

生体内に於ける細菌の抗生物質耐性の推移に関する研究 第2篇

各種抗生物質併用投与による耐性獲得

星 崎 東 明

京都大学医学部内科第二講座 (主任教授 菊池武彦)

(昭和 31 年 7 月 19 日受付)

I. 緒 論

現在のところ一般に抗生物質相互或は他の化学療法剤との併用は次の場合に行われている。即ち、感染症で一つの抗生物質ではその効果が充分でない時他の抗菌域の異なる薬剤を使用する場合、Penicillin, Streptomycin の併用の如く抗生物質併用による相乗作用を期待する場合、及び結核症に於ける Streptomycin, PAS の併用に於けるが如く、併用により主として耐性獲得を防止せんとする場合である。

耐性獲得防止策としては併用によるものの外に、薬剤の使用をなるべく制限する方法、即ち、間歇投与等による方法、コバルト塩等の如き耐性防止剤の併用による方法等がある。而して抗生剤の併用及び間歇投与による菌の耐性獲得防止に就ては結核菌についての報告はみられるが、その他の菌については生体内実験の報告は未だ少い。余は先に第1篇に於て抗生物質の単独投与の場合につき毎日連続投与と間歇投与による葡萄球菌の生体内耐性獲得態度に就て得た成績を報告したが、本篇に於ては抗生物質併用の場合について述べる。

II. 試験管内実験

(1) 実験材料並びに方法

菌は第1篇の実験と同じく京大微生物学教室より分譲せられた黄色葡萄球菌(以下 葡菌)を用い、抗生物質としては Penicillin は水溶性 Penicillin G, K (以下 PC), Streptomycin は Dihydrostreptomycin (以下 SM), Chloramphenicol は筋注用 Chloromycetin (以下 CM), Chlortetracycline は Aureomycin capsule (以下, AM), Erythromycin は静注用 Ilotycin (以下 EM) を用いた。

実験方法としては、PC+SM, PC+CM, PC+AM, PC+EM, SM+CM, SM+AM, SM+EM, CM+AM の各併用を試みた。予め 37°C, 24 時間培養した菌浮遊液を、それら2つの抗生物質を等量づつ混合したブイヨン培数稀釈系列に、1白金耳づつ移植し、37°C, 24 時間

第1表 抗生物質併用による葡萄球菌の試験管内耐性獲得

抗生物質	原株感受性	継 代 数		
		5 代	10 代	単独時との比較
PC + SM	PC 0.08 SM 1.2	10. (125×) 3.1(2.5×)	50. (625×) 30. (25×)	52× 1/160×
PC + CM	PC 0.08 CM 2.5	10. (125×) 6.3(2.5×)	100. (1250×) 6.3(2.5×)	104× 1.2×
PC + AM	PC 0.08 AM 0.3	0.3(4×) 20. (67×)	0.8(10×) 100. (333×)	5/6× 22×
PC + EM	PC 0.08 EM 0.16	5. (62×) 5. (31×)	25. (312×) 12.5(78×)	26× 1/4×
SM + CM	SM 1.2 CM 2.5	100. (83×) 10. (4×)	125. (104×) 12.5(5×)	1/38.4× 2.5×
SM + AM	SM 1.2 AM 0.3	3.1(2.6×) 1.2(4×)	50. (41×) 5. (17×)	1/100× 1.1×
SM + EM	SM 1.2 EM 0.16	3.1(2.6×) 2.5(15×)	100. (83×) 5. (31×)	1/50× 1/10×
CM + AM	CM 2.5 AM 0.3	10. (4×) 5. (17×)	10. (4×) 5. (17×)	2× 1.1×

実数は耐性獲得度 u, mcg/ml, () は耐性獲得倍数

単独時との比較：単独時 10 代継代耐性獲得度を 1 とした場合

第2表 抗生物質単独時の葡萄球菌試験管内耐性獲得

抗生物質	原株感受性	継 代 数	
		5 代	10 代
PC	0.08	0.16(2×)	1. (12×)
SM	1.2	50. (400×)	5000(4000×)
CM	2.5	2.5 (1×)	5. (2×)
AM	0.3	1. (3.3×)	5. (15×)
EM	0.16	1.2 (7.5×)	50. (300×)

