

## 〔シンポジウム〕 赤痢の化学療法に関する諸問題

## (I) 一般的解説

川俣順一

阪大微生物研

ただ今から、赤痢の化学療法に関する諸問題というシンポジウムが開かれるのであるが、本論に入る前に、私に、一般的解説をやれという堀田会長の御命令であるので、甚だ不適任と考えるが、簡単にやらせて頂く。

ここに御出席の皆様方に、今更、その必要もないと思うのであるが、本学会は、医学方面のみならず、薬学、化学、製薬関係と、各方面の方々が御集まりのようであるし、医学でも、基礎、臨床の両者に亘るので、これら、赤痢の問題点がどこにあるかということを、私なりに申し上げたいと思う。

赤痢菌が 1898 年（明治 31 年）わが志賀潔先生によつて発見されて以来、今日 61 年を経過している。この間、赤痢菌も変遷を経て、最初の志賀菌の流行は、殆ど、今日では見られなくなり、フレキシル菌、ゾンネ菌へと移つて来た。

しかし、一般的な急性伝染病の減少、ことに、同じく消化器系伝染病である腸チフスの減少にもかかわらず、赤痢のみは年々増加の一途を辿っているのは、甚だ注目すべき現象である。このように、赤痢が防疫上重要な問題であるので、伝染病学会等でもとりあげられ、又、先年、全国的な赤痢の実態調査が行なわれたことは御承知の通りである。

ところが、赤痢対策の重要な一環をなす、化学療法を中心とした、あるいは化学療法の立場から見た検討を、これから行なわれるシンポジウム程、まとまつた形で企てられたことは、おそらく無かつたと思う。

赤痢の防疫対策の要点の一つは、糞便対策であり、ワクチンによる予防も重要な研究課題であることは疑いない。しかし、赤痢の化学療法の占める役割は、感染源である患者、および保菌者の徹底的な治療という、防疫上の原則を遂行する上に、有力な武器として、極めて大きなものがある。

ところが、後にも発表される様に、赤痢の薬剤耐性の問題は、事態を一層、困難、かつ、複雑なものにしていく。

いずれにしても、このようなシンポジウムが、化学療法学会として、とり上げられたことは、誠に時宜を得たものであり、本日の講演者の各位は、多年、この方面的研究に、臨床に、又、防疫に従事されてこられた権威者ばかりである。又、その御発表内容にも、過去 10 年に亘

るものがあり、しかも、名古屋、京都、大阪、神戸と、我国の中心大都市のものが含まれており、その成績を一堂に会して、同時に伺えるということは、又ない幸せといふべきであろう。

又、本日御発表の予定の中には、赤痢菌の薬剤耐性についての御報告がいくつかある。

元来微生物が、種々な薬剤に耐性を得るのは、いわば生物のもつ自然の姿で、何等不思議なことではない。ただわれわれとしては、この自然の姿を、人為的に変更することを工夫する必要がある。

その意味で、赤痢菌そのものの薬剤耐性という問題を、もつとあらゆる角度から攻めて行く必要があろうかと思う。ことに、赤痢菌は、細菌遺伝学的に面白い現象の知られた菌で、本日の発表予定にも、赤痢菌相互、又は赤痢菌と大腸菌の間における薬剤耐性の移行の問題がとりあげられておる。*E. coli K-12* と *Shigella* の間の“recombination”の現象と併せ考え、これが実際の赤痢の薬剤耐性、或は流行に、どのように結びついて行くかということも興味あることと思う。

一方、薬剤耐性赤痢菌の菌力については、当神戸市衛生研究所の堀博士の御講演においても触れられるようである。これまた、赤痢の流行の分析に重要な資料を提供されるであろう。

最後に、赤痢の治療については、これまた各大都市の伝染病院の第一線の方々から、多年の研究結果と、最尖端の治療法について、御話し頂けるわけであり、参会者である、各方面的研究者は、夫々の立場からその成績を考え、それぞれの研究領域に導き入れることと思う。

赤痢菌がわが国において発見され、又、文明国としては、残念ながらもつとも赤痢の多いわが国であるにもかかわらず、赤痢問題が今日なお未解決のままで残されていることは、われわれ医学者の責任である。

私は、このシンポジウムが、今日以後の赤痢研究に対し、新しい進展をもたらす大きな原動力となることを期待している。

## (II) 大都市における薬剤耐性赤痢菌の推移と分布

座長 落合国太郎

## (1) 名古屋市における耐性赤痢菌の調査成績

戸谷徹造・山中敏樹・内藤昌之助  
名古屋東市民病院

### I. まえがき

名古屋市における耐性赤痢の最初は昭和 28 年中村区に *Sonne* 菌 1,000 mcg/cc SM 耐性 2 株を認めたのが最初で、その後特に増加の傾向も認められなかつたが、昭和 32 年 3 月旭丘高校生徒が中国地方に修学旅行の途中 *Sh. flex.* 2a 菌 (TM 250 mcg/cc) による集団赤痢が発生して以来、各種菌型による耐性菌患者が急激に増加の傾向を示し、今日に到つては。以上の間にわれわれは 4 件の耐性赤痢菌による集団発生に遭遇し、特に本年 5 月から 6 月の間に市内港区住友金属における TC 耐性 2b 菌による発生は散発一集団一散発の関連性を示す例であるので、以下名古屋市における耐性菌発生以来今日までの状況を述べる。

