

# 細菌の薬剤耐性に関する研究

## 第 19 報

### 大腸菌の抗生物質耐性化に関する研究

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任：柿下正道教授）

横井 健 ・ 柳 碩也

金沢市立病院（院長：由利健三）

由利健三 ・ 紺田 康 ・ 大溝和夫

（受付：昭和38年3月1日）

抗生物質の投与によって大腸菌が耐性化することはすでに1950年 Dearing<sup>1)</sup>, Hamburger<sup>2)</sup>, Henneberg<sup>45)</sup> によって報告され、わが国においても、中野<sup>3)</sup>, 仲原<sup>4)</sup>, 星崎<sup>5)</sup>, 日浦<sup>6)</sup>, 桑原<sup>7)</sup>, 小酒井<sup>8)</sup>, 木村, 他<sup>9)</sup>, 三橋<sup>10)</sup>, 篠田<sup>11)</sup>, 宮村, 他<sup>12)</sup>らによっても認められているところで、佐々木<sup>13)</sup>, 中西<sup>14)</sup>, Hamburger<sup>15)</sup>らは結核の治療にあたりその病型によって大腸菌の耐性獲得に差のあることを述べている。また渡辺<sup>16)</sup>は肺結核患者の方が一般健康者より

も抗生物質耐性大腸菌を高率に分離すると報告している。私達は昭和35年4月 SM, PAS 併用治療中の肺結核患者が腎盂炎を併発し、その尿より分離した大腸菌がサルファ剤, SM, CM および TC に強い耐性を示した1例を経験した。当時秋葉<sup>32)</sup>, 落合<sup>31)</sup>らによって赤痢菌と大腸菌の相互間における耐性伝達の可能性が報告せられ、薬物使用による生体内常在菌の耐性化は重要な課題の一つとなったので、2, 3の実験を行った成績の概要を報告する。

## 実験方法

研究の対象はすべて金沢市立病院に入院治療中の患者で、薬剤は SM, CM, TC および KM を使用した。

腸内細菌叢のうち普通大腸菌について観察したが、その確認は遠藤氏培地より鉤菌してクリグラー培地に

転培し更に IMVIC System によって決定した。

耐性値の測定は腸内細菌研究班の報告<sup>17)</sup>に準じて行い基礎培地として液体培養の場合はペプトン水、固形培養の場合は遠藤氏培地を使用した。

## 実験成績

(1) SM 未使用者から分離した大腸菌の SM 感受性について

SM その他の抗生物質を一度も使用したことがない患者並びに健康者10人の糞便を型のごとく遠藤氏培地に塗抹し、1人より10株の大腸菌

を拾い、その抗生物質に対する感受性を検するに SM に対しては 5r/ml, CM に対しては 10r/ml, TC に対しては 0.5r/ml, KM に対しては 5r/ml で、各被検者から得た菌株はすべて同一の感受性であった。

先に中野<sup>9)</sup>は SM の大腸菌に対する発育阻止能は1r/ml また上林<sup>18)</sup>は2r/ml と報告しているがその後の研究者の報告を総合すると SM 1~5r/ml, CM1~10r/ml, TC0.5~2r/ml, KM1~10r/ml のようで、われわれの成績もまたその範囲に入るものである。しかし近年にいたり福島<sup>19)</sup>, 善養寺<sup>20)</sup>, 三橋<sup>21)</sup>, 小西井<sup>8)</sup>, 木村<sup>9)</sup>らが多数の材料について調査したところによると単剤あるいは多剤耐性大腸菌の分離が年々高率になると報告している。

