

尿中より検出した Enterobacteriaceae 4 菌種に対する Mecillinam の抗菌力に関する検討

大手前病院中央検査科細菌検査室

山中喜代治・村田葉子・豊田隆子

同 中央検査科医長

中 田 俊 士

同 泌尿器科医長

結 城 清 之

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MECILLINAM AGAINST 4 KINDS OF ENTEROBACTERIACEAE ISOLATED FROM URINE

Kiyoharu YAMANAKA, Yōko MURATA and Takako TOYODA

From the Bacteriology of Central Clinical Laboratory, Otemae Hospital, Osaka

Toshio NAKATA

From the Central Clinical Laboratory, Otemae Hospital, Osaka

Kiyoshi YUKI

From the Department of Urology, Otemae Hospital, Osaka

In vitro antibacterial activity of Mecillinam was studied against clinical isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *C. freundii* in comparison with ST (combination of sulfamethoxazole and trimethoprim) and PPA (pipemidic acid). In case of *E. coli* and *K. pneumoniae*, both of which are often isolated from urine, mecillinam showed stronger antibacterial activity than ST and PPA, while, in case of *E. cloacae*, there was no big difference between 3 compounds and, in case of *C. freundii*, PPA seems to have stronger activity than mecillinam.

As it will be suspected that the resistant strains will increase in future, the change of clinical isolates, trend of the use of antibiotics as well as the antibacterial activity against other bacteria than 4 kinds mentioned above should be constantly checked.

は じ め に

Melysin® 錠は経口投与後、腸管内で加水分解され、mecillinam (MPC) となって抗菌作用をあらわす経口用合成ペニシリン・塩酸ピブメシリナム製剤である。副作用が少ないこと¹⁾、尿中排泄が良好なこと²⁾などから膀胱炎、腎盂腎炎などの尿路感染症の治療剤として用いられ、その有効性についてもすでに報告されている³⁾。今回われわれは尿路感染症患者の尿中より検出した Enterobacteriaceae 4 菌種 300 株に対す

る本剤と pipemidic acid (PPA, 大日本製薬) および sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤 (ST, 塩野義製薬) の抗菌力を検討したので報告する。

1. 材料と方法

1) 使用菌株

当院泌尿器科にて尿路感染症と診断された患者の尿中から検出した *Escherichia coli* 100 株, *Klebsiella pneumoniae* 100 株, *Enterobacter cloacae* 50 株, および *Citrobacter freundii* 50 株, 合計 300 株を用いた。これ

らの菌株は定量培養で菌量 $10^5/\text{ml}$ 以上であったものから選出し、菌種の同定には Cowan⁴⁾ および Ewing⁵⁾ の分類を参考にした。

2) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法

mecillinam と PPA の MIC 測定は、日本化学療法学会感受性測定法⁶⁾ およびその改定法⁷⁾ に準じて行なった。ST 合剤の MIC 測定は、ST 合剤研究会・MIC 測定法のための小委員会が報告した方法⁸⁾ に従った。

④ 測定用培地の作製

各薬剤 (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を出発濃度とし 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで、2倍希釈法により12段階の各濃度の薬剤) を含む感性ディスク用培地 (ニッスイ) 20 ml を、直径9 cm の滅菌丸型シャーレに分注し平板培地とした。なお ST 合剤含有培地には無菌溶血馬血液を7.5%の割合に加えた。

⑤ 接種用菌液の調整

各被検菌株は Mueller-Hinton medium (Difco

0252) の平板で培養し、純培養であることと、集落の性状を確認した後、独立集落を釣菌し Mueller-Hinton broth (Difco 0757) で18時間前培養を行なった。この菌液を菌量 $10^6/\text{ml}$ に調整した後、タイピングアパラーツを用いて各薬剤含有培地平板に接種した。実験はすべて 37°C 好気条件下で行なった。

