

総説

抗菌薬の感受性試験について

— ペントシリン®は1日2グラムで効くのか —

真智俊彦<sup>1)</sup> 宮本幸恵<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 恵寿総合病院 内科 <sup>2)</sup> 恵寿総合病院 検査室

【はじめに】

川村ら<sup>1-3)</sup>は本雑誌で当院における抗菌薬感受性試験の結果について報告を続けている。感受性検査に基づく適切な治療の重要性は誰もが理解しているだろう。しかし、検査そのものはどのようにしておこなわれるのか、どのような理論的背景があるのか、薬剤の選択や投与量の決定にどのようにかわるのか、といった基本的なことは触れられることが少ない。文面で分かりにくい部分が多いが概説できるよう努力してみる。

【ディスク拡散法とは？】

薬剤感受性試験の1つにディスク拡散法がある。寒天培地一面に菌液を塗り、その上に円状の小さな紙に1種の抗菌薬を取り決めた濃度で溶かしたものを(ディスク)を置く。抗菌薬が周囲培地に向けて溶け出し、ディスク近くは抗菌薬高濃度、遠くなると低濃度の環境が作られる。ディスクと同心円状に菌が増えない領域(増殖が阻止された円:阻止円と呼ぶ)があればその薬剤にいくらかの感受性があることを示す。一晚寝かせて菌が生えていない阻止円の直径を測定し、菌種ごとかつ薬剤ごとに数字を取り決め、ある数字以上なら感性(susceptible:S)、ある数字以下なら耐性(resistant:R)、その間を中間(intermediate:I)と判定する。大腸菌においてcefazolin(CEZ:セファメジン®)では直径23mm以上の阻止円でS、19mm以下でRと判定する。ここで読者はこのS、Rの区別となる直径はどうやって決まっているのか疑問をもたれると思うので後述する。

【MICとブレイクポイントとは？】

一方、最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration:MIC)測定法がわが国でも広がっている。小さな液体培地を複数用意して1種の抗菌剤をいろいろな濃度(単位は $\mu$ g/dl以下で単位を略する)で溶かしておく。基本的には倍々で濃度を変えていく。そこに菌液を注入し増殖するか観察する。ある緑膿菌A株がpiperacillin(PIPC:ペントシリン®)4の濃度では増殖するのに8の濃度では増殖が阻止された場合、発育を阻止する最小のPIPC濃度(MIC)は8となる。別の緑膿菌B株では64の濃度で増殖するのに、128で増殖が阻止された場合はそのMICは128となる。膨大な臨床経験などを総合して<PIPCは緑膿菌に対してMICが16以下なら効く、MICが128以上なら効かない。その間はケースバイケース>という経験知が存在し<sup>4)</sup>、緑膿菌A株はPIPCにS、B株はRと判断される。これはClinical and laboratory standards institute(CLSI:USAの臨床・検査標準協会)で決定され、臨床経験などに合わせて適宜改訂されている。この場合の16という数字はSと違ってよいぎりぎりの高値で、<有効判断のための>ブレイクポイントと呼ばれ、MICの解釈に必須である。その株のその抗菌薬に対するMICがブレイクポイント以下なら通常はSと判断される。Rか否かというぎりぎりの濃度も<無効判断のための>ブレイクポイントという表現をする場合もあり、緑膿菌のPIPCでは128なわけである。ディスク拡散法ではこの有効、無効判断の2つのブレイクポイントについて阻止円がそれぞれ何mmで判断できるように調整されている。ただ

し阻止円の長さがどれほど大きくなれば MIC がどれくらい低くなる, といったことは言及できないので MIC は分からない。

### 【薬剤間のブレイクポイントの相違】

緑膿菌について meropenem(MEPM: メロペン®)のブレイクポイントは PIPC と数字が大きく異なる。<MEPM は緑膿菌に対して MIC が 2 以下なら S, 8 以上で R>と CLSI で定義されている。ある緑膿菌 C 株が PIPC について MIC が 16, MEPM について MIC が 8 とする。阻止濃度からいって MEPMの方が化学物質として, より低濃度で緑膿菌を発育阻止している。しかし, この C 株では上述したブレイクポイントに従えば PIPC に S(MIC16 が S かどうかのブレイクポイント)であるが, MEPM には R と判定される。つまり MIC が小さいからといって必ずしもより効くというわけではない。これはブレイクポイントの設定定義に寄る部分大きい。

