

# ペニシリン耐性菌に関する実験的研究

京都大学医学部外科学教室第2講座 (指導 青柳安誠教授)

大学院学生 袴 田 文 治

(原稿受付 昭和31年5月23日)

## EXPERIMENTAL STUDIES ON PENICILLIN-RESISTANT BACTERIA

by

BUNJI HAKAMADA

From the 2nd Surgical Division, Kyoto University Medical School  
(Director: Prof. Dr. YASUMASA AOYAGI)

A considerable number of reports have been made on penicillin, many of them have taken up, as one of the most important problems, that of penicillin-resistant bacteria.

A remarkable increase of penicillin-resistant bacteria has been noticed among staphylococcus, which is generally recognized as the cause of eighty percent of purulent inflammation in the surgical field.

Considering the importance of the subject, we have made research on the distribution of penicillin-resistant bacteria which appeared recently, and also on the cause of the same. Mice were used for the experiments.

The results are as follows.

1. Penicillin sensitivity was observed in 25 recent strains of purulent diseases. It extended from as strong as 204,8 u/cc penicillin to a minimum of 0,04 u/cc. When bacteria which had a resistance stronger than 1,28 u/cc penicillin was considered penicillin-resistant, it covered 60% of the whole strains (15 out of 25). Then, strong penicillin-resistant bacteria with a resistance of more than 10,24 u/cc penicillin was observed in 11 strains, that is, 40% of the whole, and 70% of all the penicillin-resistant bacteria.

However, the relation between the penicillin-resistant bacteria and the amount of antibiotics used was not clear, nor was it clear between the penicillin-resistant bacteria and the depth of the affected part.

2. Penicillin entered even into the testicles of the mice.

3. The mixture containing equal amount of two kinds of bacteria, which have different degrees of penicillin sensitivity, did not always show the same resistance as the stronger penicillin-resistant bacteria of the two, but only one half or one fourth of it. When the proportion of two of the bacteria mixed together was changed, the penicillin sensitivity of the mixture showed a different degree of sensitivity in proportion to the mixing rate.

4. The above mixture containing equal amount was inoculated into the testicles of a group of mice to cause orchitis. The mice were then divided into two classes

after the inoculation: the class A was given subcutaneous injection of penicillin, and class B received none.

The testicles of both classes were extracted a few days later. The penicillin sensitivity of bacteria extracted from the testicles was observed. The bacteria was cultured and inoculated into another group of mice. After the repetition of the same procedure, the penicillin sensitivity of the bacteria of the class A group approached that of the stronger bacteria of the two which had been mixed in the beginning, and the sensitivity of the class B group approached that of the more sensitive bacteria.

5. Comparative study was made of the Terashima-strain, which is considered an unmixed bacteria, and the bacteria taken from clinical materials. The two kinds of bacteria were inoculated into the testicles of mice, which were later given subcutaneous injections of penicillin. Then the penicillin sensitivity of the bacteria was measured. This procedure was repeated as in 3 above. In the Terashima-strain, after repeating the above-mentioned procedure 10 times with the penicillin injected ranging from 500 to 10,000 units, the penicillin sensitivity increased from 0,08 to 0,16 u/cc. In the bacteria taken from clinical materials, the penicillin injections ranged from 300 to 1,000 units, and the sensitivity increased in strength from double to eight times in the same procedure.

6. The decrease of resistance in penicillin-resistant bacteria was studied in the following manner:

The bacteria extracted from the clinical material was inoculated into the testicles of mice. The procedure mention above followed, but without penicillin, and the penicillin sensitivity of each was measured. No remarkable decrease of resistance was recorded; however, when we compared the above bacteria with that cultivated in agar used as a culture medium instead of mice testicles, the change in the former was much more rapid and noticeable. The bacteria which had a comparatively stronger resistance showed an even greater decrease.

## 緒 論

一般にあらゆる化学療法剤の使用に際しては、その副作用、耐性菌或いは交代菌症等、色々の問題を考慮する必要があるが、特に耐性菌の出現は重要な問題の一つである。

外科領域において、感染症の80%は、ブドウ球菌に起因すると言われ、その治療もペニシリンに期待することが大であるにもかかわらず、ペニシリンも他の化学療法剤の例にもれず、早くから耐性菌の問題が注目され、したがってペニシリン耐性菌に関する報告は、内外の文献をみても枚挙に遑のない程である。

しかも耐性菌の発現機序に就ては、耐性の強い菌が既に自然界に存在していて、感受性菌がペニシリンによつて減少したために、相対的に表面に現われて来た

ものか、或いは遺伝因子の変異によつて、後天的に抵抗性を獲得したものか、ペニシリンナーゼの産生増加によるのかまたは適応により耐性を得るものか、未だ充分な解明はあてられていない。

ところで我々はかゝるペニシリン耐性菌の出現検査に当つて、こゝに一つの疑問を実験結果によつて呈供せざるをえなくなつた。

こゝにその詳細を示して、同学の士の批判をえたい。

## 第1章 ペニシリン耐性菌の分布

ペニシリン（以下べと略す）耐性菌の分布のあり方に就ては、既に1942年 Spink 氏等は、12%の耐性菌を、更に1949年より1950年においては55%と、また Barber 氏等は、1946年に11.1%、1948年には59%と次第に増加の傾向にあることを指摘している。

我が国においても、1948年久米氏等は、 $1u/cc$ 以上の耐性を示すブドウ球菌が2.7%、また1949年教室の杉野氏等は、 $1.28u/cc$ 以上が5.4%、更に1952年川畑氏等は、 $1.28u/cc$ 以上が30.6%、また最近永井氏等は、 $1024u/cc$ の耐性菌の存在を報告している。

かくの如く、我が国においても、耐性菌の発現は次第に増加の傾向を示している。

そこで我々は再び1953年より1954年迄の京大外科第二講座外来及び入院患者に就て、化膿性疾患の起炎菌であるブドウ球菌のべに対する感受性を測定し、耐性菌の発現状態を検索した。

この際 $1.28u/cc$ 以上の感受度を有すものを耐性菌と見做した。

第1節 実験材料及び方法

使用ペニシリン：武田薬品株式会社より分与された標準で、 $1mg$ 中1559単位を含有しているもの。

この標準を生理的食塩水で倍数稀釈により、培地のパイオンに適量加えて、所要の濃度を含有するように作製した。

使用細菌培地：パイオンは、肉エキス $10g$ 、ペプトン $10g$ 、食塩 $3g$ 、蒸溜水 $1,000cc$ のものを $pH 7.0$ とし、 $4.5cc$ 宛各試験官に分注し、使用に際して、上記標準液を適量に加えて使用し、寒天培地は2~3%の普通寒天培地を使用した。

標準菌株及び被検菌株：標準菌株は、京都大学微生物学教室保存の黄色ブドウ球菌寺島株を使用し、被検菌株は、京都大学外科学教室第二講座の外来及び入院患者から採膿分離して得たブドウ球菌で、これらを普通斜面寒天培地及び平板培地で分離培養し、各所より数コロニーを採取して、 $1.5cc$ のパイオン中で、 $37^{\circ}C$ 、24時間培養し、一方この一部を鳥瀧沈澱計にとり、遠心器で2,000回転、30分間遠心し、毎常菌量を測定しておいた。

検定法：上記のパイオン中で培養した被験菌の1白金耳宛を $81.92u/cc$ から順次 $0.01u/cc$ に至るべ通加パイオン系統的倍数稀釈液に接種して、 $37^{\circ}C$ 、24時間培養後、菌の発育を抑制する最低濃度をもつて、その細菌のべに対する感受度とし、なお此の実験と同時に上記と同様の方法により、必ず標準菌の寺島株を用いて対照実験を行った。