⑥ 判定

培養18時間後、各薬剤について菌の発育を認めない最小濃度をその薬剤の MIC 値とした。

2. 成 績

4 菌種300株に対する mecillinam, PPA および ST の最小発育阻止濃度分布を Fig. 1~4 に示す。

E. coli 100 株に対する 3 薬剤の MIC 分布 (Fig. 1) は、mecillinam で 0.1~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, PPA で 0.8~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ST で 0.2~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、mecillinam では100 株中 88 株 (88%) が 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。そのピークは 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあり、PPA および ST の

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Escherichia coli* (100 strains)

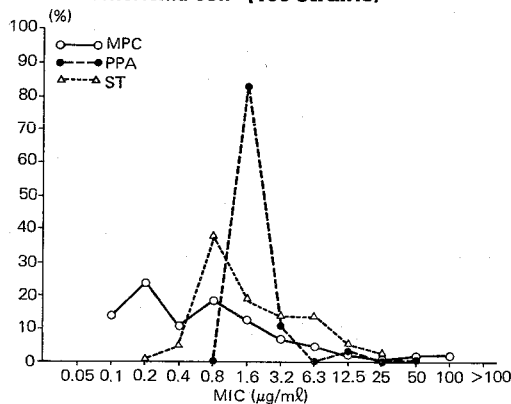


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* (100 strains)

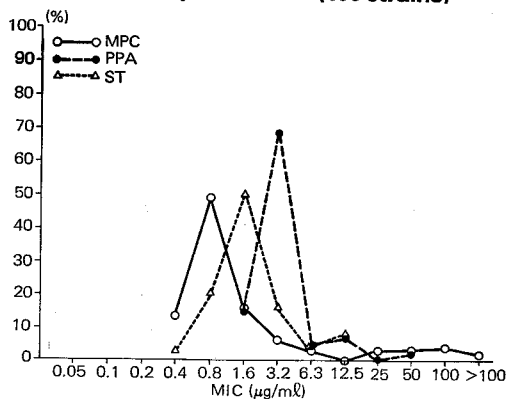


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter cloacae* (50 strains)

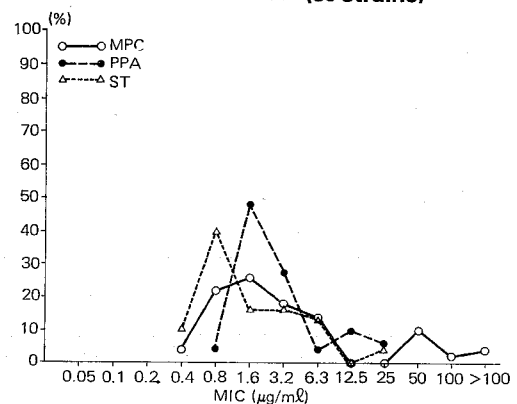
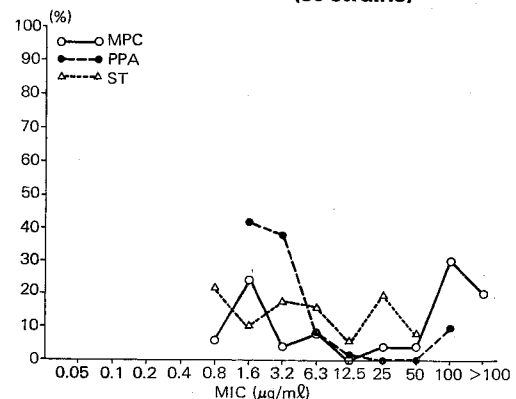


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Citrobacter freundii* (50 strains)



それよりも良好な感受性を示した。

K. pneumoniae 100 株に対する 3 薬剤の MIC 分布 (Fig. 2) は, mecillinam で $0.4 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, PPA で $1.6 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, ST で $0.4 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。mecillinam のピークは $0.8 \mu\text{g/ml}$ にあり, PPA の $3.2 \mu\text{g/ml}$, ST の $1.6 \mu\text{g/ml}$ よりも良い抗菌力を示した。

