

福井大学医学部附属病院における臨床分離菌の薬剤感受性

Drug susceptibility of clinically isolated bacteria in Fukui University Hospital

山下 政宣¹⁾・飛田 征男¹⁾・吉田 治義²⁾・飴嶋 慎吾³⁾・石崎 武志⁴⁾

1) 福井大学医学部附属病院検査部 2) 同 医学部臨床検査医学

3) 同 医学部第三内科 4) 同 医学部基礎看護学

Masanori Yamashita, Yukio Hida

Department of Clinical Laboratory, Fukui University Hospital

Haruyoshi Yoshida

Department of Laboratory Medicine and Nephrology, School of Medicine, University of Fukui

Shingo Ameshima

Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

Takeshi Ishizaki

Department of Fundamental Nursing, School of Nursing Sciences, University of Fukui

Key words: 抗菌薬, 耐性菌, 薬剤感受性, 好気性グラム陰性桿菌, 好気性グラム陽性球菌

はじめに

臨床材料から分離された検出菌の分離状況や薬剤感受性の解析は、耐性菌の把握と感染症治療の際の抗菌薬選択の判断に重要である。耐性菌にはペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) をはじめ、多くの菌種が報告されており、院内感染防止の点からもこれら耐性菌の発生状況は逐次把握する必要がある。また、分離菌の薬剤感受性成績を定期的に臨床側に還元することは適切な抗菌薬の選択や投与薬の効果の判定に有用となる。われわれは福井大学医学部附属病院開院時より分離菌の集計、解析を加え、院内感染菌や耐性菌の動向を監視してきた¹⁾。本稿では 2002 年 2 月から 2003 年 7 月までの間の分離菌について解析したデータを報告する。

I. 方法

1. 使用菌株

2002 年 2 月から 2003 年 7 月までの間に当院の臨床検体 (表 1) から分離された 18 菌種、4,267 株の感受性成績を解析した。

2. 同定検査

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) の同定は胆汁溶解試験、オプトヒンディスク (日水製薬) とラテックス凝集法 (ファディバクトニューモコッカステスト:ファルマシア), アピストレップ 20 (日本ビオメリユー) を, *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) は XV 因子要求性, 溶血性, アピ NH (日本ビオメリユー) をそれぞれ用いて同定した。他の好気性菌は自動細菌検査装置 MicroScanWalkAway (DADE BEHRING) で測定し, 一部は用手法等で同定した。

3. 薬剤感受性検査

S. pneumoniae および *H. influenzae* は MICroFAST3J, MICroFAST4J (DADE BEHRING) にてそれぞれ測定した。他の好気性菌は自動細菌検査装置 MicroScanWalkAway (DADE BEHRING) で測定し, 一部は National Committee for Clinical Laboratory Standards の基準に従った。対象抗菌薬は, penicillin (PCG), oxacillin (MIPIC), ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), cefotaxime (CTX), cefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ), cefpirome (CPR), cefozopran (CZOP), cefsulodin (CFS), cefmetazole (CMZ), cefaclor (CCL), cefditoren (CDTR), aztreonam (AZT), imipenem (IPM), meropenem (MEPM), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC),

sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), amikacin (AMK), tobramycin (TOB), arbekacin (ABK), gentamicin (GM), erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), clindamycin (CLDM), tetracycline (TC), minocycline (MINO), fosfomycin (FOM), vancomycin (VCM), chloramphenicol (CP), trimethoprim/sulfamethoxazole (ST), levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPF) の 35 剤とし、菌種に応じて選択した。

II. 成績

1. 分離菌

期間中に検出した分離菌の菌株数を表 2 に示す。優位に分離された菌種は *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) および *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) であった。

