

喀痰分離グラム陰性桿菌, *S. aureus* の抗生物質感受性：
新鮮株と保存株の MIC 値格差について

佐々木昌子・大泉耕太郎・青沼 清一
渡 辺 彰・大沼 菊夫・今 野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

(昭和 56 年 9 月 25 日受付)

1980 年 7 月～9 月迄の 3 か月間の本院痰中検出グラム陰性桿菌および *S. aureus* に対する 9 薬剤 (ABPC, PIPC, SBPC, CEZ, CMZ, GM, DKB, AMK, MINO) の MIC を MIC 2000 System (Dynatech Lab. Inc.) を使用し、菌分離 24 時間以内に測定した。さらに同株を半流動普通寒天中に保存し 2～3 か月後に同様な方法で MIC を測定し新鮮株の MIC と比較した。

1) 対象となった痰中検出菌の総数は 269 株 (149 例) であり, *K. pneumoniae* 83 株 (48 例), *Enterobacter* 67 株 (40 例), *P. aeruginosa* 28 株 (9 例), *E. coli* 18 株 (9 例), *K. oxytoca* 17 株 (13 例), *S. marcescens* 15 株 (10 例), *S. aureus* 15 株 (7 例) であった。

2) 新鮮分離株の薬剤感受性は 9 薬剤において、通常報告でみられる MIC と比べ高かった。MIC₇₀ でみると PCs では臨床有効濃度内に MIC があるのは, *S. marcescens* に対する PIPC, *S. aureus* に対する SBPC のみであり、他はすべて $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であった。CEPs の *S. aureus* に対する感受性は $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ と良好であったが, *Klebsiella*, *E. coli*, *S. marcescens* (CMZ のみ) では MIC₇₀ が $12.5 \sim 50$ と比較的高い値を示していた。AGs においては、一部の菌に対し、GM が $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC₇₀ を示したが、他はほぼすべて $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ と耐性であった。

3) 保存株と新鮮株の薬剤感受性を MIC₇₀ で比較すると, *Enterobacteriaceae* および *P. aeruginosa* においては PIPC, GM, DKB, AMK では保存後の MIC が数段階低下し、保存株と新鮮株の間の変動幅が大きかった。これら薬剤の保存株で示された MIC₇₀ は化療新薬シンポジウムでの発表とはほぼ一致していた。*S. aureus* では PCs と AGs における新鮮株、保存株間の MIC の変動が大きかった。しかし CEPs では保存菌株の MIC と新鮮株の MIC の変動は少なかった。

4) 半流動培地菌株保存及び -80°C 薬剤保存による MIC の変動は一段階までであった。

抗生物質の抗菌力の比較にあたっては、保存株による MIC が標準の方法として使用されている。われわれは MIC 2000 System により喀痰分離新鮮株 (菌分離 24 時間以内) の MIC を測定した。さらに同一菌株の保存後の MIC を測定し、新鮮株による MIC と比較し、2, 3 の知見を得たので報告する。

I. 研究 方 法

対照菌は昭和 55 年 7 月～9 月の 3 か月間に本院呼吸器科入院中の患者の喀痰排出菌のうち *H. influenzae* を除くグラム陰性桿菌および *S. aureus* とした。新鮮株は痰中より分離後、塗抹、染色、菌同定すると同時に、Heart infusion broth (Difco, HIB) で一夜培養し、MIC 2000 System により MIC の測定を行なった。同株を Nutrient agar (Difco) 半流動培地に保存し 2～

3 か月後に同様な方法で MIC を測定した。MIC は HIB に一夜培養菌をほぼ $10^5 \sim 10^6/\text{ml}$ 接種し、 37°C , 16 時間培養後に発育阻止する最小濃度とした。抗生物質は以下の市販注射剤を使用した: Sodium ampicillin (Vicillin 明治製菓, ABPC), Disodium sulbenicillin (Lilacillin 武田薬品, SBPC), Piperacillin (Pentecillin 三共, PIPC), Cefazolin sodium (Cefamezin 藤沢薬品工業, CEZ), Cefmetazole sodium (Cefmetazon 三共, CMZ), Gentamicin sulfate (Gentacin 塩野義製薬, GM), Dibekacin sulfate (Panimycin 明治製菓, DKB), Amikacin sulfate (萬有製薬, AMK)。薬剤濃度は ABPC, SBPC, PIPC, CEZ, CMZ は $3.13 \sim 100 \mu\text{g/ml}$, GM, DKB, AMK は $0.39 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ までの 2 段階希釈とし、 -80°C フリーザーに保存し、必要に

じ、室温融解し使用した。

薬剤の冷凍保存による活性低下、菌の半流動培地室温保存による安定性の確認のために、当院保存標準株 *S. aureus* 209 P, *P. aeruginosa* IAM 1007, *E. coli* K 12, *E. coli* NA 15, *K. pneumoniae* PCI 602 を半流動に保存し、MIC の変化を検討した。

なお、臨床上大多数の菌の感受性を反映する値として、70% の菌の発育を阻止する薬剤濃度 (MIC₇₀) を算定し、抗菌力の比較に使用した。さらに、より大きな集団を代表する値として過去5年間にわたる化療新薬シンポジウム全国集計より MIC₇₀ を算定し、比較のために使用した。

