

本邦で分離されたゲンタマイシン耐性の黄色ブドウ球菌について

第1編 臨床検査材料からのゲンタマイシン耐性菌の分離頻度と薬剤感受性ならびにファージ型について

紺野 昌俊・生方 公子・高橋 洋子

帝京大学医学部臨床病理

佐々木 有宇子・川上 小夜子

帝京大学医学部附属病院中央検査部細菌検査室

(昭和56年7月30日受付)

1979年1月から1980年1月までの1年間に、帝京大学医学部附属病院の中央検査部細菌検査室に提出された検査材料から分離された黄色ブドウ球菌(ブドウ球菌)を対象として、gentamicin(GM)耐性菌の出現状況を検索した。さらに、GM耐性菌の各種抗生物質に対する感受性ならびにファージ型についても検討を行なった。

1. 上記の期間中に検出されたブドウ球菌は、総検体15,978検体中1,287株であった。そのうち、GM耐性の株は57株(4.4%)検出されたが、分離材料別では膿汁(14.8%)と耳漏(9.1%)で検出率が高く、その他の材料ではいずれも5%前後であった。

2. GM耐性菌は、他のアミノグリコシド系(AGs)抗生物質のkanamycin(KM), sisomicin(SISO), dibekacin(DKB)およびtobramycin(TOB)にも耐性を示し、またamikacin(AMK)に対しても6.25~25 µg/mlのMICを示した。

3. GM耐性菌の多くは、penicillin G(PCG), tetracycline(TC), chloramphenicol(CP)およびマクロライド系(MLs)抗生物質にも耐性であり、多剤耐性化が著明であった。

4. GM耐性菌のファージ型別では、Ⅲ群とその他の81を含む混合群が47.4%、Ⅲ群と80/81を含む混合群とがそれぞれ7.0%、81単独が26.3%、型別不能が12.3%という割合であり、Ⅰ群あるいはⅡ群に関係したファージ型の菌株は認められなかった。

感染症領域において、今日最も注目を集めているのはグラム陰性桿菌による感染症であり、したがって当然のことながら、新規に開発される抗菌薬もまた大部分がこれらの菌を対象としている。しかしながら、グラム陽性球菌による感染症がまったく影を潜めてしまったわけではなく、感染病巣によってはブドウ球菌、肺炎球菌あるいは化膿連鎖球菌等が依然として優位に検出される場合もあり、中にはB群溶血性連鎖球菌のように、最近になって注目され始めた菌種もある。このような球菌群は、ブドウ球菌を除いて各種の抗生物質に対する耐性を獲得し難いとされてきたが、近年は種々の抗生物質に耐性となった菌の出現が目立つようになってきた。このような流れの中で、ブドウ球菌もまた多剤耐性化の傾向を一層強くし、本邦においてもかつて著者ら^{1,2)}がKM耐性を含む多剤耐性菌を問題にした時点からわずか数年しか経過していないにもかかわらず、GMに耐性を示すブドウ球菌に遭遇する機会が増えてきた。

著者らはGMに耐性を示すブドウ球菌の各種臨床検査

材料よりの分離頻度を1年間にわたって調べ、さらに同一期間中に分離されたGM以外の抗生物質に耐性を示す菌を含めて各種抗生物質に対する感受性とファージ型について検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

昭和54年1月から翌年1月までの1年間に、帝京大学医学部附属病院中央検査部細菌検査室において扱った臨床検査材料(15,978検体)より分離されたブドウ球菌、1,287株を対象とした。

2. 薬剤感受性測定方法

1,287株のブドウ球菌は、まず日常業務で行なわれるディスク法(栄研:モノディスク)によりGMに耐性を示す菌と感性菌とに大別した。そして、GMに耐性を示した57株は全株について、GMに感性の株については対照として304株を無作為に抽出し、あらためて日本化学療法学会で定めた標準法³⁾に準じて各種抗生物質に対する感受性を測定した。培地は heart infusion agar

(HI agar：日本)を使用した。接種菌量は 37℃ で 18 時間培養した被験菌液そのままと、100 倍に希釈した菌液との 2 つの菌量について実施した。感受性を測定した抗生物質は、PCG, methicillin (DMPPC), oxacillin (MPIPC), cloxacillin (MCI PC), dicloxacillin (MDI PC), cephaloridine (CER), cephalothin (CET), cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ), TC, CP, erythromycin (EM), josamycin (JM), lincomycin (LCM), KM, GM, DKB, TOB, AMK の計 19 薬剤である。

3. ファージ型別

ファージ型別用標準ファージ液は、本邦におけるリファレンスセンターである群馬大学医学部微生物学教室より分与を受け、英国の Central Public Health Laboratory の Staphylococcus Reference Laboratory で推奨する型別方法に準じて実施した。23 種類の標準ファージの内訳は、Ⅰ群が 5 種類 (29, 52, 52A, 79, 80), Ⅱ群が 4 種類 (3A, 3C, 55, 71), Ⅲ群が 10 種類 (6, 42E, 47, 53, 54, 75, 77, 83A, 84, 85), 雑群が 4 種類 (81, 94, 95, 96) である。

