

## 外科領域における病院内薬剤耐性ブドウ球菌交叉感染防止に関する研究

## 第3篇 病院内ブドウ球菌交叉感染防止策の実施

助手 石井 哲也

広島大学医学部外科学第一教室

(指導: 上村良一教授)

(昭和 39 年 9 月 16 日受付)

(本論文の要旨は第 11 回日本化学療法学会総会, および第 38 回中国四国外科整形外科学会において発表した。)

## 目 次

緒 言	
第 1 章 実験的耐性ブ菌感染症に対する, 抗菌性抗生剤併用投与	
第 1 節 実験方法及び材料	
第 2 節 実験成績	
第 1 項 実験的 SM 耐性, TC 感受性ブ菌敗血症マウス	
i) 無処置群	
ii) SM 投与群	
iii) TC 投与群	
iv) SM, TC 併用投与群	
第 2 項 実験的 SM 感受性, TC 耐性ブ菌敗血症マウス	
i) 無処置群	
ii) SM 投与群	
iii) TC 投与群	
iv) SM, TC 併用投与群	
第 3 項 実験的ブ菌混合感染時マウス臓器内生菌数の消長	
i) 無処置群	
ii) SM 投与群	
iii) TC 投与群	
iv) SM, TC 併用投与群	
第 4 項 生体内における薬剤感受性の変動	
i) マウス生体内におけるブ菌最小発育阻止濃度 (SM) の変動	
ii) マウス生体内におけるブ菌最小発育阻止濃度 (TC) の変動	
第 3 節 小括並びに考按	
第 2 章 Phage 80 型ブ菌の熱抵抗性	
第 1 節 実験方法及び材料	
第 2 節 実験成績	
第 3 節 小括並びに考按	
第 3 章 病棟における多剤耐性ブ菌排除策に関する基礎	

## 的研究

第 1 節 鼻, 口腔内多剤耐性ブ菌の排除	
第 1 項 実験方法	
第 2 項 実験成績	
第 2 節 マスクの材料について	
第 1 項 実験方法および材料	
第 2 項 実験成績	
第 3 節 病室内空中ブ菌対策	
第 1 項 実験方法および材料	
第 2 項 実験成績	
第 4 節 新に試作せる移動式病室内空中細菌殺菌装置の有用性	
第 5 節 小括並びに考按	
第 4 章 著者等の立案した病院内ブ菌交叉感染防止策とその効果	
第 1 節 対策の実施項目	
第 2 節 対策実施の効果	
結 論	
全篇の総括及び結論	
結 語	

## 緒 言

病院内交叉感染については, ROBERTSON<sup>1)</sup>(1956), WILLIAMS, R. E. O.,<sup>2)</sup>(1961), 土屋<sup>3)</sup>(1963), 藤野<sup>4)</sup>(1962), 小酒井<sup>5)</sup>(1963), 石井(良)<sup>6)</sup>(1960)等の優れた論説もあるが, その実態には未だ不明の点が多く, 従つてその対策も確立されて居ない。

小酒井<sup>5)</sup>は院内交叉感染防止に対し万全の方策が立てられ, それが病院の構造や組織の上に具体化されることが近代病院の資格の1つであると強調しているが, 真に当を得た意見であると思う。

しかし, 我国の病院の現状はこのような理想像からほど遠く, 病院の立地条件, 性格, 機能, 其他の特殊性を充分加味して早急に交叉感染防止策を樹立することが要望されている。

云うまでもなく, 病院内交叉感染は, 殆んどあらゆる

種類の病原微生物によつて起り得るが、著者は、各種薬剤に耐性となり易く、しかも重篤な感染症を惹起する危険の多いブドウ球菌に対する交叉感染防止策を確立すべく、第1篇ではその耐性頻度、化膿巣内での態度並びに疫学的検索の結果を記述し、第2篇では病院ブ菌叢成立に与る因子について述べ、病院内ブ菌交叉感染の実態の一端を明らかにした。

此等の疫学的、実験的研究の成果に基づいて色々な角度から対策を試みたが、本篇に於いてはその意義並びに効果について検討し、報告したい。

### 第1章 実験的耐性ブ菌感染症に対する、抗菌性抗生剤併用投与

第1篇で述べた如く、抗生剤耐性ブ菌の増加は抗生剤の投与と密接な関係があるので、院内における耐性ブ菌の交叉感染防止を計るには、先ず第1に適正な抗生物質を投与し、個々の化膿性疾患を速やかに治癒させ、交叉感染の悪循環を断ち切ることが必要である。

そのためには感受性試験を頻回に行ない、その成績に基づいて有効抗生剤を与えるか、JAWETZ-石山<sup>(7)(8)(9)</sup>の理論による2種以上の抗生剤の併用、或は又症状に応じて他の色々な薬剤を併用する療法などが試みられておる。

また臨床的には、しばしば感受性試験の成績は判らないが、感染症の症状が強かつたり、或いは術後感染の危険が必至であつて、どうしても抗生剤を早急に投与せねばならない場合がある。この様な時には耐性菌の存在を考慮し、広い抗菌スペクトラムをとる意味でも2剤以上の抗生剤を併用すべきであろう。

しかし、抗生剤を投与したものの、その抗生剤に感受性のないブ菌感染症は如何なる運命をたどるか、また2種以上の抗生剤に感受性の異なるブ菌株の混合感染は抗生剤投与により如何に経過するか、またその際抗生剤の併用がどの様な治療的意義をもつかは明かでない。この問題を解明するため次のような実験を試みた。

#### 第1節 実験方法及び材料

実験に供したブ菌株；患者病巣から新たに分離し、3代培養後も抗生剤感受性、並びに Phage 型、其他の生物学的性状に変化を現わさない病原ブ菌2株 (No. 1, No. 2) を選んだ。それらのブ菌株の生物学的性状は表1の如きものである。

実験的ブ菌敗血症マウス；No. 1, No. 2 のブ菌株をそれぞれ 37°C, 24 時間普通寒天斜面培地上で培養し、その1白金耳をブイヨン4 cc に採り、更に 37°C 24 時間培養した後、生理食塩水で10倍に稀釈し、その0.2 cc を dd 系雄マウス (平均体重 15~20 g) の睪丸内に注射し実験的ブ菌敗血症を起させた。

表1 実験に用いたブ菌株の生物学的性状

No.	Coagl. 産生能	Mannitol 分解能	Gelatin 液化能	溶血能	Phage 型	最小発育阻止濃度	
						SM	TC
1	+	+	+	+	80 型 (I群)	12.5 mcg /cc	3.13 mcg /cc
2	+	+	+	+	47/54/75/ 56/53/71 (III群)	0.78 mcg /cc	25 mcg /cc

かくて実験動物を抗生剤投与、非投与、抗生剤併用投与群に分ち、各動物の睪丸、肺、肝、腎、脾に於ける1, 2, 4, 7 病日の全菌数の変動を観察し、更に、分離したブ菌の Phage Typing, 抗生剤感受性試験を行なつて、生体内に於ける菌交代現象、耐性獲得の状態を追求した。

臓器内菌数測定；屠殺後直ちにパラフィンで頭部、肛門部の体孔を完全に密閉し、3%カルボール液に10分間浸して全身の滅菌を計り、無菌的に摘出した各臓器を滅菌生理食塩水で3回表面を洗滌し、表在する菌を除去した後、計量、5倍量の生理的食塩水を加えてホモジナイザーで均一とし、更に生理的食塩水で、初めの臓器重量の10<sup>2</sup>倍に稀釈し、その5 cc をとつて7.5%食塩加寒天平板培地上に重層して、37°C, 24 時間培養後の全菌数を測定した (なお菌数は同一条件のマウス2匹の平均値で示した)。

臓器内ブ菌同定、感受性試験；各病日のマウスの肺、睪丸よりの菌培地から無差別に2~3 コの Colony を釣菌し、Phage Typing 並びに段階稀釈法により SM, TC 感受性試験を施行した。

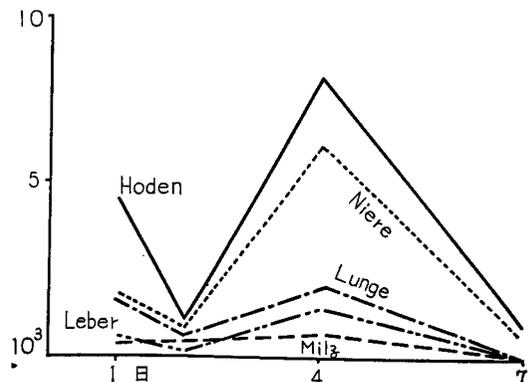
#### 第2節 実験成績

##### 第1項 実験的 SM 耐性, TC 感受性 (No. 1) ブ菌敗血症マウスの場合

###### i) 無処置群 (図1)

No. 1 ブ菌株 0.2 cc を睪丸内に注入、何等処置を加え

図1 実験的 SM 耐性, TC 感受性ブ菌敗血症マウス群 無処置 各臓器内生菌数の変動



ず、各臓器内生菌数の消長を見ると、図1に示す様に、菌数は、睪丸に最も多く、以下腎、肺、肝、脾の順になっており、各臓器内生菌数はいずれも菌液注入後第2日目に一度減少を示すが、これは生体抵抗の増強に基づくものと考えられる。第4日目には特に睪丸、腎において著しい菌数増加が見られるが、これはブ菌注入局所に於ける旺盛な細菌増殖と、腎転移の起り易い事を暗示しており、第7日目にも、他の臓器にブ菌が全く認められないにも拘わらず、睪丸および腎には依然生菌が存在していた。

