

## グラム陰性桿菌の薬剤耐性の研究 (2)

1966年に分離されたグラム陰性桿菌の同定と薬剤耐性の動向について

## グラム陰性桿菌感染症研究会

班長：石 山 俊 次

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

(昭和 43 年 6 月 24 日受付)

化学療法の発展に伴う宿命的な現象として耐性菌の増加が著明となり、これらの菌はますます多剤耐性化してきた。更に生体内細菌叢の変化、ならびに菌交代現象等多くの問題をかかえて、臨床医学は新しい観点に立つてこれらの課題と積極的にとりくまなければならない事態が訪れてきた。1965年に各科の専門16名の班員からなるグラム陰性桿菌(GNB)研究会が組織され数年の継続研究が企画された。前報<sup>1)</sup>において、1965年に分離されたGNBの同定と薬剤耐性調査結果について報告した。今回は1966年中これらの班員によつて、分離されたGNBが群大微生物学教室(三橋班員)のもとに送られ、その同定と薬剤耐性の測定結果についてここに報告する。

## 材料および方法

供試したGNBはすべて人の病巣から分離されその疾病の起原菌と考えられた938株でその分離内訳は東大分院小児科(110)、日大外科(98)、東大医科研(128)、日本医大産婦人科(64)、北大内科(40)、新潟大眼科(21)、国立東京第一病院(108)、慶大泌尿器科(69)、関西医大臨床病理(105)、大阪市大外科(73)、慈恵医大内科(57)、東大内科(47)、および群大微生物(18)、であつた。また938株中7株は保存中発育不能となり、931株が精査の対象となつた。

分離菌の同定法：主としてBERGEY's Manual of Determinative Bacteriology<sup>2)</sup>により、他の成書<sup>3-5)</sup>も参考にして同定した。

薬剤およびその略号：第1報<sup>1)</sup>記載の15種の薬剤とその略号を用いた。

薬剤耐性検査法：第1報<sup>1)</sup>記載の方法によつて菌の耐性値を求めて表記した。ただし耐性限界のふれを防ぐため、本年度より薬剤加寒天平板に接種する菌量は約10<sup>4</sup>個とした。従がつて各薬剤に対する各菌種の耐性限界を表1の如く改めた。またSA及びAB-PC耐性値の限

界は臨床面からみたその治療限界の薬剤濃度と一見矛盾するような高い値を示す菌種もあるが、細菌の示す純粋に遺伝学的な立場から求めたcriteriaで将来細菌の高度耐性の問題を研究する必要からここに加えられたものである。

## 結 果

分離菌群の同定：分離菌群931株の同定結果を表2に一括提示した。分離菌群は腸内細菌科の8属とPseudomonas属に分けられ、さらに腸内細菌科の8属の菌群をそれぞれ15の種に同定した。分離頻度はEscherichia(46.1%)、Pseudomonas(24.0%)、Klebsiella(12.1%)、Proteus(11.4%)、Aerobacter(4.4%)およびその他(2.0%)の順序で高く、その他の中にはSerratia、Salmonella、ArizonaおよびShigella等が少数含まれた。EscherichiaではE.coliが最も多く、全分離菌群の約43%を占めた。KlebsiellaではK.pneumoniaeがほとんどであり、AerobacterではA.aerogenesが多かつた。ProteusではP.mirabilis、P.morganii、P.vulgaris、P.rettgeriおよびP.inconstans(Providencia)の順序で検出され、特にP.mirabilisが多かつた。

薬剤耐性検査成績：化学療法および耐性菌出現の歴史的背景を考慮に入れて4剤(TC, CP, SMおよびSA)とその他の薬剤(KM, FRM, GM, AB-PC, CER, CET, CLS, CLM, PM-B, NAおよびFT)とに区分し、その耐性検査結果を集約して記述する。なお前述した分離菌群中Shigella(15株)は薬剤耐性赤痢研究会(会長、江崎唯人)にゆずり、Shigella以外のGNB916株を検査の対象にした。

