

ブドウ球菌抗生物質耐性調査；東亜各地の現況比較 ※

長崎大学医学部細菌学教室

青 木 義 勇
あお き よし お

(昭和36年10月28日 長崎医学会第263回例会特別講演)
(昭和37年5月19日 熱帯風土病研究会第4回総会一般講演)

Studies on the Incidence and Distribution of Antibiotic-Resistant Staphylococci ; Comparison in Various Parts of East-Asiatic Countries. Yoshio AOKI, Department of Bacteriology, Nagasaki University School of Medicine.

1. 地域差を予測する理由

抗生物質療法実施中の患者に耐性菌が出来るのは当然として、これに接触する一般の入院患者、医師、看護婦などの上気道や皮膚にもこの耐性菌が保有され、院内の諸用具からも検出され、院内感染や耐性菌の過剰増殖その他に基く「変った形の」感染症への脅威が高められている現実——これが今日ブドウ球菌 Hospitalism として問題になっていることである。

これを病院内或は都市程度内部の小区域に関する一つの疫学とみるとき、地理的にまたは性格的に事情を異にしている都市や地方更に国と国との間に本菌の耐性獲得状況の差異を考え、これをも一つの疫学的な研究問題に取上げてよいのではないか。この大区域疫学の一部として、先ず長崎、佐賀、福岡各県下の実態を調査し、漸次資料を加え国内他地方や沖縄、進んで韓国、中国本土、台湾、フィリピンなど東亜諸国の現況の比較を試みんとしたのが本報である。

病原菌の薬剤耐性はその薬剤の使用によってのみ成立する。従って耐性菌分布の地理的差異検討はその地の同薬剤使用量調査と表裏の関係にあるので、特に問題とするに足らないとの極言も許されるように見える。しかし新薬が一種か二種か登場した最初の時期ならいざ知らず、また結核患者の場合のように、殆ど劃一された薬剤投与が行われているなどはとにかくとして、感染症の形としても多様、薬剤また多種、しかも榮枯盛

衰が繰返されている赤痢菌や化膿菌の類の薬剤耐性成立と消長を、上記の単純な原則のみで律することの困難性は何人も感ずるところであろう。勿論主導的な因子は薬剤の使用で、ほかに何等かの因子を考えても、これは飽くまで附加的で修飾的な役割を持つに過ぎないとみている。

この考え方の根拠とするところは何か。

第1は細菌学的な基礎実験の結果として知られていることで、(a) 交叉耐性にからむ問題と、(b) いわゆる耐性の伝達に関する最近の研究から想起に至った点の二つに分けられる。このほかに生体外及び生体内におけるその薬剤に対する耐性獲得の様式、持続、復帰などに抗生物質の種類による特殊性があるが、これは「特異的な耐性」の枠内に入れ、ここでは論じない。また Tetracyclin 系各剤間や、作用機序及び抗菌スペクトラムが一致する Erythromycin と Carbomycin 間に殆ど完全な交叉耐性が成立することも、見掛は「非特異的」であるがこの枠内のものとして考えてよい。

理由1aに関する文献として次のようなものがある。Gram 陰性桿菌では Tetracyclin 系薬剤と Chloramphenicol の間に交叉耐性が成立し(これには Szybalski and Bryson, 1952 以下多数の支持がある)、赤痢菌の場合これは必ずしも平行的でなく、両剤のいずれかに耐性にするとその菌の Penicillin や Streptomycin に対する感受性に变化が起る(小酒井, 1954)。Chlortetracyclin 耐性菌で Penicillin 感受性が高まることはま

た Chandler et al. (1951), Wallmark (1954) によってブドウ球菌でも Penicillinase の活性喪失という意味で認められているが、一方 Barber (1953) と上記の Wallmark によると Streptomycin 耐性菌ではこのようなことはないという。周知のように Penicillin 耐性は一旦各種の菌で最高レベルに達し、現在は頭打ちというより寧ろ漸次低下の段階にあるとみる人が多い。その一因に同剤の使用が極力避けられている事情もあろうが、いわゆる広範囲作用性抗生物質の使用によって低下が進められつつあるという見方もあり (Wilson and Miles, 1955, Burrows, 1959, Wildführ, 1959), この説が上記の諸文献に繋りを持つことは明らかである。このように他剤の使用が、ある特定の薬剤に対する耐性を上下せしめる可能性は確かにある。しかしその出現がある場合に限られる突然変異的なもので、頻度は極めて低いことは留意の要がある。

理由1bは主として群馬大学三橋教授一門の最近の業績から考え至ったものである。三橋等は先ず赤痢菌の生体内単剤接触による多剤耐性菌出現を報じ (第1報, 1960), 統計上赤痢菌には Chloramphenicol 単剤耐性菌が意外に多いこと (第3報, 1960), 次いで結核患者糞便分離大腸菌を調べてこれが上記赤痢菌に大体一致する耐性の状態を示すことを述べ (第9報, 橋本等, 1961), 相前後する 落合等 (1959), 秋葉 (1960), 渡辺・深沢 (1960), 渡辺 (1961), 原田等 (第5報, 第6報, 1961) などの業績と共に、大腸菌よりの耐性の伝達——その機序については色々な説があるが——によって赤痢菌が腸内で多剤耐性を獲得することを明らかにした。この一連の研究で重要視すべきことは、理由1aが専ら試験管内実験の結果であることに対して生体内及び生体外歩調を合せた形で成果が得られていること、特に生体外実験では遺伝学的の精密な手法で、以上の多剤耐性菌の出現には単剤耐性菌と遺伝学的に異った機構の関与が予想されることである。なお原田等 (第5報, 1961) によればこの多剤性標識は Tetracyclin (TC) と、Chloramphenicol, Streptomycin, Sulfamin 剤 (CM, SM, S) に分離出来るといわれる。

実験的には以上のように「非特異的な耐性」の成立の可能性のみならず耐性が現われる方向までが示れさせている。問題は以上の主として赤痢菌に関する事柄がブドウ球菌にも適用されるかにあるが、この点への考察も含め、次の第2群として考えられる理由に移る。なお上記第1群を突然変異という共通項目で取纏めるとするならばこの第2群はその起り方や頻度を支配する

環境因子に関するると称し得よう。しかしてこれも相互間に明確な一線を劃し得ないまま二つに分たれる。

2a. ブドウ球菌は広く人及び動物の皮膚、粘膜面及び自然界に存在し、各部粘膜なかんずく鼻腔前部では *Staphylococcus aureus* はその細菌叢を構成する主要な菌種として知られ、常に生体の防衛機能や他種細菌の影響を蒙りつつ生活環を保っており、赤痢菌で立証されている他菌よりの薬剤耐性の伝達も一応は可能性があるとみられる。しかしてこの生活環境は宿主の生態系に依存し、宿主はまた社会生活に支配されるので、結局ここから分離されるブドウ球菌の薬剤耐性に地域差を期待することも出来ようというのである。

2b. ブドウ球菌の耐性測定成績を整理すると季節的な動揺がみられるという文献2編がある (Mc Mahon, 1955; Waisbren, 1958). ただし後者は SM のみに関し、Barber et al. (1960) 及び Bauer et al. (1960) によって否定されている。

2. 資料と構想

長崎、佐賀両県下分離のブドウ球菌の抗生物質耐性についてはさきに教室の内藤等 (1959), 矢野等 (1960) の報告があり、内藤等 (1961) またその後の分離菌株につき追加を行った。同じく教室の上浦 (1960; 1962) は福岡県田川、飯塚、八幡3市で同様な調査を行い、我々は現在コアグラゼ陽性菌総数1231株の実績を有する。一方本学小児科学教室でも同様な意図による調査が行われ (里見等, 1960), これらを教職員や知人による提供資料、文献上の資料などで点綴すると、長崎、佐賀、福岡3県下については他県に遙かに勝る密度で資料が分布しているということが出来る。九州のその他の県としては熊本、鹿児島、日南、大分各市に文献をみるのみであるが、これらをも加えれば一応九州全体としての現況の把握が可能であろう。

日本全国に亘るものとしてはさきに国立病院機構を利用した総合調査があり (土屋, 1958; 国立病院耐性共同研究班, 1959; 1961; 小酒井等, 1960), 中国及び九州地方の分離菌の耐性獲得状況がその他の地方より低いことが報告されている。上記の我々の九州地方としての取纏めた結果が果してこのような事情にあるか、これが専ら文献調査によって検討される。

韓国では慶北大学校医科大学 (旧大邱医専) から崔在圭教授指導下に2編、全泰基教授の下で1編、全教授の前任地全南大学校医科大学 (旧光州医専) から2編、ほかにソウルの延世医科大学 (旧セブランス医専)

からも1編の報告があり、すべてがかなり充実しているものだけに同国の事情は充分これらによって判明し、九州地方のそれとの好適な比較資料となる。

中華民国本土、同じく台湾省、フィリピンでは先ず最初の調査でそれぞれ1、2の既刊文献を見出し、その著者に照会し、また別途に手を尽して調査を行い、これらに2、3の資料を追加し得た。沖縄に関しては全く文献を見出し得ず困却していたところ最近好機あって貴重な実績を挙げることが出来た。すなはち1961年秋本学風土病研究所の同地調査団派遣に際し林薫講師に資料の調査と菌株の採取を依頼したところ、同氏によって宮古島で病的材料より25株、病院職員より21株の菌株が分離持参され、うちコアグラデーゼ陽性の15株と5株について教室において直ちに所定の検査が行われた。またこの時の依頼によりその後琉球衛生研究所新城長重氏によって那覇市の看護学校生徒分離株を主体に我々の条件に合致する菌株79株の成績送付があり、これもまた今回の集計に加えることが出来た。

