

最近東京都内より分離された赤痢菌の薬剤耐性について

吉田孝人・吉津 暁・橋本真寿男・辺野喜正夫

東京都立衛生研究所微生物科

(昭和 34 年 9 月 14 日受付)

(本論文の要旨は昭和 34 年 6 月 5, 6 日日本化学療法学会第 7 回総会にて発表した。)

緒 言

かつて Sulfa 剤が赤痢に用いられた当初には特効的に作用し、昭和 23 年には赤痢は伝染病予防法発布以来の最低数を示した。しかし昭和 24 年頃から赤痢が再び増加し Sulfa 剤無効の声が高まると共に患者から検出される赤痢菌の中には、Sulfa 剤に強い抵抗性を示すものが多く表われて、数年の間に日本全国にひろがり、今では

第 1 表 SM 感受性

| 菌 型 | 株数 | 標 準 株 mcg/cc | | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----|--------------|------|------|------|----|----|-----|-------|--|---|---|--|
| | | 1.6 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 1,250 | | | | |
| <i>Sh. sonnei</i> | 7 | | | 5 | 2 | | | | | | | | |
| <i>Sh. f. 1a</i> | 0 | | | | | | | | | | | | |
| 1b | 2 | | | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 2a | 32 | | | 27 | 5 | | | | | | | | |
| 2b | 24 | | | 21 | | | | | | | 3 | | |
| 3a | 27 | | 1 | 21 | 4 | | | | | | 1 | | |
| 3b | 0 | | | 0 | | | | | | | | | |
| 4c | 0 | | | | | | | | | | | | |
| X | 6 | | | 5 | 1 | | | | | | | | |
| Y | 2 | | | 2 | | | | | | | | | |
| 計 | 100 | | 1 | 82 | 13 | | | | | | | 4 | |

第 2 表 CM 感受性

| 菌 型 | 株数 | 標 準 株 mcg/cc | | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----|--------------|-----|-----|------|------|------|----|----|-----|-----|--|---|
| | | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 160 | | |
| <i>Sh. sonnei</i> | 7 | | | 2 | 3 | 2 | | | | | | | |
| <i>Sh. f. 1a</i> | 0 | | | | | | | | | | | | |
| 1b | 2 | | 2 | | | | | | | | | | |
| 2a | 32 | 2 | 26 | 4 | | | | | | | | | |
| 2b | 24 | | 15 | 6 | | | | | | 1 | 2 | | |
| 3a | 27 | | 4 | 16 | 6 | | | | | | | | 1 |
| 3b | 0 | | 0 | | | | | | | | | | |
| 4c | 0 | | | | | | | | | | | | |
| X | 6 | | 1 | 5 | | | | | | | | | |
| Y | 2 | | 1 | 1 | | | | | | | | | |
| 計 | 100 | 2 | 49 | 34 | 9 | 2 | | | | 1 | 2 | | 1 |

日本各地で分離される赤痢菌の殆んどが Sulfa 剤耐性菌である。この様に Sulfa 剤の場合には、その無効例に気づいた時には、すでに赤痢菌は Sulfa 剤に耐性を獲得していたので赤痢菌の Sulfa 剤耐性獲得状況を年度別に精細に知る事は出来なかつた。この経験にかんがみ、予研の福見博士を中心とする研究者は、抗生物質については、早くから系統的に赤痢菌の耐性調査をする必要を強調し、厚生省も又昭和 28 年から昭和 30 年にいたる 3 カ月間の赤痢実態調査の中に赤痢菌の抗生物質耐性測定を入れ、更に昭和 33 年には小島博士を会長とする伝染病予防調査会に赤痢部会をもうけ、なお福見博士を班長とする赤痢菌抗生物質耐性測定に関する研究班が組織され、本年 1 月より向う 3 カ年間の実態調査を行なう事になつている。我々もその一端を担い、本年 1 月から 4 月まで東京都立衛生研究所に於て分離した赤痢菌の薬剤耐性を測定したので、その結果を報告する。

実 験 方 法

a) 測定株は合計 100 株であり、その内容は *Sh. sonnei* 7 株, *Sh. f. 1b* 2 株, 2a 32 株, 2b 34 株, 3a 27 株, X 6 株, Y 2 株, でその中 *Sh. f. 2a* が最も多く、次で 3a と 2b であつた。

b) 測定に使用した抗生物質は Streptomycin(SM), Chloramphenicol(CM), Tetracycline(TC), Kanamycin(KM), Colistin(CoM) の 5 種類, Sulfa 剤として

は Sulfisomezole を用いた。

c) 測定方法, Agar plate streaking method (寒天平板稀釈劃線法) を用い、37°C 24 時間で各薬剤感受性を検した。

実 験 成 績

その成績は第 1 表より第 7 表に示す如くである。

I SM(標準株感受性範囲 1.56~6.25mcg/cc) (第 1 表)

SM に関しては 100 株中 4 株が 1,250 mcg/cc の高度耐性を示したが、他の 96 株は殆んど感受性範囲にあつた。そして高度耐性菌 4 株の中 2 株は同時に TC, CM, Sulfa 剤の 4 者に高度耐性を示しており、他の 1 株は同時に CM, Sulfa 剤 3 者に耐性を示し残りの 1 株は TC,

