

〔泌尿紀要5巻3号〕
〔昭和34年3月〕

非淋菌性尿道炎に於ける Pleuropneumonia-Like Organisms (PPLO) に関する研究

第Ⅲ編 各種抗生物質に対する PPLO の感受性に就て

大阪通信病院泌尿器科（主任 山本 弘博士）

大阪大学微生物病研究所真正細菌学部（指導 藤野恒三郎教授）

大 島 升

Studies on Pleuropneumonia-Like Organisms in Non-Gonococcal Urethritis in the Male

III : Susceptibility of Pleuropneumonia-Like Organisms to the in vitro Action of Antibiotics

Minoru OSHIMA

From the Department of Urology, Osaka Teishin Hospital.

(Director : H. Yamamoto, M. D.)

The susceptibility of human genital strains of Pleuropneumonia-Like Organisms (PPLO) to various antibiotics was investigated. The genital strains used were 17 strains isolated from non-gonococcal urethritis in the male and 2 strains (O7, 'Campo L') isolated in America. The antibiotics studied were tetracycline (TC), oxytetracycline (TM), chlortetracycline (AM), streptomycin (SM), dihydro-streptomycin (DSM), chloramphenicol (CM), erythromycin (EM), oleandomycin (OM), kanamycin (KM), Sigmamycin (SigM), rondonomycin (RM), and crystalline sodium penicillin G (Pc). Serial dilutions of each compound were prepared with the semi-solid media, and the minimal concentration of inhibition of PPLO strains was estimated.

The results showed that ;

- 1) Both TC and TM were most effective in inhibiting the growth of PPLO. The minimum growth inhibitory concentration of these two antibiotics were 0.1 to 1.0 mcg/ml and 0.1 to 5.0 mcg/ml, respectively.
- 2) SM and SigM were the better inhibitors. The number of strains which were inhibited by 5.0mcg/ml of SM and SigM were 15 of 19 strains and 8 of 15 strains respectively.
- 3) Concentrations of 10 mcg/ml of RM inhibited the growth of 8 out of 15 strains, and KM in the same concentration only inhibited 5 out of 15 strains.
- 4) Concentrations of 25 mcg/ml of DSM inhibited only 5 out of 19 strains, while AM and CM inhibited only 2 out of 19 strains.
- 5) Both EM and OM were not effective against all strains at a concentration of 200 mcg/ml. Pc did not inhibit any of the strains at a concentration of 5,000 unit/ml.

非淋菌性尿道炎 (NGU) に対する Penicillin (Pc) 及び Sulfa 剤治療が概ね無効に終るに反

し, Streptomycin (SM), Terramycin (T M) などの抗生物質が屢々奏効する 事実は一

般に知られている。Pleuropneumonia-Like Organisms (PPLO) の分離される NGU に対する各種抗生物質の治療成績が、尿性器分離株の各薬剤感受性実験と往々一致することから、其の病原的関連を推論する人々^{8) 9) 11) 5) 6) 2)}がある。

in vitro 実験成績により、人尿性器より分離された PPLO が Pc 及び Sulfa 剤に全く感受性をもっていないことは、夙に知られていた。次いで SM は PPLO に対して in vivo, in vitro ともに有効であることが報告されたが、以後比較的多数の分離株に対する種々の抗生物質の感受性につき、系統の実験を行つた者は少い。僅かに Leberman, Smith & Morton,^{8) 9)} Melén,¹⁰⁾ Bushby¹¹⁾ の論文をみるに過ぎず、彼らは等しく TM の最高感受性を結論している。

著者は1955年¹⁵⁾、自家分離株を用いて、TM, SM, Dihydro-streptomycin (DSM), Aureomycin (AM), Chloramphenicol (CM), Erythromycin (EM) 及び Pc の7種に加えて新しく Tetracycline (TC) の感受性実験を行つた。次いで1957年 Oleandomycin (OM), 最近 Kanamycin (KM), Sigmamycin (Sig M) 及び Randomycin (RM) の3種の新抗生物質に就いても実験を行つた。本論文は以上12種の抗生物質に対する PPLO の感受性実験成績をまとめたものである。

