

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CEFUZONAM AGAINST *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ISOLATED FROM SUPPURATIVE OTITIS MEDIA

Koichi Deguchi, Nozomi Yokota, Masami Koguchi, Yutaka Nakane,
Yoshiko Fukushima, Shigemi Fukayama, Yukiko Nishimura

Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

Following the comparative study of Cefuzonam (CZON) vs. Cefotiam (CTM) on suppurative otitis media conducted nationwide from July 1988 to February 1989, we determined the MICs of Methicillin (DMPPC), Cefazolin (CEZ), Cefmetazole (CMZ), Flomoxef (FMOX), Ofloxacin (OFLX), and Norfloxacin (NFLX) for 77 strains of *Staphylococcus aureus* detected before drug administration in the above

study, to compare with those of CZON.

The 77 strains comprised 57 of Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) and 20 of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). MRSA accounted for 26%. CZON showed a potent antibacterial activity on MRSA, with the MIC₈₀ being 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and MIC₉₀ 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

化膿性中耳炎由来黄色ブドウ球菌に対する CZONの抗菌力

出口 浩一・横田 のぞみ・古口 昌美・中根 豊
福島 よし子・深山 成美・西村 由紀子

東京総合臨床検査センター研究部

はじめに

1988年7月～1989年2月に全国的規模で実施されたCefuzonam (CZON) とCefotiam (CTM) の化膿性中耳炎に対する薬効比較試験において、薬剤使用前に検出された*Staphylococcus aureus* 77株を対象に、CZON, CTMに加えMethicillin (DMPPC), Cefazolin (CEZ), Cefmetazole (CMZ), Flomoxef (FMOX), Ofloxacin (OFLX),そしてNorfloxacin (NFLX) のMICを追加測定し、それ

らの成績とCZONのMIC分布を比較検討した。

77株のうちわけは、Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 57株、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 20株であり、MRSAの検出率は26%だった。CZONはMRSAにも強い抗菌力を示し、MRSAに対するCZONのMIC₈₀、MIC₉₀は、前者が3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、後者が12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ だった。

1. 検討方法

1) 供試臨床分離株

1988年7月～1989年2月に、CZONとCTMの化膿性中耳炎に対する比較試験に参加した全国の耳鼻咽喉科施設において採取され、TCSポータ(クリニカルサプライ)にて送付されてきた、薬剤使用前の患者採取中耳分泌物より検出した*S.aureus*77株を対象にした。

2) 供試薬剤

Cefuzoname (CZON,日本レダリー), Cefotiam (CTM,武田薬品工業), Methicillin (DMPPC,萬有製薬), Cefazolin (CEZ,藤沢薬品工業), Cefmetazole (CMZ,三共), Flomoxef (FMOX,塩野義製薬), Ofloxacin (OFLX,第一製薬), Norfloxacin (NFLX,杏林製薬)以上の標準原末を使用した。

3) 感受性(MIC)測定法

日本化学療法学会最小発育阻止濃度測定標準法(再改訂法)¹⁾に従い、上述77株の最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。接種菌量は 10^6 cfu/mlである。なお、DMPPCの薬剤含有培地には、2%NaClを添加して測定した。

2. 成績

Fig. 1に供試した*S.aureus*77株のなかに占めるMRSAの割合と、MRSA20株における中程度MRSA、高度MRSAの比を、Fig. 2に*S.aureus*77株に対する8薬剤のMIC分布とMIC累積、Fig. 3にMRSA20株に対する8薬剤のMIC分布とMIC累積、そしてTable 1にMRSA20株に対する8薬剤のMIC-Range, MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀を示した。

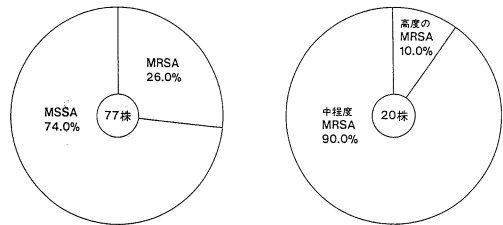
1. MRSAの占める割合 (Fig. 1)

MSSA, MRSAはDMPPC, CEZのMICで分類した。すなわちDMPPCのMIC値 $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を示す18株はCEZのMIC値 $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ を示すこと、DMPPCのMIC値 $6.25 \mu\text{g/ml}$