以上のほかマラヤ聯邦医学研究所年報(1956, 1957及びR. Bhagwan Singh氏より特に提示された1959, 1960年度分)にも2資料を見出し、インドからはS. P. Gupta教授によって簡単な集計値の報告があった。共に引用して参考に供する。その他イスラエルのSompolinsky et al. (1957; 1958)をはじめ多数の欧米の代表的な文献も加え、いずれは世界各国の現況比較に及ぶのが本研究の終極の目的であるが、今回は東亞諸国の範囲で一応の展望を試みることにする。

このように多数の資料によって本研究を行うが、考察の中心をなすものは何といっても我々自身による菌株分離—性状確認—耐性検査の結果である。提供資料や文献による成績をこれと同列の目的に供するにはその採択や処理に慎重な考慮を要することは勿論で、この点につき著者がとった方針を順次具体的に述べると次の通りである。

(1) 菌株分離の年代を1957年以降に限ったこと。ブドウ球菌の抗生物質は周知のようにPenicillin(PC)に関し最初に現れ、我国では1953—4年頃までに本菌の約半数が本剤耐性になり、その後この割合がほぼ一定すると共にStreptomycin(SM)耐性菌、Tetracyclin(TC)耐性菌が出現し、本研究の実施年代である1957—61年は、Chloramphenicol(CP)耐性菌がその率を次第に高め、一方Erythromycin(EM)耐性菌が出現、引つづき増加の段階にあるときといえよう。文献によっては調査の実際の年度を逸しているものがあって判断に苦しむが、この場合は発表年度1958年以降を条件

としてその文献を生かした。

(2) 個々の人々よりの採取、かなりの菌株数、コアグラデーゼ陽性が菌株に関する条件である。人体では健康者の保菌、患者材料などを問わないが、後述のように一応成績を整理した後採択されたものと然らざるものが分けられる。菌株数の大体の目標は100以上、しかしこれ以下でも近隣相合してその地方の状況を示すものや、また単独でも有意と考えられる場合は採択した。生物学的性状ではコアグラデーゼ陽性のみを目標にして集落の色調は考慮外に置いた。すなはち方針として従来の意味の*Staphylococcus aureus*でなくBergey(1957)の定義による*Staphylococcus aureus*を目差して菌株並びに資料を集めたことになる。論文によってはコアグラデーゼの陰陽不明で集落の黄色のみを記載したものもあるがこれは生かすことにした。また菌株個々の状況は不明で大部分或は何%がコアグラデーゼ陽性或は黄色株としたものもある。この場合はその程度と文献の規模や意義を考え合せて取捨を行うより方法がなかった。

(3) 耐性測定の対象となる抗生物質、少くともPC, SM, TC, CP及びEMの5剤について実施してあることを条件にした(一部貴重な資料であるためEM欠のものを採った場合もある)。ただしTCの代りにその系に属するOxytetracyclinとChlortetracyclinを使用しているときは両者中僅かでも高い耐性率を示しているものの成績をとり、両剤の一つの使用のときはその成績を掲げてTCの成績の代用とした。このような処置、また上記5剤以外のものが使用されているときもこれを考慮に入れずして多重耐性などの成績の再配列を行った点、特に次に述べる耐性判定規準のスライドを行ったことなどは、原著者の成績の一部に改変を加えることになるので、必ず原著を見、成績の取扱いや計算には大いに慎重を期したつもりである。

以上の3条件の設定で、自家実験、提供資料及び文献をある程度まで一つの枠に入れることが出来るが、成績を左右する最も重要な、同時に収拾最も困難なこととして、耐性判定の規準を含む抗生物質感受性測定法の差異という問題が残っている。

感受性測定の方法には周知のように稀釈法として試験管(ブイヨン)及び平枚(寒天)の2法があり、ディスク法としては、抗生物質含有濃度を異にする3枚1組を使用し発育阻止帯の発現有無で判定を行う3段階ディスク法(本邦では専ら栄研ディスクが使用される)と、1枚のディスクを使用し阻止帯の幅の計測値を判定の拠所とする単ディスク法(同じく昭和ディス

ク)がある。このほか Roskilde 製の感応錠なるものがあるが最近は何れも使用されない(現在使用される方法の頻度は後記の第3表でその一斑を知ることが出来る)。ほかに培地の問題があり、Sulfonamide 剤を使用するときの特殊培地の件は了解し得る。しかしブドウ球菌と既述の抗生物質に関する限り普通培地で充分であり、この調査では培地の種類は全く問題にできなかった。

これらのディスクに書かれている薬剤濃度は含有量(u 又は mcg/disk)であって、これが寒天面に貼附された場合培地内に拡散浸透し発育せんとする細菌に対し働く真実の実効濃度或は最小阻止濃度(u 又は mcg/ml)ではないことに留意を要する。当教室での感受性測定は現在実施総数 1231株のうち 1047株までは栄研ディスクの使用であるので、このディスクについて上記両種の濃度を比較した村山(1959)の実験成績と、本法における判定基準を先ず第1表で示す。

薬剤耐性に関し最も普通に行われる研究、たとえば或地域における年次の消長をみたり、病院の内外の状態を比較したりする場合、及び化学療法の実施という実際面ではこの表における判定区分が大きな意義を持つので、通常これらの区分による成績のすべてが掲げられる。稀釈法でも同様で、この場合は稀釈段階を更に密にとっていわゆる感受性の分布の観察が行われることもある。しかしいずれにせよ結論として耐性獲得の状態を簡単に示すには、最小阻止濃度のいずれかに線を引いて耐性菌の出現率とか多重耐性の出方として成績を整理する必要があり、特に今回の調査のように

諸家の成績を取纏めるにはこの処置が不可欠となる。

我々は栄研ディスクの場合「比較的抵抗性」及び「抵抗性」を示すものを耐性菌とした。内藤等(1959)、矢野等(1960)が実施したブイオン稀釈法では論文発表時最小阻止濃度 PC 10u/cc, SM 100mcg/ml, TC 及び CP 60mcg/ml, EM 15mcg/ml の基準をとったが、今回はこれを TC 及び CP に関する部分だけ 30mcg/ml として再判定を行った(これによって CP 耐性が僅かに高率になっている)。この判定基準、第1表でいえば発育阻止を起す最小の実効濃度 PC 大体 20u/ml, SM 50-100mcg/ml, CP 30-100mcg/ml, TC, EM 共に 30mcg/ml が我々の今回の基準である。

この基準の問題はいわゆる臨牀的耐性と絡み合い、諸説未だ統一しないというのが現況といえる。しかし栄研ディスクによる「比較的抵抗性」は、昭和ディスクによって直径 10mm 以下の阻止帯が観察されたときの判定「やや感受性」におよそ一致するし、次の第2表に示されるように、Tunevall et al. (1954), Bynoe et al. (1956), Klein (1957), 金沢 (1957), 国立病院耐性共同研究班(小酒井, 1959)による)の臨牀的見地からの提案との間にも特に著しい差異がなく、大体において諸家の見解に一致する線とみるべきであろう。なお我々の研究と最も関係が深い本学里見等の研究では最小発育阻止量 PC 10u/ml, SM, CP 50mcg/ml, TC 30mcg/ml, EM 10mcg/ml で耐性が判定され、これまた上記枠内にあるとみてよい。次に遠隔地との比較上特に大切な文献、韓国における任煥燾及び韓東燮の研究は Bynoe 案によっているので、これは殆ど我

第1表 3段階ディスクの実効濃度と判定基準

抗生物質	薬剤含有量 (/disk)			最小阻止濃度 (/ml)		
	0.5	2	10	0.42-0.59	2.6-3.3	19-26
PC (u)	0.5	2	10	0.42-0.59	2.6-3.3	19-26
SM (mcg)	2	10	50	2-5	25	50-100
TC (mcg)	5	10	30	5	10	30
CP (mcg)	5	10	30	5-10	10-25	30-100
EM (mcg)	0.5	2	10	0.5	5	30

左から最低濃度, 中濃度, 最高濃度 (いわゆる実効濃度は村山, 1959)による) 判定基準

判定区分	判定条件	阻止帯		
		+	+	+
最も強い感受性	最低濃度ディスクで阻止帯を示す	+	+	+
比較的感受性	中濃度ディスクで始めて阻止帯を示す	-	+	+
比較的抵抗性	最高濃度ディスクにのみ阻止帯を示す	-	-	+
抵抗性	最高濃度ディスクでも阻止帯を示さない	-	-	-

第2表 やや感受性、比較的抵抗性、中等度耐性、局所感染防止濃度などで表現される限界濃度
(最小発育阻止濃度)

抗生物質濃度	Tunevall (1954)	Bynoe (1956)	Klein (1957)	金 沢 (1957)	国病研班 (1959)	栄研ディスク 実効濃度
PC u/ml	20	5	5	10	10	20
SM mcg/ml	50	50	30	100	100	50
TC mcg/ml	50	25	30	50	10	30
CP mcg/ml	50	50	50	50	30	30
EM mcg/ml		25	10	30	3	30

備 考: Klein の数値は臨牀上の「すこし感受性」の上限及び平板希釈法における第1平板の濃度をとつた。栄研ディスクの実効濃度は大体の価及び前表の最小値を記した

々の基準に一致する。

既述の3条件に加えて、大体において以上の判定基準に合うことを条件(4)とし、耐性の判定を読者に任せている形の論文や、成績の提示が詳細であって原著書の基準をスライドし得るものでは、筆者(青木)としての解釈でこれを整理したり一部改変を行ったりしてこれを資料に加えた。なお特殊な事項を論じた関係上

