

愛知県において分離された緑膿菌の薬剤感受性サーベイランス

井口光孝・望月まり子・八木哲也・大川浩永・島崎 豊・
大塚由美子・佐藤一也・塩田有史・脇山直樹・中村 敦・
城殿麻利子・原 祐樹・浅井幸江・川島 誠・櫻木和子・
朝日慈津子・村瀬 斉・西尾美津留・宮木祐輝・舟橋恵二・
毛利哲夫・杉浦康行・山田貴子・近藤 好・佐原香穂里・
須垣佳子・川端 厚・伊藤由美・山本 優・木下恵子・山口育男・
笹野正明・犬飼ともみ・松井奈津子・蔵前 仁・奥川 勝・
河合浩樹・柴田元博・犬塚和久・山田敦子・小坂 功・末松寛之・
澤村治樹・山岸由佳・三鴨廣繁
愛知県アンチバイオグラム研究会*

(2013年3月5日受付)

愛知県の医療機関21施設において、2009年9月から11月の間に臨床で分離され原因菌と判断された緑膿菌204株について各種抗菌薬のMICを測定するとともに、分離された地区別、検体採取時状況別、分離された検体別にそれぞれ解析を行い、以下の結果を得た。

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S22で感受性を判定した場合、アミノグリコシド系抗菌薬およびcolistinには90%以上の菌株が感受性を示したものの、 β -ラクタム系抗菌薬、キノロン系抗菌薬に感受性を示す菌株はいずれも80%台にとどまった。分離された地区間で各薬剤のMIC分布に有意な差は認められなかった。

2. 日本で規定されている多剤耐性緑膿菌の基準 (imipenem \geq 16 μ g/mL, amikacin \geq 32 μ g/mL, ciprofloxacin \geq 4 μ g/mL) を満たす緑膿菌は1株 (0.5%) のみであったが、imipenem耐性 (16 μ g/mL \leq MIC) は13株 (6.4%), ciprofloxacin耐性 (4 μ g/mL \leq MIC) は16株 (7.8%) に認められ、検体別で尿、呼吸器系、外科系検体から多く検出される傾向が認められた。

3. 入院患者から分離された菌株では、外来患者から分離された菌株と比較し tazobactam/piperacillin, panipenem, meropenem, doripenem, biapenem, sulbactam/cefoperazone, cefepime, aztreonam において各薬剤のMICがそれぞれ有意に上昇していた。 β -ラクタム系抗菌薬以外の抗菌薬では外来と入院で得られた菌株の間でMIC分布の有意な差は認められなかった。

4. 菌株を検出した検体別に各薬剤のMIC分布を比較したところ、piperacillin, 全てのカルバペネム系抗菌薬, cefepime, gentamicin, 全てのキノロン系抗菌薬において有意な差が認められた。血液から得られた菌株は、他の検体から得られた菌株と比較し各薬剤のMICが良好に保たれており、菌血症の原因となった疾患別に分類してもMIC分布に差は認められなかった。呼吸器系検体から分離された菌株では β -ラクタム系抗菌薬, キノロン系抗菌薬, gentamicinの、尿から分離された菌株では β -ラクタム系抗菌薬, キノロン系抗菌薬のMICがそれぞれ顕著に上昇していた。

*愛知県アンチバイオグラム研究会 (事務局: 愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学内)

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) は多くの抗菌薬に自然耐性を有し、活性を持つ抗菌薬に限られていることが特徴で、免疫力の低下した易感染宿主や抗菌薬による治療歴を有する患者に対し更なる難治性かつ重症感染症を引き起こす代表的な菌として知られている。近年、緑膿菌の感受性調査において、 β -ラクタム系抗菌薬、キノロン系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬など緑膿菌感染症治療の根幹となる抗菌薬のMICの上昇傾向が報告され、緑膿菌感染症が疑われる病態における empirical therapy の選択に注意が必要となっている¹⁾。

その経験的治療として用いる抗菌薬を選択する際の根拠として、アンチバイオグラムを参考にすることが提唱されている。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (Japan Nosocomial Infections Surveillance; JANIS) では毎年全国レベルで緑膿菌のアンチバイオグラムを報告しており、2011年には約600施設から約11万株の緑膿菌の感受性データを収集し公表している²⁾が、全国規模のサーベイランスでは局地的な要素が反映されていないこと、また、情報を提供している病院の診療規模が多様であり、診療規模ごとのアンチバイオグラムの特異性が判断できないことが難点である。この点において、地域で継続的に行われるサーベイランスは臨床感染症診療に十分に資すると思われる。

今回我々は、県のレベルで緑膿菌の感受性サーベイランスを行うことで緑膿菌に対する各種抗菌薬のMIC分布を明らかにするとともに、報告をさらに地域別、検体採取状況別、検体別といった詳細にすることの有用性を検討することを目的とした。

材料と方法

1. 調査対象菌株

愛知県下の医療機関21施設で、2009年9月から11月の期間に臨床材料から分離された緑膿菌の菌株のうち、感染症原因菌 (推定を含む) を調査対象とした (Table 1)。原因菌の判定は主治医または検査技師が行った。同一患者からの菌株については一株のみを調査対象とした。血液培養から分離された場合には同菌株を最優先に調査対象とした。

2. 得られた菌株についての臨床背景

菌株が得られた症例において、年齢、検体採取時の外来または入院の種別、糖尿病の有無、悪性腫瘍の有無、透析の有無、抗菌薬投与の有無、想定された感染症名と由来検体について情報を収集した。得られた情報および菌株は連結可能匿名化を実施し、患者を特定することができないように配慮した。

3. 抗菌薬MIC測定

調査対象となった菌株は、輸送培地 (ポアメディア®カジットン培地; 栄研化学株式会社, 東京) を用いて一カ所に収集し、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) が定める微量液体希釈法³⁾によりドライプレート栄研® (栄研化学株式会社, 東京) を用いてMICを測定した。測定に用いた抗菌薬は piperacillin (PIPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), ceftazidime (CAZ), cefepime (CFPM), cefozopran (CZOP), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), panipenem (PAPM), imipenem (IPM), meropenem (MEPM), doripenem (DRPM), biapenem (BIPM), aztreonam (AZT), gentamicin (GM), tobramycin (TOB), amikacin (AMK), isepamicin

Table 1. Hospitals which participate in this study (alphabetical order).

