

【抗菌薬感受性報告】

2004, 2005 年の複雑性尿路感染症患者からの分離菌に対する抗菌活性

山根 隆史・速見 浩士・内田 洋介・江田 晋一
西山 賢龍・川原 元司・中川 昌之

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科尿路系腫瘍学*

(平成 19 年 3 月 26 日受付・平成 19 年 8 月 31 日受理)

2004, 2005 年に、鹿児島大学病院泌尿器科の入院あるいは外来の複雑性尿路感染症患者から分離された菌株のうち、*Staphylococcus aureus* 9 株、*Enterococcus faecalis* 13 株、*Escherichia coli* 41 株、*Klebsiella* spp. 17 株、*Pseudomonas aeruginosa* 44 株の計 124 株を抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定の対象とした。

S. aureus, *E. faecalis* に対しては vancomycin, teicoplanin, arbekacin の 3 薬剤が強い抗菌力を示した。*E. faecalis* には ampicillin と panipenem, imipenem が強い抗菌力を示した。*E. coli*, *Klebsiella* spp. に対してはカルバペネム系、セフェム系抗菌薬が強い抗菌力を示したが、フルオロキノロン耐性 *E. coli* の分離頻度は当科からの過去の報告データと比較すると、増加していた。*P. aeruginosa* ではカルバペネム系抗菌薬低感受性株の増加がみられ、多剤耐性株も 6 株 (13.6%) 認められた。

測定の時点で、カルバペネム系抗菌薬は MRSA を除く複雑性尿路感染症患者由来株に対して強い抗菌力 (MEPM については、各菌種の感性率は *E. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. では 100%, *P. aeruginosa* では 93.2%) を保持していたが、*P. aeruginosa* の耐性化の動向には今後も継続して注意する必要がある。

Key words: urinary tract infection, antimicrobial activity, fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

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直近のデータを把握し、耐性化傾向の有無を知っておく必要がある。

また、カテーテル留置患者や、担癌患者における複雑性尿路感染症は慢性化、難治化の代表的感染症であり、その治療には広域スペクトラムをもつ β -ラクタム系、フルオロキノロン系抗菌薬などが多く使用されている。特にカルバペネム系抗菌薬はその強い抗菌力から重症感染症の治療薬として用いられ、同系抗菌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抗菌薬間での交叉耐性の有無を把握することは臨床的に重要と考えられる。以上のような考えから、われわれは、主に本学附属病院において複雑性尿路感染症患者から分離、同定した菌株を対象に、カルバペネム系抗菌薬を中心にその抗菌力を経年的に測定し、結果を報告してきた¹⁻³⁾。

今回、2004 年 1 月から 2005 年 12 月までの 2 年間に、鹿児島大学病院泌尿器科の外来および入院の複雑性尿路感染症患者から分離された株は合計 170 株であった。測定の対象とした 5 菌種 124 株の分離頻度は *Staphylococcus aureus* 5.3% (9 株)、*Enterococcus faecalis* 7.6% (13

株)、*Escherichia coli* 24.1% (41 株)、*Klebsiella* spp. (*Klebsiella pneumoniae* 12 株、*Klebsiella oxytoca* 5 株) 10% (17 株)、*Pseudomonas aeruginosa* 25.9% (44 株) であった。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 oxacillin (MIPIC) の MIC が 8 μ g/mL 以上のものを methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) として取り扱った。有熱性症例は *S. aureus* 22.2% (2/9 例)、*E. faecalis* 38.5% (5/13 例)、*E. coli* 63.4% (26/41 例)、*Klebsiella* spp. 47.1% (8/17 例)、*P. aeruginosa* 36.4% (16/44 例) であった。

抗菌力の測定には力価の明らかな meropenem (MEPM), imipenem (IPM), panipenem (PAPM), biapenem (BIPM), doripenem (DRPM), ceftazidime (CAZ), cefepime (CFPM), ceftazidime (CZOP), flomoxef (FMOX), piperacillin (PIPC), ampicillin (ABPC), levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPFX), aztreonam (AZT), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), tobramycin (TOB), vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC), arbekacin (ABK) の 19 薬剤を使用した。最小発育阻止濃度 (MIC) は、日本化学療法学会標準法⁴⁾に準じた寒天平板希釈法にて測定した。抗菌薬の

*鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

Table 1. Distribution of the MICs of antimicrobial agents against strains isolated in 2004-05

| Organism | ^a Drugs | MIC($\mu\text{g/mL}$) | | | | | | | | | | | | | | 50% | 90% | |
|--|--------------------|-------------------------|------|------|------|-----|----|----|---|---|----|----|----|-----|-------|-----|-------------|-------------|
| | | ≤ 0.03 | 0.06 | 0.13 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | > 128 | | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (n = 9) | MEPM | | | | | | | | | | | 3 | 6 | | | | 64 | 64 |
| | IPM | | | | | | | | | | | | 1 | 3 | 4 | 1 | 128 | > 128 |
| | PAPM | | | | | | | | | | | | 3 | 5 | 1 | | 64 | 128 |
| | BIPM | | | | | | | | | | | | 1 | 3 | 5 | | 128 | 128 |
| | DRPM | | | | | | | | | | | 3 | 4 | 2 | | | 32 | 64 |
| | VCM | | | | | 3 | 6 | | | | | | | | | | 1 | 1 |
| | TEIC | | | | | | 2 | 7 | | | | | | | | | 2 | 2 |
| | ABK | | | | | 1 | 5 | 3 | | | | | | | | | 1 | 2 |
| | CZOP | | | | | | | | | | | | | 5 | 4 | | 64 | 128 |
| | CFPM | | | | | | | | | | | | | | | 9 | > 128 | > 128 |
| | FMOX | | | | | | | | | | | | 3 | 4 | | 2 | 64 | > 128 |
| | CPFX | | | | | | | | | | | | | | 1 | 8 | > 128 | > 128 |
| | LVFX | | | | | | | | | | | | 2 | 1 | | 6 | > 128 | > 128 |
| | PIPC | | | | | | | | | | | | | | 2 | 7 | > 128 | > 128 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (n = 13) | MEPM | | | | | | | 1 | 4 | 5 | 3 | | | | | | 8 | 16 |
| | IPM | | | | | | 6 | 6 | 1 | | | | | | | | 2 | 2 |
| | PAPM | | | | | | 9 | 2 | 1 | 1 | | | | | | | 1 | 4 |
| | BIPM | | | | | | | 2 | 6 | 4 | 1 | | | | | | 4 | 8 |
| | DRPM | | | | | | | 3 | 5 | 4 | 1 | | | | | | 4 | 8 |
| | VCM | | | | | 7 | 6 | | | | | | | | | | 0.5 | 1 |
| | TEIC | | 1 | 4 | 4 | 2 | 1 | 1 | | | | | | | | | 0.25 | 1 |
| | ABPC | | | | | | 6 | 6 | 1 | | | | | | | | 2 | 2 |
| | CZOP | | | | | | | | | 4 | 5 | 3 | | | 1 | | 16 | 32 |
| | CFPM | | | | | | | | | | | | 4 | 4 | 1 | 4 | 64 | > 128 |
| | FMOX | | | | | | | | | | | | 2 | 9 | 1 | 1 | 64 | 128 |
| | CPFX | | | | | | 6 | 2 | 1 | | | | 2 | 2 | | | 2 | 64 |
| | LVFX | | | | | 1 | 4 | 3 | 1 | | 1 | 1 | 2 | | | | 2 | 64 |
| | PIPC | | | | | | | 3 | 8 | | 1 | 1 | | | | | 4 | 16 |
| <i>Escherichia coli</i> (n = 41) | MEPM | 41 | | | | | | | | | | | | | | | ≤ 0.03 | ≤ 0.03 |
| | IPM | | | 4 | 14 | 20 | 2 | | 1 | | | | | | | | 0.5 | 0.5 |
| | PAPM | | | 6 | 26 | 8 | 1 | | | | | | | | | | 0.25 | 0.5 |
| | BIPM | | 1 | 6 | 15 | 17 | 1 | 1 | | | | | | | | | 0.25 | 0.5 |
| | DRPM | 24 | 13 | 4 | | | | | | | | | | | | | ≤ 0.03 | 0.06 |
| | CAZ | | | 5 | 22 | 10 | | | 1 | 1 | | 1 | 1 | | | | 0.25 | 0.5 |
| | CFPM | 4 | 15 | 10 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 1 | | | | | | | 0.125 | 1 |
| | CZOP | | 11 | 22 | 5 | | | 3 | | | | | | | | | 0.125 | 0.25 |
| | FMOX | 11 | 14 | 9 | 3 | | | | 2 | | 1 | | 1 | | | | 0.06 | 0.25 |
| | SBT/CPZ | | | 5 | 14 | 6 | 8 | 3 | 2 | 2 | | 1 | | | | | 0.5 | 4 |
| | AZT | 4 | 11 | 18 | 4 | | | | 1 | 2 | | | | | 1 | | 0.125 | 0.25 |
| | PIPC | | | | | 3 | 12 | 10 | | | 3 | 1 | 1 | 1 | 10 | | 2 | > 128 |
| | CPFX | 29 | | 1 | | 1 | 1 | | 1 | 1 | | 1 | 5 | | 1 | | ≤ 0.03 | 64 |
| | LVFX | 11 | 18 | | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 5 | 2 | | | | | 0.06 | 16 |