#### ii) SM 投与群 (10 mg/kg 毎日筋肉内注射)

無処置群と異なり各臓器内生菌数は第2日目には減少しなかったが、第4日目には最大の値を示し特に腎、睪丸においてその増加が著しかった。即ち SM 耐性菌感染時に SM を投与することは何等治療効果を示さず、かえって菌数の増多を来す結果となった。或は菌交代現象の発現によるものかとも考えたが、無差別の同定によりそれは否定することができた。

#### iii) TC 投与群 (10 mg/kg 毎日筋注)

この群では明らかに TC の治療効果が認められた。特に胃に於ける生菌数は SM 注射群に較べ、第4日目にも非常に少なく、7日目には全く認められなかった。しかし大量の菌を接種した睪丸には依然膿瘍が存在し、濃厚感染時には感受性薬剤といえども、敗血症の発現を阻止し得ず、局所の膿瘍形成は避けられないことを示唆している。

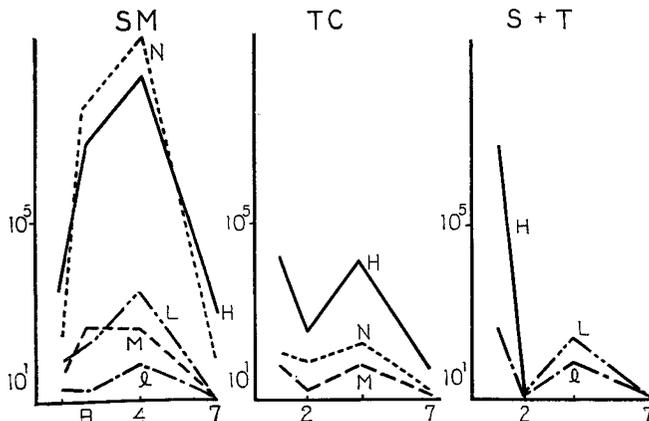
#### iv) SM, TC 併用投与群

(SM 0.5 mg, TC 0.5 mg 併用, 連日筋肉内注射)

併用効果はすでに第2日目の減少期に於いても強く現われ、注射局所の睪丸に4日目以後の膿瘍形成無く、ただ、肝、肺に少数の生菌を見たのみであった(図2)。

このように SM 耐性菌感染症に於いて、一方で感受性を有する抗生剤を併用すれば、感受性薬剤のみを投与し

図2 実験的SM耐性、TC感受性ブ菌敗血症マウス群投与薬剤別各臓器内生菌数の変動



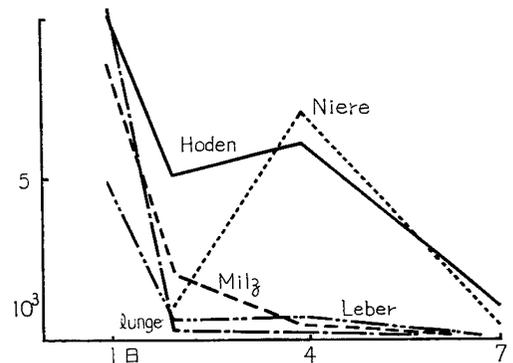
た場合よりも一層良い結果が得られるということは勿論薬剤の相乗効果と考えられるが、併用による細菌菌膜の透過性の変化という点に特に留意すべきであろうと考えている。

#### 第2項 実験的 SM 感受性, TC 耐性 (No.2) ブ菌敗血症マウスの場合

##### i) 無処置群

No.2 ブ菌 0.2cc を睪丸内に注入したこの群に於いても No.1 ブ菌注入群と同様に、第2日目には各臓器内の生菌数は一旦減少し、4日目以後は特に睪丸、腎に多く認められ、7日目には腎、睪丸以外の肝、肺、脾等には認められなくなった(図3)。

図3 実験的SM感受性、TC耐性ブ菌敗血症マウス群無処置 各臓器内生菌数の変動



##### ii) SM 投与群 (10 mg/kg 毎日筋肉内注射)

この群では SM 感受性菌感染であるにも拘わらず、第2日目に肺、4日目に腎の生菌ブ菌数の著明な増加が見られたが、この菌は同定により、先に注入したブ菌とは全く異なる Coagl. (-), SM 耐性の *Staphylococcus epidermidis* であることが判つた。即ち SM 投与により一過性に菌交代現象が出現し、非病原性の SM 耐性菌が著増することがあることを示している。しかし肺には4日目に全く菌が存在せず、睪丸では4日目、7日目に交代したブ菌が著増していたことは興味ある現象である。この様な事実は SM が一方では殺菌効果を大いに示すとともに、他方容易に耐性菌による菌交代症を起し得る事を示している。

またブ菌が SM に対し試験管内は勿論、生体内でも容易に、且つ速やかに耐性を獲得する点から考えると<sup>10-18)</sup>、ブ菌感染症の治療には SM 単独使用はむしろ危険であつて、先に述べた如く、No.1 ブ菌感染症の場合も No.2 ブ菌感染症の時も他の静菌的効果並びに相乗、相加効果のある薬剤を併用することが望

ましい。

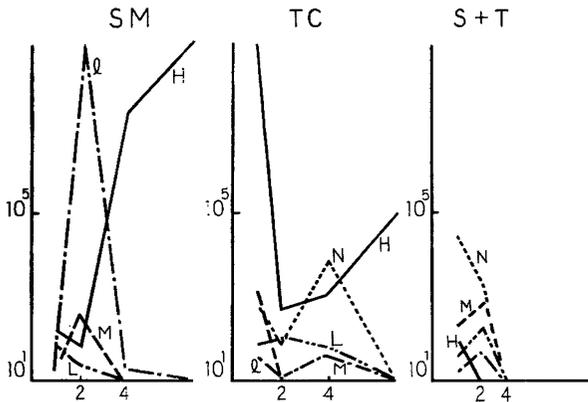
iii) TC 投与群 (10 mg/kg 毎日筋肉内注射)

睾丸や腎では4日目に生菌数が増加し、7日目には腎ではすでに消失していたが、睾丸ではかえって増加し膿瘍の形成が認められた。この様に TC 耐性ブ菌感染症の場合は、TC を単独投与しても敗血症は一時的に増悪するものではなく、生体の抵抗増強或るいは菌力の減弱いづれに基づくかは不明であるが自然治癒の傾向を示し、他方原発巣の治癒が遅延されやすいことは臨床上市しばしば遭遇する所であつて興味がある。

iv) SM, TC 併用投与群 (SM 0.5 mg/kg, TC 0.5 mg/kg 毎日筋肉内注射)

この群では腎、脾、肝、肺にそれぞれ、1日目、2日目まで生菌を認めたが、4日目には全く認めず、睾丸では2日目にもはや生菌が発見されなかつた。これは先に述べた JAWETZ の考えを裏書きするもので、SM, TC 併用の相加効果の大なることを示すものである(図4)。

図4 実験的SM感受性、TC耐性ブ菌敗血症マウス群投与薬剤別各臓器内生菌数の変動



C 実験的ブ菌混合感染時マウス臓器内生菌数の消長

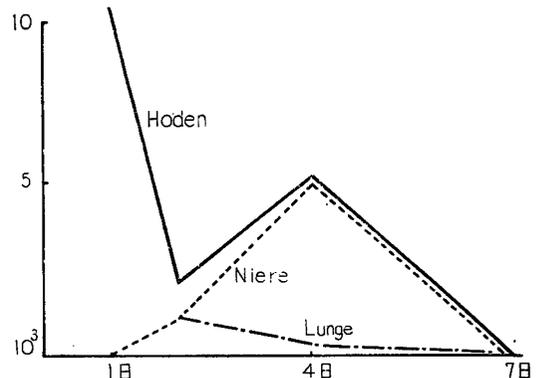
No.1ブ菌 0.1 cc と No.2ブ菌 0.1 cc を混合し、マウス睾丸内に注入して臓器内生菌数の変動を観察した。

i) 無処置群

1日目には睾丸のみに多量の生菌を認めたが、その菌は、No.1, No.2 の混合したものであつた。2日目には睾丸の菌数も減少し、大部分が No.1 ブ菌であつて、肝、腎では No.1 ブ菌が増加していた。4日目には睾丸、肺、腎に No.1 ブ菌の増加を認め、No.2 ブ菌の消失をみた。このように No.1 および No.2 ブ菌の混合感染時に何等処置を加えず放置すると、先ず No.1 ブ菌が優勢となり、次いで感染症は悪化せず7日目には自然治癒を営んだ(図5)。

ii) SM 投与群 (10 mg/kg 毎日筋肉内注射)