Fig. 1

中耳炎由来*S.aureus*のなかに占めるMRSAの割合

中耳炎由来MRSAの薬剤耐性パターン

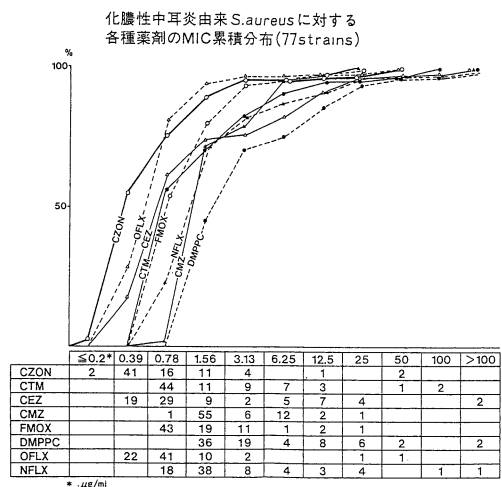


*: 高度のMRSA: DMPPCのMIC値 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$
 中程度のMRSA: DMPPCのMIC値 $\leq 50 \mu\text{g/ml}$

/mlを示す4株のうち2株は、CEZのMIC値 $3.13 \mu\text{g/ml}$ を示すことから、これらを加えた合計20株をMRSAと判定した。この結果今回の検討に供した*S.aureus*77株のなかに占めるMRSAの比は、26%となった。そしてこれらのMRSA20株のうち18株はDMPPCのMIC値 $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ 、残りの2株がDMPPCのMIC値 $>100 \mu\text{g/ml}$ を示し、中程度のMRSAが90%を占めていた。

2. *S.aureus*77株に対する8薬剤のMIC分布 (Fig. 2)

Fig. 2



MSSA57株、MRSA20株すなわち供試した*S.aureus*77株に対する8薬剤のMIC分布がFig. 2である。これで見るとMIC₅₀レベルではCZONのMIC累積分布が最も左側にあり、

MIC₉₀レベルにおいてもCZONのMIC累積は、CTM、FMOXに1管（2倍）優る成績となった。なお、MRSAは前述したが、NFLX耐性株（MIC \geq 6.25 μ g/ml）が13株（16.9%）に存在していた。

3. MRSA20株に対する8薬剤のMIC分布 (Fig. 3, Table 1)

Fig. 3

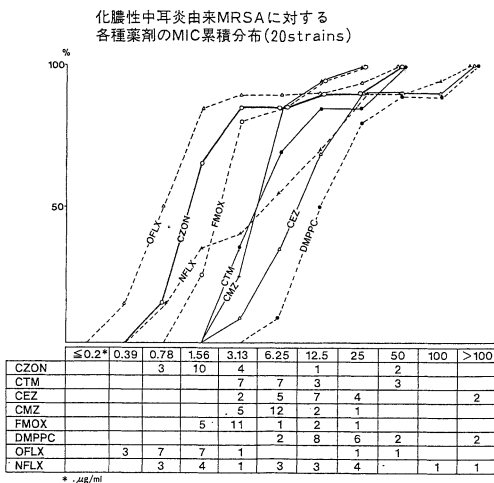


Table 1

MRSAに対するMIC分布の比較

No. of strains	Drug	MIC (μ g/ml)			
		Range	50%	80%	90%
20	CZON	0.78 ~ 50	1.56	3.13	12.5
	CTM	3.13 ~ 50	6.25	12.5	50
	CEZ	3.13 ~ >100	12.5	25	25
	CMZ	3.13 ~ 25	6.25	6.25	12.5
	FMOX	1.56 ~ 25	3.13	3.13	12.5
	DMPPC	6.25 ~ >100	12.5	25	50
	OFLX	0.39 ~ 50	0.78	1.56	3.13
	NFLX	0.78 ~ >100	6.25	25	25

Fig. 3 に示したように、MRSAに対するCZONのMIC累積分布は、OFLXには1管（2倍）程度劣るものの他の6薬剤に対しては最も左側にあり、MIC₅₀ではCTMに2管（4倍）、FMOXに1管（2倍）優る。しかし、CZONの抗菌力は、MIC₈₀、MIC₉₀ではいずれもCTMに2管（4倍）優るものの、FMOXとほぼ同等だった。

なお、MRSAのNFLX耐性株は高率で、

NFLX耐性株は12株（60%）である。

3. 考 察

今回の検討において検出された*S.aureus*のうち、MRSAの占める割合は26%だったが、主として慢性化膿性中耳炎の急性増悪の患者採取中耳分泌物からは、1980年代の初頭からたえず3割弱のMRSAが検出されている。1981年6月～1984年4月に実施されたCefmenoxime (CMX) 耳用液の全国規模での臨床試験において検出された*S.aureus*242株の10⁸ cfu/ml接種時のCEZのMIC値 \geq 12.5 μ g/mlを示す株は27.3%²⁾、1984年8月～1985年8月に実施されたFosfomycin耳用液の全国規模での臨床試験において検出された*S.aureus*261株の10⁸ cfu/ml接種時のCMXのMIC値 \geq 25 μ g/mlを示す株は27.6%であり³⁾、MRSAはMCRSA、すなわちMethicillin Cephems-resistant *Staphylococcus aureus*でもあることから、これらはMRSAだったことが考えられる⁴⁾。これからのことは、注射剤の使用が対象となりうる比較的難治性の化膿性中耳炎から検出される*S.aureus*は、MRSAの占める割合が高率であることを示唆しているものといえよう。