II. 成績

1980 年7月～9月までの3か月間の痰中検出 *S. aureus*、グラム陰性桿菌は総数 269 株であり、*K. pneumoniae* 83 株 (30.9%) 48 例、*Enterobacter* 67 株 (24.9%) 40 例、*P. aeruginosa* 28 株 (10.4%) 9 例、*E. coli* 18 株 (6.7%) 9 例、*K. oxytoca* 17 株 (6.7%) 13 例、*S. marcescens* 15 株 (5.6%) 10 例、*S. aureus* 15 株 (5.6%) 7 例、その他 26 株 (9.7%) であり、*K. pneumoniae* と *Enterobacter* で半数以上を占めていた (Table 1)。

K. pneumoniae に対する新鮮株 MIC の累積%を Fig.1 に示す。新鮮株に対する β -lactam 抗生剤の MIC は CMZ, CEZ<PIPC<ABPC, SBPC の順であり、Cefalosporins (CEPs) の好感受性が示される。同じく Aminoglycosides (AGs) では GM<DKB, AMK の順

Table 1 Gram-negative bacilli and *S. aureus* isolated from sputum, from July to September 1980

	No. of strains	No. of cases
<i>K. pneumoniae</i>	83 (30.9%)	48 (32.2%)
<i>Enterobacter</i>	67 (24.9%)	40 (26.8%)
<i>P. aeruginosa</i>	28 (10.4%)	9 (6.0%)
<i>E. coli</i>	18 (6.7%)	9 (6.0%)
<i>K. oxytoca</i>	17 (6.7%)	13 (8.7%)
<i>S. marcescens</i>	15 (5.6%)	10 (6.7%)
<i>S. aureus</i>	15 (5.6%)	7 (4.7%)
Others*	26 (9.7%)	13 (8.7%)
Total	269 (100%)	149 (100%)

* Including 7 strains of *C. freundii*, 6 strains of *S. liquefaciace*, 4 strains of *S. epidermidis*, 3 strains of *P. mirabilis*, 2 strains of *A. anitratus*, 2 strains of *Moraxella*, a strain of *K. ozaenae* and a strain of *Arizona*.

であり、DKB, AMK の耐性が認められる。保存株における MIC は SBPC を除きいずれも感性側に移行した。

Enterobacter に対しては新鮮株は β -lactam 剤のいずれにも MIC が高く、わずかに PIPC が感性側に位置していた (Fig. 2)。AGs の MIC は感性から耐性迄広く分布していた。保存株の MIC は PIPC, GM, DKB, AMK で感性側に移行した。

