

## 実験成績

(1) Vitamin-free の対照培地に於ては 10 代継代で 250 mcg/cc の耐性を得るのに対し、リボフラビン、(5 mcg/cc), ピリドキシン (10 mcg/cc), 葉酸 (30 mcg/cc) に於ては 4 乃至 7 代で 1,000 mcg/cc に達し、対照培地に比し耐性獲得が速かつた。

(2) その他のビタミンに於ては、対照と大差がなかつた。

(3) 一般にビタミンを大量に含有せる培地では耐性獲得が遅れる傾向にあり、特にサイアミン、ニコチン酸アミドに於ては対照よりも耐性獲得が緩徐であつた。

(4) 対照培地で感受性菌及び耐性菌を夫々培養させると感受性菌のほうが発育良好であるのに対し、リボフラビン (5 mcg/cc, 25 mcg/cc), ピリドキシン (10 mcg/cc, 50 mcg/cc), 葉酸 (30 mcg/cc, 150 mcg/cc) 含有培地では耐性菌の発育が良好で感受性菌のそれに近いが、又はむしろ之よりも良好であつた。

(5) その他のビタミンに於ては感受性菌のほうが発育良好であつた。

(6) 即ち耐性菌の発育を促進するビタミン類は耐性獲得をも促進する。

〔質問〕 牛場大蔵 (慶大細菌)

ビタミン添加の場合の耐性株の lag は常に感性株より長いように思われたが、その場合発育がより良好であるとされた理由を聞きたい。

〔解答〕 星崎東明 (京大二内)

一般に耐性菌は 6~12 時間までは発育は感受性菌より悪いので例えば Riboflavin 添加培養での発育良好というのはそれ以後のことについてである。

### (83) 細菌のサルファ剤耐性獲得に伴う代謝変異について (2)

チフス菌におけるアミノ酸要求性変異

桑原章吾 内田通夫

国立衛試細菌 日医大衛生

吾々は前に第 8 回日本公衆衛生学会で、大腸菌、*Salmonella panama* を用い、Sulfathiazole 加水解カゼイン培地継代により、試験株のすべてに Sulfathiazole 耐性、メチオニン依存性変異を生じたことを報告した。更にその後アエロゲネス菌、ネズミチフス菌、異型シゲラ 4a についても同じ結果を得て、藤野、中田らの知見を確定した。

しかし一方、ニコチン酸を要求するシゲラについて、桑原または伊藤はメチオニン以外のアミノ酸必要性変異を認めており、上記の non-exacting bacteria と exacting bacteria との間には耐性変異の表現に差があるよ

うである。そこで演者らはトリプトファンを必要とする腸チフス菌の 1 株について同様の実験を行い、耐性変異の状況を観察したので、以下にその成績を報告する。

使用した菌株は腸チフス菌四方株で、継代に用いた培地はカゼインアミノ酸、L-トリプトファン、葡萄糖を含む半合成培地である。原株をこの半合成培地に 3 代継代後 ST 感受性を測つたところ、10 $\gamma$ /cc であつた。これを ST 漸増継代を行い 38 代で 500 $\gamma$ /cc, 81 代で感受性 1,000 $\gamma$ /cc と耐性上昇した。その間 10 代毎に 17 種のアミノ酸を含む純合成培地においてアミノ酸抜き取りを行いアミノ酸要求性を検討した。

耐性株は 65 代では原株と差を認めなかつたが、75 代において変異が認められた。即ち原株及び耐性株は別の組成の合成培地に両者とも殆ど同程度に増殖し、原株はトリプトファン必須、アスパラギン酸及シスチン重要であるのに、耐性株ではメチオニンが必須化し、アスパラギン酸、シスチンの重要度の増加が認められた。このアミノ酸要求性の変化は 110 代で検査しても変わりなく認められた。

耐性株における各重要アミノ酸の最小有数濃度はメチオニン (DL) 0.5 $\gamma$ /cc, シスチン 0.2 $\gamma$ /cc, L-トリプトファン及びアスパラギン酸 0.1 $\gamma$ /cc であつた。