(Continued)

濃度については、 $1 \mu\text{g/mL}$ を基準とする希釈系列とした。

E. coli および *Klebsiella* spp. について、CLSI 規定の ex-

tended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生株検出基準に準じ、CAZ または AZT の MIC が $2 \mu\text{g/mL}$ 以上の菌株をスクリーニングして、cefotaxime (CTX) および CAZ

Table 1. (Continued)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---------|----|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|--------|-------|-------|-------|-------|
| <i>Klebsiella</i> spp. (n = 17) | MEPM | 8 | 6 | 1 | 2 | | | | | | | | 0.06 | 0.5 | | | |
| | IPM | | | 1 | 3 | 8 | 3 | 1 | 1 | | | | 0.5 | 4 | | | |
| | PAPM | | | 2 | 8 | 3 | 2 | 2 | | | | | 0.25 | 4 | | | |
| | BIPM | | 1 | 2 | 4 | 7 | 1 | 2 | | | | | 0.5 | 4 | | | |
| | DRPM | 2 | 5 | 6 | 2 | | 1 | 1 | | | | | 0.125 | 1 | | | |
| | CAZ | | 2 | 4 | 5 | 2 | 1 | 1 | | 1 | | | 0.25 | 16 | | | |
| | CFPM | 10 | 4 | 1 | | | | | | 2 | | | ≤ 0.03 | 8 | | | |
| | CZOP | 1 | 9 | 4 | | | 1 | 1 | 1 | | | | 0.06 | 2 | | | |
| | FMOX | | 5 | 7 | 1 | 2 | 1 | 1 | | | | | 0.125 | 1 | | | |
| | SBT/CPZ | | | 1 | 5 | 3 | 5 | 1 | | | 2 | | 0.5 | > 128 | | | |
| | AZT | 2 | 6 | 3 | 4 | | 1 | | | | 1 | | 0.125 | 2 | | | |
| | PIPC | | | | | | 1 | 1 | 7 | 4 | 1 | 1 | 2 | 4 | > 128 | | |
| | CPFX | 9 | 4 | 3 | | 1 | | | | | | | ≤ 0.03 | 0.125 | | | |
| | LVFX | 1 | 9 | 1 | 5 | 1 | | | | | | | 0.06 | 0.25 | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 44) | MEPM | 1 | | 1 | 1 | 6 | 6 | 7 | 5 | 10 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 16 | |
| | IPM | | | 1 | 2 | 2 | 5 | 11 | 6 | 4 | 8 | 2 | 2 | 1 | 4 | 32 | |
| | PAPM | | | | 1 | 2 | 1 | 2 | 4 | 10 | 13 | 7 | 2 | 2 | 16 | 32 | |
| | BIPM | | 2 | 1 | 3 | 6 | 8 | 6 | 4 | 9 | 2 | 2 | | 1 | 2 | 16 | |
| | DRPM | 1 | | 1 | 5 | 4 | 7 | 8 | 6 | 7 | 3 | | 1 | 1 | 2 | 16 | |
| | CAZ | | | 1 | 1 | | 6 | 10 | 7 | 4 | 7 | 5 | 1 | 1 | 1 | 4 | 32 |
| | CFPM | | | | 2 | 1 | 10 | 7 | 3 | 5 | 6 | 8 | 1 | 1 | 8 | 64 | |
| | CZOP | | | 1 | | 2 | 8 | 4 | 6 | 3 | 4 | 7 | 6 | 2 | 1 | 8 | 64 |
| | SBT/CPZ | | | | 1 | 1 | 1 | 5 | 12 | 4 | 5 | 6 | 4 | | 5 | 8 | > 128 |
| | AZT | | | 1 | | | 1 | 6 | 10 | 6 | 4 | 12 | 2 | 2 | 16 | 64 | |
| | PIPC | | | | 1 | | 1 | 1 | 5 | 9 | 7 | 2 | 6 | 1 | 11 | 16 | > 128 |
| | CPFX | | 1 | 5 | 8 | 6 | 1 | 1 | | 5 | 3 | | 3 | 11 | 2 | > 128 | |
| | LVFX | | 1 | 1 | | 5 | 11 | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 | | 14 | 8 | > 128 |
| | TOB | | | | 3 | 7 | 16 | 8 | | | 2 | 1 | 1 | 6 | 1 | > 128 | |

