

緑膿菌血清型別と cefclidin を含む 15 薬剤に対する感受性分布

田原 和子・浅利 誠志・堀川 晶行
塚本 寿子・豊川 真弘・砂田 淳子
大阪大学医学部附属病院臨床検査部*

(平成 6 年 1 月 20 日受付・平成 6 年 9 月 2 日受理)

当院微生物検査室において、1992 年 1 月から 1993 年 6 月までの 18 か月間に分離した緑膿菌に対し血清型別を実施し、材料、診療科について血清型別の分離頻度を検討した。さらに、分離頻度の高かった血清型の緑膿菌 100 株について、piperacillin (PIPC), cefsulodin (CFS), ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), cefclidin (CFCL), aztreonam (AZT), carumonam (CRMN), imipenem (IPM), tobramycin (TOB), amikacin (AMK), gentamicin (GM), minocycline (MINO), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), fosfomycin (FOM) の 15 剤について微量液体希釈法より薬剤感受性測定を実施し、これらの MIC 値を、MIC₈₀、材料別、診療科別、および血清型別に比較検討した。

1. 血清型別分離頻度は G 型、E 型、B 型、I 型、A 型、型別不能株、M 型、F 型、H 型、D 型、C 型、K 型の順に高かった。材料別においては、入院患者では喀痰・咽頭材料から、外来患者では膿・分泌物・創部材料からの分離頻度が高く、また診療科別においては、入院では腹腔外科病棟から、外来では耳鼻咽喉科からの分離頻度が高かった。

2. 全 100 株の MIC₈₀ は、CPFX > CFCL, IPM, TOB > GM, OFLX, CAZ > CFS > CRMN, MINO, AZT, PIPC, AMK > CPZ > FOM の順に優れていた。CPFX の MIC₈₀ 値は 2 μg/ml, CFCL, IPM, TOB の MIC₈₀ 値は 4 μg/ml と低値を示した。

3. NCCLS の判定基準による各薬剤の感受性率は、CFCL で 97.0%, IPM で 91.0%, TOB で 90.0% が感受性を示し、以下 PIPC, CAZ, CPFX, GM, AMK, CPZ, CRMN, AZT, OFLX, CFS, MINO, FOM の順に優れた結果が得られた。

Key words: 緑膿菌, 血清型, 薬剤感受性, cefclidin

Compromised host などにおける緑膿菌感染症患者の増加に伴い、抗緑膿菌作用を有する多数の抗生剤が開発されてきたが、各薬剤の繁用につれ多剤耐性菌が出現し重要な問題となっている。

今回検討した新薬の cefclidin (CFCL) は、エーザイ株式会社で開発された注射用セファロsporin 系薬剤でペニシリン結合蛋白 (PBP) の la, 3 に結合し殺菌的に作用する。また、β-lactamase にも親和性が低くきわめて安定であると報告されている¹⁻⁴⁾。

そこで今回我々は、分離頻度の高い血清型 B 型、E 型、G 型、I 型 100 株を対象に、CFCL を含む 15 剤の薬剤感受性測定を実施検討し、有用な結果を得たので報告する。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

(1) 血清型別用菌株

1992 年 1 月から 1993 年 6 月までの 18 か月間に当院微生物検査室において分離した緑膿菌 660 株を対象とした。ただし、同一患者の同一材料から分離した緑膿菌は、1 株のみを対象とした。

(2) 薬剤感受性測定用菌株

血清型別を実施した後、分離頻度の高い血清型の B 型、E 型、G 型、I 型について各科入院患者由来材料より無作為に 100 株 (耳鼻咽喉科患者由来 16 株、胸部外科患者由来 20 株、腹腔外科患者由来 22 株、災害外科患者由来 27 株、内科患者由来 15 株) を対象とした。なお、これら菌株の由来材料は、Table 1 に示した。

2. 血清型別試験法

緑膿菌の O 抗原に対するモノクローナル抗体を血清型別試薬とするメリアッセイ緑膿菌 (明治製薬

* 吹田市山田丘 2-15

例)を用いて、スライド凝集法にて実施した。判定不能の場合は、加熱処理を行った後、再度スライド凝集法を実施した。

3. 使用薬剤

piperacillin (PIPC), cefsulodin (CFS), ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), CFCL, aztreonam (AZT), carumonam (CRMN), imipenem (IPM), tobramycin (TOB), amikacin (AMK), gentamicin (GM), minocycline (MINO), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), fosfomycin (FOM) の15剤を用いた。

4. 薬剤感受性測定法

薬剤感受性測定法は、日本化学療法学会標準法^{5,6)}に準じ、微量液体希釈法にて実施した。CFCLの原末はエーザイ株式会社より入手し、栄研化学⁷⁾に薬剤感受性測定用プレートの作製を委託し購入した。使用培地は cation adjusted Mueller-Hinton broth (Difco), 最終接種菌量は約 10^6 CFU/ml, 培養温度は 35°C , 判定時間は18~24時間とした。

5. NCCLSの判定基準による各薬剤の感受性率
薬剤感受性判定は各薬剤に対する National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 判定基準⁷⁾にもとづき行った。また、NCCLSで判定基準が決定されていない薬剤や新薬については、本邦で決定された判定基準を参考にした。各薬剤の判定基準を Table 2 に示した。

II. 結 果

1. 血清型別

(1) 血清型別分離頻度

緑膿菌の血清型別分離頻度を Fig. 1 に示した。G型がもっとも多く168株 (25.5%)、次いでE型が137株 (20.8%)、B型が88株 (13.4%)、I型が69株 (10.5%)、A型が50株 (7.6%)、型別不能株が37株 (5.7%)、以下M型、F型、H型、D型、C型、K型の順に多く検出された。また、J型、L型、N型は検出されなかった。

(2) 緑膿菌の血清型別と材料別分離頻度

Table 3 は、入院患者材料より分離された緑膿菌に

Table 1. Serotypes and materials of strains used

Materials	Serotype				
	B	E	G	I	Total
Sputum · throat	13	22	25	4	64
Urine	4	5	5	3	17
Pus · secretion · wound	3	8	5	3	19
Total	20	35	35	10	100

No. of strains

Table 2. MIC interpretive standards of three categories of susceptibility

Antibiotic	Susceptible (S)	Intermediate (I)	Resistant (R)
Piperacillin	≤ 64	—	≥ 128
Cefsulodin	≤ 4	8, 16	≥ 32
Ceftazidime	≤ 8	16	≥ 32
Cefoperazone	≤ 16	32	≥ 64
Cefclidin	≤ 4	8	≥ 16
Aztreonam	≤ 8	16	≥ 32
Carumonam	≤ 8	16	≥ 32
Imipenem	≤ 4	8	≥ 16
Tobramycin	≤ 4	8	≥ 16
Amikacin	≤ 16	32	≥ 64
Gentamicin	≤ 4	8	≥ 16
Minocycline	≤ 4	8	≥ 16
Ofloxacin	≤ 2	4	≥ 8
Ciprofloxacin	≤ 1	2	≥ 4
Fosfomycin	≤ 4	8, 16	≥ 32

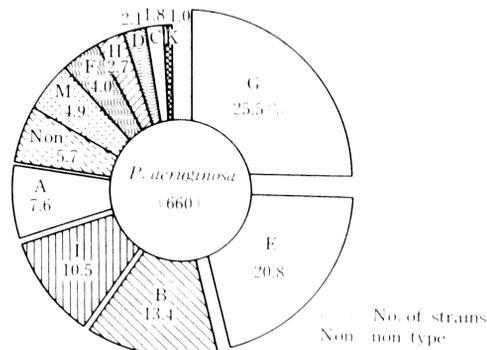


Fig. 1. Rates of serotypes of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical materials (January, 1992~June, 1993).

