

## 近畿地区で分離された緑膿菌の各種抗菌薬に対する 感受性サーベイランス

幸福知己

兵庫県立西宮病院検査部

木田兼以

大津赤十字病院検査部

折田 環

宝塚市立病院中央検査部

佐藤かおり

近畿大学医学部附属病院

直本拓己・木下承皓

神戸大学医学部附属病院検査部

中村竜也

関西医科大学附属枚方病院臨床検査部

山崎勝利

和歌山労災病院検査科

豊川真弘・西 功

大阪大学医学部附属病院臨床検査部

宮本祐吾

南和歌山医療センター検査科

中井依砂子

住友病院臨床検査科

福田砂織

天理よろづ相談所病院臨床病理部

小松 方

ファルコバイオシステムズ総合研究所

西尾久明

滋賀県立成人病センター検査部

樋口武史

京都大学医学部附属病院検査部

末吉範行

社会保険滋賀病院検査部

小野 保

京都第二赤十字病院検査部

茂籠邦彦

彦根市民病院検査科

和田恭直

兵庫医科大学病院臨床検査部

(2011年7月22日受付)

2008年4月～7月に近畿地区17施設で各種臨床材料から分離された緑膿菌500株（重複症例を除く）を対象とし、18薬剤の抗菌力を測定した。抗菌力はtobramycin (TOB), arbekacin (ABK), doripenem (DRPM), gentamicin (GM), amikacin (AMK)の順に優れており、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)による感性率はAMK, TOB, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), DRPM, ABKの順に優れていた。また、診療科別、材料別および施設別で各抗菌薬に対する感性率に差が認められた。多剤耐性緑膿菌は12株(2.4%)のみであったが、2剤耐性が48株(9.6%)見られ、今後も多剤耐性の動向を注視したサーベイランスの実施が必要である。

緑膿菌は免疫力の低下した患者に対し、肺炎などの重篤な感染症を起こす原因菌であり致死率も高く、臨床上重要な細菌である<sup>1)</sup>。近年、メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生緑膿菌やカルバペネム系薬、アミノ配糖体系薬およびフルオロキノロン系薬に対して耐性を獲得した多剤耐性緑膿菌 (MDRP) などが臨床分離され、治療および院内感染対策にも問題となっている<sup>2)</sup>。緑膿菌の耐性は地域あるいは施設において頻度が異なることが多いために、地域・施設あるいは診療科・材料毎の疫学データを把握することが治療薬の選択の上でも必要であるとされている<sup>3)</sup>。

今回我々は、近畿地区17施設で臨床分離された緑膿菌の各種抗菌薬に対する感受性を測定し、外来・入院別、診療科別、材料別および施設別の解析を行った。

## 材料及び方法

### 1. 調査対象菌株

2008年4月から7月に近畿地区17施設（市中病院11施設，大学病院6施設）において各種臨床材料から分離された緑膿菌500株を対象とした。なお，分離株の材料は問わず調査対象としたが，同一患者における同一材料由来の同一菌種株については，初回分離株のみを対象とした。

### 2. 使用薬剤

被検抗菌薬は imipenem (IPM), meropenem (MEPM), doripenem (DRPM), biapenem (BIPM), ceftazidime (CAZ), cefsulodin (CFS), ceftazidime (CAZ), ceftazidime (CAZ), cefozopran (CZOP), cefepime (CFPM), aztreonam (AZT), piperacillin (PIPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPFX), pazufloxacin (PZFX), gentamicin (GM), tobramycin (TOB), arbekacin (ABK), amikacin (AMK) の18薬剤を用いた。

### 3. 薬剤感受性測定

分離収集菌株を羊血液寒天培地（日本ベクtonディッキンソン）で2回継代培養した新鮮分離株を用いて、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法準拠微量液体希釈法<sup>4)</sup>により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。各薬剤の希釈系列はオプトパネル（極東製薬工業）を用い、IPM, MEPM, BIPM および DRPM は 0.25～32 μg/mL, CAZ, CFS, CZOP, CFPM および AZT は 0.5～64 μg/mL, PIPC および TAZ/PIPC は 1～128 μg/mL, LVFX および CPFX は 0.12～8 μg/mL, PZFX は 0.12～16 μg/mL, GM, TOB および ABK は 0.5～16 μg/mL, AMK は 0.5～64 μg/mL とした。感性 (Susceptible: S), 中間

Table 1. 緑膿菌の各種抗菌薬に対する感受性成績

抗菌薬	MIC range ( $\mu$ g/mL)	MIC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)	MIC <sub>90</sub> ( $\mu$ g/mL)	Susceptible rate(%)
IPM	$\leq 0.25 - > 32$	2	16	78.4
MEPM	$\leq 0.25 - > 32$	0.5	16	88.6
DRPM	$\leq 0.25 - > 32$	0.5	8	91.8
BIPM	$\leq 0.25 - > 32$	1	16	87.8
CAZ	$\leq 0.5 - > 64$	4	16	87.8
CFS	$\leq 0.5 - > 64$	4	32	80.6
CZOP	$\leq 0.5 - > 64$	2	16	86.8
CFPM	$\leq 0.5 - > 64$	4	16	80.0
AZT	$\leq 0.5 - > 64$	8	32	63.6
PIPC	$\leq 1 - > 128$	8	64	90.0
TAZ/PIPC	$\leq 1 - > 128$	8	64	92.6
LVFX	$\leq 0.12 - > 8$	1	>8	69.6
CPFEX	$\leq 0.12 - > 8$	0.25	>8	75.0
PZFX	$\leq 0.12 - > 16$	0.5	>16	66.4
GM	$\leq 0.5 - > 16$	2	8	88.4
TOB	$\leq 0.5 - > 16$	1	2	93.0
ABK	$\leq 0.5 - > 16$	2	4	90.6
AMK	$\leq 0.5 - > 64$	4	8	95.0

