

病院内および外の大腸菌の薬剤感受性

小林 章 男・久 保 勢津子

千葉大学医学部中央検査部

三 宅 修・柴 田 佳 子

栄研化学株式会社研究部

(昭和 47 年 10 月 26 日受付)

近年病院内感染症においては、グラム陰性杆菌感染症がグラム陽性球菌感染症より多く、いつそう重視されている。これは杆菌が一般に球菌より種々薬剤に対し感受性が低いこと、および人は宿命的にグラム陰性杆菌を腸管内に多数保有し、これが他の器官に侵入し発症させる危険性をもつためである。グラム陰性杆菌のなかでも大腸菌は人腸管内に定着し最も多く見出される菌種の 1 つであり、病的臨床材料（尿、胆汁、創、血液等）から分離される頻度もひじょうに高い。従がつて大腸菌の薬剤感受性パターンを知っておくことは、グラム陰性杆菌感染症をよりよく理解するための重要な手段の 1 つであると思われる。

ある細菌の薬剤感受性は、その細菌の由来した材料の条件によりひじょうに異なる。GOULD⁷⁾は家庭で罹患した初回単純尿路感染症からの大腸菌にはほとんど耐性菌がみあたらずることを報告している。小林⁹⁾は入院患者の細菌尿で外来のそれより高頻度に耐性菌を見出し、また耐性菌検出率は診療科別でも著しく異なることを述べている。

本報では大腸菌の由来を病院に関係のある場合と、ない場合の大きく 2 つに分け、前者については入院患者諸検体および入院患者糞便の大腸菌について、後者については家庭で罹患したと思われる尿路感染患者尿および正常人糞便の大腸菌について、それぞれ薬剤感受性を調べ、これによつて病院との関係のあるなしで人の保有する大腸菌の薬剤感受性分布がどの程度の差異をもっているかを検討した。

材 料 と 方 法

昭和 45 年度に千葉大学病院に入院したそれぞれ異なつた患者の種々臨床検体（尿 59, 膿 18, 痰 9, 胆汁 5, 腹水 4, 血液 1, 帯下 1）から大腸菌 97 株を選び「入院検体株」とよんだ。同じ時期の同院入院患者 85 名（第 1 内科 28 名, 第 2 内科 25 名, 第 2 外科 21 名, 泌尿器科 11 名）の糞便から大腸菌各々 85 株を分離し「入院糞株」とよんだ。ただし、臨床検体を採取した患者と糞便を採取した患者は同一ではない。

同じ時期千葉市内開業医家から細菌尿（菌数 10^5 /ml

以上）の提供をうけ、このうち大腸菌 82 株を分離し「外来尿株」とよんだ。さらに学校給食に従事している正常人の糞便から大腸菌 95 株を分離し「正常糞株」とよんだ。いずれも 1 被検者から 1 株の大腸菌をえらんだ。これら 4 群の大腸菌について Streptomycin (SM), Chloramphenicol (CP), Tetracycline (TC), Aminobenzyl penicillin (ABPC), Kanamycin (KM), Nalidixic acid (NA), Nitrofurantoin (NF), Cephalexin (CEX) の計 8 種の薬剤について感受性を調べた。

薬剤感受性の測定：各大腸菌株をトリプトソイブイオンに 37°C で 1 夜培養し、これを 10 倍希釈して接種したほかは、日本化学療法学会標準法に従がつて最低菌発育阻止濃度 (MIC) を測定した。ただし、NF は 1,000 mcg/ml から倍数希釈した。NF を除く各薬剤とも 50 mcg/ml 以上の MIC を有した株を便宜上耐性菌ときめた。

