

ブドウ球菌の薬剤耐性 5

1966年度分離株の薬剤耐性とファージ型について

耐性ブドウ球菌研究班

班長：市川篤二(国立東一病院)
 班員：藤井良知(東大分院・小児科)
 石山俊次(日大・外科)
 河盛勇造(国立泉北病院)
 北本治(東大医研・内科)
 小酒井望(順大・臨床病理)
 真下啓明(北大・内科)
 三橋進(群大・微生物)
 水野重光(順大・産婦人科)
 白羽弥右衛門(大阪市大・外科)
 高安久雄(東大・泌尿器科)
 武田盛雄(関東通信病院・外科)
 谷奥喜平(岡大・皮膚科)
 上田泰(慈恵医大・内科)

(アルファベット順)

(昭和43年4月8日受付)

われわれ耐性ブドウ球菌研究班は、1961年以来本邦各地で分離されたブドウ球菌を蒐集し、それらの薬剤耐性及びファージ型について調査してきた。得られた結果は年々、日本化学療法学会において報告され、また Chemotherapy に投稿された。第1報¹⁾において、サルファ剤(SA)、テトラサイクリン(TC)、ストレプトマイシン(SM)及びペニシリンG(PC)の4剤に対する耐性によって分離株の耐性型を分類できること、またSA, SM, PCについて高度耐性と中等度耐性の区別ができることを明らかにした。そして耐性を高度、中等度にかけて耐性型を分類すると、3薬剤以外の薬剤との交叉耐性、ファージ型と耐性型との関係が極めて明瞭に示されることを報告した。また第2報²⁾においては1961~1964年の間に分離された株の11種の薬剤に対する耐性度の分布及びファージ型の年次変動を中心として報告した。

第3報³⁾では、各分離機関別及び分離病巣別にみた耐性型とファージ型の差異について、第4報⁴⁾では、新薬に対する耐性と、4剤耐性型及びファージ型との関係について報告した。

これらの疫学的事実を基礎として、薬剤耐性間相互の関係についての遺伝的研究も一方において進められ、ブドウ球菌薬剤耐性の疫学的研究は、今後継続されるべき課題と思われる。

本報は、1966年度の分離株に関する調査の報告であり、これまでの報告と比較検討することを目的としたも

第1表 使用したブドウ球菌の由来

分離機関	株数
東大分院・小児科	117
伝研・附属病院	87
国立東京第一病院	84
大阪市大・外科	28
岡山大・皮膚科	25
東大・泌尿器科	14
熊本大・内科	11
群馬大・微生物	10
慈恵医大・内科	8
計	384

のである。

材料及び方法

菌株の由来：分離株はすべて人病巣由来であり、各班員の所属する機関において分離された株は、群馬大学微生物学教室に送附され、純粋培養の後、薬剤耐性とファージ型とが測定された。本報で用いられた菌株の由来は、表1に示した。

耐性の測定：使用した薬剤は次の11種で、括弧内はその略号である。

tetracycline (TC), streptomycin (SM), penicillin-G (PC), erythromycin (EM), oleandomycin (OM), lincomycin (LM), chloramphenicol (CP), kanamycin

第2表 薬剤耐性株の出現頻度

薬剤名	耐性株数 (%)	高度耐性株数 (%)
SA	331(86.0)	99(25.7)
SM	110(28.7)	74(19.3)
PC	266(69.1)	152(39.6)
TC	134(34.9)	
EM	79(20.5)	
LM	51(13.2)	
OM	60(15.6)	
CP	59(15.4)	
KM	18(4.7)	
DMP	8(2.1)	
NB	21(5.5)	

(KM), dimethoxyphenyl-penicillin(DMP), novobiocin (NB) およびサルファ剤 (SA) である。測定の方法は前報¹⁾によつた。耐性度は最大発育許容濃度で表わした。研究班の協定により、次の各薬剤濃度平板で増殖できた菌を、その薬剤についての耐性菌とした。

PC : 1.6 u/ml, EM, NB : 1.6 μg/ml, OM, LM : 3.1 μg/ml, TC, SM, SA, CM, KM, DMP : 12.5 μg/ml

