

黄色ブドウ球菌の各種抗生物質に対する交叉耐性の研究

花 岡 健 夫

千葉大学医学部細菌学教室

(指導 川喜田愛郎教授)

千葉大学医学部第二外科教室

(主任 中山恒明教授)

(昭和 38 年 1 月 16 日受付)

目 次

I 緒 言

II 実験材料及び方法

III 実験成績

- 1) *in vitro* で得た各種抗生物質に対する耐性株の交叉耐性
- 2) 病巣より分離せる黄色ブドウ球菌の交叉耐性

IV 考 察

V 結 論

主要文献

I 緒 言

化学療法めざましい発展にもかかわらず、薬剤耐性菌の出現により化学療法が、しばしば無効な場合が認められている。

特に耐性ブドウ球菌の出現は、多くの人々によつて報告され¹⁻⁹⁾、臨床上重要な問題となつてきている。

この耐性菌による感染症に対し、適切な化学療法を行なう為に、交叉耐性の研究は必要である。ブドウ球菌の薬剤に対する交叉耐性についても、SZYBALSKI の交叉耐性の研究の一部として、黄色ブドウ球菌 1 株に 34 種の薬剤についての報告があり⁹⁾、其後新しく出来た薬剤についても、多くの報告がなされている^{14-20, 22-25)}。

私は、現在臨床に使用されている抗生物質に対する黄色ブドウ球菌の交叉耐性を、薬剤のみならず、菌株による差異並びに耐性獲得の上昇につれての変化を *in vitro* で調べ、更に病巣より分離した耐性菌についても、*in vitro* の結果と比較検討し、若干の知見を得たのでここに報告する。

II 実験材料及び方法

菌 株

実験に使用せるブドウ球菌 13 株のうち 4 株は、桜井信夫博士より分与されたもので、他の菌株は本学中山外科の入院患者病巣より分離されたもので、実験に使用する前に、3 回にわたり、Single Colony よりの分離を行なつた。

それらの生物学的性状は、表 1 に示す如く、すべてコ

アグラゼ陽性で、マンニットを分解し、溶血性があり、黄色の色素を産生し、各々異なつたファージ型を有していた。

各株の抗生剤に対する感受性を調べると、表 2 に示す如く、Penicillin, Streptomycin 及び Tetracycline に耐性を示す株も認められた。

交叉耐性を検討した病巣より分離したブドウ球菌は 120 株で、いずれもコアグラゼ陽性で、マンニットを分解し、いずれも昭和 36 年度に中山外科入院患者の病巣より分離された菌株である。

薬 剤

使用せる薬剤は、Penicillin G (以下、PC), Streptomycin (以下、SM), Chloramphenicol (以下、CM), Erythromycin (以下、EM), Oleandomycin (以下、OM), Leucomycin (以下、LM), Kanamycin (以下、

表 1 実験に使用せるブドウ球菌の性状

性状 株	コアグラゼ 産生能	マンニット分 解能	溶血	産生 色素	ファージ型別
No. 5	+	+	+	黄色	53/77
No. 6	+	+	+	黄色	73/55/52/52 A/42 B/ 847 B
No. 7	+	+	+	黄色	81/42 B
No. 8	+	+	+	黄色	42 B
No. 13	+	+	+	黄色	70/42 E/73/47/54/75/ 79/53/77/80
No. 33	+	+	+	黄色	42 E/6/7/73/47/54/75/ 79/53/77
A	+	+	+	黄色	型別不能
B	+	+	+	黄色	73/81/42 B
H	+	+	+	黄色	3 C/3 B/3 A/70/42 E/ 6/7/47/54/75/55/71/ 29/52/52 A/79/53/77/ 42 B/80/81/847 B
M	+	+	+	黄色	7/73/29/52 A/52/79/ 42 B/847 B
N	+	+	+	黄色	7/73/47/54/75/29
R	+	+	+	黄色	52
V	+	+	+	黄色	73/52 A/52/79/53/81/ 42 B

表 2 原株の抗生剤に対する感受性

株	薬剤	PC	SM	TC	CM	KM	NM	EM	OM	LM
No. 5		10	5	0.5	2	2	2	0.2	0.5	1
No. 6		1,000	500	200	5	2	1	0.2	0.5	0.5
No. 7		200	50	100	2	2	2	0.25	0.5	0.2
No. 8		500	5	200	2	2	2	0.5	0.5	0.5
No. 13		10	10	0.5	5	5	5	0.2	0.25	0.5
No. 33		100	2,000	200	2	2	5	0.2	0.5	0.5
A		1,000	500	1	2	1	1	0.25	0.5	0.5
B		200	500	200	2	2	2	0.2	0.5	0.5
H		0.02	2	0.5	2	1	1	0.2	0.25	0.2
M		0.05	2	1	2	1	0.25	0.25	0.5	0.5
N		5	5	2	2	2	0.5	0.2	0.5	1
R		100	500	200	2	2	1	0.5	0.5	0.5
V		1,000	500	1	2	2	1	0.2	0.5	0.25