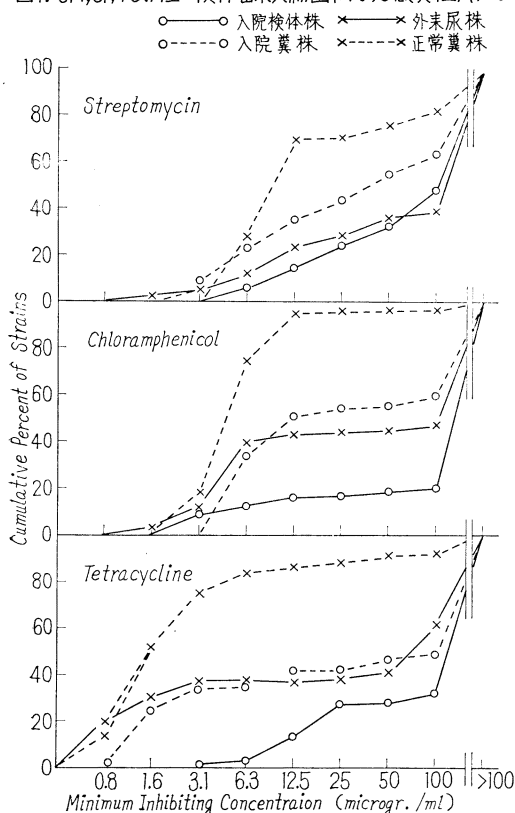
結 果

Streptomycin に対する感受性：図 1 上に示したように、入院検体および外来尿由来の大腸菌株はほとんど同じ感受性パターンを示し耐性菌が多く、50% 以上の株は MIC が 100 mcg/ml またはそれ以上を示した。入院糞株では上に次いで耐性菌が多く認められ、この菌株の 50% は 25 mcg/ml 以上の MIC を示した。正常糞株にもかなりの耐性菌がみられ、菌株の約 25% は MIC が 50 mcg/ml 以上を示した。

Chloramphenicol に対する感受性：図 1 中に示したように、入院検体株は著しく感受性が低く、80% の菌株は MIC 100 mcg/ml またはそれ以上を示した。外来尿株および入院糞株はだいたい同じ感受性パターンを示し、これら菌株の約 50% は MIC 12.5 mcg/ml 以上を示した。これに反し正常糞株は感受性が高く 5% の菌株が MIC 12.5 mcg/ml 以上を示すに過ぎなかつた。

Tetracycline に対する感受性：図 1 下に示したように、CP と同様入院検体株の低感受性が特長であつた。すなわち 70% の菌株は 100 mcg/ml またはそれ以上の MIC を示した。入院糞、外来尿株はそれぞれ CP と同様ほとんど同じ感受性パターンをとり、菌株の約 50% は 100 mcg/ml またはそれ以上の MIC を示した。しかし正常

図1. SM, CP, TCの種々検体由来大腸菌に対する感受性パターン



糞株では薬剤感受性はひじょうに高く、10%の菌株が50mcg/ml以上のMICを示すに過ぎなかった。

Ampicillin に対する感受性: 図2上に示したように、入院検体株だけがきわだって感受性が低いのが特長であった。これら菌株の50%は100mcg/mlまたはそれ以上のMICを示した。しかし他の3菌株群、すなわち外来尿、入院糞、および正常糞株はだいたい同じような感受性パターンを示し、5~20%の菌株が6.3mcg/ml以上のMICを示したに過ぎなかった。

Kanamycin に対する感受性: 図2下に示したように、Ampicillinと同様の傾向を示し、入院検体株の50%は12.5mcg/ml以上のMICを示し他の3菌株群と比較し明らかに感受性が低かった。外来尿株でやや感受性の低い株がみられたが、入院糞、正常糞株には耐性菌はほとんどみられず、10%の株が6.25~12.5mcg/ml以上のMICを示したに過ぎなかった。

Nalidixic acid, Nitrofurantoin, Cephalexin に対する感受性: 図3に示したように、この3つの抗細菌剤に対しては入院検体、入院糞、外来尿、正常糞株いずれもほとんど同じ傾向の感受性パターンを示した。前述までの抗細菌剤、すなわちSM, CP, TC, ABPC, KMではいずれも入院検体株が最も感受性が低く、正常糞株が最

