

抗生物質耐性葡萄球菌及赤痢菌の他種薬剤に対する感受性

間 宮 利 郎

大阪大学医学部第三内科教室 (主任 堂野前教授)

(昭和 27 年 3 月 29 日受付)

I. 緒 言

抗生物質使用の普及に伴う薬剤耐性菌の増加については、FINLAND¹⁾, SPINK²⁾, 及白羽³⁾等, 其他諸家の多くの報告がある。新しい抗生物質の発見がこの問題を解決してくれることは望ましいが、既知の抗生物質を適切に使用することも耐性菌による感染症を治療して行く上に重要なことである。臨床的には感受性テストによつて感染菌の抗生物質耐性を検討することは、広く行われているが一つの抗生物質に耐性であることを発見したとき他の何れの抗生物質を第一に選ぶべきかに迷うものである。勿論、交叉耐性の認められるものは避けるべきであり、交叉耐性に関しては SZYBALSKI^{4,5)} 等の多くの報告がある。

河盛⁶⁾, 栗村⁷⁾, は結核菌の各種薬剤耐性菌について、一つの薬剤に対する不完全耐性菌を発育阻止濃度以下の他の薬剤を含有した培地にて継代するとき、対照に比し早急に高度耐性菌の集落が減少消失してゆくの認めている。そして耐性個体が感受性個体よりも他の薬剤の影響をより多く蒙るためであろうとしている。

著者は一つの抗生物質に耐性となつたブドウ球菌及赤痢菌の他の薬剤に対する感受性に差異があるかどうかを知るために次の実験を試みた。

II. 実験方法並びに結果

1) ブドウ球菌に関する実験

使用菌株は、黄色ブドウ球菌 F. D. A. 209 P 及患者から分離した黄色ブドウ球菌の耐性菌である。培地は普通寒天 (pH 7.0) を用いた。

抗生物質は、JAWETZ⁸⁾の言う第 I 群からは Penicillin (水溶性ペニシリンカリウム塩) (武田) [以下 Pc], Streptomycin (ジヒドロストレプトマイシン硫酸塩) (武田) [以下 SM], を第 II 群からは Chloramphenicol (クロロマイセチン) (三共) [以下 CM], Tetracycline (アクロマイシン) (Lederle) [以下 TC], 及 Erythromycin (アイロタイシン) (Lilly) [以下 EM] の日常広く使用される 5 種を選んだ。

209 P の耐性上昇は平板法により漸次高濃度の抗生物質含有寒天平板に継代し、所要の耐性菌を得た。患者よりの耐性菌の分離は、血液寒天を用い純粋分離後、感応錠 (Roskilde) により第一選択を行い抗生物質含有寒天

により耐性度を決定した。

a) 継代による実験

一般に不完全耐性菌を薬剤を含まない培地で継代すると次第に耐性度が低下して行くことは広く認められている。依て先づ黄色ブドウ球菌 209 P の Pc 20 u/ml 耐性菌株 (20 u/ml 耐性菌を約 80% 含有) を得た後、対照、即ち抗生物質を含まないブイヨン及他種抗生物質含有ブイヨン (最少発育阻止濃度の約 1/10) にて継代し、耐性菌の減少率を集落計算により比較検討した。即ち耐性菌のブイヨン培養液を生理食塩水にて集落計算に適当な濃度まで稀釈を行い、寒天平板上にその 0.1 ml を滴下、ガラス棒にて均等に塗布し、37°C 24 時間培養後、平板上の集落数を計算し比較した。

その結果、表 1 に示す如く Pc 耐性 209 P には CM 含有ブイヨンにて継代したとき耐性菌数の減少が最も早急であつた。次に同じ実験を TC 20 mcg/ml 耐性 209 P (20 mcg/ml 耐性菌を約 90% 含有) にて行くと、表 2 に示す如く SM 含有ブイヨンにて継代したとき、TC 耐性菌の減少が最も著しかつた。かかる現象は菌の感受性個体と耐性個体との間に他種抗生物質に対する感受性に差異があり、特に耐性個体が感受性個体よりも或種薬剤に感受性の増大を来し、より多く影響を蒙り早急に消失して行くものと考えられる。併し継代という操作によつた場合は、その第 2 の薬剤に対する耐性が上昇して来

