

Cephem薬および Carbapenem薬の臨床分離株 *M. abscessus*に対する感受性

¹伊藤 邦彦 ²橋本 健一 ²尾形 英雄

要旨: *M. abscessus* 症に有効な薬剤を探索するため ceftazidime (CAZ), cefoxitin (CFX), flomoxef (FMOX), imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM) について臨床分離株 8 株に対する MIC 値を MGIT による micro-dilution 法を用いて測定した。CAZ では 8 株すべてが MIC 値 32 $\mu\text{g/ml}$ 以上の値を示した。CFX に対しては *M. abscessus* の 1 株を除いて、FMOX では 8 株すべてで MIC 値 32 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示した。IPM/CS では 8 株中 5 株で、PAPM/BP, MEPM では 8 株中 4 株で MIC 値 8 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示し、これら 3 剤はほぼ同等と思われた。今回の検討により、現在の日本の臨床では、FMOX, IPM, PAPM, MEPM の 4 剤は *M. abscessus* 症の治療において考慮すべき薬剤と思われた。

キーワード: *M. abscessus*, cephem 薬, carbapenem 薬, 薬剤感受性, MIC, MGIT

はじめに

臨床的に問題となる抗酸菌迅速発育菌群の 90% 以上は *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abscessus* の 3 菌種で占められ、これらによる感染症では、皮膚軟部組織の感染症および肺感染症が代表的な病型である¹⁾。これらの感染症に対する化学療法では一般に aminoglycoside 薬以外の抗結核薬は無効であり、aminoglycoside 薬以外では clarithromycin (CAM) や cephem 薬などの一般抗菌薬の使用が推奨される¹⁾。特に、迅速発育菌群による肺感染症の 80% 以上を占める *M. abscessus* の化学療法では²⁾、抗菌力を有する経口薬が CAM 等の new macrolide 薬以外にほとんどなく¹⁾、治療に難渋する例が多い。また海外の報告では、迅速発育菌群による肺感染症では、この感染症を直接原因とする死亡率を肺 *M. fortuitum* で 4%、肺 *M. abscessus* 症 15% と報告しており (有意差をもって *M. abscessus* 症で不良 / $p < 0.05$)、予後も他の迅速発育菌群に比して不良である²⁾。

R. J. Wallace Jr. は CAM の登場以前に、臨床分離株の MIC 値データをもとにして肺 *M. abscessus* 症ないし *M. chelonae* 症での推奨化学療法方式を提案している³⁾。これによれば治療初期には amikacin (AMK) および cefoxi-

tin (CFX) の併用療法を 2~6 週間行い、その後維持療法として erythromycin (EM) 感受性例では EM 単剤経口療法を 6 カ月間、EM 耐性例では 6~8 週間の CFX 投与後の外科処置が推奨されている。また CFX の代わりに imipenem (IPM) の使用を考慮しえるとされている。CAM 登場後の推奨案については不明であるが、日本では化学療法の必要な肺 *M. abscessus* 症に対してはこれまで、*M. abscessus* に対する薬剤感受性試験が施行できない場合が多いため、海外での MIC 値分布を参考にして初期治療として AMK, CAM, CFX ないし IPM の 3 剤併用療法が選択される場合が多かったものと思われる。

しかし、日本での臨床分離株 *M. abscessus* に対する cephem 薬ないし carbapenem 薬の MIC 値を実際に調べた報告は非常に少ない⁴⁾⁵⁾。加えて日本では CFX は需要減少のため平成 12 年末日をもって発売中止となっているが、cefoxitin の代わりに用いることのできる cephem 薬が何かもはっきりせず、また IPM が降登場した他の carbapenem 薬が IPM の代わりに使用しえるか否かもほとんど判っていない。

本報告は、日本での臨床分離株 *M. abscessus* に対する数種類の cephem 薬および carbapenem 薬の MIC 値を測定し、肺 *M. abscessus* 症に使用しえる cephem 薬, carbape-

¹結核予防会結核研究所研究部, ²結核予防会複十字病院呼吸器科

連絡先: 伊藤邦彦, 結核予防会結核研究所研究部, 〒204-8533 東京都清瀬市松山 3-1-24 (E-mail: ito@jata.or.jp)
(Received 30 Apr. 2003 / Accepted 24 Jun. 2003)

nem薬に関する情報を提供することを目的とする。

方 法

結核予防会複十字病院細菌検査室に保管されている肺 *M. abscessus* 症患者の痰から分離された *M. abscessus* (同定はいずれも DDH マイコバクテリア極東による) 8 株を対象とした。MIC 値の測定は ceftazidime (CZA: モダシン/グラクソ・スミスクライン), CFX (日本では発売停止/萬有製薬), flomoxef (FMOX: フルマリン/塩野義製薬), IPM (チエナム/萬有製薬), panipenem (PAPM: カルベニン/三共製薬), meropenem (MEPM: メロペン/住友製薬) の 6 薬剤で行った。薬剤の原末はそれぞれ括弧内の発売元より供給された。