ファージ型の測定 : 前報¹⁾によつた。

結果と考察

1. 各種薬剤に対する耐性菌の分離頻度

11種の薬剤に対する耐性株の分離頻度を、表2に示した。SA, SM, PC, TCの主要4剤について、前報⁴⁾と比較してみると、TC耐性株の分離頻度は、前報で指摘したように1962年以来変化はなく、自然界で耐性菌と感受性菌の比がほぼ安定していると考えてよい。SM耐性菌の分離頻度については、1961年以来減少を続けたが、1965年度において減少が停止したことから、前報においてその分離頻度は20~30%の間で安定するであろうことを予想した。本報の結果はそれを裏付けるものである。TCとSM耐性株の分離頻度は変化なかつたが、SAとPC耐性株のそれにはかなりの変動がみられた。SA耐性については、本来耐性株が非常に多いため、その消長については多くを述べることはできない。従がつてここでは分離頻度が低下し、これまでの検査の最低を示したこと、またこの分離頻度の低下は、主として200 μg/ml以上に耐性の高度耐性株の分離頻度の低下によるものであることを、前報と比較して指摘するにとどめる。

PC耐性株の分離頻度はこれまでほぼ50%であり、50 u/ml以上耐性の高度耐性株のそれは、1965年度は低かつたが、これまで20%台であつた。ところが1966年度の分離株については、PC耐性株の分離頻度は約70

%, また高度耐性株のそれは約40%であり、いずれも急激に増加した。

4剤以外の薬剤については、いずれも依然僅かずつではあるが耐性株が増加し続けており、これらの薬剤は、ブドウ球菌に対する使用の歴史が新しく、現在は耐性株が増加しつつある時期と考えられる。従がつてこれらの薬剤については、耐性株の分離頻度の動向を、今後注目し続けなければならない。

2. 耐性度の分布

4剤についての耐性度の分布を図1に示した。TCとSM耐性については、前項で述べたように耐性株の分離頻度は、これまでの検査と変化なく、それを反映して、耐性度の分布も前報²⁾と変るところはない。SA耐性度の分布の型は分離頻度の低下にも拘わらず、これまでの結果とかなり酷似しており、本質的な変化はないようである。PC耐性については高度耐性株が増加したが、同時に感受性の高い株も増加したことを、この分布曲線から読みとることができる。

マクロライド群抗生物質であるEM, OM, LMについては、耐性株の増加に伴う分布の僅かな変動はあるが、それも感受性菌群の耐性度の分布を変化させるほどのものではない(図2)。この点はDMP, CP, KM, NB

図1 薬剤耐性菌の耐性度の分布 (I)

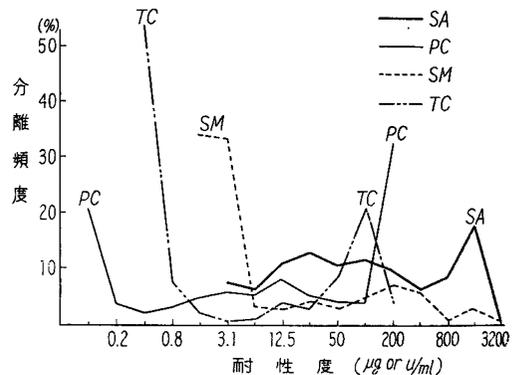
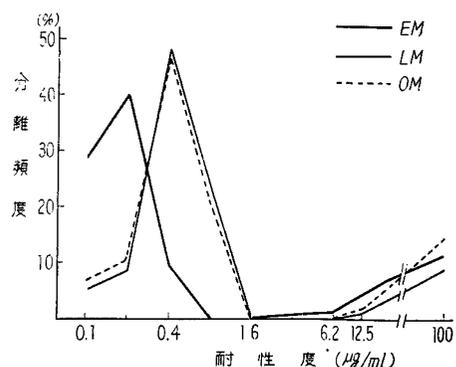
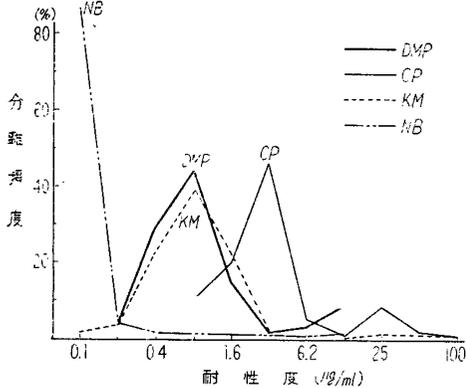