(Intermediate: I), 耐性 (Resistant: R) の判定は CLSI 法のカテゴリーに準じた<sup>4)</sup>。CLSI のブレイクポイントが示されていない DRPM と BIPM は MEPM, CFS と CZOP は CAZ, PZFX は CPFEX, ABK は GM の判定基準を代用した。多剤耐性緑膿菌 (MDRP) の定義は感染症法 5 類基幹定点の届出基準である IPM  $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ , AMK  $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ , CPFEX  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$  の全ての条件を満たしたものとした。なお, IPM 以外のカルバペネム系薬, CPFEX 以外のフルオロキノロン系薬が耐性の結果が得られた場合も MDRP とした<sup>5)</sup>。

## 結果

### 1. 対象菌株の背景

緑膿菌 500 株の分離内訳は, 外来・入院別は外来 115 株, 入院 385 株, 材料別は呼吸器 209 株 (41.8%), 泌尿器・生殖器 125 株 (25.0%), 膿・分泌物 86 株 (17.2%), 消化器 40 株 (8.0%), 耳鼻科 22 株 (4.4%), 血液 18 株 (3.6%) であった。診療科別は内科 184 株 (36.8%), 外科 170 株 (34.0%), 泌尿器科 52 株 (10.4%), 耳鼻科 32 株 (6.4%), 小児科 27 株 (5.4%), その他 35 株 (7.0%) であった。

Table 2. 緑膿菌の各種抗菌薬に対する外来・入院および診療科別感率

抗菌薬	感率							
	外来(N=115)	入院(N=385)	内科(N=184)	外科(N=170)	泌尿器科(N=52)	耳鼻科(N=32)	小児科(N=27)	その他(N=35)
IPM	92.0	74.6	81.4	73.0	79.6	80.0	80.0	96.9
MEPM	93.6	82.5	87.2	81.8	76.9	93.3	84.0	96.9
DRPM	94.4	84.8	87.8	85.5	76.9	93.3	92.0	96.9
BIPM	92.8	78.4	84.3	76.7	81.6	83.3	84.0	96.9
C AZ	89.6	86.8	87.8	88.1	77.6	93.3	88.0	93.8
CFS	80.0	82.5	80.8	81.1	71.4	93.3	92.0	87.5
CZOP	89.6	86.0	85.5	89.9	73.5	93.3	92.0	90.6
CFPM	82.4	81.3	79.1	86.2	63.3	93.3	92.0	87.5
AZT	69.6	63.7	63.4	67.9	55.1	63.3	84.0	65.6
PIPC	91.2	90.1	90.7	91.2	79.6	93.3	88.0	100.0
TAZ/PIPC	92.8	93.3	93.0	93.8	83.7	100.0	92.0	100.0
LVFX	76.8	69.0	69.2	74.2	49.0	76.7	88.0	81.3
CPFX	80.8	74.6	73.8	79.2	51.0	83.3	96.0	90.6
PZFX	73.6	65.8	76.7	78.0	51.0	80.0	96.0	84.4
GM	89.6	88.3	86.6	91.2	75.5	90.0	100.0	96.9
TOB	95.2	92.7	93.6	93.8	83.7	93.3	100.0	100.0
ABK	91.2	90.9	90.1	93.1	79.6	90.0	100.0	91.0
AMK	96.0	94.4	94.1	95.6	89.8	93.3	100.0	100.0

## 2. 薬剤感受性

各種抗菌薬の MIC<sub>50</sub> (μg/mL) は, CFXが 0.25 μg/mL と最も優れており, 次いで MEPM, DRPM および PZFX 0.5 μg/mL, BIPM, LVFX および TOB 1 μg/mL の順であった。MIC<sub>90</sub> (μg/mL) は, TOB が 2 μg/mL と最も優れており, 次いで ABK 4 μg/mL, DRPM, AMK および GM 8 μg/mL の順であった。CLSI カテゴリー判定による感受性は, AMK が 95.0% と最も高く, 次いで TOB 93.0%, TAZ/PIPC 92.6%, DRPM 91.8%, ABK 90.6% の順であった (Table 1)。

## 1) 外来・入院別, 診療科別感受性成績

外来・入院別および診療科別感受性成績を Table 2 に示す。外来・入院別では, 入院患者由来株のカルバペネム系薬およびフルオロキノロン系薬に対する感受性が低く, その他の抗菌薬では外来・入院株で感受性に差を認めなかった。診療科別では, 外科由来株でカルバペネム系薬に対し感受性が低く, フルオロキノロン系薬に対し感受性が高い傾向があった。泌尿器科由来株では, いずれの抗菌薬に対しても感受性が低く, 特にフルオロキノロン系薬に対し感受性が低い結果であった。耳鼻科由来株では, いずれの抗菌薬に対しても感