## (2) SM 治療中の肺結核患者から分離した大腸菌の SM 感受性について

肺結核患者について SM 使用量とその患者から分離した大腸菌の SM 耐性度について観察した。SM の投与方法は1例を除きいずれも週2回1gm 宛注射し、すべて PAS との併用加療中の者である。表によって明らかなごとく、SM 注射量の多い者から耐性大腸菌の分離が多い傾向ではあるがすべて一様に耐性化するもので無く、また使用量とも平行関係は認められなかった。次いで結核菌の SM 耐性化と大腸菌の耐性化との関係を見るに、先に中西<sup>14)</sup>は結核の治療に際しその病型によって大腸菌の耐性獲得に差のあることを指摘し、Hamburger<sup>15)</sup>もまた同じ意見を述べているが、われわれは治療中の10名の混合型重症肺結核患者糞便より大腸菌を分離して SM 感受性を検するに(2表参照)病型にもまた結核菌の SM 耐性度とも特に関係を認めることは出来なかった。

SM 治療中の肺結核患者7名の糞便から一人につき5株宛の大腸菌を分離し3剤に対する感受性を検するに SM に対してはすべて1,000r/ml 以上の耐性を示したので、CM と TC に対する感受性をみるに CM に対しては1人1,000r/ml, 5人は200r/ml, 1人だけは100r/ml の耐性を示し、同一人から分離した5株はいづれも同程度の耐性を示した。TC に対しては2人10株中、4株は100r/ml 以上の耐性を2株は50r/ml, 1株は20r/ml, 2株は10r/ml の耐性で、また1人5株は20r/ml で、残り3人15株は2r/ml であった。

CM に対し1,000r/ml の耐性を示した1人5株は TC に2r/ml で、CM に対し200r/ml の耐性を示した。10株中4株は TC に100r/ml の耐性を示し、多数菌株について検すれば必ずしも3者の間に平行した耐性関係は認められなかった。(3表参照)

## (3) 薬剤耐性大腸菌の他の抗生物質との交差関係について

SM 治療中の患者ならびに実験的に CM または TC をおのおの1gm 宛毎日内服せしめた患者から分離した高度耐性大腸菌について SM, CM, TC および KM に対する交差耐性関係を検するに KM に対してはすべて感性で、その他の抗生物質には耐性であった。

すなわち SM, CM, TC の間では交差耐性関係を示すが KM とはいずれも交差関係を示さないことを明らかにした。(4表参照)

次いでわれわれは SM 治療前に分離した2株の感性大腸菌を管内で耐性化実験を行ったところ、いずれも14~15代で高度に耐性化し、菌株による相違はなかった。(5表参照)

これら耐性株の他の抗生物質に対する感受性をみるに、CM に対しては多少感受性の低下を認めたが TC には全然交差耐性を示さない。CM 管内耐性株においては SM, TC に対し交差耐性は認められなかった。(6表参照)

ここで注目すべきことは生体内で耐性化した菌株と管内で耐性化した菌株とでは他の抗生物質に対する感受性が相違することで、その機序については今日なお明らかにされていないが、生体内においては単に薬剤の作用のみならず、更に複雑な要因に影響されて菌は耐性化するものと思われるが今後の研究に待たねばならない。

## (4) 赤痢患者から分離した大腸菌の薬剤感受性について

赤痢菌も年々に(群馬大<sup>21)</sup>厚生省等)薬剤耐性株が増加していることは一般に認められているところであるが、耐性菌赤痢患者から分離した大腸菌を8種の薬剤についてその感受性をみるに赤痢菌の耐性度と全く同様の関係にあっ

た。(7表参照)

戸谷<sup>23)</sup>、福島<sup>19)</sup>、三橋<sup>25)</sup>、鎌和田<sup>24)</sup>らも耐性菌赤痢患者からは感性菌赤痢患者あるいは健康者よりも高率に耐性大腸菌が検出されると報告している。このことは耐性伝達の問題と関連して重要であるが、落合<sup>22)</sup>らは赤痢患者の薬剤耐性大腸菌を追及し、これと赤痢菌との関係を長期にわたって多数の患者について観察し、この研究だけでは赤痢菌と大腸菌の薬剤耐性が、人体腸管内でいずれか一方から他に伝達されるかどうかを判定することは出来ないと結論している。いずれにしても両者間に何等かの因果関係のあることは否めない事実であろう。

