

# 抗生物質の試験管内相互作用に関する研究

## 第三編

### Penicillin, Streptomycin, Aureomycin, Chloromycetin

#### 耐性葡萄球菌寺島株に対する各抗生剤の

#### 相互作用並に交差耐性について

岡山大学医学部微生物学教室 (指導: 村上 栄教授)

佐藤 公人

[昭和32年2月27日受稿]

### 緒言

近時種々の抗生物質が発見され広く治療に使用されるに及び Penicillin (以下 P と略す), Streptomycin (SM), Aureomycin (AM), Terramycin (TM), Chloromycetin (CM) 等その他広スペクトル抗生物質に対する耐性菌が次第に増加している。この際一つの抗生物質に対する耐性菌が他の抗生物質に感受性であればよいが或る抗生物質に耐性になると他の抗生物質にも耐性となる交差耐性が見られることは注目すべき事実である。又当該耐性抗生物質と他の抗生物質の併用効果に就いては Jawetz<sup>1)2)3)4)5)</sup>らは生菌数計算法により CM, AM が陽球菌或は連鎖球菌に対する P 抗菌作用を阻害する事を認め抗生物質を P, SM, Bacitracin, Neomycin の第 I 群と AM, TM, CM の第 II 群に大別し、第 I 群相互間ではしばしば相乗的乃至相加的に働き決して拮抗的に作用する事がなく、第 I 群の物質と第 II 群の物質が併用された時には相互作用は複雑となり例えば供試菌が第 I 群に対し感受性菌ならば相互間に拮抗作用が見られ、それに反し、第 I 群に抵抗菌であると相互間に協力作用が見られると述べている。宮原<sup>6)</sup>は St. Aureus 209 P 株 P 耐性株を用いて P と CM の試験管内相互作用を検討し両剤間に協力作用或は CM 単独作用と殆んど同じであると述べている。

抗生物質の交差耐性に関しては多くの報告が見られ小酒井<sup>7)</sup>は CM 耐性菌は AM, TM に耐性, AM 耐性菌は TM 耐性, P 或は SM 耐性菌は AM, TM, CM には耐性とならず、又逆も云えると報告し、鍵田<sup>8)</sup>は P 耐性 St. Aureus を用い SM に対する感性が僅に敏感であると述べ、渡辺<sup>9)</sup>は St. Aureus を用い P 耐性株の SM に対する感性及び SM 耐性株の P 感性は原株と同一にして P, SM の耐性は特異的であると報告し、新井<sup>10)</sup>は St. Aureus を供試して P, SM, CM と V. K に対する協同作用並は協同耐性を検し P, V. K<sub>3</sub> 耐性株の SM 感性, SM, V. K<sub>3</sub> 耐性株の P 感性, CM, V. K<sub>3</sub> 耐性株の P 感性は原株と同様であつたと述べ、小原<sup>11)12)</sup>は溶血性連鎖球菌 P 耐性株は SM に対し原株と同様な感性があると述べ、又 SM 耐性菌は P に対し原株と同様な感性があると述べ、山出<sup>13)</sup>は鼠チフス菌を供試し CM 耐性株の P 感性は原株より 5~40 倍鈍となり SM 感性は 2~2.5 倍敏となり、TM 感性は 5~20 倍鈍となると述べ、鶴飼<sup>14)</sup>はパラチフス A 菌を用い CM 耐性株は 20 株中 18 株 P に耐性を得た。SM には変りなく AM に対し 20 株中 19 株が抵抗性が增強していたと述べ、山出<sup>15)</sup>は鼠チフス菌を用い AM 耐性株の P に対する感性は原株の 50~200 倍鈍、SM 耐性株は原株より敏となつたものが 12 株中 9 株、CM の場合は原株より鈍、TM の場合原株に

比し耐性株は2~40倍鈍感さを示したと述べている。又池見等<sup>16)</sup>は大腸菌を供試し AM, CM, TM の間に Cross resistance が見られ, P と AM, TM, CM の間には Cross resistance はない唯 AM 耐性株は多少とも P に対し抵抗性を示し P 耐性株は AM に対して抵抗性を示さない。SM は他の4種の抗生物質に対して Cross resistance はないと述べている。

著者は黄色葡萄球菌寺島株を供試し、ブイヨンにて肉眼で数えられる範囲 ( $10^{-9}$ ~ $10^{-10}$ mg) に稀釈し P 耐性株の P, SM, P+SM : P, TM, P+TM : P, AM, P+AM : P, CM, P+CM : SM 耐性株の SM, P, SM+P : SM, CM, SM+CM : SM, TM, SM+TM : SM, AM, SM+AM : AM 耐性株の AM, P, AM+P : AM, SM, AM+SM : AM, TM, AM+TM : AM, CM, AM+CM : CM 耐性株の CM, P, CM+P : CM, SM, CM+SM : CM, AM, CM+AM : CM, TM, CM+TM の計16組の併用効果に就て実験を試み、併せて著者<sup>17)</sup>の St. Aureus 寺島株に対する P, SM, AM, TM, CM の相互作用についての報告と比較し交差耐性に就て検討した。

