

## ゲンタマイシン耐性菌の研究

島田 馨・稲松 孝思

東京都養育院付属病院内科

紺野 昌俊・生方 公子

帝京大学医学部小児科

富岡 一・小林 芳夫・内田 博

慶応大学医学部内科・中検

小林 章男・久保 勢津子

千葉大学医学部検査部

斉藤 篤・上田 泰

慈恵会医大第三内科

清水 喜八郎\*・奥住 捷子

東京大学中央検査部

\* 筑波大学臨床医学系内科兼任

(昭和 50 年 6 月 17 日受付)

Gentamicin (GM) が臨床的に使用されるようになって約 10 年経過したが、その間 GM は耐性菌の最も少ない抗生物質の 1 つであった。しかし近年 GM 耐性菌の出現が問題になり始め<sup>1-5)</sup>、本邦でもこれに関した幾つかの報告があるが<sup>6-7)</sup>、施設から分離される GM 耐性菌の株数はまだそれほど数の多いものではなく、また耐性菌の出現頻度や菌種も病院間で若干の相違がみられているようである。そこで東京地区とその近郊の 6 医療機関(東京大、慶応大、慈恵医大、帝京大、千葉大、養育院付属病院)が共同して GM 耐性菌の検討を行なった。

## 方法ならびに成績

## 1) GM 耐性菌の出現頻度と菌種

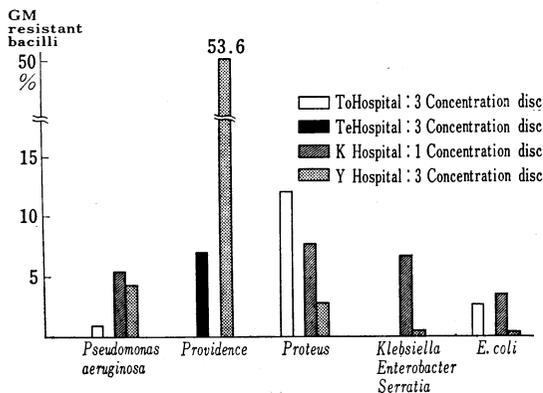
## a) 各施設における GM 耐性菌 (Fig. 1)

前記 6 医療機関のうち、4 施設の臨床検査部における臨床材料からの GM 耐性グラム陰性桿菌の出現頻度を

検討した。この際、同一症例から反覆検出された同じ細菌はすべて 1 株として取扱い、重複例を除外するように努めた。GM 耐性の基準は各施設で必ずしも同一ではなく、To 病院、Te 病院、Y 病院では 3 濃度ディスク、K 病院は 1 濃度ディスクで + および - を示したものを耐性として集計した。To 病院と Y 病院の GM 耐性菌の菌種や出現頻度はほぼ同じ傾向を示して *Providencia*, *Pseudomonas*, *Proteus* が多く、Te 病院では *Providencia* が多かったが、K 病院では GM 耐性の *Providencia* は検出されず、*Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *E. coli* の 5~10% に GM 耐性菌が分離された。このように耐性の基準の不統一を考慮しても施設によって耐性菌の品種、分離頻度にある程度の相違がある成績であった。

b) MIC が  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$  以上の GM 耐性菌の集計

Fig. 1 Incidence of GM-resistant bacilli

Table 1. Gram-negative bacilli resistant to gentamicin (MIC  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ )

<i>Pseudomonas</i>	76 strains
<i>Providencia</i>	53
<i>Proteus sp.</i>	36
<i>Klebsiella</i>	19
<i>Serratia</i>	9
<i>E. coli</i>	9
<i>Enterobacter</i>	5
<i>Alcaligenes</i>	5
<i>Acinetobacter</i>	4
<i>Citrobacter</i>	3

(Table 1)