Hospital	n	
	Number of hospital bed	Numbers of collection
Owari (western area)		129
Aichi Medical University Hospital	1,014	3
Asahi Rosai Hospital	250	6
Chubu Rosai Hospital	621	8
Chukyo Hospital	663	5
Handa City Hospital	499	8
Kainan Hospital	553	11
Kasugai Municipal Hospital	550	10
Komaki City Hospital	558	20
Konan Kosei Hospital	684	25
Japanese Red Cross Nagoya Daini Hospital	812	20
Meitetsu Hospital	413	1
Nagoya City University Hospital	808	10
Nagoya Ekisaikai Hospital	662	0
Nagoya University Hospital	1,035	10
Tosei General Hospital	716	2
Mikawa (eastern area)		75
Anjo Kosei Hospital	723	18
Asuke Hospital	190	10
Kariya Toyota General Hospital	641	5
Okazaki City Hospital	650	13
Toyohashi Municipal Hospital	836	20
Toyota Memorial Hospital	513	9

(ISP), arbekacin (ABK), minocycline (MINO), colistin (CL), levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPFX), pazufloxacin (PZFX), sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), fosfomycin (FOM) の24薬剤で、そのうちTAZ/PIPCに関しては、TAZとPIPCの配合比(1:4)を一定に保ちPIPCの濃度に合わせてTAZの濃度を変化させるTAZ/PIPC比率法(TAZ/PIPC proportional)と、CLSIの推奨に準じTAZの濃度を4 μ g/mLに固定したTAZ/PIPC固定法(TAZ/PIPC fixed)の二つの方法でMICを測定した(Table 2)。感受性はCLSIの定める基準を用

い、ブレイクポイントは菌株集積年の基準と同様のM100-S21⁴⁾と、2012年改訂されたM100-S22⁵⁾の両方について判定した。また、PIPCではMIC 6 μ g/mL, 12 μ g/mL, 24 μ g/mL, 48 μ g/mLを、TAZ/PIPC比率法では6/24 μ g/mL, 12/48 μ g/mLを、TAZ/PIPC固定法では4/12 μ g/mL, 4/24 μ g/mL, 4/48 μ g/mLを、CAZ, CFPM, CZOP, PAPM, IPM, MEPM, DRPM, BIPMでは6 μ g/mL, 12 μ g/mLをそれぞれ追加して測定した(Table 2)。

多剤耐性緑膿菌(multiple drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*: MDRP)の判定基準は、

Table 2. Range of antimicrobial concentrations for MIC measurement and additional concentrations measured with conventional dilution series and MIC distribution for antimicrobials of all strains used in this study.

Antimicrobials	(μ g/mL)		Range	MIC (μ g/mL)		
	Concentration range	Concentration additionally measured with 2 times dilution series		50%	90%	% Susceptibility
Piperacillin	1 – 128	6, 12, 24, 48	$\leq 1 - >128$	8	64	82.8
Tazobactam/piperacillin (proportional)	0.13/0.5 – 32/128	6/24, 12/48	$\leq 0.12/0.5 - >32/128$	1/4	12/48	
Tazobactam/piperacillin (fixed)	4/0.5 – 4/128	4/12, 4/24, 4/48	$\leq 4/0.5 - >4/128$	4/4	4/128	83.3
Ceftazidime	0.5 – 32	6, 12	$\geq 0.5 - >32$	2	16	87.7
Cefepime	0.5 – 32	6, 12	$\geq 0.5 - >32$	2	12	89.7
Cefozopran	0.5 – 32	6, 12	$\geq 0.5 - >32$	1	8	N/A
Sulbactam/cefoperazone	8/8 – 32/32		$\leq 8/8 - >32/32$	$\leq 8/8$	32/32	N/A
Panipenem	0.125 – 16	6, 12	0.5 - >16	6	16	N/A
Imipenem	0.125 – 16	6, 12	0.25 - >16	1	12	77.9
Meropenem	0.125 – 16	6, 12	$\leq 0.12 - >16$	0.5	6	80.9
Doripenem	0.125 – 16	6, 12	$\leq 0.12 - >16$	0.5	4	87.3
Biapenem	0.125 – 16	6, 12	$\leq 0.12 - >16$	0.5	8	N/A
Aztreonam	0.5 – 32		$\leq 0.5 - >32$	4	32	79.4
Gentamicin	0.25 – 16		$\leq 0.25 - >16$	1	4	91.7
Tobramycin	0.25 – 16		$\leq 0.25 - >16$	0.5	2	92.6
Amikacin	1 – 64		$\leq 1 - >64$	4	8	99.0
Isepamicin	1 – 64		$\leq 1 - >64$	2	8	N/A
Arbekacin	1 – 64		$\leq 1 - >64$	2	4	N/A
Minocycline	0.25 – 16		1 - >16	16	>16	N/A
Colistin	2 – 16		$\leq 2 - 16$	2	2	96.6
Levofloxacin	1 – 8		$\leq 1 - >8$	1	8	83.3
Ciprofloxacin	0.06 – 4		$\leq 0.06 - >4$	0.25	2	89.2
Pazufloxacin	0.06 – 4		$\leq 0.06 - >4$	0.5	4	N/A
Sulfamethoxazole-trimethoprim	19/1 – 38/2		$\leq 19/1 - >38/2$	>38/2	>38/2	N/A
Fosfomycin	32 – 128		$\leq 32 - >128$	64	>128	N/A

N/A: not applicable because CLSI does not determine a breakpoint for the antimicrobial

感染症法における基準であるIPM, AMK, CFXのMICがそれぞれ $\geq 16 \mu\text{g/mL}$, $\geq 32 \mu\text{g/mL}$, $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ を満たすものとし、各薬剤に対する耐性についてもそれぞれ同じ基準で判定した。

解析

検体は血液、血管カテーテル、尿、呼吸器系検体(喀痰、胸水、気管支肺泡洗浄液、肺組織)、外科系検体(膿、ドレナージ排液、創部擦過、腹水、胆汁)、その他の検体(眼脂、耳漏など)に、疾患は原発性菌血症、尿路感染症(腎盂腎炎)、呼吸器系感染症(肺炎、膿胸、胸膜炎)、外科系感染症(胆道感染、手術部位感染、腹膜炎、皮膚軟部組織感染)、その他の感染症にそれぞれ分類し解析を行った。検定はIBM SPSS Statistics[®] 19 (IBM, 米国)を用い、状況に応じMann-Whitney検定、Kruskal-Wallis検定、Fisherの正確確率検定をそれぞれ行った。いずれも $P < 0.05$ を統計学的に有意と判断した。

結果

調査期間内に各施設から得られた緑膿菌205株のうち、移送後の検査で発育せずMIC測定が不可能であった1株を除いた204株を対象とした。204株の収集施設の内訳をTable 1に示す。

1. 臨床背景の解析

年齢は 64.7 ± 20.6 (0~102)歳で、外来由来45 (22.1%)、入院154 (75.5%)、不明5 (2.5%)であった。糖尿病、悪性腫瘍、透析の患者で抗菌薬投与のなし、あり、不明はそれぞれ糖尿病142/51/11、悪性腫瘍135/58/11、透析190/5/9であった。感染証明は尿路感染26 (12.7%)、肺炎26 (12.7%)、菌血症25 (12.3%)、術後感染24 (11.8%)、創感染11 (5.4%)、中耳炎11 (5.4%)、

