大腸菌の抗生物質感受性度についての統計的観察

日本医科大学内科学教室 (指導 内山圭悟教授)

日本医科大学衛生学教室 (主任 乗木秀夫教授)

藤 田 昭 丸

Akimaru Fujita

緒 言

抗生物質耐性赤痢菌株が流行株中に発見されて以来耐性赤痢菌の存在が細菌学的にも又公衆衛生の面でも問題となつて来た。

耐性赤痢菌が如何なる機序で発生するかは、既に多くの報告にみられるが、人工的には試験管内に於て、抗生物質と接触させ、感受性株を段階的に耐性化することの可能性¹⁾ 或は秋葉²⁾ の動物接種により抗生物質と生体内接触による成績等から、現在は、大腸菌との接触により、耐性大腸菌の持っている耐性因子が感受性赤痢菌に移行し、耐性株を出現させるとの報告³⁾⁴⁾ まで、色々変遷を辿りつつ、解明の糸口を見つけて来ている。

実際、赤痢患者の糞便中の赤痢菌の感受性度をみると、初期に感受性度の高い菌株の排出をみたものが、突然に耐性株に変化したり、又その逆の結果、交互に発見される等まちまちで、その理由の説明には困難を極めたのであつたが、大腸菌との関連を細菌遺伝学の面から解明されるに至つて、この現象は理論的に解析されて来たわけである。

こう考えると、耐性赤痢菌の発生の問題は、耐性大腸菌の問題に移つたことになる。では耐性大腸菌は如何にして生ずるか、又、どの程度耐性大腸菌は分布するものであろうかと云う疑問がある。

大腸菌は、すべての我々の腸内に存在するので、抗生物質との接触により、耐性化する機会が多いことも想像出来るし、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ菌属間の耐性因子の相互移行から、大腸菌の耐性株の分布の増加も考えられる。

著者は、北海道、関東、東京と各地の大腸菌株を求めることが出来たので、実際に、大腸菌が抗生物質にどのような感受性度を有しているか、又、耐性大腸菌株がどの様に存在するかを検討した。

調 査 対 象

第1表に示される様に、北海道開拓地区の大腸菌株で

第1表 大腸菌株の検出場所及び年次

場 所	年 度	株 数	符 号
北海道開拓地区	昭和32	182	H 32
"	33	325	H 33
"	34	116	H 34
関東農村地区	33	321	K 33
"	34	1051	K 34
東 京 都 内	33	564	T 33
"	34	321	T 34
本 教 室 保 存	33.34	201	N
計		3,081	

昭和32年より34年に検出した 623 株、関東地方農村地帯より昭和33・34年に検出した 1,372 株、東京都内で主として乳幼児及び下痢症患者より検出した昭和 33.34 年度株 885 株、及び教室保存の 201 株について行つた。

検 査 方 法

検討の薬剤は、赤痢治療抗生物質剤を中心として行つた。即ち Streptomycin(SM), Chloramphenicol(CM) 及び Tetracycline(TC) の3者に対する大腸菌株の感受性度を測定した。

測定方法は、小酒井⁵⁾ の赤痢菌の抗生物質感受性度試験の方法を取り上げた。即ち平板希釈法によつた。

成 績

I Streptomycin(SM) の感受性度

第2表にそれを示す。地域別にみると第1図の如くで、昭和32年H地区では、100 r/cc 以上の感受性株は発見出来なかつた。昭和33年は、いずれも、3.13 r/cc の感受性度を中心として分布はしているが、H地区、K地区、T地区とだんだん都市に近づくに従つて、その分布の幅も広くなり、200 r/cc 感受性度(100 r/cc 耐性)株は、H地区は認められないが、K地区では0.6%、T地区では1.7%に認められた。昭和34年度は3.13 r/cc の山はいずれも低く、6.25 r/cc~25 r/cc の感受性度を有する株がやや増加し、耐性株(200 r/cc感

