

臨床分離株に対する Piperacillin の抗菌力 ——経年的変動に関する検討——

出 口 浩 一

ピペラシリン研究会

東京総合臨床検査センター・研究部*

1985年6月に発足したピペラシリン研究会（代表世話人、上田 泰 東京慈恵会医科大学）における臨床5領域から収集された臨床分離株に対する piperacillin (PIPC) 等の MIC を測定し、1976年に報告された日本化学療法学会新薬シンポジウムにおけるそれらの成績と比較検討した。

1) 接種菌量を 10^8 cfu/ml とした時の PIPC に対する MIC₅₀, MIC₈₀ の成績は, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* および *Bacteroides* spp. では、両者に大きな差を認めなかった。しかしながら、*Staphylococcus aureus* では、MIC₅₀ が 1.56 μ g/ml から 50 μ g/ml, MIC₈₀ では 6.25 μ g/ml から >100 μ g/ml へと大きく変動していた。

2) *S. aureus* におけるそれらの penicillins (PCs) 高度耐性株は、その大部分が methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) であった。

3) PIPC は、MRSA を除く主要な菌種における臨床分離株に対して現在も優れた抗菌力を有していることを確認した。

Key words: Piperacillin, 臨床分離菌, 抗菌力, 経年的変遷

Piperacillin (PIPC) は、1974年、富山化学工業(株)総合研究所において開発されたウレイド型合成ペニシリンである。

本剤のわが国における基礎的ならびに臨床的検討成績は、1976年日本化学療法学会新薬シンポジウムにおいて報告され、その有用性が確認された¹⁾。臨床での使用は1980年2月より開始され、高い評価を得てきたが、今日、感染症の起炎菌も変遷し、耐性菌の増加、易感染性宿主の増加等大きく変貌してきている。

1985年6月に、上田 泰(東京慈恵会医科大学)を代表世話人とする臨床各科5領域のピペラシリン研究会が結成され、PIPCの臨床における再検討が実施された。我々は PIPC の現状における各種起炎菌に対する抗菌力ならびにその変遷を検討する目的で、5領域からの検査材料より得られた臨床分離株に対する PIPC 等の MIC を測定するとともに、新薬シンポジウムにおいて報告された成績と比較検討したので報告する。

I. 検 討 方 法

1985年9月より1986年12月までに行われた5領域(造血管腫瘍・固型癌に合併した感染症、難治性呼吸器感染症に対する PIPC/aminoglycosides (AGs) 併用療法、腹部外科領域における併用療法、泌尿器科領域における予防的薬療法および熱傷に継続した感染症)よ

り、以下の方法で収集した臨床分離株、664株を対象として検討した。

1. 臨床分離株の収集方法

各々の領域別に細菌の保存と輸送方法、検体の採取方法を詳細に記述した説明文を作成し、各施設に届けた。

1) 腫瘍・固型癌に合併した感染症および難治性呼吸器感染症

腫瘍・固型癌に合併した感染症においては血液由来株、呼吸器感染症においては主として喀痰由来の有意菌種を各々の施設で検索し、そこで検出された臨床分離株が、当センターへ輸送されることとした。

2) 腹部外科領域

腹膜炎が対象とされたので、可能なかぎり術時に原発巣から採取した「膿汁」をケンキポーター(クリニカル・サプライ)に入れて輸送されることとした。

3) 泌尿器科領域

予防的薬療法が目的であったが、新鮮尿をウリカルト(第一化学薬品)で1夜培養されたものが、輸送されることとした。

4) 救急領域

熱傷に伴う感染が対象とされたので、熱傷創の滲出液または分泌物をケンキポーターへ、敗血症を伴う場合は動脈または静脈血をカルチャーボトル1~3号(栄研)

* 〒120 足立区千住仲町 14-4

Table 1. Clinical isolates from all clinical areas

Clinical isolate		Clinical areas					Total
		blood*3	uró.*4	burns	RTI	surgery	
Aerobic Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>		2	32	7	11	52
	CNS*1		33	8	1	16	58
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>			1	6	1	8
	<i>Streptococcus</i> spp.			5		10	15
	<i>Enterococcus</i> spp.		23	20		33	76
	<i>Bacillus cereus</i>	1					1
Aerobic Gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i>	2	5	8	1	73	89
	<i>Citrobacter</i> spp.		2	5	1	7	15
	<i>Klebsiella</i> spp.		7	15	6	24	52
	<i>Enterobacter</i> spp.		3	13	2	16	34
	<i>Serratia</i> spp.		11	3	3		17
	<i>Proteus</i> spp.			5		4	9
	<i>Providencia rettgeri</i>			2			2
	<i>Morganella morganii</i>	1		1	1	2	5
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	3	21	26	24	76
	<i>Pseudomonas</i> spp. (non <i>aeruginosa</i>)		3		3	1	7
	<i>Alcaligenes</i> spp.		8	1	1		10
	<i>Flavobacterium</i> spp.		1		2		3
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>		5	11	3	3	22
	<i>Xanthomonas maltophilia</i>		4		4		8
	GNF-GNR*2		1				1
	<i>Haemophilus influenzae</i>					9	9
<i>Branhamella catarrhalis</i>			1	2		3	
Anaerobic bacteria	anaerobic streptococci			1		14	15
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.			3		19	22
	<i>Eubacterium lentum</i>					1	1
	<i>Clostridium</i> spp.					3	3
	<i>Bacteroides</i> spp.			1		49	50
	<i>Fusobacterium</i> sp.					1	1
Total		6	111	157	78	312	664