腹膜炎11 (5.4%)の順に多かった。検体の内訳はそれぞれ血液35株 (17%)、カテーテル7株 (3.4%)、尿29株 (14%)、呼吸器系検体40株 (20%)、外科系検体72株 (35%)、その他21株 (10%)であった。

2. 菌株全体の解析

各薬剤におけるMIC分布幅、MIC₅₀、MIC₉₀、感性率をTable 2に示す。アミノグリコシド系抗菌薬及びCLの感性率はいずれも90%以上と高かったが、 β -ラクタム系抗菌薬、キノロン系抗菌薬においては、CFPMが辛うじて90%に達したものの、それ以外は全て70%台後半から80%台の感性率に留まった(Table 2)。特に、CLSI M100-S22⁵⁾で前年度版より感性のブレイクポイントが引き下げられたPIPC、TAZ/PIPC固定法、IPM、MEPMでは、いずれも15株 (7.4%)前後で感性から非感性に判定が変わっていた。TAZ/PIPC固定法、IPM、AZT、LVFXの各薬剤については、MIC₉₀がCLSI M100-S22⁵⁾の耐性の判定基準と同等またはそれ以上であり、耐性率は10%以上に上った。

CLSIで感受性の判定基準が策定されていない抗菌薬に関して、PAPMは他のカルバペネム系抗菌薬に比較しMIC₅₀、MIC₉₀ともに高値であった。CZOPは他のセファロsporin系抗菌薬に比較しMIC₅₀、MIC₉₀ともに低値であった。ABKおよびPZFXはそれぞれ基準となる同系統の抗菌薬とほぼ同じMIC分布であった。

TAZ/PIPC比率法とTAZ/PIPC固定法の比較に関しては7株 (3.4%)で両検査法の間で2管 (4倍)以上のMICの変動を認めた。比率法でMICが低下した菌株は4株で、固定法によるMICは $4/8 \mu\text{g/mL}$ が2株、 $4/24 \mu\text{g/mL}$ が1株、 $4/128 \mu\text{g/mL}$ が1株であった。逆に比率法でMICが上昇したのは3株で、固定法によるMICは $4/2 \mu\text{g/mL}$ が1株、 $4/8 \mu\text{g/mL}$ が2株であった。全菌株のMIC分

布については、累積百分率に示すとおり有意な差は認められなかった ($P=0.35$, Mann-Whitney 検定) (Fig. 1)。

MDRPの基準に基づく検討では、204株のうち、25株 (12.3%) の緑膿菌がIPM, AMK, CPFXのいずれか1つ以上に耐性を有していた。MDRP

の定義に当てはまる菌株は1株 (0.5%) のみで、各抗菌薬の耐性率はCPFX (16株 7.8%), IPM (13株 6.4%), AMK (2株 1.0%) の順に低下していた (Fig. 2)。菌株収集期間に耐性緑膿菌のアウトブレイクが発生した病院は認められず、菌株は多くの参加施設から収集された。

Fig. 1. Cumulative percentage of susceptible strains to TAZ/PIPC proportional and TAZ/PIPC fixed.

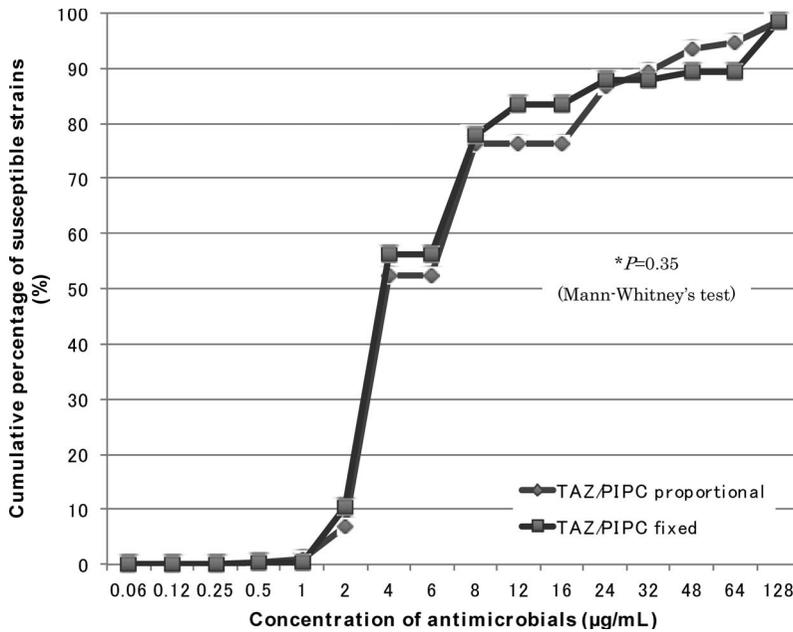
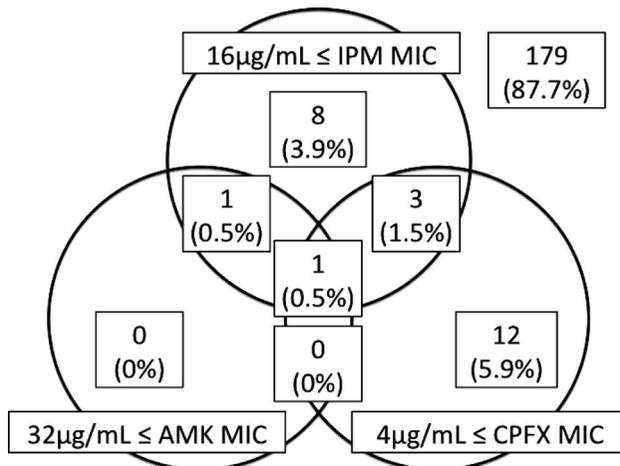


Fig. 2. Population of IPM, AMK, and CPFX-resistant *P. aeruginosa* strains in this study.