#### (5) 抗生物質投与による大腸菌の耐性化について

抗生物質を全然使用したことの無い患者に抗生物質を投与し1人から10株の大腸菌を拾い、その感受性を日を追うて観察した。

SM投与による大腸菌の耐性化については、脳軟化症と重症脚気症の2例を選び、SMを1日1gm宛10日間注射し、大腸菌の薬剤感受性を追及した。その結果注射前には全株とも5r/mlに感性であったが5gm注射後すでに1例は1mg/mlとその感受性は大きく低下し、1例は5株だけ100r/ml耐性で、10gm注射後でも重症脚気症ではなお3株は感性であった。

注射中止後4日目には両者の分離株は同様の耐性を示したが以後漸次感性に復帰し、注射中止後35日でおおむね注射前の状態に復した。

(8表参照)

動脈硬化症の3例にCM1日1gmを4回に分けて7日間服用せしめて追及した実験ではCMに対しては3例とも6日目より全株1,000r/ml以上の耐性を示したが、2例はCM投与中止後3日目で各10株とも感性となったが1例は2日目では10株中2株、20日目ではなお3株の高度耐性菌を認め、22日目にいたって、全株感性に復した。SM、TCに対する関係もおおむね同様であった。(9表参照)

更にその関係を詳細に知る目的で、CM投与5日目の糞便から分離した各10株について検す

るに、羽田から分離した10株中2株、河上から分離した10株中1株はきわめて低い耐性を示し、それらはSM、TCに対しても同様の関係であった。

なおCMに対し高度耐性を示した17株中SMに対し2株、TCに対しては1株が低い耐性を示した。この関係はSM投与患者におけると同様であった。

すなわち私達はこの実験によって抗生物質の投与によって糞便中の大腸菌全部が同時に耐性化するものでなく、また交差耐性関係も全株が同様でないことが明らかとなった。(10表参照)ここでCM投与前の患者から分離した株の管内実験による耐性化の難易を1人から2株を選んで実験したところ、生体内での耐性上昇の困難であった境株も羽田、河上の両株とほとんど同様に6~9代で高度の耐性を示すにいたった。(11表参照)

この実験によっても、CM内服による大腸菌の耐性化の難易は株によるよりも生体のCM代謝機構に関するところの大きいことが推定された。

次いでTCまたはKM投与による大腸菌の耐性化について実験した。

1薬剤につき3名の患者を選び、薬剤投与前の大腸菌はすべて感性であることを確認した後各1gmを1日4回に分けて5日間服用せしめ、3日目、投与中止後1日、3日、7日、10日、13日の6回検便して腸内菌叢の変動、特に大腸菌の薬剤耐性化について観察した。

両薬剤とも服用3日目の便では耐性菌を認めなかったが、服薬中止第1日目にはTC服用者では1例からは大腸菌は証明されず、2例からは20株中17株にまた3日目には3例30株とも耐性化を認め、7日目には第1日目に陰性であった患者の便から分離した10株中4株耐性菌を認めた。他の2例から分離した20株はすべて感性に復帰していた。しこうして以後の分離株はすべて感性であった。このようにTCでは早期に耐性化したまた早く復帰することはすでに桑原<sup>6)</sup>の指摘しているところである。

KM では服薬中止後7日目まで大腸菌は証明出来なかったが10日目に1例, 13日目からは3例ともに大腸菌の再出現を認めたが耐性菌は1

## 総

1944年 Waksman によって SM が発見せられその後本剤は結核菌のみならずグラム陽性並びに陰性の菌に対してもきわめて広い抗菌スペクトルを有することが立証された。(Schetz<sup>27</sup>), Wacksmann<sup>28</sup>), Buggs<sup>29</sup>), Adcock et al.<sup>30</sup>)

