

秋田県における昭和29年度分離 赤痢菌株の薬剤耐性について

秋田県衛生研究所

児 玉 栄一郎
藤 沢 宗 一
茂 木 武 雄

I ま え が き

細菌性赤痢の治療にサルファ剤が一般に使用せられるようになったのは昭和21年頃からのことで1941年Sulfaguanidineが細菌性赤痢に使用せられて卓効を収めてから当時まで優秀な治療効果を期待することができたが、間もなくサルファ剤の奏効しない赤痢が現われて次第に殖えて来た。すなわち東京都では昭和23年頃からサルファ剤耐性菌が現われて漸増し、25年には分離菌の略90%、或はそれ以上が400mg/dl Sulsol (ほぼ飽和濃度) という成績となり、従つてサルファ剤が殆ど全部の患者に効かない状態になつた(阿部実氏)。また落合氏の報告によると、名古屋ではサルファ耐性菌が昭和24年初めて出現し、同年では耐性菌が僅か12.1%であつたが次第に殖えて、昭和25年には45.8%、26年には67.1%、27年には67.6%となつた、しかし西貢菌には耐性菌が無かつたという但しこの場合の培地は普通寒天にSulsolを100mg/dlの割合に加えたものであつた。この赤痢菌の薬剤耐性はやがて大都市以外の地方においても同様に発現したものの如く、例せば青森県下流行昭和26、27年度の菌株について森富夫氏等の実験成績ではスルファチアゾール ($10^{-3}M$ 濃度) に対して既に88%の耐性が獲られたことを観察しているし、また昭和27年度の赤痢菌について和歌山衛研(熊野英雄氏ら)に於ける成績では、スルファ

チゾールの場合合計94%、スルファダイアジンの場合93%、スルファグアナジンの場合で略100%に近い。その他の地方に於ても昭和26年頃から分離株についてサルファ剤感受性試験が行われるようになって来た。

ところでサルファ剤耐性試験に関する多数の文献から検討すると。

1. 菌型によつて耐性菌の出現頻度に差のあること、すなわち耐性菌の検出率は菌型の分布状態によつて左右されることである。サルファ剤に接触したことの無い菌型は恐らく同剤に対する耐性を獲得することなかるべく、之に反し一度乃至再三、再四サルファ剤と接触する機会を与えられるに及んで耐性菌が出現するが、この場合流行の菌型が耐性獲得として報告せられることは当然である。
2. しかし赤痢の治療にサルファ剤の無効を謂われると共に菌のサルファ剤との接触頻度も減じて、従つて耐性度が更に上昇することが見られなくなつたこと。
3. 菌型によつて比較的耐性菌となり難いものがあり、例せば落合氏の昭和27年度の分離株について言えば、Sh, dys, 2. Sh, flex, 4 と Y がすべて感性、31 と Sonne の約10%が耐性であつたという報告、また小林氏(新潟県衛生研究所)の報告では Sh, dys, 1, 2, 及び Sh, Flex, 4, 5, 6,

var x (3aの系) はすべて感性であり、また3a, Sonneiでは90%以上が感性であつたが、1b, 2a, 3b, 3c, var X (2b系)の大部分が耐性菌であつたという。なおまた秋葉教授、岩原繁雄氏らの成績(昭和28年度茨城、群馬、神奈川、東京の分離株の1部)によると、1b, 2a, 2b, 3b, Var X(2b系), Var Yの大部分が耐性であり、これに対してSh, dys, 2, Sh, flex, 3a, 4, 5, 6, var x (3c系) Sh, sonneiの大部分が感性であつたことで、約言すればSh, dys 1, 2, 及びSh, flex, 3a, 4, 5, 6, Var X (3c系) Sh, sonneiの大部分が感性であるが、1b, 2a, 2b, 3b, Var X (2b系)及びVar, Yの多くが耐性であることが各報告に共通な点である。

なお以上の他に考えられることはsulfa剤そのものの化学構造に関係ないものかどうかについての問題であるが、赤痢症の治療が本邦でsulfaguanidineを初めとして"sulfapyridine, sulfathiazol, sulfamethylthiazol, sulfadiazine, sulfamesazine, sulfamerazine, sulfamethoxydiazine, Sulfapyrazineと種類を重ね、Gantrosanが喧伝された頃には日本の赤痢は殆どスルファミン耐性になつてしまつたと福見秀雄氏(1952年)が述懐されているが、臨末的には交叉耐性があるものの如く思われる。

