

外科的感染症における黄色ブドウ球菌の 抗生物質感受性について

東北大学医学部瘻外科教室（指導 榎 哲夫教授）

本 間 利 雄

〔原稿受付 昭和36年11月29日〕

STUDIES ON THE ANTIBIOTIC-SUSCEPTIBILITY OF THE ISOLATES FROM STAPHYLOCOCCAL INFECTIONS

TOSHIO HONMA

Prof. Maki's Surgical Clinic, Tohoku University, Sendai

A large number of reports appearing in scientific literatures indicate the importance of hospital staphylococcal infection. This work was conducted to see the antibiotic susceptibility of 500 strains of staphylococci, isolated from surgical suppurative diseases, particularly to investigate the different susceptibility of the isolates obtained from different environmental sources. The period of examination was from December, 1957 to March, 1961.

The incidence of the resistant strains to five antibiotics was, in the order of frequency, 57.2 per cent to penicillin, 37.2 per cent to streptomycin, 18.8 per cent to tetracyclin, 6.8 per cent to chloramphenicol and none to erythromycin.

Environmental and geographical influence to staphylococcal susceptibility was studied with different groups of strains. With streptomycin and tetracyclin, there was a distinct difference between the strains isolated from hospitalized patients of our clinic and the strains isolated from out-patients of suburban hospitals, the incidence of resistant strains being remarkably high in the former. With chloramphenicol, considerable number of the strains isolated from hospitalized patients of our clinic required a high concentration for inhibition, although not so remarkable as with streptomycin and tetracyclin. With penicillin and erythromycin, there was no remarkable difference in the susceptibility of staphylococci between the both groups.

Of the 133 strains isolated from the hospitalized patients of our clinic, the susceptibility of 50 strains isolated between May, 1958 and January, 1959 and of 50 strains isolated between July, 1959 and March, 1961 were compared. The penicillin resistant strains moderately increased, whereas with streptomycin and erythromycin, no significant changes were seen between the two groups. With chloramphenicol and tetracyclin, no increase in the incidence of resistant strains was seen, but a decrease of sensitive strains and an increase of moderately resistant strains were seen in the lately isolated group.

As for the changes of the susceptibility of staphylococci after administration of a large amount of antibiotics, a decrease of sensitive strains and an increase of resistant

strains were seen with every one of five antibiotics, the tendency being most remarkable with streptomycin.

緒 言

ブドウ球菌（以下ブ菌と略す）は赤痢菌、結核菌と共に抗生物質に対し耐性を獲得し易い性質を持つており、又ブ菌は外科領域における化膿性疾患の起炎菌の大部分を占める關係上、その抗生物質感受性の動向については各方面から注目され、既に多数の報告がある。

Spink 等¹⁾が1942年 Penicillin（以下PCと略す）出現以前に分離したブ菌についてその試験管内感受性を調べた所、1.0u/cc で発育を阻止されない菌株は皆無であつたが、同じく SpinK²⁾の1950年における調査では既に50%のPC耐性菌を認めている。

本邦においても PC が使用される様になつて間もない1947～1948年頃の久米³⁾の調査では PC 耐性ブ菌は殆ど見られなかつたが、最近の諸報告は PC 耐性ブ菌の激増を示している。

さきに当教室堀田⁴⁾、高橋⁵⁾もPC療法の基礎的研究の一環としてブ菌のPC感受性について報告している。

一方 PC 以外の抗生物質が最近頻用される様になると共にそれ等に対する耐性ブ菌も出現し、最近ではブ菌の大部分がPC耐性となつた事と相俟つてPC以外の抗生物質に対するブ菌感受性も注目される様になつて来た。

余は1957年12月より1961年3月迄の間に当外科入院及び外来患者を中心として、宮城県内において外科的感染症より分離した黄色ブ菌500株について、その5種抗生物質〔PC、Streptomycin（以下SMと略す）、Chloramphenicol（以下CPと略す）、Tetracyclin（以下TCと略す）及びErythromycin（以下EMと略す）〕に対する感受性を調査したのでその成績を報告する。

実験方法

菌の抗生物質感受性測定法に関しては種々発表されており、簡便なディスク法が現在広く臨床検査として用いられているが、正確な値を知るためには多少操作が繁雑ではあるが稀釈法が最も良いとされている。Garrod等⁶⁾、Altmeier等⁷⁾、Abbound等⁸⁾も稀釈法による試験管内感受性の成績と臨床成績との間には可成り密接な關係があると報告している。

余は平板培地による倍数稀釈法によりブ菌の感受性

を測定した。斜面培地に保存した被検ブ菌の純培養1白金耳をpH 7.2～7.4の滅菌パイヨン（水1000に対しベプトン10gr、肉エキス10gr、食塩2.5gr含有）10ccの中に充分均等に混和し、37°C20時間培養した後各種濃度の抗生物質を含有した10ccの寒天平板培地（pH 7.2～7.4）に接種、再び37°C20時間培養した後肉眼的にコロニーの発生を検し最小発育阻止濃度を求めた。使用抗生物質は何れも力価の明確なものを用い、化学天秤で正確に秤量し検査の直前に所定の濃度に溶解させた。培地に含有させた抗生物質の濃度は100, 50, 25, 12.5, 6.3, 3.1, 1.6, 0.8, 0.4, 0.2, 0.1（PCはu/cc、他はmcg/cc）とした。又検査に際しては毎回ブ菌209P株を対照として用い、対照が所定の値をとらなかつた時は検査をやり直した。

