

## 【原著・基礎】

呼吸器感染症由来緑膿菌に対する arbekacin と他のアミノグリコシド系  
抗菌薬の抗菌力と breakpoint MIC による評価水谷 哲<sup>1)</sup>・松尾 清光<sup>2)</sup>・山住 捷二<sup>3)</sup><sup>1)</sup> 田附興風会医学研究所北野病院内科\*<sup>2)</sup> 同 臨床検査部, <sup>3)</sup> 同 薬剤部

(平成 9 年 7 月 9 日受付・平成 9 年 11 月 25 日受理)

呼吸器感染症由来緑膿菌 123 株に対する arbekacin (ABK), tobramycin (TOB), isepamicin (ISP) および amikacin (AMK) の最小発育阻止濃度 (MIC) を寒天平板希釈法により測定し, 下記の結果を得た。

(1) TOB の MIC<sub>50</sub> は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  ともっとも低く, 次いで ABK のそれは 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であり, ISP および AMK のそれはともに 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。

(2) Breakpoint MIC を用いた薬剤感受性率は, TOB 47.2 % と高く, ISP 8.9 %, AMK 7.3 %, ABK 6.5 % であり, TOB 以外 3 剤のそれは低率であった。

(3) 各抗菌薬の MIC<sub>50</sub> と breakpoint MIC を比較すると, ABK, ISP, AMK はともに 4 倍, TOB は 2 倍, MIC<sub>50</sub> が breakpoint MIC より大きかった。

(4) 感受性相関では, ABK の MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  に同等か以下の菌株において, 1 株を除き, 各菌株の ABK の MIC は, TOB の MIC 以上であった。一方, ABK に対するそれぞれの菌株の MIC は, ISP および AMK の示した MIC より低値であった。ABK の MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  に同等か以上の菌株において, TOB, ISP, AMK のそれぞれの耐性菌と ABK のそれらと高率に交差耐性を認めた。

以上より, ABK の緑膿菌に対する抗菌力は TOB のそれより劣るものの ISP, AMK のそれらとほぼ同等の抗菌力を示した。

**Key words:** ABK, MIC, Breakpoint, *Pseudomonas aeruginosa*

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) は, 自然界の水中や土壌中に広く分布し, ヒトの腸管系にも約 15 %<sup>1)</sup> 常在菌として認められる弱毒素菌である。この緑膿菌によっておこる感染症は, 新しい抗緑膿菌作用を有する抗菌薬の登場にもかかわらず, 臨床では依然, 完全に克服することは不可能である。特に慢性気道感染症を合併する慢性閉塞性肺疾患や呼吸不全患者では, 喀痰量増加によって治療が難渋し, また抗菌薬の長期投与を受けている免疫不全患者では, 菌交代現象の結果, 内因性緑膿菌感染症から肺炎, 敗血症へと進展し致死転帰に至る可能性がある。さらに近年, 多剤耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の流行拡大に伴い, MRSA と同時に緑膿菌が高率に検出されることが指摘されており<sup>2)</sup>, MRSA に対する治療と同時に緑膿菌に対する治療も行わねばならない症例をしばしば経験する。アミノグリコシド系抗菌薬である arbekacin (ABK) は, 保険適応病名は MRSA 感染症 (肺炎, 敗血症) のみに限られているが, 他のアミノグリコシド系抗菌薬と同様, 抗緑膿菌活性を有する<sup>3-5)</sup>。そこで本研究では, ABK および他のアミノグリコシド系抗菌薬の当病院呼吸器感染症由来緑膿菌の最小発育阻止濃度 (MIC) を測

定し, 抗菌力および breakpoint MIC を用いた被験菌の感受性の比較検討を行った。

## I. 材料および方法

## 1. 使用菌株

1993 年 1 月より 12 月までの期間に, 北野病院臨床検査部で分離された呼吸器系感染症由来の緑膿菌 123 株を使用した。

## 2. 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定

今回検討したアミノグリコシド系抗菌薬は, arbekacin (ABK, 明治製薬) および amikacin (AMK, 明治製薬), tobramycin (TOB, 塩野義製薬) および isepamicin (ISP, シューリングブラウ) であり, これら力価の明らかな 4 薬剤を使用した。各抗菌薬の緑膿菌 123 株に対する MIC は, 感受性測定用培地 (ニッスイ) を用い, 日本化学療法学会標準法にもとづいた寒天平板希釈法<sup>6)</sup> で測定した。

