

〈資 料〉

地域4病院における *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤耐性：
抗菌薬使用密度の影響

吉田順一^{1,2)}・赤木香織^{2,3)}・石丸敏之^{1,2)}・大下 昇^{2,4)}・小畑秀登^{2,3)}・
菊池 勉^{2,4)}・菊池哲也^{1,2)}・佐藤 穰^{2,5)}・縄田涼平^{2,4)}・林 弘人^{2,5)}・
福岡義久^{2,5)}・松原伸夫^{1,2)}・南 佳秀^{2,3)} (共著者は五十音順)

¹⁾ 下関市立中央病院

²⁾ 下関耐性菌研究会

³⁾ 山口県済生会下関総合病院

⁴⁾ 社会保険下関厚生病院

⁵⁾ 国立病院機構関門医療センター

(2011年6月29日受付)

Pseudomonas aeruginosa の最小発育阻止濃度 (MIC) と抗菌薬使用密度 (AUD) との関連について地域4病院において比較調査した。材料は2002~2005年及び2008~2010年の尿・喀痰・膿などから得られた476株であり、8剤 (meropenem, imipenem, ceftazidime, cefepime, ciprofloxacin, piperacillin, tazobactam/piperacillin と amikacin) の MIC₅₀, MIC₉₀ を得た。8剤の MIC₅₀, MIC₉₀ は恒常的に推移した。一方 MIC 値 (476株) は5剤で有意差があり、B病院が全5剤で最高値、D病院が4剤で最低値をとった。3病院で15剤の AUD が得られ、うち9剤で有意差があり、B病院では meropenem, flomoxef と sulbactam/cefoperazone が最高値、D病院では meropenem, ceftazidime, cefotaxime と sulbactam/cefoperazone が最低値だった。よって *P. aeruginosa* における MIC の調査から、広域抗菌薬の AUD が高いと耐性化する可能性が示された。

Pseudomonas aeruginosa は近年、ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, 及び *Enterobacter* spp.) とも称される病院環境において耐性菌を生じやすい微生物の一つである¹⁾。また集中治療室において、本菌は抗菌薬、特に meropenem (MEPM) などカルバペネム剤の曝露により耐性化のリスクが上がると報告されている²⁾。

当地区は30万人規模の医療圏であり、公的4病院 (病床数315~430) が各々にほぼ固定した患者集団を診療している。*P. aeruginosa* の国内文献上、多剤耐性について7広域で比較した報告³⁾ や某県3病院のカルバペネム系抗菌薬に対する感受性についての報告⁴⁾ はあるが、多年次にわたり多数の抗菌薬について地域内の多施設を観察した報告は見当たらない。われわれは、その4病院において2002年から *P. aeruginosa* について抗菌薬の最小発育阻止濃度

(minimum inhibitory concentration, MIC) の推移と、その間の抗菌薬の使用状況を抗菌薬使用密度 (antimicrobial use density, AUD) にて把握するように努めてきた。このたび、MICの経年推移と病院単位におけるAUDの関連について検討したので報告する。

対象および方法

2002~2005年、各病院から得られた*P. aeruginosa*の15株を凍結保存して回収し、三菱化学ビーシーエル(東京)にて8剤(MEPM, imipenem [IPM], ceftazidime [CAZ], cefepime [CFPM], ciprofloxacin [CPFX], piperacillin [PIPC], tazobactam/piperacillin [TAZ/PIPC] と amikacin [AMK])のMICを測定した。2008~2010年は各病院20株を凍結保存し、キューリン(北九州市)にて同8剤のMICを測定した。全期間、日本化学療法学会標準法の微量液体希釈⁵⁾(単位 $\mu\text{g/mL}$)に従った。耐性度の指標として、MIC₅₀とMIC₉₀を求めた。薬剤感受性は、米国Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI)が*P. aeruginosa*について定める基準⁶⁾に従った。よってIPMではimipenem/cilastatin [IPM/CS]ではなく、IPM自体の基準により判定した。

なお病院が移転した場合、当該年は検体を移転後から採取した。またカルバペネム系抗菌薬の処方について、これを届出制とするか、許可制にするかの判断は、各病院が独自に決定した。

またAUDについて15剤(MEPM, IPM/CS, CAZ, CPFX, cefazolin [CEZ], cefmetazole [CMZ], cefotiam [CTM], cefotaxime [CTX], flomoxef [FMOX], ceftriaxone [CTRX], CFPM, panipenem/betamipron [PAPM/BP], sulbactam/ampicillin [SBT/ABPC], sulbactam/cefoperazone [SBT/CPZ] と clindamycin [CLDM])の抗菌薬投与量(T [g/年])とのべ入院数(Adm [人・日