しかしその後間もなく結核菌を始め他の病原性細菌も容易に SM に対し耐性化することが認められ, その成立の機序について内外多数の研究者によって各方面からその解明について研究されたが (Paul Bordet<sup>46</sup>) いまだ定説を見ない, 従来の研究を一括すると (佐々木, 横田) Demerec による変異説, Hinschelwood の適応説の他

- (1) 薬剤分解酵素, または結合物質の産生
- (2) 菌の薬剤耐性化に伴う代謝系の変化
- (3) 薬剤に対する透過性の低下等について論じられている。

さらに1959年以来, 落合<sup>31</sup>), 秋葉<sup>32</sup>), 三橋<sup>33</sup>), 山中<sup>34</sup>), 木村<sup>35</sup>), 内藤<sup>36</sup>), 渡辺<sup>37</sup>), 中谷<sup>38</sup>), 鈴木<sup>39</sup>), 原田<sup>40</sup>)らによって腸内細菌の間における耐性伝達の可能性が管内実験のみならず生体においても実証するに至り (戸谷<sup>23</sup>), 山中<sup>41</sup>), 秋葉<sup>42</sup>), 鍵和田<sup>43</sup>), 岩田<sup>44</sup>)ら) 細菌の薬剤耐性化の一面が開拓されたといえよう。そのため薬剤ことに抗生物質投与と腸内菌叢の変化, およびその耐性化に関する研究は単に研究面のみならず臨床の面においても重要な関心事となって来た。

このことに関しては Hamburger<sup>15</sup>), 日浦<sup>6</sup>), Dearing<sup>1</sup>), Smith, 中野<sup>3</sup>)らには SM 投

## 結

われわれは人体実験において大腸菌の抗生物質耐性化の問題を研究し次の結論を得た,

- (1) SM, CM あるいは TC を別々に患者に

株も証明出来なかった。この成績は北本<sup>26</sup>)の報告に一致している。(12表参照)

## 括

与により, 仲原<sup>4</sup>), 桑原<sup>7</sup>)は TC 投与により, また星崎<sup>5</sup>), 篠田<sup>11</sup>), 中西<sup>14</sup>)らは各種の抗生物質を単独または併用投与により研究を進めて報告している。

他方この問題に関連して渡辺<sup>16</sup>)は肺結核患者と一般健康者について, また善養寺<sup>20</sup>), 三橋<sup>21</sup>)らは東京都, および群馬県居住者について, 福島<sup>19</sup>)は一般住民, 保健所外来者ならびに福祉施設の収容者について薬剤耐性大腸菌の分布を調査し, 抗生物質使用に関係ある集団からの耐性菌検出の多いことを述べている。

以上の文献に基いてわれわれの成績を考察するに大腸菌の抗生物質に対する耐性化はその使用と深い関連性のあることは肯定出来るが, 個人差があるのみならず全菌株が一様に耐性化するもので無く, また必ずしも使用量と平行関係は認められない。SM, CM, TC の相互の間ではいずれを投与しても3者に対して交差耐性を示した。一方管内における耐性化実験では数代あるいは10数代抗生物質含有培地に継代することにより高度に耐性化し, しかもほとんど交差耐性を示さない点からみて, 生体内では菌に対して作用するのみならず, 代謝機構が管内におけると相違するものと推定される。この事は研究上にもまた临床上にも重要な知見で今後の研究に待たなければならない。しかし KM の内服によっては腸内菌叢は著しく攪乱されるが大腸菌の耐性化はきわめて困難であった。