但しストレプトマイシンを初め他の抗生物質に対する耐性が問題とする程に上昇した報告は見当らぬことは不幸中の幸といふべく、然し乍ら赤痢の多い本邦としては当然これらの抗生物質についても調査と研究とを重ねて行かざるべからざる運命に置かれてあると言えよう。

私共は今後予防のためにも治療のためにもかかる検査を継続して行くつもりである。

さて、秋田県では現在までこれらに関する報告が殆どないので、私共は昭和29年秋田県内各地で

分離された赤痢菌の165株について種々なサルファ剤並びに4種の抗生物質に対する抵抗を検査した。

II 試験方法

(i) 供試赤痢菌並びに菌型

供試菌は昭和29年3月から8月までの間に県衛生研究所並びに秋田、本荘、大館、鷹巣、能代、大曲、角館、横手、湯沢、男鹿の各保健所で分離したもののうちの165株である。その配分並びに菌型検査成績は第1表に示す如くである。

第1表 昭和29年度分離赤痢菌株並びに菌型

保健所別 と菌株 数 菌 型	衛	秋	本	男	大	鷹	能	大	角	湯	計
	研	田	荘	鹿	館	巣	代	曲	館	手	
Sh flex											
1 b	2	1	1								4
2 a	5	3	2			3	6	3	35	137	95
2 b	25	10	4	6			6	4	79	1128	173
3 a	8				1	1	4	3	7	4	58
4 a	1	1			1						3
6							1				1
VX	4				5		1	13		3	26
VY								2	4		6
Sh sonnei	7	1		1		1	2	228		8	50
計	52	16	7	7	7	5	20	14	196	1280	416

菌型は図表に示すとおり1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 6, vx VY, Sonneiで、2bが断然多く、次は2a, 3a, で次がsonnei, VXの順である。ここで私共は3a, Sonneiが少なくなかつたことを強調しておきたい。

(ii) 使用培地

培地はサルファ剤の場合には落合合成培地を、抗生物質の場合には普通寒天培地を使用した。すなわちFHを7.4に修正し、各種サルファ剤をそれぞれ100m/gcc., 75m/gcc., 50m/gcc., 25m/gcc.,

及び10mg/cc.の割合に混和した。また抗生物質の場合には普通寒天培地のPHを7.2とし、各抗生物質を1cc.中50r, 25r, 10r, 5r, 2.5r, を含むようにしてからペトリ皿に分注し、平板培地として使用した。対照としては国立予研から分譲をうけた標準株をまず落合培地と普通ブイヨン培地に移植して数代継代培養を行い、充分その發育を確めてから供試培地へ標準白金耳をもつて移植し、37°Cで24時間後に判定した。

Ⅲ 試験成績

(i) サルファ剤の場合

サルファ剤としてsulfadiazine, sulfamerazine, Sulfaguanidine, sulfamethylmerazine, sulfathiazol などについて耐性試験を行つたのであるが、その成績は第2表に示すとおりである。まず菌型から言えば、Sh. flex 2aは35株中いづれのサルファ剤に対しても耐性株が35株であるから100%と言い得べく、また2b 35株中では diazineでは35株で100%、guanidine, methylmerazineでは33株で各々9

4%、sulfamerazine では32株であるから91%という割合である。また Sh. sonneiは12株でdiazineでは12株で100%、guanidine, methylmerazineでは各々11株で92%、menazineでは10株であるから83%という割合である。thiazol についても同様な成績が得られている。またSh. flex. 1bは唯1株に過ぎなかつたが、何れのサルファ剤に対しても100mg/cc. 陽性であるから、これまた相当の耐性を獲たものと思われる。V. Yについても略同様であるが株数が少い故に統計的な数字は挙げ得ない3a, V Xも株数が少く、前者同様確実な数値を出し得ない憾みがある。

秋葉教授や岩原氏らの業績では、新潟県衛生研究所の小林氏の約4000株について感受性試験を行つた業績、すなわち3a, Sonneiの90%以上が感性であるに対して1b, 2a, 3b, 3c, Var. X (2b系)の大部分が耐性菌であつた報告をとりあげ、氏等も1b, 2a, 2b, 3b, Var X(2b系)Var. Yの大部分が耐性であり、これに対してSh. dys. 2, Sh. flex. 3a, 4, 5, 6, Var X (3a系)、Sh. sonneiの大部分が感性であつ

第2表各種サルファ剤に対する各型赤菌の抵抗性

(表中の数字は耐性株数をあらわす)