P. aeruginosa の β -lactam 剤に対する新鮮株の MIC

Fig.1 Cumulative % of MIC against *K. pneumoniae*

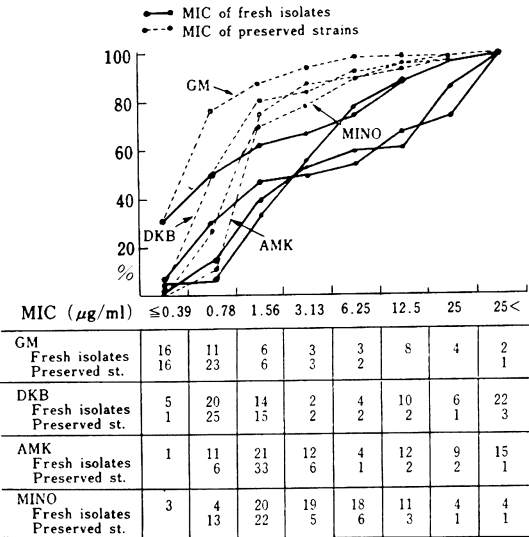
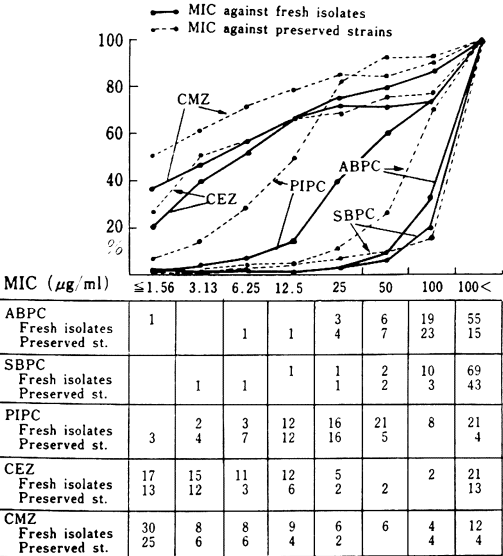
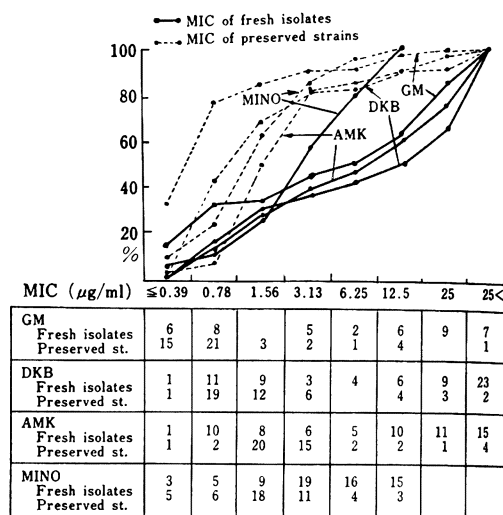
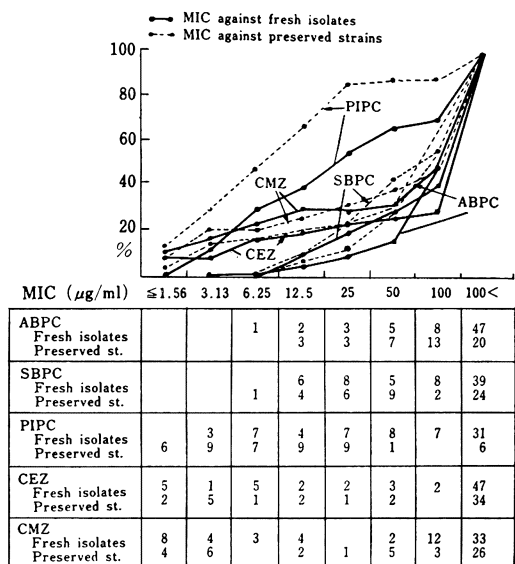
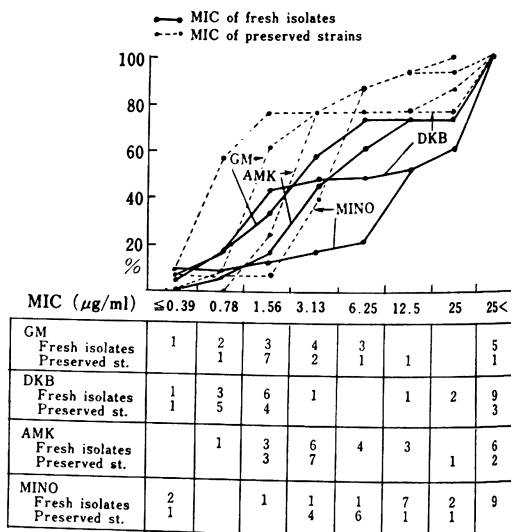
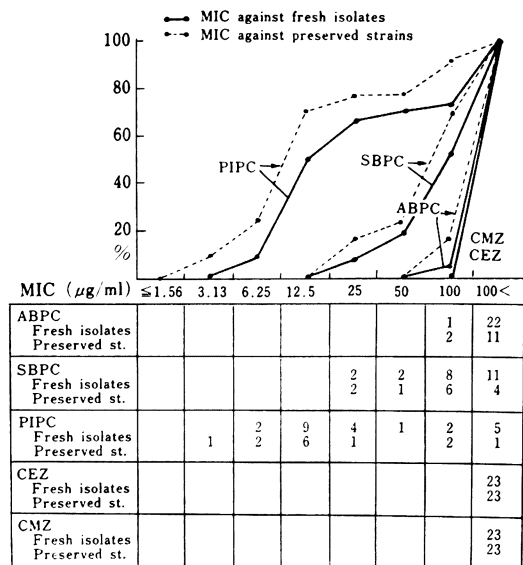
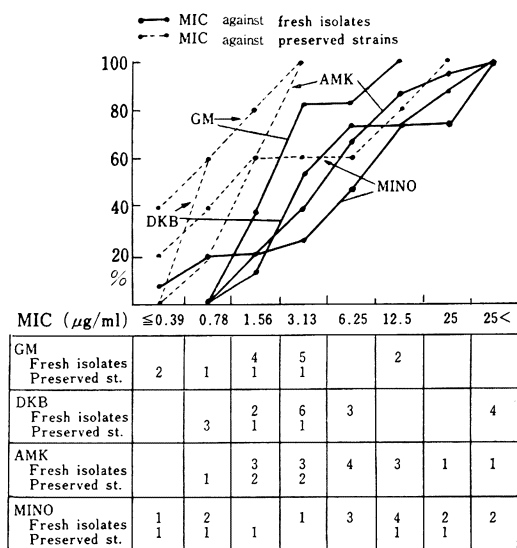
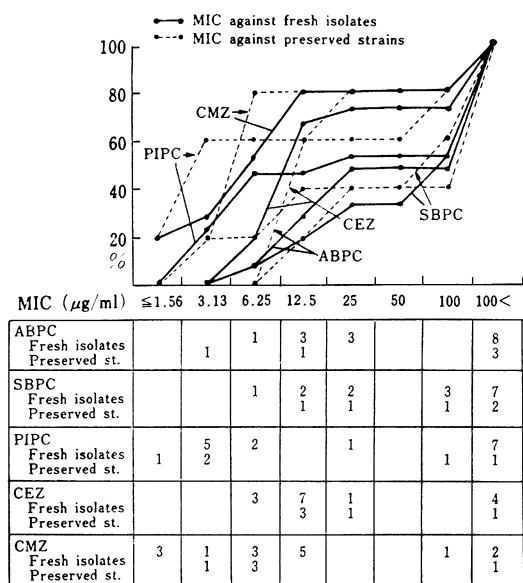
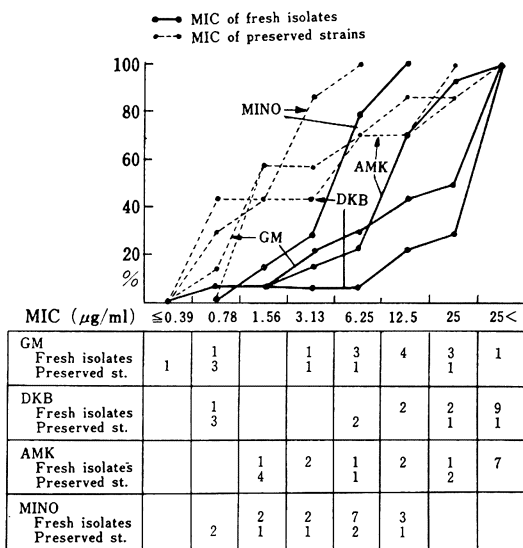
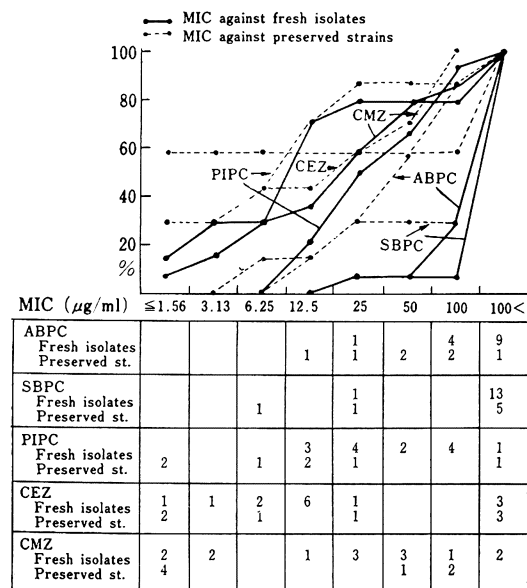