引用を要したり、文献稀少の地域の唯一の資料など、既述の条件を充たさなくて採用したものもある。

このようにして得た各地各国における資料を教室の調査、提供資料、既刊文献かの別、菌株の起原、取扱った菌株数(本調査に利用し得る)、耐性測定の方法、研究目的への適格性などを附記して一覧表として示したものは第3表である。

第3表 採 択 資 料 一 覧

地 域	資料番号と著者名	出 所	年 度	菌 株 の 起 原	菌株数	方 法	適 格 性
長 崎 ・ 佐 賀 ・ 福 岡	1. 内 藤 等	実 績	58—61	感染症・看学生	409	多デ・管稀	A B C
	2. 里 見 等	(76)	58—59	院内・院外生活者	622	板 稀	A B C
	3. 里 見	(77)	60	新生児・母親	59	板 稀	A B C
	4. 布 引・中 山	提 供	59—60	肺感染症	25	多 デ	B C
	5. 土 橋・宮 崎	提 供	61	感染症	56	単 デ	B C
	6. 後 藤	提 供	60	感染症	13	単 デ	B C
	7. 徳 安	提 供	59	感染症・職員	21	板 稀	A B C
	8. 草 場	提 供	61	感染症	51	単 デ	A B C
	9. 松 行	(57)	58—59	小児感染症	17	板 稀	B C
	10. 上 浦	実 績	59—62	患者・職員・市民	802	多 デ	A B C
	11. 小 池 等	(47)(48)	(61)	感染症・看学生	87	管 稀	A B C
	12. 木 村・佐 藤	(44)	(60)	感染症	26	管 稀	B
	13. 野 口 等	(70)	(60)	口腔感染症	9	管 稀	B C
	14. 山 井 等	(99)	(59)	口腔感染症	61	管 稀	B C
	15. 阿 部 等	(1)	(61)	耳科感染症	129		B
熊 本 鹿 児 島	16. 河 盛	(42)	(60)	入院・外来・職員	614	管 稀	A B
	17. 竹 崎	(89)	56—60	感染症	123	多 デ	B
関 西	18. 徳 重・飯 田	(90)	58—59	患者・職員・市民	256	板 稀	A B
	19. 古 本 等	(24)	(59)	病院内器物	80	単 デ	B
	20. 森 田 等	(62)	59	患者・職員・健康小児	65	多 デ	A B
	21. 森 田 等	(62)	59	健康乳幼児	94	多 デ	B C
	22. 塩 田	(80)	(60)	感染症	101	多 デ	B

中部	23. 青 山 等 (3)	58—60	感染症	357	多 デ	BC
	24. 渥 美 等 (5)	(59)	感染症その他	73	稀	B
関	25. 島 田 等 (78)	53—58	感染症	407		BC
	26. 伊 藤 等 (34)	55—59	乳幼児下痢症	40	多 デ	B
	27. 田 島 (86)	57—59	患者・看学生	213	錠	B
	28. 勝 屋 等 (41)	57—59	皮膚感染症	219	管 稀	B
	29. 中 沢 等 (67)	57—59	乳児感染症	491	板 稀	B
	30. 中 沢 等 (66)	58	感染症	54	板 稀	BC
	31. 竹 内・西 村 (88)	58—59	感染症	42		BC
東	32. 島 崎 (79)	(59)	入院・外来・職員	395		AB
	33. 高 橋 (87)	(59)	腸炎・保菌	174	板 稀	ABC
	34. 石 山 等 (33)	59—60	感染症	80	管 稀	BC
	35. 田 口 (85)	(60)	耳鼻感染症・入院・新生児	260	板 稀	B
	36. 堀 川 (32)	(60)	患者・職員・一般	377		AB
	37. 及 川 (73)	60	乳児院と家庭の保育児	176	板 稀	ABC
	全国	38. 土 屋 (91)	57—58	感染症・保菌	1110	管 稀
39. 国 病 耐 研 班 (49)(53)		58—59	感染症	811	管 稀	BC
40. 国 病 耐 研 班 (50)		59—60	感染症	723	管 稀	BC
沖 縄	41. 内 藤 等 実 績 61	61	感染症・健康人	20	多 デ	ABC
	42. 新 城 提 供 61—62	61—62	看学生・職員	79	単 デ	BC
韓 国	43. 任 ・ 崔 (69)	55	感染症	102	単 デ	B
	44. 任 (68)	57—59	感染症	150	管 稀	B
	45. 韓 等 (39)	58	乳児下痢症	65	板 稀	B
	46. 金 等 (43)	(59)	歯感染症	31	稀	B
	47. 尹 ・ 柳 (101)	(60)	患者・職員・市民	260	単 デ	ABC
	48. 韓 (27)	(61)	小児・成人(患者と健康人)	517	管 稀	ABC
中 国 本 土	49. 劉 ・ 張 (16)	53—54	感染症	60	管稀・単デ	B
	50. 鄭 ・ 刘 (19)	57	感染症・職員	223	管 稀	ABC
台 湾	51. 張 等 (17)	59—60	患者・職員・自然界	146	板 稀	ABC
	52. 張 等 (18)	53—60	患者材料			BC
	53. 黄 私 信 61	61	小児感染症	32	板 稀	B
フィリピン	54. Ejercito et al. (20)	(58)	耳科感染症	10	多 デ	B
	55. Limson-Aragon (54)	(59)	患者・職員合せて	87	管 稀	B
	56. Limson-Aragon (55)	59—60	入院患者・職員・市民	344	管 稀	AB
マラヤ インド イスラエル	57. Inst. Med. Res. (22)	56—57		184		B
	58. Gupta 私 信 (81)(72)	54・60			デ	B
	59. Sompolinsky et al. (81)(72)	57—58	手術後・保菌・自然界	181	錠	ABC

欧 洲	60. Gentili et al.	(25)	58	病院職員	323	錠	B
	61. de Carneri et al.	(14)	(59)	病院職員	123	錠	B C
	62. Szerēmi	(83)	(60)	病院職員・患者家族	262		A B
	63. Berkovec et al.	(9)	(60)	皮膚感染症・職員・市民	1200	管 稀	A B C
	64. Linzenmeier-Zeit	(56)	55-57	院内感染症	520		B C
	65. Grün	(26)	57-58	感染症・健康人	485	単 デ	C
	66. Breuer-Erdmann	(11)	(58)	院内自然物	138	単 デ	B
	67. Fischer	(23)	(59)	感染症	534	板 稀	A B
	68. Rantasalo-Kanppinen	(74)	57-58	患者母乳・乳腺炎	92	デ	B
	69. Rantasalo-Takkunen	(75)	(61)	感染症(フアージ型80の菌株)	71	デ	B
70. Järvinen et al.	(35)	59-60	入院患者・職員・剖検肺	239	稀	A B C	
米 国	71. Jolliff et al.	(36)	55-58	一般検査物	358		B
	72. Bauer et al.	(8)	55-59	入院・外来患者	1560	単 デ	A B
	73. Benham-Havens	(12)	57	一般検査物	238		B

備考： (1)出所の欄には文献番号，或は教室の実績，提供資料などの別を記した。(2)年度に括弧を附したものは実施年度不明につき発表年度を記したもの。(3)菌株数はこの研究目的に利用した最大数。(4)方法欄に記したのはそれぞれ試験管内稀釈法，平板稀釈法，単ディスク法，多ディスク法，感応錠法の略。管か板か，或は単か多か不明のものは稀或はデとのみ記した。(5)適格性はたとえばAという資料整理の目的に適格であるかの意味であって，すべて本文の説明にまつ。

3. 最高耐性を示す集団の検討

いわゆる Hospitalism はこの論文の目標とするところではないが，入院患者，病院職員，一般市民など菌株の起原は本研究の主目的とする耐性獲得状況の地域的比較に重要な意義を持つ，何となれば各集団によってかなりの差異があり，低耐性度の集団の成績を高耐性度のそれと比較することは無意味で，またすべての集団の成績を平均することも場合によっては正しくない。この場合は少くとも大いに低耐性の集団の成績は取除いて高目のもの同志で比較を行う，これが本研究目的に適切な態度と思う。一方別の観点に立てば同一研究者による各集団の成績比較は，前章で嘆いた諸文献諸報告の実験条件の不揃いを解消して，最も信頼が置けることといえる。いずれにしても各資料で菌株の起原による成績の差異検討(これをA目的と称し第3表にこの目的に対する資料の適格性を附記した)は，次段の研究(後に説明するB及びC目的)のために必要な段階であり，それ自体でも一つの参考資料となるので先ずこれを問題にする。

さて本表でA目的に適格性を有する資料を求めると，九州地区8，その他の本邦各地6，本邦すべてを通ずるもの1(土屋の報告)，韓国2，沖縄，中国本土，

台湾，フィリピン，イスラエル各1，欧米5，計27となる。もっともこのうち資料番号 No. 3の里見(1960)は新生児とその母親，No. 37及川は乳児院及び家庭の保育児，No. 67 Fischerは大学病院以下個人の診療所にいたる各種の病院，No. 62 Szerēmiは院内職員と患者家族を取扱い，No. 72 Bauer et al.は入院と外来患者の区別をただけの特殊なものであるから，これらを除外し，残り20資料について各起原群の菌株数，主な比較資料となるSM，TC，CPに対する耐性菌出現率(大体の百分率)を示したものが第4表である。なお本表では森田等(1959)における新生児，Järvinen et al.(1961)における剖検材料(肺)の数値は省略され，また韓(1961)については特殊な記載法がとられている。