対して、Table 4 は、外来患者材料より分離された緑膿菌に対して、各血清型別と材料別分離頻度を示した。

入院患者由来材料別では、喀痰・咽頭がもっとも多く272株(47.1%)分離され、血清型ではG型72株(26.5%)、E型56株(20.6%)、B型39株(14.3%)、I型27株(9.9%)の順に多く検出された。次いで尿・尿道分泌物より80株(13.8%)分離され、血清型ではG型23株(28.8%)、E型17株(21.3%)、B型11株(13.8%)、I型7株(8.8%)の順に多く検出された。膿・分泌物・創部からは61株(10.6%)分離され、血清型ではE型17株(27.9%)、G型15株(24.6%)、B型10株(16.4%)、I型6株(9.8%)の順に多く検出された。糞便からはG型が14株、胆汁

Table 3. Isolation rate of serotypes of *Pseudomonas aeruginosa* according to clinical materials of inpatients (January, 1992~June, 1993)

Materials	Serotype															Total no. of strains
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	Non	
Sputum・throat	17	39	3	8	56	10	72	7	27		4		13		16	272 (47.1)
Urine・urethral secretion	4	11		2	17	4	23	2	7				6		4	80 (13.8)
Pus・secretion・wound	2	10	3		17	4	15	1	6		1		1		1	61 (10.6)
Stool	7	7	2	1	13	2	14		8		1		1		4	60 (10.4)
Drain	4	4	1		9	3	9	1	10				3		2	46 (8.0)
Bile	1				1	1	4		1				1		1	10 (1.7)
Blood	2	2			2		2	1								9 (1.6)
Ear pus・ear secretion	1		1		2		3		1							8 (1.4)
Punctured fluid	1	1			2	1	1	1								7 (1.2)
Tissue		1			3		1		1							6 (1.0)
Liquor					2											2 (0.3)
Others	3	1			1	1	5	2	4							17 (2.9)
Total no. of strains	42	76	10	11	125	26	149	15	65	0	6	0	25	0	28	578

(): Percent, Non: non-type

Table 4. Isolation rate of serotypes of *Pseudomonas aeruginosa* according to clinical materials of outpatients (January, 1992~June, 1993)

Materials	Serotype															Total no. of strains
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	Non	
Pus・secretion・wound	2	3	2	1	7	1	4	1	2		1		2		3	29 (35.4)
Sputum・throat	1	7		1	2		7	1	1				2		3	25 (30.5)
Ear pus・ear secretion	3	1			2		4		1				4			15 (18.3)
Urine					1		3									7 (8.5)
Others	2	1		1			1	1								6 (7.3)
Total no. of strains	8	12	2	3	12	1	19	3	4	0	1	0	8	0	9	82

(): Percent, Non: non-type

からは4株、耳漏・耳分泌物から3株、その他の材料から14株と各材料でもっとも多く検出された。また、ドレーンからはI型が10株ともっとも多く検出され、穿刺液からはE型が2株、組織から3株、髄液から2株とそれぞれ検出された。一方、血液由来株では各血清型に分離頻度の差はみられなかった。

外来患者由来材料別では、膿・分泌物・創部がもっとも多く29株(35.4%)分離され、血清型ではE型7株(24.1%)、G型4株(13.8%)、B型および型別不能株が各3株(10.3%)の順に多く検出された。次いで喀痰・咽頭より25株(30.5%)分離され、血清型ではB型、G型各7株(28.0%)、型別不能株3株(12.0%)、E型、M型が各2株(8.0%)の順に多く検出された。耳漏・耳分泌物からは15株(18.3%)分離され、血清型ではG型、M型各4株(26.7%)、A型3株(20.0%)、E型2株(13.3%)の順に多く検出された。尿からはG型および型別不能株が各3株検出され、その他の材料からはA型が2株検出された。

(3) 緑膿菌の血清型別と病棟別・診療科別分離頻度

Table 5は、各病棟より分離された緑膿菌に対して、Table 6は、外来の各診療科より分離された緑膿菌に対して、各血清型別と病棟別・診療科別分離頻度を示した。

各病棟別では、腹腔外科(W7)がもっとも多く79株(13.7%)分離され、血清型ではG型26株(32.9%)、I型16株(20.3%)、B型9株(11.4%)の順に多く検出された。次いで災害外科(E1)より70株(12.1%)分離され、血清型ではE型30株(42.9%)、G型14株(20.0%)、B型8株(11.4%)の順に多く検出された。また、耳鼻咽喉科(W3)より69株(11.9%)分離され、血清型ではE型25株(36.2%)、B型19株(27.5%)、G型12株(17.4%)の順に多く検出された。胸部外科(W6)からは65株(11.2%)分離され、血清型ではG型20株(30.8%)、E型14株(21.5%)、I型10株(15.4%)の順に多く検出された。その他、第4内科・神経内科(W2)、産科婦人科(W4)、小児科(E4)、第一内科(E6)、第3内科(E8)ではG型がもっとも多く検出され、泌尿器科・外科(W5)ではF型とG型、整形外科(W8)および神経科精神科(E9)ではE型とG型、ICU、分娩育児部、放射線科(E2)および皮膚科(E5)ではE型、脳神経外科(W9)ではB型、第二内科(E7)ではI型および型別不能株が多く検出された。また、眼科(E3)では各血清型に分離頻度の差はみられなかった。

外来診療科別では、耳鼻咽喉科(O13)がもっとも多く32株(39.0%)分離され、血清型ではE型7株(21.9%)、G型、M型各6株(18.8%)、A型5株(15.6%)の順に多く検出された。次いで第三内科(O3)より13株(15.9%)分離され、血清型ではG型4株(30.8%)、型別不能株3株(23.1%)、B型2株(15.4%)の順に多く検出された。また、皮膚科(O11)からは13株(15.9%)分離され、血清型ではG型3株(23.1%)、A型、D型が各2株(15.4%)の順に多く検出された。その他、胸部外科(O4)ではB型がもっとも多く、泌尿器科(O12)では型別不能株が多く検出された。また、第一内科(O1)、腹腔外科(O5)、眼科(O8)、小児科(O10)、老人科(O18)、小児外科(O19)では各血清型に分離頻度の差はみられなかった。