E. cloacae 50 株に対する 3 薬剤の MIC 分布 (Fig. 3) は, mecillinam で $0.4 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, PPA で $0.8 \sim 25 \mu\text{g/ml}$, ST で $0.4 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ であった。これらのピークは mecillinam で $1.6 \mu\text{g/ml}$, PPA で $1.6 \mu\text{g/ml}$, ST で $0.8 \mu\text{g/ml}$ にあり 3 薬剤間で大差を認めなかった。

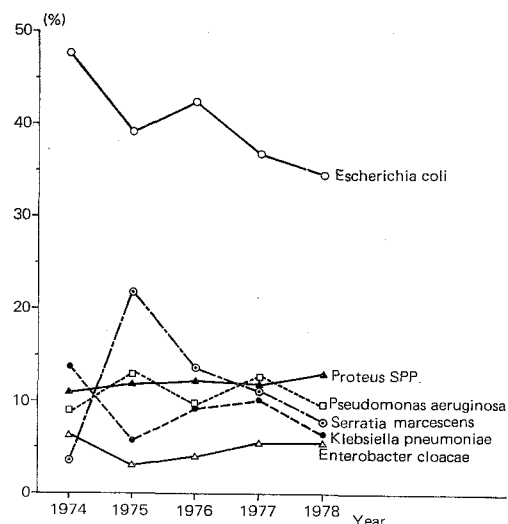
C. freundii 50 株に対する 3 薬剤の MIC 分布 (Fig. 4) は, mecillinam で $0.8 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, PPA で $1.6 \sim 100 \mu\text{g/ml}$, ST で $0.8 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ であった。これらのピークは mecillinam で $100 \mu\text{g/ml}$, PPA で $1.6 \mu\text{g/ml}$, ST で $25 \mu\text{g/ml}$ にあり, mecillinam の抗菌力は PPA よりも劣る成績であった。

3. 考 察

尿路感染症の治療にあたっては, 起炎菌に対し高度感受性を示す有効薬剤を早期に投与することが重要である。しかし薬剤感受性成績が判明するのは早くとも培養検査 3 日後であり, そのため培養成績が出されるまでは第 1 次選択薬剤を投与することになる。第 1 次選択薬剤の選出にあたっては, 対象となる患者の年齢, 性別, 体重および全身状態が考慮されることは言うまでもないが, それ以上にその疾患を起す原因菌の検出頻度が重要視される。すなわち各種臨床材料から分離された起炎菌の年度別分布を把握し, 高頻度に検出される菌種に対する薬剤感受性分布を参考にすることである。

1974~1978 年の過去 5 年間に当院泌尿器科で尿路感染症と診断された患者から検出された主要 6 菌種の年度別分布を Fig. 5 に示す。この図からもうかがえるように *E. coli* の検出頻度は各年度においてすべて 1 位を占め 35~45% にも及んでいる。河田ら⁹⁾ は 4 年間の尿路分離菌の統計的観察の中で *E. coli* の検出率が 30% 以上であったことを報告している。また外来・入院別に *E. coli* の分離頻度を見ると, 外来患者からの検出頻度が, 入院患者のそれよりも多く¹⁰⁾, このことは Brumfitt & Reeve¹¹⁾ の報告とも一致する。大川ら¹²⁾ も外来患者の 67.6% が *E. coli* を主とする gram negative rods による単純性尿路感染症であると報告している。