はじめに常用4剤について述べる。腸内細菌科に属する菌株で4剤に対してすべて感受性の菌はE.coli(23.8%)、E.freundii(29.0%)、Klebsiella(32.7%)、Aerobacter(29.3%)、Proteus(70.8%)およびその他(100%)に認められた。一般に耐性型は2剤以上の多剤耐性菌が

表 1 各菌種の各薬剤の耐性限界値

| 菌種    | Proteus        |                          |                         |                         |                                     |                       |                 | Pseudo-<br>monas |
|-------|----------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-----------------|------------------|
|       | <i>E. coli</i> | <i>E. fre-<br/>undii</i> | <i>Kleb-<br/>siella</i> | <i>Aero-<br/>bacter</i> | <i>vulgaris<br/>mira-<br/>bilis</i> | <i>mor-<br/>ganii</i> | <i>rettgeri</i> |                  |
| SA    | 100            | 400                      | 400                     | 400                     | 200                                 | 200                   | 200             |                  |
| CP    | 25             | 12.5                     | 12.5                    | 12.5                    | 25                                  | 25                    | 25              |                  |
| TC    | 12.5           | 12.5                     | 12.5                    | 6.3                     | 50                                  | 50                    | 25              |                  |
| SM    | 12.5           | 25                       | 12.5                    | 12.5                    | 12.5                                | 12.5                  | 25              | 100              |
| KM    | 25             | 6.3                      | 6.3                     | 12.5                    | 12.5                                | 12.5                  | 12.5            |                  |
| FRM   | 6.3            | 12.5                     | 6.3                     | 6.3                     | 12.5                                | 12.5                  | 6.3             |                  |
| AB-PC | 25             | 200                      | 200                     | 200                     | 25                                  | 25                    | 25              |                  |
| CET   | 50             | 50                       | 50                      | 12.5                    | 25                                  | 25                    | 25              |                  |
| CER   | 25             | 12.5                     | 25                      | 12.5                    | 25                                  | 25                    | 25              |                  |
| CLS*  | 50             | 200                      | 50                      | 200                     | 100                                 | 100                   | 100             | 100              |
| CLM*  | 100            | 200                      | 100                     | 400                     | 200                                 | 200                   | 200             | 400              |
| FT    | 0.8            | 6.3                      | 6.3                     | 6.3                     | 1.6                                 | 3.1                   | 1.6             |                  |
| NA    | 25             | 12.5                     | 12.5                    | 25                      | 12.5                                | 6.3                   | 12.5            |                  |
| GM    | 6.3            | 6.3                      | 3.1                     | 6.3                     | 6.3                                 | 6.3                   | 6.3             | 25               |
| PM-B* | 50             | 50                       | 25                      | 50                      | 50                                  | 50                    | 50              | 50               |

耐性限界値 (mcg/ml, \* は u/ml) は最高発育許容濃度を示す

表 3 腸内細菌における常用 4 剤耐性型とその分布 (1966 年)