得られた MIC より MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub>, 感受性の累積分布を求め比較検討した。

## 3. Breakpoint MIC による薬剤感受性率の比較

Breakpoint MIC<sup>7,8)</sup> は、日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会の設定した呼吸器感染症（肺炎、慢性気道感染症）における値を参考にした。すなわち、ABK と TOB の breakpoint MIC は 2  $\mu\text{g/ml}$ 、ISP と AMK のそれは 4  $\mu\text{g/ml}$  で、各薬剤の MIC が breakpoint MIC 未満である菌株数を感受性株と判定し、感受性率を求め比較検討した。また、各抗菌薬の MIC<sub>50</sub> と Breakpoint MIC の比較も行った。

## II. 成績

### 1. MIC 測定結果

呼吸器感染症由来緑膿菌 123 株に対するアミノグリコシド系抗菌薬の MIC 分布と生育阻止菌株数の累積百分率 (%) を Table 1 に示した。MIC<sub>50</sub> では TOB が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  と最小値、次いで ABK 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で、ISP および AMK は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。MIC<sub>80</sub> では ISP 25  $\mu\text{g/ml}$ 、AMK 50  $\mu\text{g/ml}$ 、ABK 100  $\mu\text{g/ml}$  および TOB > 100  $\mu\text{g/ml}$  の順であった。

感受性分布では、TOB は二峰性に分布し感受性群のピーク (MIC の小さい峰, 1.56  $\mu\text{g/ml}$ ) と耐性群 (MIC の大きい峰, >100  $\mu\text{g/ml}$ ) が明確であったが、TOB の感受性群では、他 3 剤の峰よりも最小値である 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に感受性分布を示した。ABK の感受性ピークは、6.25  $\mu\text{g/ml}$  で TOB に次いで良好であり、ISP および AMK は、12.5  $\mu\text{g/ml}$  に感受性ピークがあり、同じ分布を示した。ABK、ISP および AMK のそれぞれの MIC 分布は、明確な二峰性を示さないが高度耐性株数が TOB のそれらより少なかった。

### 2. Breakpoint MIC による抗菌薬感受性率

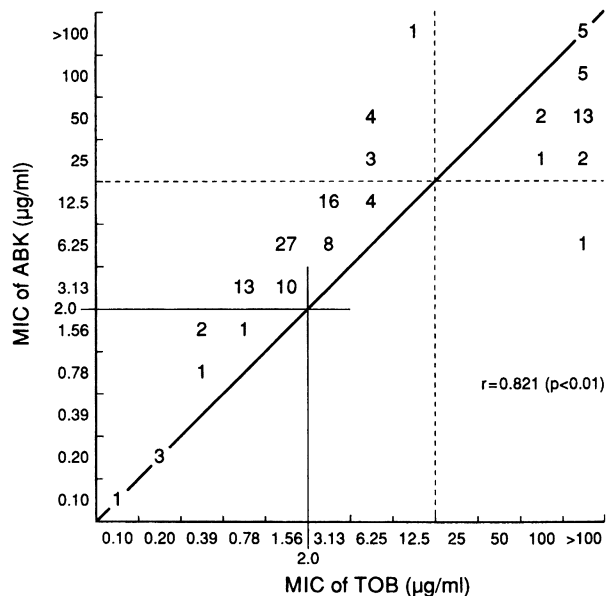
肺炎・慢性呼吸器感染症の場合、ABK と TOB の breakpoint MIC は、2  $\mu\text{g/ml}$  であり、ISP と AMK のそれは 4  $\mu\text{g/ml}$  と設定されている。これらの breakpoint MIC における被験菌の感受性率は、TOB 47.2 % (58 株) と最高で、ISP 8.9 % (11 株)、AMK 7.3 % (9 株)、ABK 6.5 % (8 株) の順となり、TOB 以外の 3 剤は、ほぼ差を認めず低率であった。また、各抗菌薬の MIC<sub>50</sub> と breakpoint MIC の比較では、ABK、ISP