3. 地域別の解析

地域別での解析では、愛知県の西部に位置する尾張地区で検出された129株(63.2%)と、東部に位置する三河地区から検出された75株(36.8%)の各薬剤に対するMIC範囲、MIC₅₀、MIC₉₀は、両地域間でMIC分布に有意な差を示す薬剤はなかった(データは表示せず)。

耐性緑膿菌の検出について地区別および検体別に解析を行った(Table 3)。各薬剤に対する耐性緑膿菌の検出について、地区別解析では統計学的に有意な差はなかった($P=0.077$, Fisherの正確確率検定)。

4. 外来・入院別の解析

由来検体別では、呼吸器由来検体が外来3株、入院35株で有意に入院の方が多かった($P=0.046$, Fisherの正確確率検定)。得られた菌株を検体採取時の状況(外来と入院)で分けて解析した各薬剤のMIC分布幅、MIC₅₀、MIC₉₀をTable 4に示す。 β -ラクタム系抗菌薬のMIC分布はPIPC、IPM、CAZ、CZOPを除き両群間で有意な差を生じており、入院群でのMICが上昇していた。有意とならなかった4薬剤についてもMIC₉₀の大幅な上昇が確認された。 β -ラクタム系抗菌薬以外の抗菌薬のMIC分布は両群間で差を認めず、MIC₉₀もキ

Table 3. Distribution of antimicrobial-resistant *P. aeruginosa* by resistant antimicrobials, isolated regions, and samples.

		Sample					Total
		Blood	Catheter	Urine	Respiratory tract specimen [#]	Surgical specimen [§]	
Owari (western area)	(n=129)						
	Imipenem only	0	0	0	2	4	6
	Amikacin only	0	0	0	0	0	0
	Ciprofloxacin only	0	0	3	3	3	10
	Imipenem + Amikacin	0	0	0	1	0	1
	Imipenem + Ciprofloxacin	0	0	1	2	0	3
	Amikacin + Ciprofloxacin	0	0	0	0	0	0
	Imipenem + Amikacin + Ciprofloxacin	0	0	0	0	0	0
	Subtotal	0	0	4	8	7	20 [†]
Mikawa (eastern area)	(n=75)						
	Imipenem only	0	1	0	1	0	2
	Amikacin only	0	0	0	0	0	0
	Ciprofloxacin only	1	0	0	1	0	2
	Imipenem + Amikacin	0	0	0	0	0	0
	Imipenem + Ciprofloxacin	0	0	0	0	0	0
	Amikacin + Ciprofloxacin	0	0	0	0	0	0
	Imipenem + Amikacin + Ciprofloxacin	0	0	0	1	0	1
	Subtotal	1	1	0	3	0	5 [†]
Total*		1	1	4	11	7	25

[#]Respiratory tract specimen: sputum (36), pleural effusion (2), bronchoalveolar lavage fluid (1), and lung biopsy specimen (1)

[§] Surgical specimen : pus (34), drainage fluid (18), wound swab (9), ascites (6), and bile (5)

[†] : $P=0.077$, Fisher's exact test

*: $P=0.027$, Fisher's exact test

Table 4. MIC distribution of *P. aeruginosa* strains grouped by patient status.

patient status (number) [#]	outpatient (45)			inpatient (154)			P value ^{\$}
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
PIPC	4-128	4	16	≤1-128<	8	128	0.068
TAZ/PIPC proportional	0.5/2-16/64	1/4	6/24	≤0.12/0.5-32/128<	2/8	12/48	0.0023*
TAZ/PIPC fixed	4/2-4/64	4/4	4/12	≤4/0.5-4/128<	4/4	4/128	0.02*
PAPM	1-16	4	8	0.5-16<	6	16	<0.001*
IPM	0.25-12	1	2	0.25-16<	1	12	0.20
MEPM	≤0.12-4	0.5	2	≤0.12-16<	0.5	12	0.0035*
DRPM	≤0.12-2	0.25	2	≤0.12-16<	0.5	6	0.0025*
BIPM	≤0.12-4	0.25	2	≤0.12-16<	0.5	12	<0.001*
SBT/CPZ	≤8/8-32/32<	≤8/8	16/16	≤8/8-32/32<	≤8/8	32/32	0.026*
CAZ	1-32	2	8	≤0.5-32<	2	32	0.21
CFPM	≤0.5-16	2	8	≤0.5-32<	2	16	0.048*
CZOP	≤0.5-16	1	4	≤0.5-32<	1	16	0.12
AZT	1-32	4	8	≤0.5-32<	4	32	0.003*
GM	0.5-16<	1	8	≤0.25-16<	1	4	0.37
TOB	≤0.25-16<	0.5	2	≤0.25-16<	0.5	2	0.71
AMK	≤1-16	2	8	≤1-64<	4	4	0.71
ISP	≤1-16	2	4	≤1-64<	2	8	0.40
ABK	≤1-8	2	4	≤1-64<	2	4	0.69
MINO	2-16<	16	16<	1-16<	16	16<	0.17
CL	≤2-4	≤2	≤2	≤2-16	≤2	≤2	0.58
LVFX	≤1-8<	1	4	≤1-8<	1	8	0.24
CPFX	≤0.06-4<	0.25	1	≤0.06-4<	0.25	2	0.41
PZFX	≤0.06-4<	0.5	2	≤0.06-4<	0.5	4	0.59
ST	19/1-38/2<	38/2<	38/2<	≤19/1-38/2<	38/2<	38/2<	0.59
FOM	≤32-128<	64	128	≤32->128	64	128<	0.22

Five patients had unknown status when samples were collected.

\$ Mann-Whitney test

* $P < 0.05$

ノロン系抗菌薬で1管上昇している程度で、大きな変化は認められなかった。

5. 検体別の解析

得られた菌株を検体別で分けて解析した各薬剤のMIC分布幅、MIC₅₀、MIC₉₀をTable 5に示す。血液、カテーテル、尿、呼吸器系検体、外科系検体、その他の検体それぞれから得られた菌株の群間比較では、TAZ/PIPC, SBT/CPZ, CAZ, AZTを除くβ-ラクタム系抗菌薬とGM, 全てのキノロン系抗菌薬でMIC分布に有意な差が認められた。その他の検体の多くは耳漏で、得られた菌株における各薬剤のMIC分布が他検体から得られた菌株と比較して明らかに良好であったため、その他の検体からの群を除外した群間比較では、CZOPのMIC分布の差が有意ではなくなったものの、その他の抗菌薬の結果に変化は生じなかった。

群間比較においていずれの薬剤においても呼吸器系検体から得られた菌株でMICが最も大きく上昇していた。尿から得られた菌株においても、GMを除いてMICの上昇が認められ、特にCPFXに対するMICは呼吸器系検体から得られた菌株と同様の分布を示した。

各薬剤に対する耐性緑膿菌の検出についての検体別解析では検体間に有意差を認め ($P=0.027$, Fisherの正確確率検定), 尿, 呼吸器系, 外科系検体からの検出が多く認められた。

血液から検出された菌株 (35株) のMICは、いずれの薬剤においても他の検体から得られた菌株と比較し最も低い濃度に分布していた。基礎疾患別に更なる解析を試み、菌血症に至った基礎疾患 (原発性菌血症11例, 尿路感染症8例, 呼吸器系感染症5例, 外科系感染症11例) 別に各薬剤のMIC分布、MIC₅₀、MIC₉₀を解析、比較を行ったが、有意な差は認められなかった (データは表示せず)。