### II. 名古屋市における赤痢菌の分布状況

昭和 28 年より昭和 34 年 8 月末までの 6 年 8 カ月における赤痢菌の主流をなすものは *Sh. flex.* 2b 菌で、之について *Sh. flex.* 2a 菌、*Sh. sonnei* 菌、*Sh. flex.* 3a 菌の順で今日我が国の流行菌の殆どが存在する。しかして *Sh. dysenteriae* 2 は昭和 28 年に 8 株あつたのを最後にその後検出されていない。*Sh. flex.* 6 型菌は昭和 28 年及び昭和 34 年に各 1 株分離されたのみである。*Sh. flex.* 2b 菌は昭和 28 年以降やや減少の傾向を示したが本年再び増加している。又 *Sh. sonnei* 菌は昨昭和 33 年に多発したが本年は旧に復している。

### III. 赤痢患者の地域別発生状況

赤痢患者の発生状況を年度別、地域別に見ると市の東北部に少く市の南西部に多い。しかして年次別には昭和 28 年の 973 例を最高に逐年減少の傾向を示したが昨昭和 33 年以降増加している。地域別には南区、港区、中村区等市の南部及び西部に多く、東区、北区、西区、中区等市の北部方面及び中心部に少い。

### IV. 名古屋市における抗生素質耐性赤痢の発生状況

名古屋市における耐性赤痢の発生状況は昭和 28 年に市の西部中村区に SM 1,000 mcg/cc 耐性菌による 2 例の患者が出たのが最初で、翌 29 年には SM 耐性菌 1 株で昭和 30 年には 1 株もなく、昭和 31 年には TM 耐性菌 2 株を分離した。昭和 32 年に到り耐性菌は急激に増加し SM 耐性菌 1 株、TC 耐性菌 35 株、SM·CM·TC 3 種耐性菌 21 株、計 57 株と急増、全分離株の 9.1% に当る。更に昭和 33 年には SM 耐性 1 株、TC 耐性 5 株、SM·CM·TC 3 種耐性株 60 株計 66 株を検出し、本年は 8 月末迄に TC 耐性 96 株、CM·TC 2 種耐性株 2 株、SM·CM·TC 3 種耐性株 18 株、計 116 株、全検出株 699 株の 16.58% と増加している。以上の間に TC 耐性菌による集団発生 2 件 (旭丘集団、住友金属集団)、SM·CM·TC 3 種耐性菌による集団 2 件 (勝

川幼稚園集団、明美幼稚園集団) 計 4 件を含んでいる。即ち昭和 28 年より本年 8 月末までに SM 耐性菌 5 株、TC 耐性菌 138 株、CM·TC 2 種耐性菌 2 株、SM·CM·TC 3 種耐性菌 99 株計 244 株となる。

之を菌型別に見ると主要流行菌型の総てを含み、*Sh. flex.* 1b 菌は昭和 33 年、34 年各 1 株計 2 株、*Sh. flex.* 2a 菌は昭和 29 年 1 株、31 年 2 株、32 年 34 株、33 年 5 株、34 年 2 株計 44 株、*Sh. flex.* 2b 菌は昭和 32 年 2 株、33 年 7 株、34 年 96 株計 105 株、*Sh. flex.* 3a 菌は昭和 32 年 18 株、33 年 46 株、34 年 13 株計 77 株、*Sh. flex.* 3b 菌は昭和 32 年 1 株、34 年 1 株計 2 株、*Sh. flex.* 4 型菌は昭和 34 年 1 株、*Sh. flex.* var. x 菌は昭和 33 年 1 株、34 年 2 株計 3 株、*Sh. sonnei* 菌は昭和 28 年 2 株、32 年 2 株、昭和 33 年 6 株計 10 株であつた。

次に年次別、地域別発生状況は昭和 28 年には中村区に 2 月及び 8 月に *Sh. sonnei* 菌の SM 1,000 mcg/cc 耐性菌が各 1 株計 2 株検出され、昭和 29 年には同じく中村区で 7 月に *Sh. flex.* 2a 菌の SM 1,000 mcg/cc 耐性菌が 1 株分離された。昭和 30 年には耐性菌はなく昭和 31 年には瑞穂区において 1 月に *Sh. flex.* 2a 菌の TM 250 mcg/cc 耐性菌が 2 株同一家族 (中野家族) に検出された。昭和 32 年には TM 250 mcg/cc 耐性を示す 2a 菌が旭丘高校で 3 月発生 (東区)、次いで南区に *Sh. sonnei* 菌の SM 耐性菌患者 (玉垣株) があり 9 月には市の北効勝川町で幼稚園に *Sh. flex.* 3a 菌で SM·CM·TC 3 種耐性菌による集団発生 (37 名中 18 名につき検査) があつた。更に南区では SM·CM·TC 3 種耐性の 2a 菌の散発例 (加藤株) があり、10 月には市の西郊枇杷島町に *Sh. flex.* 3b 菌による赤痢の小流行があり、その内 1 例 (本多某) より SM·CM·TC 3 種耐性菌を検出、又中村区においても TC 耐性の *Sonne* 菌の 1 例 (馬路株) があつた。11 月には港区に SM·CM·TC 3 種耐性の 2a 菌 (西口株) を検出した。12 月には TM 250 mcg/cc 耐性の 2b 菌 (芥川株) が昭和区で検出され、この年は計 57 株の耐性菌 (SM 耐性 1 株、TC 耐性 35 株、SM·CM·TC 耐性 21 株) が検出され耐性菌の増加が著明になつた。昭和 33 年には 3 月に千種区に TM 耐性の 2a 菌 (尾崎株) を検出したのを始め、5 月には熱田区より SM 耐性の *Sh. flex.* 2b 菌、6 月には北区で SM·CM·TC 3 種耐性の *Sh. flex.* 3a 菌 3 株 (高瀬家族株)、南区の大江中学校集団 28 株より同様 3 種耐性の *Sonne* 菌 1 株を、7 月には北区より TC 耐性の 2b 菌 (神戸株) を、瑞穂区より SM·CM·TC 3 種耐性の 2b 菌 (上林株)、熱田区よりは同じく 3 種耐性 2b 菌 (古江株)、千種区及市の南郊名和町及び北区