2. 主な菌種の薬剤感性率

好気性グラム陰性桿菌の各種抗菌薬に対する感性率を表 3 に示す。*E. coli* は ABPC に対する感性率は 68% と低かった。感性率が最も高かった薬剤は IPM 99% であり、CTM, CTX, CAZ, CPR, CMZ, AZT, GM, AMK, LVFX も 90% 以上の良好な感性率を示した。*Citrobacter freundii* (*C. freundii*) は CPR, IPM, GM, AMK, ST, LVFX に対する感性率は高い率 (93-97%) となったが、ABPC, CEZ, CTM, CCL に対する感性率は 45% 以下と低値であった。*K. pneumoniae* は ABPC, FOM を除く薬剤に対し強い感性を示した。特に CAZ, IPM, AZT, GM, AMK, LVFX への感性率が特に高かった (100%)。*Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*) は ABPC, PIPC, CEZ, FOM 以外の薬剤に対し強い感性を示し、CTX, CAZ, CPR, GM, AMK, LVFX への感性率が特に高かった (100%)。*Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) は IPM, GM に対する感性率は 99% と高く、その他 90% 以上の高い感性率を示す薬剤は AMK, ST, LVFX であった (90-93%)。*Enterobacter aerogenes* (*E. aerogenes*) は GM, AMK, LVFX への感性率が高く (100%), CPR, IPM, AZT, ST に対しても強い感性を示した (92-98%)。*Serratia marcescens* (*S. marcescens*) は ST に対する感性率が 100% と優れ、その他の薬剤では CTX, CAZ, CPR, IPM, AZT, GM, AMK, MINO および LVFX が 90% 以上の感性率を示した。*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) は CTX, CPR, CMZ, AMK への感性率が高く

(100%), 他のセフェム系, アミノグルコシド系, IPM, LVFX も良好な感性率を示した(91〜97%)。 *Acinetobacter* 属は IPM, AMK, MINO に対する感性率は高かった(90〜96%)。 *S. maltophilia* は IPM には全株耐性を示したが, MINO に対する感性率は 100%と最も高く, 次いで ST に対する感性率が 93%と良好であった。

好気性グラム陽性球菌の成績を表 4 に示す。 *S. aureus* は MIPIC に対する感性率(37%)から MRSA は 63%と判定された。 VCM に対する感性率は 100%と高く, 次いで ST 99%, ABK 97%であった。 EM, CLDM, LVFX に対する感性率はそれぞれ 32%, 37%, 39%と低値を示した。 *S. epidermidis* は MIPIC に対する感性率が 13%であったことから, 87%の菌株がメチシリン耐性表皮ブドウ球菌と判定された。 高い感性率を示したのは VCM 100%, MINO 93%であった。 GM, EM, FOM, LVFX に対する感性率はそれぞれ 32%, 35%, 39%, 38%と低値を示した。 *E. faecalis* は VCM に対する感性率は 100%であり, 次いで PCG, ABPC, IPM への感性が良好で 99%の菌株が感性株であった。 *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) は VCM に対する感性率は 100%であったが PCG, ABPC, IPM に対する感性率がそれぞれ 19%, 22%, 20%であり *E. faecalis* よりも低値を示した。 *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) は FOM, LVFX 以外の薬剤に対して 90%以上の感性率を示し良好であった。

3. *S. pneumoniae* の各種薬剤に対する累積百分率(表 5)

PCG の MIC が $0.06 \mu\text{g/ml}$ 以下のペニシリン感性肺炎球菌(PSSP)は 17%, $0.12\sim 1 \mu\text{g/ml}$ のペニシリン軽度耐性肺炎球菌(PISP)は 59%, $2 \mu\text{g/ml}$ 以上の PRSP は 24%となった。 テトラサイクリン, マクロライド耐性株が多く分離された。 各薬剤の MIC₉₀ は PCG $2 \mu\text{g/ml}$, CVA/AMPC $4 \mu\text{g/ml}$, CDTR $1 \mu\text{g/ml}$, CTX $1 \mu\text{g/ml}$, CP $16 \mu\text{g/ml}$, LVFX $1 \mu\text{g/ml}$, MEPM $0.5 \mu\text{g/ml}$, ST $1 \mu\text{g/ml}$, VCM $0.5 \mu\text{g/ml}$ となり LVFX, VCM は全例感性株であった。

4. *H. influenzae* の各種薬剤に対する累積百分率(表 6)

ABPC の MIC が $4 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 12%であった。 各薬剤の MIC₉₀ は ABPC $4 \mu\text{g/ml}$, CVA/AMPC $2 \mu\text{g/ml}$, CCL $16 \mu\text{g/ml}$, CDTR $0.12 \mu\text{g/ml}$, CTX $0.5 \mu\text{g/ml}$, CP $0.5 \mu\text{g/ml}$, CPFY $0.12 \mu\text{g/ml}$, CAM $8 \mu\text{g/ml}$, LVFX $0.12 \mu\text{g/ml}$, MEPM $0.25 \mu\text{g/ml}$, TC $0.5 \mu\text{g/ml}$, ST $0.25 \mu\text{g/ml}$ となり, 高い感性率を示した薬剤は CDTR, CTX, CPFY, LVFX, MEPM であった。

5. *P. aeruginosa* の各種薬剤に対する累積百分率(表 7)

