

注射間隔を CB-PC, CET では 4~6 時間毎, その他は 6~8 時間毎とした場合, 高度障害例では 6~8 倍に注射間隔を延長し, 人工腎を行なつた日には 2~3 倍, 腹膜灌流を行なつた日には 4~6 倍の延長に止めることが適当と考える。

腹膜灌流液 2 L に毎回 125 mg ずつ抗生剤を添加して 62.5 mcg/ml の灌流液を 10 回, 計 1,250 mg を腹腔内に注入した場合には, 腹膜からの推定吸収量は注入量の 30~60%, 腹膜灌流終了時の血中濃度は 10~15 mcg/ml となり, 腹膜灌流時の局所的, 全身の感染の予防に有効と思われる。

特別研究会報告

1. 1967 年分離赤痢菌の薬剤耐性

薬剤耐性赤痢菌研究会

会長：東京都立府中病院

江崎 唯人

会員 平石 浩・星野重治・加藤貞治
勝 正孝・木村貞夫・三橋 進
内藤伝兵衛・中谷林太郎・落合国太郎
斎藤 誠・坂崎利一・篠川 至
杉山茂彦・鈴木義雄・丹治 汪
山本琢三・善養寺浩

1967 年に 13 の施設で分離された赤痢菌 1,583 株について, 13 の薬剤に対する耐性検査をした結果を報告する。耐性検査の方法は前回と同様である。各薬剤について, その略号および耐性限界値は次の如くである。Chloramphenicol (CP), 12.5 $\mu\text{g/ml}$; tetracycline (TC), 12.5 $\mu\text{g/ml}$; streptomycin (SM), 6.25 $\mu\text{g/ml}$; sulfanilamide (SA), 1.25 $\mu\text{g/ml}$; paromomycin (PRM), 6.25 $\mu\text{g/ml}$; fradiomycin (FRM), 6.25 $\mu\text{g/ml}$; kanamycin (KM), 6.25 $\mu\text{g/ml}$; gentamicin (GNT), 1.6 $\mu\text{g/ml}$; aminobenzyl-penicillin (AB-PC), 12.5 $\mu\text{g/ml}$; nalidixic acid (NA), 12.5 $\mu\text{g/ml}$; colistin methansulfonate (CL), 1.6 $\mu\text{g/ml}$; furatoridin (FT), 1.6 $\mu\text{g/ml}$; furazolidon (FZ), 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 。

1967 年分離株 1,583 株について, 薬剤耐性株の分離頻度を示すと, CP 1,134 株 (71.6%), TC 1,161 株 (73.3%), SM 1,196 株 (75.6%), SA 1,450 株 (91.6%), PRM 1 株 (0.06%), FRM 1 株 (0.06%), KM 1 株

(0.06%), GNT 0 株, AB-PC 14 株 (0.9%), NA 22 株 (1.4%), CL 0 株, FT 0 株, FZ 0 株であつた。

分離菌の殆んどは, 4 剤, TC, CP, SM, SA に耐性であり, その耐性型をみると, (TC, CP, SM, SA) 4 剤耐性型 1,122 株 (71%), SA 1 剤耐性型 252 株 (16%), (TC, SM, SA) 33 株 (2.1%), (SM, SA) 31 株 (2.0%), (CP, SM, SA) 10 株 (0.6%), (TC, CP, SA) 2 株 (0.1%), TC 4 株 (0.3%), 感受性株 129 株 (8.2%) であつた。

上記 4 剤以外の AB-PC, NA 耐性菌は昨年と同様に分離され, KM, PRM, FRM 3 種の aminocyclitol 系薬剤に同時に耐性の株は, 本年度に始めて分離されたものである。

KM, FRM, PRM 耐性株はフレキシネル 2b であり, AB-PC にも耐性であり, TC, CP, SM, SA 4 剤にも耐性の 8 剤耐性菌であつた。その耐性度は KM 100 $\mu\text{g/ml}$, FRM 50 $\mu\text{g/ml}$, PRM 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であつた。なおこの株のすべての耐性は, 細胞接触によつて他の菌に伝達可能な R 因子による耐性であつた。

この株も含め, AB-PC 耐性株は 14 株分離された。耐性度は 25 $\mu\text{g/ml}$ より 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上におよんだ。菌型としては, フレキシネル菌の 2a, 5 株, 2b, 1 株, ゾンネ菌 8 株で, その他の耐性型では (TC, CP, SM, SA) 4 剤耐性型 8 株, (SM, SA) 2 株, SA 2 株, TC 1 株, (TC, SM, SA) 1 株であつた。これらのうち 10 株は R 因子による AB-PC 耐性であつた。