そこで6施設においてディスク法でGM耐性と判定されたグラム陰性桿菌に対するGMのMICを測定した。MICの測定は平板稀釈法を用い、日本化学療法学会MIC測定改訂法によった<sup>10)</sup>。以下、表示した成績は18時間培養の菌液を100倍に稀釈して多目的タイピングアパラタスを用いて測定したものである。MICが $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の菌は219株あり、*Pseudomonas* 76株、*Providencia* 53株、*Proteus* 36株と、この3菌種で全体の3/4を占めていた。

## 2) GM耐性菌の由来した検体 (Fig. 2)

GMのMICが $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の耐性菌がどんな検体から由来したかをみると、尿が103検体と最も多く、膿37検体、耳漏18検体、分泌物9検体、喀痰8検体の順であった。各検体についての耐性菌の菌種は尿と膿では多少の差はあっても*Pseudomonas*、*Providencia*、*Proteus*が多く、耳漏から分離されるGM耐性菌は60%が*Providencia*であった。喀痰は検体数が少ないが*Pseudomonas*が半数を占め、残りは*Alcaligenes*、*Acinetobacter*でいずれも非発酵性のグラム陰性桿菌であった。

## 3) GM耐性菌に対する各種アミノグルコシド系抗生物質の抗菌力の比較

これら219株のGM耐性菌についてKanamycin, Dibekacin, Tobramycin, AmikacinのMICを測定した。測定条件はGMのMIC測定のそれと同一である。

GM耐性*Pseudomonas*の約半数はGMのMICが $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株であった。GM耐性*Pseudomonas*に対する上記4抗生物質およびGMの抗菌力を比較すると、 $\leq 6.3 \mu\text{g/ml}$ の濃度で被検菌の65%の株はAmikacinで、15%の株はTOBで、1%強の株がKM, Dibekacinで発育を阻止されており、Amikacinの抗菌力が極立ってすぐれていた。全体的にみてTOBはGMよりやや抗菌力がすぐれ、Dibekacin, KMはGMより抗菌力が低い傾向が得られた(Fig. 3)。GM耐性*Providencia*も半数以上がGMに $100 \mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示す高度耐性株であり、やはりAmikacinがもっともよく、他の4薬剤のうちではTOBが僅かにすぐれ、GM, Dibekacin, KMはほぼ同程度の抗菌力であった(Fig. 4)。GM耐性*Proteus*も同様に65%がGMに $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性をしめしたが、これらGM耐性*Proteus*に対してはやはりAmikacinの抗菌力がもっとも強く、ついでTOB, GM, Dibekacin, KMの順であった(Fig. 5)。

*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*のGM耐性株も半数以上は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌であり、同様

Fig. 2 Bacilli resistant to gentamicin in various specimen

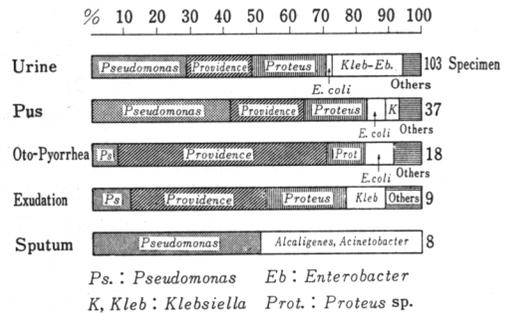


Fig. 3 Susceptibility of 73 strains of GM-resistant *Pseudomonas aeruginosa* to amikacin, tobramycin, dibekacin and kanamycin (Inoculum size:  $10^{-2}$  dilution)