多くの薬剤に対して耐性を示す株が見られた。TOB および AMK の MIC 90 はそれぞれ 2 μ g/ml, 32 μ g/ml となり TOB に対する感性株の割合が 98%と最も高く、次いで AMK 88%であった。CAZ, IPM, LVFX の感性率はそれぞれ 81%, 64%, 81%となりカルバペネム耐性株が多く見られた。

III. 考 察

強力な抗菌薬の開発と臨床応用は数多くの難治性感染症を制圧してきたが、一方、耐性菌の出現と跳梁をも招いた。人口の高齢化と糖尿病に代表される易感染者の増加も相まって、わが国での肺炎による死亡は死亡原因の第四位となった。これ以上の、耐性菌の増加を防ぐ意味でも、抗菌薬使用の適正化が求められているが、そのためには、当該医療施設や当該地区での分離菌の種類とその薬剤感受性および耐性化の把握を定期的に行うことが必須となる。殊に、起炎菌の不明な細菌感染症の場合の empirical therapy を開始する際に重要な状況証拠となりえる。私たちはこれまで、院内感染対策の一環として当大学附属病院開院以来、分離菌の集計と解析を行ってきた。今回検討した菌株は大部分が咽頭拭い液培養株(20.1%)と喀出痰培養株(16.9%)で得られたものである。優位に分離される菌種は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* と全国的集計²⁾とほぼ同様であったが、高頻度に分離された菌種の薬剤感受性は全国的集計²⁾³⁾とは若干異なっていた。すなわち、腸内細菌の薬剤感受性では、いずれの菌種も IPM, AMK, LVFX に対し感性が良好で 90%以上の感性率であった。菌種別では *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* は全てのセフェム系薬剤に対して良好な感性を示したが、*C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* は耐性株が多くみられた。霧島²⁾の 2001-2002 年の全国平均と比較して当院で感性株が多くみられた薬剤は、*C. freundii* では ST, LVFX, *K. pneumoniae* では MINO, *S. marcescens* では CAZ, CPR, AZT, GM, MINO, ST, LVFX, *P. mirabilis* では CTM, CPR, CCL, LVFX であった。グラム陽性球菌では、*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecium* で PCG, EM, LVFX 耐性株がやや多くみられた。霧島²⁾の成績と比べ *E. faecalis* と *E. faecium* では MINO および LVFX 感性株が多く分離された。*S. aureus* は MIPIC 感性率が 37%となり、63%が MRSA と判定された。当院の MRSA 検出率は 1997 年度以降 63-66%であり、吉田ら⁴⁾の 2000 年の成績でも 61.5%と高率である。一方、島田ら⁵⁾は 2001-2002 年の呼吸器感染

症患者からの MRSA の分離率は 43.5%，千田⁶⁾も 2001 年は 30.5%と減少傾向を指摘する報告があり，本菌の今後の動向を監視する必要がある。*S. pneumoniae* ではペニシリンに低感受性を示す株 (PISP+PRSP) の分離頻度は当院では 83%となった。他施設の成績を見ると山口ら⁷⁾の 2000 年分離株の報告では 50.7%，吉田ら⁴⁾は 57.8%，霧島²⁾は 59.4%，島田ら⁵⁾は 59.7%，千葉ら⁸⁾2002 年分離株の報告では 87.9%と増加傾向にある。本菌は LVFX, VCM は良好な感性を示した。当院の ABPC 耐性 *H. influenzae* の分離頻度は 12%であった。山口ら⁷⁾は 23.8%，霧島²⁾は 7.2%，島田ら⁵⁾は 10.6%と本菌の分離率の報告には差が見られる。CDTR, CTX, CPF, LVFX および MEPM の感性率はすべて 100%を示し，選択薬は多く見られた。当院の ABPC に対する MIC が 2 μ g/ml 以上を示す β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性株 (BLNAR) の検出率は 12%であった。吉田ら³⁾は 37%，栗田ら⁹⁾は 42.6%であり，分離率の上昇を指摘している。*P. aeruginosa* は TOB および AMK に対する感性は良好であった。本菌の LVFX, IPM, AMK に対する耐性率はそれぞれ 13%，31%，2%となり，吉田ら³⁾の 2000 年の成績(それぞれ 22.2%，24.8%，6.8%)，霧島²⁾の全国平均(それぞれ 26%，5.3%，5.7%)と比較すると，当院では LVFX 耐性株が少なく，IPM 耐性株が多い成績となった。霧島²⁾は本菌の感性率は部位により異なることを示唆しているが，われわれは血清型により感性率が異なり，血清型 E 型に高度耐性株が多いことを報告している¹⁰⁾。フルオロキノロン，カルバペネム，アミノ配糖体耐性を示す多剤耐性緑膿菌は検出していない。

