

ゲンタマイシン耐性菌の研究(第2報)

小林章男・岩間汪美*・久保勢津子

千葉大学医学部検査部・泌尿器科*

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

慶応義塾大学医学部内科・中検

斉藤篤・上田泰

東京慈恵会医科大学第三内科

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**

(昭和50年12月15日受付)

ゲンタマイシン (GM) は好気性グラム陰性桿菌に広く抗菌力を有し、現在抗菌剤中に重要な地位を占めている。しかしこの抗生剤は有効量と中毒量との幅が狭いため、今までかなり制限されて使用されてきた。このため耐性菌の出現もあまり問題となつて来なかった。近年その毒性もそれほど著明でないことが漸次知られてきて、1日の投与量も増加し、かつ頻用されるようになった。このため国内・外で GM 耐性菌の出現の報告が出はじめている^{1,4,5,7,10-12)}。われわれはだいたい規模が同等である東京とその近郊の6病院で、GM 耐性菌の実態を研究し、細菌学的研究はすでに報告した¹⁾。本報ではとくにこの耐性菌についての疫学的事項を報告する。

材料と方法

GM 耐性菌とは、1または3濃度ディスクで(—)または(+)を示した株、あるいは平板希釈法で 12.5 µg/ml 以上の最小発育阻止濃度を示した株である。

これらの株は、昭和50年1月から3月までの間に、各病院でふん便を除いた種々検体から分離され、病原性と考えられた好気性グラム陰性桿菌(*Haemophilus* などの短桿菌は除いた)のなかから選別した。また同一症例から繰り返し分離された株は、できる限りはぶいた。

成績

病院別の GM 耐性菌検出率

5病院ごとの前述3カ月間におけるグラム陰性桿菌の被検分離株数は Table 1 に示した。この株数は 734 株から 1,161 株の範囲にあった。GM 耐性菌検出率は病院によって著しく異なっており、最低 0.4% から最高

11.1% と広い範囲に分布していた (Table 1)。

菌種別病院別 GM 耐性菌検出率

菌種別の GM 耐性菌検出率を病院別に調べると、Fig. 1 に示したようである。*Escherichia coli*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* についてみると、K 病院以外の病院では耐性菌はごく僅かか、または分離されなかった。これに反し、K 病院では *E. coli* で 4.5%, *Klebsiella* その他で 11% とかなり高率に耐性菌が検出されていた。*Proteus sp.* ではいずれの病院においても耐性菌が検出されており、1% から 22% の検出率であった。この菌種についても、K 病院ではひじょうに高い検出率がみられた。*Providencia* では C, To 病院で著しく高い検出率がみられ 60% 台を示していた。Y, Te 病院でもそれぞれ 36%, 15% と比較的高い検出率がみられた。しかし被検株数をみれば分かるように、耐性株数実数は多くない。*Pseudomonas aeruginosa* では C, Y, K の3病院において耐性菌が分離されており、その検出率は 6%

Table 1 The emergence of gentamicin-resistant bacilli in five hospitals

Hospital	No. of gram-negative bacilli tested	No. of gentamicin-resistant bacilli	Percentage of gentamicin-resistant bacilli
Te	983	4	0.4
To	1,058	28	2.6
Y	816	39	4.8
C	734	38	5.2
K	1,161	130	11.1

Fig. 1 Comparison of the percentage of gentamicin-resistant *Escherichia coli*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, *Proteus* sp., *Providencia*, *Pseudomonas aeruginosa* and nonfermentative gram-negative bacilli in five hospitals

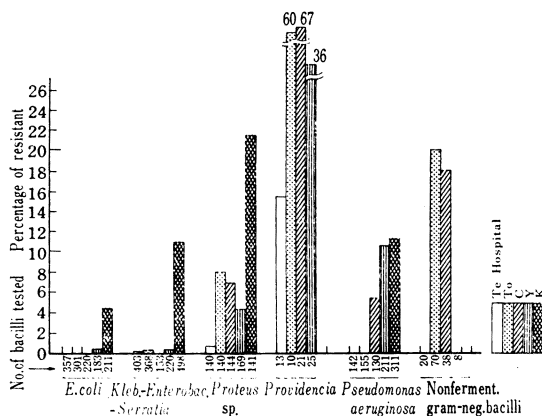


Fig. 2 Comparison of the percentage of gentamicin-resistant bacilli isolated from various specimens in five hospitals

