

## 【原著・基礎】

## 各種細菌臨床分離株の cefpirome に対する感受性実態調査 (第3回)

横 田 健

順天堂大学名誉教授\*, 横田化学療法研究会

(平成9年12月16日受付・平成10年4月14日受理)

Cefpirome (CPR) の感受性実態調査第3回として、1996年4月から1997年3月までに全国51施設の臨床材料から分離された16,861株の各種細菌について、入院患者および外来患者別にその分離頻度をまとめた。また、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。*Escherichia coli*, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), および *Haemophilus influenzae* が高率に外来患者から分離されたのに対し、入院患者からの分離頻度は *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) および *E. coli* が高かった。*S. aureus* のうちMRSAは入院患者および外来患者でそれぞれ75.9%および30.0%であった。CPRの感受性率は3方法ともに、MSSA, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Nisseria gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* および *Peptostreptococcus* spp. では90%以上であった。*P. aeruginosa* に対するCPRの感受性率は1濃度法、3濃度法で72%, KB法で71%であった。CPRの感受性率が50%以下の菌種はMRSA, *Enterococcus faecium*, *Xanthomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* および *Bacteroides* spp. であった。

**Key words:** 臨床分離株, cefpirome,  $\beta$ -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、広範囲の細菌に強い殺菌力を示すほか、副作用が少なく耐性菌が出にくいことが考えられる。Cefpirome (CPR) は約4年前実用化された、いわゆる第4世代の注射用 cephem 系薬の1つで、ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性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<sup>1)</sup>で明らかにされた。翌年度の1995年4月から1996年3月までの1年間に行われた第2回実態調査の結果はCPRが依然として各種細菌に強い抗菌力を示し<sup>2)</sup>、本剤に対する耐性菌が出にくいことが示された。本報告はこの薬剤が広く臨床に使用された3年後にさらに感受性実態調査を行い、各種細菌臨床分離株のCPR感受性にその後変化があったかどうか再検討したものである。

## I. 調査研究方法

Table 1 に示す全国51施設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、小児科などで1996年4月から1997年3月までに、血液、喀痰、尿、膿汁、胆汁などから分離された総計16,861株の細菌について、入院患者および外来患者別にその分離頻度をまとめた。CPRに対するディスク感受性調査は、

1濃度法(昭和ディスク; 昭和薬品), 3濃度法(トリディスク; 栄研化学)およびKB法(センチディスク; 日本ベクトン・ディッキンソン, KBディスク; 栄研化学)が使用された。ディスク感受性の判定法は、1濃度法およびKB法では発育阻止円直径から判定表によりそれぞれ $\equiv$ ,  $\equiv$ ,  $\equiv$ ,  $\equiv$ の4段階、またはS, I, Rの3段階とした。一方、3濃度法では発育阻止円が認められるディスクの濃度から $\equiv$ ,  $\equiv$ ,  $\equiv$ ,  $\equiv$ の4段階とした。CPR感受性の集計は1濃度法および3濃度法を1つにまとめ、KB法と区別した。*Staphylococcus aureus* は methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) と methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) に区別されている場合はそれぞれについて、区別されていない場合は *S. aureus* と表示した。また同定が属で留まり詳しい種名まで明らかにされていないときは *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Haemophilus* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Flavobacterium* spp., *Alcaligenes* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. および *Bacteroides* spp.