実数は耐性獲得度 u, mcg/ml, () は耐性獲得倍数培養後、その最高濃度に発育したものを更に次代に継代し、これを繰返すことにより耐性を獲得せしめ、5代継代及び10代継代後に菌のこれら2つの抗生物質に対する耐性をそれぞれ検査した。耐性検査法は第1篇と同じく、予め検査菌をブイヨンに 37°C, 24 時間培養して菌浮遊液を作り、これを1白金耳づつ抗生物質のブイヨン培数稀釈系列に移植し、37°C, 24 時間 培養後、その最高濃度に発育したものを肉眼的に判定しその菌の耐性度

とした。

(2) 実験成績

抗生物質併用による菌の試験管内耐性獲得の成績は第1表の如くである。これを抗生物質単独時(第2表)と比較してみると、10代継代でPCとSMとの併用では、PCに対しては原株の625倍であり単独時より促進されている。これに対しSMには原株の25倍であり単独時より著明に抑制されていた。PCとCMとの併用では、PCには原株の1,250倍であり単独時より著明に促進されている。CMには原株の2.5倍であり単独時と大差なかつた。PCとAMとの併用では、PCには原株の10倍であり単独時と大差がなかつた。AMには原株の333倍であり、単独時より促進されていた。PCとEMとの併用ではPCには原株の312倍であり単独時より促進されていた。これに対しSMには原株の78倍であり単独時より抑制されていた。SMとCMとの併用ではSMには原株の104倍であり単独時より著明に抑制されていた。これに対しCMには原株の5倍であり単独時よりやや促進されていた。SMとAMとの併用ではSMには原株の41倍であり単独時より著明に抑制されていた。AMには原株の1.7倍であり単独時と大差なかつた。SMとEMとの併用ではSMには原株の83倍であり単独時より著明に抑制されていた。EMには原株の31倍でありこれも単独時より抑制されていた。CMとAMとの併用ではCMには原株の4倍であり単独時よりやや促進されていた。AMには原株の17倍であり単独時と大差なかつた。

以上の如くPCとSM, CM, AM, EMとの併用によるPCの耐性獲得は、PC単独時と比較してAMとの併用では大差なかつたが、その外はすべて耐性獲得が顕著であつた。これに対しSMとPC, CM, AM, EMとの併用によるSM耐性獲得は、すべてSM単独時よりも抑制された。CMとPC, SM, AMとの併用によるCM耐性獲得は、CM単独時と比較して大差ないか又はやや促進された。AMとPC, SM, CMとの併用によるAM耐性獲得は、AM単独時と比較して、SM, CMとの併用では大差なく、PCとの併用では促進されていた。EMとPC, EMとの併用によるEM耐性獲得は、EM単独時と比較していずれも抑制がみられた。

試験管内に於ける抗生物質併用による耐性阻止に関しては、内藤³⁾は *Coli communis* を用いて実験を行い、PCに他の抗生物質を併用したときのPC耐性獲得は、PC単独時と比較して著明な阻止効果を認めず、PCとSM, CMとの併用に於ては、反つて耐性が上昇して居り、SMに他の抗生物質を併用したときは、いずれもSM単独時よりSM耐性獲得抑制がみられたと報じて居り、