Table 1 Isolation frequency of gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* from clinical specimens 1979. 1 ~ 1980. 1

	Total	Spu- tum	Throat	Feces	Urine	Pus	Otor- rhea	Blood	CSF*	Bile	Secre- tion	Pleural effusion	Others
No. of specimen	15978	1327	2388	2390	6722	510	518	407	392	270	683	56	315
Isolation frequency of <i>S. aureus</i>	1287 8.1%	174 13.1%	392 16.4%	128 5.4%	234 3.5%	54 10.6%	208 40.2%	0 0%	4 1.0%	20 7.4%	59 8.6%	9 16.1%	5 1.6%
Frequency of GM resis- tant strain	57 4.4%	6 3.4%	6 1.5%	7 5.5%	9 3.8%	8 14.8%	19 9.1%	0 0%	0 0%	0 0%	1 1.7%	1 11.1%	0 0%

* Cerebrospinal fluid

Fig. 1 Comparison of sensitivity distribution between gentamicin-resistant and gentamicin-sensitive *Staphylococcus aureus*

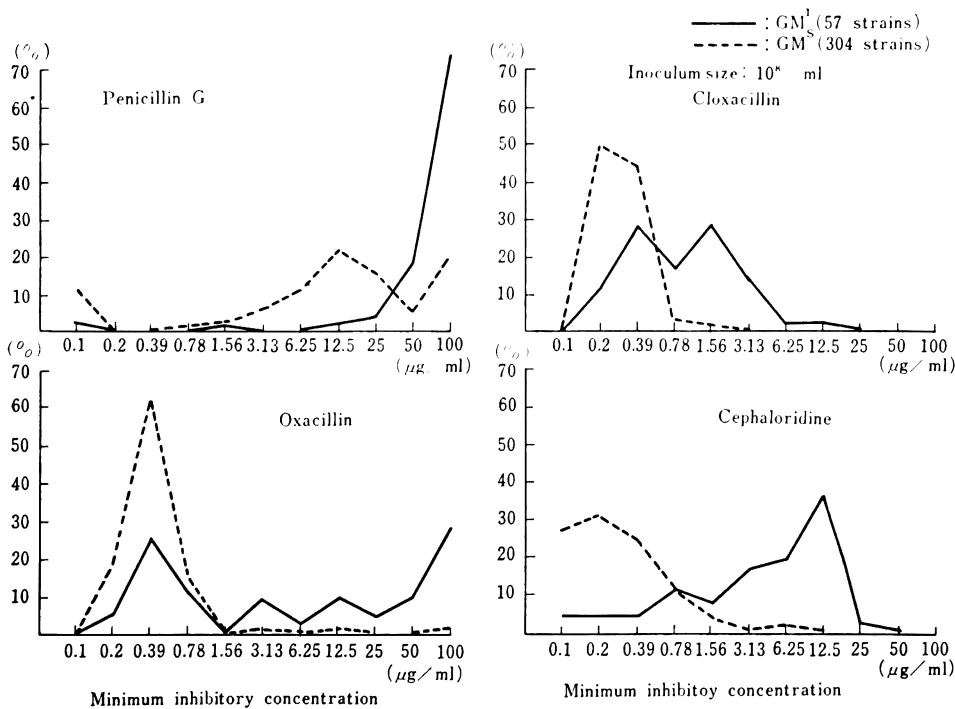


Fig. 2 Comparison of sensitivity distribution between gentamicin-resistant and gentamicin-sensitive *Staphylococcus aureus*