2. 薬剤感受性分布

緑膿菌100株に対する薬剤感受性累積分布をFig. 2に示した。各薬剤のMIC₉₀($\mu\text{g/ml}$)はCPFX:2>CFCL, IPM, TOB:4>GM, OFLX, CAZ:8>CFS:16>CRMN, MINO, AZT, PIPC, AMK:32>CPZ:64>FOM:128の順に低値を示した。

3. 材料別薬剤感受性分布

(1) 喀痰・咽頭より分離された緑膿菌64株に対する各薬剤のMIC₉₀($\mu\text{g/ml}$)は、CPFX:2>CFCL, IPM, TOB:4>OFLX, GM, CAZ:8>CFS, CRMN, MINO:16>PIPC, AZT, AMK:32>CPZ:64>FOM:128の順に低値を示した。

(2) 尿より分離された緑膿菌17株に対する各薬剤のMIC₉₀($\mu\text{g/ml}$)は、CPFX:2>CFCL, IPM, TOB:4>GM:8>OFLX, CAZ, CFS:16>CRMN, AZT, MINO, AMK:32>PIPC, CPZ, FOM:128の順に低値を示した。

(3) 膿・分泌物・創部より分離された緑膿菌19株に対する各薬剤のMIC₉₀($\mu\text{g/ml}$)は、CFCL, CPFX, IPM, TOB:4>OFLX, GM:8>CAZ, CFS:16>CRMN, PIPC, AZT, MINO:32>AMK, CPZ:64>FOM:128の順に低値を示した。

(4) 材料別における各薬剤のMIC₉₀値の比較をTable 7に示した。尿由来菌に対するPIPC, CPZ, OFLXのMIC₉₀値は、他の材料由来菌のMIC₉₀値に比べ2~4倍高く、膿・分泌物・創部由来菌に対するAMK, CPFXのMIC₉₀値は、他の材料由来菌のMIC₉₀値に比べ2倍高い値を示した。また、尿、膿・分泌物・創部由来菌に対するCAZ, CRMN, MINOのMIC₉₀値は、喀痰・咽頭由来菌のMIC₉₀値に比べ2倍高い値を示した。CFS, CFCL, AZT, IPM,

Table 5. Isolation rate of serotypes of *Pseudomonas aeruginosa* according to inpatients of each ward (January, 1992~June, 1993)

Ward	Serotype														Total no. of strains	
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N		Non
ICU	3	4	2	1	12	1	7	7	7	1	1	5	5	2	2	45 (7.8)
Delivery and Nursery																
West-2 (W 2)	5	2	3	3	3		7					1	1	1	1	19 (3.3)
West-3 (W 3)	4	19	2	2	25		12	1	2			2	2	2	2	69 (11.9)
West-4 (W 4)	3	1			1		4		1							10 (1.7)
West-5 (W 5)	3	5	1	1	3	6	6		2			1	1	2	2	29 (5.0)
West-6 (W 6)	3	5	1	1	14	8	20	10	10			4	4			65 (11.2)
West-7 (W 7)	3	9	1	1	6	26	8	16	16		2	2	2	5	5	79 (13.7)
West-8 (W 8)	2	2	1	1	5	2	5	1								16 (2.8)
West-9 (W 9)	1	3			1		2	2	2							9 (1.6)
East-1 (E 1)	7	8			30	1	14		5	1	1	1	1	3	3	70 (12.1)
East-2 (E 2)	1	1			4							1	1			7 (1.2)
East-3 (E 3)		1					1							1	1	3 (0.5)
East-4 (E 4)	3	3			10		18	2	8	1	1	1	1	1	1	47 (8.1)
East-5 (E 5)	1	2	2		4		2	2	3	1	1					17 (2.9)
East-6 (E 6)	2			1	2		6		1			4	4	2	2	18 (3.1)
East-7 (E 7)	2	3					3		6			1	1	6	6	21 (3.6)
East-8 (E 8)	1	5	4	1		8	11	1				1	1	1	1	33 (5.7)
East-9 (E 9)		3			5		5	2	2			1	1	2	2	18 (3.1)
Total no. of strains	42 (7.3)	76 (13.1)	10 (1.7)	11 (1.9)	125 (21.6)	26 (4.5)	149 (25.8)	15 (2.6)	65 (11.2)	0 (0)	6 (1.0)	0 (0)	25 (4.3)	0 (0)	28 (4.8)	578

(): Percent, Non: non-type

ICU: The Fourth Department of Internal Medicine and Department of Neurointernal Medicine, W 3: Department of Otorhinolaryngology and Department of Pediatric Surgery, W 4: Department of Obstetrics and Gynecology, W 5: Department of Urology and Department of Surgery, W 6: Department of Thoracic Surgery, W 7: Department of Abdominal Surgery, W 8: Department of Orthopedic Surgery, W 9: Department of Neurosurgery, E 1: Department of Emergency Medicine, E 2: Department of Radiology and Isotopes, E 3: Department of Ophthalmology, E 4: Department of Pediatrics, E 5: Department of Dermatology, E 6: The First Department of Internal Medicine, E 7: The Second Department of Internal Medicine, E 8: The Third Department of Internal Medicine, E 9: Department of Neuropsychiatry

Table 6. Isolation rate of serotypes of *Pseudomonas aeruginosa* according to outpatients of each department (January, 1982~June, 1983)

Department	Serotype																			Total no. of strains	
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	Non						
Out-01 (O 1)	1																			1 (1.2)	
Out-03 (O 3)		2			1		4	1	1				1							3	13 (15.9)
Out-04 (O 4)		4			2		1														7 (8.5)
Out-05 (O 5)					1		1														2 (2.4)
Out-08 (O 8)								1													1 (1.2)
Out-10 (O 10)			1				1													1	3 (3.7)
Out-11 (O 11)	2	1	1	2	1	1	3	1	1		1										13 (15.9)
Out-12 (O 12)					1		2													3	6 (7.3)
Out-13 (O 13)	5	4			7		6		2				6							2	32 (39.0)
Out-18 (O 18)				1																	1 (1.2)
Out-19 (O 19)		1					1							1							3 (3.7)
Total no. of strains	8 (9.8)	12 (14.6)	2 (2.4)	3 (3.7)	12 (14.6)	1 (1.2)	19 (23.2)	3 (3.7)	4 (4.9)	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	8 (9.8)	0 (0)	9 (11.0)						82

