

## 結核菌のストレプトマイシン耐性に関する研究

## 第 2 編

ストレプトマイシン耐性結核菌の耐性持続性  
並びに緩解に就いて

岡山大学医学部微生物学教室 (主任: 村上 栄教授)

専攻生 野 崎 達 夫

〔昭和 31 年 12 月 1 日受稿〕

## 内 容 目 次

## 第 1 章 緒 言

## 第 2 章 実 験 方 法

## 第 3 章 実 験 成 績

第 1 節 分離菌株の *in vitro* 並びに *in*

vivo 1 代に於ける菌撒布状態

第 2 節 累代培養に於ける菌耐性度の推  
移

## 第 4 章 考按並びに結語

## 第 1 章 緒 言

一度薬剤に耐性を獲得した菌は薬剤の影響がなくなつても長く耐性を持続する場合と、耐性が次第に失われる場合がある。この機構に就いては菌の耐性獲得の場合と同様に幾つかの考え方があつたが、私は Luria<sup>62)</sup>, Demerec<sup>50)51)52)</sup> その他多くの人々の説に従つて Spontaneous mutation with selection が本機構の主役であるとの考え方に依つて臨牀上の諸事実を説明した方がむしろ説明し易いと思ふ。

即ち感受性菌中に自然的突然変異に依つて極く少数ではあるが耐性菌が出現する様に耐性菌も増殖の過程に於て極めて少数ではあるが感受性菌が出現する。この際耐性個体が感受性個体に比べて発育速度が小なれば次第に感受性個体が耐性個体を凌駕して耐性復帰の現象が起るわけである。

私は第 1 編に於て *in vitro* に於ける結核菌の実態(耐性並びに自然的突然変異の問題)に就いて報告したが、本編に於ては *in vitro* 並びに *in vivo* に於ける菌撒布状態に就いて検討追及したので茲に報告する。

一般に高度耐性菌は低度耐性菌に比べて安

定であると考えられ、特にストレプトマイシン(以下「ストマイ」と略す)耐性結核菌は他の薬剤耐性菌に比べて安定であると考えられている。又結核患者よりの分離耐性菌は試験管内で得られる耐性菌よりも、より一層安定度が高いと考えられている。

私はこの最も安定性に富んだ耐性菌に於て、*in vitro* 並びに *in vivo* 通過に依る耐性度の推移に就て研究した。

## 第 2 章 実 験 方 法

## (1) 実験材料

本学微生物学教室並びに結核予防会岡山県支部診療所細菌検査室に於て「ストマイ」単独治療、又は他の化学療法剤併用治療の結核患者喀痰より分離せる「ストマイ」耐性結核菌 348 例の内、比較的高度耐性菌即ち 10<sup>7</sup>/cc 完全耐性以上のもの 27 例を用いて検索した。

## (2) 菌液作成法

岡、片倉培地及び 3% K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 培地に 3 乃至 5 週間培養の菌株を使用した。予じめ滅菌せる乳鉢に菌を取り、少量の滅菌蒸留水を入れながら均等化し、500 廻転、5 分間遠心沈澱することにより、大きい顆粒は総べて沈澱

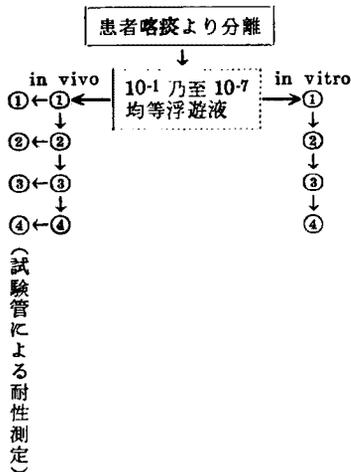
となる。その上清を再び4000回転、30分間遠心沈澱し、上清を捨て、沈澱を濾紙で充分水分を除去し、化学天秤で秤量する。之を滅菌蒸溜水により 10mg/cc の均等浮遊液  $10^{-1}$  とし通減稀釈法により  $10^{-2}$ 、 $10^{-3}$ 、 $10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-7}$  とした。

### (3) 動物接種

上記法による均等浮遊液  $10^{-3}$  を健康「モルモット」10頭の腹部皮下に 1cc 宛接種し、8週後生存せるものを撲殺剖検し、肺、脾、肝より Homogenizer により 1%NaOH 水の 10倍濁濁液を作り、之を  $10^{-1}$  とする。通減稀釈法により  $10^{-2}$ 、 $10^{-3}$ 、 $10^{-4}$  とし、之を所定量の「ストマイ」加 1%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  培地に 0.1cc 宛培養する。

### (4) 動物累代法

上記法による濁濁液  $10^{-1}$  を再び健康「モルモット」10頭宛に接種し 2代、3代、4代と累代接種した。



## 第3章 実験成績

第1節 分離菌株の *in vitro* 並びに *in vivo* 1代に於ける菌撒布状態  
私は26例の菌株を次の3群に分類した。

即ち

第1群(高度耐性菌群) … 1000r/cc完全耐性以上

第2群(中等度耐性菌群) … 100r/cc完全耐性以上

第3群(低度耐性菌群) …… 10r/cc完全耐性以下

上記3群の各々に就き、その1代に於ける菌撒布状態を検討し、特に *in vitro* 1代に於ける耐性と *in vivo* 1代のそれとの関係を研究した。

表による如く菌液  $10^{-1}$  の場合は、*in vitro* と *in vivo* に於ける耐性度は全く平行しており  $10^{-3}$  の場合も略々平行している。唯 *in vivo* に於ては一般に集落発生数が少ない様である。但し9例中2例(小橋株、中山株)は *in vivo* に於ても *in vitro* の場合と同程度の集落数を認めた。

然し菌液  $10^{-3}$  の場合は9例中3例(山地株、高木株、柏木株)に於て耐性下降の傾向が認められた。例えば山地株は *in vitro* の1000r/ccに於ては、対照集落数は(+)であるのに対し  $\frac{(+)}{66}$  と減少し、*in vivo* の場合は対照集落数  $\frac{(+)}{40}$  に対し、100r/cc で  $\frac{(+)}{13}$ 、1000r/cc で  $\frac{(+)}{9}$  であつた。高木株は *in vitro* の場合は対照集落数の(+)に対し、1000r/cc で  $\frac{(+)}{47}$  であり、*in vivo* の場合は対照集落数の(+)に対し、100r/cc で  $\frac{(+)}{67}$ 、1000r/cc で  $\frac{(+)}{13}$  であつた。柏木株は *in vitro* では対照集落数の(+)に対し、1000r/cc で  $\frac{(+)}{68}$ 、*in vivo* の場合は対照集落数の  $\frac{(+)}{41}$  に対し、100r/cc で  $\frac{(+)}{10}$ 、1000r/cc で  $\frac{(+)}{4}$  であつた。

かくの如く菌量が少い場合は可成り著明に耐性度下降の傾向が認められる。

然しながら第1群の各菌株の「ストマイ」耐性の安定性は極めて高度なものと考えられ、*in vitro* 並びに *in vivo* 1代に於ける耐性の推移には有意の差は認められなかつた。

第2群の場合は表による如く、7例中、特に4例(斎藤株、秋山株、松本株、森実株)に於ては *in vitro* 並びに *in vivo* 両者の耐性度は平行しており、第1群の場合と同様 *in vivo* に於て集落数の減少を認めたのみである。

残りの3例に就て少しく説明を加えてみる。即ち、藤井株は菌液  $10^{-1}$  の場合は 100r/cc 完

第1群(9例)

	ストマイ 7/cc 菌液	in vitro					in vivo				
		対照	1	10	100	1000	対照	1	10	100	1000
山地株	10 <sup>-1</sup>	###	###	###	###	###	##	##	##	##	##
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	+ 58	+ 40	+ 18	+ 26	+ 13	+ 9
山田株	10 <sup>-1</sup>	∞	∞	∞	∞	∞	###	###	###	###	###
	10 <sup>-3</sup>	##	##	##	##	##	++	++	++	++	++
高木株	10 <sup>-1</sup>	###	###	###	###	###	###	###	###	###	##
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	+ 47	++	++	++	+ 57	+ 13
佐藤株	10 <sup>-1</sup>	###	###	###	###	###	###	##	##	##	##
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	++	+ 16	+ 19	+ 11	+ 8	+ 12
小橋株	10 <sup>-1</sup>	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
柏木株	10 <sup>-1</sup>	###	###	###	###	##	##	##	##	##	##
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	+ 56	+ 41	+ 29	+ 19	+ 10	+ 3
山崎株	10 <sup>-1</sup>	###	###	###	###	###	##	##	##	##	##
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	++	+ 15	+ 8	+ 9	+ 13	+ 6
松井株	10 <sup>-1</sup>	###	###	###	###	###	##	##	##	##	##
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	++	+ 42	+ 26	+ 30	+ 39	+ 51
中山株	10 <sup>-1</sup>	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++

全耐性(in vitroで対照集落数(###), 1000r/ccで(##))であるが菌液10<sup>-3</sup>のin vitroでは1000r/cc完全耐性(対照集落数(##))であるがin vivoでは著明に集落数減少(対照集落数は<sup>(+)</sup><sub>44</sub>)であるのに対し, 100r/ccで<sup>(+)</sup><sub>22</sub>, 1000r/ccでは集落の発生を認めなかつた。目

黒株も10<sup>-1</sup>では100r/cc完全耐性であるが, 10<sup>-3</sup>ではin vitroの場合, 対照集落数が(##)であるのに対し, 100r/ccでは<sup>(+)</sup><sub>60</sub>, in vivoの場合では対照集落数は<sup>(+)</sup><sub>9</sub>, 1r/ccでは<sup>(+)</sup><sub>11</sub>となり, それ以上の「ストマイ」濃度では集落の発生を認めなかつた。

## 第2群 (7例)

	ストマイ 7/cc 菌液	in vitro					in vivo				
		対照	1	10	100	1000	対照	1	10	100	1000
斉藤株	10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	++	+	+++	+++	+++	+++	+ 15
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	+ 15	-	+ 35	+ 40	+ 26	+ 13	-
藤井株	10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	++	+ 44	+ 31	+ 19	+ 22	-
秋山株	10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	+ 23	++	++	++	++	+ 62
松本株	10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	-	+++	+++	+++	+++	-
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	-	++	++	++	++	-
森実株	10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	++
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	+ 25	++	++	++	++	+
目黒株	10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	-	++	++	++	++	-
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	+ 80	-	+ 9	+ 11	-	-	-
難波株	10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	+ 13
	10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	+ 13	+ 2	-	-	-	-

難波株は 10<sup>-3</sup> では in vitro の場合、対照集落数が (++) であるのに対し、100r/cc(++), 1000r/cc で (+<sub>13</sub>) となり、in vivo の場合は対照で (+<sub>2</sub>) の集落数を認めたのみで耐性無の状態となつた。

第2群に於ては、10<sup>-3</sup> の場合に於て第1群以上に耐性下降の傾向が窺われた。

第3群は 10r/cc 完全耐性以下の低度耐性菌にして in vitro と in vivo に於ける耐性度は略々平行しているが、in vivo に於ける集落数は in vitro に比し著明に減少している。例えば真野株は菌液 10<sup>-3</sup> の場合、in vitro では 10r/cc 完全耐性で 1000r/cc に於ても集落

(+) を認めるが、in vivo に於ては 1r/cc に於て (+<sub>23</sub>) (対照 (+<sub>66</sub>)) にして、それ以上の「ストマイ」濃度では集落を認めなかつた。種谷株は菌液 10<sup>-3</sup> の場合、in vitro では 1r/cc 完全耐性にして 100r/cc に於ても集落 (+) を認めたが in vivo では 10r/cc で集落 (+<sub>2</sub>) (対照 (+<sub>66</sub>)) を認めたのみであつた。永谷株は菌液 10<sup>-3</sup> の場合、in vitro では 1r/cc に於て対照の 2/3, 10r/cc に於て (+<sub>6</sub>) であるが、in vivo では対照に於てさえ集落の発生を認めなかつた。小林株は菌液 10<sup>-1</sup> では in vitro に於て 1000r/cc で集落 (+) を認めるのに対し、in vivo では 10r/cc で (+), 100r/cc

## 第3群 (10例)

	ストマイ γ/cc 菌液	in vitro					in vivo				
		対照	1	10	100	1000	対照	1	10	100	1000
真野株	10-1	∞	∞	∞	++	+	++	++	+	-	-
	10-3	+++	+++	+++	+	+	+ 55	+ 23	-	-	-
種谷株	10-1	∞	∞	∞	++	+	++	++	+	+ 2	-
	10-3	+++	+++	++	+	-	+ 56	+ 10	+ 2	-	-
永谷株	10-1	∞	+++	+	+	+	++	+ 10	-	+ 1	-
	10-3	+++	++	+ 5	-	-	-	-	-	-	-
小林株	10-1	∞	+++	++	+	+	++	++	+	-	-
	10-3	+++	++	+	-	-	+ 8	-	-	-	-
古山株	10-1	∞	++	-	-	-	++	-	-	-	-
	10-3	+++	+	-	-	-	+ 33	-	-	-	-
小野株	10-1	∞	+++	+	-	-	+++	++	+	-	-
	10-3	+++	+	-	-	-	+++	+	-	-	-
小室株	10-1	∞	∞	++	+	-	++	++	-	-	-
	10-3	+++	+	-	-	-	+ 12	+ 3	-	-	-
浅野株	10-1	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	++	+
	10-3	++	++	++	+ 13	+ 5	++	++	++	+ 16	-
小田株	10-1	∞	∞	+	-	-	+++	+++	+	-	-
	10-3	+++	+++	-	-	-	++	++	-	-	-
西崎株	10-1	∞	∞	+	+	+	+++	+++	-	-	-
	10-3	+++	+++	+	-	-	++	++	-	-	-

では集落を認めなかつた。又菌液 10<sup>-3</sup>では in vitro に於て 10γ/cc で対照の 1/4 であつたが in vivo に於ては対照に (+) を認めたのみで

「ストマイ」含有培地では集落の発生を認めなかつた。古山株は 1γ/cc 不完全耐性菌ではあるが、in vivo に於ては対照を除き集落の発

生を認めなかつた。

但し一例に於ては、耐性の可成り安定した状態が認められた。即ち浅野株は菌液  $10^{-1}$  の場合、 $10\gamma/cc$  完全耐性であり in vivo の  $1000\gamma/cc$  に於ても集落 (+) (対照(III)) を認め、 $10^{-3}$  の場合、in vitro の  $1000\gamma/cc$  で (+) (対照(II)), in vivo の  $100\gamma/cc$  で (+) であつた。尚本菌株は in vivo に於て in vitro に於けるより稍多数の集落数を認めた。

以上第1, 第2, 第3群の各種菌株の耐性状況は耐性高きもの程安定にして、低きもの

(1) 第1群

1 山地株

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	III	III	III	III	III	II	II	II	II	II
第二代	III	III	III	III	III	II	II	II	II	II
第三代	III	III	III	III	III	II	II	II	II	II
第四代	III	III	III	III	III	II	II	II	II	II

上記表は菌数  $10^{-1}$  の場合に於ける菌集落の発生状況である。之によると山地株は第1代より第4代迄累代するも、その耐性度に変化なく  $1000\gamma/cc$  完全耐性を示している。唯 in vivo に於て、その集落が稍減少しているのみである。従て少くとも菌数  $10^{-1}$  の場合に関する限り、本菌株の「ストマイ」耐性は高度の安定性を有しているものと云える。

然し接種菌数を少くした場合の本菌株の「ストマイ」耐性は次表の如くなる。

即ち in vitro 第1代に於ける「ストマイ」耐性は菌数  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  の場合は  $1000\gamma/cc$  完全耐性であるが、 $10^{-3}$  になると  $1000\gamma/cc$  に於て in vitro 第1代

SM $\gamma/cc$	0	1	10	100	1000
10-1	III	III	III	III	III
10-2	II	II	II	II	II
10-3	II	II	II	II	+
10-4	+	+	+	+	+
	36	52	29	32	13

程不安定である。又私は in vitro 並びに in vivo 1代に於ける菌撤布状態から耐性緩解の現象を或程度推測することが出来た。

第2節 各種菌株の累代培養に於ける菌耐性度の推移

私は本実験に於て前記26例の菌株の各々に就き、前記方法に依り、第4代迄累代培養し、各代に於ける菌の状態を詳細に分析することにより「ストマイ」耐性の持続性並びに緩解に就て研究した。

て集落数稍減少し対照の集落数IIに対し (+) である。第2代は菌数  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$  の場合、 $10^{-3}$  に於て集落数稍減少するのみで、何

in vitro 第2代

SM $\gamma/cc$	0	1	10	100	1000
10-1	III	III	III	III	III
10-2	II	II	II	II	II
10-3	II	II	II	II	II
10-4	+	+	+	+	+
	44	30	29	42	18

in vitro 第3代

SM $\gamma/cc$	0	1	10	100	1000
10-1	III	III	III	III	III
10-2	II	II	II	II	II
10-3	II	II	II	II	+
10-4	+	+	+	+	+
	18	19	25	17	9

in vitro 第4代

菌量	SM $\gamma$ /cc				
	0	1	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	+	+
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	51	49
	22	15	17	14	11