またこれらの実験には、同一濃度のべ通加パイオン系統的倍数稀釈液を3本宛使用して判定した。

第2節 実験成績

以上の方法により、種々の化膿性疾患の膿汁から分離したブドウ球菌のべ感受度測定の結果は表1のようになった。

表1 ペニシリン耐性菌の分布

番号	菌株	感受度 u/cc	疾患名	ペニシリン 使用量	備考
1	中 ○	0.04	火傷後化膿	0	
2	○ 浦	0.08	瘰 疽	0	
3	松 ○	0.16	膿 瘍	0	
4	○ 村	0.16	骨髓炎	0	
5	中 ○	0.16	骨髓炎	90万	オーレオ マイシン
6	○ 田	0.16	蜂窩織炎	30万	1.0g
7	船 ○	0.16	疔	0	
8	○ 盛	0.64	蜂窩織炎	40万	
9	白 ○	0.64	膿 疱	0	
10	○ 利	0.64	瘰 疽	180万	
11	佐○木	1.28	疔 症	600万	
12	○ 屋	2.56	瘰 疽	60万	
13	堤 ○	2.56	疔	60万	
14	○ 沢	5.12	乳腺炎	0	
15	村 ○	10.24	骨髓炎	600万	
16	○ 辺	10.24	骨髓炎	0	
17	官 ○	10.24	術後膿瘍	大量	ストレプト トマイシン
18	長○川	20.48	骨髓炎	650万	40g
19	大 ○	20.48	術後化膿	大量	
20	○ 井	20.48	疔	大量	
21	井 ○	20.48	淋巴腺炎	0	
22	○ 林	20.48	疔	0	
23	森 ○	40.96	疔	30万	
24	○ 村	40.96	膿 瘍	0	オーレオ マイシン
25	実 ○	204.8	注射後膿瘍	400万	1.0g

またこれをパーセントで示し、教室の杉野博士のそれと比較すると表2のようになる。

表 2

感受度 u/cc	菌株数	抗 べ 性	杉野氏の 百分率
0.1 以下	2	弱 度	8%
0.16~0.64	8	中等度	32%
1.28~5.12	4	強 度	16%
10.24 以上	11	超強度	44%
			40%
			54.6%
			5.4%
			0

所見小括

これらの被検菌25株のべ感受度は、 $0.04u/cc$ から $204.8u/cc$ に及んでいるが、 $1.28u/cc$ 以上のものが15株の60%で、しかも $10.24u/cc$ 以上の菌が11株で44%を占めていることは、強度のべ耐性菌の数が多いいことを

物語っている。

しかしべ使用量と耐性度の関係は明白でなく、全くべを使用しない例でも、20.48u/ccの耐性度を示すものもあるし、また一方べ600万単位を使用しても、1.28u/ccの耐性度を示すものもあつて一定しないが、大体使用量の多いものに耐性度が大きい傾向がみられる。

次に病巣と耐性度の関係は、杉野博士も指摘しているように、病巣内菌所在部の浅深との間に特異的な関係があるとは思われない。

#### 総括並びに考按

1953年から1954年におけるブドウ球菌25株に就て、べ感受度、疾患及びべの使用量との相関々係を検討した結果、べ感受度は、0.04u/ccから204.8u/ccに迄及び、耐性菌の範疇を1.28u/cc以上とすると、60%の高率を示し、しかも耐性度の高い菌即ち10.24u/cc以上の菌が多くて、全体の44%、更に耐性菌15株中では11株で70%以上になる。

これらを1949年教室の杉野博士の研究に比較すると、その当時の分布範囲は、0.01u/ccから5.12u/ccで、耐性菌即ち1.28u/cc以上の菌株は、75中4の5.4%であり、かつ耐性菌といつても、1.28u/ccの菌が2株、2.56u/cc及び5.12u/ccの菌が各々1株の合計4株にすぎなかつたのに比べると、最近数年間にいかに耐性菌が増加したかを如実に知ることが出来る。

次にべ感受度と疾患特にその病巣部の浅深等には殆んど関係なく、べ使用量とべ感受度との関係も明白でないが、べ使用量の多いものには、耐性度の大きな菌が多い傾向にある。

この所見は大体杉野氏、川畑氏及び永井氏等の報告にほぼ一致するものである。

かくの如く数年間に、耐性菌の分布状態の様相は急激に変わり、かつまた耐性菌の出現は、激増していると認めざるを得ない成績である。

我々はこゝで若しべ感受度の異なる菌が混合している場合に、べに対して全体としていかなる感受度を示すかを問題にしてみたい。

我々はこの点をまず試験管内実験で追求した。

## 第2章 感受度の異なる菌の混合菌の示すペニシリン感受度に就て (試験管内実験)

同じブドウ球菌の感染に際しても、単に一株のみの

細菌、即ちべに対する感受度の同一な細菌のみの感染もあるであろうが、Barber氏、柳田氏の報告にも見られるように、べに対する感受度の異なる不均一な細菌の集団感染のあることも考えられるのである。

そこで各感受度の異なる2株の細菌を混合して、その混合菌の示すべ感受度を測定した。

### 第1節 実験材料及び方法

使用菌株：前述の寺島株及び我々の分離した感受度の異なる菌株（杉浦、大屋、村山、森及び実正）。

これらの被検菌をブイオン10ccに、37°C、24時間培養し、鳥潟沈澱計にて、2,000回転、30分間遠心して、2度目となるように稀釈して使用した。

これらの菌浮游液中の2株を選び、その同一量づつで混合し菌浮游液を作つた。

例えば、べ感受度2.56u/ccの大屋菌浮游液と、0.08u/ccの杉浦菌浮游液を同量づつ混合して、これのべに対する感受度を前述と同様の方法で測定した。

次に村山株及び杉浦株の種々の割合の菌混合液を作り、鳥潟沈澱計を使用して、杉浦株の菌量を村山株の菌量の100倍迄のものを作り、同様にべ感受度を測定した。

### 第2節 実験成績

2株細菌を同量に混合した菌のべ感受度を測定した結果は、表3に示す通りである。

括弧内の数字は原菌のべ感受度の値である。

表 3

混 合 菌	混合菌のべ感受度 u/cc
大屋 (2.56)・杉浦 (0.08)	1.28
村山 (20.48)・寺島 (0.08)	2.56
村山 (20.48)・杉浦 (0.08)	5.12
森 (40.96)・杉浦 (0.08)	10.24
森 (40.96)・大屋 (2.56)	10.24
実正 (204.8)・杉浦 (0.08)	51.2

次に村山及び杉浦株の種々な割合の菌混合液のべ感受度を測定すると、表4に示すような結果をえた。

括弧内は原株のべ感受度の値を示し、左枠の数字は菌混合の割合を示したものである。

#### 所見小括

べ感受度の異なる2株の菌の同量混合液のべ感受度は、耐性度の高い菌のそれとは一致しないで、明かに半減或いは4分の1に耐性の低下を示している。

また混合する菌量の割合を種々に変えた場合は、そ

表 4

村山株 (20.48)	杉浦株 (0.08)	混合菌のべ感受度 u/cc
1	1	5.12
1	2	5.12
1	5	2.56
1	10	1.28
1	20	1.28
1	50	0.64
1	100	0.64
2	1	5.12
5	1	10.24
10	1	20.48
50	1	20.48
100	1	20.48