なお KM は他の抗生物質耐性菌との間に交差関係を認めないことも重要な知見といえよう。

## 論

投与し大腸菌のそれら抗生物質に対する耐性化の状態を検したところいずれも容易に耐性化することを認めたが使用量とは平行関係なくまた

個体差があるばかりでなく、全菌株が一様に耐性化しない。

(2) 3者いずれの抗生物質を使用しても3剤に耐性化し、それらの間に交差関係を認めた。

しかしそれらは KM には感性であった。

(3) KM を内服せしめた患者では薬剤を中止しても1週間以上糞便中に大腸菌を認めないのみならず再出現した菌も感性であった。

## 文

- 1) Dearing : Gastroenter., 16 (1), 12, 1950.
- 2) Hamburger : J. Lab. & Clin. Med., 39 (1), 64, 1951.
- 3) 中野鵬堂 : 日本小児科学会誌, 59, 518 ; 759 ; 769, 1955.
- 4) 仲原 寛 : 日本細菌学雑誌, 11, 973, 1956.
- 5) 星崎東明 : Chemotherapy, 4 (6), 323, 1956.
- 6) 日浦 勇 : 医学研究, 27 (12), 91, 1957.
- 7) 桑原章吾 : 日本医事新報, 1751, 43, 1957.
- 8) 小酒井 望 : 日本伝染病学会誌, 32 (5), 298, 1958.
- 9) 木村三生夫, 他 : 日本伝染病学会誌, 33 (7), 726, 1959.
- 10) 三橋 進 : 医学と生物学, 55 (2), 49, 1960.
- 11) 篠田増雄 : 日本細菌学雑誌, 16(2), 128, 1961.
- 12) 宮村定男, 他 : 日本細菌学雑誌, 17 (4), 294, 1962.
- 13) 佐々木正吾 : 最新医学, 9 (3), 15, 1954.
- 14) 中西 良 : 日本伝染病学会誌, 27(11/12), 418, 1954.
- 15) Hamburger : J. Lab. & Clin. Med., 37(1), 64, 1961.
- 16) 渡辺岐平 : 日本伝染病学会誌, 35(1), 9, 1961.
- 17) 福見秀雄, 他 : 日本医事新報, 1513, 14, 1953.
- 18) 上林久雄, 他 : 日本細菌学雑誌, 11 (6), 527, 1956.
- 19) 福島敏雄 : 日本伝染病学会誌, 34 (9), 955, 1962.
- 20) 善養寺浩, 他 : 日本細菌学雑誌, 16(12), 1015, 1961.
- 21) 三橋 進, 他 : 日本細菌学雑誌, 17 (1), 91, 1962.
- 22) 落合国太郎, 他 : 日本医事新報, 1987, 29, 1962.
- 23) 戸谷徹造 : 日本伝染病学会誌, 34 (4), 409, 1960.
- 24) 鍵和田滋 : 日本細菌学雑誌, 15(8), 819, 1960.
- 25) 三橋 進, 他 : 医学と生物学, 55 (3), 87; 157,

## 献

- 1960 ; 日本細菌学雑誌, 15 (11), 87, 1960.
- 26) 北本 治 : Chemotherapy, 8 (6), 549, 1960.
- 27) Schetz : Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 55, 66, 1944.
- 28) Wacksmann : J. Am. Pharm., 24, 273, 1945.
- 29) Buggs : J. Clin. Invest., 25, 94, 1946.
- 30) Adcock : Arch. Int. Med., 77, 179, 1946.
- 31) 落合国太郎, 他 : 日本医事新報, 1861, 34, 1959.
- 32) 秋葉朝一郎, 他 : 日本医事新報, 1866, 46, 1960 ; 日本細菌学雑誌, 15 (8), 817, 1960 ; Jap. J. Mikrobiol., 4 (2), 219, 1960.
- 33) 三橋 進 : 医学と生物学, 55 (2), 49, 1960 ; J. Exp. Med., 30 (3), 9, 1960 ; ibid, 30 (4), 289, 1960.
- 34) 山中敏樹 : 日本内科学会雑誌, 49 (1), 65, 1960 ; 日本伝染病学会誌, 34, 410; 872; 1034; 1026, 1960.
- 35) 木村勝直 : 名市大医会誌, 10 (4), 864, 1960.
- 36) 内藤晶之助 : 名市大医会誌, 11(4), 987, 1961.
- 37) 渡辺 力 : 医学と生物学, 56 (2), 56, 1960 ; J. Bact., 81 (5), 669, 1961.
- 38) 中谷林太郎 : 日本細菌学雑誌, 15 (8), 817, 1960 ; Biochem. & Biophysic., 3(6), 654, 1960.
- 39) 鈴木ミツエ : 日本細菌学雑誌, 15 (8), 820, 1960.
- 40) 原田賢治 : 日本細菌学雑誌, 16(3), 189, 1961 ; Jap. J. Exp. Med., 30(4), 289, 1960.
- 41) 山中敏樹 : 日本伝染病学会誌, 34 (4), 410, 1960.
- 42) 秋葉朝一郎, 他 : 医学と生物学, 59 (1), 185, 1961.
- 43) 鍵和田滋 : 日本医事新報, 1886, 5, 1960.
- 44) 岩田和夫 : 日本細菌学雑誌, 17(9), 766, 1962.
- 45) Henneberg : Monatsch. f. Kinder., 100 (2), 57, 1952.
- 46) Paul Bordet : 医学のあゆみ, 14 (5), 243, 1952.

