臨床材料より分離した *Serratia marcescens* の血清および ファージ型別ならびに薬剤耐性について

新潟大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 佐藤昭太郎教授)
新潟大学医学部細菌学教室
(主任: 宮村定男教授)

森 下 英 夫

STUDY ON SEROTYPING, PHAGETYPING AND DRUG RESISTANCE OF *SERRATIA MARCESCENS* ISOLATED FROM CLINICAL SPECIMENS

Hideo Morishita

Departments of *Urology and **Bacteriology, Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan
(Director: *Prof. S. Sato and **Prof. S. Miyamura)

During 18 months from April 1977 to September 1978, 222 clinical isolates of *Serratia marcescens* obtained from Niigata University Hospital were microbiologically examined and the results were summarized as follows:

1) One-hundred and twenty-two strains were isolated from urine, 44 strains from sputum and 56 strains from the other specimens. The number of isolates increased in 1978 as compared with those of the preceding year.

2) One-hundred and ninety-five strains (87.8%) were typable serologically. The serotype 0-2 and 0-3 were frequent in urine, 0-8 in sputum, and 0-2 and 0-8 in the other specimens.

3) In 20 strains which produced prodigiosin and in 13 strains which were resistant to penicillin, bacteriophages were isolated and the phagetyping was performed. However, there was no significant finding between the origin, serotype and phagetype of the strains.

4) All strains were examined for sensitivity to 26 drugs. "Urinary" strains were found to be higher in prevalence rate of resistant strains. In general, *Serratia* strains tested were resistant to PCG, MC-IPC, CET and CEZ, and sensitive to aminoglycosides, including AMK and GM. However, some isolates in 1978 became resistant to the latter.

5) Cephalosporinase was produced by almost all strains tested. However, penicillinase was produced by 90% of "urinary" strains, 17% of respiratory strains and 25% of the other strains. Chloramphenicol acetyltransferase was demonstrated in one strain which was highly resistant to CP.

6) The drug resistance of *Serratia* to PC, SM, TC and CP was transferable to *Escherichia coli* at a frequency of 1×10^{-5} . And the resistance of the transconjugant was eliminated by ethidium bromide in 80%.

Besides, the transmission of resistance between strains of *S. marcescens* was also demonstrated.

要旨: 1977年4月から1978年9月までの18カ月間に、新潟大学病院で分離した *Serratia marcescens* 222株について、細菌学的検討を行い、次の結果を得た。

- 1) 尿由来122株、喀痰由来44株およびその他56株であり、1978年は1977年より分離株数が増加していた。
- 2) 195株 (87.8%) が血清型別可能であり、尿では O-2, O-3, 喀痰では O-8, その他では O-2 と O-8 が多かった。
- 3) 色素産生性の20株と PC 耐性の13株でファージを分離し、その型別を試みた。しかし由来や血清型とフ

ファージ型の間に著明な相関性はみられなかつた。

4) 26種類の薬剤に対する感受性を全菌株について調べたが、尿由来株は耐性化傾向が強くみられた。一般的に *Serratia* は PCG, MCIPC, CET, CEZ に耐性であり, AMK, GM などの Aminoglycoside 系には感受性であつた。しかし1978年の菌株では Aminoglycoside 系に対する耐性化傾向がみられた。

5) Cephalosporinase はほぼ全株で産生されたが, Penicillinase は尿由来の90%, 喀痰由来の17%, その他の25%で産生されていた。CP の Acetyltransferase は, CP 高度耐性の1株でみられた。

6) *Serratia* から *Escherichia coli* への耐性伝達は, PC, SM, TC と CP で行われ, その伝達率は 1×10^{-5} であつた。また Ethidium bromide により約80%で耐性の脱落がみられた。

また *S. marcescens* 相互間の耐性伝達についても検討した。

結 言

Serratia marcescens は1823年 Bizio により発見され, 赤色の色素産生を特徴とし, 土壌, 汚水, 食物などの自然界に広く分布するとともに, 人体からも分離されるグラム陰性桿菌である。1913年に初めて Woodward ら¹⁾ がセラチア感染症を報告したがあまり注目されず, 本症は非病原性と考えられていた。1962年に Lancaster²⁾, Taylor ら³⁾が尿路感染に対しての病原性を強調していろいろ関心を持たれるようになり, 我国でも宮村ら⁴⁾は尿路感染2株を含む11株を分離し, その性状を報告した。最近では分離同定技術の進歩もあいまつて, 尿や喀痰から *Serratia* が多くみられ, *Pseudomonas* などのブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌とともに大きな比重をしめるようになってきた。

しかし最近の *S. marcescens* は本来の性状である赤色色素産生性を失っているのみならず, 多くの薬剤に対して耐性である菌株が増加してきている⁵⁾。そこで尿, 喀痰およびその他から分離された *S. marcescens* について, 血清型別およびファージ型別の検討を行うとともに, 各種薬剤の最小発育阻止濃度測定, 不活化酵素およびR因子の検索を実施したので, ここに報告する。

材料と方法

1. 被検菌: 1977年4月から12月までと1978年1月から9月までの各9カ月間に, 新潟大学病院中央検査室および泌尿器科より分離した菌株を用いた。同一患者からの菌株が複数の場合, 1977年度は初代分離株, 1978年度は最終回分離株を対象とした。

2. 菌種の同定: 各種の糖分解およびガス産生の有無, Indol 反応, Urease 反応, Decarboxylase 試験, V-P 反応および Simmons-Citrate 培地上の発育の有無等の生物学的性状によつて分離株を同定した。

3. 血清型別: 東芝化学の菌体抗原(O抗原)型別用抗血清を用い, 各被検菌は莢膜抗原(K抗原)の影響を

避けるため, 一昼夜培養菌を120°C15分間加圧処理した後, 凝集反応型により判定した。抗血清は O-1 型から O-17 型までのうち O-15 型を除く16種類であり, 同一菌株で2種以上の抗血清に反応した時は, 希釈法を用いて判定した。

4. ファージ型別: Mitomycin C の最小発育阻止濃度を測定し, その4分の1から8分の1の濃度を用いて, 各菌株からファージ誘発を行つた後, クロロホルムを数滴加え菌を死滅させ, 次いで Yeast, Bactotryptone を含む L-Agar 上に供試菌株とともに接種し, 37°C30分間培養した後 L-Soft agar 3ml を入れる。これを37°Cで一昼夜培養してブラック形成の有無をみる。ブラックのみられた平板は, L-Soft agar をペプトン水で流しながら取り出し, 5,000回転で遠心した後上清を取り, クロロホルムを数滴加えて保存する。このようにして供試菌よりファージを採取し, それぞれの菌株に対する感受性を検討し, 型別を行つた。なおファージの電顕的観察は400メッシュにホルンバールをかけ, サンプルをひたした後2%酢酸ウランで乾燥させ, HS-9型日立電子顕微鏡にて観察した。

