

ゲンタマイシン耐性菌の研究

呼吸器科 岩 永 正 明*
 泌尿器科 鈴 木 滋
 検査科(細菌) 田 中 寛
 院 長 小 張 一 峰
 浜松医療センター

(昭和 52 年 7 月 28 日受付)

はじめに

ゲンタマイシン(GM)は好気性グラム陰性桿菌に対して広くかつ優れた抗菌力を有しており、最近とくに問題とされている、いわゆる難治性感染症の治療に際しては常にGMが顔を出すといえるほど抗生剤の中でGMの占める地位は重要である。しかしその使用頻度が増すにつれて、耐性菌の問題も検討されるようになってきた。当学会誌上でもいくつかの報告がなされてきたが¹⁻³⁾、耐性菌分布には地域差もあり得るので、こういう問題に関しては全国各地からの報告が望まれる。

材料と方法

被検菌：昭和 51 年度、当院における臨床分離菌のうち1066 株を選んだ。

除外菌：*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, 緑膿菌以外のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌および嫌気性菌。また同一症例の同じ検体では初回分離株を代表株として他は除外した。ただしディスク法感受性検査結果が初回分離株と異なった場合は被検株に含めた。

GM耐性の基準：GMの MIC \geq 12.5 μ g/ml 以上のものをGM耐性とした。

MIC の測定：1974 年改訂の日本化学療法学会 MIC 測定法に基づいて行なった。ただし *Proteus mirabilis* および *Proteus vulgaris* については寒天濃度を 3% とした。

薬剤：GM, DKB, AMPC, CBPC, CET, CEZ, CER, CEX, MNC の MIC を全株について測定した。そのうち GM 耐性菌については RFP, FT(パンフラン S), NA の MIC も測定した。

GM耐性菌のディスク法感受性検査成績を調べて比較検討した。

GM耐性 *Serratia marcescens* による尿路感染症 25 例について retrospective に検討した。

成 績

1. 耐性頻度：Table 1 に示したとおり、1066 株全体では 107 株が耐性であったが、このうち *Streptococcus fecalis* は自然耐性として除外すると、1033 株中 77 株 (7.5%) が GM 耐性であった。菌種別では *Serratia marcescens* 69 株中 33 株 (48%) を最高に *Proteus rettgeri* の 31%, *Citrobacter freundii* の 19% などが高率であり、*Pseudomonas aeruginosa* では 5%, *E. coli* では 0.9% の耐性頻度であった。

2. 検体別分離菌の耐性頻度：耐性頻度の高かった 5 菌種についてみると、Table 2 のとおり、各菌とも尿由来株が圧倒的な高頻度を示し平均すると尿分離菌の 52% が耐性であった。膿分離菌では 15%、胆汁分離では 5% が GM 耐性であったが、喀痰分離菌 147 株では耐性菌は全くみられなかった。*Citrobacter freundii* 47 株中 9 株 (19%) の耐性菌は全て尿由来の株であり、他検体由来の 27 株に耐性菌は全くみられなかった。

3. 他の薬剤に対する感受性：RFP, NA, FT を除く 8 薬剤に対してはほとんど 100 μ g/ml 以上の高度耐性を示していた。Fig. 1 のように、FT は 0.39 μ g/ml に MIC のピークを有する優れた抗菌力をもち、RFP はほ

Table 1 Frequency of GM resistant strains

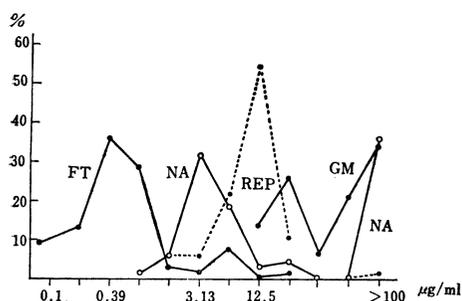
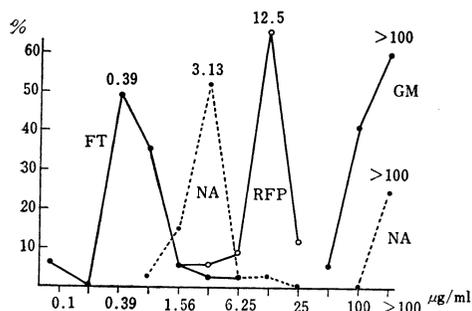
<i>Serratia marcescens</i>	33/69	48%
<i>Proteus rettgeri</i>	5/16	31%
<i>Citrobacter freundii</i>	9/47	19%
<i>Enterobacter cloacae</i>	6/77	8%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13/190	7%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6/111	5%
<i>Proteus morgani</i>	1/19	5%
<i>E. coli</i>	2/233	0.9%
<i>Streptococcus fecalis</i>	30/33	91%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1/196	0.5%
Others	1/75	1.3%
Total	107/1066	10%
Total except <i>Streptococcus fecalis</i>	77/1033	7.5%

