

【原著・基礎】

各種細菌臨床分離株の cefpirome 感受性実態調査 (第2回)

横 田 健

順天堂大学

横田化学療法研究会*

(平成8年12月26日受付・平成9年2月7日受理)

Cefpirome の感受性率は 19,580 株, 46 菌種以上について 1 濃度, 3 濃度法または KB 法により実態調査を行った。これらの菌株は全国 60 病院で 1995 年 4 月から 1996 年 3 月までに分離された。*Escherichia coli*, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) および *Haemophilus influenzae* は外来患者から分離されたのに対して, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *E. coli*, *Enterococcus faecalis* は入院患者から分離された。*S. aureus* のうち, MRSA が占める割合は外来, 入院患者でそれぞれ 33.2 %, 74.9 %であった。Cefpirome の感受性率は 3 つの方法ともに MSSA, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrharis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri*, *Morganella morganii*, *Providencia stuartii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* および *Serratia marcescens* では 90 %以上であった。*Pseudomonas aeruginosa* に対する cefpirome の感受性率は 1 濃度, 3 濃度法が 76 %, KB 法が 72 %であった。Cefpirome の感受性率は MRSA, *Enterococcus faecium*, *Xanthomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* および *Bacteroides* 群が 50 %以上であった。

Key words: 臨床分離株, セフピロム, β -ラクタム剤, 感受性ディスク

優れた抗生物質の特性としては, どの範囲の細菌をどれだけ強く殺菌または増殖阻止するか, すなわち抗菌域と抗菌力のほか, 副作用の強弱や, 耐性菌が出やすいか出にくいのかも重要な性質となる。Cefpirome (CPR) は 3 年前実用化された, いわゆる第 4 世代の注射用 cephem 系抗生物質¹⁻³⁾ の 1 つで, ブドウ球菌から緑膿菌にわたる広範囲の細菌に強い抗菌力を示すことは, 実用化 1 年後の 1994 年 10 月から 1995 年 3 月に行われた第 1 回実態調査⁴⁾ で明らかにされた。本報告はこの薬剤が広く臨床に使用された 2 年後に再度感受性実態調査を行い, 各種細菌臨床分離株の CPR 感受性に変化があったかどうか検討したものである。

I. 調査研究方法

Table 1 に示す全国 60 病院 (700 床以上の大病院 6,699 ~ 500 床の中病院 15,499 ~ 300 床の病院 24 および 299 ~ 100 床の病院 15) の臨床検査室その他において, 内科, 外科, 泌尿器科, 産婦人科, および小児科で 1995 年 4 月から 1996 年 3 月までに得られた総計 19,580 株, 46 菌種以上について, 入院患者および外来患者別に各種細菌の分離頻度をまとめた。1 濃度法, 3 濃度法または KB 法で測定された CPR 感受性を集計し

た。またその中で主要な 32 菌種については, ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX), cefotaxime (CTX), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), cefmetazole (CMZ), cefotiam (CTM), cefazolin (CEZ), aztreonam (AZT), ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), methicillin (DMPPC), imipenem (IPM), panipenem (PAPM), amikacin (AMK), gentamicin (GM), minocycline (MINO), fosfomycin (FOM), ofloxacin (OFLX), および levofloxacin (LVFX) に対する感受性率と比較した。

Staphylococcus aureus 多数の菌株が MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) と MSSA (methicillin-sensitive *S. aureus*) に分けられていたので, それぞれの感受性率を別個にまとめたが, 両者の別が未確定のものは *S. aureus* と表に示した。なお被検菌が 1 株のもの, および本質的に感受性を持たない薬剤と菌種の組み合わせ (たとえば DMPPC とグラム陰性菌) は感受性率の図から除外した。