Table 1. List of participating hospital

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

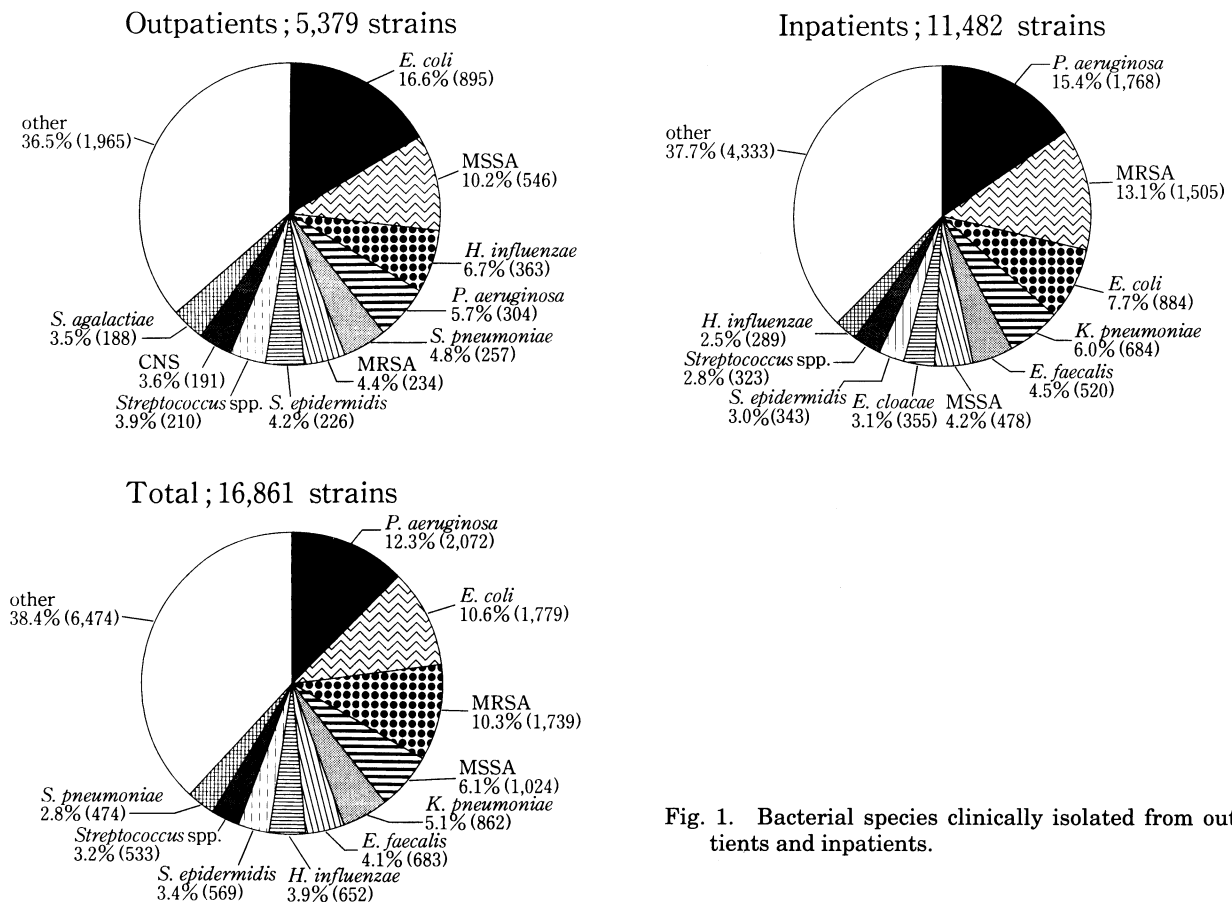


Fig. 1. Bacterial species clinically isolated from outpatients and inpatients.

としてまとめた。さらに主要な 32 菌種または群 (ただし *S. aureus* は MRSA, MSSA および未確定の 3 群に分け, *P. aeruginosa*, *P. cepacia* 以外の *Pseudomonas* spp., *Peptostreptococcus* spp., および *B. fragilis* 以外の *Bacteroides* spp.) については, ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX), cefotaxime (CTX), sulbactam/

cefoperazone (SBT/CPZ), cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ), ceftazolin (CEZ), aztreonam (AZT), ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), methicillin (DMPPC), oxacillin (MIPIC), imipenem (IPM), panipenem (PAPM), amikacin (AMK), gentamicin (GM), tobramycin (TOB), minocycline

(MINO), fosfomycin (FOM), ofloxacin (OFLX) および levofloxacin (LVFX) に対する感受性率と比較した。

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

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 *E. coli*, MSSA, *H. influenzae* が多く, 入院患者では分離頻度が高い順に *P. aeruginosa*, MRSA, *E. coli* となるのと対照的である。今回の調査では

*S. aureus* 全分離株に占める MRSA の割合は Fig. 2 に示す通り外来患者で 30.0%, 入院患者で 75.9% で, 前回の調査より両群とも若干少なくなっていた。

### 2. CPR に対する各種細菌臨床分離株の感受性

CPR に対する各種細菌の感受性率は Fig. 3 に示す通り MSSA, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *S. marcescens* および *Peptostreptococcus* spp. においては 1 濃度法, 3 濃度法 (3+ および 2+), KB 法 (S および I) 共に 90% を越

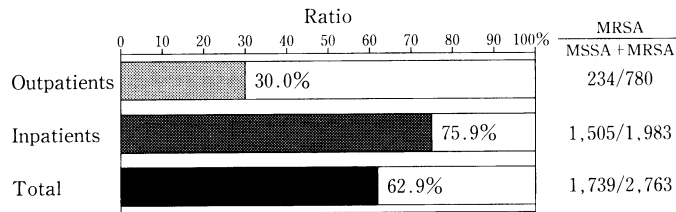


Fig. 2. Ratio of MRSA in *Staphylococcus aureus* clinical isolates.