5. 薬剤感受性: 日本化学療法学会標準法⁶⁾に準じて第1表の如き26種類の薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。測定用培地として Heart Infusion Agar (HIA, 栄研)を用い, HI-broth (HIB, 栄研)中で18時間培養した菌液を100倍希釈して, その1白金耳を薬剤を含む上記寒天板上に接種した。判定は37°C24時間培養後, 菌の発育が完全に阻止された最小濃度を MIC とした。なお Sulfamethoxazole (SMX) および Sulfamethoxazole (SMX) と Trimethoprim (TMP) の合剤には Müller-Hinton 培地⁷⁾を使用した。

6. 不活化酵素: 本菌の産生する Penicillinase (PC-ase), Cephalosporinase (CES-ase) および Chloramphenicol acetyltransferase (CAT) を, 薄層カップ法を用いた

第1表 試験薬剤ならびに略名

PCs	1) Ampicillin (ABPC) 2) Sulbenicillin (SBPC) 3) Carbenicillin (CBPC) 4) Piperacillin (PIPC) 5) Benzylpenicillin (PCG) 6) Cloxacillin (MCIPC)	TCs	17) Tetracycline (TC) 18) Doxycycline (DOXY) 19) Pyrrolidinomethyl TC (PRMTC)
CEPs (CES)	7) Cephalothin (CET) 8) Cefazolin (CEZ) 9) Cefamandole (CMD) 10) Cefmetazole (CMZ)	その他	20) Erythromycin (EM) 21) Chloramphenicol (CP) 22) Fosfomycin (FOM)
AGs	11) Streptomycin (SM) 12) Kanamycin (KM) 13) Gentamicin (GM) 14) Amikacin (AMK) 15) Tobramycin (TOB) 16) Dibekacin (DKB)	合成化学 療 法 剤	23) Nalidixic acid (NA) 24) Sulfamethoxazole (SMX) 25) Trimethoprim (TMP) 26) Sulfamethoxazole- Trimethoprim (ST)

生物学的測定法⁹⁾およびマイクロヨード法にて測定した。前者は各菌の培養液 1ml に ABPC 20mcg/ml (または PCG 20mcg/ml), CET 20mcg/ml または CP 20mcg/ml を含む HI-broth 1ml を加え 37°C で培養する。PC と CET の場合は 1 時間, CP の場合は 4 時間培養した後, 60°C30 分間熱処理し, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を被検定菌とする薄層カップ法により薬剤の残存力価を検定し, 対照と比較して不活化を判定した。また PC および CET については Novick のマイクロヨード法⁹⁾も行った。即ち反応開始後より日立 124 スペクトロフォトメーターを使用して, OD 620nm で測定した。

CP については不活化産物を酢酸エチルで抽出し, Silica gel plate にスポットして, クロロホルムとメタノール (95 : 5) の溶媒で展開し, CP 分解産物を同定した¹⁰⁾。

7. R 因子

1) 耐性の伝達 : 伝達実験における Recipient としては *Escherichia coli* K-12 ML-1410 nal^r および *E. coli* K-12 CSH-2 nal^r, rif^r を用いた。マーカーとしては前者が Nalidixic Acid (NA) 25mcg/ml, 後者は Rifampicin (RFP) 100mcg/ml を用い, 選択薬剤は ABPC 25mcg/ml, CEZ 25mcg/ml, SM 25mcg/ml, KM 25mcg/ml および GM 12.5mcg/ml を使用した。

Donor と Recipient をそれぞれ HI-broth で 1 夜培養し, さらに 3 時間前培養した後, 両者を 1 : 10 の比率に混合して新鮮 HI-broth に接種し, 37°C で 2 ~ 3 時間振盪培養する。これを選択培地上に塗布し, 24 時間培養後に Recipient に対する耐性の伝達を検した。伝達のみられないものについては混合比を 1 : 5 あるいは 1 : 1 とし, また接合時間を 24 あるいは 48 時間として実験した。耐性伝達のみられた株は再度選択薬剤を入れた HI-Agar

で検した。その後 Transconjugant の MIC を寒天平板倍数希釈法で測定した。

2) 伝達頻度 : *E. coli* ML-1410 nal^r を用いて Donor あたりの Transconjugant の数をもつて示した。マーカー薬剤としては NA, 選択薬剤としては ABPC, CP または DOTC を用いた。

3) 脱落実験 : Transconjugant を Ethidium bromide および Acriflavin で処理した後, Replica 法¹¹⁾により NA および CP に対する感受性を検した。

4) fi 型 : 得られた Transconjugant の CP 耐性を *E. coli* K-12 ML-3674 Hfr C に移し, L-Agar 上で 10⁶/ml の f₂-ファージに対する感受性により fi 型を判定した。

5) *S. marcescens* 間の耐性伝達 : 分離菌株で CES 系薬剤以外には MIC が低い株 (*S. marcescens* N-57, O-7, 喀痰由来) を NA に獲得耐性を得させた後 Recipient として用い, NA に感受性で他の薬剤に耐性である 18 菌株を Donor として耐性の伝達をみた。またその Transconjugant が *S. marcescens* N-57 由来かどうかは O 抗原型により確認した。

結 果

1. 分離菌株 : 1977 年および 1978 年の 2 年間において, 総数株 222 株を *S. marcescens* と同定した。このうち 102 株は 1977 年に, 120 株は 1978 年に分離した。この内訳は第 2 表に示す如く, 尿から分離したものは 122 株, 喀痰からのものは 44 株, その他 56 株であり, 尿からのものが多い。外来, 入院の別では入院患者に多く, 特に泌尿器科では 1977 年に比し 1978 年には多数分離され, 本菌の増加の傾向がうかがわれた。一般に泌尿器科で分離される菌種をみると, 第 3 表の如くグラム陰性桿菌が多数を占め, 1977 年度外来 66.9%, 入院 66.5% および 1978 年度外

第2表 分離した *S. marcescens*

由 来		年 度		計
		1977	1978	
尿		50	72	122
喀 痰		24	20	44
その他		28	28	56
外 来		14	14	28
入 院		88	106	194
泌尿器科	入院	5	29	34
	外来	5	8	13
	小 計	10	37	47
総 数		102	120	222

第3表 新潟大学附属病院泌尿器科において尿より分離された菌種ならびに例数 (%)

菌 種	外 来		入 院	
	1977	1978	1977	1978
<i>E. coli</i>	26 (20.0)	24 (20.2)	10 (5.9)	13 (8.2)
<i>Proteus</i>	14 (10.8)	18 (15.1)	17 (10.0)	16 (10.1)
<i>Klebsiella</i>	13 (10.0)	18 (15.1)	21 (12.4)	15 (9.4)
<i>Pseudomonas</i>	11 (8.5)	13 (10.9)	17 (10.0)	16 (10.1)
<i>Serratia</i>	6 (4.6)	9 (7.6)	11 (6.5)	34 (21.4)
<i>Enterobacter</i>	1 (0.8)	1 (0.8)	17 (10.0)	7 (4.4)
Other GNR *	16 (12.3)	12 (10.1)	20 (11.8)	13 (8.2)
<i>Streptococcus</i>	12 (9.2)	7 (5.9)	19 (11.2)	12 (7.5)
<i>Staphylococcus</i>	13 (10.0)	6 (5.0)	12 (7.1)	11 (6.9)
GPR **	9 (6.9)	4 (3.4)	1 (0.6)	7 (4.4)
Anaerobic bacteria	4 (3.1)	3 (2.5)	5 (2.9)	5 (3.1)
Yeast-like fungi	1 (0.8)	2 (1.7)	17 (10.0)	9 (5.7)
Others	4 (3.1)	2 (1.7)	3 (1.8)	1 (0.6)
計	130	119	170	159