第 1 表 SM 治療中の結核患者から分離した大腸菌の SM 感受性

菌 株	SM 使用法	採 便 時 ま での SM 使 用 量	SM 濃 度 (x/ml)					
			10 mg	1 mg	100 r	10 r	1 r	0.1 r
深 山	0.5gm毎日注	20gm	-	+	++	+++	+++	+++
		84gm	-	-	++	+++	+++	+++
佐 藤	週 2gm注	89gm	-	-	-	+	+++	+++
		97gm	-	-	+	++	+++	+++
島 井	"	98gm	-	-	-	+	+++	+++
		42gm	-	-	-	++	+++	+++
坂 井	"	40gm	-	+	+++	+++	+++	+++
		42gm	-	-	-	+++	+++	+++
亀 野	"	97gm	-	-	-	+	+++	+++
		82gm	+	+++	+++	+++	+++	+++
柴 野	"	80gm	-	-	-	-	-	++
		224gm	-	-	-	+	++	+++
近 田	"	25gm	-	++	+++	+++	+++	+++
		49gm	-	++	++	+++	+++	+++
吉 岡	"	27gm	-	+	+++	+++	+++	+++

第 2 表 同一患者における結核菌の SM 耐性と大腸菌の SM 感受性との関係

菌 株	SM 使用量	結核菌の SM 耐 性 度	SM 濃 度 (x/ml)					
			10 mg	1 mg	100 r	10 r	1 r	0.1 r
野 村	40gm	100r完	-	++	+++	+++	+++	+++
大 野	91gm	"	-	-	-	++	+++	+++
田 尻	104gm	"	-	-	-	+	+++	+++
出 野	142gm	"	-	-	-	-	+++	+++
伊 藤	96gm	"	-	-	-	-	+++	+++
米 谷	120gm	"	-	-	-	-	+++	+++
川 浦	40gm	"	-	-	-	+	+++	+++
小 島	120gm	"	-	++	+++	+++	+++	+++
山 崎	104gm	10r完	-	++	+++	+++	+++	+++
北 出	104gm	"	-	+	+	+++	+++	+++

第 3 表 SM 治療患者の糞便より分離した SM 耐性大腸菌の  
CM, TC に対する感受性

患者名	薬剤 濃度 γ/ml 菌株 番号	C M				S M						T C					
		1,000	500	200	100	1,000	500	200	100	50	20	100	50	20	10	5	2
早川	1	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	2	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
	3	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+
	5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+
織田	1	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	2	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	3	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	4	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	5	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
荒木	1	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	2	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	3	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	4	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
上野	1	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
	2	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
	4	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
羽根	1	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
	2	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
	3	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
	4	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
	5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
柴野	1	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+
	2	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	3	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	4	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	5	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
岡本	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+