II. 調査結果

1. 入院, 外来別各種細菌分離頻度

Table 1. List of participating hospital

Otaruhokusei Hospital	Showa University School of Medicine	Osaka Prefectural Habikino Hospital
Jikeikai Hospital	Takeguchi Hospital	Kobe National Hospital
Hakodate Central Hospital	Ohashi Hospital, School of Medicine, Toho University	Himeji Red Cross Hospital
NTT Sapporo Hospital	Kanagawa Rehabilitation Hospital	Hyogo College of Medicine
Hirosaki National Hospital	Yokohama Rousai Hospital	Tottori Red Cross Hospital
Kuroishi Hospital	Fukui Prefectural Hospital	Matsuda Co. Ltd. Matsuda Hospital
Hukaya Hospital	Komoro Welfare General Hospital	Asa Municipal Hospital
Odate Municipal Hospital	Murakami Memorial Hospital	Ubekosan Central Hospital
Honma Hospital	General Yoro Central Hospital	Tokuyama Central Hospital
Nishigunma Hospital	NTT Izu Teishin Hospital	Nagato General Hospital
Omiya Red Cross Hospital	Tenryu Hospital	Tokushima Prefectural Central Hospital
Saiseikai Kawaguchi General Hospital	Nagoya National Hospital	Nishikagawa Hospital
Urayasu Hospital, Juntendo University School of Medicine	Chubu Rousai Hospital	National Shikoku Cancer Center
Tokyo Women's Medical College	Nagoya Ekisaikai Hospital	Haradoi Hospital
Tokyo Women's Medical College Daini Hospital	Ueno General Municipal Hospital	National Kyushu Cancer Center
Minamitama Hospital	Shiga Hospital	Kokura Memorial Hospital
JR Tokyo General Hospital	Kyoto City Hospital	Ekisaikai Nagasaki Hospital
Kudanzaka Hospital	Osaka City University Medical School	Kumamoto National Hospital
San'ikukai Hospital	Research Institute, Osaka Medical Center for Maternal and Child Health	Yatsushiro General Hospital
Social Insurance Tonan General Hospital		Kagoshima Seikyo Hospital
		Urazoe General Hospital