| 耐性型            | 菌種 (株数)                 |                                  |                                  |                                 |                         |              | 計<br>(693) |
|----------------|-------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------|------------|
|                | <i>E. coli</i><br>(398) | <i>E. fre-<br/>undii</i><br>(31) | <i>Kleb-<br/>siella</i><br>(113) | <i>Aero-<br/>bacter</i><br>(41) | <i>Proteus</i><br>(106) | Other<br>(4) |            |
| TC, CP, SM, SA | 43.2                    | 54.8                             | 41.6                             | 36.6                            | 16.0                    |              | 38.7       |
| CP, SM, SA     | 4.0                     | 3.2                              | 3.5                              | 2.4                             | 1.9                     |              | 3.5        |
| TC, SM, SA     | 5.0                     |                                  | 5.3                              | 2.4                             |                         |              | 3.9        |
| TC, CP, SA     | 0.3                     |                                  | 0.9                              |                                 |                         |              | 0.3        |
| TC, CP, SM     | 1.5                     |                                  | 0.9                              | 7.3                             |                         |              | 1.4        |
| TC, CP         |                         |                                  |                                  | 4.9                             |                         |              | 0.3        |
| SM, SA         | 4.0                     | 6.5                              | 3.5                              | 2.4                             | 6.6                     |              | 4.3        |
| CP, SM         | 0.3                     |                                  |                                  |                                 |                         |              | 0.1        |
| TC, SM         | 1.5                     |                                  | 4.4                              | 4.9                             |                         |              | 1.9        |
| CP, SA         |                         |                                  | 0.9                              | 2.4                             |                         |              | 0.3        |
| TC, SA         | 2.3                     |                                  | 0.9                              |                                 |                         |              | 1.4        |
| TC             | 4.3                     |                                  | 1.8                              | 2.4                             |                         |              | 2.9        |
| CP             |                         |                                  |                                  |                                 | 1.9                     |              | 0.3        |
| SM             | 0.5                     | 6.5                              | 2.7                              | 4.9                             | 1.9                     |              | 1.6        |
| SA             | 9.3                     |                                  | 0.9                              |                                 | 0.9                     |              | 5.6        |
| 4 剤感受性         | 23.8                    | 29.0                             | 32.7                             | 29.3                            | 70.8                    | 100          | 33.5       |
| 計              | 100                     | 100                              | 100                              | 100                             | 100                     | 100          | 100        |

多く、単剤耐性菌は少い。また 4 剤のすべての組合せに対応する耐性型 (15 種) の存在が認められ、その種類はきわめて多彩であつた。各菌種の耐性菌 (100%) 中、4 剤 (TC, CM, SM, SA) 耐性菌が最も検出率高く、*E. coli* は 56.7%、*E. freundii* は 77.3%、*Klebsiella* は 61.8%、*Aerobacter* は 51.7% および *Proteus* は 54.8%

表 2 病巣由来グラム陰性桿菌の同定成績 (1966)

| 同定結果                         | 分離の割合 (%) |
|------------------------------|-----------|
| <i>Escherichia coli</i>      | 42.8      |
| <i>Escherichia freundii</i>  | 3.3       |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 12.0      |
| <i>Klebsiella ozaenae</i>    | 0.1       |
| <i>Aerobacter aerogenes</i>  | 3.7       |
| <i>Aerobacter cloacae</i>    | 0.8       |
| <i>Proteus vulgaris</i>      | 1.4       |
| <i>Proteus mirabilis</i>     | 6.6       |
| <i>Proteus morgani</i>       | 2.5       |
| <i>Proteus rettgeri</i>      | 0.9       |
| <i>Proteus inconstans</i>    | 0.1       |
| <i>Serratia</i>              | 0.2       |
| <i>Salmonella typhi</i>      | 0.1       |
| Arizona                      | 0.1       |
| <i>Shigella sonnei</i>       | 1.6       |
| <i>Pseudomonas</i>           | 24.0      |
| 計                            | 100       |

分離菌株数 931 株を基にした結果を示した

の割合でそれぞれ認められた。*Pseudomonas* は前報<sup>1)</sup>にも述べたとおり上記 4 剤に対しておおむね自然耐性であることが知られているが、SM 感受性菌 (61%) 群の存在に注目したい。この SM 感受性菌群の SM 耐性値の SM 範囲は 0.8~50 mcg/ml でそのピークは 12.5 mcg/ml にあつた。

次に上記 4 剤以外の薬剤に対する耐性結果について述べる。*E. coli* に属する菌株のこれら薬剤に対する耐性はすべて 10% 以下で少なかつた。その中でも AB-PC (9.1%)、FT (8.5%) および NA (6.8%) が比較的多く認められたに過ぎない。*E. freundii* は GM およびコリスチン系薬剤 (CLS, CLM, PM-B) にはす