実験成績

I) 500株ブ菌の抗生物質感受性

1) 抗生物質感受性の分布 500株の感受性分布は表1及び図1の如くである。

PC に対しては低濃度で発育を阻止された菌株は極めて少く、40.6%は100u/ccのPCによつても発育を阻止されなかつた。

之に反してEMに対しては大部分の菌株が低濃度で発育を阻止され、100mcg/ccで発育を阻止されない菌株は皆無であり、図1について見るとPCと略々対称形の感受性分布を示している。

SM、CP及びTCに対する感受性分布曲線はPC及びEMのその様な拋物線を形成する事なく、何れも中等度濃度域に一つの山を形成している。たゞSMにおいては100mcg/ccで発育を阻止されない菌株が31.2%と中等度濃度域の山の約二倍の高さを示しており、又TCにおいても100mcg/ccで発育を阻止されない菌株が11.8%と相当数を認めている。CPにおいては6.3mcg/ccを中心とした急峻な山が見られ、100mcg/ccで発育を阻止されない菌株は0.8%に過ぎなかつた。

2) 各種抗生物質に対しての耐性菌 耐性の限界に関しては未だ明確な基準はなく諸家によつてまちまちであるが、抗生物質常用量投与後の血中濃度を参照して決定するのが最も妥当とされ、Eisenberg等⁹⁾も之を主張している。しかるに最近各種抗生物質の新製品、例えば静注用製剤等が出現し、従来より遙かに高い血中

表1 500株ブ菌の抗生物質感受性分布

抗生物質	P.C.	S. M.	C. P.	T. C.	E.M.
最小 阻止 濃度	菌株数 (%)	菌株数 (%)	菌株数 (%)	菌株数 (%)	菌株数 (%)
100<	203 (40.6)	156 (31.2)	4 (0.8)	74 (14.8)	0 (0)
100	83 (16.6)	30 (6)	30 (6)	20 (4)	0 (0)
50	53 (10.6)	22 (4.4)	38 (7.6)	17 (3.4)	1 (0.2)
25	31 (6.2)	32 (6.4)	37 (7.4)	13 (2.6)	2 (0.4)
12.5	40 (8)	50 (10)	116 (23.2)	34 (6.8)	4 (0.8)
6.3	15 (3)	79 (15.8)	167 (33.4)	106 (21.2)	2 (0.4)
3.1	15 (3)	78 (15.6)	69 (13.8)	119 (23.8)	2 (0.4)
1.6	11 (2.2)	40 (8)	23 (4.6)	60 (12)	11 (2.2)
0.8	13 (2.6)	8 (1.6)	11 (2.2)	37 (7.4)	48 (9.6)
0.4	9 (1.8)	3 (0.6)	3 (0.6)	12 (2.4)	140 (28)
0.2	5 (1)	1 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.8)	143 (28.6)
≤0.1u 又は mcg/ cc	22 (4.4)	1 (0.2)	0 (0)	4 (0.8)	147 (29.4)

濃度を保持させる事も可能となつて来たので、感受性、耐性の間に厳密な境界を設ける事は困難である。便宜上余は諸家の耐性の限界に関する報告^{10)~19)}、及び各種抗生物質投与後の血中濃度に関する金沢¹¹⁾の報告を参照し、耐性の限界を表2の如く定めた。

之を臨床的にあてはめると、感受性とは抗生物質の常用量を常用手段で投与しても充分効果があると思われるもの、中等度耐性とは抗生物質の大量(例えばPC 1日1,000万単位筋注)を投与するとか静注するとか局部に注入する等の手段を用いれば臨床的效果が得られると思われるもの、又耐性とは如何なる投与法によつても効果がないと思われるものである。

表2の基準に基いて500株のブ菌を分類すると図2の如くである。最も耐性菌の多いのはPCで286株、57.2%を占め、次いでSM186株、37.2%、TC94株、18.8%の順に耐性菌が多く、CPに耐性のブ菌は34株、6.8%に過ぎず、EM耐性菌は見られなかった。

中等度耐性菌についてはPC、CP、TCに略々同率に見られ30~40%を占めていたが(PC33%, CP38.2%, TC34%), EMについては中等度耐性菌も僅か2.2%見られたに過ぎなかった。SMに対する中等度耐性菌は10.8%であつた。

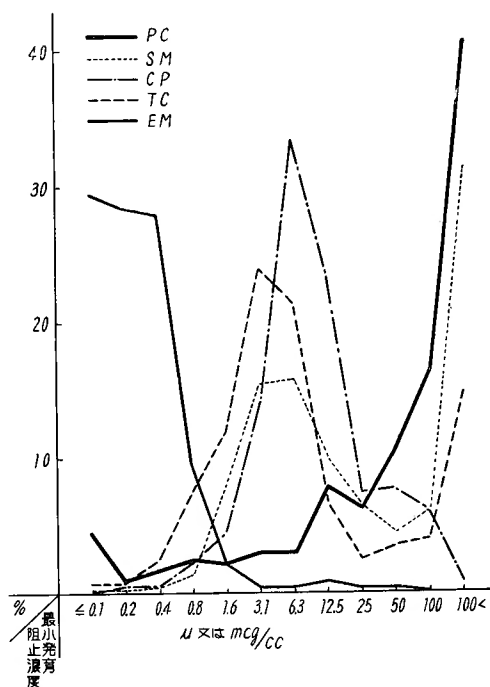


図1 500株のブ菌抗生物質感受性分布

表2 感受性、耐性の限界(最小発育阻止濃度により標示)

