

岐阜県及び愛知県下において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 (2008年)

富山化学工業株式会社総合研究所
東海アンチバイオグラム研究会
ワーキンググループ

藤原将祐・水永真吾・
野村伸彦・満山順一
富山化学工業株式会社総合研究所

山岡一清
岐阜医療科学大学衛生技術学科

浅野裕子
大垣市民病院医療技術部

澤村治樹
岐阜大学医学部附属病院検査部

末松寛之
岐阜県厚生農業協同組合連合会
中濃厚生病院微生物検査室

寺地真弓
飛騨臨床検査センター

橋渡彦典
高山赤十字病院検査部

松川洋子
岐阜県立多治見病院臨床検査部

松原茂規
松原耳鼻いんこう科医院

宮部高典
公立学校共済組合東海中央病院
臨床検査科

三嶋廣繁
愛知医科大学感染制御部

渡邊邦友
岐阜大学生命科学総合研究支援センター
嫌気性菌研究分野

(2011年10月26日受付)

岐阜県及び愛知県下の医療施設において、2008年5月から9月にかけて分離された緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 334株の各種抗菌薬に対する感受性を測定した。 β -ラクタム系抗菌薬の中ではmeropenem (MEPM) 及びdoripenem (DRPM) のMIC₅₀が0.5 μ g/mLであり最も低い値を示した。Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) のブレイクポイントを用いた感受性率は、tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) に対して93.1%であり最も高かった。キノロン系抗菌薬の中では、ciprofloxacin

(CPFX) のMIC₅₀が0.25 µg/mLであり最も低く、次いで pazufloxacin (PZFX) の0.5 µg/mL, levofloxacin (LVFX) の1 µg/mLであり、CPFXとLVFXに対する感受性率はそれぞれ76.0及び73.4%であった。アミノグリコシド系抗菌薬のamikacin (AMK) 及び tobramycin (TOB) やポリペプチド系抗菌薬のcolistin (CL) に対する感受性率はそれぞれ98.2, 97.6, 96.4%であった。全334株中IMP-1型メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生株は1株検出され、AMK及びCLを除く抗菌薬に耐性を示した。喀痰及び尿から分離された株の各種抗菌薬に対する感受性を比較したところ、尿由来株では喀痰由来株より感受性が低下している傾向が認められ、CPFXにおいては30%以上の感受性率の低下が認められた。また、地域間においても感受性に差が認められたことから、今後も継続的な感受性サーベイランスを通して、抗菌薬に対する感受性や耐性菌の動向に注意を払っていく必要がある。

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) は、水周りなど生活環境中に広く常在する弱毒細菌であるが、感染防御能力の低下した患者の日和見感染症の起因菌として重要である。緑膿菌による感染症は予後不良であり、特に、敗血症などを引き起こした場合の致死率が高い^{1,2)}。また、緑膿菌は多くの抗菌薬に対して自然耐性を示すため、有効な抗菌薬が少ないことが知られている。近年では、多剤耐性緑膿菌 (MDRP) やメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生緑膿菌などが臨床より分離され、その耐性化も問題となっている³⁾。緑膿菌の各種薬剤に対する耐性獲得状況は分離された地域により若干の相違があることから⁴⁾、各々の地域及び施設において種々薬剤に対する感受性を測定し、耐性化傾向を把握することは重要である。

今回、2008年に岐阜県及び愛知県内より分離された緑膿菌に対する各種抗菌薬の抗菌活性を調査したので報告する。

I. 材料及び方法

1. 使用菌株

2008年5月28日から9月24日にかけて、岐阜地区より岐阜大学医学部附属病院 (岐阜大)、公立

学校共済組合東海中央病院 (東海中央)、中濃地区より岐阜県厚生農業協同組合連合会中濃厚生病院 (中濃厚生)、松原耳鼻いんこう科医院 (松原耳鼻)、東濃地区より岐阜県立多治見病院 (県立多治見)、西濃地区より大垣市民病院 (大垣市民)、飛騨地区より高山赤十字病院 (高山赤十字)、有限会社飛騨臨床検査センター (飛騨臨床)、愛知地区より愛知医科大学病院 (愛知医科大) から分離された緑膿菌334株を用いた。

