

臨床検査材料から分離された肺炎球菌の経口抗菌薬に対する感受性

北山理恵子・南 新三郎・堀井 妙子・前花 淳子

保田 隆・渡辺 泰雄・成田 弘和

富山化学工業株式会社総合研究所*

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

(平成5年10月20日受付・平成6年2月2日受理)

1982年から1990年までに臨床分離された *Streptococcus pneumoniae* 40株の経口抗菌薬に対する感受性を測定した。その結果、benzylpenicillin (PCG) 低感受性株は5株あり、耐性株は認められなかった。PCG感受性株 (35株) に対する MIC₉₀ は ceftoram および amoxicillin がもっとも優れ、次いで cefuroxime, cefpodoxime > cefdinir > cefotiam > tosufloxacin, cefixime > sparfloxacin > levofloxacin, cefaclor > ciprofloxacin, ofloxacin, cephalixin > ceftibuten, minocycline > josamycin, erythromycin, clarithromycin の順であった。PCG 低感受性株 (5株) に対しては、amoxicillin, ceftoram, cefuroxime, cefpodoxime, cefdinir, cefotiam および tosufloxacin が優れた抗菌力を示した。 β -ラクタム系経口抗菌薬間の感受性相関を検討した結果、7位側鎖にオキシミノ基および2-カルボキシエチリデン基を持つセフェム剤に対して、特異的に感受性が低下した株が認められた。

Key words: 肺炎球菌, 経口抗菌薬, 薬剤感受性, 感受性相関

Streptococcus pneumoniae は肺炎, 中耳炎, 髄膜炎等の起炎菌の1つである¹⁻³⁾。本菌は, 本来ペニシリンに感受性であり, 他の菌種に比べ顕著な耐性化が認められないまれな菌種の1つとして知られていた¹⁾。しかし1967年にオーストラリアで初めてペニシリン低感受性株⁴⁾が分離されて以来, 本邦および諸外国においてペニシリン低感受性あるいは耐性の肺炎球菌の分離が報告されている⁵⁻¹¹⁾。その中には髄膜炎のような薬剤の移行性の悪い部位の感染症における β -ラクタム剤治療が無効であった症例⁹⁾もあり, 高い血中濃度を得ることが困難な経口抗菌薬では, このような感受性の低下は注射薬以上に大きな問題と考えられる。実際, 経口抗菌薬に対する感受性については種々の報告¹²⁻¹⁴⁾があるが, 近年開発あるいは開発中の経口抗菌薬を同時に比較したものは少ない。

そこで我々は, 1982年から1990年までに日本国内の各施設から分離された *S. pneumoniae* 40株の, 各種経口抗菌薬に対する感受性を測定した。同定はアピストレップ20 (日本ビオメリュー, バイテック) とオプトヒンに対する感受性試験によって行った。被験薬

剤のうち, ceftoram (CFTM), cephalixin (CEX), cefixime (CFIX), ceftibuten (CETB), cefpodoxime (CPDX), cefdinir (CFDN), tosufloxacin (TFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX) および sparfloxacin (SPFX) は当社合成品を用いた。また cefaclor (CCL; SIGMA), amoxicillin (AMPC; SIGMA), cefotiam (CTM; 武田薬品工業), cefuroxime (CXM; 田辺製薬), benzylpenicillin (PCG; 萬有製薬), erythromycin (EM; SIGMA), josamycin (JM; SIGMA) および minocycline (MINO; 日本レダリー) は市販品を, clarithromycin (CAM) は錠剤 (大正製薬) から抽出したものを用いた。最小発育阻止濃度 (MIC, $\mu\text{g/ml}$) は, 5% 脱繊維綿羊血液加 Brain heart infusion agar (栄研) を用いた寒天平板希釈法で測定した。スキムミルク凍結保存株を同寒天平板上に接種し, 一夜培養後のコロニーを tripticase soy broth に接種し, これを8時間培養した培養液 ($1.1 \times 10^6 \sim 8.6 \times 10^6 \text{CFU/ml}$) を, ミクロプランターを用いて1白金耳, 測定培地に接種して18時間培養後の MIC を判定した。