の割合に応じて、異つたべ感受度を示した。

即ちべ感受度20.48u/ccの村山株と0.08u/ccの杉浦株とを混合した場合、1対1, 1対2及び2対1の割合においては、いずれも5.12u/ccの感受度を示したが、杉浦株が村山株の100倍量の場合では、0.64u/ccとなり、村山株が杉浦株の10倍で初めて20.48u/ccの村山株本来のべ感受度の値を示した。

総括並びに考按

実験成績に示された通り、べ感受度の異なる2株の菌を同量づつ混合した場合のべ感受度は、元来の2株の菌の示した感受度の範囲内で明らかに変化している。

しかし耐性の高い菌が感受性菌のために稀釈されて耐性の高い菌の菌量が量的に減少しているために感受度が減退するものとは考えられない。

何となれば、耐性の高い菌のみについて、菌量を半減して測定してもその値は変化を来たさなかつたからである。

また以上の実験結果からでもわかるように、異つた割合の菌混合液のべ感受度が5.12u/ccと測定されても、この中に20.48u/ccの菌と0.08u/ccの菌が1対1, 2対1或いは1対2の比率で混合されているいずれの場合にも、凡て同じように5.12u/ccという測定値を示すのであるから、実際問題として5.12u/ccのべ感受度の値を示した場合でも、この菌の中には、相等異つた感受度を示す幾株もの菌が混合していて、しかも幾株であるかなどを確実に知ることは出来ないものであり、単にそれ等、菌の集団のべ感受度が5.12u/ccを示しているということがいえるのみである。

そして勿論の中には、5.12u/ccの菌が存在してい

るかも知れないのである。

また0.64u/ccのべ感受度を示す菌でも、この中には $\frac{1}{50}$ 乃至 $\frac{1}{100}$ の割合で、20.48u/ccの強耐性菌が混入している場合がありうるわけで、従つてかゝる際、べを使用すると少数混入している耐性菌に対しては無効であるが、大半を占めるべ感受性菌には、やはり有効的に作用して、少数の耐性菌は白血球の喰菌作用によつて処理されることが期待されるので、矢張りこのような場合でもべ使用の意義はあると言わざるをえない。

そこで治療上、このような混合菌の存在する場合に、べ注射を行つて、生体内において、果して菌は、いかなる態度を示すか問題である。

このため生体実験地として、廿日鼠の睾丸を使用したので、まずこれのべ量を測定し、次にこの生体を使用して、混合菌のべに対する態度を追求した。

第3章 睾丸内移行ペニシリン量に就て

べは脳脊髄液及び睾丸内へは移行し難いといわれているが、我々は後述するように、廿日鼠の睾丸に菌を接種し、この鼠にべを注射すると、時として菌接種睾丸は、外見上全く変化を示さない場合があるが、べ未処置の睾丸は殆んど総て明らかに化膿現象を呈しており、確に睾丸内へ、べは移行しうることが考えられたのである。

臓器内濃度の測定に関しては、Lieutenant氏等、野村氏、佐々木氏等の報告があるが、これらは以下述べる我々の方法と同様で、臓器及び組織内の血液がそのまゝ含まれているものである。

即ち純粹な意味での臓器内即ち avascular のべ量ではない。

しかし我々の対象とした廿日鼠15g内外の睾丸は、50~75mgであつて、かゝる小さいものに就て、vascular の臓器内べ濃度の測定は甚だしく困難である。

それで我々は臓器内濃度を重層法で測定したのである。

第1節 実験材料及び方法

鳥居・川上の重層法で測定した。即ち

培地：1%寒天培地を作り、pH 7.0とする。

検定用菌液：枯草菌芽胞浮游液を使用する。

即ちこれは枯草菌 P.C.I. 株を普通斜面寒天培地に37°C, 48時間培養し、この5白金耳を蒸溜水10ccに浮遊させ、これは鳥渦沈澱計で5度目位となり、次で浮

游液を、70°C乃至65°Cの温浴中で30分間加温し、これを原液として5°C以下に冷蔵しておき、使用時、これを20倍に稀釈して使用した。

原液は1週間位使用出来る。

**実験方法：**重層法により、予め作成した1%寒天を45°C乃至50°Cで溶解し、この寒天100ccに対して、20倍稀釈の枯草菌浮游液を2.0cc、更に1%硝酸ソーダ2.0ccを加え、0.6<sup>mm</sup>×8.0<sup>mm</sup>の小試験管に分注し、被検液を更に0.5<sup>mm</sup>位重層する。

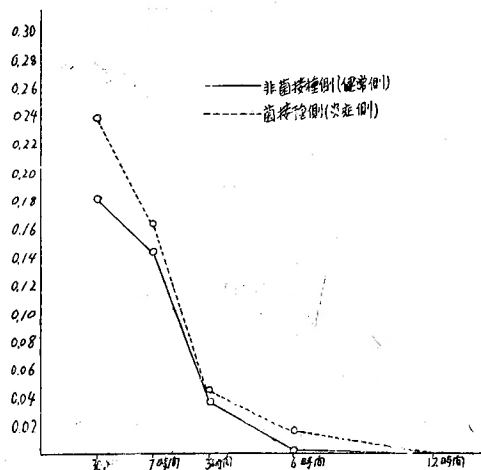
被検液作成には、まず20日鼠の一侧辜丸に寺島株を注入接種し、炎症を惹起させ、翌日水溶性ペ500単位を20日鼠の皮下に注射し、30分、1時間、3時間、6時間及び12時間にそれぞれ非接種辜丸と菌接種辜丸とを剔出し、これを乳鉢に生理的食塩水2ccと共に入れて、丁寧に磨砕し、これを2,000回転、20分間遠心して、その上清を採取し、後述する対照と共に、100°Cで3分間殺菌し、被検液として重層し、16時間、37°Cに保つと、被検液中のペが下向性に寒天中に滲透して、菌発育阻止帯が出来る。

この阻止帯を0.1mm迄測定し、同一被検液に対して、3本宛検査し、阻止帯の長さの平均値を算定した。

**算定方法：**予め前述の標準ペで、5.12u/ccから0.01u/ccのペ倍数稀釈液を作成し、これを前述の寒天に重層すると、ほぼ一定の阻止帯を示し、片対数表でほぼ一直線となる。これを定差図といふ、これを対照として、被検液の阻止帯の長さでペ量を算定した。

## 第2節 実験成績

図1 辜丸内移行ペニシリン量



辜丸の重量は、50mg乃至75mgであり、この実験は、1個の辜丸中に含有するペ量を示したもので、黒実線は非菌接種辜丸のペ量で、点線は菌接種辜丸のペ量を示したものである(図1)。

## 所見小括

ピークは健常側及び炎症側共に30分で、以後急に下降し、6時間では痕跡を示し、12時間では全く認められないか、時として痕跡の場合もあつた。

## 総括並びに考按

辜丸中のペ濃度測定において、重層法の外に、パルプ重層法、濾紙重層法等種々施行してみたが好結果を得なかつたので重層法のみで実験したのであるが、とにかく辜丸内へもペは移行し、その量は30分を最高にして、12時間迄は測定可能である。

しかも健常側、炎症側共にペは移行し、炎症側の方がより移行し易いようである。

## 第4章 混合菌のペニシリンに対する態度 (動物生体内)

第2章において、混合菌の試験管内実験を行つたが、果して混合菌は生体内では、ペに対していかなる態度を示すか問題である。

そこで20日鼠の辜丸を生体実験地として使用し、これに前述の森・杉浦両株混合菌及び村山・寺島両株混合菌を接種し、更にペ注射を行つたものと、行わないものについて、ペに対する混合菌の感受度を測定した。