Fig.2 Cumulative % of MIC against *Enterobacter*Fig.3 Cumulative % of MIC against *P.aeruginosa*

は PIPC<SBPC<ABPC, CEZ, CMZ の順に低く PIPC が好感受性を示した (Fig. 3)。AGs では GM, AMK<DKB の順であり、DKB の耐性化がめだっている。保存菌に対する MIC の累積曲線は PIPC, GM, DKB, AMK いずれも、より感性側に移行した。

E. coli においては新鮮株の β -lactam 剤に対する累積曲線は感性側から CMZ<CEZ=PIPC, <ABPC, SBPC の順であり、Penicillins(PCs) 耐性菌の存在を示していた (Fig. 4)。AGs の感受性は GM<DKB, AMK の順であったが、いずれも MIC は比較的高値であった。保

Fig. 4 Cumulative % of MIC against *E. coli*Fig. 5 Cumulative % of MIC against *K. oxytoca*

存菌株の MIC は CEZ を除き、いずれも感性側に移行した。

K. oxytoca においては、新鮮株の β -lactam 剤に対する MIC の累積曲線は CEZ<CMZ<PIPC<ABPC, SBPC の順であった (Fig. 5)。AGs では AMK, GM<DKB の順に MIC 累積曲線は位置し AGs 剤の耐性が

示された。保存株との比較では PIPC, ABPC, GM, AMK, DKB の耐性低下がみとめられた。

S. marcescens の新鮮株の β -lactam 剤に対する感受性は PIPC, CMZ<SBPC<ABPC<CEZ の順に位置し、PIPC が好感受性を示していた (Fig. 6)。AGs の累積曲線は GM, AMK<DKB の順であるがいずれも

Fig.6 Cumulative % of MIC against *S. marcescens*

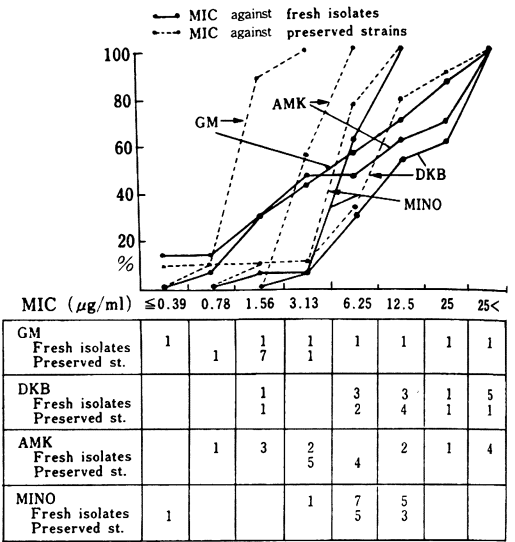
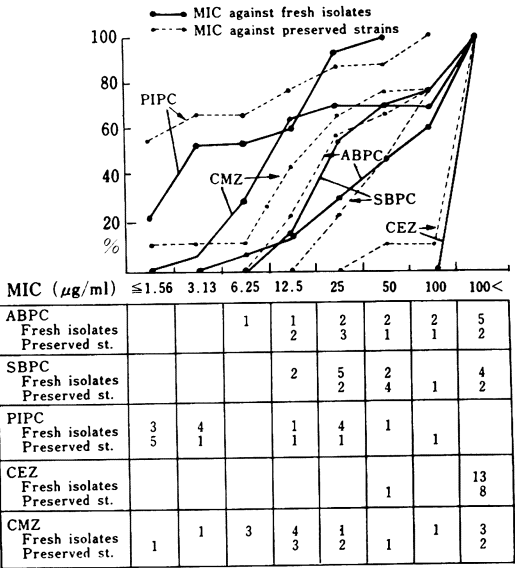
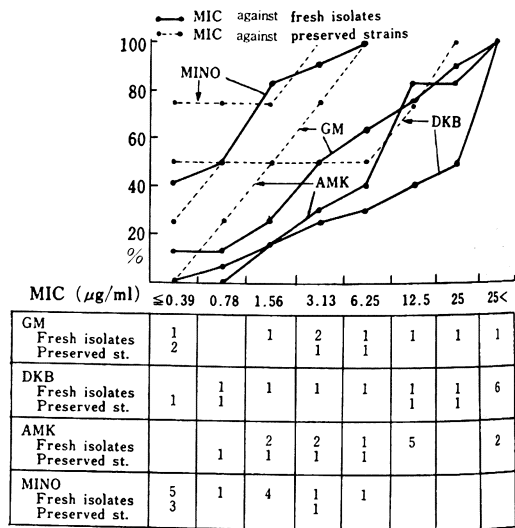
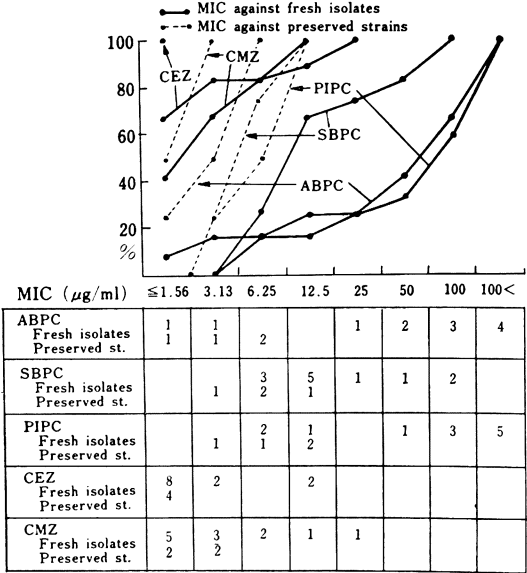