Table 3. 緑膿菌の各種抗菌薬に対する材料別感受性

抗菌薬	感受性率					
	呼吸器 (N=209)	泌尿器・生殖器 (N=125)	膿・分泌物 (N=86)	消化器 (N=40)	耳鼻科 (N=22)	血液 (N=18)
IPM	74.4	80.3	88.6	81.1	90.5	66.7
MEPM	82.6	82.1	94.9	91.9	95.2	72.2
DRPM	84.1	82.9	97.5	94.6	100.0	77.8
BIPM	79.5	83.8	91.1	83.8	90.5	66.7
CAZ	84.1	87.2	93.7	91.9	95.2	83.3
CFS	80.0	76.1	86.1	89.2	90.5	94.4
CZOP	84.6	82.9	92.4	89.2	100.0	94.4
CFPM	79.5	74.4	88.6	86.5	95.2	94.4
AZT	65.6	57.3	68.4	78.4	66.7	72.2
PIPC	87.2	90.6	94.9	91.9	100.0	88.9
TAZ/PIPC	90.8	94.0	96.2	91.9	100.0	94.4
LVFX	71.8	54.7	79.4	86.5	85.7	83.3
CFX	76.4	59.8	86.1	89.2	95.2	88.9
PZFX	77.4	59.0	75.3	89.2	90.5	88.9
GM	88.7	79.5	95.2	94.6	95.2	94.4
TOB	93.8	85.5	100.0	100.0	100.0	94.4
ABK	90.8	84.6	97.5	94.6	95.2	94.4
AMK	93.8	91.5	100.0	97.3	100.0	94.4

Table 4. 呼吸器由来緑膿菌209株の各種抗菌薬に対する感受性成績

抗菌薬	MIC range ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	Susceptible rate(%)
IPM	$\leq 0.25 - > 32$	2	16	73.7
MEPM	$\leq 0.25 - > 32$	1	16	81.4
DRPM	$\leq 0.25 - > 32$	1	8	83.7
BIPM	$\leq 0.25 - > 32$	1	16	78.5
CAZ	$\leq 0.5 - > 64$	4	32	85.2
CFS	$\leq 0.5 - > 64$	4	32	79.4
CZOP	$\leq 0.5 - > 64$	2	16	85.6
CFPM	$\leq 0.5 - > 64$	4	16	78.9
AZT	$\leq 0.5 - > 64$	8	32	64.6
PIPC	$\leq 1 - > 128$	8	128	87.6
TAZ/PIPC	$\leq 1 - > 128$	8	64	90.9
LVFX	$\leq 0.12 - > 8$	1	>8	70.8
CPFX	$\leq 0.12 - > 8$	0.25	8	75.6
PZFX	$\leq 0.12 - > 16$	0.5	16	69.9
GM	$\leq 0.5 - > 16$	2	8	88.5
TOB	$\leq 0.5 - > 16$	1	2	93.3
ABK	$\leq 0.5 - > 16$	2	4	90.4
AMK	$\leq 0.5 - > 64$	4	8	93.8

性率が高く、小児科由来株では、フルオロキノロン系薬およびアミノ配糖体系薬に対して感性率が高い結果であった。

## 2) 材料別感受性成績

材料別感受性成績を Table 3 に示す。材料別感性率は、泌尿器・生殖器由来株ではフルオロキノロン系薬に対し感性率が低く、膿・分泌物、消化器および耳鼻科由来株では、いずれの抗菌薬に対しても感性率が高い傾向があった。血液由来株では、カルバペネム系薬に対して感性率が低く、セフェム系薬およびフルオロキノロン系薬に対し感

性率が高かった。

呼吸器由来209株の感受性成績を Table 4 に示す。各抗菌薬の MIC<sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ ) は TOB が 2  $\mu\text{g/mL}$  と最も優れており、次いで ABK 4  $\mu\text{g/mL}$ , DRPM, CPFX, AMK および GM 8  $\mu\text{g/mL}$  の順であった。感性率 (%) は、AMK に対し 93.8% と最も高く、次いで TOB 93.3%, TAZ/PIPC 90.9%, ABK 90.4%, GM 88.5% の順であった。

## 3) 施設別薬剤感受性成績

施設別の薬剤感受性成績を Table 5 に示す。主要抗菌薬に対する施設別の感性率は、IPM に対し

Table 5. 緑膿菌の各種抗菌薬に対する施設別感利率 (17施設)