各施設でマイクロバンクに保存された菌株は、寒天平板上で増菌し、5継代以内の単一コロニーを各測定に使用した。

2. 使用抗菌薬

piperacillin (PIPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), ceftazidime (CAZ), cefepime (CFPM), aztreonam (AZT), imipenem/cilastatin (IPM/CS), meropenem (MEPM), doripenem (DRPM), pazufloxacin (PZFX), ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX), amikacin (AMK), tobramycin (TOB), colistin (CL) の計14薬剤を使用した。なお、IPM/CSはIPM換算として、TAZ/PIPCはTAZ 4 µg/mL存在下にてPIPC換算として最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

3. 抗菌活性測定

MICの測定は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法に従い⁵⁾微量液体希釈法で行った。感受性、中等度耐性及び耐性の分類は、CLSIの定めるMIC interpretive standard⁶⁾を参考とした。

4. メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) の検出

MBLの検出は、IPM/CSのMICが16μg/mL以上またはCAZのMICが32μg/mL以上を示す株を対象に、メルカプト酢酸ナトリウムディスク (メタロ-β-ラクタマーゼSMA ‘栄研’:栄研化学)、CAZ及びIPMディスク (センシディスク:日本ペクトンディッキンソン) を用いたSMAディスク法にて、ARAKAWA⁷⁾らの方法に従いスクリーニングを行った。スクリーニングに陽性を示した株についてはPCR (polymerase chain reaction) 法にてSHIBATA⁸⁾らの方法に従いIMP-1型遺伝子 (*bla*_{IMP-1})、IMP-2型遺伝子 (*bla*_{IMP-2})、VIM-2型遺伝子 (*bla*_{VIM-2}) の確認を行った。PCR用プライマーとして、IMP-1型遺伝子の確認に対して、5'-ACC GCA GCA GAG TCT TTG CC-3'及び5'-ACA ACC AGT TTT GCC TTA CC-3'、IMP-2型遺伝子の確認に対して、5'-GTT TTA TGT GTA TGC TTC C-3'及び5'-AGC CTG TTC CCA TGT AC-3'、VIM-2型遺伝子の確認に対して、5'-ATG TTC AAA CTT TTG AGT AAG-3'及び5'-CTA CTC AAC GAC TGA GCG-3'を使用した。また電気泳動を行い、それぞれ587bp、678bp、801bpのバンドの有無にて、遺伝子保有の確認を行った。

II. 結果

1. 被験菌株の施設構成と検体の背景

2008年に分離された334株における地域別分離株数は、岐阜地区で87株 (岐阜大:40株, 東海中央:47株), 中濃地区で36株 (中濃厚生:29

株, 松原耳鼻:7株), 東濃地区で50株, 西濃地区で49株, 飛騨地区で62株 (高山赤十字:46株, 飛騨臨床:16株), 愛知地区で50株であった。

材料別分離株数は、喀痰151株 (45.2%) が最も多く、次いで尿84株 (25.1%), 耳漏23株 (6.9%), 膿20株 (6.0%), 皮膚・創部12株 (3.6%), 血液7株 (2.1%), 咽頭5株 (1.5%), 鼻汁4株 (1.2%), 胆汁4株 (1.2%), IVH 4株 (1.2%), 便3株 (0.9%), その他17株 (5.1%) であった。

2. 各種抗菌薬に対する感受性

緑膿菌334株の各種抗菌薬に対する感受性分布、MIC₅₀、MIC₉₀及び感受性率を表1に示した。

β-ラクタム系抗菌薬の中ではMEPM, DRPMのMIC₅₀が0.5μg/mLであり最も低い値を示し、次いでCAZ, IPM/CSの2μg/mL, CFPMの4μg/mL, PIPC, TAZ/PIPC及びAZTの8μg/mLの順であった。また、MIC₉₀はDRPMが4μg/mLであり最も低く、CAZ, MEPMが8μg/mL, CFPM, IPM/CSが16μg/mL, PIPC, TAZ/PIPC及びAZTが32μg/mLであった。一方、感受性率はTAZ/PIPCが93.1%であり最も高く、次いでPIPCが91.6%, CAZが91.3%, MEPMが87.4%, CFPMが86.2%, IPM/CSが77.2%, AZTが68.9%であった。

