

臨床分離株のニューキノロン耐性菌，多剤耐性菌の経年的推移に関する検討

IV. グラム陰性桿菌その3

出口 浩一・横田のぞみ・古口 昌美
 中根 豊・福島よし子・深山 成美
 行原 理加

東京総合臨床検査センター研究部*

小田 清次・田中 節子・佐藤久美子
 同 検査第II部

(平成2年4月23日受付・平成2年6月8日受理)

1985年分離株，1988年分離株の緑膿菌100株の感受性(MIC)測定成績の比較から，次の結論を得た。

1. *Pseudomonas aeruginosa* のニューキノロン耐性は，1988年分離株では顕著に増加し，入院患者尿由来株では過半数を越えており，喀痰由来株も増加している。加えて，高度耐性株の占める割合も高い。

2. *P. aeruginosa* の ceftazidime 耐性は，1988年分離株が増加し，入院患者尿由来株では過半数を越えたが，高度耐性株の占める割合は比較的低い。

3. *P. aeruginosa* の imipenem 耐性が，1988年分離株に登場した。

4. *P. aeruginosa* の薬剤耐性パターンは，1985年分離株が10分類なのに対して，1988年分離株は21分類となり，*P. aeruginosa* の多剤耐性が増加することを示唆していた。

Key words : 臨床分離緑膿菌のニューキノロン耐性菌，多剤耐性緑膿菌の経年的推移

本検討シリーズの最後として，本稿では *Pseudomonas aeruginosa* の成績を報告する。

I. 検 討 方 法

本検討報告I. に詳細を記載した¹⁾。

II. 成 績

Table 1に *P. aeruginosa* に対する16薬剤のMIC-range, MIC₅₀ (50% MIC), MIC₈₀ (80% MIC), MIC₉₀ (90% MIC) を，Table 2に new-QLs 4薬剤と ceftazidime (CAZ), imipenem (IPM) に対するI株，R株の由来別経年的比較を，そしてTable 3に *P. aeruginosa* の new-QLs 4薬剤，CAZ, IPM, gentamicin (GM) に対する耐性パターンの経年的比較を示した。

1. New-QLs 4薬剤の経年的MIC分布の比較

New-QLs 4薬剤のMIC-rangeの最小値は，1985年分離株と比較して1988年分離株でも変化はないが，MIC₅₀が1988年分離株では大幅に上昇し，*P. aer-*

uginosa の new-QLs 耐性が，1988年分離株では過半数を越えた。Table 2に示したように，これらの耐性株は入院患者尿由来の占める割合が高いが，喀痰由来株も増加している。そして，1988年分離株における new-QLs 耐性のもう一つの特徴は，R株すなわち高度耐性株の増加を挙げることができる。

2. β -ラクタム系薬剤の経年的MIC分布の比較
 β -ラクタム系薬剤9薬剤のMIC-rangeの最小値には大きな変化はないが，aztreonam (AZT), carumonam (CRMN), CAZ, IPMの最大値が大幅に上昇しており，これに伴い9薬剤のMIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀のいずれも上昇している。Table 2に示したように，1985年分離株のCAZに対する耐性は，入院患者尿由来のI株が13%認められるだけであるが，1988年分離株には入院患者尿由来のI株43%，R株17%，喀痰由来のI株5%，R株10%が認められる他，1985年分離株には皆無だったIPM耐性株が，1988年分離株