図5 実験的SM耐性、TC感受性ブ菌及びSM感受性、TC耐性ブ菌混合感染敗血症マウス群無処置各臓器内生菌数の変動



第1日目、睾丸、肺に共存した No.1, No.2 ブ菌は、SM 投与により、第2日目には No.2 ブ菌が両臓器から消失し、肺においては No.1 ブ菌の増加が起つたが、睾丸の No.1 ブ菌生菌数は漸時減少し、第4日目に至ると両臓器共に全く生菌を見なくなつた。

iii) TC 投与群 (10 mg/kg 毎日筋肉内注射)

ii) の場合と反対に2日目には No.1 ブ菌が淘汰され、No.2 ブ菌を睾丸、肺、腎に見たが、4日目には完全に消失していた。

iv) SM, TC 併用投与群 (SM 0.5 mg/kg, TC 0.5 mg/kg 毎日筋肉内注射)

2日目、肺に No.1 ブ菌が増加し、睾丸で No.2 ブ菌が少数認められたが、4日目には、ii), iii) の場合と同様に消失していた。

以上の成績から、混合感染時には使用薬剤により感染ブ菌の選択淘汰が生体内部で起ることが明らかになつた。従がつて治療量の薬剤が投与されると、接種菌量が少ないときには顕著な敗血症症状を示すことなく、生体抵抗と相まつて、治癒に赴くことが多いものと解される(図6)。

図6 実験的SM耐性、TC感受性ブ菌及びSM感受性、TC耐性ブ菌混合感染敗血症マウス群投与薬剤別各臓器内生菌数の変動

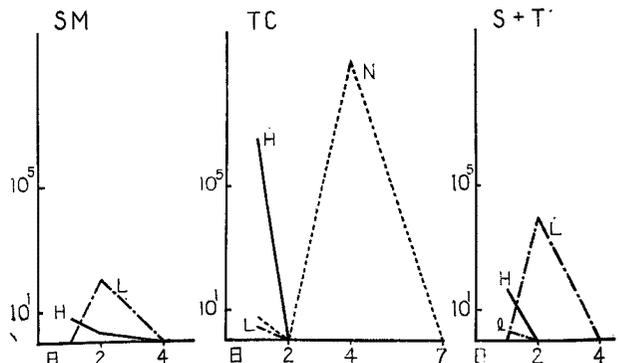


表 2 マウス生体内におけるブ菌最小発育阻止濃度 (SM) の変動

	投与薬剤	分離部位	分離日	50mcg/cc	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39
No. 1	無処置	腎	2日目	-	-	-	+	+	+	+	+
			4日目	-	-	-	+	+	+	+	+
		臍丸	2日目	-	-	-	+	+	+	+	+
			4日目	-	-	-	+	+	+	+	+
	SM	腎	2日目	-	-	-	+	+	+	+	+
			4日目	-	-	-	+	+	+	+	+
		臍丸	2日目	-	-	-	+	+	+	+	+
			4日目	-	-	-	+	+	+	+	+
	TC	腎	2日目	-	-	-	+	+	+	+	+
			4日目	-	-	-	+	+	+	+	+
		臍丸	2日目	-	-	-	+	+	+	+	+
			4日目	-	-	-	+	+	+	+	+
SM+TC	腎	2日目	-	-	-	+	+	+	+	+	
		4日目	-	-	-	+	+	+	+	+	
	臍丸	2日目	-	-	-	+	+	+	+	+	
		4日目	-	-	-	+	+	+	+	+	
No. 2	無処置	腎	2日目	-	-	-	-	-	-	-	-
			4日目	-	-	-	-	-	-	-	-
		臍丸	2日目	-	-	-	-	-	-	-	-
			4日目	-	-	-	-	-	-	-	+
	SM	腎	2日目	-	-	-	-	+	+	+	+
			4日目	-	-	-	+	+	+	+	+
		臍丸	2日目	-	-	-	-	+	+	+	+
			4日目	-	-	-	+	+	+	+	+
	TC	腎	2日目	-	-	-	-	-	-	-	-
			4日目	-	-	-	-	-	-	-	-
		臍丸	2日目	-	-	-	-	-	-	-	-
			4日目	-	-	-	-	-	-	-	-
SM+TC	腎	2日目	-	-	-	-	+	+	+	+	
		4日目	-	-	-	-	+	+	+	+	
	臍丸	2日目	-	-	-	-	+	+	+	+	
		4日目	-	-	-	-	+	+	+	+	

D 生体内に於ける薬剤感受性の変動

No.1 ブ菌および No.2 ブ菌感染時に各種薬剤を投与しつつ、第2日目、第4日目に腎、および臍丸から得られたブ菌の Colony より、無作為に採菌同定し、同一 Phage 型を示すブ菌株について薬剤感受性試験(段階希釈法)を行なうと、SM, TC の No.1, No.2 ブ菌に対する最小発育阻止濃度は次の様な推移を示した。

i) マウス生体内に於けるブ菌最小発育阻止濃度 (SM) の変動

SM の No.1 ブ菌に対する最小発育阻止濃度は表2に示す如く、無処置群, SM, TC, SM+TC 併用投与群を通じて全く変化せず、12.5 mcg/cc であった。しかし No.2 ブ菌では、無処置群, TC 投与群の最小発育阻止濃度は 0.78 mcg/cc で変化しなかつたが、SM 投与群ではその上昇が見られ、第4日目には 6.25 mcg/cc ~

12.5 mcg/cc の最小発育阻止濃度を示した。

ブ菌の SM 感受性は一般に不安定でしかも SM 投与により比較的早期に耐性を示す事が多いといわれているが<sup>70)</sup>、本実験において SM 耐性ブ菌の最小発育阻止濃度は SM 投与によつても安定であつたが、SM 感受性ブ菌のそれは、SM 投与により生体内においても短時日の間に上昇する事実を見た。

ii) マウス生体内に於けるブ菌最小発育阻止濃度 (TC) の変動 (表3)

TC 感受性である No.1 ブ菌では TC 投与群, SM+TC 併用投与群において最小発育阻止濃度に 12.5 mcg/cc までの上昇が見られたが、SM 感受性における程著明ではなく、TC 耐性の No.2 ブ菌では殆んどその値に変化は見られなかつた。

第3節 小括並びに考按

表 3 マウス生体内におけるブ菌最小発育阻止濃度 (TC) の変動

	投与薬剤	分離部位	分離日	50mcg/cc	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39
No. 1	無処置	腎	2日目	-	-	-	-	-	+	+	+
			4日目	-	-	-	-	-	+	+	+
		辜丸	2日目	-	-	-	-	-	+	+	+
			4日目	-	-	-	-	-	+	+	+
	SM	腎	2日目	-	-	-	-	-	+	+	+
			4日目	-	-	-	-	-	+	+	+
		辜丸	2日目	-	-	-	-	-	+	+	+
			4日目	-	-	-	-	-	+	+	+
	TC	腎	2日目	-	-	-	-	-	-	+	+
			4日目	-	-	-	+	+	+	+	+
		辜丸	2日目	-	-	-	-	-	+	+	+
			4日目	-	-	-	+	+	+	+	+
SM+TC	腎	2日目	-	-	-	-	-	+	+	+	
		4日目	-	-	-	+	+	+	+	+	
	辜丸	2日目	-	-	-	-	-	+	+	+	
		4日目	-	-	-	-	-	+	+	+	
No. 2	無処置	腎	2日目	-	-	+	+	+	+	+	+
			4日目	-	-	+	+	+	+	+	+
		辜丸	2日目	-	-	+	+	+	+	+	+
			4日目	-	-	+	+	+	+	+	+
	SM	腎	2日目	-	-	+	+	+	+	+	+
			4日目	-	+	+	+	+	+	+	+
		辜丸	2日目	-	+	+	+	+	+	+	+
			4日目	-	+	+	+	+	+	+	+
	TC	腎	2日目	-	-	+	+	+	+	+	+
			4日目	-	+	+	+	+	+	+	+
		辜丸	2日目	-	-	+	+	+	+	+	+
			4日目	-	+	+	+	+	+	+	+
SM+TC	腎	2日目	-	-	+	+	+	+	+	+	
		4日目	-	-	+	+	+	+	+	+	
	辜丸	2日目	-	-	+	+	+	+	+	+	
		4日目	-	-	+	+	+	+	+	+	

感染症に対する抗生剤相互の併用療法は、1) 副作用の軽減または予防、2) 抗菌効果の増強、3) 耐性獲得の防止、を目的として行なわれておる<sup>19)</sup>。しかし、同じ病原微生物に有効な2つ以上の薬剤を使用する場合、その侵襲点が同一、或るいは異なるついても、作用過程に於いてすべてが協力的であり得ず、時には却つて拮抗的に働く場合もありうる<sup>19)</sup>。

♯ JAWETZ-石山等<sup>7)8)9)</sup>は抗生剤をその作用機転から、1) 比較的殺菌的の、2) 比較的静菌的の2群に大別しておるが、同一群のものの併用、例えば PC と SM との組合せの効果は略々相乗的であるに反し、異なる群間の組合せ、即ち PC と CP、PC と TC 等の併用では拮抗的作用を示し、組合せの色々な場合によりそれぞれ拮抗、或るいは相加、相乗作用を示すことを明らかにしている<sup>28)29)</sup>。

JAWETZ-石山等<sup>7)8)9)</sup>によつて報告された併用効果判定法は、其後も多くの人々によつて行なわれているが<sup>20)~29)</sup>、あくまで *in vitro* の実験であり生体内での効果、特に、耐性菌の混合感染の如く、複雑な因子の介在する場合の効果は判然としないことが多い。

