【原著・基礎】

1999 年の複雑性尿路感染症患者分離株の薬剤感受性

速見 浩士・川原 元司・北川 敏博・江田 晋一・松下 真治・内田 洋介 常盤 光弘・川畑 史朗・西園 敏幸・後藤 俊弘・中川 昌之 鹿児島大学医学部泌尿器科学教室*

(平成 13 年 3 月 15 日受付・平成 13 年 3 月 26 日受理)

1999 年に鹿児島大学医学部附属病院泌尿器科において複雑性尿路感染症患者から分離された MRSA 15株を含む $Staphylococcus\ aureus\ 21$ 株、 $Enterococcus\ faecalis\ 34$ 株、 $Escherichia\ coli\ 43$ 株、 $Pseudomonas\ aeruginosa\ 21$ 株、計 119 株に対する 13 抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) を寒天平板希釈法で測定した。 $S.\ aureus\ C対しては\ vancomycin\ (VCM)\ E\ arbekacin\ (ABK)\ が強い抗菌力を示し、MIC いはいずれも 1.56 <math>\mu g/mL$ であった。 $E.\ faecalis\ C対しては\ VCM$ の抗菌力がもっとも強く (MIC の、 $1.56\,\mu g/mL$)、 $1.56\,\mu g/mL$)、 $1.56\,\mu g/mL$ 0、 $1.56\,\mu g/mL$ 0、 1

Key words: 複雑性尿路感染症,薬剤感受性,カルバペネム系薬,感受性相関

抗菌薬に対する臨床分離菌の感受性は、測定された年度や施設によって異なっており、抗菌化学療法における empiric therapy を適切に遂行するためには、各菌種の薬剤感受性について最新の情報が必要である」。

複雑性尿路感染症は慢性化、難治性化の代表的感染症であり、その治療には主にβ-lactam 系薬、ニューキノロン系薬、アミノグリコシド系薬などが用いられている。特にカルバペネム系薬はその強い抗菌力と広い抗菌スペクトルから重症感染症の治療薬として用いられる機会が多いが、同系薬について近年の薬剤感受性を比較することで耐性菌の出現状況や同系薬間での交叉耐性を把握することは重要と考えられる。

今回は前回の報告²に引き続き、1999年に複雑性尿路感染症患者から分離された主要 4 菌種を対象に、各種抗菌薬に対する感受性を測定するとともに、各菌株に対する MIC についてカルバペネム系薬間の感受性相関を検討し、さらに最近2年間でのカルバペネム系薬の主要 4 菌種に対する抗菌力の変化について検討したのでその成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

1999 年 1 月から 12 月までの 1 年間に、鹿児島大学 医学部附属病院泌尿器科の外来および入院の尿路感染症 患者から分離された細菌は 280 株であった。主要菌株 の分離頻度は Staphylococcus aureus 10.4%, Enterococcus faecalis 16.4%, Escherichia coli 22.1%, Pseudomonas aeruginosa 12.1% であり、この 4 菌種で 61% を占めていた。このなかから複雑性尿路感染症患者から分離された S. aureus 21 株,E. faecalis 34 株,E. coli 43 株,P. aeruginosa 21 株,計 119 株を実験に用いた。なお、同じ患者から同一菌種が複数回分離された場合は 1 株と計上し、実験には検討期間での初回分離株を用いた。また、実験に用いた S. aureus のうち 15株(71.4%)が MPIPC の MIC が $6.25\,\mu\mathrm{g/mL}$ 以上のメチシリン耐性 S. aureus (MRSA) 3 であった。

2. 使用薬剤

抗菌力の測定には力価の明らかな piperacillin (PIPC: 富 山 化 学 工 業), ceftazidime (CAZ: 田 辺 製 薬), cefozopran (CZOP: 武田薬品工業), cefepime (CFPM: ブリストル・マイヤーズスクイブ), flomoxef (FMOX: 塩野義製薬), meropenem (MEPM: 住友製薬), imipenem (IPM: 萬有製薬), panipenem (PAPM: 三共製薬), vancomycin (VCM: 塩野義製薬), clindamycin (CLDM: 住友製薬), arbekacin (ABK: 明治製菓), tobramycin (TOB: 塩野義製薬), levofloxacin (LVFX: 第一製薬)の13薬剤を使用した。

3. 抗菌力の測定

日本化学療法学会標準法"に準じた寒天平板希釈法により各抗菌薬の MIC を測定した。Mueller Hinton broth (Difco) で一夜前培養した各菌株の菌液を 10⁶ CFU/mL

^{*}鹿児島県鹿児島市桜ケ丘8-35-1

に調整後、マイクロプランター(佐久間製作所)で Muller Hinton agar (Difco) を用いて作成した各薬剤の平板希 釈系列ごとに接種し、37℃、20 時間培養後に判定を行った。

4. カルバペネム系薬間の感受性相関の検討

各菌種ごとに測定された各菌株の MIC について、回帰分析を用いて MEPM と IPM、MEPM と PAPM、ならびに IPM と PAPM 間の相関係数を求めるとともに、感受性相関表にて各薬剤間の感受性相関を検討した。