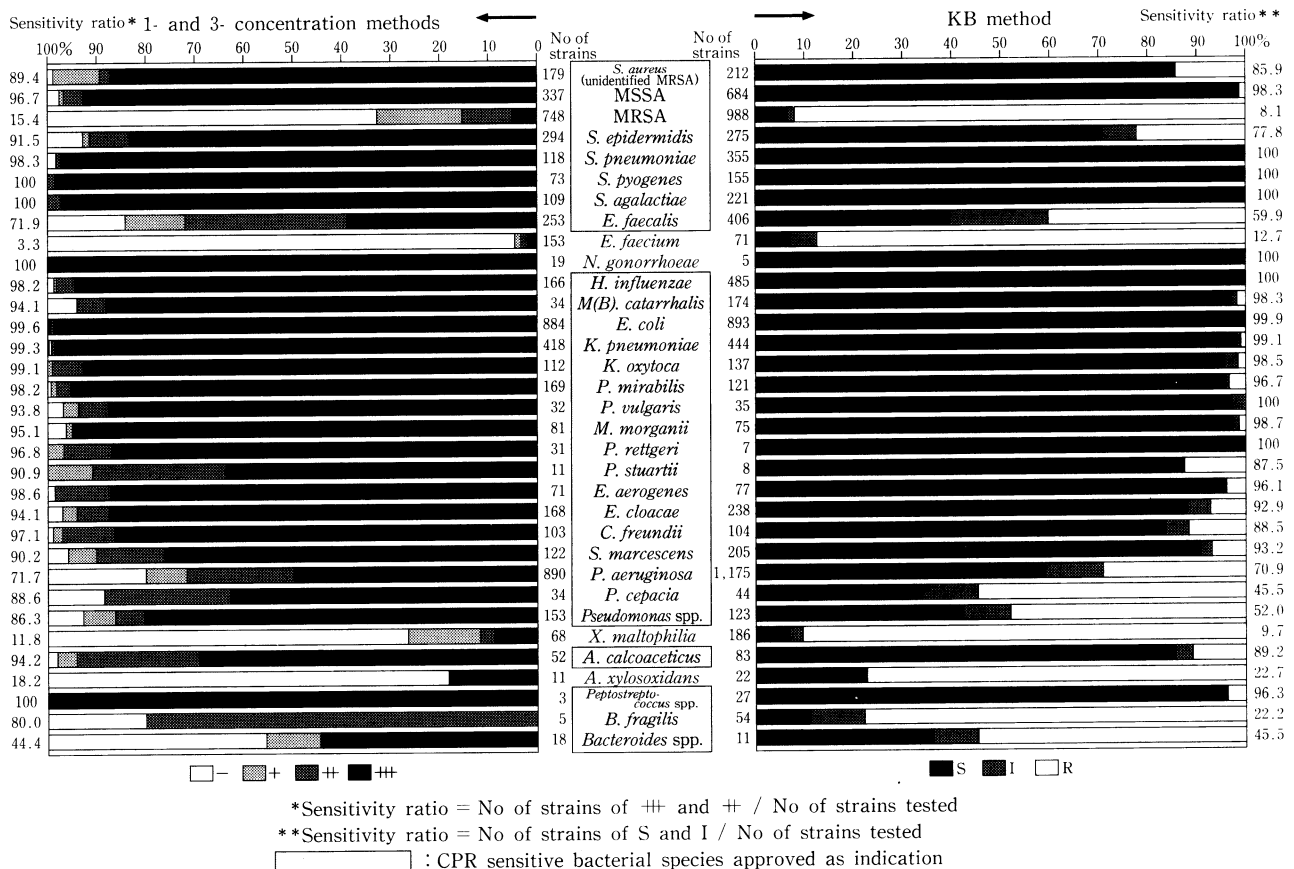
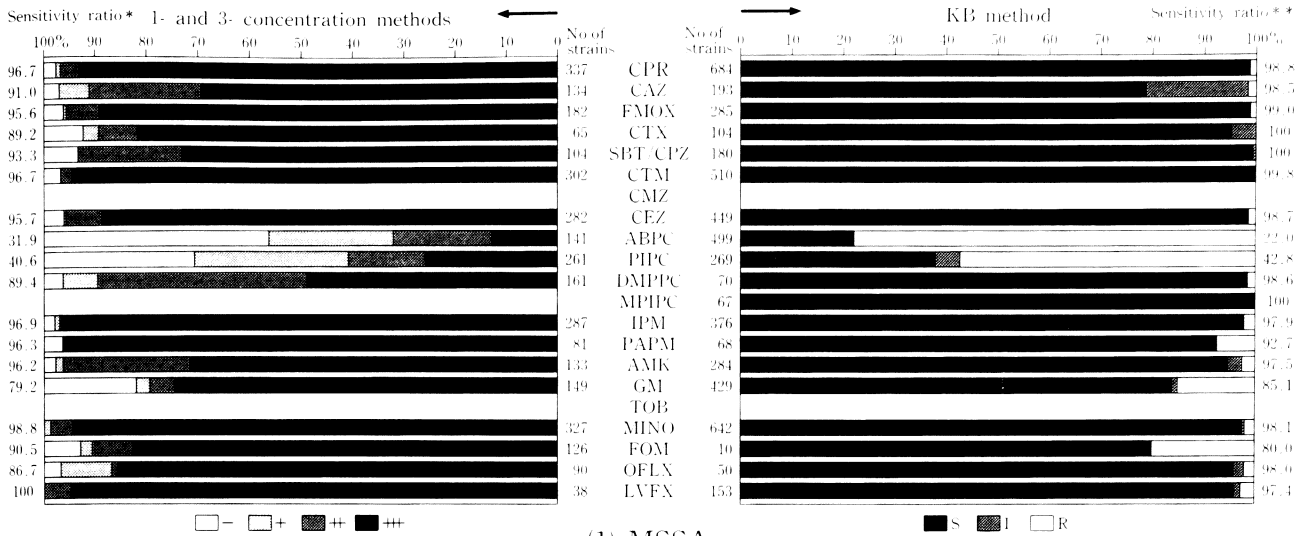
