

当院における各種薬剤耐性緑膿菌の分離頻度について

草場 耕二・柿添 郁子・山田 尚友・田辺 一郎
永沢 善三・植田 寛・田島 裕・只野壽太郎
佐賀医科大学附属病院検査部*

加藤 収・山田 穂積
同 内科

(平成5年4月21日受付・平成5年10月14日受理)

難治性感染症起炎菌の代表である緑膿菌を対象に、当院でルーチンにMICを測定している抗生物質15薬剤に対し耐性頻度と有効相関とを検討した。対象は、1990年4月より1991年3月までに当院で各種臨床材料より分離された緑膿菌220株である。その結果は、年度推移においてβ-ラクタム系薬剤では、耐性菌の占める割合は増加傾向にあり、アミノ配糖体系薬剤では若干減少傾向を示し、これらの減少は臨床での薬剤の使用頻度を反映したものである。各種薬剤間で有効率の相関が良好な薬剤間は、同系の薬剤間であった。また、相関のみられた薬剤間には、効力に明確な優劣の差がみられるものもあり、これらの成績から多くの薬剤で盲目的に感受性検査を行うより、ごく限られた少数の薬剤で大勢を推定することが可能であることを示唆しているものと思われる。

Key words: 緑膿菌, 薬剤耐性

近年における各種抗生物質の研究開発は、細菌感染症の治療に大いに貢献してきた。しかし、その一方でいわゆる「コンプロマイズドホスト」と呼ばれる患者の絶対数が増加し常在菌や平素無害菌による日和見感染症が臨床の場で大きな問題となっており、そうした難治性感染症の起炎菌の最たるものが緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) である。本菌の特徴は、基礎疾患をもつ患者や抵抗力の弱い新生児などに定着しやすく、一度同菌に感染すると多種多様の複雑な病態を引き起こし、しかも種々の化学療法剤による治療にも頑強に抵抗することである¹⁾。同菌は外膜に存するポーリンの薬剤透過性が低く、またRプラスミドおよび染色体支配の各種抗生物質耐性遺伝子を持つため、一般的に多くの抗菌薬に対して高度に耐性を示す²⁾。また、同菌は薬剤感受性が菌株により大きく異なるため、治療薬剤の選択をする場合には感受性検査結果を逐一行わなければならない不便がある³⁾。近年この菌を標的とした抗生物質が開発され、いくつかは臨床の場で実際に導入されてきた。しかし、これらの新しい抗生物質にも著しい耐性を示す菌株が、現在全国的に急速に増加しつつある。今回、我々は佐賀医科大学附属病院検査部で各種臨床材料より日常的に分離された緑膿菌の各種抗生物質に対する耐性株の分離頻

度の検討を行い、若干の所見を得たのでここに報告する。

I. 材料と方法

1. 対象と同定

1990年4月より1991年3月まで佐賀医科大学附属病院検査部で各種臨床材料より分離された緑膿菌220株を対象とした。分離菌株の類別には、VITEK AMS III (日本ビオメリュー社)を使用し、酵素化学的方法を用いて緑膿菌と同定した。集計方法は原則として「1患者1株」としたが、同一患者でもいずれかの薬剤に対する感受性が2管差以上異なる株は別株とした。

2. 抗菌力測定

抗菌性薬剤のMIC測定は、日本化学療法学会推奨標準法にもとづいてMIC-2000 Plus system (日本ダイナステック社)による微量液体希釈法で実施した。基礎培地のMüller-Hinton broth (Difco)中に0.025 µg/mlから50 µg/mlまでの12段階倍数希釈系列が作成されている「フローズンプレート®」(栄研化学)に披検菌を接種し(最終接種菌量は各ウェルあたり約10⁶ CFU/ml)、35°Cで24時間培養後、各ウェル内の混濁を肉眼的に観察しMIC値を求めた⁴⁾。

* 佐賀市鍋島5-5-1

3. 使用抗菌剤および break point

今回使用した抗生物質は、piperacillin (PIPC), ceftazidime (CAZ), cefsulodin (CFS) cefoperazone (CPZ), aztreonam (AZT), carumonam (CRMN), imipenem/cilastatin (IPM/CS), amikacin (AMK), gentamicin (GM), netilmicin (NTL), tobramycin (TOB) ciprofloxacin (CPFX), enoxacin (ENX), norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) の15薬剤である。また、耐性、感受性の別を判定する break point 値は、NCCLS および英国化学療法学会の基準を参考にして定め^{5,6)} (Table 1), 以下 MIC 値がこの値を超えた場合「耐性」と呼ぶこととする。なお、2薬剤間の効力の優劣を比較する目的で、新たな試みとして「薬効比スコア」を考案してみた。例を挙げて説明すると、Fig. 4 (a) 左上の PIPC と CAZ との比較において、CAZ の「0.8 $\mu\text{g/ml}$ 」の欄に注目すると、PIPC の MIC が「3.1 $\mu\text{g/ml}$ 」の株と「0.4 $\mu\text{g/ml}$ 」の株が1つずつある。前者に対して、対角線からの距離が上方へ2管差なので「+2点」とし、後者に対しては下方へ1管差なので「-1点」を与え、それぞれの株数を乗じて加えたものを算出し、以下同様に各欄で「対角線よりの管差数」×「株数」を求めこれらの総和を「スコア」とする。すなわ

Table 1. Antibacterial agents tested and their break points against *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotics	Break point ($\mu\text{g/ml}$)
Piperacillin	25
Ceftazidime	12.5
Cefsulodin	12.5
Cefoperazone	25
Aztreonam	12.5
Carumonam	12.5
Imipenem/cilastatin	6.25
Amikacin	25
Gentamicin	6.25
Netilmicin	12.5
Tobramycin	6.25
Ciprofloxacin	1.56
Enoxacin	3.12
Norfloxacin	1.56
Ofloxacin	3.12

In our study, a "resistance" means that the MIC against the corresponding agent is greater than the value shown here.

