

を遊離するのを比色 (420 m μ) することにより, *E. coli* F 103 株の本酵素の induction を検討したが, CM が最強で *in vitro* の 50% 発育阻止濃度に等しく 0.3 mcg/ml で 50% の阻害を示した。Cinnamaldehyde の α 位 Br 置換体はいずれも阻止力が強く抗菌価に匹敵したが, Keton は一般に阻止力が弱い。

4) Catalase の発現阻害: 被検物質はいずれも Catalase の酵素活性を直接に阻害することはない。然し Jodmetry により Catalase の発現を観察すると, 3 時間孵置した場合, CM は 30 mcg/ml で完全阻止し 6 mcg/ml で 50% 阻止を示したが, α -Bromocinnam-aldehyde は 1.2 mcg/ml で発現を完全に阻害した。

5) Succinic dehydrogenase の阻害: Sodium succinate を基質として Warburg manometer で本酵素の阻害を検討すると, CM は全く阻害を示さないが被検アルデヒド誘導体の Br 置換体は α -time より強い阻害を示したのに反し Keton は一般に弱い。

以上の如く, 蛋白合成, Glycine incorporation, 酵素の発現に対する阻止力はいずれも Br 置換体が強く, 大腸菌を対照とする場合には, アルデヒドがケトンよりも優れた阻止力を示し, 抗菌力と平行した成績を示した。

(11) Leucomycin 塩基並びに A₁ 分割の試験管内抗菌作用について

岩田和夫・一言 広
土本節子・秋葉朝一郎
東京大学医学部細菌学教室

従来報告されている Leucomycin 塩基 (L-base) と最近カウンターカレント法により分割精製せられた A₁ 分割 (LA₁) との試験管内抗菌作用を他の抗生剤との比較において検討した。

まず諸種の病原細菌に対する L-base と LA₁ の発育阻止作用を寒天平板割線培養法により, Erythromycin 及び Oleandomycin と比較して, これらの薬剤の抗菌スペクトルは大体同様であることを認めたが, 注目すべき点は・

1. LA₁ が L-base よりも抗菌力が若干すぐれていること。

2. 特に LA₁ は Oxytetracycline 或いは Penicillin 耐性のブドウ球菌に対して, Chloramphenicol 及び Penicillin よりも強力に作用し, 感性菌と同様に発育を阻止することができ, また Erythromycin 耐性菌中にも, LA₁ に感性を示す菌株のあること。

ついで LA₁ と他の化学療法剤との併用効果を諸種ブドウ球菌について調べた結果, Penicillin とは相加的な

いし相制的, Chloramphenicol とは相加的, Chlortetracycline とは相加的, Sulfisoxazole とは相加的ないし相制的であった。

なお LA₁ の抗菌作用に対して pH の変動 (pH 7.5~6.5) は影響せず, また血液成分の添加も殆んど全く無影響であることを認めた。

(12) 抗菌生物質と他の化合物の相互作用 VII

抗ヒスタミン剤の抗菌作用とそれ他の
の抗菌性物質に対する影響

川上保雄・堀 正雄
昭和医大第一内科

我々は既に何回か種々の化合物が抗菌性物質の力価に及ぼす影響について報告してきた。今回は抗ヒスタミン剤について同様の検査を行なった結果について報告したい。

先づ最初に抗ヒスタミン剤自体の抗菌力について検討した。抗ヒスタミン剤は若干の抗菌力をもち特に真菌類に対してその力価が比較的強いことが従来報告されている。このため皮膚科領域での局所使用が示唆されている。我々の選んだ被検菌は次の 13 株である。(1) *Strept. hemol.* COOK, (2) *Strept. virid.*, (3) *Strept. fec.*, (4) *Staph. aur.*, (5) *Esch. coli.*, (6) *Proteus vulg.*, (7) *Pseudom. aerug.*, (8) *Klebsiella*, (9) *Salmon. typhimurium*, (10) *Shigella B* (2a), (11) *Candida alb.*, (12) *Diploco. pneum.* III, (13) *Coryneb. diphth.* 使用培地は血液寒天で, 薬剤の各種濃度を含む平板培地に各菌浮遊液塗抹培養する方法によつた。但し *Strept. hemol.*, *Strept. virid.*, *Diploc. pneum.* のみ生えが悪いので平板上のコロニーから直接塗抹した。