I 実験材料及び実験方法

1) 供試菌株及び抗生物質

次の如く、使用株は第1編に於ける NGU 分離株20及び米国株の07及び Campo 株計22株であり、抗生物質は12種である。

供試菌株	供試抗生物質	(略)
NGU 分離株 (20)		
OT-1 ₁	Sodium Penicillin G	Pc
// 4		
// 5	Tetracycline (Achromycin)	TC
// 6		
// 7	Oxytetracycline (Terramycin)	TM
// 8		
// 9	Chlortetracycline (Aureomycin)	AM
// 10		
// 11	Streptomycin sulphate	SM
// 12		
// 13	Dihydrostreptomycin sulphate	DSM
// 14		
// 15	Chloramphenicol	CM
// 16		
// 17	Erythromycin (Ilotycin)	EM
// 18		
// 19	Oleandomycin	OM
// 22		
// 27	Kanamycin	KM
// 33		
	Randomycin	RM
米国株 (2)		
07	Sigmamycin	Sig M
Campo		

Pc, TC, TM, AM, SM, DSM, CM 及び EM の8種は、昭和30年19株に就いて実験を行い、OM は昭和32年14株、KM, RM 及び Sig M は昭和33年

15株に就いての実験である。

Pc, SM, DSM, EM 及び KM は注射薬、CM は内服用カプセルを、其他の TC, TM, AM, OM, RM

Table 1. Minimum concentrations of various antibiotics inhibiting the growth of the genital strains of PPLO in vitro.

Antibiotic	OT- I ₁	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	22	27	33	American strains	
																					07	Ca- mpo
Tetracycline	0.5 mc	1.0	0.5	0.5	1.0	0.5	0.1	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	0.5	0.5	0.5				0.5	0.1
Oxytetracycline	g/ml 1.0	5.0	5.0	5.0	1.0	1.0	1.0	5.0	5.0	1.0	0.5	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	1.0				5.0	0.1
Chlortetracycline	25.0	200.0	100.0	100.0	100.0	200.0	50.0	50.0	50.0	50.0	100.0	50.0	50.0	200.0	75.0	50.0	50.0				25.0	75.0
Streptomycin	10.0	5.0	10.0	5.0	1.0	1.0	5.0	5.0	1.0	1.0	0.5	0.5	5.0	5.0	0.5	5.0	1.0				25.0	25.0
Dihydro- streptomycin	50.0	100.0	25.0	200.0	10.0	25.0	200<	200.0	200<	75.0	10.0	10.0	50.0	100.0	75.0	75.0	50.0				200<	200<
Chloramphenicol	100.0	200.0	100.0	75.0	200.0	200.0	50.0	200.0	50.0	75.0	75.0	25.0	25.0	75.0	75.0	200.0	100.0				100.0	75.0
Erythromycin	200<	200.0	200.0	200<	200<	200.0	200<	200<	200<	200.0	200<	200<	200<	200.0	200<	200<	200.0				200<	200<
Oleandomycin	200<	200<	200<	200<	200<	200<		200<	200<		200<							200<	200<	200<	200<	200<
Kanamycin	10.0	10.0	50.0	25.0	50.0	10.0			10.0	50.0	100.0	100.0	25.0		50.0		10.0	25.0				25.0
Randomycin	10.0	10.0	10.0	10.0	5.0	25.0			5.0	25.0	5.0	25.0	50.0		100.0		100.0	50.0				10.0
Sigmamycin	5.0	25.0	1.0	5.0	10.0	10.0			10.0	25.0	5.0	1.0	10.0		5.0		5.0	10.0				1.0
Sodium Penicillin G							5,000unit/ml.<														5,000 <	5,000 <

たのが2株, 0.5mcg/ml. 12株, 1.0mcg/ml. 5株である。

TM では 0.1mcg/ml. 1株, 0.5mcg/ml. 3, 1.0mcg/ml. 9, 5.0mcg/ml. 6である。

AM では, 25mcg/ml. 2株, 50mcg/ml. 8, 75mcg/ml. 2, 100mcg/ml. 4, 200mcg/ml. 3である。

SM では, 3株が 0.5mcg/ml. にて発育阻止, 以下 1.0mcg/ml. 5株, 5.0mcg/ml. 7, 10.0mcg/ml. 及び 25.0mcg/ml. 各2である。

DSM では, 10.0mcg/ml. 3株, 25mcg/ml. 2, 50及び 75mcg/ml. 各3, 100mcg/ml. 及び 200mcg/ml. 各2, 200mcg/ml. にて発育を阻止し得ないのが4株である。

CM では, 25mcg/ml. 2株, 50mcg/ml. 2, 75mcg/ml. 6, 100mcg/ml. 4, 200mcg/ml. 5である。

EM では 200mcg/ml. 6株, 他の13株は 200mcg/ml. < を示し, OM では14株が総て 200mcg/ml. に於いて尚発育を示した。