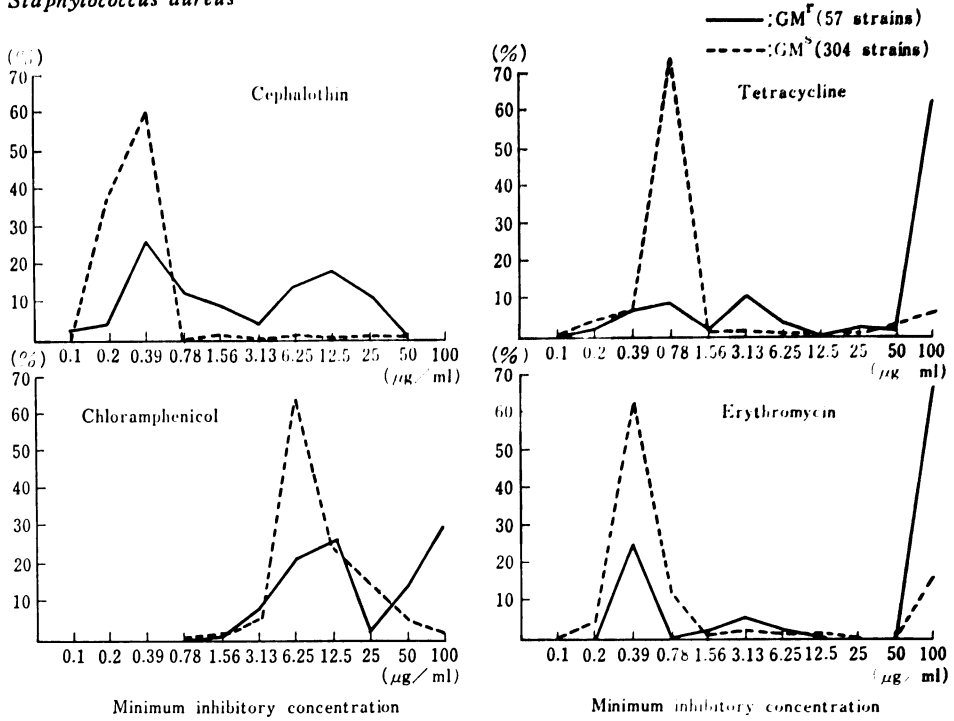
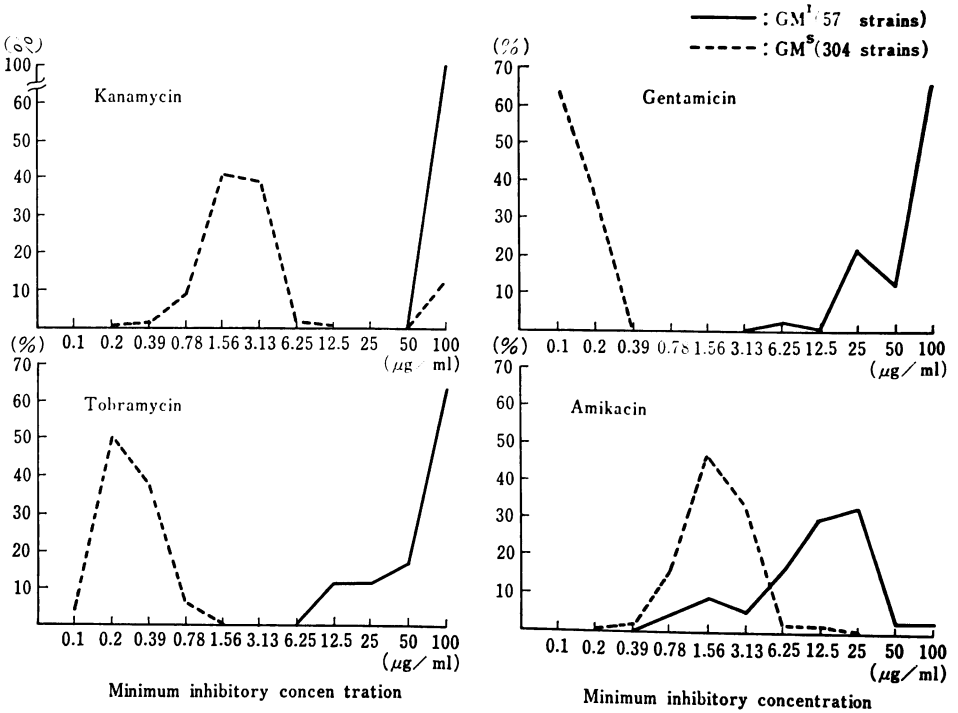


Fig. 3 Comparison of sensitivity distribution between gentamicin-resistant and gentamicin-sensitive *Staphylococcus aureus*



II. 結 果

1. 検査材料別のブドウ球菌の検出頻度とその中に占めるGM耐性菌の割合

上記の期間中に分離された1,287株のブドウ球菌の検査材料別検出頻度は、Table 1に示した。分離頻度の最も高かったのは耳漏の40.2%で、次いで咽頭の16.4%、喀痰の13.1%、膿汁10.6%などの順であった。ディスクによる感受性測定でGMに耐性と判定された菌は、同一表中の最下段に示してあるが、膿汁では14.8%、耳漏では9.1%と、この2材料での検出率が高かった。GM耐性菌の検出された膿汁のほとんどは、入院中の火傷患者などにGM、TOB、DKBなどの抗生物質を使用中または使用後に被検材料として提出されたものであり、耳漏のそれは慢性中耳炎と診断名がついた症例でfradiomycin, colistinに加えてprednisoloneの点耳が行なわれているものが多かった。

その他の材料では、糞便5.4%、尿3.9%、喀痰3.4%、咽頭1.5%程度の割合であり、いずれも何らかの意味でAGs抗生物質の投与を現在受けているかあるいは

過去に受けたと記載されている例が多かった。なお、血液および髄液等からはまだ1例も検出されていない。

2. 各種抗生物質に対する感受性分布

ディスク法でGMに耐性を示すと判定されたブドウ球菌57株は、日本化学療法学会の定めた標準法によりGMに対する感受性を測定すると、原液接種ですべての株が6.25 µg/ml以上のMICを示し、100倍希釈の菌液接種で1.56 µg/ml以上のMICを示していた。ディスク法でGMに感性和判定され、対照として用いた304株のGMに対するMICは、原液接種においてもすべて0.39 µg/ml以下のMICを示していた(Fig.3)。このことから、以下の文章においては、GMに6.25 µg/ml以上のMICを示す菌をGM耐性菌、0.39 µg/ml以下のMICを示す菌をGM感性菌と称することとした。