キノロン系抗菌薬の中ではCPFXのMIC₅₀が0.25μg/mLであり最も低い値を示し、次いでPZFXの0.5μg/mL, LVFXの1μg/mLの順であった。CPFX及びLVFXのMIC₉₀はブレイクポイントを超える32μg/mLであった。他系統の薬剤と異なり、MIC₅₀とMIC₉₀に32倍以上の差が認められ、感受性率においてもCPFXで76.0%, LVFXで73.4%であり他系統の薬剤に比べて低い傾向が認められた。

アミノグリコシド系抗菌薬のMIC₅₀及びMIC₉₀は、TOBがそれぞれ1μg/mL, 2μg/mLであり、AMKの4μg/mL, 16μg/mLに比べて低く、感受性率はそれぞれ97.6%及び98.2%であり高い値を示

表1. 2008年に分離された緑膿菌334株の各種抗菌薬に対する感受性分布, MIC₅₀, MIC₉₀及び感受性率

薬剤	MIC (µg/mL)												MIC ₅₀	MIC ₉₀	感受性率 (%) ^{a)}								
	≤0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16				32	64	128	>128				
PIPC						2	2	3	6	92	109	59	28	5	7	21	8	32	91.6				
TAZ/PIPC						4	3	3	6	109	107	47	27	5	8	15	8	32	93.1				
CAZ						1	4	27	152	87	34	6	13	7	2	1	2	8	91.3				
CFPM						3	2	9	93	102	79	38	6			2	4	16	86.2				
AZT						7	10	1	9	67	136	50	41	11	2		8	32	68.9				
IPM/CS						2	4	28	128	74	22	14	47	11	3	1	2	16	77.2				
MEPM						2	5	7	35	62	67	56	27	31	26	12	2	1	0.5	8	87.4		
DRPM							6	11	60	61	74	41	35	31	12		1	0.5	4	—			
PZFX						1	2	2	6	59	136	30	25	13	15	15	14	12	1	3	0.5	16	—
CPFV						1	1	3	9	91	88	47	14	20	12	5	8	13	19	3	0.25	32	76.0
LVFX						2	1	4	16	108	72	42	42	19	13	16	12	21	5	3	1	32	73.4
AMK									3	17	44	138	95	31	5	1	4	16				98.2	
TOB									8	16	139	127	29	7	1		2	5	1	2		97.6	
CL									4	12	123	183	10	1	1		2	2				96.4	

a) DRPM及びPZFXのブレイクポイントはCLSIに記載なし

表2. 喀痰由来の緑膿菌151株の各種抗菌薬に対する感受性分布, MIC₅₀, MIC₉₀及び感受性率

薬剤	MIC(μg/mL)											MIC ₅₀	MIC ₉₀	感受性率 (%) ^{a)}					
	≤0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8				16	32	64	128	>128
PIPC						2	1	3	3	43	48	32	13	2	4	8	32	97.4	
TAZ/PIPC						3	2	2	3	50	47	28	10	2	1	3	8	32	97.4
CAZ						3	11	64	46	19	3	3	2			2	8	94.7	
CFPM						2		3	38	54	39	15				4	8	90.1	
AZT						3	7	3	26	68	22	18	3	1		8	32	70.9	
IPM/CS					1	3	14	52	33	10	7	22	7	2		2	16	74.8	
MEPM		2	3	2	19	24	28	24	13	17	8	9	2			0.5	8	87.4	
DRPM			3	6	27	25	30	24	16	12	7	1				0.5	4	—	
PZFX			2	2	3	26	65	12	18	8	4	6	3	2		0.5	4	—	
CPFX		1	1	4	37	46	29	9	10	3	4	3	1	3		0.25	2	84.1	
LVFX			1	1	2	9	45	37	25	11	6	6	4	4		1	8	79.5	
AMK						1	7	21	65	41	13	3				4	16	98.0	
TOB				3	9	64	55	17	3							0.5	2	100	
CL						3	6	51	84	6	1					2	2	95.4	