べて感受性であるが FT (3.2%) 以外の薬剤には多くの耐性菌の出現が認められた。特に KM およびセファロsporin系 (CER, CET) の薬剤に対する耐性化が顕著であつた。*Klebsiella* は NA (23.9%) および AB-PC (12.4%) の耐性菌が多い。特に AB-PC 耐性菌検出の割合は高度耐性菌 (>200 mcg/ml) のみを示したもので、

表 4 上記 4 剤以外の薬剤に対する耐性分布

(1966 年)

| 分離菌数                            | 調査株数     | 薬 剤 耐 性 (%) |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------|----------|-------------|------|-----|-------|------|------|------|------|------|------|------|
|                                 |          | KM          | FRM  | GM  | AB-PC | CER  | CET  | CLS  | CLM  | PM-B | NA   | FT   |
| <i>Escherichia coli</i>         | 398(100) | 1.8         | 1.8  | 0.3 | 0.1   | 0.3  | 1.0  | 1.0  | 0.8  | 0.8  | 6.8  | 8.5  |
| <i>Escherichia freundii</i>     | 31(100)  | 51.6        | 29.0 | 0   | 29.0  | 71.0 | 35.5 | 0    | 0    | 0    | 29.0 | 3.2  |
| <i>Klebsiella</i>               | 113(100) | 8.0         | 7.1  | 6.2 | 12.4  | 3.5  | 1.8  | 10.6 | 10.6 | 10.6 | 23.9 | 0    |
| <i>Aerobacter</i>               | 41(100)  | 19.5        | 19.5 | 0   | 17.1  | 82.9 | 82.9 | 31.7 | 31.7 | 31.7 | 12.2 | 2.4  |
| <i>Proteus</i>                  | 106(100) | 15.1        | 13.2 | 0   | 40.6  | 42.5 | 43.4 | 95.3 | 95.3 | 93.4 | 12.3 | 73.6 |
| Other <i>Enterobacteriaceae</i> | 4(100)   | 0           | 0    | 0   | 0     | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| <i>Pseudomonas</i>              | 223(100) | *           | *    | 1.4 | *     | *    | *    | 1.4  | 1.8  | 1.4  | *    | *    |

\* ほとんどが高度耐性で感受性、耐性の限界が定められなかった

表 5 上記 4 剤耐性とその他の薬剤耐性の関係

(1966 年)

| 4 剤 (TC, CP, SM, SA) 耐性型 | 調査株数     | 付加された新薬耐性 (%) |      |     |       |      |      |      |      |      |      |      |
|--------------------------|----------|---------------|------|-----|-------|------|------|------|------|------|------|------|
|                          |          | KM            | FRM  | GM  | AB-PC | CER  | CET  | CLS  | CLM  | PM-B | NA   | FT   |
| 4 剤                      | 268(100) | 12.7          | 10.1 | 0   | 23.1  | 15.3 | 13.4 | 9.0  | 8.6  | 8.2  | 20.8 | 7.5  |
| 3 剤                      | 63(100)  | 4.8           | 6.4  | 1.6 | 12.7  | 12.7 | 14.3 | 9.5  | 9.5  | 9.5  | 11.1 | 17.5 |
| 2 剤                      | 50(100)  | 12.1          | 13.8 | 6.9 | 6.9   | 12.1 | 12.1 | 25.9 | 25.9 | 25.9 | 10.3 | 20.7 |
| 1 剤                      | 72(100)  | 9.7           | 6.9  | 4.2 | 11.1  | 12.5 | 6.9  | 15.3 | 15.3 | 15.3 | 11.1 | 9.7  |
| 感受性                      | 232(100) | 2.1           | 0.9  | 0   | 12.5  | 17.7 | 17.2 | 31.9 | 31.9 | 31.5 | 1.7  | 27.6 |
| 計                        | 693(100) | 8.1           | 6.6  | 1.2 | 15.7  | 15.3 | 14.0 | 18.8 | 18.6 | 18.3 | 11.7 | 16.5 |