KM に於ては, 10mcg/ml. が5株, 25及び 50mcg/ml. が各4, 100mcg/ml. 2である。

RM では, 5.0mcg/ml. 3株, 10mcg/ml. 5, 25mcg/ml. 3, 50mcg/ml. 2, 100mcg/ml. 2であり, Sig M では, 1.0mcg/ml. 3株, 5 及び 10mcg/ml. 各5, 25mcg/ml. 2であつた。

Pc では, 供試株19の総てが 5,000u./ml. は於て発育を認めた。

以上の結果を一括すれば第2表の如くである。即, TC の最小発育阻止濃度は 0.1~1.0mcg/ml., TM の夫れは 0.1~5.0mcg/ml. を示し, 之等に対し各株が最も感受性の高いことを示している。以下, SM (0.5~25mcg/ml.), Sig M (1~25mcg/ml.), RM (5~100mcg/ml.), KM (10~100mcg/ml.), AM (25~200mcg/ml.), CM (25~200mcg/ml.), EM (200~200mcg/ml.<), OM (200mcg/ml.<) の順である。Pc に対しては全く感受性を示さない。

対照の米国株 07 及び Campo 株の最小発育阻止濃度は, 各実験群の NGU分離株による成績に夫々相一致している。

■ 総括及び考按

文献上各種抗生物質の Pleuropneumonia-Like Organisms (PPLO) 最小発育止濃度に関する主なる報告を第3表の如く一括し, 以下之等と著者の実験成績を比較検討する。

実験方法: Lebermanら⁸⁾ (1950) が Penici-

lin (Pc), Streptomycin (SM), Dihydrostreptomycin (DSM), Chloramphenicol (CM) 及び Chlortetracycline (AM) に就いて行つた実験方法は次の通りである。20%人腹水を加えた Bacto-fluid thioglycollate medium に, 各種抗生物質を適宜の濃度に添加した各試験管に, PPLO 集落を含む 1cm³ の寒天片を投入し培養。3日及び5日培養を各1白金耳宛, 25%腹水加 Bacto-heart infusion agar に移植, 好気的3日間培養後, 集落発育の有無によつて判定した。之は液体培地に生ずる極微混濁では判定が不可能であつた為である。次いで彼等⁹⁾ (1952) が Neomycin 及び Oxytetracycline (TM) に就き行つた方法は, Bacto-fluid thioglycollate の代りに20%腹水加 Bacto-heart infusion broth を用い, 之に48時間培養の菌浮游液を移植。以下前回同様の方法による。Keller & Morton⁷⁾ (1953) の Erythromycin (EM) による実験も Leberman らと同様, 判定は固形培地上の発育如何によるものであつた。

著者は先ず上述の方法に準じ予備試験を行い, この方法では多量の培地を必要とするのみならず, 固形培地の集落判定に当り多大の困難を伴うことを知つた。即ち, 定形的集落を形成しないことが多く, 又薬剤を含んだ液体培地成分が固形培地上に於て乾燥して膜様となり, 本来の集落を被覆する。更に乾燥した培地成分が皺襞或は塊状隆起を示して散在する為, 集落判定に確信をもち得ない。況して斯る捺印標本の作成は想像以上の難事に属する。

著者の採用した流動寒天培地による方法は, 澄明なる流動寒天培地に於ける PPLO の発育が, 透過光線のもとでルーペによる観察によつて看過する事なく発見出来る点, Leberman らの方法に優るものと思われる。但し, 培地作成に当り, 血清は澄明なものを選び, 実験方法の項で述べた如く培地成分を数回滷過することにより及ぶ限り仕上げを澄明にする様留意する。又分注小試験管を迅速に冷却することによつて, 培地の微細混濁の発生を極力さけることが肝要である。かくして著者は再現性に富む実験

Table 3. Major work on the minimum growth inhibitory concentrations of antibiotics for PPLO in vitro.

