

抗生物質の試験管内相互作用に関する研究

第二編

チフス菌 S. 57 S 株に対する Streptomycin, Aureomycin, Terramycin, Chloromycetin の試験管内相互作用について

岡山大学医学部微生物学教室 (指導: 村上 栄教授)

佐藤 公人

〔昭和32年2月27日受稿〕

緒言

著者⁹⁾は前報に於て St. Aureus (寺島株) を供試して P+SM, P+AM, P+TM, P+CM, AM+TM, AM+CM, TM+CM, SM+AM, SM+TM, SM+CM 計10組の相互作用を検し P+SM, AM+TM, AM+CM, CM+TM の場合には協力作用を示し, SM+TM, SM+AM, SM+CM の場合にはごく僅かながら協力作用を示し, P+CM, P+AM, P+TM の時にはPの抗菌作用は CM, AM, TM により阻害され, CM, AM, TM の抗菌作用は Pにより促進されると報告した。

今回はチフス菌 S. 57 S 株を供試して AM, TM, CM, SM のそれぞれ2つの組合せ計6組の併用効果について肉眼にて数えられる範囲に希釈培養し実験を試みた。

実験材料

- 1) 供試菌株: 教室保存のチフス菌 S. 57 S 株。
- 2) 供試薬剤: Dihydrostreptomycin (SM と略す), Chloromycetin (CM), Aureomycin (AM), Terramycin (TM)。
- 3) 供試培地: pH 7.4 の 0.8% 寒天培地を用いた。

実験 I

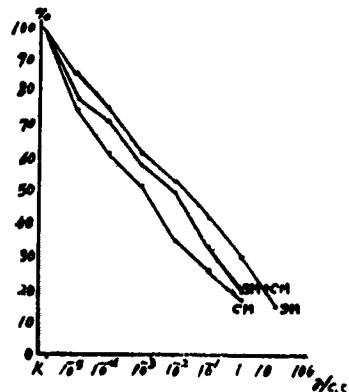
SM の 100 r/cc より 10 倍希釈による 10^{-5} r/cc に及ぶ 1 系列, CM の 100 r/cc より 10 倍希釈 10^{-5} r/cc に及ぶ 1 系列, SM 100 r/cc と CM 100 r/cc, SM 10 r/cc と CM 10 r/cc, SM

1 r/cc と CM 1 r/cc, SM 10^{-1} r/cc と CM 10^{-1} r/cc, SM 10^{-2} r/cc と CM 10^{-2} r/cc, SM 10^{-3} r/cc と CM 10^{-3} r/cc, SM 10^{-4} r/cc と CM 10^{-4} r/cc, SM 10^{-5} r/cc と CM 10^{-5} r/cc を併用する 1 系列の各培地及び各系列に薬剤を含まぬ対称培地 5.5 cc (45~50°C) に予め用意した 24 時間培養供試菌 2 mg/cc プイオンを 10^{-9} に希釈したものを 0.5 cc 加え振盪し直後冷水にて凝固させ 24 時間 37°C にて培養し肉眼にて発生コロニーを数え対称を 100% とし横軸に薬剤濃度, 縦軸に発生コロニー数をとりグラフとした。

実験成績

図 I に示した, SM 100 r/cc ~ 10^{-5} r/cc, CM 100 r/cc ~ 10^{-5} r/cc 及び之等を併用した結果全て薬剤が高濃度に移行するにつれ発生コロニーは漸減している。SM に於ては強抵抗菌と弱抵抗菌との間の抵抗性の幅が

第 I 図



$10^{-5} \sim 10$ γ/cc で約 10^6 倍, 最高発育濃度は 10 γ/cc で発生コロニーは対称の14%, SM + CM に於てはその抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ γ/cc で約 10^5 倍, 最高発育濃度は 1 γ/cc で発生コロニーは対称の19%, CM に於てはその抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ γ/cc で約 10^5 倍, 最高発育濃度は 1 γ/cc で発生コロニーは対称の16%を示す。此は供試菌集団中に個々によりその抵抗性にかなりの差がある事を示し環境の変化による淘汰と考えられる。SM と CM の併用は SM 側より見ると抗菌作用は増大され協力的, CM 側より見ると抗菌作用は僅かに阻害され拮抗的と云える。