MIC 値の測定は MGIT 抗酸菌システム (ベクトンデックス) を用いた broth micro-dilution method による。試験薬剤濃度は 2 倍希釈による 0.06~32 $\mu\text{g/ml}$ までの 10 濃度 (0.06, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32—それぞれ $\mu\text{g/ml}$) とした。MGIT による薬剤感受性試験の原理は結核菌での薬剤感受性試験と同様とした。

菌液調整は、被菌液を Middlebrook 7H9 broth を用い $37 \pm 1^\circ\text{C}$ で菌液の濁度が McFarland No. 1 を超えるまで培養した。培養後の菌液を攪拌、静置後その上清を McFarland No. 0.5 に調整し、これを滅菌生理食塩水にて 5 倍に希釈したものを供試菌液とした。

測定濃度になるよう各試験対象抗菌薬を添加した MGIT および薬剤無添加の MGIT (growth control) に被菌液を 0.5 ml 摂取し、 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ で培養を行い菌の発育を観察した。growth control に菌が発育した日から 2 日以内に菌の発育が認められなかった MGIT の最小薬剤濃度の値を MIC 値とした。

結 果

結果を Table に示す。

考 察

(1) *M. abscessus* に対する MIC 値の測定について

M. abscessus を含めた迅速発育菌群の MIC 値測定方法や感受性試験の方法については、broth micro-dilution method, agar dilution method, disk diffusion 法等が提案されている⁶⁾。これらのうち standard といいえる方法はいまだないのが現状であるが、発育支持能の観点から broth micro-dilution method を推奨する意見が多い⁷⁾。本報告では近年日本で急速に普及した MGIT システムを用いた micro-dilution method による MIC 値測定を試みた。検索したかぎりでは、迅速発育菌群の MIC 値ないし薬剤感受性試験に MGIT システムを用いた報告は見当たらない。

Swenson らは Mueller-Hinton broth での micro-dilution method による MIC 値を報告しているが⁸⁾、これによれば *M. abscessus* に対する CFX の modal MIC 値は 32 $\mu\text{g/ml}$ 、感受性と見なされる MIC 値 32 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示す菌株は 82% (N=99)、IPM の MIC 値では modal MIC 値は 8 $\mu\text{g/ml}$ 、感受性と見なされる 8 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値を示すのは 50% で、菌株数は少ないが今回の報告と同様の成績である。Tanaka らの報告⁵⁾によれば、19 株の *M. abscessus* における Mueller-Hinton broth での micro-dilution method による MIC 値測定で 8 $\mu\text{g/dl}$ 以下を示す菌株は 14/19 = 73.7% で、やはり今回のわれわれの結果と同様の結果である。

以上から試験菌株数が少なく結論的なことは言い難いものの、今回はじめて試みた MGIT システムによる *M. abscessus* の MIC 値分布は以前の Mueller-Hinton broth による micro-dilution method 報告と類似しており、今後本方法は迅速発育菌群の臨床的薬剤感受性試験として検討する価値のあるものと思われる。

(2) *M. abscessus* に対して用いる cephem 薬ないし

Table MIC ($\mu\text{g/ml}$) of 3 cepheims and 3 carbapenems against clinically isolated 8 strains of *M. abscessus* by micro-dilution method using MGIT system

	No.	CAZ	CFX	FMOX	IPM	PAPM	MEPM
<i>M. abscessus</i>	1	>32	32	16	8	8	8
	2	>32	16	16	8	4	8
	3	>32	32	16	8	16	16
	4	>32	32	32	16	8	8
	5	>32	>32	32	8	16	8
	6	>32	16	16	16	16	16
	7	>32	32	32	16	16	16
	8	>32	16	16	8	8	16
MIC range		>32	16->32	16-32	8-16	4-16	8-16
MIC ₅₀		>32	32	16	8	4	8
MIC ₉₀		>32	>32	32	16	16	16

carbapenem 薬

本調査からは、FMOXはCFXとほぼ同等のMIC値を示した。Muller-Hinton brothを用いたmicro-dilutionによるMIC値測定で提唱されている臨床的な感受性の判断基準では⁶⁾、CFXではMIC値32 µg/ml以下を感受性としており、また日本におけるCFX、FMOXの一回許容最大投与量(CFXで3g、FMOXで2g)での最高血中濃度はCFXで111.6 µg/ml、FMOXで89.5 µg/ml(それぞれ薬剤添付書による)とほぼ同等である。以上からFMOXはCFX発売停止後の代替薬として期待しうる薬剤と考えられる。海外で他に臨床的に抗菌活性があるものとして報告されているcephem薬にはcefmetazoleがあり、CFXとならんでcephamycin系である。また、FMOXはoxacephemとして分類されるが、分子構造はcephamycinと類似している。しかし、同じくcephamycin系であるcefotetanは*M. fortuitum*に対してそれほど抗菌活性を持たないと報告されており、cephamycin系であることは迅速発育菌群に対する臨床的有用性の十分条件ではないようである。他の報告では第三世代cephem薬に属するceftriaxoneは無効とされ、本調査でも同じく第三世代に属するceftazidimeはほとんど抗菌活性を持たず、CFXの代替薬としては使用できないものと考えられた。