### 実験材料

1) 供試菌株 教室保存の黄色葡萄球菌寺島株の Penicillin 5  $\gamma$ /cc, 10  $\gamma$ /cc 耐性株・Dihydrostreptomycin 50  $\gamma$ /cc, 100  $\gamma$ /cc 耐性株 : Aureomycin 10  $\gamma$ /cc 耐性株 : Chloromycetin 5  $\gamma$ /cc 耐性株。

2) 供試薬剤 : Penicillin-natrium (P と略す), Dihydrostreptomycin (SM), Chloromycetin (CM), Terramycin (TM), Aureomycin (AM),

3) 供試培地 : pH 7.4 の 0.8% 寒天培地を用いた。

### 実験 I

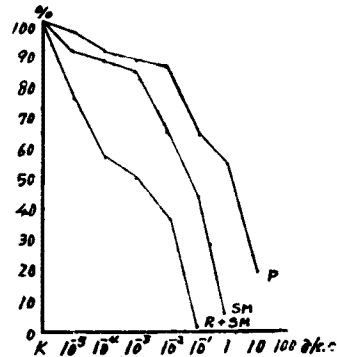
実験方法 : P の 100  $\gamma$ /cc より 10 倍稀釈による  $10^5$   $\gamma$ /cc に及ぶ 1 系列, SM 100  $\gamma$ /cc より 10 倍稀釈による  $10^5$   $\gamma$ /cc に及ぶ 1 系列, P 100  $\gamma$ /cc と SM 100  $\gamma$ /cc, P 10  $\gamma$ /cc と SM 10  $\gamma$ /cc, P 1  $\gamma$ /cc と SM 1  $\gamma$ /cc, P

$10^{-1}$   $\gamma$ /cc と SM  $10^{-1}$   $\gamma$ /cc, P  $10^{-2}$   $\gamma$ /cc と SM  $10^{-2}$   $\gamma$ /cc, P  $10^{-3}$   $\gamma$ /cc と SM  $10^{-3}$   $\gamma$ /cc, P  $10^{-4}$   $\gamma$ /cc と SM  $10^{-4}$   $\gamma$ /cc, P  $10^{-5}$   $\gamma$ /cc と SM  $10^{-5}$   $\gamma$ /cc を等量含む 1 系列等の各培地及び各々に薬剤を含まぬ対称培地 5.5 cc (45~50°C) に予め用意した 24 時間培養供試菌 P 5  $\gamma$ /cc 及び 10  $\gamma$ /cc 耐性菌 2 mg/cc ブイヨンを  $10^{-9}$ ~ $10^{-10}$  に稀釈したものを 0.5 cc 宛を加え振盪し 37°C 24 時間培養し、各々の発生コロニーを肉眼にて数え対称を 100% とし横軸に薬剤濃度、縦軸に発生コロニーの数をとりグラフとした。

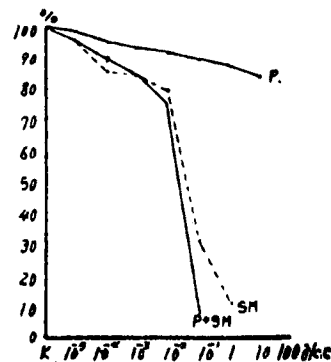
### 実験成績

P 5  $\gamma$ /cc 耐性株を用いたものは図 I A, P 10  $\gamma$ /cc 耐性株を用いたものは図 I B に示した。図 I A の P の曲線をみるに発生コロニーは  $10^{-5}$ ~ $10^{-2}$   $\gamma$ /cc 迄漸減し以後急減し最高発育濃度は 10  $\gamma$ /cc に及んでいる。之は P 5  $\gamma$ /cc 耐性株中には個々によりその抵抗

第 I 図 A



第 I 図 B



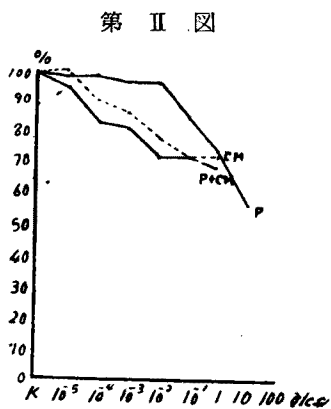
性にかんりの差 ( $10^5 \sim 10^7$  r/cc で約  $10^6$  倍) がある事を示している。SM の曲線を見るに発生コロニーは SM  $10^{-3}$  r/cc 迄漸減し以後急減している。抵抗性の幅は  $10^{-5} \sim 1$  r/cc で約  $10^5$  倍、最高発育濃度は  $1$  r/cc で発生コロニーは対称の 5% を示し原株の SM 感性<sup>17)</sup> と大差なく稍々敏感である。P+SM の曲線に於てはその抵抗性の幅が  $10^{-5} \sim 1$  r/cc で約  $10^1$  倍、 $10^{-3}$  r/cc 迄漸減し以後急減し最高発育濃度は  $10^{-1}$  r/cc を示し発生コロニーは対称の 1% を示している。以上より P 5 r/cc 耐性菌に対する P と SM の併用は供に協力的である。図 I B に於ても図 I A と大体同様で P 10 r/cc 耐性菌の SM に対する感性は原株<sup>17)</sup> と同様であり P と SM の併用は協力的である。