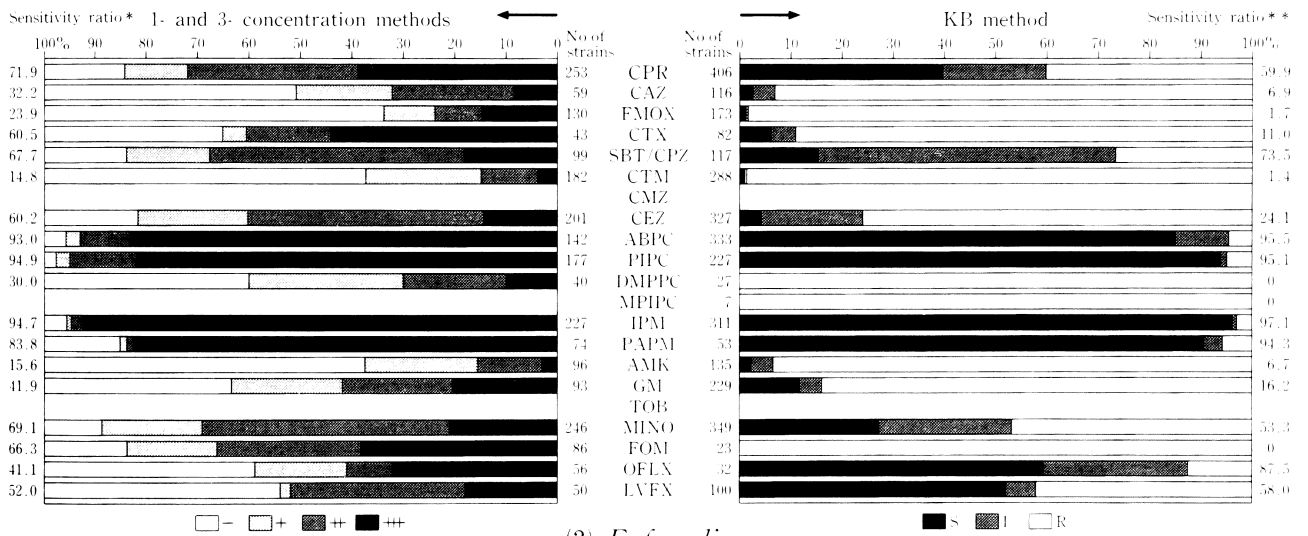