*1 coagulase-negative staphylococci

*3 infections associated with tumors

*2 glucose non-fermenting Gram-negative rods

*4 urology : prophylactic chemotherapy in urology

に入れて、輸送されることとした。また、呼吸器由来株、ウリカルトを用いた尿なども輸送することとした。

上述の臨床分離株および検体から直接分離した株を常法に従って同定した。

2. 抗菌力の測定方法

1) 使用薬剤

Piperacillin (PIPC, 富山化学), carbenicillin (CBPC, 台糖フアイザー), aspoxicillin (ASPC, 田辺), cefazolin (CEZ, 藤沢), cefmetazole (CMZ, 三共), cefotiam (CTM, 武田), cefoperazone (CPZ, 富山化学), gentamicin (GM, エッセクス日本), tobramycin (TOB, 塩野義), netilmicin (NTL, 三共) および methicillin (DMPPC, 萬有) の標準原末を用いた。

2) MIC 値の測定方法

好気性菌は日本化学療法学会標準法の寒天平板希釈法³⁾に従い、 10^6 cfu/ml の被験菌を接種した。嫌気性菌は、日本化学療法学会の嫌気性菌 MIC 測定法⁴⁾に従い、 10^6 cfu/ml を接種した。

なお、*S. aureus* の PIPC, CBPC および ASPC の耐性株が高率に検出されたので、*S. aureus* に限り、DMPPC の MIC を、 10^6 cfu/ml, 32°C で測定した。

II. 成績

1. 領域別の検出菌分布

Table 1 に領域別の検出菌を属レベル、Table 2, に領域別の検出菌を種レベルで集計した。

1) 腫瘍に合併した感染症

合計して6株の検討であり、この分野の細菌学的検討は十分にできなかった。

Table 2-1. Clinical isolates

① Blood

Clinical isolates	No. of strains
<i>Bacillus cereus</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	2
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
Total	6

② Urology

Clinical isolates	No. of strains
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
CNS*	25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2
<i>Staphylococcus warneri</i>	5
<i>Enterococcus faecalis</i>	19
<i>Enterococcus faecium</i>	3
<i>Enterococcus avium</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Citrobacter diversus</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	3
<i>Serratia marcescens</i>	9
<i>Serratia liquefaciens</i>	1
<i>Serratia rubidaea</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
<i>Pseudomonas cepacia</i>	3
<i>Alcaligenes faecalis</i>	5
<i>Alcaligenes denitrificans</i>	3
<i>Flavobacterium odoratum</i>	1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	5
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	4
GNF-GNR**	1
Total	111

* coagulase-negative staphylococci

** glucose-nonfermenting Gram-negative rods

2) 泌尿器科領域における予防的化学療法

新鮮尿が検索対象となったが、感染発症例が少なかったために、総菌数 $\leq 10^4$ /ml の成績の占める割合が高く、同定された菌種も、尿路感染症における通常の検出菌分布とは、異なる様相がみられた。検出菌種で高率であったのは CNS (coagulase negative staphylococci), *Enterococcus* spp., GNF-GNR (glucose-nonfermenting gram negative rods) そして *Serratia* spp. などであっ

③ Burns

Clinical isolates	No. of strains
<i>Staphylococcus aureus</i>	32
CNS*	7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
<i>Streptococcus sanguis</i>	1
<i>Streptococcus group D</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	17
<i>Enterococcus faecium</i>	3
<i>Escherichia coli</i>	8
<i>Citrobacter freundii</i>	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3
<i>Enterobacter cloacae</i>	10
<i>Enterobacter aerogenes</i>	3
<i>Serratia marcescens</i>	3
<i>Proteus mirabilis</i>	3
<i>Proteus vulgaris</i>	2
<i>Providencia rettgeri</i>	2
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	11
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1
<i>Streptococcus constellatus</i>	1
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	2
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	1
Total	157

* coagulase-negative staphylococci

た。

3) 救急領域 (熱傷)

S. aureus, CNS, *E. coli*, *P. aeruginosa*, 嫌気性菌の多くは「熱傷創」から分離されたものである。また、動・静脈血からも、*S. aureus* を高率に分離した。

Enterococcus spp., *Enterobacter* spp. は尿由来株、また *K. pneumoniae* および *A. calcoaceticus* は、呼吸器由来株の占める割合が高かった。

4) 難治性の呼吸器感染症

P. aeruginosa の占める割合が高く、ついで *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* 等であった。

5) 腹部外科 (腹膜炎)

腹膜炎発症術時の原発巣からは、*E. coli*, *Klebsiella*

Table 2-2. Clinical isolates

④ RTI

Clinical isolates	No. of strains
<i>Staphylococcus aureus</i>	7
<i>Staphylococcus warneri</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	2
<i>Serratia marcescens</i>	3
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1
<i>Pseudomonas acidovorans</i>	2
<i>Alcaligenes denitrificans</i>	1
<i>Flavobacterium balustinum</i>	1
<i>Flavobacterium indologenes</i>	1
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	3
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	9
<i>Branhamella catarrhalis</i>	2
Total	78

