

ゲンタマイシン耐性菌におけるアミカシン感受性についての検討

吉川 治 哉・丸 尾 国 造

県西部浜松医療センター血液内科

田 中 寛

県西部浜松医療センター検査部

(昭和 53 年 6 月 20 日受付)

最近, Gentamicin (GM) 耐性菌の出現, 増加が問題され^{1)~8)}, 当院においても, 岩永ら⁹⁾が昭和 51 年度の未分離菌のうち GM 耐性 107 株につき検討し, 当会誌報告した。GM 耐性菌に対する Amikacin (AMK) の効性を指摘した報告が幾多みられるが^{5)~8), 10)~14)}, 今われわれも, 52 年度の臨床分離菌のうち GM 耐性について 8 種類の抗生物質, 感受性を測定し, とくに AMK と AMK 以外のアミノ配糖体系抗生物質, GM, bramycin (TOB), Dibekacin (DKB) との感受性の比較, 相関について検討したので報告する。

材料と方法

使用菌株: 52 年度 (主として後半期), 当院において便以外の検体から分離されたものであり, また同一症から繰り返し分離された株を省いた GM 耐性菌 64 株うち, 分離頻度の多かった *Serratia marcescens* 25, *Citrobacter freundii* 16 株, *Proteus* spp. 16 株を対象とした。これら分離株の材料由来を Table 1 に示した。なお, GM 耐性の基準は, 菌量 10⁸/ml における小発育阻止濃度 (MIC) 12.5 μg/ml を採用した。使用薬剤: β-ラクタム系抗生物質として, Cephalothin (CET), Cefazolin (CEZ), Carbenicillin (CBPC),

Sulbenicillin (SBPC), アミノ配糖体系抗生物質として, AMK, GM, TOB, DKB の計 8 剤で, すべて力価の明瞭なものを使用した。

感受性測定法: 日本化学療法学会 MIC 測定法に従い, 10⁸/ml, 10⁹/ml の接種菌量で各薬剤の MIC を測定した。測定用培地には Heart Infusion Agar (Difco) を用い, STEER's Multiple Inoculator で接種し, 37°C, 18 時間培養後の MIC を求めた。なお, 測定に用いた抗生物質は, 滅菌精製水にて溶解し, 滅菌精製水で 2 倍系列の希釈を行なった。アミノ配糖体系抗生物質は 100 μg/ml から, β-ラクタム系抗生物質は 800 μg/ml からテストした。

成 績

1. *Serratia marcescens* について

Serratia marcescens 25 株における CET, CEZ, CBPC, SBPC の各 MIC は, 10⁸/ml の菌量において全株 > 800 μg/ml を示し, β-ラクタム系抗生物質に高度耐性であることが示唆された。同株における AMK, GM, TOB, DKB の各耐性相関 (菌量 10⁸/ml) を Fig. 1 に示した。AMK を GM, TOB, DKB とそれぞれ比較すると, 全株, 相関線 (対角線) から AMK の反対側に

Table 1 Origin of GM-resistant bacterial strains

	Urine	Sputa	Pus	Bile	Blood	Total
<i>Serratia marcescens</i>	22	1		1		25
<i>Citrobacter freundii</i>	13		3			16
<i>Proteus</i> spp.	13		3			16
<i>Lebsiella pneumoniac</i>	1		1		1	3
<i>Scherichia coli</i>	1			1		2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1					1
<i>S. aeruginosa</i>	1					1
Total	52	2	7	2	1	64

Fig. 1 Correlation sensitivity against GM-resistant *Serratia marcescens* 25 strains (Inoculum size 10⁸cells/ml)

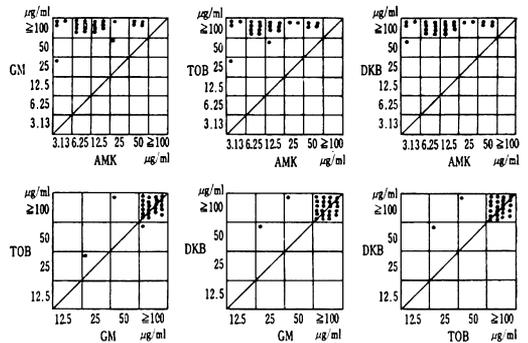


Fig. 2 Sensitivity distribution against GM-resistant *Serratia marcescens* 25 strains (Inoculum size 10^8 cells/ml)