および AMK はともに 4 倍、一方、TOB は 2 倍 MIC<sub>50</sub> が breakpoint MIC より大きかった。

### 3. 感受性相関

#### (1) ABK と TOB の感受性相関 (Fig. 1)

ABK の MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  と同等か以下の菌株 (87 株) は 1 株 (MIC : ABK 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , TOB: >100  $\mu\text{g/ml}$ ) を除き、各々の菌に対する ABK の MIC が TOB のそれぞれの MIC 以上であった。ABK の MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  と同等か以上の菌株 (36 株) では、ABK の MIC が TOB の MIC より大きい菌株が 8 株、ABK の MIC と TOB の MIC の同じ菌株が 5 株、ABK の MIC が TOB の MIC より小さい菌株が 23 株であった。逆に TOB の MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  と同等か以上を示す菌株 (29 株) は、1 株を除き ABK の MIC は 25  $\mu\text{g/ml}$  と同等か以上であり、ABK と TOB の交差耐性を認めた (29 株中 28 株 96.6%)。また、breakpoint MIC 未



TOB: tobramycin, ABK: arbekacin

Fig. 1. Correlogram of MICs between arbekacin (ABK) and tobramycin (TOB).

Breakpoint MIC: ABK 2.0  $\mu\text{g/ml}$ , TOB 2.0  $\mu\text{g/ml}$   
r: Correlation coefficient

Table 1. Distribution and cumulative percentage of MIC against clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* (123 strains)

Durg	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Arbekacin	no. <sup>a)</sup>		1	3	0	1	3	23	36	20	6	19	5	6
	% <sup>b)</sup>		0.8	3.3	3.3	4	6.5	25	54.5	70.7	75.6	91.1	95.9	100
Tobramycin	no.		1	3	3	14	37	24	11	1	0	0	2	27
	%		0.8	3.3	5.7	17.1	47.2	66.7	75.6	76.4	76.4	76.4	78.0	100
Isepamicin	no.				3	1	2	5	28	36	33	9	1	5
	%				2.4	3.3	4.9	8.9	31.7	61.0	87.8	95.1	95.9	100
Amikacin	no.				1	3	2	3	26	42	19	19	1	7
	%				0.8	3.3	4.9	7.3	28.5	62.6	78.0	93.5	94.3	100

<sup>a)</sup> Number of inhibited strains, <sup>b)</sup> Cumulative percent of inhibited strains

満の菌株は、ABK に 8 株、TOB に 58 株認められ、各々の菌株に対する ABK の MIC は、TOB の MIC 以上であった。ABK の MIC と TOB の MIC の相関係数は、 $r=0.821$ 、 $Y=0.982 X+0.504$ 、 $P<0.01$  で有意な相関を認めた。

### (2) ABK と ISP の感受性相関 (Fig. 2)

ABK の MIC が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  と同等か以下である各々のすべて菌株の ABK の MIC は ISP の MIC と同等か以下であった。ABK の MIC が  $25 \mu\text{g/ml}$  と同等か以上である菌株では、ABK の MIC が ISP の MIC より大きい菌株 23 株、ABK の MIC と ISP の MIC が同じ菌株 11 株、ABK の MIC が ISP の MIC より小さい菌株 2 株であり、ISP が ABK より小さい MIC を示す傾向にあった。それぞれの breakpoint MIC 未満の菌株は ABK に 8 株、ISP に 11 株であり、各々すべて菌株に対する ABK の MIC は ISP の MIC 以下であった。ABK の MIC と ISP の MIC の相関係数は、 $r=0.902$ 、 $Y=1.462 X-4.256$ 、 $P<0.01$  で有意な相関を認めた。

### (3) ABK と AMK の感受性相関 (Fig. 3)

ABK の MIC が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  と同等か以下の菌株では ISP と同等であり、各々すべての菌株に対する ABK の MIC は AMK の MIC と同等か以下であった。ABK の MIC が  $25 \mu\text{g/ml}$  と同等か以上の菌株では、ABK の MIC が AMK の MIC より大きい菌株 14 株、ABK の MIC と AMK の MIC が同じ菌株 19 株、ABK の MIC が AMK の MIC より小さい菌株 3 株であり、ISP と同等な感受性を示し、AMK が ABK より小さい MIC を示す傾向にあった。Breakpoint MIC 未満の菌株は