5. カルバペネム系薬の抗菌力に関する 1997 年から 1998 年の成績との比較

2年間で分離菌株に対するカルバペネム系薬の抗菌力に変化が認められるかを知る目的で、すでに報告した成績²¹を比較の材料として検討した。

II. 結果

1. 薬剤感受性分布

1) S. aureus

MRSA 15 株を含む S. aureus 21 株に対する各抗菌薬の抗菌力を Table 1 に示した。検討した薬剤のなかでは VCM、ABK が強い抗菌力を示し、MIC $_{50}$ はそれぞれ 1.56、0.78 μ g/mL、MIC $_{50}$ はともに 1.56 μ g/mL であった。CLDM の MIC は 0.05 μ g/mL以下と 200 μ g/mL以上にピークをもつ二峰性分布を示したが、その他の薬剤の MIC $_{50}$ は 12.5 μ g/mL以上であった。また CZOPの MIC が 12.5 μ g/mL以上を示した S. aureus 11 株はすべて MRSA でありいずれの菌株もカルバペネム系薬3 剤に MIC 12.5 μ g/mL以上の耐性株であった。

2) E. faecalis

E. faecalis 34 株に対する各抗菌薬の抗菌力を Table 2 に示した。E. faecalis に対しては VCM の抗菌力が

もっとも強く、 MIC_{90} は $1.56\,\mu g/mL$ であった。一方、カルバペネム系楽であるMEPM、IPM、PAPMの MIC_{10} はそれぞれ 12.5、3.13、 $6.25\,\mu g/mL$ であり、PIPC (MIC_{10} 、 $12.5\,\mu g/mL$) とともに比較的強い抗菌力を示したが、その他のセフェム系薬やアミノグリコシド系薬の MIC_{10} は $50\,\mu g/mL$ から $200\,\mu g/mL$ 以上であった。また CZOPの MIC が $12.5\,\mu g/mL$ 以上の E. faecalis 26 株中 19 株はカルバペネム系薬 3 剤に MIC $6.25\,\mu g/mL$ 以下の感性株であった。

3) E. coli

E. coli 43 株に対する各抗菌薬の抗菌力を Table 3 に示した。E. coli に対しては CLDM, PIPC を除くいずれの薬剤の MIC₉₀ も 6.25 µg/mL以下であった。なかでも MEPM はもっとも強い抗菌力を示し、その MIC₉₀ は 0.025 µg/mL以下であった。

4) P. aeruginosa

P. aeruginosa 21 株に対する各抗菌薬の抗菌力を Table 4 に示した。P. aeruginosa に対しては MEPM がもっとも強い抗菌力を示し、 MIC_{50} は $3.13\,\mu g/mL$ で あった。次いで IPM、ABK が比較的強い抗菌力を示し、 MIC_{50} はいずれも $6.25\,\mu g/mL$ で あった。また CZOP の MIC が $12.5\,\mu g/mL$ 以上の P. aeruginosa 6 株中 5 株はカルバペネム系薬 3 剤に MIC $6.25\,\mu g/mL$ 以下の 感性株であった。

2. カルバペネム系薬間の感受性相関の検討

測定された 4 菌種の MIC について、回帰分析によって求めた MEPM と IPM、MEPM と PAPM、ならびに IPM と PAPM 間の相関係数を Table 5 に、S. aureus と P. aeruginosa の感受性相関表をそれぞれ Figs. 1, 2 に示した。相関係数は 0.753 から 0.955 (p<0.001) で

Table 1. Drug susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolates obtained from patients with complicated urinary tract infections (21 isolates)

| Antibiotic | MIC (μg/mL) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|---------------|-----|-----|------|------|------|-------|------|------|----|----|-----|-----|------|---------------|------|------|
| Antibiotic | ≤ 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3. 13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | >200 | 50% | 80% | 90% |
| MEPM | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 2 | | 1 | 9 | 1 | | - | | 12.5 | 25 | 25 |
| IPM | 3 | 3 | 4 | | | | | | 2 | 3 | 5 | 1 | | | 12.5 | 50 | 50 |
| PAPM | 2 | 3 | 3 | | 1 | 1 | | | 1 | 4 | 5 | 1 | | | 12.5 | 50 | 50 |
| CAZ | | | | | | | 1 | 1 | 2 | 4 | 2 | | | 11 | >200 | >200 | >200 |
| CZOP | | | | | 2 | 5 | 3 | | | 2 | 9 | | | | 25 | 50 | 50 |
| CFPM | | | | | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | | | 7 | 4 | 200 | 200 | >200 |
| FMOX | | | | | 5 | | 1 | 2 | 1 | 2 | 3 | 7 | | | 25 | 100 | 100 |
| PIPC | | | | 1 | 1 | 2 | 1 | | 1 | 1 | 2 | 3 | 5 | 4 | 100 | 200 | >200 |
| VCM | | | | 2 | 8 | 11 | | | | | | | | | 1.56 | 1.56 | 1.56 |
| CLDM | 12 | 2 | | | | | | | | | | | | 7 | ≦ 0.05 | >200 | >200 |
| ABK | 1 | 3 | 1 | 5 | 3 | 6 | | | 2 | | | | | | 0.78 | 1.56 | 1.56 |
| TOB | | | | 2 | 1 | 1 | 1 | | 2 | 1 | | 1 | | 12 | >200 | >200 | >200 |
| LVFX | | | 3 | 5 | | | | | 1 | 9 | 1 | 1 | | 1 | 25 | 25 | 50 |

MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, CAZ: ceftazidime, CZOP: cefozopran, CFPM: cefepime, FMOX: flomoxef, PIPC: piperacillin, VCM: vancomycin, CLDM: clindamycin, ABK: arbekacin, TOB: tobramycin, LVFX: levofloxacin

MICs were determined using serial two-fold dilutions of the agents in sensitivity test agar.