の六郷小学校集団より *Sonne* 菌の SM·CM·TC 3 種耐性株各 1 株（加藤好株及早川株、佐藤株）を検出した。8 月には SM·CM·TC 3 種耐性の 2a 菌 3 株（河上家族株）を千種区より、2b 菌（加藤銀株）を瑞穂区、3a 菌（宇津野株）を南区、Var. X 菌（足立株）を昭和区、*Sonne* 菌を市の北東守山市より検出した。9 月には同様 3 種耐性の 2a 菌（光岡株）を熱田区、2b 菌（小林株）を南区、3a 菌（牧家族）3 株を昭和区、安江株を西区より検出し 9 月から 10 月にかけて中区の明叟幼稚園の集団より 37 株の 3 種耐性 3a 菌を検出し、10 月には 3 種耐性の 2b 菌（川崎株）を中川区より 3a 菌（伊藤株）を中村区から検出している。この他市外新城小学校集団より 89 株中 1 株 *Sonne* 菌の SM·CM·TC 3 種耐性菌を又岡崎市より 3a 菌（山本株）を 1 株分離している。昭和 34 年には 2 月に瑞穂区に 3a 菌の SM·CM·TC 3 種耐性菌を検出したのを始め各区に多発し殊に 5 月 8 日以降市の南部南区、熱田区、港区に TC 100 mcg/cc 耐性の 2b 菌による症例が多発し、その中心部にある住友金属名古屋仲銅所において集団発生を見るに到りその後各地に全く同じ耐性を示す 2b 菌による散発が持続している。

#### V. TC 100 mcg/cc 耐性 2b 菌による散発例と集団発生

本年 5 月 8 日以降市の南部南区、熱田区、港区に SM 1.56 mcg/cc, CM 0.39 mcg/cc, TC 100 mcg/cc の抵抗性を示す *Sh. flex.* 2b 菌による患者が 5 月 8 日には南区 1 例、熱田区 2 例、5 月 10 日には南区に 2 例、11 日～12 日迄に南区より 3 例、14 日には熱田区より 1 例、15 日には南区、港区より各 1 例計 11 例が発生して居り、その中心にあたる住友金属に 74 名の患者が 5 月 28 日から 6 月 3 日の間に発生した。その内 68 名より検出した菌は総て *Sh. flex.* 2b 菌であり TC に 100 mcg/cc の耐性を示す前記散発例と全く同様な菌と考えられる。本集団は会社の保健会館で朝夕の食事をしている者 113 名中 74 名 65.48% という高率な発生を見た例であった。しかし本集団と前記散発例との間の関連性に就いて市の防疫課及び各保健所に調査を依頼したが確かな事はわからなかつた。本集団終了後 6 月 7 日に 1 名、10 日に 2 名、15 日 1 名、計 4 名の前記同様の耐性を示す 2b 菌患者が港区に発生し、7 月 9 日及び 14 日には中区に各 1 名の患者が出た。この 2 人は港区に居住しており最近中区に移住した同一家族であった。又 7 月 23 日から 25 日に熱田区に 1 家 3 名が同一菌の患者が発生し、30 日には南区から 1 例の患者が出、8 月 4 日には中川区に 2 名の患者が発生したがこの例は父親が港区に通勤して

居り、夕食に出たパンを自宅に持ち帰り子供に与えて発病した例で、前記 3 区以外の中区及び中川区の例はいずれも港区と関連性をもつもののみであつた。本例は散発一集団一散発という一連と関係を示すものと考えてよいであろう。