次に原株では L-トリプトファンは 0.1 $\gamma$ /cc で、Indol は 1.0 $\gamma$ /cc で大体同程度の最大発育度に達するが耐性株では L-トリプトファンの増殖促進力は殆ど原株と変わらないが、インドールのそれは著明に低下し、10 $\gamma$ /cc でも原株の増殖度の 80% 程度にしか達しない。次に耐性株はメチオニンを必須とし、シスチンが重要であるが、シスチンは原株耐性株共に 0.1~0.2 $\gamma$ /cc で大体同程度の最大発育度に達する。Na<sub>2</sub>S, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> は原株では最大発育に 2.0 $\gamma$ /cc を要するが、耐性株では 20 $\gamma$ /cc でも原株の 50% にしか達しなかつた。以上の結果を総括すると

(1) トリプトファン必要性腸チフス菌を半合成培地で ST に接触させ、ST 耐性発現と共にトリプトファンの他にメチオニン、アスパラギン酸、シスチン依存性の変異を認めた。

(2) 耐性株は原株に比してインドール及び Na<sub>2</sub>S, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> の利用率が減少した。

### (84) Streptomycin 耐性に関する研究 (第 2 報)

Streptomycin 耐性菌の核酸代謝

岩崎旺太郎

広島大学医学部薬理学教室

我々の教室では抗生物質と核酸代謝に就いて既に実験を行い、その作用本能と核酸代謝は不可分な関係にある事を報告した。

私は SM 耐性結核菌の基礎的研究を行い、1, 2 金属イオンは先に中塚、荒谷が報告した黄色葡萄球菌の SM 耐性株の場合と同様、耐性の復帰を促進する事を近畿支部総会で報告した。

この金属イオンの作用本態を究明する目的で結核菌の核酸代謝を験し、併せて金属イオンの影響を窺い興味ある成績を得たので報告する。

1) 耐性獲得の経過から核酸の消長を見ると、耐性の度が進むに従い菌の発育は緩慢となる。

RNA は耐性の発展に従い減少の傾向を示し、DNA は逆に増加の傾向が見られる。

2) 発育の経過から核酸の消長を見ると、RNA は発育の早期に於て減少し、DNA は RNA の減少よりも遅れて増加する。

3) 金属イオンと核酸代謝

耐性株及び感性株の何れも Cu, Co 及び Cd を適用すると明に RNA は増加し、特に Cu の RNA 増加の度は著明であり、大略適用量に平行している。

DNA は Cu, Co 及び Cd によつて減少の傾向を示し特に Co 及び Cd では著明である。

以上の如き金属イオンの態度は SM 耐性株の核酸の消長と全く正反対であり、従つて先に私の報告したこれら金属イオンの SM 耐性を防止及び耐性獲得復帰促進作用は核酸代謝の面よりも一応妥当と思考する。

なお Cu は主として DNA の増加、Cd 及び Co は主として DNA の減少により SM 耐性に拮抗的に作用するものと思される。

目下其の他の点に就いても検討中である。

## (85) 大腸菌の Streptomycin 依存性変異株について

西 沢 夏 生

国立大阪福泉療養所

大腸菌の Streptomycin 依存性変異株を試験管内にて分離し、其の性状並びにマウスに対する病原性、Streptomycin (以下 SM) の影響について実験を行つたので報告する。

### I. S. M. 依存性株の分離

大腸菌 UKT-I 株の SM 感受性株をペプトン水 20 cc に 37°C, 48 時間培養し、4,000 回 20 分遠心沈澱して、その沈査 0.1 cc を、SM  $10^3 \gamma/cc$  含有普通寒天平板上に塗布し、37°C, 48 時間培養にて 20 集落を得た。この各集落を更に SM  $10^3 \gamma/cc$  含有同培地に継代し、それを

更に SM  $10^3 \gamma/cc$  含有同培地並びに普通寒天平板培地に継代して、24 時間後、SM を含まない培地には発育しない株を得た。この株は 72 時間後、更に普通寒天平板培地に継代して、僅に発育を見たので、更に  $2 \times 10^4 \gamma/cc$  含有培地にて screening し、この株を SM  $5,000 \sim 10^4 \gamma/cc$  含有 Glucose-Simmons 液体培地に 6 代継し、之を 4~10°C の室内に 10 日間放置して普通寒天培地には発育しない株を得た。