Overnight bacterial cultures were inoculated onto the agar plates at a density of 10° per spot and incubated for 20 hours at 37°C.

Table 2. Drug susceptibility of *Enterococcus faccalis* isolates obtained from patients with complicated urinary tract infections (34 isolates)

| Antibiotic | | MIC (µg/mL) | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|---------------|-------------|------|------|------|------|-------|-------|------|----|----|-----|-----|------|-------|--------------|-------------|
| | ≤ 0.05 | 0.1 | 0. 2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3. 13 | 6. 25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | >200 | 50% | 80% | 90% |
| MEPM | | | 1 | 2 | | 2 | 4 | 17 | 6 | 2 | | | | | 6. 25 | 12.5 | 12.5 |
| IPM | | 1 | 2 | 1 | 5 | 18 | 4 | 3 | | | | | | | 1.56 | 3.13 | 3, 13 |
| PAPM | | | 1 | 4 | 1 | 11 | 10 | 7 | | | | | | | 1.56 | 6.25 | 6. 25 |
| CAZ | | | | | | | | | 4 | 2 | 1 | 2 | | 25 | >200 | >200 | >200 |
| CZOP | | | | | | 3 | 2 | 3 | 15 | 5 | 6 | | | | 12.5 | 25 | 50 |
| CFPM | | | | | | 1 | 2 | 2 | 2 | 4 | 9 | 5 | 8 | 1 | 50 | 200 | 200 |
| FMOX | | | | | | | 3 | | 2 | | 1 | 8 | 15 | 5 | 200 | 200 | >200 |
| PIPC | | | | | 1 | 3 | 17 | 8 | 3 | 2 | | | | | 3.13 | 6.25 | 12.5 |
| VCM | | | | 1 | 11 | 22 | | | | | | | | | 1.56 | 1.56 | 1.56 |
| CLDM | | 5 | 1 | 1 | | 2 | 3 | 3 | 9 | 1 | 1 | 2 | 3 | 3 | 12.5 | 100 | 200 |
| ABK | | 1 | | 1 | 1 | 1 | | 1 | | 4 | 10 | 8 | 4 | 3 | 50 | 200 | 200 |
| тов | | | | 1 | 1 | | | 1 | | 5 | 12 | 2 | 1 | 11 | 50 | ×20 0 | ~200 |
| LVFX | | | 2 | | 3 | 13 | 1 | 2 | 4 | 1 | 5 | 3 | | | 1.56 | 50 | 50 |

MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, CAZ: ceftazidime, CZOP: cefozopran, CFPM: cefepime, FMOX: flomoxef,

PIPC: piperacillin, VCM: vancomycin, CLDM: clindamycin, ABK: arbekacin, TOB: tobramycin, LVFX: levofloxacin

MICs were determined using serial two -fold dilutions of the agents in sensitivity test agar.

Overnight bacterial cultures were inoculated onto the agar plates at a density of 10° per spot and incubated for 20 hours at 37°C.

Table 3. Drug susceptibility of Escherichia coli isolates obtained from patients with complicated urinary tract infections (43 isolates)

| | | _ | • | • | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|----------------|------|-----|-----|------|------|------|-------|-------|------|----|----|-----|-----|------|--------------|--------|----------------|
| Antibiotic | MIC (μg/mL) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ≤ 0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3. 13 | 6. 25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | >200 | 50% | 80% | 90% |
| MEPM | 42 | 1 | | | | | | | | | | | | | | ≤0.025 | ≤0.025 | ≤ 0.025 |
| IPM | | | 12 | 26 | 4 | 1 | | | | | | | | | | 0.2 | 0.2 | 0.39 |
| PAPM | | | 6 | 32 | 4 | 1 | | | | | | | | | | 0.2 | 0.2 | 0.39 |
| CAZ | 1 | 2 | 16 | 14 | 7 | 2 | | 1 | | | | | | | | 0.2 | 0.39 | 0.39 |
| CZOP | 1 | 17 | 25 | | | | | | | | | | | | | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| CFPM | 29 | 6 | 6 | 2 | | | | | | | | | | | | ≤ 0.025 | 0.05 | 0.1 |
| FMOX | 1 | 16 | 21 | 2 | 1 | 1 | | | 1 | | | | | | | 0.1 | 0.1 | 0.2 |
| PIPC | | | | 1 | | 8 | 17 | 9 | 3 | 1 | 1 | | | 1 | 2 | 1.56 | 3.13 | 12.5 |
| CLDM | | | | | | | | | 1 | | | 5 | 7 | 27 | 3 | 200 | 200 | 200 |
| ABK | | | | | 1 | 18 | 21 | 3 | | | | | | | | 1.56 | 1.56 | 1.56 |
| TOB | | | | | | 9 | 24 | 8 | | 1 | 1 | | | | | 1.56 | 3.13 | 3.13 |
| LVFX | 18 | 14 | 2 | 2 | | 1 | | | 2 | 2 | | 2 | | | | 0.05 | 0.2 | 6.25 |

MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, CAZ: ceftazidime, CZOP: cefozopran, CFPM: cefepime, FMOX: flomoxef, and continuous continuou

PIPC: piperacillin, CLDM: clindamycin, ABK: arbekacin, TOB: tobramycin, LVFX: levofloxacin

MICs were determined using serial two -fold dilutions of the agents in sensitivity test agar.

Overnight bacterial cultures were inoculated onto the agar plates at a density of 10° per spot and incubated for 20 hours at 37°C.

あり、カルバペネム系薬の各菌種に対する抗菌力には比較的強い正の相関が認められ、E. faecalis を除いた3 菌種に対して IPM と PAPM の相関が MEPM と IPM または MEPM と PAPM の相関よりも強い傾向にあった。

MEPM と IPM, MEPM と PAPM, ならびに IPM と PAPM 間の感受性相関表から, 両薬剤の MIC が 12.5 μ g/mL以上の株は, いずれの組み合わせでも S. aureus で は 11 株, 52% (Fig. 1), P. aeruginosa では 2 株, 10% 存在したが(Fig. 2), E. faecalis, E. coliでは認められなかった。

3. カルバペネム系抗菌薬の抗菌力の 1997 年から 98 年の成績との比較

今回の検討結果を1997年から1998年に当教室で分

離・同定された各菌種に対するカルバペネム系薬3剤の抗菌力の成績²¹を引用して MIC range, MIC_{50.80.50}で比較し Table 6に示した。MRSA に対する MIC₅₀値は3剤ともに1管低下しており、MIC range の最低値が2~3管低下した。E. faecalis に対する MIC₅₀値は IPMで2管, MEPM と PAPMで1管 低下し、MIC rangeの最低値、最高値ともに3剤で低下していた。一方、E. coli に対する MIC₅₀をみると3剤ともに抗菌力に変化はなかったが、MIC range の最高値が MEPM と PAPMで4管、IPMで1管低下しており、カルバペネム系薬に対する低感性株はみられなかった。P. aeruginosa に対しては MIC range の最低値、最高値ともに3剤で上昇したものの、MEPM の MIC_{50.80.50}に変化は見られ

Table 4. Drug susceptibility of $Pseudomonas\ aeruginosa$ isolates obtained from patients with complicated urinary tract infections (21 isolates)

| Antibiotic | MIC (μg/mL) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|-------------|-----|-----|------|------|------|-------|-------|------|----|----|-----|-----|------|------|-------|-------|
| | | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3. 13 | 6. 25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 200 | >200 | 50% | 80% | 90% |
| MEPM | | 1 | 2 | 6 | 2 | 3 | 5 | | 1 | | 1 | | | | 0.78 | 3. 13 | 3. 13 |
| IPM | | | | 1 | 2 | 10 | 4 | 2 | 1 | | | 1 | | | 1.56 | 3.13 | 6.25 |
| PAPM | | | | | | 2 | 4 | 3 | 7 | 4 | | | 1 | | 12.5 | 25 | 25 |
| CAZ | | 1 | | | | 6 | 3 | 6 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 6.25 | 12.5 | 100 |
| CZOP | | | 1 | | 5 | 2 | 2 | 5 | 4 | | 1 | | 1 | | 6.25 | 12.5 | 12.5 |
| CFPM | | 1 | | | | 7 | 1 | 4 | 7 | | | 1 | | | 6.25 | 12.5 | 12.5 |
| FMOX | | | | | | 1 | | | 1 | | | | | 19 | >200 | >200 | >200 |
| PIPC | | | | 1 | 1 | | 2 | 4 | 2 | 2 | 4 | 1 | 2 | 2 | 25 | 100 | 200 |
| CLDM | | | | | | | | | | | | | 2 | 19 | >200 | >200 | >200 |
| ABK | | | | | | 8 | 7 | 4 | | 2 | | | | | 3.13 | 6.25 | 6.25 |
| TOB | | | | | 7 | 7 | 2 | 2 | | | | 1 | | 2 | 1.56 | 6.25 | 100 |
| LVFX | | 1 | | 1 | 7 | | 1 | 2 | | 4 | 2 | | | 3 | 6.25 | 50 | >200 |

MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, CAZ: ceftazidime, CZOP: cefozopran, CFPM: cefepime, FMOX: flomoxef,

PIPC: piperacillin, CLDM: clindamycin, ABK: arbekacin, TOB: tobramycin, LVFX: levofloxacin

MICs were determined using serial two-fold dilutions of the agents in sensitivity test agar.