第2表 Streptomycin(SM) の感受性度分布

r/cc	H 32		H 33		H 34		K 33		K 34		T 33		T 34		N	
	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
0.78	8	4.3	7	2.2	2	1.7	3	0.9	11	1.1	7	1.3	3	0.9	2	1.0
1.56	15	8.1	23	7.1	7	6.0	32	10.2	95	9.0	62	11.0	43	13.4	25	12.5
3.13	85	46.7	189	58.2	57	49.0	157	48.7	462	43.9	247	43.8	117	36.4	79	39.2
6.25	59	32.8	81	24.9	32	27.8	91	28.2	314	29.8	159	28.2	88	27.4	47	23.8
12.5	10	5.4	19	5.8	8	6.9	29	9.3	103	9.8	42	7.4	36	11.2	23	11.5
25	3	1.6	3	0.9	4	3.4	3	0.9	22	2.1	18	3.2	15	4.7	7	3.5
50	2	1.1	3	0.9	3	2.6	3	0.9	11	1.1	12	2.1	7	2.2	6	3.0
100	—	—	—	—	1	0.9	1	0.3	8	0.8	7	1.3	6	1.9	4	2.0
200	—	—	—	—	2	1.7	2	0.6	25	2.4	10	1.7	6	1.9	8	4.0
計	180	100.0	325	100.0	116	100.0	321	100.0	1,051	100.0	564	100.0	321	100.0	201	100.0

第1図 SM 感受性度の地域別比較

第2図 SM 感受性度の年次別比較

受性度株) も, H地区1.7%, K地区2.4%, T地区
1.9%と発見された。教室保存株には3.7%の耐性株を

みた。

又年次別にみると, 第2図の如く北海道地区は, 年

第3表 Chloramphenicol(CM) の感受性度分布

r/cc	H 32		H 33		H 34		K 33		K 34		T 33		T 34		N	
	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
0.78	2	1.1	5	1.5	1	0.8	1	0.3	2	0.2	5	0.9	1	0.3	1	0.5
1.56	11	6.0	17	5.2	4	3.4	28	8.7	13	1.2	9	1.6	4	1.2	3	1.5
3.13	63	34.6	78	24.0	25	21.7	84	26.1	192	18.4	97	17.2	54	16.8	36	17.9
6.25	92	50.7	194	59.8	69	59.6	154	49.3	669	63.6	353	62.7	177	55.1	93	46.3
12.5	11	6.0	23	7.1	9	7.7	44	13.8	114	10.8	67	11.9	56	19.5	46	22.8
25	2	1.1	4	1.2	3	2.6	4	1.2	17	1.6	12	2.1	6	1.9	9	4.5
50	1	0.5	4	1.2	1	0.8	1	0.3	13	1.2	6	1.0	12	3.7	2	1.0
100	—	—	—	—	1	0.8	—	—	3	0.3	2	0.3	4	1.2	2	1.0
200	—	—	—	—	3	2.6	1	0.3	28	2.7	13	2.3	7	2.3	9	4.5
計	182	100.0	325	100.0	116	100.0	321	100.0	1,051	100.0	564	100.0	321	100.0	201	100.0

第3図 CM 感受性の地域別比較

次の進むに従い、中間耐性株 ($50 r/cc \sim 100 r/cc$ 感受性度株)が増加し、昭和34年度には1.7%の耐性株を発見するに至つたわけである。このことは、他の地区にも認められる現象で、この中間耐性株の増加が如何なる変遷を示すかは興味あるところであろう。

いずれにしても3.13 r/cc を中心として分布していることは、いずれの地区、いずれの年度でも同じである。

II Chloramphenicol (CM) の感受性度

第3表にそれを示す。地域別にみると第3図の如くで、昭和32年度のH地区は、6.25 r/cc を頂点としているが、それよりも感受性度が高いもの即ち左に偏しているものが多い。昭和33年度は6.25 r/cc を中心として左右対照ではあるが、H地区はやや左に偏している。

第4図 CM 感受性度の年次別比較

この年には、K地区では0.3%、T地区では2.3%に耐性株を見、耐性株は都会程多いと言う状況を見ることが出来る。昭和34年度になると3地区共、殆んど同様でH地区で2.6% K及びT地区で2.3%の耐性株の出現をみている。

又、年次別にみると第4図の如くH地区では、3.13 r/cc 感受性度の株が年次と共に少くなり、耐性株が出現して来る様である。K地区に於てもその様相がみられるが、都会のT地区では、それが終了してしまつた様相で両年度に差がない。