れも 1000 $\gamma$ /cc 完全耐性である。10<sup>-4</sup> になると集落数は著減し、1000 $\gamma$ /cc に於ては対照集落 (卍) に対し (卍) を数えるのみである。第3代は菌数 10<sup>-1</sup> の場合は 1000 $\gamma$ /cc 完全耐性であるが、10<sup>-3</sup> になると 100 $\gamma$ /cc 完全耐性となり、1000 $\gamma$ /cc に於ける集落は対照 (卍) に対し (卍) となった。10<sup>-4</sup> になると集落は非常に少くなり、対照 (卍) に対し (卍) を数えるのみであった。第4代に於ても菌数 10<sup>-1</sup>、10<sup>-2</sup> は 1000 $\gamma$ /cc 完全耐性であるが、10<sup>-3</sup> になると明らかに耐性度の低下を示した。

次に in vivo の場合に就て若干の説明を加える。第1代は菌数 10<sup>-1</sup>、10<sup>-2</sup> の場合は「ストマイ」耐性度は安定しているが 10<sup>-3</sup> になると明らかに集落数の減少を認めた。第2代も菌数 10<sup>-1</sup>、10<sup>-2</sup> では安定しているが、10<sup>-3</sup> になると集落数の漸減を認めた。第3代に於け

in vivo 第1代

菌量	SM $\gamma$ /cc				
	0	1	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+
	40	18	26	13	9

in vivo 第2代

菌量	SM $\gamma$ /cc				
	0	1	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+
	54	72	32	21	5

in vivo 第3代

菌量	SM $\gamma$ /cc				
	0	1	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+
	64	42	54	16	7

in vivo 第4代

菌量	SM $\gamma$ /cc				
	0	1	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	-	-
10 <sup>-3</sup>	8	10	3	-	-
	46	55	32	44	56

る集落の発生状況は第2代の場合と略々同様であったが、第4代になると集落の著減を認め、菌数 10<sup>-2</sup> の 100 $\gamma$ 、1000 $\gamma$ /cc では集落を認めず 10<sup>-3</sup> では対照に於てさえ集落は発生しなかつた。

要するに山地株の「ストマイ」耐性は上記表による如く、一見高度の安定性を示しているが、接種菌数を少くし且累代するに従い、漸次緩解の現象を辿ることが判明した。

2 山田株

山田株は菌数 10<sup>-1</sup> の場

培地	in vitro					iu vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	卍	卍	卍	卍	卍
第二代	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	卍	卍	卍	卍	卍
第三代	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	卍	卍	卍	卍	卍
第四代	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	卍	卍	卍	卍	卍

合は、1000 $r/cc$  完全耐性にして、高度の安定性並びに持続性を示し、in vivo 第4代の

1000 $r/cc$  に於ても集落数は卅(対照卅)であつた。

## in vitro 第1代

SM $\gamma/cc$	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
菌量															
10 <sup>-1</sup>	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-4</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-5</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	85	72	100	100	50	60	40	36	80	50	60	38	18	15	36
10 <sup>-6</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	40	19	25	41	30	28		7		22	19	8	1	9	15
10 <sup>-7</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	25	12	13	15	5	23	1	8	10	30	8	15	∞	33	42

in vitro 第1代に於ては菌数10<sup>-7</sup>の1000 $r/cc$ に於てさえ、尚集落数(卅)を数え、菌数を少なくするもその「ストマイ」耐性度下降の様子

は全然窺われなかつた。即ち菌量を少なくするも本菌株の耐性度は変動なく極めて安定性に富んでいる。

## in vitro 第2代

SM $\gamma/cc$	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
菌量															
10 <sup>-1</sup>	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-4</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-5</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	98	76	35	40	82	78	44	21	29	47	26	23	24	19	13
10 <sup>-6</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	44	19	21	11	15	9	10	7	6	13	11	4	12	11	8
10 <sup>-7</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	C	+	+
	9	6	11	7	4	6	9	3	7	1			4	2	4

第2代は菌数10<sup>-1</sup>より10<sup>-4</sup>迄は集落数は卅以上で1000 $r/cc$  完全耐性であり、10<sup>-5</sup>より10<sup>-7</sup>迄は集落を数えられる程度の発育を認め

た。10<sup>-5</sup>、10<sup>-6</sup>に於ては多少集落の漸減を認めしたが、10<sup>-7</sup>では1000 $r/cc$ に於て、対照の(+)に対し(+)を数えた。

## in vitro 第3代

SM $\gamma/cc$	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
菌量															
10 <sup>-1</sup>	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-4</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-5</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	85	72	26	75	71	35	22	32	19	54	75	47	42	36	78
10 <sup>-6</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+	+
	40	18	21	6	13	22	1	9	2	19	3	13		8	5
10 <sup>-7</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	2	1	3	1	5	1	1	1	1	5	2	11	2	13	5

第3代の集落の状態は第2代と略々同様であるが、菌数 $10^{-7}$ では集落数激減し、対照 $(\frac{+}{2})$ 、 $1000r/cc$ では $(\frac{+}{6})$ であつた。  
第4代に於ても菌数 $10^{-1}$ より $10^{-4}$ 迄は

in vitro 第4代

SM $\gamma/cc$	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
菌量															
10 <sup>-1</sup>	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	8	∞	∞	∞	∞	∞	∞
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-4</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-5</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	80	100	100	72	68	77	54	66	39	40	58	60	71	44	23
10 <sup>-6</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	33	21	26	13	19	18	11	22	11	15	9	3	8	5	12
10 <sup>-7</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4	4	7	1	1	1	2	1	4	10	3	5	1	1	2

in vivo 第1代

SM $\gamma/cc$	0	1	10	100	1000
菌量					
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	卅

in vivo 第2代

SM $\gamma/cc$	0	1	10	100	1000
菌量					
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	卅

in vivo 第3代

SM $\gamma/cc$	0	1	10	100	1000
菌量					
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	卅

in vivo 第4代

SM $\gamma/cc$	0	1	10	100	1000
菌量					
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+
	32	22	18	21	13

$1000r/cc$  完全耐性で集落数(卅)以上を認めたが、 $10^{-7}$ では集落は非常に少くなり、対照 $(\frac{+}{4})$ 、 $10r/cc(\frac{+}{1})$ 、 $1000r/cc$ では $(\frac{+}{2})$ であつた。

in vivo 第1代では菌数を少くするも、「ストマイ」耐性は全く変わらず、非常に安定している。第2代、第3代に於ても同様である。第4代は菌数 $10^{-3}$ の場合は僅かに集落の減少が認められ、対照 $(\frac{+}{32})$ 、 $1r/cc(\frac{+}{22})$ 、 $10r/cc(\frac{+}{18})$ 、 $1000r/cc(\frac{+}{13})$ であつた。要するに本菌株は非常に高度且つ持続性ある「ストマイ」耐性を有してはいるが in vitro 並びに in vivo の第4代迄の累代により僅かに耐性緩解が窺われるのではあるまいか。

尚本菌株の患者喀痰分離時の状態は次表の如く、1週、2週目の集落の発生状況よりみると「ストマイ」依存菌の如く考えられたが、第3週、第4週になると対照に於ても段々集落の発生を認め  $100r$ 、 $1000r/cc$  と同程度の発育を認めた。従て本菌株は一種の「ストマイ」増強菌と考えるのが妥当であろう。

SM $\gamma/cc$	対照	1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
週					
1	-	-	-	卅	卅
2	-	-	+	卅	卅
3	卅	卅	卅	卅	卅
4	卅	卅	卅	卅	卅

## 3 高木株

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第二代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第三代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第四代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+

本菌株は患者喀痰より分離せる時は 1000 r/cc 完全耐性 (対照集落数卅) であつた。上記表 (菌量 10<sup>-1</sup>) によると in vivo 第 1 代に於て、既に集落の減少を来している。即ち 1000r/cc では対照の 3/4 であつた。in vitro 並びに in vivo 第 2 代の 1000r/cc に於ても集落の減少を認めた。第 3 代は何れも 100r, 1000r/cc に於て集落の減少を認めた。第 4 代になると、その傾向は顕著となり殊に in vivo の場合、1000r/cc に於ける集落数は対照集落の卅に対し (19<sup>+</sup>) であつた。従つて高木株は 1000r/cc 完全耐性であるが菌量 10<sup>-1</sup> の実験では明らかに「ストマイ」耐性緩解を示した。

次に菌量の少い場合の耐性推移の状態就て述べる。

in vitro 第 1 代は菌量 10<sup>-1</sup>, 10<sup>-2</sup> の場合は耐性度は安定しているが、10<sup>-3</sup> になると 1000

## in vitro 第 1 代

SM $\gamma$ /cc	菌量					
	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	+	-
					47	
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+	-
	18	25	19	11	2	

## in vitro 第 2 代

SM $\gamma$ /cc	菌量					
	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	+	+	-
				23	8	
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	-	-
	13	20	15	9		

## in vitro 第 3 代

SM $\gamma$ /cc	菌量					
	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	+	-
					32	
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+	-
	19	20	16	9	2	

## in vitro 第 4 代

SM $\gamma$ /cc	菌量					
	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	+	-
					25	
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	+	-	-
				17		
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	-	-
	30	18	14	1		

r/cc で集落数 (47<sup>+</sup>) (100r 完全耐性に低下し、対照集落は卅である。) となり、10<sup>-4</sup> では対照集落 (18<sup>+</sup>) に対し 1000r/cc で (2<sup>+</sup>) であつた。第 2 代は菌量 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-4</sup> の場合、耐性緩解の傾向は可成り著明となり、10<sup>-3</sup> では対照集落 (卅) に対し 100r/cc で (21<sup>+</sup>), 1000r/cc で (6<sup>+</sup>) であつた。10<sup>-4</sup> では対照集落 (13<sup>+</sup>) に対し 100 r/cc で (9<sup>+</sup>), 1000r/cc では集落の発生を認めなかつた。第 3 代の場合も第 2 代と略々同様にして、10<sup>-3</sup> では対照集落卅に対し 1000r/cc で (12<sup>+</sup>) となり、10<sup>-4</sup> では対照集落 (19<sup>+</sup>) に対し 100r/cc で (9<sup>+</sup>), 1000r/cc では (2<sup>+</sup>) であつた。第 4 代になると、この傾向は益々顕著となり菌量 10<sup>-2</sup> の 100r/cc では対照集落卅に対し (17<sup>+</sup>), 1000r/cc では (-), 10<sup>-3</sup> では対照集落

( $\frac{+}{30}$ ) に対し 100 $\gamma$ /cc で ( $\frac{+}{1}$ ), 1000 $\gamma$ /cc では集落の発生を認めなかつた。

## in vivo 第1代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10-1	+++	+++	+++	+++	++	-
10-2	++	++	++	++	+	-
10-3	+	+	+	+	+	-

## in vivo 第2代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10-1	+++	+++	+++	+++	++	-
10-2	++	++	++	++	+	-
10-3	+	+	+	+	+	-

## in vivo 第3代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10-1	+++	+++	+++	+++	++	-
10-2	++	++	++	++	+	-
10-3	+	+	+	+	+	-

## 4 佐藤株

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++
第二代	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++
第三代	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++
第四代	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++

佐藤株は上記表による如く、菌量 10<sup>-1</sup> の場合は高度の耐性 (1000 $\gamma$ /cc 完全耐性) にして、その耐性度は全く安定し、且つ持続性に富んでいる。in vitro に於ては第4代に至るも、尚 1000 $\gamma$ /cc に於ける集落数は +++ であつた。in vivo に於ては少々集落数の減少が認められるも第4代に至る迄、耐性度の変化は全くみられなかつた。

尚本菌株を患者喀痰より分離せし時は 2500 $\gamma$ /cc の完全耐性であつて、その集落発生状況

## in vivo 第4代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10-1	+++	+++	+++	++	+	-
10-2	++	++	++	+	+	-
10-3	+	+	+	-	-	-

in vivo 第1代は菌量 10<sup>-2</sup> の場合、1000 $\gamma$ /cc では対照の約 2/3 となり、10<sup>-3</sup> では対照集落 ++ に対し 100 $\gamma$ /cc で ( $\frac{+}{57}$ ), 1000 $\gamma$ /cc では ( $\frac{+}{19}$ ) であつた。第2代、第3代も第1代と略々同様であつた。第4代になると集落減少は、より顕著となり、菌量 10<sup>-1</sup> の場合は対照集落 ++ に対し 100 $\gamma$ /cc で ++, 1000 $\gamma$ /cc で ( $\frac{+}{23}$ ), 10<sup>-2</sup> では対照集落 ++ に対し 100 $\gamma$ /cc で ( $\frac{+}{23}$ ), 1000 $\gamma$ /cc で ( $\frac{+}{1}$ ) となつた。10<sup>-3</sup> になると対照集落 ( $\frac{+}{26}$ ) に対し、100 $\gamma$ /cc, 1000 $\gamma$ /cc では集落の発生を認めなかつた。

以上の集落発生状況より、本菌株は明らかに耐性緩解の傾向を有しているものと考えられる。

は次表の通りである。

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
1	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+++	+++	+++
4	+++	+++	+++	+++	+++	+++

次に菌量を少くした場合の耐性度の推移に就いて述べる。

## in vitro 第1代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	###	###	###	###	###	###
10 <sup>-2</sup>	##	##	##	##	##	##
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+	+
10 <sup>-4</sup>	58	41	51	62	38	15

## in vitro 第2代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	###	###	###	###	###	###
10 <sup>-2</sup>	##	##	##	##	##	##
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+	+
10 <sup>-4</sup>	19	25	22	13	7	2

## in vitro 第3代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	###	###	###	###	###	###
10 <sup>-2</sup>	##	##	##	##	##	##
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+	39
10 <sup>-4</sup>	25	12	16	21	8	13

## in vitro 第4代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	###	###	###	###	###	###
10 <sup>-2</sup>	##	##	##	##	##	##
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+	+
10 <sup>-4</sup>	72	40	19	22	11	1

in vitro 第1代に於ては菌量 10<sup>-1</sup> より 10<sup>-3</sup>迄は、耐性は安定し変動はみられず、僅かに 10<sup>-3</sup>に於て稍々集落数が減少しているのみである。10<sup>-4</sup>になると集落数は可成り著明に減少し、対照集落は ( $\frac{+}{58}$ ), 10 $\gamma$ /cc で ( $\frac{+}{51}$ ), 1000  $\gamma$ /cc で ( $\frac{+}{38}$ ), 2500 $\gamma$ /cc では ( $\frac{+}{15}$ ) であり、この集落数の減少状態より僅かに耐性緩解の傾向があるかの如く考えられる。

第2代では菌量 10<sup>-4</sup>の場合、対照集落 ( $\frac{+}{19}$ ) に対し 1000 $\gamma$ /cc で ( $\frac{+}{25}$ ), 2500 $\gamma$ /cc では僅か

に ( $\frac{+}{11}$ ) の集落を認めるのみで、耐性緩解の状態は第1代に於けるより、比較的顕著である。第3代になると菌量 10<sup>-3</sup>に於ては 1000 $\gamma$ /cc 完全耐性に低下し、2500 $\gamma$ /cc では対照集落 (++) に対し ( $\frac{+}{8}$ ) に減少した。第4代に至ると菌量 10<sup>-4</sup>の場合、対照集落 ( $\frac{+}{72}$ ) に対し、1000 $\gamma$ /cc で ( $\frac{+}{40}$ ), 2500 $\gamma$ /cc では ( $\frac{+}{1}$ ) の集落を認めたのみでつた。要するに本菌株も in vitro に於ては第3代、第4代と累代することにより、明らかに耐性緩解の傾向を有することが判明した。

## in vivo 第1代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	##	##	##	##	##	##
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	C	+	+
10 <sup>-3</sup>	16	19	11	8	12	6

## in vivo 第2代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	+	+	+
10 <sup>-2</sup>	36	20	15	18	22	11
10 <sup>-3</sup>	2	4	1	2	-	-

## in vivo 第3代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	##	##	##	##	##	##
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	+	+
10 <sup>-3</sup>	42	40	19	25	16	7

## in vivo 第4代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	##	##	##	##	##	##
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	72	+
10 <sup>-3</sup>	16	11	23	9	6	3

in vivo 第1代は菌量  $10^{-3}$  の場合は  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  に比し, 集落数著減し, 2500r/cc では対照集落<sup>(+)</sup>に対し<sup>(+)</sup>を数えたのみであつた. 第2代は菌量  $10^{-2}$  に於て既に集落数の減少を来し,  $10^{-3}$  では対照集落は僅かに<sup>(+)</sup>であり, 107r/cc で<sup>(+)</sup>, 1007r/cc で<sup>(+)</sup>, 10007, 25007r/cc では集落は発生しなかつた. 第3代の  $10^{-3}$  では第2代のそれより稍集落数は多く, 25007r/ccに於ても尚集落を認めたが, 対照集

落<sup>(+)</sup>に対し僅かに<sup>(+)</sup>であつた. 第4代に於ても第3代と略々同様の状態であつた. 本菌株は in vivo に於ては第2代にして既に耐性緩解の傾向が窺われた.

要するに本菌株も一見安定した高度耐性菌ではあるが, 菌量を少くして累代するに従い, 耐性緩解の傾向が愈々明らかになることが分つた.

## 5 小橋株

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1γ	10γ	100γ	1000γ		1γ	10γ	100γ	1000γ
第一代	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
第二代	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
第三代	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	++
第四代	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

小橋株は患者喀痰より分離せる当時の耐性度は 25007r/cc 完全耐性であつた. (対照集落+++)

菌量  $10^{-1}$  の場合は上記表の如く; 10007r/cc 完全耐性にして, その耐性度は非常に高度にして且つ持続性に富んでいる. 即ち in vitro 第4代の 10007r/cc に於ても集落の発生状態は+++であり, 且つ in vivo に於ても in vitro と略々同程度の集落が発生した. 僅かに in vivo 第3代に於て, 稍集落数が減少したのみであつた.