抗菌薬	感利率																	
	No.1 (N=27)	2 (23)	3 (30)	4 (35)	5 (58)	6 (30)	7 (40)	8 (33)	9 (40)	10 (18)	11 (30)	12 (30)	13 (28)	14 (23)	15 (10)	16 (15)	17 (30)	全施設 (500)
IPM	88.9	78.3	80.0	77.1	79.3	83.3	85.0	66.7	85.0	61.1	80.0	80.0	71.4	87.0	100.0	80.0	56.7	82.4
MEPM	85.2	78.3	96.7	88.6	89.7	93.3	85.0	66.7	85.0	66.7	80.0	90.0	82.1	95.7	100.0	100.0	56.7	88.6
BIPM	88.9	78.3	86.7	77.1	87.9	86.7	82.5	66.7	85.0	61.1	80.0	83.3	85.7	91.3	100.0	86.7	56.7	87.8
DRPM	88.9	82.6	96.7	91.4	94.8	93.3	85.0	75.8	87.5	72.2	80.0	90.0	82.1	95.7	100.0	100.0	60.0	91.8
CAZ	81.5	73.9	100.0	91.4	91.4	80.0	87.5	90.9	92.5	77.8	83.3	80.0	89.3	95.7	100.0	86.7	86.7	87.8
CFS	88.9	69.6	100.0	88.6	82.8	80.0	77.5	63.6	82.5	61.1	56.7	73.3	85.7	95.7	90.0	86.7	90.0	80.6
CZOP	88.9	78.3	100.0	88.6	87.9	83.3	85.0	83.8	87.5	77.8	80.0	76.7	92.9	95.7	100.0	93.3	83.3	86.8
CFPM	81.5	78.3	93.3	82.9	89.7	83.3	77.5	57.6	85.0	61.1	76.7	73.3	85.7	91.3	90.0	86.7	63.3	80.0
AZT	74.1	56.5	83.3	60.0	70.7	66.7	60.0	39.4	65.0	61.1	60.0	63.3	67.9	78.3	60.0	80.0	40.0	63.6
PIPC	88.9	87.0	96.7	97.1	96.6	83.3	87.5	84.8	95.0	77.8	83.3	83.3	92.9	91.3	90.0	93.3	90.0	90.0
TAZ/PIPC	96.3	87.0	100.0	97.1	98.3	83.3	90.0	84.8	95.0	88.9	83.3	86.7	92.9	100.0	100.0	93.3	96.7	92.6
LVFX	74.1	73.9	83.3	68.6	77.6	76.7	80.0	48.5	67.5	61.1	60.0	76.7	67.9	73.9	90.0	46.7	50.0	69.6
CPFX	74.1	82.6	86.7	74.3	82.8	80.0	87.5	57.6	77.5	61.1	63.3	83.3	75.0	73.9	90.0	66.7	50.0	75.0
PZFX	77.8	82.6	86.7	74.3	81.0	83.3	85.0	51.5	75.0	66.7	66.7	80.0	75.0	73.9	90.0	66.7	50.0	66.4
GM	96.3	91.3	90.0	88.6	91.4	93.3	92.5	84.8	85.0	83.3	90.0	90.0	96.4	87.0	80.0	86.7	66.7	88.4
TOB	96.3	100.0	93.3	94.3	96.6	100.0	95.0	87.9	95.0	83.3	93.3	100.0	96.4	87.0	100.0	93.3	66.7	93.0
ABK	96.3	95.7	93.3	94.3	91.4	93.3	92.5	84.8	95.0	83.3	96.7	90.0	100.0	87.0	80.0	86.7	66.7	90.6
AMK	96.3	100.0	93.3	100.0	98.3	100.0	97.5	97.0	100.0	83.3	100.0	93.3	100.0	87.0	100.0	93.3	66.7	95.0

Table 6. 施設別薬剤耐性緑膿菌検出数

施設NO	株数	株数(%)										
		3剤全て感性			1剤耐性			2剤耐性				3剤全て耐性
		IPM耐性	CPFX耐性	AMK耐性	IPM耐性	CPFX耐性	AMK耐性	計	IPM・CPFX耐性	IPM・AMK耐性	CPFX・AMK耐性	計
1	27	1	4	5 (18.5)	1	4	5 (18.5)	1	1	2 (7.4)	1 (3.7)	1 (3.7)
2	23	3	2	5 (21.7)	3	2	5 (21.7)	2	2	4 (17.4)	2 (8.7)	2 (8.7)
3	30	4	2	6 (20.0)	4	2	6 (20.0)	2	2	4 (13.3)	2 (6.7)	2 (6.7)
4	35	2	5	7 (20.0)	2	5	7 (20.0)	4	4	8 (22.9)	4 (11.4)	4 (11.4)
5	58	8	8	16 (27.6)	8	8	16 (27.6)	2	1	3 (5.2)	3 (5.2)	3 (5.2)
6	30	4	1	5 (16.7)	4	1	5 (16.7)	1	1	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)
7	40	2	1	3 (7.5)	2	1	3 (7.5)	2	2	4 (10.0)	2 (5.0)	2 (5.0)
8	33	3	7	11 (33.3)	3	7	11 (33.3)	7	7	14 (42.4)	7 (21.2)	7 (21.2)
9	40	5	7	12 (30.0)	5	7	12 (30.0)	1	1	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (2.5)
10	18	2	2	4 (22.2)	2	2	4 (22.2)	2	1	3 (16.7)	3 (16.7)	2 (11.1)
11	30	4	4	8 (26.7)	4	4	8 (26.7)	6	6	12 (40.0)	6 (20.0)	6 (20.0)
12	30	2	2	4 (13.3)	2	2	4 (13.3)	2	2	4 (13.3)	4 (13.3)	4 (13.3)
13	28	3	4	7 (25.0)	3	4	7 (25.0)	3	3	6 (21.4)	3 (10.7)	3 (10.7)
14	23	2	3	5 (21.7)	2	3	5 (21.7)	5	2	7 (30.4)	2 (8.7)	2 (8.7)
15	10	1	1	2 (20.0)	1	1	2 (20.0)	1	1	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
16	15	1	3	4 (26.7)	1	3	4 (26.7)	4	1	5 (33.3)	2 (13.3)	2 (13.3)
17	30	1	2	3 (10.0)	1	2	3 (10.0)	3	3	6 (20.0)	6 (20.0)	7 (23.3)
総計	500	43(8.6)	58(11.6)	103 (20.6)	43(8.6)	58(11.6)	103 (20.6)	37(7.4)	2(0.4)	9(1.8)	48 (9.6)	12 (2.4)

