

T-1982 の臨床分離ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌 に対する感受性

神永陽一郎・佐藤芳美・崎山典子

横浜市立大学病院中央検査部

伊藤 章

横浜市立大学医学部第一内科

臨床材料より分離した GNF-GNR 226 菌株の、T-1982 と CPZ, CFX, CTM, CEZ, PIPC, CBPC, AMK, MINO に対する MIC について検討し、次の結果をえた。

GNF-GNR に対しては、総体的には PIPC, CPZ, AMK および MINO などで良好な成績が認められた。T-1982 は *P. putrefaciens*, *A. faecalis* などで比較的良好的成績を示したものの、その他に対しては菌種、菌株によって多少異なるが低感受性であった。

したがって、T-1982 は GNF-GNR に対してはあまり期待はよせられない。しかし、一部の菌株では若干ではあるが 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示した株もあり、症例によっては効果が期待されるものがある。

T-1982 は新しい Cephamycin 系抗生剤で抗 β -lactamase 作用を有し、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有するとされ、その抗菌力¹⁾はグラム陽性菌では従来の Cephem 系薬剤より劣るが、²⁾*Pseudomonas aeruginosa* を除く *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Citrobacter* および *Bacteroides* などのグラム陰性桿菌に対してはより優れた抗菌力を示し、*in vitro* より *in vivo* の効果が優れているといわれる³⁾。

今回、これらの特徴を有する本剤と各種抗生剤に対する臨床分離ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌 (以下 GNF-GNR) の MIC について検討し、若干の知見をえたので報告する。

I. 実験方法

1980年1年間に当院中央検査部細菌検査室において、各種臨床材料から分離した *P. aeruginosa* 45株、*Pseudomonas maltophilia* 30株、*Pseudomonas cepacia* 27株、*Pseudomonas putida* 17株、*Pseudomonas fluorescens* 12株、*Pseudomonas diminuta* 7株、*Pseudomonas putrefaciens* 7株、*Acinetobacter calcoaceticus* 27株、*Alcaligenes faecalis* 19株、*Achromobacter xylosoxidans* 19株、*Flavobacterium* spp. 16株の総計 226 菌株を対象としたが、一部の薬剤については、すべての菌株について行ないえなかったものもある。

臨床材料からの菌分離、同定は当院の日常検査法に基づいた。また、GNF-GNR の同定は藪内⁴⁾、五島⁵⁾らの方法に準じたが、一部ではパイルチューブ No. 2 を使用

した。

MIC 測定は T-1982, Cefoperazone (CPZ), Cefoxitin (CFX), Cefotiam (CTM), Cefazolin (CEZ), Piperacillin (PIPC), Carbenicillin (CBPC), Amikacin (AMK) および Minocycline (MINO) の 9 薬剤について、日本化学療法学会法⁶⁾に基づいて実施した。すなわち、培地は感受性試験用培地(日水)を用い、薬剤は200から0.2 $\mu\text{g/ml}$ までの希釈段階を作り、接種菌液は 10^6 cells/ml となるように、感受性ブイオン(栄研)1夜培養液を調製後、マイクロプランター(武藤器械店)を用いて行なった。

II. 成績

GNF-GNR 5 属 226 菌株に対する MIC について検討した成績について以下に述べる。

1) *Pseudomonas*

P. aeruginosa では、PIPC, CPZ, AMK で高い感受性が認められたが、その他では CBPC, MINO, T-1982 で若干 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示す株が認められたものの、耐性株が大半をしめた (Fig. 1)。

P. maltophilia では、MINO できわめて高い感受性、CPZ で中等度感受性が認められたが、T-1982 その他の薬剤には低感受性であった (Fig. 2)。

P. cepacia では、PIPC, CPZ で高い感受性が認められ、次いで 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示す菌株が MINO 96%、T-1982 70%、CFX 52% にそれぞれ認められたが、他の薬剤には高度耐性ですべて 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 3)。