各種抗ヒスタミン剤の抗菌力はいずれも余り著明なものではなかつた。Ethylene-diamine 系, Diphenhydramine 系, Propylamine 系の間に著差はなかつたが, 何れもフェニール基に Para の位置に Chlor のついたものは力価が増し -CH₃O では力価が減少する。これ等系統の抗菌力はせいぜい 1:3,000 程度で多くは 1:1,000 に過ぎなかつた。阻止せられる菌は *Diploc. pneum.*, *Cand. alb.*, *Strept. hemol.*, *Esch. coli.*, *Shigella B*, *Coryneb. diphth.*, *Salmonella typhimur.* 等である。*Strept. fec.*, *Staph. aur.*, *Klebsiella*, *Proteus.*, *Pseudom.* 等は 1:1,000 でも阻止されない。

抗ヒスタミン中抗菌力の最も強かつたものはフェノチアジン系中のクロルプロマジンで *Cand.*, *Strept. hemol.*, *Coryneb. diph.*, *Diploc. pneum.* を 1:27,000 で阻止

し、*Shigella* をも 1:9,000 で阻止した。但しこのものは *E. coli* を全く阻止しなかつた。その他はフェノチアジン系でも力価が余り強くないが、Alimemazine は上記菌を 1:3,000 程度で阻止した。Alimem. の特徴は *Staph.* とか *Strept. fec.* 等に対しても 1:1,000 で阻止したことである。その他の抗ヒスタミン剤では Allercur が *Strept. hemol.*, *Cand.*, *Diploc.* 等に対し 1:9,000 の阻止力を示し *Diphenylpyraline* もこれ等に対し 1:3,000~9,000 の阻止力を示し、更に *Diph.*, *Shigella*, *Salmon.* 等に対しても 1:3,000~9,000 等の阻止力を示した。対照として行なつた Sulfisoxazole のかかる培地での阻止力は弱く、*Diphth.* 菌のみが 1:9,000 で阻止されたが他は *Coli* が 1:9,000 で不完全阻止を示したに過ぎない。若干似た構造を示す Procaine 等は全く阻止力を示さなかつた。なお我々は注目すべき所見として抗ヒスタミン剤の数種類は 1:3,000~9,000 程度でグラム陰性桿菌、特に *Pseudom.* の溶血力を高める作用のあることを観察した。

次に抗ヒスタミン剤と種々の抗菌性物質の相互作用を検した結果を一括して述べると、重層法で検した場合、抗ヒスタミン剤が培地中に存在するとこれは各抗生剤 (Pc, SM, CM, TC, OM) の阻止帯の長さを増大はするが、最少有効濃度に関しては殆ど見るべき力価増強作用を有しない。即ち抗生剤の力価は抗ヒスタミン剤の存在に無関であるといえる (なかには軽度の力価増加が見られたが)。これに対し抗ヒスタミン剤相互の間では阻止帯の延長のみならず最少有効濃度も明かに減少して力価の増大が見られた。この間の力価増大は全く相加的で重層法で求めた値と計算上求めた値とがよく一致する。然るに特異な態度をとるのが Sulfa 剤で、このものは抗ヒスタミン剤の存在で著しく力価を増大せしめることが観察された。これは培地中の Sulfa 剤拮抗物質に対する抗ヒ剤の影響かも知れないが、今後検討して見たいと思う。

〔追加〕 木村義民 (日医大細菌)

抗ヒスタミン剤の抗菌作用については、丁度 10 年前 (昭 26), 抗ヒスタミン剤に関する研究の文部省科学研究費の援助の下に行ない、その当時正式に発表した。抗ヒ剤の中ではフェノチアジン系のものが特異的に抗菌作用が強く、Anergen 或は phenergan 等が dilution method で少くとも万倍以上の可成り広く抗菌スペクトルを持っていたように思う。