a)DRPM 及び PZFX のブレイクポイントは CLSI に記載なし

表3. 尿由来の緑膿菌84株の各種抗菌薬に対する感受性分布, MIC₅₀, MIC₉₀及び感受性率

薬剤	MIC (µg/mL)													MIC ₅₀ MIC ₉₀		感受性率 (%) ^{a)}			
	≤0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128		>128		
PIPC							1		2	18	25	7	10	2	5	14	8	>128	77.4
TAZ/PIPC					1				2	21	26	4	13	2	5	10	8	>128	82.1
CAZ					1	1	8	33	15	10	1	9	4	1	1	1	2	32	81.0
CFPM				1	2	3	21	11	23	17	5	1	8	16					72.6
AZT				3	2	1	3	13	24	15	16	6	1				8	32	54.8
IPM/CS				1	8	27	20	6	5	14	2			1	2	16			73.8
MEPM				1	6	16	18	15	6	9	10	2		1	1	8			84.5
DRPM				2	13	17	18	9	10	12	2			1	0.5	4			—
PZFX	1			1	16	20	8	1	4	5	7	9	9	1	2	1	64		—
CPFX	1			2	20	10	6	3	6	5	3	12	13	2	1	64			51.2
LVFX			1	1	4	18	14	6	3	5	5	6	14	5	2	2	64		52.4
AMK					1	7	7	26	29	12	2					8	16		97.6
TOB				5	3	23	36	7	4					1	5	1	4		92.9
CL				1	4	34	43	2						2	2				97.6

a) DRPM 及び PZFX のブレイクポイントは CLSI に記載なし

表4. 2008年に分離された緑膿菌334株に対する各種抗菌薬の地域別のMIC₅₀及びMIC₉₀

MIC ₅₀	TAZI/ PIPC	PIPC	CAZ	CFPM	AZT	IPM/ CS	MEPM	DRPM	PZFX	CPFEX	LVFX	AMK	TOB	CL
岐阜 (87)	8	8	2	4	8	1	0.5	0.5	0.5	0.25	1	4	0.5	2
中濃 (36)	8	8	2	2	8	1	1	0.5	0.5	0.25	1	4	0.5	2
西濃 (49)	8	8	2	4	8	1	0.5	0.5	0.5	0.25	1	4	0.5	1
東濃 (50)	8	8	4	4	8	2	1	0.5	0.5	0.25	1	4	1	2
飛騨 (62)	8	8	2	4	8	1	0.5	0.25	0.5	0.5	1	4	1	1
愛知 (50)	8	8	2	8	8	2	0.5	0.5	2	2	8	4	1	1

MIC ₉₀	TAZI/ PIPC	PIPC	CAZ	CFPM	AZT	IPM/ CS	MEPM	DRPM	PZFX	CPFEX	LVFX	AMK	TOB	CL
岐阜 (87)	32	32	8	16	32	16	4	2	4	2	4	16	1	2
中濃 (36)	32	32	8	8	16	16	8	4	4	2	4	8	1	2
西濃 (49)	32	32	16	8	32	8	4	4	2	4	4	8	2	2
東濃 (50)	32	32	8	16	32	16	16	4	8	8	16	16	2	2
飛騨 (62)	32	32	8	8	16	16	8	4	32	64	64	16	2	2
愛知 (50)	>128	128	32	16	32	16	8	4	64	32	64	8	128	2

MIC, µg/mL

した。

ポリペプチド系抗菌薬であるCLのMIC₅₀及びMIC₉₀は、いずれも2 μ g/mLであり、感受性率は96.4%であった。

3. 検体別の各種抗菌薬に対する薬剤感受性

各種抗菌薬に対する感受性分布、MIC₅₀、MIC₉₀及び感受性率について、喀痰由来株と尿由来株とを比較した(表2及び3)。

尿由来株に対する β -ラクタム系抗菌薬のMIC₅₀を喀痰由来株と比較したところ、いずれの薬剤でも差は2倍以内であったが、MIC₉₀ではCAZ、PIPC及びTAZ/PIPCにおいて4倍以上上昇した。これらMIC₉₀の変化に伴い、尿由来株のペニシリン系、セフェム系及びモノバクタム系に対する感受性率は喀痰由来株よりも13.7~20.0%低下した。

尿由来株に対するキノロン系抗菌薬のMIC₅₀は、喀痰由来株より2~4倍上昇し、MIC₉₀は8~32倍と大幅な上昇が認められた。これらMIC₉₀の変化に伴い、尿由来株のCPFX及びLVFXに対する感受性率は、喀痰由来株よりもそれぞれ32.9%、27.1%と大幅に低下した。