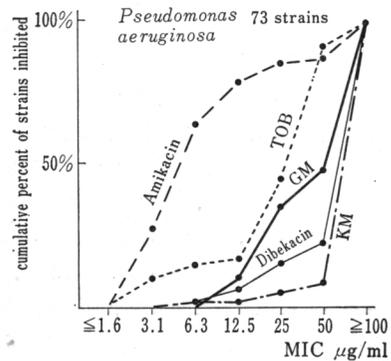
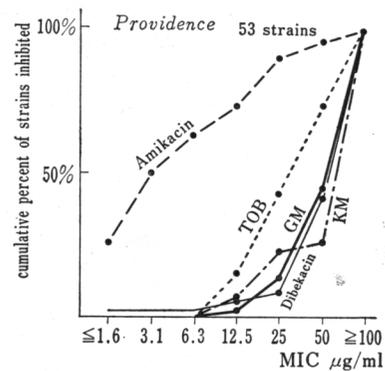


Fig. 4 Susceptibility of 53 strains of GM-resistant *Providencia* to amikacin, tobramycin, dibekacin and kanamycin (Inoculum size:  $10^{-2}$  dilution)



にAmikacinがもっともすぐれ、GMとTOBは同程度で、KM, Dibekacinはこれらより抗菌力が弱く90%以上の株が $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ のMICをしめした(Fig. 6)。

Fig. 5 Susceptibility of 36 strains of GM-resistant *Proteus* sp. to amikacin, tobramycin, dibekacin and kanamycin (Inoculum size :  $10^{-2}$  dilution)

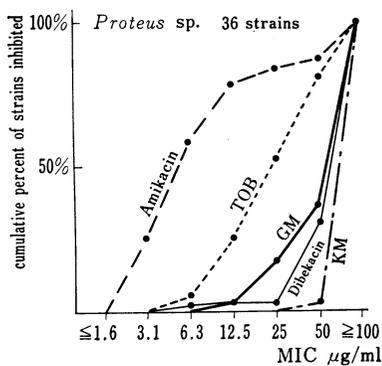


Fig. 6 Susceptibility of 33 strains of GM-resistant *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* to amikacin, tobramycin, dibekacin and kanamycin (Inoculum size :  $10^{-2}$  dilution)

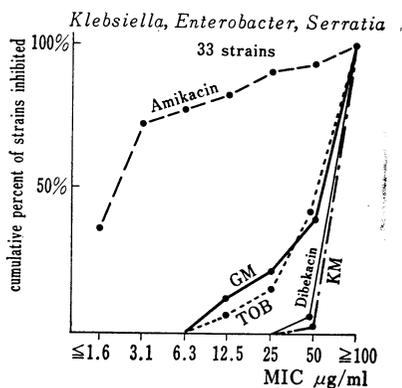
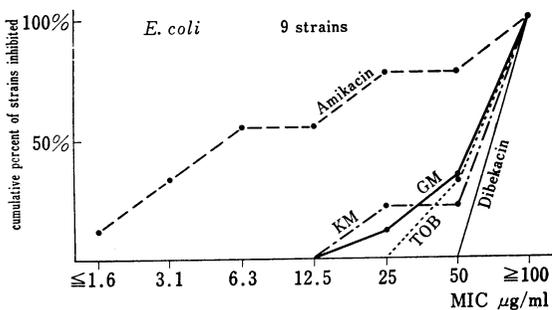


Fig. 7 Susceptibility of 9 strains of GM-resistant *E. coli* to amikacin, tobramycin, dibekacin and kanamycin (Inoculum size :  $10^{-2}$  dilution)



*E. coli*は株数が少ないが前記諸菌種の場合とほぼ同様な傾向が得られた (Fig. 7)。

4) GM 耐性菌に対する KM, Dibekacin, TOB, Amikacin の 4 薬剤と GM の抗菌力的相关

Fig. 8 Comparative susceptibility of *Pseudomonas*, *Providencia* and *Proteus* sp. strains to gentamicin and kanamycin