* 富山県富山市下奥井2-4-1

使用菌株を Ward 等¹⁵⁾に準じて、PCG に対する感受性によって分類した結果、PCG の MIC が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下の PCG 感受性株は 35 株、PCG の MIC が 0.1 から 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の PCG 低感受性株は 5 株認められた。PCG の MIC が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上の PCG 耐性株は認められなかった。

PCG 感受性株に対する抗菌力を Table 1 に示した。MIC₅₀ で比較すると CFTM および AMPC がもっとも優れた抗菌力を示し、次いで CXM, CPDX > CFDN > CTM > TFLX, CFIX > SPFX > LVFX, OCL > CPFX, OFLX, CEX > CETB, MINO > JM, EM, CAM の順であった。セフェム剤中、もっとも優れていた CFTM の MIC は 0.0125~0.025 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、86%の株の発育が阻止された。キノロン剤では TFLX の抗菌力がもっとも優れていたが、CFTM や AMPC にはおおよぼ、CFIX とほぼ同等であった。また、キノロン剤に対して耐性化した株は認められなかった。マクロライド剤に対しては中等度 (EM MIC; 0.39~25 $\mu\text{g/ml}$) および高度耐性株 (EM MIC; ≥ 50 $\mu\text{g/ml}$) が認められ、それらは全体の各々 3 および 29%であった。MINO に対しても耐性株 (MIC; ≥ 3.13 $\mu\text{g/ml}$) が 66%存在した。

PCG 低感受性株 5 株に対しては、AMPC, CFTM, CXM, CPDX, CFDN, CTM, TFLX が優れた抗菌力を示した (Table 1)。PCG 感受性株と同様にキノロン剤に対する耐性株は認められなかったが、マクロライド剤に対しては、高度耐性株が 3 株認められ、MINO に対しては 5 株すべてが耐性株であった。

β -ラクタム系経口抗菌薬の感受性相関を検討したところ、CFTM と良好に相関する薬剤と相関しない薬剤が認められた。Fig. 1 に示した CFTM と CFIX では、CFTM の MIC の上昇に伴って CFIX の MIC も上昇し比較的良好に相関した。しかし Fig. 2 の CFTM と CTM では、CTM の MIC がほとんどの株に対して 0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ を示したのに対して、*印で示すように CFTM の MIC のみ上昇した株 (MIC; 0.05~0.2 $\mu\text{g/ml}$) が 8 株認められた。しかし **印で示す様に CFTM の MIC (0.78 $\mu\text{g/ml}$) と CTM の MIC (1.56 $\mu\text{g/ml}$) がいずれも高値を示す株も 1 株認められた。

*および**印で示した株を CFTM 低感受性株とし、これらに対する各薬剤の MIC を Table 2 に示した。*印で示した 8 株 (D-931~D-948) に対する CFTM の MIC は、CFTM 感受性株と比較すると 2~16 倍上昇し、同様に CPDX, CFIX, CXM, CFDN および CETB も 2~16 倍上昇した。しかし CCL, CTM

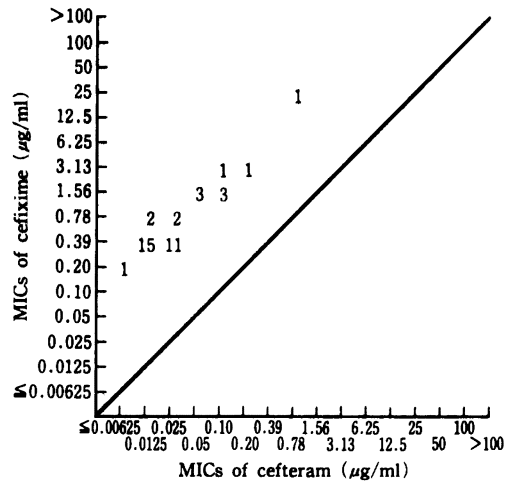


Fig. 1. Correlation of MICs between ceftam and cefixime against *Streptococcus pneumoniae*.

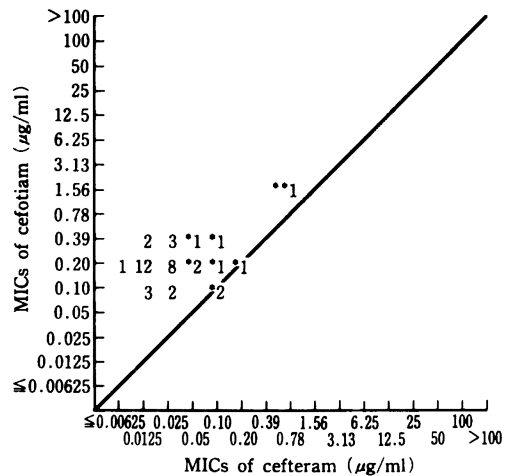


Fig. 2. Correlation of MICs between ceftam and cefotiam against *Streptococcus pneumoniae*.