ち本スコアは、このような2薬剤間の比較相関図における1つの「重心の位置」ととらえることができ、PIPC と CAZ の比較においては「+204点」となり、「CAZの方がPIPCより効力が高い」と判定することができる。MICの数字のみで単に相関係数を求めると、高濃度領域の1管差の誤差で低濃度側のデータの意義が消失してしまう恐れがあり、本スコアはMICの代わりに「管差数」を用いることでその欠点を回避したもので、各点における測定誤差の全体に対する寄与度は同一である。

II. 結 果

1. 1988年度より1990年度までに分離された緑膿菌の耐性度の推移を年度別に Fig. 1 (a) (b) (c) (d) に示す。 β -ラクタム系薬剤では耐性株の増加傾向を示し、特に CFS では1988年度29.4%、89年度39.8%、90年度51.4%、CAZは1988年度22.9%、89年度32.0%、90年度43.5%と著しい増加が認められた。また新キノロン系薬剤については、CPFXで89年度、90年度とやや低下傾向を示したものの、その他は感受性に殆ど変化はみられなかった。アミノ配糖体系薬剤については、GMで1988年度73.5%、89年度59.2%、90年度52.6%、TOBで1988年度29.4%、89年度23.1%、90年度23.0%、AMKで1988年度33.3%、89年度26.1%、90年度27.0%と耐性株の分離率は若干減少傾向であった。

2. 検体別の緑膿菌検出頻度と、15薬剤中任意の5剤以上に耐性を示す株の分離頻度を Figs. 2, 3 に示した。検体別緑膿菌検出頻度は、喀痰がもっとも多く220株中86株38.9%であり、次いで膿33株14.9%、尿32株14.5%、咽頭粘液18株8.1%、胆汁16株7.2%の順であった。各検体の5剤以上耐性株の分離頻度は胆汁がもっとも多く13株81.3%であり、次いで尿18株56.3%、膿12株36.4%痰17株19.8%、咽頭粘液2株11.1%の順であった。

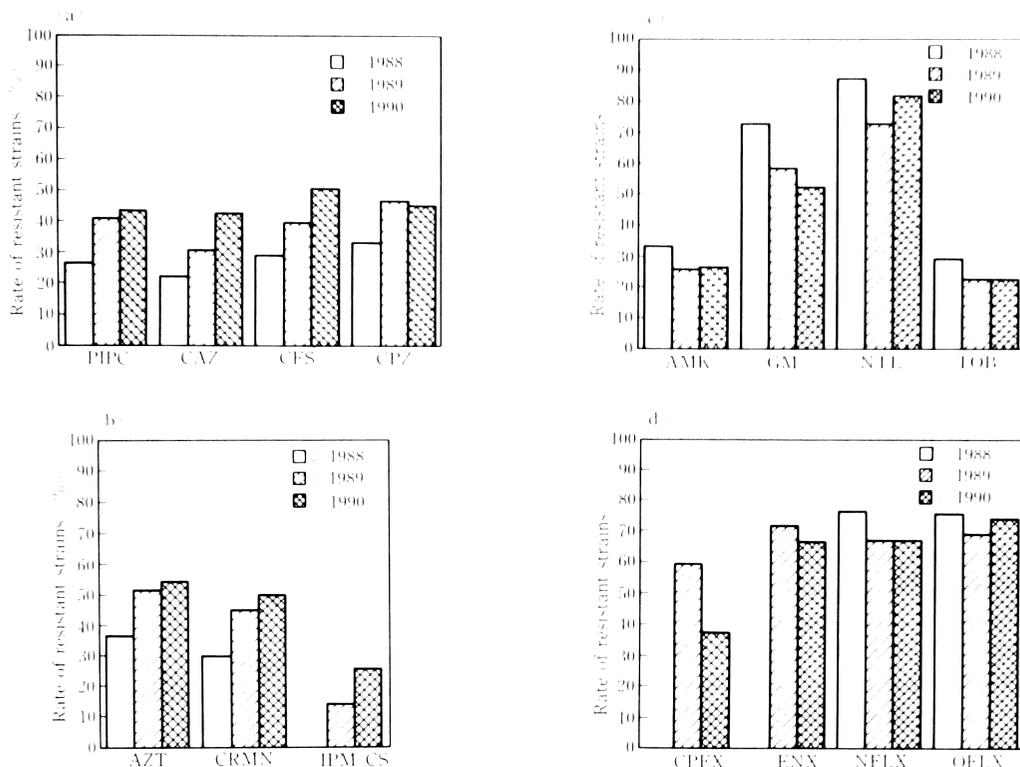
3. 各種薬剤間の有効性比較

1) 各種薬剤間での MIC の相関を調べたところ、Fig. 4 (a) (b) (c) に示すように同系の薬剤間でのみ高い相関がみられた。

2) スコアを比較すると (Table 2), アミノ配糖体系薬剤間では、抗菌力の強い順に TOB > GM > AMK > NTL であった。

3) 新キノロン系薬剤間では、CPFX > NFLX > ENX \geq OFLX の順であった。特に、CPFX は調べた15薬剤の中でもっともスコアが高く、強い抗菌力を示した。

4) β -ラクタム系薬剤においては、IMP/CS >



PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, CFS: cefsulodin, CPZ: cefoperazone, AZT: aztreonam, CRMN: carumonam, IPM/CS: imipenem/cilastatin, AMK: amikacin, GM: gentamicin, NTL: netilmicin, TOB: tobramycin, CPFX: ciprofloxacin, ENX: enoxacin, NFLX: norfloxacin, OFLX: ofloxacin

Fig. 1. Annual changes of isolation frequencies of *Pseudomonas aeruginosa* resistant to various antimicrobial agents.