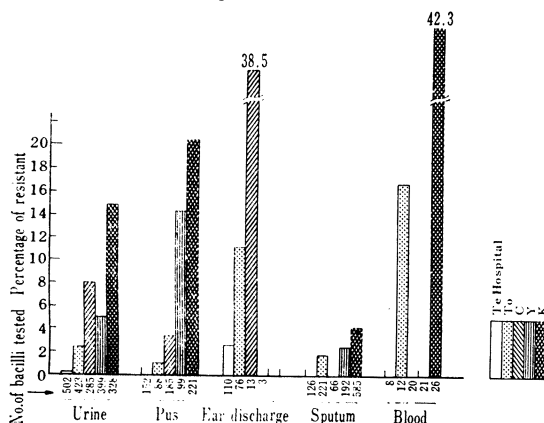
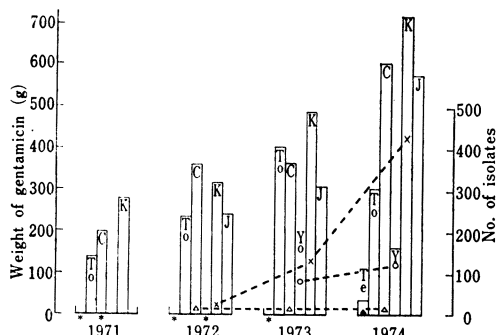


Fig. 3 The amount of gentamicin used in consecutive 4 year period in six hospitals and the number of gentamicin-resistant bacilli isolated



Dotted line: number of isolates, Bar: weight of gentamicin, Capital: name of hospital. *: no data.

から 11% に及んでいた。この検出率は *Proteus* sp. のそれより平均してやや高率を示すだけであった。緑膿菌を除く非発酵性グラム陰性桿菌では、To と C 病院で比較的高い検出率 (18~20%) がみられた。

検体別・病院別 GM 耐性菌検出率 (Fig. 2)

尿由来の細菌では Te 病院以外いずれの病院からも比較的高率に耐性菌が検出され平均 7.6% を占めていた。尿由来株の被検数が他の検体のそれより多いことから考え、耐性菌点数がこの検体で著しく多いことが注目された。膿からの細菌においても、Te 病院以外のすべての病院で耐性菌が分離されており、To, C 病院ではその検出率は比較的低かったが、Y, K 病院ではそれぞれ 14%, 21% と高率であった。耳漏からの細菌では Te, To, C 病院で耐性菌が分離され、この菌種はほとんどが *Providencia* と *Proteus* sp. であった。C 病院ではとくに検出率が 39% と高かった。しかしいずれの病院でも耐性菌分離実数は多くない。痰から耐性菌が分離されることは比較的少なく、To, Y, K 病院で 2~4% に検出されたに過ぎなかった。血液からは K 病院でひじょうに高率 (42%) に耐性菌が検出され注目された。この菌種は *Pseudomonas aeruginosa* が最も多く、次いで *Klebsiella* であった。To 病院でも 17% に及ぶ検出率がみられ、菌種はおもに非発酵グラム陰性桿菌であった。他の病院では耐性菌の分離はなかった。

診療科別耐性菌検出状況

GM 耐性菌が最も多く分離された K 病院では、この菌は入院患者中外科患者から最も多く分離され全体の 45% を占めていた。次いで内科が多く 41% であった。その他の科では泌尿器科、皮膚科で比較的分離が多かった。To 病院では耳鼻科外来で最も多く耐性菌が分離され全体の 29% を占めた。次いで脳外科、第 2 内科が多かった。C 病院では泌尿器科入院患者から最も多く分離され、次いで耳鼻科外来患者から多く分離された。

GM 使用量と GM 耐性菌出現との関係

上述のように GM 耐性菌は病院によってかなり分離率に差があるので、その出現因子を探るため各病院での年間の GM 使用量を年次別に比較してみた。

Fig. 3 に示したように、いずれの病院でも年ごとの使用量の増加傾向がみられ、とくに K 病院でその増加が顕著であった。さらに年間の GM 耐性菌の分離数を一部の病院について調べてみた。GM 使用の著しく少ない Te 病院では、GM 耐性菌の分離は予想どおり少なかった。これに反し、GM の使用の著しく多かった K 病院では、GM 耐性菌が著しく多く分離されていた。またこの病院での年次別 GM 使用量の増加と耐性菌分離数の増加との関係は興味深く、GM 使用量の増加率より GM