又渡辺²⁾は葡萄菌を用い、PC及びSM併用時に於ける耐性獲得について実験を行い、PC耐性獲得はPC単独時と大体平行しているか或はこれよりやや低い程度であるが、SM耐性獲得はSM単独時と比較して明かに遅延していると報じて居り、余の実験もこれとほぼ一致した成績であつた。小林³⁾は *Coli communior* を用いてCM及びTMとの併用時に於ける夫々の耐性獲得を観察し、TM耐性獲得は全く抑制されないがCM耐性獲得はやや遅延したと報告して居るが、余のCM及びAM併用による葡萄菌の耐性獲得実験に於ては、両者に対する耐性獲得は共に単独時と大差なかつた。又PURCELL⁴⁾等は葡萄菌を用いてPCとEM, SMとの併用による実験を行い、併用によつてPC, SM, EMの耐性獲得はいずれもその単独時よりも遅延したと述べているが、余の実験ではPCに於て単独時よりも反つて耐性獲得が促進されている外は、SM, EMに於て耐性獲得抑制が認められた。

III. 生体内実験

(1) 実験材料並びに方法

動物は体重約150gの健康なるラットを用いた。菌及び抗生物質は試験管内実験で用いたものと同様である。

実験方法は前篇(第1篇)と同方法により、ラットの腹壁に膿瘍を形成せしめ、抗生物質を毎日及び間歇的に大腿筋肉内に注射して菌の耐性獲得態度を観察した。抗生物質はPC+SM, PC+CM, PC+AM, PC+EM, SM+CM, SM+AM, SM+EM, CM+AMの各併用投与を行い、投与量は各々100u, mcgづつとした。

(2) 実験成績

1. PC及びCM併用投与による耐性獲得

PCに対する耐性獲得は、毎日投与群では4代継代で原株の3.7倍であり、単独時(2倍)と比較してやや促進されていた。間歇投与群でも3代継代で原株の2.5倍であり、単独時(1.5倍)と比較してやや促進されていた。これに対しSMに対する耐性獲得は、毎日投与群では4代継代で原株の2.5倍であり、単独時(10倍)と比較して抑制されていた。間歇投与群でも3代継代で原株の1.4倍であり、単独時(10倍)と比較して抑制されていた。

即ち、前述の様に試験管内併用実験に於けるPC耐性獲得は、単独時より促進されて居り、SM耐性獲得は単独時より抑制されていたが、生体内に於ても試験管内成績とほぼ同様な結果を得た。

2. PC及びCM併用投与による耐性獲得

PCに対する耐性獲得は、毎日投与群では4代継代で原株の2倍であり、単独時(2倍)と差がなかつた。間歇投与群は3代継代で耐性獲得は認められず、単独時

第3表 抗生物質併用毎日投与による葡萄球菌の生体内耐性獲得

抗生物質	原株感受性	継代数				単独投与との比較
		1代	2代	3代	4代	
PC + SM	PC 0.08 SM 1.2	0.08 (1×) 1.2 (1×)	0.08 (1×) 1.2 (1×)	0.25 (3×) 2.5 (2×)	0.3 (3.7×) 3.1 (2.5×)	1.8× 1/4×
PC + CM	PC 0.08 CM 2.5	0.08 (1×) 2.5 (1×)	0.16 (2×) 2.5 (1×)	0.16 (2×) 2.5 (1×)	0.16 (2×) 2.5 (1×)	1× 1/1.4×
PC + AM	PC 0.08 AM 0.3	0.08 (1×) 0.3 (1×)	0.08 (1×) 0.6 (2×)	0.08 (1×) 0.6 (2×)	0.08 (1×) 0.6 (2×)	1/2× 1/4×
PC + EM	PC 0.08 EM 0.16	0.08 (1×) 0.16 (1×)	0.16 (2×) 0.16 (1×)	0.16 (2×) 0.16 (1×)	0.16 (2×) 0.16 (1×)	1× 1/25×
SM + CM	SM 1.2 CM 2.5	1.7 (1.4×) 2.5 (1×)	8.3 (7×) 2.5 (1×)	50. (40×) 2.5 (1×)	37.5 (31×) 3.3(1.3×)	3.1× 1×
SM + AM	SM 1.2 AM 0.3	1.2 (1×) 0.3 (1×)	3.5 (2.9×) 0.6 (2×)	3.0 (2.6×) 0.6 (2×)	25.5 (21×) 1.2 (4×)	2.1× 1/2×
SM + EM	SM 1.2 EM 0.16	1.6 (1.3×) 0.16 (1×)	1.6 (1.3×) 0.16 (1×)	8.3 (7×) 0.16 (1×)	25.8 (21×) 0.16(1×)	2.1× 1/2.5×
CM + AM	CM 2.5 AM 0.3	2.5 (1×) 0.3 (1×)	2.5 (1×) 0.3 (1×)	2.5 (1×) 0.6 (2×)	5.0 (2×) 0.6 (2×)	1.4× 1/4×