菌量を少くして累代した場合の集落発生状況は次の通りである.

in vitro 第1代に於ては表の如く, 菌量  $10^{-1}$  より  $10^{-3}$ 迄の耐性度は全く安定したものである.  $10^{-4}$ になると対照集落<sup>(+)</sup>に対し1007r/cc で<sup>(+)</sup>, 10007r/cc で<sup>(+)</sup>の集落を数えた. 従

## in vitro 第1代

SM γ/cc	0	1	10	100	1000	2500
10-1	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10-2	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10-3	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10-4	+	+	+	+	+	+
	52	49	45	32	19	26

## in vitro 第2代

SM γ/cc	0	1	10	100	1000	2500
10-1	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10-2	+++	+++	+++	+++	+	++
10-3	++	++	++	++	++	++
10-4	+	+	+	+	+	+
	23	21	13	18	9	3

## in vitro 第3代

SM γ/cc	0	1	10	100	1000	2500
10-1	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10-2	+++	+++	+++	+++	+++	++
10-3	++	++	++	++	++	+
10-4	+	+	+	+	+	+
	30	42	20	18	9	2

## in vitro 第4代

SM γ/cc	0	1	10	100	1000	2500
10-1	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10-2	+++	+++	+++	+++	+++	++
10-3	++	++	++	++	++	++
10-4	+	+	+	+	+	+
	33	22	9	13	7	6

て10<sup>-4</sup>の場合の集落発生状況より、僅かに耐性下降の傾向が窺われた。

第2代に於ても第1代と同様に菌量10<sup>-1</sup>より10<sup>-3</sup>迄は安定しているが、10<sup>-4</sup>に至り第1代の場合より、より顕著に耐性度の下降を認めた。即ち対照集落(+)に対し、100r/ccで(18<sup>+</sup>), 1000r/ccで(9<sup>+</sup>), 2500r/ccでは僅かに(3<sup>+</sup>)の集落を認めたのみであつた。

第3代に於ては既に、菌量10<sup>-3</sup>に於て前記傾向が考えられた。即ち菌量10<sup>-3</sup>では1000r/cc完全耐性(対照集落卍)を示したが、2500r/ccでは僅かに数えられる程度の集落(6<sup>+</sup>)を認めた。10<sup>-4</sup>では対照集落(30<sup>+</sup>)に対し、1000r/ccで(9<sup>+</sup>), 2500r/ccでは(2<sup>+</sup>)の集落が発生した。第4代は菌量10<sup>-1</sup>より10<sup>-3</sup>迄安定していたが、10<sup>-4</sup>の場合には対照集落(33<sup>+</sup>)に対し100r/ccで(13<sup>+</sup>), 1000r/cc(7<sup>+</sup>)の集落を認めた。

in vivo に於ても大体同様の傾向がみられた。

in vivo 第1代

菌量	SM r/cc					
	0	1	10	100	1000	2500
10-1	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-2	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-3	卍	卍	卍	+	卍	+
				38		54

in vivo 第2代

菌量	SM r/cc					
	0	1	10	100	1000	2500
10-1	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-2	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-3	卍	卍	卍	卍	卍	卍

6 柏木株

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1γ	10γ	100γ	1000γ		1γ	10γ	100γ	1000γ
第一代	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
第二代	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
第三代	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
第四代	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍

in vivo 第3代

菌量	SM r/cc					
	0	1	10	100	1000	2500
10-1	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-2	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-3	+	+	+	+	+	+
	40	37	19	7	10	3

in vivo 第4代

菌量	SM r/cc					
	0	1	10	100	1000	2500
10-1	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-2	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-3	卍	卍	卍	卍	+	+
					56	24

即ち in vivo 第1代は菌量10<sup>-3</sup>の場合に於て、2500r/ccの集落は対照卍に対し(64<sup>+</sup>)であつた。

第2代の菌量10<sup>-1</sup>より10<sup>-3</sup>迄の耐性度は全く変化しなかつた。第3代は菌量10<sup>-3</sup>の場合、集落は激減したが対照集落(40<sup>+</sup>)に対し、100r/ccで(7<sup>+</sup>), 2500r/ccで(3<sup>+</sup>)の集落を数えたのみであつた。第4代は菌量10<sup>-3</sup>の1000r/cc, 2500r/ccに於て耐性下降の傾向が窺われた。即ち対照集落卍に対し、1000r/ccで(56<sup>+</sup>), 2500r/ccで(24<sup>+</sup>)であつた。

要するに本菌株は非常に高度の耐性菌にして一見全く安定しているかの如く考えられるが、之を累代した場合、殊に少い菌量に於て比較的明瞭に耐性緩解の現象を擲むことが出来た。

柏木株は患者喀痰より分離せる時の耐性度は2500r/cc完全耐性(対照集落卍)であつた。菌量10<sup>-1</sup>の場合の各代の集落発生状況は

上記表の如くである。表によれば本菌株の耐性度は非常に高度にして且つ持続性であり、in vitro 第4代の 1000r/cc に於て尚卅の集落を認めた。in vivo に於ては、集落は稍少いが第4代の 1000r/cc に於て卅の集落を認めた。従つて菌量  $10^{-1}$  に関する限り本菌株の耐性度は高度に安定していて緩解の傾向は全然みられなかつた。

次に菌数を少くして累代した場合、各代の

## in vitro 第1代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	卍	+	+
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+	+
	32	44	29	33	18	9

## in vitro 第2代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	卍	+	+
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+	+
	16	22	18	7	11	8

## in vitro 第3代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	卍	+	+
10 <sup>-4</sup>	+	+	C	+	+	+
	31	23		21	9	8

## in vitro 第4代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	+	+	+
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+	+
	10	10	6	7	1	5

耐性度の変化に就いて述べる。

in vitro 第1代は菌量  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  の場合、耐性度の変化は全く認められなかつた。  $10^{-3}$  になると 100r/cc 完全耐性に低下し、対照集落卍に対し 1000r/cc で  $\left(\frac{+}{16}\right)$ , 2500r/cc で  $\left(\frac{+}{15}\right)$  の集落を認めた。  $10^{-4}$  では集落は可成り減少したが、2500r/cc に至る迄、集落が発生した。然しながら対照集落  $\left(\frac{+}{12}\right)$  に対し、1000r/cc で  $\left(\frac{+}{18}\right)$ , 2500r/cc では  $\left(\frac{+}{9}\right)$  と、僅かながらも集落の減少がみられた。

第2代は菌量  $10^{-2}$  の 1000r/cc, 2500r/cc に於て集落が減少し対照集落卍に対し、卍であつた。  $10^{-3}$  の場合も 1000r/cc, 2500r/cc に於て集落の減少がみられた。即ち対照集落卍に対し、1000r/cc で  $\left(\frac{+}{10}\right)$ , 2500r/cc では  $\left(\frac{+}{29}\right)$  であつた。  $10^{-4}$  の場合も第1代と同様の経過にして、2500r/cc に至る迄集落を認めた。但し 2500r/cc に於ける集落は  $\left(\frac{+}{8}\right)$  (対照集落  $\left(\frac{+}{16}\right)$ ) に過ぎなかつた。第3代に於ても、第1代、第2代と殆んど同様の状態であつた。

第4代になると、この傾向は、より顕著となり、菌量  $10^{-3}$  では 10r/cc 完全耐性に低下し、100r/cc 以上の濃度では、集落が数えられる程度の発生を認めたに過ぎなかつた。  $10^{-4}$  に於ても可成り強い耐性が認められたが、2500r/cc では対照集落  $\left(\frac{+}{10}\right)$  に対し  $\left(\frac{+}{5}\right)$  の集落を認めた。

## in vivo 第1代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+	+
	41	29	19	10	3	3

## in vivo 第2代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	+
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+	+
	20	9	27	19	16	2

## in vivo 第3代

SM $\gamma$ /cc						
菌量	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	+	+
	28	30	25	19	17	8
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	-	-	-
	1	2	1			

## in vivo 第4代

SM $\gamma$ /cc						
菌量	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	+	+
					40	29
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+	+
	17	19	32	23	9	2

in vivo 第1代は菌量 10<sup>-1</sup>, 10<sup>-2</sup> の場合, 耐性度の変化はみられなかつたが, 10<sup>-3</sup> になると集落数激減し, 対照集落 (卅) に対し, 100  $r$ /cc で (卅), 1000 $r$ /cc, 2500 $r$ /cc では僅かに (卅) の集落を認めた。

第2代は菌量 10<sup>-2</sup> の 2500 $r$ /cc に於て集落の減少が認められた。即ち 2500 $r$ /cc では

対照集落卅に対し, (卅) であつた。10<sup>-3</sup> では 2500  $r$ /cc に至るも尚, 集落が認められたが, 対照集落 (卅) に対し, 僅かに (卅) であつた。

第3代は既に, 菌量 10<sup>-1</sup> の 2500 $r$ /cc に於て, 耐性が低下した。即ち対照より 1000 $r$ /cc 迄は卅の集落を認めたが, 2500  $r$ /cc になると (卅) になり, 集落の激減を認めた。10<sup>-2</sup> の場合, 集落数漸減し, 対照集落 (卅) に対し, 100 $r$ /cc (卅), 1000 $r$ /cc (卅), 2500 $r$ /cc (卅) であつた。

10<sup>-3</sup> になると, この傾向はより著明となり 100  $r$ /cc 以上の濃度では集落の発生をみなかつた。

第4代は第3代に比し集落数も多く可成り根強い耐性を示したが, 菌量 10<sup>-2</sup> の 1000 $r$ /cc より集落の減少が認められ, 10<sup>-3</sup> に至つて集落の漸減が著明となり, 対照集落 (卅) に対し, 100 $r$ /cc で (卅), 2500 $r$ /cc では (卅) であつた。

## 7 山崎株

本菌株は患者喀痰より分離せる当時は可成り高度の耐性菌と考えられたものであつたが, 累代するに従い, 漸次耐性が緩解してゆく傾向が窺われた。

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第二代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第三代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第四代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

山崎株は上記表によれば, 菌量 10<sup>-1</sup> の場合には, in vitro に於ける各代の耐性度の変化は認められず, 第4代に至る迄, 1000 $r$ /cc 完全耐性を示し第4代の 1000 $r$ /cc に於ても尚卅の集落発生をみた。然し in vivo 第3代では, 耐性度は 10 $r$ /cc 完全耐性に低下し, 100  $r$ , 1000  $r$ /cc に於て集落の減少 (対照の約 2/3) がみられた。本菌株の菌量 10<sup>-1</sup> の場合に於ける耐性度は略々安定しているものと考えられるが, 僅かに in vivo 第3代に於て

耐性緩解の傾向が認められた。

次に菌量少き場合の各代耐性度の変化に就いて述べる。

## in vitro 第1代

SM $\gamma$ /cc					
菌量	0	1	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-4</sup>	卅	C	+	+	+
			51	36	38

## in vitro 第2代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+
	30	26	28	19	8

## in vitro 第3代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	卍	+
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+
	26	18	22	11	6

## in vitro 第4代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+
	55	40	19	24	23

in vitro 第1代は菌量 10<sup>-1</sup> より 10<sup>-3</sup>迄の耐性度には変化なく、10<sup>-4</sup>になると対照集落卍に対し10 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>51</sub>, 100 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>36</sub>, 1000 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>38</sub>の如く集落減少を認め、耐性の低下がみられた。

第2代は第1代と略々同様の状態にして、菌量 10<sup>-1</sup> より 10<sup>-3</sup>迄は耐性度の変化なく、10<sup>-4</sup>になると、対照集落<sup>(+)</sup><sub>30</sub>に対し、1 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>26</sub>, 100 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>19</sub>, 1000 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>8</sub>の如く、集落は漸次減少した。

第3代は菌量 10<sup>-1</sup>, 10<sup>-2</sup>の場合は、耐性度の変化なく、10<sup>-3</sup>では対照集落卍に対し1000 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>55</sub>であつた。10<sup>-4</sup>になると、集落数激減し、対照集落<sup>(+)</sup><sub>26</sub>に対し、10 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>22</sub>, 100 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>10</sub>, 1000 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>8</sub>の如く激次集落の減少を来した。

第4代の集落発生状況は第5代より稍強く菌量10<sup>-1</sup>より10<sup>-3</sup>迄は1000 $\gamma$ /cc完全耐性を

示した。10<sup>-1</sup>になると100 $\gamma$ , 1000 $\gamma$ /ccに於て対照の約1/2の集落を認めた。

## in vivo 第1代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	C	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+
	15	8	9	13	6

## in vivo 第2代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+
	19	22	18	13	16

## in vivo 第3代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	+	+	+
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+
	7	13	8	1	1

## in vivo 第4代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+
	61	46	34	33	19

in vivo 第1代は菌量10<sup>-1</sup>, 10<sup>-2</sup>に於ては耐性度の変化は認められなかつた。10<sup>-3</sup>になると集落数激減し、対照集落<sup>(+)</sup><sub>16</sub>に対し、100 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>13</sub>, 1000 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>8</sub>であつた。

第2代は菌量10<sup>-2</sup>の場合、対照集落卍に対し1 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>60</sub>と、集落の減少を認めたが、その他の濃度では対照と同程度の集落が発生した。10<sup>-3</sup>になると、集落数激減し、対照集落<sup>(+)</sup><sub>19</sub>に対し、100 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>13</sub>, 1000 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup><sub>16</sub>であつた。

第3代は菌量10<sup>-2</sup>の10 $\gamma$ /ccに於て耐性の

低下がみられた。即ち対照集落 $\uparrow$ に対し、 $10 r/cc$   $\uparrow_{28}$ ,  $100 r/cc$   $\uparrow_{19}$ ,  $1000 r/cc$   $\uparrow_{13}$  の如く集落の減少を認めた。  $10^{-3}$  になると集落数激減し、対照集落  $\uparrow$  に対し、  $10 r/cc$   $\uparrow_8$ ,  $100 r/cc$   $\uparrow_1$ ,  $1000 r/cc$   $\uparrow_1$  であつた。

第4代の集落発生状況は第3代に比し稍強く、菌量  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$  の場合は  $1000 r/cc$  完全耐性にして集落は $\uparrow$ を数えた。  $10^{-3}$  になると

8 松井株

培地	in vitro					in vivo				
	対 照	培地中 (SM 含量) /cc				対 照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
第二代	卍	卍	卍	卍	卍	+	+	+	+	+
第三代	卍	卍	卍	卍	卍	+	+	+	+	+
第四代	卍	卍	卍	卍	卍	+	+	+	+	+

本菌株は患者喀痰より分離せる当時は5000 r/cc 完全耐性を示した。菌量  $10^{-1}$  に於ける各果代の耐性度は上記表の如くである。即ち in vitro に於ける耐性度は非常に高度にして且つ持続性に富んでいる。 in vivo の場合は、各代に於ける耐性度は安定しているが、第2代以後集落数減少し、殊に第2代、第3代に於ては数え得る程度の集落を認めた。

菌量を少くした場合に於ける耐性度の推移は次の通りである。

in vitro 第1代は菌量  $10^{-1}$  より  $10^{-4}$  に至る迄、その耐性度は全く安定している。例えば  $10^{-1}$  の場合は各濃度に於て、集落を数え得る程度の発育を認めた。即ち対照集落  $\uparrow_{12}$  に対し、  $100 r/cc$   $\uparrow_{19}$ ,  $1000 r/cc$   $\uparrow_{10}$ ,  $2500 r/cc$   $\uparrow_{27}$ ,  $5000 r/cc$   $\uparrow_{34}$  の如く相当根強い耐性を示

in vitro 第1代

菌量	SM $\gamma/ml$	0	1	10	100	1000	2500	5000
10-1		卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-2		卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-3		卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-4		+	+	+	+	+	+	+
		72	42	61	99	47	27	34

集落数減少し対照集落  $\uparrow_{61}$  に対し、  $10 r/cc$   $\uparrow_{34}$ ,  $100 r/cc$   $\uparrow_{33}$ ,  $1000 r/cc$   $\uparrow_{19}$  の如く集落数は漸次減少した。

本菌株は患者喀痰より分離せる当時は1000 r/cc 完全耐性を示したが、之を累代した場合  $10^{-1}$  の菌量に於て、即ち耐性緩解の傾向が窺われた。然して更に少い菌量により研究した結果、上記傾向は一層明らかとなつた。

in vitro 第2代

菌量	SM $\gamma/ml$	0	1	10	100	1000	2500	5000
10-1		卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-2		卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-3		卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-4		+	+	+	+	+	+	+
		32	41	33	19	39	21	18

in vitro 第3代

菌量	SM $\gamma/ml$	0	1	10	100	1000	2500	5000
10-1		卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-2		卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-3		卍	卍	卍	C	卍	卍	卍
10-4		+	+	+	+	+	-	-
		21	19	36	3	15		

in vitro 第4代

菌量	SM $\gamma/ml$	0	1	10	100	1000	2500	5000
10-1		卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-2		卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
10-3		卍	+	+	卍	卍	卍	+
10-4		+	+	+	+	+	+	+
		7	20	9	13	15	18	23

し、耐性緩解の傾向は先ず認められないと断定してよい。

第2代に於ても略々同様の状態であつた。例えば菌量 $10^{-4}$ に至り、始めて集落を数え得る程度となつたが、対照集落 $(\frac{+}{22})$ に対し $5000r/cc$ に於ても尚 $(\frac{+}{18})$ の集落を認めた。