実験 II

実験方法： P 5 r/cc 耐性菌を供試し P と CM を用い同様の実験を行った。

実験成績

図 II に示した。P に於ての曲線を見るに



第 II 図

生コロニーは薬剤が高濃度に移行するにつれて漸減し強抵抗菌と弱抵抗菌との抵抗性の幅が  $10^{-5} \sim 10^7$  r/cc で約  $10^6$  倍、最高発育濃度は  $10$  r/cc で発生コロニーは対称の 57% である。CM に於ても発生コロニーは漸減し最高発育濃度は  $1$  r/cc で対称の 73% で原株の CM 感性<sup>17)</sup> と大差ない。P+CM に於ての曲線は稍々 CM, P の曲線より急であり発生コロニーが CM, P に於けるより少い事を

物語り最高発育濃度は  $1$  r/cc で発生コロニーは対称の 69% であり、抗菌作用は供に協力的である。

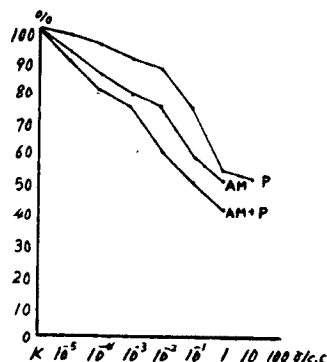
実験 III

実験方法： P 5 r/cc 耐性菌を供試し P と AM を用いて同様の実験を行った。

実験成績

図 III に示した。P に就ての曲線を見るに

第 III 図



発生コロニーは薬剤が高濃度になるにつれて漸減し抵抗性の幅が  $10^{-5} \sim 10^7$  r/cc で約  $10^6$  倍、最高発育濃度は  $10$  r/cc で発生コロニーは対称の 51% である。AM に於ても発生コロニーは漸減し最高発育濃度は  $1$  r/cc で発生コロニーは対称の 50% を示し原株の AM 感性<sup>17)</sup> と大差ない。P+AM の曲線は稍々 AM, P の曲線より急であり発生コロニーが AM, P に於けるより少い事を示し最高発育濃度は  $1$  r/cc で発生コロニーは対称の 41% で互いに協力的である。

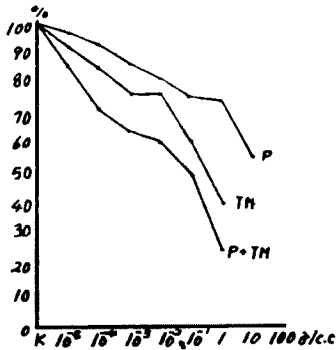
実験 IV

実験方法： P 5 r/cc 耐性菌を供試し P と TM を用いて同様の実験を行った。

実験成績

図 IV に示した。P に於ての曲線を見るに発生コロニーは薬剤が高濃度に移行するにつれて漸減し抵抗性の幅が  $10^{-5} \sim 10^7$  r/cc で約  $10^6$  倍、最高発育濃度は  $10$  r/cc で発生コロニーは対称の 55%、TM に於ても発生コロニーは漸減し最高発育濃度は  $1$  r/cc で発生コロニーは対称の 40% を示し原株の TM 感

第 IV 図



性<sup>17)</sup>と大差不い。P+TMの曲線は少々TM、Pの曲線より急で発生コロニーがTM、Pに於けるより少い事を示し最高発育濃度は1 r/ccで発生コロニーは対称の23%で互いに協力的である。

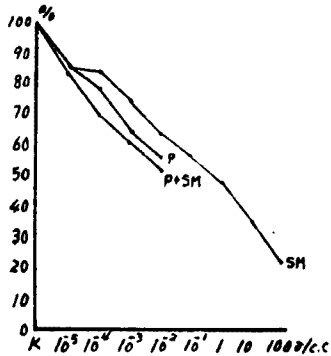
#### 実験 V

実験方法：SM50 r/cc及び100 r/cc耐性菌を供試しPとSMを用いて同様の実験を行った。

#### 実験成績

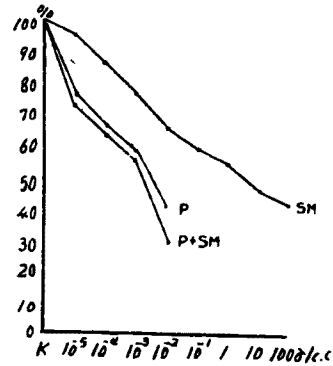
SM 50 r/cc 耐性菌を用いた成績を図VA、

第 V 図 A



SM 100 r/cc 耐性菌を用いた成績を図VBに示した。図VAのSM曲線を見るに発生コロニーは薬剤が高濃度になるにつれ漸減し抵抗性の幅は $10^5 \sim 100$  r/ccで約 $10^7$ 倍、最高発育濃度は100 r/ccで発生コロニーは対称の22%を示し、Pに於ても発生コロニーは漸減し最高発育濃度は $10^2$  r/ccで原株のP感性<sup>17)</sup>と大差不い。SM+Pの曲線は少々P、SMの曲線より急で発生コロニーがP、

第 V 図 B



SMに於けるより少い事を示し最高発育濃度は $10^2$  r/cc、発生コロニーは対称の51%で互いに協力的である。図VBに於ても図VAと同様でSM耐性株のP感性<sup>17)</sup>は原株と同様でありP+SMは互いに協力的である。

