

【抗菌薬感受性報告】

複雑性尿路感染症患者分離菌の薬剤感受性 (2006, 2007 年)

山根 隆史¹⁾・速見 浩士²⁾・内田 洋介²⁾・西山 賢龍²⁾・中川 昌之²⁾¹⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科泌尿器科学分野*

(現 肝属郡医師会立病院泌尿器科)

²⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科泌尿器科学分野

(平成 21 年 10 月 23 日受付・平成 22 年 3 月 16 日受理)

2006, 2007 年に鹿児島大学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菌株のうち, *Escherichia coli* 70 株, *Pseudomonas aeruginosa* 34 株, *Enterococcus faecalis* 20 株, *Klebsiella pneumoniae* 8 株の計 132 株に対するカルバペネム系薬 5 剤を含む 18 薬剤の抗菌力を測定し, 以下の結果を得た。

E. coli では extended spectrum β -lactamase 産生菌が 4 株 (5.7%) およびフルオロキノロン耐性株が 18 株 (25.7%) に認められたが, カルバペネム系薬は優れた抗菌力を示した。また, *P. aeruginosa* に対しては全薬剤が幅広い MIC 分布を示し, 多剤耐性緑膿菌が 4 株 (11.8%) に認められた。供試薬剤のなかでは meropenem (MEPM), imipenem および aztreonam の MIC₉₀ が最も低値であった。*E. faecalis* に対しては teicoplanin, vancomycin および ampicillin, 次いでカルバペネム系薬の抗菌力が優れていた。

MEPM は *P. aeruginosa* の一部耐性株を除くすべての供試株の発育を, 日本化学療法学会が規定した複雑性尿路感染症に対するブレイクポイント (複雑性膀胱炎: 32 μ g/mL, 複雑性腎盂腎炎: 16 μ g/mL) 以下の濃度で阻止した。また, 過去に実施したわれわれの成績に比較して, 主要菌種において MEPM に対する顕著な耐性化は認められず, 複雑性尿路感染症治療薬としての有用性を保持しているものと考えられた。

Key words: urinary tract infection, drug susceptibility, drug resistance, fluoroquinolone, carbapenem

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。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について最新の情報を把握しておくことが大切であり, 抗菌力を経年的に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¹⁾。

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, その治療には主に β -ラクタム系薬, フルオロキノロン系薬, 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ラムから重症感染症の治療薬として用いられる機会が多く, 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。これまでわれわれは, 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²⁻⁴⁾。

今回, 2006 年 1 月から 2007 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 143 株であった。測定の対象とした 4 菌種 132 株の分離頻度は *Enterococcus faecalis* 14.0% (20 株), *Escherichia coli* 49.0% (70 株), *Klebsiella pneumoniae* 5.6% (8 株), *Pseudomonas aeruginosa* 23.8% (34 株) であった。なお, 同一患者から同一菌種が複数回分離された場合は初回分離株 1 株のみを検討に用いた。また, 実験に用いた *S. aureus* のうち oxacillin (MIPIC) の MIC 値が 8 μ g/mL 以上のものを MRSA として取り扱った。

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), cefozopran (CZOP), floximef (FMOX), ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), aztreonam (AZT), amikacin (AMK), vancomycin (VCM),

*鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

teicoplanin (TEIC), ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX) の 18 薬剤を使用した。

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最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。抗菌薬の濃度については、 $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ を基準とする希釈系列とした。

E. coli および *K. pneumoniae* について、CLSI 規定の extended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生株検出基準に準じ、CAZ 又は AZT の MIC が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の菌株をスクリーニングして、cefotaxime (CTX) および CAZ 単独時の MIC に比べ、clavulanic acid (CVA) $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 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、薬剤感受性試験において『CAZ の MIC が $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上かつ SBT/CPZ の MIC が $64 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上』、または『IPM の MIC が $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 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を行い、判定不能株にはシガベータテストを施行し、メタロ- β -ラクタマーゼ (MBL) 産生の有無を確認した。また、IPM の MIC $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ かつ、AMK の MIC $\geq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$ かつ、CPFX の MIC $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ の条件を満たす菌株を多剤耐性緑膿菌 (MDRP) と判定した。