第3代は菌量 $10^{-4}$ に至つて可成り明瞭に耐性度の低下が認められた。即ち対照集落 $(\frac{+}{21})$ に対し、 $1r/cc$  $(\frac{+}{19})$ 、 $10r/cc$  $(\frac{+}{36})$ 、 $100r/cc$  $(\frac{+}{3})$ 、 $1000r/cc$  $(\frac{+}{16})$ となり、 $2500r/cc$ 、 $5000r/cc$ に於ては、集落は発生しなかつた。

第4代は耐性度に関しては、第3代より稍安定せる状態がみられた。例えば菌量 $10^{-4}$ に於ては $5000r/cc$ に至る迄、集落の発生を認めた。即ち対照集落 $(\frac{+}{7})$ に対し、 $1000r/cc$  $(\frac{+}{16})$ 、 $2500r/cc$  $(\frac{+}{18})$ 、 $5000r/cc$  $(\frac{+}{24})$ を数え「ストマイ」Enhancedの傾向さえあるかの如く考えられた。然し $10^{-3}$ では対照集落 $(\frac{+}{11})$ に対し $1r$ 、 $10r$ 、 $500r/cc$ に於ては集落を数えることが出来た。

## in vivo 第1代

SM $\gamma/ml$	0	1	10	100	1000	2500	5000
菌量							
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10 <sup>-2</sup>	++	++	++	++	++	++	++
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+	+	+
	42	26	30	39	51	34	19

## in vivo 第2代

SM $\gamma/ml$	0	1	10	100	1000	2500	5000
菌量							
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	+	+	+	+
	25	32	19	18	12	30	14
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	+	-	+
	3	5	1	2	1	-	2
10 <sup>-3</sup>	-	-	-	-	-	-	-

## in vivo 第3代

SM $\gamma/ml$	0	1	10	100	1000	2500	5000
菌量							
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	+	+	+	+
	1	2	2	4	2	2	4
10 <sup>-2</sup>	+	+	-	-	-	-	-
	1	1	-	-	-	-	-
10 <sup>-3</sup>	-	-	-	-	-	-	-

## in vivo 第4代

SM $\gamma/ml$	0	1	10	100	1000	2500	5000
菌量							
10 <sup>-1</sup>	++	++	++	++	++	++	++
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	+	+	+
	25	18	31	29	13	27	11
10 <sup>-3</sup>	-	-	+	-	-	-	-
			3				

in vivo 第1代に於ては耐性度は可成り安定し、耐性の緩解は考えられない。即ち菌量 $10^{-3}$ に至り、集落を数えることが出来たが、対照集落 $(\frac{+}{12})$ に対し、 $100r/cc$  $(\frac{+}{39})$ 、 $1000r/cc$  $(\frac{+}{61})$ 、 $2500r/cc$  $(\frac{+}{14})$ 、 $5000r/cc$  $(\frac{+}{19})$ の如くであつた。

第2代は集落数減少し、集落を数えることが出来た。然し菌量 $10^{-1}$ では対照集落 $(\frac{+}{26})$ に対し、 $2500r/cc$ に於て、尚 $(\frac{+}{30})$ の集落を数え、耐性の緩解は全く考えられなかつた。 $10^{-2}$ に於ても対照集落 $(\frac{+}{3})$ に対し $5000r/cc$ で $(\frac{+}{2})$ の集落を認めた。尚 $10^{-3}$ では、集落は発生しなかつた。

第3代に至ると集落数は、より一層減少した。即ち、菌量 $10^{-1}$ の場合、対照集落は僅かに $(\frac{+}{1})$ であり、之に対し、 $10r/cc$  $(\frac{+}{2})$ 、 $1000r/cc$  $(\frac{+}{2})$ 、 $2500r/cc$  $(\frac{+}{2})$ 、 $5000r/cc$  $(\frac{+}{4})$ であり、集落数こそ少ないが、耐性度は依然高度にして安定せるものであつた。 $10^{-2}$ では $1r/cc$ に於て、対照と同数の $(\frac{+}{1})$ を数え、それ以上の濃度では発生しなかつた。 $10^{-3}$ では対照に於ても集落の発生を認めなかつた。

第4代は、第3代より多くの集落を認め、その耐性度も可成り安定せるものであり、例えば菌量 $10^{-2}$ に於ては、対照集落 $(\frac{+}{25})$ に対し、 $100r/cc$  $(\frac{+}{29})$ 、 $1000r/cc$  $(\frac{+}{18})$ 、 $5000r/cc$  $(\frac{+}{11})$ であつた。

要するに、本菌株は非常に高度の耐性菌にして、之を累代するも、耐性の緩解は殆んどみられず、僅かに in vitro 第3代の $10^{-4}$ 、及び in vivo 第3代の $10^{-2}$ に於て多少共、緩解の傾向あるかの如く、想像される程度に過ぎなかつた。

## 9 中山株

培地	in vitro					in vivo				
	対 照	培地中 (SM 含量) /cc				対 照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第二代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第三代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第四代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

本菌株は患者喀痰より分離せる時は、1000 $\gamma$ /cc 完全耐性にして、2500 $\gamma$ /cc には集落を認めなかつた。菌量 $10^{-1}$ に於ける各累代の耐性度は上記表の如くである。即ち、 $10^{-1}$ の場合は第4代に至る迄、耐性度は全然変化なく、且つ集落数も多く、高度に安定した状態である。

次に菌量を少くした場合、各代の耐性度の推移に就て述べる。

## in vitro 第1代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000	2500
菌 量						
10-1	卅	卅	卅	卅	卅	-
10-2	卅	卅	卅	卅	卅	-
10-3	卅	卅	卅	卅	卅	-
10-4	+	+	+	+	+	-
	22	18	9	13	10	-

## in vitro 第2代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000	2500
菌 量						
10-1	卅	卅	卅	卅	卅	-
10-2	卅	卅	卅	卅	卅	-
10-3	卅	卅	卅	卅	+	-
					57	-
10-4	+	+	+	+	+	-
	29	32	14	18	12	-

## in vitro 第3代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000	2500
菌 量						
10-1	卅	卅	卅	卅	卅	-
10-2	卅	卅	卅	卅	卅	-
10-3	卅	卅	卅	卅	卅	-
10-4	+	+	+	+	+	-
	35	26	0	30	18	-

## in vitro 第4代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000	2500
菌 量						
10-1	卅	卅	卅	卅	卅	-
10-2	卅	卅	卅	卅	卅	-
10-3	卅	卅	卅	卅	卅	-
10-4	+	+	+	+	+	-
	27	13	7	15	10	-

in vitro 第1代は菌量 $10^{-1}$ より $10^{-3}$ 迄の耐性度は全く安定しており、 $10^{-4}$ に至つて集落を数えることが出来た。即ち、対照集落 $(\frac{+}{22})$ に対し、1 $\gamma$ /cc $(\frac{+}{18})$ 、100 $\gamma$ /cc $(\frac{+}{13})$ 、1000 $\gamma$ /cc $(\frac{+}{10})$ であり、2500 $\gamma$ /cc では集落を認めなかつた。従つて第1代に於ては、耐性緩解の傾向は殆んど考えられなかつた。

第2代は菌量 $10^{-1}$ 、 $10^{-2}$ の場合、耐性度の変化は認められなかつたが、 $10^{-3}$ に至り、対照集落卅に対し1000 $\gamma$ /cc $(\frac{+}{67})$ であつた。即ち100 $\gamma$ /cc 完全耐性を示し耐性度の低下が僅かに認められた。 $10^{-4}$ では集落を数えることが出来、対照集落 $(\frac{+}{29})$ に対し、100 $\gamma$ /cc $(\frac{+}{18})$ 、1000 $\gamma$ /cc $(\frac{+}{12})$ 、であり多少の集落漸減が認められた。

第3代は菌量 $10^{-1}$ より $10^{-3}$ 迄は変化なく、 $10^{-4}$ に於ては集落を数え得る程度に減少したが、尚可成り強度の耐性を示した。即ち対照集落 $(\frac{+}{36})$ に対し、1 $\gamma$ /cc $(\frac{+}{26})$ 、100 $\gamma$ /cc $(\frac{+}{30})$ 、1000 $\gamma$ /cc $(\frac{+}{18})$ であつた。

第4代も菌量 $10^{-1}$ より $10^{-3}$ 迄は変化なく、第3代の場合と同様、 $10^{-4}$ に至つて集落を数えることが出来た。即ち、対照集落 $(\frac{+}{27})$ に対し、1000 $\gamma$ /cc に於ても、尚 $(\frac{+}{10})$ の集落を認めた。

## in vivo 第1代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	-
10 <sup>-2</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	-

## in vivo 第2代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	-
10 <sup>-2</sup>	++	++	++	++	++	-

## in vivo 第3代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	-
10 <sup>-2</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	-

## in vivo 第4代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	-
10 <sup>-2</sup>	++	++	++	++	+	-
					63	

in vivo に於ては第1, 第2, 第3代は上記表に依る如く, 菌量 10<sup>-1</sup>, 10<sup>-2</sup> の場合, 耐性度の変化は全くみられなかつた。

第4代の菌量 10<sup>-2</sup> の場合に於て, 始めて耐性度の変化を認めた。即ち, 10<sup>-2</sup> では 100 $\gamma$ /cc 完全耐性を示し, 対照集落は++であつたが, 1000 $\gamma$ /cc に於て集落の減少を認め(+)を数えることが出来た。従つて僅かに耐性度が低下したと考えることが出来る。

本菌株は 1000 $\gamma$ /cc 完全耐性菌にして, 少い菌量を用いて累代するも, 可成り安定した耐性度を示した。唯 in vitro 第2代の 10<sup>-3</sup> 及び in vivo 第4代の 10<sup>-2</sup> に於て僅かに耐性緩解の傾向あるかの如く考えられた。

前記第1群(9例)の各菌株は, 之を患者喀痰より分離する時は何れも, 1000 $\gamma$ /cc 完全耐性以上の高度耐性菌であつた。私は此の9例の菌株の各々に就き, in vitro 並びに in vivo 第4代迄累代することに依り, その「ス

トマイ」耐性度が如何なる経過を辿るかを研究した。

その結果を要約すれば次の通りである。

- (1) 「ストマイ」耐性上昇が認められたもの(0)
- (2) 「ストマイ」耐性上昇, 下降何れの変化もなく安定せる経過を辿つたもの(0)
- (3) 「ストマイ」耐性下降の認められたもの(9)
- (4) 第1代の集落発生状況より, 早くも下降の傾向が窺われたもの(6)

3例(山田, 松井, 中山)を除き, 6例の菌株に於ては既に第1代にして早くも耐性下降の傾向を有することが分つた。

- (5) 第2代の集落発生状況より, 下降の傾向が窺われたもの(1)

中山株の耐性度は非常に安定していたが僅かに in vitro 第2代に至りて, 耐性下降の気配が感ぜられた。即ち使用菌量 10<sup>-3</sup> の場合, 100 $\gamma$ /cc 完全耐性を示したが, 対照集落++に対し 1000 $\gamma$ /cc (+) の集落を数えるに至り, 耐性度の低下が僅かに認められた。然し in vivo に於ては耐性度は全く変化しなかつた。

- (6) 第3代の集落発生状況より下降の傾向が窺われたもの(1)

松井株は第2代迄は全く安定せる状態であつたが第3代に至り, 始めて in vitro 並びに in vivo 共に耐性の下降が認められた。即ち in vitro に於ては使用菌量 10<sup>-1</sup> の場合, 対照集落 (+) に対し, 1 $\gamma$ /cc (+), 10 $\gamma$ /cc (+), 100 $\gamma$ /cc (+), 1000 $\gamma$ /cc (+) となり, 2500 $\gamma$ , 5000 $\gamma$ /cc に於ける集落は発生しなかつた。(第2代迄は 5000 $\gamma$ /cc に於て, 尚集落の発生を認めた。) in vivo に於ては使用菌量 10<sup>-2</sup> の場合 1 $\gamma$ /cc に於て対照と同数の (+) を数え, それ以上の濃度では集落の発生を認めなかつた。

- (7) 第4代に至り僅かながらも下降の傾向が窺われたもの(2)

山田株は9例の内、最も高度にして安定性に富んだ耐性菌であつたが、in vivo 第4代に至り、僅かに下降の気配が感ぜられた。即ち使用菌量  $10^{-3}$  の場合、対照集落  $(\frac{+}{32})$  に対し、 $1r/cc (\frac{+}{22})$ ,  $10r/cc (\frac{+}{18})$ ,  $1000r/cc (\frac{+}{13})$  となり集落の漸減がみられた。

中山株は前記山田株に次ぐ高度耐性菌であつた。in vitro 第2代に於て僅かに下降の傾向が認められたが in vivo 第4代に於ても同様に下降の傾向のあることが考えら

れた。即ち使用菌量  $10^{-2}$  の場合、 $100r/cc$  完全耐性に低下し、対照集落  $\frac{+}{60}$  に対し、 $1000r/cc (\frac{+}{60})$  となり集落の減少を認めた。

即ち、第1群(9例中)、3例は非常に高度にして持続性に富み、言わば超高度耐性菌とも考えられる。然し之等の菌も、累代することにより耐性上昇は全然認められず、殊に菌量を少くして実験することにより、何れも僅かに耐性下降の傾向を有することが分つた。

(2) 第2群

1 齊藤株

培地	in vitro					in vivo					
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc				
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$	
第一代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	15
第二代	卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	+	13	-	-
第三代	卅	卅	卅	+	19	-	卅	卅	卅	-	-
第四代	卅	卅	卅	+	3	-	卅	卅	+	3	-

本菌株は、患者喀痰より分離せる時は、 $100r/cc$  完全耐性であり、尚  $1000r/cc$  に於て対照の約  $1/2$ ,  $2500r/cc$  に於て約  $1/4$  の集落を認めた。

上記表は菌量  $10^{-1}$  の場合、各累代の集落発生状態である。之に依れば in vitro 第1代にして、既に  $10r/cc$  完全耐性に低下した。但し  $100r$ ,  $1000r/cc$  に於ても集落を認め、 $100r/cc$  では対照の約  $3/4$ ,  $1000r/cc$  では  $1/2$  であつた。累代するに従い耐性度は in vitro, in vivo 共に階段状に下降し、in vitro 第3, 第4代の  $1000r/cc$  に於ては集落を認めず、in vivo に於ては第2代以後、 $100r$ ,  $1000r/cc$  では集落を認めなかつた。

次に菌量を漸次少くした場合の耐性度の推移に就いて述べる。

in vitro 第1代は、菌量  $10^{-1}$  の場合は、 $10r/cc$  完全耐性であるが、 $100r$ ,  $1000r$ ,  $2500r/cc$  に於ても集落を認めた。  $10^{-2}$  の場合は  $1000r/cc$  に於ては僅かに  $(\frac{+}{1})$ ,  $2500r/cc$  では

集落を認めなかつた。  $10^{-3}$  より  $10^{-7}$  迄は何れも  $10r/cc$  に於て対照と同程度の集落を認めたが、 $1000r$ ,  $2500r/cc$  では集落を認めなかつた。即ち  $10^{-1}$  より  $10^{-7}$  迄の菌量に於て検討するに、何れの菌量に於ても、大体  $10r/cc$  の耐性を示すものと考えられるが、菌量を少

in vitro 第1代

菌量	SM $\gamma/ml$						
	0	1	10	100	1000	2500	
10 $^{-1}$	卅	卅	卅	卅	卅	+	49
10 $^{-2}$	卅	卅	卅	卅	+	1	-
10 $^{-3}$	卅	卅	卅	+	15	-	-
10 $^{-4}$	+	+	+	-	-	-	-
	39	33	25				
10 $^{-4}$	+	+	+	+	0	-	-
	2	9	10	2			
10 $^{-5}$	+	+	+	+	-	-	-
	2	2	6	2			
10 $^{-7}$	+	+	+	-	-	-	-
	1	2	3				

## in vitro 第2代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	+	-
					42	
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	+	-	-
				14		
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	+	+	-	-
			72	2		
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	-	-
	41	36	19	1		
10 <sup>-5</sup>	+	+	+	-	-	-
	5	10	7			
10 <sup>-6</sup>	+	+	+	-	-	-
	3	3	6			
10 <sup>-7</sup>	+	+	+	-	-	-
	2	1	1			

## in vitro 第3代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	+	-	-
				19		
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	+	-	-	-
			72			
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	+	-	-	-
			18			
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	-	-	-
	35	21	7			

## in vitro 第4代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	+	+	-	-
			6	3		
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	-	+	-	-
				3		
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	-	-	-	-
10 <sup>-4</sup>	卍	卍	-	-	-	-

くするに従い 10 $\gamma$ /cc 以上の濃度には発育しなくなるか乃至は数え得る程度に過ぎなかった。従つて in vitro 第1代に於ては、耐性度(完全耐性)に関しては、大した変化は認められないが、耐性の緩解を或程度予想することが出来た。

in vitro 第2代は 10<sup>-1</sup> より 10<sup>-7</sup>迄の菌量を通じ 1 $\gamma$ /cc に於て対照と同程度の集落を認めた。但し 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-6</sup>, 10<sup>-7</sup>に於ては集落数激減し、10以下となり 100 $\gamma$ /cc 以上の濃度に

は発育しなかつた。殊に 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-3</sup>の菌量の場合、第1代のそれと比較して耐性度の低下が可成り明瞭に認められた。

第3代は第2代と同様に、1 $\gamma$ /cc に於て、対照と同程度の集落を認めたが、菌量 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-4</sup>の場合、100 $\gamma$ /cc 以上の濃度では集落を認めなかつた。