これ以外の分離菌のほとんどが治療可能限界を越える耐性値を示す自然耐性菌であることは注目すべきである。*Aerobacter* は GM(10%), FT(2.4%) および NA(12.2%) を除いて一般にこれらの薬剤耐性菌の検出率が高かった。特にセファロスポリン系(CER, CET) 薬剤に対して最も耐性化が顕著であることがわかった。*Proteus* は他の菌株に比較して GM を除く多くの薬剤に耐性を示すものが多く、コリスチン系(CLS, CLM, PM-B) 薬剤に対してはほとんど耐性で、また FT には分離菌の 73.6%, AB-PC, CER, CET には約 40% 以上耐性菌が検出された。その他の腸内細菌科の分離菌は菌株数が少く、今後の分離蒐集の増加を待つて調査し論じたい。*Pseudomonas* は多くの新薬に対してやはり自然耐性を示すが GM およびコリスチン系 (CLS, CLM, PM-B) 薬剤には感受性を示し耐性菌の出現も約 2% 以下であった。

4 剤 (TC, CP, SM, SA) 耐性とこれ以外の薬剤耐性との関係: 化学療法の歴史的背景を考慮して、上記 4 剤耐性とそれ以外の薬剤耐性との間には密接な関係があるらしい。この年度の分離菌群もまた KM, FRM および NA 耐性菌は上記 4 剤 (TC, CP, SM, SA) の 1 剤または多剤耐性菌群に、4 剤感受性菌群よりも高率に発見されることがわかった。すなわち上記 4 剤の耐性菌群におけ

る KM 耐性菌は 11.1%, FRM 耐性菌は 9.5%, NA 耐性菌は 16.7% 検出されるのに反して、上記 4 剤感受性菌群では KM 耐性菌が 2.2%, FRM 耐性菌が 0.9%, NA 耐性菌が 1.7% の低頻度に検出され両群の間で顕著な差異が認められた。しかし上記 4 剤の各耐性型間では KM, FRM, NA 等の耐性は特定の耐性型と連関しない。

次に AB-PC, CER, CET, CLS, CLM, PM-B および ET 等に対する耐性菌の出現頻度は、上記 4 剤に関係する耐性菌群にかたよるような現象は認め難い。しかし上記 4 剤耐性型にさらに他の薬剤耐性標識が付加されてさらに多剤耐性化の過程が進行し、耐性型がより複雑多彩となつてゆくことに注目したい。

#### 考 察

細菌の薬剤耐性の遺伝学的背景として染色体性と細胞質性の遺伝子の支配が知られており、細胞質性の耐性遺伝因子としては感染性の R 因子<sup>6)</sup> が特に薬剤耐性の伝播および普遍化に重要な役割を果しているであろうことが実験的に予見された<sup>7)</sup>。したがってグラム陰性桿菌の薬剤耐性は遺伝子レベルで染色体性耐性、細胞質性遺伝子が重複した多剤耐性が出現してきているものと考えられ、その耐性機構もまた複雑であると類推される。腸内細菌の分離菌群 (693 株) 中、先に示した 4 剤関係の耐

性菌は 66.5% (461/693) の割合で存在し、うち 4 剤耐性型が高率に検出され、本邦における赤痢菌の R 因子の耐性型分布調査<sup>9)</sup>の結果と一致する。事実これら 4 剤関係の耐性菌は耐性の感染の伝達能を有する菌株が約 70% 証明され<sup>16)</sup>、R 因子を主とした耐性によるものであることが理解された。