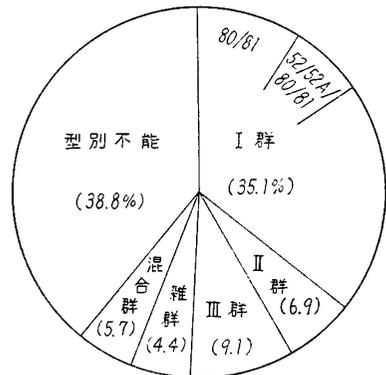
図2 薬剤耐性菌の耐性度の分布 (II)



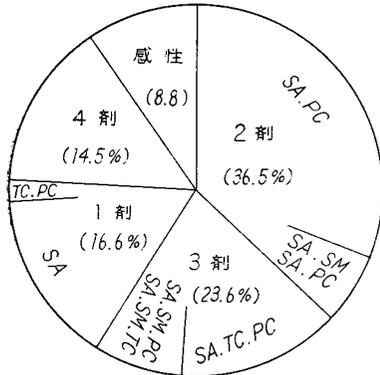
ホ3図 薬剤耐性菌の耐性度の分布(Ⅲ)



ホ5図 分離されたブドウ球菌のファージ型の比較



ホ4図 TC, SA, SM, PCの4薬剤を中心としてみた耐性パターン



第3表 TC, SA, SM, PCの4剤を中心としてみた薬剤耐性型とファージ型との関係(1)

耐性型	ファージ型	ファージ型					型別不能	計
		I群(含81)	II群	III群	雑群	混合群		
4	SA, SM, TC, PC	23		5	8	1	19	54(14.5)
3	SA, SM, PC	9		1		4	8	91 (23.6)
	SA, SM, TC	5				3	8	
	SA, TC, PC	28		2	3	5	18	
	その他	1				1	3	
2	SA, SM	9					4	139 (36.5)
	SA, TC	1				1	3	
	SA, PC	30	18	21	2	7	39	
	その他	1					3	
1	SA	11	5	4	3	3	28	64 (16.6)
	その他	2	2				6	
感性株		14	1	2	1	1	15	34(8.8)
計		134 (35.1)	26 (6.9)	35 (9.1)	17 (4.4)	22 (5.7)	149 (38.8)	384

においても同様で、前報のこれまでの検査結果と殆んど変わるところはない(図3)。

以上の結果から考えると、耐性度の分布は安定しておるものと結論される。今後この研究会の努力は、検査株数の増加と使用薬剤数を増加させる方向にむけられるべきであろう。

3. 耐性型とファージ型

SA, PC, TC, SMの4剤に対する耐性によつて分類した結果を図4に示した。第2報および第4報と比較して認められるもつとも顕著な相違は、SA 1剤耐性株の減少と、2剤耐性、とくに(SA, PC)耐性株の増加である。SA 1剤耐性株の分離率はこれまで30数%であつたので、本報ではそれが一挙に15~20%減少したことにな

る。また(SA, PC) 2剤耐性株は、20%前後から、36.5%へと約15%増加した。これらの事実と第1項で述べたPC耐性株の分離頻度の上昇とを考え併せると、これはSA耐性菌がPC耐性を獲得した結果と推測することができそうである。

ファージ型による分類を図5に示した。全体のパターンは1964年以降類似しているが、内容にはいくつかの変動がある。III群はほぼ同率であるが、II群と混合群が減少し、それに伴つて型別不能株が増加している。このような型別不能株の増加は、ファージ型による分類の意義を低下させるものであり、型別不能株の分類を検討しなければならないことを示すものである。そのための有力な手段の1つは、プロファージに

第4表 TC, SA, SM, PC の4薬剤に対する耐性パターンとその他の薬剤耐性との関係

耐性型	Mac	PC	NB	KM	DMP
4 剤	35	18	5	12	2
3 剤	29	24	4	2	3
2 剤	15	12	7	2	3
1 剤	3	3	2	1	0
感 性	0	2	3	1	0
計	82	59	21	18	8

第5表 薬剤耐性とファージ型別との関係(II)

