

いわゆる“Sensitivity Tablets”使用による 抗菌力調査成績について

安 齋 哲 郎

札幌医科大学内科学教室（主任 滝本教授）

中尾良吉 森 正義

（札幌養老院附属病院）

On the Examination of Anti-Bacterial Property by Means of So-Called “Sensitivity Tablets”

By

TETSURO ANZAI

Department of Internal Medicine, Sapporo University of Medicine
(Chief: Prof. S. TAKIMOTO)

RYOKICHI NAKAO and MASAYOSHI MORI

Sapporo Almshouse Hospital

緒 言

近時 Sulfonamide に属する一連の化学療法剤、及びペニシリンの発見に初まる各種の抗生物質の應用により、各種傳染性疾患の治療に劃期的な変革がもたらされている。しかし病原菌により各種薬劑並びに抗生物質に対する感受性に相異があるため、これ等の物質の使用に当つては感染の種類に應じて使用すべき物質を選択する必要がある、且つ、同一物質の使用による菌の抵抗性の発現より、無反省劃一的に或る種の物質を用いることは單に無効であるばかりでなく、時には治療並びに公衆衛生上由々しい問題を惹起する場合すらあり得る。

われわれは最近デンマーク Roskilde Medical Company 製のいわゆる Sensitivity Tablets を用いて、赤痢菌その他 2, 3 の病原菌についてその薬劑感受性を臨牀的に調査する機会を得た。この Sensitivity Tablets とは、既に羽田¹⁾、長谷川等²⁾の報告があるが、ペニシリン・ストレプトマイシン・クロロマイセチン・オーレオマイシン及びテラマ

イシンの 5 種の抗生物質と、スルファチアゾールとをそれぞれ後に表示する量だけ含有した錠劑であつて、従來の Disc 法や稀釈法に比し、簡便迅速且つ正確に実施し得る長所をもち、且つ多くの場合は患者材料そのものについて直接に実施することも出来る。但し混合感染のある場合、及び菌の検出が少数である場合には、その純培養を用いなければならない。以下本法の実施方法、及びわれわれがこれを用いて現在までに得られた知見を報告し、併せてこれについていささか考察を試みたい。

実 験 材 料

Sensitivity Tablets (Roskilde) は下記の 6 種類の無菌的錠劑で、それぞれの錠中の薬劑含有量は第 1 表に示すとおりである。

実験に用いた菌は、患者より分離した赤痢菌（駒込 B III 菌及び川瀬菌）、大腸菌及びアクチノミコーゼ菌、並びに北海道衛生研究所（以下衛研と略記）より分與された駒込 B III 菌保菌株、葡萄状球菌 (209 P)、化膿連鎖状球菌及びチフス菌である。なおアクチノミコーゼ菌の分離に当つては法の如く創面より搔把した患者材料をブイヨン中で乳鉢に

1) 羽田：薬局 3, 873 (1952).

2) 長谷川他：治療 34, 10 (1952).

よつて磨碎し、血液寒天に培養して得られたものである。

第 1 表

含有薬剤名	含有量	錠剤の色
ペニシリン	50国際単位	青色
スルフアチアゾール	2 mg	灰色
ストレプトマイシン	5 mg	緑色
オーレオマイシン	5 mg	黄色
クロロマイセチン	5 mg	白色
テラマイシン	5 mg	赤褐色

実験方法並びに成績判定

培養基としては葡萄糖を1%の割に含む10%血液寒天平板培地を用いるが、この際ペプトンは落合³⁾、長谷川等²⁾も指摘しているように、サルファ剤とオーレオマイシンの抗菌力を著しく減弱させるから、供試培地中には含有させない。この平板培地にコンラージ棒を以て供試菌を平等に塗布し、その上に Sensitivity Tablets を少なくとも4 cmの間隔をあけて置く。これを37°Cで12~48時間培養し、錠剤の周囲におこつた菌の発育抑制圏の直径を測つて、第2表に示す基準により成績を判定した。但しこの場合 Sensitivity Tablets の直径が9 mmあるから、表の数値にはこの錠剤自身の直径が含まれていることになる。

第 2 表

- (##) ≧ 30 mm 高度感受性
- (#) = 25~29 mm 中等度感受性
- (+) = 16~24 mm やや抵抗性
- (-) ≦ 15 mm 抵抗性