それならば 4 剤以外の薬剤耐性はどうかであろうか。R 因子の Genome に発見されている上記 4 剤以外の薬剤耐性を支配する遺伝子は、AB-PC, KM および FRM 等の耐性が知らされている<sup>9-11)</sup>。当研究会の調査結果から、前述したこれらの薬剤耐性で KM, FRM および NA 等の耐性は上記の 4 剤関係の耐性菌群に関連して検出され、感受性菌群から分離されることの少いことが示された。また AB-PC 耐性は上記 4 剤の耐性菌群 (17.3%) と感受性菌群 (12.5%) との間に顕著な検出率の差をみ出し難かつたが、やはり上記 4 剤耐性菌群のほうに高く検出される。そこでこれらの耐性が伝達性があるか否かの調査の結果、KM および AB-PC 耐性は上記 4 剤関係の耐性と連関して感染的に伝達する R 因子が多数検出できたこと<sup>10)</sup>からみて、これらの薬剤耐性もまた R 因子により伝播されるものであることがわかつた。FRM は KM と交叉耐性を有するので上記 4 剤関係の耐性菌群との関連を理解することができるが、NA 耐性はまた R 因子上にのつていない。その他の新薬耐性について上記 4 剤関係の耐性菌群との間に特に関連性は見出し難いが、これらの耐性が将来感染の伝達能を獲得して伝播する可能性もまた否定できない。その理由は、三橋ら<sup>12)</sup>の因子および Phage による耐性遺伝子のとりこみによる F-TC, F-CM 及び PI-CM の形成等の実験事実、さらに発展して ANDERSON の伝達因子の検出とこれの関与での非伝達性耐性因子の伝達性の回復があげられる。三橋ら<sup>14, 15)</sup>によれば伝達 (T) 因子は腸内細菌科各属菌株に高率 (約 40%) に検出され遺伝物質伝達の役割を果していることがわかつた。さらに T 因子は染色体性および細胞質性の各薬剤耐性遺伝子をつぎつぎにとりこんで多剤耐性を形成してゆくこともわかつてきた。このような感染性薬剤耐性因子の実験的形成的成功は多くの新薬耐性が T 因子にとりこまれて感染の伝達能を獲得する可能性を強く示唆しているものと考えられる。

### 結 論

1966 年中、本研究会で分離したグラム陰性桿菌 (GNB) は *E. coli* (42.8%), *Klebsiella* (12.1%), *Proteus* (11.5%) および *Pseudomonas* (24.0%) 等が特に高頻度に分離され、1965 年分離菌群の検出頻度の傾向とほとんど一致する結果を得た。これらの分離菌群の薬剤耐性は 4 剤耐性 (TC, CP, SM, SA) を基盤にしてさらにその他の薬

剤耐性が付加され複雑な多剤耐性を形成してゆく動向が認められる。また上記 4 剤耐性は R 因子に起因するものが多い。その他の薬剤耐性中特に KM, FRM, AB-PC および NA 等は上記 4 剤耐性と関連して出現し、さらに KM, FRM, AB-PC 等の耐性遺伝子はこの GNB から検出した R 因子上に証明される。

その他の薬剤耐性菌の各属、各種への分布傾向はおおむね 1965 年の結果に一致し、また *E. freundii*, *Aerobacter* 等により上記 4 剤以外の薬剤耐性菌が比較的多く検出される。また R 因子によるこれらの薬剤耐性の伝播の可能性を考慮して GNB の薬剤耐性結果を考察した。