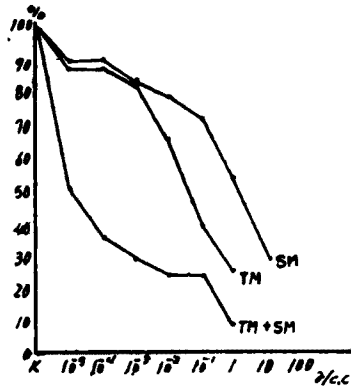
実験 II

SM と TM を用いて同様の実験を行った。

実験成績

成績は図IIに示した。SM, TM, SM+TM

第 II 図



と全ての例に於て発生コロニーは薬剤が高濃度に移行するにつれて漸減している。SM に於ては強抵抗菌と弱抵抗菌との間の抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 10$ γ/cc で約 10^6 倍, 最高発育濃度は 10 γ/cc で発生コロニーは対称の28%, TM+SM に於てはその抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ γ/cc で約 10^5 倍, 最高発育濃度は 1 γ/cc で発生コロニーは対称の8%, 10^{-5} γ/cc に於て急減し以後漸減している。TM に於てはその抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ γ/cc で約 10^5 倍, 最高発育濃度は 1 γ/cc で発生コロニーは対称の23%を示している。以上よりして供試菌

集団中には個々によりその抵抗性にかなりの差がある事を示し, TM と SM の併用では TM, SM 何れの側よりみてもその抗菌作用は増強され協力的である。

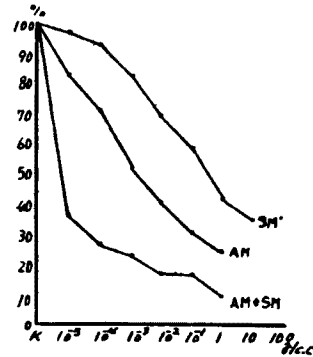
実験 III

SM と AM を用いて同様の実験を行った。

実験成績

成績は図IIIに示した。SM, AM, SM+AM

第 III 図



何れの例に於ても発生コロニーは薬剤が高濃度になるにつれて漸減している。SM に於ては強抵抗菌と弱抵抗菌との間の抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 10$ γ/cc と約 10^5 倍の差があり最高発育濃度は 10 γ/cc で, 発生コロニーは対称の35%, AM+SM に於てはその抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ γ/cc で約 10^5 倍, 最高発育濃度は 1 γ/cc で発生コロニーは対称の9%, AM に於てはその抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ γ/cc で約 10^5 倍, 最高発育濃度は 1 γ/cc で発生コロニーは対称の25%を示している。供試菌集団中には個々によりその抵抗性にかなりの差がある事を示し, AM+TM は何れの側よりみても抗菌作用は増大されており協力的と云える。

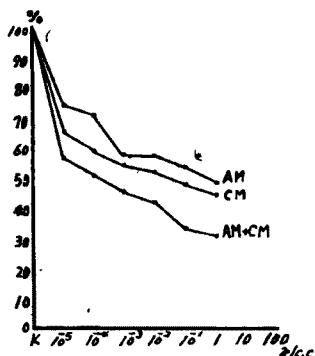
実験 IV

AM と CM を用いて同様の実験を行った。

実験成績

成績は図IVに示した。AM, CM, AM+CM 何れの例に於ても発生コロニーは 10^{-5} γ/cc に於て急減し以後薬剤が高濃度に移行するにつれて漸減している。AM に於ては強抵抗菌