Author	Date	No. of strain	Type of medium	Antibiotic											
				Penicillin	Streptomycin	Dihydrostreptomycin	Chloramphenicol	Aureomycin	Terramycin	Erythromycin	Tetracyclin	Oleandomycin	Kanamycin	Rondomycin	Sigmamycin
				unit/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml	mcg/ml
Hatch ⁴⁾	1949	6		500<	25			25							
Leterman, Smith, and Morton ⁸⁾	1950	15	Fluid	1,000<	0.1~15	15~200	15~100	25~200							
Melén ¹⁰⁾	1951	20		800<	10	80	2.5~10	0.3~12	0.16~0.3						
Leberman, Smith, and Morton ⁹⁾	1952	8	Fluid						0.1~0.5						
Keller, and Morton ⁷⁾	1953	3	Fluid	6,400<						200<					
Bushby ¹⁾	1953	6	Solid	1,000<	10	50<	12.5~25	25~50	0.2~2.0						
Oshima	1955	19	Semi-solid	5,000<	0.5~25	10~200<	25~200	25~200	0.1~5	200~200<	0.1~1.0				
	1957	14										200<			
	1958	15											10~100	5~100	1.0~25

条件を整い得たと信んずる。

感受性試験成績：諸家が等しく認める如く、PPLO に対し Pc は殆んど発育阻止力をもっていない。著者の全株は、Pc 濃度の上昇により却つて良好発育を示すような観を与えた。文献によれば、TM に対して最高、DSM に対して最低の感受性を PPLO は示す点、Leberman⁹⁾ら、Bushby 及び Melén の3者の成績は一致する。然るに前2者が TM に次ぎ SM, CM, AM の順位を示したに対し、Melén は AM, CM, SM の順に感受性が高いという。著者の成績は、TM 最高、SM 之に次ぎ、以下 AM, CM, DSM の順であり、Leberman ら及び Bushby の成績に略々一致する。各最小発育阻止濃度の値は凡そ Leberman らのそれに近い。同時に試験した Tetracycline(TC)の最小阻止濃度は 0.1~1.0mcg/ml を示し、TM の 0.1~5.0mcg/ml を凌ぐ Keller & Morton は、EMの最小阻止濃度は 200mcg/ml くと報告したが、著者の成績も略々之に一致する。別に著者は、EM 相似の抗生物質である Oleandomycin (OM) に就き試験したが、14株の全てに於て 200mcg/ml でも増殖を認め、EM に最も近い阻止濃度を有することを知った。抗結核性1新抗生物質である Kanamycin (KM) の最小阻止濃度は 10~100mcg/ml を示し、其の感受性は SM と AM の間に位置する。OM 1 に対する TC 2 の割合に混じた Sigmamycin (SigM) の最小発育阻止濃度は 1.0~25mcg/ml., OM 1 に対し TM 2 の割合に混じた Rondomycin (RM) の最小発育阻止濃度は、5~100mcg/ml である。両者の此の差異は恰もその中に含まれる TC 対 TM の差異に相当するものの如く、SigM の阻止力は稍々 RM を凌駕する。而して SigM の感受性は略々 SM に比肩する。

以上 TC, OM, KM, Sig M 及び RM の5種抗生物質の PPLO 最小発育阻止濃度は、未だ文献に記載されていないようである。斯くて、既往文献を一括した前記第3表に、新しく之等抗生物質の感受性試験成績を提示することにした。

緒言にも述べた如く、薬剤感受性と臨床治療成績との一致により、NGU に於ける PPLO の病源性を推定する幾多の論者がある。Leberman⁹⁾らは、高度の感受性をもつ TM を PPLO 陽性の7例の尿性器感染に使用し、総て症状の軽快と共に之ら微生物の消退を認めた。又 SM 使用3例に就いても同一所見を得たという Harkness⁶⁾は TM の最高治療成績を強調し、Jensen⁶⁾は AM の著効を述べている。

Melén & Linnros¹¹⁾は SM 療法により、症状の消退と共に PPLO の消失を説き、無菌性尿性器炎症例から高頻度に PPLO を分離した Berg^ら²⁾は、SM 療法が著しく奏効することから、PPLO の病原的意義を重視した。

一方、PPLO の出沒は NGU の抗生物質療法の成否に無関係であると云う知見から、以上の見解を反ばくする報告も多い^{13) 12) 3) 14)} Willcox¹⁴⁾は、殆んど PPLO 発育阻止力を示さなかつた EM が、時に NGU 治療に著効を奏すると述べた。

第1編に記載した如く、PPLO 分離症例の治療成績に於て、著者は TC, TM が比較的有効に作用することを知った。併し NGU のような慢性にして再発しやすく且つ患者の治療怠慢率の高い疾患にあつては、完全治癒の判定は頗る困難である。従つて薬剤感受性の成績とその治療成績から PPLO の病原的意義を関係づける為には、尙今後の慎重なる観察検討が心要であると思う。