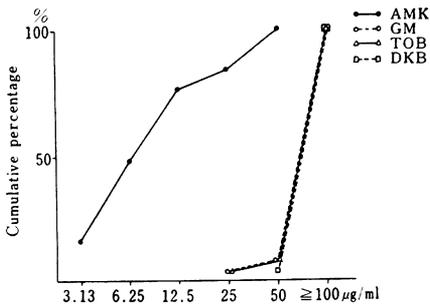
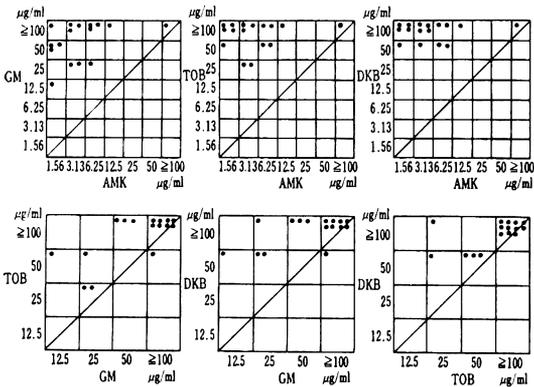


Fig. 3 Correlation sensitivity against GM-resistant *Citrobacter freundii* 16 strains (Inoculum size 10^8 cells/ml)



分布した。これに対し、GM、TOB、DKBについては、2株を除き高度耐性が示された。AMKの優れた感受性は、Fig. 2の感受性分布に明白に示されるが、同時にGM、TOB、DKBそれぞれの交叉耐性も明らかにされた。ただし、25株中6株は、AMKに対し $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ のMIC(菌量 $10^8/\text{ml}$)を示した。

2. *Citrobacter freundii* について

Citrobacter freundii 16株におけるCET, CEZ, BCPC, SBPCの各MICは、 $10^8/\text{ml}$ の菌量において14株 $> 800 \mu\text{g/ml}$ を、 $10^6/\text{ml}$ の菌量において15株 $> 800 \mu\text{g/ml}$ を示し、1株だけCBPC, SBPC両者のMICが $12.5 \mu\text{g/ml}$ とPenicillin感受性菌であった。*Citrobacter freundii*におけるAMK, GM, TOB, DKBの各耐性相関(菌量 $10^8/\text{ml}$)をFig. 3示した。AMKをGM, TOB, DKBとそれぞれ比較すると、全株、相関線からAMKの反対側に分布した。一方、GM, TOB, DKBはいずれも耐性度の高い傾向を示し、GMとTOB、

Fig. 4 Sensitivity distribution against GM-resistant *Citrobacter freundii* 16 strains (Inoculum size 10^3 cells/ml)

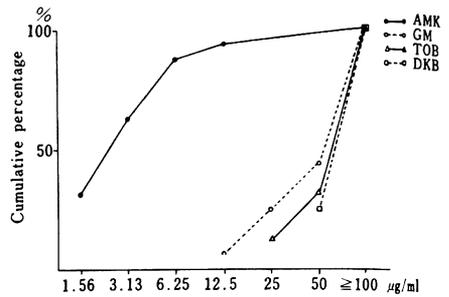
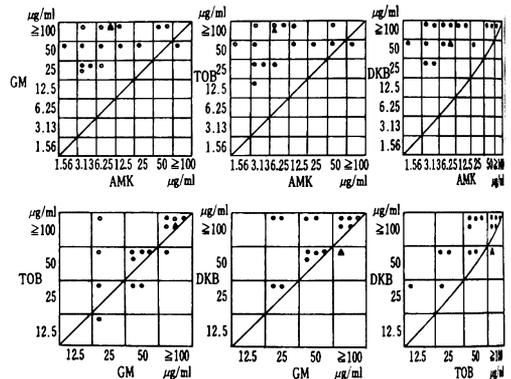


Fig. 5 Correlation sensitivity against GM-resistant *Proteus* spp. 16 strains (Inoculum size 10^8 cells/ml)

● : *Proteus rettgeri*, ○ : *Proteus morganii*
△ : *Proteus vulgaris*

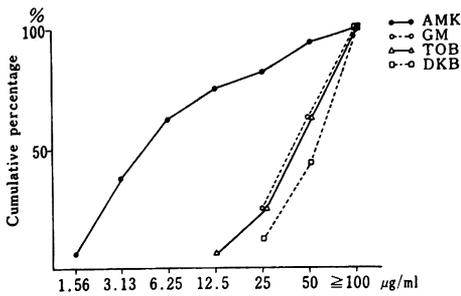


GMとDKBを比較すると、それぞれ2株を除きTOB側、DKB側に分布し、TOBとDKBとの比較では、3株を除きDKB側に分布した。すなわち、AMKに優れた感受性を認め、他3剤の間ではGM、TOB、DKBの感受性順位が示された。この傾向は、Fig. 4の感受性分布に、より明白に示されるが、同時にGM、TOB、DKBそれぞれの交叉耐性も明らかにされた。ただし、16株中1株だけ、AMKに対しMIC $> 100 \mu\text{g/ml}$ (菌量 $10^8/\text{ml}$)と耐性を示した。