* (現：長崎大学熱帯医学研究所)

Table 2 Frequency of GM resistant strains in various specimens

	Urine	Sputa	Pus	Bile	Others	Total
<i>Serratia mar.</i>	30/42	0/12	3/9	0/5	0/1	33/69
<i>Prot. rettgeri</i>	4/14	0/1	1/1	—	—	5/16
<i>Citrobact. freu.</i>	8/20	0/15	0/6	0/1	0/1	8/47
<i>Enterobact. cl.</i>	3/8	0/32	3/13	0/21	0/3	6/77
<i>Klebsiella pn.</i>	8/29(28%)	0/87	2/29	3/33	0/12	13/190(7%)
Total (%)	53/103 (52%)	0/147	9/58 (15%)	3/64 (5%)	0/17	65/399 (16%)

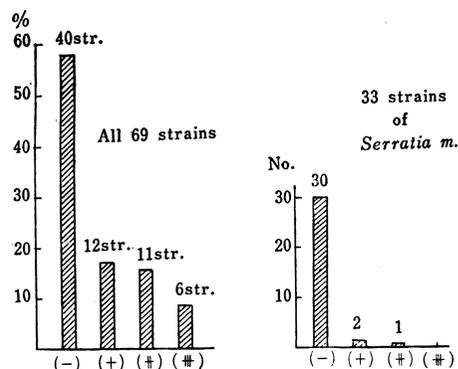
Fig. 1 MIC of FT, NA, RFP and GM against GM resistant 68 strains

Fig. 2 MIC of FT, NA, RFP and GM against GM resistant *Serratia marcescens* (33 strains)

とんどの株に対して MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の抗菌力であった。NA の抗菌力は MIC が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 2 峰性を示した。*Serratia marcescens* 33 株に限ってみると、Fig.2 のように GM に対しては、より高度の耐性を示し、他 3 剤に対しては、より優れた感性を示した。

4. ディスク法との比較：GM の MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の耐性菌をトリディスク検査成績でみると、(卍)を示したものの 69 株中 6 株 (9%)、(卍)のもの 11 株 (16%)、両者合すると 17 株 (25%) が感性として表現されていた。しかし *Serratia marcescens* に限ってみると、(卍)を示したものが 1 株あるだけで (卍)はみられな

Fig. 3 Result of the sensitivity test by disk method against GM resistant strains



かった (Fig.3)。

5. GM 耐性セラチアによる尿路感染症：GM 耐性 *Serratia marcescens* による尿路感染症 25 例の基礎疾患は尿路および前立腺疾患が 13 例 (6 例は悪性)、婦人科骨盤内疾患は 6 例 (6 例全部悪性)、動脈硬化性疾患 2 例、その他の悪性疾患 4 例であった。全体として悪性疾患は 16 例 (64%) を占めていた。

Serratia marcescens を分離する以前に使用されていた抗生剤はセファロスポリン系薬剤 20 例、広域ペニシリン 6 例、GM または DKB 6 例、その他 2 例、使用せず 3 例であった。

また分離された *Serratia* のディスク法による薬剤感受性は ABPC, SBPC, CER, CEZ, SM, KM, GM, DKB に全て (-) であり、FT では (卍) が 23 例、(卍) が 2 例で、(+) および (-) はみられなかった。CP では (卍) が 3 例、(+) が 1 例、MNC では (卍) が 1 例、(+) が 4 例、NA では (卍) が 16 例、(+) が 1 例であり、他は全て (-) であった。

このように広範囲薬剤に耐性を示す *Serratia marcescens* が分離された後に使用された抗生剤は、セファロスポリン系薬剤 15 例、広域ペニシリン 9 例、GM または DKB 6 例、NA 5 例、FT 2 例、TC, CP, S-T 合剤各 1 例、使用せず 3 例であった。

