

大腸菌に対する Tibione の効果について

大阪市立大学医学部外科教室 (指導: 白羽弥右衛門教授)

小 笠 原 一 男

(受附日附: 昭和32年 9月25日)

ON ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PARA-ACETHYLAMINO BENZALDEHYDE THIOSEMICARBAZONE AGAINST ESCHERICHIA COLI

by

KAZUO OGASAWARA

From the Department of Surgery, Osaka City University Medical School
(Director: Prof. Dr. YAEMON SHIRAHATA)

Professor Inada and his co-workers had reported excellent therapeutic effects of para-acethylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone against infectious diseases of urogenital tracts caused by Escherichia coli.

Therefore the author has tried to test the antimicrobial activity of the drug against Escherichia coli in vitro. However, a series of studies has revealed that the growth inhibiting action of the drug against E. coli is negligible in urinary drug level demonstrated by ordinary dosage.

緒 言

抗結核化学療法剤 Tibione が結核菌に対してのみ抗菌力を示し、他の細菌に対しては抗菌効果を發揮しえないものであるか否かは興味ある問題である。

日本臨床第8巻第10号には、京都大学稲田教授および多田氏によつて、大腸菌性泌尿器疾患に対する Tibione の治験例が報告せられている。この点に関して、わたくしは試験管内実験を行い、大腸菌の Tibione に対する態度を検討してみた。

実験材料とその方法

1) Tibione (以下 TB-1 と略記する)

大日本製薬の Tebezone (p-acethylaminobenzaldehyde-thiosemicarbazone) を使用した。

2) 稀釈培養基系列

A) 溶媒を使用せずに TB-1 をそのまま Bouillon に溶解させ、さらに Bouillon で順次稀釈して0.8mg %以下の低濃度を含む培養基を作製した。

B) 溶媒として Polyethylglycol を用いて TB-1 を溶解させ、さらに Polyethylglycol で適宜稀釈したのち、各々に所要量の Bouillon を加えて高濃度培養基を作った。

3) 被検大腸菌

普通大腸菌教室株および患者の直腸内に滅菌ガラス棒を挿入して採取し、遠藤培地に24時間培養分離した

第1表 溶媒を使用しない場合

No.	Bouillon cc	TB-1 (mg)	濃度 (mg %)	Coli comm. (教室株)			
				24hrs	48 //	72 //	96 //
1	10	0.3	3.0	++	++	++	++
2	10	0.4	4.0	++	++	++	++
3	10	0.5	5.0	++	++	++	++
4	10	0.6	6.0	++	++	++	++
5	10	0.7	7.0	++	++	++	++
6	10	0.8	8.0	++	++	++	++
7	10	過飽和	10.0>	++	++	++	++
対照	10	0	0	++	++	++	++

第2表 Polyethylenglycol の大腸菌に対する抗菌作用

No.	P.E.G. (cc)	Bouillon (cc)	%	Coli comm. (A)				Coli comm. (B)			
				24hr. s	48 //	72 //	96 //	24 //	48 //	72 //	96 //
1	2.0	3.0	40	—	—	—	—	—	—	—	—
2	1.5	3.5	30	—	—	—	—	—	—	—	—
3	1.0	4.0	20	—	—	—	—	—	—	—	—
4	0.5	4.5	10	±	+	+	+	±	±	+	+
5	0.4	4.6	8	+	+	++	++	+	+	++	++
6	0.3	4.7	6	+	++	++	++	++	++	++	++
7	0.2	4.8	4	++	++	++	++	++	++	++	++
8	0.1	4.9	3	++	++	++	++	++	++	++	++
9	0.05	4.95	1	++	++	++	++	++	++	++	++
対照	0	5.0	0	++	++	++	++	++	++	++	++

第3表 10%の割合に Polyethylenglycol を含む培養基内における TB-1 の抗菌力

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	対 照 (A)	対 照 (B)
P. E. G. (cc)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0
TB-1 (mg)	0.5	0.25	0.125	0.063	0.031	0.016	0.008	0.004	0	0
Bouillon (cc)	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	4.5	5.0
濃度 (mg%)	10.0	5.0	2.5	1.25	0.63	0.31	0.16	0.09	0	0
野 ○ (ロイマチス)	24hr.s	—	—	±	+	+	+	+	+	++
	48 //	—	—	+	+	++	+	++	++	++
	72 //	—	—	+	+	++	+	++	++	++
	96 //	—	—	+	+	++	++	++	++	++
和 ○ (胃癌)	24 //	+	+	+	+	+	+	++	+	++
	48 //	+	+	+	+	+	++	++	++	++
	72 //	+	+	+	+	+	++	++	++	++
	96 //	+	+	+	+	++	++	++	++	++
重 ○ (脊髄癆)	24 //	+	+	±	+	+	+	++	++	++
	48 //	+	+	±	+	++	+	++	++	++
	72 //	+	++	+	++	++	++	++	++	++
	96 //	+	++	+	++	++	++	++	++	++
島 ○ (子宮筋腫)	24 //	+	+	±	+	++	±	+	+	++
	48 //	+	+	+	+	++	+	+	++	++
	72 //	+	++	+	+	++	+	+	++	++
	96 //	+	++	+	+	++	+	+	++	+

ものを、さらに24時間 Bouillon 培養の上で、その1白金耳つつを前記培養基系列に接種し、24時間、48時間、72時間および96時間目の発育状況を肉眼的に観察して対照と比較しつつ、結果を判定した。

実 験 成 績

1) 溶媒を使用せずに TB-1 を培地に加えて行つた実験の成績は第1表の通りである。すなわち、教室株

の普通大腸菌に対して、TB-1 は0.8mg%以下の濃度および過飽和の状態においても、全々抗菌効果を示さなかつた。

2) Polyethylenglycol を溶媒として TB-1 を溶解したものを用いた場合には、Polyethylenglycol それ自身も若干の抗菌性を示すので、これについてまず検索した結果は第2表の通りである。すなわち、普通大腸菌教室株について同一実験を2回行つた成績では