3. *Proteus* spp. について

Proteus spp. 16株の内訳は、*Proteus rettgeri* 9株、*Proteus morganii* 6株、*Proteus vulgaris* 1株である。16株におけるCET, CEZ, CBPC, SBPCの各MICは、 $10^8/\text{ml}$ の菌量において15株 $> 800 \mu\text{g/ml}$ を示した。残る1株、*Proteus morganii*においては、CBPC

Fig. 6 Sensitivity distribution against GM-resistant *Proteus* spp. 16 strains (Inoculum size 10^8 cells/ml)



MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$, SBPC の MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ (各菌 $10^8/\text{ml}$) と CBPC 感受性菌であった。*Proteus* spp. における AMK, GM, TOB, DKB の各耐性相関 (菌量 ml) を Fig. 5 に示した。AMK を, GM, TOB と比べると, それぞれ 1 株を除く 15 株が相関線から TOB 側に, DKB と比較すると, 全株 DKB 側にいた。一方, GM, TOB, DKB にいずれも耐性度の傾向を示し, GM と TOB を比較すると, 16 株中 4 株が TOB 側に分布し, GM と DKB, TOB と DKB の比較では, それぞれ 1 株を除く 15 株が DKB 側にいた。すなわち, AMK に優れた感受性を認め, 他剤の間では GM, TOB, DKB の感受性順位が示され, この傾向は, Fig. 6 の感受性分布に明白に示され, 分布から GM, TOB, DKB それぞれの交叉耐性も明白に示された。ただし, 16 株中 4 株は, AMK に対し, $\text{MIC} \geq 25 \mu\text{g/ml}$ (菌量 $10^8/\text{ml}$) と耐性を示した。

考 察

当院における 51 年度の臨床分離菌のうち, GM 耐性株から, 自然耐性として *Streptococcus faecalis* 30 株除外した 77 株の内訳は, *Serratia marcescens* 33 株, 42.9%, *Klebsiella pneumoniae* 13 株, 16.9%, *Citrobacter freundii* 6 株, 11.7%, *Proteus* spp. 6 株 (*Proteus rettgeri* 5, *Proteus morgani* 1) 株, 7.8%, *Enterobacter cloacae* 6 株, 7.8%, *Pseudomonas aeruginosa* 6 株, 7.8% などであった⁹⁾。今回は, 52 年度の後半期を主として検討したのであるが, *Streptococcus faecalis* をあらかじめ除外した GM 耐性株は 64 株であり, 51 年度の同株 77 株と著差を認めず, 両者の比較は可能と考えられる。今回の GM 耐性 64 株の内訳は, *Serratia marcescens* 25 株, 38.5% と 51 年度と同様, 最も多く, 次いで *Citrobacter freundii*, *Proteus* spp. がともに 16 株, 24.6% を占め, それぞれ 51 年度の 3 位, 4 位から 2 位と増加傾向がみられた。

反面, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* の減少傾向がみられた。これら現象が, こういう短期間に 1 施設においてみられたことは, きわめて興味あることと考える。この要因の解明は, 今後の検討に待ちたい。

今回は, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Proteus* spp. 各 GM 耐性株につき, 8 種類の抗生物質, 感受性を検討したのであるが, CET, CEZ, CBPC, SBPC のいずれかに感受性を示したのは, 全 57 株中 *Citrobacter freundii* 1 株, *Proteus morgani* 1 株の 2 株だけで, GM 耐性菌においては β -ラクタム系抗生物質に治療効果を期待しがたいことが示唆された。一方, AMK, GM, TOB, DKB 相互の耐性相関の検討からは, いずれの GM 耐性株においても, GM, TOB, DKB 3 者の間には交叉耐性が認められ, AMK の優れた感受性が対照的に示された。こういう傾向はすでに指摘されている^{8)9)12)~14)}ところであるが, *Serratia marcescens* 単独あるいは *Citrobacter freundii* について本邦ではまだ報告が少なく, これら菌種においても AMK の臨床効果を期待しうることが示唆された。ただ, *Serratia marcescens* 25 株中 6 株, *Citrobacter freundii* 16 株中 1 株, *Proteus* spp. 16 株中 4 株, 計 57 株中 11 株, 19.3% は, AMK に対し $\text{MIC} \geq 25 \mu\text{g/ml}$ (菌量 $10^8/\text{ml}$) を示し, これら AMK 耐性株への対策が今後の課題であろう。