第 4 表 荒井株の4種抗生物質に対する感受性

薬剤	濃度 r/ml 菌株	濃度 r/ml							
		1,000	500	200	100	50	20	10	5
S M	CM - R	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	TC - R	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
C M	SM - R	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	TC - R	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
T C	SM - R	混濁	濁	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	CM - R	不	明	+++	+++	+++	+++	+++	+++
K M	SM - R	-	-	-	-	-	-	-	+++
	CM - R	-	-	-	-	-	-	-	+++
	TC - R	-	-	-	-	-	-	-	+++

注: 液体培地使用 SM-R...SMに $>1,000r/ml$ 耐性 CM-R...CMに $>1,000r/ml$ 耐性  
 TC-R...TCに $>200r/ml$ 耐性  
 SM.....ストレプトマイシン CM.....クロロマイセチン  
 TC.....テトラサイクリン KM.....カナマイシン

第 5 表 SM含有培地継代による耐性獲得状況

多賀株

野村株

継代数	S M 濃 度					
	10 mg	1 mg	100 r	10 r	1 r	0.1 r
1	-	-	-	-	+++	+++
2	-	-	-	-	+++	+++
3	-	-	-	-	+++	+++
4	-	-	-	-	+++	+++
5	-	-	-	-	+++	+++
6	-	-	-	-	+++	+++
7	-	-	-	-	+++	+++
8	-	-	-	+++	+++	+++
9	-	-	-	+++	+++	+++
10	-	-	-	+++	+++	+++
11	-	-	+	+++	+++	+++
12	-	-	++	+++	+++	+++
13	-	-	++	+++	+++	+++
14	+	+	++	+++	+++	+++
15	+	++	+++	+++	+++	+++
16	+	++	+++	+++	+++	+++

継代数	S M 濃 度					
	10 mg	1 mg	100 r	10 r	1 r	0.1 r
1	-	-	-	-	+++	+++
2	-	-	-	-	+++	+++
3	-	-	-	-	+++	+++
4	-	-	-	-	+++	+++
5	-	-	-	-	+++	+++
6	-	-	-	-	+++	+++
7	-	-	-	+++	+++	+++
8	-	-	-	+++	+++	+++
9	-	-	-	+++	+++	+++
10	-	-	-	+++	+++	+++
11	-	-	+++	+++	+++	+++
12	-	-	+++	+++	+++	+++
13	-	-	+++	+++	+++	+++
14	-	-	+++	+++	+++	+++
15	+	+	+++	+++	+++	+++
16	+	++	+++	+++	+++	+++



第 6 表 大腸菌の管内耐性株の抗生物質に対する感受性

a) SM 耐性株について

薬剤 \ 菌株		濃度 r/ml							
		1,000	500	200	100	50	20	10	5
CM	野村 SM-R	-	-	-	+	++	+++	+++	+++
	多賀 SM-R	-	-	-	++	++	+++	+++	+++
SM	野村 SM-R	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	多賀 SM-R	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
TC	野村 SM-R	-	-	-	-	-	-	-	+++
	多賀 SM-R	-	-	-	-	-	-	-	+++
KM	野村 SM-R	-	-	-	-	-	-	++	+++
	多賀 SM-R	-	-	-	-	-	-	++	+++

b) CM 耐性株について

薬剤 \ 菌株		濃度 r/ml							
		1,000	500	200	100	50	20	10	5
CM	学生 CM-R	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	野村 CM-R	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
SM	学生 CM-R	-	-	-	-	-	-	++	+++
	野村 CM-R	-	-	-	-	-	-	++	+++
TC	学生 CM-R	-	-	-	-	-	-	++	+++
	野村 CM-R	-	-	-	-	-	-	++	+++
KM	学生 CM-R	-	-	-	-	-	-	+	+++
	野村 CM-R	-	-	-	-	-	-	+	+++

注：学生 CM-R } はそれぞれ CM 含有培地に 6 代継代  
 野村 CM-R }  
 野村 SM-R は " SM " 18代 "  
 多賀 SM-R は " SM " 14代 "