抗生物質との併用作用については検べてないが、丁度 10 年前にやつた仕事と大体同じように思われたので追加した。

(13) 試験管内に於ける化学療法剤の併用効果に関する研究

榭谷幸雄

北大細菌

化学療法剤の併用効果は必ずしも常に協力作用を示すとは限らず、相加、相乗の他に拮抗作用を示すことさえある。この相加、相乗、拮抗が如何なる場合に起るのかについては不明な点が多く、法則的なものは殆ど見出されていない。又薬物の併用効果の判定方法も区々であるので私は併用効果を簡易に判定する方法を案出し、これに基づいて薬物の併用効果を菌種、菌株或は菌の薬物耐性を考慮して検討を試みた。

実験方法

化学療法剤は JAWETZ 等の分類による I 群の薬物として Penicillin と Streptomycin, II 群の薬物として Achromycin と Chloramphenicol を用い、菌にはブドウ球菌 4 株、大腸菌 5 株、赤痢菌 1 株及びそれらの SM, Pn, Ac, CM の耐性株を用いた。

判定方法は予備実験として予め各菌株に対する各薬物の最小阻止量を知り、それぞれ両薬物がこの量を含めてこれより低い幾つかの量の組合せのもとに含まれるようにしたブイヨンに供試菌液を接種し、24 時間培養後混濁を肉眼的に判読し、混濁の有無から各組合せにおける薬物の菌発育を阻止する最小量を求め、これらの各最小阻止量を、一方の薬物量を縦軸に他方を横軸にとつた座標上に作図し、両薬物単独の最小阻止量の点を結ぶ線との関係から相加、相乗或は拮抗を区別する。

今具体的に Pn と SM の併用を例にあげて説明すると、Pn を縦軸に SM を横軸にとれば、A 及び E 点は両薬物の単独での最小阻止量である。もし実測値がこの AE 線上に乗れば明かに相加といい得る。しかし実際には実測値が AE 線上に乗ることは殆どない。而して AE が各薬物量の線と交叉する点 PQRSTU 等是他方の薬物量は実測し得ない点であるので、今 P についてみるにこの P のとり得る値は最小が B と最大が F の範囲である。このようにして Q 以下の諸点がとり得る範囲を求めると、最小値は ABCDE、最大値は AFGHIE の諸点となる。そこで各点の両薬物量を薬物単独の最小阻止量で除し、各点における両商の和をとり、更に最小値と最大値の算術平均を求めそれぞれ X 及び Y とする。即ちこの場合 $X=0.933$, $Y=1.111$ となる。次に実測した各組合せにおける最小阻止量の点 AFGCDIE の薬物量をそれぞれの薬物単独の最小阻止量で除し平均値を求め Z とする。この場合 $Z=1.035$ となる。

今 $X < Z < Y$ であれば相加, $Z < X$ の時は相乗, $Z > Y$ の時は拮抗と判定し得る。依つて上の例は $Z=1.035$ は $X=0.933$ と $Y=1.111$ の間にあるから相加ということになる。

実験成績

以上の判定方法により実験を試みた結果, 感受性株及び耐性株に対する併用成績を得た。

これを要約すると

1. 2種の薬物の組合せによる併用効果は菌種, 菌株によつて異なる。
2. I群の薬物同志の組合せ, 即ち SM+Pn では, すべての場合相加か相乗かのいずれかが起り拮抗作用は全く見られない。
3. II群の薬物同志の併用, 即ち AC+CM では, 多くは相加で時に拮抗が起る。しかし相乗は全く見られない。
4. I群とII群の薬物を併用すると効果の現われ方は複雑で, 相加, 相乗, 拮抗のいずれもが起り得る。この現われ方は菌株によつてそれぞれ異なる。
5. 併用効果が相乗的であるような菌株の中には, I群の薬物に対して同菌種の他の菌株よりも抵抗が著しく強いものがある。
6. 細菌は1薬物に耐性になると, 他の薬物に対しては却つて感受性を増している。かかる耐性株に対してはI群とII群の薬物の併用効果は拮抗的になる傾向がみられる。殊にI群の薬物に対する高度耐性株において著しい。
7. 以上のことは1菌株から人為的に試験管内で耐性株を作つて調べると一層明白である。