GM耐性菌群のPCGに対するMICは、Fig.1に示したように、100 µg/ml以上の高度の耐性を示す株が多く、GM感性菌群ではMIC分布のピークは12.5 µg/mlとやや感性側の位置にみられた。PCGに6.25 µg/ml以上のMICを示す菌株を耐性菌と見なすと、

Table 2 Distribution of susceptibilities of gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* to various antibiotics

Antibiotics	Inoculum size	Minimal inhibitory concentration(µg/ml)											Rate of resistance*
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100≤	
Penicillin G	10 ⁸ /ml	1				1			1	2	10	42	55(96.5%)
	10 ⁶ /ml	3	3		3	3	3	1	4	6	21	10	42(73.7%)
Methicillin	10 ⁸ /ml					5	16	2	15	5	7	7	36(63.2%)
	10 ⁶ /ml					17	26	4	10				14(24.6%)
Oxacillin	10 ⁸ /ml		3	14	6		5	1	5	2	5	16	29(50.9%)
	10 ⁶ /ml	3	16	8	10	5	2		12	1			13(22.8%)
Cloxacillin	10 ⁸ /ml		6	16	9	16	8	1	1				2(3.5%)
	10 ⁶ /ml	1	31	25									
Dicloxacillin	10 ⁸ /ml		11	14	25	4	3						
	10 ⁶ /ml	12	35	10									
Cephalothin	10 ⁸ /ml	1	2	15	7	5	2	8	10	7			25(43.9%)
	10 ⁶ /ml	4	22	7	13	8	1	1	1				2(3.5%)
Cephaloridine	10 ⁸ /ml	2	2	2	6	4	9	11	20	1			32(56.1%)
	10 ⁶ /ml	22	4	4	1	7	10	9					9(15.8%)
Cefotiam	10 ⁸ /ml				4	18	7	3	7	8	3	7	28(49.1%)
	10 ⁶ /ml			3	16	10	15	7	3	3			13(22.8%)
Cefmetazole	10 ⁸ /ml				1	22	1	6	14	12	1		33(57.9%)
	10 ⁶ /ml				11	13	5	17	8	3			28(49.1%)

* All strains that showed the MICs over ≥6.25 µg/ml to each antibiotic were regarded as resistant strains

耐性菌の比率は G M 耐性菌群で 96.5%, G M 感性菌群で 75.3% であった。

penicillinase (PCase) 耐性合成ペニシリンに対する薬剤感受性の成績は, MCIPC と MPIPC について Fig. 1 に示したが, G M 耐性菌群と感性菌群では MIC の分布に相違がみられた。すなわち, G M 耐性菌群では 2 峰性ないしは被験薬の低濃度域から高濃度域まで起伏のある MIC 分布を示すのに対し, G M 感性菌群では感性側に 1 峰性のピークを有する分布を示した。したがって, G M 耐性菌群ではそれぞれの薬剤で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株が MCIPC で 2 株 (3.5%), MPIPC で 29 株 (50.9%) 認められたのに対し, G M 感性菌群では MPIPC での 7 株 (2.3%) にすぎなかった。

CER や CET に対する薬剤感受性分布においても, やはり上述した成績と同様の傾向がみられ, G M 感性菌群の大部分の株が 0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示したのに対し, G M 耐性菌群では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度においてさらにもうひとつのピークが認められた。G M 耐性菌群では CER および CET に 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の

MIC を示した株は, 前者で 32 株 (56.1%), 後者で 25 株 (43.9%) 認められたが, G M 感性菌群の中には 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株は, それぞれ 5 株 (1.6%) が認められただけであった。

TC, CP および EM に対する感受性分布は, Fig. 2 に示したが, G M 感性菌群においてもわずかながら高度耐性の株が認められた。一方, G M 耐性菌群では TC に対しては 40 株 (70.2%), CP に対しては 26 株 (45.6%), EM に対しては 39 株 (68.4%) の高度耐性株が認められた。

実験の対象とした AGs 抗生物質のうち, KM に対する感受性成績は Fig. 3 に示したが, G M 感性菌群の中で約 10% の株は KM に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し, その他の大部分の株は 1 56 $\mu\text{g/ml}$ 前後の MIC を示していた。なお, これらの G M 感性群の中に, G M 以外の DKB, TOB, SISO あるいは AMK などに耐性を示すような株は認められなかった。一方, G M 耐性菌群ではすべての株が KM にも高度耐性であり, TOB あるいは図には示さなかったが DKB および SISO にも 100 $\mu\text{g/ml}$

Table 3 Distribution of susceptibilities of gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* to various antibiotics