および AMPC の MIC は、ほとんど変化が見られなかった。一方 D-516 株 (**印) に対しては、いずれの薬剤も 8~128 倍上昇した。

CFTM と良好に相関する薬剤には Fig. 3 に示したように構造上の共通点が見いだされた。すなわち、いずれも 7 位側鎖にオキシイミノ基または 2-カルボキシエチリデン基を持つセフェム剤である。CFTM と相関しない薬剤は Fig. 4 に示したように 7 位あるいは 6 位側鎖に上記の薬剤とは系統の異なる置換基を持つセフェム剤またはペニシリン剤であった。

Table 1-1. Sensitivity distribution of clinically isolated penicillin-sensitive and -insensitive *Streptococcus pneumoniae*

Drug	Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}														MIC ₅₀ or MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)					
		≤ 0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
Cephalexin	PSSP ^{b)}								1	23	9	2								2.589	4.322
	PISP ^{c)}										2	2				1				ND ^{d)}	ND
Cefaclor	PSSP							4	27	4										1.103	1.448
	PISP								1	3					1					ND	ND
Cefixime	PSSP						1	26	4	4										0.302	0.408
	PISP									2	2			1						ND	ND
Cefteram	PSSP	1	17	13	1	3														0.013	0.022
	PISP				2	1	1	1	1											ND	ND
Cefuroxime	PSSP			19	11	2	3													0.023	0.044
	PISP						4				1									ND	ND
Cefpodoxime	PSSP		3	27	2	3														0.036	0.048
	PISP				1	1	2			1										ND	ND
Cefotiam	PSSP				7	23	5													0.135	0.184
	PISP					2	2	1												ND	ND
Ceftibuten	PSSP								1	25	2	3	3	1						4.963	13.091
	PISP											1	3	1						ND	ND
Ceftinir	PSSP			8	22	4	1													0.067	0.094
	PISP				1	1	3			1										ND	ND
Amoxicillin	PSSP			30	5															0.019	0.024
	PISP				3	1				1										ND	ND

^{a)}Inoculum: 10^8 cells/ml^{b)}Benzympenicillin-sensitive *S. pneumoniae*^{c)}Benzympenicillin-insensitive *S. pneumoniae*^{d)}not determined

Table 1-2. Sensitivity distribution of clinically isolated penicillin-sensitive and -insensitive *Streptococcus pneumoniae*

Drug	Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}															MIC ₅₀ or MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)				
		≤ 0.00625	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
Benzylpenicillin	PSSP	2	28	5																0.018	0.024
	PISP				3	1	1													ND	ND
Ofloxacin	PSSP								8	27									1.985	2.609	
	PISP									5									ND	ND	
Levofloxacin	PSSP							6	27	2									1.046	1.373	
	PISP								4	1									ND	ND	
Ciprofloxacin	PSSP							1	14	16	4								1.702	2.653	
	PISP								2	2	1								ND	ND	
Tosufloxacin	PSSP						13	20	2										0.230	0.329	
	PISP						1	4											ND	ND	
Sparfloxacin	PSSP						1	18	11	5									0.362	0.689	
	PISP							2	2	1									ND	ND	
Erythromycin	PSSP		3	20	1					1							10		0.042	>200	
	PISP			2													3		ND	ND	
Josamycin	PSSP		1	6	12	6							1		5	4			0.178	135.7	
	PISP						1	1					1		2				ND	ND	
Clarithromycin	PSSP	2	14	7	1					1									0.028	>200	
	PISP		2																ND	ND	
Minocycline	PSSP				2	8	1	1			3	3	8	9					4.963	14.81	
	PISP										1	3	1						ND	ND	

^{a)}Inoculum: 10^8 cells/ml
^{b)}Benzylpenicillin-sensitive *S. pneumoniae*
^{c)}Benzylpenicillin-insensitive *S. pneumoniae*
^{d)}not determined