Each column represents the rate of resistant strains against (a) β -lactams; (b) monobactams and carbapenem; (c) aminoglycosides; (d) new quinolones.

Whether a strain is resistant or not was determined by the 'break point' values shown in Table 1.

CAZ>CRMN \geq CFS>PIPC \geq AZT>CPZ の順に優劣を認め、CPZ はもっともスコアが低かった。また、全薬剤中で IPM/CS は、CPFX に次いで高いスコアを示したが、CPZ のスコアは最低であった。

5) break point 値で判別した薬剤相互の耐性率を Table 3 (a) (b) (c) (d) に示す。交差耐性率の高いものは、OFLX と NFLX の組み合わせで 70.4%、NFLX と ENX で 65.5%、OFLX と ENX で 65.0% であった。また、交差耐性率の低いものはそれぞれ PIPC と IPM/CS の組み合わせで 14.5% CPZ と IPM/CS で 17.7%、CFS と IPM/CS で 18.6%、CAZ と IPM/CS で 12.3%、CRMN と IPM/CS で 17.7% であった。

6) CPFX 耐性株には、ENX、OFLX、NFLX 感受性株は認められず、他薬剤の CPFX 耐性の場合他薬剤感受性は低い傾向であった。

7) NFLX 感受性であれば、ENX、AMK、TOB 耐性株はそれぞれ 1% 程度と、ほとんど認められなかった。

8) GM 感受性であれば、TOB、AMK 耐性株はそれぞれ 0.5%、0.9% と、ほとんど認められなかった。

9) 各化学構造別に、作用の強力であった PIPC、CAZ、CRMN、IPM/CS、TOB、CPFX の 6 薬剤を選び、それについての耐性頻度を調べてみると、全薬剤感受性株は 30.7%、1 薬剤耐性株 18.1%、2 薬剤耐性

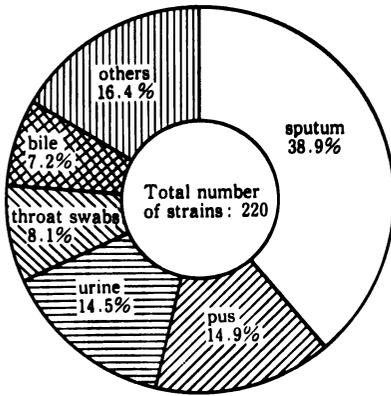


Fig. 2. Distribution of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* strains in the specimen.

Distribution of *P. aeruginosa* strains in each specimen was shown on clinical isolated detected for 3 years (1988, 1989 and 1990).

株 11.8%, 3 薬剤耐性株 12.2%, 4 薬剤耐性株 5.9%, 5 薬剤耐性株 15.4%, そして全薬剤耐性株 5.9% であった。また, この中でも特に抗菌力の強い IPM/CS, TOB, CFPX の 3 薬剤に対してすべて耐性を示した割合は 10.8% であった。

III. 考 察

緑膿菌は, 自然界における分布は広く, 浴場にみられるなど人体との「距離」は比較的近い。健康人では表在部を除いてはほとんど感染は起こさないが, 菌交代症や院内感染の主役としての位置は現在なお不動である。当院では, 入院患者からの緑膿菌分離頻度は黄色ブドウ球菌に次ぐものであり, 特に喀痰, 血液胆汁からはもっとも多く検出されている⁷⁾。また多くの抗生物質に対して高度に耐性を示し, 消毒剤にも抵抗するので, 同菌の駆除は難洗をきわめ, 治療成績も決して良好であるとは言い難い。

近年, 同菌を対象とした抗生物質が次々と開発され, 当初はその有効性について報じた論文が多かったが, 数年のうちにこれらの薬剤がまったく無効である耐性株が全国的規模で多く検出されてきている。たとえば, 山田ら⁸⁾による 1986 年の調査においては, CAZ を非常に有効であるとする旨の報告がなされており ($MIC_{50}=3.12$, $MIC_{90}=6.25$), MIC の累積分布曲線は PIPC に対して 2~5 管差はある。今回, 我々の報告では, MIC の累積分布曲線を描いてみると (グラフ略), ほとんど他の β -ラクタム系薬剤と大差のない成績が得られ ($MIC_{50}=3.12$, $MIC_{90}=50$), 分