/年])から求めた。その計算方法としては世界保健機関(WHO)によるdefined daily dose (DDD [g/日])から

$$\text{AUD} = \text{T}/(\text{Adm} \times \text{DDD}) \times 1000$$

にて求めた。なおDDDはWHO (http://www.whooc.no/atc_ddd_index)及び論文⁷⁾から引用した。統計学的に比較する際、量的データはノンパラメトリック手法(SPSS Inc., 米国)を用い、多群間はKruskal-Wallis検定を行った。また質的データは χ^2 検定を行った。 $P < 0.05$ をもって有意とした。

結果

保存株のうちD病院の4株が死滅し、合計476株を検査した。検体別(喀痰/尿/膿など)の株数は各々A病院(52/23/45株)、B病院(44/36/40株)、C病院(58/27/35株)及びD病院(65/21/30株)にて $P = 0.050$ (χ^2 検定)だった。

MIC値(476株)について病院間で有意だったのは5剤(AMK [$P = 0.049$], CFPM [$P = 0.033$], CPFX [$P = 0.049$], TAZ/PIPC [$P = 0.002$]とPIPC [$P = 0.001$])だった。その全5剤で平均値はB病院が最も高く、4剤(CFPM以外)でD病院が最も低かった(Table 1)。

AUDはB、C及びD病院で(B病院は2004~2006年欠損)得られた(Fig. 1)。病院差が9剤で有意(IPM/CS [$P = 0.002$], MEPM [$P = 0.037$], PAPM/BP [$P = 0.001$], CAZ [$P = 0.004$], CEZ [$P = 0.004$], CMZ [$P < 0.001$], SBT/CPZ [$P = 0.001$], CTX [$P = 0.001$]とFMOX [$P = 0.024$])だった。B病院でMEPM, FMOXとSBT/CPZが最高値、D病院でMEPM, CAZ, CTXとSBT/CPZが最低値だった。

A病院は2000年春に敷地内移転した。敷地をB病院は2005年春に移転、C病院は2009年春に

Table 1. Minimum inhibitory concentration (MIC) and susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from four community hospitals.

Hospital	Antibiotics	K-W	MIC Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S (%)	I (%)	R (%)
A	Meropenem		0.125 - 64	0.5	4	85.8	5.8	8.3
	Imipenem		0.5 - 128	2	16	75.8	8.3	15.8
	Ceftazidime		1 - 128	4	16	83.3	5.0	11.7
	Cefepime	*	1 - 128	4	16	81.0	12.0	7.0
	Ciprofloxacin	*	0.06 - 128	0.25	2	77.5	7.5	15.0
	Piperacillin	*	2 - 256	8	64	89.2	-	10.8
	Tazobactam/ Piperacillin	*	2 - 256	8	32	94.2	-	5.8
	Amikacin	*	0.25 - 128	4	8	95.0	2.5	2.5
B	Meropenem		2 - 256	16	128	75.0	8.3	16.7
	Imipenem		0.25 - 128	2	32	72.5	4.2	23.3
	Ceftazidime		1 - 256	4	128	73.3	7.5	19.2
	Cefepime	*H	0.5 - 128	8	128	63.0	16.0	21.0
	Ciprofloxacin	*H	0.06 - 128	0.5	128	70.8	3.3	25.8
	Piperacillin	*H	2 - 256	16	128	80.8	-	19.2
	Tazobactam/ Piperacillin	*H	0.5 - 256	8	128	85.0	-	15.0
	Amikacin	*H	0.5 - 128	4	32	89.2	2.5	8.3
C	Meropenem		0.06 - 128	1	16	85.0	3.3	11.7
	Imipenem		0.5 - 128	1	16	70.0	7.5	22.5
	Ceftazidime		1 - 128	2	16	85.8	5.0	9.2
	Cefepime	*L	0.125 - 128	4	16	81.3	13.8	5.0
	Ciprofloxacin	*	0.06 - 128	0.5	4	84.2	4.2	11.7
	Piperacillin	*	1 - 256	8	64	92.5	-	7.5
	Tazobactam/ Piperacillin	*	0.5 - 256	4	32	95.0	-	5.0
	Amikacin	*	0.25 - 128	4	16	96.7	0.8	2.5
D	Meropenem		0.03 - 256	0.5	16	85.0	3.4	11.2
	Imipenem		0.25 - 128	1	16	79.3	0.9	19.8
	Ceftazidime		1 - 256	4	32	84.5	4.3	11.2
	Cefepime	*	0.5 - 128	4	16	80.2	11.5	8.3
	Ciprofloxacin	*L	0.03 - 128	0.25	2	82.8	6.9	10.3
	Piperacillin	*L	0.5 - 128	8	64	94.0	-	6.0
	Tazobactam/ Piperacillin	*L	0.25 - 128	4	32	94.8	-	5.2
	Amikacin	*L	0.25 - 128	4	16	96.6	1.7	1.7

Among the four hospitals, the multiple-group Kruskal-Wallis analysis (K-W) showed significance (*, $P < 0.05$; H, the highest; L, the lowest).