Table 2 Relationship between administration of gentamicin and isolation of gentamicin-resistant bacilli

Hospital	Administration of gentamicin	Route of administration	Specimens			Total
			Pus	Urine	Sputum	
Y	Yes	parenteral	1	10	4	15
		parenteral+topical	23	15	0	38
		topical	23	10	0	33
	No	—	3	8	3	14
C	Yes	parenteral	—	14*	—	14
	No	—	—	10*	—	10

* These are all *Providencia*.

耐性菌分離率の増加率のほうがより顕著であった。いっぽう、Y 病院では GM 使用量が 1974 年で前年よりやや減少したが、耐性菌分離数はやや増加していた。また C 病院では GM 使用量が年ごとに増加したが、耐性菌の分離数は年次的にみてほとんど変化がみられなかった。

GM 耐性菌の分離と GM 使用歴との関係

GM 耐性菌が検出された症例について、その GM 使用歴を検討した。Table 2 に示したように、Y 病院の症例では GM 耐性菌の検出された 100 症例中 86% に GM 使用歴が認められた。使用歴の内容をさらに検討すると、GM の全身投与を受けたもの 17%、全身投与と局所投与を受けたもの 44%、局所投与を受けたもの 38% であった。GM の局所投与をうけた患者の膿から最も多く GM 耐性菌が分離されており (46 症例)、次いで尿から多く分離されていた (25 症例)。これに反し、全身投与を受けた 10 症例の患者の尿と、1 症例の患者の膿から GM 耐性菌が分離されていた。GM を使用されておらなくとも 14% の患者から耐性菌が分離されていた。

C 病院では GM 耐性の *Providencia* を有した泌尿器科入院の患者について GM 使用歴を調べた。この患者の 24 例中 10 例 (42%) は GM 使用歴がなく GM 耐性菌を尿中に有していた。

考 察

ある抗生剤に対し耐性菌株が出現し、増加することは、その抗生剤の使用量と密接な関連があると思われる^{2,3,9)}。GM はわが国では 1968 年に市販が許可された。そしてこの耐性菌は 1971 年頃から少数例報告され⁵⁾、1975 年かなりまとまった GM 耐性菌の報告^{1,7)}がなされている。しかしその実数はそれほど多くはない。本報においても、好気性グラム陰性桿菌中 GM 耐性菌の検出は 0.4~11.1% であったことが示された。この検

出率は他の抗生剤耐性菌と比較すると著しく低い⁶⁾。GM 耐性を担う R 因子は病院で分離される緑膿菌で、高率に検出されており⁹⁾、他の多くの抗生剤と同様広く GM 耐性菌が流行する素地はあると考えられる。わが国でまだ GM 耐性菌がそれほど多くないのは、この抗生剤の副作用とのかねあいで使用量が少ないためと考えられる。本報でも GM 使用量の著しく少ない Te 病院では GM 耐性菌検出率が低く、使用量の多い K 病院で著しく高い検出率がみられた。しかし GM 使用量の年々増加している C 病院では必ずしも GM 耐性菌分離数が増加しておらず、抗生剤耐性菌分離数と、当該抗生剤使用量との関係には複雑な種々の要因が介在していると考えられる。

その要因の 1 つには抗生剤の投与方法が挙げられる。本報でも明らかにしたように、GM 軟膏塗布を受けた創感染や、GM 溶液で膀胱洗浄を受けた尿路感染から高率に GM 耐性菌が分離された。STONE と KOLB¹⁰⁾は重傷火傷に GM クリームを常用したところ、分離される緑膿菌が 100% GM に耐性になったと報告している。また GREENE ら¹²⁾はがんセンターの顆粒球減少症を伴った患者に GM をルーチンに経口的に投与し、GM 耐性菌 (主に緑膿菌) 分離が増加したことを記載している。このような局所投与では、全身投与で得られる血中濃度に比較し著しく高濃度が長期間投与され、局所で他の菌が抑制されて、出現した耐性菌が長く存続すると考えられる。GM の局所投与^{4,10)}は院内感染予防上重要な問題である。