第3表 KM 感受性

| 菌型 | 株数 | 標準株 mcg/cc | | | | | | | |
|-------------------|-----|------------|-----|---|----|----|----|----|-----|
| | | 1.25 | 2.5 | 5 | 10 | 20 | 40 | 80 | 160 |
| <i>Sh. sonnei</i> | 7 | | | | 7 | | | | |
| <i>Sh. f. 1a</i> | 0 | | | | | | | | |
| 1b | 2 | | | | 1 | 1 | | | |
| 2a | 32 | | | | 27 | 5 | | | |
| 2b | 24 | | | | 24 | | | | |
| 3a | 27 | | | 2 | 22 | 3 | | | |
| 3b | 0 | | | | | | | | |
| 4c | 0 | | | | | | | | |
| X | 6 | | | | 6 | | | | |
| Y | 2 | | | | 2 | | | | |
| 計 | 100 | | | 2 | 89 | 9 | | | |

第5表 CoM 感受性

| 菌型 | 株数 | 標準株 mcg/cc | | | | | | | |
|-------------------|-----|------------|-----|-----|-----|------|------|------|----|
| | | 0.2 | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 |
| <i>Sh. sonnei</i> | 7 | | | 1 | | | 5 | 1 | |
| <i>Sh. f. 1a</i> | 0 | | | | | | | | |
| 1b | 2 | | | | 1 | 1 | | | |
| 2a | 32 | | | 1 | 20 | 11 | | | |
| 2b | 24 | | | | 14 | 10 | | | |
| 3a | 27 | | | 1 | 15 | 11 | | | |
| 3b | 0 | | | | | | | | |
| 4c | 0 | | | | | | | | |
| X | 6 | | | | 5 | 1 | | | |
| Y | 2 | | | | | 2 | | | |
| 計 | 100 | | | 3 | 55 | 41 | 1 | | |

第4表 TC 感受性

| 菌型 | 株数 | 標準株 mcg/cc | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----|------------|-----|-----|------|------|------|----|----|-----|-----|-----|
| | | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 160 | 310 |
| <i>Sh. sonnei</i> | 7 | | | 1 | 3 | 3 | | | | | | |
| <i>Sh. f. 1a</i> | 0 | | | | | | | | | | | |
| 1b | 2 | | 1 | | 1 | | | | | | | |
| 2a | 32 | | 6 | 12 | 13 | 1 | | | | | | |
| 2b | 24 | | 10 | 5 | 7 | | | | | | 2 | |
| 3a | 27 | | 2 | 4 | 17 | | | | 1 | 2 | 1 | |
| 3b | 0 | | | | | | | | | | | |
| 4c | 0 | | | | | | | | | | | |
| X | 6 | | 4 | 2 | | | | | | | | |
| Y | 2 | | 1 | | 1 | | | | | | | |
| 計 | 100 | 24 | 24 | 42 | | | | | 1 | 4 | 1 | |

III KM (標準株感受性範囲 5~10mcg/cc) (第3表)

100 株中 9 株が 20 mcg/cc でこの程度では未だ耐性化の傾向にあるとは思われない。殆んど大部分は標準株感受性範囲にあつた。

IV TC (標準株感受性範囲 1.56~12.5 mcg/cc) (第4表)

100 株中 310 mcg/cc 1 株, 160 mcg/cc 4 株, 100 mcg/cc 1 株, 計 6 株の高度耐性菌が認められた。これらの耐性菌は同様に Chlortetracycline, Oxytetracycline にも勿論交叉耐性を示した。

V CoM (標準株感受性範囲 0.8~3.12 mcg/cc) (第5表)

Sulfa 剤の 3 者に高度耐性を示すものであつた。

II CM (標準株感受性範囲 0.78~3.12 mcg/cc) (第2表)

100 株の中 1 株は 310 mcg/cc という非常に高度耐性, 2 株は 160 mcg/cc, 1 株は 100 mcg/cc の計 4 株の耐性菌が分離された。昨年度同様に調査した時の成績を見ると 100 株中 12.5 mcg/cc 1 株, 25 mcg/cc 1 株, 50 mcg/cc 1 株で 100 mcg/cc 以上の耐性菌は全く認められなかつた。今年になつて非常に高度の耐性菌が現われて来た事は注意を要する。