### 【抗菌薬投与推奨量とは?】

CLSI で定義される S とは<当該感染部位の治療薬として**推奨される用法**でその抗菌薬を使用した場合に, 通常到達可能な濃度で菌株の発育を阻止できる>という意味が含まれる<sup>4)</sup>。PIPC は広域ペニシリンと記載されることもあるが, 抗緑膿菌ペニシリンとして緑膿菌敗血症の画期的治療薬でもある。この場合に少なくとも PIPC3g x 4 回/日(12g/日)と比較的多量に投与される(上記, <推奨された用法>)。一方, MEPM は 1g x 3 回/日 (3g/日) が推奨量である。この違いは化学物質としての安全に規定されるのか, 他に何があるのか著者は知らないがいずれにせよ推奨投与量が薬剤によってかなり異なることが上記のように PIPC の方で MIC が大きいのに S で, 小さい MEPM が R?? という状況を生む。だから感受性試験結果を MIC だけで臨床医に返すことはきわめて危険である。MIC がより小さな値の抗菌薬を選べばよいとの誤解を生む。MIC と S,I,R を併記, もしくは S,I,R のみとりあえず臨床医に返すほうが安全である。

### 【日本の現状】

日頃その推奨量を私たちは理解, 自覚し, 投与方法に反映させているだろうか。大きな障害となるものに日本の保険収載での用量設定がある。PIPC なら 1 日 2 から 4 g, 難治性又は重症で 1 日 8 g と記載される。上記推奨量を投与できない。つまり感受性試験方法を USA から直輸入して日本で津々浦々使用しているのに, 推奨投与量が日本で USA とかなり異なる(少なすぎる)場合があるということである。緑膿菌に PIPC を最低 12g/日投与すると仮定しての感受性なのに 4g/日投与すれば PIPC に S でも治療が失敗する可能性が高いことは容易に想像がつく。ちなみに PIPC は菌が持つ<抗菌薬分解酵素>のいくつかで容易に分解される。手術部位感染症の筆頭原因である黄色ブドウ球菌の持つ<抗菌薬分解酵素>すなわちペニシリナーゼに PIPC は分解されるため手術部位感染予防薬としては使えない。piperacillin-tazobactam(PIPC/TAZ: ゴシン®)に含まれる tazobactam は一部の分解酵素を邪魔することができ, 黄色ブドウ球菌にも有効となる(ただし, 黄色ブドウ球菌にはもっとシンプルなものがありわざわざゴシン®を使用するまでもない)。緑膿菌に関して tazobactam はほとんど感受性改善に寄与しないが緑膿菌のゴシン®に関するブレイクポイントも設定されている<sup>4,5)</sup>。PIPC/TAZ で 16/4 以下が S となる。この場合ゴシン®4.5g x 4 回/日が推奨量となっている。日本の保険用量は敗血症などなら 4.5g x 3 回/日。肺炎なら病態に応じて 4 回まで可能, と記載される。なんとか USA の推奨量に従える。

このように CLSI の推奨量を投与しやすいものには MEPM, PIPC/TAZ, ceftriaxone (CTRX: ロセフィン®), cefepime(CFPM: マキシピーム®), levofloxacin (LVFX: クラビット®), vancomycin (VCM: バンコマイシン®), daptomycin (DAP: キュビシン®), linezolid (LZD: ザイボックス®)などが含まれる。一方, 難しいのは, ampicillin (ABPC: ビクシリン®: 1-4 g/日。髄膜炎や心内臓炎で増量とあるも具体数記載なし。2 つの疾患では 2g x 6 回/日が CLSI の推奨量), ampicillin-sulbactam(AMPC/SBT: ジェネリックではないユナ

シン S®なら：1日 6g。ただし肺炎，肺膿瘍，腹膜炎では 3g x 4 回/日と推奨量可能)，cefazolin(CEZ：セファメジン®：基本 1g/日。最大 5g/日。例えば黄色ブドウ球菌髄膜炎では 2g x 3 回/日が推奨量)などで，基本量があまりに少なく感受性検査で S なのに治療に失敗する>ことがありえる。

### 【感染臓器によるブレイクポイント調節】

感染臓器が異なるとさらに調整する必要がある<sup>4)</sup>。尿路感染症であれば多くの薬剤は尿排泄のため尿中に高濃度となり感受性が中間 (I) でも有効なことは少なくない。髄膜炎では話は逆となる。肺炎球菌感染症で CTRX (ロセフィン®) を投与する場合，非髄膜炎で 1・2g x 1 回/日，髄膜炎で 2g x 2/日が推奨量となる。非髄膜炎では S のブレイクポイントは 1，R は 4 に対して，髄膜炎では S : 0.5，R : 2 となる。抗菌剤の髄膜移行の困難さなど総合的に考慮して厳しくなっている。この数字のへだたりは penicillin(PC：ペニシリン G®)ではより大きくなる。非髄膜炎では S のブレイクポイントは 2，R で 8 となるが，髄膜炎では S : 0.06，R : 0.12 となる。ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin resistant streptococcus pneumoniae : PRSP) という言葉はもし髄膜炎なら MIC0.12 以上の株となり，日常分離される菌のかなりを占めることになる。しかし，実際の感染臓器は非髄膜炎，特に肺炎である症例が圧倒的に多く，MIC8 以上で PRSP と判定すべきであり，このような耐性菌は少ない。肺炎で分離された菌株を結果が厳しくなる髄膜炎基準で PRSP と誤判定することで<肺炎球菌肺炎にペニシリンがもはや使用できない>という誤解を招いていることがある。