Overnight bacterial cultures were inoculated onto the agar plates at a density of 10° per spot and incubated for 20 hours at 37°C.

Table 5. Results of the regression analysis for the MICs of meropenem, imipenem and panipenem against urinary isolates

| | Corr | elation coeffici | ent(R), p< | < 0.001 |
|--------------|-----------|------------------|------------|---------------|
| Antibiotic | S. aureus | E. faecalis | E. coli | P. aeruginosa |
| MEPM IPM | 0.920 | 0. 920 | 0.753 | 0.986 |
| MEPM PAPM | 0.939 | 0.844 | 0.784 | 0. 971 |
| IPM PAPM | 0.995 | 0.851 | 0.892 | 0.989 |

MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem

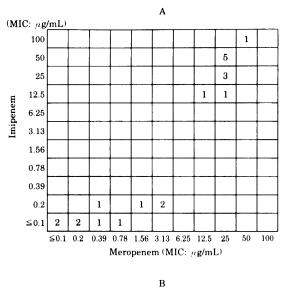
なかった。

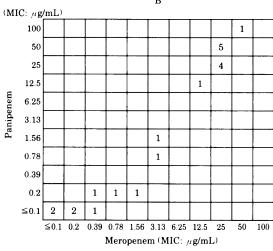
III. 考察

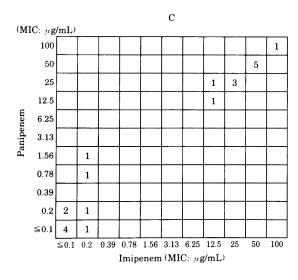
臨床分離株に対する各種抗菌薬の抗菌力は,報告され た年度や施設により異なるのみならず、同じ菌種であっ ても分離材料によって差が認められる5~70。一般的に, 抗菌薬の使用量に応じて耐性菌の出現頻度が増加すると 考えられており、Landman らは院内での使用抗菌薬を 限定することで MRSA や CAZ 耐性 Klebsiella pneumoniae などの院内感染の原因菌の発生を抑制できたとし ている。適切な抗菌化学療法を遂行するためには、そ れぞれの施設における各種感染症由来菌の分離頻度や各 種抗菌薬の臨床分離株に対する抗菌力を把握しておくこ とが大切であり、近年の抗菌力を比較することは各施設 での耐性菌の出現状況や抗菌薬の適正使用状況を認識で きる点で重要である。今回は 1999 年の複雑性尿路感染 症患者から分離・同定された臨床分離株のなかから分離 頻度が高い4菌種について、各種抗菌薬の抗菌力を寒 天平板希釈法を用いて測定し、各薬剤間の抗菌力、なら びに教室における 1997 年から 1998 年の分離株の成績

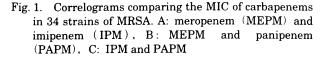
と比較検討した。なお、今回の検討対象となった菌株が分離された患者の背景をみると、P. aeruginosa はカテーテル留置例からの分離株が 62% で検討した 4 菌種のなかでもっとも高頻度であった。また、分離された S. aureus の 71% が MRSA であり 1997 年から 1998 年の83% と比べ若干減少していたがまだその比率は高く、治療の要否は別として、複雑性尿路感染症由来の S. aureus は MRSA として対処すべきであることがあらためて示唆された。

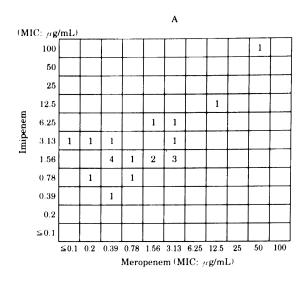
今回検討した 13 薬剤のグラム陽性球菌に対する抗菌 力をみると、S. aureus 21 株、E. faecalis 34 株に対して は VCM がもっとも強い抗菌力を示し、すでに国内でも 報告されている hetero VCM–resistant MRSA(hetero-VRSA) 9 to vancomycin resistant Enterococcus (VRE) 10 to などの VCM 低感受性あるいは耐性株は認められなかっ た。また S. aureus に対し ABK は強い抗菌力を示した が、MIC が 12.5 μg/mL 以上の株が 21 株中 2 株存在し た。ABK はグラム陽性球菌やグラム陰性杆菌に広く抗 菌力を示すアミノグリコシド系薬であり、MRSA に対 し VCM よりも長い post antibiotic effect (PAE) を示 し sub-MIC での菌形態の変化をもたらす™一方、Ⅱ, Ⅳ、Ⅶ型コアグラーゼを有する MRSA では ABK 耐性 株が見られている¹²⁰。今回 ABK に低感受性を示した S. aureus 2株のコアグラーゼ型は検討していないが、こ の2株はβ-lactam系薬にも低感受性の MRSA であ り、ABK に対し低感受性の MRSA の出現には注意を要 する。カルバペネム系薬の3薬剤は他のβ-lactam 系薬 と比較して S. aureus と E. faecalis に対し比較的強い 抗菌力を示したが、S. aureus に対し MIC 12.5 µg/mL 以上の株が MEPM, IPM, PAPM でいずれも 21 株中 11 株存在し、すべて MRSA であった。また E. faecalis