考察

緑膿菌は人工呼吸器関連肺炎や静脈カテーテル関連菌血症、術後感染症やカテーテル関連尿路感染症といった医療関連感染の起炎菌となる。医療関連感染は免疫力の低下した宿主に起こりやすく、発症することでADL (Activities of Daily Living) の低下や死亡率の増加をもたらす点で重要である⁶⁾。緑膿菌による感染症を治療する際に用いられる抗菌薬として、日本では従来 (1) ペニシリン系抗菌薬 (PIPCなど), (2) カルバペネム系抗菌薬 (IPM, MEPMなど), (3) セフェム・モノバクタム系抗菌薬 (CAZ, CFPM, AZTなど), (4) アミノグリコシド系抗菌薬 (GMなど), (5) キノロン系抗菌薬 (CPFXなど) の5系統の薬剤が使用可能であったが、近年様々な機構によりそれぞれの抗菌薬への耐性を獲得した緑膿菌が出現しつつあり、また、その出現率が国・地域ごとに異なることが治療薬の選択をより困難なものにしている^{7,8)}。今回の研究では、愛知県という限られた地域における緑膿菌の感受性を把握するとともに、他の地域の結果との違いを比較することで地域における感受性サーベイランスの有用性を検討することを目的とした。

感受性を判定する基準に、菌株を収集した2009年に使用されていたCLSI M100-S19と基準値が同じCLSI M100-S21⁴⁾を用いた場合、今回収集した緑膿菌株の感性率はIPM, AZTの78~79%を最低値としていずれも80%から90%台に維持されていた。これは同時期に全国から菌株を収集したJANIS⁹⁾の報告と比較して、ほとんどの薬剤に対して高値であった (PIPC: 83% vs. 89%, IPM: 78% vs. 74%, MEPM: 81% vs. 80%, CAZ: 88% vs. 82%, CFPM: 90% vs. 78%, AZT: 79% vs. 66%, GM: 92% vs. 82%, LVFX: 83% vs. 76%, 前者が本研究データ)。JANISデータ⁹⁾では菌株を検出

Table 5. MIC distribution of *P. aeruginosa* strains grouped by samples from which a strain was taken.

sample(number)	blood (35)			catheter (7)			urine (29)		
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
PIPC	4-128<	4	64	4-64	4	64	4-128<	8	48
TAZ/PIPC proportional	1/4-32/128	2/8	12/48	1/4-12/48	2/8	12/48	1/4-32/128	2/8	12/48
TAZ/PIPC fixed	4/2-4/128<	4/4	4/128	4/4-4/128	4/4	4/128	4/2-4/128<	4/8	4/48
PAPM	1-16<	6	16	4-16<	8	16<	2-16<	6	12
IPM	0.5-16	1	12	1-16	2	16	0.25-16<	1	8
MEPM	≤0.12-12	0.5	6	0.5-6	1	6	≤0.12-16<	0.5	12
DRPM	≤0.12-6	0.5	6	0.5-6	1	6	≤0.12-16<	0.5	4
BIPM	0.25-12	0.5	8	0.25-12	1	12	≤0.12-16<	0.5	4
SBT/CPZ	≤8/8-32</32	≤8/8	32/32	8/8-16/16	8/8	16/16	≤8/8-32/32<	≤8/8	32/32
CAZ	1-32<	2	16	1-16	4	16	1-32<	2	32
CFPM	1-32	2	16	1-8	2	8	1-32<	4	16
CZOP	≤0.5-32	1	8	≤0.5-8	1	8	≤0.5-32<	1	16
AZT	4-32<	4	16	4-8	4	8	2-32	4	32
GM	0.5-8	1	4	1-8	2	8	≤0.25-4	1	4
TOB	0.5-2	0.5	2	0.5-2	1	2	≤0.25-8	0.5	1
AMK	≤1-8	4	8	2-8	4	8	≤1-16	4	4
ISP	≤1-16	2	16	≤1-16	4	16	≤1-8	2	8
ABK	≤1-4	2	4	≤1-8	2	8	≤1-8	2	4
MINO	16-16<	16	16<	16-16<	16	16<	8-16<	16	16<
CL	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2	≤2-4	≤2	≤2
LVFX	≤1-8<	1	4	≤1-4	≤1	4	≤1-8<	1	8
CPFX	0.12-4	0.25	1	0.12-1	0.25	1	≤0.06-4<	0.25	4
PZFX	0.25-4<	0.5	1	0.5-1	0.5	1	≤0.06-4<	0.5	4<
ST	38.2<	38.2<	38.2<	38.2<	38.2<	38.2<	38.2<	38.2<	38.2<
FOM	≤32-128<	64	128<	≤32-128<	64	128<	32-128<	64	128<

sample(number)	respiratory tract specimen [#] (40)			surgical specimen [§] (72)			others [¶] (21)			P value	P value [†]
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
PIPC	≤1-128<	8	128	4-128<	4	32	4-128<	4	12	0.04*	0.02*
TAZ/PIPC proportional	≤0.12/0.5-32/128<	2/8	12/48	0.25/1-32</128	1/4	8/32	0.5/2-12/48	1/4	2/8	0.078	0.18
TAZ/PIPC fixed	≤4/0.5-4/128<	4/8	4/128	4/2-4</128	4/4	4/24	4/2-4/128	4/4	4/8	0.073	0.11
PAPM	1-16<	6	16<	0.5-16<	4	12	1-12	4	6	<0.001*	0.032*
IPM	0.5-16<	2	16<	0.25-16<	1	8	0.25-4	1	1	0.006*	0.011*
MEPM	≤0.12-16<	1	16	≤0.12-16<	0.5	4	≤0.12-1	0.25	1	<0.001*	0.002*
DRPM	≤0.12-16<	1	12	≤0.12-16<	0.5	2	≤0.12-1	0.25	0.5	<0.001*	<0.001*
BIPM	≤0.12-16<	1	16<	≤0.12-16<	0.5	2	≤0.12-2	0.25	0.5	<0.001*	0.002*
SBT/CPZ	≤8/8-32/32<	≤8/8	32</32	≤8/8-32/32<	≤8/8	16/16	8/8-16/16	8/8	8/8	0.38	0.63
CAZ	1-32<	2	32<	≤0.5-32<	2	8	1-8	2	4	0.066	0.059
CFPM	1-32<	2	32<	≤0.5-32	2	8	1-8	2	4	0.033*	0.036*
CZOP	≤0.5-32<	2	32<	≤0.5-32	1	4	≤0.5-2	1	2	0.045*	0.053
AZT	≤0.5-32<	4	32<	1-32<	4	16	2-8	4	4	0.12	0.32
GM	0.5-16<	2	16<	≤0.25-16<	1	2	0.5-16<	2	16<	0.021*	0.014*
TOB	≤0.25-16<	0.5	16<	≤0.25-16<	0.5	1	0.5-16<	0.5	16<	0.31	0.33
AMK	≤1->64	2	8	≤1-16	4	4	2-16	4	8	0.12	0.19
ISP	≤1->64	2	8	≤1-16	2	8	2-16	4	8	0.89	0.95
ABK	≤1->64	2	8	≤1-8	1	4	≤1-8	2	4	0.19	0.18
MINO	1-16<	16	16<	2-16<	16	16<	16-16<	16	16<	0.42	0.42
CL	≤2-16	≤2	≤2	≤2-16	≤2	≤2	≤2-4	≤2	≤2	1.00	1.00
LVFX	≤1-8<	1	8<	≤1-8<	1	2	≤1-8<	≤1	≤1	0.028*	0.031*
CPFX	≤0.06-4<	0.25	4<	≤0.06-4<	0.25	1	0.12-4<	0.25	0.25	0.043*	0.030*
PZFX	0.12-4<	0.5	4<	≤0.06-4<	0.5	1	0.25-4<	0.5	0.5	0.043*	0.030*
ST	≤19/1-38.2<	38.2<	38.2<	19/1-38.2<	38.2<	38.2<	38.2<	38.2<	38.2<	0.84	0.74
FOM	≤32-128<	64	128<	≤32-128<	64	128<	≤32-128<	64	128	0.90	0.85