#### VI. 集団発生例における抗生物質抵抗性

次にわれわれは前記 4 件の耐性菌による集団発生例を経験しているが（旭丘高校集団（2b）、勝川幼稚園集団（3a）、明叟幼稚園集団（3a）、住友金属集団（2b）），このうち旭丘高校集団を除く他の 3 件はいずれも検出菌の総てが耐性菌であつた。しかし乍ら旭丘集団においては 35 株検査した内 2 株の感性菌があつた。又感性菌による集団乃至は流行例（西枇杷島小流行（3b）、新城小学校（*Sonne*）、大江中学校（*Sonne*）、名和小学校（*Sonne*）、六郷小学校（*Sonne*）、宮木織布（2b）、アルプス製作所（2b））においては耐性菌が各 1 株宛検出され、何れもが SM·CM·TC 3 種耐性菌であつた。この様な事は従来の考え方である 1 集団、1 流行、1 家族発生、1 患者については 1 平板同一菌型、同一耐性であるべきであるとする解釈出来ないが、実際にはこの様な事実があると考えねばならない。事実家族発生例においても同様な例を経験している（加藤家族、牧家族、川崎家族、神谷家族、閑家族），又同一患者の平板上のコロニーに耐性菌と感性菌の混在する場合をわれわれも経験している。しかし乍ら閑家族の場合の如く 1 名は CM·TC 耐性 1b 菌、他の 1 名は 1b 感性菌、3b は CM·TC 耐性菌の 2 重感染の如き場合は如何に解釈すべきであろうか。

#### VII. 治療中耐性化菌の出現状況

赤痢患者を抗生物質にて治療する場合に最初感性菌であつた者が耐性化する場合がある。この様な例を今日までに 18 例を経験している。しかしてこの様な例においては抗生物質使用開始後早いものは 3 日目で多くが 1 週間以内に耐性化している。又 SM による治療例では、この場合 SM にのみ耐性を示すが TC では単独耐性を TC にのみ示す場合と SM·CM·TC の 3 種に耐性を示す場合がある。しかるに CM 使用例では総て SM·CM·TC 耐性を示す様になる。この事は如何に説明すべきかという事は今後の研究に待つべきであろう。しかし乍ら耐性化し易い易耐性 strain と難耐性 strain が赤痢菌の内にあり易耐性 strain のものが腸管内で抗生物質に会い条件の一致した場合に突然変異により耐性菌となるのではないであろうか。

#### VIII. 結語

以上名古屋市における赤痢菌の分布状況及び耐性赤痢についてわれわれの知り得た事の概略を述べた。

(2) 昭和 26 年以降 9 カ年間京都地方において分離せる赤痢菌の薬剤耐性について

中沢昭三・岸 紀江  
津村住江・佐治博夫  
京都薬大微生物  
鈴木成美・水野英治・大橋令三  
京府大微生物  
工藤節子・野村孝三郎・柴村 嶽  
京都市衛研

私共は昭和 26 年夏季以来、今日まで毎年、京都府下並びに市内に於て分離された赤痢菌の諸種薬剤に対する感受性調査を続けて来たが、本年で丁度 9 カ年となるので、茲に総括発表する。

I. 過去 9 カ年間の分離菌型の推移及び抗生物質耐性菌の年次別推移

毎年 100 株の分離株について検討して来たが、フレキシネルでは *Sh. flex.* 2a が圧倒的に多く、次で 2b, 3a の順でゾンネ菌は一時減少していたが最近非常に増加の傾向がある。次に抗生物質耐性赤痢菌の年次別推移については昭和 26~27 年に SM 及び Cl·TC, Oxy·TC 耐性菌の増加が認められ 28 年~30 年の間は一時減少、昭和 31 年より再び増加を示し特に TC 系抗生物質並びに CP 耐性化が著明である。

II. 年次別赤痢菌の抗生物質感受性

a) SM について：昭和 26 年よりすでに耐性化が認められ翌 27 年より耐性化が認められ翌 27 年には最高のピークを示した。次で減少の一方を辿り昭和 34 年に至つている。

b) CP について：昭和 26 年~昭和 33 年の間、殆んど耐性菌は認められなかつたが昭和 34 年に至り著明な耐性化が認められて來た。

c) Cl·TC について 昭和 26 年よりすでに著明な耐性化が認められ次で 27 年に於ても略同様、次で減少を辿り 30 年より再び増加の傾向にある。

d) Oxy·TC : 前者と略同傾向が認められた。

III. 昭和 34 年度京都市及び東京都分離株の比較

関東、関西の地域的な差異を見る意味で昨年度より東京都衛生研究所の協力を得て比較検討を試みた。

a) SM について：両都市、共に 100 mcg/cc 以上の高度耐性菌が 4~10% 近く認められた。

b) CP について：略同様、200 mcg/cc~400 mcg/cc 高度耐性菌が 3~10% 認められた。

c) TC 系抗生物質について：略同様 100 mcg/cc 以上の耐性菌が 6~10% に認められた。

d) KM について：東京分離株中には耐性化は認められなかつたが、京都分離株中約 2% に中等度耐性菌が初めて認められた。

e) CoM について：両都市分離株中には全く耐性菌は認められなかつた。

f) サルファ剤について：Sulfisomezole について検討したが両都市分離株は殆んど全株が耐性化していると思われる。

IV. 京都及び東京分離株の重耐性及び交叉耐性 両都市共に SM·TC·CP の 3 者耐性菌が最も多く次で TC 単独、次で SM·TC, SM·CP の 2 者耐性が出現している。

(3) 大阪市の過去 10 年間に於ける赤痢菌調査成績について

山上 茂・橋本 博  
桃山病院

1) まえがき

桃山病院に於ける過去 10 年間の赤痢疫癒患者入院数は昭和 25 年 886 名、昭和 26 年 2,091 名、昭和 27 年 3,096 名、昭和 28 年 2,304 名、昭和 29 年 2,383 名、昭和 30 年 2,052 名、昭和 31 年 2,169 名、昭和 32 年 1,955 名、昭和 33 年 3,906 名、昭和 34 年 9 月迄 2,001 名、計 22,843 名である。昭和 23 年では 277 名の患者入院数を示したが、以後逐年増加し、昭和 28 年以降 2,000 名代を記録し、保菌者に起因すると考えられる多数の赤痢集団発生がみられた。

