

## 臨床分離株のニューキノロン耐性菌、多剤耐性菌の経年的推移に関する検討

## III. グラム陰性桿菌その2

出口 浩・横田のぞみ・吉田 吾美

中根 豊・福島よし子・深山 成美

石原 理加

東京総合臨床検査センター研究部\*

小田 清次・田中 節子・佐藤久美子

同 検査第二部

(平成2年4月23日受付・平成2年6月8日受理)

1985年分離株、1988年分離株の *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, そして *Morganella morganii*, いわゆる弱毒グラム陰性桿菌5菌種、400株の感受性(MIC)測定成績の比較から、次の結論を得た。

1. ニューキノロン耐性が出現もしくは増加した菌種は、*C. freundii*, *E. cloacae*, *P. vulgaris*, *M. morganii* である。これらの菌種のニューキノロン耐性株の多くは、入院患者尿由来であるが、他の由来株にも耐性株が出現しており、いわゆる弱毒グラム陰性桿菌のニューキノロン耐性が、急増することを示唆していた。そして、これらの菌種のニューキノロン耐性は高度耐性株の占める割合が高く、多剤耐性化することが危惧される。

2. *S. marcescens* のニューキノロン耐性は、1985年分離株に比較して1988年分離株では、さらに増加し、入院患者尿由来株では過半数を越えており、高度耐性株の割合も増加していた。

**Key words :** 臨床分離グラム陰性桿菌のニューキノロン耐性菌、多剤耐性グラム陰性桿菌の経年的推移

本稿では、*Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, そして *Morganella morganii*, いわゆる弱毒グラム陰性桿菌5菌種の成績を報告する。

## I. 検討方法

本検討報告のI.に詳細を記載した<sup>1)</sup>。

## II. 成績

Tables 1~5に*C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *M. morganii*に対するMIC-range, MIC<sub>50</sub> (50% MIC), MIC<sub>80</sub> (80% MIC), MIC<sub>90</sub> (90% MIC)を、Table 6にnew-QLsに対するI株, R株の経年的割合を、そしてTable 7に*S. marcescens*のnew-QLs耐性株の由来別経年的比較を示した。

以下では、new-QLs耐性株を重点に取り挙げて記述する。

1. *C. freundii*

New-QLs 4薬剤のMIC-rangeの最小値は、1985年

分離株に比較して、1988年分離株にも変化はないが最大値が大幅に上昇しており、これに伴いMIC<sub>50</sub>は1~2管(2~4倍), MIC<sub>80</sub>, MIC<sub>90</sub>は4薬剤が共通して大幅に上昇した。Table 6に示したように、1985年分離株には4薬剤共通のI株が各々2% (1株)認められるだけであるが、1988年分離株には4薬剤に対するI株とR株が合わせて30~40%認められており、4薬剤に対するR株の割合は22%と同率である。これらのnew-QLs耐性株は入院患者尿由来の占める割合が高いが、胆汁由来株、腹水由来株にもI株とR株が認められた。

そしてこれらのR株の大部分は、sultamicillin (SBTPC), ceferam (CFTM)にも高度耐性を示した。

2. *E. cloacae*

New-QLs 4薬剤のMIC-rangeの最小値には変化が認められないが、最大値が大幅に上昇しており、こ

Table 1. Susceptibility distribution of clinical isolates of *C. freundii*

Organism	Year of isolated	No. of strains	Antibiotic	Range	MIC (μg/ml)		
					50%	80%	90%
<i>Citrobacter freundii</i>	1985	50	PPA	1.56 ~ 50	3.13	3.13	6.25
			NFLX	≤ 0.025 ~ 3.13	0.1	0.1	0.2
			OFLX	≤ 0.025 ~ 3.13	0.1	0.2	0.39
			ENX	0.05 ~ 6.25	0.1	0.39	0.39
			CPFX	≤ 0.025 ~ 3.13	0.05	0.1	0.1
			ABPC	6.25 ~ > 100	> 100	> 100	> 100
			SBTPC	3.13 ~ > 100	25	100	> 100
			CCL	50 ~ > 100	> 100	> 100	> 100
			CFTM	0.2 ~ > 100	12.5	> 100	> 100
<i>Citrobacter freundii</i>	1988	50	PPA	1.56 ~ > 100	3.13	> 100	> 100
			NFLX	≤ 0.025 ~ > 100	0.2	> 100	> 100
			OFLX	≤ 0.025 ~ > 100	0.2	50	> 100
			ENX	0.05 ~ > 100	0.39	> 100	> 100
			CPFX	≤ 0.025 ~ > 100	0.1	> 100	> 100
			ABPC	6.25 ~ > 100	> 100	> 100	> 100
			SBTPC	3.13 ~ > 100	100	> 100	> 100
			CCL	25 ~ > 100	> 100	> 100	> 100
			CFTM	0.2 ~ > 100	> 100	> 100	> 100