respiratory tract specimen: sputum(36), pleural effusion(2), bronchoalveolar lavage fluid(1), and lung biopsy specimen(1)

§ surgical specimen: pus(34), drainage fluid(18), wound swab(9), ascites(6), and bile(5)

¶ others: ear discharge(18), eye discharge(1), nail(1), and unknown(1)

|| Kruskal-Wallis test including "others" category

† Kruskal-Wallis test excluding "others" category

* P<0.05

した検体の内訳が不明なため単純比較はできない いたと考えられた。
 もの、2009年の時点では愛知県における各抗菌 感性の基準が引き下げられた CLSI M100-S22⁵⁾
 薬の緑膿菌に対する感性率は全国平均を上回って を使用した場合、基準値の変更された PIPC、

IPM, MEPMでそれぞれ7%程度感性率が低下し、70%台後半から80%台前半と判定された。これは、言い換えれば原因菌が緑膿菌であった場合、これらの薬剤で経験的に治療した際に治療薬が非感性である可能性が15%以上となり、日本呼吸器学会の成人院内肺炎診療ガイドライン¹⁰⁾で推奨されるように、原因菌に緑膿菌が考えられる重症患者に対する経験的治療には併用療法を支持する一つの根拠となる。

今回の研究ではTAZ/PIPCのMIC測定に関し、現在CLSIが推奨しているTAZを4 μ g/mLで固定するTAZ/PIPC固定法とTAZ:PIPCが1:4になるようTAZの濃度を調節するTAZ/PIPC比率法で、違いが生じるかどうか検討した。もともと緑膿菌は染色体上にAmpC型 β -ラクタマーゼを有するが、この β -ラクタマーゼはTAZとの親和性が高くないため、 β -ラクタマーゼの発現量が多かったりTAZが少なかったりするとTAZの β -ラクタマーゼ抑制活性が不十分になることが知られている¹¹⁾。今回比率法でMICが上昇した3株は、いずれも比率法におけるTAZの血中濃度が固定法の濃度以下となる濃度域の株であり、TAZの効果が減弱したことにより β -ラクタマーゼ抑制が不十分となり、結果としてMICが上昇したものと思われた。一方、比率法でMICが低下した4株のうち1株はPIPCのMICが128 μ g/mLと高値であった。*In vitro*で測定した場合、細菌の発育抑制に最も効果的なTAZとPIPCの配合比率は1:8から2:1とされている¹²⁾が、固定法におけるTAZとPIPC128 μ g/mLとの配合比率は1:32と至適配合比率から逸脱しており、このことがPIPCの抗菌活性が十分に発揮されなかった原因であると考えられた。しかし、残りの3株は固定法における配合比率は1:6および1:2と至適域に含まれており、比率法とのMICの乖離の原因は不明であった。*In vivo*においてTAZ4 μ g/mLという血中濃度はTAZ/PIPCの最大一回投与量である4.5g(うち

TAZを0.5g含む)を30分で点滴静注した約3時間後の血中濃度に相当¹³⁾するため、TAZ血中濃度をこれ以上上昇させる投与法は保険適応上なく、仮に比率法により4 μ g/mLを上回るTAZ濃度域でMICが低く算出されたとしても実臨床で効果が出るのは難しいと考えられる。以上のことから、TAZ/PIPCのMIC測定法には現在の固定法が優れていると思われた。

今回の研究で検出されたMDRPは1株/204株(0.5%)のみで、IPM, AMK, CPFYのいずれかに耐性を示す菌株も合計で25株/204株(12.3%)にとどまった。今回の研究におけるMDRPおよび各薬剤の耐性菌検出率は、既報の検出率と比較しても非常に低い値となっていた^{1,7,8,14)}。三嶋ら⁸⁾や藤原ら¹⁴⁾の研究は愛知県の隣の岐阜県を中心としたもので、研究参加施設の規模や特徴も類似している。特に菌株を収集した時期もほとんど変わらない藤原らの研究¹⁴⁾と比較し、IPMに耐性を示す株で約65%少なく、CPFYに対し耐性を示す株で約57%少なく、統計学的に差は有意であった(IPM: $P < 0.001$, CPFY: $P = 0.001$, Fisherの正確確率検定)。この差が生じた原因については、三嶋らの研究⁸⁾では呼吸器系検体由来の菌株が45.2%、尿由来の菌株が25.1%、藤原らの研究¹⁴⁾では呼吸器系検体由来の菌株が37.6%、尿由来の菌株が24.4%とこれら2種類からの検体由来の菌株で全菌株の6~7割を占めるのに対し、本研究では全菌株の34%を占めるのみであり、菌株がどこから検出されるかが大きな影響を及ぼす可能性が示唆された。

検体採取時状況別の解析では、入院中に検出した緑膿菌の β -ラクタム系抗菌薬のMICの有意な上昇が認められた。特に、MIC₅₀にはほとんど変化を認めないのに対しMIC₉₀の上昇が顕著であった。外来・入院の群間比較でMIC分布に有意な差を生じていた β -ラクタム系抗菌薬について、ペニシリン系抗菌薬(代表薬剤としてTAZ/PIPC固定