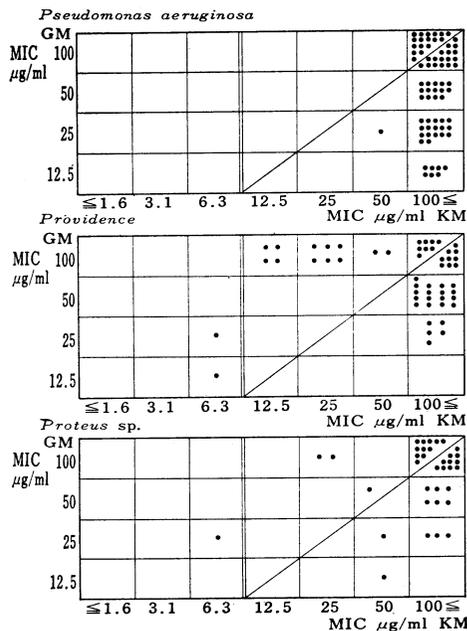
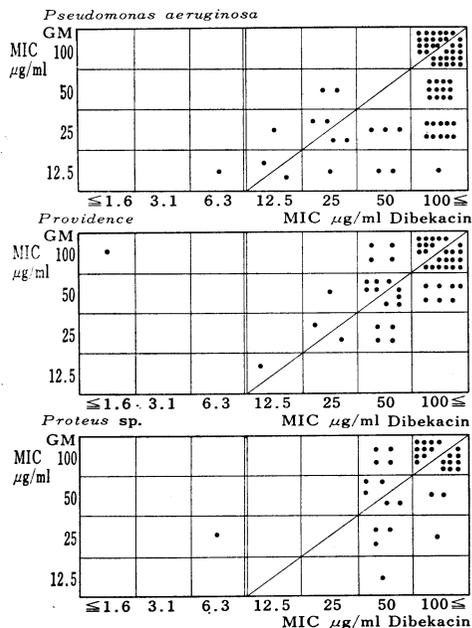


Fig. 9 Comparative susceptibility of *Pseudomonas*, *Providencia* and *Proteus* sp. strains to gentamicin and dibekacin



a) GM と KM (Fig. 8)。GM 耐性 *Pseudomonas* は 1 株を除いてすべて KM に  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の MIC をしめた。GM 耐性 *Providencia* もほとんどが KM に耐性をしめすが、GM に  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の耐性 29 株のうち

Fig. 10 Comparative susceptibility of *Pseudomonas*, *Providencia* and *Proteus* sp. strains to gentamicin and tobramycin

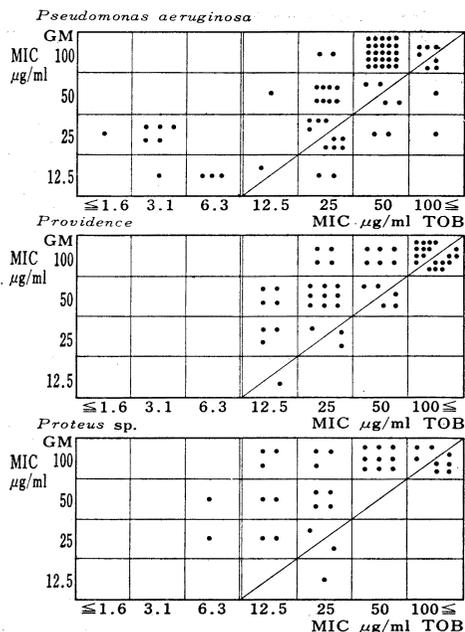
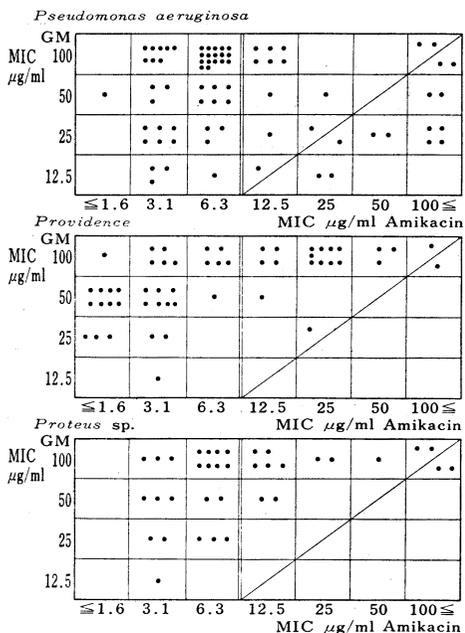