実験成績

1. 赤痢菌について(第3表a)

札幌養老院附属病院及び札幌医科大学附属病院の入院患者より分離した駒込B III菌3株、及び川瀬菌1株並びに衛研分興の駒込B III菌代表株を用いて実施した成績は第3表aのとおりである。即ちペニシリン(P)及びスルフアチアゾール(ST)は全例とも(-)(9~15 mm)、ストレプトマイシン(SM)では(-)(10 mm)であつた川瀬菌の1例を除いて他は(+)(#)(22~30 mm)、クロロマイセチン(CM)では患者岡田分離の駒込B III菌で(-)(15 mm)であつた他は、(+)(##)(19~40 mm)を示した。オーレオマイシン(AM)は

無効(-)のもの2例(駒込B III菌岡田株及び川瀬菌)(+)のもの2例、(衛研及び工藤株駒込B III菌)、(##)のもの1例(駒込B III菌深沢株)であつた。テラマイシン(TM)は川瀬菌では(+)(16 mm)、駒込B III菌では衛研代表株及び岡田株(##)でそれぞれ16及び17 mm、工藤株(##)(27 mm)、深沢株(##)(30 mm)であつた。

第 3 表

	供試菌	菌株	P SM CM ST AM TM					
			P	SM	CM	ST	AM	TM
a. 赤痢菌	駒込B III	衛研	-	+	##	-	+	+
			(12)	(23)	(30)	(9)	(17)	(16)
	岡田		-	+	-	-	+	+
			(12)	(22)	(15)	(9)	(12)	(17)
	工藤		-	+	##	-	+	##
		(10)	(23)	(40)	(9)	(20)	(27)	
	深沢		-	##	##	-	##	##
		(15)	(30)	(40)	(9)	(25)	(30)	
	川瀬		-	+	-	-	+	+
		(9)	(10)	(20)	(9)	(13)	(16)	
b.	大腸菌	衛研	-	##	+	-	+	+
			(12)	(25)	(19)	(9)	(20)	(20)
c.	チフス菌	衛研	+	+	##	-	+	+
			(20)	(23)	(25)	(9)	(22)	(22)
d. その他	葡萄状球菌	209 P 衛研	##	##	##	-	##	##
			(30)	(25)	(35)	(9)	(25)	(25)
	連鎖状球菌	衛研	+	-	##	-	+	+
		(18)	(15)	(30)	(9)	(20)	(20)	
	アクチノミコゼ菌	五十嵐	##	+	##	+	##	##
			(25)	(20)	(25)	(20)	(27)	(32)

以上の成績のうち、駒込B III菌岡田株は、供試前ST若干、AM 2.0 g、CM 1.5 g及びTM 4.0 gを投与したが糞便中の赤痢菌を消失せしめ得なかつた例であり、同様川瀬菌を分離した患者刺賀は、供試前にST 15 g、CM 9.0 g及びフラシン誘導体若干を用いている。

2. 大腸菌について(第3表b)

大腸菌ではP及びSTは(-)(それぞれ12及び9 mm)、CM AM及びTMは何れも(+)(それぞれ19、20及び20 mm)で、SMにのみ感受性を比較的強く示し、(##)(25 mm)であつた。

3. チフス菌について(第3表c)

衛研分興のチフス菌は、STでは発育抑制圏を全く認めずP、SM、AM及びTMに対しては何れも(+)(20、23、22及び22 mm) CMに対してのみ(##)(25 mm)の感受性が認められた。

4. その他の2、3の病原菌について(第3表d)

葡萄状球菌(209 P)(衛研分興)については、感受性のみと認められないSTを除いては他の何れの抗生物質に対してもかなり強い感受性が認められ、特にCM(35 mm)及びP(30 mm)に顯著で、SM、AM及びTMは何れも(##)(25 mm)を示した。

3) 落合: 日医新報 1473, 2355 (1952).