表 1 Pc 20 u/ml 耐性 209 P を他種抗生物質含有ブイヨンにて継代したときの耐性菌数の変動

	24 h		3 代		5 代		10 代	
	Pc ₀	Pc ₂₀	Pc ₀	Pc ₂₀	Pc ₀	Pc ₂₀	Pc ₀	Pc ₂₀
C	115	35 30%	320	22 24%	154	23 14%	250	33 13%
SM	310	90 29%	118	18 15%	280	14 5%	60	3 5%
0.2 mcg CM	261	58 22%	138	5 3%	400	4 1%	230	0 0%
0.4 mcg EM	115	50 43%	198	30 15%	234	33 14%	100	10 10%
0.001 mcg TC	230	118 51%	385	70 18%	120	12 10%	280	28 10%

註 C: 対照

Pc₀: Pc を含まない寒天平板上の集落数

Pc₂₀: Pc を 20 u 含有せる寒天平板上の集落数

る可能性がある。即ち上記の実験に於て 10 代継代後の他種抗生物質に対する感受性の変化を見ると、表 3 に示す如く Pc 耐性菌にては CM のみに感受性の変化がな

表 2 TC 20 mcg/ml 耐性 209 P を他種抗生物質含有ブイオンにて継代したときの耐性菌数の変動

	24 h		3 代		5 代		10 代	
	Tc ₀	Tc ₂₀	Tc ₀	Tc ₂₀	Tc ₀	Tc ₂₀	Tc ₀	Tc ₂₀
C	225	150 66%	466	170 34%	230	72 31%	150	15 10%
SM 0.2 mcg	420	105 25%	512	125 24%	240	30 12%	120	0 0%
CM 0.4 mcg	250	125 50%	195	85 43%	336	120 35%	135	15 11%
EM 0.001 mcg	247	225 88%	312	260 80%	300	200 66%	185	50 27%
Pc 0.008 u	437	125 28%	280	80 28%	304	76 25%	182	11 6%

註 C: 対照

Tc₀: TC を含まない寒天平板上の集落数

Tc₂₀: TC を 20 mcg 含有せる寒天平板上の集落数

表 3 Pc 20 u/ml 耐性 209 P の他種抗生物質含有ブイオン継代による感受性の変動 (ブイオン稀釈法による)

mcg/cc		1	2	4	8
SM	209 P ₀	+	-	-	-
	209 P ₂₀	+	-	-	-
	5 代	+	+	+	-
	10 代	+	+	+	-
mcg/cc		4	8	16	40
CM	209 P ₀	+	-	-	-
	209 P ₂₀	+	-	-	-
	5 代	+	-	-	-
	10 代	+	-	-	-
mcg/cc		0.3	0.6	1.2	3
TC	209 P ₀	+	+	-	-
	209 P ₂₀	+	+	-	-
	5 代	+	+	-	-
	10 代	+	+	+	+
mcg/cc		0.01	0.04	0.1	0.5
EM	209 P ₀	+	+	-	-
	209 P ₂₀	+	+	-	-
	5 代	+	+	-	-
	10 代	+	+	+	-

註 209 P₀: 209 P の感受性株

209 P₂₀: 209 P の Pc 20 u/ml 耐性株

く、その他の薬剤に対しては僅か乍ら耐性の上昇を認めている。又 TC 耐性菌にては、表 4 に示す如く 10 代継代後、EM のみに耐性の上昇を認めている。

表 4 TC 20 mcg/ml 耐性 209 P の他種抗生物質含有ブイオン継代による感受性の変動 (ブイオン稀釈法による)

mcg/cc		1	2	4	8
SM	209 P ₀	+	-	-	-
	209 P ₂₀	+	-	-	-
	5 代	+	-	-	-
	10 代	+	-	-	-
mcg/cc		4	8	16	
CM	209 P ₀	+	-	-	-
	209 P ₂₀	+	-	-	-
	5 代	+	-	-	-
	10 代	+	-	-	-
mcg/cc		0.02	0.04	0.1	0.5
EM	209 P ₀	+	+	-	-
	209 P ₂₀	+	+	-	-
	5 代	+	+	+	-
	10 代	+	+	+	-
u/cc		0.002	0.02	0.1	
Pc	209 P ₀	+	+	-	-
	209 P ₂₀	+	+	-	-
	5 代	+	+	-	-
	10 代	+	+	-	-