当病院に於てサルファ剤（スルファチアゾール ST）を主として治療に使用していた昭和 25 年より昭和 29 年迄の 5 年間の赤痢集団発生件数は 4 件であつて、その菌型はフレキシネル 2a 3 件、フレキシネル 2b 1 件であつた。其後抗生物質ストレプトマイシン (SM), クロルテトラサイクリン (CTO), オキシテトラサイクリン (OTC), クロラムフェニコール (CM) 等を常用する様になつた昭和 30 年から現在迄には 11 件で 3 倍近く増加している。又その菌型はフレキシネル 2a の集団発生は昭和 30 年に 1 件あるのみで、フレキシネル 2b 5 件、ゾンネ 2 件、フレキシネル 3a, 1b, B によるものが夫々 1 件であつた。この集団発生例の中には給食に起因した佐吉区、西成区内小学校学童集団赤痢 1,597 名の大なるものが含まれている。

2) 年次別菌型分類について

過去 10 年間の入院患者より分離した赤痢菌 11,987

株について年次別に菌型分類すると昭和 25 年より昭和 27 年迄はフレキシネル 2a が圧倒的に多く夫々 64.5%, 86.0%, 63.8% を占めている。昭和 28 年よりはフレキシネル 2a がやや減少しゾンネ菌、フレキシネル 2b 菌が多くなっている。即ちゾンネ菌では昭和 28 年 18.7%, 昭和 29 年 22.7%, 昭和 30 年 9.6%, フレキシネル 2b 菌では昭和 28 年 13.3%, 昭和 29 年 18.1%, 昭和 30 年 22.7% である。又昭和 32 年にはそれ迄 10% 以下であったフレキシネル 3a が 11.9% とやや増加し、昭和 33 年では集団発生によつてゾンネ菌が圧倒的多数を占めている。本年に於ては 9 月末迄でフレキシネル 1b 菌 (12.0%) の出現が目立つてゐる。

10 年間の菌型を総括すると、志賀 I 型 1 株、II 型 2 株、フレキシネル 1a 31 株 (0.2%), 1b 434 株 (3.6%), 2a 5,965 株 (49.7%), 2b 1,418 株 (11.8%), 3a 503 株 (4.1%), 3b 11 株 (0.9%), 4a 11 株 (0.9%), 4b 21 株 (0.1%), 4c 3 株, Variant X 350 株 (2.9%), Variant Y 196 株 (1.6%), B III 1 株, B IV 24 株 (0.2%), B V 197 株 (1.6%), B VI 82 株 (0.6%), B 266 株 (2.2%), ゾンネ 2,471 株 (20.6%) であつた。

### 3) 5 年毎月別菌型分類について

昭和 25 年より昭和 29 年迄の 5 年間と、それ以後の 5 年間とで月別、菌型別に比較したが大差はみられなかつた。両 5 年間ともフレキシネル 2a, 2b 菌は 5 月より 10 月迄が他の月よりも特に多い傾向があり、フレキシネル 1b 菌は各月とも大体均等に分布している。又フレキシネル 3a, ゾンネ菌ではフレキシネル 2a, 2b 菌と反対に 11 月より翌年 4 月迄に多く検出されている。

### 4) 薬剤耐性菌年次別推移

分離赤痢菌の薬剤耐性検査方法は昭和 33 年迄はサルファ剤及び抗生素質ともカゼイン水解物を用いた半合成液体培地で検査し、本年は厚生省指示による腸内細菌研究班提案の寒天平板法によつた。

昭和 25 年以後年々 ST 耐性菌 (100 mg% 以上) が多くなり、現在に於ては殆んど大部分は 100 mg% 以上の耐性菌である。

抗生素質に対しては昭和 29 年迄 100 mcg/cc 以上の抵抗性を示した分離菌は 1 例も検出出来なかつたのであるが、昭和 31 年より漸次増加し、昭和 33 年には抗生素質耐性菌が多数発見される様になつた。更に本年 1 月より 9 月末迄の分離赤痢菌 827 株中 135 株の耐性菌 (100 mcg/cc 以上) が検出された。