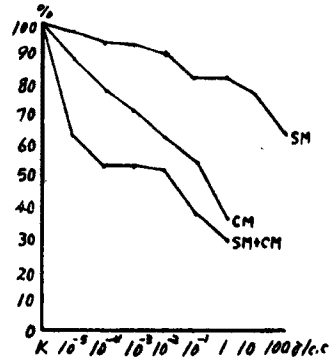
#### 実験 VI

実験方法：SM 50 r/cc 及び 100 r/cc 耐性菌を供試し SM と CM を用いて同様の実験を行った。

#### 実験成績

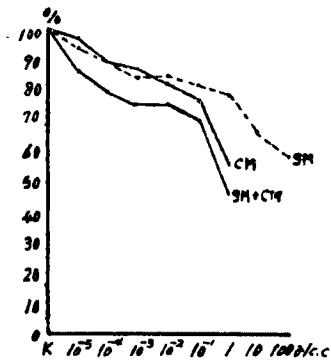
SM 50 r/cc 耐性菌を用いた成績を図VIA、

第 VI 図 A



SM 100 r/cc 耐性菌を用いた成績を図VIBに示した。図VIAのSMの曲線を見るに発生コロニーは薬剤が高濃度に移行するにつれて漸減し抵抗性の幅が $10^5 \sim 100$  r/ccで約 $10^7$ 倍、最高発育濃度は100 r/ccで発生コロニーは対称の63%、CMに於ても発生コロニーは漸減し最高発育濃度は1 r/ccを示し

第 VI 図 B



原株の CM 感性<sup>17)</sup>と大差ない。SM+CM の曲線に於ては稍々 CM, SM の曲線より急で発生コロニーが SM, CM より少い事を示し最高発育濃度は 1 r/cc で発生コロニーは対称の29%を示し、SM と CM の併用は互いに協力的である。図VI B に於ても図VI A と同様で SM 耐性株の CM 感性<sup>17)</sup>は原株と同様であり SM と CM の併用は互いに協力的である。

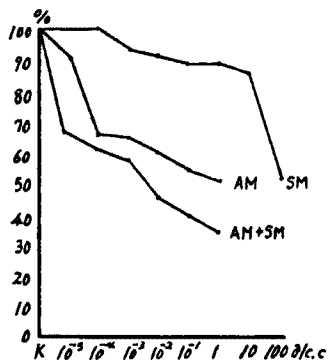
実験 VII

実験方法：SM 50 r/cc 耐性菌を供試し SM と AM を用いて同様の実験を行った。

実験成績

図VIIに示した。SM に於ては発生コロニー

第 VII 図



は薬剤が高濃度に移行するにつれて漸減し抵抗性の幅が 10<sup>-5</sup>~100 r/cc で約 10<sup>7</sup> 倍、最高発育濃度は 100 r/cc で発生コロニーは対称の51%、AM に於ても発生コロニーは漸減し、最高発育濃度は 1 r/cc で原株の AM 感

性<sup>17)</sup>と大差ない。SM+AM の曲線に於ては稍々 AM, SM の曲線より急で発生コロニーが AM, SM に於けるより少い事を示し最高発育濃度は 1 r/cc で発生コロニーは対称の34%を示し SM と AM の併用は互いに協力的である。

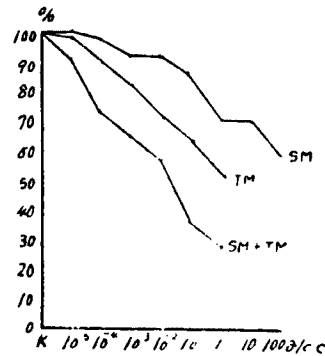
実験 VIII

実験方法：SM 50 r/cc 耐性菌を供試し SM と TM を用いて同様の実験を行った。

実験成績

図VIIIに示した。SM に於ては発生コロニーは

第 VIII 図



薬剤が高濃度に移行するにつれて漸減し抵抗性の幅が 10<sup>-5</sup>~100 r/cc で約 10<sup>7</sup> 倍、最高発育濃度は 100 r/cc で発生コロニーは対称の57%、TM に於ても発生コロニーは漸減し最高発育濃度は 1 r/cc で原株の TM 感性<sup>17)</sup>と大差ない。SM と TM を併用した曲線に於ては稍々 TM, SM の曲線より急で発生コロニーが TM, SM に於けるより少い事を示し最高発育濃度は 1 r/cc で発生コロニーは対称の28%を示し SM と TM の併用は互いに協力的である。

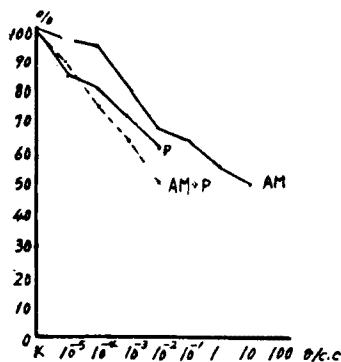
実験 IX

実験方法：AM 10 r/cc 耐性菌を供試し AM と P を用いて同様の実験を行った。

実験成績

図IXに示した。AM に於ては発生コロニーは薬剤が高濃度に移行するにつれて漸減し抵抗性の幅が 10<sup>-5</sup>~10 r/cc で約 10<sup>8</sup> 倍、最高発育濃度は 10 r/cc で発生コロニーは対