当血液内科においては, とくに急性白血病併発感染症に対し, 抗生物質の大量併用療法¹⁵⁾¹⁶⁾を施行しているが, 他科においては, 同大量療法は施行されておらず, 一方, 52 年度, 当院における AMK, GM, TOB, DKB の総使用量は, それぞれ 357 g, 128 g, 49 g, 375 g であった。AMK が相当量使用されている状況からみて, GM 耐性菌が生じた背景に, GM, TOB, DKB の集中的, 大量使用はなかったといえよう。

ま と め

昭和 52 年度 (主として後半期), 当院臨床分離菌のうち, GM 耐性菌 64 株から, 分離頻度の多かった *Serratia marcescens* 25 株, *Citrobacter freundii* 16 株, *Proteus* spp. 16 株を対象として, CET, CEZ, CBPC, SBPC, AMK, GM, TOB, DKB の感受性を検討した。55 株が CET, CEZ, CBPC, SBPC に高度耐性を示し, 一方, 3 群のいずれにおいても, GM, TOB, DKB 間に交叉耐性が認められ, AMK の優れた感受性が対照的に示された。

稿を終るにあたり, 御校閲頂いた小張一峰院長に深謝する。

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. BARUZA, 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) 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
- 7) KAWABE, H. ; T. NATIO & S. MITSUHASHI : Acetylation of amikacin, a new semisynthetic antibiotic, by *Pseudomonas aeruginosa* carrying R factor. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7 : 50~54, 1975
- 8) 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, 小林章夫, 久保勢津子, 斎藤 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
- 9) 岩永正明, 鈴木 滋, 田中 寛, 小張一峰 : ゲンタマイシン耐性菌の研究。Chemotherapy 26 : 30~33, 1978
- 10) ACAR, J. F. ; J. L. WITCHITZ, F. GOLDSTEIN, J. N. TALBOT & F. LEGOFFIC : Susceptibility of aminoglycoside-resistant gram-negative bacilli to amikacin : Delineation of individual resistance patterns. J. Infect. Dis. 134 (supplement) : S 280~S 285, 1976
- 11) DAIKOS, G. K. ; J. C. KOSMIDIS, J. M. T. HAMILTON-MILLER & W. BRUMFITT : Amikacin in treatment of infections caused by gram-negative bacteria resistant to gentamicin and other aminoglycosides : Clinical and bacteriologic results. J. Infect. Dis. 134 (supplement) : S 286~S 290, 1976
- 12) REYNOLDS, A. V. ; J. M. T. HAMILTON-MILLER & W. BRUMFITT : *In vitro* activity of amikacin and ten other aminoglycoside antibiotics against gentamicin-resistant bacterial strains. J. Infect. Dis. 134 (supplement) : S 291~S 296, 1976
- 13) MEYER, R. D. ; R. P. LEWIS, J. HALTER & M. WHITE : Gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* in a general hospital. Lancet 1(7959) : 580~583, 1976
- 14) 五島 瑛智子 : ゲンタマイシン耐性菌とその現状。最新医学 32 : 1460~1467, 1977
- 15) 吉川治哉, 大野竜三, 鯉江捷夫, 今井邦之, 柳忠, 西脇 洋, 石黒順造, 上田竜三, 竹山英夫, 緒方完治, 横幕省三, 若山喜久子, 小林政英, 山田一正 : 急性白血病患者の細菌感染症と抗生物質療法—*Klebsiella* および *Pseudomonas* 感染症を中心の一。臨床血液 16 : 709~715, 1975
- 16) 吉川治哉, 大野竜三, 川島康平, 上田竜三, 柳英夫, 小林政英, 若山喜久子, 山田一正, 権谷昭 : 血液疾患, 敗血症に対する抗生物質大量療法 の検討一起炎菌ならびに臨床効果を中心として。臨床血液 18 : 110~117, 1977

SUSCEPTIBILITY OF GENTAMICIN-RESISTANT GRAM-NEGATIVE BACILLI TO AMIKACIN

HARUYA YOSHIKAWA and KUNIZO MARUO

Department of Hematology, Hamamatsu Medical Center

KAN TANAKA

Department of Clinical Laboratory, Hamamatsu Medical Center

Sixty-four strains of gentamicin-resistant gram-negative bacilli isolated from clinical specimens at Hamamatsu Medical Center in 1977 were tested for susceptibility to the β -lactam antibiotics such as cephalothin, cefazolin, carbenicillin and sulbenicillin, and the aminoglycoside such as amikacin,

gentamicin, tobramycin and dibekacin. According to the MIC, the resistance pattern was determined in 25 strains of *Serratia marcescens*, 16 strains of *Citrobacter freundii* and 16 strains of *Proteus* sp. It was noticed that all the strains except two were resistant to the β -lactam antibiotics, while 1.7% of the strains were sensitive to amikacin ; they showed slightly more resistance to tobramycin and dibekacin than to gentamicin.