### II 依存性株から耐性株への復元変異

この株は、SM 含有普通寒天培地に保存すれば、可成り長期に亘つて依存性を保つが、分離後、67 日目に、大量を普通寒天培地に移植した時、僅に発育を見たので、この依存性株から耐性株への復元変異の割合を LEWIS の実験に準じて行つたところ、 $10^4:1$  の比を以て変異していた。

### III 依存性株の生物学的性状

この依存性は SM  $500 \sim 10^3 \gamma/cc$  含有培地に於て最も良く発育し、菌の形態は、やや太く短くなつてゐるが、グラム陰性の桿菌で、運動性にも変化はない。Indol 反応、VOGES-PROSKAUER 反応も、SM 含有培地に於てのみ陽性に現われ、含水炭素分解能は Dulcitol 分解能が遅延した外は、異常がなかつた。

### IV 感性株、耐性株、依存株のマウスに対する病原性及び該株感染マウスに対する SM の影響

感性株、耐性株のマウスに対する LD<sub>50</sub> は、何れも 46.6 mg/kg で、感性株による感染マウスに対して SM は著明な効果を認めたが、耐性株感染マウスには、何等の効果も認めなかつた。即ち、マウス 15g 当り 0.5 mg 乃至 3.0 mg の生理的食塩水浮遊液 0.25 cc を腹腔内に注射し、1 時間後に、対照群では、生理的食塩水 0.25 cc を、治療群では、マウス 15g 当り 4,000  $\gamma$  含有生理的食塩水 0.25 cc を夫々注射した。依存性株は、対照群では、大量の菌接種にも拘らずマウスは斃死しないが SM 投与群では、8 世中 3 匹斃死した。尚、SM 投与群の感染 4 日目のマウスを屠殺後、その心血及腹水を、SM 含有培地及び普通寒天培地に培養し、中等数の依存性株を得た。

### V. 依存性株の SM を養素としての利用性

Glucose-Simmons 培地に、SM  $10^4 \gamma/cc$  を加え、この依存性株を移植すると、よく発育するが、此の培地から重磷酸アンモニウムを除き、重磷酸加里を加え、SM を唯一の窒素源として  $10^4 \gamma/cc$  に与えて、依存性株を移植したが、発育を見ず、この培地条件では SM を利用しないことを知つた。

## (86) 組織内結核菌の耐性検査法について

樋賀良太郎

大阪市立医科大学白羽外科教室

私は喀痰内結核菌や、同一人の肺の各病竈内結核菌が抗結核剤に対して同一の耐性を示すかどうかを吟味する目的から、この研究を始めたが、本学会近畿支部総会において、その第1報として私の実験方法と、それまでにえた成績の概略を報告した。

ところが、その後を検索することができた2症例の成績を第1報と比較すると、各病竈の結核菌の耐性が極めて低いことに気づいた。第1報では小川変法培地で1週間培養後、管底沈査を塗抹染色して、明視野による弱拡大で判定を行つた。しかし今回は固形培地で4週間培養を行い、斜面に生じた集落数より耐性を判定し、同時にキルヒナー培地で1週間培養し、その管底沈査を塗抹、松岡氏染色液で染色、弱拡大で判定した。その結果、迅速法でみた耐性度が固定法の場合よりも幾分高く出た。しかし、暗視野集光装置を利用して、結核菌の発育様式をも観察し、耐性度を判定すると、この迅速法における弱拡大観察と固形法における喰違いのおこるわけがはじめてわかつた。即ち松岡氏染色標本で弱拡大でみて、赤く染つた集落が沢山みられても、これ等のすべてが、1週間内に増殖を営んだ集落かどうかを更めて、確かめる必要がある。たとえば、発育初期の深部集落の貼付染色標本を暗視野集光装置によつて強拡大で観察すると、成熟期の桿状形(赤染)にはじまつて、発育するには発芽(青染)が起り、糸状形を呈し、分節し、再び桿状形を形成する。これを配列の模様から観察すると、非抗酸性桿状形(青染)の底部から発芽を生じ、先端に非抗酸性糸状形(青染)が延びてゆくのがみられた。