Fig. 3. Sensitivity of clinical isolates to ceftiofime (CPR) by the sensitivity disc method.

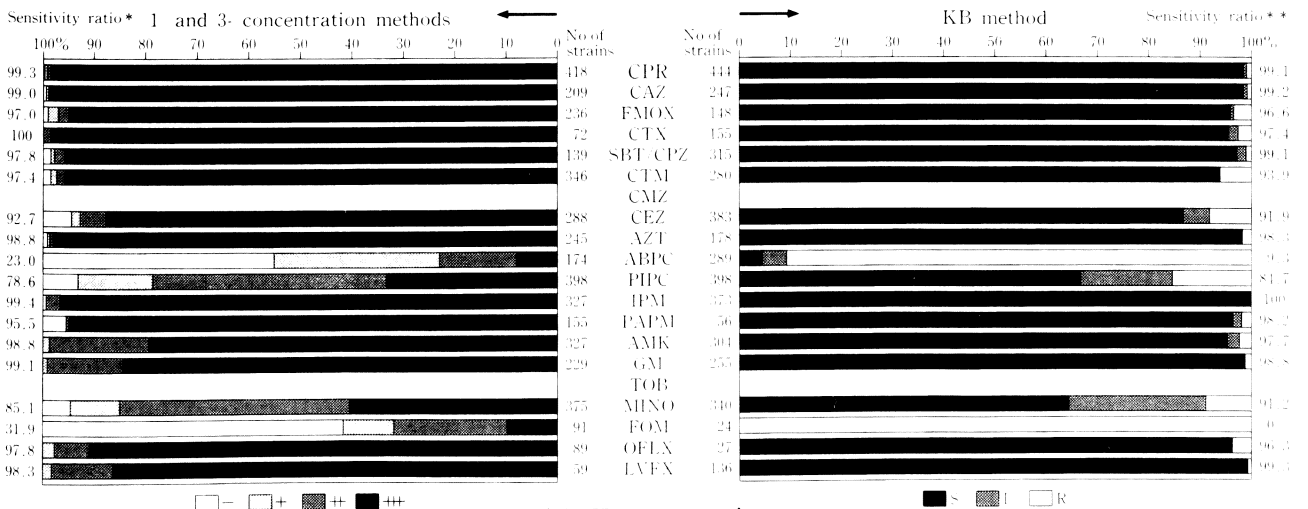
The test results of one-concentration method and KB method were classed as ++, + and - by the diameter of the inhibition rings, and as S (sensitive), I (intermediate) and R (resistant) by the classifying table, respectively. The test results of the three-concentration method were classed as ++, + and - based on the antibiotics density of the discs.