図2. ABPC, KMの種々検体由来大腸菌に対する感受性パターン

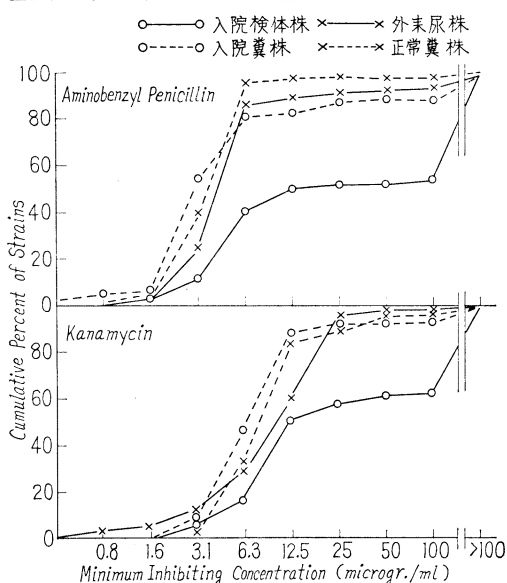
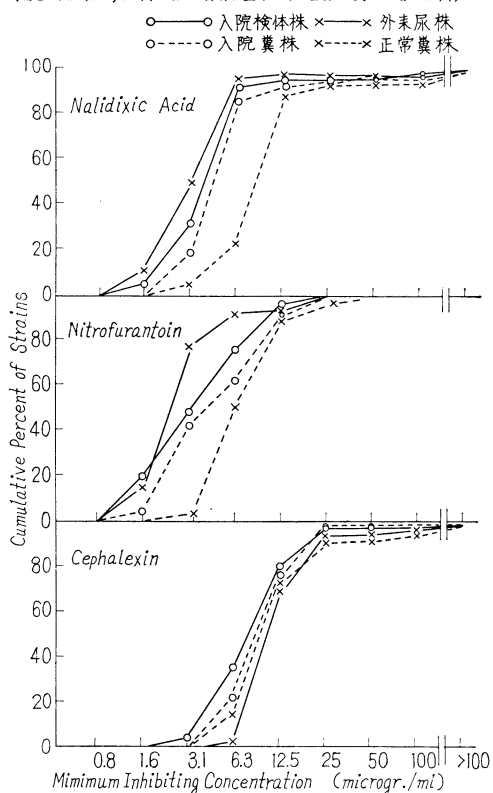


図3. NA, NF, CEXの種々検体由来大腸菌に対する感受性パターン



も高かったが、ここで示した3薬剤ではこのような傾向はみられなかった。

NAでは10%の菌株が12.5mcg/ml以上のMICを示し、NFでは10%の菌株が12.5mcg/ml以上のMIC

表1 分離頻度の高い耐性菌の種類と分離株数

耐性の種類	入院検体 97 株	入院糞 85 株	外来尿 82 株	正常糞 95 株
S	0(0)	4(4.7)	9(11.0)	13(13.7)
C	5(5.2)	1(1.2)	3(3.7)	0(0)
T	0(0)	8(9.4)	2(2.4)	7(7.4)
A	4(4.1)	1(1.2)	1(1.2)	0(0)
T.S	1(1.0)	6(7.1)	5(6.1)	2(2.1)
S.C.T	17(17.5)	19(22.4)	35(42.7)	1(1.1)
A.S.C.T	10(10.3)	5(5.9)	3(3.7)	0(0)
K.S.C.T	10(10.3)	3(3.5)	0(0)	0(0)
X.N.K.S	0(0)	0(0)	0(0)	4(4.2)
A.K.C.T.S	24(24.7)	2(2.4)	0(0)	0(0)
その他の組合せ	18(18.6)	9(10.6)	12(14.6)	7(7.4)
非耐性株	8(8.2)	27(31.8)	12(14.6)	61(64.2)
計	97(100)	85(100)	82(100)	95(100)

S:SM, C:CP, T:TC, A:ABPC, K:KM, X:CEX, N:NA
():%

を、CEX では10%の菌株が25mcg/ml以上のMICを示していた。

分離株の耐性の種類：各薬剤(NFを除く)で50mcg/ml以上のMICを示した株を耐性菌とし、各分離株の薬剤耐性の組合せを調べた。この多剤耐性菌の種類はひじょうに多種に及んだので、ある組合せが4株以上にみられた比較的多い組合せだけを表示し、他の組合せは一括した。1種の薬剤にだけ耐性でも(単剤耐性)、1つの組合せとして表示した。

表1に示したように、入院検体株に最も多く多剤耐性菌がみられ、CP-TC-SM多剤耐性にさらにABPC, KMまたはABPC-KMが加わった多剤耐性菌が多数みられた。なかでもABPC-KM-CP-TC-SM多剤耐性菌が最も多く24.7%をしめていた。これに反し、単剤耐性菌は少なかった。