* GNR : Gram negative rods, ** GPR : Gram positiv rods

第4表 分離菌株の血清型

抗原型	1977年			1978年			計 (%)
	尿	喀痰	その他	尿	喀痰	その他	
O-1	2	2	5	2	—	1	12 (5.4)
O-2	3	1	4	24	3	8	43 (19.4)
O-3	5	1	1	24	1	4	36 (16.2)
O-4	—	2	1	—	—	2	5 (2.3)
O-5	6	2	1	4	2	2	17 (7.7)
O-6	—	—	—	—	—	1	1 (0.5)
O-7	1	—	—	—	—	1	2 (0.9)
O-8	—	8	5	4	6	4	27 (12.2)
O-9	—	1	—	—	—	—	1 (0.5)
O-10	—	3	—	1	1	1	6 (2.7)
O-11	—	—	—	—	—	—	—
O-12	18	—	3	—	1	1	23 (10.4)
O-13	1	1	—	—	—	—	2 (0.9)
O-14	9	—	2	2	1	1	15 (6.8)
O-16	3	—	—	—	—	—	3 (1.4)
O-17	1	1	—	—	—	—	2 (0.9)
不明	1	2	6	11	5	2	27 (12.2)
計	50	24	28	72	20	28	222

率であつたが、これは1978年度の尿由来が大部分を占めていた。次いで O-8 型の27株は両年度平均に分布したが、O-12型の23株の大部分は1977年度の尿より分離された。また O-14型も1977年度に多く、尿路においては年度により特殊な型が感染するようであつた。

喀痰分離のものは O-8 型が多く14株であり、次いで O-2 型と O-5 型が4株であつた。その他から分離された株では O-2 型が12株、O-8 型が9株と多かつた。型別不能は27株であり、全体の約8分の1であつた。

1977年度に泌尿器科入院患者より分離した *S. marcescens* について、患者の臨床所見、カテーテル留置等との関係を第5表に示す。分離前にカテーテル留置やβ-ラクタム系薬剤を使用していたものが多く、*E. coli* や *P. aeruginosa* の検出がみられた。またO抗原型別ではO-12型が8株中5株と多かつたが、主治医や病室との明確な関係はみられなかつた。外来患者についてみると、いずれも1974年から1977年の間に入院の既往があり、この場合も特殊な関係はみられなかつた(第6表)。1978年度では入院由来27株中 O-3 型が15株、O-2 型が7株と多かつたが、前者は2月から6月、後者は7月か

来79.8%,入院71.7%であるが、このうち *S. marcescens* が高率を占め、特に1978年度入院患者ではその21.4%であつた。なお分離された *S. marcescens* の大部分は色素産生が著明でなく、色素産生株は1977年度8株(7.8%),1978年度12株(10.0%)の計20株(9.0%)にすぎなかつた。殊に尿由来は122株のうち2株(1.6%)のみであつた。

2. 血清型別: 総数222株のO抗原型別の結果は第4表に示す如くである。O-2 型が43株、O-3 型が36株と高

第5表 *S. marcescens* の分離された泌尿器科入院患者 (1977年度)

患者	抗原型	主治医	病室	基礎疾患	発熱	カテーテル留置	Serratia分離前の使用薬剤	Serratia分離前に証明された菌種
E. K.	0-8	A	463	膀胱腫瘍	+	+	CEX	<i>P. mirabilis</i>
T. S.	0-14	B	453	尿毒症	+	-	ABPC	<i>E. coli</i>
K. S.	0-12	C	463	前立腺癌 左尿管結石	+	+	GM CER	<i>P. aeruginosa</i>
Y. M.	0-12	D	455	尿道狭窄	+	+	CER CEZ SBPC	-
J. I.	0-14	C	463	尿道破裂	+	+	CER CEZ ABPC	<i>S. faecalis</i>
M. O.	0-12	A	460	神経因性膀胱 V. U. R.	+	+	SF	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>
N. K.	0-12	E	460	両側水腎症	+	+	CER SBPC CBPC	<i>E. cloacae</i>
M. S.	0-12	C	459	前立腺癌	-	+	CEX ABPC	<i>P. aeruginosa</i>

第6表 *S. marcescens* の分離された泌尿器科外来患者 (1977年度)

患者	抗原型	泌尿器科入院歴	主治医	病室	基礎疾患	発熱	カテーテル留置	Serratia分離前の使用薬剤	Serratia分離前に証明された菌種
B. I.	0-16	1974 1975	F, G B	461 462	水腎症	+	-	CBPC	<i>E. coli</i>
Y. S.	不明	1975	B	460	両側尿管結石 腎不全	-	+	CBPC CER	-
K. Y.	0-12	1977	H	459	前立腺症	-	+	CEX CBPC	<i>K. pneumoniae</i>
S. S.	0-12	1977	I	466	前立腺肥大症	+	+	CEX CBPC	<i>P. vulgaris</i>
K. S.	0-12	1975	I	455	前立腺症	-	-	ABPC SF	-

第7表 1977年度色素産生株のファージ型

<i>S. marcescens</i>			ファージ							
番号	由来	抗原型	6	39	44	51	62	67	78	85
6	S, 内・外来	0-8	-	-	-	-	+	-	+	+
39	S, 脳外・入院	0-8	-	-	+	-	+	+	-	-
44	O, 1外・入院	0-8	-	-	-	-	-	-	-	-
51	O, 整形・入院	0-8	-	-	+	-	+	-	-	-
62	S, 2内・入院	0-8	-	-	-	-	-	+	-	+
67	S, 内・外来	0-8	-	-	-	-	-	-	-	-
78	S, 2内・入院	0-5	-	+	+	+	+	-	-	-
85	O, 1内・入院	0-8	-	-	-	-	-	-	-	-

+: ブラック形成, -: ブラックなし
S: 喀痰由来, O: その他由来

ら8月にかけて集中していた。

他科における尿由来株について調べてみると、1977年度には第1外科で6株中4株がO-12型、脳外科で10株中5株がO-5型、小児科で7株中4株がO-12型、神経内科で6株中3株がO-3型であつた。1978年度には脳外科で17株中O-2型とO-3型が5株ずつで、産婦人科では6株中4株がO-2型と集中する傾向がみられた。なお色素産生性の20株ではO-8型が14株と多く、次いでO-5型が4株であつた。