註 209 P₀: 209 P の感受性株

209 P₂₀: 209 P の TC 20 mcg/ml 耐性株

b) One-step 法による実験

表 5 に示す如く、先づ Pc 30 u/ml 耐性 209 P 及患者より分離した Pc 約 5 u/ml 耐性 4~3 株について、Pc の種々な単位と他の 4 種抗生物質の最少発育阻止濃度の 1/2~1/5 を夫々同時に含有する寒天平板上にブイオン培養の適当な稀釈液を撒布培養し、集落計算により耐性菌数を比較検討した。尚試験管内で得られた耐性菌では耐性菌含有率が大きいため同一稀釈液を用いることが出来たが、感染症よりの耐性菌は SM 耐性菌を除き何れもその耐性菌含有率は低く、即ち不完全なるため耐性菌集落数を計算せる寒天平板上には同じ稀釈液を用いたが、対照 (即ち感受性と耐性菌とを含む) との間に集落計算を可能にするため 10⁻¹~10⁻³ の稀釈段階の差をつけねばならなかつた。

その結果、Pc 耐性菌にては試験管内で得た耐性菌も

表 5 Pc 耐性ブドウ球菌の他種抗生物質含有寒天平板上の集落数

Pc 30 u/ml 耐性 209 P					Pc 5 u/ml 耐性 4-3 株						
Pc u/cc	0	1	6	30	Pc u/cc	0	0.3	1	3		
0	260	194	62	36	0	280×10^8	340	287	154		
SM mcg/cc	0.5 1	160 136	107 62	43 39	35 14	SM mcg/cc	0.5 1	230×10^8 214×10^8	263 210	205 123	98 55
CM mcg/cc	1 2	203 90	1 0	0 0	0 0	CM mcg/cc	1 2	205×10^8 165×10^8	113 43	21 18	15 0
TC mcg/cc	0.1 0.2	214 90	40 23	13 8	6 4	TC mcg/cc	0.1 0.2	210×10^8 180×10^8	195 88	104 50	65 43
EM mcg/cc	0.01 0.02	180 80	108 56	10 5	8 3	EM mcg/cc	0.01 0.02	134×10^8 103×10^8	284 268	278 230	84 56

表 6 TC 耐性ブドウ球菌の他種抗生物質含有寒天平板上の集落数

TC 20 mcg/ml 耐性 209 P					TC 20 mcg/ml 耐性 I 株						
TC mcg/cc	0	1	4	16	TC mcg/cc	0	4	8	16		
0	450	390	197	30	0	110×10	75	52	35		
Pc u/cc	0.02 0.04	32 18	18 6	6 2	2 0	Pc u/cc	0.02 0.04	100×10 26×10	64 43	27 23	25 19
SM mcg/cc	0.5 1	30 20	10 5	0 0	0 0	SM mcg/cc	0.5 1	55×10 18×10	63 30	21 16	8 0
CM mcg/cc	1 2	19 10	18 5	16 4	4 1	CM mcg/cc	1 2	98×10 25×10	65 56	48 42	33 30
EM mcg/cc	0.01 0.02	30 19	29 12	20 5	5 1	EM mcg/cc	0.01 0.02	41×10 38×10	46 28	31 24	28 21

表 7 SM 耐性ブドウ球菌の他種抗生物質含有寒天平板上の集落数

SM 40 mcg/ml 耐性 209 P					SM 50 mcg/ml 耐性 F 株						
SM mcg/cc	0	4	20	40	SM mcg/cc	0	4	20	40		
0	140	70	45	33	0	∞	220	108	98		
Pc u/cc	0.02 0.04	70 20	26 14	0 0	0 0	Pc u/cc	0.02 0.04	291 145	120 58	90 45	16 0
CM mcg/cc	1 2	105 18	48 15	8 2	6 1	CM mcg/cc	1 2	140 115	128 85	78 70	62 50
TC mcg/cc	0.1 0.2	92 68	53 42	41 26	16 12	TC mcg/cc	0.1 0.2	230 170	185 132	104 71	57 39
EM mcg/cc	0.01 0.02	89 73	58 40	34 14	26 12	EM mcg/cc	0.01 0.02	188 135	118 64	105 59	74 55

生体より分離した耐性菌も同様に、CM 含有寒天平板上にて耐性菌集落数は最も少い。又表 6 に示す如く、TC 20 mcg/ml 耐性 209 P 及感染症より分離した TC 20 mcg/ml 耐性 I 株にては、何れも SM 含有寒天平板上にて耐性菌集落は最も低率である。