Fig. 1 Sensitivity distribution of *P. aeruginosa* (45 strains) 10^6 cells/ml

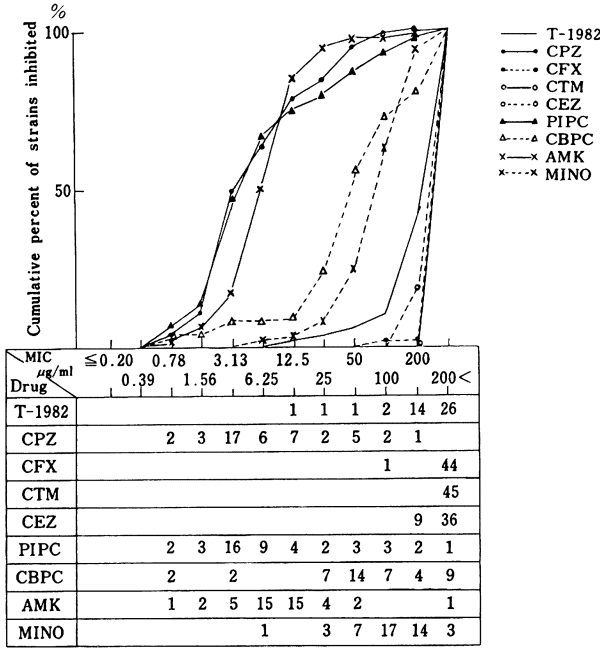


Fig. 3 Sensitivity distribution of *P. cepacia* (27 strains) 10^6 cells/ml

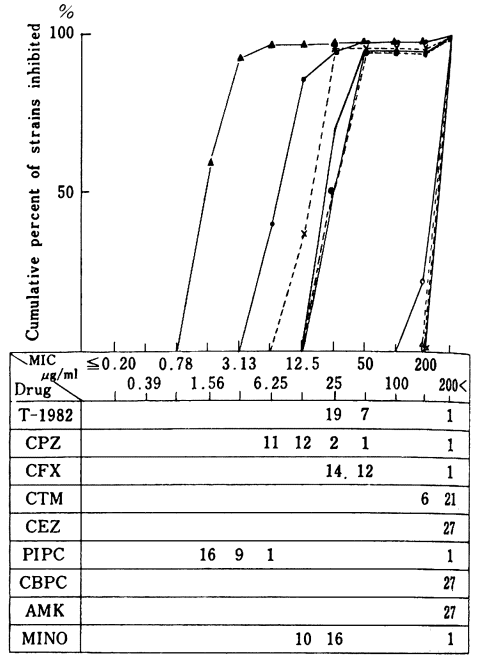


Fig. 2 Sensitivity distribution of *P. maltophilia* (30 strains) 10^6 cells/ml

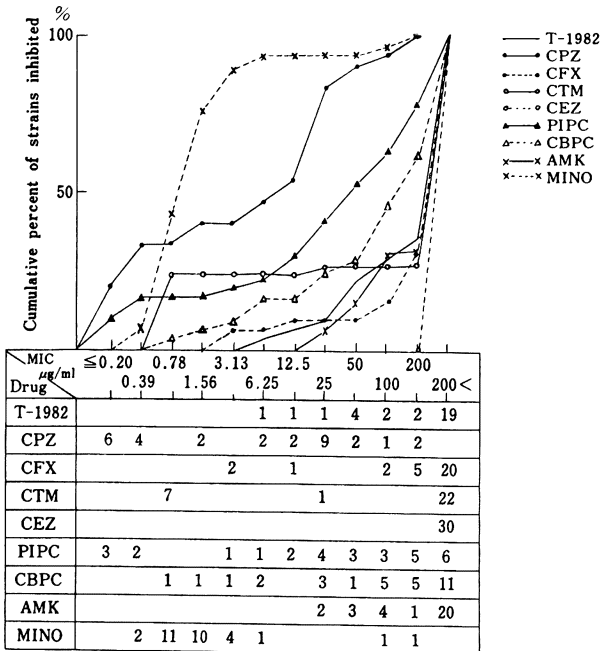


Fig. 4 Sensitivity distribution of *P. putida* (16~17 strains) 10^6 cells/ml

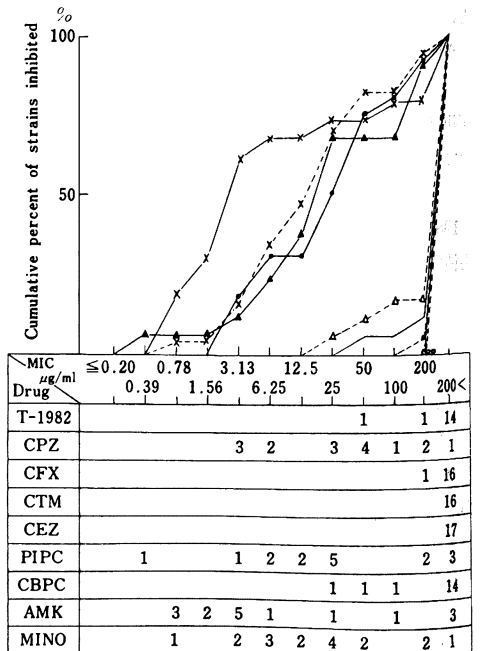


Fig. 5 Sensitivity distribution of *P. fluorescens* (11~12 strains) 10^6 cells/ml