(15) パラ百日咳菌の各種抗生物質に対する感受性について

阿部逸夫

日本鋼管病院小児科

過去4年間に患児から分離したパラ百日咳菌10株を中心として, 各種薬剤に対する感受性を検査した。

In vitro の割線法による感受性試験では, Pc (1,000 u/cc 前後—以下同様), SM (250 mcg/cc), SI (サイアジン) (125 mcg/cc), Cathomycin (30 mcg/cc), Colimycin (7.8 u/cc), NM (3.9 mcg/cc), KM (3.9 mcg/cc), CM (2 mcg/cc), TC (2 mcg/cc), EM (2 mcg/cc) であつた。一般に百日咳菌に比して感受性が乏しい傾向を示したが, 特に Pc, SM, Cathomycin においてその差が目立っていた。

In vivo の実験では 18g 前後のマウスにパラ百日咳

菌 2.5 mg を静脈内に接種した後, 治療 (約 50 mg/kg 1日1回筋注) を行なつたが, 生死観察では *in vitro* の実験成績とよく一致した結果が得られた。即ち死亡数を見ると治療を行なわない対照では 9/10 であつたが, CM (1/10), EM (2/10), KM (4/10), Colimycin (6/10), SM (8/10), Pc (9/10) であつた。

(16) 京都地方に於ける赤痢菌の薬剤耐性について

角本永彦

国立舞鶴病院

京都府下の舞鶴地域は赤痢流行を見ること多く, 全国平均の赤痢発生率と比較するも著しく高率の発生を見ることがわかつておる。

それで舞鶴地域と京都市内流行株の菌型と薬剤耐性を調べたので, 次に報告する。

昭和33年度は舞鶴市内流行赤痢菌型はD最も多く42.8%を示し, 次いで B_{2a} 17.8%, Vy, B_{2b} の順となつておる。昭和34年度に於ては B_{2a} の著しい増加を見て31.1%となり, Dと殆んど同率に近くなり, 次いで B_{3a}, Vy の順である。即ち34年度はDは前年に比し減少を示し, B_{2a} の顕著なる増加を認めたのである。

京都市内及び近接区域の患者を入院対象とする第一日赤病院では B_{2a}, B_{3a}, Sonnei, B_{1b}, B_{2b}, Variant Y, B_{3b} の順であつたが, 本年度に入つてからは B_{3a} が多いようである。

要するに京都市内では B_{2a}, B_{3a}, D の流行を見ておるが, 郡部ことに山陰地方の府下ことに赤痢発生率の特に高いことが知られておる舞鶴地方では D, B_{2a}, B_{3a} 型の流行を見ておることから考えると京都府下の流行赤痢菌として D, B_{2a}, B_{3a} が主体をなしておることが判る。

薬剤耐性の面から見ると京都市及び近隣地域内に流行せる赤痢菌はサルファ剤, ペニシリンには全部完全耐性となつておる。SM, Erythromycin には30%が感受性であるが CM, TC には40%の感受性を示し, CM, TC は殆んど耐性に於ては差異を認めない。SM, CM, TC の3重耐性を示すものが約半数に認められることが注目すべき現象である。

舞鶴病院で検索した結果では3重耐性を示すものが非常に少く3/17に過ぎない。また SM にも未だかなりの感受性を持つものが多く11/17で約60%が感受性であることが判つた。CM, TC のいずれにも感性をもつものが京都市内よりも多い。その内 TC の方が CM よりも耐性をもつものが少い。それは CM の方が多く用いられた結果と考えるものである。郡部では SM, TC が未