第6表 Sulfisomezole 感受性

| 菌型 | 株数 | 標準株 0.625 mcg/cc (mcg/cc) | | | | | | | | | | | |
|-------------------|-----|---------------------------|---|---|----|----|----|-----|-----|-----|-------|--------|---|
| | | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 63 | 125 | 250 | 500 | 1,000 | 1,000< | |
| <i>Sh. sonnei</i> | 7 | | | | | | 1 | | | | 3 | 2 | 1 |
| <i>Sh. f. 1a</i> | 0 | | | | | | | | | | | | |
| 1b | 2 | | | | | | | | | | | 2 | |
| 2a | 32 | | | | | | | | | 1 | | 31 | |
| 2b | 24 | | | 1 | | | | | | | | 22 | 1 |
| 3a | 27 | 1 | | | | 1 | 1 | 4 | 1 | | | 13 | 6 |
| 3b | 0 | | | | | | | | | | | | |
| 4c | 0 | | | | | | | | | | | | |
| X | 6 | | | | | | | | | 4 | 1 | 1 | |
| Y | 2 | | | | | | | | | | | 2 | |
| 計 | 100 | 1 | | 1 | | 1 | 2 | 4 | 6 | 4 | 4 | 73 | 8 |

全株標準株感受性の範囲内にあつた。

VI **Sulfisomezole** (標準株感受性範囲 0.625 mcg/cc)
(第6表)

これは緒言でものべた様に殆んど耐性菌であり 100 株中 100 mcg/cc 以上を示したものは 95 株、即ち 95% が高度耐性であつた。特に 1,000 mcg/cc のものが 73 株で、その内の大部分を示した。標準株感受性を示すものは全く認められなかつた。

VII 交叉耐性 (第7表)

以上の各種化学療法剤に高度な耐性を示したものについて薬剤相互間の交叉耐性を調べて見た。この表より、Sulfa 剤を除外して抗生物質間について考えて見ると、

a) 交叉耐性のないもの

TC 単独耐性を示すものが 3 株。

b) 2 重耐性を示すもの

SM, TC の 2 重耐性を示すもの 1 株, SM, CM の 2 重耐性を示すものが 1 株。

c) 3 重耐性を示すもの

SM, CM, TC の 3 重耐性を示すもの 2 株、又これらの高度耐性菌は CoM, Polymyxin B 及び KM に対して標準株と全く同様の感受性を示し、これら薬剤は今後叙上抗生物質ないし Sulfa 剤耐性菌に対する治療剤としての希望がもたれるであろうと思う。

総 括

昭和 34 年 1 月より 4 月まで東京都立衛生研究所に於て分離した赤痢菌 100 株薬剤耐性調査を行なつた結果、昨年と特に異なる点をあげて見ると、SM に於ては耐性菌の耐性度が高くなつている事である (1,250 mcg/cc 4 株)。更に著明な現象としては CM の高度耐性菌の増加

第 7 表 分離株の交叉耐性

| No. | 抗生物質 菌 型 | SM | TC | CM | Pol-B | CoM | Sulf 剤 |
|-----|------------------|-------|-----|-----|-------|-----|--------|
| | | | | | | | |
| 30 | <i>Sh. f.</i> 2b | 1,250 | 160 | 160 | 1.6 | 3.2 | 1,000 |
| 9 | 2b | 1,250 | | 80 | 1.6 | 3.2 | 500 |
| 46 | 2b | 1,250 | 160 | | 1.6 | 3.2 | 500 |
| 90 | <i>Sh. f.</i> 3a | 1,250 | 160 | 310 | 1.6 | 3.2 | 1,000 |
| | 3a | | 100 | | 1.6 | 3.2 | 1,000 |
| | 3a | | 160 | | 1.6 | 3.2 | 1,000 |
| 35 | 3a | | 310 | | 1.6 | 3.2 | 1,000< |

Sulf 剤 : Sulfisomezole

Pol-B : Polymyxin B (500,000 unit)

CoM : Colistin (Colimycin) (19,500 unit)

である。しかし CM 単独耐性菌は全く認める事は出来なかつた。TC に関しては昨年と大体同じ傾向を示している。そしてこれら高度耐性菌に対して、CoM, Polymyxin B, KM は充分な感受性を示しており、今後の赤痢治療に大きな役割をはたすものと思われる。

参 考 文 献

- 1) 福見秀雄, 小酒井望, 小張一峰 : 日本医事新報, 1513, 14, 昭 28. 4.
- 2) 秋葉朝一郎, 木村貞夫 : 日本医事新報, 1837, 21, 昭 34. 7.
- 3) 落合国太郎, 織家実 : 日本医事新報, 1837, 25, 昭 34. 7.
- 4) 斎藤誠 : 日本医事新報, 1837, 37, 昭 34. 7.
- 5) 落合国太郎 : 日本医事新報, 1732, 26, 昭 32. 7.
- 6) 長岐佐武郎 : 日本医事新報, 1735, 14, 昭 7.
- 7) 鈴木成美 : Chemotherapy 4(6), 336, 昭 31.11.
- 8) 鍵和田滋, 星野重二 : Chemotherapy, 7 (3), 151, 昭 34. 5.
- 9) 落合国太郎 : 日伝染会誌, 32(4), 222, 昭 33. 7.
- 10) 落合国太郎 : 日伝染会誌, 32(4), 220, 昭 33. 7.
- 11) 落合国太郎 : 日伝染会誌, 32(10), 721, 昭 34. 1.
- 12) 小張一峰 : 新薬と臨牀, 7 (2), 29, 昭 33. 12.
- 13) 柳下徳雄 : 日本医師会誌, 42(3), 138, 昭 34. 8.