### 【ペントシリンは 2g/日で効くのか？】

データにもよるが肺炎球菌の平均的な薬剤感受性試験は非常に良好である。Penicillin，ampicillin(ABPC，ピクシリン®)，piperacillin(PIPC：ペントシリン®)いずれも MIC 0.03 程度の株が多い。非髄膜炎なら完全に S である。この場合，ABPC では肺炎で 1g x 4 回/日が推奨量ではあるがあまりに MIC が低いので 1g x 2 回/日でも意外と効いてし

まうことは少なくない (著者はこのような危険な処方はないが，横目で多くの成功例をみてきた)。なら同じ MIC である PIPC を 1g x 2 回/日で投与しても成功する可能性があることは容易に想像できるし，成功を実体験した臨床医は少なくないだろう。もともと PC は肺炎球菌を含む連鎖球菌くらいにしか効かない。PC の構造を調節された ABPC は一部の陰性桿菌の外膜を通り大腸菌など一部の陰性菌に効くようになった。さらに調整された PIPC は緑膿菌を含むより多種の陰性菌にまで効くようになった<sup>6)</sup>。よって肺炎球菌肺炎にこのような広域スペクトラムを有する PIPC をわざわざ投与する必要がない。陰性桿菌，特に緑膿菌まで肺炎の原因菌として想定する場合には緑膿菌をも叩くべく推奨量の 12g/日で投与する必要がある。こういった事情が本稿の副題である<ペントシリン®は 1 日 2 グラムで効くか>の解説となる。このような背景を理解しない限り，2g で効く，いやそんな少ない量ではだめだ，というすれ違いとなる。

### 【おわりに】

分かりにくい文章で恐縮だがなんとなくのイメージをもって頂けたら幸いである。薬剤感受性結果は臨床医の抗菌薬処方に直結する可能性がある<sup>7)</sup>。よって過去にその菌によるその臓器での感染症で有効であった歴史がきちんとしている薬剤について検査をおこなう。つまり<菌ごと>かつ<臓器ごと (髄膜炎，心内膜炎が重要)>で感受性検査をおこなう薬剤群もある程度決まっている。これは適切な薬剤選択を誘導することに寄与する。自分の好み(?) の薬剤について場違いな感受性試験を要求することは戒められるべきである。

なお，たんざく状の紙に濃度勾配をつけて薬剤を溶かしたもので似たように阻止帯をつくりどこまで阻止帯ができるかで MIC を判定するものに E テストがあるが割愛する。また，抗菌剤が効くか否かは以上述べてきたブレイクポイントだけでなく PK/PD 理論 (pharmacokinetics， pharmacodynamics) の理解も必須である<sup>7)</sup>が詳細は別の機会に解説したいと思う。

ご校閲くださった金沢医科大学 感染症学 飯沼由  
嗣教授に深謝いたします。

**【文献】**

- 1) 川村研二, 窪亜紀, 古木浩二, 他 : 恵寿総合病院における 2011 年度の尿路感染分離菌頻度と薬剤感受性. 恵寿医誌 1 : 50-52, 2012
- 2) 川村研二, 窪亜紀, 古木浩二, 他 : 尿路感染における緑膿菌の薬剤感受性について—2012 年度・恵寿総合病院の集計結果—. 恵寿医誌 2 : 85-86, 2013
- 3) 川村研二, 窪亜紀, 古木浩二, 他 : 恵寿総合病院における 2013 年度の大腸菌薬剤感受性について. 恵寿医誌 3 : 58-61, 2015
- 4) 抗菌薬感受性検査のための標準法 第 24 版 (CLSI の TEXT を日本臨床微生物会で訳したもの)
- 5) Doi Y, Chambers HF : Penicillins and  $\beta$ -lactamase inhibitors, Principle and practice of infectious diseases (Madell GL et al) , 8<sup>th</sup>, 2015, 63-277, Churchill Livingstone, Philadelphia
- 6) Hauser AR. (岩田健太郎 訳) : 抗菌薬マスター戦略, 第 2 版, 2014, 22-37, メディカルサイエンス・インターナショナル, 東京
- 7) Vyas JM, Ferraro MJ : Overview of antibacterial susceptibility testing. In UPTODATE(This topic last updated:6 19, 2013)