だ 相当に奏効することが明かであるが CM も比較적으로感受性を保つておる。

京都市内流行株では SM がすでに余り効果を認めないのに郡部ではなおよく著効を見ておることは注目すべき事実である。

CM 単独耐性を示すものではなく CM 耐性を示す場合は必ず他の抗生剤にもすでに耐性をかくとくしておる。

(17) 赤痢菌の薬剤耐性に関する研究

最近数年間における東京都内健康保菌者の調査成績

浜田 雅・山崎 俊郎

小林 文次・辺野喜正夫

東京都立衛生研究所微生物科

当研究所では毎年夏季に都内飲食店従業員約 12~14 万人の赤痢菌検索を行ない、その 0.3~0.6% に健康保菌者をみとめている。今回はその昭和 29 年から昭和 34 年までに分離した赤痢菌について、Streptomycin (SM), Chloramphenicol (CM), Tetracycline (TC) の 3 薬剤に対する感受性試験を行ない、2, 3 の知見を得たので報告する。

実験方法：感受性試験は SM, CM, TC の 3 つの薬剤に対して腸内細菌研究班法にもとずき行ない、対照として *Sh. flexneri* 1a 中村株 (伝研) を用いた。

実験成績

1) 耐性菌の推移

まず 100 mcg/cc 以上の薬剤濃度で感受性を有する場合を耐性菌として、年次別に耐性菌の推移をみると CM, TC に対しては、昭和 33 年より耐性菌の出現がみられ (昭和 33 年は CM, TC 各検査総数の 0.6%, 昭和 34 年は CM 2.8%, TC 3.2%), SM は昭和 29 年に 596 株中 2 株の耐性菌がみとめられたが、その後 30, 31, 32 年と耐性菌をみとめず、33 年より再び耐性菌をみとめている (昭和 33 年 0.6%, 昭和 34 年 3.0%)。

2) 薬剤別にみた感受性の変化

TC では昭和 30 年には検査総数の 96% が 0.78 mcg/cc の感受性を有し、耐性菌を全くみとめなかつたが昭和 34 年には感受性は薬剤濃度の高い方に移動し 0.78 mcg/cc が 23.9%, 1.56 mcg/cc が 39.1%, 3.12 mcg/cc が 21.4% と抵抗性の上昇を示している。CM の場合も感受性は薬剤濃度の濃い方に移動し、即ち昭和 29 年には 0.39 mcg/cc が 29%, 0.78 mcg/cc が 53%, 1.56 mcg/cc が 15% であつたのが昭和 34 年には 0.78 mcg/cc が 46.5%, 1.56 mcg/cc が 24.0%, 3.12 mcg/cc が

10%, 6.25 mcg/cc が 5.8% とやはり抵抗性の上昇を示している。SM の場合は TC, CM に比較し特異的であり、昭和 29 年には殆どすべての株 (97%) が 6.25 mcg/cc の濃度に感受性を有していたが、昭和 34 年には抵抗性の上昇もみとめられる一方、感受性の上昇がみられ (1.56 mcg/cc が 6.3%, 3.12 mcg/cc が 30.5%, 6.25 mcg/cc が 50.2%, 12.5 mcg/cc が 7.5%), これは CM, TC 系の薬剤が使用されるようになってから SM が赤痢の治療には殆んど用いられなくなったこと等を考え合せて興味ある成績といえよう。

3) 耐性菌の重耐性及び交叉耐性

昭和 33 年の 3 株、昭和 34 年の 23 株の耐性菌についてみると多剤耐性菌が多く、昭和 33 年の 3 株はみな 3 剤耐性菌であり昭和 34 年の 23 株中 12 株が 3 剤耐性菌、SM+CM 耐性菌が 4 株、CM+TC 耐性菌が 1 株、単剤耐性菌は TC 単独耐性菌が 5 株、SM 単独耐性菌が 1 株あり、CM 単独耐性菌及び SM+TC 2 剤耐性菌はみとめられなかつた。

4) 耐性菌株と菌型

これらの 3 剤耐性菌株と赤痢菌の菌型との関係をしらべてみたが、*Sh. sonnei* では 60 株中 6 株の 3 剤耐性菌があり他の菌型に比較して多いようである。