*東京都足立区千住仲町14-4

Table 1. Susceptibility distribution of clinical isolates of *P. aeruginosa*

Organism	Year of isolated	No. of strains	Antibiotic	Range	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
					50%	80%	90%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1985	50	PPA	6.25 ~ >100	50	>100	>100
			NFLX	≤ 0.025 ~ >100	0.2	1.56	50
			OFLX	≤ 0.025 ~ 100	0.78	6.25	50
			ENX	0.05 ~ >100	0.78	6.25	>100
			CPFX	≤ 0.025 ~ 50	0.1	1.56	50
			PIPC	0.39 ~ >100	3.13	>100	>100
			CFS	0.39 ~ >100	1.56	25	100
			CPZ	0.78 ~ >100	3.13	50	>100
			SBT/CPZ	0.78 ~ >100	3.13	12.5	50
			CPM	0.39 ~ >100	3.13	100	>100
			AZT	0.39 ~ 100	1.56	6.25	12.5
			CRMN	0.39 ~ 50	1.56	6.25	12.5
			CAZ	0.2 ~ 25	1.56	3.13	3.13
			IPM	0.1 ~ 1.56	0.39	0.78	1.56
			GM	0.78 ~ >100	3.13	50	>100
	AMK	1.56 ~ >100	6.25	12.5	50		
	1988	50	PPA	6.25 ~ >100	>100	>100	>100
			NFLX	≤ 0.025 ~ >100	50	>100	>100
			OFLX	0.05 ~ >100	25	>100	>100
			ENX	0.05 ~ >100	>100	>100	>100
			CPFX	≤ 0.025 ~ >100	12.5	>100	>100
			PIPC	0.78 ~ >100	25	>100	>100
			CFS	0.78 ~ >100	6.25	>100	>100
			CPZ	1.56 ~ >100	25	>100	>100
SBT/CPZ			1.56 ~ >100	12.5	50	>100	
CPM	0.78 ~ >100	12.5	>100	>100			
AZT	0.39 ~ >100	12.5	50	>100			
CRMN	0.39 ~ >100	6.25	25	100			
CAZ	0.39 ~ >100	3.13	25	100			
IPM	0.1 ~ 50	0.78	1.56	12.5			
GM	0.78 ~ >100	12.5	>100	>100			
AMK	1.56 ~ >100	6.25	50	>100			

には登場した。

3. アミノ配糖体系薬剤の経年的 MIC 分布の比較
GM の MIC₅₀, MIC₈₀ は各々 2 管 (4 倍), amikacin (AMK) の MIC₈₀, MIC₉₀ が各々 2 管 (4 倍) 上昇しており, AGs 耐性も増加している。

4. 耐性パターンの経年的比較

Table 3 は new-QLs 4 薬剤, CAZ, IPM, そして GM に対する耐性パターンの経年的比較であるが,

1985 年分離株は GM 耐性の割合が高く, 耐性パターンは 1~10 分類で比較的単純である。1988 年分離株には前述の new-QLs 耐性株の増加, CAZ に対する R 株, IPM に対する I 株と R 株が登場したことにより, 耐性パターンは 21 分類と複雑な様相を示した。

1988 年分離株の耐性パターンの 6~21, すなわち 21 分類中の 16 分類は new-QLs に関連するが, 耐性パターン 10~21 は, いずれも new-QLs 4 薬剤に対する共

Table 2. Annual comparison of insensitive and resistant strains against new quinolones, ceftazidime and imipenem of *Pseudomonas aeruginosa* by sources

Year of isolated	Sources	No. of strains	NFLX		OFLX		ENX		CPFX		CAZ		IPM	
			I ^(*)	R ^(*)	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
1985	Urine ^(**)	30	0 ^(**)	20 ^(**)	10	20	10	20	10	10	13	0	0	0
	Sputum ^(**)	20	0	10	10	10	15	10	5	5	0	0	0	0
1988	Urine	30	0	60	0	60	0	60	7	53	43	17	10	3
	Sputum	20	0	45	10	45	10	45	5	40	5	10	5	5

^(*): Intermediate (insensitive strains) NFLX · OFLX · ENX · CPFX : MIC 3.13~12.5 μg/ml, CAZ · IPM : MIC 6.25~25 μg/ml

^(**): Resistant (resistant strains) NFLX · OFLX · ENX · CPFX · GM · MIC ≥ 25 μg/ml, CAZ · IPM : MIC ≥ 50 μg/ml

^(**): Percentage (%)