主要菌株の薬剤感受性分布を Table 1 に示す。以下、供試株数が 10 株以上の場合は MIC₉₀ を、10 株未満の場合は MIC-range をそれぞれ抗菌力の主な評価指標として、カルバペネム系薬の結果を中心に述べる。

E. coli に関しては、カルバペネム系薬やセフェム系薬、モノバクタム系薬の抗菌力が優れており、カルバペネム系薬の MIC₉₀ は $\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ で、それら 5 薬剤のなかでは MEPM の抗菌力が最も強く、全供試株の発育を $0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で阻止した。MEPM の MIC₉₀ は $0.03 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、DRPM に比較して 1 管、PAPM および BIPM に比較して 3 管、IPM に比較して 4 管低かった。カルバペネム系薬以外では、CFPM および FMOX の MIC₉₀ が $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ で最も低値であった。フルオロキノロン系薬に関しては、LVFX の MIC₉₀ は $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、CPFX の MIC₉₀ も $64 \mu\text{g}/\text{mL}$ と高値を示し、LVFX、CPFX に対する耐性菌の頻度は 25.7% (18/70 株) であり、当科の過去の報告値である 1997、98 年 LVFX 耐性率 7.9% と比較して明らかに上昇傾向を示したが、前回の 2004~2005 年の報告の 22.0% とは同様に高値であった。ESBL 産生株は 4 株 (5.7%) に認められた。これら 4 株に関しては、カルバペネム系薬および FMOX で感受性が保たれていたが、フルオロキノロン系薬では 2 株 (50.0%) で耐性を示していた。

K. pneumoniae に関しては、カルバペネム系薬 5 剤の MIC-range は $0.03 \sim 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、強い抗菌力を示した。また、カルバペネム系薬以外では、FMOX の MIC-

range が $0.06 \sim 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ で最も低値であった。他のセフェム系薬、モノバクタム系薬、スルバクタム系薬、フルオロキノロン系薬においては MIC $\geq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の高度耐性株が、1~2 株みられた。

P. aeruginosa では、カルバペネム系薬 5 剤のなかでは MEPM および IPM の抗菌力が強く、MIC₉₀ は $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。MEPM および IPM の MIC₉₀ は BIPM および DRPM に比較して 1 管、PAPM に比較して 3 管低かった。カルバペネム系薬以外では、AZT の MIC₉₀ が $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ で最も低値であった。CAZ、CFPM、CZOP の MIC₉₀ は $64 \sim 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、PIPC の MIC₉₀ は $>128 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。フルオロキノロン系薬の MIC₉₀ も $>128 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。当科の前回の MIC との比較でも、MEPM、IPM、AZT に対する感受性は保たれていたが、他のカルバペネム系薬やセフェム系薬、フルオロキノロン系薬において MIC の 1~2 管の上昇がみられた。

P. aeruginosa に関して、MEPM と他のカルバペネム系薬の相関を MIC 相関表にて検討した (Fig. 1)。MEPM の MIC が 1 管以上低かった菌株は、IPM で 20.6% (7/34 株)、PAPM で 88.2% (30/34 株)、BIPM で 41.2% (14/34 株)、DRPM で 32.3% (11/34 株) に認められた。一方、MEPM の MIC が 1 管以上高かった菌株は、IPM で 14.7% (5/34 株)、PAPM で 0% (0/34 株)、BIPM および DRPM で 29.4% (10/34 株) に認められた。

E. faecalis は、カルバペネム系薬 5 剤のなかでは IPM および PAPM の抗菌力が最も強く、MIC₉₀ は $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。MEPM の MIC₉₀ は $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、BIPM および DRPM に比較して 1 管、IPM および PAPM に比較して 2 管高かった。カルバペネム系薬以外では、TEIC の MIC₉₀ が $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、VCM、ABPC の MIC₉₀ が $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ で強い抗菌力を示した。