尿由来株に対するアミノグリコシド系及びポリペプチド系抗菌薬のMIC₅₀及びMIC₉₀は喀痰由来株に比べて、いずれも差は2倍以内であり、感受性率においても明確な差異は認められなかった。

4. 地域別の各種抗菌薬に対する薬剤感受性

地域別の各種抗菌薬のMIC₅₀及びMIC₉₀を表4に示した。

β -ラクタム系抗菌薬のMIC₅₀は、地域間で差は認められなかったが、PIPC、TAZ/PIPC、CAZ及びMEPMのMIC₉₀は地域により4倍以上の差があり、特に愛知地区ではPIPC、TAZ/PIPC及びCAZのMIC₉₀がそれぞれ>128 μ g/mL、128 μ g/mL及び32 μ g/mLであり高値を示した。

キノロン系抗菌薬のMIC₅₀は、愛知地区では他地区に比べ4~8倍の高値を示し、MIC₉₀は地域により2~32倍の差が認められ、飛騨及び愛知地区で32~64 μ g/mLであり高い値を示した。

アミノグリコシド系抗菌薬のAMKでは地域差は認められなかったが、TOBの愛知地区のMIC₉₀は128 μ g/mLであり他地区に比べ高値を示した。

5. MBL産生株のMBL遺伝型と薬剤感受性

IPM/CSに耐性を示した62株及びCAZに耐性を示した23株を用いてSMAディスク法によるMBL産生株のスクリーニングを行ったところ、1株が陽性であり、PCR法によりIMP-1型遺伝子(*bla*_{IMP-1})を保有していることが確認された。

検出されたMBL産生株は、CLが1 μ g/mL、AMKが8 μ g/mL、AZTが32 μ g/mL、それ以外の薬剤が128 μ g/mL以上のMICを示し、AMKとCLを除くすべての抗菌薬に耐性であった。

III. 考察

我々はこれまでに岐阜県内で分離された各種病原細菌について継続的なサーベイランスを実施してきた^{9~12)}。今回、我々は2008年に岐阜県及び愛知県下の9ヵ所の医療施設より分離された緑膿菌334株の各種抗菌薬に対する感受性を測定し、検体別及び地域別での比較の検討を行った。

β -ラクタム系抗菌薬では、PIPC、TAZ/PIPC、CAZ、CFPM、AZT、IPM/CS、MEPM及びDRPMのMIC_{50/90}はそれぞれ、8/32、8/32、2/8、4/16、8/32、2/16、0.5/8及び0.5/4 μ g/mLであり、MEPMとDRPMが最も低いMIC₅₀を示した。しかしながら、CLSIのブレイクポイントを用いた感受性率を比較したところ、TAZ/PIPCに対して最も高い感受性率を示し、次いでPIPC、CAZの順であった。2001年に全国で臨床分離された3233株を用いたサーベイランス¹³⁾では、PIPC、TAZ/PIPC、CAZ、CFPM、AZT、

IPM及びMEPMのMIC_{50/90}はそれぞれ、8/>64、8/64、2/32、4/32、8/32、2/16及び0.5/8 μ g/mLと報告されており、今回の試験成績とほぼ同等である。また、三嶋らが2004年に岐阜県下で行った266株を用いたサーベイランス¹⁴⁾によると、PIPC、TAZ/PIPC、CAZ、IPM及びMEPMのMIC_{50/90}はそれぞれ4/64、4/32、2/8、1/16及び0.5/16 μ g/mLであり、それぞれの薬剤のMIC_{50/90}に経年変化は認められなかった。以上のことから、今回調査した地域において緑膿菌の β -ラクタム系抗菌薬に対する経年的な耐性化傾向は認められなかった。

カルバペネム系抗菌薬は各科領域の感染症治療に幅広く使用され、良好な臨床効果を示す薬剤であるが、近年、耐性菌の増加が問題となっている。カルバペネム系抗菌薬の主な耐性機構としては、MBL産生、外膜透過孔であるOprDの欠損による薬剤透過性の低下、排出タンパクの亢進などが指摘されている¹⁵⁾。今回62株検出されたIPM耐性株について膜タンパクを回収し、OprDと推測される46kDaのバンドを確認した結果、62株中57株(91.9%)でOprDの欠損が認められた¹⁶⁾。62株中MBL産生株が1株であったことを考慮すると、今回分離された緑膿菌の主なIPM耐性機構はOprDの欠損であると考えられる。

