

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* に対する

各種抗菌性物質の薬剤感受性

札幌通信病院耳鼻咽喉科

岩 沢 武 彦

緒 言

感染症の病原菌の変遷は、生体宿主側の基礎疾患、感染防禦能の低下などや各種の抗菌性物質の大量、長期間使用により感染病巣における細菌の薬剤耐性化の獲得や菌交代現象もしくは菌交代症を惹き起し、病原菌の種類にもかなり変動がみられ、重症もしくは難治性感染症の重要な因子となっている。

耳鼻咽喉科領域感染症の検出菌は、*S.aureus*が圧倒的に多く、*S.pyogenes*や*S.pneumoniae*などのグラム陽性球菌の分離頻度は高く、他方、*P.aeruginosa*が最も注目されてきたが、*Proteus sp.*、*K.pneumoniae* および *Serratia marcescens*などのグラム陰性桿菌の検出もかなりの高率さで見出されている。また、前記の細菌以外の病原菌としては、*P.maltophilia*、*P.cepacia*、*Acinetobacter calcoaceticus*、*Flavobacterium sp* などの一連のブドウ糖非発酵菌、*Peptococcus*、*Peptostreptococcus*、*B.fragilis*などの嫌気性菌や*Candida*などの存在も見逃せない存在である。

著者は、今回、とくに耳鼻咽喉科領域の感染病巣から分離同定した*P.aeruginosa* について、各種抗菌性物質の薬剤感受性を調べたので、その成績の概要を報告する。

試験管内抗菌力試験

1) 実験方法：抗菌力試験の被検対象菌株は、耳鼻咽喉科領域感染症、主として化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した*P.aeruginosa* 60株を各種抗菌性物質により抗菌性物質による抗菌力試験の対象菌株とした。

各種抗菌性物質の試験管内抗菌力の測定は日本化学療法学会MIC小委員会の指示基準にしたがい、寒天平板希釈法により、被検菌の最小発育阻止濃度Minimal inhibitory concentration(MIC)を測定した。すなわち、抗菌力試験培地は、Heart infusion agar(栄研)を使用し、培地接種菌は、Trypto-soy broth(栄研)で37℃で18時間培養を行なった。培地接種菌量は、 10^6 cells/mlの1白金耳量を前記培地に画線塗抹し、37℃で24時間孵卵器内で培養後、培地上における菌集落発生の有無を肉眼的観察により判定を行い、その接種菌のMIC値を測定した。各抗菌性物質は、 $100\mu\text{g/ml}$ を最高濃度とし、以下順次2倍遞減希釈により最低希釈濃度を $0.2\mu\text{g/ml}$ とした各薬剤の希釈系列を作製した。

抗菌力試験に使用した抗菌性物質は、Carbencillin(CBPC)、Sulbenicillin(SBPC)、Piperacillin(PIPC)、Apalcillin(APPC)、Mezlocillin(MZPC)などのPenicillin系、Cefoperazone(CPZ)、Cefsulodin(CFS)、Latamoxef(LMOX)、Cefpiramide(CPM)、Cefbuperazone(CBPZ)などのcephem系、Gentamicin(GM)、Kasugamycin(KSM)、Lividomycin(LVDM)、Dibekacin(DKB)、Tobramycin(TOB)、Amikacin(AMK)、Sisomicin(SISO)、Micronomicin(MCR)、Astromicin(ASTM)などのAminoglycoside系、Colistin(CL)、Polymixin B (PLB)などのPolypeptide系、Pipemidic(PPA)、Norfloxacin(NLFX)、Ofloxacinなどの合成抗菌剤についてそれぞれ