本実験は、抗生剤感受性、Phage 型の明確な、2種類の耐性ブ菌による感染マウス体内の各臓器内菌数の消長により、JAWETZ-石山の云う、I 群 SM、II 群 TC の単独、および併用投与の効果を判定した結果 (この2種の薬剤の併用については、花房<sup>30)</sup>の *in vitro* の実験によれば、相加作用があるとされている)、比較的明らかな結果を得ることができた。

即ち

1) 実験的ブ菌敗血症マウスに於いては何等処置を加えなくても、第2病日には生体反応により、一旦各臓器

表 4 Phage 80 型ブ菌の熱抵抗性 (No. 1~No. 10. 40 mcg/cc 昇汞抵抗性)

菌番	株号	コアグロゼ試験	Phage型	抗 生 剤 感 受 性					対 象	80°C 加 温 処 理			
				PC	SM	TC	CP	EM		5 分	10 分	15 分	30 分
1	+	80	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	
2	+	80	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	
3	+	80	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
4	+	80	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
5	+	80	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
6	+	80	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	
7	+	80	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	
8	+	80	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	
9	+	80	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	
10	+	80	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	
11	-	~	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	
12	-	~	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
13	-	~	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
14	-	~	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
15	-	~	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
16	-	~	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
17	-	~	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	
18	-	~	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	

における菌数は減少している。

2) 生菌数の増減が激しく、最も抗生剤の影響を観察し易い臓器は、腎及び注射局所である。

3) 耐性菌感染症に同感染菌が感受性をもたない抗生剤を投与すると、増悪的に作用して治癒の遷延を来たすが、十分な量が与えられると局所の膿瘍形成は防止し得ないにしても、全身症状の自然改善には役立つ余地があるようである。

4) 感受性抗生剤を投与しても、菌交代現象の発現により、他の耐性菌感染を続発し同菌が優勢となることがある。

5) SM, TC 併用には相加作用がある。

6) 混合感染時にはブ菌の或るものは抗生剤により淘汰され、耐性菌が優勢となる。この淘汰は短時日の間にも起りうる。

7) 生体内においてブ菌の TC 耐性上昇は比較的徐々に少範囲内で起るが、SM 耐性上昇は短時日の間に比較的高度に起る。

以上の結果より術前術後の抗生剤投与について次の様な原則を定め、病棟内での抗生剤使用を規正した。

1. 術前抗生剤の予防的投与は行なわない。
2. 術後の抗生剤予防的投与は広域スペクトラムをもつ抗生剤を併用し、その期間は3日間とする。
3. 生体機能を賦活する目的で Vitamin 剤、其他を症例に応じて併用する。

4. 化膿巣は酵素製剤其他により出来るだけ清浄に保ち抗生剤の細菌への接触を円滑ならしめる。

5. 感受性試験は可能な限り頻回に実施し、適正な抗生剤を選ぶことに努力する。

6. 抗生剤の外用は出来るだけ避ける。

以上の如き原則を症例に応じて適宜変更しつつ、我々は出来るだけ病棟内での抗生剤の使用量を抑制し、可及的速やかに化膿創の治癒を計るよう努力して居る。

## 第 2 章 Phage 型ブ菌の熱抵抗性

病院ブ菌中 Phage 80 型ブ菌は多剤耐性頻度が大であり、昇汞抵抗性も亦大であることを既に第 1 篇、第 2 篇に記述した。しかし、本院中央検査部細菌検査室において(小田氏が)患者膿汁より破傷風菌検出の目的で加温処理を施した材料から多数の Phage 80 型ブ菌の集落が得られ、また著者自身が Phage 80 型ブ菌免疫家兎血清を得る目的で、加熱処理後、水洗して得た菌体を家兎静脈内に注射したところ、数匹の被注射家兎が Phage 80 型ブ菌敗血症を起して死んだ事実から、同型ブ菌に熱抵抗性の存在を想定するに至った。そこで、この想定を立証しようとして、以下の実験を試みた。

### 第 1 節 実験方法及び材料

第 2 篇、第 2 章、第 3 節で用いた 40 mcg/cc 昇汞抵抗性の Phage 80 型ブ菌 10 株、および *Staphylococcus epidermidis* 8 株を使用して実験を行なった。

被験ブ菌株を斜面培地から 1 白金耳とり、4.5 cc のブ

イオン培地で 37°C, 24 時間培養した菌液を 1cc づつ滅菌小試験管にとり, また被験菌液毎に 1 本は対象として何等処置を加えることなくそのまま寒天平板培地上に流下し, 残りの 4 本はそれぞれ 5 分間, 10 分間, 15 分間, 30 分間, 80°C に加温した重湯煎内で充分振盪し, 0.5 cc 宛寒天平板上に塗り広げ, 再び 37°C, 24 時間培養後の集落を検討した。

### 第 2 節 実験成績

成績は表 4 に見られる如く No. 1 から No. 10 までの 40 mcg/cc 昇汞抵抗性の Phage 80 型ブ菌の内 No. 6, No. 7, No. 9 の 3 株は 80°C 15 分間の加熱にも耐えて, 寒天平板上に多数の集落を作った。Staphylococcus epidermidis の 8 株はすべて 10 分間以上の 80°C 加熱に耐えることが出来なかつた。

この実験は小数例であるので明確ではないが, No. 6, No. 7, No. 9 の Phage 80 型ブ菌はいずれも抗生多剤耐性であつた事は本実験において特に注目し値するものと考えられる。

### 第 3 節 小括並びに考按

既に 1941 年 DARANYI<sup>31)</sup> はブ菌株の中に 65°C 30 分間の加温に耐え得る株が存在することを記載しておるが, これらの株を他の生物学的性状, 特に Phage 型との関連において検討した報告は未だ寡聞にして知らない。

この実験で得られた Phage 80 型ブ菌, 殊に多剤耐性 Phage 80 型ブ菌の中に 80°C, 15 分間の加熱に耐え得る株が存在するという成績は次の 2 つの点で臨床的に重要であると考えられる。

第 1 は一般に行なわれている煮沸消毒法に対する警告であつて, これが正確に行なわれておれば問題とはならないが, ブ菌と共に他の挾雑物が存在するときなどには一部に 80°C 以下に保たれる部分を生じ感染の危険があるからである。

第 2 は, 熱による殺菌作用が主として蛋白凝固作用及び栄養型細菌の代謝系を破壊することにあるとすれば<sup>32)</sup>, 熱抵抗株には昇汞抵抗性並びに多剤耐性があるのでその機構を解明する上で手掛りが得られるからである。

さて昇汞, オキシアン等の無機水銀剤の細菌に対する作用は従来その蛋白凝固能力にあるとされていたが, 現在一般には FILDES<sup>33)</sup> 等の唱える如く, 細菌の必須細胞代謝に重要な関係をもつ SH 基をブロックすることであると認められている。

B. MOORE<sup>34)</sup>, 蜂須賀<sup>35)</sup>等は多剤耐性ブ菌株は Hg, ion と特に親和性をもつた外壁 (細胞壁, もしくは原形質膜) をもっているため, 細菌菌体内での Hg 濃度が減少し, よつて昇汞抵抗性となると推論しておるが, 著者の実験成績は少数例のため明確ではないが, 昇汞抵抗性 Phage

80 型ブ菌の中には熱の蛋白凝固作用に抵抗するものが存在することを証明し, 抗蛋白凝固という面で共通の性質を持つ点から, 昇汞のブ菌に及ぼす作用は SH 基をブロックするのみならず, 蛋白凝固能も亦昇汞の殺菌力に重要な作用であることを示唆された。

同時にこれら昇汞抵抗性で, しかも熱抵抗性であつたブ菌種が, 多剤耐性であつた事実は, それ等のブ菌株の細胞壁がその構造上抗生剤多剤耐性と密接な関係をもっているのではないかという疑問を生み, 今後の研究に示針を与えた。

以上の結果から著者は第 1 に述べた煮沸消毒について, 院内ブ菌交叉感染防止の立場から検討し, 消毒前の水洗を徹底させ, chlorhexidine などの消毒剤により清拭した後に沸騰水中で少なくとも 20 分間加熱消毒する様に規正した。

## 第 3 章 病棟における多剤耐性ブ菌排除対策に関する基礎的実験

第 1 篇, 第 2 篇に述べた病院ブ菌叢, 病院内ブ菌交叉感染の実態並びに病院内ブ菌叢成立の因子に関する知見に基づいて, 病院内多剤耐性ブ菌交叉感染防止策をたてると, 表 5 の如く 3 つの項目に大別することが出来る。

表 5 病院内多剤耐性ブ菌交叉感染防止策

A 患者個体に於ける対策……	感染巣の早期治療 (適切な抗生剤投与) 自己感染防止
B 病棟に於ける対策………	多剤耐性ブ菌の排除 交叉感染経路の遮断
C 手術室に於ける対策……	手術野汚染防止 呼吸器系感染防止

A) の患者自体に対するものについては第 3 篇, 第 1 章に記述したが, 自己感染の実態については, 未だ不明の点が多く, 現段階では具体的な対策について触れることができない。