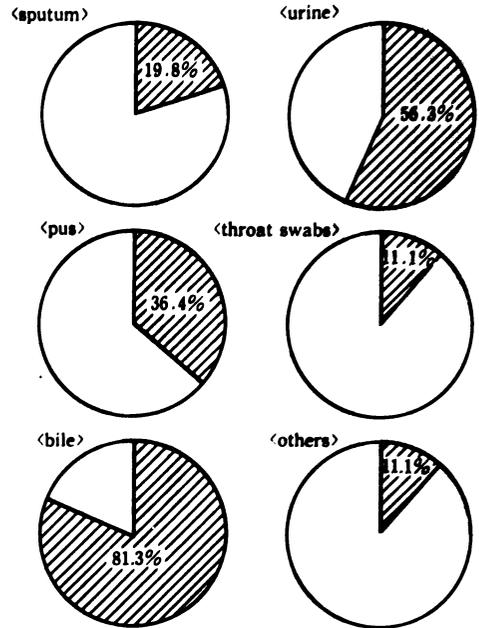
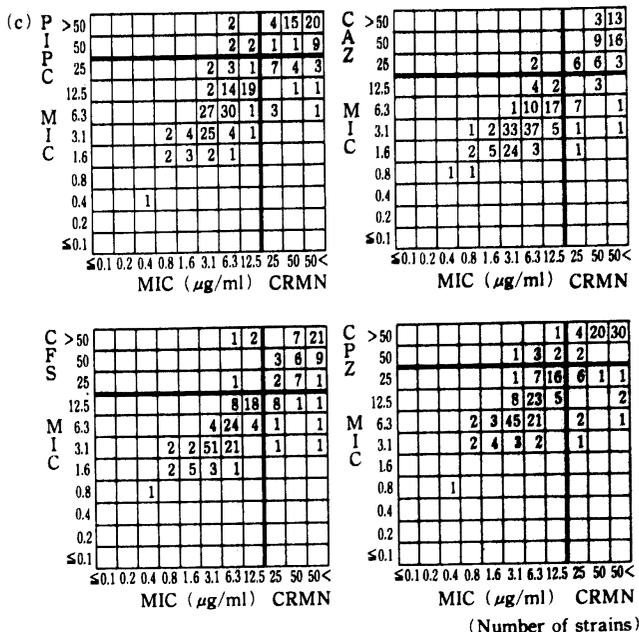


Fig. 3. Detection frequency of the resistant strains against 5 or more any drugs in each specimen type.

Strains tested were clinical isolated detected for 3 years (1988, 1989 and 1990; total number: 220). Antimicrobial agents tested were piperacillin, ceftazidime, cefsulodin, cefoperazone, aztreonam, carumonam, imipenem/cilastatin, amikacin, gentamicin, netilmicin, tobramycin, ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin and ofloxacin. Isolation frequencies of strains resistant to 5 or more drugs were shown in the figure with mesh pattern.

Whether a strain is resistant or not was determined by the 'break point' values shown in Table 1.

布曲線は PIPC と 1 管差程度であり, β -ラクタム系薬剤で同菌の治療に希望が持てるのは唯一 IPM/CS のみである ($MIC_{50}=1.56$, $MIC_{90}=25$) と断ぜるを得ない。しかし, IPM/CS の他剤に対する優位性は主として低濃度の感受性株の領域にみられるのみであり, 高度耐性株についての成績ではほとんど大差はない。このように従来同菌に著効であるとされてきた IPM/CS においても耐性化の傾向が認められ, 今後同剤による化学療法の困難さが予想される。こうした



PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, CFS: cefsulodin, CPZ: cefoperazone, CRMN: carumonam
 Fig. 4-2. Comparison of the antibacterial efficacy among various agents.
 The antibacterial efficacy among (c) carumonam and β-lactams. Strains tested were the clinical isolated (number=220).
 The 'break point' values were indicated in the figures by bold lines.

傾向は、もっとも有効である CFPX (MIC₅₀=0.78, MIC₉₀=6.25) においても同様に認められ他剤より優れているのは主として低濃度領域であり、元々耐性度の非常に高い株にも著効を示すわけではない。当院で分離された緑膿菌に対して、薬剤耐性頻度が6剤 (PIPC, CAZ, CRMN, IPM/CS, TOB, CFPX) 中全薬剤に感受性を示した株は220株中68株 (30.7%) であり、いずれか1つ以上の薬剤に対して耐性を示した株は69.3%であった。また、これら耐性株のうち、1薬剤耐性株が18.1%ともっとも多かったが、次いで5薬剤耐性株15.4%、3薬剤耐性株12.2%、2薬剤耐性株11.8%、4薬剤耐性株および全薬剤耐性株5.9%の順であり、多剤耐性菌の出現頻度の多さが目立つ。福地ら⁹⁾の報告でも5薬剤以上の耐性株が12.6%を占め、彼らも高度耐性株の台頭に懸念を示している。検体別緑膿菌検出率は、喀痰がもっとも多く、次いで膿、尿の順であったが多剤耐性株については、胆汁よりの検出が非常に多く次いで尿、膿の順であり、この傾向は石岡¹⁰⁾、山田ら⁸⁾による報告と一致している。これらの部位は、薬剤の臓器移行性、排泄路と深く関

係していて、高濃度の薬剤で一種の人為選択をかけてしまった結果ではないかとも思われる。

年度別に耐性頻度の推移を見ると、β-ラクタム系薬剤に対する耐性株が増加し、アミノ配当体系薬剤の耐性株が減少する傾向にあるが、この現象は臨床でのこれら薬剤の使用頻度を反映したものと考えられる。山田ら⁸⁾による1986年の調査では、NTLのMIC₅₀は100 μg/ml, MIC₉₀は>100 μg/ml, AMKについてはそれぞれ順に6.25, 12.5であったが、今回の我々の成績ではNTLについてそれぞれ12.5, >50, AMKについては6.25, >50, TOBについては1.56, >50であり、こうした「感受性化」は主として低濃度領域での感受性化株の割合が増したためにみられる現象であって、高濃度領域では依然耐性化が進行していることに変わりはない。