更に耐性菌株と菌型との関係をしらべてみたが、*Sh. sonnei* が B 群の赤痢菌に比較して耐性を獲得し易いように見受けられた。これは更に検討の必要があると思われる。

5) 健康保菌者と赤痢患者の耐性菌 % の比較

これ等の結果を赤痢患者の場合の耐性菌の出現率と比較してみると、その耐性菌 % ははるかに少く、出現年数に 2~3 年のおくれがあるとはいえ、昭和 33 年頃から現われ昭和 34 年にはかなりの上昇を示して来ている様である。これは公衆衛生上まことに重大な問題といえよう。

むすび

昭和 29 年より 34 年までに分離した健康保菌者の赤痢菌について、SM, CM, TC の感受性を試験し 1) 耐性菌は 3 薬剤とも昭和 33, 34 年になつてみとめられた。2) TC, CM においては年と共に抵抗性の上昇がみとめられ耐性化の方向に向いているが、SM の場合は耐性株の増加と共に、一見、感受性がたかまつているかの如き所見が得られたことは興味深く、今後更に検討を要する。3) 耐性菌は多剤耐性のものが圧倒的に多い。4) D 群の赤痢菌の方が B 群の赤痢菌に比較して耐性を獲得しやすい様にみられた。

(18) ブドウ球菌, とくに薬剤耐性ブドウ球菌に関する 2, 3 の基礎的研究

真下啓明・黒田善雄・清水喜八郎
原田敏雄・大河内一雄・島山正巳
国井乙彦・陣立恒夫・山田栄八郎
東京大学田坂内科

感染症とくにブドウ球菌感染症は, その抗生剤への耐性化の増大とともに, 今日化学療法上注目目的になっている。われわれはここに, 耐性ブドウ球菌に関して 2, 3 の基礎的実験を行ない, 若干の知見を得たので報告する。

1) Penicillin (Pc) 耐性ブドウ球菌(ブ菌)感染症における Penicillin の体内不活化について

臨床上患者から分離されるブ菌の多くは Pc 耐性ブ菌であり, これはまた Penicillinase (Pc-nase) 産生により Pc 耐性であるとの報告が多い。われわれは臨床上 Pc 耐性ブ菌感染症において, 投与された Pc が実際に不活化されるか, またされるとすれば, どの程度不活化されるかを, ウサギを用いて検討した。

実験方法: 患者より分離された Pc 耐性ブ菌を *in vitro* で Pc 200 μ g/ml まで耐性とした菌株と対照として Pc 感性 209 P 株を用い, ウサギに実験的菌性肺炎を ROBERTSON-WOOD の方法で作成し, 24 時間後, 結晶 Pc-G を 2.5 万単位/kg 筋注し, 1, 2, 3, 5 時間に, それぞれ 3 匹以上を 1 群として, 全採血にて殺し, 血清, 肺の健康部, 病巣部について Pc 濃度を測定した。測定方法は溶血性レンサ球菌 COOK 株を用いた鳥居の重層法によった。また, 各例につき, Pc 筋注前耳静脈より採血, 血液培養を施行し, 菌血症の有無を検した。

実験成績: 菌血症は両群とも全例に十数コロニーを確認した。血中濃度は耐性ブ菌群と対照群に著しい差異は認められなかった。肺健康部濃度では 1 時間目は両群に差はないが, 耐性ブ菌群では 2 時間目以降に急激に Pc 濃度の減少がみられた。病巣部濃度は両群に最も著明な差が現れた。すなわち, 対照群では病巣部濃度は常に健康部濃度を上廻り, 2 時間目以降血中濃度も上廻るが, 耐性ブ菌群では, 1 時間目より痕跡程度の Pc を認めるにすぎなかった。この成績から, Pc 耐性ブ菌の存在時には, その部位すなわち病巣部で明らかに Pc の不活化されることを知り, これは血中濃度に影響を与える程ではないが, この事実は, Pc 耐性ブ菌感染症に Pc が無効に終るという問題に止らず, ブ菌あるいは他の Pc 感性菌感染症に, Pc 耐性ブ菌の混合感染があると, 病巣部で Pc が無効に終ることを予期せしめるものとして