MICを測定した。

2) 実験成績：各被検菌株の抗菌力試験は、前述の実験方法にしたがい、各被検菌株のMICを測定した。その結果、各標準菌株の抗菌力は、Penicillin系のCBPC, SBPC, MZPCのMICが $6.25 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の範囲内で比較的高く、3剤ほとんど同程度の抗菌力であったが、またPIPC, APPCは $0.78 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の範囲内にMICが分布し、そのMICのpeakはCBPCが $\geq 100 \mu\text{g/ml}$, SBPC, MZPCは $50 \mu\text{g/ml}$, PIPCが $6.25 \mu\text{g/ml}$, APPCは $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

Cepem系のLMOX, CZX, CBPCは、 $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ にMICの範囲内に分布がみられ、そのMICのpeakはLMOX, CMXが $12.5 \mu\text{g/ml}$, CZX, CBPCは $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であった。また、CPZ, CFS, CPMは、 $0.78 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性が分布し。そのMICのpeakはCPZが $6.25 \mu\text{g/ml}$, CFS, CPMは $1.56 \mu\text{g/ml}$ を示した。

Aminoglycoside系のGMは $\leq 0.2 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ と広く感受性分布がみられ、KSM, LVDMは $6.25 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ と広く感受性分布がみられ、KSM, LVDMは $6.25 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$, DKB, TOB, SISO, MCR, ASTMなどは $0.39 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の範囲内にわたり感受性分布が認められた。これらaminoglycoside系抗生物質のMICのpeakは、それぞれGM, AMK, MCRが $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、KSM, LVDMは $\geq 100 \mu\text{g/ml}$, ASTMが $25 \mu\text{g/ml}$ であった。また、DKBのMICのpeakは、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり、TOB, SISOが $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。

Polypeptide系のCLは、 $6.25 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ にMICが分布しており、そのMICのpeakは $25 \mu\text{g/ml}$ を示した。また、PLBは、 $0.78 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ の範囲内にMICが分布し、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ にMICのpeakが認められた。

合成抗菌剤のPPAは、 $6.25 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$

にMICの分布がみられ、そのMICのpeakは $25 \mu\text{g/ml}$ であった。また、NFLX, Ofloxacinは、 $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に感受性が分布しており、そのMICのpeakはNFLXが $1.56 \mu\text{g/ml}$, Ofloxacinは $0.78 \mu\text{g/ml}$ のMICを示した。

総括ならびに考案

耳鼻咽喉科領域における緑膿菌感染症は、比較的慢性化膿性中耳炎の耳漏から高頻度にP.aeruginosaが分離同定されており、その他、慢性副鼻腔炎の上顎洞貯留液や上顎癌術後創、気管切開創などからもかなり高率に見出され、とくに緑膿菌感染症は難治性の様相を呈する 경우가少くない。

P.aeruginosaの出現は、従来該菌が弱毒菌あるいは非病原菌とみなされていたが、菌交代現象もしくは菌交代症を惹き起こすか、Opportunistic infection（日和見感染）におけるpathogensとなり、また院内感染の重要な原因菌としてとりあげられ問題視されるようになってきた。¹⁾

とりわけ、慢性化膿性中耳炎の場合、比較的抗菌性物質を長期間、大量投与を行う場合が多く、あるいは局所的に高濃度の薬液を点耳耳浴で持続的に使用する関係上、容易に感染病原菌が高度耐性を示し易く、菌交代の結果、感染病巣よりP.aeruginosaを分離する機会がはなはだ多い。しかも、P.aeruginosaは、Opportunistic infectionとも関連して、P.aeruginosa単独のみならず、S.aureus, Proteus, SerratiaおよびP.aeruginosa以外のブドウ糖非醗酵菌やCandidaなどとの複数菌感染として難治性中耳炎の病原菌として重要視されている。²⁾

病巣分離のP.aeruginosaに対する抗菌性物質の感受性に関しては、とりわけ、Penicillin系のうちでCBPC, SBPC, MZPCの3剤は $6.25 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ のMICでほとんど同程度の抗菌力を示し、とくにPIPC, APPCは

0.78~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と比較的感受性は良好であり、該菌に対して強い抗菌力が期待しえるようである。