### 第1節 実験材料及び方法

**使用菌：**森 (40.96u/cc)・杉浦 (0.08u/cc) 両株混合菌及び村山 (20.48u/cc)・寺島 (0.08u/cc) 両株混合菌。

これら混合菌のペ感受度は、それぞれ10.24u/cc及び2.56u/ccである。

まず混合菌のペ感受度を測定して、次で鳥瀉沈澱計で混合菌を約0.04mg測定し、20日鼠の一侧辜丸内に注入接種。

これをA、B及びC群に分けて、A群には、1日2回、ペ500単位を皮下に注射し、B群には、同じく1日2回、1,000単位を注射し、C群には、全くペ処置を行わなかつた。

A、B群においては、混合菌を接種後、翌日になつて、菌接種側辜丸が固い腫瘍として触れることを確めた後に、各々にペ500単位及び1,000単位を3日間毎日注射し、翌日即ち菌接種後5日目に接種辜丸を剔出して、

乳鉢で磨碎し、菌を普通寒天培地で、37°C、24時間培養、各所から数コロニーを鈎菌し、更に4.5ccのピジョン中に、37°C、24時間培養、鳥濁沈澱計で、2,000回転、30分間遠心し、2度目となるようにし、次に前述と同様の方法で、べ感受度を測定して、同時に、次代の20日鼠の一侧辜丸内に同様注入接種し、前回と同単位のべ注射を繰返した。

剔出辜丸は発赤、腫張があり、時として膿汁附着、膿瘍形成を来していたが、時には余り変化の認められない場合もあつた。

更にC群に対しては、菌を一侧辜丸に接種後、5日目に菌種辜丸を剔出し、前群と同様に処置し、べ感受度を測定すると共に、次代の20日鼠の辜丸内に同様に菌を接種する。

なお動物継代の他に対照として、試験管内で寒天継代を作り、これも同時にべに対する感受度を測定した。

寒天継代は、動物1代を通過させるためには、菌の分離培養のために、普通寒天培地を使用するので、動物継代I代は、寒天継代2代に相当することになる。

またべ未処置(C群)の菌種種辜丸は、翌日になると明白に腫瘤として触れ、剔出時には、殆んど総て発赤、腫張或いは膿瘍を形成していた。

第2節 実験成績

以上の方法によつて、べ感受度を測定すると、図2、3に示すような結果となつたが、図は縦軸にべ感受度、横軸に動物継代数を示し、黒丸は、べ注射群の動物継代、点線丸は、べ未処置群の動物継代、白丸は寒天継代で、白丸中の数字は、動物継代に相当する寒天継代数を示したものである。

所見小括

森・杉浦両株混合菌は、べ500単位及び1,000単位の

図2 森・杉浦混合菌のべ感受度 (べ500, 1,000単位を1日2回, 3日間注射)

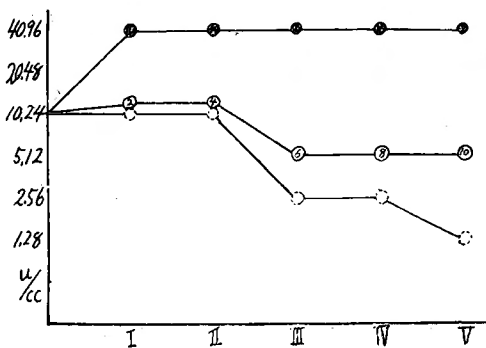
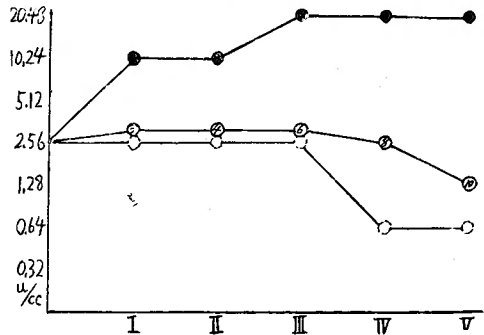


図3 村山・寺島混合菌のべ感受度 (べ500単位を1日2回, 3日間注射)



注射後、動物継代I代で、森株のみの感受度40.96u/ccを示し、以後V代迄40.96u/ccを示した。

べ未処置の動物継代では、III代では、10.24u/ccから2.56u/cc、更にV代で1.28u/ccと耐性度の低下を示した。

村山・寺島両株混合菌では、べ500単位注射後、動物継代I代で、2.56u/cc、から10.24u/cc、更にIII代で村山株のみの感受度20.48u/ccに上昇し、以後V代迄20.48u/ccを示した。

べ未処置の動物継代では、IV代で急に2.56u/ccから0.64u/ccと低下した。

総括並に考按

2株の細菌を等分に混合し、これを辜丸内に接種して、この動物にべを注射後、これ等混合菌のべに対する感受度は、両者共に耐性度の強い菌株のそれの方に移行し、べ未処置の場合には、耐性度の低い菌株の感受度の方に移行した。

これ等は、混合菌中の両者の生存競争において、自己の最も適応しているか或いはより適応している環境では、その環境に適応しない菌よりも繁殖率が高い、即ち両株の繁殖率に相違を来すものと考えられる。

そこで混合菌に対して、べ注射を行うとべの存在のために、感受性菌は次第に減少し、耐性菌のみに均一化されて、耐性が上昇し、べ注射を行わない場合は、既に根井氏等の報告のように、感受性菌は耐性菌よりも繁殖がより旺盛なるために、次第に耐性菌は減少し、感受性菌のみに均一化されて、べ耐性は低下したものと考えられる。

さて、前述のごとく、最近特にべ耐性菌が激増し、その様相も変化しているが、これ等耐性菌は、既に自然界に存在しているのか、遺伝因子の変異により、後

天的に耐性を得たのか、またペニシラーゼの増加によつて来たのか、或いはまた、適応によつて耐性を獲得したものか、いずれかであるが、以上我々の実験成績からすれば、既に耐性を得ている菌が、感受性菌と共に混入して、本実験に示すように、ベ注射によつて、耐性度の高い菌のみが残り、漸次その耐性度が増強したと考えられる場合もあることを考えざるをえなくなるのである。

この意味では、ベ注射によつて、遺伝因子に変異を起したり、ペニシラーゼの増加により、或いは適応によつて、容易に菌に耐性獲得を来す場合が実際に多いか否かを、更に検討すべきであろう。

そこで単一の感受度を示し、ほぼ純粋菌にして混合菌でないと考えられている寺島株、更に臨床材料から採取した2、3の菌について、次の実験を行った。

### 第5章 動物体通過（動物継代）によるペニシリンに対する菌の耐性獲得に就て

最近ペ耐性菌が激増しているが、これが、べの不確実な注射或いはベ注射の乱用等によつて起つていたことは、諸家の報告にもあるごとくであるが、これ等はどれも主として試験管内の実験である。

そこで我々は、動物体を使用して、前述同様に、菌を20日鼠の辜丸内に接種し、鼠の皮下にべを注射して、菌のべ感受度にかなる変化を来すかを検討した。

即ち、べ感受度の異なる菌の混合感染の場合に、ベ注射に対するべ感受度の変化には、第4章に記載したように Selection と考えられる場合が存在するが、ほぼ純粋菌であると考えられる寺島株においても耐性を獲得するか否か、更に臨床材料より得た菌についても、これを検討した。

#### 第1節 実験材料及び方法

使用菌：前述の寺島、杉浦、村山及び森の各株を使用した。

実験動物：前述と同様に20日鼠の辜丸。

被検菌の菌量及び辜丸への菌接種方法等は第4章に記載した通りである。

菌を一侧辜丸に接種後、翌日から各々の20日鼠の皮下に水溶性べを、300単位、500単位、600単位、1,000単位、6,000単位及び10,000単位宛を3日間注射し、翌日即ち菌接種後5日目に辜丸を剔出し、前述と同様に、菌を処置し、菌のべ感受度を測定すると共に、次代の