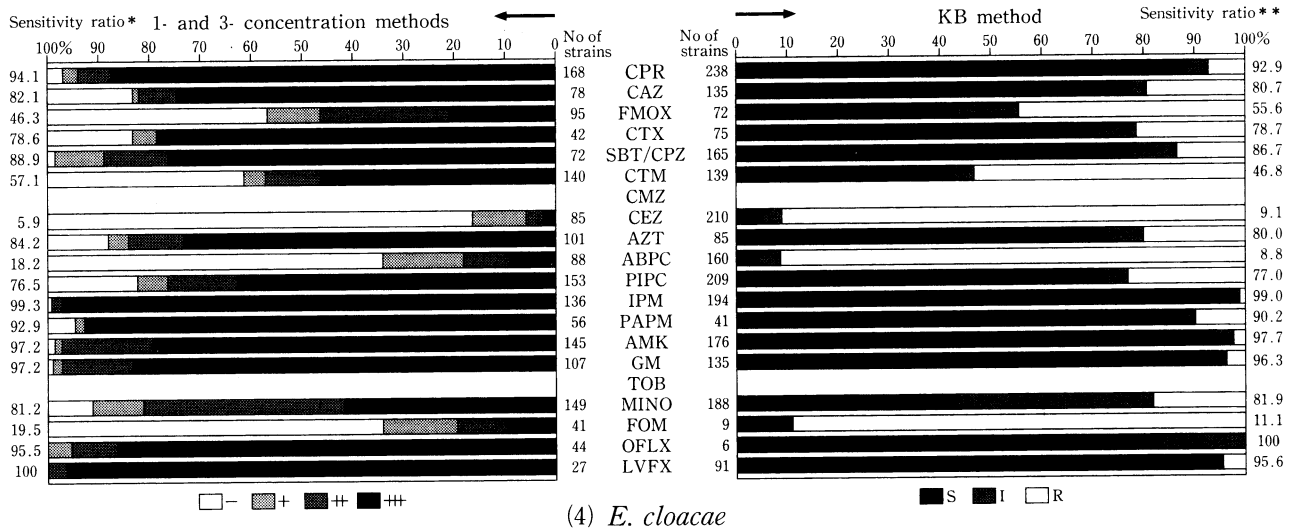
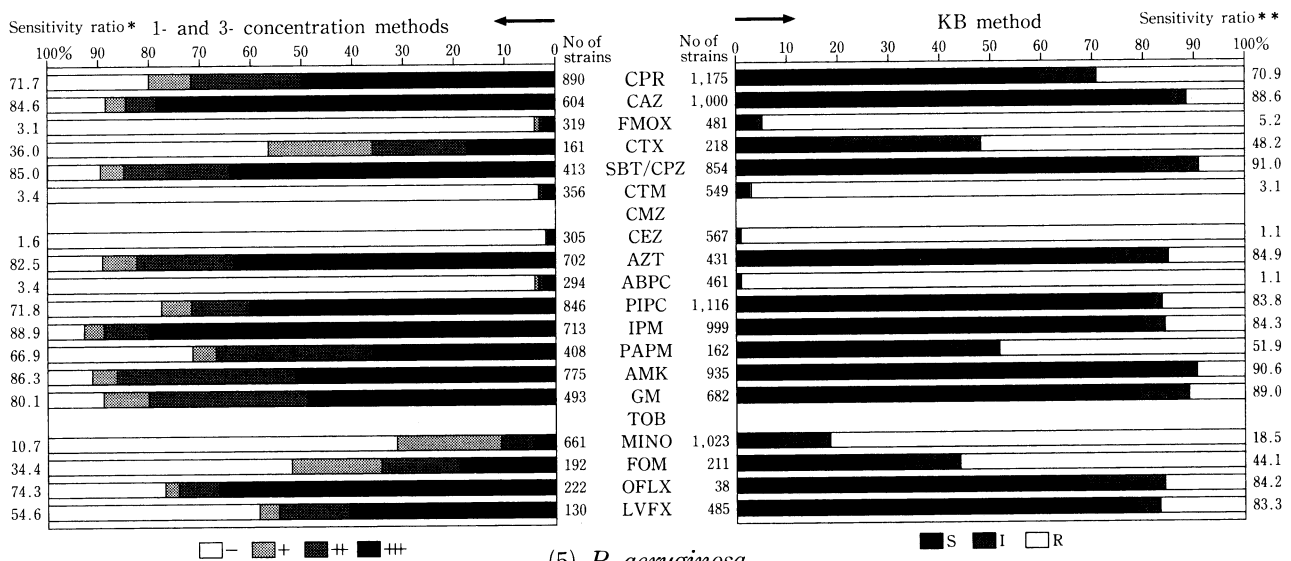
(1) MSSA



(2) *E. faecalis*



(3) *K. pneumoniae*

(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 I / No of strains tested

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

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

The test results of one-concentration method and KB method were classed as ++, +, and - by the diameter of the inhibition rings, and as S (sensitive), I (intermediate) and R (resistant) by the classifying table, respectively. The test results of the three-concentration method were classed as ++, +, and - based on the antibiotics density of the discs.

えた。*A. calcoaceticus* は 1 濃度法, 3 濃度法および KB 法共に 90 % 前後の感受性率を示した。*S. epidermidis* の感受性率は 1 濃度法, 3 濃度法で 92 %, KB 法では 78 % であった。また *P. aeruginosa* の CPR 感受性率は 1 濃度法, 3 濃度法で 72 %, KB 法で 71 %

であり, *P. cepacia* の感受性率は 1 濃度法, 3 濃度法が 89 %, KB 法が 46 % と集計された。

Cephem 系薬の抗菌力が弱い *E. faecalis* に対し CPR が 1 濃度法, 3 濃度法で 72 %, KB 法で 60 % の感受性率を示した。