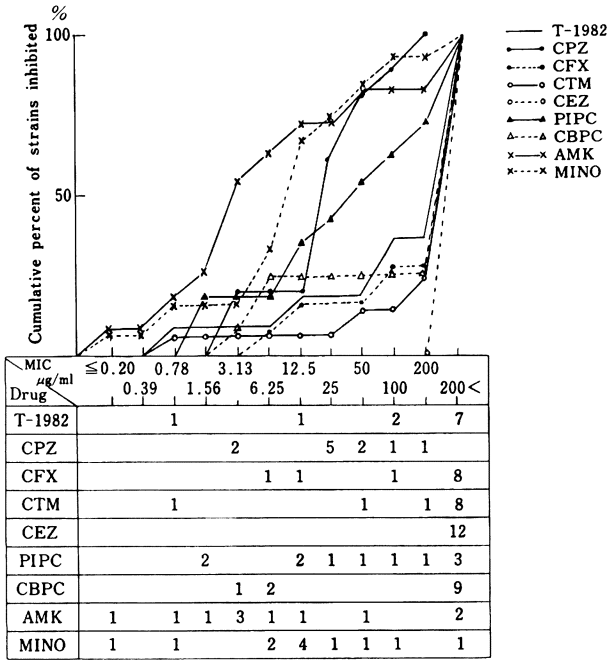


Fig. 7 Sensitivity distribution of *P. putrefaciens* (7 strains) 10^6 cells/ml

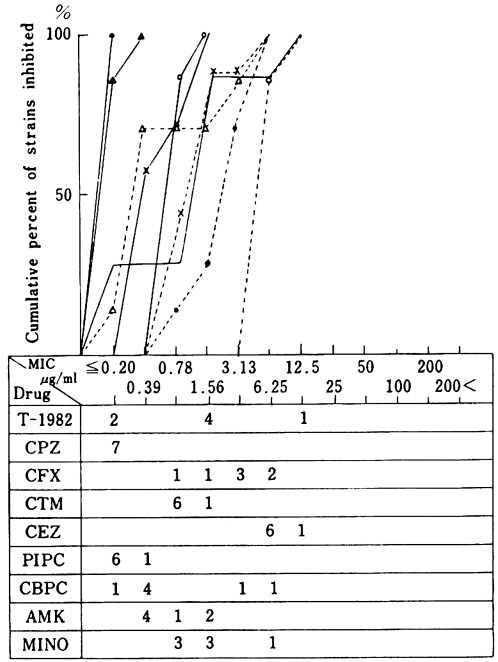


Fig. 6 Sensitivity distribution of *P. diminuta* (7 strains) 10^6 cells/ml

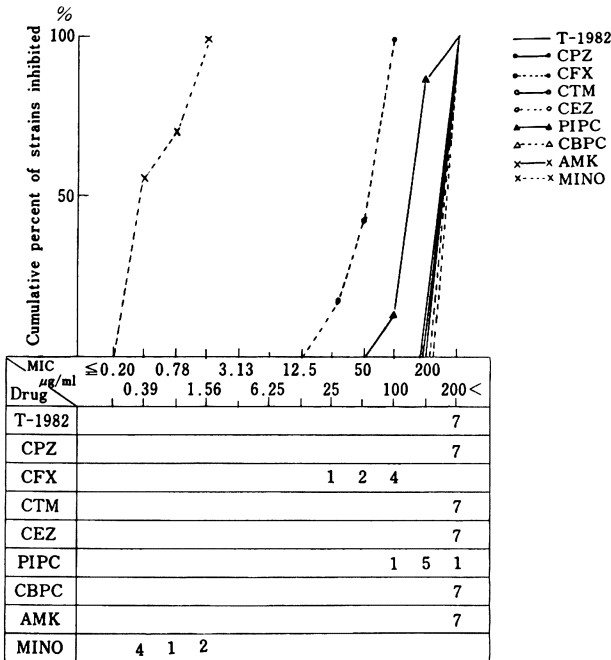