Table 2. Susceptibility distribution of clinical isolates of *E. cloacae*

Organism	Year of isolated	No. of strains	Antibiotic	Range	MIC (μg/ml)		
					50%	80%	90%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1985	50	PPA	1.56 ~ 25	3.13	3.13	6.25
			NFLX	≤ 0.025 ~ 1.56	0.1	0.2	0.2
			OFLX	≤ 0.025 ~ 1.56	0.1	0.2	0.2
			ENX	0.05 ~ 3.13	0.2	0.39	0.78
			CPFX	≤ 0.025 ~ 0.78	0.05	0.05	0.1
			ABPC	6.25 ~ > 100	> 100	> 100	> 100
			SBTPC	3.13 ~ > 100	25	100	100
			CCL	25 ~ > 100	> 100	> 100	> 100
			CFTM	0.1 ~ > 100	12.5	> 100	> 100
<i>Enterobacter cloacae</i>	1988	50	PPA	1.56 ~ > 100	3.13	6.25	> 100
			NFLX	≤ 0.025 ~ > 100	0.1	0.39	100
			OFLX	≤ 0.025 ~ > 100	0.1	0.39	50
			ENX	0.05 ~ > 100	0.39	1.56	> 100
			CPFX	≤ 0.025 ~ > 100	0.05	0.1	100
			ABPC	6.25 ~ > 100	> 100	> 100	> 100
			SBTPC	3.13 ~ > 100	50	> 100	> 100
			CCL	25 ~ > 100	> 100	> 100	> 100
			CFTM	0.1 ~ > 100	50	> 100	> 100

Table 3. Susceptibility distribution of clinical isolates of *S. marcescens*

Organism	Year of isolated	No. of strains	Antibiotic	Range	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		
					50%	80%	90%
<i>Serratia marcescens</i>	1985	50	PPA	1.56 ~ >100	50	>100	>100
			NFLX	0.05 ~ 100	1.56	12.5	100
			OFLX	0.05 ~ >100	1.56	3.13	25
			ENX	0.1 ~ >100	6.25	25	100
			CPFX	$\leq 0.025$ ~ >100	1.56	6.25	25
			ABPC	12.5 ~ >100	>100	>100	>100
			SBTPC	3.13 ~ 100	100	>100	>100
			CCL	100 ~ >100	>100	>100	>100
			CFTM	0.39 ~ >100	6.25	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i>	1988	50	PPA	1.56 ~ >100	>100	>100	>100
			NFLX	$\leq 0.025$ ~ >100	25	>100	>100
			OFLX	0.05 ~ >100	6.25	25	100
			ENX	0.1 ~ >100	50	>100	>100
			CPFX	$\leq 0.025$ ~ >100	6.25	50	100
			ABPC	25 ~ >100	>100	>100	>100
			SBTPC	12.5 ~ >100	>100	>100	>100
			CCL	>100	>100	>100	>100
			CFTM	1.56 ~ >100	>100	>100	>100

Table 4. Susceptibility distribution of clinical isolates of *P. vulgaris*

Organism	Year of isolated	No. of strains	Antibiotic	Range	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		
					50%	80%	90%
<i>Proteus vulgaris</i>	1985	25	PPA	0.78 ~ 12.5	3.13	3.13	6.25
			NFLX	$\leq 0.025$ ~ 0.39	0.05	0.1	0.2
			OFLX	$\leq 0.025$ ~ 0.39	0.05	0.1	0.2
			ENX	0.05 ~ 0.78	0.1	0.2	0.39
			CPFX	$\leq 0.025$ ~ 0.2	$\leq 0.025$	0.05	0.1
			ABPC	25 ~ >100	>100	>100	>100
			SBTPC	3.13 ~ 100	12.5	25	50
			CCL	50 ~ >100	>100	>100	>100
			CFTM	$\leq 0.025$ ~ >100	1.56	25	>100
<i>Proteus vulgaris</i>	1988	25	PPA	0.78 ~ >100	3.13	12.5	>100
			NFLX	$\leq 0.025$ ~ >100	0.05	0.2	>100
			OFLX	$\leq 0.025$ ~ >100	0.05	0.2	100
			ENX	$\leq 0.025$ ~ >100	0.2	0.39	>100
			CPFX	$\leq 0.025$ ~ >100	$\leq 0.025$	0.05	>100
			ABPC	25 ~ >100	>100	>100	>100
			SBTPC	3.13 ~ >100	6.25	50	50
			CCL	>100	>100	>100	>100
			CFTM	$\leq 0.025$ ~ >100	0.1	3.13	>100