carbapenem薬では今回試験対象としたIPM、PAPM、MEPMの3剤はほぼ同様のMIC値分布を示した。既出のCynamonらの検討⁶⁾では、IPMでMIC値4 µg/ml以下を感受性、8 µg/mlを中等度感受性、16 µg/ml以上を耐性としている。また日本におけるこれら3薬剤の一回許容最大投与量(すべて1g)での最高血中濃度はIPMで40 µg/ml、PAPMで26.9 µg/ml、MEPMで38.3 µg/ml(それぞれ薬剤添付書による)とされている。これらのことから日本においても肺*M. abscessus*症に対しても症例によってはIPMを用いることができるものと思われ、またIPMの代わりにPAPM、MEPMの使用も考慮して良いものと考えられた。既出のTanakaらの報告⁵⁾によれば経口penem系薬剤であるfaropenemのMIC値分布はIPM

に対して有意に劣るとのことである。〔本調査の結果の一部は第78回結核病学会総会(2003)で発表された。〕

謝 辞

薬剤の原末を供与していただきました各薬剤メーカー、ならびにまたMIC測定に御尽力いただいたミロクメディカルラボラトリー(長野)に深謝いたします。

文 献

- 1) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Dis.* 1997; 156: S1-S25.
- 2) Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr.: Clinical features of disease caused by rapidly growing mycobacteria. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 1271-1278.
- 3) Wallace RJ Jr.: The clinical presentation, diagnosis, and therapy of cutaneous and pulmonary infections due to the rapid growing Mycobacteria, *M. fortuitum* and *M. chelonae*. *Clin in Chest Med.* 1989; 10: 419-429.
- 4) 植木克彦, 大角光彦, 高杉知明, 他: *Mycobacterium chelonae* subsp. *abscessus*による肺感染症の2例. *日胸疾会誌.* 1996; 34: 1264-1269.
- 5) Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguti K, et al.: Successful treatment with faropenem and clarithromycin of pulmonary *Mycobacterium abscessus* infection. *J Infect Chemother.* 2002; 8: 252-255.
- 6) Cynamon MH, Klement SP: Drug susceptibility tests for *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae*. In: *Drug Susceptibility in the Chemotherapy of Mycobacterial Infections*, Heifets LB, et al. ed., CRC Press, London, 1991, 147-159.
- 7) Swenson JM, Thornsberry C, Silcox VA, et al.: Rapidly growing Mycobacteria: testing of susceptibility to 34 antimicrobial agents by broth micro-dilution. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982; 22: 186-192.
- 8) Swenson JM, Wallace RJ Jr., Silcox VA, et al.: Antimicrobial susceptibility of five subgroups of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985; 28: 807-811.

Short Report

ACTIVITY OF CEPHEMS AND CARBAPENEMS AGAINST CLINICALLY ISOLATED *MYCOBACTERIUM ABSCESSUS*¹Kunihiko ITO, ²Kenichi HASHIMOTO, and ³Hideo OGATA

Abstract To screen effective useful drugs for disease due to *M. abscessus*, we determined MIC of 3 cepheids [ceftazidime (CAZ), ceftoxitin (CFX), flomoxef (FMOX)] and 3 carbapenems [imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM)] for 8 strains of clinically isolated *M. abscessus* by micro-dilution method using MGIT system. In all the 8 strains, MICs of CAZ are higher than 32 μ g/ml. MIC₅₀, MIC₉₀, MIC range of CFX are 32 μ g/ml, >32 μ g/ml and 16- >32 μ g/ml respectively, and for FMOX, 16 μ g/ml, 32 μ g/ml and 16-32 μ g/ml; for IPM, 8 μ g/ml, 16 μ g/ml and 8-16 μ g/ml; for PAPM, 4 μ g/ml, 16 μ g/ml and 4-16 μ g/ml; for MEPM, 8 μ g/ml, 16 μ g/ml and 8-16 μ g/ml. From this study, it is concluded that FMOX, IPM, PAPM and MEPM can be clinically useful drugs in the treatment of the

disease due to *M. abscessus*.

Key words: *M. abscessus*, Cephem, Carbapenem, Drug sensitivity, MIC, MGIT

¹Research Division, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, ²Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Kunihiko Ito, Research Division, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: ito@jata.or.jp)