⑤ Surgery

Clinical isolates	No. of strains	
aerobic Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	11
	CNS*	16
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1
	<i>Streptococcus anginosus</i>	2
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
	<i>Streptococcus salivarius</i>	1
	<i>Streptococcus milleri</i>	1
	<i>Streptococcus bovis</i>	1
	<i>Streptococcus equinus</i>	3
	<i>Streptococcus group D</i>	2
aerobic Gram-negative bacteria	<i>Enterococcus faecalis</i>	21
	<i>Enterococcus faecium</i>	9
	<i>Enterococcus avium</i>	3
	<i>Escherichia coli</i>	73
	<i>Citrobacter freundii</i>	5
	<i>Citrobacter diversus</i>	2
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	7
	<i>Enterobacter cloacae</i>	8
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	8
anaerobic bacteria	<i>Proteus vulgaris</i>	4
	<i>Morganella morganii</i>	2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	24
	<i>Pseudomonas cepacia</i>	1
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	3
	<i>Streptococcus intermedius</i>	11
	<i>Streptococcus morbillorum</i>	2
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	5
	<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1
	<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	3
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	6	
<i>Peptostreptococcus micros</i>	2	
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	2	
<i>Eubacterium lentum</i>	1	
<i>Clostridium perfringens</i>	2	
<i>Clostridium limosum</i>	1	
anaerobic bacteria	<i>Bacteroides fragilis</i>	21
	<i>Bacteroides vulgatus</i>	4
	<i>Bacteroides distasonis</i>	11
	<i>Bacteroides ovatus</i>	1
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	11
	<i>Bacteroides capillosus</i>	1
	<i>Fusobacterium sp.</i>	1
	Total	312

* coagulase-negative staphylococci

spp., *Enterococcus* spp., *B. fragilis* group, Anaerobic streptococci, *Peptostreptococcus* spp. が高率に検出された。

術後 (PIPC+aminoglycosides (AGs) 投与中または投与後) のドレナージなどから採取された検体からは, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus faecium* が高率であった。また, 術創からは, *S. aureus*, CNS, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Proteus vulgaris* などを検出した。

2. 検出株に対する PIPC と対照薬剤の MIC 分布
Table 3~11 に *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *H. influenzae* および *B. fragilis* group の MIC 分布と, MIC 累積 MIC₅₀, MIC₈₀ を示した。

1) *S. aureus*

52 株中 32 株 (61.5%) が救急領域由来株である。β-ラクタム系薬剤とアミノ配糖体系薬剤に耐性を示す多剤耐性株が多数を占めていたが, その中では CMZ, NTL が良好な MIC を示した。

2) *E. faecalis*

PIPC, CBPC, および ASPC が良好な MIC を示した

Table 3. Susceptibility distribution of clinical isolates

Staphylococcus aureus

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														MIC ₅₀	MIC ₈₀
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
Piperacillin	52			2* 3.8					3 9.6	1 11.5	5 21.2	14 48.1	10 67.3	1 69.2	16 100	50	>100
Carbenicillin	52						1 1.9	1 3.8	3 9.6	5 19.2	17 51.9	8 67.3	1 69.2	1 71.2	15 100	12.5	>100
Aspoxicillin	52		1 1.9	1 3.8			1 5.8		4 13.5	4 21.2	15 50.0	9 67.3		1 69.2	16 100	12.5	>100
Cefazolin	52				4 7.7	16 38.5	11 59.6	1 61.5	1 63.5	2 67.3		2 71.2	1 73.1	3 78.8	11 100	0.78	>100
Cefmetazole	52						23 44.2	13 69.2	1 71.2	6 82.7	5 92.3	2 95.9			2 100	1.56	6.25
Cefotiam	52					9 17.3	20 55.8	4 63.5	2 67.3	1 69.2	3 75	1 76.9	1 78.8	1 80.8	10 100	0.78	100
Cefoperazone	52						2 3.8	1 5.8	4 13.5	12 36.5	14 63.5	3 69.2	2 73.1	2 76.9	12 100	12.5	>100
Gentamicin	52		2 3.8	24 50.0	6 61.5						1 63.5		3 69.2	10 88.5	6 100	0.2	100
Tobramycin	52		15 28.8	16 59.6							1 61.5	2 65.4	1 67.3	4 75.0	13 100	0.2	>100
Netilmicin	52		1 1.9	18 36.5	14 63.5	2 67.3	3 73.1	9 90.4			5 100					0.39	3.13

DMPPC (32°C) (MIC $\mu\text{g/ml}$)

Drug	No. of strains	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	MIC ₅₀	MIC ₈₀
Methicillin	52					2*	9	17	3	2	2	1	2	2	12	1.56	>100