3. ファージ型別：特に色素産生株についてファージ産生性と感受性による型別を試みたが、1977年度では第7表の如く、*S. marcescens* 44と67で感受性を示すものがなく、ファージ39と51では産生パターンが同一であつたが、分離した由来による特徴はみられなかつた。1978年度では第8表の如く、184と215のファージに対し、ブラック形成の認められる株が多かつた。抗原型との関係については、特に第2内科入院患者よりの4株はすべてO-8型で、そのファージ型別パターンは2株が同一、1株が類似していた。第1内科入院由来の3株のうち2株はO-8型で、そのファージパターンも同一であつた。

また薬剤耐性がファージによる形質導入によつて起こるかどうかを探る前段階として、PC系に耐性な菌株の中から13株を選び、ファージ型別を行つた。その結果

は第9表に示す如く、第1外科で分離されたO-1型の3株(No. 23, 35および72)では、2株(No. 23および35)がファージ31のみでブラックを形成していたが、もう1株(No. 72)は他のファージ(3, 16および32)にもブラックが認められた。またブラック形成のみられなかつたものが6株証明されたが、由来やO抗原型ではつきりした特徴はみられなかつた。

ブラック形成のみられたファージ液には、 $8 \times 10^4 \sim 1 \times 10^{12}/\text{ml}$ のファージがみられ、これを再度*S. marcescens*に感染させて約 $10^{11} \sim 10^{12}/\text{ml}$ に増加させ、電顕像を撮つた。その形態は第1図の如く、頭部と尾部を持つオタマジャクシ様の構造のものと頭部のみのものがあつた。頭部は円形～不規則な六角状で、直径約120nm、尾部は約 $250 \times 30\text{nm}$ であつた。

4. 薬剤感受性

1) Penicillin 系薬剤：ABPCでは由来による差が顕著にみられ、第2図の如く、尿ではMIC 800mcg/ml以上の株が90%近くを占めていたが、喀痰やその他では50～400mcg/mlの株が多数を占めた。CBPCとSBPCも尿では800mcg/ml以上の株が多かつたが、喀痰では3.13～25mcg/mlの株が多かつた。またPIPCにおいても、尿由来株は200mcg/ml以上が多かつたが、喀痰およびその他では12.5mcg/ml以下が過半数を占めてい

第8表 1978年度色素産生株のファージ型

<i>S. marcescens</i>			ファージ											
番号	由来	抗原型	103	128	134	143	148	164	170	184	189	199	215	219
103	O, 2内・入院	0-8	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
128	S, 1内・入院	0-8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
134	S, 2内・入院	0-8	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
143	H, 2内・入院	0-8	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
148	O, 1外・外来	0-5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
164	O, 1内・入院	0-3	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
170	O, 耳鼻・外来	0-6	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
184	O, 2内・入院	0-8	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
189	H, 小児・入院	0-8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
199	S, 1内・入院	0-8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
215	S, 3内・入院	0-5	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
219	O, 整形・入院	0-5	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-

+: ブラック形成, -: ブラックなし, H: 尿由来
S: 喀痰由来, O: その他由来

第9表 PC 耐性菌のフージ型

<i>S. marcescens</i>			フ ァ ー ジ												
番号	由 来	抗原型	3	13	16	18	19	23	31	32	35	57	59	72	79
3	S, 2 内・入院	0— 8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
13	H, 婦人・入院	0— 1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16	H, 泌尿・入院	0— 8	—	+	—	—	—	+	—	—	+	+	—	—	—
18	H, 泌尿・入院	0—14	+	—	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—
19	H, 1 内・入院	0—17	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
23	O, 1 外・入院	0— 1	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
31	S, 脳外・入院	0—17	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
32	S, 脳外・入院	0— 8	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
35	O, 1 外・入院	0— 1	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
57	S, 内・外来	0—10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
59	H, 整形・入院	0—14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
72	O, 1 外・入院	0— 1	+	—	+	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—
79	O, 小児・入院	不明	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

+: ブラック形成, -: ブラックなし, H: 尿由来, S: 喀痰由来,
O: その他由来

第1図 *S. marcescens* のフージ (× 28000)

た。これら4薬剤においては1977年分離株より1978年分離株の方が若干感受性が低かった。

PCG および MCIPC については由来にかかわらず、ほとんどの株が800mcg/ml 以上の MIC を示した。

2) Cephalosporin 系薬剤: CET および CEZ では第3図の如く、由来に関係なくほとんどの株が800mcg/ml 以上の高度耐性であった。

また CMD においては喀痰およびその他由来で12.5 mcg/ml 以下の株が20%近くみられ、200mcg/ml 以上は約半数であったが、尿では800mcg/ml 以上の株が80%近くを占めていた。CMZ では12.5mcg/ml 以下が喀痰では60%, その他では40%近くであったが、尿では200mcg/ml 以上が約60%を占めていた。またこの2薬剤において、1977年度と1978年度の分離株の間に MIC の違いはあまりみられなかった。

3) Aminoglycoside 系薬剤: SM および KM においては第4図のように、喀痰およびその他では1.56~12.5 mcg/ml, 尿では200mcg/ml 以上の株が50%以上を占めていた。

GM では特に喀痰およびその他で1.56mcg/ml 以下の感受性菌が多かったが、第5図の如く、年度による違いが顕著にみられ、1977年には25mcg/ml 以上は尿由来の1株であり、ほとんどの株が1.56mcg/ml 以下であったが、1978年には尿由来を中心に12.5, 25, 50mcg/ml の株が多数みられた。一方 AMK では1977年には25mcg/ml 以上の株がみられず、ほとんどの株が3.13mcg/ml 以下であったが、1978年には3.13~25mcg/ml の株もかなりみられた。また1977年には尿と喀痰およびその他で差異はみられなかったが、1978年には尿由来株の耐性化

第2図 分離菌株に対する PC 系薬剤の感受性

第3図 分離菌株に対する CES 系薬剤の感受性

第4図 分離菌株に対する Aminoglycoside 系薬剤の感受性

第5図 分離菌株に対する Gentamicin の感受性

第6図 1978年分離菌株の Gentamicin および Amikacin 感受性の比較

が目立っていた。ここで1978年度株について、GM の MIC が12.5mcg/ml 以上の耐性菌と3.13mcg/ml 以下の感受性菌に分けて AMK との関係を見ると、第6図の如く、前者では多くの株で AMK の MIC が低く、後者では GM が低かった。

TOB および DKB においても1977年には3.13~12.5 mcg/ml の株が多かったが、1978年には12.5~25mcg/ml の株が多くなってきた。またこの両薬剤においても、尿由来株は喀痰およびその他由来株より MIC が高かった。

4) Tetracycline 系薬剤：TC および PRMTC では第7図の如く、50mcg/ml 以上の株が多く、若干尿由来株の MIC が高かった。

DOXY では12.5~50mcg/ml の株が多かったが、尿由来では200mcg/ml 以上の株も30%近くみられた。

5) その他の抗生物質：EM は由来による差はあまりみられず、100~800mcg/ml の株が多数を占めていた。

CP では12.5~50mcg/ml の株が多かったが、200mcg/ml 以上の株も20株みられた。また1977年には25~50 mcg/ml の株が多かったが、1978年には12.5~25mcg/ml が多くなり、むしろ MIC は低下傾向であつた。また由来による相違も少なかった。