また，当院では幸いなことに，ニューキノロン剤耐性 *S. pneumoniae* の割合が少なく，*H. influenzae* には BLNER も低頻度であった。

まとめ

腸内細菌は IPM, AMK, LVFX に対し感性が良好で 90%以上の感性率であった。グラム陽性球菌はペニシリン系，マクロライド系，IPM, LVFX 耐性株が多く見られ，MRSA およびペニシリン耐性肺炎球菌の分離率は高率であった。ABPC 耐性 *H. influenzae* の分離頻度は 12.5%であり選択薬は多く見られた。*P. aeruginosa* は TOB および AMK に対する感性は良好であった。検出菌の分離動向や薬剤感受性成績の解析は細菌感染症を治療するうえで重要な情報となる。

文献

1) 山下 政宣, 久保 克美, 黒田 満彦: 福井医科大学附属病院における臨床分離菌の変

遷と薬剤感性.化学療法の領域, 4:1783-1792, 1988.

2) 霧島 正浩:各都道府県から分離された新鮮臨床分離株 112 万株の各種抗菌薬に対する感性成績.診療と新薬, 40:183-191, 2003.

3) 吉田 勇, 杉森 義一, 東山 伊佐夫 他:各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス-2000 年分離グラム陰性菌に対する抗菌力-.日本化学療法学会雑誌, 51:209-231, 2003.

4) 吉田 勇, 木村 美司, 東山 伊佐夫 他:各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス-2000 年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌に対する抗菌力-.日本化学療法学会雑誌, 51:179-206, 2003.

5) 島田 馨, 猪狩 淳, 小栗 豊子 他:呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (2001 年).The Japanese Journal of Antibiotics, 56:365-395, 2003.

6) 千田 靖子:院内感染対策における微生物検査室の役割-MRSA 感染防止対策-.医学検査, 52:1185-1190, 2003.

7) 山口 恵三, 大野 章, 榎谷 総子 他:2000 年に全国 37 施設から分離された臨床分離株 8,474 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス.The Japanese Journal of Antibiotics, 56:341-364, 2003.

8) 千葉菜穂子, 杉森 義一, 東山伊佐夫 他:化膿性髄膜炎例から分離された *Streptococcus pneumoniae* の疫学解析-1993 年から 2002 年の分離株について-.日本化学療法学会雑誌, 51:551-560, 2003.

9) 栗田 泉, 土田 由美, 朝比奈 博 他:当院における β -ラクタマーゼ非産生・アンピシリン耐性 *Haemophilus influenzae* (BLNAR) の現状.医学検査, 52:829-833, 2003.

10) 山下 政宣, 森河 淨, 黒田 満彦:緑膿菌の血清型特に E 型と抗生物質耐性との関係.臨床病理, 39:541-547, 1991.

表 1 臨床検体と分離率

検体名	分離率 (%)
咽頭拭い液	20.1
喀出痰	16.9
吸引チューブ	2.5
気管内採痰	4.4
鼻咽腔粘液	12.3
中間尿	2.3
カテーテル尿	2.6
動脈血	1.1
静脈血	1.3
膿	6.0
耳漏	5.1
褥創	1.7
ドレーン排液	2.2
ガーゼ	2.5
カテーテル先端	1.0
皮膚	3.5

表 2 分離菌の菌株数

菌種名	菌株数
<i>E. coli</i>	328
<i>C. freundii</i>	47
<i>K. pneumoniae</i>	202
<i>K. oxytoca</i>	51
<i>E. cloacae</i>	106
<i>E. aerogenes</i>	54
<i>S. marcescens</i>	120
<i>P. mirabilis</i>	48
<i>P. aeruginosa</i>	426
<i>Acinetobacter</i> spp.	60
<i>S. maltophilia</i>	159
<i>H. influenzae</i>	47
<i>S. aureus</i>	1,133
<i>S. epidermidis</i>	750
<i>E. faecalis</i>	505
<i>E. faecium</i>	118
<i>S. pneumoniae</i>	71
<i>S. agalactiae</i>	42
合計	4,267

表 3 好気性グラム陰性桿菌の各種抗菌薬に対する感率 (%)