20日鼠の辜丸に接種し、前回と同単位のべを同様に注射した。

#### 第2節 実験成績

以上の方法によつて、べ感受度を測定すると、以下図に示すようになった。

縦軸はべ感受度、横軸は動物継代数を示した。

##### 1) 寺島株に就て

図4 ベ300単位を3日間注射後のべ感受度

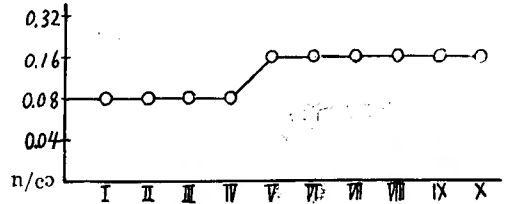
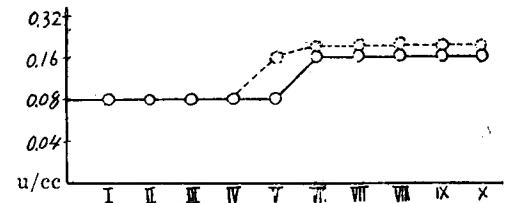
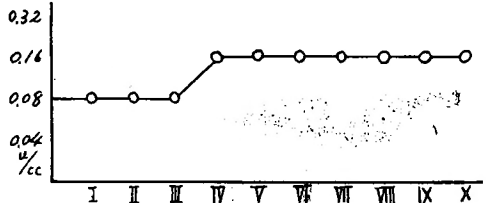


図5 ベ600単位を3日間注射後のべ感受度



点線は、動物継代中に、べ600単位からべ10,000単位に増加して、同様に、注射したもののべ感受度を示すものである。

図6 ベ6,000単位を3日間注射後のべ感受度



以上は、寺島株に就て行つた成績であるが、以下は、我々が患者膿汁から分離した菌に就て検討したものである。

##### 2) 杉浦株に就て

図7 ベ300単位を3日間注射後のべ感受度

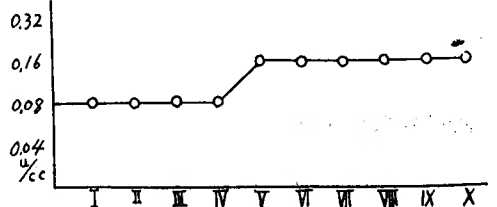
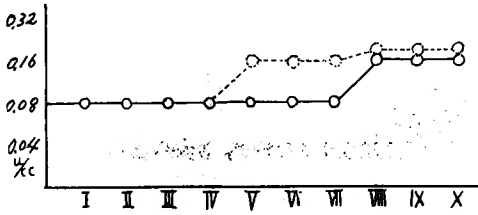




図8 ペ600単位を3日間注射後のべ感受度



点線は、前回同様10,000単位注射後のべ感受度を示したものである。

3) 村山株に就て

図9 ペ300単位を1日2回、3日間注射後のべ感受度

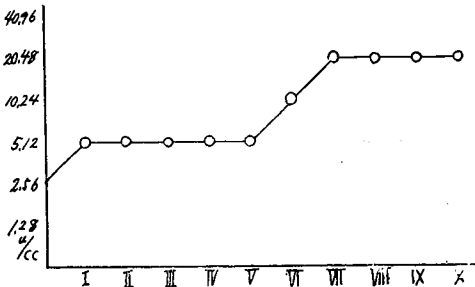
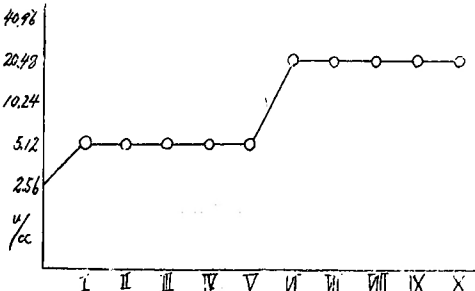


図10 ペ1,000単位を1日2回、3日間注射後のべ感受度



4) 森株に就て

図11 ペ300単位を1日2回、3日間注射後のべ感受度

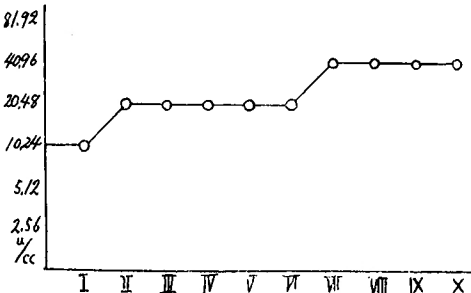
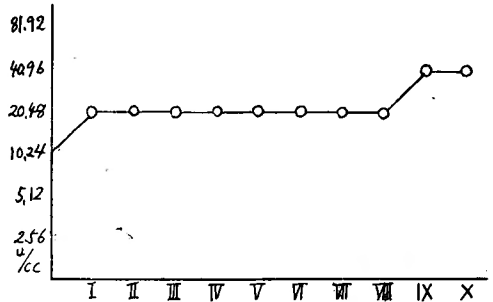


図12 ペ1,000単位を1日2回、3日間注射後のべ感受度



5) ペ短期間注射例に就て

寺島, 杉浦両株の継代途中, ペ量を種々変えて, ペ感受度の変化を調べたもので, 表5に示す結果を得たが, 表の上段を例として説明すると, 寺島株で600単位宛ペを注射して, 継代IV代するとき, ペ量を10,000単位に変えて, 4日間注射後のべ感受度が, 0.16u/ccを示したものである。

表5 ペ短期間注射例

代数	原株		1日ペニシリンの注射量 u	注射日数	感受度 u/cc
	ペ量	感受度 u/cc			
寺島 IV	600	0.08	10,000	4	0.16
杉浦 IV	300	0.08	10,000	4	0.16
寺島 V	300	0.16	1,000	6	0.16
寺島 VI	300	0.16	1,000	3	0.16
杉浦 VII	600	0.08	1,000	3	0.16
寺島 VIII	10,000	0.16	1,000	6	0.16
杉浦 VIII	300	0.16	1,000	6	0.16
寺島 IX	10,000	0.16	1,000	3	0.16
杉浦 IX	300	0.16	1,000	3	0.16

所見小括

実験成績を検討すると, 寺島及び杉浦両株は, ペ300単位の注射では, V代で共に感受度が0.08u/ccから0.16u/ccに上昇し, 以後X代迄0.16u/ccであった。

次に両者にペ600単位宛注射すると, 寺島株はVI代で, 杉浦株はVIII代で感受度が0.08u/ccから0.16u/ccに上昇し, 以後X代迄0.16u/ccの状態を維持していた。

更に, この両株のIV代するとき, ペ10,000単位宛注射すると, 次代でたゞちに0.16u/ccに上昇し, 以後注射を同様に続けても感受度に変化を来さなかつた。

また寺島株にペ6,000単位注射しても, IV代で0.16u/ccと上昇したが, 以後X代迄同様であった。

次に村山及び森の両株に1日2回, ペ300単位宛注

射すると、村山株では、I代で2.56u/ccから5.12u/ccに上昇し、VI代で10,24u/cc、VII代で20,48u/ccと更に上昇したが、以後X代迄は、20,48u/ccを維持した。

森株は、II代で10,24u/ccから20,48u/ccに上昇し、VII代で更に40,96u/ccと上昇し、以後X代迄40,96u/ccであった。

また両株に、1日2回、 $\times 1,000$ 単位宛注射すると、村山株はI代で2.56u/ccから5.12u/ccに上昇し、VI代で更に20,48u/ccとなつたが、以後X代迄は20,48u/ccのまゝであつた。