Fig. 11 Comparative susceptibility of *Pseudomonas*, *Providencia* and *Proteus* sp. strains to gentamicin and amikacin



ち 4 株は KM の  $12.5 \mu\text{g/ml}$  で発育を阻止された。

b) GM と Dibekacin (Fig. 9)。Dibekacin では、*Providencia* で GM の MIC が  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ 、Dibekacin のそれが  $\leq 1.6 \mu\text{g/ml}$  の 1 株と、GM の MIC が  $25 \mu\text{g/ml}$ 、Dibekacin のそれが  $6.3 \mu\text{g/ml}$  の *Proteus* の 1 株を除けば Gentamicin と同程度か、これより抗菌力が低い成績である。

c) GM と TOB (Fig. 10)。TOB は全般的に言って GM とほぼ同程度か、*Proteus*, *Providencia* では 1~2 段階すぐれている場合もあるが、*Pseudomonas* では GM  $25 \mu\text{g/ml}$  で TOB  $\leq 3.1 \mu\text{g/ml}$  の株が 6 株あることは注目される。

d) GM と Amikacin (Fig. 11)。Amikacin は GM 耐性菌にすぐれた抗菌力をしめすことが多く、Amikacin  $\leq 3.1 \mu\text{g/ml}$  の濃度で GM 耐性 *Pseudomonas* の 27%、*Providencia* の 51%、*Proteus* の 25% の株が発育を阻止され、また  $\leq 6.3 \mu\text{g/ml}$  では GM 耐性 *Pseudomonas* の 64%、*Providencia* の 62%、*Proteus* の 59% が発育を阻止されている。また  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$  の濃度域でも *Providencia*, *Proteus* に対する Amikacin の MIC は GM のそれと同等かそれ以下であった。ただし *Pseudomonas* では Amikacin の MIC が GM の MIC より高い株が 10 株みられた。

5) GM 耐性 *Pseudomonas*, *Providencia*, *Proteus* のアミノ配糖体抗生物質に対する耐性パターン (Table 2)

薬剤耐性を  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$  としたとき、GM 耐性の *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *Proteus* sp. 162 株の Amikacin, TOB, Dibekacin, KM への耐性パターンは 3 菌種とも TOB, Dibekacin, KM, GM の 4 剤耐性菌がもっとも多く、Amikacin, TOB, Dibekacin, KM, GM の 5 剤耐性菌がこれに次いでいる。上記 5 薬剤のうち TOB だけ感受性の Amikacin, Dibekacin, KM, GM の 4 剤耐性菌は *Pseudomonas* に 9 株、*Proteus* に

Table 2. Susceptibility patterns of GM resistant bacilli to aminoglycosides

Organism Resistant to	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Providencia</i>	<i>Proteus</i>
A, T, D, K, G	16 strains	20 strains	13 strains
T, D, K, G	47	30	19
A, D, K, G	9		1
T, K, G		1	1
T, D, G		2	1
D, K, G			1
A, K, G	1		

A: Amikacin, T: Tobramycin, D: Dibekacin, K: Kanamycin, G: Gentamicin

1株みられた。なお3剤耐性株は7株であった。

#### 考 按

GM耐性菌はとくに *Pseudomonas* sp., *Providencia*, *Proteus* sp. にみられているとの報告が多いが、今回の集計でもこれと同様の傾向が得られている。また *Pseudomonas* sp., *Providencia*, *Proteus* sp. の3菌種以外のグラム陰性桿菌、たとえば *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* などからも GM耐性菌が発見されており<sup>8)</sup>、著者らの成績でも臨床材料から分離された *Klebsiella* の10%弱が GM耐性をしめした病院もあった。