第7図 分離菌株に対する TC 系薬剤およびその他の薬剤の感受性

第8図 分離菌株に対する合成化学療法剤の感受性

第9図 *S. marcescens* の不活化酵素産生率

FOM では12.5~100mcg/ml の株がほとんどであり、由来による差は認められなかった。

6) 合成化学療法剤：NA において第8図の如く、喀痰およびその他由来では6.25mcg/ml 以下の株が80%弱であったが、尿由来では800mcg/ml 以上が多くを占め、由来による差が特に顕著であった。

SMX では喀痰およびその他で 200~400mcg/ml の株が多かったが、尿由来ではほとんどが1,600mcg/ml 以上であった。TMP では6.25~25mcg/ml の株が多かったが、SMX との合剤である ST は1.56~12.5mcg/ml の株が多く、1段階 MIC が低下していた。

5. 不活化酵素産生性

1) Penicillinase：尿由来株では第9図の如く、90%近くが PC-ase を産生していたが、喀痰では30%以下、その他では20%以下の産生率であった。これを年度別にみると1978年にはどの由来においても産生率の上昇がみられた。またこの PC-ase 産生株の MIC をみると ABPC, CBPC および SBPC において、ほぼ全株が800mcg/ml 以上の高度耐性であった。

第10図 *S. marcescens* および *E. coli* による CP 分解産物の薄層クロマトグラフィーにおける比較

2) Cephalosporinase: どの由来および年度においてもほぼ全株がこれを産生し、それらの CET および CEZ における MIC は800mcg/ml 以上であった。

3) Chloramphenicol. 不活化酵素：1977年度のその他由来の1株で、この酵素産生がみられたが、これは CP に対し800mcg/ml 以上の MIC を示す菌株(*S. marcescens* N-79)であった。これを薄層クロマトグラフィーでみると第10図の如く、1-acetoxyl CP, 3-acetoxyl CP および 1,3-diacetoxyl CP の産生がみられ、この菌株は CAT を産生していることが確認された。

6. R因子

1) 耐性の伝達：総数 222株中、初回接合実験で *S. marcescens* から *E. coli* への耐性伝達の予想されたものは64株であったが、再伝達を試みるとそのほとんどは消失し、1株のみであった。この菌株は CAT を産生する *S. marcescens* N-79 であり、その MIC をみると第10表に示すように ABPC, CBPC, CET, CP など800mcg/ml 以上、SM および TC において200mcg/ml であったが、KM, GM, TOB および NA 等では MIC が

第10表 *S. marcescens* と *E. coli* 間の耐性伝達

薬剤	Donor	Recipient		Transconjugant	
	<i>S. marcescens</i> N-79	<i>E. coli</i> K-12 ML-1410	<i>E. coli</i> K-12 CSH-2	<i>E. coli</i> K-12 ML-1410-N-79	<i>E. coli</i> K-12 CSH-2-N-79
ABPC	800* ↑	3.13	3.13	800 ↑	800 ↑
CBPC	800 ↑	6.25	3.13	800 ↑	800 ↑
CET	800 ↑	6.25	6.25	6.25	6.25
KM	6.25	3.13	3.13 ↓	3.13	3.13 ↓
SM	200	3.13	3.13 ↓	50	50
GM	0.39 ↓	0.39 ↓	0.39 ↓	0.39 ↓	0.39 ↓
TOB	0.78	0.78	0.39 ↓	0.78	0.39 ↓
TC	200	3.13	3.13 ↓	200	100
CP	800 ↑	6.25	3.13 ↓	800	400
NA	3.13	800 ↑	400	800 ↑	200

* MIC (mcg/ml)

低かつた。またこの菌株は第10図にみるように、その Transconjugant (*E. coli* K-12 ML-1410-N-79) が CAT を産生することからも、耐性の伝達を行うことが証明されるものと考えられる。

2) 耐性伝達頻度: *S. marcescens* N-79 から *E. coli* ML-1410への伝達頻度は ABPC 20mcg/ml では 1.03×10^{-5} , DOXY 25mcg/ml では 8.62×10^{-6} , CP 100mcg/ml では 6.89×10^{-6} とほぼ 1×10^{-6} に近い数値を示した。

3) 耐性脱落実験: Transconjugant, *E. coli* は Ethidium bromide 12.5mcg/ml 処理では約80%, 15mcg/ml では約10%の頻度で伝達性耐性因子の脱落がみられた。また Acriflavin 40mcg/ml 処理では約10%, 10mcg/ml では約2%とその脱落頻度は少なかったが、いずれの薬剤および濃度においても、耐性の脱落がみられた。以上のことからこの耐性は Plasmid に支配されていることが推定される。

4) fi-typing: 分離した Transconjugant すべてが f2 フェージにより溶菌することから、この R-Plasmid は fi⁻型に属することが認められた。

5) *S. marcescens* を Recipient とした場合の耐性伝達: 検討した18株中8株で *S. marcescens* 間の耐性伝達 がみられたが、これらは PC, KM および SM で伝達の みられる株が多かつた。またこの8株はすべて CES-ase の他に PC-ase も産生していることが認められた。

考 按

従来感染症の中心となっていた *Streptococcus* や *Sta-*

phylococcus 等のグラム陽性球菌にかわり、従来弱毒菌といわれていたグラム陰性桿菌が1960年代後半より主たる病原菌になつてきた。その中でも *E. coli* や *K. pneumoniae* 以外に、*P. aeruginosa* などを含むブドウ糖非発酵菌とともに、*S. marcescens* が増加してきた。今回の新潟大学泌尿器科の統計でも、約3分の2以上がグラム陰性桿菌であり、特に1978年の入院患者では21%を *Serratia* が占め、最も多い菌になつてきた。当院全体をみても *Serratia* の分離率は上昇し、入院患者の尿由来株は特に多くなつている¹²⁾。

その病原性についても徐々に明らかにされ、中沢ら¹³⁾ はマウスを用いた腹腔内細菌接種で、その LD₅₀ は 2.13×10^7 , Hagihara ら¹⁴⁾は 2.8×10^7 cells/mouse と報告している。更に Hagihara ら¹⁵⁾は Alloxan を使用して実験的に糖尿病を作つたマウスでは、その LD₅₀ が 2.2×10^6 cells/mouse とより少量の *S. marcescens* で死亡したことを報告し、本菌が Opportunistic pathogen であることが、いよいよ明らかになつた。今回泌尿器科の患者について調べてみても、松岡ら¹⁶⁾や岸ら¹⁷⁾の報告と同様に、基礎疾患を持ち、手術やカテーテル留置を行つており、基礎疾患など患者側の抵抗減弱が、この菌による感染症惹起に大きく関与していると考えられる。

Serratia は入院患者に多いことより病院感染によるものと思われるが、それは内因性感染と交叉性感染とに大別される¹⁸⁾。前者は自己の粘膜または皮膚にある常在菌によるもので、後者は患者から患者あるいは職員から患