感受性度の高い株が、何等かの作用によつて、勿論CM剤の接触によつて剪除されて行くであろうことが考えられるが、この減少が耐性株の出現をうながすとは考えられない。

第4表 Tetracycline (TC) の感受性度分布

r/cc	H 32		H 33		H 34		K 33		K 34		T 33		T 34		N	
	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
0.78	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.56	4	2.3	—	—	1	0.8	—	—	4	0.4	1	0.2	1	0.3	1	0.5
3.13	8	4.4	4	1.2	3	2.6	5	1.6	32	3.1	15	2.7	6	1.9	4	2.0
6.25	23	12.7	35	10.7	25	21.6	79	24.7	218	20.7	103	18.3	62	19.0	43	21.5
12.5	135	74.1	263	81.1	72	62.1	205	63.9	654	62.2	367	65.0	172	54.9	97	48.0
25	9	4.9	15	4.6	8	6.9	28	8.8	89	8.5	51	9.1	42	13.2	28	14.0
50	2	1.1	6	1.8	3	2.6	1	0.3	10	0.9	7	1.2	14	4.4	11	5.5
100	1	0.5	2	0.6	1	0.8	1	0.3	10	0.9	4	0.7	5	1.6	3	1.5
200	—	—	—	—	3	2.6	2	0.6	34	3.3	16	2.8	15	4.7	14	7.0
計	182	100.0	325	100.0	116	100.0	321	100.0	1,051	100.0	564	100.0	321	100.0	201	100.0

第5図 TC 感受性度の地域別比較

第6図 感受性度の年次別比較

いずれの地域、いずれの年次共 6.25 r/cc の感受性度を中心として分布している。

Ⅲ Tetracycline(TC) の感受性度

第4表にそれを示す、地域別にみると、第5図の如く、H地区の32年度は、12.5 r/cc を中心として幅の狭い分布を示している。

それが昭和33年度になると耐性株が、K地区に0.6

第7図 N地区の感受性度分布

%T地区に2.8%認められ、CMと同様、都市に多い型を示している。それが昭和34年度になると分布の幅が増加し、耐性株は、2.6%、3.3%、4.7%と増加し更に都市が地方より増加の傾向がみられる。

年次別にみると第6図の如くH地区は、12.5 r/ccの高さが34年度には低く、分布の幅が増加したことが認められる。

K地区は、両年共差はないが、T地区では、昭和34年度は更に幅が増加し、中間耐性株、耐性株が多くなっている。

いずれも 12.5 r/cc を中心として分布している。

Ⅳ SM. CM. TC の比較

本教室保存の菌株(N)について比較すると、第2表第3表、第4表及び第7図の如くで、SMは3.13 r/ccを中心として幅広く分布している。

CMは6.25 r/ccを、又、TCは、12.5 r/ccを中心として分布しているが、いずれも、耐性株は、この分布の中を含むことよりも、赤痢に於て認められる如く、別の集団と考えた方がよい様である。一般に、赤痢の感受性度に認められるものより、やや感受性度が低く、中間耐性株も多い様である。これを上述の如く、薬剤接触の機会が大腸菌に於ては多い為かどうかはわからないが、TCが、Ⅲの項でも認められた様に、尚都市程耐性株が増加している現在、更に増加の気運にあるのではないかと考えられる。この状況から判断すると、単なる遺伝因子の移行の問題だけでなく、薬剤接触の増加による段階的な耐性移行も考えてよい

わけである。

V 耐性株についての成績

第5表の如く、計92株の耐性株中3者耐性が49.0%約2分の1であった。また、TCの単独耐性が3分の1を示している。三者耐性株が早朝に発見されており、TC単独耐性が耐性株の増加にかかわらずその方に移行しないのは、大腸菌株とTCとの接触度の関係か或は大腸菌株の選択性によるものかは不明である。

VI 中間耐性株についての成績

50 r/cc～100 r/cc 感受性度を中間耐性株と一般に言われている、これが感受性株群の分布の一部か耐性株群の分布に入れられるものであるか尚論争のあるところで、中間耐株の存在は今後共同問題とされるだろう。