() : Percent, Non: non-Type

O 1: The First Department of Internal Medicine, O 3: The Third Department of Internal Medicine, O 4: Department of Thoracic Surgery, O 5: Department of Abdominal Surgery, O 8: Department of Ophthalmology, O 10: Department of Pediatrics, O 11: Department of Dermatology, O 12: Department of Urology, O 13: Department of Otorhinolaryngology, O 18: Department of Geriatrics, O 19: Department of Pediatric Surgery

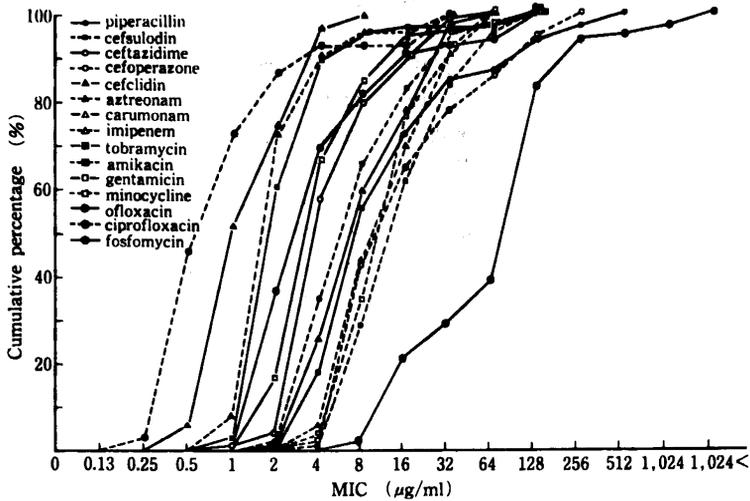


Fig. 2. Susceptibility distribution of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical materials (100 strains) to 15 antibiotics.

Table 7. MIC₅₀ of 15 antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from inpatients according to materials

Materials	MIC ₅₀ (μg/ml)								
	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Sputum throat (64)		CPFX	CFCL IPM TOB	OFLX GM CAZ	CFS CRMN MINO	PIPC AZT AMK	CPZ	FOM	
Urine (17)		CPFX	CFCL IPM TOB	GM	OFLX CAZ CFS	CRMN AZT MINO AMK		PIPC CPZ FOM	
Pus secretion wound (19)			CFCL CPFX IPM TOB	OFLX GM	CAZ CFS	CRMN PIPC AZT MINO	AMK CPZ	FOM	

(): No. of strains

PIPC: piperacillin, CFS: cefsulodin, CAZ: ceftazidime, CPZ: cefoperazone, CFCL: ceftidid, AZT: aztreonam, CRMN: carumonam, IPM: imipenem, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, GM: gentamicin, MINO: minocycline, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, FOM: fosfomicin

TOB, GM, FOM の MIC₅₀ 値は、今回実施したいずれの材料由来菌に対しても同一の値を示した。

4. 診療科別薬剤感受性分布

(1) 耳鼻咽喉科入院患者より分離された緑膿菌 16 株に対する各薬剤の MIC₅₀ (μg/ml) は、IPM: 2 > CFCL, TOB: 4 > CAZ: 8 > GM: 16 > CFS, CPFX, CRMN, AZT, MINO: 32 > AMK, PIPC, CPZ: 64 > OFLX: 128 > FOM: 256 の順に低値を示した。

(2) 胸部外科入院患者より分離された緑膿菌 20 株に対する各薬剤の MIC₅₀ (μg/ml) は、CPFX: 2 > CFCL, IPM, TOB: 4 > GM, OFLX: 8 > CAZ, CFS, MINO: 16 > CRMN, AZT, PIPC, AMK: 32 > CPZ: 64 > FOM: 256 の順に低値を示した。

(3) 腹腔外科入院患者より分離された緑膿菌 22 株に対する各薬剤の MIC₅₀ (μg/ml) は、CPFX: 1 > CFCL, TOB: 2 > IPM, OFLX, GM: 4 > CAZ: 8 > CFS,

CRMN, PIPC, MINO, AZT, CPZ: 16>AMK: 32>FOM: 256 の順に低値を示した。

(4) 災害外科入院患者より分離された緑膿菌 27 株に対する各薬剤の MIC₉₀ (μg/ml) は, CPFX, CFCL: 2>TOB, IPM: 4>OFLX, GM, CAZ: 8>CFS: 16>AZT, CRMN, MINO, AMK, PIPC: 32>CPZ: 64>FOM: 128 の順に低値を示した。

(5) 内科入院患者より分離された緑膿菌 15 株に対する各薬剤の MIC₉₀ (μg/ml) は, CPFX: 1>IPM: 2>CFCL, TOB, OFLX, CAZ: 4>GM, PIPC, CFS, CRMN: 8>MINO, CPZ, AZT: 16>AMK: 32>FOM: 128 の順に低値を示した。

(6) 診療科別における各薬剤の MIC₉₀ 値の比較を Table 8 に示した。耳鼻咽喉科由来菌に対する各薬剤の MIC₉₀ 値 (CAZ, IPM, OFLX, CPFX を除く) は, 他の診療科由来菌に比べ同一か 2~8 倍高く, OFLX,

CPFX の MIC₉₀ 値は 16~32 倍高い値を示した。また, CAZ (内科由来菌を除く), IPM の MIC₉₀ 値は同一か 1/2 倍低く, 内科由来菌に対する CAZ の MIC₉₀ 値は 2 倍高い値を示した。胸部外科および災害外科由来菌に対する各薬剤の MIC₉₀ 値 (CAZ, CFCL, MINO, FOM を除く) は, 両診療科において同一の値を示した。また, 胸部外科由来菌に対する CAZ, CFCL, FOM の MIC₉₀ 値は, 災害外科由来菌に比べ 2 倍高い値を示し, MINO の MIC₉₀ 値は 1/2 倍低い値を示した。腹腔外科由来菌に対する各薬剤の MIC₉₀ 値 (CFS, CAZ, CFCL, IPM, AMK, MINO, FOM を除く) は, 胸部外科, 災害外科由来菌に比べ 1/2~1/4 倍低い値を示した。また, CFS, CAZ, CFCL, IPM, AMK, MINO の MIC₉₀ 値は同一か 1/2 倍低い値を示し, FOM は同一か 2 倍高い値を示した。内科由来菌に対する各薬剤の MIC₉₀ 値 (CFCL, TOB,

Table 8. MIC₉₀ of 15 antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from inpatients according to department