入院糞株では多剤耐性菌の分離数は前述菌株群にくらべ減じており、単剤耐性菌が増加していた。CP-TC-SM耐性株は22.4%を占め最も多く、ついでTC単独耐性株が9.4%で2位を占めていた。

外来尿株では多剤耐性菌の種類が前述2群にくらべ、さらに減じており、単剤耐性菌が多かった。しかし、CP-TC-SM耐性菌株数は多く42.7%を占めていた。

正常糞株では多剤耐性菌は最も少なかった。しかしCEX-NA-KM-SM多剤耐性菌という他の群ではみられない株も4.2%に発見された。SM単独耐性株が最も多く13.7%を占め、多剤耐性菌株より単剤耐性菌のほうがより多くみられた。

なおNAを含んだ単ないし多剤耐性菌は正常糞株から8株みられたのに反し、入院患者検体、外来尿、入院患者糞由来菌株では各1株ずつみられたにすぎなかった。

考 察

大腸菌は種々感染症のうち尿路感染から分離されることが最も多い。このため本実験では尿路感染症で広く使われている薬剤を選んで検討した。Gentamicinもこの感染症で広く使われるが、今なお大腸菌にすべて感受性であるため、ここでは用いなかっただ。

ここで検討された8種の抗細菌剤は上述4種の材料由来の大腸菌株に対する感受性パターンから、次の3群に分けられた。

第1群にはSM, CP, TCが属し、入院検体、入院糞、外来尿株とも、これら薬剤に高頻度に耐性を示したにもかかわらず、正常糞株はほとんどすべて感受性であった。すなわち、入院患者および治療を受けた人にはSM, CP, TC耐性菌がかなり広く分布しているが、正常人腸内にはこのような耐性菌はほとんど見当らなかつた。

第2群にはABPC, KMが属し、入院患者の病巣由来株にはかなり、これらの薬剤に耐性の株がみられたが、入院患者糞、外来尿、正常人糞の大腸菌には耐性菌はひじょうに少なかった。

第3群にはNA, NF, CEXが属し、病院との関係のあるなしにかかわらず、いずれの大腸菌にも耐性菌はひじょうに少なかった。

わが国でSM, CP, TCに耐性を示す大腸菌が高頻度に発見されることは諸家により報告されている^{1),2),3)}。われわれもこれを確かめ、さらに株の由来別によつて耐性菌分布に著しい差のあることを明らかにし、とくに入院患者の中には腸管内にこれら薬剤に耐性の株をもつ者の多いことを見いだした。

大腸菌が薬剤に耐性化する場を考えると、病巣内大腸菌に薬剤が投与され、それらを一部耐性化することは最も一般的な推察であろう。いつぼう、他の感染症のために投与された、または食品に含有された抗細菌剤が人の腸管内大腸菌に作用し耐性菌を生じさせることも重視しなくてはならない。またCOOK⁴⁾らは家畜の飼料に抗生剤が混合され、このため家畜腸内大腸菌が耐性菌となり、この菌に汚染された食肉を人が食することで耐性菌を導入されると推察している。

われわれは抗菌剤の使用頻度の高い病院の入院患者が腸内に高率にSM, CP, TC等の耐性菌を保有していることを証明した。このことは入院患者の腸管は薬剤耐性大腸菌を産生する場として重要であることを示している。BRUMFITTら⁶⁾は腸管内の耐性大腸菌と尿路感染起因菌との関係の深いことを示している。従がつて、腸管内の耐性菌は病院内感染の源としても重視すべきと考えられる。

これら耐性大腸菌を保有した患者は必ずしもすべてそ

れに該当する薬剤の投与をうけているわけではなく、本実験では直接 R 因子の有無を調べなかつたが、耐性パターンからこの因子を有する大腸菌が入院患者腸管にはかなり広く存在するものと推察された。DAILEY ら¹⁰⁾は抗生剤使用頻度の低い正常乳児の糞からもかなり多くの薬剤耐性菌を分離し、抗生剤使用頻度の高い乳児群からはより高頻度に耐性菌をえている。そしてこの耐性の 38% は R 因子によつていと報告している。