第 IV 図



と弱抵抗菌との間の抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ r/cc で約 10^5 倍の差があり最高発育濃度は 1 r/cc で、発生コロニーは対称の50%、AM+CM に於てはその抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ r/cc で約 10^5 倍、最高発育濃度は 1 r/cc で、発生コロニーは対称の32%、CM に於てはその抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ r/cc で約 10^5 倍、最高発育濃度は 1 r/cc で、発生コロニーは対称の46%を示している。供試菌集団中には個々によりその抵抗性にかんがりの差がある事を示し、AM と CM の併用ではともに抗菌作用は増大されており協力的と云える。

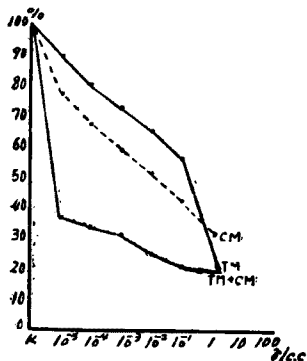
実験 V

TM と CM を用いて同様の実験を行った。

実験成績

成績は図Vに示した。TM, CM, TM+CM と何れの例に於ても発生コロニーは薬剤が高濃度になるにつれて漸減し特に TM+CM に於ては 10^{-5} r/cc に於て急減し以後漸減して

第 V 図



いる。TM に於ては強抵抗菌と弱抵抗菌との間の抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ r/cc で約 10^5 倍の差があり最高発育濃度は 1 r/cc で、発生コロニーは対称の22%、TM+CM に於てはその抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ r/cc で約 10^5 倍、最高発育濃度は 1 r/cc で、発生コロニーは対称の21%、CM に於てはその抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ r/cc で約 10^5 倍、最高発育濃度は 1 r/cc で、発生コロニーは対称の31%を示している。供試菌集団中には個々によりその抵抗性にかんがりの差がある事を示し、TM と CM の併用では何れの側よりみてもその抗菌作用は増大されており協力的と云える。

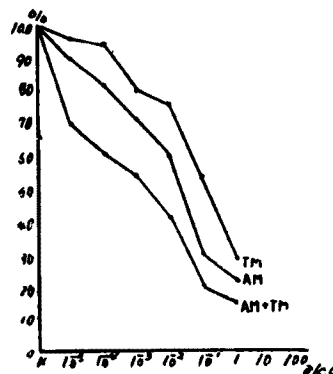
実験 VI

AM と TM を用いて同様の実験を行った。

実験成績

成績は図VIに示した。AM, TM, AM+TM

第 VI 図



何れの例に於ても発生コロニーは薬剤が高濃度に移行するにつれて漸減している。AM に於ては強抵抗菌と弱抵抗菌との間の抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ r/cc で約 10^5 倍の差があり最高発育濃度は 1 r/cc で、発生コロニーは対称の23%、AM+TM に於てはその抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ r/cc で約 10^5 倍、最高発育濃度は 1 r/cc で、発生コロニーは対称の15%、TM に於てはその抵抗性の幅が $10^{-5} \sim 1$ r/cc 約 10^5 倍、最高発育濃度は 1 r/cc で、発生コロニーは対称の27%を示している。供試菌集団中には個々によりその抵抗性にかんがりの差がある事を示し、AM と TM の併用で