C) の手術室における対策については石井(良)<sup>3)</sup>, 青地<sup>36)</sup>, 島田<sup>37)</sup>, WILLIAMS<sup>3)</sup> などの広汎な研究がある。著者等はその成果を踏襲して, ここではそれらには検討を加えない。従つて本論文では専ら, B) の病棟に於ける対策について述べる。

### 第 1 節 鼻, 口腔内多剤耐性ブ菌の排除

第 1 篇, 第 2 章に述べた如く, 鼻, 口腔内ブ菌は, 自己感染の感染源として創感染とも密接な関係があり, また交叉感染の経路として最も重要なブ菌の溜り場の一つであるので, 同部が多剤耐性ブ菌に汚染された患者および医療担当者は, 交叉感染防止策を構ずるには最も注目すべき対象である。従つてこの様な鼻腔内多剤耐性ブ菌

表 6 Chlorhexidine cream 鼻腔内塗布, Chlorhexidine 溶液含嗽の効果

1. Chlorhexidine cream 鼻腔内塗布  
(1日2回)

患者	1日	2	3	4	5	6	9	10
1	+	+	-	-	+	-	+	+
2	+	+	-	-	-	-	+	+
3	+	+	+	-	+	+	+	+
4	+	-	-	-	-	-	2	+
5	+	+	+	-	+	-	日間	+
6	+	+	+	+	-	+	中	+
7	+	-	+	+	-	-	止	+
8	+	+	-	-	+	+		+
9	+	-	+	-	-	-		-
10	+	-	+	+	-	+		+

+ 鼻腔内 80 型ブ菌 (+)

2. Chlorhexidine cream 鼻腔内塗布  
Chlorhexidine 0.05% 溶液含嗽併  
用 (1日2回)

患者	1日	2	3	4	5	6	9	10
11	+	-	-	-	+	-	+	+
12	+	+	-	-	-	-	-	+
13	+	+	-	-	-	-	-	-
14	+	-	+	-	-	-	2	+
15	+	+	-	-	-	-	日間	-
16	+	+	+	+	-	+	中	+
17	+	+	-	-	-	-	止	+
18	+	-	+	-	-	+		+
19	+	-	-	+	-	-		+
20	+	-	-	+	-	-		+

- 鼻腔内 80 型ブ菌 (-)

保菌者の鼻腔からまず同ブ菌を排除せねばならないので次の様な実験を行なった。

## 第1項 実験方法

第2篇, 第1章に記述した鼻腔内 Phage 80 型ブ菌迅速同定法により, 同型ブ菌陽性の長期入院患者 20 名を選び, 2組に分け, 第1の組には6日間, Chlorhexidine cream の鼻腔内塗布を1日2回行なわせ, 第2の組は Chlorhexidine cream の鼻腔内塗布を1日2回行なうと共に, 0.05% Chlorhexidine 溶液で含嗽を同時に行なわせた。

鼻腔内 Phage 80 型ブ菌の消長は, 滅菌綿棒により材料を採り, 鼻腔内 Phage 80 型ブ菌迅速同定法によつて毎日検査した。

Cream および含嗽による処置は6日継続し, 7日間以后中止し, 9日目, 10日目に検査して, 同処置中止後の鼻腔内ブ菌を検査した。

## 第2項 実験成績

表6に示す如く Chlorhexidine cream 鼻腔内塗布のみを行なった組では, 4日間以上引き続いて陰性となつたものは10例中2例にすぎず, 同処置を中止し, 3日以後も引き続いて陰性であったものは1例のみで, 残りの9例はすべて陽性に復帰した。Chlorhexidine cream の鼻腔内塗布と共に 0.05% Chlorhexidine 溶液による含嗽を併用した組では4例が4日間以上陰性を示し, 中止後も2例が陰性であった。

## 第2節 マスクの材料について

医療担当者には鼻腔内多剤耐性ブ菌保菌者が多く, これが, 同ブ菌院内伝播の大きな要因となることは既に述べた。従つて当然彼等からの多剤耐性ブ菌の伝播を防止すべきであつて, 最も簡単な方法としてマスクの装用が問題になる。そこでこの様な目的で用いるマスクの性能を検定するため, 次の様な実験を行なった。

## 第1項 実験方法及び材料

患者病巣より得られた Phage 80 型ブ菌の1白金耳をプレーン・ハート・インフュージョン 5 cc 中にとり, 3時間振盪培養した菌液 1 cc を密閉した直径 30 cm, 高さ 40 cm の鐘瓶の上方に向けて噴霧した直后, 被験各種材料で覆つた径 10 cm の PP 培地を 3 分間水平に静置した後, 37°C 24 時間培養し, 各材料を通過したブ菌の集落数を対照シャーレのブ菌集落数と比較して効果を判定した。

## 第2項 実験成績

表7に示す様に, 日常用いられているガーゼは 16 枚重ねて漸く落下ブ菌の通過を 0.24% にすることが出来たが, 和紙土佐玉錦の1枚は殆んど完全に落下ブ菌の通過を阻止した。この成績, および消毒に要する手数や通気性のことなどから考えても, 病院勤務者の日常用いるマスクの材料としては, 和紙の方が, ガーゼよりも優れており, 材質も柔らかく, 軽く, 強靱で且つ安価で, 加工も容易で, 滅菌しやすいので, 実用性に適するものと認めた。

## 第3節 病室内空中ブ菌対策

表7 各種マスク材料のブ菌通過阻止効果

	第1回 集落数	第2回 集落数	第3回 集落数	平均	対照に対 する%
ガーゼ 4枚	62	84	72	72.7	2.96
ガーゼ 8枚	25	30	28	27.7	1.12
ガーゼ 16枚	5	7	6	6	0.24
土佐玉錦 No.1	4	2	0	2	0.08
土佐玉錦 No.2	14	5	8	9	0.36
土佐玉錦 No.3	14	16	13	14.3	0.65
ヤピロン #1030	868	720	870	819.3	33.78
ヤピロン #1040	37	40	35	37.3	1.53
ヤピロン #1050	19	22	17	19.3	0.79
テニロン No.1	12	16	11	13	0.53
テニロン No.2	14	19	10	14.3	0.65
対照	2060	2982	2320	2454	

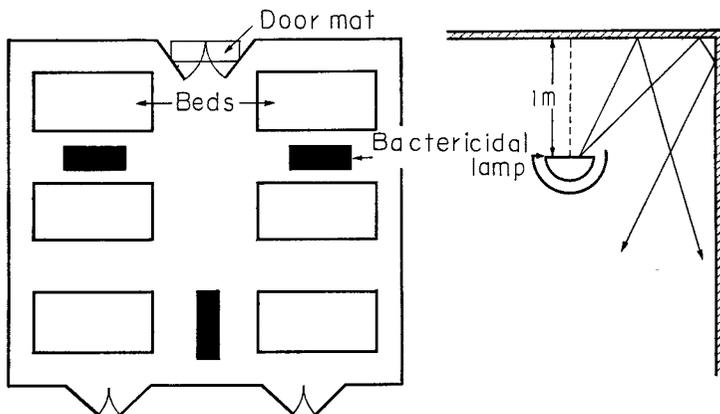
病室内空中ブ菌がブ菌伝播の重要な因子になることは既に度々強調して来たが、これに対しては、殺菌および細菌汚過可能な空気調節装置の取付け、殺菌灯照射、或るいは殺菌剤の噴霧等が行なわれている<sup>38)~40)</sup>。しかし、従来の病室の様に多数の人々が入り出す環境では、これらの方法を試みても、手術室の場合の様な効果は期待できない。

そこで人の出入りによる空中ブ菌の増加の状況を考慮しつつ、殺菌灯と殺菌剤の噴霧とを適当に併用すれば、どの程度空中ブ菌を少なくすることができるかを知るために、次の様な実験を行なった。

第1項 実験方法および材料

著者等の外科病棟の一室(収容患者6名)に図7の如き靴拭いおよび東芝製 15 W (波長 2,537 Å) 殺菌灯3基を備え、後者を使って1日2回(AM 10.00, PM 2.00) 1時間づつ定期的に室内を照射し、また Chlorhexidine

図7 病室内殺菌灯(東芝製15W)設置図



0.05% 溶液を1日2回 (AM 10.00, PM 2.00) 噴霧器により、1病室当り 50 cc づつくまなく噴霧した。

空中ブ菌の採取にはスタヒロコッカス No.110 番培地(径 10 cm シャーレ)を用いた。

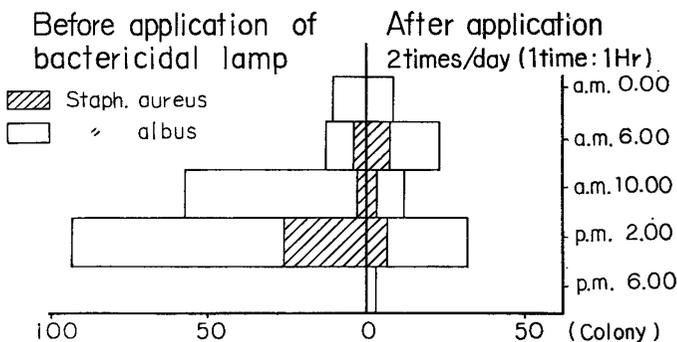
尚、殺菌灯照射中は在室患者全員に紫外線防禦眼鏡を装着させている。

第2項 実験成績

殺菌灯照射および Chlorhexidine 噴霧等の処置を行なった前後の各時間毎の病室内空中落下ブ菌数の平均値は図8の如くなり、特に病室に出入りの激しい午前 10.00 および午後 2.00 にはブ菌の増加が著しいが、処置後はその数が大幅に減少している。しかし、在室患者の鼻腔内保菌率には、全く影響がなかった。