抗結核剤が菌に作用して、変性が起ると抗酸性桿状形(赤染)となり、やがて菌体は崩壊して抗酸性顆粒となる。

以上の如き結核菌の発育様式を理解して、培地中における抗結核剤の菌集落に対する影響をみれば、はじめて迅速法による耐性判定を適確にできるものと思ふ。

もともと固形培地による耐性の判定法では長期間を要するほか、その間に培地中の抗結核剤と菌自体の何等かの変化によつて判定を誤らせることもあるから、迅速法にも実用性があることになる。しかし迅速法では従来その判定を弱拡大で行われていたので、陳旧集落と増殖集落との区別が全く困難なことが短所であつて、このためやはり判定を誤まることが少くない。私の今回の考案も今後追試や批判を仰ぎたいと考える。

## (87) ブドウ球菌の各種抗生物質に対する交叉耐性

小酒井 望・広明 竹雄

国立東京第一病院検査科

黄色ブドウ球菌5株(内1株は209P、他は新鮮分離株)を試験管内でペニシリン(P)、ストレプトマイシン(SM)、オキシテトラサイクリン(テラマイシン, TM)、クロラムフェニコール(CM)、エリスロマイシン(EM)、カルボマイシン(Carb.)に耐性にし、各耐性株の上記6種薬剤とクロルテトサイクリン(オーレオマイシン, AM)に対する感受性の変化を測定し、交叉耐性の有無及び程度をしらべた。

実験方法： 先ず各薬剤の最低発育阻止濃度を含有する普通寒天平板に、原株をなるべく大量に塗抹し、48時間後に発育した菌苔を、TM, CMの場合は1.5~2倍、P, EM, Carb.の場合は2~5倍高濃度の薬剤含有培地に塗抹する。かかる操作を繰返して、漸次高濃度に発育する菌を得た。SMの場合は、最初から10~100倍の高濃度を含む培地を使用し、之を繰返して高耐性菌を得た。感受性の測定は、ブイヨン24時間培養を小白金耳で、2倍稀釈の濃度段階で薬剤を含む普通寒天平板に劃線塗抹し、24時間後成績を判定した。

結果： SMに対して最も耐性となり易く、EM, Carb., P、之につき、TM, CMに最も耐性となり難かつた。そして交叉耐性に関しては次の結果を得た。1) P耐性菌、SM耐性菌では他の薬剤に交叉耐性を認めたものはない。2) TMに耐性にするとAMにも同程度耐性となつた。3) CMに或る程度耐性にすると、菌株によつて程度の差はあるが、EM, Carb.に対して幾分耐性となる。4) EMに耐性にするとCarb.にも耐性になり、又その逆も云える。即ち両者の間にはかなり緊密な交叉耐性が認められる。然し此の両剤に相当程度(512倍)耐性としても、CMに対する感受性には殆んど変化は認められなかつた。

以上の結果を、大腸菌、赤痢菌の場合(第26回日本細菌学会総会発表)と比較すると、大腸菌、赤痢菌ではAM, TM間に完全な交叉耐性が成立つ事は同様であるが、これら両剤に耐性にすると、CMにも或る程度耐性となり、又CMにかなり耐性にするとAM, TMにも耐性となり、又これら3剤各々に耐性の菌はPにも耐性となる点でブドウ球菌と異つている。また、大腸菌、赤痢菌ではAM, TM, CMに耐性度を高めるに従つて逆にSMに対する感受性が増加して行く傾向を認めたが、ブドウ球菌ではかかる傾向は見られなかつた。

次に各抗生物質耐性株について溶血性、Coagulase産

生能、ゼラチン液化能、マンニット分解能等を原株と比較した。菌株によつてかなり差があるが、一般に TM, CM の如く耐性になり難い薬剤に耐性にずるに従つて、溶血性が失われ、ゼラチン液化、マンニット分解が遅延し、集落の着色が薄くなる様に思われる。然し Coagulase 産生能には変化を認めなかつた。

〔追加〕 関根 迪 式 (慶大外科)