実数は耐性獲得度 μ , mcg/ml, () は耐性獲得倍数
 単独投与との比較・単独時4代継代の耐性獲得度を1とした場合

第4表 抗生物質併用間歇投与による葡萄球菌の生体内耐性獲得

抗生物質	原株感受性	継代数			単独投与との比較
		1代	2代	3代	
PC + SM	PC 0.08 SM 1.2	0.08 (1×) 1.2 (1×)	0.08 (1×) 1.2 (1×)	0.2(2.5×) 1.7(1.4×)	1.6× 1.4/10×
PC + CM	PC 0.08 CM 2.5	0.08 (1×) 2.5 (1×)	0.03 (1×) 2.5 (1×)	0.08 (1×) 2.5 (1×)	1/1.5× 1×
PC + AM	PC 0.08 AM 0.3	0.08 (1×) 0.3 (1×)	0.08 (1×) 0.6 (2×)	0.08 (1×) 0.6 (2×)	1/1.5× 1/4×
PC + EM	PC 0.08 EM 0.16	0.08 (1×) 0.16 (1×)	0.08 (1×) 0.16 (1×)	0.08 (1×) 0.16 (1×)	1/1.5× 1/4×
SM + CM	SM 1.2 CM 2.5	1.2 (1×) 2.5 (1×)	1.4(1.2×) 2.5 (1×)	5.0 (4×) 2.5 (1×)	2/5× 1×
SM + AM	SM 1.2 AM 0.3	1.2 (1×) 0.3 (1×)	1.4(1.2×) 0.3 (1×)	3.7 (3×) 0.3 (1×)	3/10× 1/8×
SM + EM	SM 1.2 EM 0.16	1.2 (1×) 0.16 (1×)	1.2 (1×) 0.16 (1×)	4.1(3.4×) 0.16 (1×)	3.4/10× 1/4×
CM + AM	CM 2.5 AM 0.3	2.5 (1×) 0.3 (1×)	2.5 (1×) 0.3 (1×)	2.5 (1×) 0.3 (1×)	1× 1/8×

実数は耐性獲得度 μ , mcg/ml, () は耐性獲得倍数
 単独時との比較：単独時3代継代の耐性獲得度を1とした場合

(1.5倍)と比較して抑制されていた。CM に対する耐性獲得は、毎日投与群で4代継代で耐性獲得は認められず、単独時(1.4倍)と比較して大差を認めなかつた。間歇投与群は3代継代で耐性獲得がみられず、単独時と同様であつた。

されていた。間歇投与群も3代継代で耐性獲得は認められず、単独時(2.5倍)と比較して抑制されていた。

試験管内実験ではPC耐性獲得は単独時より促進されEM耐性獲得は単独時より抑制されていたが、生体内実験では共に単独時よりも耐性獲得抑制が認められた。

試験管内実験ではPC, CM耐性獲得は、共に単独時より促進されていたが、生体内実験では共に単独時よりも抑制されていた。

3. PC及びAM併用投与による耐性獲得

PCに対する耐性獲得は、毎日投与群では4代継代で耐性獲得は認められず、単独時(2倍)と比較して抑制されていた。間歇投与群も3代継代で耐性獲得が認められず、単独時(1.5倍)と比較して抑制されていた。