以上の実験結果は先に a) に示した実験成績、即ち継代培養によつて耐性個体が減少して行く現象を one-step で証明し得たものと言ひ得る。依て以下同様のことを他の抗生物質耐性菌についても試みた。即ち、表 7 に示す如く SM 40 mcg/ml 耐性 209 P 及 SM 50 mcg/ml 耐性 F 株にては、Pc 含有寒天平板上にて耐性菌集落数の減少が著明である。又表 8 に示す如く、CM 40 mcg/ml 耐性 209 P 及 CM 20 mcg/ml 耐性 N 株にては、何れも Pc 含有寒天平板上にて耐性菌集落の出現が最も少数である。表 9 にては、EM 4 mcg/ml 耐性 209 P 及 EM 10 mcg/ml 耐性 K 株にて共に CM 含有寒天平板上にて耐性菌集落の出現率が最も低い。

以上、何れも患者より分離した菌株は 2 重耐性のないもののみを選んだ。又菌株によつてこの現象に差異がないかを調べるために、更に Pc 及 SM 耐性株各 3 株、CM、TC 耐性株各 2 株及 EM 耐性株 1 株につき検討したが、程度の差はあるが何れも同様の結果を得ている。表 10 はその一部を示した。

以上の結果を総合すると、表 11 に示す如く、Pc 耐性ブドウ球菌は他の 4 種抗生物質の中では CM に最も感受性を増し、SM 耐性菌は Pc に、CM 耐性菌は Pc に、TC 耐性菌は SM に、そして EM 耐性菌は CM に夫々感受性の上昇を示すと言ひ得る。

2) 赤痢菌に関する実験

使用菌株は *Sh. flex.* EW 10 (保

表 8 CM 耐性ブドウ球菌の他種抗生物質含有寒天平板上の集落数
CM 400 mcg/cc 耐性 209 P

CM mcg/cc	0	4	16	40
0	334	188	15	7
Pc	0.02	138	14	0
u/cc	0.04	22	2	0
SM	0.5	130	96	13
mcg/cc	1	105	29	4
TC	0.1	306	160	10
	0.2	295	88	3
EM	0.01	130	38	6
	0.02	119	33	2

CM 20 mcg/cc 耐性 N 株

CM mcg/cc	0	4	8	16
0	330×10	265	128	38
Pc	0.02	293×10	121	0
u/cc	0.04	52×10	18	0
SM	0.5	177×10	210	75
mcg/cc	1	108×10	175	55
TC	0.1	137×10	87	75
mcg/cc	0.2	116×10	68	57
EM	0.01	88×10	195	30
mcg/cc	0.02	38×10	69	18

存株)及患者より分離した *Sh. flex.* 2a である。

培地は使用する薬剤にサルファ剤を含む関係上ペプトンを含まない Muller-Hinton 培地 (pH 7.4) [栄研] を用いた。

組成: 牛肉抽出液 300 g, カザミノ酸 17.5 g, 澱粉 1.5 g, 寒天 17 g, 水 1,000 cc である。

薬剤は治療上日常使用されるサルファ剤, CM, TC 及 SM の 4 種を選び CM, TC 並びに SM はブドウ球菌の実験に使つたものと同じものを用い, サルファ剤としては sulfanilamidoisoxazole (サルファジン) (塩野義) [以下 SI] を使用した。

保存株の耐性上昇はブドウ球菌の場合と同様に薬剤含有寒天継代法によつた。そして所要の耐性株を得た

表 9 EM 耐性ブドウ球菌の他種抗生物質含有寒天平板上の集落数
EM 4 mcg/ml 耐性 209 P

EM mcg/cc	0	0.8	1.6	3.2
0	88	27	15	9
Pc	0.02	18	16	12
u/cc	0.04	6	4	3
SM	0.5	35	8	6
mcg/cc	1	15	6	4
CM	1	24	4	0
mcg/cc	2	13	2	0
TC	0.1	32	6	2
mcg/cc	0.2	24	4	1

EM 10 mcg/ml 耐性 K 株

EM mcg/cc	0	1.6	4	8
0	360×10	210	166	114
Pc	0.02	245×10	156	127
u/cc	0.04	190×10	86	47
SM	0.5	220×10	132	63
mcg/cc	1	195×10	67	42
CM	1	180×10	70	40
mcg/cc	2	127×10	46	28
TC	0.1	325×10	148	118
mcg/cc	0.2	256×10	120	85