NA 耐性株は 22 株分離され, 耐性値は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ に及んだ。すべてゾンネ菌であり, 21 株は他に (TC, CP, SM, SA) 4 剤耐性を持ち, 1 株は NA 耐性だけであつた。22 株ともに NA 耐性の伝達性はなかつた。

検査した赤痢菌の血清型は 74% がゾンネ菌であり, 26% がフレキシネル菌である。すなわち約 4 分の 1 がフレキシネル菌である。従がつて NA 耐性菌はゾンネ菌に出現し易く, AB-PC 耐性菌はフレキシネル菌に出易いことがわかる。

AB-PC 耐性菌, NA 耐性菌分離頻度の年次変化をみると, 1965 年, 1966 年, 1967 年の 3 年間において AB-PC 耐性菌はそれぞれ 0.4%, 1.4%, 0.9% であり, NA 耐性菌はそれぞれ 0.2%, 0.9%, 1.4% であつて, 両者とも未だ着実に増加する, という傾向は現われていない。KM, FRM, PRM 耐性菌とともに今後の動向が注目されなければならない。

2. ブドウ球菌の薬剤耐性とファージ型

ブドウ球菌耐性研究班

班長：市川 篤二

班員：藤井良知・石山俊次・河盛勇造
北本 治・小酒井 望・真下啓明
三橋 進・水野重光・白羽弥右衛門
高安久雄・武田盛雄・谷 奥 喜平
上田 泰・梅沢浜夫

1961 年以来病巣分離ブドウ球菌の薬剤耐性とファージ型の調査が続けられてきたが、今回は 1967 年度分離株の検査から得られた結果を報告する。最近コアグラゼ非産生株の病巣よりの分離がみられるので、それらをも含めた検査が望まれるとの班員の要望により、蒐集された分離株の DNase 産生、非産生を検査し、両グループについて薬剤耐性とファージ型との別個の集計を行なったのが今回の報告の特徴である。コアグラゼ産生、非産生が、DNase 産生、非産生と非常によく一致することは既に知られているところである。

総分離株数 398 のうち DNase 産生株 331、非産生株 67 であった。耐性株の分離率及び耐性度の分布を両グループで比較すると、ペニシリンにおいて相違がみられ、DNase⁺ 株で耐性株の分離率は 78.8%、DNase⁻ 株では 40.3% であった。サルファ剤、ストレプトマイシン、テトラサイクリン及びマクロライド群抗生物質では両者間に大きな差はなく、殊にオレアンドマイシンにおいては非常に耐性度分布がよく一致していた。他の薬剤中著明な差が認められたのはクロラムフェニコールにおいてであつて、DNase⁻ 株に耐性株が多く、34.4% にも達した。

サルファ剤、テトラサイクリン、ストレプトマイシン、ペニシリンの 4 剤についての耐性型をみると、4 剤及び 3 剤耐性のいわゆる多剤耐性株は、DNase⁺ 株、DNase⁻ 株のいずれでもほぼ 40% を占め、差はないが、DNase⁻ 株では感受性株が多く、24% にも達する。すなわち DNase⁻ 株には 1 剤または 2 剤耐性株の少ないことが特徴である。このことは DNase⁻ 株には、耐性をすみやかに獲得して多剤耐性化する株がある反面、耐性を獲得し難い株も多いことを思わせる。

耐性型とファージ型の関係を見ると、多剤耐性株には 81 を含む I 群と、型別不能に属する株が多いのは従来の報告のとおりである。DNase⁻ 株中型別可能であつたものは僅かに 3 株であり、95.5% もの株が型別不能であつたのは、とうぜん予想されたことであつたが、DNase⁺ 株でも型別不能株は 62% にも達した。

最後にマクロライド耐性株を、エリスロマイシン (EM)、オレアンドマイシン (OM)、ロイコマイシン (LM) のすべてに耐性の A 群、EM と OM に耐性の B 群、EM のみに耐性の C 群に分類したところ、ここでも DNase⁺ 株と DNase⁻ 株との間に相違がみられた。すなわち DNase⁺ 株においては A 群 79.6%、B 群 3.4% であったのに対し、DNase⁻ 株では A 群 56.0%、B 群 12.0% だつた。

3(1) グラム陰性桿菌の薬剤耐性の研究

第 3 報：1967 年中本邦で分離された病巣由来
グラム陰性桿菌の薬剤耐性

班長：石山 俊次

班員：藤井良知・三橋 進・桑原章吾
大久保 滉・三国政吉・上田 泰
大越正秋・北本 治・白羽弥右衛門
真下啓明・河盛勇造・中村正夫
真柄正直・柴田清人・吉利 和
(ABC 順)