第 7 表 同一患者より分離した赤痢菌と大腸菌の薬物感受性

薬 剂	菌 株	濃 度 r/ml										
		1,000	500	250	100	50	25	10	5	2.5	1.0	
SM	D	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	C	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
CM	D	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	C	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
TC	D	混濁して		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
	C	不 明		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
Terramycin	D	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	C	-	-	-	±	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
KM	D	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++
	C	-	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	+++	+++
Domian	D	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	C	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Sulfasin	D	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	C	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Purasin	D	-	-	-	-	-	-	-	-	±/-	+++	+++
	C	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+++	+++

D.....赤痢菌D群 C.....大腸菌

第 8 表 SM 注射と大腸菌の SM 感受性との関係

検便日	患者	薬 剂	S M 濃 度 r/ml							
			1,000	500	100	50	10	5	1	
注 射 前	北田 川賀									10
										10
5gm 注射後	北田 川賀		10							
				1	4					5
10gm 注射後	北田 川賀		10							
					7					3
中止後7日	北田 川賀		10							
				1	4					5
中止後14日	北田 川賀		5	2	3					
			5	2	3					
中止後21日	北田 川賀				5	1	4			
					3	1	6			
中止後28日	北田 川賀							10		
					9		1			
中止後35日	北田 川賀							1		9
								1		9

数字は株を表わす。



第 10 表 CM 投与患者の糞便より分離した大腸菌の  
 抗生物質に対する感受性  
 (CM投与5日目の成績)

患者名	菌株 No.	薬剂 濃度 r/ml				S M							T C					
		1,000	500	200	100	1,000	500	200	100	50	20	10	100	50	20	10	5	2
羽田	1	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+
	2	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+
	3	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	5	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	7	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
	8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	9	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
	10	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
境	1	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
	2	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
	3	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
	4	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
	5	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
	6	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+
	7	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
	8	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
	9	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
	10	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
河上	1	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	5	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
	6	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	8	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+
	9	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	10	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

第 11 表 CM 投与前の患者より分離した大腸菌株の

試験管内における耐性獲得状況

患者名	菌株 No.	継代数 濃度 7/ml	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
羽	1	1,000	-	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++
		500	-	-	++	++	++	++	++	++	++	+++	+++
		200	-	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
		100	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
田	2	1,000	-	-	-	-	-	-	-	+	++	++	++
		500	-	-	-	-	++	++	++	++	++	+++	+++
		200	-	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
		100	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
境	1	1,000	-	-	-	-	-	-	-	++	++	+++	+++
		500	-	-	-	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
		200	-	+	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++
		100	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++
境	2	1,000	-	-	-	-	-	-	+	+	+	++	++
		500	-	-	-	++	++	++	++	++	++	+++	+++
		200	-	-	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++
		100	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
河	1	1,000	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	++
		500	-	-	-	-	-	+	+	++	++	++	+++
		200	-	-	-	+	++	++	++	++	+++	+++	+++
		100	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
上	2	1,000	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	++
		500	-	-	-	-	-	+	+	++	++	+++	+++
		200	-	-	-	+	++	++	++	++	+++	+++	+++
		100	+	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++

第 12 表 TC, KM 5 日間投与による大腸菌の耐性化

薬 剂	患 者	服 薬 3 日 目	服 薬 中 止 後				
			1 日	3 日	7 日	10 日	13 日
TC 1 gm / 分 4	西 田	10%	(-)	10%	4%	10%	10%
	河 上	10%	7%	10%	10%	10%	10%
	多 地	10%	10%	10%	10%	10%	10%
KM 1 gm 分 4	福 田	10%	(-)	(-)	(-)	10%	10%
	富 樫	10%	(-)	(-)	(-)	(-)	10%
	明 正	10%	(-)	(-)	(-)	(-)	10%

\* 7/10...10株中7株は耐性株