表 11 抗生物質耐性ブドウ球菌の他種抗生物質に対する感受性の変動

Pc	耐性菌個体	感受性上昇	→	CM
SM	"	"	→	Pc
CM	"	"	→	Pc
TC	"	"	→	SM
EM	"	"	→	CM

表 10 その他の抗生物質耐性ブドウ球菌 (Wild-strain) の他種抗生物質感受性の検討 (one-step 法による)

Pc 10 u/ml 耐性 T 株

Pc	0	2	4	8
0	250×10 ⁸	310	185	43
SM	0.5	235×10 ⁸	180	56
CM	1	203×10 ⁸	96	0
TC	0.1	195×10 ⁸	108	53
EM	0.01	173×10 ⁸	105	72

SM 100 mcg/ml 耐性 G 株

SM	0	10	50	100
0	315	256	173	48
Pc	0.02	292	48	8
CM	1	235	132	31
TC	0.1	156	92	15
EM	0.01	303	109	105

CM 15 mcg/ml 耐性 R 株

CM	0	4	8	12
0	285×10	190	62	41
Pc	0.02	251×10	152	0
SM	0.5	187×10	75	15
TC	0.1	156×10	88	37
EM	0.01	127×10	92	35

TC 20 mcg/ml 耐性 3-6 株

TC	0	4	8	16
0	235×10	148	96	45
Pc	0.02	111×10	64	48
SM	0.5	145×10	63	29
CM	1	198×10	76	56
EM	0.01	141×10	48	32

EM 5 mcg/ml 耐性 Y 株

EM	0	1	3	5
0	246×10	155	123	80
Pc	0.02	198×10	81	52
SM	0.5	230×10	130	65
CM	1	128×10	56	24
TC	0.1	236×10	112	87

註 抗生物質の濃度は

Pc: u/cc

その他 SM, CM, TC 並びに

EM: mcg/cc

表 12 SI 耐性赤痢菌の他種薬剤含有寒天平板上の集落数
SI 100 mg/dl 耐性 EW 10

SI mg/dl	0	10	50	100	
0	185	110	82	38	
SM mcg/cc	0.5 1	153 125	54 41	21 12	8 5
CM mcg/cc	0.1 0.2	138 112	45 25	18 15	5 2
TC mcg/cc	0.2 0.4	142 44	48 16	3 0	0 0

SI 50 mg/dl 耐性白松株 (2a)

SI mg/dl	0	5	25	50	
0	290	157	131	57	
SM mcg/cc	0.5 1	210 183	64 54	32 12	10 5
CM mcg/cc	0.1 0.2	167 142	25 23	14 13	8 0
TC mcg/cc	0.2 0.4	165 56	31 15	0 0	0 0

表 13 SM 耐性赤痢菌の他種薬剤含有寒天平板上の集落数
SM 40 mcg/ml 耐性 EW 10

SM mcg/cc	0	5	20	40	
0	246	198	172	87	
CM mcg/cc	0.1 0.2	195 156	143 117	50 35	41 32
TC mcg/cc	0.2 0.4	203 178	165 87	19 15	6 0
SI mg/dl	0.2 0.4	215 163	156 94	85 63	61 45

SM 20 mcg/ml 耐性西株 (2a)

SM mcg/cc	0	5	10	20	
0	240	215	143	78	
CM mcg/cc	0.1 0.2	183 162	155 121	116 94	59 46
TC mcg/cc	0.2 0.4	205 187	113 98	36 19	8 0
SI mg/dl	0.2 0.4	215 190	198 134	121 92	68 43

表 14 CM 耐性赤痢菌の他種薬剤含有寒天平板上の集落数
CM 8 mcg/ml 耐性 EW 10

CM mcg/cc	0	1	2	4	
0	285	193	154	98	
SM mcg/cc	0.5 1	233 179	85 79	81 56	0 0
TC mcg/cc	0.2 0.4	217 195	145 121	130 109	74 30
SI mg/dl	0.2 0.4	268 210	180 140	132 105	82 56

CM 10 mcg/ml 耐性中東株 (2a)