1965 年以来、グラム陰性桿菌 (GNB) 研究会は各種疾病起因の GNB を分離して、その菌株の消長および新薬登場にともなう薬剤耐性の変遷を年次ごとにとらえて報告してきた (Chemotherapy, 15, 581, 1967, 同誌, 16, 46, 1968)。

今回は 1967 年中に本邦で分離された GNB の同定結果と薬剤耐性検査成績について報告する。

材料および方法：供試した GN 桿菌の由来は東大分院小児科 (49)、日大外科 (181)、東大医科研 (189)、日本医大産婦人科 (6)、新潟大眼科 (7)、群大微生物 (42)、国立東一病院 (155)、慶大泌尿器科 (49)、関西医大臨床病理 (24)、名古屋市大第一外科 (76)、大阪市大外科 (32)、慈恵医大内科 (45) および東大内科 (24) においてそれぞれ病巣から分離され、その疾病に関係あると考えられた菌が集められた。分離菌 879 株中、9 株は保存または輸送中の事故で精査の対象からのぞかれた。分離菌の同定および薬剤耐性検査は前報記載の方法に従つた (Chemotherapy, 16, 46, 1968)。

分離菌の同定成績：分離菌 870 株の同定結果は *E. coli* (43.2%)、*E. freundii* (1.0%)、*Klebsiella* (9.4%)、*Aerobacter* (2.2%)、*Proteus* (14.9%)、*Pseudomonas* (28.4%)、*Serratia* (0.5%)、*S. paratyphi A* (0.1%)、*Arizona* (0.1%) および *Hafnia* (0.1%) 等で前年に比較して著明な差異は認められなかつた。

薬剤耐性検査成績：前報でものべたように化学療法および耐性菌出現の歴史的背景を考慮して、常用 4 剤 (TC、

CP, SM, SA) と新薬剤 (KM, FRM, GM, AB-PC, CET, CER, CLS, CLM, PM-B, NA および FT) とに大別して検査結果を略述する。

常用4剤に対する薬剤耐性について、腸内細菌科(623株)の分離菌群は4剤中いずれかの薬剤に耐性を示す菌株が59.5%検出された。これらの菌株の耐性型はきわめて多彩で4標識の組合せですべての型が検出された。耐性菌群は4剤耐性型(51.2%)、3剤耐性型(14.3%)、2剤耐性型(15.1%)および1剤耐性型(19.4%)で構成され、4剤耐性型がもつとも多く検出された。各属各種にみられる傾向もまた、ほぼ同様であり、R因子の分布が類推される。CP 1剤耐性菌は比較的まれであることが知られているが、本年度は *E. coli*(1株), *Klebsiella*(4株) および *Proteus*(1株) に検出された。

つぎに新薬耐性についてのべる。KM耐性菌は *E. coli*(3.2%), *E. freundii*(22.2%), *Aerobacter*(26.3%), *Proteus*(19.2%) および others(28.6%) に検出されたが、*Klebsiella* から今回は検出されなかつた。FRM耐性はKM耐性とほとんど併行した。GMにはほとんど感受性で *Proteus* の1株のみが耐性であつた。AB-PC耐性は *E. coli*(7.7%) にすくなく、他の菌種には多かつた。特に *Klebsiella* はほとんどが耐性菌で、あたかも自然耐性であるかのように思われる。感受性菌の約5%は1.6~3.2 mcg/mlの耐性値を示した。CERは *E. coli*(1.6%), *Klebsiella*(2.4%) にすくなく、他の菌種に多かつた。とくに *Aerobacter*(94.7%) に多く耐性菌が多く検出されることに注目したい。CETはCERと同一傾向を示した。CLSは *E. coli*(1.3%), *E. freundii*(11.1%), *Klebsiella*(3.7%) にすくなく *Aerobacter*(31.6%), *Proteus*(96.2%) に多く、*Proteus* のCLS感受性菌群は *vulgaris-mirabilis* 菌群にみられ、他の菌株はすべて高度耐性であつた。コリスチン系のCLMおよびPM-Bに対する耐性はCLSのそれと一致した。NA耐性は *E. coli*(3.7%) にすくなく、*E. freundii*(11.1%), *Klebsiella*(17.1%), *Aerobacter*(26.3%), *Proteus*(25.4%)には比較的多く検出された。FTは *E. coli*(10.4%), *E. freundii*(11.1%), *Aerobacter*(10.5%), *Proteus*(84.6%)等に耐性化の傾向が認められるが、その耐性値(1.6~25 mcg/ml)はいまだ低かつた。