* No. of strains inhibited ** Percent of strains inhibited

が、PIPC が最も優れていた。

3) *E. faecium*

PIPC, CBPC および ASPC の MIC 値が $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を示した耐性株が 7~8 割を占めており、また、検討した CEPs はすべて $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の耐性株であった。なお、CEZ は 15 株すべてが $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株であり、CMZ は $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の中等度耐性株が 8 株と約半数を占め $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株が 7 株であった。この結果は *E. faecalis* 57 株で CEZ の MIC が $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の範囲に分布し、また、CMZ ではすべての株が $>100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株であったことに比して逆の MIC 分布を示した。

4) *E. coli*

89 株中、腹部外科領域由来株が 73 株 (82.0%) を占めていた。検討された腹膜炎は、基礎疾患を有しない、いわゆる「急性初発の感染症」が大部分を占めたことを

反映してか、PCs 耐性株は、20.2% にすぎなかった。CBPC, ASPC の各々に $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示した 18 株に対する PIPC の MIC 値は $12.5 \mu\text{g/ml}$ が 3 株、 $50 \mu\text{g/ml}$ が 8 株、 $100 \mu\text{g/ml}$ が 2 株、そして $>100 \mu\text{g/ml}$ が 5 株に分散していて、*E. coli* の PIPC 高度耐性株は少なかった。なお、PIPC の MIC 値 $>100 \mu\text{g/ml}$ の 5 株は、CPZ の MIC 値 $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の 5 株と同一の株であった。

5) *K. pneumoniae*

PIPC の抗菌力は、MIC₅₀ が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₈₀ が $25 \mu\text{g/ml}$ と CBPC, ASPC と比較すると抗菌力が優れていたが、CEPs と比較すると劣っていた。しかし、CBPC および ASPC の両剤に対して MIC 値 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示す PCs 高度耐性株 28 株に対する PIPC の MIC 値分布は、25 株 (89.3%) が $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CBPC, ASPC のそれとは異なる分布を示した。

Table 4. Susceptibility distribution of clinical isolates

<i>Enterococcus faecalis</i>																		
Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													MIC ₅₀	MIC ₈₀		
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100	
Piperacillin	57						12 [*] 21.1 ^{**}	29 71.9	16 100								1.56	3.13
Carbenicillin	57								17 29.8	24 71.9	16 100						6.25	12.5
Aspoxicillin	57							7 12.3	17 42.1	24 84.2	9 100						6.25	6.25
Cefazolin	57									2 3.5	25 47.4	22 86.0	8 100				25	25
Cefmetazole	57													57 100		>100	>100	
Cefotiam	57										3 5.3	23 45.6	27 93.0	4 100		100	100	
Cefoperazone	57										30 52.6	21 89.5	5 98.2	1 100		25	25	
Gentamicin	57										4 7	24 49.1	24 91.2	1 93.0	4 100	50	50	
Tobramycin	57										5 8.8	39 77.2	9 93.0	4 100		50	100	
Netilmicin	57										5 8.8	20 43.9	27 91.2	3 96.5	2 100	50	50	

* No. of strains inhibited ** Percent of strains inhibited

6) *Enterobacter* spp.

E. cloacae 23 株, *E. aerogenes* 11 株の合わせて 34 株であるが, 救急領域由来 13 株 (38.2%) 腹部外科領域由来 16 株 (47.1%) と, これら 2 領域由来株が大半を占めていた。

PIPC の抗菌力は, MIC₅₀ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$, MIC₈₀ は >100 $\mu\text{g/ml}$ と CBPC, ASPC よりも 2 管優れた成績を示し, CTM のそれとほぼ同等であった。

7) *P. aeruginosa*

76 株の内訳は救急領域由来が 21 株 (27.6%), 呼吸器領域由来が 26 株 (34.2%), 腹部外科領域由来が 24 株 (31.6%) と, これら 3 領域由来株が大半を占めていた。

PIPC の抗菌力は, MIC₅₀ が 3.13 $\mu\text{g/ml}$, MIC₈₀ が 25 $\mu\text{g/ml}$ であり, CBPC, ASPC と比較すると, 4 管程度優れていた。なお, MIC 値 ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の AGs 耐性株は, GM 耐性 17 株 (22.4%), TOB 耐性 12 株 (15.8%), NTL 耐性 16 株 (21.1%) に認められた。

8) *H. influenzae*

抗菌力を検討できたのは, 呼吸器領域由来の 9 株であ

る。PIPC の MIC 値が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ (CBPC 50 $\mu\text{g/ml}$, ASPC 25 $\mu\text{g/ml}$, CPZ 3.13 $\mu\text{g/ml}$) の 1 株は β -lactamase 産生株であった。

9) *B. fragilis* group

B. fragilis, *B. vulgatus*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron* の 5 菌種を, *B. fragilis* group としてまとめた。由来は救急領域由来の 1 株の他は, 腹部外科由来株であった。

PIPC の抗菌力は, MIC₅₀ は 12.5 $\mu\text{g/ml}$, MIC₈₀ は 25 $\mu\text{g/ml}$ と CBPC, ASPC に 2 管優れていた。なお, CMZ は MIC₅₀ が 3.13 $\mu\text{g/ml}$, MIC₈₀ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3. *S. aureus* に対する DMPPC の抗菌力