^(**): Sources from inpatients

^(**): Sources from inpatients

通の R 株である。そしてこれらの R 株 24 株中の 15 株 (63%) は、CAZ にも I または R の耐性を示した。さらに耐性パターン 17~21 は、IPM に対する I 株または R 株であるが、これらの 5 株はいずれも new-QLs 4 薬剤に対して R 株の高度耐性であることから、*P. aeruginosa* の new-QLs 高度耐性と β-ラクタム系薬剤耐性には、高い相関関係があることを示唆していた。しかし、GM は上述した IPM 耐性の 5 株中の 2 株に対しては、S の MIC 値を示したことから、*P. aeruginosa* の AGs 耐性は、new-QLs 耐性とは耐性機構に差違があることを示唆していた。

III. 考 察

臨床分離 *P. aeruginosa* の new-QLs 耐性は、1980 年代の前半まではきわめて低率だったことが考えられる。

諸家の報告によると、*P. aeruginosa* に対する norfloxacin (NFLX) の MIC 分布は、1979~1980 年に検討された MIC₈₀ は 1.56 μg/ml²⁾、1980~1982 年に検討された MIC₈₀ も 1.56 μg/ml³⁾、そして 1983~1984 年に検討された MIC₈₀ は 3.13 μg/ml である⁴⁾。そして本稿で示した 1985 年分離株に対する NFLX の MIC₈₀ は 1.56 μg/ml であり、上述した諸家の報告と同等である。しかし、1985 年分離株の入院患者尿由来には、NFLX に対する R 株が 20% 認められており、*P. aeruginosa* の new-QLs 耐性が増加する兆候は、すでにこの時期に現れていたことを示唆している。そして自験例による、1987 年後半の分離株を対象とした成績では、NFLX に対する I 株 4%、R 株 22% であるが、入院患者尿由来株の NFLX 耐性株 (I 株と R 株の合計) は 40% と、1985 年分離株に比較して増加しており、同様に喀痰由来株も増加していた⁵⁾。これらのことから、

P. aeruginosa の new-QLs 耐性は、1985 年の new-QLs 汎用の開始時から増加が始まり、1988 年にはさらに急激に増加したものと考えられる。

一方、CAZ と IPM が一般臨床で使用が開始されたのは、前者が 1986 年 8 月、後者が 1987 年 9 月であるが、その翌年の 1987 年後半に分離した *P. aeruginosa* の CAZ に対する耐性は、I 株 8%、R 株 4%、IPM に対する I 株 4%、R 株 2% が認められただけであり、本稿に示した 1985 年分離株と大差がない⁵⁾。これらのことから、*P. aeruginosa* の CAZ、IPM 耐性は、1988 年に増加したことが考えられる。

ところで、増加している *P. aeruginosa* の new-QLs 耐性株は、本稿で取り挙げた R 株、すなわち高度耐性株の占める割合が高い。そして、III 稿でも引用したように、これらの new-QLs 高度耐性株の多くは、外膜蛋白質の欠失や新生による膜透過性の変化による耐性を示唆しており^{6,7)}、著者らもそれらを確認した⁸⁾。重要なことはそこにおける new-QLs 高度耐性株が、new-QLs の分子だけの透過を防げて、他の抗菌性物質の透過を受け入れるかどうかである。著者らはここに重大な関心を持たざるを得ない⁹⁾。なぜならば、本稿の I~IV において繰り返し述べたように、臨床分離株の new-QLs 耐性と β-ラクタム系薬剤耐性は、増加した時期、増加率、高度耐性株の占める割合などが、きわめて高い相関を示すからである。

一方、new-QLs の示す抗菌力については、近年になっていろいろな角度からの検討が行われている。西野によると new-QLs に分類される NFLX、ofloxacin (OFLX)、enoxacin (ENX)、ciprofloxacin (CPFX) はアルカリ側で抗菌力が増強されること、低濃度よりも高濃度では殺菌されにくくなる、いわゆる反転現象