Fig.7 Cumulative % of MIC against *S. aureus*



耐性側に位置していた。保存株との比較では、PIPC, ABPC, GM, AMK における MIC 累算曲線は感性側へと変移した。

S. aureus に対する新鮮株の β -lactam 剤間での感受性は CPs の好感受性が示された (Fig.7)。AGs では、GM<AMK<DKB の順に MIC は低かった。保存株

MIC との比較では、9 薬剤すべてで感性側への移行がみられた。

個々の菌と薬剤の関係を比較するため新鮮株および保存株での MIC₇₀ を算定し、感受性の変動を矢印で示した (Table 2)。Enterobacteriaceae (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli*, *S. marcescens*) および *P. aeru-*

Table 2 Difference between MIC₇₀ against fresh isolates and MIC₇₀ against strains preserved for 2 to 3 months

	ABPC	SBPC	PIPC	CEZ	CMZ	GM	DKB	AMK	MINO
<i>K. pneumoniae</i>									
MIC ₇₀ : fresh strains	>100	>100	100	25	25	6.25	25	25	6.25
MIC ₇₀ : preserved st.	100	>100	25	25	6.25	0.78	1.56	1.56	3.13
Changes of MIC ₇₀	↙		↓↓	0	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↙
<i>Enterobacter</i>									
MIC ₇₀ : fresh st.	>100	>100	100	>100	>100	25	25	25	6.25
MIC ₇₀ : preserved st.	>100	>100	25	>100	>100	0.78	3.13	3.13	3.13
Changes of MIC ₇₀			↓↓			↓↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↙
<i>P. aeruginosa</i>									
MIC ₇₀ : fresh st.	>100	>100	100	>100	>100	6.25	25	12.5	25
MIC ₇₀ : preserved st.	>100	100	12.5	>100	>100	3.13	1.56	3.13	6.25
Changes of MIC ₇₀		↙	↓↓↓			↙	↓↓↓↓	↓↓	↓↓
<i>E. coli</i>									
MIC ₇₀ : fresh st.	>100	>100	>100	25	12.5	3.13	6.25	12.5	12.5
MIC ₇₀ : preserved st.	>100	>100	100	25	6.25	1.56	1.56	3.13	12.5
Changes of MIC ₇₀			↙	0	↙	↙	↓↓	↓↓	0
<i>K. oxytoca</i>									
MIC ₇₀ : fresh st.	>100	>100	100	25	50	25	>25	25	6.25
MIC ₇₀ : preserved st.	100	>100	12.5	50	50	6.25	6.25	6.25	3.13
Changes of MIC ₇₀	↙		↓↓↓	↑	0	↓↓	↓↓↓	↓↓	↙
<i>S. marcescens</i>									
MIC ₇₀ : fresh st.	>100	100	25	>100	25	12.5	>25	25	12.5
MIC ₇₀ : preserved st.	100	100	12.5	>100	50	1.56	12.5	6.25	6.25
Changes of MIC ₇₀	↙	0	↙		↑	↓↓↓	↓↓	↓↓	↙
<i>S. aureus</i>									
MIC ₇₀ : fresh st.	>100	25	>100	3.13	6.25	12.5	>25	12.5	0.39
MIC ₇₀ : preserved st.	6.25	6.25	12.5	1.56	3.13	3.13	12.5	3.13	0.39
Changes of MIC ₇₀	↓↓↓↓	↓↓	↓↓↓↓	↙	↙	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓

↑: indicate a decrease of one doubling dilution of MIC₇₀.
↙: indicate a increase of one doubling dilution of MIC₇₀.
0: indicate no change of MIC₇₀.

ginosa に対し ABPC, SBPC の抗菌力は弱く, scale out の状態であり, 保存株の耐性低下に関する評価はできないが, PIPC では保存により 1~3 段階の MIC 低下がみられた。同 菌 対 する CEPs の MIC 値は安定しており, *K. pneumoniae* において CMZ が 2 段階の低下を示したほかは大きな変動はみられなかった。AGs ではいずれも保存により数段階の MIC 値低下がみられた。*S. aureus* ではいずれの薬剤でも耐性低下がみられたが, 特に ABPC, PIPC での耐性低下が著明であった。