者などに直接または間接に伝播されることによつて起こる。血清型別はこの両者の鑑別の指標になるとともに、由来別の特徴、耐性パターンなどを分類する指針にもなる。またこの特異的凝集反応により *S. marcescens* であるという細菌学的確認もできる方法である。

今回222株にO抗原型別を行ない、O-2型とO-3型、O-12型とO-14型など一部に凝集反応の重複する株がみられたが、195株(88%)が型別可能であり、由来や診療科別による違いがみられた。尿ではO-2型、O-3型、次いでO-12型とO-14型、喀痰ではO-8型、次いでO-2型とO-5型、その他ではO-2型とO-8型が多かった。尿由来についてみると、1977年度には泌尿器科、第1外科、脳外科、小児科および神経内科、1978年度には泌尿器科、脳外科、産婦人科などで同一抗原型の株が多く分離されていた。特に泌尿器科についてみると時期的な集中がみられ、O-12型からO-3型、次いでO-2型と変化しており、藤村ら¹⁹⁾の報告と一致していた。これを主治医や病室番号との関係よりみると、明確な関連はみい出せなかつたが、交叉感染による院内感染はこのO抗原型別施行により、かなり判別できると考えられた。

次にファージ型別について考察を加えると、*S. marcescens* のファージは各種ファージの中でも最も大きいものであり、頭部と尾部からなる。前者は不規則な六角状で径約135nm、後者は収縮性および屈曲性のあるフィラメントに囲まれ、約235×27.5nmの大きさであり²⁰⁾、形態上バクテリオシンに類似することもあるが、増殖性の有無などによつて判別される。

今回赤色々素産生の20株およびPC耐性の13株にファージ感染を用いた型別を試み、O抗原型や由来との関連性について検討した。一部の菌株においてファージ感染のパターンが類似または同一であつたが、多くの菌株では明確な関連がみられず、パターンも種々であつた。Hamiltonら²¹⁾は下水分離のファージを用いて204株の型別を試み、Inositol 発酵性やCBPC感受性とファージ型別の間に関連がみられたが、分離源との間には相関がみられなかつた。性状の違う既知のファージが多数ある *E. coli* や *P. aeruginosa*²²⁾ と違い、*S. marcescens* では明確な型別を行うことは難しいが、病院感染を検討する時その一助となる。

またその他にバクテリオシン産生²³⁾や感受性²⁴⁾による型別があるが、パターンは多様であり、その解析はあまり容易ではない。

本菌の薬剤感受性を薬剤別にみるとPCG, MCIPC

などグラム陽性球菌を対象とするPC系と、CET, CEZなど日常使用されているCES系では感受性は低かつたが、新開発のPIPC, CMZなどではかなり感受性菌がみられた。

これに対してAMK, GM次いでTOBなどのAminoglycoside系薬剤は低いMICを示し、感受性が認められたが、GMでは1977年度に比し1978年度株で耐性化が進んでいるようである。これは五島ら²⁵⁾の1973年分離株と1975年尿分離株の比較でも同様な傾向がみられ、GMに対する耐性化は時期のズレがあつても全国的な傾向であろう²⁶⁾。またAMKにおいても耐性化は進んでいたが、その程度は緩やかであり、なおGM耐性菌に対するMICは低かつた。これはKauffmanら²⁷⁾の報告においても同様で、*Serratia*のみならず、*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Escherichia* および *Enterobacter* などにおいても両薬剤間に相違がみられた。このような1978年度株の耐性化傾向はGMのみならず、多くの薬剤においてみられたが、CPではむしろ1978年度株で若干感受性が高まつていた。これは本剤が現在あまり使用されていないことによると考えられ、このような古くからの薬剤にも再度注目する必要があることを示している。

その他に葉酸代謝経路を二重にブロックするST合剤はMICが低く、経口剤では最も有効なものと思われた。

また由来別にみると、尿よりの分離株はABPCなどのPC系、CMDなどのCES系、GMなどのAminoglycoside系、TC系、NAなど多くの薬剤において、喀痰やその他由来株より抵抗性を示していた。これは尿中で高い薬剤濃度が得られることより、細菌がその生存のため耐性化していつたものと考えられる。また近年開発され、未だ十分に使用されていないPIPC, CMD, CMZにおいても尿由来株のMICが高いことは興味深かつた。しかしながら今回高い感受性を示したAminoglycoside系薬剤やST合剤は、常用量が少なく、必ずしも高い組織内濃度を得られないことや、副作用などにも問題がみられる点から、PIPC, CMZなどを含めた新しい β -Lactam系薬剤については今後十分に検討していく必要があろう。

薬剤に対する細菌の耐性機構として不活化酵素産生は広く知られている。その中でもPCに対するPC-aseおよびCESに対するCES-aseなどの β -Lactamase^{28,29)}、CPのAcetyltransferase¹⁰⁾、Aminoglycoside系薬剤に対するPhosphotransferase³⁰⁾、Acetyltransferase、Adenylyl-

nsferase³¹⁾などが注目されている。

今回 CET, CEZ などの CES 系薬剤に対し、ほとんどの菌株が800mcg/ml 以上の高度耐性であったが、これらの菌では CES-ase をほぼ100%の株が産生しており、この耐性は不活化酵素産生によるものと考えられた。これに対し PC 系では、尿由来で800mcg/ml 以上の株が多かったが、喀痰およびその他では感受性菌もみられ、尿では PC-ase 産生株が90%近くを占めていたが、喀痰やその他では30%以下であった。このように本菌では CES-ase 産生が優位であることより、*S. marcescens* における β -Lactamase は Richmond 分類³²⁾の Ia にあたることが再確認できた。また Ono ら³³⁾は *S. marcescens* の β -Lactam 系抗生物質に対する耐性について、CES-ase は染色体に支配されるが、PC-ase は後に述べる R 因子に支配されるものであろうと結論づけている。

これに対して CP では、Acetyltransferase 産生株は MIC 800mcg/ml 以上の高度耐性を示した1株のみであった。この株以外にも200mcg/ml や400mcg/ml の MIC を示す株が19株みられたが、著明な不活化酵素産生は証明されなかった。

薬剤耐性を細菌の遺伝学的立場よりみると、染色体上にある場合と Plasmid (細胞質性遺伝因子) 上にある場合とがあり、特にヒトから分離される多剤耐性菌では Plasmid 性のものが多い³⁴⁾とされている。Plasmid には腸内細菌に多い R 因子のような伝達性 Plasmid と、グラム陽性球菌に多い非伝達性 Mini plasmid があり、特に前者は耐性遺伝子の他に、伝達性および複製の機能を持つ F 因子 (性因子) がある。

この R 因子という概念は、*Shigella dysenteriae* の多剤耐性から日本で初めて注目され³⁵⁾³⁶⁾、渡辺³⁷⁾、三橋³⁸⁾を始めとする内外の研究者の努力によつて発展し、泌尿器科領域においても、名出³⁹⁾や岸⁴⁰⁾の報告がみられる。*S. marcescens* に関してもかなりの報告がみられ、Olexy ら⁴¹⁾は耐性パターンにより13株を2群に分け、それぞれの耐性伝達を報告し、Schaberg ら⁴²⁾はカテーテル留置患者からの尿を無菌化して培地として用い、接合実験を行った結果、採尿バック内における腸内細菌の R 因子伝達の可能性について述べている。