第4代に於ては集落数こそ、第3代より稍多数であつたが、10 $\gamma$ /cc 以上の濃度では一部数え得る程度の発育を認めたのみであつた。

## in vivo 第1代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	+	+
					15	12
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	+	-
					6	
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	-	-
	35	40	26	13		

## in vivo 第2代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	+	-	-
				13		
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	-	-	-
	58	32	12			
10 <sup>-3</sup>	+	+	-	-	-	-
	8	3				

## in vivo 第3代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	-	-	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	-	-	-
	46	40	19			
10 <sup>-3</sup>	+	+	-	-	-	-
	27	8				

## in vivo 第4代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	+	-	-	-
			3			
10 <sup>-2</sup>	+	+	-	-	-	-
	18	23				
10 <sup>-3</sup>						

in vivo 第1代は 100r/cc 完全耐性を示したが、菌量  $10^{-1}$  の場合は 1000r/cc で  $\frac{(+)}{15}$ , 2500r/cc で  $\frac{(+)}{12}$  の集落を認めた。

第2代は集落数著明に減少し、第1代に比し明らかな耐性の緩解を示した。

## 2 藤井株

培地	in vitro					in vivo				
	対 照	培地中 (SM 含量) /cc				対 照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第 一 代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第 二 代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第 三 代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+ 21
第 四 代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+ 26	+ 13	+ 19	+ 5

本菌株は患者喀痰より分離せる時は 100 r/cc 完全耐性であつたが、1000 r/cc で対照の約 75% の集落を認め、2500 r/cc では集落を認めなかつた。

上記表は菌量  $10^{-1}$  の場合の集落発生状態である。之に依れば in vitro 並びに in vivo 共に第2代迄は耐性度は安定していたが、第3、第4代に至り、耐性度の低下がみられた。即ち in vitro 第3代の 1000r/cc に於て集落減少し in vivo 第3代では 1r/cc で対照集落の 2/3 となり、1000r/cc では第2代の卅に対し  $\frac{(+)}{21}$  の集落を数えるのみとなつた。in vivo 第4代では何れの濃度に於ても集落を数えることが出来、対照集落卅に対し、1r/cc で  $\frac{(+)}{26}$ , 100 r/cc で  $\frac{(+)}{19}$ , 1000 r/cc で  $\frac{(+)}{6}$  の集落を認めた。

次に菌量を少くした場合の耐性度の推移に就いて述べる。

in vitro 第1、第2代に於て菌量  $10^{-1}$  の場合は、耐性度の変化なく、 $10^{-2}$  では第2代の 100r/cc の集落卅に対し、第3代では稍減少して卅となつた。 $10^{-3}$  では第3代の 100 r, 1000 r/cc に於ける集落卅に対し各々  $\frac{(+)}{43}$ ,  $\frac{(+)}{36}$  の如く集落を数えることが出来た。第3代では集落の漸減は著明となり、 $10^{-2}$  の場合、1000r/cc で  $\frac{(+)}{48}$  となり、 $10^{-3}$  の 1000r/cc では集落を認めなかつた。又  $10^{-3}$  の場合 100 r/cc

第3、第4代と累代するに従い、集落数の減少は一層著明になると同時に、耐性度の下降が著明に認められた。

要するに本菌株は累代するに従い漸次耐性度は下降し、耐性の緩解が著明であつた。

### in vitro 第1代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10 $^{-1}$	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 $^{-2}$	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 $^{-3}$	卅	卅	卅	卅	卅	-

### in vitro 第2代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10 $^{-1}$	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 $^{-2}$	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 $^{-3}$	卅	卅	卅	+ 43	+ 36	-

### in vitro 第3代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10 $^{-1}$	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 $^{-2}$	卅	卅	卅	卅	+ 48	-
10 $^{-3}$	卅	卅	卅	+ 35	-	-

### in vitro 第4代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10 $^{-1}$	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 $^{-2}$	卅	卅	卅	卅	卅	-
10 $^{-3}$	卅	卅	卅	+ 32	-	-

で(+)となり、1000r/ccでは集落を認めなかつた。

第4代の耐性度は第3代に比し、略々同様の状態で特記すべき変化はみられなかつた。

in vivo 第1代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10-1	卅	卅	卅	卅	卅	-
10-2	卅	卅	卅	卅	+	-
10-3	+	+	+	+	-	-

in vivo 第2代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10-1	卅	卅	卅	卅	卅	-
10-2	卅	卅	卅	卅	+	-
10-3	+	+	+	+	+	-

in vivo 第1, 第2代では、耐性度は略々安定した状態にあつた。第3代になると集落数は著減し、菌量10<sup>-1</sup>の1000 $\gamma$ /ccでは第2代の卅に対し、(21)となり、10<sup>-2</sup>では第2代の1000 $\gamma$ /cc (+)に対し、集落を認めること

3 秋山株

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第二代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第三代	卅	卅	卅	卅	+	卅	卅	卅	卅	+
第四代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+

本菌株は患者喀痰より分離せる時は100 $\gamma$ /cc完全耐性であり、1000 $\gamma$ /ccでは対照の約50%の集落を認めた。菌量10<sup>-1</sup>の場合の各代の集落発生状態(上記表)に依れば、in vitro, in vivo共に第2代迄の耐性度は略々安定している。in vitro第3代になると1000 $\gamma$ /cc集落数著減し、第2代の卅に対し(21)であつた。第4代の耐性度は第2代と同様であ

in vivo 第3代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10-1	卅	卅	卅	卅	+	-
10-2	卅	+	+	+	-	-
10-3	+	+	C	-	-	-

in vivo 第4代

SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000	2500
10-1	卅	+	+	+	+	-
10-2	+	+	+	+	-	-
10-3	+	-	-	-	-	-

が出来なかつた。第4代に至ると、集落は益々減少し、何れの菌量に於ても、集落を数えることが出来、10<sup>-3</sup>では対照を除き集落は発生しなかつた。

要するに本菌株はin vitro第2, 第3代に於て、in vivo第3, 第4代に於て耐性の緩解が明瞭に認められた。

in vivoの第3, 第4代では耐性の緩解が明瞭に認められた。即ち1000 $\gamma$ /ccでは第2代の卅に対し、第3代(21), 第4代(19)の如く集落の減少が著明であつた。

次に菌量少き場合の耐性度の推移に就いて述べる。

in vitro第1, 第2代を比較するに菌量10<sup>-2</sup>の場合1000 $\gamma$ /ccでは、第1代の卅に対

## in vitro 第1代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	+
10 <sup>-2</sup>	++	++	++	++	++	+
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+	23
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+	-
	41	40	28	9	18	

## in vitro 第2代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	+
10 <sup>-2</sup>	++	++	++	++	++	+
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+	-
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+	-
	85	75	26	32	19	

## in vitro 第3代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	+
10 <sup>-2</sup>	++	++	++	++	++	+
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+	-
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+	-
	36	47	22	13	6	

## in vitro 第4代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	+
10 <sup>-2</sup>	++	++	++	++	++	+
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	+	5
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+	-
	100	54	66	39	1	

し、第2代では+となり、10<sup>-3</sup>の場合、第1代の1000 $\gamma$ /cc<sup>(+)23</sup>に対し、第2代では集落を認めなかつた。第3代に至ると集落数漸減し、第4代では、この傾向は一層著明となつた。即ち10<sup>-3</sup>の場合、第3代の100 $\gamma$ /cc<sup>(+)5</sup>に対し、第4代では僅かに<sup>(+)1</sup>を認めたのみである。

in vivo では第3代に至り、集落の減少が目立ち、第4代の菌量10<sup>-2</sup>の場合この傾向が

## in vivo 第1代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	+
10 <sup>-2</sup>	++	++	++	++	++	62

## in vivo 第2代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	+++	+
10 <sup>-2</sup>	++	C	++	++	++	+

## in vivo 第3代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	++	++	++	++	++	21
10 <sup>-2</sup>	++	++	++	++	++	3

## in vivo 第4代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	++	++	++	++	++	+
10 <sup>-2</sup>	++	++	++	+	+	+
				86	39	6

一層著明となつた。即ち第3代の10 $\gamma$ /cc<sup>(+)21</sup>に対し<sup>(+)3</sup>、100 $\gamma$ /cc<sup>(+)3</sup>に対し<sup>(+)3</sup>の如く、明瞭に耐性の緩解を示した。

本菌株に於ても殊に第3代以後に至り、耐性度の低下が確認された。

## 4 松本株

本菌株は患者喀痰より分離後、4週間判定にて100 $\gamma$ /cc完全耐性にして、1000 $\gamma$ /ccに於ては全然集落の発生を認めなかつた。本菌株は上記表(菌量10<sup>-1</sup>の場合各代の集落発生状態)に依る如く、菌量10<sup>-1</sup>の場合は第1代より第4代に至る迄、耐性度は全く安定しており、僅かにin vivoの第3、第4代に於て集落数の減少を認めるのみである。

次に菌量を少くした場合、各代の耐性度の推移に就いて述べる。

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	+++	+++	+++	+++	-	+++	+++	+++	+++	-
第二代	+++	+++	+++	+++	-	+++	+++	+++	+++	-
第三代	+++	+++	+++	+++	-	++	++	++	++	-
第四代	+++	+++	+++	+++	-	++	++	++	++	-

## in vitro 第1代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000
菌量					
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	-
10 <sup>-2</sup>	++	++	++	++	-
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	-
10 <sup>-4</sup>	29	30	17	14	-

## in vitro 第2代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000
菌量					
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	-
10 <sup>-2</sup>	++	++	++	++	-
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	-
10 <sup>-4</sup>	34	26	40	25	-

## in vitro 第3代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000
菌量					
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	-
10 <sup>-2</sup>	++	++	++	++	-
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	63	-
10 <sup>-4</sup>	36	6	18	2	-

## in vitro 第4代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000
菌量					
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	-
10 <sup>-2</sup>	++	++	++	++	-
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	-
10 <sup>-4</sup>	21	17	15	4	-

上記表に依る如く in vitro 第1, 第2代に於ては耐性度の変化は先ず考えられない。

然しながら第3代に至り、耐性緩解の傾向が僅かに認められる。即ち菌量 10<sup>-3</sup> の場合第1, 第2代の集落++に対し、第3代では (+) の如く集落数を数えることが出来 10<sup>-4</sup> では集落数が著減した。

第4代では菌量 10<sup>-4</sup> の場合対照集落 (+) に対し 17/cc<sup>(+)</sup>, 107/cc<sup>(+)</sup>, 1007/cc<sup>(+)</sup> の如く集落は漸次減少した。

## in vivo 第1代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000
菌量					
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	-
10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	-

## in vivo 第2代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000
菌量					
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	-
10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	-

## in vivo 第3代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000
菌量					
10 <sup>-1</sup>	+++	+++	+++	+++	-
10 <sup>-3</sup>	++	++	++	++	-

## in vivo 第4代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000
菌量					
10 <sup>-1</sup>	++	++	++	++	-
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	52	-

表に依る如く、in vivo 第1, 第2, 第3代に於ては in vitro の場合と同様耐性度の

変化は認められない。第4代になると、菌量  $10^{-3}$  の場合に於て、第1, 第2, 第3代の集落 $\text{卅}$ に対し(第1代より第3代迄は  $100\gamma/\text{cc}$  完全耐性)  $(\frac{+}{52})$  の如く集落を数えることが出来た。

本菌株は第2群中最も安定性に富んだ耐性菌にして菌量を多くして実験した場合、全然その耐性度に変化を認めなかつたが、漸次菌量を少くして累代するに従い、耐性緩解の傾向を有することが分つた。

## 5 森実株

培地	in vitro					in vivo				
	対 照	培地中 (SM 含量) /cc				対 照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
第二代	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
第三代	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
第四代	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+

本菌株は患者喀痰より分離後4週間判定にて  $100\gamma/\text{cc}$  完全耐性にして  $1000\gamma/\text{cc}$  に於ても尚対照の75%程度の集落発生を認めた。

上記表は菌量  $10^{-1}$  の場合各代の耐性度を示す。之に依れば in vitro の場合は第3代に至り、耐性度の低下が僅かに認められる。即ち、第1, 第2代の  $1000\gamma/\text{cc}$  卍 に対し第3代では卍の如く集落が稍減少した。in vivo の場合は第2代に於て早くもその傾向を認めた。即ち第2代では  $10\gamma/\text{cc}$  完全耐性に低下し、 $100\gamma/\text{cc}$  の集落は第1代の卍 に対し卍の如く稍減少した。

次に菌量少き場合の耐性度の推移に就いて述べる。

in vitro 第1代より第3代迄は耐性度の変化は殆んど認められなかつた。第4代に於て菌量  $10^{-2}$  及び  $10^{-4}$  の  $1000\gamma/\text{cc}$  に於て耐性度の低下が認められた。即ち、 $10^{-2}$  の  $1000\gamma/\text{cc}$  は第1, 第2, 第3代の集落 $\text{卍}$  に対して+と

in vitro 第1代

SM $\gamma/\text{cc}$	C	1	10	100	1000	2500
10-1	卍	卍	卍	卍	卍	-
10-2	卍	卍	卍	卍	卍	-
10-3	卍	卍	卍	卍	+	25
10-4	+	+	+	+	+	-
	19	30	14	26	1	

## in vitro 第2代

SM $\gamma/\text{cc}$	C	1	10	100	1000	2500
10-1	卍	卍	卍	卍	卍	-
10-2	卍	卍	卍	卍	卍	-
10-3	卍	卍	卍	卍	+	-
10-4	+	C	+	+	+	-
	51		30	27	14	

## in vitro 第3代

SM $\gamma/\text{cc}$	C	1	10	100	1000	2500
10-1	卍	卍	卍	卍	卍	-
10-2	卍	卍	卍	卍	卍	-
10-3	卍	卍	卍	卍	+	-
10-4	+	+	+	+	+	-
	25	24	12	10	6	

## in vitro 第4代

SM $\gamma/\text{cc}$	C	1	10	100	1000	2500
10-1	卍	卍	卍	卍	卍	-
10-2	卍	卍	卍	卍	+	-
10-3	卍	卍	卍	卍	+	19
10-4	+	+	+	+	-	-
	25	19	32	12		

減少した。又  $10^{-4}$  の  $1000\gamma/\text{cc}$  の場合第1代の集落数  $(\frac{+}{1})$ 、第2代  $(\frac{+}{14})$ 、第3代  $(\frac{+}{6})$  に対し、第4代では集落を認めなかつた。

in vivo 第1代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	-
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	-

in vivo 第4代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	+	-
10 <sup>-3</sup>	+	+	+	+	-	-
	22	15	20	9		

in vivo 第2代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	-
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	-

in vivo 第3代

SM $\gamma$ /cc	C	1	10	100	1000	2500
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	-
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	卍	+	-

in vivo 第1, 第2代に於ては耐性度の変化は認められなかつた。第3代では菌量 10<sup>-3</sup> の 1000 $\gamma$ /cc の集落は第1, 第2代の卍に対し, +の如く集落の減少を認めた。第4代に至ると 10<sup>-3</sup>の場合の集落は著減し, 対照集落<sup>(+)</sup>に対し 1 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup>, 100 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup>となり, 1000 $\gamma$ /cc以上の濃度では集落の発生をみなかつた。

本菌株は菌量 10<sup>-1</sup>に於て既に耐性緩解の傾向が窺われ, 菌量を少くして累代するに従い, この傾向は次第に明瞭となつた。

6 目黒株

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	卍	卍	卍	卍	-	卍	卍	卍	卍	-
第二代	卍	卍	卍	卍	-	卍	卍	卍	+	-
第三代	卍	卍	卍	卍	-	卍	卍	卍	+	-
第四代	卍	卍	卍	卍	-	+	+	+	-	-
						13	20	16		

本菌株は患者喀痰より分離後4週間判定にて 100 $\gamma$ /cc 完全耐性であり, 1000 $\gamma$ /cc では集落の発生を認めなかつた。

上記表は菌量 10<sup>-1</sup>の場合, 各代の集落発生状態を示す。之に依れば in vitro の場合, 第2代迄の耐性度は安定しているが, 第3代になると 10 $\gamma$ /cc 完全耐性に低下し, 100 $\gamma$ /cc では対照集落卍に対し, 卍の集落を認めた。第4代になると 100 $\gamma$ /cc に於ける集落は更に減少し卍となつた。

in vivo の場合には既に第2代にして耐性度の低下を来した。即ち, 第1代の 100 $\gamma$ /cc 卍に対し, <sup>(+)</sup>の如く集落を数えることが出来た。第3代は第2代の 100 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup>に対し

<sup>(+)</sup>と減少し, 第4代に至るや集落数激減し, 対照集落<sup>(+)</sup>に対し, 1 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup>, 10 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup>となり 100 $\gamma$ /cc以上の濃度では集落の発生をみなかつた。かくの如く本菌株は菌量 10<sup>-1</sup>の場合に於ても明らかに耐性緩解が認められた。

次に菌量を少くして累代した場合の耐性度の推移に就いて述べる。

in vitro 第2代は第1代に比し明らかに耐性度の低下を来している。即ち, 第1代に於て菌量 10<sup>-3</sup>の 100 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup>に対し, 第2代では<sup>(+)</sup>となつた。又 10<sup>-4</sup>の場合第1代の 100 $\gamma$ /cc<sup>(+)</sup>に対し, 第2代では集落を認めなかつた。第3代になると, この傾向は稍強くなり, 菌量 10<sup>-2</sup>の場合は 10 $\gamma$ /cc 完全耐性に低

## in vitro 第1代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10-1	+++	+++	+++	+++	-
10-2	+++	+++	+++	+++	-
10-3	++	++	++	+	80
10-4	+	+	+	+	7