今回の研究で得られた MIC₇₀ 値を過去 5 年間の化療

新薬シンポジウム全国集計より算定した MIC₇₀ 値と比較してみると *Enterobacteriaceae* および *Pseudomonas* 保存株では PCs (ABPC, SBPC, PIPC), AGs (GM, DKB, AMK) の MIC₇₀ は全国集計より算定した MIC₇₀ の変動範囲内にあった (Table 2, Table 4)。しかし, CEZ と CMZ では本院での成績は全国集計での MIC₇₀ より新鮮株, 保存株ともに数段高かった。*S. aureus* に関しては SBPC, CEZ, CMZ, AMK での MIC₇₀ は保存株のものと全国集計とがほぼ一致していたが, ABPC, PIPC, GM, DKB では, 保存株でさえ全国集計より数段高い値を示していた。

Table 3 Changes of MIC against control strains

	Week	ABPC	SBPC	PIPC	CEZ	CMZ	GM	DKB	AMK	MINO
<i>S. aureus</i> 209 P	0	≤0.2	3.13	0.78	≤0.2	0.39	≤0.2	≤0.2	0.39	≤0.2
	6	≤0.2	3.13	1.56	≤0.2	0.78	≤0.2	≤0.2	0.39	≤0.2
	12	≤0.2	3.13	0.78	≤0.2	0.78	≤0.2	≤0.2	0.39	≤0.2
<i>P. aeruginosa</i> IAM 10007	0	>200	100	25	>200	>200	0.39	0.39	0.78	3.13
	6	>200	50	50	>200	>200	0.78	0.39	1.56	6.25
	12	>200	50	50	>200	>200	0.78	0.39	0.78	6.25
<i>E. coli</i> K12	0	6.25	12.5	1.56	1.56	0.78	0.78	0.78	3.13	0.78
	6	6.25	12.5	3.13	1.56	1.56	0.78	1.56	3.13	0.39
	12	3.13	12.5	3.13	1.56	1.56	0.39	0.78	1.56	0.39
<i>E. coli</i> NA 15	0	3.13	3.13	1.56	1.56	0.39	0.39	0.78	1.56	≤0.2
	6	6.25	6.25	1.56	1.56	0.78	0.39	1.56	1.56	≤0.2
	12	3.13	3.13	1.56	1.56	0.78	0.39	0.78	0.78	≤0.2
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	0	100	≤200	12.5	1.56	0.39	0.78	0.78	1.56	≤0.2
	6	100	≤200	6.25	1.56	0.39	0.39	0.78	1.56	≤0.2
	12	50	≤200	6.25	1.56	0.39	0.78	0.78	1.56	≤0.2

Antimicrobial agents on microtiter plates were kept in a refrigerator at -80°C . Control strains were preserved on semi-liquid-nutrient agar.

同時に行なった半流動培地保存菌株による耐性の変化、 -80°C 保存による薬剤の活性低下の有無については本院標準保存株5株においては3か月までの保存の変動は一段階以内であり、今回みられた保存後のMICの変動が、菌株保存方法、培地冷凍保存による影響ではないことを示している (Table 3)。

III. 考 察

抗生物質の評価あるいは臨床使用にあたっては諸細菌に対する抗生物質のMICを測定し、その価により有効性を評価することが行なわれる。しかし、患者検出菌あるいは起因菌とされる菌のMICを測定し、それに見合う抗生物質を投与しているにもかかわらず、菌の変化がみられないこと、すなわちMICと臨床効果とのギャップが大きいことは日常われわれがしばしば経験することである。また、必要があり、同一株のMICを時期を変え測定した時、必ずしも一致した価が得られないこともよく知られている。こうした不一致の原因については種々の因子が関与するであろうが、今回はそのうち時間因子に注目し、分離直後 (24時間以内) の菌と保存菌での差をMIC 2000 System を使用し検討した¹⁾。われわれの施設ではここ1年以上MIC 2000 Systemを導入し薬剤感受性の報告をしている²⁾。本機種は従来の抗生物質感受性MIC測定方法では制約があり、できなかった新鮮株のMICを測定することが可能である。

対照とした菌は呼吸器科で普通にみられる *K. pneu-*

moniae, *Enterobacter*, *P. aeruginosa* が上位を占めており、また *Enterobacter* の検出率が増加しているように思われる^{3,4)}。その他では *E. coli*, *K. oxytoca*, *S. marcescens*, *S. aureus* がほぼ等しい割合で検出されていた。

今回、われわれが測定した新鮮分離株のMICは、ほぼ全菌種、全薬剤で通常報告でみられるMICすなわち化療シンポジウム全国集計でのMICに比べ高く、特にPCsはごく一部 (*S. marcescens* に対するPIPC, *S. aureus* に対するSBPC) を除けばすべてMIC₇₀で>100 $\mu\text{g/ml}$ であり異常高値を示していた⁵⁻¹³⁾。AGsもまたほぼ全菌種がMIC₇₀≥6.25 $\mu\text{g/ml}$ でありともに異常高値であった。液体培地を使用するMIC 2000 Systemで測定したMICが寒天平板を使用する従来の化療標準法で測定したMICと $10^5\sim 10^6/\text{ml}$ 接種菌量ではほぼ一致した値が得られることは報告されており¹⁴⁻¹⁶⁾、本実験での新鮮株のMICが全国集計に比べ異常に高いのは測定方法の差によるものとは考え難い。なお培地に関しては、今日化療標準法が改訂され、従来のHeart infusion培地より、Müller Hinton培地に変更になっているので、培地に関してはさらに今後検討していきたいと考える¹⁷⁾。