この表を概覽して先ず患者株と職員株の耐性度を比較し，次いで患者と職員を院内者とみた場合の院外健康人との成績比較をそれぞれ本表右端に記号で示した。これによって知られるように職員株の抗生物質耐性は患者株のそれと殆ど同高である。2例だけ異った関係を示すものがあるが，資料No. 36は職員株数が特に少数で比較上難があり，No. 61の成績差は僅かで共に特に問題として採り上げるべきものとは思われない。院内と院外の比較はこれまたNo. 36の異例を除いて院内

第4表 最高耐性を示す集団の検討

資 料	患者 (左に記したものは入院, 右は外来)	病 院 職 員	一 般 人	患:職	内:外
1. 内 藤 等	(229)19:24:27		(180)10: 8: 4		>
2. 里 見 等	(139)39:36:42 / (72)19:18:20	(118)42:41:56	(71)18:38:75	=	>
7. 德 安	(10)10:30:30	(11)30:10:10		=	
10. 上 浦	(560)15:21: 8	(128)18: 9: 1	(114) 2: 2: 0	=	>
11. 小 池 等	(37)16:24:65	(50)28:12:46		=	
16. 河 盛	(320)30:23: 9	(209) 7: 8: 3	(85) 6: 3: 4	>	>
18. 德 重・飯 田	(24)42:35: 1	(110)25:30: 0	(122) 3:11: 0	=	>
20. 森 田 等	(27)56:63: 7	(10)40:50:10		=	
32. 島 崎	(197)39:24:12 / (171) 6: 9:11	(27)15:41:15		=	
33. 高 橋	(21)38:67: 5		(153) 3:12: 1		>
36. 堀	(222)27:19:18	(18)61:56:23	(137)19:31:23	<	=
38. 土 屋	(619)18:14: 3	(491)29:14: 4		=	
41. 内 藤 等	(15)40: 0: 0	(5) 7: 0: 0		=	
47. 尹 ・ 柳	(140)67:52:37	(65)57:46: 8	(55)35:16: 0	=	>
48. 韓 児	(119)26:17:97 / 成(62)23:39:13	児(248)38:33:97	成(88)34:26: 8		
50. 郑 ・ 刘	(156)60:46:89	(67)63:66:88		=	
51. 張 等	(49)67:43:100	(91)54:17:96		=	
56. Limson-Aragon	(120)38:31:17	(144)50:21:23	(40) 8: 3: 0	=	>
59. Sompolinsky et al.	(83)75: 3: 0	(85)66:33: 0		<	
70. Järvinen et al.	(127)55:49:30	(34)59:62:18		=	

備考：資料No. 50の最後の数値89と88は Syntomycin なるものに対する成績を仮に記した。

株の耐性が高く、しかも圧倒的と称すべきものが過半を占める。要するに Hospitalism の根本所見として強調されていることは全面的に承認される。

本章における検討の結果として以下地域差を求めるすべての研究は、患者及び職員を問わないいわゆる院内株の成績比較によって行うことにした。従って第3表にある菌株数はある資料においては記載より少くなることになる。

資料No. 19と66は病院内の器物、寝具、室内の塵埃などから分離した菌株を取扱ったもので共にかなり高耐性の数値が提示されている。これには比較すべき人体分離株の成績がないので判断に苦しむが、疫学的に信ぜられていることに歩調を合わせ、共に上記の意味の院内株としてこれを処理することにした。

4. 九州地方分離株の現況

所定の5種の抗生物質(PC, SM, TC, CP, EM)に対する分離菌株の耐性測定の結果を、各個に対する耐性出現百分率という形でみ、地域による差異を検討することをB目的と称し、先ず九州各地の成績について比較を試みる。

この方面に関する17の資料のうち門司、大分、嬉野の状況を比較したNo. 15は詳細不明であるため割愛し、残るものを地区別に再配列したものが第5表である。資料の採択についてはこれまでに述べたように種々の配慮が加えられているが、なお年度の差、菌採取の材料による差、病院環境による差、例数の不揃いなどによって同一地区の成績間にかなりの差異を示すものがあつた。この場合本表では異なる資料による平均値が求められているがこれは整理上仕方がないことであろう。ただ福岡県田川市の成績であるが、資料No. 10上浦のものはそのほぼ半ば(353株中178株)が同市の辺境猪位金分院外来患者採取のものであって、別にある田川市の資料、里見等の論文にある本院採取のものとは区別すべきと思われ、一方また上浦の成績は同一人による飯塚、八幡の成績と比較してこそ有意なものである。この意味で平均値をとることを避けた。

さて、本表によると、PCに対する抵抗性が最高、SMとTCに対しては大体伯仲、CPとEMに対する態度は種々である。概覽して最も耐性菌の出現が少いのは上記の田川地区、このやや上位にあるのは飯塚、八幡、小倉など、その他はCPやEMに対する態度を異にし

第5表 九州地方分離菌株の耐性百分率

地 区	資料番号	菌株数	PC	SM	TC	CP	EM
長 崎	1. 2.	166	86.1	39.4	35.6	36.4	5.5
佐 世 保	1. 2. 6.	61	70.5	31.2	32.8	37.7	3.2
諫 早	4.	25	88.0	68.0	32.0	12.0	32.0
崎 戸	7.	10	100.0	10.0	30.0	30.0	0
嬉 野	1. 2. 5.	158	93.0	26.6	26.6	22.8	10.1
佐 賀	1. 8.	163	93.7	20.4	19.6	37.4	6.1
久 留 米	9.	17	53.0	58.8	53.3	23.5	23.5
福 岡	11. 12.	113	50.2	33.2	16.3	60.4	14.9
田 川	10.	389	36.8	6.7	3.6	1.0	1.0
飯 塚	10.	173	69.4	17.3	10.4	2.3	2.9
八 幡	10.	126	58.7	12.7	19.0	7.9	0
小 倉	13. 14.	70	44.3	11.4		8.6	
熊 本	16.	320	23.8	29.3	22.5	9.4	2.0
鹿 児 島	17.	123	78.0	54.0		11.3	26.0

備考：空欄は実施なし

つつこれ以上の耐性菌出現率を示している。特に CP 耐性が高率であるのは福岡、佐世保、佐賀、長崎、EM では諫早、鹿児島、久留米、福岡などであった（小倉及び鹿児島資料には一部試験が欠けている）。

以上では田川地区の甚だしい低耐性が最も留意されるが、これと熊本の PC 23.8%を異例と考えると、九州地方全体としてみた耐性獲得状況は、大体において、PC については殆ど50%以上（すべての数値を平均

第6表 本州各地及び沖縄分離株の耐性百分率

地 区	資料番号	菌株数	PC	SM	TC	CP	EM
神 戸	18. 19.	214	68.9	32.6	25.1	1.3	2.7
大 阪	20. 21. 22.	260	81.5	58.8	61.9	13.1	8.1
津	24.	73	58.9	34.2	17.8	6.9	1.4
名古屋	23.	357	83.6	62.2	65.2	20.8	38.7
前 橋	27.	213	67.1	31.9	29.6	10.1	
東 京	25. 26. 28—37.	1864	59.8	30.4	33.4	11.8	4.7
東京地方の資料内訳	25. 島 田 等	133	59.8	23.2	18.4	4.1	2.4
	26. 伊 藤 等	40	35.0	30.0	12.5	5.0	0
	28. 勝 屋 等	219	68.0	11.0	24.0	34.0	27.0
	29. 中 沢 等	491	62.4	23.8	17.3	0.6	0
	30. 中 沢 等	54	44.4	22.2	7.4	0	0
	31. 竹内・西山	42	69.1	40.5	38.0	0	2.4
	32. 島 崎	224	67.8	26.7	32.6	13.3	1.5
	33. 高 橋	21	66.7	38.1	66.7	4.8	4.8
	34. 石 山 等	80	41.3	30.0	36.3	15.0	
	35. 田 口	244	70.9	43.4	50.8	14.7	7.0
36. 堀	240	32.0	30.8	21.3	18.3	20.8	
37. 及 川	76	82.9	44.7	75.0	31.6	14.5	
沖 縄	41.	20	80.0	35.0	0	0	0
	42.	79	79.8	6.3	7.6	27.7	23.5

すると67.5%)。SM 及び TC 10—50% (同29.9%と25.1%)。CP と EM は地域差が大で、資料の半ば或は3分の1がまだ10%以下の耐性率を示していると約言し得る。

5. 九州と本州各地の比較 (附. 沖縄)

九州以外の本土各地方の資料は主として神戸・大阪及び東京地方に集中し、これらと中部の2, 3都市を除くその他の地方では、学会報告や臨床例に附随しての簡単な報告はあるとしても、今回の調査年度及び資料採択のその他の条件を満足せしめるものを見出し得なかった。この範囲における資料を都市として集計整理し、特に東京地方の12資料は平均と同時に各個にも示し、一覧表としたものが第6表である。PC に対する耐性は本州各地に関するものをすべて平均したこの表の上段のみられるように約60%から80%を越す範囲にあって平均70.0%、九州の67.5%よりやや高い。SM 耐性も TC 耐性も同様に九州の29.9%と25.1%に対して41.7%と38.8%で、この3剤に関する限りは、本邦の中央部は九州よりもやや高耐性であるといえる。しかししてまたもう一つの観点に立つ所見として、九州の田川地区のような極端な低耐性を示す資料がない以外、SM と TC に関する数値が九州地方のそれのように不揃いでなく、かなりの平衡を保ったものであるという一事がある。これまた本邦中央部の耐性獲得が一段階進んだものであるという見方を裏付ける一つの根拠といえよう。一方 CP と EM に対する抵抗性の現れ方は九州と殆ど同じで、かなりの高い耐性を示すものがあるかと思うと、10%以下時に0が相混わる。しかし特に東京地方の資料について強いてその特徴を挙げると、やはりこの地方が九州よりも高低が少数値を示しているということが出来、結局九州よりも本州の方が一般に耐性度が高いという比較の結果に到達する。