Table 3. Annual change in resistance patterns of *Pseudomonas aeruginosa*

Year of isolated	No. of strains	Antibiotic							resistant pattern
		NFLX	OFLX	ENX	CPFX	CAZ	IPM	GM	
1985	2	S**	S	S	S	S	S	S	1
	8	S	S	S	S	S	S	R**	2
	2	S	S	S	S	I	S	S	3
	4	S	I	I	S	S	S	S	4
	1	S	S	I	S	S	S	I	5
	1	S	I	I	S	S	S	R	6
	2	R	R	R	I	S	S	S	7
	2	R	R	R	I	S	S	R	8
	2	R	R	R	R	S	S	S	9
	2	R	R	R	R	I	S	R	10
1988	2	S	S	S	S	S	S	I	1
	5	S	S	S	S	S	S	R	2
	3	S	S	S	S	I	S	S	3
	1	S	S	S	S	I	S	R	4
	1	S	S	S	S	R	I	R	5
	2	S	I	I	S	S	S	S	6
	1	R	R	R	I	S	S	S	7
	1	R	R	R	I	I	S	S	8
	1	R	R	R	I	S	S	R	9
	5	R	R	R	R	S	S	S	10
	1	R	R	R	R	S	S	I	11
	3	R	R	R	R	S	S	R	12
	1	R	R	R	R	I	S	S	13
	6	R	R	R	R	I	S	R	14
	1	R	R	R	R	R	S	I	15
	2	R	R	R	R	R	S	R	16
	1	R	R	R	R	I	I	S	17
	1	R	R	R	R	R	I	S	18
	1	R	R	R	R	R	I	R	19
	1	R	R	R	R	I	R	R	20
	1	R	R	R	R	R	R	R	21

**): Susceptible strains

NFLX · OFLX · ENX · CPFX : MIC ≤ 1.56 μg/ml

CAZ · IPM · GM : MIC ≤ 3.13 μg/ml

**): Intermediate (insensitive) strains

NFLX · OFLX · ENX · CPFX : MIC 3.13~12.5 μg/ml

CAZ · IPM : MIC 6.25~25 μg/ml

GM : MIC 6.25~12.5 μg/ml

**): Resistant strains

NFLX · OFLX · ENX · CPFX · GM : MIC ≥ 25 μg/ml

CAZ · IPM : MIC ≥ 50 μg/ml

を報告しているが、それらの反転現象は尿中濃度レベルなどでは、充分にありうる濃度でもある¹⁰⁾。さらに橋本は new-QLs の血中濃度は低いために、MIC ぎりぎ

りのところで菌を抑えているとしている¹¹⁾。西野、橋本らの述べていることは、耐性菌の発現するには好条件、好環境とも考えられる。そして著者らは new-QLs

の抗菌力は、レンサ球菌には弱く、 β -ラクタム系薬剤には劣ること、すなわち new-QLs は万能ではないことを 1989 年に別報で指摘した¹²⁾。

以上のことから下記が考えられる。I～IVにおいて報告したように、臨床分離株の new-QLs 耐性は、new-QLs が汎用されて満3か年を経過した 1988 年に急増したが、これらは使用総量の増加に伴い、耐性菌が増加するという一般法則の発現であり、new-QLs も例外となり得なかった。しかし増加している new-QLs 耐性株、特に高度耐性株は膜透過性の変化による耐性を示唆していることから、これらの耐性菌が、多剤耐性菌を増加させる一要因となることが危惧される。

さらに *E. coli* の cephems 耐性が増加しているが、これらは 1987 年以降に登場したいわゆる第三世代セフェムの構造を有する、経口セフェム系薬剤の汎用による一般法則の現れとも考えられることから、1990 年代を抑えた今日においては、臨床分離株の耐性機構が従来とは様相が異なり、大きな変わり目¹³⁾にきていることが考えられる。

なお、本検討シリーズにおいては、cephems 耐性 *E. coli*、CAZ、IPM 耐性 *P. aeruginosa* の耐性機構に関する追試を実施しているが⁹⁾、これらの成績は後日別稿にて報告する。