Fig. 5 Isolation rate of urinary tract



これらの成績を参考にして今回の実験にまず *E. coli* を選んだ。また *E. coli* について検出頻度の高い¹³⁾, *K. pneumoniae*, セファロsporin系抗生剤耐性^{10,14)}を示す *E. cloacae*, および検出頻度としては低値であるが多剤薬剤耐性菌である *C. freundii* の 3 菌種を加えて実験に用いた。

mecillinam は特に *E. coli*, *K. pneumoniae* に強い抗菌力を示した。すなわち *E. coli* 100 株のうち MIC が $0.4 \mu\text{g/ml}$ 以下を示したのは, PPA で 0 株 (0%), ST で 6 株 (6%) であったのに対し, mecillinam では 49 株 (49%) にも達した。また *K. pneumoniae* 100 株のうち MIC が $0.8 \mu\text{g/ml}$ 以下を示した株は PPA で 0 株 (0%), ST で 23 株 (23%) に対し, mecillinam では 63 株 (63%) にも及んだ。このように mecillinam は両菌種の約半数に高度感受性を示した。これらの成績は小酒井ら¹⁵⁾, 那須ら¹⁶⁾ の報告ともよく一致している。しかし外来患者から高頻度に分離される *E. coli* に対し, 慢性複雑性尿路感染症や, 院内感染, 二次的感染の原因として推定され, 入院患者から有意に分離される *Proteus sp.*, *Serratia marcescens* および *Pseudomonas aeruginosa* も無視できない菌種である (Fig. 6)。われわれがすでに検討した成績 (Table 1) の中で, mecillinam の抗菌力は *S. marcescens* 8 株で $200 \sim 400 \mu\text{g/ml}$, *Proteus sp.* 9 株で $100 \sim 400 \mu\text{g/ml}$, および近年 opportunistic infection の原因菌として注目されているブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 4 菌種 18 株で $200 \sim >400 \mu\text{g/ml}$ と耐性傾向にあり, これら菌種には mecillinam の効果は期待できない。

Fig. 6 Isolation rate of urinary tract (out and in-patient)

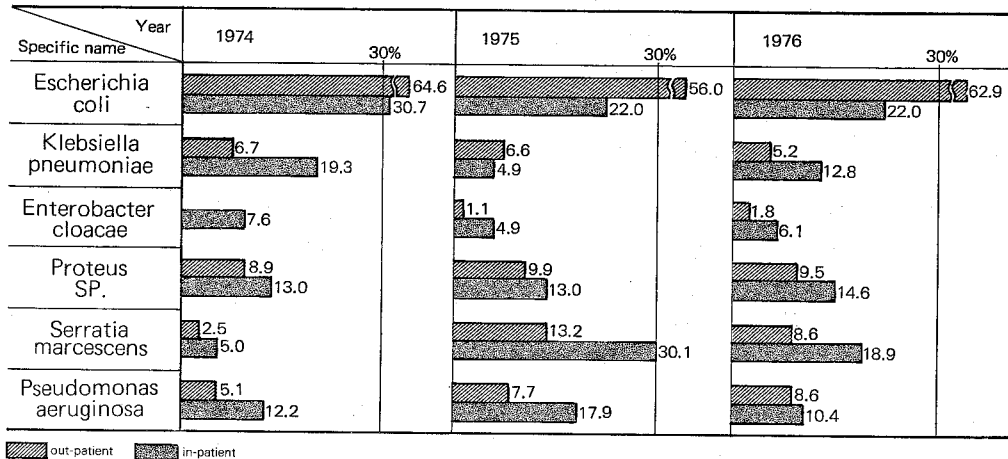


Table 1 Susceptibility of clinical isolate to Mecillinam

Organisms	MIC $\mu\text{g/ml}$ ($10^6/\text{ml}$)														Total No. of strains tested
	≤ 0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	200	400	>400	
<i>Serratia marcescens</i>												4	4		8
<i>Proteus vulgaris</i>											2	2			4
<i>Proteus mirabilis</i>												3	1		4
<i>Proteus morganii</i>													1		1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>														10	10
<i>Pseudomonas cepacia</i>														2	2
<i>Alcaligenes faecalis</i>													1		1
<i>Acinetobacter anitratus</i>												1	2	2	5