	感受性	中等度耐性	耐性
P. C. u/cc	≤ 0.8	1.6~50	≥100
S.M. mcg/cc	≤12.5	25~50	≥100
C.P. mcg/cc	≤ 6.3	12.5~50	≥100
T.C. mcg/cc	≤ 3.1	6.3~50	≥100
E.M. mcg/cc	≤ 1.6	3.1~50	≥100

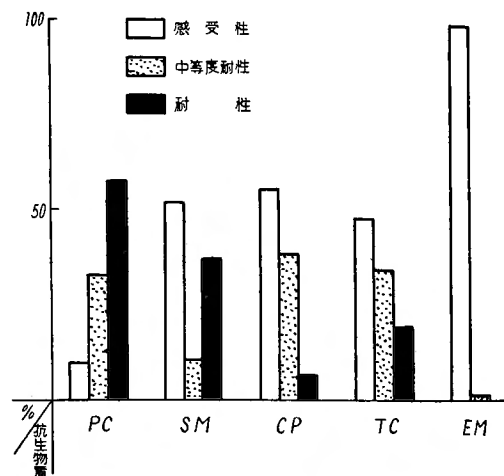


図2 500株ブ菌中感受性菌、耐性菌百分率

又感受性菌はPCについては49株、9.8%と極めて少く、之に反してEMについては489株、97.8%と殆どのブ菌が感受性を示した。SM、CP及びTCについての感受性菌は略々同率に見られ、SM260株、52%、CP275株、55%、TC236株、47.2%であつた。

3) 多重耐性の問題 多重耐性(二種以上の抗生物質に耐性)について検討した所、最小発育阻止濃度100u又はmcg/cc以上の多重耐性菌が165株、33%認められた。表3の如く2重耐性菌は97株あり、PC-SMの組合せが大半を占め、SM-TC、PC-TCが之に次ぎ、他の組合せは僅少であつた。3重耐性菌44株中ではPC-SM-TCの組合せが40株と殆ど全部を占め、CPの関与した組合せは4株に過ぎず、又4重耐性菌24株中全部がPC-SM-CP-TCの組合せであり、多重耐性中EMの関与した組合せはなかつた。

表3 多重耐性菌(最小発育阻止濃度 100 u又はmcg/cc以上) 165株の内容

1) 2重耐性菌 97株

PC-SM	PC-TC	PC-CP	SM-TC	CP-TC
72株	9株	1株	13株	2株

2) 3重耐性菌 44株

PC-SM-TC	PC-SM-CP	SM-CP-TC
40株	1株	3株

3) 4重耐性菌 24株

PC-SM-CP-TC
24株

II) 地区別によるブ菌感受性の比較

地区別による感受性を比較検討するため、500株のブ菌を次の3群に分けた。

第1群：当科入院患者より分離した123株

第2群：当科外来患者及び仙台市内病院外来患者より分離した188株

第3群：宮城県下郡部病院外来患者より分離した179株

各群のブ菌の抗生物質感受性は表4の如くである。

PCについては図3の如く各群とも極めて類似した感受性分布を示し、低濃度で発育を阻止された菌株は僅少であつた。

SMについては図4の如く第3群においては6.3mcg/ccを中心として左右略々対称形の山を形成、>100 mcg/cc

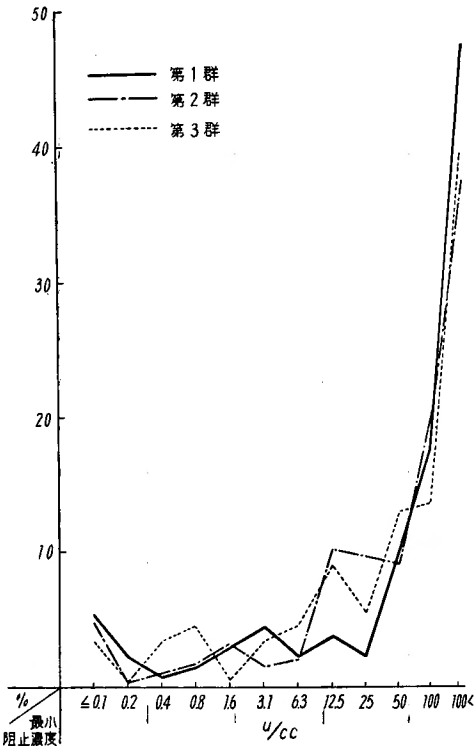


図3 地区別ブ菌感受性分布(PC)

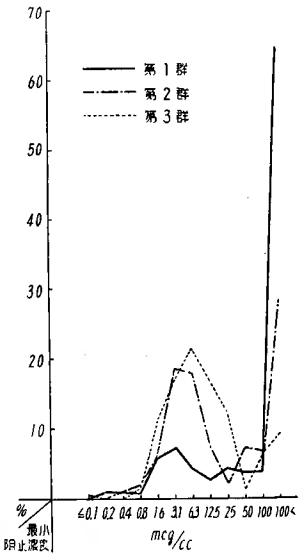


図4 地区別ブ菌感受性分布(SM)