IPM耐性: IPM, MEPM, DRPM, BIPMのいずれかが耐性

CPFX耐性: CPFX, LVFX, PZFXのいずれかが耐性

AMK耐性: AMK MIC  $\geq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$



Table 7. MDRP12株の各種抗菌薬に対する感受性成績

施設NO	材料	MIC( $\mu$ g/mL)																	
		IPM	MEPM	DRPM	BIPM	CAZ	CFS	CZOP	CFPM	AZT	PIPC	TAZ/ PIPC	OPFX	LVFX	PZFX	GM	TOB	ABK	AMK
1	喀痰	16	32	16	32	64	8	8	16	16	128	16	>8	>8	>16	>16	>16	>16	32
7	カテーテル尿	>32	>32	>32	>32	>64	>64	>64	>64	32	128	64	>8	>8	>16	>16	>16	>16	>64
10	血液	>32	>32	>32	>32	>64	>64	>64	>64	32	128	64	>8	>8	>16	>16	>16	>16	>64
10	喀痰	>32	>32	>32	>32	>64	>64	>64	>64	32	128	64	>8	>8	>16	>16	>16	>16	>64
14	喀痰	32	16	16	32	8	8	8	16	16	128	16	>8	>8	>16	>16	>16	>16	>64
17	カテーテル尿	16	16	16	16	16	16	16	16	32	128	32	>8	>8	>16	16	>16	16	64
17	カテーテル尿	8	16	16	8	16	8	8	16	16	64	16	>8	>8	>16	>16	>16	>16	64
17	カテーテル尿	8	16	16	8	8	8	8	16	16	64	16	>8	>8	>16	>16	>16	>16	64
17	カテーテル尿	16	16	16	16	8	8	8	16	16	64	16	>8	>8	>16	>16	>16	>16	64
17	喀痰	8	16	8	8	8	8	8	8	8	64	16	>8	>8	>16	>16	>16	>16	64
17	喀痰	8	16	32	8	8	8	8	8	16	128	16	>8	>8	>16	>16	>16	>16	64
17	喀痰	8	16	16	8	8	8	8	16	16	64	64	>8	>8	>16	>16	>16	>16	>64

Table 8. 多剤耐性 (2剤以上耐性\*) 緑膿菌 60株の各種抗菌薬に対する感受性成績

抗菌薬	MIC range ( $\mu$ g/mL)	MIC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)	MIC <sub>90</sub> ( $\mu$ g/mL)	Susceptible rate(%)
IPM	1—>32	16	32	11.7
MEPM	0.5—>32	16	>32	18.3
DRPM	0.5—>32	16	32	20
BIPM	0.5—>32	16	32	16.7
CAZ	$\leq$ 0.5—>64	8	>64	58.3
CFS	1—>64	16	>64	43.3
CZOP	1—>64	8	>64	51.7
CFPM	1—>64	16	>64	18.3
AZT	$\leq$ 0.5—>64	32	>64	16.7
PIPC	2—>128	64	>128	65.0
TAZ/PIPC	$\leq$ 1—>128	32	>128	80
LVFX	2—>8	>8	>8	3.3
CPFX	0.5—>8	>8	>8	3.3
PZFX	1—>16	>16	>16	3.3
GM	1—>16	8	>16	43.3
TOB	$\leq$ 0.5—>16	4	>16	53.3
ABK	1—>16	4	>16	55
AMK	1—>64	8	>64	61.7

\* カルバペネム系薬、フルオロキノロン系薬、AMKの内、2剤以上耐性

て 56.7~100% (中央値 82.4%), MEPM 56.7~100% (88.6%), CAZ 73.9~100% (87.8%), CFPM 57.6~93.3% (80.0%), AZT 39.4~83.3% (63.6%), TAZ/PIPC 83.3~100% (92.6%), LVFX 46.7~90.0% (69.6%), CPFX 50.0~90.0% (75.0%), GM 66.7~96.4% (88.4%), AMK 66.7~100% (95.0%) と幅広く差を認めた。感受率の低い施設では、ほとんどの系統の抗菌薬に対して耐性化が見られた。

#### 4) 多剤耐性緑膿菌

施設別の多剤耐性緑膿菌の検出数を Table 6 に

示す。3剤に対し全て感性 337株 (67.4%), 1剤耐性 103株 (20.6%), 2剤耐性 48株 (9.6%), 3剤全て耐性の MDRP 12株 (2.4%) であった。1剤耐性の内訳は、CPFX耐性が 58株 (11.6%), IPM耐性 43株 (8.6%), AMK耐性が 2株 (0.4%) であった。2剤耐性の内訳は、IPM・CPFX耐性が 37株 (7.4%), AMK・CPFX耐性 9株 (1.8%), IPM・AMK耐性 2株 (0.4%) であった。施設別の耐性検出数は、1剤耐性 1~16株 (7.5~33.3%), 2剤耐性 0~7株 (0.0~21.2%), MDRP 0~7株 (0.0~23.3%) であった。