^a MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, BIPM: biapenem, DRPM: doripenem, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, ABK: arbekacin, ABPC: ampicillin, CAZ: ceftazidime, CFPM: cefepime, CZOP: ceftazopran, FMOX: flomoxef, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, AZT: aztreonam, PIPC: piperacillin, CPFX: ciprofloxacin, LVFX: levofloxacin, TOB: tobramycin

単独時の MIC に比べ、clavulanic acid (CVA) 4 μg/mL 添加時の MIC がともに 3 管以上低下した場合、ESBL 産生株と判定した。

P. aeruginosa については、CAZ の MIC が 32 μg/mL 以上または IPM の MIC が 8 μg/mL 以上の条件を満たした菌株をスクリーニングして、SMA (メルカプト酢酸ナトリウム) を用いたディスク拡散法によりメタロ-β-ラクタマーゼ (MβL) 産生株を確認した。また、IPM の MIC ≥ 16 μg/mL かつ、TOB の MIC ≥ 16 μg/mL かつ、CPFX の MIC ≥ 4 μg/mL の条件を満たす菌株を多剤耐性緑膿菌 (MDRP) と判定した。

薬剤感受性分布を Table 1 に示す。*S. aureus* に関しては、9 株 (9/9) すべてが MRSA であり、複雑性尿路感染症由来の *S. aureus* は MRSA と考えて治療薬剤を選択すべきであることが、あらためて示唆された。検討した薬剤のなかでは VCM, ABK, TEIC が強い抗菌力を示

し、MIC₉₀ はそれぞれ 1 μg/mL, 2 μg/mL, 2 μg/mL であった。MRSA 9 株は全例カルバペネム耐性であった。VCM 耐性株はみられなかった。

E. faecalis 13 株に関しては VCM, TEIC の抗菌力が最も強く、MIC₉₀ が 1 μg/mL であった。その他では ABPC の MIC₉₀ が 2 μg/mL であり、VCM, TEIC, ABPC には耐性株が認められなかった。カルバペネム系は、他のセフェム系やフルオロキノロン系抗菌薬と比較して強い抗菌力を示し、IPM が 2 μg/mL, PAPM が 4 μg/mL で強い抗菌力を示し、MIC 16 μg/mL 以上の株は IPM, PAPM では 0 株であったが、MEPM, BIPM, DRPM では、それぞれ 3 株, 1 株, 1 株ずつみられた。

E. coli に関しては、カルバペネム系やセフェム系、モノバクタム系、スルバクタム系抗菌薬の抗菌力が優れており、カルバペネム系抗菌薬の MIC₉₀ は ≤ 0.5 μg/mL、セフェム系、モノバクタム系薬剤の MIC₉₀ は 0.25~1 μg/

A

| | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|------|-----|---|---|---|---|----|----|----|------------|
| IPM (MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$) | | | | | | | | | | | |
| ≥ 128 | | | | | | | | | | 1 | |
| 64 | | | | | | | | | 1 | 1 | |
| 32 | | | | | | | 2 | | | | |
| 16 | | | | 2 | | 2 | 4 | | | | |
| 8 | | | 1 | 1 | 1 | 2 | | | | | |
| 4 | | 1 | 1 | 1 | | 3 | | | | | |
| 2 | | 2 | 2 | 3 | 3 | 1 | | | | | |
| 1 | 1 | 1 | 2 | | 1 | | | | | | |
| 0.5 | | 1 | | | 1 | | | | | | |
| 0.25 | 1 | | 1 | | | | | | | | |
| ≤ 0.13 | 1 | | | | | | | | | | |
| | ≤ 0.13 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | ≥ 128 |
| | MEPM (MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$) | | | | | | | | | | |