数字は PC は u/ml, 他は mcg/ml

KM), Neomycin (以下, NM), DL- α -Phenoxyethyl Penicillin (以下, PE-PC), 2,6-Dimethoxy-Phenyl Penicillin (以下, DMP-PC), 5-Methyl-3-Phenyl-4-isoxazolyl Penicillin (以下, MPI-PC) でこれらは力価の明らかな結晶を用いた。

実験方法

実験的に耐性株を得るために, Gradient plate technique¹⁰⁾ を用い, 高度に耐性の上昇した場合は, 薬剤含有の普通寒天平板の稀釈系列を作り, 24 時間培養の菌を接種し, 2~5 日後に生じた耐性菌を, 更に同様の方法で, 増量の継代法で, 耐性の上昇をはかった。

耐性の測定には, 普通寒天培地を用い, 平板稀釈法によつて行なつた。接種菌量は, 24 時間ブイヨン培養で, 1 白金耳 (直径 1mm) を割線塗抹し, 37°C で 18 時間培養後, 発育を認めた最高濃度を菌株の耐性とした。

III 実験成績

1. *in vitro* で得た各種薬剤耐性株の交叉耐性

PC 耐性株の交叉耐性

PC に感受性の高い No. 5 株, No. 13 株, H 株, M 株, N 株に PC の耐性を獲得させ, 耐性菌 5-PC, 13-

表 3 PC 耐性株の交叉耐性

株	薬剤	PC	EM	OM	LM	CM	TC	SM	KM	NM	DMP-PC	MPI-PC	PE-PC
5-PC		100	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	25
13-PC		100	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
H-PC		1,000	1	1	1	1	1	1	1	1	100	200	500
M-PC		200	1	1	1	1	1	1	1	1	10	25	200
N-PC		100	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10

数字は原株に対する倍数

表 4 TC 耐性株の交叉耐性

株	薬剤	TC	CM	SM	KM	NM	PC	EM	OM	LM
5-TC		100	2	1	1	1	1	1	1	1
13-TC		50	2	1	1	1	1	1	1	1
A-TC		20	1	1	1	1	1	1	1	1
H-TC		50	1	1	1	1	1	1	1	1
M-TC		20	2	1	1	1	1	1	1	1
N-TC		20	1	1	1	1	1	1	1	1
V-TC		50	1	1	1	1	1	1	1	1

数字は原株に対する倍数

表 5 SM 耐性株の交叉耐性

株	薬剤	SM	KM	NM	PC	EM	OM	LM	CM	TC
5-SM		2,000	1	2	1	1	1	1	1	1
13-SM		2,000	1	1	1	1	1	1	1	1
H-SM		1,000	1	2	1	1	1	1	1	1
M-SM		2,000	5	5	1	1	1	1	1	1
N-SM		2,000	1	1	1	1	1	1	1	1

数字は原株に対する倍数

PC, H-PC, M-PC, N-PC を得て, 各種抗生物質に対する耐性を, 原株の倍数で表わすと, 表 3 の如く PE-PC にすべて交叉耐性を示し, DMP-PC 及び MPI-PC には, 交叉耐性を示すものと示さないものとが認められた。H 株と M 株は, PC に 0.02 u/cc 及び 0.05 u/cc で感受性を有して居り, No. 5 株, No. 13 株, N 株は 10 u/cc 及び 5 u/cc の感受性を示していた事からして, 原株が PC に感受性の高い菌の耐性菌に対し, DMP-PC, MPI-PC に交叉耐性が明らかであつたと考えられる。

TC 耐性株の交叉耐性

TC に感受性の高い No. 5 株, No. 13 株, A 株, H 株, M 株, N 株及び V 株に 30 回の耐性上昇を行ない, 耐性菌 5-TC, 13-TC, A-TC, H-TC, M-TC, N-TC 及び V-TC を得て, これら菌株の各種抗生物質に対する耐性を, 厚株の倍数で表わし, 表 4 に示した。これら耐性菌の中でわずかな交叉耐性が, CM に対し認められた。

