

臨床分離菌株の薬剤耐性および広範囲抗生物質小量投与法

荒井 純・佐藤 卓郎

済生会黒沢尻病院(院長 石川義哲)

岩手医科大学第一外科学教室(外科医長 荒井 純)

(昭和 43 年 10 月 30 日受付)

I. はじめに

感染症の治療は抗生物質の出現当初においては遠からず解決されるであろうと期待された。しかし各種抗生物質が次々に開発され、それぞれの効果が列挙されたにもかかわらず、感染症の治療は解決されず、逆にますます複雑な問題が障害としてあらわれてきていることが指摘されている。そして抗生物質療法の問題点は現在のところ感染菌の耐性獲得と耐性菌感染症の治療法の2つに要約されているといえよう。

われわれは臨床分離菌株の耐性獲得の状態を検索するとともに、ディスク(感応錠)法による感受性検査で耐性と判定されるテトラサイクリン系薬剤を用いた治療成績を検討し、外科系感染症の治療方法について考察を行なった。

II. 臨床分離菌株の薬剤耐性

検査対象は当院外科の入院、外来患者である。これらの大部分は純農村都市である北上市とその周辺の農村地帯から来る患者で占められている。

検査期間は昭和 42 年 1 月から昭和 43 年 1 月までの1年1カ月である。その間に 198 株を同定分離した。そのうち 100 株は黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、27 株はβ溶血レンサ球菌、71 株は大腸菌であった。

これらの同定検査には次のような市販培地を使用した。すなわち黄色ブドウ球菌とβ溶血レンサ球菌には血液寒天培地および B. T. B. 寒天培地を使用し、大腸菌に対しては S. S. 寒天培地、マツコンキー寒天培地を使用した。

それぞれの菌株の抗生物質に対する感受性をディスク法で検した。14 種の抗生物質の名称と略号は、次のとおりである。

1. ベニシリング	PC
2. ストレプトマイシン	SM
3. テトラサイクリン	TC
4. クロラムフェニコール	CP
5. コリスチン	CL
6. ロイコマイシン	LM
7. スルフィソキサゾール	SX
8. エリスロマイシン	EM

9. カナマイシン	KM
10. オレアンドマイシン	OM
11. セファロリジン	CER
12. パンフラン S	PfH
13. リンコマイシン	LCM
14. メチルククロフェニル イソキサゾリルベニシリン	MCI-PC

検査成績は完全耐性 一、不完全耐性 十、やや感受性 卅、感受性良好 卅、と 4 種に判定分類した。

(1) 黄色ブドウ球菌の薬剤耐性

耐性頻度の高い薬剤は第 1 表のとおり、SX 100%、PC 97%、TC 88%、SM と EM 87%、CL 86%、OM 75%、LM 73% であり、これら 8 剤はいずれも 70% 以上に耐性である。

耐性頻度の低い薬剤は第 1 表のとおり、PfH 8.4%、CER 22%、CP 30%、KM 34%、MCI-PC 34.5%、LCM 47% であり、これら 6 剤はいずれも 50% 以下にしか耐性でなく新しく開発された PfH、CER、MCI-PC、LCM に対する耐性獲得がいまだ進行拡大していないことを示しているといえよう。

第 1 表 黄色ブドウ球菌の薬剤耐性

	抗生物質	検査株数	耐性株数		合計	感性株数	
			一	+		卅	卅
1	PC	100	94	3	97	0	3
2	SM	100	80	7	87	7	6
3	TC	100	76	12	88	5	7
4	CP	100	15	15	30	36	34
5	CL	100	77	9	86	12	2
6	LM	100	72	1	73	3	24
7	SX	100	91	9	100	0	0
8	EM	100	70	17	87	4	9
9	KM	100	33	1	34	5	61
10	OM	100	65	10	75	8	17
11	CER	100	9	13	22	42	36
12	PfH	82	2	5	7	9	66
13	LCM	51	18	6	24	12	5
14	MCI-PC	55	6	13	19	14	22

(2) β溶血レンサ球菌の薬剤耐性

検査株数が 27 株にすぎなかつたので、耐性頻度を算出するのをやめ、症例数を第 2 表に記した。また抗生物質の種類も SX, OM, CER, PfH, LCM, MCI-PC の 6 種を除いた 8 種にとどめた。この 8 種の抗生物質のうち耐性頻度の低いものは KM と CP のみであり、特に KM の耐性頻度の低いことが目立つた。

(3) 大腸菌の薬剤耐性

大腸菌株 71 株について SX, PfH, LCM, MCI-PC の 4 剤を除いた 10 種抗生物質感受性を検査した。その結果は第 3 表のとおり、耐性頻度の低いのは KM 7.2%, CER 21%, CP 32% の 3 剤であり、残る 7 剤ではいずれも 50% 以上であつた。