第7表 国立病院耐性研究班による地方別成績

地区	病院数	菌株数	PC	SM	TC	CP	EM
東北	1	12	91.6	41.7	16.6		
関東	5	561	80.6	41.9	43.7	14.4	0.8
中部	1	122	79.5	26.5	19.3	19.2	1.0
近畿	3	298	44.6	30.3	27.8	3.4	0
中国	3	167	57.5	28.9	11.4	2.7	0
九州	3	270	64.5	24.7	23.0	0.4	0

備考：資料38.39.感染症の部分で作製した(百分率)

本邦全土に関するものとしては、既述のように、各地国立病院のネットワークによる調査がある(資料No. 38, 39, 40)。その結論とするところは中国地方及び九州地方の比較的弱耐性に落着き、上記の調査の結果に一致する。第7表はこの国立病院耐性共同研究班第1及び第2年度(1958, 1959年)の最終成績によるもので、これによっても上記の事情が明察される。最近発表された第3年度1960年に関するもの(資料No. 40)では調査実施の病院に一部変動があり、またSM に関する病院別数値が挙げられていないので本表には加算されていない。この第3年度の報告書には、各抗生物質に対する耐性からみた結果として、次のような年次的、地域的の消長が記載されている。(1) PC, SM, TC 耐性菌は第1年度よりは第2年度に増加しているが、第3年度は特に前年と変わらない。しかしPC, TC 高耐性菌(100u/ml または 100mcg/ml 耐性菌)は確かに第3年度が多い。特に中国、九州の病院では第1, 第2年度の間に PC 高耐性菌の増加が著しい。(2) TC 高耐性菌の現れ方にはこの地域差は認められず、また SM 耐性も第2年度以降変化が少い。(3) CP, EM 耐性菌ともまだ極めて低率ではあるが、これらは大部分の病院から得られている。特に EM 耐性菌の第3年度の増加は著しい。(ほかに Kanamycin 及び Oleandomycin 耐性についても言及がある)。

ここで沖縄で得られた菌株についての成績を述べる。資料No. 41は風土病研究所林講師が自ら分離持帰ったブドウ球菌46株(大体の診定によって)中、コアグラ—ゼ陽性の20株につき当教室で三段階ディスク法で所定の検査を行った成績である。採取地は本島ではなくその南西域宮古島で、患者株15株、職員株5株、成績として、両群合せ PC に耐性を示すもの16株(80%)、SM 7株(35%)、その他には全く耐性を示さず、PC, SM に対する態度は既述の諸資料と変わらないとしても、その他に対する耐性皆無は今回のすべての他資料にみられない特異所見であった。資料No. 42は琉球衛研新城氏提供の単ディスク法による成績(93株分)を我々の菌株採択並びに判定規準で整理したもの、これは那覇のもので、採択79株中75株までが那覇病院看護婦及び看護学校学生の保菌株であった。成績は PC に対する耐性百分率79.8%、SM 6.3、TC 7.6、CP 27.8各%で、EM に対するものは全株実施でなく17株4株、すなはち23.5%の百分率が得られた。この成績を院内職員と同列に解するか、一般市民に準ずるものと解するかは現地の事情を知らないので確言は出来ないが、高学年の学生の病院実習は当然であるし、一方学年別、

正規の看護婦との成績区分乃至比較も殆ど異なる耐性分布を示しているの、上記の成績は沖縄の中心都市の大病院の院内株に関するものと見做すべきと思う。しかしてこれを九州や本州各地のそれと比較すると PC に関しては大体一致するとして、SM, TC 耐性は格段に低く、CP と EM 耐性は案外に高いとの感じを持った。

6. 韓国, 中国本土, 台湾, フィリピンの現況

先ず既刊の閲覧し得る範囲の文献について出来るだけの調査をし、次いで知人やそれら著者に対しそれ以外の資料の問合せなどを行った。これらの点に関し種々便宜を取計られた韓国慶北大学校医科大学細菌学教室全燾基教授, 台湾大学医学院細菌学教室嚴智鐘教授, 張学賢副教授, フィリピン大学衛生研究所医学微生物学科主任 P. R. Aragon 教授に文中深甚な謝意を表する。

韓国における6つの資料のうち大邱地方に関する No. 45 と 46 は小規模で、光州における大学病院外科感染症分離菌に関する No. 43 と 44 も、菌株数は102株と150株で、いわゆる耐性百分率からみた研究目的(B目的)には好適であるが、多重耐性の観察(C目的)には供し得ない。これに対して No. 47 尹・柳 (1960) はソウル延世医大病院における患者、職員、一般健康人や自然界分離のもの合せて206株を材料としたもので、集団

の比較(A目的)から B, C のすべての研究目的に添う有力な資料である。特に No. 48 韓 (1961) は大邱の医大病院で、咽頭に炎症を有する小児から分離した菌株 119, 市内の幼稚園, 小学校, 孤児院, 小児科外来患者よりの分離株 248株, 成人患者株62, 病院職員株 88, 計 517株を取扱った大規模なもので、これまた ABC すべての目的に供される。これらの文献から No. 43—46 はそのままの成績, No. 47 は最高耐性群として患者及び職員株, No. 48 では上記すべての集団の成績がそれぞれ似通った高耐性値を示していたので全成績をとることにして、附表(第8表)に記入した。

中国本土に関する2文献のうち No. 26 鄭・刘(1958) は株数も充分、起原の関係、多重耐性の現れ方の記載も詳細で、これだけでも各地の代表的な文献と充分比較し得るものである。これは天津医学院微生物学教室と同地の小児病院細菌検査室から報告されたもの、PC, SM と TC 2剤のほか Syntomycin なるものが使用されている。本資料の患者株、職員株の成績は殆ど一致するので両者平均して一覧に供した。上述のほか中国本土関係として更に論文が2編ほどあるがこの論文の文献欄によって知られるが、今回はこのものの調査にまでは及んでいない。

台湾の現況を示す最も代表的な文献は本稿の資料を締切る直前に発表された No. 51 と 52, 共に台湾大学医

第8表 韓国, 中国本土, 台湾, フィリピン分離株の耐性百分率

地 域	資料番号	菌株数	PC	SM	TC	CP	EM	
韓 国	大 邱	45.	65	60.0	89.2	67.7	35.2	3.1
		46.	31	35.5	61.3	74.2	90.2	
		48.	517	66.7	32.5	28.8	71.2	44.1
	光 州	43.	102	92.2	23.5	9.8	8.8	
		44.	150	94.7	65.3	32.7	12.0	8.0
		ソウル	47.	260	83.8	57.8	43.0	28.8
中国 本土	北京	49.	60	68.3	16.2	8.1	2.7	
	天津	50.	223	60.6	60.6	61.1	(88.7) *	
台 湾	台 北	51.	140	75.6	58.6	25.7	97.1	
		52.	2709**	75	72	21	12	
		53.	32	100.0	15.6	31.2	12.5	3.1
フ ィ リ ピ ン	マ	54.	10	50.0	10.0	20.0	10.0	30.0
	ニ	55.	66	75.9	35.6	5.8		16.1
	ラ	56.	264	61.8	61.7	74.1	13.8	15.5

備考：* Syntomycin とあり、本質不明

**原著のグラフ1957年以降4ケ年のものより大体の平均値を算出

学院臨床病理学科張学賢氏を筆頭研究者とする論文であり、ほかに省立台北医院小児科黄金江の私信による資料がある。このほか国防医学院細菌学教室戴仏香副教授の学会報告もある由であるが、この内容は知り得なかった。No. 51は1959—1960年に患者材料より得た49株と第4学年学生を含む病院職員株91株を主体とし、うちフアージ分型可能の28株についてのみ多重耐性の模様を示されている。しかし患者株と職員株はTCにかなりの差異を示す以外類似の成績と示す。よって両者を平均して他地方の成績と比較することにした。No. 52は1953—1960年間台大医院で分離された各種細菌の抗生物質耐性を概観した論文であって、コアグラ—ゼ陽性ブドウ球菌1957—1960年間採取の分だけでも株数2709を算する。PC, SM, TC, CPのほか Ilosoneに対する抵抗性菌出現率も判明し、更に主要な多重耐性も示されているが、すべてが百分率のグラフ表示で、実数が判明しない点遺憾である。一応グラフから各年度の大体の百分率を求め、4年間のそれを平均して第8表に組入れた。

フィリピンで報告されている3資料のうち、No. 54 Ejercito et al. (1958)とNo. 55 Limson-Aragon (1959)は他の研究に附随した簡単な検査成績の提示に過ぎないが、No. 56 Limson-Aragon (1961)はブドウ球菌抗生物質耐性の問題に真正面から取組んだ論文といえる。Philippine General Hospitalの患者、職員、入校前の看護学校生徒検出菌及び、この生徒達の病院居住3ヶ月後の分離菌の成績を述べたもので、患者株と職員株の成績を合せたものが第8表に挙げられている。

第8表で先ず韓国の状況を見る。PC耐性は供試菌数が少ない資料No. 46を考慮外に置くとすべて60%以上で、百分率の平均をとると79.5%、同様に取扱ってSM 53.7%、TC 36.4%となる。さきに九州での集計値が上記の順に67.5%、29.9%、25.1%、本邦その他の地域のもので70.0%、41.7%、38.8%となっているので、韓国におけるブドウ球菌の耐性獲得は、九州に比しては勿論、PC, SMに関しては本土よりも一まわり高いといえる。CPとEM耐性は既述と同様動揺が著明であるが、この両剤については資料No. 48が従来の文献にみない高率を示していることが留意される。これは大邱地区の小児特に4才以上15才までのものが、患者、一般の園児、学童を問わず、両剤耐性菌を極めて高率に保有することに基くのであって、資料No. 51台湾台北における分離株のCP耐性菌が97.1%の出現率を示すことと共に、CP耐性が近時ある土地で特に