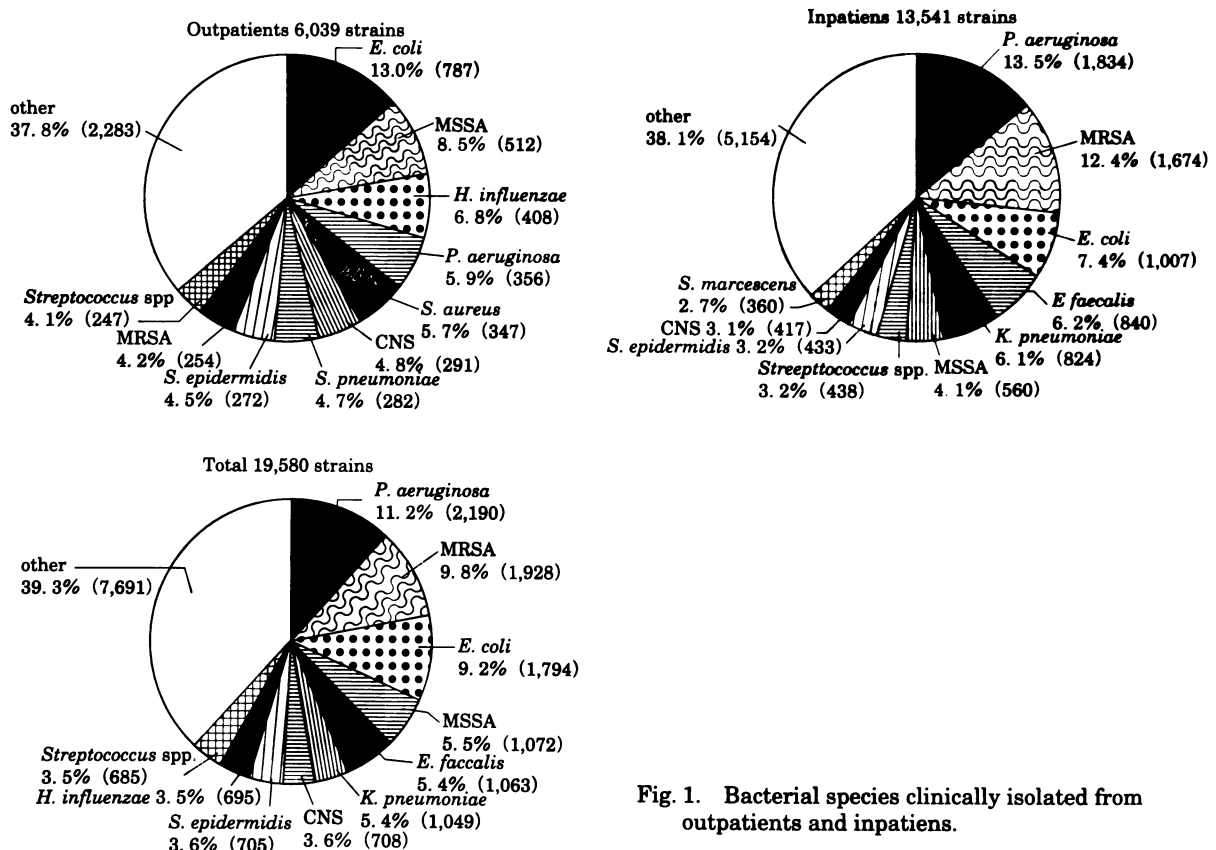


Fig. 1. Bacterial species clinically isolated from outpatients and inpatients.

Fig. 1 に示す通り外来患者の臨床材料から得られる細菌は *Escherichia coli*, MSSA, *Haemophilus influenzae* が多く, 入院患者では分離頻度が高い順に *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA, *E. coli*, *Enterococcus faecalis* とな

ると対照的である。今回の調査では *S. aureus* 全分離株に占める MRSA の割合は (Fig. 2), 外来患者で 33.2%, 入院患者で 74.9% で, 前回の調査より両群とも若干上昇していた。

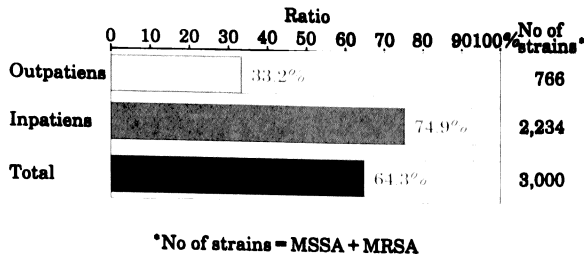


Fig. 2. Ratio of MRSA in *Staphylococcus aureus* clinical isolates.

2. CPR の各種細菌臨床分離株に対する抗菌力

CPR に対する各種細菌の感受性率は (Fig. 3) MSSA, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Providencia stuartii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* において 1 濃度法, 3 濃度法 (+++ および ++), KB 法 (S および MS (または I)) ともに 90% を越え, *Acinetobacter calcoaceticus* は 90% 前後の感受性率を示した。 *Staphylococcus epidermidis* の感受性率は 1 濃度法, 3 濃度法で 90% 前後, KB 法では 73% であった。また *Pseudomonas aeruginosa* の CPR 感受性率は 1 濃度法, 3 濃度法で 76%, KB 法で 73% であり, *Pseudomonas cepacia* の感受性

率は 60, 73% と集計された。 Cephem の抗菌力が弱い *E. faecalis* に対し両測定方法ともに CPR が 65, 67% の感受性率を示したことは特筆に値する。 CPR に対する感受性率が 50% 以下の菌種は MRSA, *Enterococcus faecium*, *Xanthomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Bacteroides* 群のみであった。