(4) 考察

純農村地帯においては耐性菌の出現頻度が比較的低いと考えられているが、今回の成績からみると外科的感染症から分離される菌はすでに強い多剤耐性を獲得していることがわかつた。したがつて、たとえ純農村地帯においても、外科的感染症の治療に際しては耐性菌の存在を念頭におかねばならない。

第 2 表 β溶血レンサ球菌の薬剤耐性

	抗生物質	検査株数	耐性症例		合計	感性症例	
			—	+		+	+
1	PC	27	27	0	27	0	0
2	SM	27	22	4	26	1	0
3	TC	27	27	0	27	0	0
4	CP	27	6	4	10	13	4
5	CL	27	19	2	21	4	2
6	LM	27	22	1	23	3	1
8	EM	27	25	2	27	0	0
9	KM	27	1	0	1	0	26

第 3 表 大腸菌の薬剤耐性

	抗生物質	検査株数	耐性株数		合計	感性株数	
			—	+		+	+
1	PC	71	71	0	71	0	0
2	SM	71	49	15	64	3	4
3	TC	71	54	10	64	3	4
4	CP	71	21	2	23	13	35
5	CL	71	24	13	37	20	14
6	LM	71	64	4	68	2	1
8	EM	71	39	18	57	11	3
9	KM	71	3	2	5	3	63
10	OM	71	41	17	58	13	0
11	CER	71	12	3	15	19	28

III. 広範囲抗生物質小量投与方法

感染菌の薬剤感受性を検査し、感性抗生物質を選択投与することが、感染症の抗生物質療法原則といわれてきている。しかし実際にこの原則に従がつて治療を行なつた場合、6.3~23% (平均 15%) の無効症例があり、「炎症の化学療法は世上の考えている程簡単なるものではない」と三方¹⁾は述べている。

原則と臨床成績との、このような不一致をもたらす原因としては、感染菌の薬剤感受性を知るために臨床的に広く用いられているディスク法自体の不完全性が指摘されている。例えば長谷川²⁾はディスク法による結果は「培養剤の組成により、接種菌量により、観察時間により変動する」とし、その成績を余り信頼していない。

また不一致の原因として、臨床的な感染症の経過は感染菌のみでなく、患者の感染防禦力によつても大きく左右されることが指摘されている。現在臨床的に広く使用されている抗生物質である CP, TC はいずれも感染菌に対して静菌的に作用するのみで、殺菌的には作用しない。生体内の感染菌に殺菌的に作用し、感染症を治癒させるのは生体自身のもつている感染防禦力である。ところが CP, TC を 1 日 1 ないし 2 g 投与すると生体の感染防禦力は低下の傾向を示し、感染症の治癒には不利な条件をつくり出す。CP, TC がその静菌的作用を発揮するに十分な臓器内濃度を確保し、かつ生体の感染防禦力を維持し、かつ賦活するには CP, TC を 1 日 100 mg 投与するのがよいと桂³⁾は主張している。この桂の CP, TC 小量投与方法は細菌性赤痢の研究にもつづいたものであり、CP あるいは TC 感性菌感染症のみでなく、耐性菌感染症に対しても有効であるという。

CP と TC との間に効果の差は余りないように桂は報告しているが、三方¹⁾は両者の効果を比較し、大きな相異をみとめたと報告している。すなわち「CP 投与群の死亡率が 60% であつたのに対し、TC 投与群では全例生存している。これは *in vitro* と *in vivo* との差異がいかに著明であるかを示している」と記している。

(1) 臨床成績

広範囲抗生物質である CP と TC における耐性発生率は第 1~3 表に示したとおり、今回のディスク法による成績では、TC は CP の 2~3 倍である。しかし前述したとおり、桂、三方の見解を考慮し、感染菌が TC 耐性という成績を示した外科的感染症 100 例に TC 誘導体の 1 種である Pyrrolidino methyl-tetracycline nitrate (市販名プリスタシン) の小量投与を行ない、その臨床効果の検討を試みた。

症例の疾患別分類は第 4 表のとおり、急性慢性虫垂炎が最も多く 37 例であり、外傷 13 例、ヘルニヤおよび

第4表 疾患別分類

急性・慢性虫垂炎	37 例
外傷	13 例
{ 頭 部	3 例
{ 腹 部	3 例
{ 手	1 例
{ 足	6 例
ヘルニア	12 例
腹膜炎	12 例
肛門疾患	4 例
良性腫瘍	3 例
膿瘍	3 例
イレウス	3 例
乳腺炎	3 例
クローン氏病	2 例
火傷	2 例
胆石, 陰嚢水腫, 関節炎, リンパ腺炎, 粘液嚢炎, 蜂窩織炎	各 1 例
合 計	100 例

