

Ceftazidime 耐性 *Klebsiella pneumoniae* に関する検討黒川 博史¹⁾・小黒 和彦¹⁾・永田 明義¹⁾・鈴木 和夫¹⁾・荒川 宜親²⁾¹⁾保健科学研究所第一検査部*²⁾名古屋大学医学部細菌学講座

(平成7年1月9日受付・平成7年2月22日受理)

1994年7月から10月までに、臨床から分離された ceftazidime 耐性の *Klebsiella pneumoniae* 8株に対し、ceftazidime (CAZ), piperacillin (PIPC), sulbenicillin (SBPC), ceftizoxime (CZX), ceftriaxone (CTRX), cefpirome (CPR), latamoxef (LMOX), cefminox (CMNX) の MIC 値を、微量液体希釈法(日本化学療法学会標準法¹⁾)により測定した。8株のうち2株が、CAZ に対する MIC 値 400 $\mu\text{g/ml}$ を越える株であった。これら、CAZ 耐性 *K. pneumoniae* について調査を行ったので報告する。

Key words: CAZ 耐性, Plasmid, 薬剤感受性, 肺炎桿菌

1983年頃からヨーロッパ諸国において²⁾, ceftazidime (CAZ) 耐性の *Klebsiella pneumoniae* が報告³⁾され、本邦においても、その報告や耐性機序について、いくつかの報告^{4,5)}がされている。当施設において、1年ほど前から希にこのような耐性株が確認されていたが、本年7月ごろから、その出現が目立つようになり、最近では *K. pneumoniae* だけでなく *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* などの腸内細菌群においても増加傾向であり、菌種間、および全国規模で、広がりがつつあるのではないかと考えられる。今後、このような耐性株が、臨床で大きな問題をもたらすのではないかと考え、調査を開始した。その第一報として、*K. pneumoniae* について報告する。

(1) 対象株

1994年7月から10月までの約3か月間に、当施設で全国の病・医院から受け付けた、細菌学検査検体(当方では、*Klebsiella* 属だけで月間平均1,000株ほどの感受性検査を実施しており、調査母体は約3,000株である)の分離菌株に、ceftazidime 耐性 (NCCLS, break point 32 $\mu\text{g/ml}$ に発育) の *K. pneumoniae* を確認した。これら、8株の臨床分離株を対象とした。すべて、喀痰由来であり、同一患者の重複は含まない。菌種同定は、ID TEST EB-20 (日水) で実施した。また、各株は便宜的に HKY と記す。HKY-005, 006, 024, 030, 023 は神奈川県, HKY-011 は東京都内, HKY-012, 025 は静岡県内から分離された株である。

(2) 使用抗菌薬

Ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), piperacillin (PIPC, 富山化学), sulbenicillin (SBPC, 武田薬品), ceftriaxone (CTRX, 日本ロシュ), ceftizoxime (CZX, 藤沢薬品工業), cefminox (CMNX, 明治製

薬), latamoxef (LMOX, 塩野義製薬), cefpirome (CPR, ヘキストジャパン) の8剤を使用し、希釈系列は CAZ が、400 $\mu\text{g/ml}$ から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ までの10段階、他剤は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.2 $\mu\text{g/ml}$ までの10段階とした。

(3) MIC 値測定

MIC 値測定は、日本化学療法学会標準法に基づいて、微量液体希釈法で実施した。マイクロ・プレートは、自家製 96 穴 U 底マイクロ・プレート (新潟化工) に、基礎培地 Mueller-Hinton Broth (Difco) を使用した。被検菌を接種し 35°C で、約 18 時間培養後、各ウェルの混濁を肉眼的に判定し、MIC 値を測定した。

薬剤感受性の結果を Table 1 に示す。対象 8 株すべて、CMNX は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と比較的感受性であったが、CPR, CTRX, CZX, LMOX では各株で MIC 値にバ

Table 1. MICs of eight antimicrobial agents registered on eight strains of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*

| Strain | Antimicrobial Agent | | | | | | | | Isolate at ¹⁾ | Grouping ²⁾ |
|--------|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|--------------------------|------------------------|
| | No. | CAZ | CPR | CTRX | CZX | CMNX | LMOX | PIPC | | |
| 005 | 100* | 1.56 | 12.5 | 6.25 | 0.39 | 0.78 | >100 | >100 | KNG | A |
| 006 | >400 | 50 | >100 | 100 | 0.39 | 6.25 | >100 | >100 | SZO | A |
| 011 | >400 | 50 | >100 | >100 | 0.39 | 6.25 | >100 | >100 | SZO | A |
| 012 | 50 | 1.56 | 12.5 | 3.13 | 0.39 | 0.78 | >100 | >100 | KNG | A |
| 023 | 25 | 6.25 | 100 | 12.5 | 0.39 | 1.56 | >100 | >100 | TKO | B |
| 024 | >400 | 6.25 | 50 | 12.5 | 0.39 | 1.56 | >100 | >100 | KNG | A |
| 025 | 200 | 6.25 | 50 | 6.25 | 0.39 | 1.56 | >100 | >100 | KNG | A |
| 030 | 25 | 6.25 | 100 | 12.5 | 0.39 | 3.13 | >100 | >100 | KNG | B |

* $\mu\text{g/ml}$ ¹⁾by prefecture: KNG, KANAGAWA, SZO, SHIZUOKA, TKO, TOKYO, ²⁾Plasmid grouping