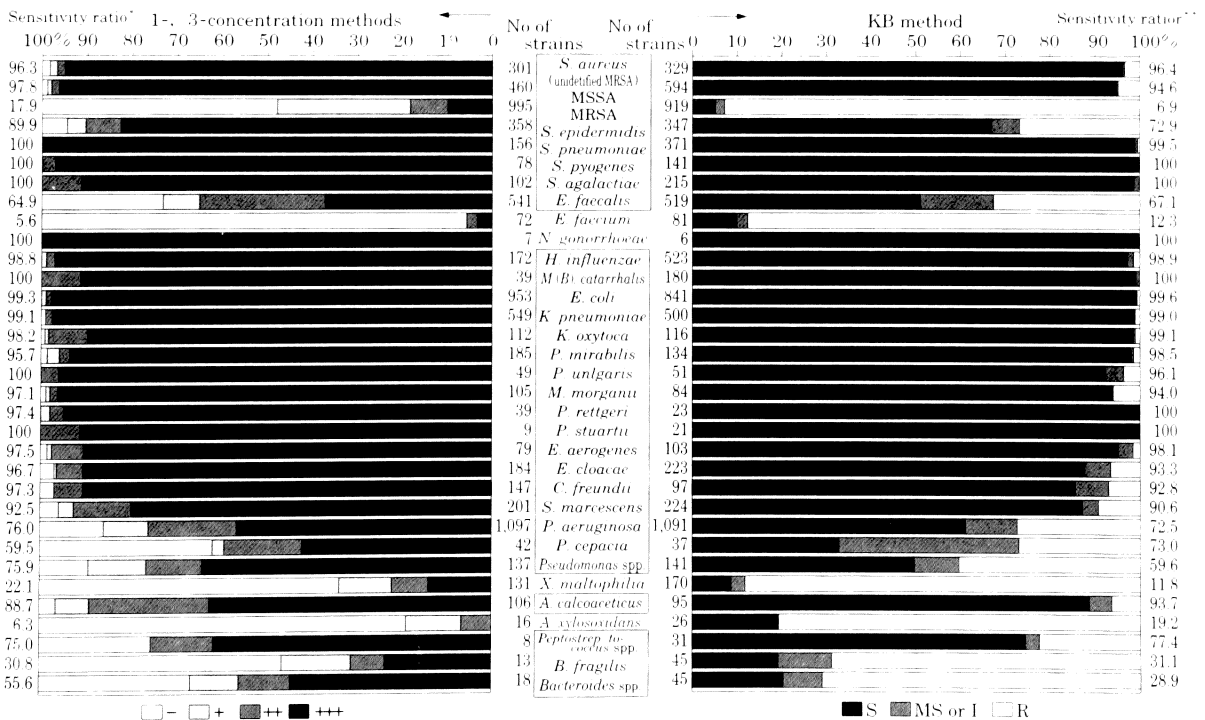
以上の結果を前回と比較すると *S. epidermidis* の感受性率が若干低下した以外はほとんど変化なく, 菌種によっては感受性率がむしろ高くなっている傾向がうかがわれる。

3. 各種細菌の CPR と他の抗菌剤に対する感受性率の比較

MSSA に対する感受性率を比較したのが Fig. 4 (1) である。 CPR は 1 濃度法, 3 濃度法でも KB 法でも, CTX, CTM, IPM, LVFX とならんでもっとも高い感受性率を示し, その値は 97% を越えた。