連鎖状球菌(菌研分典)については、CMに最も強い感受性が認められたことは上記葡萄状球菌の場合と同様であるが、抗生剤に対する感受性は一般に葡萄状球菌の場合よりやや弱く、殊にST及びSMにはそれぞれ9及び15mmの抑制圏がみられたのみで、その他のP、AM及びTMに対しても(+)(18, 20, 20mm)であつた。

アクチノミコーゼ菌(患者五十嵐分離)は実験に供した病原菌のうち各種薬剤に対する感受性が最も顕著で、殊にTMに対しては(++) (32mm)、P、CM及びAMに対しては(++) (25, 25及び27mm)であり、他の菌に対しては全く発育抑制効果のみられなかつたSTに対してさえ、SMと同様(+)(何れも20mm)の結果が得られた。

総括並びに考按

以上われわれがいわゆる Sensitivity Tablets を用いて調査した2, 3の病原菌の抗菌力についての成績を列記したが、このうち赤痢菌については、従来とも無効とされているPについてはわれわれの実験でもこれを確認したが、STについては、元來細菌性赤痢はスルファミン・ホモスルファミン・スルファチアゾール・スルファメラジン・スルファダイアジン等一連の Sulfa 剤に対して感受性をもつことが記載され、事実細菌性赤痢の治療に盛んに用いられていたが、赤痢菌がこれ等の化学療法剤に対して耐性を獲得し易いことより、最近その乱用に対して各方面から警告が發せられるに至っている。³⁾⁻²⁾ われわれの成績で赤痢菌が何れもSTに対して全く感受性を認めなかつたことは、この意味において注目すべきことであるが、なお本錠の含有する量的関係は無視し得ぬ所で、この点は更に追求さるべきであらう。

その他の抗生剤、即ちSM、CM、AM及びTMでは、最も顕著な抗菌作用の認められたものはCM及びTMで、SM及びAMがこれに次いだ。この成績はおおむね長岐¹³⁾阿部等¹⁴⁾の稀釈法による成績と一致しているが、このうちCMにおいても、(++)の抗菌性を認めたものが5例中3例あるにかかわらず、供試前にCMを治療に用いた患者岡田分離の駒込BIII菌及び患者刺賀分離の川瀬菌について、

そのCM感受性がそれぞれ(-)(15mm)及び(+)(20mm)であつたことは、内山¹¹⁾福見¹⁵⁾が述べている如く、赤痢菌がこの物質に対しても耐性を獲得する可能性を示す事実として注目に値する。同様にAMについてもこの両株が各々(-)(12及び13mm)の結果を得たこと、SMに対して川瀬菌が(-)(10mm)の結果を示したことは注目すべきであらう。われわれが川瀬菌を分離した患者刺賀については、AMもSMも治療に用いていないが、この菌が既にこれ等の両物質に対して完全な耐性を獲得していたものと思われる。

大腸菌がPに対して耐性をもつのは当然であるが、STに対しても全く感受性がみられず、CM、AM、TMに対する感受性も同様に比較的弱く、ただSMに対してのみ(++) (25mm)を示したことは、従来ともいわれる如く大腸菌感染に因る諸疾患の治療に際して留意すべきことであろう。同様にチフス菌においても(++) (25mm)の結果を得たものはCMのみであり、STは全く無効、P、SM、AM及びTMは何れも(+)(20~23mm)であつた。

葡萄状球菌及び連鎖状球菌においてともにSTに対する感受性が全くみられなかつたこと、及び特に連鎖状球菌についてCMを除く他のすべての抗生物質に対して(-)ないし(+)(15~20mm)の感受性しか認められなかつたことは、本錠中の薬剤含有量を考慮に入れるにしても、注目に値するものである。

アクチノミコーゼ菌については、上述の諸菌に比してすべての薬剤に比較的顕著な感受性がみられ、殊に他のすべての菌に対して全く無効と認められたSTに対しても(+)(20mm)の感受性を示した。

いうまでもなく、化学療法剤や抗生剤の治効はその試験管内実験成績のみによつて云々することは出来ず、それ等の生体内における分布状態、体内における抱合、酸化、分解等の変化を考慮に入れる必要があり、試験管内実験で有効であつても体内では無効であつたり、或はその逆の場合もあり得るが、何れにしても試験管内実験が治効の判定に大きな意味をもつことは否定出来ない。われわれが実施した Sensitivity Tablets (Roskilde) による方法は簡便迅速に実施しうる長所をもち、且つ判定も容易であるから、各種感染の治療に当つ

4) 落合: 日医新報 1471, 2183 (1952).

5) 鈴木: 公衆衛生 11, 53 (1952).