S, I, and R, susceptible, intermediate, and resistant, respectively

移転した。A, B 及び C 病院について, 移転前後の MIC₅₀, MIC₉₀ は恒常的に推移した。

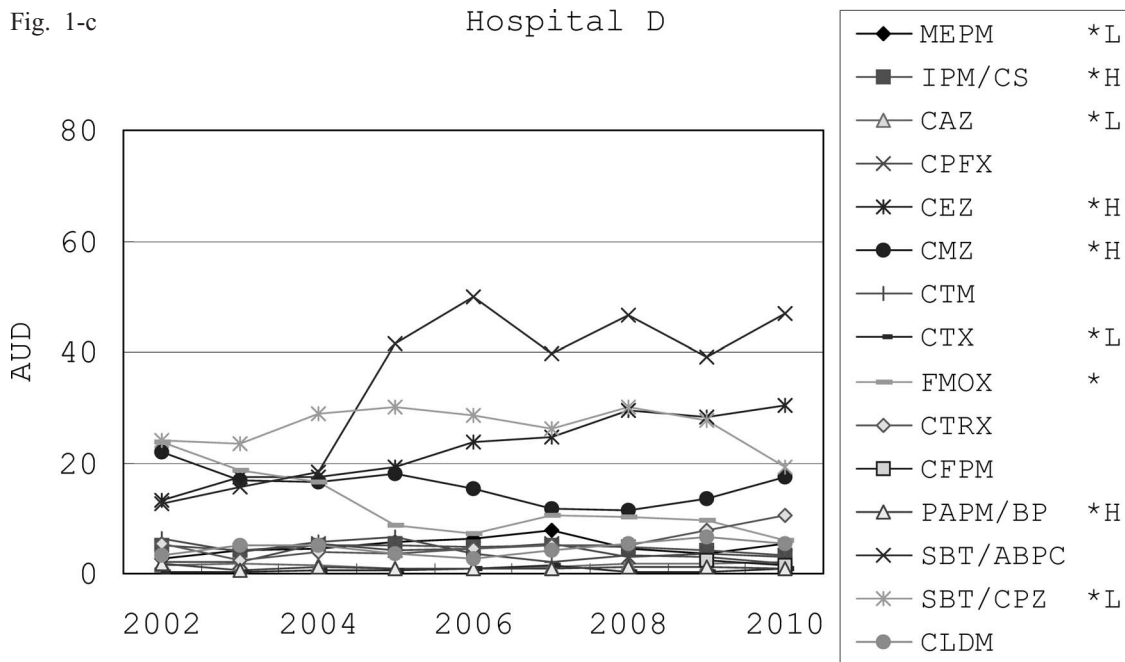
考察

梅村ら⁸⁾は 2010 年 *P. aeruginosa* のカルバペネム

系薬耐性率と同系薬使用量 (DDD×延べ入院患者数) で関係はなかったと報告したが, 対象は 2 年のみと短期間であった。本研究はさらに長期を分析し, AUD の平均値は広域抗菌薬 3 剤で B 病院が最高値を示したことと対比的に, CEZ や CMZ 等で D 病院が最高値を示した。つまり広域

Fig. 1-c

Hospital D



Among the three hospitals, the multiple-group Kruskal-Wallis analysis showed significance (*, $P < 0.05$; H, the highest; L, the lowest).

MEPM: meropenem; IPM/CS: imipenem/cilastatin; CAZ: ceftazidime; CPFX: ciprofloxacin; CEZ: cefazolin; CMZ: cefmetazole; CTM: cefotiam; CTX: cefotaxime; FMOX: flomoxef; CTRX: ceftriaxone; CFPM: ceftazidime; PAPM/BP: panipenem/betamipron; SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin; SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone; CLDM: clindamycin

スペクトラム抗菌薬が多く用いられた病院においてMIC値が高く、狭域の抗菌薬が多く用いられた病院でMIC値が低い傾向があった。よって広域抗菌薬のAUDの高い場合に、*P. aeruginosa*の耐性度が影響を受ける可能性があると考えられた。

また *P. aeruginosa* を含めた病院感染について、2009年LEEら⁹⁾は病院移転により変化なかったとする一方、田村ら¹⁰⁾は一時的に減少したという。逆に2007年VON DOLINGER DE BRITOら¹¹⁾は新生児集中治療室が手洗い場の少ない場所に移転後、増加したとする。本研究において、移転した3病院における薬剤感受性は、移転の前後で変化は見られなかった。したがって、薬剤感受性の推移は施設環境より広域抗菌薬のAUDの影響が大きいかことが示唆された。