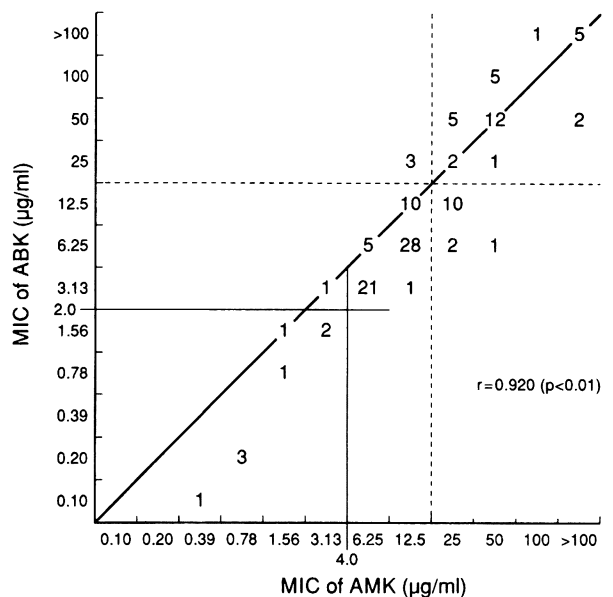
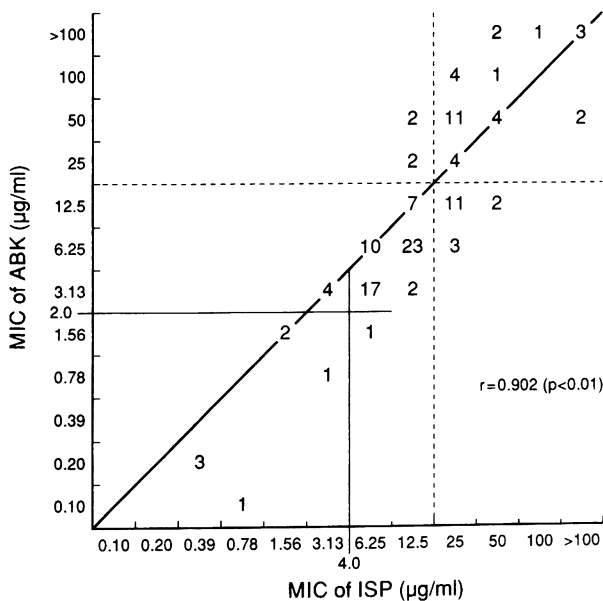
ABK に 8 株、AMK に 9 株あり、各々すべての菌株に対する ABK の MIC は、AMK の MIC 以下であった。ABK の MIC と AMK の MIC の相関係数は、 $r=0.920$ 、 $Y=1.286 X-3.014$ 、 $P<0.01$  で有意な相関を認めた。

### III. 考 察

Breakpoint には、対象の菌が抗菌薬に対して耐性あるいは感性かを判定する細菌学的な breakpoint と、感染症の患者に投与して臨床的に有効か否かの判定を行う臨床的 breakpoint がある。我が国では感染症に対して抗菌薬の臨床的効果 (80 % 以上の有効率) が期待できる MIC 値を breakpoint MIC とした臨床的 breakpoint を設定している<sup>7,8)</sup>。すなわち breakpoint MIC 以下の抗菌薬を使用した場合、80 % 以上の有効率を得られる最大の MIC 値である<sup>8)</sup>。また、この breakpoint MIC は薬剤の体内動態を考慮した計算式で求められた論理的根拠にもとづいている<sup>7,8)</sup>。

今回の MIC および感受性分布のデータから、MIC 値が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  と同等か以下の菌株では、TOB がもっとも抗菌活性が強く、次に ABK、そして ISP、AMK の順であった。しかし、MIC が  $100 \mu\text{g/ml}$  と同等か以上の高度耐性株数も TOB が最多であり、従来の報告<sup>5,9,10)</sup> に一致した。

臨床的有効率が 80 % 以上の期待できる breakpoint MIC を用いて分析した被験菌の感受性率は、今回検討した 123 株に対して TOB が 47.2 % と最高で、ISP、AMK、ABK は 6.5 ~ 8.9 % と低率を示し臨床分離緑膿菌に対して TOB がもっとも信頼できる薬剤であると確認した。



ISP: isepamicin, ABK: arbekacin

Fig. 2. Correlogram of MICs between arbekacin (ABK) and isepamicin (ISP).

Breakpoint MIC: ABK  $2.0 \mu\text{g/ml}$ , ISP  $4.0 \mu\text{g/ml}$

r: Correlation coefficient

AMK: amikacin, ABK: arbekacin

Fig. 3. Correlogram of MICs between arbekacin (ABK) and amikacin (AMK).