*P.aeruginosa*に対するcephem系抗生物質の抗菌力は、LMOX, CZM, CMX, CBPZが3.13~ $\geq 100\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲内にMICの分布がみられ、またCBZ, CFS, CPMは0.78~ $\geq 100\mu\text{g}/\text{ml}$ にわたる感受性分布を示し、とくにMICのpeakはCPZが6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CFSが1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と該菌に対して好感受性であり、最も有力な抗緑膿菌性物質として注目に値する。

*P.aeruginosa*に対するaminoglycoside系抗生物質の抗菌力に関しては、GMが $\leq 0.2\sim \geq 100\mu\text{g}/\text{ml}$ と巾広くMICが分布し、KSM, LVPMは6.25~ $\geq 100\mu\text{g}/\text{ml}$, DKB, TOB, AMK, SISO, MCR, ASTMは0.39~ $\geq 100\mu\text{g}/\text{ml}$ と広く感受性分布がみられ、とりわけDKBが1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, TOB, SISOのMICのpeakは0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とかなり該菌に対して強い抗菌力を有している。しかし、本系統の抗生物質は、腎および聴力障害などの副作用発生の問題で抗緑膿菌性抗生物質としてはsecond choiceに廻されがちである。

*P.aeruginosa*に対するpeptide系のCL, PLBの抗菌力は、CLが6.25~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の感受性分布を示し、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にMICのpeakがみられ、PLBは0.78~ $\geq 100\mu\text{g}/\text{ml}$ にわたりMICが分布し、3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にMICのpeakが認められている。しかし、本系統の両剤は、腎、聴力障害をひき起こす危険性もあり、やや古典的な抗菌薬剤として取り扱われている。

*P.aeruginosa*に対する合成抗菌剤のPPAの抗菌力は、6.25~ $\geq 100\mu\text{g}/\text{ml}$ に感受性分布がみられ、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にMICのpeakがみられた。最近、開発されたNFLX, Ofloxacinは、0.39~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲内に感受性分布が認められ、そのMICのpeakはNFLXが1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, Ofloxacinは0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低く、*P.aer-*

*uginosa*に対して経口剤でaminoglycoside系抗生物質に匹敵する強い抗菌力が期待できそうである。

結 論

- 1) 耳鼻咽喉科領域感染症における緑膿菌検出頻度は、とりわけ慢性化膿性中耳炎、上顎癌術後創や気管切開創などより高率に分離されており、該菌が単独もしくは複数菌感染で重症もしくは難治性感染症の要因となっている。
- 2) 病巣分離の*P.aeruginosa*の薬剤感受性は、とくに、 β -lactam系のうちPenicillin系ではPIPC, APPC, cephem系はCFS, CPZなどが最も抗菌力が強かった。またaminoglycoside系では、DKB, TOB, SISOなどが感受性が良好であるものの、副作用などでpolypeptide系とともにsecond choiceの薬剤とされている。また、経口用の合成抗菌剤のNFLX, Ofloxacinなどは、該菌に対して強い抗菌力を有しており、有力な抗緑膿菌性抗生物質として期待しえる。

本稿の要旨は、第12回日本耳鼻咽喉科感染症研究会(1982)で演述した。

参 考 文 献

- 1) 岩沢武彦：Opportunistic infectionにおけるグラム陰性桿菌の態度，耳鼻咽喉科臨床，71：5，519~523，1978
- 2) 岩沢武彦：ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌による慢性化膿性中耳炎に関する知見，耳鼻咽喉科臨床，72，10，1341~1358，1979

質 疑 応 答

質問 馬場駿吉（名市大）

- 1) MICの測定時点は各薬剤毎に異なるのか、同時点なのか。
- 2) アミノ配糖体のうち臨床に使用されていないKSMについてMICを測定されている意図は？

応答 岩沢武彦（札幌逓信）

KSM, CL, PLBなどは以前測定し、参考迄に羅列したものである。その他の薬剤のMIC測定は最適のものである。