要因の第 2 としては、交差感染 (cross-infection) が挙げられる。本報でも GM の使用のない患者からも、かなり GM 耐性菌が分離され、この感染が示唆された。とくに C 病院の泌尿器科病棟に限り GM 耐性 *Providencia* がまん延したことは、またその 42% に GM 非使用者がみられたことは交差感染を示唆していると考えられる。米国では火傷集中強化看護棟およびそれに隣接

した病棟で、GM 耐性菌分離が多く、問題となっている^{10,11,13}。この病棟内での交差感染が主役となっているのであろう。耐性菌流行防止の上で医療者の手、器具、環境の衛生管理が重要と思われる。

GM 耐性菌の種類は前報¹⁾でも述べたように、本報においても緑膿菌が多いことを明らかにした。GM 耐性に関する文献でもこの菌に関する報告が多い^{3-5,7,10,12-14}。われわれの成績では分離緑膿菌中 GM 耐性菌が 0% から 11.5% に及んでおり、病院によって著しい差のあることを示した。WEINSTEIN ら⁸⁾の 1963~1970 年間の文献からまとめた結果では緑膿菌の 4~6% が GM 耐性であることが示されている。1970 年の SNELLING ら⁴⁾の報告によれば、Winnipeg 一般病院で GM が多量に用いられるようになってから、GM 耐性菌が出現しだし、緑膿菌の 25% がディスク法で耐性であったと報告している。STONE ら¹⁰⁾の成績では GM 局所投与開始時には 3.2% の緑膿菌が GM 耐性であったものが、6 年後の 1 時期には 100% に上昇したことを示している。またカナダの Alberta 大学病院で 1973 年 7~10 月に分離された緑膿菌の 11% がディスク法で耐性であったとし、1974 年 HOLMES ら¹³⁾は米国パークランド病院での 364 株の緑膿菌中 25 µg/ml 以上の最小発育阻止濃度を示した株は 27 株 (7.4%) あったと報告している。もちろんこれらの耐性菌を報告している施設は、この菌が多いから研究しているのであって、この耐性菌の分離のない施設は多々あると考えられる。病院のそれぞれの実状によって GM 耐性菌出現に差のあることは疫学上興味あり、さらに検討されるべき多くの問題があると考えられる。

緑膿菌に並んで GM 耐性の多い菌は変形菌で、前述の WEINSTEIN ら⁸⁾の統計では 15~16% の変形菌が GM 耐性であったと報告されている。われわれの今回の調査では緑膿菌をむしろりょうがしていた。*Providencia* は GM に耐性を示すことが多く、本報の 4 病院で高頻度に耐性菌を認めた。OVERTURF ら¹¹⁾は火傷病棟分離 *Providencia stuartii* の 95% が、一般病棟分離の 42% が GM 耐性であったと述べている。本報では耳鼻科外来患者から GM 耐性 *Providencia* が分離されることが多いことを示し、*Providencia* の耐性菌の多くが交差感染によるとは説明できず、菌そのものの特性でもあったと考えられる。緑膿菌以外の非発酵グラム陰性桿菌についても同様であろう。

尿路感染から GM 耐性菌が多く分離されることを本報では明らかにしたが、尿路には GM が高濃度に存在すること、およびカテーテルの挿入などにより交差感染がおこりやすいためと考えられた。HOLMES ら¹³⁾もこの

感染で GM 耐性の多いことを認めている。

ま と め

東京およびその近郊の大学病院と関連病院 5 カ所で、1975 年 1 月から 3 月までに分離された好気性グラム陰性桿菌についてゲンタマイシン耐性菌がどのくらい分離されるか、またその疫学的背景についても調査した。

ゲンタマイシン耐性菌は 0.4~11.1% の率で分離され、病院によって分離率に著しい差が認められた。菌種では変形菌、緑膿菌に耐性菌が多くみられ、*Providencia* は分離数は少なかったが、耐性菌の占める率は高かった。検体では尿、膿から耐性菌が多く分離された。ゲンタマイシン使用量とゲンタマイシン耐性菌分離数とは、必ずしも一定の関係はみられなかった。またゲンタマイシンの使用されていない患者からも、ゲンタマイシン耐性菌が分離されていた。

本研究は三浦医学研究振興財団の研究助成金によって行なわれた。本論文の要旨は第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。