Fig. 8 Sensitivity distribution of *A. calcoaceticus* (27 strains) 10^6 cells/ml

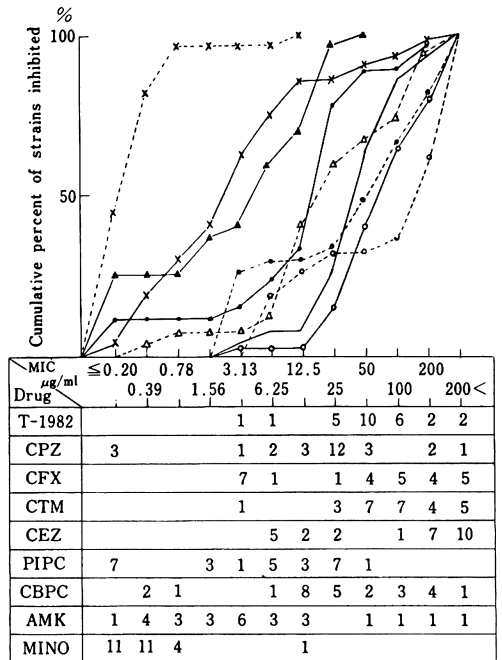


Fig. 9 Sensitivity distribution of *A. faecalis* (19 strains) 10^6 cells/ml

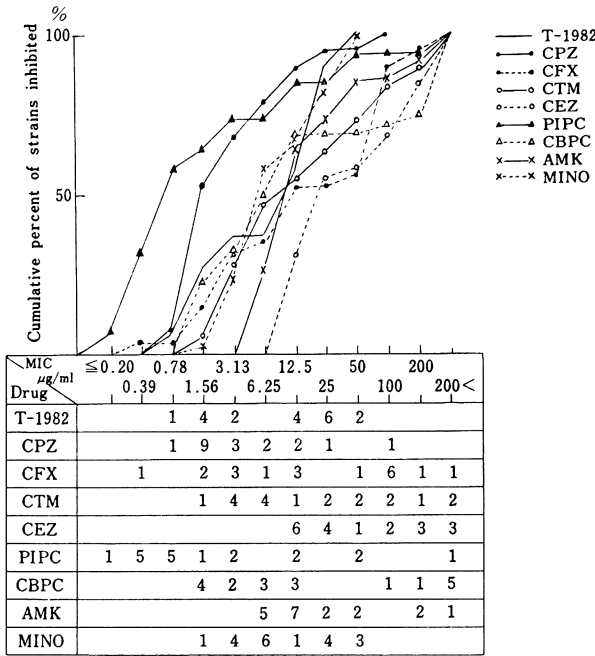


Fig. 11 Sensitivity distribution of *Flavobacterium* spp. (16 strains) 10^6 cells/ml