第5表 疾患別, 投与量および期間

1日注射量	注射期間	虫垂炎	外傷	ヘルニア	膀胱炎	その他	合計
135 mg × 1	2日			2			2
	3日	1					1
135 mg × 2	2日					2	2
	3日		1	3			4
315 mg × 1	10日					1	1
	2日	1			1	2	4
	3日	3	2	2		3	10
315 mg × 2	4日	2	1				3
	1日		1				1
	2日	12	1	3		1	17
	3日	18	5	1	6	11	41
	4日		2	1	5	4	12
	5日					1	1
	7日					1	1
合 計		37	13	12	12	26	100

腹膜炎各 12 例を加えると 74 例となり, 全体の 3/4 を占めている。

腹部外傷 3 例中の 1 例には手術を行なわなかったが, 残る 99 例については全て手術を行ない, 術中および術後に Pyrrolidino methyl-tetracycline nitrate 注射を行なった。1日投与量および投与期間を疾患別にみると第5表のとおりであり, 全体的にみて 315 mg 注射 1日2回を 2~4 日間が最も多く 70% を占めている。

手術を施行しなかつた腹部外傷の 1 例は入院 3 日間で死亡し, 剖検によると肝および胆嚢破裂, 急性化膿性胆汁性腹膜炎という所見であつた。残る 99 例の手術例においては, 第5表のとおり, Pyrrolidino methyl-tetra-

cycline nitrate の注射により, 全例順調な経過を示し, 後遺症もなく, また副作用もみとめられなかつた。

(2) 考 察

小林は「細菌感染症を増殖性疾患, 滲出性疾患, 毒素性疾患および敗血症」と区分し, 疾患の特異性を強調している。今回の 99 例の手術例における感染症はこの分類における滲出性疾患に属し, 治癒傾向の比較的強いものと考えられている。したがって前述したように全例が順調な経過を示したからといつて, それが術中術後に投与した抗生物質の効果と考えることはできない。しかしまたそれと同時に, ディスク法では耐性と判定された TC 系薬剤である Pyrrolidino methyl-tetracycline nitrate の小量投与法で, 術後感染をほとんど完全に阻止しえたことは注目すべきであろう。

外科的感染症の治療においても「化学療法」の原則どおり耐性薬剤投与は禁忌とすべきであろう。しかし実際には感染症が治癒すればよく, その治癒は患者自身の回復力あるいは感染防禦力によりもたらされることを考えると, 外科的感染症の具体的な治療薬選択を「化学療法」の原則のみに従がつて決定することは必ずしも賢明でないといえよう。

このように考えたからといつて抗菌剤のもつ抗菌スペクトラム, あるいは耐性獲得を無視してよいということでもなければ, 抗菌剤の吸収, 体内分布, 尿あるいは胆汁中の排泄などの薬理学的特性を無視してよいということでもない。逆に耐性薬剤投与は禁忌であるという原則のみから判断するのではなく, 抗菌剤の細菌学的, 薬理学的特性を臨床的によくしらべ, さらに臨床効果の検討も充分に行なつた上で, 実際に効果のある薬剤を選び, 投与方法を決定すべきであると主張したいのである。

IV. む す び

1. 済生会黒沢尻病院外科において 1 年 1 カ月間に分離同定した菌株について耐性検査を行ない, 外科的感染症の感染菌に強い多剤耐性があることを認めた。

2. TC 耐性菌感染の認められた外科的感染症 100 例に Pyrrolidino methyl-tetracycline nitrate の小量投与を行ない, 極めてすぐれた成績をえた。

3. 外科的感染症を治療する薬剤選択方法に関して若干の考察を行ない, 耐性検査にのみたよることの不備を指摘した。

引 用 文 献

1. 長谷川弥人, はか: 抗生剤使用に就ての 2, 3 の問題。治療 33, 1045, 1951
2. 三方一沢: 化学療法よりみた感染症。日本内科学会雑誌 54 巻, 1~8, 1962
3. 小林六造: 細菌性疾患の感染発症と免疫の概念について。日本医学 No. 3361, 1944
4. 桂 重鴻: 細菌性赤痢の小量抗生物質療法。日本医事 No. 1703, 8~11, 1956

DRUG RESISTANCE OF CLINICAL ISOLATES AND
SMALL DOSIS ADMINISTRATION OF BROAD
SPECTRUM ANTIBIOTICS

JUN ARAI & TAKURO SATO

Saiseikai-Kurosawajiri Hospital (Director : YOSHITETSU ISHIKAWA)

Multi-drug resistances were confirmed in many of 198 clinical isolates from surgical infectious diseases from Jan. 1967 to Jan. 1968.

One hundred cases of surgical infectious diseases of tetracycline resistant bacteria were treated successfully by small dosis parenteral administration of pyrrolidinomethyl tetracycline.

Some considerations against the selection of antibiotics for surgical infectious diseases were based on sensitivity test by disc method.