強く成立していること物語っている。また中国本土の資料No. 50では Syntomycin なるものが使用され、これが88.7%の耐性菌出現率を示している。これがもしCP相当のものであれば、この文献も上記と同列に取扱われるべきものである。

中国本土の資料のうちNo. 49は1953—1954年の菌採取で、全く参考的なもの、No. 50のみが本論文の所定の年度に関する条件を辛うじて充たすものである(1957年3—8月の採取)。しかしこれでもPCとSMの耐性菌出現率60.6%、TCは61.1%という数値を示し、年次的関係をも考慮すれば、PC以外の数値は現在更に高まっていることが推定される。台湾の資料No. 51のCP耐性は上述の通りであるが、SM耐性菌の出現率また高い(58.6%)。同地の資料No. 52でみたSM値も高く、フィリピンの資料No. 56でもSMとTCは高価を示している。本邦にもこれらに匹敵する資料はないことはないが(たとえば大阪の資料No. 20, 21, 22, 名古屋の資料No. 23)、一般にみて、本邦各地の平均値よりこれら東亞諸国の中心都市の方が高い耐性菌出現率を示すことは確実で、中心都市としての比較でも後者の方に或程度の優位は認めざるを得ない。

以上のほかマラヤ、インド、イスラエル各1、欧州11、米国3の資料が、大体において著者が定めた「適格性」を有するものとして第3表に記せられ、一部はいわゆるA目的に対する資料として第4表にも採扱されている。しかしこれら各地の資料蒐集について著者の努力が足りないことは認めざるを得ず、調査の完璧を期し得なかった中国本土の資料と共に、いずれ十分な追加を行い、今回の東亞各地の状況との比較を試みるつもりである。また本研究のC目的としていわゆる多重耐性の整理が不問に附されている。これは本研究立案の着眼点の一つである重要なことで、既に一部人士により考慮されている通り、抗生物質耐性成立機序論に関する一つの資料ともなる。この方面の整理も勿論進められているので、次回には発表出来ると思う。

著者はこの種の調査を、薬剤耐性をめぐる一種の疫学的研究と思っている。しかしこの意味で思出すのは、結核患者のヒドラジト代謝に個人差があって、これに遺伝的な関係がある(Knight et al., 1959; Evans et al., 1960)、人種差、地域差もあるという記述(Haris et al., 1958; Mitchell, R., 1959; Armstrong, A. R., 1960; 砂原, 1961)である。この問題と今回の著者による調査との間には現在何等の関係はない。ただ薬剤耐性をめぐる疫学的研究の一つとしてかかる方面もあ

ることは留意の要がある。

要 約

ブドウ球菌抗生物質耐性の成立には、抗生物質使用という主因子のほか、これに附加的、修飾的に働く若干の他の因子があり、その結果として耐性成立の様態や度合に或程度の地理的差異があることを推定、今回先ず我国本土各地及び沖縄、韓国、中国本土、台湾、フィリピンの圏内でこの点を検討した。

この「非特異的な耐性」の成立を想像せしめる理由として、近時の実験的研究にみられる突然変異発現の可能性と、その起り方や頻度を支配すると思われる因子に関する諸文献を挙げた。

本菌抗生物質耐性に関しては夥しい文献や提供資料があるが、これらをすべて同列に比較に供することは出来ない。ここでは、長崎、佐賀、福岡各県下と沖縄における当教員及び関係者の実績1231株分を中心に、これに相応するように、菌株分離の年代、菌株の性状、抗生物質の種類に関する条件を附し、感受性判定にも一定の規準を設け、地理的差異研究上適格性を有するもののみを一応の研究資料とした。

かくて得た資料は本土40、沖縄2、韓国6、中国本土2、台湾3、フィリピン3、計56で、ほかにその他の国々のもの17を参考にまで提示した。これらのなかには入院患者、病院職員、一般市民などと起原によって成績を分けたものがあり、かかるものでは最高耐性を示す集団の成績のみがいわゆる患者株や院内株に関するその他の資料に比較される。

このため全73資料中の20資料につき上述の検討を行い、これらを含め、先ず長崎、佐賀、福岡県下における各資料のPC、SM、TC、CP、EM各耐性菌出現百分率の算出と、とりまとめから九州全部に及び、次いでこれと本邦のその他の地方と比較し、さきに行われた国立病院耐性共同研究班の成績をも考慮に入れて本邦としての現状を把握し、漸次他国との比較に移った。

すべての地区を通じPC耐性は殆ど安定し、70—80%の出現率である。SM耐性の数値は九州約30%、本土他地方約42%、韓国約54%、TCでは上記の順にそれぞれ23%、39%、36%の概数を示し、SM耐性とCP耐性に高率を示すものがこの圏内の諸外国の資料に多いことが留意される。諸資料における数値の一定という意味ではPCは上述の通りとして以下SM、TC、CP、EMの順であるが、特にCPとEMの成績差が目立っている。

概況として、本邦の中心都市よりも、韓国大邱、中国本土天津、台湾台北、フィリピンマニラなどは一般に各剤に対する耐性菌を高率に検出するようである。PC耐性を初発として如何なる方面に耐性が延びつつあるか、これは次回に述べる多重耐性の整理で明かにされるであろうし、各地各国によるかなりの差が期待される。

今回の調査における最低の耐性を示した地方は福岡県田川市特にその僻地猪位金地区と、沖縄の南西、宮古島であった。沖縄本島那覇の菌株はSMとTCに著しい低価を示し、その一方CP、EMにはかなりの耐性を有していた。

文 献

- 1) 阿部香也その他：耳癬分離ブドウ球菌抗生剤感受性の地域的差異について。日耳咽会報，64（1）：178，1961.
- 2) 秋葉朝一郎その他：多剤耐性赤痢菌の発生機序に関する研究。日医新誌，1866号，49—50，1960.
- 3) 青山進午その他：ブドウ球菌の薬剤耐性。J. Antibiotics Ser, B. 14（2）：77—79，1961.
- 4) Armstrong, A. R. & Peart, H. E. : A comparison between the behavior of Eskimos and Non-Eskimos to the administration of isoniazid. Amer. Rev. Tuberc., 81（4）：588—594，1960.
- 5) 渥美三千里その他：葡萄球菌に関する研究。三重県衛生研究所年報6号，15—17，1959.
- 6) Barber, M. : The effect of serial passage in other antibiotics on penicillinase-producing staphylococci. J. Gen. Microbiol. 8 : 111—115, 1953.
- 7) Barber, M. et al. : Reversal of antibiotic resistance in hospital staphylococcal infection. Brit. Med. J., No. 1, 11—17, 1960.
- 8) Bauer, A. W. et al. : Drug usage and antibiotic susceptibility of staphylococci. J. Amer. Med. Ass., 173(5) : 475—480, 1960.
- 9) Berkovec, O. et al. : Ein Beitrag zum Problem Staphylokokkenhospitalismus. Derm. Wschr., H. 20, 522—526, 1960.
- 10) Breed, R. S. et al. : Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. 7th Ed., Baltimore, 1957.