Breakpoint MIC: ABK  $2.0 \mu\text{g/ml}$ , AMK  $4.0 \mu\text{g/ml}$

r: Correlation coefficient

一方、斉藤は breakpoint MIC と MIC<sub>50</sub> の感受性分布上の距離から、その抗菌薬の臨床効果（切れ味）の推定が可能であると報告<sup>8)</sup>している。

今回我々も測定した各抗菌薬の breakpoint MIC と MIC<sub>50</sub> を比較した結果、ABK, ISP, AMK は 4 倍、TOB は 2 倍 MIC<sub>50</sub> が breakpoint MIC より大きく、TOB は他の 3 剤より優るものの、これら 4 剤の臨床効果は十分に期待できないと推測された。以上により、TOB は MIC でも breakpoint MIC の比較でも優れていた。ABK, ISP, AMK の 3 剤では、MIC でやや ABK が良好であったが、薬剤の体内動態を考慮に入れた breakpoint MIC を用いた比較では 3 剤ほぼ同等であった。

ABK は、AAC(2'), AAC(6')-IV を除く他のアミノグリコシド不活化酵素に対して安定<sup>3,11)</sup>で、gentamicin, TOB, dibekacin, AMK の耐性菌の一部に強い抗菌力を示すと報告されている<sup>3,4,9)</sup>、今回行った ABK と TOB の感受性相関の検討では、TOB の MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  と同等か以上の高度耐性株は、1 株を除き ABK の MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  と同等か以上の株と交差耐性（29 株中、28 株 96.6%）を示しており従来の報告と異なった。また ABK と ISP, ABK と AMK の感受性相関の検討でも、MIC が 25  $\mu\text{g/ml}$  と同等か以上の高度耐性株で交差耐性の傾向を認めた。この事実は、ABK 使用頻度の増加に伴う耐性率の増加に起因すると考えられる<sup>12)</sup>。本院では、MRSA に対して ABK を 1990 年より使用しており 1992 年以降、使用量（購入量）は、毎年 3,000 vial 以上で増加傾向を認めている（Fig. 4）。また、本院の臨床分離緑膿菌に対する ABK の感受性は、松尾ら<sup>13)</sup>が 1991 年分離 30 株に対する ABK の MIC を測定し、MIC が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  と同等か以下の株数 36.7%

（11 株）と報告している。しかし、今回、1993 年分離 123 株では、MIC が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  と同等か以下の株が 25.2%（31 株）で約 10% 感受性の低下が認められ、耐性化が進行していた。本院においても、ABK 使用頻度の増加により、耐性化の進行がうかがわれる。このように、臨床分離緑膿菌に対して、TOB の耐菌力がもともと優れ、ABK, ISP, AMK がほぼ同等と評価されるが、聴力毒性は TOB が他 3 剤より強く、臨床での TOB の使用には注意を要する<sup>14)</sup>。

MRSA 感染症で、慢性気管支炎など、緑膿菌感染を将来予測しうる場合や、軽度の緑膿菌感染症の場合には、vancomycin は緑膿菌に対する抗菌力を有さないために緑膿菌感染を悪化させる危険がある<sup>15)</sup>が、ABK は MRSA に対してのみではなく、緑膿菌にもある程度抗菌力を有し、使用しやすい。また MRSA 感染症で、いったん中等度以上の緑膿菌感染症を合併した場合には、ABK 単剤では、臨床効果の期待は低く、fosfomycin<sup>16)</sup>や new quinolone<sup>15)</sup>の併用が望ましい。一方、MRSA の PBP-2' を誘導<sup>17)</sup>する抗緑膿菌  $\beta$ -lactam 剤を併用する場合には MRSA 感染症の悪化する可能性を常に念頭に入れ、治療を行わなければならない。

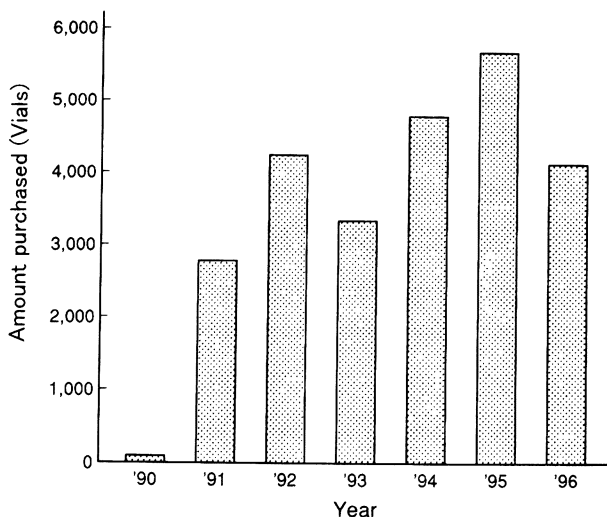
以上、MRSA 感染症と緑膿菌感染症を合併している場合、ABK は両原因菌に対し抗菌力を有し、有用な薬剤と考えられた。