殺菌灯照射の方法には、間接、直接の2つの方法があ

図8 病室内に於ける殺菌灯照射及びChlorhexidine 溶液噴霧の空中落下ブ菌数に及ぼす効果



り、5分間で99%の殺菌効果を得るためには、2,537 Å の波長で 24~30 マイクロワット/cm<sup>2</sup> の線量を必要とする<sup>41)</sup>。著者は間接照射を行なっているため、2時間の照射では或は十分な効果が得られなかったかもしれないが、患者の皮膚炎、眼炎発生を考えると、この時間が限度のように思う。

0.05% Chlorhexidine 噴霧が他の殺菌剤に優る点は、異臭、着色、毒性、刺激性がなく、人体皮膚、粘膜に附着しても全く障害を起さず、また器物、衣服を汚すことがないことであり、更に重要な点は、ブ菌の同剤感受性に差がないこと、即ち、ブ菌選択性がないことである<sup>42)~46)</sup>。

第4節 新に試作した移動式病室内空中細菌殺菌装置の有用性  
前節に記述した様に、病室内に於ける殺菌灯照射および Chlorhexidine 溶液の噴霧は、病室内空中ブ菌を減少さ

せることができる。

しかし、実際にこれらの操作を毎日定期的に病室で実施するためには、多くの労力と設備を要し、実行し難いので、著者等は写真の様な移動可能な装置を試作し、使用している。

此の装置は本体の円筒の部分に、東芝製15W(2537Å)殺菌灯8基を備え、患者収容時には上部の4基を点灯し両翼の遮閉板によつて患者に直接紫外線が及ばぬ様にし、患者を収容していない場合は全部の点灯が可能なので病室内各面を直接照射が出来る様になつている。また本体の下部には空気圧縮器を備え、ノズルに依つて消毒剤を撒布出来る様にしてある(写真1)。

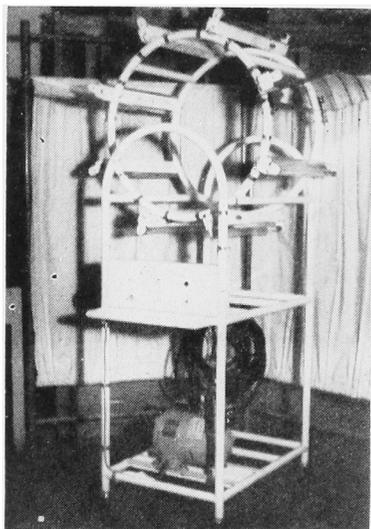


写真1 移動式=病室内空中細菌殺菌装置

本装置の利点としては、1) 殺菌灯を各病室に備える必要がない。2) 重点的に汚染病室を消毒出来る。3) 消灯を忘れることがない、等々が挙げられるが、著者等の経験では非常に少ない労力で、定期的に消毒するのに便利である。

#### 第5節 小括並びに考按

鼻口腔内から多剤耐性ブ菌を排除し、更に進んで殆んど無菌の状態にしようとする試みは、同部が人体におけるブ菌の溜り場として最も重要視すべき所であり、しかも多剤耐性ブ菌の伝播、および自己感染成立の主な源泉となり得るから、多くの研究者達によつてなされているのである。

即ち JOHNSTONE<sup>47)</sup> は化学療法剤の全身投与によつて鼻口腔内ブ菌の絶滅を計ろうとし、DODSON<sup>48)</sup> は Fusilic acid と合成 PC との併用によつてこれを試み、いずれも有効であつたと称しておる。また LEPPER<sup>49)</sup> は異なる

つた角度からこれが排除を試み、即ち病院内に PC 耐性ブ菌が著明に増加した時には PC の使用を全く中止し、EM を使つて PC 耐性ブ菌を病院内から駆逐しようとした。しかしこの方法では PC 耐性ブ菌は減少したけれども、それに代つて EM 耐性ブ菌の急増を見ている。

鼻腔内局所への抗生剤、消毒剤の噴霧、または塗布は、ELECK<sup>38)</sup> が DMP-PC を産院における新生児に適用して、好成績を収めており、ULSTRUP<sup>50)</sup> は MPI-PC を用い、GILLESPIE<sup>51)</sup> は Chlorhexidine cream を鼻腔内に塗布して同様の成績を挙げたと報告しておる。

これ等の方法は、いずれも抗生剤及び消毒剤を用いて積極的に鼻腔内ブ菌を淘汰しようとするものであるが、ここで第2編、第2章に記載した病院ブ菌叢成立に関する因子を考慮して検討してみると、鼻腔内ブ菌排除の目的での抗生剤使用は、むしろ病院ブ菌叢全般から言えば有害のように考えられる。なんとすれば、如何なる抗生剤も、絶対に細菌に対する感受性を失なわないと云う保証は得られないからである。

著者の実験は、現在のところ全くブ菌に対する感受性に差異を認めない Chlorhexidine を使つて行なわれたのであるが、第1節、第2項に述べた如く、処置を続けておる間は良いが、中止すると多くの場合速やかに元の保菌状態に復帰しておる。

この様に人為的に鼻腔内ブ菌叢を変換しようとする試みは、換言すれば複雑にからみ合つて略々平衡状態にある宿主対寄生体の関係を寄生体に対する薬剤の作用を利用して、変換しようとする試みとも云うことができる。

第1節、第2項の実験成績では Phage 80 型ブ菌鼻腔内保菌者の中で Chlorhexidine による処置を中止した後も、引き続き陰性のものが 20 例中 3 例あつた。これらは宿主対寄生体の関係が薬剤の寄生体へ及ぼす影響のみによつて絶たれたものと解され、それらの鼻腔内における Phage 80 型ブ菌は所謂 transient flora を形成していたにすぎなかつたとも考えられる。

しかし、他の 17 例は処置の中止後早急に Phage 80 型ブ菌を主体とした鼻腔内ブ菌叢を再び形成しており、これらの菌は宿主と特に密接な関係にあり、所謂定着した状態 (resident flora) にあつたものと解される。

後者の如き状態の保菌者から多剤耐性ブ菌を排除することは非常に困難であり、その対策は今後の Parasitism (寄生現象) の感染論的解明にまたねばならない。

この様に一旦鼻腔内に定着した多剤耐性ブ菌を、一きよに排除するには、非常な困難が伴うので、特に医療担当者の場合には、前記の排除対策を厳重に行なうと同時に、鼻、口腔から直接飛沫による同菌の交叉感染を阻止するために、マスクの常用が、独り手術室のみだけでは



Phage 80 型ブ菌を病院内に増加させる様な昇承, メルチオレート, マーキュロクロム, アクリノール, 等の使用を禁止または制限する必要がある。

#### D 鼻, 口腔からの多剤耐性ブ菌の排除

- 1) Chlorhexidine cream の鼻腔内塗布
- 2) Chlorhexidine 0.05% 溶液による含嗽の励行

#### E 手指消毒を励行し器物の貸借を禁止する

#### F 殺菌灯照射, Chlorhexidine 0.05% 溶液噴霧の定期的施行

#### G 器具の消毒徹底

医療器具は勿論完全な消毒が必要であるが, 貸与する寝具, 食器, 便器等も完全な消毒が必要であり, 時折りの抜き差し検査等による監督も必要と思う。

#### H 医療担当者の再教育

病院内交叉感染防止, 病院ブ菌対策等と言う問題は, その病院内に居る全ての人々の協力なしでは出来ない。そこで此等の概念, また現状を正しく全員が把握して, 各人がこれに対処出来る様に常に討論出来る場を持つ事が非常に重要である。

### 第2節 対策実施の効果

第1節の如き対策は勿論, 総合的に実施し, しかも長期に亘つて実施されて始めて, 次第にその効果が現われるものであつて, 急速に成績をあげることは困難である。このことは次に著者等が特に対策を重点的に施行した小児外科手術患者の術後感染頻度の年次推移を見ればよく判ると思う。即ち表8の如く, これらの対策を開始する前の昭和36年度には, 28.6%の多きを数えた術後感染率が, 対策の行なわれるに従いがい, 昭和37年度13.3%, 38年度14.3%, 39年度9.0%と次第に低下しており, この成績を, 著者は自分の立案した総合的対策の賜物と考えておる(表8)<sup>(63)(64)(65)(66)(67)(68)(69)</sup>。

表8 広第1外科における小児外科手術術後感染頻度の推移

年度	手術例数	術後死亡 ( )内感染	術後感染	術後感染 頻度 %
36	21	2 (2)	6	28.6%
37	30	3 (2)	4	13.3%
38	35	3 (2)	5	14.3%
39	38	5 (1)	3	9.0%
合計	124	13 (7)	18	平均 11.7%