6) 内藤: 傳染病学会雑誌 25, 127 (1952).

7) 後藤: 同誌 25, 126 (1952).

8) 中島: 同誌 25, 126 (1952).

9) 浅野: 同誌 25, 128 (1952).

10) 小山: 同誌 25, 128 (1952).

11) 内山: 日医新報 1473, 2395).

12) 古屋: 臨床内科小兒科 6, 439 (1951).

13) 長岐: 日医新報 1453, 2359 (1952).

14) 阿部: 日医新報 1470, 2082 (1952).

15) 福見: 日医新報 1473, 2380 (1952).

ては可能な限りかかる方法によつて使用薬剤の適
 應を決定すべきであると考える。ただし前述の如
 くここに ST が殆どあらゆる場合(一)に終つたこと
 は、その含有量が有効量として適当でないとも考
 えられるから、この点については今後更に検討を
 要すると考える。

結 論

いわゆる Sensitivity Tablets (Roskilde) によつて
 調査した 2, 3 病原菌の薬剤感受性について報告し
 た。

(昭和 28. 3. 16 受付)

Summary

The following lines enumerate the results of our experimental investigations in the drug-sensitivity of dysentery bacilli and certain other disease germs, examined by means of so-called “Sensitivity Tablets” (Roskilde).

(1) In the cases of dysentery bacilli, no sensitivity was observed in reference to penicillin (P) and sulfathiazole (ST), while to chloromycetin (CM), aureomycin (AM), terramycin (TM) and streptomycin (SM), sensitivity to a certain degree was observed. It must be noted, however, that in the case of *Bacillus Komagome B III* (Group B Type II, after international classification), obtained from a patient prescribed with CM and AM for therapy, and in the case of *Bacillus Kawase* (Group B, Type IIIa), extracted from a patient not treated with SM and AM, the experiments revealed perfect resistance against these drugs.