CM mcg/cc	0	1	4	8	
0	90	62	37	29	
SM mcg/cc	0.5 1	63 58	45 30	20 14	6 0
TC mcg/cc	0.2 0.4	86 71	55 44	33 31	30 20
SI mg/dl	0.2 0.4	84 75	53 45	35 30	28 20

表 15 TC 耐性赤痢菌の他種薬剤含有寒天平板上の集落数
TC 20 mcg/ml 耐性 EW 10

TC mcg/cc	0	1	4	16	
0	315	220	180	114	
CM mcg/cc	0.1 0.2	250 210	163 148	150 92	73 41
SM mcg/cc	0.5 1	240 180	170 112	160 70	10 0
SI mg/dl	0.2 0.4	290 205	188 150	155 104	98 53

TC 40 mcg/ml 耐性土肥株 (2a)

TC mcg/cc	0	8	16	32	
0	340	280	158	72	
CM mcg/cc	0.1 0.2	156 108	112 87	56 41	31 18
SM mcg/cc	0.5 1	196 102	78 31	11 8	1 0
SI mg/dl	0.2 0.4	315 215	182 151	150 132	60 38

後、ペプトン水にて培養、その適当な稀釈液について one-step 法を行い発生する集落数を比較し耐性菌個体の他種薬剤に対する感受性の差異を検討した。他種薬剤の濃度は最少発育阻止濃度の 1/2~1/5 を用いた点は、ブドウ球菌の場合と同様である。

その結果、表 12 に示す如く、SI 100 mg/dl 耐性 EW 10 及 SI 50 mg/dl 耐性白松株 (菌型 2a) にては、TC 含有寒天平板上にて耐性菌集落数が最も低率である。次に表 13 に示す如く、SM 40 mcg/ml 耐性 EW 10 及 SM 20 mcg/ml 耐性西株 (菌型 2a) に於ては、TC 含有寒天平板上にて耐性菌集落の減少が最も著明である。又表 14 に示す如く CM 8 mcg/ml 耐性 EW 10 及 CM 10 mcg/ml 耐性中東株 (菌型 2a) にては、SM 含有寒天平板上で耐性菌集落数は最も少く、表 15 にては TC 20 mcg/ml 耐性 EW 10 及 TC 40 mcg/ml 耐性土肥株 (菌型 2a) に於て、SM 含有寒天平板上で耐性菌集落数の最も低率なることを認める。

更に菌株、菌型により差異が認められないかを検討するために SI 100 mg/dl 耐性脇内株 (D)、SM 15 mcg/ml 耐性児玉株 (D)、CM 5 mcg/ml 耐性朱株 (2a) 及 TC 10 mcg/ml 耐性大塚株 (2a) にて追加実験を行ったが同様の傾向を認めている (表 16)。

以上の結果を総合すると、表 17 に示す如く、SI 耐性赤痢菌は他の 3 種薬剤の中では TC に感受性を増し、SM 耐性菌は TC に、CM 耐性菌は SM に、そして TC 耐性菌は SM に感受性の上昇を示すと考えられる。

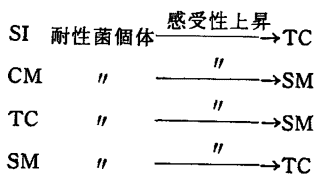
III. 考 按

MONNIER⁹⁾ は penicillinase 産生黄色ブドウ球菌を SM その他の薬剤に耐性にするに penicillinase 産

表 16 その他の薬剤耐性赤痢菌 (wild-strain) の他種薬剤に対する感受性の検討 (one-step 法による)

SI 100 mg/dl 耐性豚豚株 (D)					CM 5 mcg/ml 耐性朱株 (2a)						
SI mg/dl		0	10	50	100	CM mcg/cc		0	1	3	5
0		95	58	32	15	0		145	89	63	44
SM mcg/cc	0.5	85	34	22	10	SM mcg/cc	0.5	121	51	32	5
	1	71	27	18	8		1	103	23	14	0
CM mcg/cc	0.1	79	31	25	8	TC mcg/cc	0.2	130	67	52	21
	0.2	66	25	16	5		0.4	112	43	33	18
TC mcg/cc	0.2	83	28	15	0	SI mg/dl	0.2	138	66	49	30
	0.4	75	19	10	0		0.4	125	50	35	19
TC 10 mcg/ml 耐性大塚株 (2a)					SM 15 mcg/ml 耐性児玉株 (D)						
TC mcg/cc		0	2	4	8	SM mcg/cc		0	5	15	10
0		183	140	88	45	0		113	78	41	20
CM mcg/cc	0.1	156	122	64	31	CM mcg/cc	0.1	93	62	32	17
	0.2	112	95	38	17		0.2	45	37	18	13
SM mcg/cc	0.5	145	103	29	3	TC mcg/cc	0.2	85	51	17	5
	1	94	41	14	0		0.4	39	23	8	0
SI mg/dl	0.2	165	135	71	37	SI mg/dl	0.2	97	71	33	18
	0.4	131	115	59	25		0.4	54	45	21	15