第 IX 図



称の50%, Pに於ても発生コロニーは漸減し最高発育濃度は  $10^{-2}$  r/cc で原株のP感性<sup>17)</sup>と大差ない。AM+Pの曲線に於ては稍々P, AMの曲線より急で発生コロニーが少い事を示し最高発育濃度は  $10^{-2}$  r/cc で発生コロニーは対称の50%でありAMとPの併用は互いに協力的である。

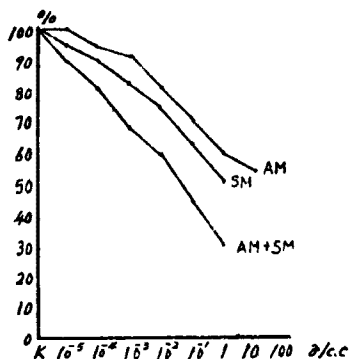
実験 X

実験方法: AM 10 r/cc 耐性菌を供試しAMとSMを用いて同様の実験を行った。

実験成績

図Xに示した。AMに於ては発生コロニー

第 X 図



は薬剤が高濃度になるにつれて漸減し抵抗性の幅が  $10^{-5}$ ~ $10$  r/cc で約  $10^6$  倍, 最高発育濃度は 10 r/cc で発生コロニーは対称の55%, SMに於ても発生コロニーは漸減し最高発育濃度は 1 r/cc で原株のSM感性<sup>17)</sup>と大差ない。AM+SMの曲線に於ては稍々AM, SMの曲線より急で発生コロニーが少い事を示し最高発育濃度は 1 r/cc, 発生コ

ロニーは対称の30%でAMとSMの併用は互いに協力的である。

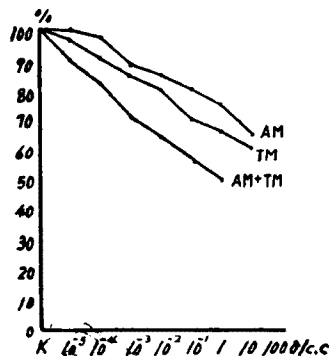
実験 XI

実験方法: AM 10 r/cc 耐性菌を供試しAMとTMを用いて同様の実験を行った。

実験成績

図XIに示した。AMに於ては発生コロニー

第 XI 図



は薬剤が高濃度になるにつれて漸減し抵抗性の幅が  $10^{-5}$ ~ $10$  r/cc で約  $10^6$  倍, 最高発育濃度は 10 r/cc で発生コロニーは対称の65%, TMに於ては発生コロニーは漸減し最高発育濃度は 10 r/cc で原株のTM感性<sup>17)</sup>より10倍鈍である。AM+TMの曲線に於てはAM, TMの曲線より急で発生コロニーが少い事を示し又最高発育濃度も 1 r/cc で発生コロニーは対称の50%を示しAMとTMの併用は互いに協力的である。

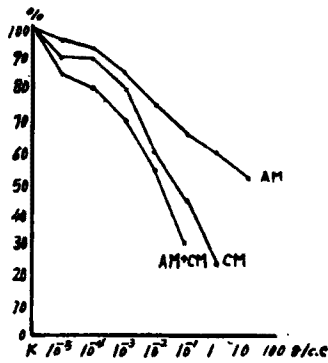
実験 XII

実験方法: AM 10 r/cc 耐性菌を供試しAMとCMを用いて同様の実験を行った。

実験成績

図XIIに示した。AMに於ては発生コロニーは薬剤が高濃度になるにつれて漸減し抵抗性の幅が  $10^{-5}$ ~ $10$  r/cc で約  $10^6$  倍, 最高発育濃度は 10 r/cc で発生コロニーは対称の52%, CMに於ても発生コロニーは漸減し最高発育濃度は 1 r/cc で原株のCM感性<sup>17)</sup>と大差ない。AMとCMを併用した曲線に於てはAM, CMの曲線より急で発生コロニーが少い事を示し最高発育濃度は  $10^{-1}$  r/cc

第 XII 図



で発生コロニーは対称の30%を示し AM と CM の併用は互いに協力的である。

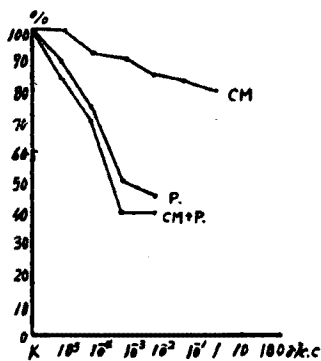
実験 XIII

実験方法：CM 5 r/cc 耐性菌を供試し CM と P を用いて同様の実験を行った。

実験成績

図 XIII に示した。CM に於ては発生コロニー

第 XIII 図



は薬剤が高濃度になるにつれて漸減し抵抗性の幅が  $10^5 \sim 1$  r/cc で約  $10^5$  倍、最高発育濃度は 1 r/cc で発生コロニーは対称の80%、P に於ても発生コロニーは漸減し最高発育濃度は  $10^{-2}$  r/cc で原株の P 感性<sup>17)</sup> と大差ない。P と CM を併用した曲線に於ては CM, P の曲線より急で発生コロニーが少い事を示し最高発育濃度は  $10^{-2}$  r/cc で発生コロニーは対称の40%を示し CM と P の併用は互いに協力的である。