CAZ: ceftazidime, CPR: cefpirome, CTRX: ceftriaxone, CZX: ceftizoxime, CMNX: cefminox, LMOX: latamoxef, PIPC: piperacillin, SBPC: sulbenicillin

ラツキがあった。CAZ に関しては、ほとんどの株で 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示し (Table 1 は、2 代目継代株の成績であり、初代分離時より、MIC 値が 1~2 管低下した株もある) HKY-006 および 011 の 2 株は 400 $\mu\text{g/ml}$ を越える値であった。参考までに、この 2 株の最終的な MIC 値を求めた。同法により、薬剤濃度を 400 $\mu\text{g/ml}$ から 800, 1,000, 1,500, 2,000 $\mu\text{g/ml}$ まで、変則的に 4 濃度作製し実施した。結果は 1,500 $\mu\text{g/ml}$ に発育を確認した。また、これら 2 株は CPR, CTRX, CZX に対しても 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上と高値であった。一方、ペニシリン系薬剤の PIPC, SBPC には、全株 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示した。

今回の調査では、アミノグリコシド系・キノロン系などの感受性は実施しなかったが、ルーチン検査時 (微量液体希釈法: NCCLS Break point⁶⁾) の結果から耐性化は認められなかった。また、カルバペネム系剤についても感受性であったが、モノバクタム系剤には耐性化傾向であった。

K. pneumoniae などの、セフェム第三世代感受性菌に、このような耐性株が出現しているということは、重症患者 (compromised host など) の初療に、大きな影響を与えるのではないかと危惧される。なお、これらの株の Plasmid パターンの解析を行った結果、HKY-005, 012 の 2 株は非常に似たパターンを示し、HKY-025 も類似していた。また、HKY-006, 011, 024 の 3 株も非常に似たパターンを示しこの 6 株は、同じグルーピング (Group-A) が可能であると考えられる。また、CAZ の MIC 値にも示されるように、HKY-006, 011 は莢膜の大量産生能を有しており、他の株に比べ高度耐性を一層強めている。

しかし、HKY-023, 030 の 2 株は似たパターンを示すが、前述 Group-A との同一グルーピングは、不適であった。また、各株の由来を検討したところ Group-A

の菌株は神奈川、静岡、東京の各県由来の検体であり、CAZ 耐性菌は特定の地域に由来したものではなく広く 3 県にわたり分布していた。このように、今回検出された CAZ 耐性 *K. pneumoniae* は地域間で類似のプラスミドによる耐性化が疑われ、院内感染などの蔓延が心配される。このような耐性株の、増加の兆しが明らかに疑われるので、慎重な対応と今後の動向に、注意が必要であると思われた。今後も継続的に調査を進め、報告したいと思う。

本稿を終えるに当たり、貴重な御助言を賜りました、太田 学先生、長崎大学医学部臨床検査医学教室賀来満夫先生、吉田良滋先生、長崎大学医学部熱帯医学研究所内科石川秀文先生に、心より深謝申し上げます。また、本稿校正に当たり御指導賜りました、当施設第一検査部樋渡恒憲次長、第三検査部ラリー・ハンキンズ次長に、感謝申し上げます。

文 献

- 1) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法委員会報告 (委員長: 五島遊智子): 微量液体希釈法, 日本化学療法学会標準法. *Chemotherapy* 38: 102~105, 1990
- 2) 松本慶蔵: 抗生物質の使用法と耐性菌感染—日本と欧米の比較—. *総合臨床* 43: 1269~1270, 1994
- 3) Urban C, et al: "Identification of TEM-26 β -lactamase. Responsible for a Major Outbreak of Ceftazidime Resistant *Klebsiella pneumoniae*". *Antimicrob Agent and Chemother* 38: 392~395, 1994
- 4) 澤井哲夫, 平松啓一, 小此木研二, 中江太治: β -ラクタム剤耐性. 病原菌の薬剤耐性—機構の解明と、その対策— (橋本 一, 井上松久編), p. 41~79, 学会出版センター, 1993
- 5) 澤井哲夫, 塚本喜久雄: 薬剤分解酵素による薬剤耐性機構— β -ラクタム抗生物質耐性—. *細胞工学* 13: 873~881, 秀潤社, 1994
- 6) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Approved Standard M7-A2, NCCLS, 1990

A report of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*

Hiroshi kurokawa¹⁾, Kazuhiko Oguro¹⁾, Akiyoshi Nagata¹⁾, Kazuo Suzuki¹⁾
and Yoshichika Arakawa²⁾

¹⁾Health Sciences Research Institute, First Diagnostic Division, 106 Godocho, Hodogaya-ku, Yokohama 240, Japan

²⁾Department of Bacteriology, Nagoya University School of Medicine

The minimum inhibitory concentrations (MIC) of ceftazidime (CAZ), piperacillin (PIPC), sulbenicillin (SBPC), ceftizoxime (CZX), ceftriaxone (CTRX), cefpirome (CPR), latamoxef (LMOX) and cefminox (CMNX) were determined for eight strains of CAZ-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples collected in Japan between July and September 1994. MICs were measured by the broth microdilution method as described by the Japan Society of Chemotherapy. MICs of over 400 $\mu\text{g/ml}$ were obtained with CAZ in two of the eight strains. The implications of these and other results obtained on the eight CAZ-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains in the present study are discussed.