慶大病院外科外来及び入院患者の外科的感染症から分離したブドウ球菌 69 株、並びに慶大病院外科外来、病棟、手術場等の空中塵埃及び医師、看護婦の鼻前庭から分離した Coagulase 陽性のブ菌 26 株、計 95 株について PC, SM, AM, TM, CM, EM, Carb. 及び LM の 8 種抗生物質に対する感受性を測定した。PC は 5.0 u/cc, SM, CM は 20  $\gamma$ /cc, TM, AM は 10  $\gamma$ /cc, EM, Carb. 及び LM は 2.0  $\gamma$ /cc 以上の感受性を示すものを耐性とする。PC については、95 株中 45 株 (47.4%) が 5.0 u/cc 以上の耐性であり、特に空中塵埃及び鼻前庭から分離したものに於ては、26 株中 18 株 (69.2%) の高率に PC 耐性菌を証明した。SM では 20% の割合に耐性菌を見出したが、その他の抗生剤については耐性菌の出現は余り著明でない。

次に 5.0 u/cc 以上の PC 耐性菌 45 株について、他の抗生剤との間の交叉耐性を見ると、PC と SM とに交叉耐性を示すものが最も多く 12 株 (26.7%) であるが、その他については、AM, TM, CM, 各々 2 株であり、EM, Carb. 及び LM については PC との間に交叉耐性を認めなかつた。3 種以上の抗生物質に対して交叉耐性を示したものは 3 株であるが、この中 2 株は PC, SM, TM との間に成立するものであり、1 株は PC, SM, TM との間に於けるものであつた。尚 PC に感受性である菌が他 2 抗生剤に対して交叉耐性を示したものは認められなかつた。

〔追加〕 下 平 正文 (塩野義研)

Erythromycin 及びこれと類似の抗菌スペクトラムを有する他の 3 種の抗生物質 Carbomycin, Leucomycin, Albomycin に就て黄色ブドウ球菌 209 P 株及び同寺島株を用い試験管内増量培養法で得た耐性菌の交叉耐性試験を試みたところ、Carbomycin と Leucomycin, Erythromycin と Albomycin の 2 組の間で極めて濃度な交叉耐性関係を得た。この関係は患者から分離した 50 株の白色ブドウ球菌に就て得た感抗累積頻度のパターンとよく一致していた。

### (88) 最近 3 年間の赤痢菌の薬剤耐性と変異について

操 坦道・木村光雄・泊嘉乃夫  
手島第一郎・田中外喜・桂 辰次郎  
九州大学医学部第一内科教室

## 河 原 行 也

八幡市大蔵病院

我々は昭和 26 年, 27 年, 28 年の 3 年間に亘り、福岡県下で分離された赤痢菌に就いて、薬剤に対する抵抗性の推移を検討し、新たに抗生物質テトラサイクリン (TC) の赤痢菌に対する抗菌力を試験管内で検した。

クロラムフェニコール (CM) に於ては昭和 26, 27, 28 年の平均抑制値はそれぞれ 1.86, 1.99, 1.93  $\gamma$ /cc で、僅かではあるが有意の差を以て耐性が上昇している。クロルテトラサイクリン (AM) では 26, 27, 28 年度は夫々 7.76, 9.77, 9.06  $\gamma$ /cc, オキシテトラサイクリン (TM) では 26, 27, 28 年度は夫々 22.4, 29.37, 30.85  $\gamma$ /cc と、AM, TM に於ても CM に於けると同様に 26 年から 27 年にかけて僅かに耐性上昇を示している。昭和 26 年度に於ける分離赤痢菌の大部分がフレキシネル II 型菌であつたので、それについての薬剤抵抗性の推移を見ると、CM, SM に対しては 3 年間を通じ有意の差なく、AM, TM に於て 28 年度は 26 年度に較べ、僅かに耐性上昇の傾向を示すに過ぎない。

サルファチアゾールに於ては発育抑制値 100 mg/dl 以上の耐性株が昭和 26 年度には 76.8%, 28 年度には 100% とすべての菌株が 100 mg/dl 以上の耐性菌となつている。