### 文 献

- 1) グラム陰性桿菌研究会 (班長: 石山俊次): グラム陰性桿菌の薬剤耐性の研究。1. 病巣由来菌の同定とその薬剤耐性 (1965 年)。Chemotherapy 15: 581~587, 1967
- 2) BERGEY'S Manual of Determinative Bacteriology (7 Ed.). Copyright, 1957, The Williams and Wilkins Company, U. S. A.
- 3) KAUFFMAN, F. *Enterobacteriaceae*. Copyright, 1954, by Ejnar Munksgaard Copenhagen.
- 4) EDWARDS, P. R. & W. H. EWING: Identification of *Enterobacteriaceae*. Copyright, 1962 by Burgess Publishing Company, U. S. A.
- 5) COWAN, S. T. & K. J. STEEL: Manual for the identification of medical bacteria. Cambridge University Press, 1965
- 6) 三橋 進: 腸内細菌の薬剤耐性とその遺伝。科学 30: 628~633, 1960
- 7) HARADA, K., M. SUZUKI, M. KAMEDA & S. MITSUHASHI: On the drug resistance of enteric bacteria. 2. Transmission of the drug resistance among *Enterobacteriaceae*. Japan. J. Exptl. Med. 30: 289~299, 1960
- 8) 薬剤耐性赤痢研究会 (会長: 江崎唯人): 1966 年分離赤痢菌の薬剤耐性。Chemotherapy 16: 48~49, 1968
- 9) ANDERSON, E. S. & N. DATTA: Resistance to penicillins and its transfer in *Enterobacteriaceae*. Lancet 1: 407~409, 1965
- 10) LEBEK, G.: Ueber die Entstehung mehrfachresistenter Salmonellen. Ein experimenteller Beitrag. Zentr. Bacteriol. Parasitenk. Abt. I. orig. 188 494~505
- 11) WATANABE, T., C. OGATA & S. SATO: Epitome-mediated transfer of drug resistance in *Enterobacteriaceae*. 8. Six-drug-resistance R factor. J. Bacteriol. 88: 922~928, 1964
- 12) MITSUHASHI, S. Transmissible drug-resistance factor R with special reference to replication. Gunma J. Med. Sci. 14: 245~257
- 13) ANDERSON, E. S. & M. J. LEWIS: Characterization of a transfer factor associated with drug resistance in *Salmonella typhimurium*. Nature

- 5013 : 843~849, 1965
- 14) 三橋 進 : 薬剤耐性因子 R について, 蛋白質, 核酸, 酵素, 13 : 566~573, 1968
- 15) 三橋 進 : 薬剤耐性因子 R について, 蛋白質, 核酸, 酵素 13 (7) : 643~650, 1968
- 16) 三橋 進 : 細菌の薬剤耐性, 1968年, 2月, 国立予研 : Jap. J. Med. Sci. & Biol., 印刷中

## DRUG RESISTANCE OF GRAM NEGATIVE BACTERIA OF CLINICAL SIGNIFICANCE (II)

Research Committee of Gram-negative Bacteria Infection

(Chief : SHUNJI ISHIYAMA, Department of Surgery, Nihon University, Tokyo)

Many isolates belonging to gram-negative rod bacteria were collected in 1966 from the inpatients at geographically scattered hospitals in Japan. Nine hundred and thirty one strains included *Escherichia coli* (42.8%), *Escherichia freundii* (3.3%), *Klebsiella* (12.1%), *Aerobacter* (4.5%), *Proteus* (11.5%), *Pseudomonas* (24.0%) cultures and others (2.0%). They were found to be resistant to tetracycline (TC), chloramphenicol (CP), streptomycin (SM) and sulfanilamide (SA), or to various combinations thereof. Among the strains resistant to TC, CP, SM and SA, triply and quadruply resistant strains were isolated most frequently and many of them carried R factors which are transferable by mixed cultivation. However, the R factors were not detected so far from the strains belonging to the *Pseudomonas* group. Among the strains resistant to AB-PC or KM, the R factors which carry resistance to AB-PC or KM were isolated. The strains resistant to other drugs than the aforementioned 4 drugs, TC, CP, SM and SA, were not so remarkable and they included the strains resistant to KM (8.1%), FRM (6.6%), GM (1.2%), AB-PC (15.7%), CER (15.3%), CET (14.0%), CLS (18.6%), PMB (18.3%), NA (11.7%) and FT (16.5%). It should be noted that the *Pseudomonas* cultures were resistant to many drugs except for CLS, CLM, PBM and GM. It was found that triply and quadruply resistant strains among those resistant to TC, CP, SM and SA, become resistant easily and consequently multiply resistant when a new drug is introduced.