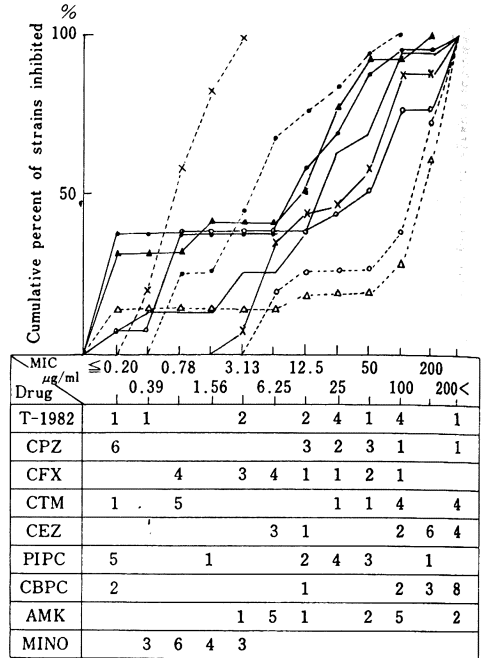
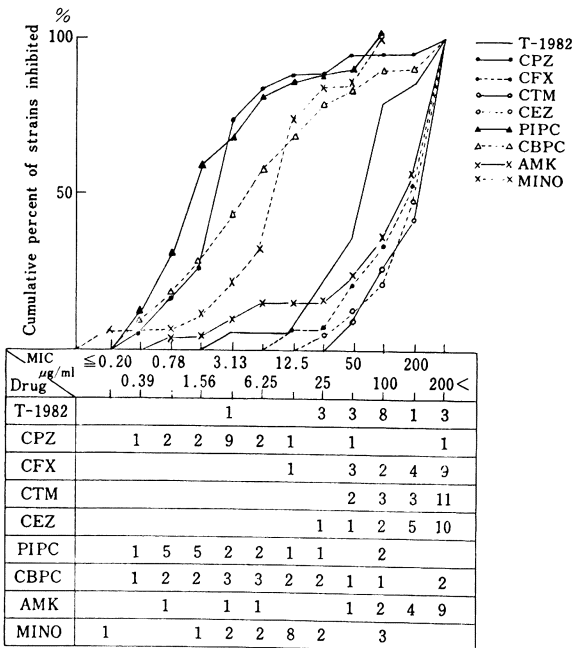


Fig. 10 Sensitivity distribution of *A. xylosoxidans* (19 strains) 10^6 cells/ml



P. putida では、AMK で比較的高い感受性が認められ、次いでMINO、PIPC、CPZなどでも12.5 µg/ml以下を示す菌株が少数認められたが、T-1982を含む他の薬剤には高度耐性を示した (Fig. 4)。

P. fluorescens では、AMK、MINO で比較的良好な成績が認められたものの、T-1982 およびその他の薬剤では25 µg/ml以上を示すものが多かった (Fig. 5)。

P. diminuta では、MINO で良好な感受性がえられたが、T-1982はじめ他の薬剤にはほとんど200 µg/ml以上で高度耐性を示した (Fig. 6)。

P. putrefaciens では、すべての薬剤で12.5 µg/ml以下の成績がえられ、良好な感受性が認められた (Fig. 7)。

以上のごとく、T-1982は多くの *Pseudomonas* 属に対して低感受性であり、良好な成績が認められたのはわずかに *P. putrefaciens* のみであった。

2) *A. calcoaceticus*

MINO、AMK、PIPC で良好な成績が認められたが、T-1982ではCPZ、CFX、CEZ、CBPCなどとともに12.5 µg/ml以下を示す菌株が若干認められたものの、25 µg/ml以上を示す菌株が多数をしめた (Fig. 8)。

3) *A. faecalis*

PIPC、CPZ で高い感受性がえられ、次いでT-1982、CFX、MINO、CBPC、AMK、CTMの順で中等度感受性

Table 1 Sensitivity pattern of GNF-GNR

Organism	No. of strains	T-1982	CPZ	CFX	CTM	CEZ	PIPC	CBPC	AMK	MINO
<i>P. aeruginosa</i>	45	—	++	—	—	—	++	—	++	—
<i>P. maltophilia</i>	30	—	+	—	—	—	—	—	—	++
<i>P. cepacia</i>	27	—	++	—	—	—	++	—	—	—
<i>P. putida</i>	16~17	—	—	—	—	—	—	—	++	—
<i>P. fluorescens</i>	11~12	—	—	—	—	—	—	—	++	+
<i>P. diminuta</i>	7	—	—	—	—	—	—	—	—	++
<i>P. putrefaciens</i>	7	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>A. calcoaceticus</i>	27	—	—	—	—	—	++	—	++	++
<i>A. faecalis</i>	19	+	++	+	+	—	++	+	+	+
<i>A. xylosoxidans</i>	19	—	++	—	—	—	++	++	—	++
<i>Flavobacterium</i>	16	—	+	++	—	—	±	—	—	++