キノロン系抗菌薬の中ではCPF_XのMIC₅₀が0.25 μ g/mLであり最も低い値を示し、次いでPZFXの0.5 μ g/mL、LVFXの1 μ g/mLの順であった。CPF_X及びLVFXのMIC₉₀はブレイクポイントを超える32 μ g/mLであった。既報の成績を見ると、2001年のTSUJIらの成績¹³⁾では、CPF_X及びLVFXのMIC_{50/90}はそれぞれ、0.25/16及び1/32 μ g/mLであり、今回の調査と同程度であったが、2004年の三嶋らの成績¹⁴⁾では、PZFX、CPF_X及びLVFXのMIC_{50/90}はそれぞれ、0.5/16、0.25/8及び0.5/16 μ g/mLであり、今回の調査と比較すると、CPF_XのMIC₉₀が32 μ g/mLと4倍に上昇しており耐性化の進行が懸念された。

アミノグリコシド系抗菌薬であるAMK及びTOBに対する感受性率は98.2%及び97.6%であり、今回測定した薬剤の中で最も高い値を示した。2001年のTSUJIらの成績¹³⁾においても、TOBに対する感受性率は91.9%であり高い値を示している。

近年多くの抗菌薬に同時に耐性を示す多剤耐性緑膿菌(MDRP)の増加が臨床、特に院内感染において問題となりつつある¹⁷⁾。MDRP感染症の治療薬の一つとして、日本では承認されていないが、ポリペプチド系抗菌薬であるCLが挙げられる。今回の調査では、MIC₅₀及びMIC₉₀は2 μ g/mL、CLSIによるブレイクポイントを用いた感受性率は96.4%と良好な抗菌活性を示した。金山らは、2007~2008年に分離された株において、CLのMIC₅₀及びMIC₉₀は1~2 μ g/mL、感受性率は96.4~97.1%であり良好な抗菌活性を示すことを報告している¹⁸⁾。今回も同様の結果が得られたものの、CL耐性株が2株認められ、今後その動向に注意が必要である。

緑膿菌は主に呼吸器または尿路からの分離が多いが、尿路感染症に対して繰り返し抗菌薬が投与されることや、呼吸器と尿路では標的部位への薬剤移行濃度が異なるなどの理由から、尿路由来株では呼吸器由来株と比較して耐性率が高くなる傾向にある¹⁹⁾。山口らが報告した2007年の成績²⁰⁾では、呼吸器及び尿路由来株の感受性率はCPF_Xでそれぞれ82.9、75.0%、AZTで76.1、69.8%であり、尿路由来株で感受性率の低下が認められている。また、岐阜県における2004年の三嶋らの成績¹⁴⁾では、CAZ、LVFX、CPF_X及びPZFXの尿由来株に対するMIC₉₀は、喀痰由来株と比較して8倍以上上昇している。今回の成績でも同様の傾向が認められ、セフェム系及びキノロン系において尿由来株は喀痰由来株と比べて、MIC₅₀及びMIC₉₀の上昇並びに感受性率の低下が認められた。今回喀痰由来株と比べ尿由来株に対する

TAZ/PIPCのMIC₉₀において4倍以上の上昇が認められたが、2004年の三鴨らの成績¹⁴⁾では2倍程度の上昇であった。尿由来株84株の中でTAZ/PIPCに対して非感受性であった株は15株であり、愛知地区より分離された株がこの中で7株(46.7%)を占めていたことを考慮すると、今回の成績には後述の地域間での薬剤感受性の差異も関連していると思われる。尿路由来株では特定の薬剤で耐性化する傾向が認められるため、由来材料も考慮に入れた耐性化の動向に注目していく必要があると考えられる。