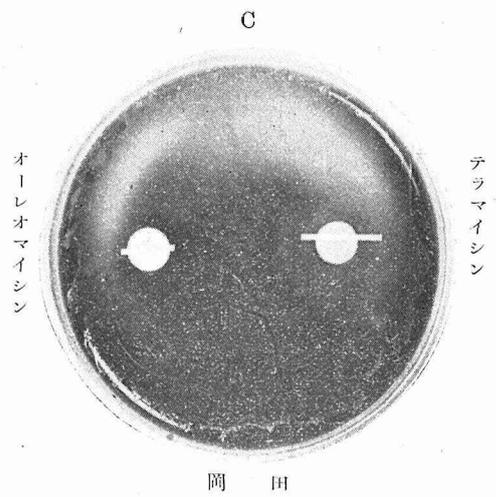
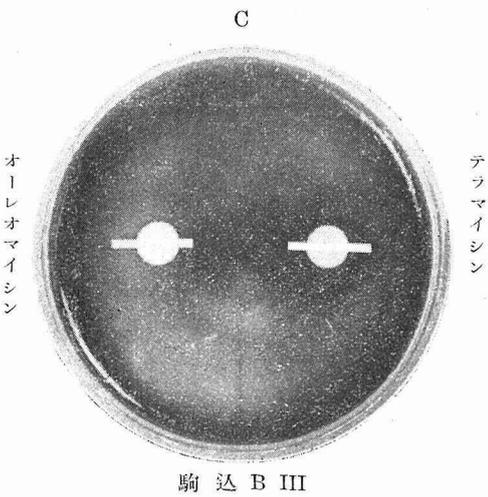
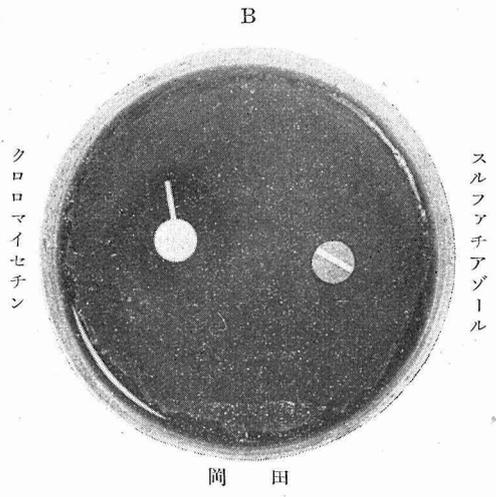
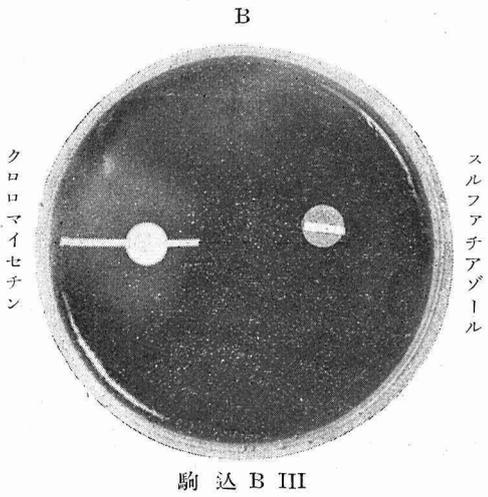
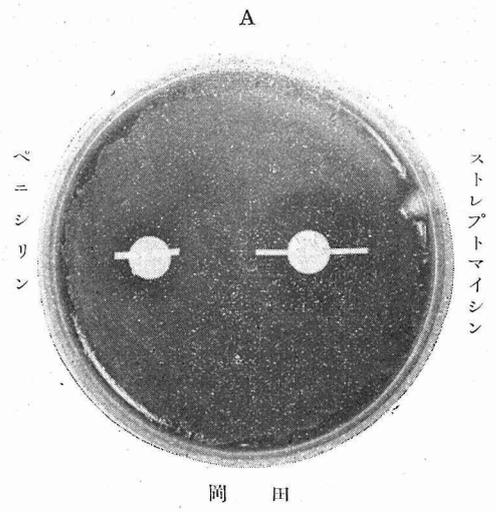
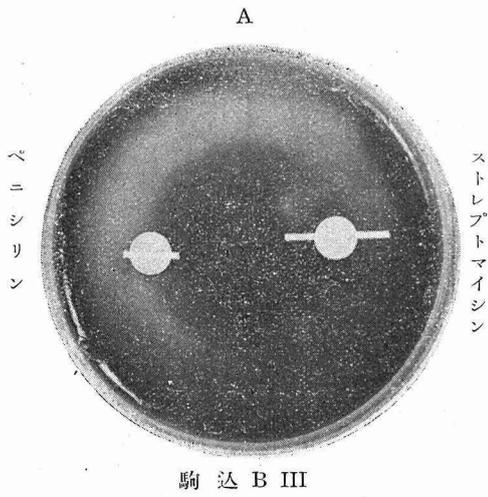
(2) *E. coli* and *Bacillus typhi* showed no sensitivity to P and ST, while to other antibiotics, sensitivity was observed, especially a) the former to SM, and b) the latter to CM.

(3) *Staphylococcus* (209 P) as well as *Streptococcus* showed no sensitivity to ST, and the latter was also stable to SM. Both had the highest value of their sensitivity to CM.

(4) *Actinomyces* had a far stronger sensitivity to all these drugs than any of the above-mentioned germs, with the data of (≡) to TM, (++) to P, CM and AM, and (+) even to ST as well as to SM.