これらの尿路感染症 25 例の転帰は、① いわゆる Agonal Infection であり未治療またはその後検査のなされないまま原疾患で死亡したものの 5 例、② 菌・症状など不変のまま退院したものの 5 例、③ 菌・症状・尿所見などが消失し治療とみなされたもの 8 例、④ 菌が代って持続したもの 2 例、⑤ 不明のもの 5 例であった。また治療した 8 例のうち 5 例は感受性検査結果に基づいて NA, CP, FT などが使用されていた。

考 按

GM は緑膿菌および腸内細菌などに対して優れた抗菌力を有し、またそれらの菌の中では耐性菌の少ないことから、各種抗生剤の中でもその地位は重要である。しかし耐性菌の出現と増加はその抗生剤の使用頻度と密接な関連があると考えられるので⁴⁾、GM の使用量が増加するとともに耐性菌の問題が出てくるのは当然のことと思われる。1968 年我国において GM の市販が始まり、1971 年には既に耐性菌に関する報告がみられている⁵⁾。その後 1975 年および 1976 年には関東地方 6 施設の共同研究に基づくかなりまとまった報告がなされ^{2,3)}、さらに同年久保⁶⁾は 1969 年から 1975 年までの成績をまとめ、既に 1969 年から GM 耐性菌がみられたこと、および年年耐性菌が増加していると報告した。それらの報告をみても分るように耐性菌頻度は各施設間に著しい差を認め、一部の研究報告をもって直ちに大勢を判断することは出来ない。

事実、本論文における我々の成績でも *Serratia marcescens* 69 株中 33 株 (48%) が耐性であったり、*Proteus inconstans* (*Providencia*) が優れた感性であったように他の報告とかなり異なった結果を得ている。

検体別分離菌の耐性頻度では一般的に認められているように尿由来株に極めて高率であり (52%)、次いで膿由来株の 15% であった。尿由来株の耐性率 53/103、喀痰由来株の耐性率 0/147 をみると、菌耐性化の主因に高濃度薬剤との接触を考えたいが、GM だけでなく他のアミノグリコサイド系薬剤も使用していない症例からでも尿からは GM 耐性菌が高頻度に分離される。例えば 25 例の GM 耐性 *Serratia* による尿路感染症で、*Serratia* 分離前にアミノグリコサイド系薬剤の投与を受けたものは 6 例だけであった。このように尿路から耐性菌の分離頻度が高いのはその薬剤が多量に移行するという以外にも何か理由があると考えられる。

諸報告によれば 1968 年 GM の発売以後、耐性菌が漸増しているという印象を受けるが、1967 年以前のいわゆる新薬試験時代の報告⁷⁻¹⁰⁾でも、各報告に差はみられるものの当時から耐性菌は存在するのであって、その頻度をも耐性菌が増加しているとは思えない。

GM 耐性菌はほとんどの場合、他の一般的抗生剤に対しても高度の耐性を示している。したがって GM 耐性菌による感染症の抗生剤療法にはかなりの困難を伴うのが常である。GM 耐性菌に対してアミカシンの抗菌力が優れていることはよく知られている。その他 FT, NA, RFP (あるいは S-T 合剤も) なども有効と考えられ、それらの薬剤の尿中濃度から考えると尿路感染症に対しては利用価値があるものと思われる。RFP の場合は胆汁中にも高濃度に移行するので胆道感染症における GM 耐性菌に対しても使用出来るであろう。

GM 耐性菌 (MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) のディスク法における成績は、69 株中 17 株 (25%) が (++) および (+++) の感性を示していた。このようなことは第 1 線の臨床医が最も気をつけねばならない点であり、(+++) の結果を得ても臨床効果がみられない場合は早急に再検討を要する。(++) の薬剤だからといって効果がみられるのを待って、いたずらに投与期間を延ばすべきではない。*Serratia marcescens* は GM 耐性菌のうちでもとくに高度耐性であるためか、ディスク法でもほとんど全て耐性、すなわち (+) または (-) を示していた。

GM 耐性 *Serratia* による尿路感染症において、起炎菌分離・感受性検査済みの後も、分離前と抗生剤の使用状況がほとんど変わっていなかったことはいろいろな意味で注目に値する。考えられることは、① 肺その他の重要臓器に別の感染があって、その治療が優先された、② 不注意あるいは誤解、③ 全身的に末期状態のため新たに積極的な治療を行なうことを断念、④ 留置カテ抜去により自然治癒するという確信、等々があげられる。