今回の実験では最初 PC および CES などをマーカー薬剤として用いた場合、64株で *E. coli* への耐性伝達を疑われたが、再伝達したものは1株であった。この Donor はみな β -Lactamase 産生株であり、薬剤を不活化した寒天平板上に Recipient が増殖すると考えられ

た。また Recipient に関して、Cooksey ら⁴³⁾は *E. coli* K-12 CSH-27 nal^r を使うと39株中3株しか耐性伝達しなかったが、*K. pneumoniae* KB-5を用いると17株に耐性伝達がみられ、Recipient に対する Marcescin や Lytic phage の影響を述べている。今回我々も臨床由来の *S. marcescens* を Recipient として用いると、接合実験で PC 高度耐性の18株中8株に耐性の伝達がみられ、Recipient による伝達率の違いが確認された。また Hedges ら⁴⁴⁾は各地から送られた *S. marcescens* 236株について検討を行い、施設による R 因子保有率の違いについて述べている。

伝達および複製の機能を持つ F 因子に関して、その接合能を抑制する機能を持つ f_i^+ 型と、持たない f_i^- 型に分けられる⁴⁵⁾が、今回 f_2 -フェージを用いた実験では、*S. marcescens* N-79は f_i^- 型と判明し、接合能を抑制しないことがわかった。

また最近では従来グラム陽性球菌にあるといわれていた非伝達性の Mini plasmid がグラム陰性桿菌にも存在する⁴⁶⁾といわれており、今後は更に詳細な検討が必要とされるであろう。

以上の様に尿由来の *S. marcescens* は増加傾向にあり、多くの薬剤に対して高度耐性を示すとともに、PC-ase 産生等の薬剤耐性機構も、喀痰やその他由来株に比して進んでいることが明らかになってきた。これは尿中の薬剤濃度が喀痰やその他に比較してはるかに高いことが多く、その環境で生き残るために細菌が順応してきた結果と思われる。今後 PIPC や CMZ の様な新しい薬剤が開発されていっても、細菌の耐性機構が進んでいつたり、更に菌交代現象の起こる可能性があり、いたずらに薬剤投与に頼ることは反省していくべきだろう。

結 語

1977年4月から1978年9月まで18カ月間に、新潟大学病院で分離した *Serratia marcescens* 222株について細菌学的検討を行い、次の結論を得た。

1) 尿由来は122株、喀痰由来44株およびその他由来56株であった。うち泌尿器科関係より47株分離され、特に1978年度の入院患者では、*S. marcescens* が最も多い分離菌となっていた。

2) 分離菌のO抗原型別では195株 (87.8%) が型別可能であった。由来による違いがみられ、尿では O-2 型、O-3 型、喀痰では O-8 型、その他では O-2 型、O-8 型が多かった。泌尿器科では時期による違いがみられ、1977年は O-12型、1978年2月から6月は O-3 型、

7月から8月にかけては O-2 型が多数分離された。

3) 分離菌からファージを証明した。特に色素産生性の20株および PC 耐性の13株についてファージ型別を行つたが、パターンが多様であり、一定の結論は出せなかつた。

4) 26種類の薬剤に対する感受性を検討すると、尿由来の株が多くの薬剤に対して高度耐性を示すとともに、1978年度株の耐性化が目立つた。薬剤別にみると PCG, MCIPC, CET, CEZ などに対して抵抗性を示し、Aminoglycoside 系薬剤では感受性を示した。このうち GM は1978年分離株では耐性化が顕著であり、AMK が最も感受性の高い薬剤であつた。

5) 分離菌株の不活化酵素産生について検討すると、CES-ase は由来にかかわらず100%近くの株がこれを産生していたが、PC-ase では由来による差がみられた。尿では90%近くの株が産生していたが、喀痰では20%以下、その他では30%以下であつた。また CP 高度耐性の1株に Chloramphenicol acetyltransferase の産生が証明された。

6) R 因子については初回接合実験で *Escherichia coli* への耐性伝達が推定された株は64株であつたが、再伝達し得た株は1株のみであつた。このR因子保有株は PC, SM, および CP の耐性が伝達され、その頻度は約 1×10^{-5} であつた。この耐性は Ethidium bromide 処理で約80%脱落し、fi-typing では fi⁻ 型であつた。

また *S. marcescens* 相互間でも耐性の伝達 がみられた。

稿を終るにあたり、終始御指導御校閲くださった新潟大学泌尿器科学教室 佐藤昭太郎教授および細菌学教室 宮村定男教授に深謝致します。

本論文の要旨は第43回日本泌尿器科学会東部連合総会、第16回日本細菌学会中部支部総会および第27回日本化学療法学会総会において発表した。

(本論文は新潟大学大学院審査学位論文である。)

文 献

- Woodward, H.M. and Clark, K.B.: A case of infection in man by the *Bacterium prodigiosum*. *Lancet*, **1**, 314—315, 1913.
- Lancaster, L.J.: Role of *Serratia* species in urinary tract infections. *Arch. Int. Med.*, **109**, 536—539, 1962.
- Taylor, G. and Keane, P.M.: Cross-infection with *Serratia marcescens*. *J. Clin. Path.*, **15**, 145—147, 1962.
- 宮村定男, 渡部 侃, 貝沼敏夫, 今井康允: 各種疾患から分離した *Serratia marcescens* について. *新潟医学会誌*, **78**, 322—329, 1964.
- 清水喜八郎, 奥住捷子, 人見照子, 長野百合子, 千葉房子, 千葉純江, 大塚正和, 坂上ノリ子: 感染症の変遷, セラチア感染症. *総合臨床*, **23**, 1694—1701, 1974.
- 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.
- ST 合剤研究会, MIC 測定法のための小委員会: Sulfamethoxazole と Trimethoprim の感受性測定法. *Chemotherapy*, **21**, 67—76, 1973.
- Miyamura, S.: Inactivation of chloramphenicol by chloramphenicol-resistant bacteria. *J. Pharm. Sci.*, **53**, 604—607, 1964.
- Novick, R.P.: Micro-iodometric assay for penicillinase. *Biochem. J.*, **83**, 236—240, 1962.
- Miyamura, S., Ochiai, H., Nitahara, Y., Nakagawa, Y. and Terao, M.: Resistance mechanism of chloramphenicol in *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus faecalis*. *Microbiol. Immunol.*, **21**, 69—76, 1977.
- Lederberg, J. and Lederberg, E.M.: Replica plating and indirect selection of bacterial mutants. *J. Bacteriol.*, **63**, 399—406, 1952.
- 尾崎京子, 吉田洋子, 宮野恵子, 内山典子, 屋形稔, 武田 元: 最近の尿からの分離菌について. *新潟医学会誌*, **92**, 378—384, 1978.
- 中沢昭三, 黒田浩之, 中野一行, 佐藤 清, 河野啓三: *Serratia marcescens* に関する実験的化学療法. 第2報, 抗菌剤の in vivo 効果. *Chemotherapy*, **25**, 364—371, 1977.
- Hagihara, Y. and Sasaki, M.: Pathogenicity of *Serratia marcescens* for mice. *Kurume Med. J.*, **17**, 131—135, 1970.
- Hagihara, Y. and Sasaki, M.: Factors affecting pathogenicity of *Serratia marcescens* for mice. *Kurume Med. J.*, **19**, 33—37, 1972.
- 松岡俊介, 高井修道: 尿路セラチア感染症の臨床像に就いて. *日泌尿会誌*, **67**, 439—443, 1976.
- 岸 洋一, 高安久雄: セラチアによる尿路感染症の臨床的検討. *臨泌*, **31**, 27—32, 1977.
- 小酒井望: 病院感染の変遷と今後の問題点. *最新医学*, **30**, 367—371, 1975.
- 藤村宣夫: 尿路分離 *Serratia marcescens* の血清型別検討. *西日泌尿*, **41**, 653—659, 1979.
- Bradley, D.E.: The morphology of some bacteriophages specific to *Serratia marcescens*. *J. Appl. Bacteriol.*, **28**, 271—277, 1965.
- Hamilton, R.L. and Brown, W.J.J.: Bacteriophage typing of clinically isolated *Serratia*