Antibiotics	Inoculum size	Minimal inhibitory concentration($\mu\text{g/ml}$)											Rate of resistance*
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 $\leq$	
Kanamycin	10 ⁸ /ml											57	57 (100.0%)
	10 ⁶ /ml									1	2	54	57 (100.0%)
Gentamicin	10 ⁸ /ml							1		12	7	37	57 (100.0%)
	10 ⁶ /ml					3	8	1	7	9	10	19	46 (80.7%)
Dibekacin	10 ⁸ /ml								1	4	14	38	57 (100.0%)
	10 ⁶ /ml					1	4	5	4	14	4	25	52 (91.2%)
Tobramycin	10 ⁸ /ml								6	6	9	36	57 (100.0%)
	10 ⁶ /ml						2	2	10	16	20	7	55 (96.5%)
Amikacin	10 ⁸ /ml				2	5	3	9	17	19	1	1	47 (82.5%)
	10 ⁶ /ml			2	7	13	5	25	4	1			30 (52.6%)
Tetracycline	10 ⁸ /ml		1	4	5	1	6	2		1	1	36	40 (70.2%)
	10 ⁶ /ml	2	6	7		9	1					32	32 (56.1%)
Chloramphenicol	10 ⁸ /ml						4	12	15	1	8	17	26 (45.6%)
	10 ⁶ /ml					4	12	16		3	19	3	25 (43.9%)
Erythromycin	10 ⁸ /ml	14			1		3	1				38	39 (68.4%)
	10 ⁶ /ml	14				6	11					26	26 (45.6%)
Lincomycin	10 ⁸ /ml	30										27	27 (47.4%)
	10 ⁶ /ml	30										27	27 (47.4%)

* All strains that showed the MICs over $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ to aminoglycosides, tetracycline and macrolides, and over $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ to chloramphenicol were regarded as resistant strains

Table 4 Resistance patterns to various antibiotics in gentamicin-sensitive *Staphylococcus aureus*

Type of drug resistance	No. of strains (%)
PCG	166
EM	4
KM	1
PCG, TC	7
PCG, CP	2
PCG, EM	19
PCG, KM	1
TC, KM	1
PCG, TC, CP	1
PCG, TC, EM	2
PCG, TC, KM	5
PCG, EM, KM	2
TC, EM, KM	1
PCG, TC, KM, EM	7
PCG, CP, EM, KM	3
PCG, TC, CP, EM, KM	14
Non-resistance	68
Total	304

ml 前後の MIC を示し、GM との交叉耐性が認められた。しかしながら、GM 耐性菌群の AMK に対する感受性分布は 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布であり、対照の GM 感性菌群の感受性分布とは明らかに差が認められるものの、他の AGs 抗生物質とはやや異なっていた。

Table 2 ならびに Table 3 には、GM 耐性菌の各種抗生物質に対する感受性に関して、接種菌量を変えた時の MIC の変動について検討した成績を示した。ペニシリン系あるいはセフェム系抗生物質では、一般に PCase に対する抵抗性の弱い薬剤ほど接種菌量の違いによる MIC の変動幅が広いが、今回の成績では PCase 耐性合成ペニシリンの MIPIC などでも原液接種時の MIC と 100 倍希釈の菌液接種時の MIC に 2 倍希釈で 7 段階の差がみられた株もあった。なお、 β -lactamase に対して安定な CTM および CMZ では、確かに MIC の変動幅は狭かったが、MIC それ自体は優れたものではなかった。

AGs 抗生物質においても、接種菌量を変えた時の MIC の変動はかなり大きく、2 倍希釈で 4 段階程度の違いがみられる株もあった。しかしながら、KM, GM, DKB および TOB については、GM 感性菌がそれらの薬剤に対して示した MIC とオーバーラップすることはなかった。一方、AMK では原液接種で 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した株が、100 倍希釈の菌液接種では

Table 5 Resistance patterns to various antibiotics in gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus*

Type of drug resistance	No. of strains (%)
KM, GM	2 (3.5%)
PCG, KM, GM	9 (15.8%)
PCG, TC, KM, GM	4 (7.0%)
PCG, TC, CP, KM, GM	2
PCG, TC, EM, KM, GM	16
PCG, CP, EM, KM, GM	6
TC, CP, EM, KM, GM	1
PCG, TC, CP, EM, KM, GM	17
Total	57

1. 56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 程度の MIC を示すようになり、MIC の成績のみでは GM 感性菌との違いが不明瞭になってしまいう株が多く認められた。

3. 薬剤耐性型

GM 感性ならびに GM 耐性菌の各種抗生物質に対する耐性について、その薬剤耐性型をまとめた成績は Table 4 および Table 5 に示した。なお、表が複雑にならないようにするために、ペニシリン系およびセフェム系抗生物質に対する耐性は、PCG に対して原液の菌液接種での MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上である株のみ PCG 耐性菌と見なして記載し、その他の薬剤については記載しないこととした。MLs 抗生物質についても、MIC を調べた薬剤のうち EM を含めてその他の MLs 抗生物質に耐性を示した菌株は、すべて EM 耐性として記載することとした。また、AGs 抗生物質については、KM にのみ耐性を示す場合は KM 耐性とし、GM, DKB, TOB, SISO および AMK にも同時に耐性を示す場合は GM 耐性として記載することとした。