緑膿菌の感染経路は主に院内感染であり、地域あるいは施設において耐性化の頻度は異なることが多いため、その疫学データは地域あるいは施設毎に把握する必要がある⁴⁾。今回の地域別の成績では愛知地区においてβ-ラクタム系及びキノロン系に対して低感受性化の傾向が認められた(表4)。特にキノロン系であるPZFX, CPFX及びLVFXのMIC₅₀は他地区ではそれぞれ0.5, 0.25~0.5, 1μg/mLであったが、愛知地区ではそれぞれ2, 2, 8μg/mLと4~8倍の上昇が認められた。幸福らの兵庫県における地域別の薬剤感受性ではCPFXのMIC₉₀は地域により4倍以上の差が認められていると報告している⁴⁾。また、医療機関の性格を考慮し、各施設の病床数に着目して薬剤感受性の比較を施設間で行った。その結果、病床数が500以上である愛知医科大、岐阜大、大垣市民及び県立多治見と、それ以外の医療機関では、地域間の比較で顕著な差が認められたCPFXに対する薬剤感受性において、明確な差が認められなかった。以上より、今回の成績においては薬剤感受性に地域間で差が認められ、病床数を指標とした医療機関の間では差が認められなかったものの、地域性や病院の機能性と耐性化傾向の関連については、今後も継続的な調査が必要と考えられる。

MBL産生株は、β-ラクタム系のみならず、その

他の薬剤にも耐性を示す傾向が見受けられる。KIMURAらの報告²¹⁾では、2002年に日本各地の医療施設から分離された緑膿菌594株を用いて検討した結果、MBL産生株が11株(1.9%)認められ、そのうち10株はIMP-1型、1株がVIM-2型であった。これら11株の中で、すべての株がCAZ及びMEPMに耐性を示し、10株はIPMに、9株はAZTに耐性を示した。また、β-ラクタム系以外の抗菌薬に対しても、すべての株がLVFXに耐性を示し、8株はAMKに中等度耐性以上を示した。今回の調査においてIMP-1型のMBL産生株は1株検出され、AMK及びCLを除く薬剤に耐性を示したことから、今後多剤耐性化に対する警戒が必要である。

以上、緑膿菌の抗菌薬に対する感受性は、検体及び地域によって差があることが示された。適切な化学療法を行うために、今後も継続的な感受性サーベイランスを通して、抗菌薬に対する感受性や耐性菌の動向に注意を払っていく必要性があると考えられる。

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) MARRA, A. R.; C. A. P. PEREIRA, A. C. GALES, *et al.*: Bloodstream infections with metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiology, microbiology, and clinical outcomes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50: 388~390, 2006
- 3) HIRAKATA, Y.; T. YAMAGUCHI, M. NAKANO, *et al.*: Clinical and bacteriological characteristics of IPM-type metallo-β-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin. Infect. Dis.* 37: 26~32, 2003
- 4) 幸福知己, 加納栄美子, 岡崎友美, 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
- 5) CLSI: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard-Seventh Edition. M07-A8. CLSI 29: 2009
 - 6) CLSI: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Nineteenth informational supplement. Approved Standard M100-S19. CLSI 29: 2009
 - 7) ARAKAWA, Y.; N. SHIBATA, K. SHIBAYAMA, *et al.*: Convenient test for screening metallo-beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria by using thiol compounds. *J. Clin. Microbiol.* 38: 40~43, 2000
 - 8) SHIBATA, N.; Y. DOI, K. YAMANE, *et al.*: PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by Gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *J. Clin. Microbiol.* 41: 5407~5413, 2003
 - 9) 満山順一, 山岡一清, 浅野裕子, 他: 岐阜県下における肺炎球菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—2004年—. *Jpn. J. Antibiotics* 59: 137~151, 2006
 - 10) 田中知暁, 満山順一, 山岡一清, 他: 岐阜県下で分離されたグラム陰性菌に対するフルオロキノロン系の抗菌力 (2005年)。 *Jpn. J. Antibiotics* 60: 141~151, 2007
 - 11) 帰山 誠, 水永真吾, 満山順一, 他: 岐阜県下で分離されたインフルエンザ菌の感受性サーベイランス (2006)。 *Jpn. J. Antibiotics* 61: 195~208, 2008
 - 12) 河元宏史, 野村伸彦, 満山順一, 他: 岐阜県下より分離された streptococci に対する各種抗菌薬の感受性サーベイランス (2005年~2007年)。 *Jpn. J. Antibiotics* 62: 509~524, 2009
 - 13) 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
 - 14) 三嶋廣繁, 田中香お里, 渡邊邦友, 他: 岐阜県下において分離された緑膿菌に関する疫学的検討—2004年—。 *Jpn. J. Antibiotics* 59: 355~363, 2006
 - 15) 渡部八重子, 藤上良寛, 矢野伸太郎, 他: 当院で分離された尿由来緑膿菌に対する carbapenem 系薬および fluoroquinolone 系薬を中心とした薬剤感受性。 *Jpn. J. Antibiotics* 59: 65~71, 2006
 - 16) 藤原将祐, 水永真吾, 大懸直子, 他: 岐阜及び愛知県内の医療関連施設より分離された緑膿菌の IPM 耐性機序に関する検討。 *日本化学療法学会雑誌* 58 S-A: 268, 2010
 - 17) 岡 陽子: 多剤耐性緑膿菌に対する抗菌薬の併用効果。 *日本化学療法学会雑誌* 53: 476~482, 2005
 - 18) 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
 - 19) 石井良和, 大野 章, 岩田守弘, 他: 下気道感染由来および尿路感染由来緑膿菌の薬剤感受性 (2004年~2005年)。 *日本化学療法学会雑誌* 55: 278~285, 2007
 - 20) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 他: 2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。 *Jpn. J. Antibiotics* 62: 346~366, 2009
 - 21) KIMURA, S.; J. ALBA, K. SHIROTO, *et al.*: Clonal diversity of metallo-beta-lactamase-possessing *Pseudomonas aeruginosa* in geographically diverse regions of Japan. *J. Clin. Microbiol.* 43: 458~461, 2005