### 結 論

1) 耐性菌感染症に同感染菌が感受性をもたない抗生剤を投与すると, 増悪的に作用し, 治癒の遷延を来たすが, 十分な薬剤量が与えられると, 局所の膿瘍形成は防止し得ないにしても全身症状の自然改善には役立つよう

である。

2) 感受性抗生剤の投与が行なわれても, 菌交代現象により, 他の耐性菌感染を続発し, 同菌が優勢となり, 症状が増悪することがある。

3) 混合感染時には, ブ菌の或るものは抗生剤により淘汰され耐性菌が優位となる。この淘汰は短時日の間にも起り得る。

4) 生体的に於いて, ブ菌の TC 耐性上昇は比較的徐徐に少範囲内で起るが, SM 耐性上昇は短時日の間に比較的高度に起る。

5) SM, TC 併用には相加作用を認められた。

6) 1)~5) の結論から, 病室内多剤耐性ブ菌交叉感染防止の立場から病棟内に於ける, 抗生剤併用投与法の原則を定めた。

7) Phage 80 型ブ菌のあるものは, 80°C, 15 分間の加熱に抵抗性であることを確認した。

8) 同ブ菌は昇承抵抗性であると同時に多剤耐性であった。

9) 7)~8) から, 日常用いられている煮沸消毒法はより厳重に行なわれなければならないことを教えられた。

10) 鼻腔内多剤耐性ブ菌排除にChlorhexidine cream の鼻腔内塗布と Chlorhexidine 0.05% 溶液の併用が有効である。

11) 病棟勤務者のマスク材料としては, 和紙がガーゼにまさっている。

12) 病室内空中ブ菌対策としては, 病室出入者の制限, 殺菌灯照射, および Chlorhexidine 0.05% 溶液の噴霧が有効である。

13) 著者等の試作した移動式病室内空中細菌殺菌装置は12)を簡便に実施できる。

14) 1962 年以来, 著者の立案した対策を外科病棟において実施して来たが, その結果, 特に重点的に施行した小児外科手術患者の術後感染率を1961年度の28.6%から1964年には9.0%へと低下させることができた。

### 全篇の総括及び結論

第1編に広島大学医学部附属病院内で分離された病巣ブ菌の各種抗生剤耐性頻度は1956年頃から概ね漸増する傾向を示し, 抗生剤の種類によつては, 急増し, あるいは横這いの状態にあることを記載し, この成績は吾が国における他の地方での諸家の成績と略々一致する事を述べた。

この様な抗生剤耐性ブ菌の主な溜り場である病院内の患者, 医療担当者の体表及び化膿巣ブ菌検索の結果, 鼻口腔ブ菌と化膿巣内ブ菌の間には密接な関係があり, しかも抗生剤の投与によつて容易に他のブ菌と交代し得

ることを明らかにし、この様な現象が病院ブ菌叢形成に大いに影響すると思われるので鼻口腔ブ菌保菌状態の検討は病院内ブ菌交叉感染防止策を構ずるに当つて非常に重要な事であると強調した。

しかもこの研究の行なわれた期間中の病院内ブ菌叢を形成する主なブ菌株は Phage 80 に溶菌域をもつ多剤耐性ブ菌であつて、術後患者、慢性消耗性疾患患者、老人、新生児、乳児など菌感染に抵抗力の弱い患者を多数擁している外科病棟において、早急にこれらのブ菌による交叉感染防止策が実施せられねばならないことを示唆された。

第2編では病院内多剤耐性ブ菌交叉感染防止策を構ずるためには、当該病院のブ菌叢の実態を頻回の細菌学的検索により正確に把握することが重要であることを述べ、この目的のためには、10 mcg/cc 昇汞加寒天平板培地による病院内空中落下ブ菌の採取、並びに著者の改良した鼻腔内 Phage 80 型ブ菌迅速同定法が有用であることを提唱した。

同時にこれ等の方法を用いて新築病棟における病院ブ菌叢の検索の結果、患者収容後、3週間前後で略々新しいブ菌叢が成立することを知つたが、同様の疫学的検索の途上において手術室勤務の看護婦と、外科病棟、内科病棟の看護婦の間に鼻腔内 Phage 80 型ブ菌保菌率の上で大差があることから、病院ブ菌叢の構成に与る因子を特に使用されている消毒剤の面から追求し、環境内に撒布された微量の水銀系消毒剤が、病院内における Phage 80, 52 A/52/80 型ブ菌の増加を促がす因子の1つとして重要であると結論した。

此の結論から、Phage 80, 52 A/52/80 型ブ菌の鼻口腔内保菌率を高める様な消毒剤(昇汞, オキシアン)等を病院内で使用しないこと、並びに抗生物質の濫用をつつし、院内空中への撒布を出来るだけ避けねばならないことを提唱した。

第3編においては病院ブ菌対策を構ずる立場から耐性ブ菌感染時、および耐性ブ菌混合感染時における有効な抗生剤併用投与方法を、マウスを用いて実験的に究明し、その結果に基づいて、病棟内に於ける抗生剤投与の原則を定め、次いで Phage 80 型ブ菌の中には熱抵抗性をもつものがあり、この株は、多剤耐性でしかも昇汞抵抗性であることを知り、煮沸消毒法について反省せねばならぬことを強調した。

次に病棟内における多剤耐性ブ菌の交叉感染経路の主なものは、病室内空中ブ菌、および鼻口腔ブ菌であるとの見地から、此れ等の対策に関して各種の基礎実験を行ない、その成績、および第1篇、第2篇を通じて得られた知見を基として、総合的病院内多剤耐性ブ菌交叉感染

防止策を立案し、実施した結果、特に同法を厳重に施行した小児外科手術後感染頻度を、昭和36年度の28.6%から昭和39年度には9.0%へと低下させることが出来た。

## 結 語

以上、外科領域に於ける病院内薬剤耐性ブドウ球菌交叉感染対策樹立の目的で行なつた研究の知見を記述し、それに基づいて立案実施した対策の成果を述べ、一応の好結果が得られた事を報告したが、未だ決定的な効果を期待し得るものではなく、このことは著者自身も充分承知しており、今後も更に種々の角度から検討し、その理想的な対策を具現したいと考えておる。

稿を終えるに当たり、終始御懇篤な御指導と、御校閲を賜つた恩師 上村良一教授に深甚なる感謝の意を捧げます。尚種々御助言を戴いた現原研 岩森助教授、並びにフージ液を分与下さつた国立予研 福見部長、羽深先生並びに御協力下さつた教室員各位に感謝します。

本研究の一部は昭和38年度文部省科学研究費(各個研究)によつたことを附記する。

## 文 献

- 1) ROBERTSON, H. R. and SUTHERLAND, W. H. : Some aspects of hospital infection. *Am. J. Surg.*, 92, 233~239, 1956.
- 2) WILLIAMS, R. E. O., BLOWERS, R., GARROD, L. P., SHOOTER, R. A. : Hospital infection, causes and prevention. Lloyd-lucke (Medical books) Ltd., London, 1960.
- 3) 土屋俊夫 : Cross-infection. 臨床検査の集歩, 第1集(上), 45, 1963.
- 4) 藤野恒三郎 : 病院内感染の問題点. 日本医事新報, 1990, 23~30, 1962.
- 5) 石井良治, 前田大喜男, 半谷真, 田中健彦 : 外科手術創の感染防止. 最新医学, 15, 6, 73~79, 1960.
- 6) 小酒井望 : 院内感染. 総合臨床, 12, 6, 1165~1171, 1963.
- 7) JAWETZ, E., GUNNISON, J. B., COLEMAN, V. R. and KEMPE, H. C. : A laboratory test for bacterial sensitivity to combinations of antibiotics. *Am. J. Clin. Path.*, 25, 1016~1031, 1955.
- 8) 石山俊次 : 抗生物質併用効果について. 日本臨床, 10, 637~643, 1952.
- 9) 石山俊次 : 抗生物質併用療法における協力作用と拮抗作用. 日本臨床, 10, 637~643, 1952.
- 10) WOLINSKY, E., STEENKEN, W. : Streptomycin and penicillin resistant staphylococci; influence of pH, body fluids on streptomycin action. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)*, 62, 162~165, 1946.
- 11) GRAESSLE, O. E., FROST, B. M. : Induced in-

