

主要感染症原因菌に対する当院採用抗菌薬の検討

久保鈴子¹⁾・新井俊彦²⁾¹⁾ 国立東京第二病院薬剤科*²⁾ 明治薬科大学微生物学教室

(平成8年4月8日受付・平成8年7月17日受理)

抗菌薬の選択時に当院独自の最新情報を提供するために1994年11月に分離された菌株中、分離頻度の高かった8菌種(緑膿菌, 黄色ブドウ球菌, 大腸菌, クレブジエラ, エンテロバクター, セラチア, プロテウス, 腸球菌)に対する院内で使用されている抗菌薬の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。黄色ブドウ球菌はMRSAとMSSAに分けて調べた。さらに緑膿菌は血清型別, 黄色ブドウ球菌はコアグラゼ型別を行い, 院内における流行状況をみた。MIC測定に使用した抗菌薬は19剤である。緑膿菌にはimipenem/cilastatin (IPM/CS)とtobramycin (TOB), MRSAにはvancomycin (VCM)とarbakacin (ABK), MSSAにはampicillin (ABPC), cefazolin (CEZ), clarithromycin (CAM)およびofloxacin (OFLX), 大腸菌にはlatamoxef (LMOX)とOFLX, クレブジエラにはCEZ, cefmetazole (CMZ)およびOFLX, エンテロバクターにはIPM/CSおよびOFLX, セラチアにはIPM/CS, プロテウスにはABPC, LMOXおよびOFLX, 腸球菌にはABPCとIPM/CSが当院での第一次選択薬として推薦できることがわかった。緑膿菌株の血清型は, 呼吸器由来菌株とその他の材料由来株で違いがなく, 多い順からE, B, A, F, IおよびMであった。MSSAでは多様な型が分離されたが, MRSAはほとんどがコアグラゼ型II型の株であった。

Key words: 細菌感染, 薬剤感受性, 選択薬剤

抗菌薬は適正に使用されなければ院内感染を蔓延させる原因となることは知られている通りである。

病院薬剤師の新しい業務として, 病棟で患者への服薬指導をはじめ, 医師や看護婦への医薬品情報を提供することにより適正な医薬品使用を支援する業務があるが, 感染症患者に対する抗菌薬選択時の情報提供も重要である。

我々は, 抗菌薬選択時に当院独自の情報を提供することを目的に, 臨床分離菌に対する当院常用抗菌薬の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。さらに, 緑膿菌および黄色ブドウ球菌については型別を行い, 院内における流行の特長を調べた。

I. 材料と方法

1. 被験菌株

1994年11月の1か月間に当施設で重複しない入院および外来患者から分離された菌株300株中, 10株以上分離された8菌種(緑膿菌, 黄色ブドウ球菌, 大腸菌, クレブシエラ, エンテロバクター, セラチア, プロテウス, 腸球菌)を対象とした。黄色ブドウ球菌はメチシリン耐性株(MRSA)とメチシリン感受性(MSSA)株に分けて集計した。それぞれの菌種の菌株数は, 緑膿菌58株, MRSA42株, MSSA36株, 大腸菌31株, クレブジエラ34株, エンテロバクター20株, セラチア13株, プロテウス10株, 腸球菌31株

であった。

2. 測定方法

MIC測定は, 日本化学療法学会標準法¹⁾に従い, 平板希釈法により求めた。型別は, 緑膿菌はメイヤッセイ緑膿菌(明治製薬)を用いて血清型別し, 黄色ブドウ球菌はコアグラゼ型別血清(デンカ生研)を用いて型別した。

3. 使用抗菌薬

Ampicillin (ABPC, 万有), piperacillin (PIPC, 三共), cefaclor (CCL, 塩野義), cefazolin (CEZ, 藤沢), cefmetazole (CMZ, 三共), latamoxef (LMOX, 塩野義), flomoxef (FMOX, 塩野義), imipenem/cilastatin (IPM/CS, 万有), amikacin (AMK, 万有), gentamicin (GM, シェーリング・ブラウ), tobramycin (TOB, 塩野義), arbakacin (ABK, 明治製薬), chloramphenicol (CP, 三共), minocyclin (MINO, 日本レダリー), ofloxacin (OFLX, 第一製薬), rifampicin (RFP, 第一製薬), clarithromycin (CAM, 大正製薬), clindamycin (CLDM, 住友-アップジョン), vancomycin (VCM, 塩野義)の19剤を使用した。

4. 薬剤感受性の評価

MIC感受性の評価は, 本学会により提唱された臨床的なブレイクポイントを用いた。すでに設定されてい

る抗菌薬は肺炎のブレイクポイントを用い、設定されていない抗菌剤については計算式によって求めた²⁾。

II. 結 果

1. 薬剤感受性

それぞれの菌種の菌株に対する各薬剤の MIC 値の累積度数分布から求めた MIC₅₀, MIC₉₀ およびブレイクポイントによって求めた薬剤の有効な菌株の率 (%) を、緑膿菌, 黄色ブドウ球菌の MRSA および MSSA (Table 1), およびその他の菌 (Tables 2, 3) にまとめ