### 5) 抗生素質耐性菌の年次別地理的分布

昭和 31 年より本年 9 月末迄に分離した 211 株について年次別地理的分布をしらべると大阪市内に於ては大

体各区より分離されて居り、特に昭和 33 年学童集団赤痢で住吉区に 41 株発見されているのが目立つてゐる。又本年では城東区に一番多い傾向がみられる。

### 6) 昭和 34 年分離した抗生素質耐性菌の菌型分類

患者入院時に分離した 827 株について厚生省指示による腸内細菌研究班提案の寒天平板法によつて抗生素質の感受性度をしらべた結果 135 株の耐性菌が検出された。これの耐性薬剤別にすると 3 剤 (CM, TC, SM) 耐性菌 78 株 (9.4%), 2 剤 (SM, CM; SM, TC; CM, TC) 耐性菌 19 株 (2.2%), 1 剤 (CM, SM, TC) 耐性菌 38 株 (4.5%) で 3 剤耐性菌が一番多かつた。2 剤耐性菌の内 CM, TC 耐性菌が 1 株検出されたがこの菌株の SM 感受性度は 100 mcg/cc であつた。又 CM, SM 2 剤耐性菌が 8 株検出され、この内 6 株は TC 感受性度が 100 mcg/cc を示した。

又 1 剤耐性菌では TC 耐性菌が 31 株で最も多く次いで SM 耐性菌 6 株、CM 耐性菌 1 株が検出された。この CM 単独耐性菌の SM, TC 感受性度は夫々 100 mcg/cc であつて厳密な CM 単独耐性菌とはいえないと考えられる。

菌型別ではフレキシネル 2a が最も多く 65 株 (23.4%), 次いでフレキシネル 1b 18 株 (18%), ゾンネ 16 株 (13.9%), フレキシネル 2b 14 株 (10.6%), 3a 11 株 (18.6%) となつてゐるが出現比率ではフレキシネル 2a に次いでフレキシネル 3a が多い。又フレキシネル Y, 1a, 4a, A<sub>2</sub>, B VI では耐性菌はみられなかつた。

### 7) 抗生素質耐性菌の月別検出数

昭和 34 年 1 月より 9 月末迄に分離した抗生素質耐性菌 135 株について月別に分離すると 1 月より 5 月迄の耐性菌は 238 株中 19 株で 3 剤耐性菌は 5 株、2 剤耐性菌は 1 株、1 剤耐性菌は 13 株で 1 剤耐性菌の内 TC 単独耐性菌が一番多く 12 株を占めている。これに較べて 6 月以降は 3 剤耐性菌、2 剤耐性菌が急増して入院時分離株 589 株中 3 剤耐性菌は 73 株、2 剤耐性菌 18 株、1 剤耐性菌 25 株となつてゐる。出現比率を月毎にみると 1 月 5.0% (1/20 株), 2 月 10.0% (1/10 株), 3 月 4.5% (4/87 株), 4 月 12.1% (10/82 株), 5 月 7.6% (3/39 株), 6 月 17.8% (15/84 株), 7 月 18.5% (21/113 株), 8 月 29.5% (42/142 株), 9 月 15.2% (38/250 株), 平均 16.3% (135/827 株) となつていて、6 月以降著明に増加している事が判つた。

### 8) 抗生素質耐性菌別感受性度分布

本年分離した 135 株の耐性菌について各抗生素質感受性度分布をしらべた。

3 剤耐性菌 78 株については CM に対し 250 mcg/cc 30 株, 500 mcg/cc 24 株, 1,000 mcg/cc 14 株, 125 mcg/

cc 9 株, 1,000 mcg/cc 以上 1 株のものが見出された。TC に対しては大部分が 250 mcg/cc 感受性度を示し 74 株を占め, 125 mcg/cc 3 株, 500 mcg/cc 1 株で 1,000 mcg/cc~1,000 mcg/cc 以上のものは検出されなかつた。SM に対しては 125 mcg/cc 4 株で他は何れも 500 mcg/cc 乃至それ以上であつて 500 mcg/cc 11 株, 1,000 mcg/cc 24 株, 1,000 mcg/cc 以上 39 株であつた。

2 剤耐性菌 19 株について感受性度分布をしらべると, CM に対しては 100 mcg/cc の感受性度を示すもの最も多く 7 株で 100 mcg/cc 以下が 3 株あり, 125 mcg/cc 3 株, 250 mcg/cc 1 株, 500 mcg/cc 4 株, 1,000 mcg/cc 1 株検出された。又 TC に対しては 250 mcg/cc 11 株で最も多く次いで 100 mcg/cc 6 株, 残りの 2 株は夫々 1.56 mcg/cc, 50 mcg/cc の感性菌であつた。SM に対しては 100 mcg/cc のもの 1 株で 100 mcg/cc 以下のものは 1 株も検出されず 1,000 mcg/cc 以上が 14 株の多数を占め, 1,000 mcg/cc 2 株, 500 mcg/cc 1 株, 125 mcg/cc 1 株であつた。

1 剤耐性菌 38 株では CM に対しては前述した如く 125 mcg/cc 1 株発見されたのみで 100 mcg/cc 2 株, 他は何れも 100 mcg/cc 以下で 0.78 mcg/cc 14 株が一番多くなつてゐる。

TC には 250 mcg/cc 26 株で最も多く 125 mcg/cc 3 株, 500 mcg/cc 2 株, 100 mcg/cc 2 株で他は 12.5 mcg/cc 以下である。