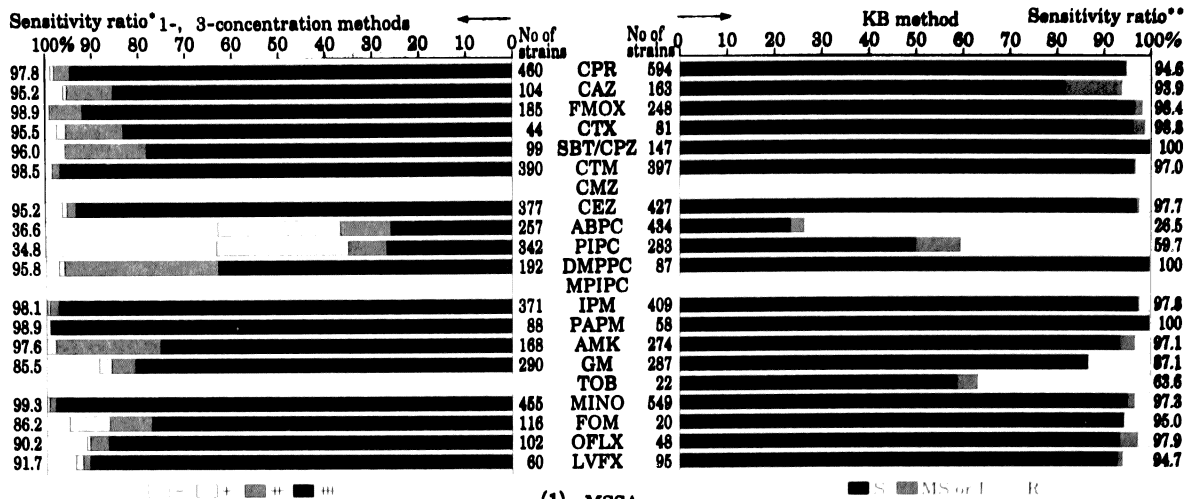
E. faecalis は penicillin (PC), carbapenem には感受性を持つが, 多くの cephem は抗菌力が弱いのは Fig. 4 (2) に示す通りである。しかし CPR はこの菌に対しても 65% 強の感受性率を示した。 PC, carbapenem 以外の薬剤でも KB 法でこの菌が 50% 以上の感受性率を見せたものは, MINO, OFLX および LVFX があるに過ぎない。

K. pneumoniae には PC の抗菌力は弱い, cephem は抗菌力が強い場合が多い (Fig. 4 (3))。なかでも

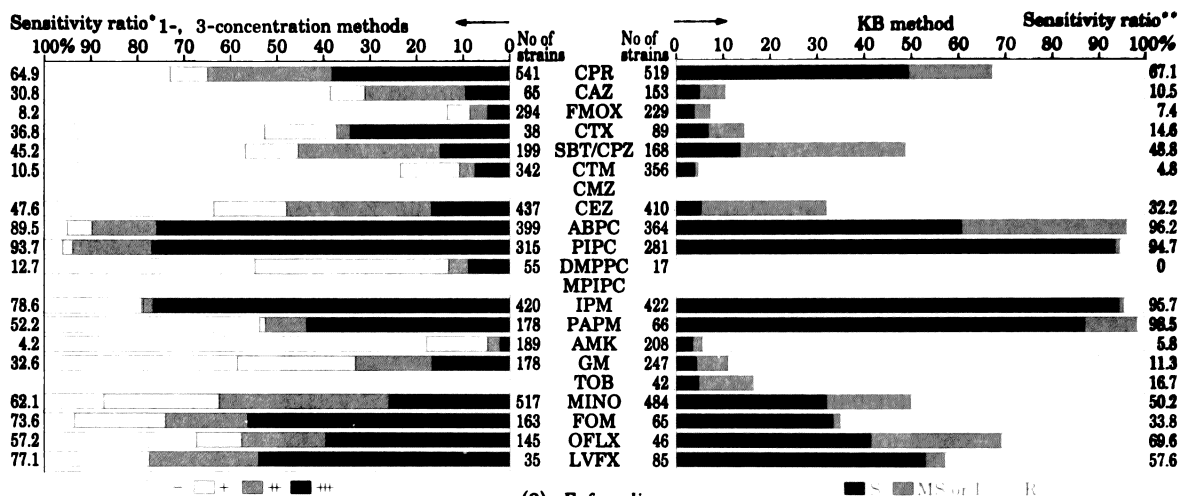
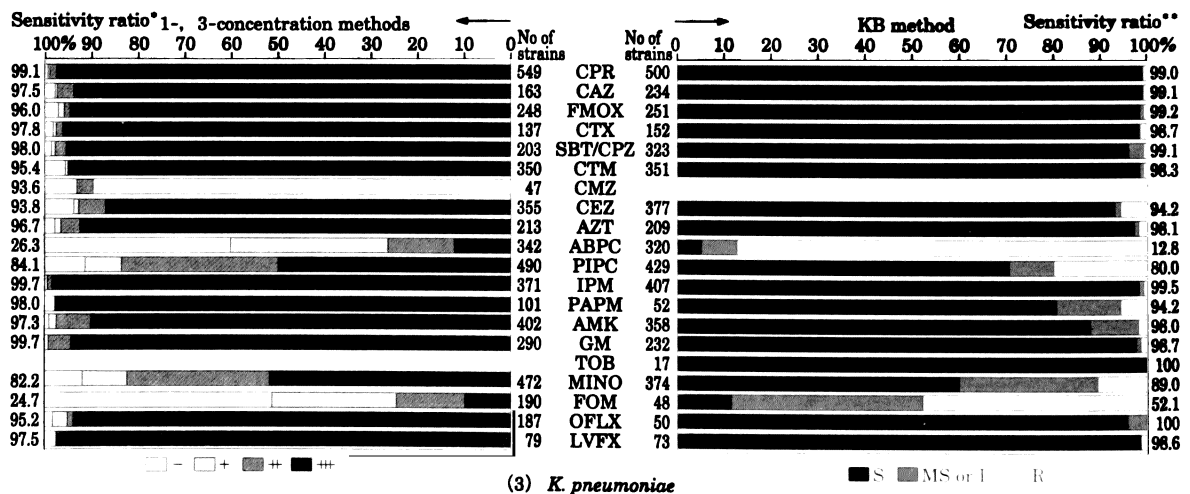