このような感染症の転帰であるが未治療のまま退院した例では、その後外来通院で自然に菌・症状の消失するものが多かった。これらの例ではほとんどが留置カテ挿入後に感染を起しており、原疾患のコントロールがよければカテ抜去後徐々に自然治癒していくものである。

ま と め

昭和 51 年度、浜松医療センターにおける臨床分離菌の GM 耐性について検討した。被検株数は 1066 株で、このうち自然耐性と思われる *Streptococcus fecalis* を除く 1033 株のうち、GM 耐性株は 77 株 (7.5%) であった。菌種別では *Serratia marcescens* が 69 株中 33 株 (48%) と最も高率であった。次いで *Proteus rettgeri* の 31%, *Citrobacter freundii* の 19% などが高率であった。*Pseudomonas aeruginosa* は 5% であり、*Proteus inconstans* に耐性菌はみられなかった。GM 耐性菌に対して優れた抗菌力を示したものは、MIC のピーク $0.39 \mu\text{g/ml}$ の FT であり、NA は MIC $3.13 \mu\text{g/ml}$ と $200 \mu\text{g/ml}$ 以上の 2 峰性を示し、RFP はは

とんど全ての株に対して 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。アミカシンについては今回検討しなかった。GM 耐性菌の中にはディスク法で (++) または (+++) を示すものが 25% にみられた。その他、臨床的にも若干の検討を加えた。

文 献

- 1) 島田 馨, 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的研究。Chemotherapy 23(3): 997~1000, 1975
- 2) 島田 馨, 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(8): 2599~2604, 1975
- 3) 小林章男, 岩間汪美, 久保勢津子, 島田 馨, 稲松孝思, 紺野昌俊, 生方公子, 富岡 一, 小林芳夫, 内田 博, 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(第2報)。Chemotherapy 24(7): 1506~1510, 1976
- 4) S ϕ GAAD, H.; C, ZIMMERMANN-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(6): 646~650, 1974

- 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) 久保勢津子: ゲンタマイシン耐性菌の細菌学的, 疫学的研究。臨床検査 20(7): 695~699, 1976
- 7) 五島瑳智子, 桑原章吾: Gentamicin の抗菌作用。Chemotherapy 15(4): 462~466, 1967
- 8) 土屋俊夫, 賀屋秀男: Gentamicin 感受性検査について。Chemotherapy 15(4): 467~468, 1967
- 9) 中村正夫, 田辺安広, 森 耕一: 臨床材料から分離された各種グラム陰性桿菌の Gentamicin 感受性ならびに抗菌価測定に及ぼす 2, 3 の要因について。Chemotherapy 15(4): 469~474, 1967
- 10) 三橋 進: 病巣由来の各種細菌に対するゲンタマイシンの抗菌作用について。Chemotherapy 15(4): 475~476, 1967

GENTAMICIN RESISTANT BACILLI

The Feature in Hamamatsu Medical Center

Department of Respiratory Disease MASAOKI IWANAGA

Department of Urology SHIGERU SUZUKI

Department of Clinical Laboratory KAN TANAKA

Director of Hamamatsu Medical Center KAZUMINE KOBARI

Hamamatsu Medical Center

Strains of *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus fecalis* which were clinically isolated at Hamamatsu Medical Center in 1976 were examined on sensitivities against gentamicin. Total number of the strains, except *Streptococcus fecalis* which is GM resistant in nature, was 1033. GM resistant strains were found in 77(7.5%). The highest frequency of resistant strains was 48%(33/69) in *Serratia marcescens*. High frequent resistancies were seen in *Proteus rettgeri* and *Citrobacter freundii*, 31% and 19% respectively. *Pseudomonas aeruginosa* had 5% of resistant strains, and there was no resistant strain in *Proteus inconstans* (*Providencia*).

GM resistant strains were also highly resistant against conventional antibiotics, but Panfuran-S (FT), nalidixic acid (NA) and rifampicin (RFP) were superior in antimicrobial activity against GM resistant strains. FT had a peak of MIC at 0.39 $\mu\text{g/ml}$, NA had 2 peaks at 3.13 $\mu\text{g/ml}$ and more than 100 $\mu\text{g/ml}$. MICs of RFP were less than 12.5 $\mu\text{g/ml}$ in almost all strains.

Twenty-five per cent of GM resistant strains showed (++) or (+++) sensitivities by disk method test.

Clinical study was done on 25 cases of urinary tract infection with GM resistant *Serratia marcescens*.