は何れの側よりみてもその抗菌作用は増大されており協力的と云える。

考 按

Armstrong¹⁾ は抗生物質間で併用による協同作用は単独による菌発育阻止を著るしく強めたと云っている。抗生物質間の併用効果に関しては供試菌、判定法、併用濃度の差により多少の差がある事は免れぬであろう。内藤²⁾ は *St. Aureus* に対し P に他の抗生物質を併用した場合その効果が著るしく、SM に他の抗生物質を併用した時がこれに次ぎ、CM, AM, TM に他の抗生物質を併用した時には効果はあまり著明でないと云っているが著者の実験では SM+TM, SM+AM, TM+AM, AM+CM, TM+CM と何れの場合に於ても大なり小なり協力作用を示し、SM+CM の場合 CM の抗菌作用は SM により阻害され拮抗作用を示し SM の抗菌作用は CM により増大され協力作用を示した。戸川³⁾ は *St. Aureus* 209 P 株を供試し AM+CM, AM+TM, CM+TM の時協力作用、SM+AM, SM+CM, SM+TM の時一方に協力作用他方に拮抗作用があると報告している。宮原⁴⁾ は *St. Aureus* 209 P 株を供試して AM+CM には協力作用があると報告し、山本⁵⁾ は *St. Aureus* を供試し CM+AM, AM+TM の時相乗作用、SM+AM, SM+CM, SM+TM, CM+TM の時拮抗作用があると報告し、石山⁶⁾⁷⁾⁸⁾ は *St. Aureus* 209 P 株を供試して AM+CM の時協力作用があると報告し、著者⁹⁾ は *St. Aureus* (寺島株) を供試

し SM+CM, SM+AM, SM+TM, TM+AM, TM+CM, CM+AM の時協力作用があると認めた。

今回の著者の実験に於ては AM+TM, AM+CM が協力作用のある事は山本⁵⁾ と一致し CM+TM に協力作用がある点は山本⁵⁾ と異る。SM+TM, SM+AM が協力作用、SM+CM が一方に協力作用他方に拮抗作用を示す点は戸川³⁾, 山本⁵⁾ と異り、TM+AM, TM+CM, CM+AM の時協力作用のある事は宮原⁴⁾ 著者⁹⁾ の報告と大体一致していると云つてよからう。又発生コロニーが薬剤の高濃度に移行するにつれて漸減している事は供試した菌集団中には個々によりその抵抗性にかなりの差がある事を示している。

結 論

試験管内に於てチフス菌 *S. 57 S* 株に対する SM, AM, TM, CM のそれぞれ 2 つの組合せ合計 6 組の併用効果について実験した結果

1) SM+AM, SM+TM, AM+CM, CM+TM, TM+AM の場合にはその抗菌作用は互いに協力的である。

2) CM+SM の場合 CM の抗菌作用は SM により阻害され SM の抗菌作用は CM により促進される事を認めた。

3) 供試菌集団中には個々により抗生物質に対し相当抵抗性の差がある。

終りに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を頂いた恩師村上教授に深甚なる謝意を表します。

主 要 文 献

- 1) Armstrong, C. W. J. & A. E. Larner. J. Lab. Clin., 37, 584, 1951.
- 2) 内藤: J. Antibiotics, 5 (8), 463, 1952.
- 3) 戸川: J. Antibiotics, 4 (8), 516, 1951.
- 4) 宮原: 日本細菌学会雑誌, 11, 1, 17, 昭31.
- 5) 山本: 岡山医学会雑誌, 66, 3, 512, 昭29.
- 6) 石山: 日本臨床, 10, 637, 昭27.
- 7) 石山: 森永薬報, 35, 2, 昭26.
- 8) 石山: 日本医師会雑誌, 30, 513, 昭28.
- 9) 著者: 近日発表予定.

Studies on the Reciprocal Action of Antibiotics

II. The reciprocal action of antibiotics to Salmonella typhi (S57S)

By

Kimito Sato

Department of Microbiology, Okayama University Medical School
(Director: Professor Dr. Sakae Murakami)

The author studied about the effect of the combinative administrations of each two of the following antibiotics, streptomycin, aureomycin, terramycin and chloromycetin; the tested combinations were 6 as a whole. Salmonella typhi (S57S) was used as a test organism. The results are as follows:

- 1) The antibacterial actions are co-operative to each other in each of the following combinations; streptomycin and aureomycin, streptomycin and terramycin, aureomycin and chloromycetin, chloromycetin and terramycin, and terramycin and aureomycin.
 - 2) In the combination of chloromycetin and streptomycin, the action of chloromycetin is inhibited by streptomycin, while the action of streptomycin is enhanced by chloromycetin.
 - 3) Among the group of the tested organism, the individual difference of resistance to antibiotics is observed.
-