

昭和 26 年以降 5 カ年間 京都地方に流行せる赤痢菌の薬剤耐性の推移に就いて

鈴木成美・中沢昭三・潮田敏康

京都府立医科大学微生物学教室（主任 鈴木成美教授）

（昭和 31 年 7 月 28 日受付）

本論文の要旨は昭和 31 年 5 月 16 日第 4 回化学療法学会総会において発表した。

I. 緒 言

我が国では終戦後長く赤痢が流行しその患者も多く死亡数も相当数にのぼっている。第 29 回の日本伝染病学会総会における Harvard 大学の J.E. GORDON の発表でも、日本における他の多くの伝染病の死亡率は年々低下しているにもかかわらず細菌性赤痢のみは例外的に頑固な存在をなし 1920 年と 1950 年との死亡率はほぼ同じで人口 10 万に対し 14 人であると述べている。

細菌性赤痢に対する化学療法剤としては、終戦直後より 23 年頃まで著効をおさめていたサルファ剤、特に Sulfathiazole が数年間で殆んどその効力が減退してしまつたことは一般に知られているがこれは赤痢菌の大部分がサルファ剤に耐性を獲得したからに外ならない。

次でサルファ剤に代る化学療法剤として、フラン系誘導体のモノフラシンが推奨され次で Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracycline 系薬剤, Colistin 等の抗生物質が特效薬として広く賞揚され赤痢治療は一段と飛躍を遂げたが一方腸疾患その他に対する抗生物質の濫用は識者の最も戒めている所である。事実これ等の抗生物質に対してもサルファ剤に対すると同様に耐性株の出現は当然考えられる問題であつて、*in vitro* において赤痢菌が比較的容易に耐性を獲得することは吾々の教室においてもすでにしばしば報告したところである。DEMEREC は菌の抗生物質に対する耐性獲得の型を 2 つに分け PC, TM, CM, AM を PC 型, 他を SM 型としている。化学療法剤の中ではサルファ剤, ホモサルファミン, フラシン類はいずれも PC 型に属する様に考えられる。

現今菌の耐性獲得の機序に関しても多数の研究が有るがまだ詳細なことは不明である。而して毎年流行する赤痢菌株の諸種治療剤に対する薬剤耐性獲得度を知ることは治療医学上又は防疫学上肝要なことと思われる。

私共も昭和 26 年夏以来今日まで京都府衛生研究所との共同研究として、毎夏季京都府下に於て流行した赤痢菌分離株を厚生省赤痢実態調査の一環として研究を続けて来たが昨年で丁度 5 カ年になるので、茲に総括発表する次第である。

II. 実験方法

a) 薬剤感受性測定は毎年同一方法を用いる必要があるので吾々は文部省科学研究腸内細菌研究班提案の方法によらず昭和 26 年度に行つたと同じく稀釈法により実施して来た。

b) 可検抗生物質は Streptomycin, Chloramphenicol, Oxytetracycline, Chlortetracycline, サルファ剤として Sulfathiazole を用いた。

c) 分離株は毎年 45~55 株で分離後出来る限り速かに感受性測定を行つた。

III. 実験成績

分離株の各抗生物質感受性は第 1 表~第 5 表に示す如である。

(1) 分離株の Streptomycin, (SM) 感受性(第 1 表): 先ず分離株全部に就いて考按するに、昭和 26 年, 27

第 1 表 分離株の Streptomycin 感受性

年度	菌 型	試験株数	感 受 性 mcg/cc								
			保 存 株		1		2		4		
			1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400
昭和 26 年 (1951)	<i>Sh. sonnei</i>	44		5	25	9	5				
	<i>Sh. jex. 2a</i>	3		1	2						
	計	47		6	27	9	5				
昭和 27 年 (1952)	<i>Sh. sonnei</i>	3		1	5		1			1	
	<i>Sh. f. 1b</i>	8		5	1						2
	<i>2a</i>	12		5	1	1	2			2	2
	<i>3</i>	1			1						
	<i>4a</i>	1		1							
	<i>5</i>	1		1							
Weil III 不 計	<i>6</i>	1		1							1
	4	19		6	3	1		1		7	1
	計	50		20	8	2	3	1		11	5
昭和 28 年 (1953)	<i>Sh. f. 2a</i>	27		1	3	19	4				
	<i>3</i>	11			7	3	1				
	<i>4</i>	4			3	1					
	<i>5</i>	1			1						
	計	44		1	4	30	8	1			
昭和 29 年 (1954)	<i>Sh. f. 1b</i>	4		2	2						
	<i>2a</i>	30		14	9	4	3				
	<i>3a</i>	9		4	2	2	1				
	<i>3b</i>	10		10							
	計	55		32	13	6	4				
昭和 30 年 (1955)	<i>Sh. f. 1b</i>	1		1							
	<i>2a</i>	23		11	10	6				1	
	<i>2b</i>	18		12	6	1					
	<i>3a</i>	3		1	1					1	
	計	47		26	18	1				2	