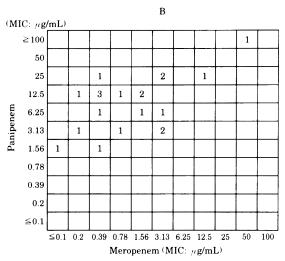












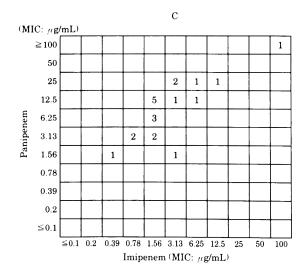


Fig. 2. Correlograms comparing the MIC of carbapenems in 36 strains of *Pseudomonas aeruginosa*. A: meropenem (MEPM) and imipenem (IPM), B: MEPM and panipenem (PAPM), C: IPM and PAPM

Table 6. MICs of meropenem, imipenem and panipenem against urinary isolates obtained between 1997 and 1998 and in 1999

| | | V | | | MIC | $(\mu g/mL)$ | | |
|---------------|------------|-----------|----------------|------|-------|----------------|----------------|----------------|
| Isolates* | Antibiotic | Years | l, | ange | | 50% | 80% | 90% |
| | | 1997-1998 | 3. 13 | _ | 50 | 25 | 50 | 50 |
| MRSA** | meropenem | 1999 | 0.39 | ~ | 50 | 25 | 25 | 25 |
| _ | | 1997-1998 | 1.56 | ~ | 100 | 50 | 50 | 100 |
| | imipenem | 1999 | 0.39 | ~ | 100 | 25 | 50 | 50 |
| _ | | 1997–1998 | 1.56 | ~ | 100 | 50 | 50 | 100 |
| | panipenem | 1999 | 0. 2 | ~ | 100 | 25 | 50 | 50 |
| | | 1997-1998 | 0.39 | ~ | >200 | 6. 25 | 12.5 | 25 |
| E. faecalis | meropenem | 1999 | 0.2 | ~ | 25 | 6. 25 | 12.5 | 12.5 |
| | | 1997-1998 | 0. 2 | ~ | ~200 | 1.56 | 3. 13 | 12.5 |
| | imipenem | 1999 | 0.1 | ~ | 6.25 | 1.56 | 3.13 | 3. 13 |
| _ | | 1997–1998 | 0.39 | ~ | >200 | 3. 13 | 3. 13 | 12.5 |
| | panipenem | 1999 | 0.2 | ~ | 6. 25 | 1.56 | 6.25 | 6.25 |
| - I | | 1997–1998 | ≤0.025 | ~ | 0.78 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| E. coli | meropenem | 1999 | ≤ 0.025 | ~ | 0.05 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.028 |
| _ | | 1997–1998 | 0.05 | ~ | 1.56 | 0. 1 | 0.2 | 0.39 |
| | imipenem | 1999 | 0.1 | ~ | 0.78 | 0.2 | 0.2 | 0.39 |
| _ | | 1997–1998 | 0.05 | ~ | 12.5 | 0. 1 | 0.2 | 0.39 |
| | panipenem | 1999 | 0.1 | ~ | 0.78 | 0.2 | 0.2 | 0.39 |
| D . | | 1997–1998 | ≦0.025 | ~ | 25 | 0.78 | 6. 25 | 6. 25 |
| P. aeruginosa | meropenem | 1999 | 0.1 | ~ | 50 | 0.78 | 3. 13 | 3. 13 |
| _ | | 1997–1998 | 0. 1 | ~ | 6. 25 | 1.56 | 3. 13 | 6. 25 |
| | imipenem | 1999 | 0.39 | ~ | 100 | 1.56 | 3. 13 | 6. 25 |
| _ | | 1997–1998 | 0.1 | ~ | 50 | 12.5 | 25 | 25 |
| | panipenem | 1999 | 1.56 | ~ | 200 | 12.5 | 25 | 25 |

^{*}Number of strains tested: 34 strains of MRSA, 43 strains of *E. faecalis*, 59 strains of *E. coli*, and 36 strains of *P. aeruginosa* for 1997 to 1998, 15 strains of MRSA, 34 strains of *E. faecalis*, 43 strains of *E.coli*, and 21 strains of *P. aeruginosa* for 1999.

に対し MEPM の MIC $12.5\,\mu g/m$ L 以上の株が 34 株中 8 株存在し、IPM、PAPM では 0 株であったことと比べ高頻度であった。

グラム陰性杆菌に対する抗菌力をみると, E. coli 43 株に対してはカルバペネム系薬ならびにセフェム系薬は 強い抗菌力を示したが、PIPC、TOB、LVFX で 12.5 µg/ mL以上の高い MIC を示す株がそれぞれ 5 株、2 株、4 株みられた。LVFX を含むニューキノロン系薬は尿中へ の排泄に優れる薬剤が多く13 尿路性器感染症に対し広く 用いられる抗菌薬であるが、尿路感染症由来のニューキ ノロン系薬耐性 E. coli の報告性もみられておりその動 向には注意を要すると思われた。P. aeruginosa 21 株 に対してはカルバペネム系薬の MEPM がもっとも強い 抗菌力を示したが、MIC 12.5 μ g/mL 以上の株が 2 株み られ、同系薬のIPMとPAPMではMIC 12.5 μg/mL 以上の株が21株中それぞれ2株と12株存在した。ま たセフェム系薬であるCZOP、CFPMではP. aeruginosa に対し MIC₉₀ が 12.5 μg/mL であり比較的 強い抗菌力を示したが、緑膿菌感染症に広く用いられて