この中間耐性が他の薬剤ではどのような立場にあるかをみたのが第6表である。

即ちSM中間耐性株68株をみると、CMに対しては耐性株となつているものが12株だが感受性を示すものが21株ある。又、TCに対しては、半数以上が耐性株である。

CMについてみると、SMについては、SMに対するCMと同様なことが言われる。そして、TCに対してはすべて中間耐性以上を示している、TCはSM

第6表 中間耐性株についての成績

SM 中間耐性株 68 株			CM に対して	TC に対して
耐	性		12	41
中	間	耐	35	25
感	受	性	21	2

CM 中間耐性株 51 株			SM に対して	TC に対して
耐	性		7	28
中	間	耐	35	23
感	受	性	19	0

TC 中間耐性株 79 株

			SM に対して	CM に対して
耐	性		48	1
中	間	耐	25	23
感	受	性	6	55

に対しては殆んど感受性を示す株はないが、CMに対しては、逆に耐性株が1株しか発見出来なかつた。これはCM耐性は殆んどがTC耐性であることの理由によるのであるが、CMがTCを引上げる様にして耐性化する様子は、交叉耐性と考えられないこともない。

いずれにしても、お互いに、他の感受性を低めつつ耐性化して行く様で、耐性株を単に変異株或は耐性因子の移動と言うのみでは解決出来ないものがある。

総 括

赤痢菌の耐性株の出現が、耐性大腸菌よりの耐性因子の移行と言う現在の成績では、耐性大腸菌の分布が大いに問題となつて来る。

確かに耐性赤痢菌の検出される糞便には、耐性大腸菌が存在すると言う報告、又、都市に於ては、耐性大腸菌の検出が多いと言う報告は、これ等耐性赤痢菌の流行に何等かの示唆を与えるものである。

そこで著者は、北海道開拓地、関東地方、東京の3地区より昭和33年、34年度を中心として分離された大腸菌株についてその感受性度をみたわけだが、いずれも年次的に又地区的に都会地に近づくに従つて耐性株の出現が増加する様で、これと平衡して感受性株の分布もみだれる様である。

このことは、単に大腸菌の突然の耐性化、耐性因子の移行の問題のみならず、薬剤との接触が、感受性株に何等かのみだれを与え、或る条件での耐性移行を容易にすると想定することが出来る。

結 論

著者は、北海道地区、関東地区、東京都内及び本教

第5表 耐性株の耐性相互関係

CM SM TC	H 32		H 33		H 34		K 33		K 34		T 33		T 34		N		計	
	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%	実数	%
+	+	+			2	67	1	50	21	60	8	36	6	40	7	47	45	49.0
+	+	+			1	33	1	50	1		1						1	
+	+	+							3	20	1	28			1	20	6	20.6
+	+	+							3		5		1		2		12	
	+	+									1						1	
		+							7	20	7	36	8	53	5	33	27	30.4
計			0	0	3		2		35		22		15		15		92	

室保存の大腸菌株 3,081 株について, Streptomycin, Chloramphenicol 及び Tetracycline 等の抗生物質に対する感受性を検討し, 次の結果を得た。

1. Streptomycin の感受性はいずれも 3.13 r/cc を中心として分布しているが, 年次が進むにつれて中間耐性株が増加する。又昭和33年度には耐性株を発見した。

2. Chloramphenicol の感受性はいずれも 6.25 r/cc を中心として分布しているが, 薬剤との接触により, 感受性の高い群は剪除作用をうける様相を示した。又, 昭和33年度より耐性株の検出をみた。

3. Tetracycline の感受性は 12.5 r/cc を中心として分布し, 年次が進むにつれて, 又, 都会地程, 分布の幅に乱れを生じて来る様相を示した。又, 昭和33年度より耐性株の検出をみた。

4. 耐性株92株についての3者薬剤関係をみるに,

3者耐性株49.0% 2者耐性株20.6% 1者耐性株30.4%を示した。

5. 2者耐性株の半数以上は CM と TC との耐性株で単独耐性株は殆んどが TC 耐性株であつた。

6. 中間耐性株についてみると, CM の感受性低下は, TC にも及ぼす様で, この間には交叉耐性が成立する様相を示した。

稿を終るに臨み, 終始御指導御校閲を賜つた内山圭梧教授 乗木秀夫教授に深謝致します。

文 献

- 1) 酒寄盛: 日医大誌, 26, 945 (1959)
- 2) 秋葉朝一郎他: 日本医事新報 No. 1866, 46 (1960)
- 3) 落合国太郎他: 日本医事新報 No. 1861, 34 (1959)
- 4) 秋葉朝一郎他: 日本医事新報 No. 1886, 3 (1960)
- 5) 小酒井望: 日本医事新報, 1783, 15 (1958)
- 6) 神谷利和: 日医大誌, 27, 568 (1960)