われわれの観察した入院患者糞便中、耐性大腸菌が患者の退院後抗生剤と関係のない家庭に生活した場合、どのように消長するか興味ある問題で目下検討中である。

病院と関係のない正常人糞便中の大腸菌には SM 耐性菌がいくぶんみられたが、これ以外の薬剤に対してはほとんど耐性菌がみられなかつた。これに反し、COOK ら⁹⁾は正常人糞便中大腸菌にもかなり高率に SM または TC 耐性菌を認め、これは前述のように家畜の耐性菌に由来すると推定している。われわれの成績との違いは両国での食料事情が異なるためとも考えられる。わが国でも水産食品はかなり抗生剤との接触が多いと思われるが、正常人糞便中に耐性大腸菌がひじょうに少なかつたのは興味深かつた。

家庭で罹患した初回尿路感染起因菌にはほとんど耐性菌がみられぬことが示されている⁷⁾。われわれも精細に病歴を聴取した初回尿路感染症では同様の結果を経験している。今回われわれが提供をうけた開業医家からの細菌尿の大腸菌には SM, CP, TC に耐性を示す株がかなりの数みられた。これらの患者の病歴は不明であるが、反復性、難治性尿路感染症例からの材料もかなり含まれたと考えられる。病院内感染でなく家庭で罹患しても治療が繰返された症例では SM, TC, CP に耐性を示す大腸菌がかなり存在すると推測され、外来での尿路感染治療上充分注意すべき点と考えられた。

ABPC 耐性大腸菌はわれわれの入院患者検体株では、1965~1967 に行なわれた上述諸家^{1), 2), 9)}の成績とくらべ著明に多く発見されており、SCHNEIERSON⁴⁾の 1969 の米国の病院での結果、すなわち大腸菌の 59% が耐性菌であつたとの報告とだいたい一致している。ROSS ら⁸⁾は赤痢菌がこの 4 年間で ABPC に対し 6% から 95% に急速に耐性化したと警告している。このような ABPC 耐性菌の増加はこの薬剤の病院内での大量な使用によると考えられる。しかしながらわれわれの成績では SM, CP, TC にくらべて入院患者の糞便には ABPC 耐性菌はそれほど多くはみられないという事実は、ABPC 使用の歴史が前 3 薬剤のそれより短かいためと考えられる。今後入院患者の糞便の大腸菌がどのように ABPC に対し耐性を示していくかも興味ある課題と思われた。ABPC と同様

の過程は KM でも観察された。家庭で罹患した尿路感染症からの分離大腸菌は ABPC, KM に耐性をほとんど示していない点から、これら薬剤は前述感染症の重症例の第 1 選択にならう。

NA, NF, CEX はいずれの材料由来の大腸菌にもだいたい同じ薬剤感受性パターンを示し、感受性が一般に高かつた。これらの薬剤がまだわが国でそれほど広く使われていないためと考えられた。とくに CEX は市販開始直後の調査であつたためか、4 材料の大腸菌の感受性パターンはひじょうによく一致していた。これら 3 薬剤は経口剤であるため、中等度の家庭で罹患した細菌性尿路感染では第 1 選択薬になると考えられる。

多剤耐性菌は入院患者検体>入院患者糞便>外来患者尿>正常人糞便由来大腸菌の順に多く認められ、単剤耐性菌の頻度はこの順の逆であつた。多剤耐性の組合せはひじょうに多種複雑であつたが、SM-CP-TC の組合せが基本になり、これに KM, ABPC が加わつた型のが多数みられた。すなわち、外来尿では SM-CP-TC の基本型が最も多く、入院糞便株ではこの基本に ABPC, KM, ABPC-KM の加わつたものがやや増加しており、入院患者検体株では SM-CP-TC の基本型はむしろ少なく、ABPC-KM-SM-CP-TC といった著しい多剤耐性菌が多数認められた。これら出現の詳細な機序は不明であつた。正常人糞の耐性菌には単剤耐性のものも多く、NA 耐性株が他の検体と比較し多くみられた。NA は R 因子に含まれぬことが知られているが、NA 耐性株が自然耐性株として正常人に存在することは興味深かつた。

要 約

病院と関係のある大腸菌と、関係のない大腸菌とで、薬剤感受性でどのような差があるかを調べる目的で、次の 4 材料、すなわち入院患者臨床検体、入院患者糞便、家庭で罹患した尿路感染症患者細菌尿、および正常人糞便から大腸菌を分離し、8 種の抗菌剤について感受性パターンを比較検討した。