赤菌型	サルファ剤の種類 mg/cc	Sulfadiazine				Sulfamerazine				Sulfaguanidine				Sulfamethylmerazine				
		100	10	1	小計	100	10	1	小計	100	10	1	小計	100	10	1	小計	
		供試菌株数																
Sh. flexb	1b	1	1		1	1		1	1		1	1		1	1		1	
"	2a	35	34	1	35	31	4	35	35		35	35		35	35		35	
"	2b	35	25	5	35	11	17	4	32	18	13	2	33	18	19	1	33	
"	3a	16		1	1	1			1	1		1	2		1	1	2	
"	V X	2									1		1		1		1	
"	V Y	2	2		2	1	1		2	2			2	2			2	
Sh. Sonnei		12		1	11			10	10		1	10	11	1	4	6	11	
計		103	62	8	16	86	45	22	14	81	57	15	13	85	52	25	8	85
耐性率 (%)					83.5				78.6				82.5				82.5	

たという。私共の成績では菌株数が少いためにこれらの事情を確認し得ないが、Var. Xや3aについて臆気ながらその間の性状が伺い得ると思う。唯Sh. sonneiについては反対の結果が得られているがSh. sonneiが果して耐性を最初から獲得し難いものか、或いは当県では検出sonne菌株数が多く、従つてサルファ剤と接触する機会が多く、従つてかかる結果が得られたものかどうか確言し難い。

なおVar. Xについては2b系か3a系かの分析試験は行わなかつた。

次にサルファ剤の種類と耐性菌との関係であるが、供試サルファ剤に対しては第2表に示す如く何れに対しても高度の耐性(83.5%~78.6%)を示して注目に値する差異を認め得なかつた。サルファ剤の化学構造と耐性獲得機序については目下実験中である。

(ii) 抗生物質の場合

抗生物質としては、streptomycin (SM), chl-

oromycetin (CM), aureomycin (AM), terramycin(TM)の4種で、濃度を50r, 25r, 10r, 5r, 2.5rとし、それぞれの赤痢菌種、菌株について得た成績は第3表並びに第4表に示したとおりである菌の抵抗力または耐性はサルファ剤に比較すると全般的に低いが、しかしSM, CMに対しては相当の耐性を示しつつあることが窺われる。すなわちSMに対しては50r, 25rという濃度の培地にさえ耐え得る菌株が9株もあつたことである。CMに対してはSM程ではないというものの10rに耐え得るものが6株もあるのである。AM, TMに対しては流石に遙かに低く、2.5rの濃度に耐え得るのみである。約言すれで赤痢菌の耐性はSMに対して最も強く現われ、次がCMで、次がAM、TMという順序で弱くなつて来ている。しかし全体の菌株数からいえばCMは165株中耐性株は46株であるから27.9%となり最も高く、次がAMで21株で12.6%、SMは16株で9.8%、そしてT

第3表 抗生物質に対する各型赤痢菌の抵抗力

(表中の数字は耐性株数をあらわす)

抗生物質 7/cc 赤痢菌型 供試菌株数		Streptomycin						Chloromycetin						
		50	25	10	5	2.5	小計	50	25	10	5	2.5	小計	
Sh. flex														
1 b	2													
2 a	22			1	1	1	3				1	1	2	
2 b	61	1		2	1		4			4	6	2	12	
3 a	40		2				2			1	6	1	8	
4 a	3									1	2		3	
V X	16	1				1	2				3	1	4	
V Y	3											1	1	
Sh. Sonnei	18	5					5					15	1	16
計	165	7	2	3	2	2	16			6	33	7	46	
耐性率(%)		9.8						27.9						

第4表 抗生物質に対する各型赤痢菌の抵抗力

(表中の数字は耐性株数をあらわす)

抗生物質 7/oo		Aureomycin						Terramycin					
		50	25	10	5	2.5	小計	50	25	10	5	2.5	小計
赤痢菌型	供試菌株数												
Sh. flex	2												
1 b	22												
2 a	61												
2 b	40												
3 a	3					1	1						
4 a	16					4	4						
VX	3												
VY	18					16	16					5	5
Sh. S. nnei													
計	165					21	21					5	5
耐性率 (%)							12.6						3.0