Departments	MIC ₉₀ (μg/ml)								
	1	2	4	8	16	32	64	128	256
Department of Otorhinolaryngology (16)		IPM	CFCL TOB	CAZ	GM	CFS CPFX CRMN AZT MINO	AMK PIPC CPZ	OFLX	FOM
Department of Thoracic Surgery (20)		CPFX	CFCL IPM TOB	GM OFLX	CAZ CFS MINO	CRMN AZT PIPC AMK	CPZ		FOM
Department of Abdominal Surgery (22)	CPFX	CFCL TOB	IPM OFLX GM	CAZ	CFS CRMN PIPC MINO AZT CPZ	AMK			FOM
Department of Emergency Medicine (27)		CPFX CFCL	TOB IPM	OFLX GM CAZ	CFS	AZT CRMN MINO AMK PIPC	CPZ	FOM	
Department of Internal Medicine (15)	CPFX	IPM	CFCL TOB OFLX CAZ	GM PIPC CFS CRMN	MINO CPZ AZT	AMK		FOM	

(): No. of strains

PIPC: piperacillin, CFS: cefsulodin, CAZ: ceftazidime, CPZ: cefoperazone, CFCL: ceftidid, AZT: aztreonam, CRMN: carumonam, IPM: imipenem, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, GM: gentamicin, MINO: minocycline, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, FOM: fosfomycin

GMを除く)は、腹腔外科由来菌に比べ同一か1/2倍低い値を示した。また、CFCL, TOB, GMのMIC₉₀値は2倍高い値を示した。

5. 血清型別薬剤感受性分布

(1) 血清型B型20株に対する各薬剤のMIC₉₀($\mu\text{g/ml}$)は、CPFX:1>CFCL:2>TOB, IPM, GM:4>OFLX, CAZ, MINO:8>AMK, CRMN:16>CFS, PIPC, AZT, CPZ:32>FOM:256の順に低値を示した。

(2) 血清型E型35株に対する各薬剤のMIC₉₀($\mu\text{g/ml}$)は、IPM:2>CFCL, CPFX:4>TOB:8>GM, CAZ:16>MINO, CRMN, CFS, AZT, OFLX:32>AMK:64>CPZ, PIPC:128>FOM:256の順に低値を示した。

(3) 血清型G型35株に対する各薬剤のMIC₉₀($\mu\text{g/ml}$)は、CPFX:1>CFCL, TOB:2>IPM:4>OFLX, GM, CAZ, CFS:8>CRMN, PIPC, AZT, CPZ, MINO:16>AMK:32>FOM:64の順に低値を示した。

(4) 血清型I型10株に対する各薬剤のMIC₉₀($\mu\text{g/ml}$)は、CPFX:1>IPM, CFCL:2>TOB, GM, OFLX:4>CAZ, CFS:8>CRMN, PIPC, CPZ, AZT:16>

MINO, AMK:32>FOM:128の順に低値を示した。

(5) 血清型別における各薬剤のMIC₉₀値の比較をTable 9に示した。E型の緑膿菌に対する各薬剤のMIC₉₀値(IPMを除く)は、他のB型, G型, I型に比べ同一か2~8倍高い値を示した。また、IPMのMIC₉₀値はI型と同一で、B型およびG型に比べ1/2倍低い値を示した。一方、B型の緑膿菌に対するAMK, MINOのMIC₉₀値は、G型およびI型に比べ1/2~1/4倍低く、PIPC, CFS, CPZ, AZT, FOMのMIC₉₀値は、2~4倍高い値を示した。その他の各薬剤のMIC₉₀値(GMを除く)は、G型, I型に比べ同一か2倍高い値を示した。また、GMのMIC₉₀値はI型と同一で、G型より1/2倍低い値を示した。G型およびI型の緑膿菌に対する各薬剤のMIC₉₀値(IPM, TOB, GM, MINO, OFLX, FOMを除く)は、両血清型において同一の値を示した。また、G型に対するIPM, GM, OFLXのMIC₉₀値はI型に比べ2倍高い値を示し、TOB, MINO, FOMのMIC₉₀値は1/2倍低い値を示した。

6. NCCLSの判定基準による各薬剤の感受性率各薬剤のMIC値をTable 2をもとに判定した。

Table 9. MIC₉₀ of 15 antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from inpatients according to serotype

Serotype	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)								
	1	2	4	8	16	32	64	128	256
B (20)	CPFX	CFCL	TOB IPM GM	OFLX CAZ MINO	AMK CRMN	CFS PIPC AZT CPZ			FOM
E (35)		IPM	CFCL CPFX	TOB	GM CAZ	MINO CRMN CFS AZT OFLX	AMK	CPZ PIPC	FOM
G (35)	CPFX	CFCL TOB	IPM	OFLX GM CAZ CFS	CRMN PIPC AZT CPZ MINO	AMK	FOM		
I (10)	CPFX	IPM CFCL	TOB GM OFLX	CAZ CFS	CRMN PIPC CPZ AZT	MINO AMK		FOM	

(): No. of strains

PIPC: piperacillin, CFS: cefsulodin, CAZ: ceftazidime, CPZ: cefoperazone, CFCL: ceftidid, AZT: aztreonam, CRMN: carumonam, IPM: imipenem, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, GM: gentamicin, MINO: minocycline, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, FOM: fosfomicin

(1) 緑膿菌に対する材料別感受性率を Fig. 3 に示した。緑膿菌に対し 80%以上の感受性を示した薬剤は、喀痰・咽頭では CFCL (96.9%), IPM (93.8%), TOB (90.6%), PIPC (89.1%), CAZ (82.8%) で、尿では CFCL (94.1%), TOB (94.1%), IPM (88.2%), 膿・分泌物・創部では CFCL (100%), PIPC (89.5%), IPM (84.2%), TOB (84.2%) であった。CFCL, IPM, TOB は今回我々が実施したいずれの材料由来菌に対しても 80%以上の感受性を示した (Table 10)。

(2) 緑膿菌に対する診療科別感受性率を Fig. 4 に示した。緑膿菌に対し 80%以上の感受性を示した薬剤は、耳鼻咽喉科では CFCL (100%), IPM (100%), TOB (87.35%), PIPC (81.3%), CAZ (81.3%) で、胸部外科では CFCL (95.0%), IPM (90.0%), PIPC (85.0%), TOB (80.0%), 腹腔外科では CFCL (100%), PIPC (95.5%), TOB (95.5%),

IPM (90.9%), CAZ (86.4%), CPZ (86.4%), GM (86.4%), CPFX (86.4%), また、災害外科では CFCL (100%), TOB (92.6%), PIPC (85.2%), IPM (85.2%), CAZ (81.5%), 内科では IPM (93.3%), TOB (93.3%), CPFX (93.3%), PIPC (86.7%), CAZ (86.7%), CFCL (86.7%), CPZ (80.0%), CRMN (80.0%) であった。CFCL, IPM, TOB および PIPC は今回我々が実施したいずれの診療科由来菌に対しても 80%以上の感受性を示した (Table 10)。