法)、カルバペネム系抗菌薬 (代表薬剤としてMEPM)、第3・第4世代セフェム系抗菌薬 (代表薬剤としてCFPM)、モノバクタム系抗菌薬 (AZT) のMICの相関をみたところ、全ての組み合わせで有意に正のやや強い～強い相関を示していた ($P<0.001\sim 0.048$)。このことより、ペニシリン系、カルバペネム系、セフェム系、モノバクタム系いずれかのクラスの抗菌薬のMICが上昇した緑膿菌株は、それ以外のクラスのβ-ラクタム系抗菌薬のMICも上昇していることが示唆され、メカニズムとしてメタロβ-ラクタマーゼの産生、または耐性因子を複数発現している可能性が想定された。β-ラクタム系抗菌薬と他のクラスの抗菌薬との外来・入院における使用法の相違点として、(1) β-ラクタム系抗菌薬で抗緑膿菌活性を持つ抗菌薬は全て静注薬であり原則入院での加療に用いられているのに対し、キノロン系抗菌薬には経口薬が存在し、入院加療のみならず外来で特に尿路感染症に対し頻用されている¹⁵⁾、(2) アミノグリコシド系抗菌薬、ポリペプチド系抗菌薬 (CL) は外来、入院ともにβ-ラクタム系抗菌薬と比較して使用量がそもそも多くない、点が考えられ、外来・入院間の抗菌薬の使用量の差がそれぞれのクラスの抗菌薬のMICの分布に影響しているものと思われた。

検体別の解析では、呼吸器系検体由来の緑膿菌株においてβ-ラクタム系抗菌薬、GM、キノロン系抗菌薬のMICの上昇が、尿由来の緑膿菌株においてβ-ラクタム系抗菌薬、キノロン系抗菌薬のMICの上昇が、外科系検体由来の緑膿菌株においてGMのMICの上昇がそれぞれ顕著に認められた。緑膿菌が気道において病原性を示す病態は、急性感染症に抗菌薬治療を行った後に菌交代症として出現するものや、気管支拡張症や慢性気管支炎などの慢性呼吸器疾患の急性増悪によるものが知られている。同様に緑膿菌が尿路において病原性を示す病態は、尿路閉塞や留置器具を伴う複雑性尿

路感染症が代表的である¹⁶⁾。これらの病態にはいずれも抗菌薬の先行曝露が共通しており、今回の研究では遺伝子解析は行っていないため断定はできないものの、プラスミド性AmpCや基質拡張型β-ラクタマーゼ、プラスミド性キノロン耐性化遺伝子の獲得といった外的要因ではなく、β-ラクタム系抗菌薬に対しては染色体性AmpCの発現量増加、OprDの欠失や発現量減少、キノロン系抗菌薬に対しては*gyrA*、*parC*の突然変異といった内因性の要因がMICを上昇させている原因と考えられた。しかし、アミノグリコシド系抗菌薬の耐性についてはGMを除いてMICの上昇が認められていないため、内因性の要因である膜透過性の低下が原因とは考えにくく、AAC (3) やAAC (6)-IIといった薬剤選択性の高いアミノグリコシド修飾酵素の遺伝子を持つプラスミドの獲得が想定された¹⁶⁾。ある特定の病院においてのみGMのMIC上昇が認められている状況ではなかったためアウトブレイクとは考えにくく、今後の遺伝子学的探査が課題と思われた。尿検体においてGMのMIC上昇が大きく認められないのは、尿中へアミノグリコシド系抗菌薬が非常に高濃度で移行するため、耐性を獲得した菌株の選択が起こりにくいためと推測された。

呼吸器系検体由来と尿検体由来の緑膿菌株のMICを比較すると、既報^{7,8,14)} ではいずれも尿由来の菌株における各種抗菌薬のMICは呼吸器系検体由来の菌株のMICを上回ると報告されている。この傾向は、腎排泄の薬剤の尿中濃度がより高くなることで耐性菌が選択されやすくなるからと議論されている¹⁷⁾ が、本研究ではキノロン系抗菌薬に関しては尿由来と呼吸器系検体由来の菌株で同程度のMIC上昇であったが、β-ラクタム系抗菌薬とGMについてはむしろ呼吸器系検体由来の菌株で顕著にMICが上昇しており、既報とは異なっていた。考える説明としては、(1) 呼吸器系検体から緑膿菌を検出した患者群に、既報と比

較して抗菌薬曝露の著しい慢性呼吸器疾患を持つ患者が多く含まれていた、(2) 尿検体から緑膿菌を検出した患者群で、既報と比較して β -ラクタム系抗菌薬の曝露が少なかった、などが考えられるが、抗菌薬の前投与歴、基礎疾患について検討されておらず、今回の考察で結論を出すのは困難と思われた。

一方、血液由来の菌株ではいずれの抗菌薬においてもMICの上昇は認められなかった。今回の菌株収集は1症例1検体としていたため、血液由来の菌株を提出した患者においては他部位からの緑膿菌を検出していたかどうか、緑膿菌を検出した際に各薬剤のMICが血液由来の菌株と同等であったかどうかの評価がなされておらず断定はできないものの、(1) 血流に侵入する緑膿菌の菌株の毒力がMICの上昇している菌株よりも強い、(2) 血流への侵入が治療経過の初期に起こっており、抗菌薬の曝露が少ない状態で起こっている、などの理由が考えられた。しかし(1)についてはそれを肯定する報告はなく、現時点では(2)が原因と推測している。

臨床において起炎菌の菌名および起炎菌の感受性が判明する前に投与する抗菌薬を選択するには当該施設におけるアンチバイオグラムを参考にされたい。通常アンチバイオグラムは菌種ごとの感性率を報告しているが、今回の研究の結果を考慮すれば、緑膿菌においては検体別、少なくとも呼吸器系検体と尿検体に由来する菌株はそれぞれ別に感性率を報告したほうがよいと思われた。これについては戸島ら¹⁸⁾も同様の結論に達している。しかし、単施設で検体別アンチバイオグラムの作成を試みた場合各検体別の菌株数が著しく減少する。CLSIの推奨¹⁹⁾では感性率の正確な算出における望ましい菌株数を同一患者からの検出を除いて30株以上、また、アンチバイオグラムの更新は最低1年ごとを推奨している。これらを遵守すれば、この方法は緑膿菌が検体別で年間30株

以上常時検出される施設でのみ行える方法となり、実行可能な施設が限りなく限られてしまうと思われた。それに対する解決方法として、このような限られた地域のサーベイランスを行うことにより、ある一定期間に自らの診療圏で検出された緑膿菌の動向をある程度まとまった菌株数で評価することが可能となる。サーベイランスの継続性については、なるべく負担がかからないよう、JANISと同様に各施設における測定結果を集計する方法で行うことが今後重要になると思われた。