SM 耐性株の交叉耐性

SM に感受性の高い No. 5 株, No. 13 株, H 株, M 株, N 株を 3~5 回の耐性上昇を行ない, 原株より 1,000 倍以上の耐性株 5-SM, 13-SM, H-SM, M-SM 及び N-SM を得て, それら菌株の各種抗生物質に対する耐性を, 原株の倍数で表わし, 表 5 で示した。

表 6 KM 耐性株の交叉耐性

株	薬剤	KM	NM	SM	PC	EM	OM	LM	CM	TC
5-KM	100	50	1	1	1	1	1	1	1	1
6-KM	200	100	1	1	1	1	1	1	1	1
7-KM	50	20	1	1/10	1	1	1	1	1	1
8-KM	50	20	5	1	1	1	1	1	1	1
13-KM	50	25	5	1	1	1	1	1	1	1
33-KM	100	50	1	1/5	1	1	1	1	1	1
A-KM	20	10	1	1/10	1	1	1	1	1	1
B-KM	20	5	2	1	1	1	1	1	1	1
H-KM	100	20	10	1	1	1	1	1	1	1
M-KM	20	20	1	1	1	1	1	1	1	1
N-KM	100	20	2	1	1	1	1	1	1	1
R-KM	20	10	1	1	1	1	1	1	1	1/5
V-KM	10	2	1	1/10	1	1	1	1	1	1

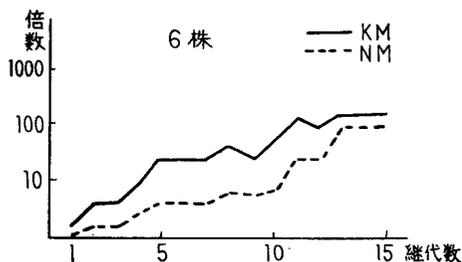
数字は原株に対する倍数

表 7 NM 耐性株の交叉耐性

株	薬剤	NM	KM	SM	PC	EM	OM	LM	CM	TC
5-NM	50	40	2	1	1	1	1	1	1	1
6-NM	50	20	1	1	1	1	1	1	1	1
7-NM	10	2	1	1/5	1	1	1	1	1	1/5
8-NM	40	10	1	1	1	1	1	1	1	1
13-NM	100	50	4	1	1	1	1	1	1	1
33-NM	50	20	2	1	1	1	1	1	1	1
A-NM	20	10	1	1/2	1	1	1	1	1	1
B-NM	20	5	1	1	1	1	1	1	1	1
H-NM	40	25	5	1	1	1	1	1	1	1
M-NM	10	4	1	1	1	1	1	1	1	1
N-NM	50	25	1	1	1	1	1	1	1	1
R-NM	20	10	1	1	1	1	1	1	1	1/5
V-NM	20	10	1	1/2	1	1	1	1	1	1

数字は原株に対する倍数

図 1. KM 耐性上昇と NM に対する交叉耐性



M-SM 株で、KM と NM に対し 5 倍の交叉耐性が認められ、5-SM 株と H-SM 株では、NM に対し 2 倍の交叉耐性が認められた。

KM 耐性株の交叉耐性

13 の菌株の各々に 15 回の耐性上昇を行ない、各々の耐性株を得て、それらの各種抗生物質に対する耐性を、原株の倍数で表わし表 6 で示した。

KM 耐性株はすべて NM に交叉耐性を示し、SM に対しても交叉耐性のある菌株が認められた。PC 及び TC に感受性の増加が、菌株により認められた。

KM 耐性の上昇につれ、NM に対する交叉耐性は、上昇を認めた。No. 6 株について、その耐性の獲得と NM に対する交叉耐性を示すと図 1 の如くであった。

NM 耐性株の交叉耐性

13 の菌株に対し、NM 耐性菌を得て、各抗生物質の耐性を原株の倍数で表わし、表 7 に示すと、全株が KM に対し交叉耐性を示し、SM に対しては交叉耐性を示すものと示さないものがあり、13-NM と H-NM には 4 倍及び 5 倍の交叉耐性が認められた。13-KM と H-