- 11) **Breuer, H.** und **Erdmann-Müller, G. J.** : Die sogenannte "Resistenzhöhung" der Staphylokokken in Krankenhäusern. *Med. Klin.*, Nr. 2 : 55—57, 1958.
- 12) **Burrows, W.** : Textbook of Microbiology, 17th Ed., 230, Philadelphia-London, 1959.
- 13) **Bynoe, E. T.** et al. : Phage-typing and antibiotic-resistance of staphylococci isolated in a general hospital. *Canadian J. Microbiol.*, 2 (3) : 346—358, 1956.
- 14) **de Carneri, I.** et al. : Resistenza agli antibiotici in stafilococchi isolati da personale ospedaliero. *Bull. Inst. Sieroterap. Milan*, 38 (11/12) : 471—482, 1959.
- 15) **Chandler, C. A.** et al. : Studies on resistance of staphylococci to penicillin ; the production of penicillinase and its inhibition by action of aureomycin. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 89 (1) : 81—89, 1951.
- 16) **Chang, L. C. & Teh, C. H.** : Sensitivity of staphylococci and streptococci to antibiotics and infections caused by penicillin resistant streptococci. *Chinese Med. J.*, 72 (4) : 303—313, 1954.
- 17) **Chang, S. S.** et al. : Studies on cross-infections in hospital. I. *J. Formosan Med. Ass.*, 60 (8) : 721—738, 1961.
- 18) **Chang, S. S.** et al. : Trends of antibiotic resistance of bacteria isolated from clinical materials in Taiwan University Hospital ; An 8-year Survey (1953-60). *J. Formosan Med. Ass.*, 61 (2) : 182—200, 1962.
- 19) **Chang, W. F. & Liu, T. Y.** : Incidence of antibiotic resistant staphylococci in a childrens' hospital. *Chinese Med. J.*, 76 (6) : 574—580, 1958.
- 20) **Ejercito, N. C.** et al. : Bacterial and sensitivity study of local cases of chronic suppurative otitis media. *Acta Med. Philippina*, 15 (2) : 139—145, 1958.
- 21) **Evans, D. A. P.** et al. : Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Brit. Med. J.*, Vol. 2, 485—491, 1960.
- 22) **Federation of Malaya** : Annual Report of the Institute for Medical Research for 1956 and 1957.
- 23) **Fischer, H. G.** : Die Häufigkeit penicillin-resistenter Staphylokokken. *Dtsch. Med. Wschr.*, 84 (7) : 257—258, 1959.
- 24) **古本泰男**その他 : 病院内ブドウ球菌の薬剤感受性に関する観察. *総合医学*, 16 (9) : 931—944, 1959.
- 25) **Gentili, G.** et al. : Research on Staphylococcus aureus strains resistant to antibiotics, isolated from healthy carriers in the hospital. *Bull. Inst. Sieroterap. Milan*, 39 (5/6) : 234—241, 1960.
- 26) **Grün, L.** : Über Beziehungen zwischen Pigmentation, Antibiotogramm und Antigenstruktur bei pathogenen Staphylokokken. *Zbl. Bakt. I. Orig.*, 174 (3/4) : 184—191, 1959.
- 27) **Han, D. S.** : Studies on staphylococci isolated from Korean children. Ⅰ—Ⅲ. *Taegu Med. J.*, 3 (2) : 227—239, 240—253. *Sci. Papers in Kyungpook Univ. Sch. Med. (Natural Science)*, 5 : 1—19, 1961. *New Med. J.*, 4 (11) : 71—83, 1961.
- 28) **原田賢治**その他 : 腸内細菌の薬剤耐性に関する研究. V. *日細菌誌*, 16 (1) : 6—16, 1961.
- 29) **原田賢治**その他 : 腸内細菌の薬剤耐性に関する研究. VI. *日細菌誌*, 16 (2) : 137—141, 1961.
- 30) **Harris, H. W. M.** et al. : Comparison of isoniazid concentrations in the blood of people of Japanese and European descent. *Amer. Rev. Tuberc.*, 78 (6) : 944—948, 1958.
- 31) **橋本 一**その他 : 腸内細菌の薬剤耐性に関する研究. K. *日細菌誌*, 16 (6) : 443—446, 1961.
- 32) **堀 誠** : 最近における小児ブドウ球菌感染症に対する2, 3の臨床細菌学的研究. *小児科診療*, 23(2) : 198—280, 1960.
- 33) **石山俊次**その他 : 病巣葡萄球菌の耐性分布の変遷. *J. Antibiotics Ser. B*, 13 (6) : 338—342, 1960.
- 34) **伊藤幸雄** : 初冬期乳幼児下痢症に関する研究. II. *日本医大誌*, 27 (7) : 1407—1439, 1960.
- 35) **Järvinen, K. A. J.** et al. : The incidence of hospital strains of Staphylococcus aureus in the lungs of patients who died in the Medical Department. *Acta Med. Scandinavica*, 170 (1) : 43—50, 1961.
- 36) **Jolliff, C. R.** et al. : Bacterial drug susceptibility ; A four year comparative study. *Antibiotics and Chemotherapy*, 10 (11) : 694—701, 1960.
- 37) **上浦 留雄** : 筑豊地区分離ブドウ球菌の抗生物質感受性特に地区差と起原差. *長崎医学会誌*, 35 (11/12) 2014, 1960.

- 38) 上浦留雄：筑豊地方分離ブドウ球菌の抗生物質感受性特に地域と起原による差異。長崎医学会誌, 37, 1962. (掲載予定).
- 39) 韓東燮その他：乳児下痢症より分離せる葡萄球菌に関する研究。大邱医誌, 2 (1): 80—85, 1959.
- 40) 金沢 裕：臨床的応用を目的として感性ディスク法の研究。J. Antibiotics Ser. B, 10 (3): 85—91, 1957.
- 41) 勝屋次郎その他：皮膚病巣の細菌叢及び病原性葡萄球菌の薬剤感受性に関する研究。順天堂医誌, 6 (6): 420—429, 1960.
- 42) 河盛勇造：化学療法と内科臨床。II. 薬剤耐性ブドウ球菌について。日内科会誌, 49 (8): 922—938, 1960.
- 43) 金重明その他：歯槽膿漏症より分離せる葡萄球菌の性状に関する研究。大邱医誌, 2 (1): 76—79, 1959.
- 44) 木村光雄, 佐藤信義：2, 3病原菌の薬剤耐性について。日伝染会誌, 35 (6): 465, 1961.
- 45) Klein, P.: Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis. 133, 140, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957.
- 46) Knight, R. A. et al.: Trans. Chemotherap. Tuberc. V. A., 18: 61, 1959. (砂原による).
- 47) 小池聖淳その他：ぶどう球菌のファージ型別に関する研究。日細菌誌, 16 (2): 170, 1961.
- 48) 小池聖淳：ブドウ球菌のファージタイプングについて。臨床と研究, 39 (2): 275—278, 1962.
- 49) 国立病院耐性共同研究班：病原ブドウ球菌の薬剤耐性とファージ型。II. 医療, 14 (7): 583—591, 1960.
- 50) 国立病院耐性共同研究班：本邦における耐性ブドウ球菌の分布状態 (続報)：最新医学, 16 (11): 2997—3004, 1961.
- 51) 小酒井 望：交叉耐性に関する研究。II. 医学と生物学, 30 (3): 133—135, 1954.
- 52) 小酒井 望：細菌の薬剤耐性と臨床。日医新報, 1823号: 25—38, 1959.
- 53) 小酒井 望：Coagulase 陽性ブドウ球菌の抗生物質耐性。日細菌誌, 15 (10): 1037—1038, 1960.
- 54) Limson, B. M. & Aragon, P. R.: Current status of erythromycin. Acta Med. Philippina, 16 (1): 1—22, 1959.
- 55) Limson, B. M. & Aragon, P. R.: Prevalence, phage types, and antibiotic sensitivity of hospital-acquired staphylococci. Philippine J. Surg., 16 (2): 85—94, 1961.
- 56) Linzenmeier, G. und Zeit, P.: Staphylokokkeninfektionen in einer Kinderklinik während der zeitweiligen Umstellung auf ein einziges Antibiotikum. Med. Klinik, Nr. 2: 47—52, 1959.
- 57) 松行希望：小児期急性感染症起炎菌の抗生剤耐性に関する臨床的研究。医学研究, 30 (12): 3777—3803, 1960.
- 58) Mc Mahon, B. J.: Seasonal variations in sensitivity of microorganisms to antibiotics. STH Med. J. (Bgham Ala), 48 (5): 480—485, 1955. (Exc. Med., 9: 367, 1956).
- 59) 三橋 進：腸内細菌の薬剤耐性について。I. 医学と生物学, 55 (2): 49—52, 1960.
- 60) 三橋 進その他：腸内細菌の薬剤耐性について。III. 医学と生物学, 55 (4): 113—115, 1960.
- 61) Mitchell, R.: Trans. Chemotherap. Tuberc. V. A., 19: 62, 1959. (砂原による).
- 62) 森田豊也その他：小児咽頭に於ける病原性ブドウ球菌の保菌率並びに薬剤感受性について。I. II. 南大阪医学, 7 (3): 127—131, 1959. 8 (2): 105—110, 1960.
- 63) 村山翁助：感受性ディスクの濃度改正について。モダンメディア, 5 (3): 94—99, 1959.
- 64) 内藤達郎その他：葡萄球菌の抗生物質感受性特にその地域差。長崎医学会誌, 34 (10): 1634—1640, 1959.
- 55) 内藤達郎その他：看護学校学生のブドウ球菌保有状況。長大風土病紀要, 3 (4): 324, 1961.
- 66) 中沢昭三その他：病原性ブドウ球菌の薬剤耐性。総合医学, 16 (9): 50—54, 1959.
- 67) 中沢 進その他：乳児急性感染症の抗生剤療法。治療薬報, 584号. 2—6, 1960.
- 68) 任煥勳：外科的領域より分離せるブドウ球菌に関する研究。II. 北里実験医学, 33 (4): 289—293, 1960.
- 69) 任煥勳, 崔基大：化膿性疾患より分離せる黄色葡萄球菌の抗生物質感受性に関する研究。昭和医学会誌, 20 (10): 1502—1508, 1961.
- 70) 野口 守その他：根端病巣より分離した葡萄球菌の生物学的性状並に抗生物質感受性に関する研究。九州歯医学会誌, 14 (1): 89—106, 1960.
- 71) 落合国太郎その他：赤痢菌相互間及びこれと大腸菌との間における薬剤耐性の遺伝に関する研究。日医新誌, 1861号, 34—46, 1959.