PC 高度耐性株の *S. aureus* が高率に検出されたので, 前述 I, 2, 2) の方法で, DMPPC の MIC 値を測定した。*S. aureus* に対する DMPPC MIC 分布は Table 3 の最下段に示し, DMPPC と PIPC の相関は Fig. 1 に, さらに, 由来別の *S. aureus* に対する PIPC の MIC 累積曲線を Fig. 2 に示した。

Table 3 に示したように, DMPPC の MIC 値 ≥ 12.5

Table 5. Susceptibility distribution of clinical isolates

<i>Enterococcus faecium</i>																	
Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														MIC ₅₀	MIC ₈₀
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
Piperacillin	15						2 [*] 13.3	1 20.0			4 46.7	1 53.3	1 60.0		6 100	25	>100
Carbencillin	15							3 20.0	1 26.7	2 40.0		2 53.3	2 66.7	5 100	50	>100	
Aspoxicillin	15						1 6.7	2 20.0	1 26.7	2 40.0		1 46.7	2 60.0	6 100	100	>100	
Cefazolin	15												1 6.7	14 100	>100	>100	
Cefmetazole	15									1 6.7	1 13.3	6 53.3	1 60.0	6 100	50	>100	
Cefotiam	15													15 100	>100	>100	
Cefoperazone	15								1 6.7	1 13.3	3 33.3	1 40.0	3 60.0	6 100	100	>100	
Gentamicin	15								2 13.3	7 60.0	4 86.7			2 100	12.5	25	
Tobramycin	15									1 6.7	3 26.7	5 60.0	3 80.0	3 100	50	100	
Netilmicin	15								1 6.7	2 20.0	7 66.7	2 80.0	2 93.3	1 100	25	50	

* No. of strains inhibited ** Percent of strains inhibited

$\mu\text{g/ml}$ の株を MRSA とすると、52 株中 19 株 (36.5%) が MRSA と考えられた。また DMPPC の MIC 値 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の株は合わせて 8 株 (15.4%) であるが、これら DMPPC 低感受性の 8 株と前者の MRSA 19 株を合計すると 27 株 (51.9%) となった。

Fig. 1 に示したように DMPPC の MIC 値 ≥ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の株は PIPC の MIC 値 50 $\mu\text{g/ml}$ 、さらに DMPPC の MIC 値 ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した 19 株中 17 株が PIPC の MIC 値 ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ を示していた。これら MRSA および DMPPC 低感受性株が、今回の検討で検出された *S. aureus* に対する PIPC の MIC₅₀ に反映していたことが判明した。

また、Fig. 2 に示したように救急領域由来株と、その他の領域由来株とは、2 管程度の差を認めた。そして、MRSA と考えられる 19 株中 12 株 (63.2%) は、救急領域由来株であった。

III. 考 察

ウレイド型ペニシリンの PIPC は 6 位に aminobenzyl 基をもつ PC や、carboxyl 基あるいは sulfone 基が導入された PC と比較して、外膜透過性と β -lactamase

に対する安定性が優れている。

ウレイド型ペニシリンがわが国において臨床に導入されたのは、PIPC が 1980 年、MZPC は 1982 年である。1980 年代の前半は、いわゆる new cepheims が続々と登場してきた時期でもあり、それらの影響もあって、ウレイド型ペニシリンの正しい評価は、1980 年代に入ってから、十分に行われていなかった^{5,6)}。

ペニシリン研究会は、前述した臨床 5 領域における PIPC の有用性を多面的に評価し、そこで検出された臨床分離株に対する PIPC の抗菌力を測定することによって、cephems 万能時代ともいえる今日における PIPC の存在価値を客観的に考察することが目的であった。

今回の研究における細菌学的検討では、病巣由来株を数多く収集することができたのは 3 領域、すなわち難治性呼吸器感染症、腹部外科領域、および救急領域(熱傷)であった。このうち、難治性呼吸器感染症と救急領域(熱傷)の検出菌は広義の「易感染宿主由来株」⁷⁾、腹部外科領域(腹膜炎)の検出菌の多くは「下部消化管の正常常在菌叢由来株」⁸⁾と考えることができる。

Table 6. Susceptibility distribution of clinical isolates

Escherichia coli

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														MIC ₅₀	MIC ₈₀
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
Piperacillin	89						2 [*] 2.2 ^{**}	44 51.7	25 79.8		3 83.1		8 92.1	2 94.4	5 100	1.56	12.5
Carbencillin	89								1 1.1	34 39.3	36 79.8			3 83.1	15 100	12.5	100
Aspoxicillin	89							2 2.2	38 44.9	23 70.8	8 79.8			3 83.1	15 100	6.25	100
Cefazolin	89						1 1.1	57 65.2	22 89.9	3 93.3	5 98.9	1 100				1.56	3.13
Cefmetazole	89						41 46.1	47 98.9	1 100							1.56	1.56
Cefotiam	89			37 41.6	37 83.1	10 94.4	2 96.6	2 98.9	1 100							0.2	0.2
Cefoperazone	89		6 6.7	34 44.9	29 77.5	2 79.8	1 80.9	2 83.1	7 91.0	3 94.4	3 97.8	2 100				0.2	0.78
Gentamicin	89					2 4.5	28 42.7	46 96.6	3 100							1.56	1.56
Tobramycin	89					12 13.5	42 60.7	35 100								0.78	1.56
Netilmicin	89					1 2.2	32 38.2	54 98.9	1 100							1.56	1.56