ところで半流動培地2～3か月保存後のMICを測定すると、CEPsを除く薬剤感受性は全菌種で新鮮株でのMICより1～5段階低下していた。しかもこのうち

Table 4 MIC₇₀ from reports on New Antibiotics Symposium by Japan Society of Chemotherapy

		ABPC	SBPC	PIPC	CEZ	CMZ	GM	DKB	AMK
<i>K. pneumoniae</i>	1976	>100*	>100	100					
	1977	100	>100		6.25		0.39	1.56	6.25
		>100							
	1978				6.25				
	1979				3.13	1.56	1.56	3.13	3.13
					6.25				
	1981						0.78	1.56	3.13
<i>Enterobacter</i>	1976	>100		50					
	1977	>100	100		>100				
		50							
	1978				>100				
	1979				>100	>100	1.56		3.13
	1980				>100	>100			
	1981						0.78	1.56	3.13
<i>P. aeruginosa</i>	1976		50	6.25					
	1977	>100	50				3.13	1.56	3.13
	1978				>100				
	1979		>100		>100	>100	3.13	1.56	3.13
	1981						3.13	1.56	6.25
<i>E. coli</i>	1976	100	>100	25					
	1977	100	100		3.13		1.56	6.25	6.25
		50	>100						
	1978				6.25				
					3.13				
	1979				3.13	1.56	1.56	6.25	6.25
	1980				3.13	1.56			
	1981						1.56	3.13	3.13
<i>K. oxytoca</i>	1980				12.5	0.78			
		ABPC	SBPC	PIPC	CEZ	CMZ	GM	DKB	AMK
<i>S. marcescens</i>	1976	>100*	>100	>100					
	1977	>100	>100		>100		3.13	50	
	1978				>100				
	1979				>100	100	12.5	100	12.5
						>100			
	1980				>100	100			
	1981						6.25	25	12.5
<i>S. aureus</i>	1976	0.78	3.13	3.13					
	1977	1.56	3.13		0.78		0.39	0.39	
	1978				1.56				
					0.39				
	1979				0.78	1.56	0.78		1.56
					0.39	0.78			
	1980				0.39	1.56			
	1981						0.39	0.39	1.56

* $\mu\text{g/ml}$

Enterobacteriaceae, *S. aureus* に対する感受性は化療標準法で測定した新薬シンポジウム全国集計での報告より算定した MIC₇₀ に近い値を示していた。こうした保存株での耐性低下の理由に関しては、プラスミドの関与、誘導酵素との関連、保存培地による耐性菌の排除等が考えられる。しかも、この新鮮株と保存株との間の MIC の差が、菌株保存法、培地冷凍保存の影響以外にあることは今回のコントロール実験から明らかであるが、結論は今後の研究に待ちたい。

CEPs に関しては *Enterobacteriaceae* 新鮮株に対する MIC は全国集計の値より高く、また保存株においても同様であった。このことはわれわれの施設が呼吸器、それも肺癌を主として扱うため *K. pneumoniae* を考慮し¹⁸⁾、CEPs の使用頻度が高いことと関連していると思われる。また保存株と新鮮株との間の変動幅も本剤の場合小さく、これは本剤の耐性がクロモゾーマルなものを主としているせいかと思われる。

現在のところ、種々な方法で測定された抗生物質感受性の成績があるが、いずれが実際上の有効性を示す指標になるのか、また今回報告した新鮮株と保存株 MIC の差が臨床効果とのギャップを説明しうるか否かは、さらに今後明らかにされていくものと考ええる。

