

近畿地区で分離した *Pseudomonas aeruginosa* の各種抗菌薬に対する 薬剤感受性成績年次推移

福田砂織¹⁾・小松 方²⁾・中村竜也³⁾・直本拓己³⁾・西尾久明⁴⁾・
山崎勝利⁵⁾・佐藤かおり⁶⁾・戸田宏文⁶⁾・折田 環⁷⁾・末吉範行⁸⁾・
北 真知子⁸⁾・西 功⁹⁾・赤木征宏¹⁰⁾・樋口武史¹¹⁾・幸福知己¹²⁾・
中井依砂子¹²⁾・小野 保¹³⁾・木田兼以¹⁴⁾・大濱真伸¹⁴⁾・亘 秀夫¹⁵⁾・
志村敏史¹⁵⁾・仁木 誠¹⁶⁾・口広智一¹⁷⁾・和田恭直¹⁸⁾

- 1) 天理よろづ相談所病院臨床検査部
- 2) 天理医療大学医療学部臨床検査学科
- 3) 神戸大学医学部附属病院検査部
- 4) 滋賀県立成人病センター臨床検査部
- 5) 和歌山労災病院中央検査部
- 6) 近畿大学医学部附属病院中央臨床検査部
- 7) 宝塚市立病院中央検査室
- 8) 独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院検査部
- 9) 大阪大学医学部附属病院臨床検査部
- 10) 大阪警察病院臨床検査科
- 11) 京都大学医学部附属病院検査部
- 12) 住友病院診療技術部臨床検査科
- 13) 京都第二赤十字病院検査部
- 14) 大津赤十字病院検査部
- 15) 大手前病院中央検査部
- 16) 大阪市立大学医学部附属病院中央臨床検査部
- 17) 公立那賀病院中央検査科
- 18) 兵庫医科大学病院臨床検査部

(2015年12月24日受付)

2011～2013年に近畿地区の20医療機関で分離した *Pseudomonas aeruginosa* 1,225株を対象に抗菌薬感受性状況、多剤耐性緑膿菌 (MDRP) およびメタロ- β -ラクタマーゼ (MBL) 産生株の分離状況を調査した。各種抗菌薬の MIC₅₀/MIC₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$) は imipenem 2/>8, meropenem 1/>8, doripenem (DRPM) 0.5/8, biapenem 1/>8, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) 8/>64, piperacillin (PIPC) 8/>64, sulbactam/cefoperazone 8/64, cefepime (CFPM) 4/16, ceftazidime (CZOP) 2/>16, aztreonam (AZT) 8/>16, amikacin (AMK) 4/16, levofloxacin 1/>4 および ciprofloxacin 0.25/>2

であった。CLSI基準 (M100-S22) を用いた感性率の年次推移は、TAZ/PIPC, PIPC, CFPM, CZOPおよびAZTが2013年に低下した。一方、各年高い感性率を示したのはAMKで94.0~95.6%と最も高く、次いでDRPMの80.3~82.6%であった。施設別の感性率は、AMKを除き幅広く差を認めた。カルバペネム系薬およびペニシリン系薬のCLSI新基準 (M100-S22) は、旧基準 (M100-S21) と比較しMIC₈₀に大きく影響していた。MDRPの検出率は、2011年が8株 (1.8%)、2012年が8株 (1.8%)、2013年が10株 (2.8%) であった。MBLの検出率は、2011年 bla_{VIM-2} 1株 (0.2%)、2012年 bla_{IMP-1} 4株 (0.9%)、2013年 bla_{IMP-1} 3株、 bla_{IMP-2} 2株、 bla_{VIM-2} 1株の計6株 (1.7%) であった。

Pseudomonas aeruginosa は日和見感染の原因細菌として各種臨床材料から検出され、血流感染症^{1,2)}、人工呼吸器関連肺炎また医療関連感染の原因菌としても重要である³⁾。また多剤耐性緑膿菌 (MDRP) やメタロ- β -ラクタマーゼ (MBL) 産生菌など各種抗菌薬に耐性化した株も注目されており、迅速かつ適切に治療を行う上で、薬剤感受性成績の動向の把握は重要である⁴⁾。また2012年には *P. aeruginosa* の CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 判定基準がカルバペネム系薬と tazobactam/piperacillin および piperacillin で変更となったことから、新しい基準での感性率の推移の把握も必要である。

今回、近畿地区で分離した *P. aeruginosa* に対する薬剤感受性状況調査として、2011年から3年間の年次推移を調査し材料別、施設別の解析、およびMDRPやMBL産生菌の分離状況についても調査を行った。

対象および方法

1. 対象菌株

2011年から2013年の各年3ヶ月間に近畿地区の20医療機関において臨床材料より分離された重複症例を含まない *P. aeruginosa* 1,225株 (436株、437株、および352株) を対象とした。