ccの耐性菌は10%未満であつた。之に反して第1群のカーブには10%未満は認められず1.6mcg/ccから100mcg/cc

表 4 地区別ブ菌感受性分布

() 内は %

抗生物質 群別 最小発育 阻止濃度	P C			S M			C P			T C			E M		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
>100 u 又は mcg/cc	63 (47.5)	70 (37.2)	70 (39.1)	86 (64.7)	53 (28.2)	17 (9.6)	2 (1.5)	3 (1.6)	2 (1.2)	48 (36.1)	25 (13.3)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
100	23 (17.4)	36 (19.3)	24 (13.5)	5 (3.8)	13 (6.9)	12 (6.8)	22 (16.5)	5 (2.7)	0 (0)	11 (8.3)	5 (2.7)	4 (2.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
50	13 (9.8)	17 (9)	23 (12.9)	5 (3.8)	14 (7.5)	3 (1.7)	21 (15.8)	13 (6.9)	4 (2.3)	9 (6.8)	7 (3.7)	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)
25	3 (2.3)	18 (9.6)	10 (5.5)	6 (4.5)	4 (2.1)	22 (12.3)	13 (9.8)	18 (9.6)	6 (3.5)	4 (3)	2 (1.1)	7 (4)	2 (1.5)	0 (0)	0 (0)
12.5	5 (3.8)	19 (10.1)	16 (9)	4 (3)	16 (8.5)	30 (16.8)	14 (10.5)	52 (27.7)	49 (27.3)	4 (3)	15 (8)	15 (8.4)	2 (1.5)	2 (1.1)	0 (0)
6.3	3 (2.3)	4 (2.1)	8 (4.6)	6 (4.5)	34 (18.2)	39 (21.8)	39 (29.3)	64 (34)	64 (35.8)	18 (13.5)	28 (15)	59 (32.9)	2 (1.5)	0 (0)	0 (0)
3.1	6 (4.5)	3 (1.6)	6 (3.4)	10 (7.6)	35 (18.8)	33 (17.3)	11 (8.3)	23 (12.2)	34 (17.9)	19 (14.3)	54 (28.7)	46 (25.7)	0 (0)	2 (1.1)	0 (0)
1.6	4 (3)	6 (3.2)	1 (0.6)	8 (6)	12 (6.4)	20 (11.2)	7 (5.3)	6 (3.2)	11 (6.2)	7 (5.3)	28 (15)	26 (14.5)	4 (3)	7 (3.7)	1 (0.6)
0.8	2 (1.5)	3 (1.6)	8 (4.6)	1 (0.8)	4 (2.1)	3 (1.7)	1 (0.8)	3 (1.6)	7 (4)	4 (3)	18 (9.6)	15 (8.4)	13 (9.8)	12 (6.4)	23 (12.9)
0.4	1 (0.8)	2 (1.1)	6 (3.4)	1 (0.8)	2 (1.1)	0 (0)	1 (0.8)	1 (0.5)	2 (1.2)	4 (3)	5 (2.7)	3 (1.7)	41 (30.8)	49 (26)	50 (27.9)
0.2	3 (2.3)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.8)	0 (0)	0 (0)	2 (1.5)	0 (0)	0 (0)	3 (2.3)	0 (0)	1 (0.6)	27 (20.3)	55 (29)	61 (34.1)
≤0.1	7 (5.3)	9 (4.8)	6 (3.4)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.6)	41 (30.8)	61 (32.4)	44 (24.6)

外科的感染症における黄色ブドウ球菌の抗生物質感受性について

にわたり起伏の少い曲線を示し、 $>100\text{mcg/cc}$ の菌株が64.7%の多きに及んでいる。第2群は丁度第1群と第3群の中間のカーブを示し、 $3.1\sim 6.3\text{mcg/cc}$ を中心とする山はまだ崩れてはいないが $>100\text{mcg/cc}$ のブ菌が30%近くに及び、山の頂点よりも高くなっている。

CP については図5に示す如く第2群及び第3群においては略々同様の感受性分布が見られ、 6.3mcg/cc を中心として左右対称形の急峻な山があり、发育阻止に高濃度を要するブ菌は殆ど現われていなかった。之に反して第1群では 6.3mcg/cc を中心とする山はまだその形を保っているが、 $50\sim 100\text{mcg/cc}$ を中心として第二の山を形成し二峰性のカーブを描いている。TC における関係は図6の如く第3群においては $3.1\sim 6.3\text{mcg/cc}$ を中心として左右略々対称形の山を形成、 $>100\text{mcg/cc}$ の耐性菌は殆ど認められなかった。第2群においても $>100\text{mcg/cc}$ のブ菌が10%を越えてはいるが 3.1mcg/cc を中心とする山は明瞭である。しかるに第1群においては $3.1\sim 6.3\text{mcg/cc}$ を中心とする山は著明に低下し、 $>100\text{mcg/cc}$ のブ菌が36.1%と山の頂点の2倍以上の高さを示した。

EM については図7の如く大部分の菌株が低濃度で发育を阻止され、PC と対称的な拋物線を示し、各群のブ菌の感受性分布は極めて類似していた。

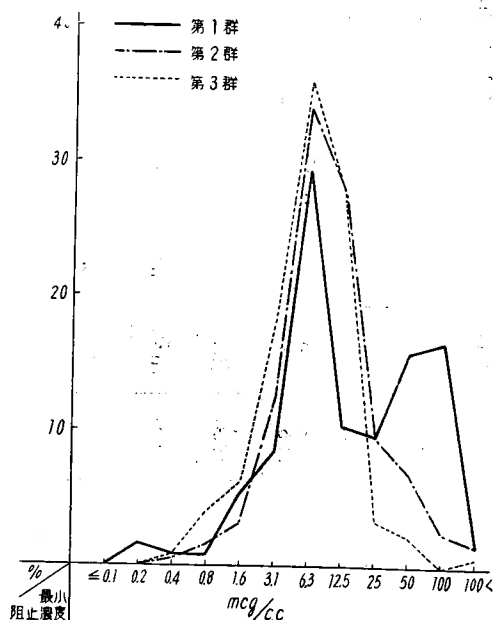


図5 地区別ブ菌感受性分布 (CP)