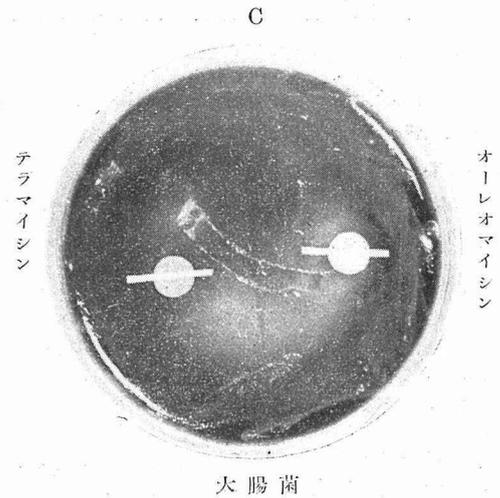
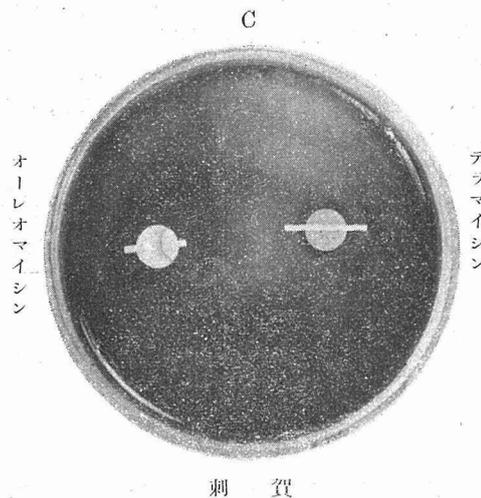
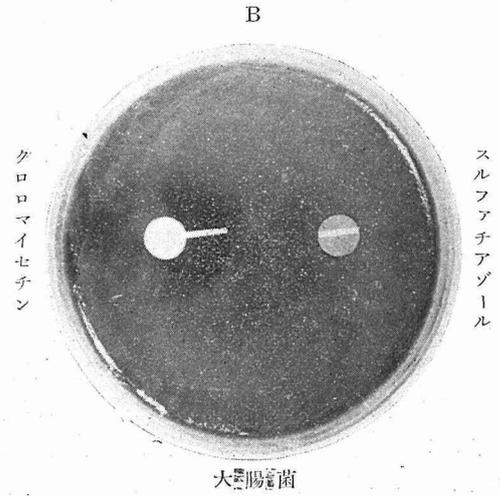
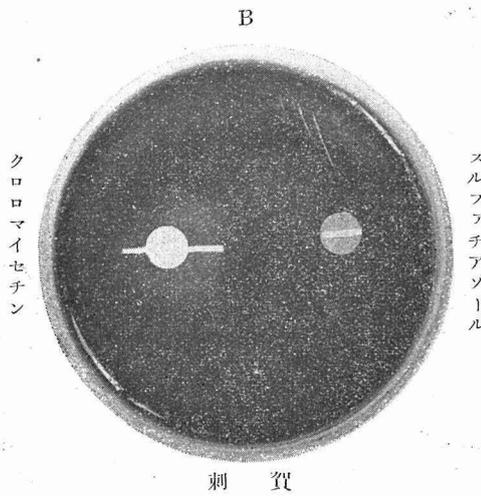
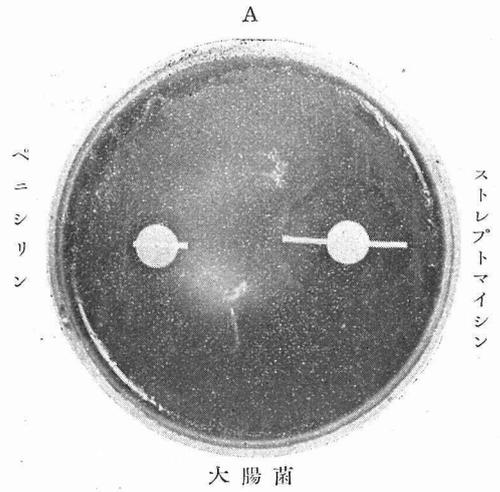
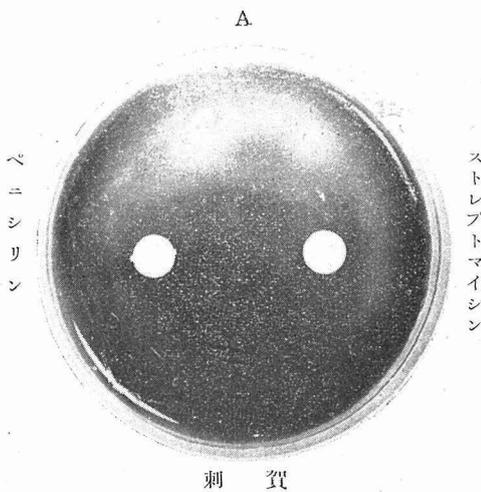
(5) The sensitivity test by means of this “Sensitivity Tablets” (Roskilde) is simple and convenient, while at the same time fairly exact data may be expected. The authors are of the opinion that in treating an infectious disease, the indication of the efficacious drug should be determined by means of methods similar to the above, which should be performed whenever possible before medication is to commence.

(Received Mar. 16, 1953)



第 1 図 駒込 B III 菌衛研代表株

第 2 図 駒込 B III 菌岡田株



第3図 川瀬菌刺賀株

第4図 大腸菌