又我々は昭和 29 年 2 月以降八幡市大蔵病院で分離された赤痢菌に対する TM (ファイザー社から提供された純品) の試験管内抗菌力を検し、同時に同条件で行つた CM, AM, TM, SM のそれと比較した。TM の平均抑制値は 4.65  $\gamma$ /cc で、CM と AM との平均抑制値の間にあり、臨床上でも赤痢に対し他の抗生物質と同程度の有効率をあげ得ることが想像される。なお以上の実験成績の統計学的検討は 0.3% の危険率を以て有意の差の有無の判定基準とした。

次に我々は赤痢菌の薬剤耐性獲得機序への一考察として、患者から分離したゾネ菌株を普通寒天平板培地に植え、そのうち数個の集落をとり、それを別々に平板培地に移植し、その各々から数個づつの集落を釣菌することを繰返すことによつて、1 つの菌株から 3 代目には 102 株を得た。それらの同一系統の菌株について薬剤抵抗性を検したが、その薬剤抵抗性の分布では、集落により CM, AM, TM, SM に対する抵抗性に差があり、このことは特に SM に於て著しい。3 代目の株には Resistant mutant とみられる様な薬剤に対し特に強い抵抗性をもつ集落は見られなかつたが、2 代目 36 株中に AM, TM の 50  $\gamma$ /cc にも発育する 1 株 (M 株) と CM, SM の 50  $\gamma$ /cc にも発育する 1 株 (N 株) とを得た。M,

N 株は生物学的性状、形態学的性状に於て原株と差異はなかつた。M, N 株から分離された3代目の6株を検したが、その薬剤抵抗性は原料と大差はなかつたので、更に平板培地の M, N 株から、それぞれ7株づつとり、薬剤抵抗性を検したところ、M 株から c, d, e, N 株からも b, f の耐性株を得た。これらの耐性株は SM を除けば、他の抗生剤に対し 15~100  $\gamma$ /cc で発育を抑制される。尙我々は他の2株のゾンネ菌に就き同様の実験を行つたが原株に比し、特に抵抗性の高い集落は得られなかつた。

### (89) 赤痢菌の薬剤耐性に就いて

熊谷謙三郎・山上茂・塚口丈夫・橋本博

大阪市立桃山病院

昭和28年~29年にわたる当院収容赤痢患者及び保菌者から分離した菌株に就てスルファチアゾール (ST), クロラムフェニコール (CM), オキシテトラサイクリン (テラマイシン) (TM), クロルテトラサイクリン (オーレオマイシン) (AM), ストレプトマイシン (SM) に対する耐性を測定し、同時に患者について抗生物質投与前後の赤痢菌の耐性の変化を追求し、更にこれ等と関連して赤痢菌の通気培養による耐性の変化を検討した。耐性測定方法は半合成液本培地に各種薬剤を階段的濃度に加えたもので、ST, CM は1週間、SM, TM, AM は48時間培養後涵蝕により判定、更に KLIGLER 培地で確認した。其の測定結果、赤痢患者 (74名) 及び保菌者 (16名) から分離した菌株90株についての ST 耐性は 50 mg/dl 以下のものが20株 (22%) に過ぎず、他は高度な耐性を獲得し、患者分離株では 10 mg/dl 以下のものと 200 mg/dl のものが著明な2つの山を作り、保菌者から分離したものでは 100 mg/dl のものが多かつた。抗生物質に対して TM が最も耐性となり難しく、以下 CM, AM, SM の順になり、患者、保菌者分離株とも同じ傾向を示していた。特に患者分離株の1株 (フレキシネル 2a 菌) のみは、各抗生物質に対して 25  $\gamma$ /cc の耐性を示したものがあつたが、其の他は保存株と大差なく、現在のところ抗生物質に対して明らかな耐性菌の出現は認めない。患者について抗生物質投与前後の耐性を比較した結果、投与前分離株が高度の ST 耐性で抗生物質に対しては保存株と差違が認められないのに投与後では ST 耐性の低下が認められた。又抗生物質に対しては著明に耐性の上昇するものとしないうものがあつたが、これは抗生物質の投与方法及び分離時期の如何により異なるように考えられる。この事は、保菌者についても同様な結果となつた。