考慮するべきである。

2) Chloramphenicol (CM) の薬剤耐性ブ菌に対する併用効果について

ブ菌感染症に対する薬剤選択上, CM が 2 剤併用による耐性化の遅延, 協力作用等から効果的であるという報告は多い。このことについて, 感性菌 209 P, CM, Pc, Erythromycin (EM), Oleandomycin (OM), 各剤耐性株を用いて, CM と Pc, CM と EM, CM と OM の併用効果を *in vitro* で検討した。成績は, CM と Pc の併用で, 209 P, EM 耐性株, OM 耐性株に協力効果を示し, Pc 耐性株には殆んど協力効果なく, CM 耐性株には全く協力作用なし。CM と EM では, 209 P, Pc 耐性株に協力的, EM, OM 耐性株にもやや協力的, CM 耐性株には余り協力作用は認められない。CM と OM では, 209 P, Pc 耐性株に協力的, EM, OM 耐性株にはやや協力的, CM 耐性株には全く協力作用がなく, CM と EM の併用と似た態度を示した。これは EM と OM が抗生剤としても同一規範のもので, 臨床的にも交叉耐性の多い所で当然であろう。この成績から, CM が他剤との併用で協力作用を示すことを知りえたが, 同時に原因菌の薬剤感性が臨床上重要であることも示すものと考ええる。

3) EM 投与により短時間で急速に EM 耐性化したブ菌性敗血症患者より, 当初分離した株につき, CM 含有ブイヨンにて作成した EM 倍数稀釈系列に継代培養し, その EM への耐性化を EM 単独の場合と比較した。当該ブ菌は CM 6.3 μ g/ml まで耐性であつたが, CM 6.3 μ g/ml 含有ブイヨンでは EM 100 μ g/ml 耐性までに 9 代, CM 3.2 μ g/ml 含有では 5 代と, EM 単独における 3 代に比し, 6 代, 2 代の耐性化の遅延が認められた。なおこの菌の CM への耐性化は 6.3 μ g/ml から 25 μ g/ml までしか上らなかつた。この成績から CM が EM との併用により EM 耐性化の遅延に効果的であることを知り, 薬剤選択上の 1 指針を与えたものと考ええる。

4) Pc-nase-inhibitor としての Sodium lauryl sulfate (S. L. S.) について

前述のごとく, Pc 耐性ブ菌は Pc-nase 産生で Pc 耐性であるという報告が多く, このことは Pc-nase-inhibitor の存在で Pc が有効であることを考えさせる。そこで S. L. S. の Pc 耐性ブ菌に対する影響を *in vitro* で検討した。まず S. L. S. 単独の Pc 耐性ブ菌に対する影響を検討すると, 640 μ g/ml 以上で発育阻止がみられた。次に, これの 100 μ g/ml, 10 μ g/ml 含有ブイヨンで Pc の 200 μ g/ml からの倍数稀釈系列をつくり, これに Pc 耐性ブ菌を接種したところ, 10 μ g/ml 含有では全く影響がみられないが, 100 μ g/ml 含有では Pc 12.5 μ g/ml

で菌の発育阻止がみられた。この成績から Pc-nase-inhibitor が Pc 耐性ブ菌の Pc への感性を高めることを知り、臨床応用への検討に考慮すべきものとする。

(19) ブドウ球菌に対する各種抗生物質の併用効果の基礎実験

森 邦義・小酒井 望

順天堂大学医学部臨床検査部

各種の抗生物質、化学療法剤の普及に伴い各薬剤に感受性であった菌が次第に耐性を獲得し、それらによる感染症が増加している。殊に薬剤耐性菌の出現が問題視されているブドウ球菌においても、新しい有効薬剤に対して更に耐性化することが考えられるので、これに対する耐性獲得防止の適切な方法を講ずる必要から、抗生物質単独療法よりも併用療法が問題視されて来る。又それら薬剤の投与法としては2剤併用のみならず、3剤以上の併用も場合によっては必要であろう。