— : Strains of 12.5 µg/ml ↓ < Strains of 25 µg/ml ↑
 ± : Strains of 12.5 µg/ml ↓ = Strains of 25 µg/ml ↑

+ : $1 < \frac{\text{Strains of 12.5 } \mu\text{g/ml } \downarrow}{\text{Strains of 25 } \mu\text{g/ml } \uparrow} < 2$
 ++ : $\frac{\text{Strains of 12.5 } \mu\text{g/ml } \downarrow}{\text{Strains of 25 } \mu\text{g/ml } \uparrow} > 2$

が認められたが、CEZ では低感受性であった (Fig. 9)。

4) *A. xylosoxidans*

PIPC, CPZ, MINO, CBPC では、比較的良好な感受性が認められたものの、T-1982 をはじめ AMK, CFX, CEZ, CTM では、ほとんど 25 µg/ml 以上で低感受性であった (Fig. 10)。

5) *Flavobacterium* spp.

MINO で圧倒的に高い感受性が認められ、次いで CFX では中等度感受性が、CPZ では 12.5 µg/ml 以下の菌株数が 25 µg/ml 以上のそれを若干上回る成績を示した。しかし、T-1982 およびその他の薬剤では、それらがほぼ同数か 25 µg/ml 以上の数が 12.5 µg/ml 以下の数を上回り耐性傾向を示した (Fig. 11)。

以上の成績について簡便にまとめたものを Table 1 に示した。すなわち、それぞれの菌種についてえられた各種薬剤の MIC のうち 12.5 µg/ml 以下の菌株数 (a) と、25 µg/ml 以上の菌株数 (b) を比較し、 $\frac{a}{b} > 2$ 、 $1 < \frac{a}{b} < 2$ 、 $a = b$ 、 $a < b$ の各数値の場合を ++, +, ±, — で表示した。

その結果、T-1982 はわずかに *P. putrefaciens* と *A. faecalis* で ++, + の成績がえられたのみで、その他の菌種に対してはいずれも — を示した。

III. 考 察

GNF-GNR のほとんどは自然界の自由生活菌である。しかし、近年これらの菌群の各種臨床材料からの検出が増加の傾向を示し、特に緑膿菌以外の菌種の増加が著しいことが指摘されている^{5,6)}。これらの多くは、多くの常用抗生剤および消毒薬などに耐性であることから、院内感染、opportunistic infection の pathogen として注目

されている⁵⁻⁹⁾。

今回、われわれは各種臨床材料由来 GNF-GNR 226 菌株に対する T-1982 の感受性について、セフェム系 5 剤、ペニシリン系 2 剤、アミノグリコシド系 1 剤、テトラサイクリン系 1 剤の計 9 薬剤について比較検討した。

新薬シンポジウム¹⁾によれば、本剤はグラム陽性菌に対する抗菌力は、CEZ, CMZ, CFX などに比べ弱い、グラム陰性菌である *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* および *Bacteroides* などに対しては、従来の Cephem 系薬剤に比べ、特に抗菌力が優れていることが報告されている。一方、*P. aeruginosa* に対しては、CEZ, CMZ, CFX などに比べるならばより強い抗菌力が認められているが、実際的には MIC が 25 µg/ml 以上をしめるものが大半で、大きな期待はよせられないとされている。

われわれの成績でも、本剤は *Pseudomonas* 属の中では *P. putrefaciens* のみに良好な成績が認められたものの、*P. aeruginosa* をはじめとした他の菌種に対しては 12.5 µg/ml 以下のものも若干認められ、CEZ などに比べれば良好な成績がえられたが、大半は 25~200 µg/ml 以上を示し高度耐性であった。また、その他の菌種においても *A. faecalis* に対しては中等度感受性が認められたが、*A. calcoaceticus*, *A. xylosoxidans*, *Flavobacterium* などにおいてはほとんどが 25 µg/ml 以上を示し、良好な成績はえられなかった。