GM 感性菌では、PCG, EM, KM などのいずれか 1 剤に耐性を示す菌が 56.3% と圧倒的に多く、PCG と TC、あるいは PCG と EM などの 2 剤に同時に耐性を示す株が 9.9%、3 剤以上の抗生物質に同時に耐性を示す株は、それぞれ 4% 前後であった。それに比べ、GM 耐性菌では、PCG, TC あるいは CP のいずれか、EM, KM および GM の 5 剤に同時に耐性を示す株が 43.9% と最も多く、次いで PCG, TC, CP, EM, KM および GM の 6 剤に耐性を示す株が 29.8% みられ、両者で全体の 73.7% を占めた。その他には、PCG, KM および GM の 3 剤に耐性を示す株が 15.8%、PCG, TC, KM および GM の 4 剤に耐性を示す株が 7.0%、KM および GM の 2 剤に耐性を示す株が 3.5% 認められた。

4. ファージ型別

Table 6 Relation of phage type and antimicrobial resistance of *Staphylococcus aureus* 361 strains

Resistance pattern	No. of strains	Group I	Group II	Group III	Mixed group	Mixed group with 80/81	Miscellaneous*	Non-typable
GM-resistant included	57	0	0	4 (7.0%)	27 (47.4%)	4 (7.0%)	15 (26.3%)	7 (12.3%)
GM-susceptible & KM-resistant included	35	7 (20.0%)	0	3 (8.6%)	0	4 (11.4%)	10 (28.6%)	11 (31.4%)
GM- and KM-susceptible included	201	3 (1.5%)	19 (9.5%)	77 (38.3%)	20 (10.0%)	5 (2.5%)	29 (14.4%)	48 (23.9%)
Non-resistance	68	1 (1.5%)	5 (7.4%)	14 (20.6%)	6 (8.8%)	0	12 (17.6%)	30 (44.1%)
Total	361	11 (3.0%)	24 (6.6%)	98 (27.1%)	53 (14.7%)	13 (3.6%)	66 (18.1%)	96 (26.4%)

* Phage set of miscellaneous consists of 4 phages (81, 94, 95 and 96)

GM感性ならびにGM耐性菌のファージ型に関する成績はTable 6に示した。GM耐性菌のファージ型は表の最上段に記載したように、最も多く認められたのはⅢ群を含む混合群(Ⅲ群の47, 53, 54, 75, 83A, 85と雑群の81)で27株(47.4%), 次いで81単独の15株(26.3%), Ⅲ群と80/81を含む混合群がそれぞれ4株(7.0%)ずつ認められた。型別不能株は7株(12.3%)にすぎなかった。なお、Ⅰ群あるいはⅡ群に該当する菌は1株も見いだされなかった。

GM感性菌304株のうち、KMに耐性を示した株は35株あったが、型別不能株が11株(31.4%)と最も多く、型別可能であった株の中では81単独が10株(28.6%)で、Ⅰ群はわずかに7株(20.0%), 80/81を含む混合群4株(11.4%), Ⅲ群3株(8.6%)という成績であった。

GM感性菌のうち、KM以外の薬剤に耐性を示した菌株は201株であったが、ファージ型別ではⅢ群が77株(38.3%)と最も多く、次いで型別不能の48株(23.9%), 雑群の29株(14.4%), 混合群20株(10.0%), Ⅱ群19株(9.5%)で、Ⅰ群や80/81を含む混合群は極く少数株認められたにすぎなかった。

対象とした抗生物質のすべてに感性の菌株は68株認められたが、これらの菌株のファージ型別の内訳は型別不能株が30株(44.1%)と多く、次いでⅢ群の14株(20.6%), 雑群12株(17.6%)が目立った。

III. 考 察

今日、臨床サイドへの数多くの新規抗生物質の登場は、感染症そのものの著しい変貌をももたらしたが、その中のひとつにグラム陽性球菌による致命的な感染症が減少した点をあげることができる。しかしながら、軽症化

したとはいえ、上気道感染症における二次感染の多くは依然としてグラム陽性球菌によるものであり、また化膿連鎖球菌のように周期的に流行を繰返す菌もある。ブドウ球菌においても著者ら^{1,2)}がかつて報告したように、1975年から1976年にわたって小児の間に一時的に流行し、膿胸や化膿性髄膜炎の起炎菌となったKM耐性を含む多剤耐性菌の流行がある。その後、ある一定の性状を有するブドウ球菌の流行は見られなくなったかに見えたが、1978年の後半頃より臨床検査材料中からGM耐性のブドウ球菌が検出されるようになってきた。それらの菌は、慢性疾患を有する入院患者の外科領域の膿汁や内科領域の喀痰などから検出される場合が多く、以前に著者らが報告したKM耐性菌とは検出される背景が異なっており、いわゆるhospital strainとしての性格が強いようにも推測された。

そこでまず始めに、当病院における1年間の検査材料別のブドウ球菌の検出状況を調べたが、その中で分離頻度の最も高かったのは耳漏であった。耳漏からブドウ球菌が高頻度に検出されることは、それが起炎菌であるかどうかは別として、今までもよく経験されていることである。そして分離されたブドウ球菌の中に占めるGM耐性菌の割合も耳漏と膿汁で高く、その他の材料ではいずれも5%前後であった。なお、それらのGM耐性菌が分離された症例では、何らかの意味でAGs抗生物質が投与されている場合が多く、一考する余地があるように思われた。