## in vitro 第2代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10-1	+++	+++	+++	+++	-
10-2	+++	+++	+++	+++	-
10-3	++	++	++	+	29
10-4	+	+	+	-	-
	30	18	16		

## in vitro 第3代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10-1	+++	+++	+++	+++	-
10-2	+++	+++	+++	+++	-
10-3	++	++	C	+	13
10-4	+	+	+	-	-
	29	24	17		

## in vitro 第4代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10-1	+++	+++	+++	++	-
10-2	+++	+++	++	+	9
10-3	++	++	+	-	-
10-4	+	+	-	-	-
	20	14			

下した。第4代に至るや、より一層顕著となり10<sup>-2</sup>の100 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{9}$ )、10<sup>-3</sup>の10 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{10}$ )、10<sup>-4</sup>の1 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{14}$ )となり、又10<sup>-4</sup>の場合、10 $\gamma$ /cc以上の濃度では集落を認めなかつた。即ち、in vitro に於ては、耐性度は階段状に漸減した。

in vivo に於ても表に示す如く、耐性度の低下は in vitro に於ける場合と同様であつた。

## in vivo 第1代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10-1	++	++	++	++	-
10-2	+	+	+	+	-
	56	39	25	9	
10-3	+	+	-	-	-
	9	11			

## in vivo 第2代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10-1	++	++	++	+	-
				32	
10-2	+	+	+	+	-
	17	22	15	2	
10-3	-	-	-	-	-

## in vivo 第3代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10-1	++	++	++	+	-
				18	
10-2	+	+	+	-	-
	26	28	15		
10-3	-	-	-	-	-

## in vivo 第4代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	1	10	100	1000
10-1	+	+	+	-	-
	13	20	16		
10-2	-	+	-	-	-
		1			
10-3	-	-	-	-	-

た。

即ち、菌量10<sup>-2</sup>の場合第1代の10 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{21}$ )、100 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{9}$ )に対し、第2代では夫々 ( $\frac{+}{16}$ )、 ( $\frac{+}{2}$ )となり、第3代では10 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{16}$ )、100 $\gamma$ /ccでは集落を認めず、第4代に至るや、1 $\gamma$ /ccに於て僅かに ( $\frac{+}{1}$ )を認めたのみであつた。又10<sup>-3</sup>の場合、第2代以後集落の発生を認めなかつた。

要するに本菌株は使用菌量の多少に拘らず、累代するに従い耐性度は階段状に低下した。

## 7 難波株

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1γ	10γ	100γ	1000γ		1γ	10γ	100γ	1000γ
第一代	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+ 13
第二代	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+ 18
第三代	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	-
第四代	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+ 34	-

本菌株は患者喀痰より分離せる当時は1000γ/cc 完全耐性にして、本来なれば第1群に入れるべきであるが、2500γ/cc にて全然集落を認めなかつたので特に第2群中に分類した。

上記表に依り菌量 10<sup>-1</sup> の場合に於ける集落発生状態をみると、in vitro では第3代に於て耐性度が稍低下している。即ち、第3代では100γ/cc 完全耐性となり、対照集落卍に対し、1000γ/cc 卍であつた。in vivo に於ては第1代にして既に100γ/cc 完全耐性に下降し、対照集落卍に対し1000γ/cc 卍では<sup>(+)</sup><sub>13</sub>を数えるのみであつた。又第3、第4代では1000γ/cc に集落の発生をみず、特に第4代では対照集落卍に対し、10γ/cc 卍、100γ/cc <sup>(+)</sup><sub>18</sub>、1000γ/cc (-) であつた。従つて菌量 10<sup>-1</sup> の場合、本菌株の耐性度は可成り明瞭に下降することが分つた。

次に菌量少き場合の各代耐性度の推移に就いて述べる。

in vitro 第1代に於ては表の如く、菌量を少くするに従い耐性度は階段状に下降した。例えば、菌量 10<sup>-4</sup> の場合は何れの濃度にも

in vitro 第1代

菌量	SM γ/cc					
	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	-
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	-
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	卍	+ 13	-
10 <sup>-4</sup>	+ 39	+ 30	+ 25	+ 2	-	-

## in vitro 第2代

菌量	SM γ/cc					
	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	-
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	-
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	+ 10	-	-
10 <sup>-4</sup>	+ 53	+ 38	+ 42	+ 1	-	-

## in vitro 第3代

菌量	SM γ/cc					
	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	-
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	-
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	+ 55	+ 1	-
10 <sup>-4</sup>	+ 34	+ 36	+ 32	+ 5	-	-

## in vitro 第4代

菌量	SM γ/cc					
	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	-
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	+ 25	-
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	+ 24	-	-
10 <sup>-4</sup>	+ 23	+ 29	+ 11	-	-	-

集落を数えることが出来、1000γ/cc では集落を認めなかつた。即ち、対照集落<sup>(+)</sup><sub>13</sub>に対し、1γ/cc<sup>(+)</sup><sub>39</sub>、100γ/cc<sup>(+)</sup><sub>2</sub>、1000γ/cc (-) であ

つた。第2代ではこの傾向は稍強く、菌量  $10^{-3}$  の場合  $1000r/cc$  では集落を認めず、 $100r/cc$  の集落は僅かに  $(\frac{+}{10})$  を数えるに過ぎなかつた。第3代は略々第2代と同程度であつたが、第4代に至り耐性緩解は愈々明瞭となつた。特に  $10^{-4}$  の場合  $100r/cc$  以上の濃度では集落をみず、対照集落  $(\frac{+}{2})$  に対し、 $1r/cc$   $(\frac{+}{20})$ 、 $10r/cc$   $(\frac{+}{11})$  であつた。

## in vivo 第1代

SM $\gamma/cc$	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	+	+	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	-	-
10 <sup>-3</sup>	+	-	-	-	-	-

## in vivo 第2代

SM $\gamma/cc$	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	+	+	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	-	-
10 <sup>-3</sup>	+	+	-	-	-	-

## in vivo 第3代

SM $\gamma/cc$	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	+	-	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	-	-
10 <sup>-3</sup>	+	+	-	-	-	-

## in vivo 第4代

SM $\gamma/cc$	0	1	10	100	1000	2500
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	+	-	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	-	-
10 <sup>-3</sup>	+	+	-	-	-	-

in vivo 第1, 第2代に於ける耐性度には特記すべき変化は認められなかつた。但し菌量  $10^{-3}$  の場合は殆んど集落を認めず、僅かに第2代の  $1r/cc$  に  $(\frac{+}{5})$  を数えたのみであつた。又第3, 第4代に於て  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$  の菌量の場合、耐性度の変化は殆んど認められなかつた。in vivo に於ては著明に集落が減少したが、その耐性度は可成り根強いものがあり、第4代の  $10^{-3}$  に於て尚  $1r/cc$   $(\frac{+}{3})$  の集落を数えた。

要するに本菌株は in vivo に於ては可成りの安定性を示したが、 $10^{-1}$  の菌量を使用することにより、比較的著明に耐性緩解の現象が窺われた。

## (3) 第3群

## 1 真野株

本菌株を患者喀痰より分離せる時は  $10r/cc$  完全耐性であつたが、対照集落  $\infty$  に対し、 $100r/cc$ +,  $1000r/cc$ + の集落を認めた。

上記表(菌量  $10^{-1}$ )に依れば in vitro の場合、第3代迄の耐性度は略々安定している。然し第3代の  $100r/cc$  に於ける集落は第1, 第2代の+に対し、+の如く、稍集落の減少をみた。第4代に至り明らかに耐性度の下降を示した。即ち、第3代の  $10r/cc$   $\infty$  に対し、

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	$\infty$	$\infty$	$\infty$	+	+	+	+	-	-	
第二代	$\infty$	$\infty$	$\infty$	+	+	+	+	-	-	
第三代	$\infty$	$\infty$	$\infty$	+	+	+	+	-	-	
第四代	$\infty$	$\infty$	+	+	-	+	+	-	-	



## in vitro 第3代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
10-1	$\infty$	+	+													
10-2	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	+	-
10-3	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	-	-
10-4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
10-5	70	65	108	120	115	80	78	100	114	144	86	26	1	-	-	
10-6	44	21	18	0	11	23	26	19	10	11	13	-	-	-	-	
10-7	9	7	12	6	13	9	3	6	4	1	-	-	-	-	-	

## in vitro 第4代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
10-1	$\infty$	##	+	-												
10-2	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	###	##	+	-
10-3	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	+	-
10-4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
10-5	29	62	86	80	44	32	22	18	54	23	17	11	2	-	-	
10-6	16	21	10	6	12	16	7	10	9	13	6	2	-	-	-	
10-7	1	1	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

## in vivo 第1代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	0.1	0.5	1	5	10	100	1000
10-1	##	##	##	##	##	+	-	-
10-2	55	40	26	23	19	-	-	-

## in vivo 第3代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	0.1	0.5	1	5	10	100	1000
10-1	##	##	##	##	##	+	-	-
10-2	26	19	23	18	21	-	-	-

## in vivo 第2代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	0.1	0.5	1	5	10	100	1000
10-1	##	##	##	##	##	+	-	-
10-2	23	24	13	9	11	-	-	-

## in vivo 第4代

菌量 \ SM $\gamma$ /cc	0	0.1	0.5	1	5	10	100	1000
10-1	##	##	##	##	##	-	-	-
10-2	##	##	##	##	20	-	-	-

2 種谷株

培地	in vitro					in vivo					
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc				
		1γ	10γ	100γ	1000γ		1γ	10γ	100γ	1000γ	
第一代	∞	∞	∞	卅	+	卅	卅	+	+	2	-
第二代	卅	卅	卅	卅	-	卅	卅	卅	卅	1	-
第三代	卅	卅	卅	卅	-	卅	卅	+	-	-	-
第四代	卅	卅	+	+	-	卅	+	+	-	-	-
			25	13			13	2			

本菌株は患者喀痰より分離せる際の耐性度は 10<sup>7</sup>/cc 完全耐性にして、対照集落∞に対し、100<sup>7</sup>/cc 卅、1000<sup>7</sup>/cc + の集落を認めた。

上記表 (菌量 10<sup>-1</sup> の場合) に依れば in vitro の場合、既に第 2 代にして耐性緩解がみられた。即ち、第 2 代は集落減少し、対照集落卅に対し、10<sup>7</sup>/cc 卅、100<sup>7</sup>/cc 卅となり、1000<sup>7</sup>/cc では集落を認めなかつた。第 3 代は第 2 代と略々同程度であつたが、第 2 代の

10<sup>7</sup>/cc に於ける集落卅に対し、卅の如く、集落が稍減少した。第 4 代に至るや 10<sup>7</sup>、100<sup>7</sup>/cc に於ける集落は激減し、対照集落 卅 に対し、10<sup>7</sup>/cc (+)<sub>25</sub>、100<sup>7</sup>/cc (+)<sub>13</sub>、1000<sup>7</sup>/cc (-) であつた。in vivo では第 3 代に至り、耐性度下降の傾向が明らかに認められた。即ち第 3 代では 100<sup>7</sup>/cc で集落を認めず、第 4 代になると対照集落 卅 に対し、1<sup>7</sup>/cc (+)<sub>13</sub>、10<sup>7</sup>/cc (+)<sub>2</sub> の集落を数えたに過ぎなかつた。

菌量	SM γ/cc	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
	10 <sup>-1</sup>		∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	卅	+
10 <sup>-2</sup>		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-
10 <sup>-3</sup>		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-
10 <sup>-4</sup>		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	-	-	
10 <sup>-5</sup>		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
10 <sup>-6</sup>		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	
		32	21	12	17	9	11	8	7	7	2	5					
10 <sup>-7</sup>		+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		2	1	1													

之は in vitro 第 1 代の各菌量に於ける集落発生状態である。表の如く本菌株は低度耐性菌ではあるが、菌量 10<sup>-7</sup> の 0.2<sup>7</sup>/cc に於

て尚 (+)<sub>1</sub> の集落を数えた。

次に in vivo に於ける各代耐性度の推移に就いて述べる。

in vivo 第 1 代

菌量	SM γ/cc	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000			
	10 <sup>-1</sup>		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	2	-
10 <sup>-2</sup>		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
		56	23	21	12	14	17	13	6	5	4	10	7	2					

## in vivo 第2代

菌量	SM $\gamma$ /cc															
	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-

## in vivo 第3代

菌量	SM $\gamma$ /cc															
	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	31	9	7	15	23	6	11	19	3	15	6	1				

## in vivo 第4代

菌量	SM $\gamma$ /cc															
	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
10 <sup>-1</sup>	卅	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	
10 <sup>-2</sup>	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	3	1														

表の如く、第2代は第1代に比し、一般に集落は増加したが、その耐性度には特別の変化を認めなかつた。第3代の耐性度も第1、第2代と略々同様であつた。第4代に於て菌量10<sup>-2</sup>の場合は明らかに耐性度の下降を示し

た。即ち、第4代は0.1 $\gamma$ /ccに於て僅かに(+)を数えたのみで、それ以上の濃度では全然集落を認めなかつた。

要するに本菌株は累代するに従い明らかに耐性緩解を認めることが出来た。

## 3 宇野株

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	卅	卅	卅	+	+	卅	卅	+	-	-
第二代	卅	卅	卅	+	-	卅	卅	+	-	-
第三代	卅	卅	+	+	-	+	+	-	-	-
第四代	卅	+	+	-	-	+	-	-	-	-
		40	3			3				

本菌株は患者喀痰より分離せる際の耐性度は1 $\gamma$ /cc 完全耐性であつたが、対照集落卅に対し、1000 $\gamma$ /cc に於ても尚数え得る程度の集落を認めた。

上記表(菌量10<sup>-1</sup>の場合)に依れば in vitro の場合第3代に至り明らかに耐性度の下降を

示している。即ち第2代の10 $\gamma$ /cc 卅に対し、第3代のそれは僅かに(+)を数えるのみであつた。第4代では1 $\gamma$ /cc に於ける集落は対照集落卅に対し、(+)の如く激減し、100 $\gamma$ 、1000 $\gamma$ /cc では集落を認めなかつた。in vivo では第2代にして早くも耐性度が下降した。



## in vivo 第4代

SM $\gamma$ /cc	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
菌量															
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
10 <sup>-2</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

第2代は第1代に比し、耐性度が稍下降した。即ち、菌量 10<sup>-2</sup> の場合、第1代の 5r/cc (†), 10r/cc (†) に対し、第2代では集落を認めなかつた。第3代に至るや、この傾向は愈々明らかとなり 10<sup>-2</sup> の対照集落 (†) に対し、

0.2r/cc (‡), 0.5r/cc (†) にして、その他の濃度では集落を認めなかつた。第4代では 10<sup>-2</sup> の場合は対照に於てさえ集落を認めなかつた。

以上の如く本菌株の耐性度は累代してゆくに従い、明らかに下降するものと考えられる。

## 4 永谷株

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	∞	卅	+	+	+	卅	+	-	+	-
第二代	卅	卅	+	+	-	卅	+	-	-	-
第三代	卅	卅	+	+	-	卅	+	-	-	-
第四代	卅	卅	+	-	-	卅	-	-	-	-

本菌株は患者喀痰より分離せる際の耐性度は 0.9r/cc 完全耐性にして、1r/cc にて対照集落卅の 75%, 5r/cc にて 50%, 1000r/cc にて 25% の集落を認めた。

上記表 (菌量 10<sup>-1</sup> の場合) に依れば in vitro の場合、第2代にして既に耐性度は低下している。即ち、第2代の 1r/cc に於ける集落は第1代の 卅 に対し 卅 の如く減少し、1000r/cc では集落を認めなかつた。第3代

では 10r, 100r/cc に於ける集落は数え得る程度に減少し、第4代に至るや 10r/cc に於て僅かに (‡) の集落を認めたのみで、100r, 1000r/cc に於ては集落を認めなかつた。in vivo に於ても耐性の緩解は明らかにして第2、第3代では 10r/cc 以上の濃度に於て集落をみず、第4代に至ると対照 (卅) を除いて集落は発生しなかつた。

SM $\gamma$ /cc	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
菌量															
10 <sup>-1</sup>	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	卅	卅	+	+	+
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	-	-
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	-	-
10 <sup>-4</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-	+
10 <sup>-5</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
10 <sup>-6</sup>	+	+	C	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
10 <sup>-7</sup>	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-
	6	14	7	16	7	2		2	11	1	2				

之は *in vitro* 第1代に於ける集落発生状態を示したものであるが、この表に依れば、本菌は  $0.9r/cc$  の辺迄は対照と略々同程度の集落を認め、耐性度は極めて低いものであるが、菌量  $10^{-1}$  の  $1000r/cc$  に於ても尚+の集

落を認め、又  $10^{-7}$  の  $1r/cc$  で  $(\frac{+}{2})$  の集落を数え得た。

次に本菌の *in vivo* に於ける各代耐性度の推移に就て述べる。

#### *in vivo* 第1代

SM $r/cc$	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
菌量															
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
	65	72	40	86	69	22	24	31	14	7	25				1

#### *in vivo* 第2代

SM $r/cc$	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
菌量															
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	58	42	39	24	17	6	13	30	25	9	2				

#### *in vivo* 第3代

SM $r/cc$	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
菌量															
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	4	1							1						

#### *in vivo* 第4代

SM $r/cc$	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
菌量															
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
10 <sup>-2</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	35	40	5	9	11	3	2	1	1	3					

上記表の如く、菌量  $10^{-2}$  の場合、第3代に至り、耐性度は明らかに下降した。即ち、第1、第2代は共に  $1r/cc$  迄、集落を数え得たに対し、第3代では  $0.1r$  及び  $0.8r/cc$  に各1ヶの集落を認めただけに過ぎなかつた。第4代に至るや  $10^{-2}$  の場合、対照に於てさえ集落は発生しなかつた。