私共は耐性ブドウ球菌に対する2剤併用の基礎実験を従来多くの人々が用いていると同様の方法を用いて行ない、その基礎実験の方法論そのものについても検討しようとした。

分離株はブドウ球菌感染症より得た30株を用い、現在各種薬剤耐性ブドウ球菌にも比較的有効であると考えられる Chloramphenicol (CP), Oleandomycin (OM), Neomycin (NM), Kanamycin (KM) 4種抗生物質を組合せ試験管内併用効果の検討を行なった。

使用した菌株は各種感染症(主として外科)より純培養の如く得た Coagulase 陽性ブドウ球菌でいずれも Pc, SM, TC などの抗生物質の1つ以上に耐性であった。

実験方法は次のようである。2種抗生物質の組合せの場合に薬剤希釈濃度は 25.0, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78, 0.39, 0.195 及び 0 mcg/cc 各2倍希釈系列すべてが組合わされるようにブイヨンに含有させ、それに被検菌のブイヨン 37°C 20 時間培養の 100 倍希釈 0.1 cc を接種し、37°C に 24, 48, 72 時間において菌の発育の有無を肉眼で観察し、さらに各試験管から1白金耳をそれぞれ普通寒天平板上に移植し、24 時間後の菌の発育の有無によりその殺菌効果を検べた。なお対照としてブドウ球菌 209 P を用い同様な組合せで実験した。又接種菌量は大体 10^6 /cc 程度であった。

実験結果

結果の現われ方を総括すると併用効果が明らかな場合と反対に効果の認められない場合とに区別され、尚それらの中間型と思われる場合も認められた。

1. CP と OM, NM 又は KM の場合

CP と他剤の試験管内併用効果は菌株によつて区々である。殊に注目すべきは判定の方法によつて併用効果が認められる場合もあれば併用効果なしと考えざるを得ない場合もある。つまり 24, 48 時間の発育阻止効果から判定すれば有効と考えられるが殺菌効果から見ると無効である場合もある、そして併用効果の点からみて CP と OM, NM 又は KM の併用のうち、どの組合せが最も有効であるかは判定できない。

2. OM と NM 又は KM の場合

この場合も前の場合と同様である。

3. NM と KM の場合

前2例の場合と同様である。

要するに CP, OM, NM, KM のうちの2剤の組合せにおいて特に他と異つた併用効果を認めるような組合せは見出されなかつたと言える。

結 語

抗生物質の併用療法の目的は併用効果と菌の耐性獲得阻止であると考えられる。又併用効果から抗生物質2種以上の組合せの場合には相乗作用から拮抗作用に到るまでいろいろの段階があると言われている。ところで併用の試験管内実験の方法はいろいろあり、方法によつて異つた結果が得られることが稀れではなく、又同一実験方法を用いても菌株により、又接種菌量によつて異つた結果が得られることは勿論である。私共の用いた方法は従来多くの研究者によつて用いられた方法であるが観察時間(即ち培養時間)によつて異つた結果が得られているし、又静菌効果から見た場合と殺菌効果から見た場合とで異つた場合が少くない。実験方法そのものについて検討すべきであることが痛感される。

(20) 院内ブドウ球菌の各種抗生剤に対する態度

中山 脩 郎

海上自衛隊横須賀地区病院内科

近年、抗生剤耐性ブドウ球菌の出現に伴う重症感染症が問題にされているが、病院として創立の歴史が浅く(満3年)、かつ患者の対象の殆んどが、集団生活を営む海上自衛隊員である本院の院内ブドウ球菌の動態につき報告する。

対象になつたのは入院患者 101 名、医師、看護婦等 40 名、事務関係 55 名、計 196 名で、被検者の鼻腔を滅菌綿棒で擦過し、これをスタヒロコッカス選択培地に塗抹し検出したブドウ球菌のうち、コアグラエゼ陽性株について各種抗生剤に対する感受性、phage 型別について検索した。Typing 用 phage は慈恵医大細菌学教室