実験 XIV

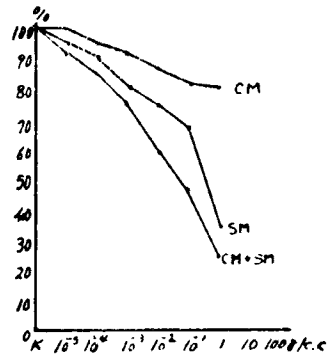
実験方法：CM 5 r/cc 耐性菌を供試し CM

と SM を用いて同様の実験を行った。

実験成績

図 XIV に示した。CM に於ては発生コロニー

第 XIV 図



は薬剤が高濃度になるにつれて漸減し抵抗性の幅は  $10^5 \sim 1$  r/cc で約  $10^5$  倍、最高発育濃度は 1 r/cc で発生コロニーは対称の80%、SM に於ても発生コロニーは漸減し最高発育濃度は 1 r/cc で原株の SM 感性<sup>17)</sup> と大差ない。CM と SM を併用した曲線は CM, SM の曲線より急であり発生コロニーが少い事を示し最高発育濃度は 1 r/cc で発生コロニーは対称の25%を示し CM と SM の併用は互いに協力的である。

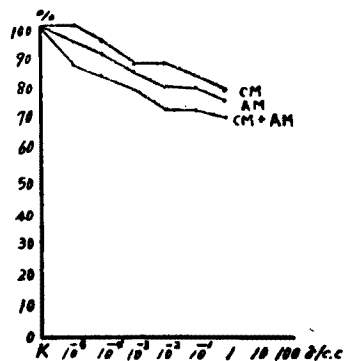
実験 XV

実験方法：CM 5 r/cc 耐性菌を供試し CM と AM を用いて同様の実験を行った。

実験成績

図 XV に示した。CM に於ては発生コロニーは薬剤が高濃度に移行するにつれて漸減し

第 XV 図



抵抗性の幅は  $10^{-5} \sim 1$   $\gamma$ /cc で約  $10^5$  倍, 最高発育濃度は  $1$   $\gamma$ /cc で発生コロニーは対称の79%, AM に於ても発生コロニーは漸減し最高発育濃度は  $1$   $\gamma$ /cc で発生コロニーは対称の76%を示し原株の AM 感性<sup>17)</sup> よりやや鈍である. CM と AM を併用した曲線は CM, AM の曲線より急であり発生コロニーが少い事を示し最高発育濃度は  $1$   $\gamma$ /cc で発生コロニーは対称の70%を示し CM と AM の併用は互いに協力的である.

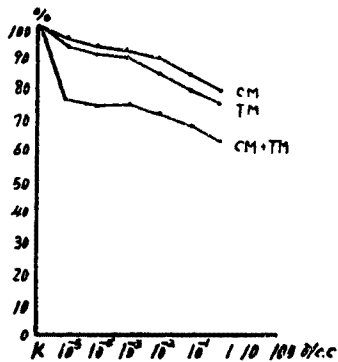
#### 実験 XVI

実験方法: CM  $5$   $\gamma$ /cc 耐性菌を供試し CM と TM を用いて同様の実験を行った.

#### 実験成績

図 XVI に示した. CM に於ては発生コロニー

第 XVI 図



ーは薬剤が高濃度に移行するにつれて漸減し抵抗性の幅は  $10^{-5} \sim 1$   $\gamma$ /cc で約  $10^5$  倍, 最高発育濃度は  $1$   $\gamma$ /cc で発生コロニーは対称の80%, TM に於ても発生コロニーは漸減し最高発育濃度は  $1$   $\gamma$ /cc で発生コロニーは対称の76%を示し原株の TM 感性<sup>17)</sup> より稍々鈍である. CM と TM を併用した曲線は CM, TM の曲線より急であり発生コロニーが少い事を示し最高発育濃度は  $1$   $\gamma$ /cc で発生コロニーは対称の63%を示し CM と TM の併用は互いに協力的である.