Table 2. Antibacterial activity of cefteram and other β -lactams against cefteram-sensitive and -insensitive *Streptococcus pneumoniae*

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}									
	benzylpenicillin	cefteram	cefopodoxime	cefixime	cefuroxime	cefdirir	ceftibuten	cefalor	cefotiam	amoxicillin
CFTMs ^{b)}	D-442	0.025	0.025	0.05	0.39	0.05	0.1	6.25	1.56	0.025
	D-929	0.025	0.0125	0.05	0.39	0.025	0.05	6.25	0.78	0.025
	D-931	0.05	0.05	0.1	1.56	0.1	0.2	100	3.13	0.05
CFTMr ^{c)}	D-684	0.1	0.05	0.2	1.56	0.2	0.39	25	3.13	0.1
	D-415	0.2	0.05	0.1	1.56	0.2	0.1	50	3.13	0.05
	D-941	0.05	0.1	0.39	1.56	0.2	0.39	50	3.13	0.05
	D-942	0.05	0.1	0.39	1.56	0.2	0.2	50	1.56	0.05
	D-943	0.05	0.1	0.39	1.56	0.2	0.2	50	1.56	0.05
	D-934	0.1	0.1	0.39	3.13	0.2	0.39	50	3.13	0.05
	D-948	0.1	0.2	0.39	3.13	0.2	0.39	50	1.56	0.05
	D-516	0.78	0.78	3.13	25	3.13	3.13	200	50	0.78

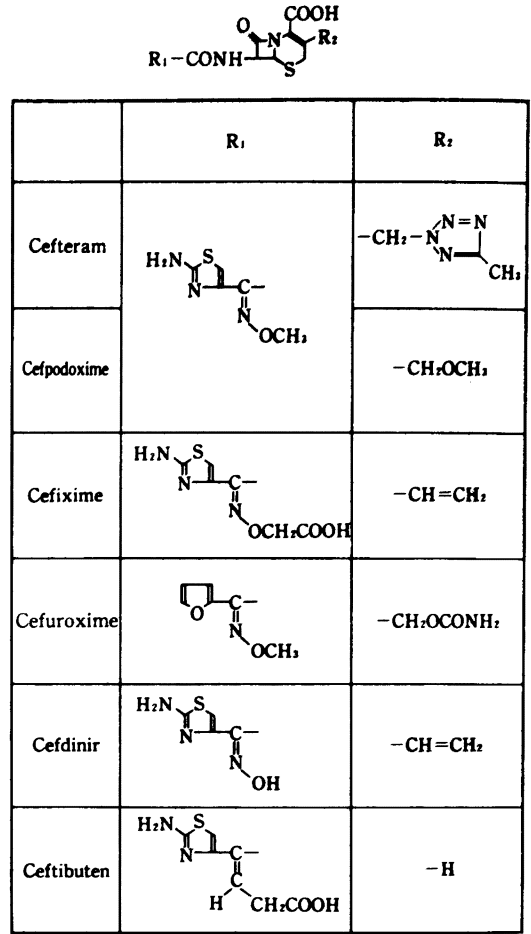
^{a)}Inoculum: 10^8 cells/ml^{b)}Cefteram-sensitive *S. pneumoniae*^{c)}Cefteram-insensitive *S. pneumoniae*

Fig. 3. Chemical structures of cefteram, cefopodoxime, cefixime, cefuroxime, cefdinir and ceftibuten.

西岡ら¹²⁾は1987年から1989年にPCG低感受性株を分離し、これらはセフェム剤にも一様に低感受性化しているものの耐性株は認められず、セフェム剤の中ではCFTMがもっとも優れていたと述べている。これは今回の我々の結果とほぼ一致していた。今回、キノロン耐性株は認められなかったが、小栗¹⁰⁾等によって低率ではあるがキノロン耐性株の分離が報告されており、今後の動向には注意が必要であろう。また猪狩¹⁷⁾は、1987年から1988年分離株についてマクロライド耐性株は全体の15~20%、またテトラサイクリン耐性株は50%以上を占めたと述べており、本報の結果とほぼ一致していた。