- marcescens*. Appl. Microbiol., **24**, 899—906, 1972.
- 22) Bradley, D.E.: Ultrastructure of bacteriophages and bacteriocins. Bacteriol. Rev., **31**, 230—314, 1967.
 - 23) Farmer, J.J. III.: Epidemiological differentiation of *Serratia marcescens*. Typing by bacteriocin production. Appl. Microbiol., **23**, 218—225, 1972.
 - 24) Farmer, J.J. III.: Epidemiological differentiation of *Serratia marcescens*. Typing by bacteriocin sensitivity. Appl. Microbiol., **23**, 226—231, 1972.
 - 25) 五島瑳智子, 辻 明良, 高橋邦子, 金子康子: *Serratia marcescens* の薬剤感受性. 1975年尿分離株と1973年分離保存株の比較. Chemotherapy, **25**, 2319—2325, 1977.
 - 26) 川名林治, 牧野正人, 吉田武志: *Serratia marcescens* の臨床細菌学的ならびに走査電顕の研究. 日細菌誌, **34**, 320, 1979.
 - 27) Kauffman, C.A., Ramundo, N.C., Williams, S.G., Dey, C.R., Phair, J.P. and Watanakunakorn, C.: Surveillance of gentamicin-resistant gram-negative bacilli in a general hospital. Antimicrob. Agents Chemother., **13**, 918—923, 1978.
 - 28) 横田 健: β -Lactam 薬剤の抗菌力, とくに β -Lactamase に対する安定性について. Chemotherapy, **27**, 211—221, 1979.
 - 29) 大井好忠, 岡元健一郎, 川島尚志, 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 中牟田誠一, 江藤耕作, 三好信行: 尿路感染症における β -Lactamase の基礎的臨床的研究. 西日泌尿, **41**, 1055—1068, 1979.
 - 30) Umezawa, H., Okanishi, M., Kondo, S., Hamana, K., Utahara, R., Maeda, K. and Mitsuhashi, S.: Phosphorylative inactivation of aminoglycoside antibiotics by *Escherichia coli* carrying R factor. Science, **157**, 1559—1561, 1967.
 - 31) Umezawa, H., Takazawa, S., Okanishi, M. and Utahara, R.: Adenylylstreptomycin, a product of streptomycin inactivated by *E. coli* carrying R factor. J. Antibiotics, **21**, 81—82, 1968.
 - 32) Richmond, M.H. and Sykes, R.B.: β -lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological role. In Advances in Microbial Physiology. ed. by Rose, A.H. and Tempest, D.W. Vol. 9, p. 31—85, Academic Press, New York, N.Y., 1973.
 - 33) Ono, H., Kida, M., Yoneda, M. and Mitsuhashi, S.: Inducible β -lactamase and R-factor-mediated β -lactamase in *Serratia marcescens*. In Microbial Drug Resistance. ed. by Mitsuhashi, S. and Hashimoto, H. p. 399—408, University of Tokyo Press, Tokyo, 1975.
 - 34) 田中信男: 薬剤耐性の機序とその対策. 最新医学, **34**, 1458—1465, 1979.
 - 35) 落合国太郎, 山中敏樹, 木村勝直, 沢田 取: 赤痢菌相互間及びこれと大腸菌との間における薬剤耐性の遺伝に関する研究. 日本医事新報, **1861**, 34—46, 1959.
 - 36) 秋葉朝一郎, 小山恒太郎, 一色義人, 木村貞夫, 福島敏雄: 多剤耐性赤痢菌の発生機序に関する研究. 日本医事新報, **1866**, 46—50, 1960.
 - 37) Watanabe, T.: Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. Bacteriol. Rev., **27**, 87—115, 1963.
 - 38) 三橋 進, 橋本 一, 原田賢治: 細菌における伝達性, 非伝達性プラスミドとその疫学的, 生化学的および遺伝学的背景, 日細菌誌, **30**, 661—674, 1975.
 - 39) Naide, Y., Kawamura, T., Makino, K., Tamura, H. and Watanabe, T.: Prevalence of transferable drug resistance in drug-resistant bacteria isolated from urinary tract infections in Japan. Japan J. Microbiol., **11**, 87—94, 1967.
 - 40) 岸 洋一: 尿路より分離された Gentamicin 耐性菌と R 因子. 日泌尿会誌, **67**, 1037—1048, 1976.
 - 41) Olexy, V.M., Bird, T.J., Griebble, H.G. and Farrand, S.K.: Hospital isolates of *Serratia marcescens* transferring ampicillin, carbenicillin and gentamicin resistance to other gram-negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother., **15**, 93—100, 1979.
 - 42) Schaberg, D.R., Highsmith, A.K. and Wachsmuth, I.K.: Resistance plasmid transfer by *Serratia marcescens* in urine. Antimicrob. Agents Chemother., **11**, 449—450, 1977.
 - 43) Cooksey, R.C., Thorne, G.M. and Farrar, W.E. Jr.: R-factor-mediated antibiotic resistance in *Serratia marcescens*. Antimicrob. Agents Chemother., **10**, 123—127, 1976.
 - 44) Hedges, R.W., Rodriguez-Lemoine, V. and Datta, N.: R-factors from *Serratia marcescens*. J. Gen. Microbiol., **86**, 88—92, 1975.
 - 45) Watanabe, T., Nishida, H., Ogata, C., Arai, T. and Sato, S.: Epidome-mediated transfer of drug resistance in Enterobacteriaceae. VII. Two types of naturally occurring R factors. J. Bacteriol., **88**, 716—726, 1964.
 - 46) 三橋 進: グラム 陰性桿菌の薬剤耐性について. 日泌尿会誌, **70**, 984—985, 1979.

(1980年3月13日受付)