第2表 分離株の Chloramphenicol 感受性

年度	菌型	試験株数	感受性 mcg/cc							
			保存株							
			0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	
昭和26年 (1951)	<i>Sh. sonnei</i>	44	4	13	2	23	2	2		
	<i>Sh. f. 2a</i>	3		1	2					
	計	47	4	14	2	23	2	2		
昭和27年 (1952)	<i>Sh. sonnei</i>	3		1	2					
	<i>Sh. f. 1b</i>	8		8						
	<i>Sh. f. 2a</i>	12	1	6	4	1				
	<i>Sh. f. 3</i>	1	1							
	<i>Sh. f. 4a</i>	1			1					
	<i>Sh. f. 5</i>	1			1					
Weil III 不明	計	19	2	4	8	5	2	2		
	計	50	4	19	19	8				
昭和28年 (1953)	<i>Sh. f. 2a</i>	27		20	3	4				1
	<i>Sh. f. 3</i>	11		1	4	5				
	<i>Sh. f. 4</i>	4		1	2	1				
	<i>Sh. f. 5</i>	1		1					1	
	計	44		22	10	10		1	1	
昭和29年 (1954)	<i>Sh. f. 1b</i>	4		3	1					
	<i>Sh. f. 2a</i>	30	10	12	1	4	2			1
	<i>Sh. f. 3a</i>	9		3	2	1	3			
	<i>Sh. f. 3b</i>	10		4	6	2				
	計	55	10	22	12	5	5			1
昭和30年 (1955)	<i>Sh. f. 1b</i>	1		1	4					
	<i>Sh. f. 2a</i>	23	10	4	7	2				
	<i>Sh. f. 2b</i>	18	3	12	3					
	<i>Sh. f. 3a</i>	3		2	1					
	計	47	13	21	11	2				

第3表 分離株の Chlortetracycline 感受性

年度	菌型	試験株数	感受性 mcg/cc							
			保存株							
			1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200
昭和26年 (1951)	<i>Sh. sonnei</i>	44			4	7	13	18	2	
	<i>Sh. f. 2a</i>	3			2	1				
	計	47			4	9	14	18	2	
昭和27年 (1952)	<i>Sh. sonnei</i>	3				1		1	1	
	<i>Sh. f. 1b</i>	8			3	6	1	1	1	
	<i>Sh. f. 2a</i>	12			1					
	<i>Sh. f. 3</i>	1				1				
	<i>Sh. f. 4a</i>	1				1				
	<i>Sh. f. 5</i>	1				1				
Weil III 不明	計	19			1	1	1	1	1	2
	計	50			12	19	6	8	3	2
昭和28年 (1953)	<i>Sh. f. 2a</i>	27	13	9	3	2				
	<i>Sh. f. 3</i>	11	2	6	2	1				
	<i>Sh. f. 4</i>	4	2	2						
	<i>Sh. f. 5</i>	1		1						
	計	44	17	19	5	3				
昭和29年 (1954)	<i>Sh. f. 1b</i>	4	2	1	6	4	9	5	1	
	<i>Sh. f. 2a</i>	30	5	1	1	8				
	<i>Sh. f. 3a</i>	9		1	5	4				
	<i>Sh. f. 3b</i>	10	1	1						
	計	55	9	14	16	10	5	1		
昭和30年 (1955)	<i>Sh. f. 1b</i>	1				9	1			
	<i>Sh. f. 2a</i>	23				13	9	1		
	<i>Sh. f. 2b</i>	18				9	2			
	<i>Sh. f. 3a</i>	3				1				
	計	47				20	26	1		