- 72) **Oeding, P. & Sompolinsky, D.** : On typing of *Staphylococcus aureus* : The relationship between typing according to phage patterns, serology, and antibiograms. *J. Inf. Dis.*, **102** (1) : 23—34, 1958.
- 73) 及川富美子 : 乳児院保育児ならびに家庭保育児よりの病原ブドウ球菌検出とそれに関連ある2, 3の考察. *東京女医大誌*, **30** (11) : 2513—2521, 1961.
- 74) **Rantasalo, I. & Kanppinen, M. A.** : The occurrence of *Staphylococcus aureus* in mother's milk. *Ann. Chir. et Gyn. Fenn.*, **48** (2) : 246—258, 1959.
- 75) **Rantasalo, I. & Takkunen, R.** : The significance of *Staphylococcus aureus* phage type 80 in children's infections. *Ann. Paediatr. Fenn.*, **7** (2) : 146—154, 1961.
- 76) 里見正義 その他 : ブドウ球菌腸炎. *臨牀内科小児科*, **15** (11) : 1093—1099, 1960.
- 77) 里見正義 : ブドウ球菌の動態について. *臨牀と研究*, **39** (2) : 266—271, 1962.
- 78) 島田信勝その他 : 外科領域における抗生物質について. *治療薬報*, 580号, 1—5, 1959.
- 79) 島崎清 : 口腔内葡萄球菌の病原性と薬剤耐性に関する臨床的研究. *口腔外科誌*, **5** (3) : 308, 1959.
- 80) 塩田憲三 : 持続性サルファ剤とその臨牀. *日内科会誌*, **49** (8) : 922—938, 1960.
- 81) **Sompolinsky, D.** et al. : A series of postoperative infections. *J. Inf. Dis.*, **100** (1) : 1—11, 1957.
- 82) 砂原茂一 : ヒドラジド代謝の問題. *日医師会誌*, **46** (6) : 322—333, 1961.
- 83) **Szeremi, K.** : Untersuchungen über die Phagotypen und Antibiotika-Resistenz von aus Krankheitshäusern stammenden Staphylokokken. *Zbl. Bakt. I. Orig.*, **180** (3) : 295—300, 1960.
- 84) **Szybalski, W. & Bryson, V.** : Genetic studies on microbial cross resistance to toxic agents. *I. J. Bact.*, **64** (4) : 489—499, 1952.
- 85) 田口光子 : 耳鼻咽喉科領域におけるブドウ球菌の問題. *日伝染会誌*, **34** (8) : 911—921, 1960.
- 86) 田島昭三 : 病院内外の保菌者にみるブドウ球菌の変動について. *北関東医学*, **10** (5) : 479—487, 1960.
- 87) 高橋宏 : ブドウ球菌に関する研究特に免疫学的分類について. *京都府立医大誌*, **66** (5) : 941—963, 1959.
- 88) 竹内美恵子, 西村七郎 : ブドウ球菌 新鮮分離株の抗生物質感受性について. *J. Antibiotics Ser. B*, **13** (5) : 273—277, 1960.
- 89) 竹崎善吉 : 最近の外科的感染症における起炎菌 (*Clostridium welchii* を含む) の薬剤感性に関する研究. *鹿児島大医誌*, **21** (6) : 3519—3534, 1961.
- 90) 徳重晴雄, 飯田豊 : 病院ブドウ球菌に関する研究. I. *日伝染会誌*, **33** (8) : 758—763, 1959.
- 91) 土屋俊夫 : 病原ブドウ球菌の薬剤耐性とファージ型. I. *医療*, **13** (3) : 191—198, 1959.
- 92) **Tunevall, G. & Ericsson, H.** : Sensitivity tests by disc method as a guide for chemotherapy. *Antibiotics and Chemotherapy*, **4** : 886—893, 1954.
- 93) **Waisbren, B.A.** : Sensitivity of staphylococci to antibiotics ; Five-year study of sensitivity, usage, and cross resistance in general hospital. *Arch. Int. Med.*, **101** : 397—408, 1958.
- 94) **Wallmark, G.** : In vitro induced resistance to penicillin, streptomycin and aureomycin in penicillin-sensitive and in penicillinase producing *Staphylococcus aureus pyogenes*. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **34** : 191—200, 1954.
- 95) 渡辺皎平 : 腸内細菌の薬剤耐性獲得機序に関する研究. I. *日伝染会誌*, **35** (1) : 9—20, 1961.
- 96) 渡辺力, 深沢俊夫 : 腸内細菌のエピゾーム性耐性因子. I—V. , *医学と生物学*, **56** (2) : 56—59, 64—67, **56** (3) : 71—74, 98—100, **56**(6):201—205, 1960.
- 97) **Wildführ, G.** : Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Epidemiologie. Teil 1, 255—256, Leipzig, 1959.
- 98) **Wilson, G. S. & Miles, A. A.** : Principles of Bacteriology and Immunity. 4th Ed., 207, London, 1955.
- 99) 山井英次 : 人唾液と感染根管より分離した葡萄球菌の生物学的性状, 病原性並に抗生剤感受性に関する研究. *九州歯医会誌*, **13** (3) : 534—561, 1959.
- 100) 矢野侃夫その他 : 佐世保市分離葡萄球菌の各種抗生物質感受性. *長崎医会誌*, **35** (10) : 1717—1720, 1960.
- 101) **Youn, J. K. and Lew, J.** : Present status of antibiotic resistant *Staphylococci* in Seoul. *Yonsei Med. J.*, **1** (1) : 30—39, 1960.

Summary

We have a considerable sum of literature on geographical distribution of antibiotic-resistant staphylococci at present, but it presents serious difficulties in pronouncing exact judgment upon this problem. For this purpose, strictly speaking, only data of the same author (authors) origin are worth discussing. But, to my thinking, common literature, information etc., are alike available as the data, if careful consideration is given to following points: (1) it is a study in fairly large scale (let me say, strains used are counted by hundreds, and antibiotics used for the sensitivity tests by five in kinds at the very least), (2) the strains have been isolated roughly in the same period and from the same sources concerning materials and offerers, (3) main biochemical properties of the strains and the method for sensitivity tests are made known, (4) reasonable assay concentrations are accepted as standards in respective antibiotics, and so forth.

This study begins with personal experiences of research workers in this department and of the parties concerned. One thousand four hundred and thirty-six staphylococcus strains were obtained from cases of surgical infections, from nasal carriers among personnel of hospitals and a few townspeople in various places in the west and north Kyushu in the last three years (1958-1961). Of these the strains of townspeople origin were at first ruled out, coagulase-positive strains next picked out from the remnant, and in fine 917 strains were placed at author's service. Sensitivity tests were carried out by using sensitivity disks "Eiken" (733 strains) or by means of broth dilution method (184 strains), against penicillin (PC), streptomycin (SM), tetracyclin (TC), chloramphenicol (CP) and erythromycin (EM). The disks are made up of three pieces respectively, and amounts of antibiotic contained in the disks of highest concentration (nominal concentration) are represented as follows: PC 10 units/disk, SM 50mcg/disk, TC and CP 30 mcg/disk, and EM 10 mcg/disk. In this method strains are recorded as "relatively resistant", if they showed growth-inhibiting zone only against the disks with mentioned highest values, and as "resistant", if they could grow under these conditions irrespective of degree. "Resistant" simply defined in this paper is used in the sense that two terms mentioned above are put together.

In putting data in the literature, especially those which have been obtained by broth or agar dilution method, in the same category with our results mainly obtained by the disk-method, very great care must be exercised upon discrepancy in declared and effective concentrations of antibiotics in case of disk-method. The effective limiting concentrations (minimal growth-inhibiting concentrations) in this study are not agree with the mentioned disk-concentrations, but have been set on the basis of the study of MURAYAMA as follows: PC 20 units/ml, SM 50-100 mcg/ml, CP 30-100 mcg/ml, TC and EM 30 mcg/ml. These correspond in broad outlines with limiting concentrations proposed by TUNEVALL (1954), BYNOE (1956), KLEIN (1957), KANAZAWA (1957) and the student group in Japanese national hospitals (1959) under various convenient names.

Thus, 11 outside references from Kyushu, 7 from Kansai-Chubu and 13 from Kanto were submitted to the author's inspection. Besides these, there are not only a series of studies which were made by the cooperative system of national hospitals in every corner of Japan using 2644 strains in total, but also, what is especially noteworthy, an unpublished datum from the Loochoo-

Islands by us, which certainly seems to be the first report in this locality, though very small in number of strains used. Six already issued references from Korea, 2 from China proper, each 3 from Formosa and Philippines were also serviceable for this study. Among them the studies of YOUN and LEW (260 strains, Seoul, 1960), HAN (517 strains, Taegu, 1961) in Korea, CHANG et al. (2709 strains, Taipei, 1962) and LIMSON and ARAGON (344 strains, Manila, 1961) are running on a very extensive scale, of which especially the study of HAN in Taegu can well stand comparison with that of our institute. Three references from other countries in Asia, 11 from the European Powers and 3 from U.S.A. were checked with our data at least once, but the discussion of the question on corners other than the mentioned East-Asiatic countries was deferred to the next report.

A trends of antibiotic resistance of staphylococci can be observed on one hand by investigation of incidence (percentage) of strains resistant to antibiotics separately, on the other hand—especially for the purpose of determining in what direction the resistance proceeds—by comparison of combination relation of resistances or so-called resistance pattern. In this paper, however, the study was made only on the former system, and the study by the latter method, in which the available literature is naturally circumscribed within more narrow bounds, and at the same time there is a great deal of complexity about arrangement of the data, shall be described some other day.

The author's view in the present stage of this study is summarized as follows: The resistance to PC is nearly settled everywhere, showing percentages 70-80 for the most part. The incidence of strains resistant to SM is about 30% in Kyushu, 42% in the domestic districts other than Kyushu, and 54% in Korea. The approximate percentages concerning TC are 25, 39 and 36 in the order named. As numerals concerning CP and EM are remarkably subject to fluctuation in each information, it is not in reason to make comparison the data as to locality viewed in the light of mean values. But, to say the least of it, the fact is ineffaceable that the countries besides Japan in East-Asia about in literature showing high rate of CP resistance— as well SM resistance in Korea above mentioned. What is specially note worthy is the report of HAN in Taegu, Korea, in which very high rate CP resistance (97%) is given as to sick and healthy children alike.

In Tagawa and districts of Fukuoka Prefecture, Japan, where is declining from year to year owing to inactivity of coal-mine industry, and in Miyako in Loochoo Islands lowest incidences of strains resistance to all antibiotics have been gained, so far as the author has studied (PC 36.8%, SM 6.7%, TC 3.6%, CP and EM each 1% in Tagawa, and PC 80%, SM 35% and other three 0% in Miyako). The strains obtained in Naha in Loochoo also showed a very low resistance rate to SM and TC, but fairly high to CP and EM (PC 79.8% SM 6.3%, TC 7.6%, CP 27.7% and EM 23.5%).

(Author)