一方、赤痢菌 (Flex. 2a 保存株) を薬剤非添加半合成液

体培地で 37°C 48 時間通気培養することにより極めて容易に ST に対し耐性を獲得することを知つた。即ち ST 培地最高発育濃度 2 mg/dl の Flex. 2a 感受性株を1回通気培養すると ST 耐性は 60 mg/dl、連続2回通気培養すると 80 mg/dl、又 60 mg/dl 耐性株を1回通気培養すると 120 mg/dl、100 mg/dl 耐性株を1回通気培養すると 260 mg/dl 迄上昇した。患者分離菌株 (Flex. 2a) ST 耐性は 280 mg/dl を1回通気培養すると 360 mg/dl 迄上昇した。又ゾンネ菌 (保存株) 1 mg/dl 感受性株を1回通気培養すると 200 mg/dl 迄耐性上昇を示した。志賀菌では上昇の程度が低くボイド菌では原株とかわらなかつた。この事から通気培養に於て菌型により ST 耐性上昇に大きな相違のある事がわかつた。これは現在流行する赤痢菌株がフレキシネル群及びゾンネ菌が殆んどである事と考えあわせて興味ある事と考えられる。

### (90) 肺炎球菌の各種抗生剤に対する態度 (II)

口羽二郎・長谷川 勢・中山脩郎・上田 泰

慈恵医大 上田内科

肺炎球菌の各種抗生剤に対する耐性上昇の程度は EM, SM に於て最も著しく、次いで TM, AM, Pc の順で、之等抗生剤の中 Pc が最も耐性上昇度の低いことが知られる。前回の報告の中で、EM 耐性を得た肺炎球菌がその生物学的性状に於て原株と比較し著しい差が認められないに拘らず、Pc に対しその原株と比較してより高度の耐性を獲得する現象を認めたので、さらにこの点に関し実験を追試した。

第1項 1) 肺炎球菌は15代継代にて Pc に対し高いものでも約10倍の耐性を得るにすぎないが、EM 100  $\gamma$ /cc 耐性株を以て Pc の感受性を測定し、次いで Pc を増量的に加えて耐性を獲得させると20代にて約100倍近くの Pc 耐性を得た。

2) AM に対しては15代にて約12倍の耐性を得るに過ぎないが、EM 100  $\gamma$ /cc 耐性株を以て AM に対する耐性を得させると、15代にて約50倍の耐性を得た。以上いずれも肺炎球菌の EM 耐性株と原株との Pc, AM 耐性上昇曲線を比較すると、いずれも EM 耐性株が著しく高度の耐性を得ている。

3) 肺炎球菌の EM 耐性は18株中1株のみが20代継代にて1,000倍にとどまつたが、他の大部分は1万倍以上に達した。肺炎球菌の Pc, AM 耐性株を以て EM 耐性を獲得させた曲線と比較すると、いずれも Pc, AM 耐性株は早期に著明に EM に対して耐性を獲得する。

この場合、各耐性株相互の間には EM, AM, Pc との

交叉抵抗性は殆ど認められないに拘らず、一度或る抗生剤に対し耐性を得た菌は他の抗生剤に対しその生物学的性状に於て原株と異つた態度を示すことが知られる。

第2項 最近取り上げられている化学療法剤併用による、耐性阻止、協力作用の問題から肺炎球菌に就いて2種の抗生剤併用時の発育曲線及び併用時の耐性の問題について検討した。

1) Pc 及び EM 併用時の肺炎球菌の発育曲線は各々感性濃度である Pc 0.05 u/cc, EM 0.00015  $\gamma$ /cc の併用ではその効果は認められない。

2) Pc 0.016 u/cc 含有培地に EM を増量的に加えて肺炎球菌の EM に対する耐性上昇曲線を EM 単独時の耐性上昇曲線と比較すると、始めの継代6代までは Pc, EM の混合する場合は耐性上昇度が低いが、7代以後は急激に上昇して、遂に EM 単独の場合より早期に耐性100  $\gamma$ /cc に達する。

このことは継代6代までは Pc, EM の併用効果が考えられるが、7代以後は Pc に対し耐性を得るという可能性から考え、第1項に於て認められた耐性株の特質を具備するに至り、急激に EM に対し耐性の上昇を認めるという機序が考えられる。この点に関しては、さらに各耐性株の代謝機能、生物学的性状、並びに併用量の種類の段階を経てさらに検討を加える予定である。