常用4剤耐性と新薬耐性の関係: KM耐性標識は常用4剤耐性菌群(17.9%)、1~3剤耐性菌群(5.5%)、感受性菌群(0.8%)の順に発見され、常用4剤耐性標識をもつ菌群に高率に検出される。FRM耐性標識はKM耐性標識の傾向とほとんど一致した。AB-PCおよびNA耐性標識は常用4剤関係の耐性菌群に多く見いだされ、感受性菌群にすくなかつた。近年R因子のgenome上に

KM, FRM および AB-PC 耐性が付加されてきたことが注目されているが、上述の事実は感染性の新耐性標識を考慮するとき、重要な問題を示唆しているように思われる。その他の新薬耐性標識は常用4剤耐性標識と特に密接な関連を見いだしたい。しかし常用4剤耐性菌群にはNA>FT>CLS>CETの順序で新薬耐性が付加され、より複雑な多剤耐性化が進行しており、今後の動向に注目したい。

3(2) グラム陰性桿菌の各科領域における分離状況

グラム陰性桿菌感染症研究会

上田 泰・藤井良知・石山俊次
河盛 勇造・北本 治・真柄正直
真下 啓明・三国政吉・中村正夫
大越 正秋・大久保 滉・柴田清人
白羽弥右衛門・上田 泰・吉利 和
桑原章吾・三橋 進

1965年から1967年までの3ヵ年間にグラム陰性桿菌感染症研究会(16研究施設)で分離蒐集したグラム陰性桿菌(赤痢菌・サルモネラをのぞく)についてその分離状況を菌種別、病巣別(材料別)に検討したところ、以下のごとき結果をえた。

1) 菌種別にみたグラム陰性桿菌の分離状況

病巣由来グラム陰性桿菌1,745株の菌種は *E. coli*, *E. freundii*, *Arizona*, *A. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *Ozaena*, *Cloaca*, *Hafnia*, *Serratia*, *Pr. vulgaris*, *Pr. mirabilis*, *Pr. rettgeri*, *Pr. morgani*, *Pseudomonas*, *B. anitratum* など16菌種であり、これら菌種の分離頻度は *E. coli* がもつとも多く、約半数(46%)を占め、ついで *Pseudomonas*(22%), *Proteus*(14%), *K. pneumoniae*(10.5%)の順に高頻度に分離され、その他の菌種の分離頻度は低率であつた。

2) 病巣別(材料別)グラム陰性桿菌の分離状況

グラム陰性桿菌1,745株の病巣別(材料別)分布状況を検討すると、尿からの分離菌株が46%ともつとも多く、ついで開放性膿汁(17%)、糞便(8.4%)、喀痰(7.6%)、閉鎖性膿汁(6.3)、胆汁(5.8%)の順であり、手術創、腔分泌物、血液、胸水、腹水および髄液からの分離菌株は少数であつた。この成績は一般感染症におけるグラム陰性桿菌感染症の発症状況の一面を示すものと考えられる。

つぎに病巣別(材料別)でのグラム陰性桿菌の分離頻度を検討すると、尿、糞便、胆汁、閉鎖性膿汁などはほぼ同一の傾向を示し、*E. coli* が約半数を占め、ついで

Proteus, *Pseudomonas*, *K. pneumoniae* の順となつている。これに対して喀痰、開放性膿汁では *Pseudomonas*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* の順であり、病巣別(材料別)でのグラム陰性桿菌の分離頻度には差異のあることが認められた。

3) 病巣別(材料別)グラム陰性桿菌の耐性株発現頻度

分離菌株数の多い *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Pr. mirabilis*, *Pseudomonas* などを対象にそれぞれの病巣別(材料別)耐性株発現頻度を検討した。その結果, *E. coli* では尿, 開放性膿汁からの分離菌株に SA・SM・TC・CP 4 剤耐性株が多く, 約 50% を占め, 喀痰, 胆汁のそれは

やや低率(30% 前後)の傾向であつた。また, KM, AB-PC, CER, NA などに対する耐性大腸菌ほどの病巣別(材料別)分離菌株も 10% 前後で低率であつた。*K. pneumoniae* では SA・SM・TC・CP 4 剤耐性株の発現頻度は約 70% と極めて高率で, 病巣別(材料別)にみると尿においてもつとも高率に 4 剤耐性株の発現を認めた。*Pr. mirabilis* ではとくに開放性膿汁から分離された菌株に上記 4 剤耐性株が高率に発現していることが特徴的である。*Pseudomonas* は CL, PL-B, GM とも耐性株が 10% 以下と低率であり, この傾向は病巣別(材料別)にも有意の差は認められなかつた。