*Sensitivity ratio = No of strains of +++ and ++ / No of strains tested
 **Sensitivity ratio = No of strains of S and MS (or I) / No of strains tested
 □ : CPR sensitive bacterial species approved as indication

Fig. 3. Sensitivity of clinical isolates to cefpirome (CPR) by the sensitivity disc method.



(1) MSA

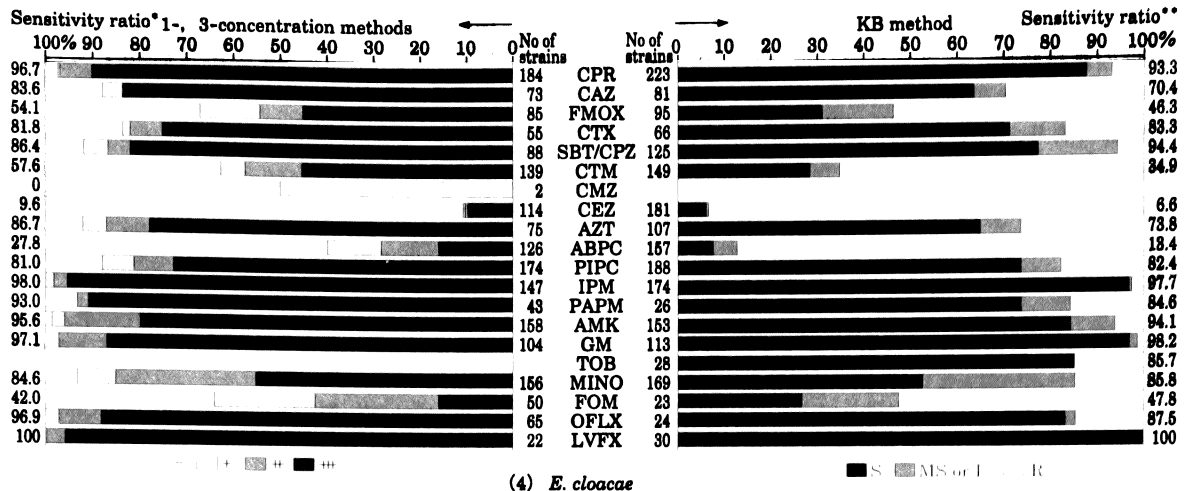
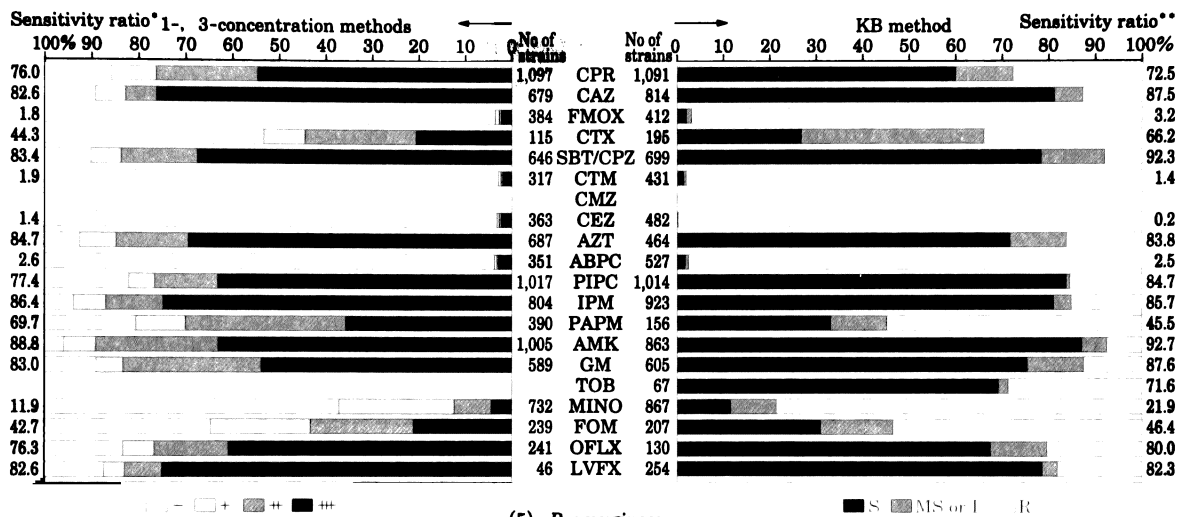
(2) *E. faecalis*(3) *K. pneumoniae*