MRSAは大別するとふたつのタイプに分けられる。ひとつは中程度のMRSAで、DMPPCのMIC値 \leq 50 μ g/mlを示し、ある種のセフェム系薬剤などの使用によってMRSA-PBP (PBP-2') が誘導されて生じたいわゆる「誘導型」のMRSA、もうひとつは高度のMRSAで、DMPPCのMIC値 \geq 100 μ g/mlを示し、CMZ, FMOX, CZON, Imipenemeなどの β -ラクタム系薬剤、Gentamicin, Tobramycinなどのアミノ配糖体などにも耐性を示す多剤耐性のいわゆる「構成型」のMRSAである。私たちは前者を「中程度のMRSA」、後者を「高度のMRSA」と呼び、両者を区別して考えることを提案した⁵⁾⁶⁾。

前述したように、比較的難治性の化膿性中

耳炎から検出される*S.aureus*にはMRSAの占める割合が高率であるが、成績の項でも述べたように中耳炎患者から検出されるMRSAは、「中程度のMRSA」が多い。そして「中程度のMRSA」にはCZONが強い抗菌力を示すことを私たちは1988年に報告しており、今回の成績はそれらを追試する結果となった⁵⁾。

ところでMRSAの支配因子はPenicillin binding protein (PBPs) が変異したMRSA-PBP (PBP-2') であるが、MRSA-PBPは理論的にはあらゆるβ-ラクタム系薬剤によって誘導される。しかし、その誘導 (resistant factor of induction) には強弱があり、セフェム系薬剤は、その差が極端である⁶⁾。そして第一、第二世代と第三世代のセフェムの中では、CZON、FMOXはMRSA-PBPを誘導する性質が弱い⁵⁾⁶⁾。さらに今日のわが国において患者から分離される*S.aureus*の9割程度はPenicillinase産生株であるが⁵⁾、松橋らはそれらの*S.aureus*はMRSA-PBPの遺伝子を保有していると指摘している⁸⁾。つまりこのことは、セフェム系薬剤を使用するときには、*S.aureus*が潜在的に保有しているMRSA-PBPを誘導する強弱の見極めが、必要条件のひとつと考えられる⁵⁾⁶⁾。

上述したことから、CZONは「中程度のMRSA」に抗菌力を発揮すること、*S.aureus*がもつMRSA-PBPを誘導する性状が弱いことから、化膿性中耳炎に有用な薬剤と考えた。

文 献

- 1) 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 27 : 559-560, 1979.
- 2) 出口浩一：化膿性中耳炎、びまん性外耳炎由来黄色ブドウ球菌、緑膿菌に対するCMXの感受性。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 3 : 23-29, 1985.
- 3) 出口浩一ら：耳用Fosfomycinの臨床細菌学的検討。Jap. J. Antibiotics 39 : 2344-2354, 1986.
- 4) 出口浩一ら：血液、呼吸器由来メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の各種アミノ配糖体抗生物質に対する感受性。Chemotherapy 35 : 476-481, 1987.
- 5) 出口浩一ら：新鮮分離黄色ブドウ球菌に対する15抗菌剤のMIC分布。Chemotherapy 37 : 717-722, 1989.
- 6) 出口浩一ら：新鮮分離メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対する各種β-ラクタム系薬剤の抗菌力。基礎と臨床 23 : 2307-2312, 1989.
- 7) 出口浩一ら：急性上気道感染症由来臨床分離株に対するSultamicillinの抗菌力、第一報。Jap. J. Antibiotics 41 : 1194~1204, 1988.
- 8) 松橋通生：MRSA-PBPの遺伝と構造 (シンポジウム/特別発言) 第36回日本化学療法学会総会。神戸 P.52, 1988.

質 疑 応 答

質問 佐藤喜一 (金沢医大)

MRSAの程度を高度中等度に分けている点について詳しく御説明下さい。

応答 出口浩一 (東京総合臨床検査センター研究部)

MRSAはDMPPCのMIC値 $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ を

高度のMRSA、DMPPCのMIC値 $\leq 50 \mu\text{g}/\text{ml}$ を中程度のMRSAと私たちは分けている。高度のMRSAはより多剤耐性菌としての性格が強くCephemsの大部分、IPMも耐性である。しかし中程度のMRSAはCephemsの一部、IPMに感受性を示す。高度のMRSAはコアグラウゼII型、中程度のMRSAはIVVII型が多い。