表 8 CM 耐性株の交叉耐性

株	薬剤	CM	EM	OM	LM	TC	SM	KM	NM	PC
5-CM	100	2	2.5	2	1	1	1	1	1	1
6-CM	40	10	10	1	1	1	1	1	1	1
7-CM	100	4	2	2	1/10	1	1	1	1	1/10
8-CM	50	2	1	2	1	1	1	1	1	1/100
13-CM	40	2	2	2	1	1	1	1	1	1/10
33-CM	100	2	2	2	1/5	1/10	1	1	1	1
A-CM	50	4	2	2	1	1	1	1	1	1
B-CM	50	2	1	2	1/10	1/5	1	1	1	1
H-CM	50	2	2	2	1	1	1	1	1	2
M-CM	50	20	10	1	1	1	1	1	1	1
N-CM	50	10	2.5	1	1	1/10	1	1	1	1
R-CM	100	1.5	1	2	1	1/20	1	1	1	1
V-CM	50	2	2	2	1	1	1	1	1	1

数字は原株に対する倍数

KM にも SM に交叉耐性を示している事からして、類似した反応を示す菌株である事がわかる。

CM 耐性株の交叉耐性

菌株の各々に、100 mcg/cc 以上に発育する耐性菌を得て、各抗生物質に対する耐性を、原株の倍数で表 8 に示す。

CM 耐性株は、EM に対しすべて交叉耐性を示し、OM と LM に対しては、交叉耐性を示す菌株と示さない菌株とがあり、OM の方が LM より交叉耐性の高い菌株が認められた。TC, SM, PC に感受性の増加が認められた菌株もあった。

EM 耐性株の交叉耐性

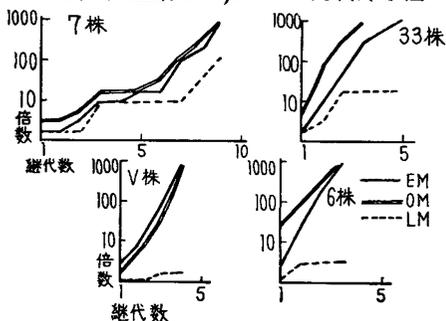
菌株の各々に、EM 耐性株を得て、各抗生物質の耐性

表 9 EM 耐性株の交叉耐性

株	EM	OM	LM	CM	TC	SM	KM	NM	PC
5-EM	1,000	1,000	2	1	1	1	1	1	1
6-EM	1,000	1,000	5	1	1	1	1	1	1
7-EM	1,000	1,000	200	2	1	1	1	1	1/10
8-EM	1,000	1,000	200	1	1	1	1	1	1
13-EM	500	500	40	2	1	1	1	1	1
33-EM	2,000	1,000	40	2	1	1	1	1	1
A-EM	2,000	1,000	100	2	1	1	1	1	1
B-EM	1,000	1,000	100	1	1/10	1	1	1	1/10
H-EM	1,000	1,000	100	1	1	1	1	1	1
M-EM	1,000	1,000	100	1	1	1	1	1	1
N-EM	200	1,000	50	1	1	1	1	1	1
R-EM	2,000	1,000	100	1	1	1	1	1	1
V-EM	1,000	1,000	5	1	1	1	1	1	1

数字は原株に対する倍数

図2. EM耐性上昇とOM, LMに対する交叉耐性



原株の倍数で示すと、表9の如く、すべてのEM耐性株は、OMとLMに交叉耐性を認めた。然しながらLMに対する交叉耐性の程度は、菌株により可成りの程度の差があり、CMに対してもわずかながら交叉耐性の認められた菌株もあった。又菌株によりTC、PCに感受性の増加の認められた菌株もあった。

EM耐性の獲得につれて、OMとLMに対する交叉耐性はどのように変つて来るかを調べると、EMの耐性上昇につれて、OMの耐性は上昇する傾向が認められ、LMに対する交叉耐性は、No.7株の如くほぼ平行して上昇する株と、V株、No.6株、No.33株の如く、程度の差はあつても、或程度の上昇をしてから、停止状態になる事が認められた(図2)。

OM耐性株の交叉耐性

各々の菌株に対し、OM耐性株を得て、各抗生物質に対し、原株の倍数を持つて耐性を示すと、表10の如くなる。

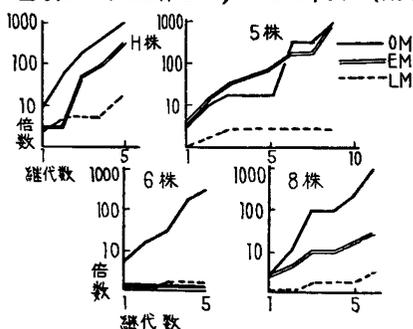
これらの耐性株はEMとLMに対して交叉耐性が認められた。EMに対する交叉耐性の方が、LMに対する