Table 5. Susceptibility distribution of clinical isolates of *M. morganii*

Organism	Year of isolated	No. of strains	Antibiotic	Range		MIC (μg/ml)		
				50%	80%	90%	80%	90%
<i>Morganella morganii</i>	1985	25	PPA	1.56 ~ >100	3.13	6.25	6.25	6.25
			NFLX	0.025 ~ 25	0.05	0.1	0.1	0.1
			OFLX	≤ 0.025 ~ 6.25	0.05	0.1	0.2	0.2
			ENX	0.05 ~ 50	0.2	0.2	0.39	0.39
			CPFX	≤ 0.025 ~ 6.25	≤ 0.025	0.05	0.05	0.05
			ABPC	25 ~ >100	>100	>100	>100	>100
			SBTPC	3.13 ~ >100	12.5	25	50	50
			CCL	>100	>100	>100	>100	>100
			CFTM	≤ 0.025 ~ >100	1.56	12.5	25	25
<i>Morganella morganii</i>	1988	25	PPA	1.56 ~ >100	3.13	25	>100	>100
			NFLX	≤ 0.025 ~ >100	0.1	0.39	100	100
			OFLX	≤ 0.025 ~ >100	0.1	0.39	>100	>100
			ENX	0.05 ~ >100	0.2	1.56	>100	>100
			CPFX	≤ 0.025 ~ >100	≤ 0.025	0.2	>100	>100
			ABPC	50 ~ >100	>100	>100	>100	>100
			SBTPC	6.25 ~ >100	25	50	100	100
			CCL	>100	>100	>100	>100	>100
			CFTM	≤ 0.025 ~ >100	1.56	25	50	50

Table 6. Annual comparison between strain of five species Gram-negative bacilli insensitive and resistant to new quinolones

Organism	Year of isolated	No. of strains	NFLX		OFLX		ENX		CPFX	
			I <sup>(1)</sup>	R <sup>(2)</sup>	I	R	I	R	I	R
<i>Citrobacter freundii</i>	1985	50	2 <sup>(3)</sup>	0 <sup>(3)</sup>	2	0	2	0	2	0
	1988	50	8	22	10	22	10	22	12	22
<i>Enterobacter cloacae</i>	1985	50	0	0	0	0	2	0	0	0
	1988	50	4	14	4	14	4	14	4	12
<i>Serratia marcescens</i>	1985	50	36	16	24	10	42	20	20	10
	1988	50	36	52	40	32	26	64	44	32
<i>Proteus vulgaris</i>	1985	25	0	0	0	0	0	0	0	0
	1988	25	4	12	0	12	4	12	0	12
<i>Morganella morganii</i>	1985	25	0	4	4	0	0	4	4	0
	1988	25	0	16	4	12	0	16	4	12

<sup>(1)</sup>: Intermediate (insensitive to new quinolones) MIC 3.13~12.5 μg/ml<sup>(2)</sup>: Resistant (to new quinolones) MIC ≥ 25 μg/ml<sup>(3)</sup>: Percentage (%)

れに伴い MIC<sub>50</sub>が 1~2 管 (2~4 倍) 高値へと移行し、MIC<sub>90</sub>は 4 薬剤が共通して大幅に上昇した。Table 6 に示したように、1985 年分離株には enoxacin(ENX)に対する I 株が 2 % (1 株) 認められるだけであるが、1988 年分離株には 4 薬剤に対する I 株と R 株が合わ

せて 16~18 %認められており、R 株の占める割合が高い。これらの new-QLs 耐性株は、入院患者尿由来に多いが、喀痰由来株、胆汁由来株にも I 株と R 株が認められた。

そしてこれらの R 株の大部分は、SBTPC, CFTM

Table 7. Annual comparison between insensitive and resistant strains against new quinolons in *Serratia marcescens* by sources