本稿 I～IV の要旨は、第 37 回日本化学療法学会総会(紺野昌俊会長、1989 年 5 月、東京)で発表した。

文 献

- 1) 出口浩一, 他 9 名: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討。I. グラム陽性球菌。Chemotherapy 38: 1013~1019, 1990
- 2) 上田 泰, 松本文夫: 総説 [汎用抗菌薬 III], Norfloxacin. Jap. J. Antibiotics 41: 782~796, 1988
- 3) 勝 正孝, 齊藤 篤: 総説 [最新の抗菌薬 XVI] Ofloxacin. Jap. J. Antibiotics 39: 889~904, 1986
- 4) 小林宏行: 総説 [最新の抗菌薬 XXXII] Ciprofloxacin. Jap. J. Antibiotics 41: 1563~1577, 1988
- 5) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 深山成美, 西村由紀子, 小田清次, 田中節子, 加藤三枝子, 佐藤久美子, 福本真雄: 新鮮臨床分離株に対する Monobactam 系抗生物質の抗菌力。Jap. J. Antibiotics 41: 1600~1622, 1988
- 6) 橋本 一, 平井敏二, 佐竹幸子: 細菌感染症の化学療法の実状と将来。9. 薬剤はどう改良されたか。—合成抗菌剤の改良—。モダンメディア 34: 71~81, 1988
- 7) Sanders C C et al.: Selection of multiple antibiotic resistance by quinolones β -lactams, and aminoglycosides with special reference to crossresistance between unrelated drug classes. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 26: 797~801, 1984
- 8) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美, 西村由紀子, 小田清次, 岩谷若夫, 千田尚人, 関根敬治: 臨床分離 cephems 耐性 *E. coli*, CAZ 耐性 *P. aeruginosa* の耐性機構に関する検討。第 37 回日本化学療法学会西日本支部総会 pp. 108, Dec, 1989 (和歌山)。
- 9) 出口浩一: ピリドンカルボン酸系薬剤の耐性菌。医薬ジャーナル 26: 489~494, 1990
- 10) 西野武志: キノロン系 (ピリドンカルボン酸系) 抗菌薬の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について。臨床と微生物 14: 143~152, 1987
- 11) 橋本 一: 座談会, 病原体の耐性化防止策をめぐって(松本慶蔵 司会)。化学療法の領域 6: 510~524, 1990
- 12) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美, 西村由紀子, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子: 新鮮臨床分離株に対するニューキノロン系薬剤の MIC 測定成績。基礎と臨床 23: 5309~5322, 1989

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

IV: GRAM-NEGATIVE BACILLI PART 3

Koichi Deguchi¹⁾, Nozomi Yokota¹⁾, Masami Koguchi¹⁾, Yutaka Nakane¹⁾,
Yoshiko Fukushima¹⁾, Shigemi Fukayama¹⁾, Rika Ishihara¹⁾, Seiji Oda²⁾,
Setsuko Tanaka²⁾ and Kumiko Sato²⁾

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

²⁾: Clinical Laboratory, Second Department, Tokyo Clinical Research Center (Department of Microbiology)

We determined the MICs against 100 isolates of *Pseudomonas aeruginosa* collected in 1985 and 1988 the results were as follow:

1. *P. aeruginosa* isolates resistant to new quinolones markedly increased in 1988, those of urinary origin in patients accounted for more than half of the isolates and those from sputum also increased. In addition, the ratio of highly resistant strains was high.

2. The number to ceftazidime-resistant *P. aeruginosa* strains in clinical isolates increased between 1985 and 1988, and exceeded 50% of isolates from urine of in patients, but the ratio of highly resistant strains was relatively low.

3. Strains of *P. aeruginosa* resistant to imipenem were found in isolates in 1988.

4. In 1985 we found only 10 drug resistant patterns in *P. aeruginosa* isolates whereas in 1988 there were 21 suggesting an increase in multidrug-resistance of *P. aeruginosa*.