本研究の要旨は第 29 回日本化学療法学会総会（昭和 56 年 6 月、長崎）において発表した。

文 献

- McMASTER, PRB.; E. A. ROBERTSON, F. G. WITEBSKY & J. D. MacLOWRY: Evaluation of a dispensing instrument (Dynatech MIC 2000) for preparing microtitre antibiotic plates and testing their potency during storage. *Antimicrob. Agents Chemother.* 13: 842~844 1978
- 青沼清一, 渡辺 彰, 大沼菊夫, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳, 林 泉: セフスロジンの基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 30: 89~94, 1982
- 渡辺 彰, 青沼清一, 大沼菊夫, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳: Ceftizoxime (CZX) の抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床効果. *Chemotherapy* 28: 186~200, 1980
- 前田文彦, 藤木哲郎, 吉田 稔, 関 雅彦: 呼吸器感染症における Sisomicin の臨床細菌学的研究. *Chemotherapy* 28: 64~71, 1980
- 三橋 進: 抗菌力 新薬シンポジウム, T-1220 (Piperacillin). 第 23 回日本化療東日本総会, pp. 9~52, 1976
- 五島瑳智子: 抗菌力 新薬シンポジウム, Ticarcillin (TIPC). 第 25 回日本化療総会, pp. 7~24, 1977
- 五島瑳智子: 抗菌力 新薬シンポジウム, Sisomicin. 第 25 回日本化療総会, pp. 7~41, 1977
- 西野武志: 抗菌力 新薬シンポジウム, PC 904. 第 25 回日本化療総会, pp. 9~54, 1977
- 三橋 進: 抗菌力 新薬シンポジウム, Cefoxitin. 第 25 回日本化療総会, pp. 11~54, 1977
- 三橋 進: 抗菌力 新薬シンポジウム, AB206. 第 24 回日本化療東日本総会, pp. 7~46, 1977
- 五島瑳智子: 細菌学的検討 新薬シンポジウム, Bay f 1353 (Mezlocillin). 第 24 回日本化療東日本総会, pp. 11~52, 1977
- 三橋 進: 細菌学的検討 新薬シンポジウム, ネチルマイシン. 第 26 回日本化療東日本総会, pp. 15~63, 1979
- 横田 健: 抗菌力 新薬シンポジウム, Ceftizoxime (FK 749). 第 26 回日本化療東日本総会, pp. 17~70, 1979
- 笹津備規, 河野 恵: MIC 2000 システムと日本化学療法学会標準法による最小発育阻止濃度 (MIC) 測定値の比較検討. 第 27 回日本化学療法学会東日本支部総会講演抄録集, p. 37, 1980
- 徐 慶一郎, 稲俣盛栄, 駒瀬登志子: MIC 測定法に関する検討—特に接種菌量と測定法による差について. 第 28 回日本化学療法学会講演抄録集, p. 140, 1980
- 近藤正熙, 土屋院司: Microbroth dilution 法による MIC 測定について. 第 29 回日本化学療法学会総会講演抄録集, p. 104, 1981
- 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968 制定, 1974 改訂), *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 今野 淳, 他: 肺癌に合併する呼吸器感染症の意義. *肺癌* 20: 1~9, 1980

SUSCEPTIBILITY OF GRAM-NEGATIVE BACILLI AND *S. AUREUS* ISOLATED FROM SPUTUM: DIFFERENCE BETWEEN MICs FOR FRESH ISOLATES AND MICs FOR PRESERVED STRAINS

MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI, SEIICHI AONUMA,

AKIRA WATANABE, KIKUO ONUMA and KIYOSHI KONNO

Department of Internal Medicine, the Research Institute for
Chest Diseases and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

Minimal inhibitory concentrations of PCs (ABPC, SBPC, PIPC), CEPs (CEZ, CMZ) and AGs (GM, DKB, AMK) against 269 strains of gram-negative bacilli except *H. influenzae* and *S. aureus* isolated from sputum of patients hospitalizing in our Institute were studied. The MICs against fresh strains within 24 hr of isolation and the MICs against strains preserved on semi-liquid-nutrient agar for 2 to 3 months were compared.

Frequency distribution of fresh strains was 30.9% (83 strains) for *K. pneumoniae*, 24.9% (67 strains) for *Enterobacter*, 10.4% (28 strains) for *P. aeruginosa*, 6.7% (18 strains) for *E. coli*, 6.7% (17 strains) for *K. oxytoca*, 5.6% (15 strains) for *S. marcescens*, 5.6% (15 strains) for *S. aureus* and 9.7% (26 strains) for others.

The curves of cumulative % of MIC for those fresh isolates were located in more resistant side than usually reported. MIC₇₀ for fresh bacilli are described in the following. *K. pneumoniae*: ABPC=SBPC >100 µg/ml, PIPC 100 µg/ml, CEZ=CMZ 25 µg/ml, DKB=AMK 25 µg/ml, GM 6.25 µg/ml. *Enterobacter*: ABPC=SBPC=CEZ=CMZ >100 µg/ml, PIPC 100 µg/ml, GM=DKB=AMK 25 µg/ml. *P. aeruginosa*: ABPC=SBPC=CEZ=CMZ >100 µg/ml, PIPC 100 µg/ml, DKB 25 µg/ml, AMK 12.5 µg/ml, GM 6.25 µg/ml. *E. coli*: ABPC=SBPC=PIPC>100 µg/ml, CEZ 25 µg/ml, CMZ 12.5 µg/ml, AMK 12.5 µg/ml, GM 3.13 µg/ml. *K. oxytoca*: ABPC=SBPC>100 µg/ml, PIPC 100 µg/ml, CMZ 50 µg/ml, CEZ 25 µg/ml, DKB>25 µg/ml, GM=AMK 25 µg/ml. *S. marcescens*: ABPC=CEZ>100 µg/ml, SBPC 100 µg/ml, PIPC=CMZ 25 µg/ml, DKB>25 µg/ml, AMK 25 µg/ml, GM 12.5 µg/ml. *S. aureus*: ABPC=PIPC>100 µg/ml, SBPC 25 µg/ml, CMZ 6.25 µg/ml, CEZ 3.13 µg/ml, DKB>25 µg/ml, AMK=GM 12.5 µg/ml.

Marked decline of 1 to 5 doubling dilutions of MIC₇₀ of PCs and AGs between fresh strains and preserved strains were observed for almost all of bacteria tested. The MIC₇₀ for preserved strains were similar to MIC₇₀ reported in the symposium for new antibiotics by Japan Society of Chemotherapy. However, little change of MIC₇₀ between fresh strains and preserved strains was observed in CEZ and CMZ.

Changes of MICs of antibiotics on microtiter plates kept in a refrigerator at -80°C against 5 control strains preserved in semi-liquid-nutrient agar were within one doubling dilution of antibiotics.