た。

緑膿菌には TOB が 82.8 %, IPM/CS が 79.3 % の株に有効であることがわかった。黄色ブドウ球菌では、MRSA には VCM が 100 %, RFP が 92.2 %, ABK が 90.5 % の株に有効であり、MSSA には VCM, OFLX, MINO, IPM/CS, FMOX および CEZ が 100 % の株に有効であることがわかった。

大腸菌には LMOX, FMOX, IPM/CS および AMK が 100 %, GM および ABK が 96.8 %, OFLX が 93.5

Table 1. MIC₅₀, MIC₉₀, and rates of efficacy of various chemotherapeutics against clinically isolated strains of *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

Drug	Breaking point (μ g/ml)	<i>P. aeruginosa</i> (58)			MRSA (42)			MRSA (36)		
		MIC ₅₀ (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)	Efficacy (%)	MIC ₅₀ (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)	Efficacy (%)	MIC ₅₀ (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)	Efficacy (%)
Ampicillin	2	>800	>800	0	25	25	0	0.4	0.8	97.2
Piperacillin	2	3.13	100	29.3	200	400	0	1.6	3.13	55.6
Cefozolin	4	800	800	0	100	200	0	0.2	0.2	100
Cefaclor	1	200	200	0	200	200	0	1.6	3.13	2.8
Cefmetazole	1	800	800	0	25	50	0	0.8	1.6	55.6
Latamoxef	1	12.5	200	0	400	800	0	3.13	3.13	0
Flomoxef	0.5	800	800	0	25	50	0	0.4	0.4	100
Imipenem/cilastatin	1	0.8	3.13	79.3	6.25	25	4.8	<0.1	<0.1	100
Amikacin	4	3.13	12.5	50	12.5	25	2.4	1.6	6.25	86.1
Gentamicin	2	3.13	12.5	20.7	0.4	100	54.8	0.4	0.4	88.9
Tobramycin	2	0.8	3.13	82.8	400	400	2.4	0.8	1.6	88.9
Arbekacin	2	3.13	12.5	32.8	0.8	1.6	90.5	0.8	0.8	94.4
Chloramphenicol	0.25	100	400	0	6.25	6.25	0	6.25	6.25	0
Minocycline	1	50	100	0	6.25	12.5	9.5	<0.1	<0.1	100
Rifampicin	0.25	12.5	100	0	<0.1	<0.1	92.9	<0.1	<0.1	91.7
Ofloxacin	2	1.6	25	60.4	12.5	100	0	0.4	0.4	100
Clindamycin	0.25				400	400	0	0.4	0.8	0
Clarithromycin	1				400	400	2.4	0.8	1.6	80.6
Vancomycin	4				0.8	0.8	100	0.8	1.6	100

Table 2. MIC₅₀, MIC₉₀, and rates of efficacy of various chemotherapeutics against clinically isolated strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterobacter cloacae*

Drug	Breaking point (μ g/ml)	<i>E. coli</i> (31)			<i>K. pneumoniae</i> (34)			<i>E. cloacae</i> (20)		
		MIC ₅₀ (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)	Efficacy (%)	MIC ₅₀ (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)	Efficacy (%)	MIC ₅₀ (μ g/ml)	MIC ₉₀ (μ g/ml)	Efficacy (%)
Ampicillin	2	12.5	800	0	13	20	0	50	<800	0
Piperacillin	2	12.5	25	25.8	2.0	6.0	14.7	3.13	400	40
Cefozolin	4	1.6	6.25	87.1	0.6	1.5	97.1	800	800	5
Cefaclor	1	3.13	6.25	3.2	0.8	1.5	88.2	100	200	0
Cefmetazole	1	0.8	3.13	70.9	0.4	0.8	100	100	800	0
Latamoxef	1	0.1	0.4	100	<0.1	0.12	100	1.6	12.5	50
Flomoxef	0.5	<0.1	0.4	100	<0.1	<0.1	100	6.25	400	10
Imipenem/cilastatin	1	<0.1	<0.1	100	<0.1	0.15	100	<0.1	0.4	100
Amikacin	4	3.13	3.13	100	1.2	3	100	1.6	3.13	95
Gentamicin	2	0.8	0.8	96.8	0.4	0.8	91.2	0.4	0.8	90
Tobramycin	2	1.6	1.6	90.3	0.6	1.4	94.1	0.8	1.6	85
Arbekacin	2	1.6	1.6	96.8	0.8	0.9	100	0.8	3.13	85
Chloramphenicol	0.25	6.25	6.25	0	4.5	50	0	12.5	12.5	0
Minocycline	1	3.13	50	6.5	2.5	40	2.9	3.13	3.13	30
Rifampicin	0.25	12.5	12.5	0	20	45	0	12.5	50	0
Ofloxacin	2	<0.1	0.8	93.5	0.15	0.4	100	<0.1	1.6	95