#### 考 按

抗生物質の交差耐性及び耐性株についての併用効果に関しては諸家により報告されているが, その際の判定法として稀釈法, 重層法,

生菌数計算法が用いられており又同じ薬剤についての併用実験であつても組合せ濃度, 菌の種類, 耐性度の如何により成績に多少の差異を生ずることも亦免れぬであろう. 緒言で述べた如く Jawetz<sup>1)2)3)4)5)</sup> 等は抗生物質を P, SM, Bacitracin, Neomycin の第 I 群と AM, TM, CM の第 II 群に分け各群抗生物質間及び各群間の抗生物質の相互作用について述べている. 宮原<sup>6)</sup> は葡萄球菌 P 耐性株を用い P と CM の相互作用は協力的或は CM 単独作用と殆んど変りないと述べている. 著者の実験に於ては P  $5$   $\gamma$ /cc : P  $10$   $\gamma$ /cc 耐性葡萄球菌寺島株は P+SM, P+CM, P+TM, P+AM に於て協力作用を認め SM  $50$   $\gamma$ /cc : SM  $100$   $\gamma$ /cc 耐性葡萄球菌寺島株は SM+P, SM+CM, SM+TM, SM+AM に於ては協力作用, AM  $10$   $\gamma$ /cc 耐性葡萄球菌寺島株は AM+P, AM+SM, AM+TM, AM+CM に於て協力作用, CM  $5$   $\gamma$ /cc 耐性葡萄球菌寺島株に対し CM+P, CM+SM, CM+TM, CM+AM に於て協力作用と全ての実験に於て当該耐性抗生物質と他の抗生物質の併用は大なり小なり協力作用を示している. 交差耐性に就て鍵田<sup>8)</sup> は P 耐性株の SM に対する感性は原株より僅に敏感であると述べ, 渡辺<sup>9)</sup> は St. Aureus を供試し P, SM の耐性は特異的であると述べ, 新井<sup>10)</sup> は St. Aureus を供試し P, SM, CM, V. K. 耐性株の他の抗生物質に対する感性をしらべた結果 P, SM, CM の間には交差耐性はないと報告し, 小原<sup>11)</sup> は P 耐性溶血性連鎖球菌を用い SM に対し原株と同様な感性があると述べ, 小酒井<sup>7)</sup> は P 耐性株は AM, TM, CM には耐性とならぬと述べ, 池見等<sup>16)</sup> は大腸菌を用い P と CM, TM, AM の間には交差耐性はないと述べている. 著者の実験に於ては P  $5$   $\gamma$ /cc,  $10$   $\gamma$ /cc 耐性株の SM, AM, TM, CM 感性は原株と変りなく交差耐性は認められない. SM 耐性菌の P, CM, AM, TM, 間の交差耐性に就ては池見等<sup>16)</sup> は SM 耐性株と P, CM, AM, TM の間には交差耐性はないと述べ, 小酒井<sup>7)</sup> は SM 耐性



菌は TM, AM, CM には耐性とならぬと述べ、渡辺<sup>3)</sup>は *St. Aureus* を用い SM 耐性株は P 耐性とならぬと述べている。著者の実験に於ては SM 50 r/cc : 100 r/cc 耐性株の P, AM, TM, CM 感性は原株と変りなく交差耐性は認められない。AM 耐性菌の P, SM, CM, TM の間の交差耐性に就ては池見等<sup>16)</sup>は AM, CM, TM 間には交差耐性が見られ AM 耐性株は稍々 P に対し抵抗性を示し SM と AM の間には交差耐性はないと述べ、山出<sup>15)</sup>は鼠チフス菌を用い AM 耐性株は P に対し原株の 50~200 倍鈍 SM に対し原株より敏となつたものが 12 株中 9 株で CM に対し原株より若干鈍となり TM に対し原株より 2~40 倍鈍となつたと述べている。著者の実験に於ては AM 10 r/cc 耐性株の P, SM, CM 感性は原株と変りなく交差耐性は認められず TM 感性は原株より約 10 倍鈍であり交差耐性が認められる。CM 耐性菌の P, SM, TM, AM の間の交差耐性に就ては池見等<sup>16)</sup>は AM, CM, TM の間には交差耐性があり P, SM との間には交差耐性はないと述べ、小酒井<sup>7)</sup>は CM 耐性菌は AM, TM に耐性、CM 耐性菌は P, SM に耐性とならぬと述べ、鷓飼<sup>14)</sup>はパラチフス A 菌を用い CM 耐性株は 20 株中 18 株が P 耐性を得、SM 感性は変りなく AM に対しては 20 株中 19 株が抵抗性を増強したと述べ、山出<sup>13)</sup>は鼠チフス菌を用い CM 耐性株の P 感性は原株の 5~40 倍鈍、SM 感性は 2~2.5 倍敏、TM 感性は 5~20 倍鈍となつたと述べ、新井<sup>10)</sup>は *St. Aureus* を用い CM, V. K<sub>3</sub> 耐性株の P, SM

感性は原株と同様であつたと報告している。著者の実験に於ては CM 5 r/cc 耐性株の P, SM 感性は原株と同様であり交差耐性は認められず TM 及び AM 感性は原株より稍々鈍であり交差耐性が認められた。

### 結 論

- 1) P 5 r/cc, P 10 r/cc 耐性葡萄球菌寺島株に対し P+SM, P+AM, P+TM, P+CM の抗菌作用は全て協力的である。
- 2) SM 50 r/cc, SM 100 r/cc 耐性葡萄球菌寺島株に対し SM+P, SM+CM, SM+TM, SM+AM の抗菌作用は全て協力的である。
- 3) AM 10 r/cc 耐性葡萄球菌寺島株に対し AM+P, AM+SM, AM+TM, AM+CM の抗菌作用は全て協力的である。
- 4) CM 5 r/cc 耐性葡萄球菌寺島株に対し CM+P, CM+SM, CM+TM, CM+AM の抗菌作用は全て協力的である。
- 5) P と SM, AM, TM, CM との間には交差耐性はない。
- 6) SM と P, AM, TM, CM との間には交差耐性はない。
- 7) AM と P, SM との間には交差耐性はなく AM と TM の間には交差耐性が認められ、AM 耐性菌は CM に耐性とならない。
- 8) CM と P, SM との間には交差耐性はなく CM と AM, TM との間には交差耐性が認められた。