以上のごとく、多くの GNF-GNR に対して本剤はあまりよい成績を示さなかった。しかし、CPZ, CFX, CTM, CEZ などのセフェム系薬剤の中では、菌種、菌株によって多少差はあるが、*Pseudomonas* 属では CPZ に次ぐ成

績を示し、その他の *A. calcoaceticus*, *A. faecalis*, *A. xylooxidans* でもほぼ同様であったが、*Flavobacterium* では CPZ, CFX に次いだ成績をえた。

このように GNF-GNR に対してはあまり良い結果はえられなかった。しかし、菌種、菌株によってはごくわずかではあるが、比較的良好的成績がえられたものもあり、若干の期待がよせられよう。

一方、GNF-GNR は単独で分離される場合もあるが、多くは *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* などの腸内細菌およびブドウ球菌などと一緒に分離される例も多く、通常はこれらの菌と混合して感染症成立に関与しているのではないと思われる。かかる例においては、本剤は先に述べたごとく、これらの菌に対して特に抗菌力が優れていることが明らかであり、こうした場合にも症例によっては効果が期待されるものもあろう。

今回は、臨床材料より分離した菌株について、無作為に感受性をしらべたものである。したがって、必ずしも現在起こしている疾患の原因菌と確定したものについて行なったものではないが、臨床分離 GNF-GNR の T-1982 に対する現状について、おおよその傾向を示したものと考えられる。また、一部の菌種では菌株数がきわめて少なかったため今後さらに菌株数を増やすとともに、他の菌種などに対しても検討を加えたいと考えている。

なお、*E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* などに対する本剤の MIC については別に報告した¹⁰⁾。

文 献

- 1) 第29回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I, T-1982抄録集, 1981
- 2) 藪内英子: ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌, 日常検査法シリーズ第1版, 医学書院, 1977
- 3) 小酒井望編: 臨床検査技術全書7, 緑膿菌および類似菌, 231~246, 医学書院, 1976
- 4) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 5) 富岡 一, 他: ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌の薬剤感受性. *モダンメディア* 27: 163~177, 1978
- 6) 小栗豊子: 緑膿菌以外のブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌の検出率と薬剤感受性. *最新医学* 32: 2056~2068, 1977
- 7) 江田 亨, 他: 臨床材料よりの緑膿菌分離に関する統計的研究. *横浜医学* 21: 361~371, 1975
- 8) 神永陽一郎, 他: 臨床材料から分離された *Acinetobacter anitratus* について. *臨床病理* 23: 901~904, 1975
- 9) 神永陽一郎, 他: 臨床材料から分離された *Pseudomonas cepacia* について. *Jap. J. Antibiotics* 31: 474~479, 1978
- 10) 伊藤 章, 他: T-1982 の内科領域における臨床的検討. *Chemotherapy* 30(S-3): 506~512, 1982

SUSCEPTIBILITY OF CLINICALLY ISOLATED GLUCOSE NON-FERMENTATIVE GRAM NEGATIVE RODS TO T-1982

YOICHIRO KAMINAGA, YOSHIMI SATO and NORIKO SAKIYAMA
Clinical Laboratory, Yokohama City University Hospital

AKIRA ITO
First Department of Internal Medicine,
Yokohama City University, School of Medicine

The MICs of T-1982 were studied in comparison with those of CPZ, CFX, CTM, CEZ, PIPC, CBPC, AMK and MINO against 226 strains of glucose non-fermentative gram negative rods (GNF-GNR) isolated from clinical specimens. The results obtained were as follows.

The overall outcomes were good for PIPC, CPZ, AMK and MINO. T-1982 was relatively active against *P. putrefaciens* and *A. faecalis*. Other species demonstrated low sensitivity to T-1982 although some variations by species and strains were found.

Consequently, T-1982 is not much expected in the treatment of infections caused by GNF-GNR. However, T-1982 exhibited the MICs of below 12.5 $\mu\text{g/ml}$ against some strains of certain species. T-1982 may be useful for the treatment of properly selected infectious diseases.