(3) 緑膿菌に対する血清型別感受性率を Fig. 5 に示した。緑膿菌に対し 80%以上感受性を示した薬剤は、B 型では CFCL (100%), TOB (95.0%), PIPC (90.0%), IPM (90.0%), AMK (85.0%), GM (85.0%), CAZ (80.0%), CPFX (80.0%) で、E 型では CFCL (94.3%), IPM (85.7%), また、G 型では PIPC (97.1%), CFCL (97.1%), IPM (97.1%), TOB (97.1%), CAZ (88.6%), CPZ (80.0%), CPFX (80.0%), I 型では PIPC (100%), CFCL (100%), TOB (100%), CAZ (90.0%), IPM (90.0%), CPZ (80.0%), GM (80.0%), CPFX (80.0%) であった。CFCL, IPM は B 型, E 型, G 型, I 型のいずれの血清型の緑膿菌に対しても 80%以上の感受性を示した (Table 10)。

(4) 材料別, 診療科別, 血清型別において, CFCL は 86.7~100%の感受性率を示し, 全 100 株中 97 株に対し感受性を示した。IPM は 84.2~100%の感受性率を示し, 全 100 株中 91 株に対し感受性を示した。また, TOB は 77.1~100%の感受性率を示し, 全 100 株中 90 株に対し感受性を示した。PIPC は 71.4~100%の感受性率を示し, 全 100 株中 87 株に対し感受性を示した。CAZ は 63.2~90.0%の感受性率を示し, 全 100 株中 80 株に対し感受性を示した。

III. 考 察

今回我々は、緑膿菌の血清型と各材料および各診療科について分離状況を検討した後、15 剤に対する薬剤感受性測定を実施した。材料別で比較すると、喀痰・咽頭由来菌は、尿、膿・分泌物・創部由来菌に比べ、一部の薬剤において MIC₉₀ 値が 1/2~1/4 倍低値を示したが、材料別による顕著な差は認められなかった。しかし、診療科別で比較すると各薬剤に若干の差はみられるものの、耳鼻咽喉科>胸部外科、災害外科>腹腔外科>内科由来菌の順に MIC₉₀ 値は高く、特に耳鼻咽喉科由来菌のニューキノロン系薬剤に対する MIC₉₀ 値は、他の診療科に比べ 16~32 倍も高い値を示した。さらに、血清型別で比較すると、E 型は今回実施した血清型の中で全薬剤に対し、もっとも耐性株

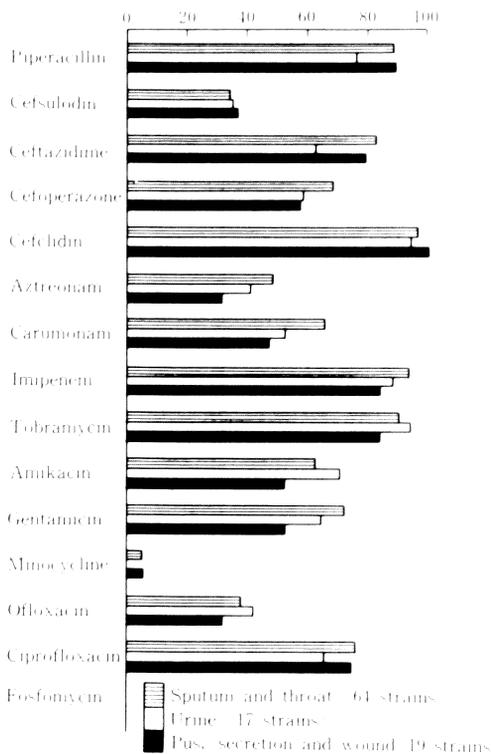


Fig. 3. Susceptibility rate of to *Pseudomonas aeruginosa* 15 antibiotics against according to clinical materials.

Table 10. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to 15 antibiotics according to overall result, material, department clinic and serotype

Antibiotic	Total (100)	Materials			Clinic					Serotype			
		Sputum- throat (64)	Urine (17)	Pus- secretion- wound (19)	a (16)	b (20)	c (22)	d (27)	e (15)	B (20)	E (35)	G (35)	I (10)
Piperacillin	○	○	△	○	○	○	○	○	○	○	△	○	○
Cefsulodin							△			△		△	
Ceftazidime	○	○	△	△	○	△	○	○	○	○	△	○	○
Cefoperazone	△	△	△	△		△	○	△	○	△		○	○
Cefclidin	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Aztreonam							△	△	△	△		△	
Carumonam	△	△	△			△	△	△	○	△		△	△
Imipenem	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Tobramycin	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	○	○
Amikacin	△	△	△	△	△		△	△	△	○		△	
Gentamicin	△	△	△	△	△	△	○	△	△	○		△	○
Minocycline													
Ofloxacin							△		△			△	
Ciprofloxacin	△	△	△	△	△	△	○	△	○	○	△	○	○
Fosfomycin													

a: Department of Otorhinolaryngology, b: Department of Thoracic Surgery, c: Department of Abdominal Surgery, d: Department of Emergency Medicine, e: Department of Internal Medicine

(): No. of strains, ○: more than 80 percent, △: from 50 to 79 percent

が多く認められた。以上のように各診療科別の比較において、ニューキノロン系薬剤に対し耐性株がみられたこと、また血清型別の比較において、特に分離頻度の高いE型とG型で薬剤耐性株の分離頻度が異なる結果がみられたことは、薬剤の耐性化防止および疫学統計上、非常に重要であると思われる。

次に、各薬剤のMIC₉₀値およびNCCLSの判定基準による各薬剤の感受性率において、CPFXはMIC₉₀値が2 µg/mlとMIC値ではもっとも低値を示したが、感受性を示した株は73株であった。本剤は、抗緑膿菌作用を有する経口剤としては優れた抗菌力を有すると思われる。また、CPFXを健常人に200~600 mg経口投与した場合、尿中濃度のピーク値(0~2時間)は最高血中濃度のおよそ300~450倍に達するため、尿路感染症の治療には、より有用な経口剤と思われる^{8,9)}。また、本剤はグラム陽性球菌やグラム陰性桿菌などのDNA gyraseに殺菌的に作用し、広域抗菌スペクトルを有するため使用しやすく乱用されがちであるが、ニューキノロン系薬剤の耐性化は急速に進みつつあり、使用には十分な注意が必要である。