結 論

対照米国株2株を含めて NGU から分離した PPLO 株の各種抗生物質に対する感受性実験を行い、次の如き成績を得た。

1) 使用12種の各抗生物質の PPLO 最小発育阻止濃度は TC (0.1~1.0mcg/ml.), TM (0.1~5.0), AM (25~200), SM (0.5~25), DSM (10~200<), CM (25~200), EM (200~200<), OM (200<), KM (10~100), RM (5~100), SigM (1.0~25), Pc (5,000u./ml.<) である。

2) 各最小発育阻止濃度を比較するに、TC 及び TM の感受性は遙に高く、以下 SM, Sig

M, RM, KM, AM, CM, DSM の順である。
EM 及び OM に対する感受性は頗る低く, Pc
は全く発育阻止力をもっていない。

御指導, 御校閲を賜った大阪大学微生物病研究所藤
野恒三郎教授, 並に大阪通信病院泌尿器科山本弘部長
に深謝すると共に, 御援助を頂いた石原藤太郎博士,
倉岡雅男学士に感謝の意を表する。

尚本研究は日本電信電話公社医学研究費に負うところが多い。附記して謝意を表する。

文 献

- 1) Bushby, S. R. N. : (Harkness -(5)-)
- 2) Berg, R. L., Weinberger, H. and Dienes, L. Amer. J. Med., **22** 848, 1957.
- 3) Freundt, E. A. : Brit. J. vener. Dis., **32** 233, 1956.
- 4) Hatch, M. H. : A Symposium on Current Progress in the Study of venereal Diseases, P. 185. Washington : U.S. Public Health Service.
- 5) Harkness, A. H. Brit. J. vener. Dis.,

- 29 134, 1953.
- 6) Jensen, T. Amer. J. Syph., **38** : 125, 1954.
- 7) Keller, R. and Morton, H. E. : Amer. J. Syph., **37** : 379, 1953.
- 8) Leberman, P.R., Smith, P.F. and Morton, H. E. J. Urol., **64** : 167, 1950.
- 9) : J. Urol., **68** : 399, 1952.
- 10) Melén, B. : Acta path. microbiol. scand., **30** : 98, 1951.
- 11) Melén, B. and Linnros, B. Acta dermat. vener. (Stockh.), **32** : 74, 1952.
- 12) Nicol, C. S. and Edward, D. G. Brit. J. vener. Dis., **29** 141, 1953.
- 13) Ruiters, M. and Wentholt, H. M. M. : J. invest. Derm., **18** : 313, 1952.
- 14) Willcox, R. R. : Brit. J. vener. Dis., **33** 52, 1957.
- 15) Yamamoto, H., Ishihara, T., Oshima, M. and Kuraoka, Y. : Jap. J. Urol., **47** : 742, 1956.



米国チャールスファイザー社
提携製品

テラマイシン

オキシテトラサイクリン製剤

マトロマイシン

オレアンドマイシン製剤

相乗作用 の ある 2 つの 抗 生 物 質

使用法

原則として一回テラマイシン一六七mg
マトロマイシン八三mgの割合で使用しま
すが、日本では未だ合剤の市販はされて
おりませんので、テラマイシン一カプセル
(二五〇mg)とマトロマイシン一カプ
セル(一〇〇mg)を一箱に投与すると便利
で、差支えありません。
又テラマイシン(テトラサイクリン製剤)
あるいはテラマイシンV(メタ磷酸ナトリ
ウム加テトラサイクリン製剤)を、テラ
マイシンと同じ要領で使用すると、同様
な効果が得られます。

・医師の指示により正しく使用下さい

テラマイシン(カプセル・糖衣錠)
五〇mg 一〇入・二五入・一〇〇入
二五〇mg 四入・八入・一〇〇入
マトロマイシン(カプセル)
一〇〇mg 四入・一六入・二〇〇入

台糖ファイザー株式会社
(文獻通呈) 東京都中央区日本橋堀留町

テラマイシンは極めて多くの感染症の治
療・予防に定評ある広範用抗生物質であ
ります。又マトロマイシン(一般名オレ
アンドマイシン)は各種グラム陽性菌
陰性菌の一部及び大型ウイルス、リケツ
チャなどに有効で交叉耐性や副作用を殆
んど示さぬ新抗生物質であります。
最近に至り、テラマイシンとマトロマイ
シンの2対1の割合の合剤として投与
すると、相乗作用により抗菌力は著しく
増強され、更に他の抗生物質に耐性とな
った各種細菌に有効で、耐性菌
の発現が遅延し、副作用も少い
ので、この様な併用療法が欧米
では賞用されております。