以上の如く、本菌株も累代するに従い、その耐性度は明らかに下降した。

#### 5 小林株

本菌株は患者喀痰より分離せる際の耐性度は  $1r/cc$  完全耐性であつたが、 $1000r/cc$  に於ても、尚対照の約25%の集落を認めた。

上記表(菌量  $10^{-1}$  の場合)に依れば *in vitro* の場合、第2代にして既に耐性度の下降を認めた。即ち、第1代の  $1r/cc$  の集落集計に対し、第2代のそれは卍の如く、集落稍減少し、 $1000r/cc$  では集落を認めなかつた。第

培 地	in vitro					in vivo				
	対 照	培地中 (SM 含量) /cc				対 照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1γ	10γ	100γ	1000γ		1γ	10γ	100γ	1000γ
第一代	∞	卅	卅	+	+	卅	卅	+	-	-
第二代	卅	卅	卅	+	-	卅	+	-	-	-
第三代	卅	卅	+	+ 25	-	卅	+	-	-	-
第四代	卅	卅	+ 13	-	-	卅	+ 3	-	-	-

3代では第2代に比し、集落稍減少し、第4代に至るや、100γ, 1000γ/cc に於て集落を認めず、10γ/cc では僅かに  $\left(\frac{+}{13}\right)$  の集落を数えたのみであつた。in vivo に於ても in vitro に於けると同様明らかなる耐性緩解を示した。

即ち、第2, 第3代では第1代の10γ/cc に於ける集落+に対し、何れも集落を認めず、第4代に至るや、対照集落+に対し、1γ/cc に於て  $\left(\frac{+}{3}\right)$  の集落を数えたに過ぎなかつた。

菌量	SM γ/cc															
	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
10-1	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	卅	卅	卅	+	+	
10-2	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	-
10-3	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-
10-4	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	+	-	-
10-5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
10-6	発育不良															
10-7	肉眼で菌集落を見ることが出来ない。															

之は in vitro 第1代に於ける集落発生状態である。この表に依る如く、菌量  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$  の場合は発育不良の為、肉眼で集落をみることが出来なかつたが、 $10^{-5}$  では5γ/cc迄対照と略々同程度の集落を認めた。

次に in vivo に於ける各代耐性度の推移に就いて述べる。

in vivo に於て菌量  $10^{-2}$  の場合は、各代に於ける耐性度には特記すべき変化を認めなかつた。然しながら、第1代は対照集落+に対し、5γ/cc迄、集落  $\left(\frac{+}{3}\right)$  を認めたのに反し、第2代は1γ/cc迄集落  $\left(\frac{+}{3}\right)$ 、第3代は0.9γ/cc迄集落  $\left(\frac{+}{11}\right)$ 、第4代は1γ/cc迄集落  $\left(\frac{+}{2}\right)$ 、(但し第4代の対照集落は  $\left(\frac{+}{12}\right)$ ) を認めた。従つ

#### in vivo 第1代

菌量	SM γ/cc															
	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
10-1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-
10-2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	8	5	7	3	-	-	-
10-3	+	+	+	+	-	+	-	-	+	1	-	-	-	-	-	-

in vivo 第2代

菌量	SM $\gamma$ /cc														
	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	+	+	12	9	10	3	6	-	-	-	-

in vivo 第3代

菌量	SM $\gamma$ /cc														
	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	12	11	-	-	-	-	-

in vivo 第4代

菌量	SM $\gamma$ /cc														
	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
10 <sup>-2</sup>	32	16	20	25	7	11	23	16	8	13	2	-	-	-	-

て in vivo の少い菌量に於ても、耐性上昇の漸次下降してゆくことが分つた。気配は全然無く、累代するに従い、耐性度は

6 古山株

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	$\infty$	+	-	-	-	+	-	-	-	-
第二代	$\infty$	+	-	-	-	+	-	-	-	-
第三代	$\infty$	+	-	-	-	+	-	-	-	-
第四代	$\infty$	±	-	-	-	13	-	-	-	-

本菌株は患者喀痰より分離せる際の耐性度は 1r/cc 不完全耐性、即ち、1r/cc にては対照の約50%、5r/cc にては約25%の集落を認めた。

上記表 (菌量 10<sup>-1</sup> の場合) に依れば in vitro の場合、第2代は第1代に比し、耐性度の変化は殆んど認められなかつたが、第3代に至り、耐性度が稍下降した。即ち、第1、第2代の 1r/cc に於ける集落+に対し、第3

代では+となり、僅かに減少した。第4代では1r/cc に於ける集落は判然とせず±の状態であつた。in vivo に於ては各代を通じ、集落は全然認められなかつたが、第4代に於ける対照集落は著しく減少した。以上の如く本菌株は非常に低度の耐性菌であるが、菌量 10<sup>-1</sup> の場合累代するに従い、耐性度は漸次下降する様である。

次に菌量少き場合の各代耐性度の推移に就



## in vitro 第4代

SM $\gamma$ /cc	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
菌量																
10 <sup>-1</sup>	∞	∞	∞	∞	∞	卍	卍	卍	卍	+	±	-	-	-	-	-
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	+	-	-	-	-	-	-
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
10 <sup>-4</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 <sup>-5</sup>	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 <sup>-6</sup>	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	13	6	3													
10 <sup>-7</sup>	発育せず															

表の如く, in vitro 第2, 第3, 第4代との菌量に於て(殊に少い菌量で)概ね階段状累代するに従い, 10<sup>-1</sup>より10<sup>-7</sup>迄の総べての耐性度下降を示した.

## in vivo 第1代

SM $\gamma$ /cc	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
菌量																
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	+	-	-	-	-	-	-	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	33	25	17	13	20	11	12									

## in vivo 第2代

SM $\gamma$ /cc	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
菌量																
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	18	14	6	5	12	7	1									

## in vivo 第3代

SM $\gamma$ /cc	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
菌量																
10 <sup>-1</sup>	卍	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	2	1													

## in vivo 第4代

SM $\gamma$ /cc	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
菌量																
10 <sup>-1</sup>	発育せず															
10 <sup>-2</sup>	発育せず															





## in vivo 第1代

菌量	SM $\gamma$ /cc															
	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
10-1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-
10-2	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-

## in vivo 第2代

菌量	SM $\gamma$ /cc															
	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
10-1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-
10-2	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-

## in vivo 第3代

菌量	SM $\gamma$ /cc															
	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
10-1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10-2	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

## in vivo 第4代

菌量	SM $\gamma$ /cc															
	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000	
10-1	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10-2	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

in vivo の場合も同様の傾向であつた。即ち、菌量  $10^{-2}$  の場合、集落を認めた最高濃度は第1代  $5r/cc$ 、第2代  $1r/cc$ 、第3代  $0.6r/cc$  であり、第4代に至るや、対照に於てす

ら集落を認めなかつた。

以上の如く、本菌株は in vitro 並びに in vivo を通じ明らかに耐性度の下降を来した。

## 8 小室株

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	∞	∞	卅	+	-	卅	卅	+	-	-
第二代	卅	卅	卅	+	-	卅	卅	+	-	-
第三代	卅	卅	卅	+	-	卅	卅	+	-	-
第四代	卅	卅	卅	+	-	卅	卅	+	-	-

本菌株は、患者喀痰より分離せる際の耐性度は 17/cc 完全耐性であつたが、1007/cc に於ても、尚対照の20%の集落を認めた。

上記表（菌量  $10^{-1}$  の場合）に依れば、in vitro の場合明らかに耐性度の下降を来した。即ち、第1代の 1007/cc ( $\frac{+}{100}$ ) に対し、第2代のそれは ( $\frac{+}{18}$ )、第3代は ( $\frac{+}{2}$ ) の如く、集落漸減

し、第4代では集落を認めず、107/cc に於て僅かに ( $\frac{+}{3}$ ) を数えたのみであつた。

in vivo に於ても前者と同様であつた。即ち、第1代の 107/cc ( $\frac{+}{28}$ ) に対し第2代 ( $\frac{+}{19}$ )、第3代 ( $\frac{+}{16}$ ) の如く漸減し、第4代に至るや、17/cc に於て ( $\frac{+}{3}$ ) を数えたに過ぎなかつた。

SM $\gamma$ /cc	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100
10-1	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	+	+	+
10-2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	-	-
10-3	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	+	+	-	-	-
10-4	++	++	++	++	++	++	++	++	+	+	$\frac{+}{9}$	-	-	-
10-5	$\frac{+}{100}$	$\frac{+}{93}$	$\frac{+}{75}$	$\frac{+}{38}$	$\frac{+}{28}$	$\frac{+}{26}$	$\frac{+}{15}$	$\frac{+}{14}$	$\frac{+}{5}$	-	$\frac{+}{6}$	-	-	-
10-6	$\frac{+}{6}$	$\frac{+}{14}$	$\frac{+}{7}$	$\frac{+}{7}$	$\frac{+}{10}$	$\frac{+}{3}$	$\frac{+}{3}$	$\frac{+}{1}$	-	-	$\frac{+}{1}$	-	-	-
10-7	$\frac{+}{5}$	$\frac{+}{1}$	$\frac{+}{3}$	$\frac{+}{2}$	$\frac{+}{3}$	$\frac{+}{2}$	$\frac{+}{1}$	$\frac{+}{1}$	-	-	-	-	-	-

之は in vitro 第1代に於て  $10^{-1}$  より  $10^{-7}$  迄の菌量を使用した場合の集落発生状態である。本菌株は前述の如く、低度耐性菌ではあるが、この表に依れば、菌量  $10^{-7}$  の 0.77/cc に於ても尚 ( $\frac{+}{1}$ ) の集落を認める。

次に菌量を少くした場合 in vivo 各代耐性度の推移に就いて述べる。

表の如く、菌量  $10^{-2}$  を使用した場合各代耐

in vivo 第1代

SM $\gamma$ /cc	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100
10-1	+++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+	$\frac{+}{23}$	-
10-2	$\frac{+}{82}$	$\frac{+}{33}$	$\frac{+}{56}$	$\frac{+}{51}$	$\frac{+}{26}$	$\frac{+}{31}$	$\frac{+}{19}$	$\frac{+}{13}$	$\frac{+}{21}$	$\frac{+}{8}$	$\frac{+}{3}$	$\frac{+}{2}$	-	-

in vivo 第2代

SM $\gamma$ /cc	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100
10-1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	$\frac{+}{19}$	-
10-2	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++	+	-	-

性度には一見、特別の変化はみられない様である。然しながら集落を認め得た最高濃度は第1代 57/cc、第2代 57/cc、第3代 57/cc、第4代 17/cc であり、耐性度下降の傾向こそ考えられたが、上昇の気配は全然みられなかつた。依つて本菌株も明らかに耐性緩解の傾向を有することが分つた。

## in vivo 第3代

SM $\gamma$ /cc	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100
菌量														
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	15
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	89	72	56	28	43	27	50	23	11	6	1	2	-	-

## in vivo 第4代

SM $\gamma$ /cc	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100
菌量														
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	-	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
	72	58	27	42	13	15	10	8	11	7	3	-	-	-

## 9 浅野株

培地	in vitro					in vivo								
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc							
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$				
第一代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第二代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第三代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
第四代	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

本菌株は患者喀痰より分離せる際の耐性度は 10 $\gamma$ /cc 完全耐性であつたが、100 $\gamma$ 、1000 $\gamma$ /cc に於ても対照の約 50% の集落を認めた。従て本菌の耐性度は第 3 群中、可成り高度の部に属する。

上記表 (菌量 10<sup>-1</sup> の場合) に依れば、in vitro の場合、第 4 代の 1000 $\gamma$ /cc に至る迄、集落を認めたがその程度は累代するに従い漸次減少した。即ち第 1、第 2 代の 100 $\gamma$ /cc 卅 に対し、第 4 代は + の如く、減少し、又第 3 代の 100 $\gamma$ /cc 卅 に対し、第 4 代のそれは + であつた。in vivo に於ける耐性度は前者より一層明らかに下降の傾向がみられた。即ち、第 2 代以後は 1000 $\gamma$ /cc に於ける集落を認めず、第 2、第 3 代の 10 $\gamma$ /cc 卅 に対し、第 4 代のそれは (+<sub>10</sub>) を数えたのみであつた。

次に菌量を少くした場合、各代耐性度の推移に就いて述べる

## in vitro 第1代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	+	+
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	+	+
					13	5
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+	-
	13	21	30	11	2	-

## in vitro 第2代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	+	-
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+	-
	36	18	18	50	22	-

in vitro 第3代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	+
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	+	+
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	卍	+	-
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	+	-
	100	41	25	19	1	-

in vitro 第4代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	+
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	+	-
10 <sup>-3</sup>	卍	卍	卍	卍	+	-
10 <sup>-4</sup>	+	+	+	+	-	-
	30	38	18	8	-	-

表の如く菌量 10<sup>-3</sup> の場合、集落を認めた最高濃度は第1代 1000 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{6}$ ), 第2代 100 $\gamma$ /cc +, 第3代 100 $\gamma$ /cc +, 第4代 100 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{2}$ ) であつた。又 10<sup>-4</sup> の場合は第1代 100 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{2}$ ), 第2代 100 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{22}$ ), 第3代 100 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{1}$ ), 第4代 10 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{8}$ ) であつた。

in vivo 第1代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	卍	+
10 <sup>-2</sup>	卍	卍	卍	卍	+	-
					16	-

in vivo 第2代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	+	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	-	-
	13	12	23	11	-	-

in vivo 第3代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	卍	+	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	-	-
	22	14	13	7	-	-

in vivo 第4代

SM $\gamma$ /cc	C	1	5	10	100	1000
菌量						
10 <sup>-1</sup>	卍	卍	卍	+	+	-
10 <sup>-2</sup>	+	+	+	+	-	-
	16	14	16	1	-	-

表の如く in vivo の場合、菌量 10<sup>-2</sup> に於ても、耐性度は漸次階段状に下降した。即ち、10<sup>-2</sup> の場合集落を認め得た最高濃度は第1代 100 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{16}$ ), 第2代 10 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{11}$ ), 第3代 10 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{7}$ ), 第4代 10 $\gamma$ /cc ( $\frac{+}{1}$ ) であつた。

以上の如く本菌株は第3群中、比較的高度の耐性菌ではあるが、之を累代するに従い、漸次耐性緩解の途を辿る様である。

10 小田株

本菌株は患者喀痰より分離せる際の耐性度は 5 $\gamma$ /cc 完全耐性であり、10 $\gamma$ /cc に於て対照の約20%の集落を認めた。

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	$\infty$	$\infty$	+	-	-	卍	卍	+	-	-
第二代	$\infty$	$\infty$	-	-	-	卍	卍	-	-	-
第三代	$\infty$	卍	-	-	-	卍	+	-	-	-
第四代	$\infty$	卍	-	-	-	+	+	-	-	-
						19	3	-	-	-

上記表 (菌量  $10^{-1}$  の場合) に依れば, in vitro の場合耐性度は明らかに下降した。即ち, 第1代の  $10^7$ /cc + に対し, 第2代以後は集落を認めず, 又第1代の  $1^7$ /cc  $\infty$  に対し, 第2代は  $\infty$ , 第3代は  $\text{卅}$ , 第4代は  $\text{卅}$  の如く, 集落は漸次減少した。in vivo に於ても同様

の傾向がみられた。即ち, 第1代の  $1^7$ /cc  $\text{卅}$  に対し, 第2代は  $\text{卅}$ , 第3代は  $(\text{卅})$ , 第4代は僅かに  $(+)$  であり, 又第2代以後  $10^7$ /cc に於ては集落を認めなかつた。

次に菌量を少くした場合, 各代耐性度の推移に就て述べる。

## in vitro 第1代

SM $\gamma$ /cc	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	$\infty$	+	-	-											
10 <sup>-2</sup>	$\text{卅}$	+	-	-											
10 <sup>-3</sup>	$\text{卅}$	-	-	-											
10 <sup>-4</sup>	$\text{卅}$	+	-	-	-										
10 <sup>-5</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+	+	+	-	-	-
10 <sup>-6</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
10 <sup>-7</sup>	58	38	51	25	13	11	20	11	8	6	-	-	-	-	-
	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	3	1	4	1	2	3	1	2							

## in vitro 第2代

SM $\gamma$ /cc	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	$\infty$	-	-	-											
10 <sup>-2</sup>	$\text{卅}$	-	-	-											
10 <sup>-3</sup>	$\text{卅}$	-	-	-											
10 <sup>-4</sup>	$\text{卅}$	C	$\text{卅}$	$\text{卅}$	$\text{卅}$	+	-	-	-						
10 <sup>-5</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
10 <sup>-6</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
10 <sup>-7</sup>	40	15	16	5	13	19	25	+	7	1	8	-	-	-	-
	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
	10	8	1	3	6	C	1	2	1						

## in vitro 第3代

SM $\gamma$ /cc	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	$\infty$	$\text{卅}$	$\text{卅}$	$\text{卅}$	-	-									
10 <sup>-2</sup>	$\text{卅}$	-	-												
10 <sup>-3</sup>	$\text{卅}$	+	-	-											
10 <sup>-4</sup>	$\text{卅}$	+	+	-	-	-									
10 <sup>-5</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
10 <sup>-6</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
10 <sup>-7</sup>	44	19	10	13	7	12	4	11	8	2	-	-	-	-	-
	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	5	2	1	3	7	3	2	4							

in vitro 第4代

菌量	SM $\gamma$ /cc														
	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
10-1	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	$\infty$	卍	卍	卍	卍	-	-	-
10-2	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	-	-	-
10-3	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	16	-	-	-
10-4	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+	-	-	-	-
10-5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
10-6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
	19	3	13	22	8	5	1	5	1	-	-	-	-	-	-
10-7	+	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	2	3	-	6	1	1	2	1	-	-	-	-	-	-	-