今回の集計では各施設により GM耐性菌の出現頻度や菌種に若干の相違がみられている。これには各病院で消費する GMの量とか投与方法、あるいは取扱い感染症の種類などの因子の関係しているものと推定される。また1病院で同一菌種の GM耐性菌がある時期に多発した場合は、その菌による院内感染もとうぜん考慮しなければならない。GM耐性菌のほとんどが KM, Dibekacin に耐性であり、大部分が TOB に耐性であるため、GM耐性菌の出現は治療の上から厄介な問題であり、GM耐性菌出現の背景因子の解析とその予防は今後に残された大きな課題である。

今回検討した GM耐性の *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *Proteus* sp. のうち約60%の株は Amikacin 6.3  $\mu\text{g/ml}$  で発育を阻止され、また Amikacin 12.5  $\mu\text{g/ml}$  の濃度では GM耐性の *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* sp. の株の約80%が、*Providencia* の約70%が発育を阻止された。同様に PRICE ら<sup>8)</sup>も GM耐性 *Pseudomonas aeruginosa* 34株中29株、GM耐性 *Proteus* 17株中16株と GM耐性の *Providencia* 18株のすべてが20  $\mu\text{g/ml}$  の Amikacin で発育を阻止されたと報告しており、Amikacin は GM耐性菌にすぐれた抗菌力を示す成績を得ている<sup>8)</sup>。したがって今後は GM耐性菌感染症に対する Amikacin の臨床効果の検討が必要であろう<sup>11)</sup>。

ただ数はまだ多くないが GM耐性と Amikacin 耐性が交叉している菌もあること、また Amikacin の耐性遺伝子が R因子にのっていることなどから<sup>9)</sup>、使用方法によっては Amikacin 耐性菌が臨床問題になる時がくることも充分予測されるため、Amikacin の使用にはその適応を選択する必要があると思われる。

#### 結 語

1) 東京とその近郊の6医療機関で GMの MICが  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$  のグラム陰性桿菌を219株集計し、これに対する KM, Dibekacin, TOB, Amikacin の抗菌力を測定した。

2) GM耐性菌は *Pseudomonas aeruginosa* 73株、

*Providencia* 56株、*Proteus* sp. 36株と、この3菌種で全体の3/4をしめていた。なお、GM耐性菌の出現頻度や菌種は各施設で若干の相違がみられた。

3) GM耐性菌が由来した検体は、尿、膿、耳漏分泌物、喀痰の順であった。

4) GM耐性菌のほとんどが KM, Dibekacin にも耐性であり、大部分が TOB に耐性であった。

5) GM耐性菌は Amikacin に感受性を示す場合が多く、GM耐性の *Pseudomonas aeruginosa* 73株中47株、*Providencia* 56株中33株、*Proteus* sp. 36株中22株は Amikacin の6.3  $\mu\text{g/ml}$  で発育を阻止された。

6) 薬剤耐性パターンは TOB, Dibekacin, GM, KM の4剤耐性菌がもっとも多く、Amikacin, TOB, Dibekacin, GM, KM の5剤耐性菌がこれに次いでいた。