第4表 分離株の Oxytetracycline 感受性

年度	菌型	試験株数	感受性 mcg/cc							
			保存株							
			1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	
昭和26年 (1951)	<i>Sh. sonnei</i>	44			4	7	23	8	2	
	<i>Sh. f. 2a</i>	3				1	2			
	計	47			4	8	25	8	2	
昭和27年 (1952)	<i>Sh. sonnei</i>	3				1	1	1		
	<i>Sh. f. 1b</i>	8				2	4	4	2	
	<i>Sh. f. 2a</i>	12				1				
	<i>Sh. f. 3</i>	1				1				
	<i>Sh. f. 4a</i>	1				1				
	<i>Sh. f. 5</i>	1				1				
Weil III 不明	計	19			1	1	5	5	1	3
	計	50			11	13	19	7		
昭和28年 (1953)	<i>Sh. f. 2a</i>	27	4	14	7	2				
	<i>Sh. f. 3</i>	11		2	4	5				
	<i>Sh. f. 4</i>	4	1	2	1					
	<i>Sh. f. 5</i>	1		1						
	計	44	5	19	12	8				
昭和29年 (1954)	<i>Sh. f. 1b</i>	4		2	1	1				
	<i>Sh. f. 2a</i>	30		13	10	6	1			
	<i>Sh. f. 3a</i>	9		6	3	3				
	<i>Sh. f. 3b</i>	10		2	6	2				
	計	55		23	22	9	1			
昭和30年 (1955)	<i>Sh. f. 1b</i>	1			1					
	<i>Sh. f. 2a</i>	23		4	13	5	1			
	<i>Sh. f. 2b</i>	18			11	7	1			
	<i>Sh. f. 3a</i>	3			1	1	1			
	計	47	1	5	26	13	2			

第5表 昭和26年及び27年度分離株の交叉耐性 (mcg/cc)

年度	試験株 No.	抗生物質					
		SM	CM	AM	TM	F	
昭和26年 (1951)	<i>Sh. sonnei</i>	164	3.12	3.12	100	100	
	佐藤	632	6.25	6.25	100	25	
	541	6.25	12.5	50	100		
	川崎	6.25	25	50	50		
	348	6.25	12.5	25	50		
昭和27年 (1952)	<i>Sh. sonnei</i>	13	3.12	6.25	100	12.5	25
	<i>Sh. flex. 1b</i>	35	400	1.56	100	25	50
	<i>Sh. flex. 2a</i>	47	3.12	3.12	200	50	50
	不明	25	200	1.56	6.25	6.25	6.25
		38	400	0.78	200	50	50
		49	3.12	6.25	200	50	50
	19	200	6.25	25	6.25	6.25	
	20	200	0.78	6.25	6.25	25	
教室保存菌株			1.56~6.25	0.78~3.12	1.56~25	1.56~12.5	3.12~6.25

SM: Streptomycin AM: Chlortetracycline F: Furacin
CM: Chloramphenicol TM: Oxytetracycline

年と高度の耐性株が多数出現、特に27年に於ては保存標準株の約32倍のものが22%、64倍のものが10%も認められる。この頃には、SMが非常に濫用された感があり、この様な事実と平行している。次で28年29年と減少又SMに対しては菌は所謂SM型の耐性増加を

とることが知られている。30年には少数の耐性株は存在するが大部分感受性株の出現となつている。毎年の流行株 *Sh. flex. 2a* に就いて見てもその peak は 26, 27年と上昇し次で 28, 29, 30年と下降し殆んど大部分保存株と同じ感受性株となつている。

(2) 分離株の Chloramphenicol (CM) 感受性 (第2表): この CM 感受性のみは他の3つの抗生物質と異なり分離株全部に就いて見るにその大部分は感受性株でただ 26年にやや弱いながら耐性株が現われそれ以後は余り特別な peak は見られず優れた感受性を保持したが、このことは *in vitro* で SM に次で耐性を獲得し易い事実と反する様である。

毎年の流行株 *Sh. sonnei 2a* に就いて見ても 29年分離の1株を除けば余り大きな変化は認められない。

(3) Chlortetracycline (AM) 感受性 (第3表): 分離株全体より考按するに SM と同じ様な peak を示し昭和 26年 27年と 100mcg/cc~200mcg/cc と同じ様な耐性株が出現したが、昭和 28年になり急激に殆んど全部感受性株となり、29年、30年に於ても殆んど保存株と同一の感受性株となつている。