表 10 OM 耐性株の交叉耐性

株	OM	EM	LM	CM	TC	SM	KM	NM	PC
5-OM	1,000	1,000	5	1	1	1	1	1	1/20
6-OM	500	1	2	1	1	1	1	1	1
7-OM	500	50	20	2	1/20	1/10	1	1	1/10
8-OM	1,000	50	5	1	1	1	1	1	1
13-OM	1,000	1,000	20	1	1	1	1	1	1
33-OM	1,000	1,000	2	1	1	1	1	1	1
A-OM	1,000	1,000	5	2	1	1	1	1	1/100
B-OM	1,000	1,000	20	1	1/5	1/10	1	1	1/100
H-OM	1,000	500	20	1	1	1	1	1	1
M-OM	1,000	500	5	2	1	1	1	1	1
N-OM	1,000	500	20	1	1	1	1	1	1
R-OM	2,000	1,000	5	1	1	1	1	1	1
V-OM	1,000	500	5	1	1	1/10	1	1	1/100

数字は原株に対する倍数

図3. OM耐性上昇とEM, LMに対する交叉耐性



交叉耐性より高度であり、CMに対しては、菌株によりわずかの交叉耐性を認めるものもあつた。又TC、SM、PCに感受性の増加した菌株も認められた。

OM耐性上昇につれて、EMに対する交叉耐性は、ほぼ平行して上昇するが、図3に示す如く、No.6株のOM耐性の上昇にもかかわらず、EMに対する交叉耐性が認められない場合もみられた。

LMに対する交叉耐性は、H株の如くOMの上昇につれて、交叉耐性の上昇が認められるものと、No.5株とNo.6株の如く上昇の認められないものが存在した。

LM耐性株の交叉耐性

各々の菌株に対してLM耐性株を得て、各種抗生物質の耐性を、原株の倍数で表わし、表11で示した。

LM耐性株は、EM、OMに対し交叉耐性を認め、その程度はOMの方が、やや高度であつた。CMに対しても菌株によりわずかな交叉耐性を認めた。高度の交叉耐性を示す菌株は存在せず最高4倍であつた。

LM耐性上昇につれて、OMに対する交叉耐性は、ほ

ほぼ平行して上昇しているが、EM に対しては、A 株の如くほとんど上昇の認められない菌株もあつた (図 4)。

2. 病巣より分離せる黄色ブドウ球菌の交叉耐性

病巣より分離せる 120 株の黄色ブドウ球菌について、PC ≥ 1 u/cc, SM ≥ 10 mcg/cc, TC ≥ 3 mcg/cc, CM ≥ 10 mcg/cc, EM > 1 mcg/cc, OM > 1 mcg/cc, LM > 1 mcg/cc, KM ≥ 10 mcg/cc, PE-PC ≥ 1 u/cc, DMP-PC > 3 mcg/cc, MPI-PC > 1 mcg/cc に発育した菌株

表 11 LM 耐性株の交叉耐性

株	薬剂	LM	EM	OM	CM	TC	SM	KM	NM	PC
5-LM		1,000	1,000	1,000	2	1	1	1	1	1
6-LM		100	20	50	4	1	1	1	1	1/10
7-LM		100	2	20	4	1/10	1/10	1	1	1/10
8-LM		200	1,000	1,000	1	1	1	1	1	1
13-LM		200	2	5	1	1	1	1	1	1
33-LM		200	20	20	4	1	1	1	1	1
A-LM		1,000	2	20	4	1	1	1	1	1
B-LM		1,000	2	20	4	1	1	1	1	1
H-LM		200	2	10	2	1	1	1	1	1
M-LM		1,000	4	20	2	1	1	1	1	1
N-LM		1,000	4	100	4	1	1	1	1	1
R-LM		1,000	1	20	4	1	1	1	1	1
V-LM		1,000	1	20	4	1	1	1	1	1/10

数字は原株に対する倍数

図4 LM耐性上昇とEM,OMに対する交叉耐性

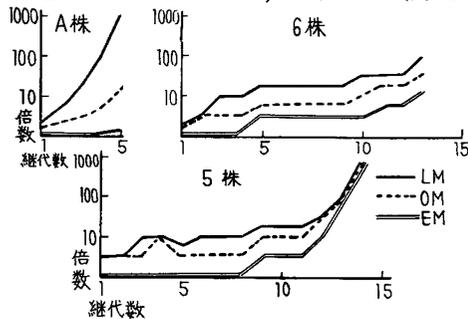
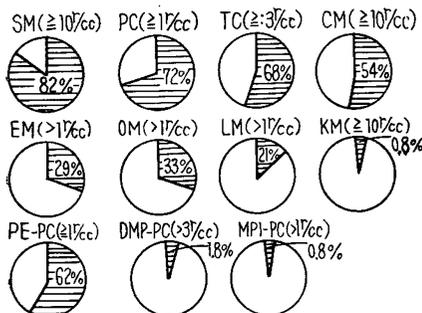