菌種名	ABPC	PIPC	CEZ	CTM	CTX	CAZ	CPR	CMZ	CCL	IPM	AZT	GM	AMK	MINO	FOM	ST	LVFX
<i>E. coli</i>	68	71	85	90	92	98	93	97	85	99	94	91	98	82	88	85	91
<i>C. freundii</i>	41	76	6	45	76	74	95	63	4	97	80	95	95	89	85	93	93
<i>K. pneumoniae</i>	15	83	98	99	99	100	99	99	99	100	100	100	100	91	49	97	100
<i>K. oxytoca</i>	7	66	72	96	100	100	100	98	94	98	98	100	100	94	43	98	100
<i>E. cloacae</i>	13	67	0	6	65	68	81	1	2	99	67	99	90	83	16	93	91
<i>E. aerogenes</i>	12	64	3	29	79	66	98	3	3	98	92	100	100	87	22	98	100
<i>S. marcescens</i>	10	79	0	4	91	95	96	86	0	98	96	98	95	95	20	100	95
<i>P. mirabilis</i>	87	87	91	93	100	95	100	100	93	97	97	83	100	25	64	85	91
<i>Acinetobacter</i> spp.	—	58	0	11	77	85	83	6	5	90	48	70	90	96	0	73	71
<i>S. maltophilia</i>	—	8	0	0	3	35	1	0	0	0	1	10	20	100	1	93	89

注) —は検査未施行を示す。

表 4 好気性グラム陽性球菌の各種抗菌薬に対する感率 (%)

菌種名	PCG	MIPIC	ABPC	CEZ	CTM	IPM	GM	EM	CLDM	MINO	VCM	FOM	ST	LVFX	ABK
<i>S. aureus</i>	12	37	12	38	37	41	66	32	37	81	100	54	99	39	97
<i>S. epidermidis</i>	6	13	—	70	89	42	32	35	64	93	100	39	75	38	—
<i>E. faecalis</i>	99	—	99	6	0	99	0	13	1	76	100	2	74	53	—
<i>E. faecium</i>	19	—	22	1	0	20	1	2	16	56	100	1	72	22	—
<i>S. agalactiae</i>	97	—	97	100	100	100	—	100	95	92	100	80	100	83	—

注) —は検査未施行を示す。

表 5 *S. pneumoniae* の各種抗菌薬に対する累積百分率 (%)

抗菌薬名		MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16
Penicillin	PCG	8	17	38	49	57	76	97	99		
Clavulanic acid/ amoxicillin	CVA/AMPC							87	100		
Cefditoren	CDTR			42	59	76	97				
Cefotaxime	CTX			39	54	74	93	97			
Cefotiam	CTM						43	57	77		
Chloramphenicol	CP									76	92
Clarithromycin	CAM				23	34	51	55			
Clindamycin	CLDM				56						
Erythromycin	EM				13	18	28	46			
Levofloxacin	LVFX					62	100				
Meropenem	MEPM				74	97	99				
Tetracycline	TC						14	17			
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	ST						90	94	100		
Vancomycin	VCM			18	51	100					

表 6 *H. influenzae* の各種抗菌薬に対する累積百分率 (%)

抗菌薬名		MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
		0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	
Ampicillin	ABPC			10	29	50	75	88	92				
Clavulanic acid/ amoxicillin	CVA/AMPC						71	97	98	100			
Cefaclor	CCL				15	17	35	48	71	83	94	96	
Cefditoren	CDTR	65	71	90	96	100							
Cefotaxime	CTX			67	85	94	100						
Cefotiam	CTM					19	40	65	83	88			
Chloramphenicol	CP					92	96						
Ciprofloxacin	CPFX			100									
Clarithromycin	CAM							54	60	92	98	100	
Levofloxacin	LVFX			100									
Meropenem	MEPM			73	96	100							
Tetracycline	TC					96							
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	ST			92				94					

表 7 *P. aeruginosa* の各種抗菌薬に対する累積百分率 (%)

抗菌薬名		MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)									
		0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	64	128
Piperacillin	PIPC						67	77	81	85	
Cefoperazone	CPZ							73	80		
Sulbactam/ cefoperazone	SBT/CPZ					41	58	72	82		
Ceftazidime	CAZ			19	58	75	81	86			
Cefpirome	CPR				21	41	65	76			
Cefsulodin	CFS				43	58	72	80			
Imipenem	IPM			45	59	64	69				
Aztreonam	AZT			7	15	44	60	76			
Gentamicin	GM			8	34	71	85				
Tobramycin	TOB			66	90	98	99				
Amikacin	AMK					32	74	88	98		
Minocycline	MINO				4	8	25				
Fosfomycin	FOM					6		23			
Cefozopran	CZOP				57	73	82	87			
Levofloxacin	LVFX		48	67	81	87					