Year of isolated	Sources	No. of strains	NFLX		OFLX		ENX		CPFX	
			I <sup>①</sup>	R <sup>②</sup>	I	R	I	R	I	R
1985	Urine <sup>④</sup>	30	40 <sup>③</sup>	27 <sup>③</sup>	30	17	50	45	23	17
	Sputum <sup>⑤</sup>	20	30	0	15	0	30	0	15	0
1988	Urine	30	17	73	33	50	10	83	37	47
	Sputum	20	65	20	50	5	50	35	55	10

<sup>①</sup>: Intermediate (insensitive to new quinolons) MIC 3.13~12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$

<sup>②</sup>: Resistant (to new quinolons) MIC  $\geq 25 \mu\text{g}/\text{ml}$

<sup>③</sup>: Percentage (%)

<sup>④</sup>: Sources from inpatients

<sup>⑤</sup>: Sources from inpatients

にも高度耐性を示した。

### 3. *S. marcescens*

New-QLs 4 薬剤の MIC<sub>50</sub>に変化が認められており、供試株の過半数以上を耐性株が占めた。Table 6 に示した 1988 年分離株には 4 薬剤に対する I 株と R 株が合わせて 72~90 %認められており、1985 年分離株と比較すると、1988 年分離株には R 株の占める割合が高い。

Table 7 は new-QLs 耐性株 (I 株, R 株) の由来別経年的比較であるが、喀痰由来の耐性株も増加している。

そしてこれらの R 株の大部分は、SBTPC, CFTM にも高度耐性を示した。

### 4. *P. vulgaris*

New-QLs 4 薬剤の MIC-range の最小値には変化が認められないが、最大値が大幅に上昇しており、これに伴い norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ENX の MIC<sub>90</sub>が各々 1 管 (2 倍) 高値へと移行し、MIC<sub>90</sub>は 4 薬剤が共通して大幅に上昇した。Table 6 に示したように、1985 年分離株には 4 薬剤に対する耐性株は皆無であるが、1988 年分離株には 4 薬剤に対する I 株と R 株が合わせて 12~16 %認められた。4 薬剤に対して共通の R 株の 12 % (3 株) は入院患者尿由来、NFLX, ENX に対する I 株の 4 % (1 株) は、術創分泌物由来である。

そしてこれらの R 株の大部分は、SBTPC, CFTM にも高度耐性を示した。

### 5. *M. morganii*

New-QLs 4 薬剤の MIC-range の最小値には変化が認められないが、最大値が大幅に上昇しており、これに伴い MIC<sub>50</sub>が 2~3 管 (4~8 倍) 高値へと移行し、MIC<sub>90</sub>は 4 薬剤が共通して大幅に上昇した。Table

6 に示したように、1985 年分離株には NFLX, ENX に R 株が 4 % (1 株), OFLX, ciprofloxacin (CPFX) に I 株が 4 % (1 株) 認められるだけであるが、1988 年分離株には 4 薬剤に対する I 株と R 株が合わせて 16 % (4 株) 認められており、R 株の占める割合が高い。これらの new-QLs 耐性株は、入院患者尿由来に多いが、術創分泌物由来にも認められる。

そしてこれらの R 株の大部分は、SBTPC, CFTM にも高度耐性を示した。

## III. 考 案

今回取り上げたいわゆる弱毒グラム陰性桿菌 5 菌種の中の一部の菌種には、1980 年代前半においても、new-QLs 耐性株は存在していたものと考えられている。

諸家の報告によると、1980~1982 年に検討された OFLX の MIC<sub>50</sub>は *C. freundii* 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , *S. marcescens* 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>2</sup>, 1983~1984 年に検討された OFLX の MIC<sub>90</sub>は *C. freundii* 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , *S. marcescens* 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>3</sup>である。しかし、上述の二つの報告では、*E. cloacae*, *P. vulgaris* の new-QLs 耐性は認められない。なお、これらの報告では *M. morganii* は取り上げていない。1987 年後半の臨床分離株を対象にした自験例による OFLX に対するこれらの菌種の耐性株の割合は、*C. freundii* I 株 0 %, R 株 2 %, *E. cloacae* I 株 0 %, R 株 0 %, *S. marcescens* I 株 17 %, R 株 24 %, *P. vulgaris* I 株 4 %, R 株 20 %, そして *M. morganii* I 株 12 %, R 株 4 % である<sup>4</sup>。これらのことから、弱毒グラム陰性桿菌の new-QLs 耐性は、1987 年後半において *P. vulgaris*, *M. morganii* が登場し *S. marcescens* は増加したが、*C. freundii*, *E. cloacae* の new-QLs 耐性は、1988 年に増加もしくは登場したことが考えられる。