図5 病巣旧来の黄色ブドウ球菌の薬剤耐性率(120株)



を、耐性菌として、耐性率を調べると、図5に示す如くであり、KM, DMP-PC, MPI-PC には耐性菌が極めて少なく、現在まで使用されて来た抗生物質に交叉耐性が、認められない事を示している。病巣より分離された耐性菌の交叉耐性を考える場合、使用されて来た抗生物質の量を、考慮しなければならない。

現在まで PC, SM, TC, CM が長年にわたり多量に使用されて居り、耐性菌も 50% 以上の高率に分離されている。

KM は、35 年度より使用され、36 年度では、485.5 g の多量に使用されているが、未だ耐性菌の出現をみていない。

EM は数年前より使用され、36 年度でも 92.3 g が使用されていた。然しながら OM, LM はほとんど使用されて居らず、36 年度に於ても 15 g, 16.6 g に過ぎないが、これらの抗生物質に対する耐性菌は、29%, 33%, 21% となつて居り *in vitro* の実験結果からしても、薬剤相互間に、交叉耐性の存在する事が考えられる (表 12)。

そこで 120 株の黄色ブドウ球菌について薬剤相互間の耐性相関図を作り、交叉耐性について検討した。

EM と OM 間については、EM 耐性の菌株は、100% OM 耐性で、EM 耐性が高度であれば、OM 耐性も高度となつて居り、EM と OM 間に、明らかな交叉耐性が認められている (図 6)。

表 12 昭和 36 年度に使用せる抗生剤量

抗生剤	量	抗生剤	量
MC	10,500 万単位	KM	485.5 g
PC	11,990 万単位	EM	92.3 g
SM	33.5 g	OM	15 g
CM	663 g	LM	16.6 g
TC	227 g	Sig	5 g

MC : Mycillin
Sig : Sigmamycin

図6 EMとOMの耐性相関図

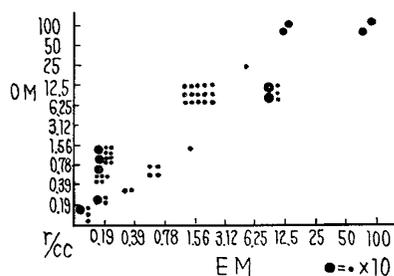


図7 EMとLMの耐性相関図

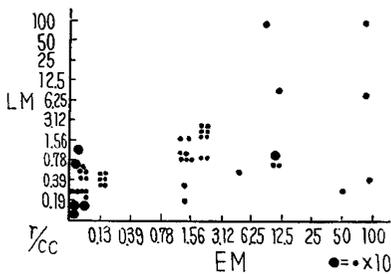
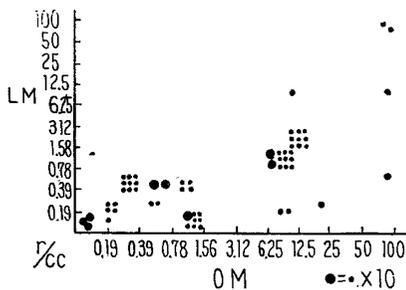


図8 OMとLMの耐性相関図



EM と LM 間には、EM 耐性株のうち LM に耐性を示す株は 34% であり、EM に耐性であつても LM に感受性のある菌株が認められている (図 7)。

LM 耐性で EM 耐性を示す株は、92% あり、この事実は LM 耐性株が、EM に交叉耐性を示していると考えられるよりは、*in vitro* の実験と、現在までの薬剤の使用量から考えて、EM 耐性株中に、LM に交叉耐性が生じ、LM 耐性株となつて表われていると考えられる。OM 耐性株のうち LM 耐性を示す菌株は 32% であり、OM 耐性が高度であつても、LM に感受性のある菌株が認められた。

LM 耐性で OM に耐性を示す菌株は 93% で、可成の高率を示している。この場合も、EM 耐性株の示している OM と LM の耐性相関図であり、OM による OM 耐性株の示すものと異なるものと考えられる (図 8)。

IV 考 察

黄色ブドウ球菌を、試験管内で PC に耐性にする、DMP-PC と MPI-PC に交叉耐性を示す菌株と示さない菌株とが認められた。試験管内で得た PC 耐性菌について、SZYBALSKI¹¹⁾は、Penicillinase の産生菌と非産生菌とがある事を報告している。この Penicillinase に対して、DMP-PC 及び MPI-PC は、強い安定性を持つて居る事は、ROBINSON 等¹²⁾と GOUREVITCH 等¹³⁾により明らかにされている。