今回のカルバペネム系薬 (MEPM、IPM および PAPM) に対する感受性成績を、同じく複雑性尿路感染症患者由来株で検討した当教室での過去 3 回 (1997~1998 年、1999 年および 2004~2005 年) の成績²⁻⁴⁾ と経年的に比較した結果、*E. coli* および *E. faecalis* では、過去の成績に比較して MIC₅₀ および MIC₉₀ の上昇傾向は認められなかった。*P. aeruginosa* では 1997~1999 年時に比較して MIC₅₀ および MIC₉₀ が 1~2 管上昇していたが、前回の成績からは上昇傾向を認めなかった。

グラム陽性菌の、*E. faecalis* に対しては TEIC、VCM、ABPC、次いでカルバペネム系薬の抗菌力が優れていた。MEPM の MIC₉₀ は $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、日本化学療法学会が規定した複雑性尿路感染症に対するブレイクポイント (複雑性膀胱炎: $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、複雑性腎盂腎炎: $16 \mu\text{g}/\text{mL}$)⁵⁾ 以下で全菌株の発育を阻止しており十分な抗菌力を示した。さらに過去の成績²⁻⁴⁾ に比較して MIC₅₀ および MIC₉₀ の上昇傾向も認められなかった。

グラム陰性菌のうち腸内細菌科において、MEPM の

Table 1. MIC range, MIC₅₀, and MIC₉₀ of meropenem, and other antibiotics against clinical isolates of complicated urinary tract pathogens in 2006 and 2007

Organism	Drugs ^a	MIC (μ g/mL)														50%	90%		
		0.03	0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128				
<i>Escherichia coli</i> (n = 70)	MEPM	68	2															0.03	0.03
	IPM			28	30	11			1									0.25	0.5
	PAPM		1	32	31	4	1	1										0.25	0.25
	BIPM	10	29	18	9	2	1	1										0.06	0.25
	DRPM	46	18	5	1													0.03	0.06
	CAZ		2	8	33	17	3	1	1	1				2	1	1		0.25	1
	CFPM	17	27	14	5	1	2			1			1					0.06	0.25
	CZOP	2	26	29	4	1	2	1			1	1	1					0.13	1
	FMOX	5	12	33	14	2	4											0.13	0.25
	PIPC					1	15	18	9	4	1	3	3	1	15			4	>128
	SBT/CPZ	1			8	21	12	11	5	4	3	2	1		2			1	16
	AZT	5	14	31	12	1	1	1		2	1	1						0.13	0.5
	CPFX	24	12	2	5	4	4	1					5	7	3	3		0.06	64
	LVFX	5	23	9	4	4	5	2		1	5	10	2					0.13	32
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 8)	MEPM	7		1														—	—
	IPM			3	4		1											—	—
	PAPM			1	3	4												—	—
	BIPM		3		3	2												—	—
	DRPM	1	2	4	1													—	—
	CAZ		1		1	4								2				—	—
	CFPM	2	4				1					1						—	—
	CZOP		2	3	1							1		1				—	—
	FMOX		1	4	1		1		1									—	—
	PIPC							4				1	2			1		—	—
	SBT/CPZ				3	2			1	1				1				—	—
	AZT		4	2				1						1				—	—
	CPFX		4	1	1		1						1					—	—
	LVFX		1	4			2							1				—	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 34)	MEPM				1	6	6	1	4	7	6	2			1			4	16
	IPM					4	6	2	7	6	7	1			1			4	16
	PAPM							2	1	5	4	6	12		1	3		16	128
	BIPM				2	5	5	1	2	12	1	3	1	1	1	1		8	32
	DRPM				3	3	3	6	4	8	1	3	1		2			4	32
	CAZ							10	3		11	5			4	1		8	128
	CFPM						1	6	6	4	11	2	1	1	2			8	64
	CZOP						1	7	5	4	6	4	2	2	3			8	128
	PIPC									12	2	5	2	3	10			32	>128
	SBT/CPZ								1	9	7	3	10	1	3			16	128
	AZT									11	10	10	2		1			8	16
	CPFX				4	4	2			3			1	3	5	12		64	>128
	LVFX					3	6	1				5	1			18		>128	>128
	AMK						1	8	8	10	1	2	3	1				4	64
	<i>Enterococcus faecalis</i> (n = 20)	MEPM			3	1	2		8	3	3								2
IPM		2		1	3		9	5										1	2
PAPM		2	1	1	1	3	9	3										1	2
BIPM		1	2	1		2		8	4	2								2	4
DRPM		3			1	2	2	8	3	1								2	4
CFPM				1		2	1	2	1	2	7	4						16	32
CZOP						2		5	3	3	4	3						4	32
FMOX						2	1	2		1		3	11					64	64
ABPC		1		1	3	2	11	2										1	1
PIPC							4	8	1	3		3	1					2	32
VCM						15	4	1										0.5	1
TEIC				3	5	12												0.5	0.5
CPFX					3	1	9	2				3	2					1	16
LVFX					3	1	9	2					5					1	32