各種薬剤の有効率では、同系統の薬剤同士での相関がもっとも良好に認められ、系統の異なる薬剤間では低かった。また、同系薬剤間においては感受性の優劣が認められ、これは薬剤耐性機序が薬剤の基本骨格に固有のものであり、薬剤不活化、薬剤透過性の低下、

Table 2. A "Score" for comparison of the efficacy between the two drugs

B \ A	PIPC	CAZ	CFS	CPZ	AZT	CRMN	IPM	AMK	GM	NTL	TOB	CPFX	ENX	NFLX	OFLX
PIPC	**	+204	+96	-99	-30	+65	+462	+71	+187	-61	+328	+718	+302	+397	+217
CAZ	-204	**	-107	-305	-202	-118	+259	-158	+10	-230	+124	+517	+90	+193	+7
CFS	-96	+107	**	-198	-99	-32	+365	+48	+90	-158	+231	+624	-428	+301	-498
CPZ	+99	+305	+198	**	+105	+166	+564	+147	+289	+50	+429	+792	+393	+498	+314
AZT	+30	+202	+99	-105	**	+31	+459	+43	+196	-64	+317	+712	+290	+388	+220
CRMN	-65	+118	+32	-166	-31	**	+386	-12	+122	-126	+204	+656	+228	+332	+150
IPM	-462	-259	-355	-554	-459	-386	**	-416	-281	-523	-128	+259	-169	-64	-230
AMK	-71	+158	-48	-147	-43	+12	+416	**	+147	-107	+282	+673	+169	+351	+171
GM	-187	-10	-90	-289	-196	-122	+281	-147	**	-227	+141	+523	+76	+205	+23
NTL	+61	+230	+158	-50	+64	+126	+523	+107	+227	**	+401	+782	+354	+458	-279
TOB	-328	-124	-231	-429	-317	-204	+128	-282	-141	-401	**	+413	-35	+69	-110
CPFX	-718	-517	-624	-729	-712	-656	-259	-673	-523	-782	-413	**	-428	-324	-504
ENX	-302	-90	+428	-393	-290	-228	+169	-169	-76	-354	-35	+428	**	+104	-75
NFLX	-397	-193	-301	-498	-388	-332	+64	-351	-205	-458	-69	+324	-104	**	-180
OFLX	-217	-7	+498	-314	-220	-150	+230	-171	-23	+279	+110	+504	+75	+180	**

This score was calculated by summing up all the products of $(\log_2(\text{MIC to drug B}) \div (\text{MIC to drug A}))$ by (number of strain) in every lattice of a comparative figure shown in Fig. 4 (a~e). For example, the efficacy of CAZ is greater than that of PIPC (+204), but less than that of IPM/CS (-259) or CPFX (-517).

PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, CFS: cefsulodin, CPZ: cefoperazone, AZT: aztreonam, CRMN: carumonam, IPM/CS: imipenem/cilastatin, AMK: amikacin, GM: gentamicin, NTL: netilmicin, TOB: tobramycin, CPFX: ciprofloxacin, ENX: enoxacin, NFLX: norfloxacin, OFLX: ofloxacin

作用点の薬剤親和性の減少、代謝調節など¹¹⁾の色々なメカニズムがそれぞれ独立に働いていることを強く示唆している。これについて逆の見方をすれば、多くの薬剤で盲目的に感受性検査を行うより、ごく限られた少数の薬剤で大勢を推定することが可能であることを意味しており、すなわち、当院での経験ではTOB, CAZ, CPFX, IPM/CSのみのデータを用いても実用上は差し支えないように思われる。当院では、開院以来10年間比較的多くの薬剤について感受性のデータを蓄積してきたが今後これらの経験的事項をどのような形で診療、疫学に還元していただけるかの研究を進めていきたいと思う。

IV. 結 語

1. 1988年度より1990年度の3年間の調査では、耐性株分離頻度の年度別推移は、 β -ラクタム系薬剤で増加傾向にありアミノ配糖体系薬剤で若干減少傾向にあった。

2. 新キノロン系薬剤同士の交差耐性率は高率を示し、IPM/CSと他の β -ラクタム系薬剤の組み合わせでは低率であった。

3. 同系薬剤間では、有効率に良好な相関を示し、

各薬剤間において感受性の優劣が認められた。

4. PIPC, CAZ, CRMN, IPM/SC, TOB, CPFXの6薬剤において、5薬剤耐性株が15.4%、3薬剤耐性株が12.2%、4薬剤耐性株および全薬剤耐性株がそれぞれ5.9%と多剤耐性化が認められ、緑膿菌重症感染症の大きな問題であるように思われる。

文 献

- 1) 谷本晋一: 緑膿菌感染症。臨床成人病増刊号191~196, 1987
- 2) 中澤晶子: 緑膿菌。臨床と微生物18: 319~323, 1991
- 3) 斉藤 厚: II診断から治療へ 7. 耐性菌感染症。日本内科学会雑誌80: 713~718, 1991
- 4) 永沢善三, 加悦みわ子, 南雲文夫, 植田 寛, 只野壽太郎, 加藤 収, 山田穂積: 臨床材料より分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性成績。Chemotherapy 36: 891~895, 1988
- 5) National Committee for clinical laboratory standards. 1991: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 3rd Ed. Approved Standard. NCCLS Document M100-S3, 10. National Committee for Clinical Laboratory Standards
- 6) J. Antimicrob. Chemother.: A guide to sensitivity

