1,000 γ にも耐性であるが、KM 1,000 γ 耐性菌はVM 10 γ /mlで発育が阻止されたと報告している。即ちこの関係はVM \rightarrow KMの一方的交叉耐性ということが出来よう。著者の実験成績においてはKM 1,000 γ 耐性菌がVM感受性であることが示されたのであって、この点Steenkenの成績と一致している。またVM 100 γ 耐性菌が125 γ KMに耐性を示したことも、Steenkenの成績と一致した傾向ということが出来よう。しかしながら一方VMの低耐性菌、即ち10 γ 耐性菌がKMに感受性であるという側面が、著者の実験成績から指摘せられたことが注目されてよいであろう。

以上文献と対比しつつ、交叉現象に関する考察を行なった次第であるが、結局この実験で明らかにし得た新しい知見は、VM耐性菌に少なくとも2種類の、耐性の程度を異にする耐性菌を認め、両者のCM及びKMに対する耐性のあ

り方に、明瞭な差異のあることを指摘した点にあると思われる。

ところでCM, KM, VM相互間にこのような交叉耐性の現象が認められるとして、それではそのような現象のよって来たる理由は何にもとづくものであろうか？

この間にこたえることは今日の段階でははなはだ至難というべきであろう。小関等⁴⁾はCM, VMがいずれも polypeptide であり、その構成アミノ酸に、共通するものの多いことをあげ、構造式の類似性を強調している。これは確かに興味ある知見といい得ようが、一方CMとKM, あるいはKMとVMの間ではそのような関係が知られていない。いずれにせよ交叉現象の本態は、微生物遺伝学や微生物化学の進歩にともない、将来にその究明を託された問題といわねばならないであろう。

さて交叉耐性の性状は菌株によって相違を示す可能性があり、また *in vitro* で得られた実験成績がそのまま *in vivo* で通用するものではないことはいふ迄もないところではあるが、以上の実験成績はCMの臨床投与にあたってどのような示唆をあたえるかについて若干の考察を加えてみたいと思う。

CMが現在の結核化学療法においてどのような位置をしめるかということは、結局CM, KM, VMはいかなる順序で使用されるべきか、という点に集約されて来るのではないと思われる。

そこでまず第1に、VMを最初使用した場合について考えてみよう。この場合結核菌がVMに耐性を獲得した時のことを考えると、VM高度耐性菌はCMに対しても、またKMに対しても容易に高度耐性となることが示されたわけであるから、この使用法はもっとも拙劣ということが出来るであろう。では最初にCMを使用した場合はどうなるか？ CM耐性菌はKMに対しても、またVMに対しても軽度ではあるが耐性を獲得して来るわけであって、この方法にも難点が認められよう。KMを最初に使用した場合について考えると、KM耐性菌はCMに対しては軽度耐性となるがVMに対しては感受性であることが示されている。したがってKM \rightarrow

CM という順序には困難な問題が残されるとしても、KM→VM という方法は充分納得しうる性質のものと考えられよう。まだこの場合、KM について VM にも菌が耐性を獲得して来ると、その菌は CM に対しても高度耐性となることが容易に想像される。したがって結局、以上の論議からすれば CM は不要の薬剤という結論が導かれるのではあるまいかと思われるのであるが、果してその通りであろうか？

我々が臨床的耐性の限界を考える場合、一つの指標となるのは薬剤の血中濃度であろうと思われるが、もしも CM あるいは KM の低耐性菌に対しても、充分有効な血中濃度、あるいは病巣内濃度が得られるするならば、CM→KM→VM という一つの使用順序、あるいは KM→CM→VM の使用順序が肯定されるかもしれない。しかしながらいずれにせよ、前述の議論は試験管内で、一つの菌株に由来する種々の段階の耐性菌を用いて得られる推論であって、それが果して臨床的に通用する事実であるか否かは、動物実験において慎重に検討されることが必要かと思われる。しかしながらそのような制約せられた意味をもつものには相違ないにせよ、CM の臨床投与に関して興味ある示唆をあたえるという意味で、有用な一つの知見ということは出来よう。

結 論

10%牛血清加キルヒナー寒天培地を用いて、人型結核菌黒野株より試験管内で作成された CM 10 γ , CM 100 γ , KM 1,000 γ , VM 10 γ , VM

100 γ の各耐性株を用い、CM, KM, VM 相互間の交叉耐性に関する検討を行ない、次の結論を得た。

1. CM 10 γ , CM 100 γ 耐性菌は KM, VM に軽度耐性を示した。
2. KM 1,000 γ 耐性菌は CM に軽度耐性を示したが、VM には感受性であった。
3. VM 10 γ 耐性菌は CM に軽度耐性であったが、KM には感受性を示した。
4. VM 100 γ 耐性菌は、CM, KM に高度耐性を示した。

文 献

- 1) 東村道雄：結核, 36, 733, 1961
- 2) Demerec, M.: J. Bact., 56, 63, 1948
- 3) Demerec, M.: J. Clin. Invest., 28, 891, 1949
- 4) Koseki, Y. & Okamoto, S.: Jap. J. Med. Sci. & Biol., 16, 31, 1963
- 5) Robinson, L. B., & Wichelhausen, R. H.: Trans. 21 st, Conf. Pulm. Dis., V.A. Armed Forces, 351, 1962
- 6) 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
- 7) 河盛勇進・前田 徹・副島林造・賀来隆二・田川周幸・和田退蔵：日本胸部臨床, 24, 1, 1965
- 8) 堂野前維摩郷他：最新医学, 21, 164, 1966
- 9) Verbist, L. & Gyselen, A.: Amer. Rev. Resp. Dis., 90, 640, 1964
- 10) Steenken, W. J.R., Montalbino, V. & Thurston, J.R.: Amer. Rev. Tuberc., 79, 66, 1959