日本の全国サーベイランスであるJANISは、様々な規模や特徴をもつ参加施設からの情報を全て統合することで、全国レベルでどのような菌が検出されているかを俯瞰できるように運用されている。しかし、限られた地域でのサーベイランスである今回の研究の結果、緑膿菌の感性率は検出した検体別に大きく異なること、既報と比較することにより地域間で感性率や耐性菌の出現率に差が存在することが判明し、サーベイランスデータを日常臨床に活かすという意味では、地域におけるサーベイランスはJANISなどの全国サーベイランスと施設内サーベイランスの足りない部分を補う有用性があるものと考えられた。

引用文献

- 1) 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
- 2) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) サーベイランスデータ (http://www.nih-janis.jp/report/open_report/2011/3/1/ken_Open_Report_201100.pdf)
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Eighth Edition. CLSI document M07-A8. Clinical and

- Laboratory Standards Institute, Pennsylvania, 2008
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. CLSI document M100-S21. Clinical and Laboratory Standards Institute, Pennsylvania, 2011
 - 5) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. CLSI document M100-S22. Clinical and Laboratory Standards Institute, Pennsylvania, 2012
 - 6) MOORE, N. M. & M. L. FLAWS: Epidemiology and pathogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* infections. Clin. Lab. Sci. 24: 43~46, 2011
 - 7) 桑原正雄, 草野展周, 清水英治, 他: 中国地方において分離された緑膿菌の疫学的検討と抗菌薬感受性成績. Jpn. J. Antibiotics 64: 97~108, 2011
 - 8) 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
 - 9) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) サーベイランスデータ (http://www.nih-janis.jp/report/open_report/2009/3/1/ken_Open_Report_200900.pdf)
 - 10) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編: 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, 杏林舎, 東京, pp. 45~47, 2008
 - 11) LISTER, P. D.: Beta-lactamase inhibitor combinations with extended-spectrum penicillins: Factors influencing antibacterial activity against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. Pharmacother. 20: 213S~218S, 2000
 - 12) 東谷房広, 三橋 進, 井上松久, 他: Tazobactam/Piperacillinの併用による抗菌作用と至適配合比の検討. Chemotherapy (Tokyo) 42 (Suppl. 2): 26~33, 1994
 - 13) 柴 孝也: Tazobactam/piperacillin (配合比 1:8製剤)の第I相試験. 日本化学療法学会雑誌 58 (Suppl. 1): 1~10, 2010
 - 14) 藤原将祐, 水永真吾, 野村伸彦, 他: 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). Jpn. J. Antibiotics 65: 15~26, 2012
 - 15) 日本感染症学会, 日本化学療法学会編: 抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, 東京, pp. 138~140, 2005
 - 16) PIER, G. B. & R. RAMPHAL: *Pseudomonas aeruginosa*. In MANDELL, G. L.; J. E. BENNET & R. DOLIN (ed.), Mandell, Douglas, and Bennet's principles and practice of infectious diseases, 7th ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2835~2860, 2010
 - 17) 石井良和, 大野 章, 岩田守弘, 村上日奈子, 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
 - 18) 戸島洋一, 服部万里子, 坂本拓也, 他: 診療科別・検体種類別アンチバイオグラムは必要か—緑膿菌での検討—. 日本環境感染学会誌 26: 161~166, 2011
 - 19) Clinical and Laboratory Standards Institute: Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility test data; Approved Guideline —Third Edition. CLSI document M39-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Pennsylvania, 2009

Multicenter surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* strains for antimicrobials in Aichi prefecture in 2009

MITSUTAKA IGUCHI, MARIKO MOCHIZUKI, TETSUYA YAGI, HIRONAGA OOKAWA,
YUTAKA SHIMAZAKI, YUMIKO OOTSUKA, KAZUYA SATO, ARUFUMI SHIOTA,
NAOKI WAKIYAMA, ATSUSHI NAKAMURA, MARIKO KIDONO, YUKI HARA, SACHIE ASAI,
MAKOTO KAWASHIMA, KAZUKO SAKURAGI, JITSUKO ASAHI, HITOSHI MURASE,
MITSURU NISHIO, YUKI MIYAKI, KEIJI FUNAHASHI, TETSUO MOURI, YASUYUKI SUGIURA,
TAKAKO YAMADA, KONOMI KONDO, KAORI SAHARA, YOSHIKO SUGAKI,
ATSUSHI KAWABATA, YUMI ITOU, YU YAMAMOTO, KEIKO KINOSHITA, IKUO YAMAGUCHI,
MASAAKI SASANO, TOMOMI INUKAI, NATSUKO MATSUI, HITOSHI KURAMAE,
MASARU OKUGAWA, HIROKI KAWAI, MOTOHIRO SHIBATA, KAZUHISA INUZUKA,
ATSUKO YAMADA, ISAO KOITA, HIROYUKI SUEMATSU, HARUKI SAWAMURA,
YUKA YAMAGISHI and HIROSHIGE MIKAMO

Aichi Antibiogram Study Group

We investigated the susceptibility to antimicrobials of 204 *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from 21 hospitals in Aichi prefecture from September to November 2009. MIC distributions of various antimicrobials were analyzed in terms of geographic region of isolation, patient status (outpatient or inpatient), and type of specimens that the strain was isolated from.

The results were as follows.

1. Although more than 90% of strains were susceptible to all aminoglycosides and colistin, 80–90% of them were susceptible to β -lactams and fluoroquinolones. MIC distributions of all antimicrobials measured were not significantly different between regions.
2. Only 1 strain (0.5%) was multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP). Thirteen strains (6.4%) showed imipenem MIC $\geq 16 \mu\text{g/mL}$, and 16 strains (7.8%) showed ciprofloxacin MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$. These strains tended to be more isolated from urine, respiratory tract specimens, or surgical specimens.
3. The MICs of tazobactam/piperacillin, panipenem, meropenem, doripenem, biapenem, sulbactam/cefoperazone, cefepime, and aztreonam were significantly higher in strains isolated from inpatients than in those from outpatients. MIC distributions of antimicrobials other than β -lactams were not significantly different between situations where strains were isolated.
4. MIC distributions of piperacillin, all carbapenems, cefepime, gentamicin, and all fluoroquinolones were significantly different among samples from which strains were isolated. The strains isolated from blood showed lower MICs against all antimicrobials than those from other samples. No difference was found in MIC distributions when categorized according to bacteremic origin. The MICs were apparently elevated against β -lactams, fluoroquinolones, and gentamicin in strains isolated from respiratory tract specimens, and against β -lactams, and fluoroquinolones in strains isolated from urine.

It was suggested that in *P. aeruginosa* surveillance, the results should be reported by stratifying with patient status, and type of specimens that the strain was isolated from and that regional surveillance should be useful with such stratification to establish antibiograms for empirical antimicrobial choice.