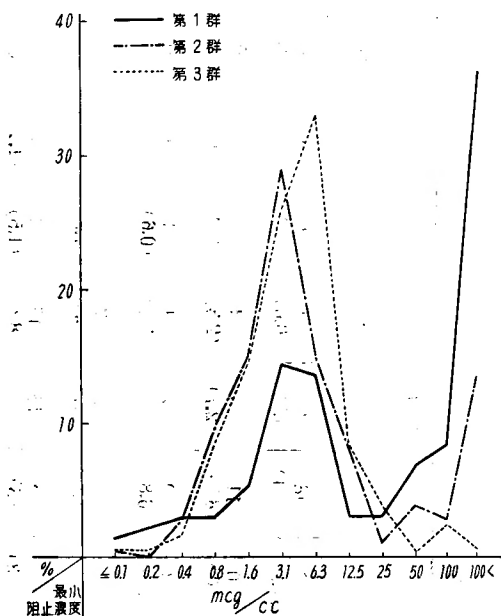


図6 地区別ブ菌感受性分布 (TC)

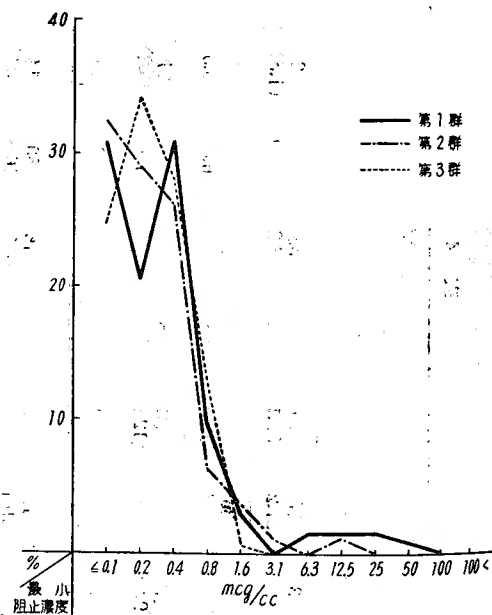


図7 地区加ブ菌感受性分布 (EM)

III) ブ菌感受性の年次的変動

感受性の年次的推移を見るため、特に抗生物質に曝される機会が多い当科入院患者より分離された133株中、1958年5月より1959年1月迄(前期とする)に分離された50株、及び1959年7月より1961年3月迄(後

表5 前期ブ菌及び後期ブ菌の感受性
() は %

		感受性	中等度耐性	耐性
P C	前期	9 (18)	16 (32)	25 (50)
	後期	3 (6)	12 (24)	35 (70)
S M	前期	11 (22)	5 (10)	34 (68)
	後期	13 (26)	5 (10)	32 (64)
C P	前期	30 (60)	10 (20)	10 (20)
	後期	20 (40)	22 (44)	8 (16)
T C	前期	19 (38)	11 (22)	20 (40)
	後期	15 (30)	16 (32)	19 (38)
E M	前期	48 (96)	2 (4)	0 (0)
	後期	46 (92)	4 (8)	0 (0)

期とする)に分離された50株を比較、表5の如き成績を得た。

PC に対しては感受性菌、中等度耐性菌が後期において、減少し、耐性菌が前期50%から後期70%と増加していた。

SM に対しては前期、後期殆ど変動がなかった。

CP については耐性菌の増加は見られなかったが感受性菌は前期60%から後期40%と減少、中等度耐性菌が前期20%から後期44%と著明に増加していた。

TCについても耐性菌には有意の変動を見ず、CPにおける程著明ではないが後期における感受性菌の減少及び中等度耐性菌の増加が認められた。

EM においては感受性菌は前期、後期に有意の差なく、耐性菌は前期、後期を通じて1株もなかった。たゞ中等度耐性菌が前期4%から後期8%と増加していたが、少数例のため統計的意義は薄く、結論は下せない。

IV) 抗生物質大量使用例より分離されたブ菌の感受性

抗生物質大量使用とブ菌の感受性との関係を見るため、現症の治療として菌分離前にPC300万単位以上、SM, CP, TCは夫々5gr以上の大量投与を行ったものの感受性を調べ、図8の如き結果を得た。EM についてはその大量使用例が少く、又EM耐性菌が余の検索したブ菌中に認められなかった関係上省略した。

図8を500株ブ菌全例の感受性を示した図2と比較すると各抗生物質について耐性菌の増加及び感受性菌の減少が見られ、特にSM及びTC大量投与のブ菌に著明で夫々71.8%、48%の耐性菌が認められ、感受性菌

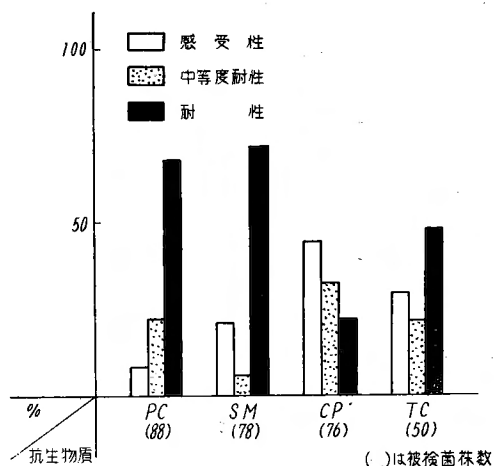


図8 抗生物質大量使用例より分離したブ菌の感受性

は夫々21.8%, 30%に過ぎなかった。

総括並びに考按

Spink, W. W.¹⁸⁾¹⁹⁾が1951年～1955年の5年間にわたりミネアポリス総合病院において年次別に耐性ブ菌(50u又はmcg/ccで发育を阻止されないもの)の出現を調べた成績によると、PC については殆ど年次別の変化を見ず、1955年代のブ菌に70.8%のPC耐性菌を認めている。SM については1951年18.0%から1955年69.38%と耐性菌が増加し、又TC耐性菌は1953年迄に漸増し、その後は著明な増加を示さず、1955年代のブ菌に49.76%の耐性菌を認めている。以上PC, SM及びTCについては相当数の耐性ブ菌の出現を見ているにも拘らずCP耐性菌は極めて少く、1955年代のブ菌に1.91%認めたに過ぎなかったと云う。之について Spink はCPは骨髓に対して毒作用があると考えられているため一般に余り広く使用されていないからであろうと云っている。又EMについては1952年には耐性菌を全然認めなかったが、1955年には22.49%の耐性菌を認めている。