これらの事実から本実験で得た PC 耐性菌を考えてみ

ると、Penicillinase 非産生の PC 耐性菌が、これら 2 種類の合成ペニシリンに交叉耐性を示したものと考えられる。

病巣より分離した PC 耐性菌では、DMP-PC 及び MPI-PC に交叉耐性が認められなかつた。今後合成ペニシリンの使用により PC 耐性菌で Penicillinase 非産生菌が出現してくるものと考えられる。

SM, KM, NM 間の交叉耐性については GOCKE 等¹⁴⁾は、NM に耐性になると、SM 耐性となる事を報告して居り、SZYBALSKI⁹⁾も SM 耐性にしても NM 耐性にならないが、NM 耐性になると軽度の交叉耐性が SM に認める事を報告している。ROBINSON 等¹⁵⁾は、KM と NM 間には、交叉耐性があるが、SM と KM, NM 間には、交叉耐性がないと報告している。

SHIMURA¹⁶⁾は 209 P 株について、one step resistant で dysgonic strain には、KM と SM に交叉耐性が認められたと報告している。

本実験に於ては、菌株により SM と KM, SM と NM 間に交叉耐性が認められるものがあつた。KM と NM 間には完全に全菌株に交叉耐性を認めた。

病巣分離の菌株では、KM の 10 mcg/cc 以上に発育するものは、極めて少なく、SM と KM の交叉耐性は明らかでなかつた。

EM と OM 間に、交叉耐性の認められる事は、SOBIN¹⁷⁾により明らかにされて居り、SANO 等¹⁸⁾は、209 P 株で、LM と EM, Carbomycin に交叉耐性を認め、真柄¹⁹⁾も 209 P 株で、LM, EM, OM 相互間の交叉耐性を認めている。本実験では、LM と EM 間及び LM と OM 間の交叉耐性は菌株により差があり、EM と OM 間の交叉耐性の密接さに比し、わずかであつた。

病巣由来のブドウ球菌では、ENGLISH²⁰⁾によれば、EM と OM 間に交叉耐性のない株があると報告し、秋葉等²¹⁾は EM 耐性菌で LM に感受性の高い菌株について報告している。鳥居等²²⁾及び中山²³⁾の報告によれば、EM と OM 間に交叉耐性を明らかに認めるが、EM と LM 間の交叉耐性は、僅かであるとのべている。

本実験では、EM と OM 間には、完全な交叉耐性が認められ、LM と EM 及び LM と OM 間の交叉耐性は明らかではなかつた。

In vitro の実験結果を病巣分離の黄色ブドウ球菌の交叉耐性と比較すると、EM 耐性株の示す交叉耐性と一致していた。

CM に耐性になると EM と Carbomycin に耐性となる事は、WRIGHT 等²⁴⁾及び小酒井等²⁵⁾により明らかにされているが、LM にも耐性の上昇が認められ、交叉耐性の程度は、EM, OM, LM の順に弱くなつて行く事が

表 13 普通寒天培地に 30 代継代後の感受性の変化

株	薬剤	PC	SM	TC	CM	KM	NM	EM	OM	LM
No. 5		1	1	1	1	1	1	1	1	1
No. 6		1/4	1/2	1	1	1	1	1	1	1
No. 7		1	1/10	1	1	1	1	1	1	1
No. 8		1/5	1	1	1	1	1	1	1	1
No. 13		1	1	1	1	1	1	1	1	1
No. 33		1	1	1	1	1	1	1	1	1
A		1/2	1	1	1	1	1	1	1	1
B		1	1/2	1/4	1	1	1	1	1	1
H		1	1	1	1	1	1	1	1	1
M		1	1	1	1	1	1	1	1	1
N		1	1	1	1	1	1	1	1	1
R		1/5	1	1/2	1	1	1	1	1	1
V		1/2	1/2	1	1	1	1	1	1	1

数字は原株に対する倍数

認められた。

1 つの薬剤に耐性になると、感受性の増加が認められる事は、BARBER 等²⁰⁾の PC 耐性菌について、SM, CM に耐性になると PC の感受性の増加する事が報告されている。