CPR に対する感受性率が 3 方法とも 50 % 以下の菌種は MRSA, *E. faecium*, *Xanthomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* および *Bacteroides* spp. であった。

### 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, 3 濃度法でも KB 法でも, CTX, CTM, IPM, LVFX など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) 系薬, carbapenem 系薬には感受性を持つが, 多くの cephem 系薬に感受性が低いのは Fig. 4-(2) に示す通りである。しかし CPR はこの菌に対しても 60~72 % の感受性率を示した。PC 系薬, carbapenem 系薬以外の薬剤の 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 系薬の抗菌力は弱い, cephem 系薬は抗菌力が強い場合が多い (Fig. 4-(3))。なかでも CPR はすべての検査法で 99 % を超える高い感受性率を示した。*E. cloacae* は誘導型の  $\beta$ -lactamase を狭い表層間隙に高濃度に蓄積するため多くの  $\beta$ -lactam 系薬に対し耐性株が多い。しかし Fig. 4-(4) のごとく CPR は IPM, PAPM, AMK, GM, OFLX, LVFX とならんで 1 濃度法, 3 濃度法でも KB 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を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, GM であり, CPR は PIPC, PAPM, OFLX とならんで 77 % の感受性率であった。KB 法による成績も前者と大差がないが, PIPC, GM, LVFX の感受性率が若干高くなっていた。

### III. 考 察

Cephamycin 型や, 特殊タイプの  $\beta$ -lactamase 以外の酵素で加水分解されにくい oxime 型の cephem 系薬でも第 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<sup>3)</sup>。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いだけでなく, 第 2, 第 3 世代の cephem 系薬に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 世代の cephem 系薬に対する耐性株にも抗菌力を発揮することになる<sup>4)</sup>。したがって耐性化が起こりにくいと考えられた。事実, 今回の第 3 回実態調査の結果は各種細菌の CPR 感受性に 1994~1995 年および 1995~1996 年の第 1 回<sup>1)</sup>, 第 2 回実態調査結果<sup>2)</sup> と大差のないことを示している。ちなみに *P. aeruginosa* は本来, 薬剤の外膜透過性が低い, 細胞間隙に蓄積した  $\beta$ -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  $\beta$ -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。CPR は外膜透過性が良好なうえ,  $\beta$ -lactamase との結合親和性が低いので, この菌にも比較的良好的な抗菌力を示すものと考えられる。*P. cepacia* および *Pseudomonas* spp. (*P. cepacia* と *P. aeruginosa* を除く) に対する 1 濃度法, 3 濃度法の感受性率は KB 法の感受性率と差が大きく, 理由は不明である。

さて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, 体内動態等も重要である。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<sup>5)</sup>, 優れた臨床効果が期待される。特に第 2, 第 3 世代の cephem 系薬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思われる。

### 文 献

- 1) 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
- 2) 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 2 回)。日治療会誌 45: 169~174, 1997
- 3) Yokota T: Clinical and bacteriological studies on sulbactam/cefoperazone. in Sulbactam: An Advance in Overcoming Bacterial Resistance, 9~16, 1986, Science Press, Hong Kong
- 4) 松本慶蔵, 小林宏行: 第 38 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II, HR810, 1990
- 5) 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

### Third surveillance for sensitivity rate of various clinically isolated bacteria to ceftiofime

Takeshi Yokota

Professor Emeritus of Juntendo University 2-1-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

The sensitivity rate to ceftiofime was surveyed, by the one-concentration, the three-concentration or the KB method, on various of 16,861 strains belonging to various bacterial species. These strains were isolated at 51 hospitals all over Japan during the period from April, 1996 to March, 1997. *Escherichia coli*, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and *Haemophilus influenzae* were isolated in order from outpatients, whereas *Pseudomonas aeruginosa*, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), and *E. coli*, were isolated in order from inpatients. Isolation frequencies of MRSA among all strains of *S. aureus* were 30.0 % and 75.9 % in outpatients and inpatients, respectively. Sensitivity rates to ceftiofime were higher than 90 % in MSSA, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Peptostreptococcus* spp. by all three methods. Sensitivity rates of ceftiofime against *P. aeruginosa* were 72 % by the one-concentration and the three-concentration method and 71 % by the KB method. Sensitivity rates to ceftiofime were lower than 50 % in MRSA, *E. faecium*, *X. maltophilia* and *A. xylosoxidans*.