地域医療圏における4病院の、あしかけ9年間のデータであるが、MICに2年間の休止があり、背景因子である抗菌薬投与データが完全に収集できていない問題があるものの、長期にわたるデータは重要であると思われる。

以上のように *P. aeruginosa* においては、広域抗菌薬のAUDが高いと耐性化が促される可能性が示唆された。

文献

- 1) RICE, L. B.: Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. *J. Infect. Dis.* 197: 1079~1081, 2008
- 2) ONG, D. S.; I. P. JONGERDEN, A. G. BUITING, *et*

- al.*: Antibiotic exposure and resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* species in intensive care units. *Crit. Care Med.* 2011, Jun 23. [Epub ahead of print]
- 3) TSUJI, A.; I. KOBAYASHI, T. OGURI, *et al.*: An epidemiological study of the susceptibility and frequency of multiple-drug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated at medical institutes nationwide in Japan. *J. Infect. Chemother.* 11: 64~70, 2005
 - 4) 大石 毅, 人見重美, 鴨下昌晴, 他: 茨城県南3施設におけるカルバペネム系抗菌薬のAUD比較と緑膿菌の薬剤感受性の検討。臨床病理 56: 570~576, 2008
 - 5) 永山在明, 山口恵三, 渡邊邦友, 他: 抗菌薬感受性測定法検討委員会最終報告 (2007年)。日本化学療法学会雑誌 56: 49~57, 2008
 - 6) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. M100-S17. Wayne, PA, 2007
 - 7) 野田久美子, 上田 晃, 黒沼博史, 他: Antimicrobial Use Density を用いた注射用抗菌薬および抗真菌薬の使用動向変化の長期的解析とその要因—診療科別の解析—。環境感染 24: 332~336, 2009
 - 8) 梅村拓巳, 望月敬浩, 村木優一, 他: Anatomical therapeutic chemical classification/defined daily dose system を利用した注射用抗菌薬の使用量と緑膿菌耐性率。環境感染 25: 376~313, 2010
 - 9) LEE, C. Y.; P. Y. CHEN, F. L. HUANG, *et al.*: Microbiologic spectrum and susceptibility pattern of clinical isolates from the pediatric intensive care unit in a single medical center—6 years' experience. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 42: 160~165, 2009
 - 10) 田村 隆, 青木寿成, 内山正子: ICT活動下における耐性緑膿菌の検出状況とカルバペネム系抗菌薬が耐性化に及ぼす影響。環境感染 24: 337~341, 2009
 - 11) VON DOLINGER DE BRITO, D.; H. DE ALMEIDA SILVAA, E. JOSE OLIVEIRA, *et al.*: Effect of neonatal intensive care unit environment on the incidence of hospital-acquired infection in neonates. *J. Hosp. Infect.* 65: 314~318, 2007
-

Drug resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in four community hospitals: Influence of antimicrobial use density

JUNICHI YOSHIDA^{1,2)}, KAORI AKAGI^{2,3)}, TOSHIYUKI ISHIMARU^{1,2)},
NOBORU OSHITA^{2,4)}, HIDETO OBATA^{2,3)}, TSUTOMU KIKUCHI^{2,4)},
TETSUYA KIKUCHI^{1,2)}, YUTAKA SATO^{2,5)}, RYOHEI NAWATA^{2,4)},
HIROHITO HAYASHI^{2,5)}, YOSHIHISA FUKUOKA^{2,5)},
NOBUO MATSUBARA^{1,2)} and YOSHIHIDE MINAMI^{2,3)}

¹⁾ Shimonoseki City Central Hospital

²⁾ Shimonoseki Study Group for Drug Resistant Organisms

³⁾ Yamaguchi-ken Saiseikai Shimonoseki General Hospital

⁴⁾ Social Security Shimonoseki Kosei Hospital

⁵⁾ National Health Organization Kanmon Medical Center

We investigated the relation between hospital antimicrobial use density (AUD) and minimum inhibitory concentrations (MIC) for *Pseudomonas aeruginosa* in four community hospitals. Subjects were a total of 476 strains isolated from urine, sputum, and pus during a total of seven years since 2002, for which 50- and 90-percentile MICs were analyzed. Hospitals A, B, and C moved in 2000, 2005, and 2009, respectively, but MIC₅₀ and MIC₉₀ were stable. MIC values showed significance in five drugs, in which Hospital B showed maximal values in five and Hospital D showed minimal values in four drugs. AUD values were different in nine drugs, Hospital B showing the highest data in meropenem, flomoxef, and sulbactam/cefoperazone while Hospital D having the lowest data in meropenem, ceftazidime, cefotaxime, and sulbactam/cefoperazone. Thus MIC for *P. aeruginosa* may show resistance in the presence of high AUD with wide antimicrobial spectrum.