一方、新薬のCFCLはMIC₉₀値および感受性率でも比較薬剤中でもっとも優れた抗菌力を示した。

CFCLが優れた抗菌力を示す理由としては、本薬剤がβ-lactamaseに対し結合親和性がきわめて低く加水分解されにくいことがあげられる。このため菌体のペリプラズム内に存在するβ-lactamaseの影響を受けにくく容易にPBPIa, 3に結合し、スフェロプラスト形成やフィラメント化をおこさせ優れた抗菌活性を示す^{2,10,11)}と考えられている。また、CFCLは第3世代セファロsporin系薬剤の中でもっとも抗緑膿菌活性が高いとされてきたCAZより、さらに優れた外膜透過性を有するとも考えられている^{1,10)}。CAZは頻回投与によりβ-lactamaseを誘導しやすいと報告^{12,13)}されているが、今回我々の測定でも耐性株が8株、intermediateの株が12株検出されており、今後、耐性菌の増加が予測される。また、IPMは同じβ-ラクタム剤の中でも菌に対する作用機序が異なり、耐性機構も外膜のprotein D2欠損による透過性の低下¹⁴⁾のため、本薬剤がもつ強いβ-lactamase誘導能¹⁵⁾の影響を受けずに、91株が感受性を示した。次に耐性株の少なかったのは、リボソームに結合し蛋白合成を阻害するTOBで、本薬剤はまた、細胞膜に対しても阻害作用を有し殺菌的な効果を有するとの報告もある¹⁶⁾。しかし、アミノグリコシド系薬剤は腎毒性、耳

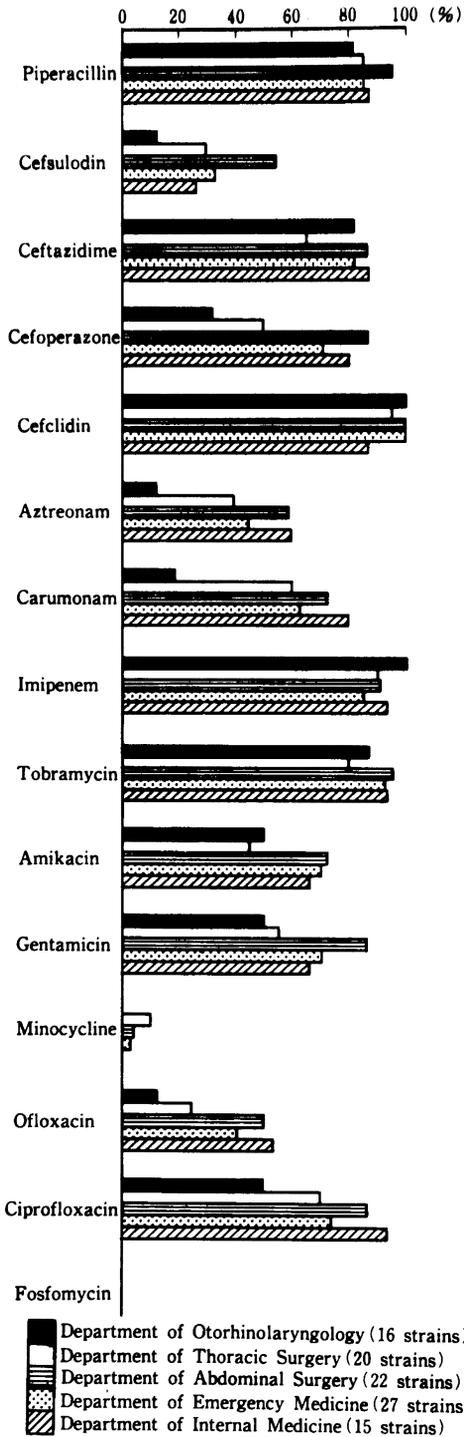


Fig. 4. Susceptibility rate of to *Pseudomonas aeruginosa* 15 antibiotics according to department.

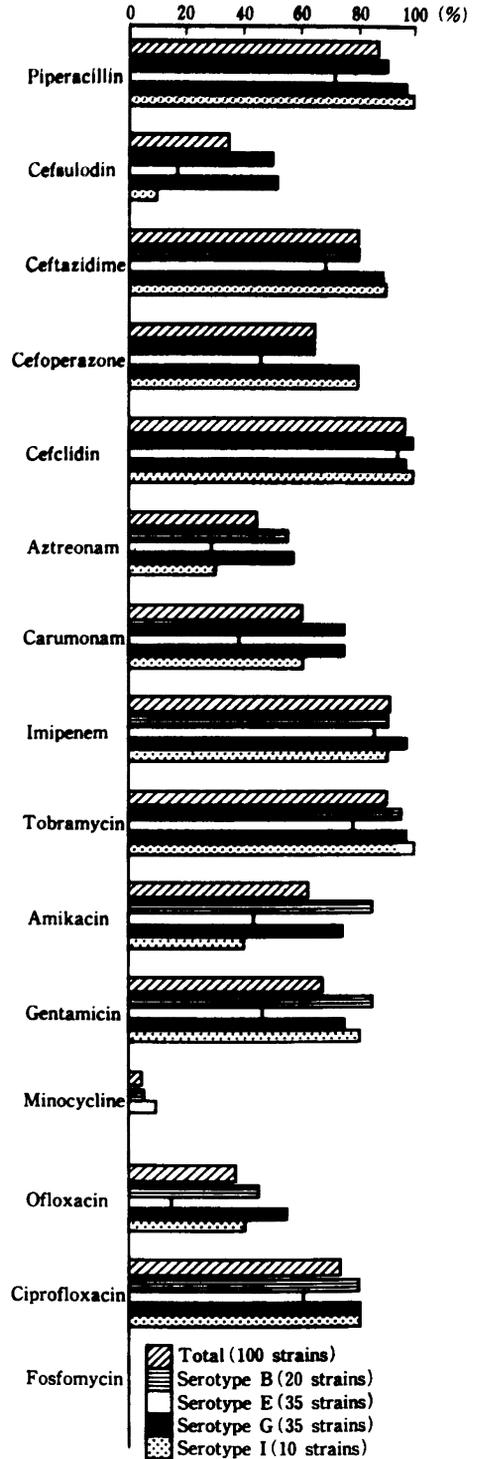


Fig. 5. Susceptibility rate of to *Pseudomonas aeruginosa* 15 antibiotics according to serotype.

毒性などの副作用があり、現在1日1回投与方法でこれらの副作用を軽減することが可能であるとの報告はあるが^{17,18)}、使用には十分な注意が必要である。

また、PIPCを健常人に投与した場合、1g筋注時では30分後に最高血中濃度28.5 µg/mlに達し、2時間後には13.8 µg/ml、2g静注時では15分後に最高血中濃度123.9 µg/mlに達し、2時間後には17.6 µg/ml、また、2gを2時間点滴静注した場合、最高血中濃度は70.2 µg/mlで4時間後には12.1 µg/mlに低下する^{19,20)}。そこで、我々の測定において薬剤感受性判定をした場合PIPCは、87株が感受性を示していたが、そのうちMIC値が8 µg/ml以下を示した株は56株のみであり、単剤投与では十分な臨床効果は期待できないものと思われる。しかし、本薬剤は尿中排泄率が高く、筋注または静注で投与から6時間後に230~727 µg/mlと高い尿中濃度が得られ²⁰⁾、尿路感染症の治療には有用な薬剤と思われる。