* No. of strains inhibited

** Percent of strains inhibited

今回の検討における検出菌分布で注目したいのは救急領域(熱傷)である。石引によると、熱傷創から検出される菌種は多種多様であるとされ、熱傷の部位、深度、面積、経過時間、局所療法、全身管理および施設によっても異なるとされる。また、敗血症は感染熱傷創由来菌種と同一であり、*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Candida* spp. が重要な菌種であるとしている⁹⁾。今回の検討で検出された熱傷創およびそれに合併した感染巣由来の菌種は、石引の指摘している「多種多様」であることを示していたが、*S. aureus* と *P. aeruginosa* が高率に検出されており、なかでも *S. aureus* は 32 株中 12 株 (37.5%) が、MRSA であった。

分離菌株に対する PIPC の抗菌力 (MIC) と 1976 年の新薬シンポジウムのデータを比較すると、主な菌種に対する MIC₅₀, MIC₈₀ の両者の比較では、*S. aureus* に対する MIC₅₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ から 50 $\mu\text{g/ml}$, MIC₈₀ が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ と大きく変動したが、他の菌種、すなわち *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, および *Bacteroides* spp. に対する PIPC の MIC₅₀, MIC₈₀

は同等もしくは 1 管差であり、両者の比較による経年的変動は認められなかった。

同様に、CBPC の主な菌種に対する MIC₅₀, MIC₈₀ の両者の比較では、*S. aureus* の MIC₅₀ が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ から 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で 2 管差、MIC₈₀ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ から >100 $\mu\text{g/ml}$ と大きく変動していた。*E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Bacteroides* spp. に対する CBPC の MIC₅₀, MIC₈₀ は、同等もしくは 1 管差であり、経年的な差が認められなかった。しかし、*P. aeruginosa* に対する MIC₅₀ は 25 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$, MIC₈₀ が 100 $\mu\text{g/ml}$ から >100 $\mu\text{g/ml}$, *H. influenzae* に対する MIC₅₀ が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ から 1.56 $\mu\text{g/ml}$, MIC₈₀ は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と変動していた。

ところで、臨床分離株に対する抗菌性物質の抗菌力、とりわけ経年的変動に関する検討は、対象とすべき由来 (source) の均一化が必要条件のひとつであるが、今回の成績と、1976 年の PIPC 新薬シンポジウムのデータは、多数の施設における各科領域より得られた臨床分離株に対する MIC をまとめた点でほぼ同一条件と考えられ、経年的変動が検討できると考えられた。

Table 7. Susceptibility distribution of clinical isolates

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														MIC ₅₀	MIC ₈₀
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
Piperacillin	37						2 [*] 5.4 ^{**}		1 8.1	5 21.6	15 62.2	9 86.5	2 91.9	1 94.6	2 100	12.5	25
Carbencillin	37								2 5.4			1 8.1	6 24.3	5 37.8	23 100	>100	>100
Aspoxicillin	37							1 2.7	1 5.4		1 8.1	1 10.8	5 24.3	5 37.8	23 100	>100	>100
Cefazolin	37						1 2.7	5 16.2	24 81.1	4 91.9		1 94.6	1 97.3		1 100	3.13	3.13
Cefmetazole	37					3 8.1	25 75.7	6 91.9	1 94.6		1 97.3				1 100	0.78	1.56
Cefotiam	37			5 13.5	22 73.0	6 89.2	2 94.6		2 100							0.2	0.39
Cefoperazone	37		1 2.7	3 10.8	6 27.0	10 54.1	7 73	5 86.5	1 89.2	2 94.6	1 97.3	1 100				0.39	1.56
Gentamicin	37			1 2.7			17 48.6	18 97.3	1 100							1.56	1.56
Tobramycin	37			1 2.7		8 24.3	22 83.8	5 97.3			1 100					0.78	0.78
Netilmicin	37			1 2.7		4 13.5	15 56.8	15 97.3			1 100					0.78	1.56

* No. of strains inhibited ** Percent of strains inhibited

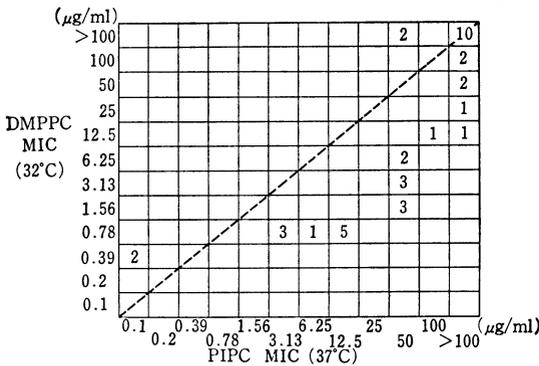


Fig. 1. Correlogram of piperacillin (PIPC) and methicillin (DMPPC) against *Staphylococcus aureus* (52 strains).