CPR はすべての検査法で 99 % を越える高い感受性率を示した。

E. cloacae は誘導型の β -lactamase を狭い表層間隙に高濃度に蓄積するため多くの β -lactam 薬に対し耐性株が多い。しかし Fig. 4 (4) のごとく CPR は IPM, GM, LVFX と並んでいずれの方法でも 90 % 以上の高

い感受性率を示した。

P. aeruginosa 臨床分離株で感受性率もっとも高い薬剤は、Fig. 4 (5) のごとく 1 濃度、3 濃度法では CAZ, SBT/CPZ, AZT, IPM, AMK であり、GM, LVFX も 80 % 強である。CPR は PIPC, PAPM, OFLX とならんで 70 ~ 80 % の感受性率であった。

(4) *E. cloacae*(5) *P. aeruginosa*

*Sensitivity ratio = NO of strains of +++ and ++ / No of strains tested

**Sensitivity ratio = No of strains of S and MS (or I) / No of strains tested

CPR: cefpirome, CAZ: ceftazidime, FMOX: flomoxef, CTX: cefotaxime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CTM: cefotiam, CMZ: cefmetazole, CEZ: ceftazolin, AZT: aztreonam, ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, AMK: amikacin, GM: gentamicin, TOB: tobramycin, MINO: minocycline, FOM: fosfomicin, OFLX: ofloxacin, LVFX: levofloxacin

Fig. 4. Sensitivity of clinical isolates against CPR and other antibiotics.

KB 法による成績も前者と大差がないが、PIPC, CTX, MINO の感受性率が若干高くなっていた。また、PAPM の感受性率は KB 法が 1 濃度, 3 濃度に比べて若干低かった。

III. 考 察

各種 β -lactamase に安定性の高い cephamycin 型や、特殊なタイプの β -lactamase 以外の酵素では加水分解されにくい oxime 型の cephem でも第 2, 第 3 世代のものには、*C. freundii*, *E. cloacae*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *S. marcescens* など、弱毒グラム陰性桿菌のなかに耐性株が高率に認められる。これらの菌は誘導型の cephalosporinase を外膜と細胞質膜の間の狭い細胞間隙に高濃度に蓄積するため、薬剤と cephalosporinase との結合親和性が強いと、薬剤が酵素に奪われて作用点に到達しなくなって耐性化する、いわゆるトラッピ