Table 3. MIC₅₀, MIC₉₀, and rates of efficacy of various chemotherapeutics against clinically isolated strains of *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis* and *Enterococcus faecalis*

Drug	Breaking point (μ g/ml)	<i>S. marcescens</i> (13)			<i>P. mirabilis</i> (10)			<i>E. faecalis</i> (31)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	Efficacy	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Efficacy	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Efficacy
		(μ g/ml)	(μ g/ml)	(%)	(μ g/ml)	(%)	(%)	(μ g/ml)	(%)	(%)
Ampicillin	2	800	>800	0	0.4	0.8	100	0.8	1.6	93.5
Piperacillin	2	400	400	0	0.2	0.4	100	1.6	6.25	61.3
Cefozolin	4	800	800	0	3.13	3.13	100	12.5	100	3.2
Cefaclor	1	200	200	0	1.6	1.6	30	50	200	0
Cefmetazole	1	200	400	0	1.6	1.6	30	400	800	0
Latamoxef	1	12.5	25	0	<0.1	<0.1	100	1.6	800	0
Flomoxef	0.5	50	200	0	0.2	0.2	40	100	800	0
Imipenem/cilastatin	1	0.4	0.8	100	0.3	0.8	100	0.2	0.4	93.5
Amikacin	4	100	400	23.1	0.8	1.6	100	400	800	0
Gentamicin	2	1.6	3.13	53.8	0.2	0.2	100	25	200	0
Tobramycin	2	100	100	7.7	0.4	0.4	100	50	400	0
Arbekacin	2	25	25	7.7	0.4	0.4	100	100	200	0
Chloramphenicol	0.25	25	200	0	800	800	0	12.5	800	0
Minocycline	1	6.25	12.5	0	25	50	0	12.5	12.5	19.4
Rifampicin	0.25	12.5	50	0	1.6	1.6	0	0.8	6.25	9.6
Ofloxacin	2	3.13	25	0	0.4	0.4	100	1.6	50	54.8
Clindamycin	0.25							50	340	0
Clarithromycin	1							50	400	32.3
Vancomycin	4							0.8	1.6	100

%の株に有効であることがわかった。クレブシエラには、CMZ, LMOX, FMOX, IPM/CS, AMK, ABK および OFLX が 100 %, CEZ が 97.1 %, CCL が 88.2 % の株に有効であり、エンテロバクターには IPM/CS が 100 %, AMK および OFLX が 95.0 %, GM が 90.0 % の株に有効であることがわかった。

セラチアには IPM/CS が 100 % の株に有効であるが、GM は 53.8 % の株にしか有効でなく、その他の抗菌薬には耐性獲得が認められた。プロテウスには ABPC, PIPC, CEZ, LMOX, IPM/CS, AMK, GM, TOB, ABK および OFLX は 100 % の株に有効であった。腸球菌には VCM が 100 %, ABPC および IPM/CS が 93.5 % の株に有効であることがわかった。

2. 緑膿菌血清型別

菌株の血清型の集計結果を Table 4 にまとめた。E および G がやや多いことが認められたが、呼吸器由来株とその他の材料由来株で違いはなかった。

3. 黄色ブドウ球菌コアグラゼ型別

型別が可能であった菌株のコアグラゼ型の集計結果を Table 5 にまとめた。MRSA は 94.1 % が II 型であった。MSSA は特定される型はなく多様な型が認められた。

III. 考 察

臨床分離菌に対する抗菌薬の感受性は各施設で検討され、臨床に利用されている。今回我々は、当院で多用されていた抗菌薬のなかから各系統別に 1~5 種類の薬剤を選んで MIC を測定し、その結果から臨床現場で

Table 4. Serotypes of respiratory and other strains of *Pseudomonas aeruginosa*

Serotype	Respiratory	Others	Total
E	7	5	12
G	7	4	11
B	2	5	7
A	3	2	5
F	3	2	5
I	3	2	5
M	1	3	4
D	1	1	2
H	1		1
N	1		1
C		1	1
K		1	1
Untypable		3	3
Total	29	29	58

Table 5. Coagulase types of methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*

Type	MRSA	MSSA
I		1
II	32	2
III		1
IV	1	2
V		1
VI		
VII		4
VIII		2
Combined	1	2
Total	34	15