本邦においても国立病院耐性共同研究班が昭和32年8月より昭和34年7月迄2年間にわたって全国的に行った調査¹⁰⁾によると略々同様の傾向が見られ、耐性ブ菌は年々増加している。たゞCP耐性菌は米国におけると同様殆ど増加の傾向を示さず、又EM耐性菌はまだ本邦には殆ど現われていない。

余の調査でも500株中EM耐性ブ菌は全然見られず、僅かに2.2%が中等度耐性を示したに過ぎなかった。之は本邦においてはまだ米国程EMが普及しておら

ず、従つてブ菌がEMに触れる機会が少いためと思われる。しかし米国において1955年既に22.49%のEM耐性ブ菌が証明されている事は注目すべき事で、遠からず本邦においてもEMの普及と共にその耐性菌も増加して来る事が予想される。

一方CPは可成り以前より本邦において広く用いられているにも拘らずその耐性菌は極めて少い。之はブ菌が元来CPに対して耐性を獲得し難い性質を持っているためと思われ、之に関してはFinland, M.²⁰, Balch H. H.²¹も同様の事を述べ、又Wright, S. S.²²はブ菌を頻回にわたり抗生物質に曝すとPC, SM及びTC系抗生物質に対しては次第に耐性となつたが、CPに対しては殆ど耐性を獲得しなかつたと報告している。本邦においても中塚等²³はブ菌、大腸菌、チフス菌、鼠チフス菌について実験し、何れの菌もCPに対して耐性を獲得しなかつたと報告している。石山等²⁴は1955～1956年に行つた調査と、略々同じ条件の下に行つた1951～1952年の永井²⁵の調査と比較し、PC, SM及びTC系抗生物質に対する耐性菌は増加したがCP耐性菌は増加せず、反つて感受性の高い菌株が増加して来たと述べている。この点に関して間宮²⁶は試験管内実験でPCに耐性となつたブ菌はCPに感受性を増すと報告している。

余の成績ではCP耐性菌は500株中34株、6.8%認められ、1955年におけるSpinkの調査より多いが未だ臨床的に問題となる程増加してはいない。しかし図5に見られる様に、当科入院患者より分離したブ菌の感受性分布曲線は50～100mcg/ccの所に第二の山を形成、徐々にCP耐性化の傾向を示している事は注目すべきであろう。

PC, SM及びTCについては余の調査では夫々57.2%, 37.2%, 18.8%と何れもSpinkが1955年代に調査した耐性菌出現率よりも下廻る成績を示し、将来更に之等抗生物質に対する耐性菌が増加する可能性のある事を暗示させる。

近年PCのみならず他の抗生物質に対しても耐性を示す所謂多重耐性ブ菌の出現が臨床上大きな問題となつて来ているが、上田²⁷は1957年から1960年迄4年間のブ菌の多重耐性率の年次の推移を調べ、多重耐性ブ菌は年々増加している事を指摘した。

余の調査では図3の如く、大部分の組合せにはPC又はSMが入っており、現在この両者が多重耐性の主役を演じている事を示し、ブ菌感染症の治療に際して用いる抗生物質の選択を慎重に行う事の必要性を感じ

させた。

ブ菌の感受性に地域差のある事は既に注目されており、Hopps, H. E. 等²⁸はワシントンほか3地域から分離したブ菌のPC及びCarbomycin感受性に著明な差があつたと報告している。又Barber, M. 等²⁹は病院内で分離されたブ菌と健康な百貨店女店員の鼻前庭から分離されたブ菌の間に、Rountree, P. M. 等³⁰は入院患者と外来患者の間に、又Wise, R. I. 等³¹は医療従事者、入院患者及び外来患者の間に著明な感受性の差があつたと報告している。

本邦においても太田等³¹、青木³²は佐賀地方における、大久保等³³は京都地方における地域差を報告し、又福岡等¹³、永井²⁵、斎藤等³⁴は入院及び外来患者についてのブ菌感受性の差異を報告している。又岩崎³⁵は同じ大学病院入院患者でも抗生物質使用量の最も多い外科入院患者より分離したブ菌に最も高率な耐性菌の出現を認めたと報告している。

余の成績について検討すると、PCに関しては殆ど地域差を認めない。之はPCが現在では郡部病院でも大学病院と同様極めて頻繁に使用されているためと思われる。之と反対にEMは大学病院においてもまだそれ程多く使用されておらず、そのため感受性の地域差が現れていないと思われる。CPについては当科入院患者より分離したブ菌にやゝ多くの耐性菌を認め、又SM, TCについては郡部病院分離株と当科入院患者分離株との間にはその感受性分布に極めて著明な差があり、後者において耐性菌が激増している。之は何れも大学病院におけるCP, SM, TCの使用量が多いためと考えられ、たゞCPは前述の如くブ菌が耐性を獲得し難いので其程著明な差を示さなかつたものと考えられる。