本論文の要旨は第23回日本化学療法学会総会において発表した。

本研究は、三浦医学研究振興財団の研究助成金によっておこなわれた。

#### 文 献

- 1) KIRBY, W. M. M. & M. C. STANDIFORD: Gentamicin: *in vitro* studies, J. Infect. Dis. 119: 361~363, 1969
- 2) BRUSCH, J. L.; M. BARZA, M. G. BERGERON & L. WEINSTEIN: Cross-resistance of *Pseudomonas* to gentamicin and tobramycin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1: 280~281, 1972
- 3) CURRERI, P. W.; H. M. BRUCK, R. S. LINDBERG, A. D. MASON, Jr. & B. A. PRUITT, Jr.: *Providencia stuartii* sepsis: a new challenge in the treatment of thermal injury. Ann. Surg. 177: 133~138, 1973
- 4) BRYAN, L. E.; M. S. SHAHRABADI & H. M. VAN DEN ELZEN: Gentamicin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: R-factor mediated resistance. Antimicrob. Agents & Chemoth. 6: 191~199, 1974
- 5) SHARP, P. M.; C. A. SAENG & R. R. MARTIN: Amikacin (BB-K 8) treatment of multiple-drug-resistant *Proteus* infections. Antimicrob. Agents & Chemoth. 5: 435~438, 1974
- 6) 小林章男, 桑田勢津子, 荒木正子, 高沢春江, 山田和子, 加藤繁夫, 白井淳吾: Gentamicin 耐性菌について。臨床病理 19: 補冊 448, 1971
- 7) 島田 馨, 稻松孝思: Tobramycin に関する研究: Gentamicin 耐性菌に対する抗菌力と臨床効果。Chemotherapy 23: 994~996, 1975
- 8) PRICE, K. E.; T. A. PURSIANO, M. D. DETURIA, & G. E. WRIGHT: Activity of BB-K 8 (Amikacin) against clinical isolates resistant to one or more aminoglycoside antibiotics. Antimicrob. Agents & Chemoth. 5: 143~152, 1974
- 9) KAWABE, H.; T. NAITO & S. MITSUHASHI:

- Acetylation of amikacin, a new semisynthetic antibiotic, by *Pseudomonas aeruginosa* carrying R factor. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 50~54, 1975
- 10) 小酒井 望, ら: 日本化学療法学会 MIC 測定標準法。Chemotherapy 22: 1126, 1974
- 11) 富岡 一, ら: ゲンタマイシン耐性腸内細菌ならびに *Pseudomonas* の基礎的臨床的研究。第23回日本化学療法学会講演, 1975

## BACTERIA RESISTANT TO GENTAMICIN

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU

Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

MASATOSHI KONNO, KIMIKO UBUKATA

Department of Pediatrics, School of Medicine, Teikyo University

SUSUMU TOMIOKA, YOSHIO KOBAYASHI, HIROSHI UCHIDA

Department of Medicine, School of Medicine, Keio University

AKIO KOBAYASHI, SETSUKO KUBO

Clinical Laboratories, Chiba University Hospital

ATSUSHI SAITO, YASUSHI UEDA

Department of Medicine, the Jikei-kai University School of Medicine

KIHACHIRO SHIMIZU\* and KATSUKO OKUZUMI

Department of Medicine, Tokyo University

\* Institute of Clinical Medicine, Tsukuba University and

Department of Medicine, Tokyo University

1) Two hundreds and nineteen strains, with minimal inhibitory concentration of 12.5  $\mu\text{g/ml}$  or higher for gentamicin, were isolated from 6 hospitals in Tokyo and Chiba. They were *Pseudomonas aeruginosa* (73 strains), *Providencia* (56 strains), *Proteus* sp. (36 strains), *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* (33 strains), *E. coli* (9 strains), *Alcaligenes* (5 strains), *Acinetobacter* (4 strains), *Citrobacter* (3 strains) and *Pseudomonas cepacia*.

2) Incidence and species of bacteria resistant to gentamicin varied in each hospital. The major sources of these bacteria were urine and pus.

3) These bacteria are commonly resistant to kanamycin, dibekacin and tobramycin. Of these *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* sp. and *Providencia*, 3 strains were inhibited by kanamycin and dibekacin and 12 strains by tobramycin at the concentration of 6.3  $\mu\text{g/ml}$ .

4) Forty-seven strains of 73 *Pseudomonas aeruginosa*, 33 strains of 56 *Providencia* and 22 strains of 33 *Proteus* sp. were susceptible to 6.3  $\mu\text{g/ml}$  of amikacin.