AMに対する耐性獲得は、毎日投与群では4代継代で原株の2倍であり、単独時(8倍)と比較して抑制されていた。間歇投与群も3代継代で原株の2倍であり、単独時(8倍)と比較して抑制されていた。

試験管内に於てはPC耐性獲得は単独時と大差なく、AM耐性獲得は単独時より促進されたが、生体内実験では共に耐性獲得抑制がみられた。

4. PC及びEM併用投与による耐性獲得

PCに対する耐性獲得は、毎日投与群は4代継代で原株の2倍であり、単独時と同じであつた。間歇投与群は3代継代で耐性獲得は認められず、単独時(1.5倍)と比較して抑制されていた。EMに対する耐性獲得は、毎日投与群は4代継代で耐性獲得は認められず、単独時(1.5倍)と比較して抑制

5. SM 及び CM 併用投与による耐性獲得

SM に対する耐性獲得は、毎日投与群では4代継代で原株の31倍であり、単独時(10倍)と比較して促進されていた。間歇投与群は3代継代で原株の4倍であり、単独時(10倍)と比較して抑制されていた。CM に対する耐性獲得は、毎日投与群では4代継代で原株の1.3倍であり、単独時(1.4倍)と比較して大差なかつた。間歇投与群も3代継代では、単独時と同じであつた。

試験管内実験ではSM耐性獲得は単独時より抑制されて居り、CM耐性獲得は単独時よりやや促進されていたが、生体内実験では毎日投与群でSM耐性獲得が単独時より促進されている外は大差を認めなかつた。

6. SM 及び AM 併用投与による耐性獲得

SM に対する耐性獲得は、毎日投与群では4代継代で原株の21倍であり、単独時(10倍)よりやや促進されていた。間歇投与群では3代継代で原株の3倍であり、単独時(10倍)より抑制されていた。AM に対する耐性獲得は4代継代で原株の4倍であり、単独時(8倍)より抑制されていた。間歇投与も3代継代で耐性獲得は認められず、単独時(8倍)より著明に抑制されていた。

試験管内実験ではSM耐性獲得は単独時より抑制されて居り、AM耐性獲得は単独時と大差なかつたが、生体内実験ではSM耐性獲得は毎日投与群では単独時と大差なく、間歇投与群では之より抑制され、AM耐性獲得は単独時より抑制された。

7. SM 及び EM 併用投与による耐性獲得

SM に対する耐性獲得は、毎日投与群では4代継代で原株の21倍であり、単独時(10倍)よりやや促進されて居る。間歇投与群では3代継代で原株の3.4倍であり、単独時(10倍)より抑制されていた。EM に対する耐性獲得は、毎日投与群では4代継代で耐性獲得は認められず、単独時(2.5倍)より抑制されていた。間歇投与群も3代継代で耐性獲得は認められず、単独時(4倍)より抑制されていた。

試験管内実験ではSM, EM耐性獲得は共に単独時より抑制されていたが、生体内実験ではSM耐性獲得は毎日投与群では単独時と大差なく、間歇投与群は之より抑制されたが、EM耐性獲得は単独時より抑制されていた。

8. CM 及び AM 併用投与による耐性獲得

CM に対する耐性獲得は、毎日投与群では4代継代で原株の2倍であり単独時(1.4倍)と大差なかつた。間歇投与群も3代継代で耐性獲得は認められ

ず、単独時と同様であつた。AM に対する耐性獲得は、毎日投与群では4代継代で原株の2倍であり、単独時(8倍)より抑制されていた。間歇投与群も3代継代で耐性獲得は認められず、単独時(8倍)より著明に抑制された。

試験管内実験ではCM耐性獲得は単独時よりやや促進されて居り、AM耐性獲得は単独時と大差なかつたが、生体内実験ではCM耐性獲得は単独時と大差なく、AM耐性獲得は単独時より抑制されていた。