「成績」の項でも述べたように、1988年分離株に認められたいわゆる弱毒グラム陰性桿菌のnew-Qls耐性株の多くはR株、すなわち高度耐性の占める割合が高い。Sandersらは、これらの菌種のnew-Qls耐性は、外膜蛋白質の欠失または減少によるものとしており<sup>5)</sup>、山下らは、DNA gyraseのサブユニットAの変化であるとしている<sup>6)</sup>。橋本らは、これら耐性菌のDNA gyraesの変化と外膜透過性の変化が重なると、高度耐性となり、 $\beta$ -ラクタム系薬剤にも耐性となりうると述べている<sup>7)</sup>。事実、今回取り上げた5菌種のnew-Qlsに対するR株の大部分は、SBTIPC, CFTMにも高度耐性を示した。

上述したことから、増加もしくは登場してきた臨床分離のいわゆる弱毒グラム陰性桿菌のnew-Qls耐性菌により、多剤耐性菌が増加することが危惧される。

#### 文 献

- 1) 出口浩一、他9名：臨床分離株のニューキノロン耐性菌、多剤耐性菌の経年的推移に関する検討。I. グラム陽性球菌。Chemotherapy 38: 1013~1019, 1990
- 2) 勝 正孝、齊藤 篤：総説 [最新の抗菌薬 XVI]

Ofloxacin. Jap. J. Antibiotics 39: 889~904, 1986

- 3) 小林宏行：総説 [最新の抗菌薬 XXXII] Ciprofloxacin. Jap. J. Antibiotics 41: 1563~1577, 1988
- 4) 出口浩一、横田のぞみ、吉口昌児、中根 豊、深山成美、西村由紀子、小田清次、田中節子、加藤 仁枝子、佐藤久美子、橋本寅雄：新鮮臨床分離株に対するMonobactam系抗生物質の抗菌力。Jap. J. Antibiotics 41: 1600~1622, 1988
- 5) Sanders C C et al: Selection of multiple antibiotic resistance by quinolones  $\beta$ -lactams, and aminoglycosides with special reference to crosresistance between unrelated drug classes. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 26: 797~801, 1984
- 6) Yamashita S et al: DNA gyrase from fluoroquinolone-resistant *E. cloacae*. Abstracts of International Symposium on New Quinolones. p. 13, Geneva, 1986
- 7) 橋本 一、平井敬二、佐竹幸子：細菌感染症の化学療法の現状と将来。9. 薬剤はどう改良されたか。-合成抗菌剤の改良-。モダンメディア 34: 71~81, 1988

## YEARLY CHANGES IN RESISTANCE TO NEW QUINOLONES AND MULTIPLE DRUG-REGIMEUS IN CLINICAL ISOLATES

### III: GRAM-NEGATIVE BACILLI PART 2

Koichi Deguchi<sup>1)</sup>, Nozomi Yokota<sup>1)</sup>, Masami Koguchi<sup>1)</sup>, Yutaka Nakane<sup>1)</sup>,  
Yoshiko Fukushima<sup>1)</sup>, Shigemi Fukayama<sup>1)</sup>, Rika Ishihara<sup>1)</sup>, Seiji Oda<sup>2)</sup>,  
Setsuko Tanaka<sup>2)</sup> and Kumiko Sato<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>: Research Section, Tokyo Clinical Research Center, 14-4 Senjunakamachi Adachi-ku 120, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup>: Clinical Laboratory, Second Department, Tokyo Clinical Research Center (Department of Microbiology)

We determined the MICs against 400 isolates of *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris* and *Morganella morganii* (five species of "weakly toxic Gram-negative bacilli") collected in 1985 and 1988 the results were as follow:

1. Species Resistance to new quinolones appeared or increased in *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. vulgaris* and *M. morganii*. Most of these new quinolone resistant strains were isolated from urine of inpatients, but resistant strains from other sources were also encountered, suggesting a rapid increase in "weakly toxic Gram-negative bacilli" resistant to new quinolones. As the resistance of these strains was mostly high there is reason fear to the development of multidrug-resistance.

2. More new quinolone resistant strains of *Serratia marcescens* were isolated in 1988 than in 1985, and more than half of the isolates from urine of in patients were resistant and the ratio of highly resistant strains also increased.