SM については, 6.25 mcg/cc 10 株次いで 12.5 mcg/cc 9 株, 3.12 mcg/cc 5 株の他は各感受性度に分布している。

### 9) 入院時分離株の菌型別感受性度

本年分離株 827 株について菌型別感受性度を各薬剤別に分類した。その結果 CM に対しては菌型間に大差はみられないが中等度耐性菌といわれる 25~100 mcg/cc 感受性のものは 17 株で非常に少く, その内耐性菌と感性菌の境界にある 100 mcg/cc 感受性のものが 10 株で何れもフレキシネル菌であつた。尙, ゾンネ菌は 1,000 mcg/cc のものが多かつた。

TC に対しては何れの菌型でも殆んど同傾向の感受性を示し中等度耐性菌は CM 同様少い。尙フレキシネル群, ゾンネ菌とも 250 mcg/cc 感受性度を示すものが最も多く 1,000 mcg/cc~1,000 mcg/cc 以上の感受性度を示したものは 1 株もみられなかつた。SM に対する感受性度分布は CM, TC に較べて中等度耐性菌 (25~100 mcg/cc) が 80 株も分離されている。これは殆どの菌型に見出され又 TC では 250 mcg/cc 感受性度のものが一番多かつたにも拘らず SM では 1 株のみで耐性菌の大部分は高度耐性菌でありフレキシネル 2a に最も多く 1,000

mcg/cc~1,000 mcg/cc 以上を示している。

### 10) 集団発生例に於ける抗生物質耐性菌の分布

住吉, 西成両区学童集団赤痢患者 1,597 名より入院時分離した 1,101 株 (菌型ゾンネ 1,067 株, 2a 12 株, 2b 11 株, 1b 1 株, 3a 1 株, 4a 5 株, 4c 1 株, X 1 株, Y 2 株) について抗生物質感受性度を検討すると 42 株の抗生物質耐性菌 (100 mcg/cc 以上) が検出され菌型はすべてゾンネ菌であつた。

この 42 株の内 5 株は 3 剤 (CM, TC, SM) 耐性, 1 株は 2 剤 (TC, SM) 耐性菌であり残りの 36 株は TC, SM 1 剤耐性菌で CM 単独耐性菌は見出されなかつた。

この 42 例について入院前抗生素服用の有無をしらべると 9 例が多少とも服用し, 33 例は服用して居らずこの耐性菌は抗生素服用によるものとは考え難い。又この集団発生の原因と考えられる保菌者より分離したゾンネ菌は感性株であり, 斯く同一菌の感染であり乍ら患者分離菌の感受性度の異なるのは興味ある事と考えられる。

次いで桃山学院集団発生患者 31 名より分離した 14 株 (菌型フレキシネル 2b 13 株, ゾンネ 1 株) 及びフェザミシン KK 患者 52 名, 分離 44 株 (菌型フレキシネル 2b 3 株, Y 13 株, BIV 1 株, B 27 株) について感受性度をしらべたが何れも感性菌であつた。

### 11) 家族感染例に於ける抗生物質耐性菌分布について

家族感染例 35 件 86 名について耐性菌の分布を検討した。その結果, 患者入院時分離した菌株が耐性菌でその患者家族より分離した菌も耐性菌の例が 8 件 19 名あつた。その内 3 剤耐性菌感染例 7 件で他の 1 件は TC 1 剤耐性菌であつた。又この 3 剤耐性菌感染例の内 1 件は 1 人が CM 500 mcg/cc, TC 250 mcg/cc, SM 1,000 mcg/cc 以上の感受性度を示しているが同一家族の 1 人は CM 500 mcg/cc, TC 250 mcg/cc, SM 100 mcg/cc で 2 剤耐性菌となつてゐる。他の 3 剤耐性菌感染例では患者, 家族とも同一の感受性度を示している。

次に同一家族内感染に於て耐性菌による感染者と感性菌による感染者との症例が 1 例見られた。これは患者家族の検便で赤痢保菌者として患者以外に 2 名入院した例で患者より分離したフレキシネル 1b 菌は CM 0.78 mcg/cc, TC 50 mcg/cc, SM 12.5 mcg/cc であつたが保菌者として入院した 2 名は何れも CM 0.78 mcg/cc, TC 125 mcg/cc, SM 12.5 mcg/cc で TC 単独耐性菌であつた。尙この保菌者として入院した 2 人は何れも入院前抗生物質を服用していなかつた。

又感性菌のみの家族感染例は 26 件 64 名あり何れも各種抗生物質に対し同一の感受性度を示した。

### 12) 入院時分離株と薬剤投与後分離株との感受性度比較

患者総数 59 名について検討した結果、入院時分離株では 3 剤耐性菌 (CM 1,000 mcg/cc, TC 250 mcg/cc, SM 500 mcg/cc) であつたが薬剤 (TC) 投与後分離菌は感性菌 (CM 1.56 mcg/cc, TC 100 mcg/cc, SM 6.25 mcg/cc) であつたものが 1 例、入院時分離株が感性菌であり治療後 (TC 投与) 分離株が何れも 3 剤耐性菌となつていて 4 例が観察された。尙他の例に於ては入院時耐性菌で抗生物質投与後分離菌も矢張り耐性菌である 27 例と、入院時感性菌で抗生物質投与後分離菌も感性菌であつた 27 例である。この中には入院時 2 剤耐性菌が分離され抗生物質投与後 1 剤耐性菌が分離されたものが 1 例含まれている。