表 17 薬剤耐性赤痢菌の他種薬剤に対する感受性の変動



生能が減退し Pc 感受性が増加すると報告し, CHANDLER¹⁰⁾ は penicillinase 産生黄色ブドウ球菌を Aureomycin 含有培地で継代すると penicillinase 産生能が減弱することを報告している。又, BARBER¹¹⁾ は Pc 耐性黄色ブドウ球菌を SM, CM に耐性になると Pc 感受性が増加することを報告し, WALLMARK¹²⁾ は Pc 耐性ブドウ球菌を Chlortetracycline に耐性になると Pc 感受性菌株が得られることを報告している。そしてかかる現象は Pc 耐性個体が Pc 感受性個体よりも SM, CM 及 Chlortetracycline 等に耐性になりにくいいため, それらの薬剤によつて Pc 感受性個体を選択されるのだとしている。更に BONDI¹³⁾ は SM 耐性ブドウ球菌を種々の抗生物質或は化学薬剤を含有した培地に発育させたとき, 種々の程度に感受性株が得られることを述べている。又, VOUREKA¹⁴⁾ は Pc, SM 2 重耐性ブドウ球菌につ

いて, 種々の抗生物質或は化学薬剤を作用せしめたとき何れの耐性度も著明に減弱することを認めている。かかる現象は, GALE¹⁵⁾ BELLAMY¹⁶⁾ 並びに川俣¹⁷⁾等の報告にある如く耐性菌個体の代謝に著しい変化があるため感受性個体より耐性個体がこれら薬剤によつてより多く障害を蒙るためと考えられる。

著者は継代による実験に於て, 一つの抗生物質に耐性となつた菌株を他の或種抗生物質にて継代したとき他剤と比較して著しく耐性菌含有率の低下することを認め, かかる現象は一つの抗生物質に耐性となつた個体は, 他の或種抗生物質に特に感受性の上昇を来し, 耐性菌個体が著しく発育を阻害されるためと考えた。そして Pc 耐性ブドウ球菌にては継代により SM への耐性上昇がみられたのに TC 耐性ブドウ球菌では SM に対する耐性上昇が認められなかつたことは, b) の実験で TC 耐性菌が SM に感受性を増大している事実

と照し合せて興味あることである。併し継代という操作を用いると上述の如く他剤への耐性上昇という因子が入つて来るので BARBER 並びに WALLMARK 等の考え方と混同する恐れがある。依て著者は one-step 法を用いた。

尚, 小酒井^{18,19,20)}はブドウ球菌及赤痢菌について, 抗生物質間の交叉耐性を研究し, 一つの抗生物質に耐性を増加させて行くと他剤に対する耐性が上昇する場合と, 反つて感受性の増加する場合もあることを報告している。併し小酒井が用いた抗生物質含有寒天塗抹法にては, 1 菌株中の 1 剤に対する耐性個体の他種薬剤に対する感受性を同一菌株中の感受性個体と同時に比較することは出来ない。依て著者は one-step 法を用い集落計算に依つて実験を行つた。即ち, 耐性菌の耐性度に相当する種々の濃度と他剤の最少発育阻止濃度の 1/2~1/5 を同時に含有する寒天平板上に耐性菌の培養液を集落計算に適当な濃度迄稀釈し撒布した。そして 37°C 24 時間培養後, 発生する集落数を比較し検討した。その結果, ブドウ球菌の場合は, Pc 耐性菌では他の 4 種抗生物質の中で CM 含有寒天平板上で耐性菌集落数が最も少数且低率であり, SM 耐性菌では Pc 含有寒天平板上で, TC 耐性菌では SM 含有寒天平板上で, 更に CM 耐性