終りに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閲を頂いた恩師村上教授に深甚なる謝意を表します。

### 主 要 文 献

- 1) E. Jawetz, J. B. Gunnison & V. R. Coleman : The combined action of penicillin with streptomycin or chloromycetin on enterococci in vitro, *Science*, 111, 254, 1950.
- 2) E. Jawetz, J. B. Gunnison, R. S. Speck & V. R. Coleman : Studies on antibiotic synergism and antagonism. The interference of chloramphenicol with the action of penicillin. *Arch. Int. Med.*, 87, 349, 1951.
- 3) J. B. Gunnison, V. R. Coleman & E. Jawetz . Interference of aureomycin and terramycin with action of penicillin in vitro. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 75, 549, 1950.
- 4) E. Jawetz, J. B. Gunnison, J. B. Bruff & V. R. Coleman . Studies on antibiotic synergism and antagonism. Synergism among seven antibiotics against various bacteria in vitro, *J. Bact.*, 54, 29, 1952.

- 5) E. Jawetz & J. B. Gunnison . An experimental basis of combined antibiotic action, J. Amer. Med. Assoc., 150, 693, 1952.
- 6) 宮原 化学療法剤及至抗生物質の相互作用に関する実験的研究, *St. aureus penicillin* 耐性株に対する *Penicillin* と *Chloromycetin* との試験管内相互作用, 日本細菌学会雑誌, 9, 2, 172, 昭29.
- 7) 小酒井: *Chloromycetin* の耐性, 公衆衛生, 13, 1, 14, 昭28.
- 8) 鍵田: *Penicillin* 耐性葡萄球菌の復帰に関する研究(2), 成医会雑誌, 65, 4, 54, 昭26.
- 9) 渡辺: 葡萄球菌の *Penicillin*, *Streptomycin* 併用時に於ける耐性獲得, 成医会雑誌, 65, 4, 24, 昭26.
- 10) 新井: 各種葡萄球菌の *Penicillin*, *Streptomycin*, *Chloromycetin* と *V. K.* に対する協同作用並に協同耐性, 成医会雑誌, 65, 4, 102, 昭26.
- 11) 小原: 溶血性連鎖球菌の *Penicillin* に対する感性, 耐性並に其の復帰, 成医会雑誌, 64, 1, 11, 昭24.
- 12) 小原: 溶血性連鎖球菌の *Streptomycin* に対する感性並に其の復帰, 成医会雑誌, 64, 1, 12, 昭24.
- 13) 山出: 鼠チフス菌の *Chloromycetin* に対する動態研究, 東京慈恵会医科大学雑誌, 66, 3, 147, 昭27.
- 14) 鶴飼: パラチフスA菌の *Chloromycetin* に対する動態研究, 東京慈恵会医科大学雑誌, 66, 3, 9, 昭27.
- 15) 山出 鼠チフス菌の *Aureomycin* に対する動態研究, 東京慈恵会医科大学雑誌, 66, 3, 155, 昭27.
- 16) 池見等: 大腸菌の各種抗生物質に対する Cross resistance. *The Journal of Antibiotics*, 5, 2, 112, 昭27.
- 17) 著者 抗生物質の試験管内相互作用に関する研究(1) 近日発表予定.

### Studies on the Reciprocal Action of Antibiotics

#### III. The reciprocal action of antibiotics to the drug-resistant strain of *Staphylococcus aureus* (Terashima)

By

Kimito Sato

Department of Microbiology, Okayama University Medical School

(Director: Professor Dr. Sakae Murakami)

In this report, the effect of combinative administrations of antibiotics on the drug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* (Terashima), and the acquisition of cross-resistance were also studied. The results are as follows:

- 1) To the 5  $\gamma$ /ml and 10  $\gamma$ /ml of penicillin-resistant strain, the following combinations are all co-operative; penicillin and streptomycin, penicillin and aureomycin, penicillin and terramycin, and penicillin and chloromycetin.
- 2) To the 50 $\gamma$ /ml and 100 $\gamma$ /ml of streptomycin-resistant strain, the following combinations are all co-operative; streptomycin and penicillin, streptomycin and chloromycetin, streptomycin and terramycin, and streptomycin and aureomycin.
- 3) To the 10 $\gamma$ /ml of aureomycin-resistant strain, the following combinative administrations are all co-operative; aureomycin and penicillin, aureomycin and streptomycin, aureomycin and terramycin, and aureomycin and chloromycetin.
- 4) To the 5 $\gamma$ /ml of chloromycetin-resistant strain, the following combinative administrations are all co-operative; chloromycetin and penicillin, chloromycetin and streptomycin, chloromycetin and terramycin, and chloromycetin and aureomycin.
- 5) The penicillin-resistant strain is not resistant to streptomycin, aureomycin, terramycin and chloromycetin.
- 6) The streptomycin-resistant strain is not resistant to penicillin, aureomycin, terramycin and chloromycetin.
- 7) The aureomycin-resistant strain is not resistant to penicillin, streptomycin and chloromycetin, but is resistant to terramycin.
- 8) The chloromycetin-resistant strain is not resistant to penicillin and streptomycin, but is resistant to aureomycin and terramycin.