#### 13) 入院時に於いて同一患者より分離した集落別菌株の抗生物質感受性度

入院時同一患者より 10 集落づつ分離し夫々について抗生物質の感受性度をしらべた。患者数 32 名分離菌 320 株の感受性度は同一患者より分離した 10 株がすべて同一の感受性度を示す場合と異なる場合のある事が判明した。即ち、同一なる場合で感性菌によるもの 22 例、3 剤耐性菌によるもの 6 例、1 剤耐性菌によるもの 1 例で合計 29 例、290 株は夫々同一の感受性度を呈した。他の 3 例の内 1 例は分離した 10 株の中で 6 株が CM 250 mcg/cc, TC 250 mcg/cc, SM 1,000 mcg/cc 以上の感受性度を示したのに対し、4 株は CM 100 mcg/cc, TC 250 mcg/cc, SM 1,000 mcg/cc 以上の感受性度で CM のみやや感受性度の低下を来している。又、分離した 10 株の内 9 株迄は感性菌で CM 1.56 mcg/cc, TC 6.25 mcg/cc, SM 3.1 mcg/cc を示しているが 1 株のみが 3 剤感性菌 (CM 500 mcg/cc, TC 250 mcg/cc, SM 500 mcg/cc) であつた 1 例がある。尙もう 1 例は 9 株迄 CM 0.78 mcg/cc, TC 6.25 mcg/cc, SM 6.25 mcg/cc の感性菌であつたが、1 株は TC 単独耐性菌で CM 50 mcg/cc, TC 500 mcg/cc, SM 6.25 mcg/cc の感受性度を示した。これら感受性度の異つた症例は何れも入院前抗生剤を服用しなかつたものである。

#### 14) む す び

以上過去 10 カ年間に於ける菌型及び薬剤耐性菌の推移を調査し、更に昭和 34 年 1 月より 9 月迄の抗生物質耐性菌 135 株について月別、菌型別、耐性菌別に分類して種々検討した。

又耐性菌発生機序を探求する手懸りとして耐性菌の家族感染例及び患者入院時分離株と治療後分離株との感受性度の差違並びに実験的試みとして入院時に於ける同一患者分離株の集落による感受性度の相違についても言及した。これ等調査成績が今後耐性菌発生機序解明に何等かの示唆をあたえるものではないかと考える。

#### (4) 神戸市とその周辺に於ける薬剤耐性赤痢菌の推移と分布 就中薬剤耐性菌と感性菌との比較並びに流行との関係について

堀 道紀・飯田 豊・白瀬智旨  
秋山祐一・仲西壽夫・浜口 彰  
梶木豊二

神戸市衛研

私共は標題に於ける調査研究を行なつたので、以下にその概要を記載する。

#### A 神戸市とその周辺に於て分離された赤痢菌の薬剤感受性度の分布と推移

(1) Sulfa 剤に対する感受性度は現在も  $> 100 \text{ mg/dl}$  の高度耐性を示すものが 80% 以上に存在するが、尙  $< 5 \text{ mg/dl}$  の感受性株も存在しており、夫等の菌型は B 群 2b, 2a 及び 4 型に多い。次に SM, CM, TC 等に対する高度耐性株は昭和 28 年以降に出現したが、昭和 33 年以降では  $> 100 \text{ mg/ml}$  の高度耐性株が 10~20% 以上にも出現しており殊に B 群赤痢菌に於て著しい。而して赤痢菌株の薬剤感受性度は  $< 6.25 \text{ mcg/ml}$  の感性域と  $> 100 \text{ mcg/ml}$  の高度耐性域とにその分布のピークがあり、 $12.5 \text{ mcg/ml} \sim 50 \text{ mcg/ml}$  の中間域には少い。而して SM, CM, TC 3 剤間の交叉耐性に関する調査成績では 3 剤交叉耐性の比率が一様に 80% 以上を占め、次で TC 単独耐性が多く、SM, CM 2 剤共耐性がこれに続く。CM, TC 2 剤耐性株と CM 単独耐性株は発見されなかつた。

(2) 1 生体内に於て治療期間中に薬剤耐性が獲得されたとも見える現象として、昭和 33 年と昭和 34 年に発生した B 群 6 型及び 4 型による集団赤痢患者の一部に於て、同一人の入院加療後の分離株が入院以前の分離株とその薬剤感受性度を異にした事実が見られ、一は高度耐性化したものであり、他は逆に感性株に復帰したもののが如く観察された。尙対象別 (集団発生例、散発例及び保菌者例に分けて) に耐性株の出現頻度をみると、100% 耐性株による集団発生は僅かに 1 例に過ぎず、そして耐性株の分離頻度は散発の患者例に最も多く、保菌者例の夫は前者の約 1/2 程度であつた。

(3) Kanamycin に対する赤痢菌株の感受性度は尙感性であると言える。

(4) 次に前述の Sulfa 剤感性株は各種の抗生物質に對しすべて感性を示したが、逆に Sulfa 剤高度耐性株の抗生物質に対する態度は B 群赤痢菌株ではその 50%