水見ら¹⁰⁾は、PCG耐性株におけるPCGとampicillin (ABPC)、cefotaxime (CTX)、imipenem (IPM) およ

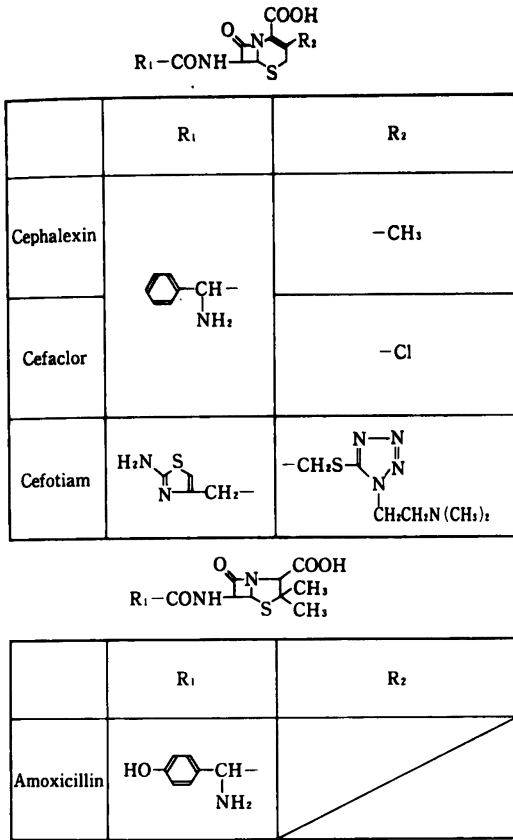


Fig. 4. Chemical structures of cephalixin, cefaclor, cefotiam and amoxicillin.

び vancomycin (VCM) との相関について検討した結果、ABPC、CTX とは相関するが IPM、VCM とは相関しなかったと述べている。今回我々が PCG 感受性株ならびに低感受性株における β -ラクタム系経口抗菌薬の感受性相関を検討した結果、CFTM と良好に相関する薬剤と相関しない薬剤の 2 つのグループに大別でき、前者の薬剤に特異的に感受性の低下した株が認められた。前者の薬剤のほとんどは 7 位側鎖にアミノチアゾール骨格を有するが、後者の CTM もこの骨格を有すること、およびフラン骨格を有する CXM が前者の薬剤に属することから、7 位側鎖においてアミノチアゾール骨格ではなく、オキシイミノ基または 2-カルボキシエチリデン基に特異的な低感受性が起こっている可能性が示唆された。このような低感受性化は、注射剤も含めた 7 位側鎖にオキシイミノ基を有する薬剤の繁用が影響している可能性が考え

られるが、CETB のような 2-カルボキシエチリデン基をもつ薬剤にも同様の低感受性化が起こっている点は興味深い。また PCG の MIC が $0.78 \mu\text{g/ml}$ の D-516 株に対しては、いずれの薬剤においても大幅な上昇が認められ、本菌の β -ラクタム剤に対する耐性化が一様でないことが示唆された。

S. pneumoniae の β -ラクタム剤低感受性化は penicillin binding proteins (PBPs) の特異的な変化によると報告^{11,18,19)}されており、今回の結果から薬剤の構造に特異的な PBPs の変化が起きている可能性が考えられた。この点に関しては、今後詳細な検討が必要であろう。

文 献

- 紺野昌俊: 感染症学—基礎と臨床 (上田 泰編) p.1000~1007, メジカルビュー社, 東京, 1982
- Klein J O: The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children. Rev. Infect. Dis. 3: 246~253, 1981
- Williams W W, Hickson M A, Kane M A, Kendal A P, Spika J S, Hinman A R: Immunization policies and vaccine coverage among adults. Ann. Intern. Med. 108: 616~625, 1988
- Hansman D, Bullen M M: A resistant pneumococcus. Lancet 2: 264~265, 1967
- Jacobs M R, Koornhof H J, Robins-Broune R M, Stevenson C M, Vermaak Z A, Freeman I, Miller G B, Witcomb M A, Isaacson M, Ward J I, Austrian R: Emergence of multiply resistant pneumococci. N. Engl. J. Med., 299: 735~740, 1978
- 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 鈴木 寛, 宇塚良夫, 岩崎温子: 病原性の明確な肺炎球菌の抗菌物質感受性と血清型別. Chemotherapy 25: 2988~2992, 1977
- 小酒井望, 岡田 淳, 小栗豊子: 各種病原細菌の抗菌薬感受性の現状と将来. 日本臨床 39: 121~134, 1981
- 有益 修, 目黒英典, 白石裕昭, 菅又久美子, 比留間藤昭, 阿部敏明: β -ラクタム剤が無効であった肺炎球菌髄膜炎の 1 例. 感染症誌 62: 682~683, 1988
- 佐藤幸一郎, 実村 信: 小児における penicillin 低感受性株 *S. pneumoniae* 感染症の経験. 感染症誌 63: 189~193, 1989
- 氷見京子, 宮本茂樹, 大嶋寛子, 黒木春郎, 石川信泰, 山崎 努, 難波真美, 鈴木 宏, 上原すず子, 新美仁男, 中村 明: ペニシリン耐性肺炎球菌髄膜炎の 1 例と小児より分離された肺炎球菌抗菌剤感受性の検討. 感染症誌 64: 725~733, 1990
- 重野秀明, 山崎 透, 永井寛之, 後藤陽一郎, 田代隆良, 那須 勝, 野路弓子, 小此木研二: β -ラクタム薬耐性肺炎球菌性肺炎で死亡した 1 例と分離菌の耐性機序. 感染症誌 66: 508~514, 1992