森株では、I代で10,24u/ccから20,48u/ccに上昇し、IX代で更に40,96u/ccとなつた。

また $\times$ 短期間注射例では殆んど感受度の変化は認められなかつた。

#### 総括並びに考按

寺島及び杉浦両株では、感受度の低下、即ち耐性度の増強は、認められるにしても、強いものではなく、両株共にX代迄では、0.08u/ccが0.16u/ccとなり、2倍に耐性が増加したにすぎなかつた。

これは、寺島株のような単一な感受性を有し、ほぼ純粋な菌であると考えられている菌株では、耐性獲得が、生体内では、相当困難であることを示すものである。

杉浦株は、寺島株同様に相当純粋な菌であるか、或いは、臨床材料より採取した菌であるから混合菌であるかもしれない。

若し、混合菌であるとするれば、これは、感受度の高い菌のみの集団であろうと考えざるを得ない。

ところが村山株では、2.56u/ccから20,48u/ccになり、8倍に耐性が増強し、森菌でも、10,24u/ccから40,96u/ccとなり、4倍に耐性の増強を示しているが、これは、 $\times$ 注射によつて、耐性度の強い変異菌が出現したり、強度のペニシラーゼ産生を来したりして、耐性が8倍或いは4倍に増強されたものと考えるよりは、これら両株は、膿汁から分離したものであるから、一応 $\times$ 感受度の異なる不均一な菌の集団感染とも考えられ、こゝに $\times$ を注射するために、第4章で記載したように、環境に変化を生じ、感受性菌が次第に減少し、耐性菌のみに均一化され、耐性度の高い菌の方に、耐性が移行し、高い $\times$ 耐性を有する菌が、生き残つたものと解釈した方が自然のようである。

$\times$ 注射に対して、菌に遺伝因子の変異を生じたり、ペニシラーゼの増産によつたり、また適応によつ

て、菌に耐性を増強させることは、生体内では、試験管内よりも長い期間を要するものと考えざるをえない。

然らばこれら生体内に於て得た耐性は、復帰するであろうか。

この点を追求する目的で、次の実験を行つた。

## 第6章 動物継代によるペニシリン耐性の復帰に就て

耐性菌の復帰に関しては、学者により意見を異にし、明確には判定し難いが、これら実験の大部分は、矢張り試験管内で行われたもので、動物実験は少い。

そこで前述同様20日鼠の睾丸を生体培地として、一旦獲得した耐性は、復帰するかどうかを検討した。

### 第1節 実験材料及び方法

使用菌：前述の寺島、杉浦、松岡、大屋、村山、森及び実正の諸株。

被検菌を前述同様、15g内外の20日鼠の睾丸内に接種し、その後5日目に、接種睾丸を剔出し、前回と同様に処置して、菌を普通寒天培地に培養し、 $\times$ に対する感受度を測定するとともに、次代の動物に同様接種する。

なお動物継代とともに、対照として、寒天継代を同時に作り、これも同様 $\times$ に対する感受度を測定した。

この場合も、動物1代を通過させるためには、菌の培養のために寒天培地を使用するので、動物継代I代は、寒天継代2代に相当する。

また他方、接種睾丸を剔出し、乳鉢で磨碎し、直ちに次代の動物に菌を接種すると、動物継代I代は、寒天継代1代に相当する。

### 第2節 実験成績

以上の方法で、動物継代及び寒天継代を行つた菌の $\times$ 感受度を同時に測定すると、図(13~19)に示すような結果を得たが、黒丸は動物継代、白丸は寒天継代を示し、白丸中の数字は動物継代に相当する寒天継代数を示したものである。

なお、縦軸に $\times$ 感受度、横軸に動物継代数を示した。

#### 所見小括

寺島及び杉浦株(共に $\times$ 感受度0.08u/cc)は、動物継代V代及びこれに相当する寒天継代10代に至つても、共に $\times$ 感受度は、依然として、0.08u/ccのまゝであつた。

図13 寺島株

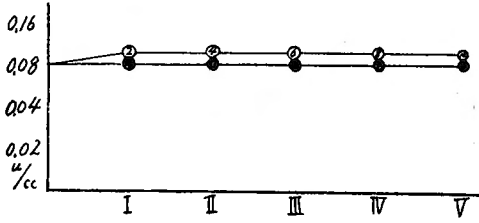


図14 杉浦株

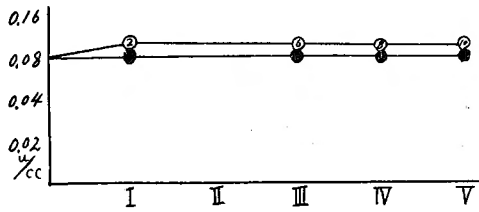


図15 松岡株

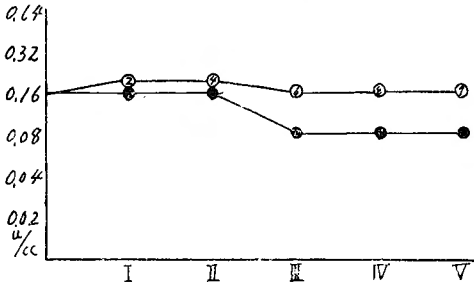


図16 大屋株



図17 村山株

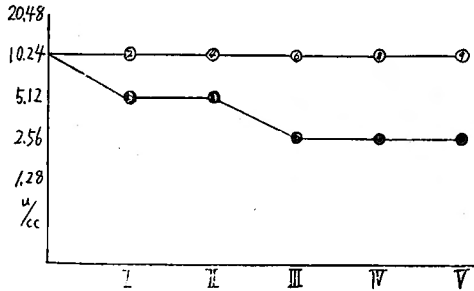


図18 森株

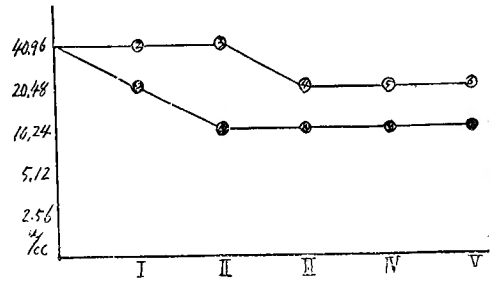
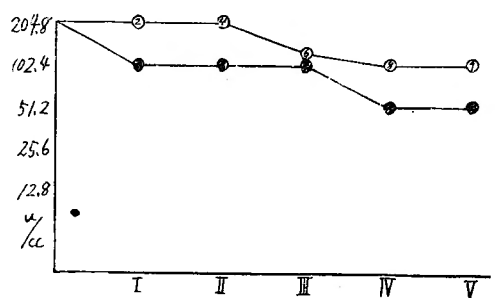


図19 実正株



松岡株 (ベ感受度0.16u/cc) は、動物継代Ⅲ代で0.08 u/ccと低下し、Ⅴ代迄その感受度を維持しているが、寒天継代では9代、即ち動物継代Ⅴ代に相当するものの、相変わらず0.16u/ccである。

大屋株 (ベ感受度2.56u/cc) は、動物継代Ⅰ代で1.28u/ccとなり、以後Ⅴ代迄同様である。

寒天継代では、6代即ち動物継代Ⅲ代に相当する時期に、1.28u/ccとなり、以後同様に9代に及んでいる。

村山株 (ベ感受度10.24u/cc) は、動物継代Ⅰ代で、5.12 u/ccと低下し、更にⅢ代で、2.56u/ccとなり、寒天継代では、9代即ち動物継代Ⅴ代に相当するが、ベ感受度は10.24u/ccのままであった。