文 献

- 1) 島田 肇, 稲松孝思, 紺野昌俊, 生方公子, 富岡一, 小林芳夫, 内田 博, 小林章男, 久保勢津子, 斉藤 篤, 上田 泰, 清水喜八郎, 奥住捷子: ゲンタマイシン耐性菌の研究。Chemotherapy 23: 2599~2604, 1975
- 2) FINLAND, M.: Changing patterns of susceptibility of common bacterial pathogens to antimicrobial agents. Ann. Intern. Med. 76: 1009~1036, 1972
- 3) KORFHAGEN, T. R.; J. C. LOPER & J. A. FERREL: *Pseudomonas aeruginosa* R factors determining gentamicin plus carbenicillin resistance from patients with urinary tract colonization. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 64~68, 1975
- 4) SNELLING, C. F. T.; A. R. RONALD, C. Y. CATES & W. C. FORSYTHE: Resistance of gram-negative bacilli to gentamicin. J. Infect. Dis. 124: S 264~S 270, 1971
- 5) 小林章男, 桑田勢津子, 荒木正子, 高沢寿江, 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
- 6) 小林章男: 入院患者の細菌学的統計。感染症学誌 48: 305~312, 1974
- 7) 島田 肇, 稲松孝思: 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) WEINSTEIN, M. J.; C. G. DRUBE, E. L. MOSS & J. A. WAITZ: Microbiologic studies related to bacterial resistance to gentamicin. J. Infect. Dis. 124: S 11~S 17, 1971
- 9) SØGAARD, H.; C. ZIMMERMAN-NIELSEN & K. SIBONI: Antibiotic-resistant gram-negative

- bacilli in a urological ward for male patients during a nine-year period: Relationship to antibiotic consumption. J. Infect. Dis. 130: 644~650, 1974
- 10) STONE, H. H. & L. D. KOLB: The evolution and spread of gentamicin-resistant pseudomonads. J. Trauma. 11: 586~589, 1971
 - 11) OVERTURF, G. D.; J. WILKINS & R. RESSLER: Emergence of resistance of *Providencia stuartii* to multiple antibiotics. J. Infect. Dis. 129: 353~357, 1974
 - 12) GREENE, W. H.; M. MOODY, S. SCHIMPF, V. M. YOUNG & P. H. WIERNIK: *Pseudomonas aeruginosa* resistant to carbenicillin and gentamicin. Epidemiologic and clinical aspects in a cancer center. Ann. Intern. Med. 79: 684~689, 1973
 - 13) HOLMES, R. K.; B. H. MINSHAW, K. GOULD & J. P. SANFORD: Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to gentamicin and related aminoglycoside antibiotics. Antimicrob. Agents & Chemoth. 6: 253~262, 1974
 - 14) BRYAN, L. E.; M. S. SHAHRABADI & H. M. VAN DEN ELZEN: Gentamicin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 6: 191~199, 1974

GENTAMICIN RESISTANT BACILLI

Epidemiologic Aspects in Six Hospitals

AKIO KOBAYASI, HIROMI IWAMA*, SETSUKO KUBO

Clinical Laboratories and Department of Urology*, Chiba University Hospital

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU

Department of Medicine, 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

ATSUSHI SAITO, YASUSHI UEDA

Department of Medicine, the Tokyo Jikeikai University School of Medicine

KIYACHIRO SHIMIZU** and KATSUKO OKUZUMI

Department of Medicine, Tokyo University and

**Institute of Clinical Medicine, Tsukuba University

Strains of gram-negative bacilli resistant to gentamicin were collected among the all isolates in five university hospitals and an affiliated hospital of Tokyo area during the 3-month period from January through March 1975. The resistant strains were detected in remarkably different isolation-rate, ranging from 0.4 to 11.1 percent, according to each hospital from the gram-negative bacilli. As for the species of the strains, *Providencia*, *Proteus* sp. and *Pseudomonas aeruginosa* had higher isolation-rate than that of *Escherichia coli* and *Klebsiella*. The strains were isolated more frequently from urine and pus in the specimens. It was not observed a definite relationship between the amount of gentamicin used in a hospital during a year period and the number of the resistant strains isolated. The fact that many resistant strains were isolated from the patients who had not been administered gentamicin suggests the frequent opportunity of cross-infections in the hospital. The topical therapy of the antibiotics seemed to promote the emergence of the resistant strains.