菌では Pc 含有寒天平板上で最も耐性菌集落の発生が抑制された。尚、集落数の比較に於て示された如く、ブドウ球菌の場合、感染症から分離された耐性菌は、その耐性個体の含有率が SM 耐性菌に於て最も高率、即ち完全であり、CM, TC, EM 耐性菌之につき、Pc 耐性菌に於て最も耐性菌個体の含有率が低率、即ち不完全である。かかる現象は生体内での菌の耐性獲得形式と耐性の持続性とに何等かの関係があるものと考えられ興味あることである。一方、赤痢菌の場合は、何れの耐性菌も耐性菌個体の含有率高く各種耐性菌の間に著明な差は認められなかつた。そして同様の実験方法で、SI 耐性菌は TC に感受性の増大していることを認め、CM 耐性菌では SM に、SM 耐性菌では TC に、TC 耐性菌では SM に夫々感受性の上昇していることを認めた。

以上の実験結果より、一つの抗生物質に耐性となつた個体は他の或種抗生物質に特に感受性の増大を示す場合がある。しかもこの現象は試験管内で得られた耐性菌株のみならず患者材料より分離された所謂 wild の耐性菌株にても認める事が出来た。この事実は、ある薬剤耐性となる変異が特定の他種薬剤に対する高感受性変異を伴うか又は極めて近い関係にあることを示すと考えられる。又臨床上にても耐性菌感染症の治療に當つて夫々の耐性菌が高感受性を示す抗生物質を選ぶことは意義あることと思う。

IV. 摘 要

著者はブドウ球菌及赤痢菌に就て、一剤に耐性となつた個体の他種薬剤に対する感受性を検討した。その結果

1) ブドウ球菌の場合

Pc 耐性菌個体は CM に感受性の上昇を来し SM 耐性菌は Pc に、CM 耐性菌も Pc に、TC 耐性菌は SM に、そして EM 耐性菌は CM に感受性を増す。

2) 赤痢菌の場合

SI 耐性菌個体は TC に感受性の上昇を来し、SM 耐性菌も TC に、CM 並びに TC 耐性菌は SM に感受性を増す。

以上の結果は日常臨床家が最も屢々遭遇するブドウ球

菌並びに赤痢菌の耐性菌感染症の治療に當つて薬剤選択の一つの基準になり得ると思う。

本論文の要旨は昭和 31 年 5 月 日本化学療法学会第 4 回総会、昭和 32 年 2 月 日本抗生物質学術協議会関西支部第 30 回研究会、第 31 回臨床部会及昭和 32 年 5 月 日本化学療法学会第 5 回総会に於て発表予定。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた堂野前教授並びに河盛助教授に深く感戴の意を表す。

文 献

- 1) FINLAND, M.: Arch. Int. Med., 91, 143, 1953.
- 2) SPINK, W. W.: Arch. Int. Med., 94, 167, 1954.
- 3) 白羽弥右衛門, 他: 大阪市立大学医学雑誌 5, 308, 1956.
- 4) SYBALSki, W.: J. Bact., 64, 489, 1952.
- 5) SYBALSki, W.: Antib. & Chemo., 3, 1095, 1953 a.
- 6) 河盛勇造: 最新医学, 10, 226, 1955.
- 7) 栗村武敏: Chemotherapy, 4, 352, 1956.
- 8) JAWETZ, E.: Arch. Int. Med., 90, 301, 1952.
- 9) MONNIER, J. J.: Antib. & Chemo., 1, 472, 1951.
- 10) CHANDLER, A.: Bull. Johns Hopkins Hosp. 91, 475, 1952.
- 11) BARBER, M.: J. Gen. Microbiol., 8, 104, 1954 a.
- 12) WALLMARK, G.: Acta. Path. Microbiol. Scandinav., 43, 191, 1954.
- 13) BONDI, A.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 83, 527, 1953 b.
- 14) VOUREKA, A.: J. Gen. Microbiol., 6, 352, 1952.
- 15) GALE, E. F.: J. Bact., 55, 161, 1948.
- 17) BELLAMY, W. D.: J. Bact., 55, 153, 1948.
- 17) 川俣順一: Med. J. Osaka Univ., 6, 107, 1955.
- 18) 小酒井望: 最新医学, 9, 994, 1954 b.
- 19) 小酒井望: 医学と生物学, 30, 133, 1954 a.
- 20) 小酒井望: 細菌の薬剤耐性, 医学書院, 1955.