IV. 総括並びに考察

以上を総括すると葡萄菌の抗生物質併用による生体内耐性獲得は、之を単独投与時の成績(第5表, 第6表)と比較すると、PCに就いてはSMとの併用では耐性獲得抑制が認められなかつたが、CM, AM, EMとの併用により耐性獲得抑制が認められ、殊にAMとの併用では全く耐性上昇はみられなかつた。SMに就いてはPCとの併用によりかなり顕著な耐性獲得が認められたが、CMとの併用ではむしろ促進され、AM, EMとの併用では、単独時と大差なかつた。SMは試験管内に於ても生体内に於ても耐性獲得が迅速であるが、結核菌に於てSMとPASを併用することによりSMの耐性を阻止し得ることは既に知られている処であり、葡萄菌に於ても他の抗生剤との併用によりSM耐性抑制を期待したのであるが、PCとの併用によつてかなり抑制されたが、その他のものとの併用では抑制効果はなかつた。CMは単独投与で耐性獲得が極めて緩慢であつたが、之とPC,

第5表 抗生物質 100mcg 単独毎日投与による葡萄球菌の生体内耐性獲得

抗生物質	原株感受性	継代数			
		1代	2代	3代	4代
PC	0.08	0.08(1×)	0.16(2×)	0.1(1.2×)	0.16(2×)
SM	1.2	5.4(4.5×)	12.5(10×)	8.0(6.6×)	12.5(10×)
CM	2.5	2.5(1×)	2.5(1×)	2.5(1×)	3.3(1.4×)
AM	0.3	0.7(2.3×)	0.9(3×)	2.5(8×)	2.5(8×)
EM	0.16	0.16(1×)	0.6(4×)	0.6(4×)	0.4(2.5×)

実数は耐性獲得度 u, mcg/ml, () は耐性獲得倍数

第6表 抗生物質 100mcg 単独間歇投与による葡萄球菌の生体内耐性獲得

抗生物質	原株感受性	継代数		
		1代	2代	3代
PC	0.08	0.1(1.2×)	0.12(1.5×)	0.12(1.5×)
SM	1.2	1.2(1×)	6.3(5×)	12.5(10×)
CM	2.5	2.5(1×)	2.5(1×)	2.5(1×)
AM	0.3	0.8(2.7×)	2.5(8×)	2.5(8×)
EM	0.16	0.3(2×)	0.6(4×)	0.6(4×)

実数は耐性獲得度 u, mcg/ml, () は耐性獲得倍数

SM, AM との併用にも、いずれも耐性獲得が緩慢で単独時と大差ないか或はやや抑制されていた。即ち、CM は試験管内に於ても、生体内に於ても、その耐性獲得はいずれも緩慢であるが、生体内では CM は他の抗生物質との併用により耐性獲得は更に遅延するものと思われる。AM に就いては PC, SM, CM との併用により、いずれも耐性獲得が抑制された。EM に就いても PC, SM との併用により、耐性獲得が抑制された。

以上の如く余の実験成績によれば、生体内に於て抗生物質を併用することにより、個々の抗生物質に対する耐性獲得が抑制される場合が多い。此の様な動物実験の成績が直に臨床的に適用され得るとは限らないが、細菌による感染症には、耐性発現阻止の目的で此実験結果を適用する価値があると思われる。

次に毎日投与群と間歇投与群では、単独投与時と同様に後者に耐性獲得は少く、併用時の間歇投与群に全く耐性上昇が見られない場合が単独時より多かつた。

次に試験管内での抗生物質併用による耐性獲得実験と生体内でのそれと比較してみると、必ずしも両者の間に一致した成績は認められなかつた。即ち、PC+SM, SM+EM は試験管内と生体内との成績が一致し、その他の併用では多少とも異なつた成績を得た。試験管内成績と生体内のそれと一致しない真の機序については不明であるが、試験管内実験ではブイヨンを用いての抗生物質増量継代法に依つて居り、生体内では一定量宛の投与しか行つて居ない事、又生体内に於ける抗生物質の滲透力の差異等によつて菌に作用する濃度が異なり、又その Medium が試験管内と大いに異なる等の条件によるものと考えられる。