菌量  $10^{-3}$  の場合、集落を認め得た最高濃度は表の如く、第1代  $5\gamma$ /cc 卍, 第2代  $5\gamma$ /cc 卍, 第3代  $5\gamma$ /cc +, 第4代  $1\gamma$ /cc ( $\frac{+}{16}$ ) の如く階段状に集落の減少を認めた。又  $10^{-6}$  の場合は、第1代  $0.9\gamma$ /cc ( $\frac{+}{8}$ ), 第2代  $1\gamma$ /cc ( $\frac{+}{8}$ ), 第3代  $0.9\gamma$ /cc ( $\frac{+}{2}$ ), 第4代  $0.8\gamma$ /cc ( $\frac{+}{1}$ ) であつた。

in vivo 第3代

菌量	SM $\gamma$ /cc					
	C	1	5	10	100	1000
10-1	卍	卍	卍	-	-	-
10-2	卍	卍	+	-	-	-

in vivo 第4代

菌量	SM $\gamma$ /cc					
	C	.1	5	10	100	1000
10-1	卍	卍	+	-	-	-
10-2	卍	卍	+	21	-	-

in vivo に於ては、菌量  $10^{-2}$  の場合集落を認め得た最高濃度は第1代  $5\gamma$ /cc 卍, 第2代  $5\gamma$ /cc +, 第3代  $5\gamma$ /cc +, 第4代  $5\gamma$ /cc ( $\frac{+}{21}$ ) の如く累代するに従い集落は漸次減少した。従て本菌株に於ても明らかに耐性度の下降を来した。

in vivo 第1代

菌量	SM $\gamma$ /cc					
	C	1	5	10	100	1000
10-1	卍	卍	卍	+	-	-
10-2	卍	卍	卍	-	-	-

in vivo 第2代

菌量	SM $\gamma$ /cc					
	C	1	5	10	100	1000
10-1	卍	卍	卍	-	-	-
10-2	卍	卍	+	-	-	-

11 西崎株

培地	in vitro					in vivo				
	対照	培地中 (SM 含量) /cc				対照	培地中 (SM 含量) /cc			
		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$		1 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1000 $\gamma$
第一代	$\infty$	$\infty$	+	+	+	卍	卍	-	-	-
			35	19	13					
第二代	卍	卍	+	-	-	卍	卍	-	-	-
			5							
第三代	卍	卍	+	-	-	+	+	-	-	-
			3			21	43			
第四代	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-
	15	7	2			17	3			

本菌株は患者喀痰より分離せる際の耐性度は 1r/cc 完全耐性であつたが 1000r/cc に於ても、尚対照の約 20% の集落を認めた。

上記表 (菌量 10<sup>-1</sup> の場合) に依れば in vitro の場合累代するに従い、耐性度は階段状に下降した。即ち、第 1 代の 1r/cc ∞ の集落に対し、第 2 代は卅、第 3 代は卅、第 4 代は (7) の如く漸次集落の減少を認めた。又第 1 代の 10r/cc (36) に対し、第 2 代は (5)、第 3 代は (3)、

第 4 代 (7) であり、第 2 代以後は 100r/cc、1000r/cc に於ける集落を認めなかつた。in vivo に於ても前者と同様な耐性緩解を示した。即ち、第 1 代の 1r/cc 卅 の集落に対し、第 2 代は卅、第 3 代は (48)、第 4 代は僅かに (7) であつた。

以上の如く本菌株は in vitro 並びに in vivo を通じ、明らかに耐性緩解を示すことが分つた。

SM 7/cc 菌 量	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	卅	+	+	+
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	+	-	-
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-	-
10 <sup>-4</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-	-
10 <sup>-5</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
10 <sup>-6</sup>	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
10 <sup>-7</sup>	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	3	4												

之は in vitro 第 1 代の各菌量に於ける集落発生状態を示す。表の如く、菌量を少くするに従い、集落を認め得た最高濃度は菌量

10<sup>-1</sup> の場合は、1000r/cc、10<sup>-2</sup> は 10r/cc、10<sup>-3</sup> は 5r/cc、10<sup>-5</sup> は 0.9r/cc、10<sup>-7</sup> は 0.2r/cc の如く、漸次低下している。

SM 7/cc 菌 量	C	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	5	10	100	1000
10 <sup>-1</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-
10 <sup>-2</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-	-
10 <sup>-3</sup>	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-

in vivo に於ても表の如く、前者と同様に、菌量 10<sup>-1</sup> の場合は 5r/cc 迄集落を認め、10<sup>-2</sup> は 5r/cc (但し集落は減少す)、10<sup>-3</sup> は 1r/cc となつている。

尚本菌株は少い菌量を使用して実験した場合発育不良にして、第 2 代以後、集落を認めることが出来なかつた。

以上、第 2 群 (7 例)、第 3 群 (11 例)、計 18 例を in vitro 並びに in vivo の累代培養に依り、その耐性度の推移に就て研究した。その結果、耐性上昇の気配を感じしめたものは 1 例もなく、全例に於て耐性緩解の傾向を有することが分つた。

結局、耐性の持続性に関しては第 1 群が最

も高度であり、第 2、第 3 群の順序にて漸次不安定となり、耐性度は累代してゆくに従い下降するものと考えらる。

### 結 論

1) 「ストマイ」耐性菌に於ける耐性度の安定性は次の通りである。

高度耐性菌 > 中等度耐性菌 > 低度耐性菌

2) 「ストマイ」耐性菌に於て in vitro に於ける耐性度は in vivo に於ける場合と略々平行している。

3) 「ストマイ」耐性菌を累代する場合、その耐性度は漸次下降する傾向がある。

### 総括及び考按

私は本実験に於ては、in vivo に於ける結核菌の「ストマイ」耐性獲得の様相が in vitro に於ける状態と如何様に、又どの程度に一致するか、そして更に進んで第2, 第3, 第4代と累代した場合、如何なる変化がみられるか等に就いて検討した。勿論生体内は試験管内とは全く相違している。然し菌対薬剤の基本的関係が生体の諸条件に依つて、如何に修飾されていても、その根底にあるものは菌対薬剤の関係である。ところで、この菌対薬剤の関係は決して安定した地盤の上に立っているのではない。

今日「突然変異と選択説と適応説乃至誘導変異説が対立して未だ何れとも決していないことは前述の通りである。然し私は緒言に於て断つた様に今日の所、前説を支持する学者が多いし、又生体内の現象を説明するには前説に依つた方が便利であるとの考え方の下に Demerec<sup>50)</sup> に端を発した「突然変異と選択」説を基調として結核菌の「ストマイ」耐性獲得の現象を in vitro 並びに in vivo に於て研究した。

既に諸家に依り「ストマイ」耐性結核菌の

耐性は相当長く持続するものと考えられ、杉山<sup>31)</sup>は「ストマイ」を使用した多数の患者に就て「ストマイ」終了日と検査日迄の長短と、直接法に依る耐性測定結果から統計的に観察した結果「ストマイ」耐性の変化は殆んど無いと云い、又瀬分<sup>30)</sup>は1000r以上の高度耐性菌では分離後4年2ヶ月に及ぶも、その耐性度にいささかの緩解もみられず、中等度(100r)、乃至軽度(10r)の耐性菌では、それぞれ3年10ヶ月及び2年9ヶ月後に可成りの耐性緩解がみられたと報告している。

然して私の方法に依る累代培養の実験では、中等度乃至軽度はもとより、高度耐性菌に於ても耐性緩解の傾向を多分に有することを認めた。この事実をもつて、直ちに、結核菌の「ストマイ」耐性復帰を論ずるのは早計ではあるが、現在結核に関する化学療法の主役的立場にある「ストマイ」の耐性問題に対し、可成り明るい希望が持たれるのではあるまいか。

拙筆に臨み御懇篤なる御指導と御校閲を賜りたる村上教授並びに本研究に際し絶大なる便宜を与えられた田中義郎氏に深謝する。

(本論文の一部要旨は昭和28年度日本公衆衛生学会総会にて発表した。)

### 文 献

- 1) 秋葉：医学のあゆみ，13，250，1952.
- 2) 秋葉：日本医事新報，No. 1472，3，1952.
- 3) 秋葉：Chemotherapy，1，1，1953.
- 4) 秋葉：医学と生物学，24，55，1952.
- 5) 秋葉：科学，23，459，1953.
- 6) 秋葉：医学と生物学，30，1，1954.
- 7) 秋葉：最新医学，9，271，1954.
- 8) 芦野：抗酸菌病研究雑誌，8，119，1952.
- 9) 芦野：抗酸菌病研究雑誌，8，238，1953.
- 10) 芳賀：日本臨床結核，12，89，1953.
- 11) 橋本：結核，30，4，1955.
- 12) 橋本：結核，29，383，1954.
- 13) 日比野：日本医事新報，No. 1477，27，1952.
- 14) 日比野：日本臨床結核，12，96，1953.
- 15) 伊藤：慶応医学，31，364，1953.
- 16) 川村：結核の臨床，2，427，1954.
- 17) 小酒井：結核，25，317，1950.
- 18) 小酒井：結核，26，279，1951.
- 19) 小酒井：日本臨床結核，11，559，1952.
- 20) 小酒井：結核研究の進歩，1，171，1953.
- 21) 小酒井：臨床病理，1，32，1953.
- 22) 小酒井：細菌の薬剤耐性，1955.
- 23) 桑原：医学と生物学，19，55，1951.
- 24) 前田：名古屋市立大学医学会雑誌，5，13，1954.
- 25) 松本：J. Antibiotics，5，279，1952.
- 26) 小川(政)：日本臨床結核，11，563，1952.
- 27) 小川(政)：最新医学，9，148，1954.
- 28) 小川(辰)：診療の実際，4，1，1953.
- 29) 小川(辰)：臨床病理，2，363，1954.
- 30) 瀬分：医療，8，163，1954.
- 31) 杉山：臨床と研究，31，328，1954.
- 32) 土屋：結核の臨床，2，434，1954.

- 33) 鶴谷 : 日本医科大学雑誌, 19, 1161, 1952.
- 34) 上野 : 日本細菌学雑誌, 9, 909, 1954.
- 35) 上野 : 日本細菌学雑誌, 9, 717, 1954.
- 36) 牛場 : 医学と生物学, 20, 265, 1951.
- 37) 牛場 : 日本細菌学雑誌, 9, 349, 1954.
- 38) 渡辺 : 日本細菌学雑誌, 10, 231, 1955.
- 39) 柳沢 : 日本医事新報, No. 1487, 8, 1952.
- 40) 柳沢 臨床病理, 1, 2, 1953.
- 41) 横田 日本細菌学雑誌, 10, 317, 1955.
- 42) Alexander : J. Exp. Med., 97, 17, 1953.
- 43) American Trudeau Society . Am. Rev. Tuberc., 65, 105, 1952.
- 44) Bailey . Am. J. Clin. Path., 21, 241, 1951.
- 45) Bernstein . Am. Rev. Tuberc., 62, 101, 1950.
- 46) Cavalli . 第6回国際微生物学会記録, 1954.
- 47) Crofton . Brit. Med. J., i, 1009, 1948.
- 48) Cumming : Am. Rev. Tuberc., 70, 637, 1954.
- 49) Demerec . Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 31, 16.
- 50) Demerec . J. Bact., 56, 63, 1948.
- 51) Demerec . J. Clin. Invest., 28, 891, 1949.
- 52) Demerec . Genetics, 36, 585, 1951.
- 53) Dye : Am. Rev. Tuberc., 67, 106, 1953.
- 54) Feldmann . Am. Rev. Tuberc., 57, 346, 1947.
- 55) Jollos Arch. Protistenk., 43, 1, 1921.
- 56) Kossiakoff Ann. Inst. Pasteur., 1, 465, 1887.
- 57) Lawrence : Second Edition, London, 1953.
- 58) Lederberg : J. Bact., 59, 211, 1950.
- 59) Lederberg . J. Bact., 61, 549, 1951.
- 60) Lederberg . J. Bact., 63, 399, 1952.
- 61) Long : Lancet, i, 1139, 1950.
- 62) Luria Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 61, 46, 1946.
- 63) Maccaciao : Nature. Lond., 166, 991, 1950.
- 64) McCoy : Am. Rev. Tuberc., 62, 227, 1950.
- 65) McDermott : Int. Med., 27, 769, 1947.
- 66) Meads . J. Immunology, 63, 1, 1949.
- 67) Meads . J. Clin. Invest., 29, 1474, 1950.
- 68) Medical Research Council . Brit. Med. J., i, 1073, 1950.
- 69) Medical Research Council : Brit. Med. J., i, 1157, 1952.
- 70) Medical Research Council . Brit. Med. J., i, 521, 1952.
- 71) Mitchison J. gen. Microbiol., 8, 168, 1953.
- 72) Newcombe : Genetics, 35, 603, 1950.
- 73) Newcombe : J. Bact., 52, 565, 1949.
- 74) Owen: Am. Rev. Tuberc., 61, 705, 1950.
- 75) Pyle . Proc. Staff Meet. Mayo Clin., 22, 465, 1947.
- 76) Roland : Antibiotics and Chemotherapy, 1, 523, 1951.
- 77) Robert : Am. Rev. Tuberc., 62, 563, 1950.
- 78) Singh . Brit. Med. J., i, 130, 1954.
- 79) Vanderlinde . Am. Rev. Tuberc., 63, 96, 1951.
- 80) Vennesland . Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 75, 436, 1950.
- 81) Waksman J. Lab. Clin. Med., 36, 93, 1950.
- 82) Williston . Am. Rev. Tuberc., 62, 156, 1950.
- 83) Wolinsky . Am. Rev. Tuberc., 65, 365, 1952.
- 84) Wolinsky . J. Bact., 66, 229, 1953.
- 85) Yegian . J. Bact., 51, 479, 1946.
- 86) Yegian . J. Bact., 56, 177, 1948.
- 87) Yegian . J. Bact., 57, 169, 1949.
- 88) Yegian . Am. Rev. Tuberc., 61, 483, 1950.
- 89) Yegian . J. Bact., 61, 167, 1951.
- 90) Youmans . Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 68, 458, 1948.

Department of Microbiology, Okayama University Medical School  
(Director: Prof. Dr. Sakae Murakami)

## STUDIES ON THE RESISTANCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS TO STREPTOMYCIN

By

Tatsuo Nozaki

In 1887, Kossiakoff first described the phenomenon of drug-resistance of bacteria. Recently with the wide-spread use of streptomycin and other various antibiotics in the field of therapeutics, this phenomenon of drug-resistance has become very important in clinical medicine. As to streptomycin alone, which was discovered in 1944 by Waksman and brought the epoch-making progress to the therapy of tuberculosis, the acquisition of resistance is one of the problems which need great precautions at the execution of streptomycin-therapy.

Since 1946 when Luria and Delbrück first reported about the mechanism of acquisition of resistance to sulfonamide, the mechanism of acquisition of resistance to streptomycin and other antibiotics and that of reversion from it have been hotly argued. No decidedly substantiating results, however, have yet been obtained, though two confronting theories, spontaneous mutation theory and adaptation theory, are now advocated. The former is the theory which asserts that the acquisition of resistance is originated in their spontaneous mutation happening during the process of proliferation and in the selective action of drugs; this theory has nowadays many sustaining scholars.

In the latter theory, the direct action of drugs to the rise of resistance is considered as the mechanism of the acquisition of resistance. Now that this phenomenon of drug-resistance is demonstrated to be the genetic variation with heredity and its mode of transmission is also clarified by Lederberg and Newcombe, it is difficult to explain the mechanism of acquisition of resistance according to the adaptation theory only. In the adaptation theory, however, referring to the idea of "Dauermodifikation" described on paramecium by Jollos in 1921, they have become to consider that antibiotics have the mutagenicity which seems to be the direct cause of the acquisition of drug-resistance.

Since 1952, the author has carried out many experiments to study the essential features of streptomycin-resistant tubercle bacilli in vitro and in vivo, according to the "theory of spontaneous mutation with selection" which is supported by many researchers. The results are as follows:

1) Wolinsky reported that mutants over 0.1% of the original streptomycin-sensitive tubercle bacilli were observed on the culture media containing 1000 $\gamma$ /cc of streptomycin. In the present reports, the author studied the development of resistance by successive cultures of the strains newly isolated from the tuberculosis patients who had received no or little streptomycin-therapy, and observed the spontaneous mutants over 0.1% of 0.1mg and 1mg of the inoculated bacilli.

2) Akiba et al. reported that, besides the spontaneous mutation, streptomycin itself had some effect on the mutation of gene. In the present work, many facts were observed which were hardly explained by "spontaneous mutation with selection" only. For example, the author also isolated one strain which seemed to be caused by such cause as that Akiba et al. reported.

3) There are many reports that the resistance of streptomycin-resistant tubercle bacilli is stable and long-lasting. The author performed many experiments in vitro and in vivo to study the development of the resistance of highly resistant strain over 1000 $\gamma$ /cc, of middle grade-resistant one over 100 $\gamma$ /cc and of low grade-resistant one under 10 $\gamma$ /cc. As a result of these experiments, the falling tendency of resistance was clearly observed in not only low and middle grade-resistant but also in highly resistant strains.