森株 (ベ感受度40.96u/cc) は、動物継代Ⅰ代で、20.48u/cc、Ⅱ代で10.24u/ccと低下し、以後Ⅴ代迄はそのままである。

寒天継代では、4代で20.48u/ccに低下し、6代に至っても20.48u/ccである。

実正株 (ベ感受度204.8u/cc) は、動物継代Ⅰ代で102.4u/cc、Ⅳ代で51.2u/ccに低下したが、寒天継代では、6代で102.4u/ccとなつたが、以後9代迄そのままであった。

総括並びに考按

耐性菌の復帰に就ては、耐性獲得の様式とか、菌種により相異があるであろうが、我々の実験に示すよう

に、寺島及び杉浦株では、耐性の低下は、認められなかつたが、松岡株は0.16u/ccから0.08u/ccに、大屋株は2.56u/ccから1.28u/ccに、村山株は10.24u/ccから2.56u/ccに、森株は40.96u/ccから10.24u/ccに、実正株は204.8u/ccから51.2u/ccと耐性の低下を認めるが、急激な復帰は認められなかつた。

しかし寒天継代よりもより早く、菌により異なるが、耐性的大である菌において著明であつた。

これら復帰に対する説明としては、主として、逆変異説、適応説等があるが、細菌感染には、感受度の異つた不均一な菌の集団感染のあることを考えると、一部には、逆変異等により、感受度の異なる菌を生じうることも考えてよいが、これらの感受度の異なる細菌の間には、既に第4章で実験、記載したように、環境に応じて繁殖率に差異を生じ、べの存在しない場合は、感受性菌の方が繁殖旺盛なために、次第に菌は、感受性菌の方に均一化されて、全体としての耐性度が低下する場合、即ち、混合菌の感染の場合には、耐性菌は、べの存在しない動物継代を繰返すうちに、べ感受性菌に駆逐されてしまい、恰も、耐性が復帰したかのように見える場合が存在しうるものと考えられる。

しかし寺島株のような菌では、復帰は相当困難なようである。

## 第7章 全所見総括並びに考按

べ耐性菌の出現は、最近特に著しい現象であるが、動物実験をもつてしては、強力な耐性獲得は、寺島株のような純粋な単一菌と考えられる菌株からは、単にべ注射のみでは、出現し難かつた。

しかし臨床材料から得た菌株では、あるものは容易に8倍、4倍の耐性を獲得した。

実験的にべ耐性度の異なる2菌株を混合した場合には、全体としては、各菌株と異なるべ耐性度を示した。

またこの混合菌を廿日鼠の睾丸内に接種後、皮下にべを注射し、混合菌のべ感受度を測定すると、この感受度は、耐性度の強い菌のそれの方に移行し、容易に強い耐性菌を選びえた。

以上の事実は、現在我々の測定している菌のべ耐性度は、必しも、そこに存在する凡ての菌の平等なるべ耐性度を示すものではなくて、即ちべ耐性度の異なる菌の混合感染がありうることを示すものである。

従つてかゝる場合にべを注射すると、もしその中にべ感受性菌があれば、この菌は減少し、べ耐性菌は残

るから、これが本来の耐性度をあらわして、即ち混合菌全体としての耐性度よりも高いべ耐性度を示すようになりうるのである。

そうであれば、これはべの注射によつて、耐性度が増加したということではなく、べ注射で、本来のべ耐性度を顕現するようになったものと解釈してもよいことになる。

次に、実験的に、混合菌は、べの存在しない生体内では、次第に感受性菌がより多くなり、従つてべ感受度は、べ感受性菌のそれを示すようになり、次第に耐性が低下して来るが、寺島株のごときは、全く変化を認めなかつた。

しかしながら臨床材料から得た菌株では、急激ではないが、明白にべ耐性の復帰を認めた。

即ち耐性菌といわれるものの中に各べ耐性度の異なる菌株の集団と、ほゞ単一の菌株のみの場合があるとすれば、実験に示すように、前者では、耐性が復帰するとも考えられ、後者では、復帰は相当困難であると思われる。

## 第8章 結 語

1) 最近約2年間の耐性菌は、60%を示し、その半数以上がべ感受度10.24u/cc以上を示した。

2) べは睾丸内へも移行する。

3) べ感受度の異なる2菌株を混合すると、全体としては各菌株と異なるべ感受度を示す。

4) 混合菌を動物に接種し、これにべ注射を行うと、混合菌のべ感受度は、耐性菌のそれの方に移行し、べ未処置のものでは、感受性菌のそれの方に移行する。

5) 生体内でのべ耐性獲得については、寺島株では余り認められず、膿汁から採取した菌株では、相当高い耐性即ち8倍の耐性を獲得したものがあつたが、これは Selection によるものと考えられる。

即ち臨床上、べ注射によつて、耐性菌が出現したかに思われるものの一部には、このようにべ耐性の高い菌が選出されているという場合のある事を示すものである。

6) 動物継代による耐性復帰は認められるが、急激でなく、しかし寒天継代のそれよりはより早く、高い耐性菌で、より明かに認められた。

(稿を終るに臨み、終始有益な御助言を賜つた増田強三講師、石上浩一講師に衷心より感謝の意を表します。)