一方、1975年頃から欧米において問題となったGM耐性菌の多くは、院内感染の原因菌となっている場合が多く⁴⁻¹²⁾、その背景には火傷その他で長期間にわたる入院中にGMの投与を受けている症例もみられる。その意

味では著者らの例も全く同一といえよう。今後、AGs 抗生物質の使用頻度が増すにつれ、上述のような症例はますます増加するものと考えられた。

また、分離されたGM耐性菌は、AGs 抗生物質にのみ耐性を示す菌は極めて少なく、ほとんどの場合その他にPCG, TC, CP および MLs 抗生物質に耐性を示す、いわゆる多剤耐性菌である点の特徴であった。したがって、臨床的に効果の期待できる薬剤は限られてくるが、それらの数少ない薬剤のうち、PCase 耐性合成ペニシリンあるいはセファロsporin系抗生物質においても、接種菌量の違いによってMICが大きく変動し、なおかつ100倍希釈の菌液接種においてさえも、6.25 µg/ml以上のMICを示す菌が散見され始めてきたことが特に注目された。それらの一見すると耐性の範疇に入るMICを示す菌が、今までに報告されているPCaseとは異なった新しい不活化酵素を産生しているのではないことは確かであるが（未発表成績）、それらの薬剤はブドウ球菌感染症に対して第一選択の薬剤であるだけに、その機構に関してはさらに詳細な検討が必要かと思われた。

一方、AGs 抗生物質においても、接種菌量の違いによりMICが変動することは、よく知られていることであるが、GM耐性菌においても接種菌量の違いによって、GM, SISO, DKB, TOBなどで1/2から1/16程度のMICの変動がみられた。ただし、AMKに対するMICのみ若干の相違がみられ、GM耐性菌のAMKに対するMICは原液接種時で6.25~25 µg/ml程度であったが、GM感性菌のAMKに対するMICとは明らかに異なるものであった。一方、100倍希釈の菌液接種にすると、GM耐性菌とGM感性菌のAMKに対するMICの差は不明瞭となってしまった。このことは、AMKがGM耐性菌の有するAGs修飾酵素の基質として、その基質特異性が他剤に比べやや低いということを反映しているものと推測されたが、それらに関しては第3編で報告したいと考えている。いずれにしても、接種菌量を減じてAMKに対するMICを測定し、感性を示したからといって、果して臨床上AMKが有効であるのか否かについては多少の疑問が生じてくるところである。

さらに、欧米で分離されているGM耐性菌と本邦で分離されているそれらの菌とは、薬剤耐性型が多少異なるようにも思われた。欧米でのGM耐性菌は、KM, GM, TOBおよびPCGにのみ耐性を示す菌^{8,12,13}から、KM, GM, TOB, PCG, TC, Streptomycin耐性に加えて、さらにDMPPC, MCIPCにも耐性を示す菌も見いだされてはいるが⁵、著者らが本編で報告した耐性型、すなわち、PCG, TC, CP, EM, KM, GM耐性の分離菌

の報告はみられていない。

最後にフェージ型に関する成績について考察したい。上述した薬剤耐性型の相違からも推察されるように、フェージ型も若干異なっていた。強いて共通点を求めるとすれば、欧米におけるGM耐性菌はⅢ群（6, 42E, 53, 75, 77, 83A, 85など^{8,9,10-12}）に関係したものが多く、ついでⅠ群（29, 52, 79, 80）^{8,10,12}、雑群（81, 90, 94 95）^{8,9,12,15}と型別不能⁹の順に分けることができ、Ⅱ群に関係したものがみられない点であろう。著者らの成績でも、GM耐性菌はⅡ群に属するものではなく、またⅠ群に属するフェージでも強い溶菌がみられたのはフェージ80のみであり、その他のⅠ群フェージによってはほとんど溶菌は認められていない。つまり、溶菌の強く認められたのは、Ⅲ群に属する47, 53, 54, 75, 83A, 85などのフェージと雑群の81であった。また、GM耐性菌のフェージ型を各科別あるいは検査材料別に検討した限りでは、ある特定のフェージ型が片寄ってみられるという現象は認められなかった。なお、著者らが小児のブドウ球菌感染症より分離したKM耐性菌の多くがⅠ群に関係したフェージ型であったのとも明らかに異なっていた。今後、本邦においてもGM耐性のブドウ球菌の増加が予想されるが、hospital strainとしての性格が強いことを考えると、フェージ型の測定は疫学的な意味からも重要であろうと考えられた。