西尾ら¹⁷⁾は *Proteus* 40 株に対し 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上, *P. aeruginosa* 49 株に対し 1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上であると報告し, また 那須ら¹⁸⁾は *Proteus* 属の中で *Proteus vulgaris* 22 株, *Proteus mirabilis* 50 株の約半数が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下を, *Proteus rettgeri* 14 株, および *Proteus morganii* 42 株が 800 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し, *S. marcescens* では 212 株中 201 株 (95%) が 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったと報告している. *C. freundii* に対する mecillinam の成績では, MIC 6.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下が 50 株中 21 株 (42%) であるのに対して, 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 50 株中 29 株 (58%) と耐性菌の方がやや多かった. 当院における *C. freundii* の検出頻度は現在のところ 32.1% と低率であるが, 本菌が多剤薬剤耐性菌であることから, 今後の検出頻度, 感受性成績に注目したい.

4. 結 語

尿路感染症の主要菌種である *E. coli*, *K. pneumoniae*, 多剤薬剤耐性菌である *E. cloacae* および *C. freundii* の 4 菌種 300 株に対する mecillinam の抗菌力を検討

し, 特に *E. coli*, *K. pneumoniae* に対して強い抗菌力を示す成績を得た. しかし耐性菌株が今後増加することとも考えられるので, 検出菌種の推移, 抗生剤使用状況などを把握するとともに, 他菌種に対する抗菌力についても検討する必要がある.

文 献

- 1) 石神襄次: わが国における Pivmecillinam の基礎的, 臨床的研究のまとめ. *Chemotherapy*, 25: 1~11, 1977.
- 2) 中野 博・ほか: 腎機能障害患者における Pivmecillinam の経口投与時の吸収. *Chemotherapy*, 25: 284~288, 1977.
- 3) 石神襄次・ほか: 急性単純性膀胱炎を対象とした Pivmecillinam の臨床評価. *Chemotherapy*, 25: 323~338, 1977.
- 4) Cowan, S. T.: *Bergey's manual of determinative bacteriology*, 8th ed. 290~340, 1974.
- 5) Ewing, W. H.: *Manual of clinical microbiology*,

- 2nd ed. 189~221, American Society for Microbiology, Washington D. C., 1974.
- 6) MIC 小委員会：最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration) 測定法の標準化について. *Chemotherapy*, **16**: 98~99, 1968.
- 7) MIC 測定法改正委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy*, **22**: 1126~1128, 1974.
- 8) ST 合剤研究会 MIC 測定法のための小委員会：Sulfamethoxazole と Trimethoprim の感受性測定法. *Chemotherapy*, **21**: 67~76, 1973.
- 9) 河田幸道・ほか：最近4年間における尿路分離菌の統計的観察. *Chemotherapy*, **16**: 69~81, 1968.
- 10) 山中喜代治・ほか：当院における検出頻度の高い菌種の菌交代現象とその薬剤感受性成績について. *共済医報*, **27**: 85~91, 1977.
- 11) Brumfitt, W. & Reeves, D. S.: Recent developments in the Treatment of urinary tract infection. *J. Inf. Dis.*, **120**: 61~81, 1969.
- 12) 大川光央・ほか：尿路感染症の細菌学的検討. *泌尿紀要*, **20**: 435~442, 1974.
- 13) 大越正秋・ほか：最近のグラム陰性桿菌に関する統計. *Chemotherapy*, **25**: 480~491, 1977.
- 14) 植手鉄男：臨床材料より分離された各種細菌の抗生物質への感受性. *抗生物質*, **125**, ~138, 1979.
- 15) 小酒井望・ほか：臨床材料分離菌に対する Mecillinam の抗菌力について. *Chemotherapy*, **25**: 20~27, 1977.
- 16) 那須 勝・ほか：Pivmecillinam に関する基礎的研究ならびに尿路感染症への応用. *Chemotherapy*, **25**: 181~190, 1977.
- 17) 西尾 彰・ほか：Pivmecillinam に関する基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy*, **25**: 219~228, 1977.