#### 謝 辞

この試験を行うにあたり、ご協力をいただきました明治製薬株式会社淀川 CR センターの平石 徹氏に感謝致します。

#### 文 献

- 1) 松本慶蔵: 緑膿菌感染症—総論的立場から—。化学療法の領域 10: 1007~1014, 1996
- 2) 林 泉, 井上松久, 橋本 一: 全国規模における MRSA アンケート調査。Jap J Antibiotics 47: 655~662, 1994
- 3) 岡本了一, 伊予部志津子, 三橋 進: HBK の細菌学的検討。Chemotherapy 34: 1~10, 1986
- 4) 新島端夫: Arbekacin。Jap J Antibiotics 44: 705~717, 1991
- 5) 後藤俊弘: アミノグリコシド (Ags)。化学療法の領域 12: 64~75, 1996
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 7) 斉藤 厚, 稲松孝思, 岡田 淳, 他: 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おけるブレイクポイント—。Chemotherapy 42: 905~914, 1994
- 8) 斉藤 厚: 呼吸器感染症におけるブレイクポイントの利用の仕方。化学療法の領域 13: 551~559, 1997
- 9) 二木芳人, 角 優, 中川義久, 他: HBK に関する臨床的研究。Chemotherapy 34: 267~271, 1986
- 10) 栗村 統, 佐々木英夫, 金藤英二, 他: HBK の抗菌力および臨床効果に関する研究。Chemotherapy 34: 272~280, 1986
- 11) Leitner F, Price K E: Aminoglycosides under



ABK: arbekacin

Fig. 4. Annual utilization of arbekacin (ABK) in Kitano Hospital.

One vial contains 100 mg of ABK

- development. In the aminoglycosides (Whelton A and Neu N C ed.), p. 29~64, New York & Basel, Marcel Dekker, Inc, 1982
- 12) Anonymous: Resistance to aminoglycosides in *Pseudomonas*. Aminoglycoside resistance study groups, Trends Microbiol 2: 347~353, 1994
- 13) 松尾清光, 植手鉄男: Arbekacin 投与量評価への in vitro 抗菌力利用の為のディスク法によるアプローチ. Jap J Antibiotics 47: 1041~1052, 1994
- 14) 清水喜八郎: アミノ配糖体薬の新しい使い方. 中外医学社. 東京, 15~19, 1989
- 15) 千代孝夫: 救急における抗生剤の使用状況の変化と問題点—特に緑膿菌感染症について—. 化学療法の領域 9: 669~679, 1993
- 16) 林 泉: 難治性呼吸器感染症の化学療法. Current Therapy, 6: 766~771, 1988
- 17) 野々口律子: 血液培養から分離されたメチシリン耐性ブドウ球菌について—菌の疫学的特徴と  $\beta$ -ラクタム系薬によるペニシリン結合蛋白-2' の誘導—. Chemotherapy 38: 90~101, 1990

## Comparison of susceptibility of arbekacin and other aminoglycoside antibiotics to clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa*

Tetsu Mizutani<sup>1)</sup>, Kiyomitsu Matsuo<sup>2)</sup> and Shouji Yamazumi<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2)</sup>Department of Clinical laboratory Testing and

<sup>3)</sup>Department of Pharmacy, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute

We determined the minimal inhibitory concentrations (MIC) of four aminoglycoside antibiotics including arbekacin (ABK), tobramycin (TOB), isepamicin (ISP) and amikacin (AMK) against 123 strains clinically isolated of *Pseudomonas aeruginosa*. The results are as follows.

(1) The MIC<sub>50</sub> of TOB, which was the lowest, was 3.13  $\mu$ g/ml. Next was, that of ABK, 6.25  $\mu$ g/ml. Those of ISP and AMK were 12.5  $\mu$ g/ml.

(2) In the determination of sensitivity percent using the breakpoint MIC, that of TOB, the highest, was 47.2 %, while those of the other three aminoglycosides were almost equal (6.5~8.9 %).

(3) On analysis of correlogram of MICs between ABK and the other three aminoglycosides, the strains for which the MIC ABK was  $\geq 25$   $\mu$ g/ml, showed high cross resistance.

These findings can be summarized as follows; the activity of ABK against *P. aeruginosa* is inferior to that of TOB, but equal to that of ISP and AMK.