きた CAZ では MIC $100 \mu g/m$ L以上の高度耐性株が 21株中 3株みられており、MIC $_{90}$ は $100 \mu g/m$ L であった。これらの CAZ 高度耐性株が分離された患者背景をみると、1 株は頻回の CAZ 投与歴のある尿路感染症患者由来であり、さらにこの株は今回検討した薬剤のうち MEPM、ABK を除く薬剤についても MIC $100 \mu g/m$ L以上の高度耐性が認められた。堀らは P. aeruginosa に対し CAZ は PIPC や IPM と比べ高頻度に耐性菌を選択すると報告 150 しており、病原菌が分離された患者背景や薬剤使用状況を的確に把握することは重要である。

カルバペネム系薬は他の β -lactam 系薬と比較し、グラム陰性菌での良好な外膜透過性、PBP 2 への高い親和性、 β -lactamase に対する高い安定性などの特徴が 16^{-18} 抗菌力の増強や抗菌スペクトルの拡大をもたらし、グラム陰性菌への PAE を含めて、同系薬が中等症以上の各種感染症の治療薬として重要な位置を占めている。しかし、今回の検討でも 1997 年から 1998 年の成績と同様にカルバペネム系薬に対する低感性株が認められており、感受性相関表をみると S. aureus で 52%

^{**}MRSA: methicillin-resistant S. aureus (MPIPC MIC: \geq 6. 25 µg/mL)

MIC data for isolates obtained between 1997 and 1998 are quoted from a published reference.

(MRSA では 73%), P. aeruginosa で 10% が カルバペネム系薬に対し低感受性であり、回帰分析による検討では今回の 4 菌種に対するカルバペネム系薬間の相関係数は $0.753\sim0.995$ (p<0.001) と比較的強い正の相関が認められており、S. aureus、P. aeruginosa については交叉耐性を示唆するものであった。

β-lactamase に対し高い安定性を有する™第4世代 セフェム系薬である CZOP に対する低感性株がみられ たS. aureus, E. faecalis, P. aeruginosa の各菌株に ついてカルバペネム系薬に対する感受性との比較で検討 すると、CZOP 耐性の S. aureus 11 株はすべて MRSA でありいずれの菌株もカルバペネム系薬3剤に対し低 感受性であったが、CZOP 耐性の E. faecalis と P. aeruginosa に対しては、カルバペネム系薬は感受性が 認められる可能性が示唆された。国内でも Senda らは $bla_{ ext{IMP}}$ 陽性に代表されるプラスミド介在性 $metallo \beta$ – lactamase 産生グラム陰性桿菌は尿検体からの分離頻度 が高いと報告しており200複雑性尿路感染症に対し抗菌化 学療法を施行する際の深刻な問題である。しかし今回の 検討結果から、複雑性で重症化した尿路感染症症例に対 する切り札的薬剤として位置づけられるカルバペネム系 薬は、検討した尿路分離株に対する抗菌力からみてその 価値があると思われた。

以上最近 1、2 年間というごく短期間での検討ではあるが、複雑性尿路感染症の主要な原因菌である S. aureus, E. faecalis, E. coli, P. aeruginosa の カルバペネム系薬に対する明らかな耐性化傾向は認められなかった。 P. aeruginosa に関してはカルバペネム系薬 3 剤ともに $MIC_{50.80.90}$ 値で比較すると差はなかったが、MIC 6.25 μ g/mL 以下の感受性株の割合は MEPM では 94.4% から 90.5%、IPM では 100% から 90.5% へ低下しており、今後もその動向に注意するために今回と同様の検討が必要であると考えられた。

文 献

- 大井好忠: 各科領域感染症と Empiric Therapy。化学療法の領域 6: 18~24, 1990
- 速見浩士,川原元司,北川敏博,他: 1997年から2年間の複雑性尿路感染症分離菌の各種抗菌薬に対する感受性。日化療会誌48:278~284,2000
- 3) 生方公子, 紺野昌俊: Polymerase Chain Reaction (PCR) 法を用いたメチシリン耐性ブドウ球菌の迅速 判定を中心に。臨床と微生物 19: 141~148, 1992
- 4) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育 阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 5) 木村美司,吉田 勇,東山伊佐夫,他:種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス―その1 1996 年度分離グラム陽性菌について―。日化療会誌 46:324~342,1998
- 6) 吉田 勇, 長野 馨, 木村美司, 他: 種々の臨床分離 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス―その 2 1996 年度分離グラム陰性菌について―。日化療会