一般に生体内に於ては試験管内と比較し、抗生物質の併用により菌の耐性獲得を抑制する場合が多い。即ち、伊藤⁵⁾は *Shig. flex* 3a を用いて実験を行い、菌を葡萄球菌毒素と共にマウスの睪丸内に接種し、SM, CM, TM を投与して累代的にその耐性を測定した処、CM が最も耐性を得難く、原株 2mcg/ml であつたものが、10 代継代で 5mcg/ml となり、AM に対しては原株 2mcg/ml のものが、10 代継代で 10mcg/ml となり、SM には最も耐性を得やすく、原株 2mcg/ml のものが 8 代継代で 50mcg/ml となり、更に SM+CM, SM+TM の併用で単独時よりも耐性が抑制されたと報告している。

抗生物質の併用については JAWETZ, 石山等の殺菌作用に関する試験管内実験の報告がある。試験管内に於て抗生物質を併用した際の協力、拮抗効果が直に生体内に当てはまるかどうかということについては現在議論のある処であるが、上記諸家の試験管内に於ける協力、拮抗効果と余の試験管内に於ける抗生物質併用による耐性

獲得実験とを比較してみるに、何等一定した関係を見出し得なかつた。即ち、協力効果を示す抗生物質の併用に於ても、菌の耐性獲得は抑制される場合もあり(例、CM+AM に於ける AM 耐性)、又却つて促進するものもある(例、PC+SM に於ける PC 耐性)。拮抗作用ないし平均効果を示す抗生物質でも同様な現象が見られた(例、SM+CM では SM 耐性にはあまり影響がないが、SM+AM ではかなり抑制された)。

次に結核菌に対する SM, PAS 併用の如くに、耐性を得やすい抗生物質と、耐性を得にくい抗生物質を併用することにより、前者の耐性を抑制し得るということが唱えられているが、余の実験からはそのような事実は得られなかつた。即ち、耐性を得やすい投生物質である SM に、耐性を得にくい抗生物質である CM 或は耐性を得やすい抗生物質である EM とを併用した時の SM に対する耐性獲得を比較してみると、後者に於て却つて SM 耐性獲得抑制が著しく見られるが如くである。

V. 結 論

余は抗生物質を併用した際の葡萄球菌の生体内に於ける耐性獲得につき実験を行つた。PC と SM, CM, AM, EM との併用による PC 耐性獲得は、SM との併用の場合は抑制されなかつたが、その他の抗生物質との併用では抑制された。SM と PC, CM, AM, EM との併用による SM 耐性獲得は、PC との併用の場合は抑制されたが、その他の抗生物質との併用ではあまり抑制されなかつた。CM は単独投与によつても耐性獲得は極めて緩慢であるが、之と PC, SM, AM との併用によつても、いずれも単独時と大差ないか或はそれよりやや抑制された。AM と PC, SM, CM との併用による AM 耐性獲得は、いずれも耐性抑制が認められた。EM と PC, SM との併用による EM 耐性獲得は、いずれも耐性抑制が認められた。抗生物質を併用して間歇投与した場合は、毎日投与より耐性獲得が緩慢で、全く耐性上昇の認められない場合が多かつた。

生体内の成績と試験管内のそれとを比較した場合、両者が一致しない場合が多かつた。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師 菊池教授、並びに京都大学講師兼関西医大 大久保博士に深甚なる感謝の意を捧げる。

本論文の要旨は、日本化学療法学会第 3 回総会並びに日本化学療法学会近畿支部第 3 回総会に於て発表した。

文 献

- 1) 内藤 J. *Antibiotics* 6, 26 (1953).
- 2) 渡辺: 成医会雑誌 65, 24 (1951).
- 3) 小林 J. *Antibiotics* 8, 286 (1955).
- 4) PURCELL, E. M.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 82, 124 (1953).
- 5) 伊藤: 総合医学 9, 264 (1952).