一方、今回の臨床分離株に対する PIPC の抗菌力の成績は、ヨーロッパ、特に西独における成績と比較的類似している。K. MACHKA らの報告 (1982) によると、臨床分離株に対する PIPC の MIC₅₀ は、*S. aureus* 1 $\mu\text{g/ml}$ 、*E. faecalis* 1 $\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* 1 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* 8 $\mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter* spp. 8 $\mu\text{g/ml}$ 、*P.*

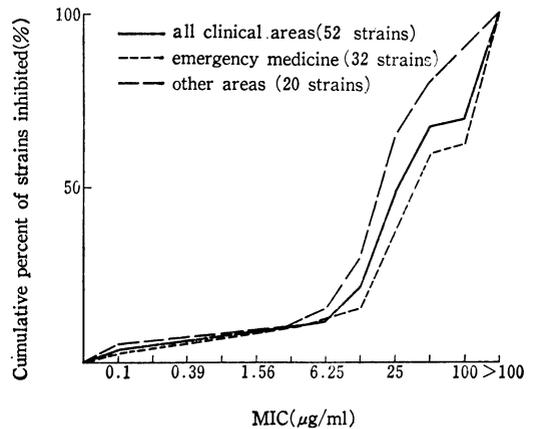


Fig. 2. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus* (52 strains).

aeruginosa 4 $\mu\text{g/ml}$ であるとしている¹⁰⁾。*S. aureus* を除けば、他の菌種は、今回の成績とほぼ一致していた。

なお、CBPC の抗菌力に関する成績のうち、*P. aeruginosa* と *H. influenzae* に対する MIC₈₀ が、今回と

Table 8. Susceptibility distribution of clinical isolates

<i>Enterobacter</i> spp.*																		
Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													MIC ₅₀	MIC ₉₀		
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100	
Piperacillin	34								11 ^{**} 32.4 ^{***}	7 52.9	3 61.8	1 64.7	1 67.6	2 73.5	9 100	6.25	>100	
Carbenicillin	34								4 11.8	11 44.1	4 55.9		1 58.8	14 100	25	>100		
Aspoxicillin	34								2 5.9	2 11.8	11 44.1	2 50.0	2 55.9	1 58.8	14 100	25	>100	
Cefazolin	34												1 2.9	1 5.9	32 100	>100	>100	
Cefmetazole	34									3 8.8	2 14.7		2 20.6	5 35.3	22 100	>100	>100	
Cefotiam	34								3 8.8	7 29.4	7 50.0	3 58.8	1 61.8	1 64.7		12 100	6.25	>100
Cefoperazone	34				2 5.9	5 20.6	7 41.2	5 55.9	1 58.8		1 61.8	1 64.7	4 76.5		8 100	1.56	>100	
Gentamicin	34					4 11.8	21 73.5	1 76.5				2 82.4		2 88.2	4 100	1.56	25	
Tobramycin	34					9 26.5	16 73.5					2 79.4	1 82.4	1 85.3	5 100	1.56	50	
Netilmicin	34					8 23.5	19 79.4					1 82.4	1 85.3	1 88.2	4 100	1.56	25	

* *Enterobacter cloacae* 23 strains *Enterobacter aerogenes* 11 strains

** No. of strains inhibited *** Percent of strains inhibited

Table 9. Susceptibility distribution of clinical isolates

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>																	
Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													MIC ₅₀	MIC ₉₀	
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
Piperacillin	76					5 [*] 6.6 ^{**}	11 21.1	12 36.8	17 59.2	6 67.1	9 78.9	6 86.8	2 89.5	1 90.8	7 100	3.13	25
Carbenicillin	76						4 5.3	5 11.8	1 13.2	1 14.5	13 31.6	14 50.0	13 67.1	25 100	50	>100	
Aspoxicillin	76						2 2.6	3 6.6	4 11.8	2 14.5	14 32.9	13 50.0	13 67.1	25 100	50	>100	
Cefazolin	76													76 100	>100	>100	
Cefmetazole	76													76 100	>100	>100	
Cefotiam	76													76 100	>100	>100	
Cefoperazone	76					5 6.6	19 31.6	12 47.4	10 60.5	10 73.7	9 85.5	3 89.5	4 94.7	4 100	6.25	25	
Gentamicin	76				3 3.9	6 11.8	15 31.6	28 68.4	6 76.3	1 77.6	3 81.6	5 88.2	1 89.5	1 90.8	7 100	1.56	12.5
Tobramycin	76			2 2.6	6 10.5	18 34.2	22 63.2	12 78.9	2 81.6	2 84.2	2 86.8	1 88.2	1 89.5	2 92.1	6 100	0.78	3.13
Netilmicin	76			2 2.6	5 9.2	15 28.9	28 65.8	8 76.3	2 78.9	4 84.2	2 86.8		1 88.2	9 100	1.56	12.5	

* No. of strains inhibited ** Percent of strains inhibited

Table 10. Susceptibility distribution of clinical isolates

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														MIC ₅₀	MIC ₉₀		
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100				
Piperacillin	9				7 [*] 77.8	1 88.9						1 100						0.2	0.39
Carbenicillin	9							7 77.8	1 88.9					1 100				1.56	3.13
Aspoxicillin	9				6 66.7	2 88.9							1 100					0.2	0.39
Cefazolin	9										2 22.2	6 88.9		1 100				25	25
Cefmetazole	9							1 11.1	8 100									3.13	3.13
Cefotiam	9						5 55.6	4 100										0.78	1.56
Cefoperazone	9		4 44.4	4 88.9						1 100								0.1	0.1
Gentamicin	9				1 11.1	5 66.7	3 100											0.78	1.56
Tobramycin	9				1 11.1	7 88.9	1 100											0.78	0.78
Netilmicin	9				3 33.3	3 66.7	3 100											0.78	1.56