MDRP 12株の感受性成績を Table 7に示す。

Table 9. IPM非感性 (I+R) 108株の各種抗菌薬に対する感受性成績

抗菌薬	MIC range ( $\mu$ g/mL)	MIC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL)	MIC <sub>90</sub> ( $\mu$ g/mL)	Susceptible rate(%)
MEPM	1—>32	16	32	31.5
DRPM	$\leq$ 0.25—>32	8	32	40.7
BIPM	1—>32	16	32	14.8
CAZ	$\leq$ 0.5—>64	8	>64	70.4
CFS	1—>64	8	>64	59.3
CZOP	$\leq$ 0.5—>64	8	>64	68.5
CFPM	1—>64	8	>64	50.9
AZT	$\leq$ 0.5—>64	16	64	39.8
PIPC	$\leq$ 1—>128	16	>128	75.9
TAZ/PIPC	$\leq$ 1—>128	16	>128	84.3
LVFX	0.25—>8	4	>8	44.4
CPFEX	$\leq$ 0.12—>8	1	>8	50.0
PZFX	$\leq$ 0.12—>16	2	>16	40.7
GM	$\leq$ 0.5—>16	4	>16	72.2
TOB	$\leq$ 0.5—>16	1	>16	79.6
ABK	$\leq$ 0.5—>16	2	>16	79.6
AMK	1—>64	4	64	84.3

MDRPは、全て入院患者からの分離であり、喀痰6株、尿5株、血液1株であった。MDRP 12株の内、7株が同一施設からの分離であり、7株の感受性パターンは、カルバペネム系薬およびセフェム系薬のMIC値が類似していた。また、MDRP 12株は、TAZ/PIPCに対し全て感性であった。

2剤以上が耐性となった緑膿菌の感受性成績をTable 8に示す。MIC<sub>90</sub>は、DRPM、BIPMおよびIPM 32  $\mu$ g/mL、他の抗菌薬は測定レンジ以上であった。感性率は、TAZ/PIPCで80.0%、PIPCで65.0%、AMKで61.7%、CAZで58.3%、ABKで55.0%の順であった。

IPMのMICが $\geq$ 8  $\mu$ g/mLの非感性株108株における感受性成績をTable 9に示す。MIC<sub>90</sub> ( $\mu$ g/mL)

は、MEPM、DRPMおよびBIPM 32  $\mu$ g/mL、AZTおよびAMK 64  $\mu$ g/mL、その他の抗菌薬では測定レンジ以上であった。感性率は、TAZ/PIPCで84.3%、AMKで84.3%、TOBで79.6%、ABKで79.6%、PIPCで75.9%の順であった。

## 考察

緑膿菌は日和見感染症の代表的な原因菌であり、院内感染対策サーベイランスにおいて、最も重要な微生物の一つである。今回の検討は、大学病院6施設および市中病院11施設からの分離株について行った。近畿地区における緑膿菌の各種抗菌薬に対する感受性成績は、比較的良好であっ

た。Tsujiら<sup>2)</sup>が報告した2001年の成績と比較するとIPM, MEPMに対する感性率はそれぞれ76.2%, 84.5%であったのに対し、今回の検討では82.4%, 88.6%とやや感性傾向を示し、他の抗菌薬に対する感性率はほぼ同様の結果であった。また、筆者ら<sup>6)</sup>が兵庫県内29施設、766株の緑膿菌について報告した2004年の成績と比較すると、いずれの抗菌薬もほぼ同様の抗菌活性であった。

入院・外来別の成績は、入院患者由来株のカルバペネム系薬およびフルオロキノロン系薬に対する感性率が低い結果となり、入院中の頻回な抗菌薬投与による耐性化の検討をする必要がある。診療科別の成績は、小児科および耳鼻科由来株ではいずれの抗菌薬に対しても高い感性率であった。しかし、織田ら<sup>7)</sup>の小児科由来114株の各抗菌薬に対する感性率は、IPM 51.8%, MEPM 66.7%, CAZ 59.6%, CZOP 64.0%と今回の成績と比べ低い結果であった。その原因としては、織田らの検討では、メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生株が17株(14.9%)と高率に含まれていることによると考えられた。

材料別の成績は、泌尿器・生殖器由来株のフルオロキノロン系薬に対する感性率が低かったのに対し、消化器、耳鼻科および血液由来株で高かった。その他の抗菌薬は、血液由来株のカルバペネム系薬に対する感性率がMEPM 72.2%, DRPM 77.8%, BIPM 66.7%, IPM 66.7%と他の材料と比較して低い結果であった。金山ら<sup>8)</sup>が血液由来緑膿菌のカルバペネム系薬に対する非感性率を2005年と2008年で比較した検討によると、IPMに対する非感性率は、2005年が34.1%であったのに対し、2008年では19.4%に減少し、MEPMに対しても28.2%から17.9%に減少しており、近畿地区においても継続したサーベイランスを行う必要がある。重症感染症でエンピリカルに使用される頻度の高いカルバペネム系薬に対する感性率が血液由来株で低下していることは臨床上問題であ

る。そこで、IPMのMIC値が8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す108株の感受性を調査した結果、TAZ/PIPCおよびAMKに対する感性率が84.3%と最も高く、次いでTOB 79.6%, ABK 79.6%の順であった。セフェム系薬ではCAZに対する感性率が70.4%と最も高く、IPMと同系統のカルバペネム系薬に対する感性率は、DRPM 40.7%, MEPM 31.5%, BIPM 14.8%であった。筆者ら<sup>6)</sup>が兵庫県内29施設、766株の緑膿菌について報告した2004年の成績でも、IPMに対して耐性を示した129株中に、MEPMに対して感性となった株を47株(36.4%)認め、ほぼ同様の成績であった。これらの株は、D2ポーリンの欠損による薬剤の外膜透過性低下の可能性が考えられる<sup>9)</sup>。