ファージ群別	Mac	PC	NB	KM	DMP
I 群 (含 81)	35	22	2	7	0
II 群	0	1	0	0	0
III 群	3	1	0	1	0
雑 群	1	1	0	1	0
混 合 群	7	4	1	1	0
型 別 不 能	36	30	18	8	8

よる分類ではなからうか。

耐性型とファージ型の関係を表3に示したが、(SA, PC, TC, SM) 4剤耐性菌が81を含むI群菌に多いのは、第1報および第4報に指摘したとおりである。

4. 新薬耐性菌の4剤耐性型とファージ型

新薬耐性菌のSA, PC, TC, SMの4剤に対する耐性型を表4よりみると、KM耐性株はその殆んどが4剤耐性菌であり、マクロライド群抗生物質(Mac)およびCP耐性株も、大半が3剤または4剤耐性菌に属する。DMPについては耐性株が少ないため、4剤耐性との連関性をとり上げることはできないが、同様な傾向をうかがうことはできる。NB耐性のみが上述した薬剤と異なり、4剤または3剤耐性との連関がない。

またこれらの薬剤に対する耐性株のファージ型を表5

に示す。Mac, CP, KM耐性株は、ほぼ同数ずつが81を含むI群と、型別不能とに属することは、これらの耐性株には4剤および3剤耐性株が多いという結果と、表3との比較から当然の結果である。DMPとNB耐性株は全て、または殆んどが型別不能である。

これらの事実は、新薬に対する耐性を獲得し易い株は、すでに4剤または3剤に対する耐性をもっている株であること、ただしNB耐性の獲得機序は他の薬剤と異なるものであるらしいこと、新薬に対する耐性の獲得に伴って、ファージ型が型別不能に片寄っていく可能性のあることなどを示唆する。

本研究を行なうにあたって、研究費の一部は、ワックスマン財団、及び万有製薬の援助を受けた。ここに記して感謝の意を表す。また本研究において一貫して、耐性及びファージ型の測定に従事された、群馬大学微生物学教室ブドウ球菌研究グループの方々に深く感謝の意を表す。

引用文献

- 1) 耐性ブドウ球菌研究班(班長：市川篤二)：ブドウ球菌の薬剤耐性，1. 本邦各地から分離されたブドウ球菌の薬剤耐性とそのファージ型別について。Chemotherapy Vol. 14, 1~8, 1966
- 2) 耐性ブドウ球菌研究班(班長：市川篤二)：ブドウ球菌の薬剤耐性，2. 本邦各地から分離されたブドウ球菌の薬剤耐性とファージ型の年次変化について。Chemotherapy Vol. 14, 392~396, 1966
- 3) 耐性ブドウ球菌研究班(班長：市川篤二)：ブドウ球菌の薬剤耐性，3. 本邦各地から分離されたブドウ球菌の薬剤耐性及びファージ型の各研究施設別，分離病巣別の差異並びに東京地方におけるその年次変化について。Chemotherapy Vol. 14, 633~640, 1966
- 4) 耐性ブドウ球菌研究班(班長：市川篤二)：ブドウ球菌の薬剤耐性，4. 本邦各地から分離されたブドウ球菌の薬剤耐性とファージ型との関係及び新薬に対する耐性について。Chemotherapy Vol. 15, 195~197, 1967

DRUG RESISTANCE IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*. 5

Research Committee on the Drug Resistance in *Staphylococci* (Chief : T. ICHIKAWA)

About 400 strains isolated in 1966 were examined for drug resistance and phage type and their results were compared with those obtained before. The isolation frequency of the strains resistant to streptomycin (SM) and tetracycline (TC) was almost the same as before, including 28.7% SM resistance and 34.9% TC resistance, But the isolation frequency of sulfanilamide (SA) resistant strains decreased and that of penicillin (PC) resistant strains increased considerably.

Most of the strains, resistant to any macrolide antibiotics (erythromycin, oleandomycin, and leucomycin), chloramphenicol (CP), kanamycin (KM), and dimethoxyphenyl penicillin (DMP), were found to be also resistant to four drugs, SA, PC, SM and TC.

In contrast, most of the strains resistant to novobiocin (NB) could not be found in multiple-resistant strains, but in single SA resistant strains. Most of the strains resistant to new antibiotics belong either to Group I (including phage type 81) or to the non-typable Group in phage typing patterns.