Table 3-1. Comparison of the efficacy among various antimicrobial agents

		(a)														
		%														
A	B	CAZ	CFS	CPZ	AZT	CRMN	IPM/CS	AMK	GM	NTL	TOB	CPFX	ENX	NFLX	OFLX	
	P I P C	RR	28.2	31.4	32.3	31.4	30.5	14.1	22.3	27.7	28.6	21.4	25.0	31.8	31.8	31.8
RS		6.4	3.2	2.3	3.2	4.1	20.5	13.0	6.8	5.9	13.2	9.5	2.7	2.7	2.9	
SR		2.3	12.3	10.9	22.3	12.3	17.7	11.6	24.1	33.6	9.1	19.1	34.5	43.6	41.8	
SS		63.2	53.2	54.5	43.2	53.2	47.7	53.0	41.4	31.8	56.4	46.4	30.9	21.8	23.6	

		(a)														
		%														
A	B	PIPC	CFS	CPZ	AZT	CRMN	IPM/CS	AMK	GM	NTL	TOB	CPFX	ENX	NFLX	OFLX	
	C A Z	RR	28.2	29.5	28.6	28.2	27.7	12.3	21.4	25.5	26.4	20.5	23.6	28.2	28.6	29.5
RS		2.3	0.9	1.8	2.3	2.7	18.2	9.1	5.0	4.1	10.0	6.8	2.3	1.8	0.9	
SR		6.4	14.1	14.5	20.9	15.0	19.5	14.1	26.3	33.2	10.0	20.5	38.2	46.8	44.1	
SS		63.2	55.5	55.0	48.6	54.5	50.0	55.5	43.2	36.4	59.5	49.1	31.4	22.7	25.0	

		(a)														
		%														
A	B	PIPC	CAZ	CPZ	AZT	CRMN	IPM/CS	AMK	GM	NTL	TOB	CPFX	ENX	NFLX	OFLX	
	C F S	RR	31.4	29.5	39.5	40.5	39.1	18.6	25.9	31.8	33.6	22.7	30.0	38.6	40.5	41.4
RS		12.3	14.1	4.1	3.2	4.5	25.0	17.7	20.0	28.6	20.9	13.6	5.0	3.2	11.8	
SR		3.2	0.9	3.6	8.6	3.6	13.2	9.5	11.8	10.0	7.7	14.1	29.1	35.0	20.0	
SS		53.2	55.5	52.7	47.7	52.7	43.2	46.8	36.4	27.7	48.6	42.3	27.3	21.4	36.4	

		(a)														
		%														
A	B	PIPC	CAZ	CFS	AZT	CRMN	IPM/CS	AMK	GM	NTL	TOB	CPFX	ENX	NFLX	OFLX	
	C P Z	RR	32.3	28.6	39.5	39.1	37.7	17.7	26.4	31.4	34.1	23.2	30.0	32.8	39.5	39.5
RS		10.9	14.5	3.6	4.1	5.5	25.5	16.8	11.8	9.1	20.0	13.2	5.0	3.6	3.6	
SR		2.3	1.8	4.1	10.0	5.0	14.1	9.1	20.5	28.2	7.3	14.1	28.2	35.6	34.1	
SS		54.5	55.0	52.7	46.8	51.8	42.7	47.7	36.4	28.6	49.5	42.7	28.6	20.9	22.9	

		(b)														
		%														
A	B	PIPC	CAZ	CFS	CPZ	CRMN	IPM/CS	AMK	GM	NTL	TOB	CPFX	ENX	NFLX	OFLX	
	A Z T	RR	31.4	28.2	40.5	39.1	40.5	20.9	30.9	31.8	35.9	24.1	30.9	41.4	43.6	43.6
RS		22.3	20.9	8.6	10.0	8.6	28.2	54.5	17.3	13.2	25.0	18.2	7.7	5.5	5.5	
SR		3.2	2.3	3.2	4.1	2.3	10.9	4.5	20.0	26.4	6.4	13.2	25.0	33.2	30.0	
SS		43.2	48.6	47.7	46.8	48.6	40.0	10.0	30.9	24.5	44.5	37.7	25.9	17.7	20.9	

Comparison in the efficacy of (a), β -lactams; (b), monobactams and carbapenem; (c), aminoglycosides; (d), new quinolones with those of other drugs was made in clinically isolated 220 strains.

RR: resistant (%) to both drugs A and B

RS: resistant (%) to drug A but sensitive to drug B

SR: sensitive (%) to drug A but resistant to drug B

SS: sensitive (%) to both drugs A and B

PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, CFS: cefsulodin, CPZ: cefoperazone, AZT: aztreonam, CRMN: carumonam, IPM/CS: imipenem/cilastatin, AMK: amikacin, GM: gentamicin, NTL: netilmicin, TOB: tobramycin, CPFX: ciprofloxacin, ENX: enoxacin, NFLX: norfloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 3-2. Comparison of the efficacy among various antimicrobial agents

A \ B		PIPC	CAZ	CFS	CPZ	AZT	IPM/CS	AMK	GM	NTL	TOB	CPF	ENX	NFLX	OFLX
C R M N	RR	30.5	27.7	39.1	37.7	40.5	17.7	25.5	30.5	33.2	22.3	27.4	38.6	39.5	40.0
	RS	12.3	15.0	3.6	5.0	2.3	25.0	18.2	12.3	9.5	20.5	13.2	27.7	3.2	2.7
	SR	4.1	2.7	4.5	5.5	8.6	14.1	10.0	21.4	29.1	8.2	14.5	4.1	35.9	33.6
	SS	53.2	54.5	52.7	51.8	48.6	43.2	46.4	35.9	28.2	49.1	42.7	29.5	21.4	23.6