又入院患者より分離した133株中、前期に分離した50株と後期に分離した50株を比較すると、CP及びTCについてその耐性菌の増加は見られなかつたが感受性菌は共に減少し、中等度耐性菌が著明に増加している事が注目される。

抗生物質使用量と耐性菌出現率との関係について石井等³⁶はPC 61万～240万単位使用した症例では62.5%のPC耐性菌が認められたのに対し、241万単位以上使用した症例では100%に耐性菌が認められたと云つており、大久保等³³も同様の成績を報告している。一方Wishren, B. A. 等³⁷は抗生物質療法を行つたブ菌感染症152例中、53例は抗生物質療法前後でブ菌感受性に差なく、57例に感受性の低下を認めたが、42例では逆に感受性が高まつたと報告し、抗生物質療法はブ菌感

受性にそれ程大きな影響を与えないと云っている。本邦でも小宮山³⁰⁾はPC使用、不使用とブ菌耐性率の間には著しい関係なしと報告し、石山等³⁹⁾はPC療法中の17例のブ菌感染症について体内におけるブ菌の耐性獲得を調査し、治療経過中に耐性を得る事は案外少かつたと報告している。又小西井等⁴⁰⁾はCP療法中のブ菌感染症ににわかにCP感受性の低下した症例を経験し、そのブ菌のフェージ型及びCP以外の抗生物質に対する感受性を調べた所、CP療法前に分離したブ菌と全く異なるものである事を知り、CP療法によりCP感受性菌が発育を阻止され、別なCP耐性菌が侵入増殖した一種の菌交代症であり、生体内における耐性獲得にはこの様なみかけの耐性獲得もあると報告している。

余の調査では抗生物質大量療法を行つた後に分離したブ菌の耐性菌出現率は各抗生物質について高かつた。この関係はSMにおいて特に著しく、SMが最も生体内で耐性を獲得し易い事を思わせた。増田⁴¹⁾が標準ブ菌209 P株を用い試験管内で各種抗生物質に対する耐性獲得を調べた実験でもSMが最も耐性を獲得し易かつたと報告している。

結 語

以上余は外科的感染症より分離した黄色ブドウ球菌500株についてPC、SM、CP、TC及びEMの5種抗生物質に対する感受性を検索し次の結論を得た。

1) 500株ブ菌全例について見ると、PCに対しては低濃度で発育を阻止された菌株は極めて少く、之と反対にEMに対しては大部分の菌株が低濃度で発育を阻止された。SM、TC、CPについてはPC、EMの中間的感受性分布を示した。

耐性菌についてはPC耐性菌が最も多く57.2%、SM、TC耐性菌が之に次ぎ夫々37.2%、18.8%を占めたがCP耐性菌は6.8%に過ぎず、EM耐性菌は皆無であつた。

又多重耐性菌は500株中165株認められ、その大部分にPC又はSMが関与していた。

2) 由来別と感受性との関係についてはPC、EMにおいては殆ど由来別の影響がなかつたが、SM、TCにおいては当科入院患者由来株と郡部病院患者由来株との間に著明な感受性の差が認められ、前者においては耐性菌が著しく多かつた。CPに関してもSM、TCにおける程著明ではないが当科入院患者由来株には発育阻止に高濃度を要する菌が相当認められた。

3) 当科入院患者より分離した133株中、前期分離株50と後期分離株50の感受性を比較すると、CP、TCにおいて耐性菌の増加は見られなかつたが感受性菌は共に減少し、それに代つて中等度耐性菌が夫々前期20%から後期44%、前期22%から後期32%と増加していた。

4) 大量の抗生物質療法を行つた後に分離したブ菌の耐性菌出現率は各抗生物質について高く、SMにおいて最も著しかつた。

参 考 文 献

- 1) Spink, W. W., Ferris, V. & Vivino, J. J.: Comparative in vitro resistance of staphylococci to penicillin and to sodium sulfathiazole. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, **55**, 207, 1944.
- 2) Spink, W. W.: Clinical and biologic significance of penicillin-resistant staphylococci, including observations with streptomycin, chloramphenicol, and terramycin. *J. Lab. Clin. Med.*, **37**, 278, 1951.
- 3) 久米利郎: 外科領域におけるブドウ菌 ペニシリン感受性の研究. 日外会誌, **51**, 514, 1950.
- 4) 堀田広行: 外科的化膿菌特にブドウ球菌のペニシリン感受度に関する研究. 東北医誌, **48**, 404, 1953.
- 5) 高橋 頌: 最近5ヵ年間に於ける黄色ブドウ球菌のペニシリン耐性菌出現率の変遷. 東北医誌, **58**, 13, 1958.
- 6) Garrod, L. P., Shooter, R. A. & Curwen, M. P.: The results of chemotherapy in urinary infections. *Brit. M. J.* II, 1003, 1954.
- 7) Altmeier, W. A.: Critical reevaluation of antibiotic therapy in surgery. *J. A. M. A.*, **157**, 305, 1955.
- 8) Abbound, F. M. & Waisbren, B. A.: Correlation between results of the tube dilution method for determining bacterial sensitivity to antibiotics and the results of the administration of these antibiotics to patients with staphylococcal bacteremia. in *Antib. Annual*, New York, Medical Encyclopedia, 748, 1959.
- 9) Eisenberg, G. M. & Wagner, B. M.: Bacterial susceptibility to antibiotics. II. Determination by means of a standardized, routine procedure having clinical significance. *Amer. J. Med. Sci.*, **223**, 600, 1952.
- 10) 飯弓之助: 感染症の細菌学, 最新医学, **13**, 1196, 1958.
- 11) 金沢 裕: 化学療法を行う指標としての感受性ディスク法ならびに体内薬剤濃度. 日本臨床, **14**, 635, 1956.
- 12) Wise, R. I., Cranny, C. & Spink, W. W.:

- Epidemiologic studies on antibiotic-resistant strains of micrococcus pyogenes. Amer. J. Med., 20, 176, 1956.
- 13) 福岡良男・八木源二・渡辺光明・小野田正美・片山 敬：病院内健康人，某高校生，及び各種疾患患者より分離したブドウ球菌の抗生物質に対する感受性の推移。日伝会誌，49, 922, 1960.
 - 14) 島田信勝：薬剤耐性ブドウ球菌の現況を中心として。日本医師会雑誌，39, 587, 1958.
 - 15) 河盛勇造：化学療法と内科臨床。II. 薬剤耐性ブドウ球菌について。日内会誌，49, 922, 1960.
 - 16) 国立病院耐性共同研究班：本邦における耐性ブドウ球菌の分布状態。最新医学，15, 6号補冊，2, 1960.
 - 17) Finland, M. & Haight, T. H.: Antibiotic resistance of pathogenic staphylococci. (Study of five hundred strains isolated at Boston City Hospital from October, 1951 to February, 1952). Arch. Int. Med. 91, 143, 1953.
 - 18) Spink, W. W.: Staphylococcal infection and the problem of antibiotic-resistant staphylococci. Arch. Int. Med., 94, 167, 1954.
 - 19) Spink, W. W.: The clinical problem of antimicrobial resistant staphylococci. Ann. New York Acad. Sci., 65, 175, 1956.
 - 20) Finland, M.: Clinical uses of currently available antibiotics. Brit. Med. J., II, 1115, 1953.
 - 21) Balch, H. H.: Antibiotic therapy in urinary tract infections. Mil. Surg., 115, 419, 1954.
 - 22) Wright, S. S., Purcell, E. M., Wilcox, C., Broderick, M. K.: Antibiotic combinations and resistance to antibiotics. (Development of resistance during repeated subcultures of staphylococci and certain staphylococci on media containing penicillin, streptomycin, erythromycin, terramycin and chloramphenicol used singly and in pairs). J. Lab. Clin. Med., 42, 877, 1953.
 - 23) 中塚正行・荒谷春恵：2, 3 細菌の Chloramphenicol 耐性に就いて。第I報。J. Antib. Ser. B, 4, 141.
 - 24) 石山俊次・武田盛雄：臨床的耐性ブドウ球菌の変遷について。Chemotherapy, 5, 20, 1957.
 - 25) 永井吉造：外科的感染症におけるブドウ球菌の5種抗生物質に対する感受性の研究。J. Antib. Ser. B, 6, 289, 1953.
 - 26) 間宮利郎：抗生物質耐性ブドウ球菌の他種薬剤に対する感受性。J. Antib. Ser. B, 10, 121, 1959.
 - 27) 上田 泰：抗生剤(感染症)，日本医師会雑誌，45, 229, 1961.
 - 28) Hopps, H. E., Wissemann, C. L. Jr. & Whelan, J.: Relation of antibiotic resistance of staphylococci to prevalence of antibiotic therapy in diverse geographic areas. Antib. & Chemoth., 4, 270, 1954.
 - 29) Barber, M., Hayhoe, F. & Whitehead, J. E. M.: Penicillin-resistant staphylococcal infection in a maternity hospital. Lancet, II, 1120, 1949.
 - 30) Rountree, P. M. & Barbour, R. G. H.: Incidence of penicillin-resistant and streptomycin-resistant staphylococci in a hospital. Lancet, I, 435, 1951.
 - 31) 太田義信・後藤達雄・土橋公雄・蒲原誠：佐賀県嬉野地区分離ブドウ球菌の化学療法剤に対する感受性の研究。医療，13, 359, 1959.
 - 32) 青木義勇：ブドウ球菌抗生物質感受性の地域差。J. Antib. Ser. B, 12, 308, 1959.
 - 33) 大久保 滉・星崎東明・玉井昌士・森本義男：化膿性疾患から分離したブドウ球菌の各種抗生物質に対する感受性について。J. Antib. Ser. B, 9, 227, 1956.
 - 34) 斎藤 誠・石井慶蔵・富岡 一：各種部位から分離したブドウ球菌のファージ型別と抗生物質耐性。日伝会誌，31, 120, 1957.
 - 35) 岩崎洋治：外科領域におけるブドウ球菌蔓延の現状とその対策について，特に抗生物質との関連において。日外会誌，61, 185, 1960.
 - 36) 石井良治・関根迪式：ブドウ球菌の各種抗生剤に対する感受性の研究。Chemotherapy, 3, 67, 1955.
 - 37) Waisbren, B. A. & Strelitzer, C. L.: Antibiotic sensitivities of staphylococci isolated before and after patients were given antibiotics. Amer. J. Med. Sci., 238, 202, 1959.
 - 38) 小宮山良雄：ブドウ球菌のベニシリン耐性について。東北医誌，53, 594, 1956.
 - 39) 石山俊次・戸川 悟：外科領域におけるベニシリン療法の動向。日本臨床，8, 491, 1950.
 - 40) 小酒井 望・舟橋と志子・矢野成敏：細菌の薬剤耐性と臨床一病原ブドウ球菌を中心につ、床病理，7, 35, 1959.
 - 41) 増田梅子：病原性ブドウ球菌の各種抗生物質に対する耐性株の分布について。日外会誌，61, 665, 1960.