Mは5株、3.0%で最も低い。

次に赤痢菌型と耐性株との関係であるが、何れの抗生物質に対しても Sh. Sonnei が高い抵抗力を示していることは特異的であるというべく、すなわち CM についていえば 18 株中 16 株であるから 89%、AM に対しても同様に 16 株、89%、TM に対しては 5 株で 31%、SM に対しては 5 株で 28% という状態である。このことは Sh. sonnei が特に耐性を獲得し易いためか、或いは抗生物質と接触の機会が多かつたかどうか、現在直ちに結論を出し難いが、甚だ興味あることと思う。

次に CM に対して 4a が 100%、AM に対して 30% の耐性が見られるが、SM、TM に対しては耐性を示していない。また 2a、2b、3a が CM、SM に対して耐性を示しているが、AM、TM に対しては耐性を示していない。唯 Var. X が CM、AM に対して 25%、SM に対して 13% の耐性が見られることはサルファ剤の場合と同様興味のあるところであるが、しかし TM に対しては耐性を示していない。

IV むすび

昭和 29 年 3 月から 8 月までの間に秋田県下において分離した赤痢菌 165 株についてサルファ剤及び抗生物質に対する耐性試験を実施した。

(1) サルファ剤 (Diazine, merazine, thiazol guanidine, methylmerazine) に対しては 78.6%~83.5% の耐性を認めた。

(2) 菌型からいえば Sh. flex. 2a, 2b の耐性が高く、また Sh. Sonnei の案外高率を示したことは注目すべきである。

(3) 抗生物質に対しては菌全体としての耐性の程度は低いが、全然耐性を認め得ない訳ではない CM に対して 27.9%、AM に対しては 12.6%、SM に対しては 12.6%、TM に対しては 3.0% の抵抗力が既に認め得られた。

(4) 抗生物質に対する抵抗力と菌型との関係は抗生物質の種類によつて異なる。すなわち CM に対しては Sh. Sonnei、Sh. flex. 4a, 2a, 2b, Var.

xが耐性を獲得しており、SMに対してはSh.Sc-
nnei, Sh.flex, 2a, 2b, VarXなどで、またAM
に対してはSh.sonnei, Sh.flex, 4a, VarXで、T
Mに対してはSh. sonneiのみ耐性が観られた。

IV 主 要 文 献

- (1) 落合国太郎、他2氏、「名古屋市における赤痢菌の最新分類法による菌型とそのサルファ剤耐性」日本医事新報号1932、昭和28年9月5日
- (2) 落合国太郎、他2氏、「昭和26年名古屋市における細菌性赤痢の疫学的観察、特に検出菌の菌型並にスルファミン耐性について」、日本医事新報、1471号、昭和27年7月5日
- (3) 熊野英雄、林克己、「昭和27年度分離赤痢菌の各種薬剤に対する抵抗性試験について」、和歌山県衛生研究所年報、2、昭和27年
- (4) 福見秀雄、「細菌学方面から観た最近の赤痢問題赤痢菌の薬剤耐性問題を論ず」、日本医事新報、1473号、昭和27年7月19日
- (5) 森富夫、他2氏、「青森県に於ける赤痢の臨床的及び細菌学的研究、第1報、弘前地方に於ける昭和26、27年度の流行菌型及び薬剤抵抗性に就いて」、日本伝染病学会雑誌、27巻、昭和28年
- (6) 阿部実、「細菌性赤痢の治療」、日本医事新報、1470号、昭和27年6月28日
- (7) 内山圭梧、「赤痢の治療」、日本医事新報、1473号、昭和27年7月19日
- (8) 川口尹通、他1氏、「細菌性赤痢に対する薬剤効果判定基準の1私案」、日本医事新報、1539号、昭和28年10月24日
- (9) 御簾納孝次郎、「赤痢菌の抗生剤に対する態度について」、第2報、日本伝染病学会雑誌、27巻、昭和28年
- (10) 北本治、香川修事、他2氏、「昭和28年度分

- 離赤痢菌株のテラマイシン抵抗性について」、日本医事新報、1565号、昭和29年4月24日
- (11) 秋葉朝一郎、岩原繁雄、深沢義村、他2氏、「分離赤痢菌のサルファ剤感受性と菌型との関係」、日本医事新報、1609号、昭和30年2月26日
 - (12) 野口政輝、他3氏、「昭和28年静岡県下における赤痢菌の菌型分類と前3ヶ年との比較」、静岡衛研年報、4巻、昭和30年
 - (13) 西山要、井上正、他6氏、「最近3ヶ年間本邦に流行する赤痢菌の菌型について」、関西医学、昭和30年4月