- in vitro* resistance of staphylococci to streptomycin and penicillin. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 63, 171~175, 1946.
- 12) KLEIN, M. : A mechanism for the development of resistance to streptomycin and penicillin. J. Bact. 53, 463~467, 1947.
  - 13) CHANDLER, C. A., SCHOENBACH, E. B., : Studies on bacterial resistance to streptomycin. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 64, 208~213, 1947.
  - 14) LINKOVICS, G., URI, T., KÖRÖSSY, S. & KELETY, B., Streptomycin experiments *in vitro*. Acta Urol., 1, 124~131, 1947.
  - 15) SELINGMANN, E., WASSERMANN, M.: Induced resistance to streptomycin. J. Immunol. 57, 351~360, 1947.
  - 16) BUGGS, C. W., BRONSTEIN, B., HIRSHFELD, J. W., PILLING, M. A.: The *in vitro* action of streptomycin on bacteria. J. Amer. med. Ass. 130, 64~67, 1946.
  - 17) BLISS, E. A., : Changes in resistance of staphylococci to streptomycin. Bact. Proc. 55, 54, 1955.
  - 18) DEMEREC, M., Origin of bacterial resistance to antibiotics. J. Bact. 56, 63~74, 1948.
  - 19) 小酒井望 : 細菌の薬剤耐性, 医学書院. 1955.
  - 20) 中塚正行, 荒谷春恵, 山本拓 : PC とその他 2, 3 抗生物質の併用作用について. 日本薬理学会雑誌, (会) 46, 204~206, 1951.
  - 21) 河盛勇造, 高橋久雄, 堀本清次郎, 螺良英郎, 奥村寛三 : 化学物質併用による抗生物質耐性防止の研究. J. Antibiotics, Ser. B, 6, 121~124, 1954.
  - 22) 宮原忠義 : 化学療法剤乃至抗生物質の相互作用に関する研究, (2) 黄色ブドウ球菌感染マウス体における PC の抗菌作用に対する CP の拮抗について. 日本細菌学雑誌, 8, 413~417, 1953.
  - 23) 戸川悟 : ブドウ球菌に対する抗生物質の併用効果について. J. Antibiotics, Ser. B, 4, 516~517, 1951.
  - 24) 高橋久雄, 堀本清次郎, 螺良英郎 ; 細菌の抗生物質耐性獲得に及ぼす化学療法剤の併用の影響. J. Antibiotics, Ser. B, 3, 374~378, 1951.
  - 25) 草間悟 . ブドウ球菌感染症の抗生物質療法に関する基礎的研究, ブドウ球菌に対するペニシリン, ストレプトマイシン, オレオマイシン, クロラムフェニコールおよびテラマイシンの抗菌効果の比較ならびに併用効果について. J. Antibiotics, Ser. B, 5, 643~651, 1952.
  - 26) 森邦義 . ブドウ球菌に対する抗生物質併用に関する基礎実験, 第1編, ブドウ球菌に対する各種抗生物質の併用効果. 順天堂医学雑誌, 7, 195~199, 1961.
  - 27) 真下啓明 : 化学療法相互の併用, とくにブドウ球菌感染症に対する抗生物質併用療法. 外科治療, 5, 444~451, 1961.
  - 28) BARR, F. S., CARMAN, P. E., and HARRIS, J. R., Synergism and antagonism in antibiotics combinations. Antibiotics & Chemotherapy, 4, 818~821, 1954.
  - 29) MOLOMUT, N., PRIGAL, S. J., HABER, A.. Action of combinations of sub-effective doses of antibiotics on bacteria isolated from patients. Antibiotics & Chemotherapy, 3, 249~264, 1953.
  - 30) 花房淳 . Streptomycin, Terramycin の協力作用について. J. Antibiotics, Ser. B, 5, 664~669, 1952.
  - 31) DARANYI, J. VON . The heat sensitivity of bacteria isolated from cold- and warm-blooded organisms. Zbl. Bakt. I. Abt. Orig. 148, 155~159, 1941.
  - 32) 東 昇 : 病原微生物学. 医学書院. 東京, 1960.
  - 33) FILDERS, P.: The mechanism of the anti-bacterial action of mercury. Brit. J. exp. Path., 21, 67~73, 1940.
  - 34) MOORE, B.. A new screen test and selective medium for the rapid detection of epidemic strains of staph. aureus. Lancet, 2, 453~458, 1960.
  - 35) 蜂須賀養悦, 栃久保邦夫, 志水哲也 : 多剤耐性黄色ブドウ球菌の各種消毒剤, 色素剤及び水銀製剤に対する感受性の研究. 名市大医誌, 13, 152~158, 1962.
  - 36) 青地 修 : 手術時の消毒について. 外科治療, 10, (6) 675~682, 1964.
  - 37) 島田信勝, 石井良治, 石引久弥, 大井博之, 恒川陽, 中村泰夫 : 最近の外科的感染症, 特に手術創の感染防止について. 外科治療, 10, (6), 683~696, 1964.
  - 38) 高木忠信 : 手術室内空気汚染について. 外科治療, 10, (6), 669~674, 1964.
  - 39) ELECK, S. D., FLEMING, P. C. : A 'new technique for control of hospital cross-infection. Experience with BRL, 1241 in a maternity unit. Lancet, 2, 7150, 569~572, 1960.
  - 40) 甲田一馬 ; 院内感染の管理について, 第1編 手術室における院内感染の研究. 医療, 17, (3), 164~175, 1963.
  - 41) ELECK, S. D. : *Staphylococcus pyogenes* and its relation to disease. E. & S. Livingstone Ltd. London., 1959.
  - 42) LOWBURY, E. J. L. : Chlorhexidine. The Practitioner 179, 489~493, 1957.
  - 43) GOULD, J. C. and CRUIKSHANK, J. D. : Staphylococcal infection in general practice. Lancet, ii, 1159~1161, 1957.
  - 44) 角田栄一, 田丸卓郎, 児玉利武, 浦門 忍, 安藤正史 : 手術野ならびに術者手指の消毒 (特に Chlorhexidine について). 臨床と研究, 37, (5), 1960.
  - 45) 神谷喜作, 加藤壬千 : Hibitane の使用試験. 新薬と臨床, 11, (8), 1962.

- 46) 小国親久, 吉本 了; 新生児における細菌の検出と感染予防について, (特に Chlorhexidine 剤“ヒビテン”使用について). 臨床小児科学, 9, (5), 302~313, 1961.
- 47) JOHNSTONE, F. R. C.: An assessment of prophylactic antibiotics in general surgery. S. G. O., 116, 1~10, 1963.
- 48) DODSON, B.: Fusidic acid in the management of phage-type 80 staphylococcal infection. The Lancet, i, 659~669, 1963.
- 49) LEPPER, M. H., DOWLING, H. F., JACKSON, G. G., MOULTON, B., SPIES, H. W.: Effect of antibiotic usage in the hospital on the incidence of antibiotic-resistant strains among personnel carrying staphylococci. J. Lab. & Clin. Med., 42, 832, 1953.
- 50) ULSTRUP, J. C.: Effect of methicillin spray on staphylococcal colonisation and lesions in a nursery. The Lancet ii, 1227~1229, 1961.
- 51) GILLESPIE, W. A.: Staphylococcal infection in a maternity hospital epidemiology and control. The Lancet, ii, 1075~1080, 1958.
- 52) WAISBREN, B. A., STRELZER, C. L.: A five year study of antibiotic sensitivities and cross resistance of staphylococci in a general hospital. Antibiotics Annual, 1957~1958. 350~363, 1958.
- 53) SHOOTER, R. A., SMITH, M. A., HUNTER, C. J. W.: A study of surgical masks. Brit. J. Surg., 47, 246~251, 1959.
- 54) SHARP, A. G.: The lethal action of short ultraviolet rays on several common pathogenic bacteria. J. Bact., 37, 447~460, 1939.
- 55) LOOFBOUROW, J. R., & MORGAN, M. N.: Investigation of the production of growth-promoting and growth-inhibiting factors by ultraviolet irradiated microorganisms. J. Bact., 39, 437~453, 1940.
- 56) ARTZ, C. P., GROGAM, J. B.: Staphylococcal infections; Incidence, environmental and laboratory studies. Ann. Surg., 154, 573~584, 1961.
- 57) ROBERTSON, H. R., SUTHERLAND, W. H.: Some aspects of hospital infection. Amer. J. Surg., 92, 233~239, 1956.
- 58) 石井良治, 前田外喜男, 半谷 真, 田中健彦: 外科手術創の感染防止. 最新医学, 15, (6), 73~79, 1960.
- 59) 児島秀行: 外科的感染症における *Micrococcus* の動態に関する研究. 日外誌, 60, 993~1008, 1959.
- 60) American Hospital Association: Staphylococcus infection in hospital. J. A. M. A., 167, 2237~2239, 1958.
- 61) ROBERT, I. W.: Principles of management of staphylococcal infections. J. A. M. A., 166, (10), 1178~1182, 1958.
- 62) STUART, M.: Staphylococcal infections in the hospital and community. J. A. M. A., 166, (10), 1177~1178, 1958.
- 63) 上村良一: 化学療法の耐性問題に就いて. 原著広島医学, 9, (3.4), 1~7, 1961.
- 64) 上村良一, 石井哲也. 化膿疾患に対する化学療法の実際. 外科治療, 8, (3), 1~9, 1963.
- 65) 上村良一, 石井哲也, 島本 学: 新生児, 乳児外科における術後ブドウ球菌感染防止について. 治療, 46, 1442~1450, 1964.
- 66) 上村良一: 感染と消毒. 広島医学, 15, 1053~1055, 1962.
- 67) 石井哲也: 教室に於けるブドウ球菌 Phage typing に就いて. 原著広島医学, 9, 1233~1235, 1961.
- 68) 石井哲也: 我々の試みている病院細菌対策. 災害医学, 5, 723~731, 1962.
- 69) 石井哲也, 横山吉宏, 岸 明宏: 空気清浄機の病室内中細菌減少効果. 広島医学, 17, (6), 528~531, 1964.
- 70) 三橋 進: 耐性ブドウ球菌に関する最近の知見と対策. 日本臨床, 22, 1723~1728, 1964.