B

| | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|------|-----|---|---|---|---|----|----|----|------------|
| PAPM (MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$) | | | | | | | | | | | |
| ≥ 128 | | | | | | | | | | 2 | |
| 64 | | | | | | 1 | | | 1 | | |
| 32 | | | | 1 | | 4 | 2 | | | | |
| 16 | | 1 | | 4 | 2 | 4 | 2 | | | | |
| 8 | | 2 | 4 | 2 | 1 | 1 | | | | | |
| 4 | 1 | | 1 | | 2 | | | | | | |
| 2 | | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 1 | | | 1 | | | | | | | | |
| 0.5 | 2 | | | | | | | | | | |
| 0.25 | | 1 | | | | | | | | | |
| ≤ 0.13 | | | | | | | | | | | |
| | ≤ 0.13 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | ≥ 128 |
| | MEPM (MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$) | | | | | | | | | | |

C

| | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|------|-----|---|---|---|---|----|----|----|------------|
| BIPM (MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$) | | | | | | | | | | | |
| ≥ 128 | | | | | | | | | | 1 | |
| 64 | | | | | | | | | | | |
| 32 | | | | | | | | | 1 | 1 | |
| 16 | | | | | | | 2 | | | | |
| 8 | | | | 1 | | 4 | 4 | | | | |
| 4 | | | 2 | 2 | | | | | | | |
| 2 | | | | 2 | 2 | 2 | | | | | |
| 1 | | 2 | | 2 | 2 | 2 | | | | | |
| 0.5 | 1 | 2 | 2 | | 1 | | | | | | |
| 0.25 | | 1 | 2 | | | | | | | | |
| ≤ 0.13 | 2 | | 1 | | | | | | | | |
| | ≤ 0.13 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | ≥ 128 |
| | MEPM (MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$) | | | | | | | | | | |

D

| | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|------|-----|---|---|---|---|----|----|----|------------|
| DRPM (MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$) | | | | | | | | | | | |
| ≥ 128 | | | | | | | | | | 1 | |
| 64 | | | | | | | | | | 1 | |
| 32 | | | | | | | | | | | |
| 16 | | | | | | 1 | 1 | | 1 | | |
| 8 | | | | | | 5 | 2 | | | | |
| 4 | | | | | 2 | 3 | 1 | | | | |
| 2 | | | | 4 | 3 | 1 | | | | | |
| 1 | | | 4 | 3 | | | | | | | |
| 0.5 | | 3 | 1 | | | | | | | | |
| 0.25 | 1 | 3 | 1 | | | | | | | | |
| ≤ 0.13 | 2 | | | | | | | | | | |
| | ≤ 0.13 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | ≥ 128 |
| | MEPM (MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$) | | | | | | | | | | |

Fig. 1. Correlative MICs of carbapenems for *Pseudomonas aeruginosa*.

A; MEPM and IPM, B; MEPM and PAPM, C; MEPM and BIPM, D; MEPM and DRPM
^a MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, BIPM: biapenem, DRPM: doripenem

mLであった。スルバクタム系のMIC₉₀は4 µg/mLであった。特にMEPMでは全株のMICが≤0.03 µg/mLであった。しかし、フルオロキノロン系薬剤に関しては、LVFXのMIC₉₀は16 µg/mL、CPFXのMIC₉₀も64 µg/mLで高値を示し、LVFX、CPFXに対する耐性菌の頻度は22.0% (9/41株)であり、当科の過去の報告値である1997、1998年LVFX耐性率7.9%と比較して明らかに上昇傾向にあり、熊本ら⁵⁾や山口ら⁶⁾の報告と同様2000年以降のフルオロキノロン耐性*E. coli*の増加が示された。ESBL産生株も3株(7.3%)認められた。ESBL産生株は当科では今回の検討で初めて検出され、全株フルオロキノロン系抗菌薬に感性であったが、ESBL産生株の方が、非産生株よりフルオロキノロン耐性を示すという報告⁷⁾や、キノロン系抗菌薬の投与はESBL産生株感染のリスクファクターになるという報告⁸⁾もあり、臨床的にも注意が必要である。

Klebsiella spp.に関してはカルバペネム系抗菌薬のMIC₉₀は0.5~4 µg/mL、フルオロキノロン系抗菌薬のMIC₉₀は≤0.25 µg/mLであり、強い抗菌力を示した。セフェム系、モノバクタム系、スルバクタム系抗菌薬のMIC₉₀は≤0.03~0.5 µg/mLで良好であったが、MICが128 µg/mL以上を示す高度耐性株が、SBT/CPZにて2株、CAZ、AZTにて1株みられMIC₉₀は高値を示した。PIPCのMIC₉₀は>128 µg/mLであった。