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

由来の緑膿菌 3,233 株の検討で、多剤耐性緑膿菌が尿由来株で最も多く認められたこと (47.2% : 42/89 株)⁹⁾、また Hirakata らが行ったケースコントロール研究でメタロ-β-ラクタマーゼ産生株が尿由来で多く認められたことが報告されており¹⁰⁾、これら耐性緑膿菌の今後の動向には特に注意が必要である。

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。

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。

本研究の 2006、2007 年における複雑性尿路感染症患者からの分離菌に対する抗菌活性は、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) 大井好忠：各科領域感染症と Empiric Therapy。化学療法の領域 1990; 6: 18-24
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 山根隆史, 速見浩士, 内田洋介, 江田晋一, 西山賢龍, 川原元司, 他：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。日化療会誌 2007; 55: 473-8
- 5) 守殿貞夫, 河田幸道, 公文裕巳, 平井敬二, 広瀬崇興, 松本哲朗：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
- 6) 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 1. 感受性について。Jpn J Antibiot 2006; 59: 177-200
- 7) Muratani T, Matsumoto T: Urinary tract infection caused by fluoroquinolone- and cephem-resistant Enterobacteriaceae. Int J Antimicrob Agents 2006; 28 (Suppl 1): S10-3
- 8) 門田淳一, 石井良和, 草地信也, 草野展周, 二木芳人, 比嘉 太, 他：「呼吸器感染症, 敗血症および尿路感染症におけるブレイクポイント：新規抗菌薬の追加 (2009 年)」。日化療会誌 2009; 57: 343-5
- 9) Tsuji A, Kobayashi I, Oguri T, Inoue M, Yabuuchi E, Goto S: An epidemiological study of the susceptibility and frequency of multiple-drug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated at medical institutes nationwide in Japan. J Infect Chemother 2005; 11: 64-70
- 10) Hirakata Y, Yamaguchi T, Nakano M, Izumikawa K, Mine M, Aoki S, et al: Clinical and bacteriological characteristics of IMP-type metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 2003; 37: 26-32

Antimicrobial susceptibility of organisms isolated in 2006 and 2007 cases of complicated urinary tract infection

Takashi Yamane, Hiroshi Hayami, Yosuke Uchida,
Kenryu Nishiyama and Masayuki Nakagawa

Department of Urology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, 8-35-1
Sakuragaoka, Kagoshima, Japan

Based on MICs determined using agar dilution, we determined the antibacterial activity of 18 antibiotics, including 5 carbapenems, against 132 strains isolated from complicated urinary tract infection (c-UTI) cases treated between January 2006 and December 2007. Of the 20 *Enterococcus faecalis* strains, 70 *Escherichia coli*, 8 *Klebsiella pneumoniae*, and 34 *Pseudomonas aeruginosa* examined, teicoplanin, vancomycin, and ampicillin were strongly active against *E. faecalis*. Carbapenems showed good activity against *E. faecalis*. Among clinical Gram-negative bacteria isolates, carbapenems were active against almost all strains of *Enterobacteriaceae*, but fluoroquinolone-resistant *E. coli* has been increasing since 2000. *E. coli* resistant to fluoroquinolone accounted for 25%. Against clinical *P. aeruginosa* isolates, MIC₉₀ of carbapenems was ≥ 16 mg/L, and resistance is increasing. Four strains of multidrug-resistant *P. aeruginosa* were isolated. Urinary isolate resistance to antimicrobials is also increasing, but the carbapenem meropenem has remained outstanding as the antibacterial drug of empiric choice in cases of severe c-UTI.