* No. of strains inhibited **Percent of strains inhibited

Table 11. Susceptibility distribution of clinical isolates

Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														MIC ₅₀	MIC ₉₀		
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100				
Piperacillin	49							1 [*] 2.0	10 22.4	10 42.9	15 73.5	10 93.9	1 95.9	1 98.0	1 100			12.5	25
Carbenicillin	49									1 2.0	11 24.5	11 46.9	15 77.6	7 91.8	4 100			50	100
Aspoxicillin	49									1 2.0	9 20.4	14 49.0	10 69.4	10 89.8	5 100			50	100
Cefazolin	49										1 2.0	8 18.4	8 34.7	10 55.1	22 100			100	>100
Cefmetazole	49							10 20.4	18 57.1	12 81.6	8 98.0		1 100					3.13	6.25
Cefotiam	49											1 2.0	7 16.3	7 30.6	34 100			>100	>100
Cefoperazone	49								1 2.0	4 10.2	14 38.8	13 65.3	9 83.7	5 93.9	3 100			25	50
Gentamicin	49														49 100			>100	>100
Tobramycin	49														49 100			>100	>100
Netilmicin	49														49 100			>100	>100

* No. of strains inhibited ** Percent of strains inhibited

1976 年の比較において 2 管差があることを指摘した。しかし、その要因が耐性化のためか、MIC 値の測定上の技術的な誤差なのかは、今後の検討課題と考えられる。

以上のことから PIPC は、1980 年代の後半に入った今日においても、臨床分離株に対する有効な抗菌力を保持していると考えられた。

文 献

- 1) 八木澤守正：実地医家のための日本抗生物質全書，Piperacillin。44～45，近代出版社，1980
- 2) 第 23 回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シンポジウム I：T-1220 (Piperacillin)，東京，1976
- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968 年制定，1974 年改訂)。Chemotherapy 29：76～79，1981
- 4) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27：559～560，1979
- 5) 藤井良知：セファロスポリン時代におけるペニシリンの地位—ことにウレイド型ペニシリン—。臨床と研究 60：3651～3657，1983
- 6) 藤井良知，出口浩一：同時測定 of 抗菌価を中心とした Ureido 型 Penicillin の評価。Prog. in Med. 3：1899～1907，1983
- 7) 松本慶蔵，宇塚良夫，永武 毅：呼吸器感染症，細菌感染症の動向。1～16，医薬の門社，1982
- 8) 石引久弥：腹膜炎，感染症学，基礎と臨床。686～690，メジカルビュー社，1982
- 9) 石引久弥：創傷・熱傷・術後感染症と予防投与，II. 熱傷感染症，研修医のための細菌感染症の実際。第 6 版，163～168，三共株式会社，1985
- 10) MACHKA K, BAIERL W, BRAVENY I：Comparative synergistic activity of netilmicin-piperacillin versus gentamicin-piperacillin. Eur J Clin Microbiol. 1：238～242，1982

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PIPERACILLIN AGAINST
CLINICAL ISOLATES
—STUDIES ON SENSITIVITY CHANGES OVER THE YEARS—

KOICHI DEGUCHI

Piperacillin Research Group
Sections of Studies, Tokyo Clinical Research Center
14-4 Senjunakamachi, Adachi-ku, Tokyo Japan

Five clinical areas were defined as research subjects for the Piperacillin Research Group (Chairman, YASUSHI UEDA, The Jikei University School of Medicine) which was founded in June 1985. For bacteriological investigation, clinical isolates were collected from the following subject areas: (1) infections associated with tumors, (2) combination therapy of piperacillin with aminoglycosides in intractable respiratory tract infections, (3) combination therapy in abdominal surgery, (4) prophylactic chemotherapy in urology and (5) burns in emergency medicine. The minimal inhibitory concentrations (MIC) of PIPC against the isolates thus collected, including strains obtained directly from patients, were determined and compared with the results of similar studies which were then presented at the New Drug symposium of the 23rd Eastern Congress of the Japanese Society of Chemotherapy held in November, 1976.

1) No appreciable differences were observed between the new and old data regarding MIC₅₀ and MIC₈₀ of PIPC against *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *H. influenzae* and *Bacteroides* spp., when cultured with an inoculum size of 10⁶ cfu/ml. Against *S. aureus*, however, MIC₅₀ and MIC₈₀ have changed greatly over the years, from 1.56 µg/ml to 50 µg/ml and from 6.25 µg/ml to >100 µg/ml, respectively.

2) Strains of *S. aureus* highly resistant to penicillins (PCs) were frequently detected in this study. The results of further investigation showed most of these to be methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA).

3) We confirmed that PIPC is retaining its antimicrobial activity against the major clinical isolates except for MRSA even today in the late 1980's.