第4表 5%の割合に Polyethylenglycol を含む培養基内における TB-1 の抗菌力

[illegible]

10%の Polyethylenglycol が存在しても、大腸菌の発育はほぼ抑制されないが、20%以上の高濃度下ではその発育が完全に阻止された。

3) それで、TB-1 を Polyethylenglycol 1cc 中 1mg の割合に溶解させて、その 0.5cc をとり、さらに Polyethylenglycol の適量を加えて倍数稀釈したものに、Bouillon 4.5cc づつを加え、Polyethylenglycol が 10% の割合に存在するように TB-1 の倍数稀釈系列培養基を作製し、患者から分離した大腸菌株をこれに接種して観察した。その成績は第 3 表に示すごとく、野○株では TB-1 15mg % 濃度以上で発育阻止作用がみられた以外には、TB-1 の抗菌作用はほとんど認められなかった。なお、表中に示した(土)はわずかに試験管内に混濁を認める程度、(十)は管内が大体一様に混濁する程度、(++)は混濁のために試験管を透視しえない程度以上のものを示した。

4) つぎに、溶媒 Polyethylenglycol を 5% の割合で培地に加えたば合の成績が第 4 表である。TB-1 を内服していない症例から分離された菌株、たとえば真○株は 50mg % で発育阻止、小○原株では 30mg % でも軽い抑制作用がみられたが、教室保存株に対しては 50mg % でもわずかな発育阻止効果がみられたにすぎない。

■さらに、肺結核の症例で現在 TB-1 を内服中のものについて検討してみた。木○は総量 12,000mg、吉○ 9,000mg、藤 1,800mg、西○ 480mg、綿谷 450mg。をそれぞれ内服したものであるが、これらの患者の尿中から分離された大腸菌に対しては、TB-1 はいずれも発育阻止作用を示しえなかった。しかし、各菌株ともに高濃度においては幾分発育抑制的となる傾向を示した。

考 察

以上の実験結果を総合すると、試験管内における TB-1 の大腸菌に対する直接抗菌作用はきわめて軽微で、1 例において 5mg % 以上、2 例においては 50mg % 以上の高濃度で、はじめて大腸菌の発育阻止作用を示したのみであり、他の菌株についてみれば高濃度できわめて軽微な発育抑制作用を示した程度である。石神・大畑も Polyethylenglycol および Aceton を溶媒として同様の実験を行っているが、これらの溶媒は両者ともに 15% 以上の濃度で普通大腸菌に対する発育阻止作用を発揮し、10% Polyethylenglycol を溶媒として行つた稀釈法の成績では、2,000 倍以上すなわち TB-1 50mg % 濃度以上の稀釈液では発育阻止作用が認められなかったと報告した。これは私のえた

成績とほぼ一致している。

臨床的には、稲田・多田は 34 例の大腸菌性尿路感染症患者に TB-1 を投与しているが、TB-1 1 日量 30mg 前後の内服で、12 例において著効があり、他のものでも相当有効であつたとのべ、石神等も 1 日 40mg 3 回分服によるか、または、これを 1,000 倍懸濁液として膀胱内に注入した結果、13 例の急性または慢性大腸菌性膀胱炎において著効を認めている。

いま TB-1 の尿中排泄量についてみると、私が Bose 氏変法によつて定量した結果では、TB-1 100mg、1 回内服後の尿中濃度は、4 ないし 6 時間後に最高 10mg % 前後を示すのみである。したがつて 1 日 30~40mg の内服では、そのままの形で抗菌効果を発揮するような尿中濃度は到底えられないわけである。さらに私が測定した尿中 TB-1 排泄量は 24 時間内に、内服量の約 30% に当るに過ぎず、また諸家の成績をみても最高 50% 前後の成績となつており、しかも残余が全部体内に蓄積残留するものとも思われず、私が別報した定量法では測定しえない形に変化するものかとも思われる。多田は TB-1 に血清を添加するか、または TB-1 内服後の患者血清を使用することにより、大腸菌に対する抗菌効果のあらわれることを認めているが、これはおそらく TB-1 が体内で分解して生じた分解産物中に、大腸菌に対して抗菌性を有するものが存在するためではないかとも推論される。しかし、その決定は今後の研究にまたねばならない興味ある問題である。

結 語

大腸菌に対する Tibione の抗菌力を試験管内検査によつて検討したところ、この抗菌作用はきわめて微弱であつて、本剤の臨床的投与量によつてえられる尿中濃度をもつては、大腸菌の発育を阻止することができなかつた。

(稿を終るに当り、御指導と御校閲とを頂いた白羽教授に深甚の謝意を表する。なお本論文の要旨は、昭和 25 年 12 月 3 日日本ペニシリン学術協議会関西支部第 14 回研究会において発表した。)

参 考 文 献

- 1) 稲田務、多田茂：大腸菌性泌尿器疾患に対する Tibione による治験例、日本臨床、8, 950, 昭 25.
- 2) 多田茂：大腸菌性泌尿器疾患に対する Conteben の治験並に実験的研究、日本泌尿器学会雑誌、42, 156, 昭 26.
- 3) 石神襄次、大畑博：大腸菌性泌尿器疾患に対する TB-1 の治療、皮膚と泌尿、13, 150, 昭 26.
- 4) 小笠原一男：体液中 Tibione の定量法、J. Antibiotics, 4, 389, 1951.
- 5) 小笠原一男：大腸菌に対する Tibione の効果について、J. Antibiotics, 4, 465, 1951.