また、緑膿菌は院内肺炎の主要な原因菌であり、2008年に日本呼吸器学会が改定した成人院内肺炎診療ガイドラインでは、緑膿菌の関与が疑われる場合の単剤投与薬として、TAZ/PIPC, IPM, MEPM, DRPMおよびBIPMが推奨されている<sup>10)</sup>。これらの抗菌薬に対する呼吸器材料から分離された209株のMIC<sub>90</sub>はDRPMが8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ と最も優れ、次いでMEPM, BIPM, IPMの16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったのに対し、感性率はTAZ/PIPCが90.8%とカルバペネム系薬よりも高い結果となった。二木ら<sup>11)</sup>が2006年の呼吸器感染症分離緑膿菌171株の感受性成績をPK/PDブレイクポイントの観点から解析した結果においても、最高投与量における最大殺菌作用を指標としたPK/PDブレイクポイントに対するカバー率はTAZ/PIPC(4.5 g $\times$ 4回)が80.7%と最も優れており、次いでDRPM(0.5 g $\times$ 3回)70.2%, BIPM(0.6 g $\times$ 2回)67.8%, MEPM(1 g $\times$ 2回)62.6%, IPM(1 g $\times$ 2回)31.6%の順であった。TAZ/PIPCはカルバペネム系薬に対してMIC<sub>90</sub>では劣るものの、PK/PDブレイクポイントに基づく分離菌カバー率では勝る結果であったと報告している。

施設間の成績では、筆者ら<sup>6)</sup>が報告した兵庫県

内の成績同様に各種抗菌薬に対して感性率に差を認め、施設ごとに一定の傾向が見られた。感性率の低い施設は、ほとんどの系統の抗菌薬に対して低く、反対に感性率の高い施設は、ほとんどの系統の抗菌薬に対して高い感性率であった。施設間の感性率の違いは、各施設の抗菌薬の使用頻度や院内感染による特定の耐性株の伝播などが考えられるが、今回は詳細な検討を行っていないためにその原因は不明である。また、感性率の低い施設では、カルバペネム系、アミノグリコシド系およびフルオロキノロン系薬の内、2剤以上耐性の割合が21.2~43.3%と多剤耐性株の検出率が高かった。2剤耐性の内訳は、カルバペネム系およびフルオロキノロン系薬耐性が48株中37株(77.1%)と多く、カルバペネム系薬およびAMK耐性は2株のみであった。2剤以上耐性株のTAZ/PIPCに対する感性率が80.0%と比較的高かったが、その他の抗菌薬では感性率が低く、治療および感染対策にも注意が必要である。

感染症法の定義を満たすMDRPは、5施設から12株(2.4%)と、他の報告<sup>2,6)</sup>と同様に低い分離率であった。MDRP 12株は、カルバペネム系4薬剤のMIC値に差を認め、7株は全てのカルバペネム系薬でMDRPの判定基準を満たしたのに対し、5株はMEPMおよびDRPMのみがMDRPの判定基準を満たした。12株中3株はSMAディスクを用いたメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ(MBL)確認試験陽性となり、MBL産生菌の可能性があった。他の株は抗菌薬排泄ポンプの過剰発現などによるカルバペネム耐性機構が考えられる<sup>12)</sup>。また、MBL確認試験陰性株のセフェム系薬に対するMIC値が比較的低く、特に同一施設から検出された7株については、いずれも類似した感受性パターンで、同一株の伝播が示唆される結果であった。MBL産生のMDRPは単剤で有効な抗菌薬がほとんどなく、併用療法を必要とする場合が多い。中でもAZTおよびTAZ/PIPCのMIC値が低

い場合は、これらの薬剤を中心とした併用療法で相乗効果を認める株が多い。西尾ら<sup>13)</sup>はブレイクポイント・チェッカーボード法を用いた検討においてAMK+AZTの組み合わせで相乗効果を認める株が多かったと報告し、前崎ら<sup>14)</sup>は、AMK+AZTが最も相乗効果を認め、次いでTAZ/PIPC+AMKであったと報告している。今回の検討でもTAZ/PIPCは、MDRP12株に対してすべて感性であり、2剤耐性株に対しても高い感性率を示したことから、多剤耐性緑膿菌に対する併用療法の選択薬の一つとして考慮すべきである。

検討では、緑膿菌の各抗菌薬に対する感性率は比較的良好であった。しかし、診療科別、材料別および施設別で各抗菌薬に対する感性率に差を認め、エンピリカルな抗菌薬の選択には各施設のアンチバイオグラムを参考にすることが重要である。また、MDRPは少数であったが、2剤以上耐性の検出率が高い施設も存在した。PHILIPPら<sup>15)</sup>はIPMの使用量は緑膿菌の $\beta$ -ラクタム系薬の耐性に相関すると報告し、OHMAGARIら<sup>16)</sup>はカルバペネムの7日以上の使用は多剤耐性緑膿菌感染症のリスクファクターであると報告している。カルバペネム系薬の適正使用ならびに、抗菌薬投与時にはPK/PDに基づく用法用量を考慮することが重要である。薬剤耐性緑膿菌が原因菌となった場合は治療に難渋する場合が多く、感染対策上も問題となることから、今後も多剤耐性緑膿菌の動向に注意をしていく必要がある。