毎年の流行株 *Sh. flex. 2a* に就いても同様である。これらの現象は 26年、27年は SM の場合と同様これら Tetracycline 系薬剤の濫用された事実と一致する様に思われる。

(4) Oxytetracycline (TM) 感受性 (第4表): 前者の AM とやや異り昭和 26年に耐性株が多く次で 27年にはやや減少し次で 28年、29年、30年と殆んど大部分標準株と同一の感受性株でしめられる様になつた。毎年の流行株 *Sh. flex. 2a* に就いて見て大差はない。

(5) 分離株の交叉耐性に就いて (第5表):

(a) 化学療法の耐性菌の問題に関連して大切な事は交叉耐性 (Cross resistance) の問題である。赤痢菌については *in vitro* では Chlortetracycline, Oxytetracycline, Tetracycline 系薬剤間には完全な交叉耐性が成立するが吾々の第5表に於て昭和 26年分離の No. 164, 632, 佐藤 541, 昭和 27年分離の No. 35, 47, 38, 49 の諸株に於ても明かな交叉耐性の存在を認めた。

(b) これに対し小酒井の実験で Tetracycline 系薬剤と CM との間の交叉耐性は必ずしも平行的でないが CM に対し 100倍以上耐性とするに AM, TM に数倍耐性となり、他方 TM には数倍耐性とすれば多くは CM にもそれに伴つて耐性が増加することが認められているが、吾々の成績でも昭和 26年分離の No. 佐藤, No. 541, 川崎, 348 の諸株及び昭和 27年分離の No. 13, 49 に於てこの様な交叉耐性が見られている事

は興味深い。

(c) 赤痢菌が *in vitro* に於て Tetracycline 系薬剤又は CM に耐性を増加させて行くと逆に SM 感受性が増加する傾向が見られるが、吾々の成績に於ても昭和 26年分離の No. 164 株に於て AM に 100mcg/cc, TM にも 100mcg/cc とする耐性株は SM に対し 3.12mcg/cc とする非常に良い感性を示している。又昭和 27年分離の No. 13, 47, 49 の諸株に於ても同様である。

次に昭和 27年分離株の成績より Furacin に対する耐性は他の4種の抗生物質の何れか一つに耐性を得ればこの Furacin に対しても耐性を得る様である。次に表には示さなかつたが Chlortetracycline, Oxytetracycline, 及び Tetracycline (Achromycin) の Tetracycline 系薬剤間には完全な交叉耐性を認めることが出来た。Sulfathiazole 感受性は昭和 26年より昭和 30年に至る間何れも 12.5mg/dl~25mg/dl の感受性で大差は認められなかつた。

IV. 総 括

吾々は京都府下における過去5カ年間の赤痢流行株の薬剤耐性の推移に就いて研究した結果、昭和 26年、27年と各種抗生物質の濫用が行われた頃にはこれと平行して多数の耐性菌の出現が認められ特に SM 耐性株が多数出現したが、これらの現象は 28年より下降し 29年、30年と次第に感受性菌に置き換えられて来たことは喜ばしい事実であるが、然しそれらの感受性菌と共に未だ少数例であるが薬剤耐性菌が認められることは注目すべき事実である。

要は今後、臨床家の一人一人が患者治療に当つて流行株に対し最も有効な薬剤を選択して使用し (感応錠等を使用する細菌の感受性試験により) そして更に出来る限り耐性を獲得せしめない様な薬剤の投与法を考へること (併用投与等) 等の努力によつて化学療法剤、抗生物質による細菌性赤痢の治療の完璧を期すべきものと思う。

終りに、本研究に際し種々御便宜を頂いた京都府衛生研究所の平田博士に厚く感謝する。

参 考 文 献

- 中山, 中沢, 畑中 京都府立医科大学 51. 1. 57~63 (1952)
 中沢, 尾松, 中山 京都医学会誌 3. 11. 13~18 (1952)
 GORDON, J.E. 日本伝染病学会誌 29. (2) (1955)
 川島 日本医事新報 No. 1658: 42~44 (1956)
 秋葉, 桑原 日本臨牀 12 (3): 290~296 (1954)
 五月女 医学と生物学 30(1): 18~19 (1954)
 桑原 実験治療 No. 281 18~19 (1955)
 小酒井 菌の耐性 (1953)
 美甘 医学の動向(第1集) 抗生物質の半面 (1955)