緑膿菌に対する生体防御は好中球によるところが大きく、好中球の殺菌作用の低下または数の低下により本菌の感染を受けやすくなる。このため、白血球減少を伴うcompromised hostなどでは緑膿菌感染を受けやすく、しかも治療には感染防御機構が十分に働かないため、殺菌力の強い薬剤で、かつ低濃度でその作用が持続する薬剤を用いなければならぬ²¹⁾。

以上よりCFCLは、緑膿菌感染症に対し抗菌力、難耐性化および安全性より優れた臨床効果の期待できる薬剤と思われる。

文 献

- 1) 横田 健, 鈴木映子, 新井京子: Cefclidlinの試験管内抗菌力, BBPsへの結合親和性および血清補体又はマウス培養マクロファージとの協力作用. *Chemotherapy* 40 (S-4): 14~22, 1992
- 2) Watanabe N, Katsu K, Moriyama M, Kitoh K: *In vitro* evaluation of E1040, a new cephalosporin with potent anti-pseudomonal activity. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 693~701, 1988
- 3) Neu H C, Chin N, Novelli A: *In vitro* activity of E1040, a novel cephalosporin with potent activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1666~1675, 1988
- 4) 西野武志, 大槻邪子, 尾花芳樹, 比留間良一, 田嶋邪徳, Cefclidlinの *in vitro* および *in vivo* の抗菌力. *Chemotherapy* 40 (S-4): 39~50, 1992
- 5) 日本化学療法学会: 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1989年) 微量液体希釈法によるMIC測定法 (微量液体希釈法)—日本化学療法学会標準法一. *Chemotherapy* 38: 102~105, 1990
- 6) 日本化学療法学会: 日本化学療法学会抗菌薬感受性

測定検討委員会報告 (1992年) 微量液体希釈法によるMIC測定法 (日本化学療法学会標準法) の一部修正. *Chemotherapy* 41: 183~189, 1993

- 7) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Fourth Informational Supplement. NCCLS Document M100-S4 Villanova, Pa., USA, 12, 1992
- 8) 小林宏行, 志村政文: BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 33 (S-7): 140~170, 1985
- 9) 川島尚志, 他: 尿路感染症に対するBAY o 9867 (Ciprofloxacin) の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 33 (S-7): 787~802, 1985
- 10) 井上栄子, 三橋 進, 井上松久: Cefclidlinの細菌学的評価. *Chemotherapy* 40 (S-4): 1~13, 1992
- 11) 勝 鎌政, 渡辺直彰, 森山めぐみ, 杉原芳樹, 紀藤恭輔: 新規注射用セファロスポリン cefclidlinの細菌学的評価. *Chemotherapy* 40 (S-4): 51~72, 1992
- 12) 菊地宏明, 高橋将喜, 渡辺 彰, 本宮雅吉: 緑膿菌の耐性獲得とβ-lactamase産生との相関 (*In vitro* における検討). *Chemotherapy* 40: 702, 1992
- 13) 後藤美江子, 鍛冶佳子, 岡 慎一, 木村 哲, 島田馨, 大屋 哲, 岡本了一, 井上松久: *In vitro* におけるceftazidime (CAZ) 少量頻回投与時の緑膿菌の耐性化について. *Chemotherapy* 41: 281, 1993
- 14) Trias J, Nikaido H: Outer membrane protein D2 catalyzes facilitated diffusion of carbapenems and penems through the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 34, 52~57, 1990
- 15) 高橋綾子, 四方田幸恵, 入谷さゆり, 田波 洋, 橋本 一, 井上松久: 緑膿菌に対するβ-ラクタム剤感受性ディスク法による耐性誘導とそこに現れた変異株の解析. *Chemotherapy* 37: 1458~1466, 1989
- 16) 伊豫部志津子: 特集 緑膿菌感染症 緑膿菌の細菌学 緑膿菌の薬剤感受性機序と薬剤耐性獲得機序 アミノグリコシド剤. *日本臨床* 49: 2249~2253, 1991
- 17) Verpooten G A et al: Once-daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 45: 22~27, 1989
- 18) Janknegt R: Aminoglycoside therapy. Current use and future prospects. *Pharm. Weekbl.* 12: 81~90, 1990
- 19) 上田 泰: 広域ペニシリン剤T-1220の基礎的・臨床的研究のまとめ. *Chemotherapy* 25: 683~699, 1977
- 20) 上田 泰, 松本文夫: Piperacillin. *Jpn. J. Antibiot.* 36: 653~677, 1983
- 21) 横田 健: 抗菌薬の耐性とその選択 新しい抗菌薬の作用機序とその特徴. *Prog. Med.* 7: 1755~1760, 1987

Serotypes of *Pseudomonas aeruginosa* and antimicrobial susceptibility distribution of 15 antibiotics

Kazuko Tahara, Seishi Asari, Masayuki Horikawa,

Hisako Tsukamoto, Masahiro Toyokawa and Atsuko Sunada

Clinical Laboratory, Osaka University Hospital, 2-15 Yamadaoka, Suita-City, Osaka, 565, Japan

Between January 1992 and June 1993, serotype identification was carried out against *Pseudomonas aeruginosa* isolated in the microbiology laboratory of Osaka University Hospital, and the isolation rate of serotypes was evaluated according to materials and department clinics. The MICs of fifteen antibiotics, piperacillin (PIPC), cefsulodin (CFS), ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), cefclidid (CFCL), aztreonam (AZT), carumonam (CRMN), imipenem (IPM), tobramycin (TOB), amikacin (AMK), gentamicin (GM), minocycline (MINO), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX) and fosfomicin (FOM), were measured by the micro-broth dilution method in about 100 strains that indicated a high incidence of serotype, and we evaluated the MIC₉₀, materials, clinics and serotypes individually.

1. Isolation rates of serotypes were in the order of G, E, B, I, A, non-type, M, F, H, D, C and K. *P. aeruginosa* was isolated most often from sputum and throat samples of inpatients, and from pus, secretion and wound of outpatients. Among department clinics, *P. aeruginosa* was most often isolated from inpatients of the department of abdominal surgery, and from outpatients of the department of otorhinolaryngology.

2. MIC₉₀ s of antibiotics against *P. aeruginosa* 100 strains were in the order of CPFX > CFCL, IPM, TOB > GM, OFLX, CAZ > CFS > CRMN, MINO, AZT, PIPC, AMK > CPZ > FOM. The MIC₉₀ of CPFX was 2 µg/ml, and that of CFCL, IPM and TOB was 4 µg/ml.

3. Susceptibility rate of each antibiotic that based on interpretative standards by NCCLS was in the order of CFCL 97.0%, IPM 91.0%, TOB 90.0%, followed by PIPC, CAZ, CPFX, GM, AMK, CPZ, CRMN, AZT, OFLX, CFS, MINO and FOM.