- 12) 西岡きよ, 荻原央子, 丹野恭夫, 滝島 任: 近年の呼吸器感染症原因菌の動向と *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* および *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* の抗生剤感受性—1987~1989年の3年間の検討—*Chemotherapy* 39: 443~451, 1991
- 13) Wise R, Andrews M, Ashby J P, Thorner D: The in-vitro activity of cefpodoxime: a comparison with other oral cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* 25: 541~550, 1990
- 14) Spangler S K, Jacobs M R, Pankuch G A, Appelbaum P C: Susceptibility of 170 penicillin-resistant pneumococci to six oral cephalosporins, four quinolones, desacetylcefotaxime, Ro 23-9424 and RP 67829. *J. Antimicrob. Chemother.* 31: 273~280, 1993
- 15) Ward J I, Moellering R C Jr.: Susceptibility of pneumococci to 14 beta-lactam agents: comparison of strains resistant, intermediate-resistant, and susceptible to penicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 20: 204~207, 1981
- 16) 小栗豊子, 三澤成毅, 矢島英代, 猪狩 淳: 肺炎球菌の薬剤感受性の動向—経口抗菌剤を中心にして—。第41回日本化学療法学会抄録集: p108, 1993
- 17) 猪狩 淳: 特集, 化学療法剤の使い方。新しい耐性菌の動向。クリニカ 19: 140~147, 1992
- 18) Zigelboim S, Tomasz A: Penicillin binding proteins of multiply antibiotic-resistant South African strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 434~442, 1980
- 19) Figueiredo A M S, Connor J D, Severin A, Vaz Pato M V, Tomasz A: A pneumococcal clinical isolate with high-level resistance to cefotaxime and ceftriaxone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 886~889, 1992

Sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* isolated from clinical materials to oral antimicrobial agents

Rieko Kitayama, Shinzaburo Minami, Taeko Horii,
Junko Maehana, Takashi Yasuda, Yasuo Watanabe
and Hirokazu Narita

Research Laboratory, Toyama Chemical Co., Ltd., 2-4-1 Shimookui, Toyama-shi, Japan

Koichi Deguchi

Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

We investigated the sensitivity of 40 strains of *Streptococcus pneumoniae*, which were isolated from clinical materials in Japan from 1982 to 1990, to various oral antimicrobial agents. There were 5 benzylpenicillin (PCG)-insensitive strains and no PCG-resistant strains. The MIC₉₀s of cefteram and amoxicillin against the PCG-sensitive strains (35 strains) were the best and were followed by cefroxime, cefpodoxime > cefdinir > cefotiam > tosufloxacin, cefixime > sparfloxacin > levofloxacin, cefaclor > ciprofloxacin, ofloxacin, cephalixin > ceftibuten, minocycline > josamycin, erythromycin and clarithromycin. The MICs of amoxicillin, cefteram, cefroxime, cefpodoxime, cefdinir, cefotiam and tosufloxacin against PCG-insensitive strains (5 strains) were superior to those of other agents. Correlations between MICs of various β -lactams revealed that some strains became insensitive especially to cepheems having an oxyimino or a 2-carboxyethylidene group on the 7-acyl side-chain.