ング耐性があり得るからである⁹⁾。CPR は耐性因子 (R 因子) 支配の penicillinase に結合親和性がきわめて低だけでなく、第 2, 第 3 世代の cephem の結合親和性が高い誘導型 cephalosporinase にも結合親和性が低いので第 2, 第 3 世代 cephem に対する耐性株にも抗菌力を発揮することになる⁹⁾。*P. aeruginosa* は本来薬剤の外膜透過性が低いうえ、細胞間隙に蓄積した β -lactamase との結合親和性によるトラッピング耐性がそれに加わり耐性株が多い。*P. aeruginosa* の cephem 耐性は β -lactamase 増産によるトラッピングにより、carbapenem 耐性は外膜 D2 ポーリンの変化による透過性低下が原因であることが知られている⁷⁾。一部の菌で 1, 3 濃度法と KB 法で感受性率の差が認められたが、その理由は不明である。

抗生物質の臨床効果は抗菌力の強弱や抗菌域の広さ

のみによるものではない。血清アルブミンとの結合率、血中濃度の維持時間、病巣移行の良否、等の体内動態も重要である。CPRは血清蛋白結合率7%で体内で93%が活性体であり、血中半減期($T_{1/2\beta}$)は1.7時間と長く、組織移行も良好なので⁹⁾、優れた臨床効果が期待される。特に第2, 3世代 cephem に対する耐性株の多いグラム陰性桿菌の感染や複数菌感染がみられる免疫不全者の感染症治療には有用性が高いと考えられる。

文 献

- 1) 横田 健: 第四世代の注射用セフェム剤とは?。DMW (日本語翻訳版) 17: 974~976, 1995
- 2) 井上松久: 第四世代の注射用セフェム剤の臨床的意義—細菌学的立場から—。DMW (日本語翻訳版) 17: 1395~1397, 1995
- 3) 和田光一, 荒川正昭: セフェム系抗生物質の世代分類。

- 臨床と微生物 22: 495~498, 1995
- 4) 横田 健: 各種細菌臨床分離株のセフピロム感受性実態調査(第1回)。DMW (日本語翻訳版) 17: 1862~1867, 1996
 - 5) Yokota T: Clinical and bacteriological studies on sulbactam/cefoperazone. in Sulbactam: An Advance in Overcoming Bacterial Resistance, 9~16, Science Press, Hong Kong, 1987
 - 6) 小林宏行: Cefpirome. Jpn J Antibiot 47: 441~460, 1994
 - 7) 中江 太治: β -ラクタム系薬の耐性機構。外膜透過性および内膜における薬剤の排出。臨床と微生物 22: 529~534, 1995
 - 8) 齋藤 玲, 富沢磨須美, 中山一朗, 他: Cefpirome に関する研究。Chemotherapy 39 (S-1): 115~123, 1991

Second surveillance for rates of sensitivity of clinical isolates of various bacterial species against cefpirome

Takeshi Yokota

Professor Emeritus of Junntendo University, 2-1-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

Rates of sensitivity to cefpirome of 19,580 strains belonging to more than 46 bacterial species were determined by the one-concentration method, the three concentration method or the KB method. These strains were isolated at 60 hospitals all over Japan during the period from April 1995 to March 1996. *Escherichia coli*, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) and *Haemophilus influenzae* were isolated from outpatients and *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *E. coli* and *Enterococcus faecalis* were isolated from inpatients. Isolation frequencies of MRSA among all strains of *S. aureus* were 33.2% and 74.9% in outpatients and inpatients, respectively. Rates of sensitivity to cefpirome were higher than 90% for MSSA, *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrharis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *Morganellamorganii*, *Providencia stuartii*, *Enterobacter aerogenes*, *E. cloacae*, *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens* by all three methods. The Rates of sensitivity of *P. aeruginosa* to cefpirome were 76% by the one-concentration and three-concentration methods and 72% by the KB method. The Rates of sensitivity to cefpirome were lower than 50% for MRSA, *Enterococcus faecium*, *Xanthomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, and *Bacteroides* group.