## 参考文献

- 1) 秋葉朝一郎：化学療法に於ける細菌の耐性。医学のあゆみ，**13**；250, 1952. 2) Barber, M. & M., Rozwadowski-Dowzenko: Infektion by Penicillin Resistant Staphylococci. *Lancet*, **255**；641, 1948. 3) Beckman, H.: Penicillin Resistance. *Wisconsin, M. J.*, **46**；621, 1947. (Ref. *Penicillin-c. s. c. Reporter*, **4**；22, 1947.) 4) Bellamy, W. D. & J. W. Klimek: Some Properties of Penicillin-Resistant Staphylococci. *J. Bact.*, **55**；153, 1948. 5) Bondi, A. & C. C. Dietz: Penicillin-Resistant Staphylococci. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **60**；55, 1945. (Ref. *Penicillin-c. s. c. Reporter*, **3**；31, 1946.) 6) Card, D. H.: Penicillin-Resistance Staphylococci. *M. J. Australia*, **1**；767, 1948. 7) Demerec, M.: Origin of Bacterial Resistance to Antibiotics. *J. Bact.*, **55**；63, 1948. 8) George, M. & K. M. Pandalai: Sensitization of Penicillin Resistant Pathogenens. *Lancet*, **256**；955, 1949. (Ref. *C. A.*, **43**；6278, 1949. 9) Gilson, B. St. C. & R. F. Parker: Staphylococcal Penicillinase, Characteristics of the Enzyme and Its Inhibition. *J. Bact.*, **55**；801, 1948. 10) Hinshelwood, C. N.: *The Chemical Kinetics of the Bacterial Cell*. New York and London, Oxford University Press, 284, 1946. 11) 池内彰：ペニシリン耐性獲得黄色ブドウ菌による抗体産生に関する実験的研究。抗生物質研究，**6**；150, 1953. 12) 伊藤喜八：赤痢菌の薬剤及び抗生物質に対する耐性獲得防止に関する実験。総合医学，**10**；44, 1953. 13) 石上浩一：ペニシリン耐性菌の酵素作用に関する研究。抗生物質研究，**5**；1, 1952. 14) 鎌和田滋：ペニシリン耐性の復帰に就て。J. Antibiotics, **3**；264, 1950. 15) 川畑幸徳：葡萄状球菌の対抗生物質感受性について。J. Antibiotics, **6**；107, 1953. 16) 木村康：細菌学及免疫学。17) Kirby, W. M. M.: Extraktion of Highly Potent Penicillin in Activation from Penicillin Resistant Staphylococci. *Science*, **99**；452, 1944. (Ref. *B. A.*, **18**；1777, 1944.) 18) Klimek, J. M., C. J. Cavallito & J. H. Bailey: Induced Resistance of Staphylococcus Aureus to Various Antibiotics. *J. Bact.*, **55**；139, 1948. 19) 久米利郎：外科領域における葡萄球菌のペニシリン感受性の研究。日本外科学会雑誌，**51**；514, 1950. 20) Lieutenamt, C. G., C. Struble & G. Bellows: Study on the Distribution of Penicillin in the Eye and Its Clinical Application. *J. American Med. A.*, **125**；685, 1944. 21) Luria, S. E.: A Test for Penicillin Sensitivity and Resistance in Staphylococci. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **61**；1, 1946. (Ref. *B. A.*, **20**；1165, 1946.) 22) 松井清治：溶血性連鎖状球菌のペニシリンに対する感受性とペニシリン抵抗性菌株の性状に就て。J. Antibiotics, **2**；700, 1949. 23) 松本喜久二：細菌のペニシリンに対する耐性増強の機作について。J. Antibiotics, **5**；220, 1952. 24) 松本喜久二：ペニシリン耐性菌の復帰に就て。J. Antibiotics, **5**；279, 1952. 25) 増山元三郎：一次元拡散を利用する定量法とその基礎公式。科学，**17**；158, 1947. 26) Mc. Kee, C. H. & C. L. Houcke: Induced Resistance to Penicillin of Staphylococci, Pneumococci and Streptococci. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **53**；33, 1943. (Ref. *B. A.*, **17**；1909, 1943.) 27) 宮本繁吾：チフテリア菌のペニシリンに対する感性。耐性並びにその復帰に就いて。J. Antibiotics, **2**；270, 1949. 28) 守屋邦男：抗生物質耐性菌の考察。日本医事新報，**1554**；60, 1954. 29) 永井吉造：外科的感染症に於けるブドウ状球菌の5種抗生物質に対する感受性の研究。J. Antibiotics, **6**；289, 1953. 30) 中村豊，山田守英：細菌のペニシリン耐性。日本医事新報，**1323**；3, 1952. 31) 中沢進，竹内方志，岡秀：小児から分離した各種球菌のペニシリン感受性の現況。J. Antibiotics, **6**；36, 1953. 32) 根井外喜男，秋元博，山田守英，永井竜夫：ペニシリン耐性菌の生物学的性状，特に耐性株の発育曲線と活性度について。J. Antibiotics, **3**；209, 1950. 33) 野村良平：ペニシリンの体内消長。Penicillin, **1**；427, 1948. 34) 野村良平，大桑脩：葡萄状球菌及び淋菌のペニシリン感受性。Penicillin, **1**；502, 1948. 35) 小原正三郎：溶血性連鎖状球菌のペニシリンに対する感性並びに耐性。Penicillin, **1**；526, 1948. 36) 大岩弘治，山田修：葡萄球菌のペニシリンに対する感受性に就いて。J. Antibiotics, **2**；425, 1949. 37) Rammell kamp, C. H. & T. Maxon: Resistance of Staphylococcus Aureus to Action of Penicillin. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **51**；386, 1942. 38) 佐々木正五，市橋保雄：動物実験から見た Penicillin の作用機序，特にその生体内分布と消長に就いて。J. Antibiotics, **3**；380, 1950. 39) 島田孝：ペニシリン耐性菌に関する実験的研究。抗生物質研究，**6**；24, 1953. 40) 白羽弥右衛門：ペニシリンの局所応用に関する基礎的吟味。抗生物質研究，**2**；47, 1948. 41) Spink, W. W., V. Ferris. & J. J. Vivino: Penicillin Resistant Staphylococci, Mechanismus Involved in the Development of Resistance. *J. Clin. Invest.*, **26**；379, 1947. (Ref. *Penicillin-c. s. c. Reporter*, **4**；21, 1947.) 42) 杉野四郎：各種外科的材料より得たる葡萄状球菌のペニシリンに対する態度。抗生物質研究，**2**；143, 1951. 43) 高橋桃一：赤痢菌のストマイ及びペニシリンに対する感受性，耐性並びに復帰に就いて。Penicillin, **1**；547, 1948. 44) 高嶋政男：各種葡萄状球菌のペニシリン感受性並びに耐性に就て。Penicillin, **1**；245, 1948. 45) 田中潤二：カタル性球菌のペニシリン並びにストレプトマ

イシンに対する感性、耐性及び復帰に就いて。J. Antibiotics, 2; 552, 1949. 46) 鳥瀧隆三: 免疫概論。日本医書出版, 昭22. 47) 鳥居敏雄, 川上保雄: 重層法によるペニシリン定量法に就いて。Penicillin, 1; 281, 1947. 48) 鳥居敏雄, 川上保雄: 血清中ストレプトマイシン定量法 (枯草菌を用いる重層法)。J. Antibiotics, 2; 719, 1949. 49) Wilson, R. & W. H. Cockcroft: Problem of Penicillin Resistant Staphylococcal Infektion,

Canad. Med. Ass. Jour., 65; 548, 1951. 50) 山田修: ペニシリンと葡萄状球菌, 葡萄状球菌のペニシリン耐性獲得に就て。抗菌物質研究, 2; 428, 1949. 51) 柳田友道: 細菌のレチスタンス。自然, 10; 18 及び 11; 27, 1951. 52) 芳村次雄: 細菌のペニシリン耐性に関する研究。北海道医学雑誌, 24; 165, 1949. 53) 吉友陸彦: 炎症癰のペニシリンに関する研究。抗菌物質研究, 6; 117, 1953.

### An Analysis of Fifty Patients Treated by Mitral Commissurotomy Five or More Years ago.

Glover R. P. et al.

J. Thoracic Surg. 30 : 436., 1955

僧帽弁狭窄に対する交連切開術は今やその遠隔成績の細やかな観察が必要とされる時代となっているが、著者は今から5年以上前に本手術を受けた患者50名の現状について、自・他覚的所見を分析し、次の結論を出している。

手術時の患者を分類すると、心雑音のみ陽性の第Ⅰ期はなく、軽動作時に自覚症状を呈する第Ⅱ期が10%、薬剤によつても症状の進行を止め得ない第Ⅲ期が72%、心不全の症状のとれぬ第Ⅳ期が18%であつた。

直接の手術死は3名(6%)、術後死亡は6週から3年後に6名(12%)で、残りの41名(82%)が生存している。

生存者中30名(73%)が他覚的に正常に近い生活が可能と認められ、36名(88%)が自覚的に改善された。

心雑音のみによつては手術効果は判定し得ない。僅

か4名で雑音が消失し、11名で拡張期雑音のみが消失した。14名では新たに収縮期雑音を生じた。

E. K. G. の変化も効果判定の決定的根拠を示さない。心臓陰影は87%に於て拡大の停止又は縮小を示した。カテーテル所見は臨床所見にほぼ並行した。

弁口に石灰沈着を認めなかつた例の方が、これを認めた例よりも症状改善の成績がよい。

全手術例で弁口の再狭窄の証拠を認め得なかつた。手術による脳栓塞は1名でこれも殆んど治癒した。著者は更にこの5年間継続した良好な状態が今後も変らぬであろうと信じ。

またこの50名の症例の後現在までに行つた740例に及ぶ豊富な手術経験を、仮りにこの最初の50例に適用したとするならば、結果は更によかつたであろうと推定している。  
(武内敏郎抄訳)