文 献

- 1) 生方公子, 紺野昌俊, 沢井 稔, 斎藤洪太, 柳瀬義男, 高橋洋子, 藤井良知: 最近の重症ブドウ球菌感染症に対する疫学的研究, 第一編, 分離したブドウ球菌の各種抗生物質に対する感受性とそのβ-lactamaseについて。小児科臨床 30: 865~876, 1977
- 2) 同上, 第二編, 分離したブドウ球菌のフェージ型およびプロフェージ型について。小児科臨床 30: 1513~1520, 1977
- 3) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 4) SPELLER, D. C. E.; D. RAGHUNATH, M. STEPHENS, A. C. VIANI, D. S. REEVES, J. M. BROUGHALL, P. J. WILKINSON & H. A. HOLT: Epidemic infection by a gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* in three hospitals. Lancet i: 464~466, 1976
- 5) SHANSON, D. C.; J. G. KENSIT & R. DUKE: Outbreak of hospital infection with a strain of *Staphylococcus aureus* resistant to gentamicin and methicillin. Lancet ii: 1347~1348, 1976
- 6) BINT, A. J.; R. H. GEORGE, D. E. HEALING, R. WISE & M. DAVIES: An outbreak of infection

- caused by a gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus*. J. Clin. Pathol. 30 : 165~167, 1977
- 7) CROSSLEY, K.; B. LANDESMAN & D. ZASKE : An outbreak of infection caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. II. Epidemiologic studies. J. Infect. Dis. 139 : 280-287, 1979
- 8) FADEN, H.; E. NETER, S. McLAUGHLIN & G. GIACOIA : Gentamicin resistant *Staphylococcus aureus*. Emergence in an intensive care nursery. J. A. M. A. 241 : 143~145, 1979
- 9) MCGOWAN, J. E.; P. M. TERRY, T. S. R. HUANG, C. L. HOUK & J. DAVIES : Nosocomial infections with gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus* : Plasmid analysis as an epidemic tool. J. Infect. Dis. 140 : 864~872, 1979
- 10) CROSSLEY, K.; D. LOESCH, B. LANDESMAN, K. MEAD, M. CHERN & R. STRATE : An outbreak of infections caused by strains of *Staphylococcus aureus* resistant to methicillin and aminoglycosides. I. Clinical studies. J. Infect. Dis. 139 : 273~279, 1979
- 11) BUCKWOLD, F. J.; W. L. ALBRITTON, A. R. RONALD, J. LERTZMAN & R. HENRIKSEN : Investigations of the occurrence of gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 15 : 152~156, 1979
- 12) GREENHOOD, G. P.; D. L. HILL, R. E. DIXON, M. J. CARTER & W. P. KANTO : Changing phage typing patterns of epidemic gentamicin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet i : 289~291, 1979
- 13) SOUSSY, C. J.; D. H. BOUANCHAUD, J. FOUACE, A. DUBLANCHET & J. DUVAL : A gentamicin resistance plasmid in *Staphylococcus aureus*. Ann. Microbiol. (Paris) 126 B : 91~92, 1975
- 14) PORTHOUSE, A.; D. F. J. BROWN, R. G. SMITH & T. ROGERS : Gentamicin resistance in *Staphylococcus aureus*. Lancet i : 20~21, 1976
- 15) LEWIS, S. A.; W. A. ALTEMEIER : Emergence of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* resistant to gentamicin and correlation of resistance with bacteriophage type. J. Infect. Dis. 137 : 314~317, 1978

GENTAMICIN RESISTANCE IN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ISOLATED IN JAPAN

PART 1: ISOLATION FREQUENCY OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* RESISTANT TO GENTAMICIN AND CORRELATION OF ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITIES WITH BACTERIOPHAGE TYPE

MASATOSHI KONNO, KIMIKO UBUKATA and HIROKO TAKAHASHI

Department of Clinical Pathology, School of Medicine, Teikyo University

YUKO SASAKI and SAYOKO KAWAKAMI

Division of Microbiology, Clinical Laboratory, Teikyo University Hospital

The strains of *Staphylococcus aureus* used in this study were isolated from clinical materials submitted to Microbiological Laboratory at Teikyo University Hospital from January 1979 to January 1980. Fifty-seven strains of gentamicin (GM)-resistant *S. aureus* and 304 strains of GM-sensitive were examined for susceptibilities to various antibiotics and phage types.

The results were as follows:

1. From total 15,978 materials examined in the above-mentioned period, 1287 strains of *S. aureus* were isolated. These strains were isolated more frequently from otorrhea, throat, sputum and pus.
2. Fifty-seven strains of total isolates (4.4%) were resistant to GM, and the frequency of isolation was high from pus (14.8%) and otorrhea (9.1%), while being detected in about 5% each of other materials.
3. GM-resistant strains were also resistant to other aminoglycosides, including kanamycin, sisomicin, dibekacin and tobramycin. Although, the minimal inhibitory concentration (MICs) to amikacin were ranged from 6.25~25 µg/ml, slightly differed from that GM-sensitive strains.
4. Most of the GM-resistant strains were simultaneously resistant to penicillin G, tetracycline, chloramphenicol and macrolides. Approximately 20% of GM-resistant strains showed the MICs over 12.5 µg/ml to methicillin, even with the 10⁸/ml inoculum size.
5. Phage type of GM-resistant strains were predominantly identified to mixed group, including group III (47, 53, 54, 75, 83A and 85) and 81 of miscellaneous (47.4%). Other phage types were mixed group including group III, 80 and 81 (7.0%), 81 alone (26.3%) and non-typable (12.3%).