Sensitivity surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates for several antibacterial agents in Gifu and Aichi prefecture (2008)

Research Laboratories, Toyama Chemical Co., Ltd.,
Working Group of Tokai Anti-biogram Study Group

MASASUKE FUJIWARA, SHINGO MIZUNAGA,
NOBUHIKO NOMURA and JUNICHI MITSUYAMA
Research Laboratories,
Toyama Chemical Co., Ltd.

KAZUKIYO YAMAOKA
Gifu University of Medical Science

YUKO ASANO
Department of Clinical Laboratory Medicine,
Ogaki Municipal Hospital

HARUKI SAWAMURA
Gifu University School of Medicine

HIROYUKI SUEMATSU
Clinical Laboratories,
Chuno Kosei Hospital

MAYUMI TERAJI
Hida Medical Laboratory

HIKONORI HASHIDO
Takayama Red Cross Hospital

YOKO MATSUKAWA
Clinical Laboratories,
Gifu Prefectural Tajimi Hospital

SHIGENORI MATSUBARA
Matsubara Otorhinolaryngology Clinic

TAKANORI MIYABE
Clinical Laboratories, Tokai Central Clinical
Laboratories, Tokai Central Hospital

HIROSHIGE MIKAMO
Department of Infection Control and
Prevention, Aichi Medical University

KUNITOMO WATANABE
Division of Anaerobe Research, Life Science
Research Center, Gifu University

We investigated the susceptibility to antibacterial agents of 334 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from medical facilities in Gifu and Aichi prefectures from May to September 2008. For the β -lactams, meropenem (MEPM) and doripenem (DRPM) gave the lowest MIC₅₀ at 0.5 μ g/mL, and tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) gave the highest susceptible rate of the breakpoint by Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) at 93.1%. For the quinolones, ciprofloxacin (CPFX) gave the lowest MIC₅₀ at 0.25 μ g/mL, followed by pazufloxacin (PZFX) at 0.5 μ g/mL, and levofloxacin (LVFX) at 1 μ g/mL, and susceptible rate was 76.0% for CPFX and 73.4% for LVFX. Susceptible rates to amikacin (AMK) and tobramycin (TOB) of aminoglycosides and colistin (CL) of polypeptides were 98.2%, 97.6% and 96.4%. In 334 strains, IMP-1 MBL producing *P. aeruginosa* was 1 strain, and the strain showed resistance to all antibacterial agents except AMK and CL used in this study. The strains isolated from urine were lower susceptible rate in comparison with those from sputum, notably the susceptible rate to CPFX from urine was less over 30% than those from sputum. Because the results of the susceptibility test against *P. aeruginosa* were different in each area, it is important for us to pay attention to the susceptibility to antibacterial agents and the emergence of resistance in the clinical strains through continuous susceptibility surveillance.