## 文献

- 1) OSIH, R. B.; J. C. MCGREGOR, S. E. RICH, *et al.*: Impact of empiric antibiotic therapy on outcomes in patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51: 839~844, 2007
- 2) 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 medical institutes nationwide in Japan. *J. Infect. Chemother.* 11: 64~70, 2005
- 3) エビデンスに基づいた感染制御。第2集, 基礎編: 小林寛伊, 他, 2003
  - 4) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eighteenth informational supplement, Vol. 28, No. 1. M100-S18. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pennsylvania, 2008
  - 5) 厚生労働省ホームページ。http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-42.html
  - 6) 幸福知己, 岡崎友美, 藤原美樹, 他: 兵庫県における臨床分離緑膿菌の各種注射用抗菌薬に対する感受性サーベイランス。 *Jpn. J. Antibiotics* 58: 458~468, 2005
  - 7) 織田慶子, 池永昌明, 大津 寧, 他: 最近3年間に大学病院小児科で分離した緑膿菌の基礎的・臨床的検討。 *日本化学療法学会雑誌* 52: 82~85, 2004
  - 8) 金山明子, 貴田美寿々, 伊与田貴子, 他: 血液およびその他の臨床材料から分離された緑膿菌の薬剤感受性推移 (2007~2008年)。 *日本化学療法学会雑誌* 58: 7~13, 2010
  - 9) QUINN, J. P.; E. J. DUDEK, C. A. DIVINCENZO, *et al.*: Emergence of resistance to imipenem drug therapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J. Infect. Dis.* 154: 289~294, 1986
  - 10) 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療ガイドライン 2008年
  - 11) 二木芳人, 河野 茂, 渡辺 彰, 他: 第2回日本化学療法学会分離菌感受性調査 (2007年度)における呼吸器感染症分離菌の $\beta$ -ラクタム系抗菌薬感受性に関する解析—PK/PDブレイクポイントの観点から—。 *Jpn. J. Antibiotics* 62: 203~213, 2009
  - 12) POOLE, K.: Bacterial multidrug resistance-emphasis on efflux mechanisms and *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Antimicrob. Chemother.* 34: 453~456, 1994
  - 13) 西尾久明, 小松 方, 末吉範行, 他: 多剤耐性 *Pseudomonas aeruginosa* に対する併用薬スクリーニングのためのブレイクポイント・チェッカーボード法の有用性。 *日本化学療法学会雑誌* 59: 29~33, 2010
  - 14) 前崎繁文, 山口敏行, 橋北義一, 他: 臨床分離薬剤耐性緑膿菌における各種抗菌薬の併用効果の検討。 *Jpn. J. Antibiotics* 59: 11~20, 2006
  - 15) PHILIPP, M. L.; E. GRUSA, H. REICHL, *et al.*: Consumption of imipenem correlates with  $\beta$ -lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46: 2920~2925, 2002
  - 16) OHMAGARI, N.; H. HANNA, L. GRAVISS, *et al.*: Risk factors for infectious with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patient with cancer. *Cancer*: 104: 205~212, 2005



## Surveillance of antimicrobial activity of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in the Kinki district

TOMOMI KOFUKU  
Clinical Laboratory,  
Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

TAMAKI ORITA  
Clinical Laboratory,  
Takarazuka Municipal Hospital

TAKUYA ZIKIMOTO and SHOHIRO KINOSHITA  
Clinical Laboratory,  
Kobe University Hospital

KATSUTOSHI YAMASAKI  
Department of Clinical Laboratory,  
Wakayama Rosai Hospital

YUGO MIYAMOTO  
Clinical Laboratory, National Hospital  
Organization Minami Wakayama  
Medical Center

SAORI FUKUDA  
Department of Clinical Pathology,  
Tenri Hospital

HISAAKI NISHIO  
Clinical Laboratory,  
Shiga Medical Center for Adults

NORIYUKI SUEYOSHI  
Clinical Laboratory,  
Social Insurance Shiga Hospital

KUNIIHIKO MORO  
Clinical Laboratory,  
Hikone Municipal Hospital

KENJI KIDA  
Clinical Laboratory,  
Japanese Red Cross Otsu Hospital

KAORI SATOH  
Kinki University School of Medicine

TATSUYA NAKAMURA  
Clinical Central Laboratory,  
Kansai Medical University Hospital

MASAHIRO TOYOKAWA and ISAO NISHI  
Laboratory for Clinical Investigation,  
Osaka University Hospital

ISAKO NAKAI  
Clinical Laboratory, Sumitomo Hospital

MASARU KOMATSU  
Bacteriological Testing Section of Central  
Laboratory, FALCO Biosystems Ltd.,  
Central Laboratory

TAKESHI HIGUCHI  
Laboratory for Clinical Investigation,  
Kyoto University Hospital

TAMOTSU ONO  
Clinical Laboratory,  
Kyoto Second Red Cross Hospital

YASUNAO WADA  
Clinical Laboratory,  
Hyogo Medical University Hospital

The antimicrobial activity of 18 antimicrobial agents were measured for the 500 *Pseudomonas aeruginosa* strains that had been isolated from various clinical specimens in 17 medical institutions in the Kinki district from April to July of 2008. The antimicrobial activity was excellent in the order of tobramycin (TOB), arbekacin (ABK), doripenem (DRPM), gentamicin (GM) and amikacin (AMK). Susceptible rate that was interpreted by Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) was high in the order of AMK, TOB, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), DRPM, ABK. Also, the difference in susceptible rate was observed between departments, materials and institutions. Multi-drug resistant strains were only 12 (2.4%) but strains that had resistance to 2 agents were 48 (9.6%), therefore, implementation of further surveillance should be continued.