A \ B		PIPC	CAZ	CFS	CPZ	AZT	CRMN	AMK	GM	NTL	TOB	CPF	ENX	NFLX	OFLX
I P M / C S	RR	14.1	12.3	18.6	17.7	20.9	17.7	15.0	18.6	20.9	11.8	18.2	24.5	25.9	25.0
	RS	17.7	19.5	13.2	14.1	10.9	14.1	16.8	13.2	10.9	20.0	13.6	41.8	5.9	6.8
	SR	20.5	18.2	25.0	25.5	28.2	25.0	20.5	33.2	41.4	18.6	25.9	7.3	49.5	48.6
	SS	47.7	50.0	43.2	42.7	40.0	43.2	47.7	35.0	26.8	49.5	42.3	26.4	18.6	19.5

(c) (%)

A \ B		PIPC	CAZ	CFS	CPZ	AZT	CRMN	IPM/CS	GM	NTL	TOB	CPF	ENX	NFLX	OFLX
A M K	RR	22.3	21.4	25.9	26.4	30.9	25.5	15.0	34.7	34.1	27.3	27.9	33.6	34.5	34.0
	RS	11.6	14.1	9.5	9.1	4.5	10.0	20.5	0.9	1.4	8.2	7.3	1.8	0.9	1.4
	SR	13.0	9.1	17.7	16.8	54.5	18.2	16.8	17.3	28.2	3.2	16.0	32.7	40.9	39.5
	SS	53.0	55.5	46.8	47.7	10.0	46.4	47.7	47.3	36.4	61.4	48.9	31.8	23.6	25.0

A \ B		PIPC	CAZ	CFS	CPZ	AZT	CRMN	IPM/CS	AMK	NTL	TOB	CPF	ENX	NFLX	OFLX
G M	RR	27.7	25.5	31.8	31.4	31.8	30.5	18.5	34.5	49.0	30.0	32.3	45.9	48.2	47.3
	RS	24.1	26.3	20.0	20.5	20.0	21.4	13.2	17.3	2.7	21.8	19.5	5.9	3.6	4.5
	SR	6.8	5.0	11.8	11.8	17.3	12.3	33.2	0.9	13.2	0.5	11.8	20.5	27.3	26.3
	SS	41.4	43.2	36.4	36.4	30.9	35.9	35.0	47.3	35.9	47.7	36.4	27.7	20.9	21.8

A \ B		PIPC	CAZ	CFS	CPZ	AZT	CRMN	IPM/CS	AMK	GM	TOB	CPF	ENX	NFLX	OFLX
N T L	RR	28.6	26.4	33.6	34.1	35.9	33.2	20.9	34.1	49.0	29.1	35.0	53.6	57.7	55.0
	RS	33.6	33.2	28.6	28.2	26.4	29.1	41.4	28.2	13.2	33.2	27.3	8.6	4.5	7.3
	SR	5.9	4.1	10.0	9.1	13.2	9.5	10.9	1.4	2.7	1.4	9.1	12.7	17.7	18.6
	SS	31.8	36.4	27.7	28.6	24.5	28.2	26.8	36.4	35.9	36.4	28.6	25.0	20.0	19.0

Comparison in the efficacy of (a), β -lactams; (b), monobactams and carbapenem; (c), aminoglycosides; (d), new quinolones with those of other drugs was made in clinically isolated 220 strains.

RR: resistant (%) to both drugs A and B

RS: resistant (%) to drug A but sensitive to drug B

SR: sensitive (%) to drug A but resistant to drug B

SS: sensitive (%) to both drugs A and B

PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, CFS: cefsulodin, CPZ: cefoperazone, AZT: aztreonam, CRMN: carumonam, IPM/CS: imipenem/cilastatin, AMK: amikacin, GM: gentamicin, NTL: netilmicin, TOB: tobramycin, CPF: ciprofloxacin, ENX: enoxacin, NFLX: norfloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 3-3. Comparison of the efficacy among various antimicrobial agents

A	B		PIPC	CAZ	CFS	CPZ	AZT	CRMN	IPM/CS	AMK	GM	NTL	CPFX	ENX	NFLX	OFLX
		TOB	RR		21.4	20.5	22.7	23.2	24.1	22.3	11.8	27.3	30.0	29.1	26.8	29.1
RS			9.1	10.0	7.7	7.3	6.4	8.2	18.6	3.2	0.5	1.4	3.6	1.4	0.9	1.4
SR			13.2	10.0	20.9	20.0	25.0	20.5	20.0	8.2	21.8	33.2	17.3	37.3	45.9	44.1
SS			56.4	59.5	48.6	49.5	44.5	49.1	49.5	61.4	47.7	36.4	52.3	32.3	23.6	25.0

(d) (%)

A	B		CAZ	PIPC	CFS	CPZ	AZT	CRMN	IPM/CS	AMK	GM	NTL	TOB	ENX	NFLX	OFLX
		CPFX	RR		25.0	23.6	30.0	30.0	30.9	27.4	18.2	27.9	32.3	35.0	26.8	44.1
RS			19.1	20.5	14.1	14.1	13.2	14.5	25.9	16.0	11.8	9.1	17.3	0.0	0.0	0.0
SR			9.5	6.8	13.6	13.2	18.2	13.2	13.6	7.3	19.5	27.3	3.6	22.3	31.4	29.5
SS			46.4	49.1	42.3	42.7	37.7	42.7	42.3	48.9	36.4	28.6	52.3	33.6	24.5	26.4