*P. aeruginosa*に対する、カルバペネム系抗菌薬5薬剤すべてのMIC-rangeは≤0.03~>128 µg/mLと広範囲に分布しており、MIC₉₀はMEPM、BIPM、DRPMが16 µg/mLで、IPM、PAPMが32 µg/mLであった。またセフェム系、モノバクタム系、スルバクタム系抗菌薬ではCAZのMIC₉₀が32 µg/mLで、CFPM、CZOP、AZT、SBT/CPZのMIC₉₀は64~>128 µg/mL、フルオロキノロン系抗菌薬のLVFX、CPFXのMIC₉₀は、>128 µg/mLであった。アミノグリコシド系抗菌薬のTOBのMIC₉₀も>128 µg/mLであった。当科の過去のMICの比較でも、カルバペネム系、セフェム系抗菌薬の1薬剤(CAZ)、アミノグリコシド系抗菌薬において耐性化の進行がみられた。その他のセフェム系、フルオロキノロン系抗菌薬においては、大きな変動はなかった。これらは、熊本らの2004年から2005年の報告⁵⁾でも、複雑性尿路感染症患者由来株において、MEPM、IPMのMIC₉₀が16 µg/mL、CPFX、LVFXのMIC₉₀が≥128 µg/mL、TOBのMIC₉₀が64 µg/mLであり、今回の測定結果と大きな違いはなかった。MEPMと他の4薬剤の相関を感受性相関表にて検討した(Fig.1)。MEPMとIPM、PAPM、BIPM、DRPMの組み合わせで両薬剤のMICが32 µg/mL以上の高度耐性を示す株はそれぞれ2~3株(4.5~6.8%)であった。MβL産生株は認められなかったが、MDRPが6株(13.6%)認められた。この6株の患者背景をみると、全例が70歳以上の高齢者や悪性疾患な

どの基礎疾患をもつコンブロマイズド・ホストで、さらにカテーテル留置例であり、検出前に広域スペクトラムの抗菌薬が長期間使用されている例がほとんど(5/6例)であった。当科では、抗菌薬の選択と使用に関しては、各主治医の判断に一任しており、術後感染症例を中心に、カルバペネム系抗菌薬を主とする広域スペクトラムの抗菌薬が長期間、使われている傾向がある。これらが当科における分離菌の耐性化の進行の大きな要因の1つと考えられ、今後は何らかの対策が不可欠と考える。

臨床分離株に対する各種抗菌薬の抗菌力は、当科においても年度により異なる。適切な抗菌化学療法を遂行するためには、分離頻度や各種抗菌薬の抗菌力について、最新のデータ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内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も重要である。また、今回の検討では測定していないが、注射用抗菌薬から経口抗菌薬へのswitch療法を含め、経口薬の使用は必須であり、経口抗菌薬の感受性を知ることも重要である。

今回の結果を過去の報告と比較すると、LVFX、CPFXは*E. coli*に対する耐性化が進行しMIC₉₀からみると、複雑性尿路感染症に対してはempiric therapyとしては使用しがたいと思われる。カルバペネム系抗菌薬は*P. aeruginosa*に対してMICの1~2管の上昇がみられ、今後の動向に注意が必要であり、MEPMについては複雑性尿路感染症に対する日本化学療法学会が規定したブレイクポイント(複雑性膀胱炎:32 µg/mL、複雑性腎盂腎炎:16 µg/mL)⁹⁾を考慮すると、各菌種の感性率は*E. faecalis*、*E. coli*、*Klebsiella* spp.では100%、*P. aeruginosa*では93.2%で、現時点では強い抗菌力を保持しているものと考えられる。

カルバペネム系抗菌薬は*P. aeruginosa*への耐性化の進行が認められた施設において、ICT(infection control team)がカルバペネム系抗菌薬の使用制限を導入することによりIPMの耐性率が20.5%から5.7%に、MDRPの検出率が5.1%から0.7%に有意に低下したという報告¹⁰⁾もある。ICTチームが適正使用を目的とした使用制限を導入して、有効に機能すれば、結果的に薬剤感受性も回復するのではと期待できる。抗菌薬耐性菌の検出傾向は、年度や医療施設間において大きく異なり、今後も継続的にこれらの検討を行い、耐性菌の出現頻度に注意を払う必要がある。