Streptomycin, Chloramphenicol, Tetracycline では入院患者検体由来大腸菌が最も多くこれら抗生剤に耐性を示し、入院患者糞便、外来細菌尿由来株がこれに次ぎ、正常人糞便由来株には耐性菌はほとんどみられなかつた。Aminobenzyl penicillin, Kanamycin では入院患者検体由来株だけに耐性菌が比較的多数みられ、他の材料からの耐性菌は少数であつた。Nalidixic acid, Nitrofurantoin, Cephalexin ではいずれの材料の株も耐性菌はひじょうに少なかつた。多剤耐性菌は入院患者検体からの株で最も多くみられ、正常人糞便からの株からは最も少なかつた。

文 献

- 1) 石山俊次ら：グラム陰性桿菌の薬剤耐性の研究，第1報。Chemotherapy 15 : 581~587, 1967
- 2) 山地幸雄，高橋昌巳，宮永嘉隆ら：1965 年以降の病巣由来グラム陰性桿菌の抗生物質感受性。Jap. J. Antibiotics 21 : 25~33, 1968
- 3) 石山俊次ら：グラム陰性桿菌の薬剤耐性の研究(2)。Chemotherapy 17 : 42~46, 1969
- 4) SCHNEIERSON, S. S. : Antibiotic susceptibility of pathogenic microorganisms isolated in 1969. N. Y. State J. Med. 70 : 1871~1874, 1970
- 5) COOK, E. M., SHOOTER, R. A., BREADEN, A. L. *et al.* : Antibiotic sensitivity of *Escherichia coli* isolated from animals, food, hospital patients, and normal people. Lancet 2 : 8~10, 1971
- 6) BRUMFITT, W., FAIERS, M. C., REEVES, D. S. *et al.* : Antibiotic-resistant *Escherichia coli* causing urinary-tract infection in general practice relation to fecal flora, Lancet 1 : 315~317, 1971
- 7) GOULD, J. C. : The comparative bacteriology of acute and chronic urinary tract infection: Urinary tract infection: ed. O'GRADY, F. & BRUMFITT, W. Oxford Univ. Press. p. 43~48, 1968
- 8) ROSS, S., CONTRONI, G. & KHAN, W. : Resistance of *Shigella* to ampicillin and other antibiotics. J. A. M. A. 221 : 45~47, 1972
- 9) 小林章男：診療科外来，入院別にみた尿路分離菌と薬剤感受性。医学のあゆみ 72 : 402~406, 1970
- 10) DAILEY, K. M., STURTEVANT, A. B. & FEARY, T. W. : Incidence of antibiotic resistance and R factors among gram-negative bacteria isolated from the neonatal intestine. J. Pediatric 80 : 198~203, 1972

SUSCEPTIBILITY OF *ESCHERICHIA COLI* ASSOCIATED WITH OR WITHOUT HOSPITAL AGAINST VARIOUS ANTIMICROBIAL AGENTS

AKIO KOBAYASI, SETSUKO KUBO

Clinical Laboratory, Chiba University Hospital, Chiba

OSAMU MIYAKO and KEIKO SHIBATA

Research Laboratory, Eiken Kagaku Company, Tokyo

Prevalence of drug resistant strains of *Escherichia coli* associated with or without hospital was investigated. The strains derived from the clinical specimens and the feces of hospitalized patients represented to be associated with hospital. The strains not associated with hospital were isolated from the bacteriuria obtained by general practitioners and the feces of normal people. Minimum inhibiting concentrations of these strains of four groups were measured for comparison.

The strains of *E. coli* derived from the clinical specimens of hospitalized patients were mostly resistant to streptomycin, chloramphenicol and tetracycline, and many strains obtained from the bacteriuria of general practitioners and the feces of inpatients were also resistant to three agents, whereas few resistant strains were detected in the feces of normal people. Aminobenzyl penicillin and kanamycin resistant strains were isolated from only the clinical specimens of the inpatients, whereas the strains in the other materials were mostly susceptible to both antibiotics. The strains derived from either the materials associated with or without hospital were mostly susceptible to nalidixic acid, nitrofurantoin and cephalixin.

The multiple drug resistant strains were exceedingly common in the clinical specimens of inpatients, while rare in the feces of normal people.