抗菌薬を選択する際にどの抗菌薬が第一次選択剤として適当であるかの情報を提供するという試みを行った。

第一次選択薬としての条件は、①有効率が高いこと、②保険適応薬であること、③患者の苦痛が少ない経口剤を優先させること、④経済面でも安価であること、を考慮して検討した。そして、緑膿菌には IMP/CS と TOB, MRSA には VCM と ABK, MSSA には ABPC, CEZ, CAM および OFLX, 大腸菌には LMOX と OFLX, クレブシエラには CEZ, CMZ および OFLX, エンテロバクターには IPM/CS と OFLX, セラチアには IPM/CS, プロテウスには ABPC, LMOX および OFLX, 腸球菌には ABPC と IPM/CS が第一次選択薬として推薦可能であるとの結果を得た。

今回の抗菌薬の有効性をブレイクポイント MIC によって評価した。本来、MIC₉₀ がブレイクポイント以下である薬物を第一次選択薬として推薦するのが望ましい。事実、多くの菌種ではこれを満足させる薬剤であったが、緑膿菌のみは MIC₉₀ が 3.13 と高値を示した。これは当院の緑膿菌に高度耐性株が存在することによるものであろう。

抗菌薬の臨床上の有効性を評価するとき、従来の MIC 値をもとにした投与では、期待する臨床効果と合致しない場合があり、組織への移行性と体内動態を考慮した情報の必要性を痛感していた。そこでこれらに対する配慮を加味したブレイクポイント MIC による有効性の評価を試みた。

我が国で設定されたブレイクポイントの考え方については過渡期ではないかとの提言もあるが、臨床上で

は早期に確立されることを期待したい³⁾。

また、MRSA は II 型が流行していることがわかった。この II 型は全国的に増加傾向にあるとされているが、当院でも同様であることがわかった。薬剤耐性面からみると、 β -ラクタム剤には高度耐性株が多いこと、GM は感受性株と耐性株の二峰に分かれることも全国の流行状況と同様であった⁴⁾。

院内感染症から分離される菌株に対する抗菌薬の感受性は刻々と変化すると思われるため、今後も定期的にこのような検討を重ね、適正な抗菌薬使用のための情報を臨床に提供していきたいと考える。

謝 辞

今回の研究に当たり臨床菌株提供に協力して頂きました国立東京第二病院臨床検査科小坂論主任をはじめ検査科の皆様、研究に理解を示して頂きました前薬剤科長石井漱一先生に深謝致します。

文 献

- 1) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の再改訂について。(1968 年制定, 1975 年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 2) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告: 呼吸器感染症および敗血症にオケルブレイクポイント。Chemotherapy 42: 905~914, 1994
- 3) 永沢善三, 柿添郁子, 草場耕二, 田辺一郎, 植田 寛, 田島 裕, 只野寿太郎, 山田穂積: 各種 break point 値別に見た new quinolone 系薬の呼吸器感染症起炎菌に対する感受性判定率の比較検討。Chemotherapy 43: 690~695, 1995
- 4) 菅野治重: 生物型からみた MRSA の変遷と薬剤耐性。内科 70: 632~636, 1992

The first choice drugs for bacterial infections in the National Tokyo II Hospital

Suzuko Kubo¹⁾ and Toshihiko Arai²⁾

¹⁾ National Tokyo II Hospital, 2-5-1 Higashigaoka, Meguro-ku, Tokyo 152, Japan

²⁾ Meiji College of pharmacy

To supply up-to-date information on effective chemotherapeutics for bacterial infections, we have been periodically surveying the drug sensitivity of the clinically isolated bacteria. The organisms examined in this study were collected in our hospital in November, 1994. Distribution of the minimal inhibitory concentrations (MIC) of 19 antibacterial drugs against the strains of eight species isolated at the relatively high incidence was determined. *Staphylococcus aureus* strains were divided into two groups, methicillin-resistant strains (MRSA) and methicillin-sensitive strains (MSSA) for the analysis. Serotyping of *Pseudomonas aeruginosa* strains and coagulase typing of *Staphylococcus aureus* strains were also carried out. Imipenem/cilastatin (IPM/CS) and tobramycin (TOB) were found to be the drugs of first for *P. aeruginosa* infections during this period, vancomycin (VCM) and arbekacin (ABK) were the first choice for MRSA; ampicillin (ABPC), cefazolin (CEZ), clarithromycin (CAM) and ofloxacin (OFLX) for MSSA; latamoxef (LMOX) and OFLX for *Escherichia coli*; CEZ, cefmetazole (CMZ) and OFLX for *Klebsiella*; IPM/CS and OFLX for *Enterobacter*; IPM/CS for *Serratia*; ABPC, LMOX and OFLX for *Proteus*; and ABPC and IPM/CS for *Enterococcus*. Serotypes of the isolated *P. aeruginosa* strains were found to differ in their sources, and types E, G, B, A, F, I and M were frequent in that order. Most of the MRSA strains were found to belong to coagulase type II, but the coagulase types of the MSSA strains were heterogenous.