- 誌 46: 343~362, 1998
- Wang H, Chen M, Xie X, et al.: In vitro activity of meropenem and four other antibiotics against 554 clinical strains obtained from Beijing in 1999. J. Infect. Chemother. 6: 178~183, 2000
- 8) Landman D, Chockaligman M, Quale J M: Reduction in the incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and coftazidime-resistant Klesiella pneumoniae following changes in a hospital antibiotic formulary. Clin. Infect. Dis.28: 1062~1066, 1999
- 9) 稲葉陽子、平松啓 : パンコマイシン耐性 MRSA の本邦における出現動向とその対策。日本臨床 56: 2699~2705, 1998
- 10) 川原元司,後藤俊弘,大井好忠: バンコマイシン高度 耐性腸球菌を分離した術後感染の 2 症例。化学療法の 領域 15: 37~41, 1999
- 11) Watanabe T, Ohashi K, Matsui K, et al: Comparative studies of the bactericidal, morphological and post-antibiotic effects of arbekacin and vancomycin against methicillin resistant Staphylococcus aureus. J. Antimicrob. Chemother. 39: 471~476, 1997
- 12) 出口浩一,鈴木由美子,石原理加,他:メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する Arbekacin の経年的抗菌活性。Jpn. J. Antibiotics 50: 1~11, 1997
- 13) 神谷 晃、山下真寿男、高木伸介、他: Levofloxacin (DR-3355) および Ofloxacin のヒトにおける血中動態並びに腎排泄挙動の比較。Chemotherapy 40(S-3): 196~202、1992
- 14) Blazquez R, Menasalvas A, Carpena I, et al: Invasive disease caused by ciprofloxacin-resistant uropathogenic *Escherichia coli*. Eur. J. Clin. Miclobiol. Infect. Dis. 18: 503~505, 1999
- 15) 堀りつ子, 松村尚樹, 大懸直子, 他: Pseudomonas aeruginosa における β ラクタム系薬耐性菌出現の検討。日化療会誌 48: 713~718, 2000
- 16) Yang Y, Bhachech N, Bush K: Biochemical comparison of imipenem, meropenem and biapenem: permeability, binding to penicillin-binding proteins, and stability to hydrolysis by β -lactamases. J. Antimicrob. Chemother. 35: 75 \sim 84, 1995
- 17) 横田 健,神田佳代子,新井京子: Panipenem の試験管内抗菌力, PBPs に対する結合親和性, β-lactamase 不活化作用, DHP-1 に対する安定性および血清補体, Mφとの協力作用について。Chemotherapy 39 (S-3): 14~23, 1991
- 18) 横田 健, 鈴木映子, 新井京子: Meropenem の試験 管内抗菌力と生物学的安定性。Chemotherapy 40 (S -1): 30~39, 1992
- 19) 小此木研二,岩日朋幸,山崎俊幸,他:新セフェム系 抗生物質 cefozopran のβ-lactamase に対する安定 性,親和性およびβ-lactamase 産生菌に対する抗菌 力。Chemotherapy 41 (S-4): 105~111, 1993
- 20) Senda K, Arakawa Y, Ichikawa S, et al.: PCR detection of metallo β-lactamase gene (bla_{IMP}) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum β-lactams. Antimicrob. Agents Chemoter. 34: 2909~2913, 1996

Antimicrobial susceptibilities of organisms isolated from patients with complicated urinary tract infections in 1999

Hiroshi Hayami, Motoshi Kawahara, Toshihiro Kitagawa, Shinichi Eta, Shinji Matsushita, Yousuke Uchida, Mitsuhiro Tokiwa, Shirou Kawabata, Toshiyuki Nishizono, Toshihiro Goto and Masayuki Nakagawa

> Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University, 8-35-1 Sakura-ga-oka, Kagoshima 890-8520, Japan

Using the agar dilution method, the susceptibility of Staphylococcus aureus (including MRSA), Enterococcus faecalis, Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa, to various antimicrobial agents was examined. All strains were isolated from patients with complicated urinary tract infections (UTIs) who visited the Department of Urology at Kagoshima University Hospital, between January and December 1999. An inoculum size of 10^6 CFU/mL was used. Vancomycin exhibited the most potent antibacterial activity against S. aureus and E. faecalis, with an MIC₉₀ of $1.56\,\mu g/mL$. All carbapenems showed potent antibacterial activity against E. faecalis, with an MIC₉₀ of less than $12.5\,\mu g/mL$. All carbapenems and most of the cephems exhibited potent antibacterial activities against E. coli, with that of meropenem (MEPM) being especially high (the MIC₉₀ was less than $0.025\,\mu g/mL$). MEPM exhibited the strongest antibacterial activity against P. aeruginosa, with an MIC₉₀ of $3.13\,\mu g/mL$. In a regression analysis, positive correlations were observed between the MICs of MEPM and imipenem (IPM), MEPM and panipenem (PAPM), and IPM and PAPM in the tested strains. The correlation coefficients ranged between 0.753 and 0.995. A comparison of the MICs of carbapenems against S. aureus, E. faecalis, E. coli and E0 aeruginosa strains isolated between E1997 and E1998 and urinary isolates obtained in E1999, showed no tendency towards drug resistance in the uroisolates.