## (91) *Leptospira* の抗生物質耐性について

桑島恵一・小林 譲 麻生正子

九州大学医学部第一内科教室 (主任 操坦道教授)

### 1) 諸種抗生物質に対する感受性の測定

1949~1953年の5カ年間に私共の研究室に於て黄疸出血性レプトスピラ病及び犬型レプトスピラ病の患者と野犬から分離した35株の *Leptospira* の内、*Lept. icterohaemorrhagiae* 5株、*Lept. canicola* 14株、合計19株について、諸種抗生物質に対する感受性を測定した。即ち Penicillin 5 units/cc ではすべての株の発育を阻止したが、0.5 units/cc では6株については少数の、しかも運動が認められない *Lept.* の存在が見られた。Streptomycin では1 mcg/cc で8株に僅かの発育を認めたが、10 mcg/cc ではすべての発育を阻止した。Chlortetracycline (Aureomycin) では11株に5 mcg/cc で中等度乃至軽度の発育を認め、50 mcg/cc では「犬232株」を除き他は発育を阻止した。Oxytetracycline (Terramycin) では1 mcg/cc で10株の発育を認め、10 mcg/cc では「犬232株」のみで極めて軽度の発育を認めた。Chloramphenicol, Bacitracin 及び Polymy-

xin B では5 mcg/cc (又は units/cc) で夫々10, 17及び4株で程度の差はあるが発育が見られたが、50 mcg/cc (又は units/cc) ではすべての株の発育を阻止した。Carbomycin, Erythromycin では0.5 mcg/cc で夫々4及び1株に運動を有しない *Lept.* が少数見られたが、5 mcg/cc ではすべての発育を阻止した。以上から「犬232株」は Chlortetracycline 及び Oxytetracycline に対して軽度の耐性を有すると思われるが、その他には耐性株の存在は認められなかつた。又新抗生物質 Tetracycline について上記の中、5株の発育阻止濃度を測定し、2株は1.56 mcg/cc, 1株は3.12 mcg/cc, 1株は6.25 mcg/cc であり、Chlortetracycline, Oxytetracycline に対して軽度の耐性を有すると思われる「犬232株」はやはり最も感受性が低く、12.5 mcg/cc であつた。

2) 抗生物質を作用させた培養又は動物継代に際する耐性の成否

*Lept. icterohaemorrhagiae* (白水株) を用い、Streptomycin 加培地に継代培養し、耐性獲得の有無を検したが、SM 加培地に4~6代継代しているうちに、増殖は不良となり、継代不能となつたが、現在第5回目の実験で10代継代したが、感受性の低下は見られず、かえつて感受性の上昇が認められるようで、*Lept.* の Streptomycin 耐性獲得は困難なものと考えられるが、なお実験継続中である。又 *Lept.* 保有マウスに治療量以下の Streptomycin を筋注し、その *Lept.* を継代接種し、生体内に於ける *Lept.* の耐性獲得の有無をみているが、これを現在までのところ、感受性の低下は認められていない。

## (92) 結核菌の臨床的耐性と耐性復帰

貝田勝美・杉山浩太郎

九大結研

1) 臨床的に薬剤耐性が問題とされる所以は、耐性の発現を以て同時に薬剤効果の中絶と考えることにありと思われる。それゆえ臨床的耐性の境界は所謂細菌学的耐性とは別に薬剤の効果と耐性検査の成績とから多数の例について決定しなければならぬ。我々は SM, PAS, TB 1, INAH についてこの様な境界を1,021例の耐性検査成績と、それらの例への薬剤効果とから決定しようと試みた。耐性検査は小川氏の方法による直接法定量培養を以て行い、薬剤濃度は SM は1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 1,000  $\gamma$ /cc の8種、PAS は同様の濃度段階で0.5  $\gamma$ /cc から100  $\gamma$ /cc まで8種、TB 1 は5  $\gamma$ /cc から100  $\gamma$ /cc まで5種、INAH は0.2  $\gamma$ /cc から100  $\gamma$ /cc まで9種の濃度をとつて行つた。検査成績は各濃度の培地上の菌集落数を計算し、それと対照培地の集落数との比を百分率