原株を 30 代にわたり継代し、感受性の変化を調べると表 13 の如くなり、この結果と薬剤に耐性を獲得した後に生じた感受性の変化の方が、より大である事がわかる。

V 結 論

黄色ブドウ球菌 13 株に対し、各種抗生物質の耐性菌を得て、薬剤と菌株の側から交叉耐性を検討し、更に病巣より分離した黄色ブドウ球菌について、現在までに臨床的に広く使用された薬剤を考慮に入れ、*in vitro* の成績と比較検討し、次の結果を得た。

(1) *In vitro* で得た PC 耐性菌は、DMP-PC, MPI-PC に交叉耐性を示す菌株と示さない菌株があり、病巣分離の PC 耐性菌の大部分は、DMP-PC と MPI-PC に耐性を示していなかった。

(2) SM と KM, SM と NM 間には、菌株により交叉耐性を示すものと示さないものがあり、KM と NM 間には交叉耐性があり、一方の耐性の上昇につれて、交叉耐性も上昇する。

(3) EM, OM, LM 相互間に、交叉耐性が認められ、EM と OM 相互間の交叉耐性は密接で、それに比し LM と EM, LM と OM の交叉耐性は軽度で、株により差が認められた。

(4) 病巣由来の耐性菌では、EM と OM 間に明らかな交叉耐性が認められ、LM と EM, OM 間では、交叉耐性は明らかではなかつたが、LM 耐性株の大部分は、EM と OM に耐性を示していた。

(5) CM に耐性になると EM, OM, LM に交叉耐性が認められるが、その程度は、EM, OM, LM の順であり、逆に LM に耐性にした場合、軽度の交叉耐性が CM に対し認められた。

(6) 耐性菌を *in vitro* で抗生物質に耐性になると、感受性の増加する菌株も認められた。

本研究に御指導を頂いた川喜田愛郎教授並びに桜井信夫講師に感謝致します。又本研究の機会をお与え下さいました中山恒明教授に御礼申し上げます。

本論文の要旨は第 38 回千葉医学会総会、第 10 回日本化学療法学会で発表した。

主 要 文 献

- 1) CLARKE, S. K. R., *et al.*: Lancet i, 1132, 1952.
- 2) ROUNTREE, P. M., *et al.*: Lancet ii, 262, 1952.
- 3) FINLAND, M., *et al.*: Arch. Int. Med., 91(2), 143, 1953.
- 4) SPINK, W. W.: Arch. Int. Med., 94, 167, 1954.
- 5) VACARRO, H., *et al.*: Antibiot. Annual 623, 1955/1956.
- 6) WELCH, H., *et al.*: Antibiot. Annual 942, 1958/1959.
- 7) 国立病院耐性共同研究班: 最新医学, 15(6) 補冊, 2, 1960.
- 8) 岩崎洋治, 等: 治療 45(1), 81, 1963.
- 9) SZYBALSKI, W.: Antib. & Chemo. 3: 1095, 1953.
- 10) SZYBALSKI, W.: Science 116. 46, 1952.
- 11) SZYBALSKI, W.: Antib. & Chemo, 3: 915, 1953.
- 12) ROLINSON, G. N., *et al.*: Lancet ii. 564, 1960
- 13) GOUREVITCH, *et al.*: Abstracts of papers presented at a Conference on 5-Methyl-3-phenyl-4-Isoxazolyl Penicillin and its evaluation in the oral and parenteral therapy of resistant staphylococcal disease. 2.
- 14) GOCKE, T. M., *et al.*: J. Lab. Clin. Med., 38: 719, 1951.
- 15) ROBINSON, H. J., *et al.*: 日本医師会雑誌, 39: 727, 1958.
- 16) SKIMURA, T.: J. Antibiotics, Ser. A. 14: 152, 1961.
- 17) SOBIN, B. A., *et al.*: Antibiotics Annual, 827, 1954/1955.
- 18) SANO, Y., *et al.*: J. Antibiotics, Ser. A 7: 88, 1954.
- 19) 真柄史郎: 臨床眼科 12: 741, 1958.
- 20) ENGLISH, A. R.: Antibiot. Annual, 756, 1957/1958.
- 21) 秋葉朝一郎, 等: Chemotherapy 9(4): 250, 1961.
- 22) 鳥居敏雄, 等: 最新医学 16(10): 2793, 1961.
- 23) 中山一郎: J. Antibiotics, Ser. B, 15(3): 99, 1962.
- 24) WRIGHT, S. S., *et al.*: J. Lab. Clin. Med. 42: 877, 1953.
- 25) 小酒井望, 等: 最新医学 9(7): 994, 1954.
- 26) BARBER, M.: J. Gen. Microbiol. 8: 104, 1953.