A	B		PIPC	CAZ	CFS	CPZ	AZT	CRMN	IPM/CS	AMK	GM	NTL	TOB	CPFX	NFLX	OFLX
		ENX	RR		31.8	28.4	38.6	32.8	41.4	38.6	24.5	33.6	45.9	53.6	29.1	44.0
RS			34.5	38.2	29.1	28.2	25.0	27.7	41.8	32.7	20.5	12.7	37.3	22.3	0.9	1.4
SR			2.7	2.3	5.0	5.0	7.7	4.1	7.3	1.8	5.9	8.6	1.4	0.0	10.0	8.6
SS			30.9	31.4	27.3	28.6	25.9	29.5	26.4	31.8	27.7	25.0	32.3	33.6	23.6	25.0

A	B		PIPC	CAZ	CFS	CPZ	AZT	CRMN	IPM/CS	AMK	GM	NTL	TOB	CPFX	ENX	OFLX
		NFLX	RR		31.8	28.6	40.5	39.5	43.6	39.5	25.9	34.5	48.2	57.7	29.5	44.1
RS			43.6	46.8	35.0	35.9	33.2	35.9	49.5	40.9	27.3	17.7	45.9	31.4	10.0	5.0
SR			2.7	1.8	3.2	3.6	5.5	3.2	5.9	0.9	3.6	4.5	0.9	0.0	0.9	3.2
SS			21.8	22.7	21.4	20.9	17.7	21.4	18.6	23.6	20.9	20.0	23.6	24.5	23.6	21.4

A	B		PIPC	CAZ	CFS	CPZ	AZT	CRMN	IPM/CS	AMK	GM	NTL	TOB	CPFX	ENX	NFLX
		OFLX	RR		31.8	29.5	41.4	39.5	43.6	40.0	25.0	34.0	47.3	55.0	29.1	44.1
RS			41.8	44.1	32.3	34.1	30.0	33.6	48.6	39.5	26.3	18.6	44.1	29.5	8.6	3.2
SR			2.9	0.9	2.3	3.6	5.5	2.7	6.8	1.4	4.5	7.3	1.4	0.0	1.4	5.0
SS			23.6	25.5	24.1	22.9	20.9	23.6	19.5	25.0	21.8	19.1	25.0	26.4	25.0	21.4

Comparison in the efficacy of (a), β -lactams; (b), monobactams and carbapenem; (c), aminoglycosides; (d), new quinolones with those of other drugs was made in clinically isolated 220 strains.

RR: resistant (%) to both drugs A and B

RS: resistant (%) to drug A but sensitive to drug B

SR: sensitive (%) to drug A but resistant to drug B

SS: sensitive (%) to both drugs A and B

PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, CFS: cefsulodin, CPZ: cefoperazone, AZT: aztreonam, CRMN: carumonam, IPM/CS: imipenem/cilastatin, AMK: amikacin, GM: gentamicin, NTL: netilmicin, TOB: tobramycin, CPFX: ciprofloxacin, ENX: enoxacin, NFLX: norfloxacin, OFLX: ofloxacin

- testing. 27: Sup. D. 1991
- 7) 永沢善三, 山田 久, 只野壽太郎, 加藤 収, 山田穂積: 佐賀医科大学附属病院検査部における臨床材料分離菌に対するセフトナムナトリウムの抗菌力の検討 (第2報)。化学療法の領域 8, 114~122, 1992
- 8) 山田博豊, 竹山英夫, 福谷 久, 渡邊英二, 坂行雄, 鈴木 均, 亀山由美子, 江崎准子, 山崎 均, 森 芳夫, 佐竹立成: 臨床分離緑膿菌 50 株の各種抗菌剤感受性と過去 4 年間における感受性の推移。Jap. J. Antibiotics 41: 469~477, 1988
- 9) 福地邦彦, 武田憲三, 高木 廣, 五味邦英: MRSA と *Pseudomonas aeruginosa* に対する imipenem と arbekacin の併用効果。Chemotherapy 40: 780~787, 1992
- 10) 石岡忠夫: 臨床分離緑膿菌の感受性調査 セフトジジム CAZ を中心として。新薬と臨床 37: 1027~1029, 1988
- 11) 橋本 一: 医科細菌学 (吉川昌之介編) p.104~108 南江堂, 東京, 1989

Isolation frequency of drug-resistant strains in *Pseudomonas aeruginosa*

Kouji Kusaba, Yuko Kakizoe, Naotomo Yamada,
 Ichiro Tanabe, Zenzo Nagasawa, Hiroshi Ueda,
 Yutaka Tajima and Jutarō Tadano
 Clinical Laboratory, Saga Medical School Hospital, Saga Japan

Osamu Kato and Hozumi Yamada
 Department of Internal Medicine, Saga Medical School

Pseudomonas aeruginosa, a bacterial strain that causes intractable infections, was studied for the isolation frequency of drug-resistant strains against 15 antibiotics that have been usually used in our hospital and for its sensitivity to these drugs. The subjects of the study were 220 strains of *P. aeruginosa* isolated from various clinical materials in the hospital between April 1990 and March 1991. The results of the study showed that the isolation frequency of the resistant strain against β -lactams tended to increase while that against aminoglycosides tended to decrease slightly, suggesting that these findings reflect the frequency of clinical use of these drug groups. The presence or absence of drug efficacy was consistent among drugs in the same group, although there was variety in their potencies. These results indicate that we can evaluate the drug sensitivity of microorganisms with only a few representative drugs instead of many drugs.