謝 辞

本研究の2004、2005年の複雑性尿路感染症患者分離株の薬剤感受性の検討は、大日本住友製薬株式会社市販後調査部の内村泰秀氏、谷俊輔氏の協力を得て実施された。

文 献

- 1) 速見浩士, 川原元司, 北川敏博, 江田晋一, 常盤光弘,

- 後藤俊弘：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 2000; 48: 278-84
- 2) 速見浩士, 川原元司, 北川敏博, 江田晋一, 松下真治, 内田洋介, 他：1999年の複雑性尿路感染症分離菌の薬剤感受性。日化療会誌 2001; 49: 309-16
- 3) 江田晋一, 川原元司：2002年の尿路感染症患者分離菌の薬剤感受性。Jpn J Antibiot 2006; 59: 21-8
- 4) 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 1981; 29: 76-9
- 5) 熊本悦明, 塚本泰司, 松川雅則, 国島康晴, 広瀬崇興, 茂田士郎, 他：尿路感染症分離菌に対する経口ならびに注射用抗菌薬の抗菌力比較(第26報 2004年)その3. 感受性の推移。Jpn J Antibiot 2006; 59: 217-315
- 6) 山口恵三, 古谷信彦, 岩田守弘, 渡邊直樹, 上原信之, 保嶋実, 他：2002年度多施設由来の臨床分離菌に対する gatifloxacin の抗菌力 呼吸器および尿路からの分離株。日化療会誌 2004; 52: 771-86
- 7) Muratani T, Matsumoto T: Urinary tract infection caused by fluoroquinolone- and cephem-resistant Enterobacteriaceae. Int J Antimicrob Agents 2006; 28: S 10-3
- 8) Ena J, Arjona F, Martinez-Peinado C, Lopez-Pezezaca M M, Amador C: Epidemiology of urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. Urology 2006; 68: 1169-74
- 9) 守殿貞夫, 河田幸道, 公文裕巳, 平井敬二, 広瀬崇興, 山口恵三, 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—尿路感染症における抗菌薬のブレイクポイント—。日化療会誌 1997; 45: 711-26
- 10) 宮崎博章, 入江利行, 素元美佐, 溝口裕美, 永山真紀：カルバペネム系薬の使用制限下によるイミペネム耐性緑膿菌と多剤耐性緑膿菌の検出率の推移。環境感染 2006; 21: 162-7

Antimicrobial susceptibilities of organisms isolated from patients with complicated urinary tract infections in 2004 and 2005

Takashi Yamane, Hiroshi Hayami, Yosuke Uchida, Shinichi Eta,
Kenryu Nishiyama, Motoshi Kawahara and Masayuki Nakagawa

Department of Urology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University,
8-35-1 Sakura-ga-oka, Kagoshima City, Kagoshima, Japan

We determined the antibacterial activities of 19 antibiotics, including 5 carbapenems, against 124 strains isolated from the inpatients and outpatients with complicated urinary tract infections(c-UTIs) who were treated at Urology Clinic, Kagoshima University Medical Center between January 2004 and December 2005. The MICs were determined using the agar dilution method. Nine strains of *Staphylococcus aureus*, 13 strains of *Enterococcus faecalis*, 41 strains of *Escherichia coli*, 17 strains of *Klebsiella* spp., and 44 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were examined. Vancomycin and teicoplanin were strongly active against the clinical isolates of Gram-positive bacteria, additionally, arbekacin was active against *S. aureus*, and ampicillin was active against *E. faecalis*. Imipenem and panipenem showed good activity against *E. faecalis*, but methicillin-resistant *S. aureus* were resistant to all the carbapenems. As for the clinical isolates of Gram-negative bacteria, carbapenems were active against almost all strains of *Enterobacteriaceae*, however fluoroquinolone (FQN)-resistant *E. coli* have been increasing since 2000. The percentage of FQN-resistant *E. coli* was about 25% in this study. Against the clinical isolates of *P. aeruginosa*, the MIC₉₀ of the carbapenems were 16-32 mg/L and the resistance rate has been increasing. Six strains of multi-drug resistant *P. aeruginosa* were isolated. The resistance rates of urinary isolates to antimicrobials has been increasing, however, carbapenems retain their outstanding position as the antibacterial drugs of empiric choice for severe c-UTI patients, if they are used appropriately.