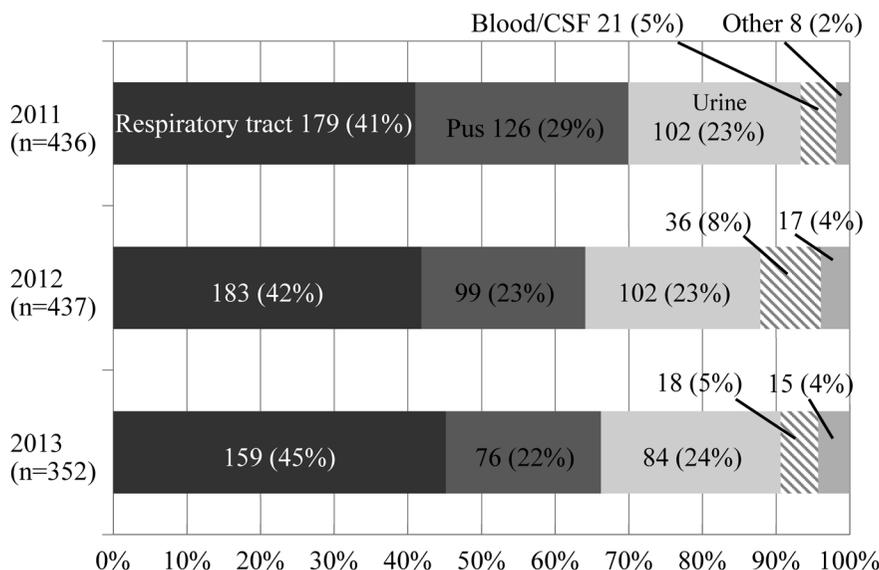
2. 抗菌薬感受性試験

抗菌薬は imipenem (IPM), meropenem (MEPM), doripenem (DRPM), biapenem (BIPM), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), piperacillin (PIPC), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), cefepime (CFPM), ceftazidime (CZOP), aztreonam (AZT), amikacin (AMK), levofloxacin (LVFX), および ciprofloxacin (CPFX) の13剤を用いた。方法はCLSIに準拠した微量液体希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC: $\mu\text{g/mL}$) を測定しオーダーメイドパネル (オプトパネル[®], 極東製薬株式会社) を使用した。また精度管理菌株は *P. aeruginosa* ATCC27853 および *Escherichia coli* ATCC25922 を使用した。MICの判定はCLSIのブレイクポイントの判定基準に従い、基準のない薬剤は同系統薬剤に準じて判定を行った⁵⁾。カルバペネム系薬およびペニシリン系薬はCLSI M100-S21⁶⁾ とCLSI M100-S22の両基準を用いて評価した。

3. 多剤耐性緑膿菌 (MDRP) の検出

MDRPの定義は測定したカルバペネム系薬のいずれかのMICが $\geq 16\mu\text{g/mL}$ 、キノロン系薬はCPFX ≥ 4 またはLVFX $\geq 8\mu\text{g/mL}$ かつAMK $\geq 32\mu\text{g/mL}$ を示したものとした。MDRPと判定した株は、Randomly amplified polymorphic DNA analysis (RAPD) によるタイピングを実施した⁷⁾。

Fig. 1. Number of strains isolated from clinical specimens in 2011–2013



The graphs show the breakdown and yearly distribution of the 1,225 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from 2011–2013

4. メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) の検出

MEPM > 4 μg/mL または CFPM > 16 μg/mL を示した株は、SMA ディスク (栄研化学) と EDTA 添加ディスクを用いた酵素反応阻害試験を行い、陽性株は PCR で MBL (*bla*_{IMP-1}, *bla*_{IMP-2} および *bla*_{VIM-2}) 遺伝子の確認を行った^{8,9,10)}。

結果

1. 対象株の由来

年別の背景内訳は、性別では男性からの検出率が 59~65% を占め、入院が 73~79% を占めた。材料別の内訳は、呼吸器由来株が多く全株の約 41~45%、次いで膿および尿が 25% 前後、次いで血液/髄液由来株が 5~8% であった (Fig. 1)。

2. 薬剤感受性

全株 1,225 株の各種抗菌薬の MIC 分布と CLSI M100-S21, M100-S22 を基準とした感受性を Table 1 に示した。各種抗菌薬 MIC₉₀ は、CPFX が

1 μg/mL と最も低い値を示し、次いで DRPM 2 μg/mL、次いで MEPM, BIPM および LVFX 4 μg/mL の順であった。MIC₉₀ は、ほとんどの β-ラクタム系薬 (DRPM, CFPM を除く)、キノロン系薬で測定レンジを上回ったが DRPM は 8 μg/mL と最も低かった。M100-S21 を基準としたカルバペネム系薬およびペニシリン系薬の感受率は、IPM 以外で感受率 80% 以上を示し全薬剤において M100-S22 より高い感受率であった。M100-S22 を基準とした全系統薬剤の感受率は、AMK が 94.9% と最も高い値を示し、次いで CZOP 83.8%, DRPM 81.6% の順であった。

各種抗菌薬の感受率年次推移と材料別感受性を Table 2 に示した。感受率の年次推移は、カルバペネム系薬、AMK およびキノロン系薬は有意な変動を認めなかった。TAZ/PIPC, CZOP, CFPM, AZT および PIPC は 2013 年に有意に低下した。呼吸器、尿、膿、血液/髄液由来材料別の感受率は、PIPC 以外の全ての薬剤で有意差を認めた。IPM, BIPM 以外の薬剤は、尿由来材料が最も感受率が低く、

Table 1. The susceptibility of the 1225 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*

	MIC%		M100-S21 Susceptible rate(%) ^c	M100-S21 S- BP ^c	M100-S22 Susceptible rate(%) ^d	M100-S22 S- BP ^d	MIC(μg/mL)												
	MIC ₃₀	MIC ₈₀					≤0.03	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64
	1	2					2	7	9	51	418	393	87	47	211	211	16	32	64
IPM	2	8	78.9	2	71.8	4	2	7	9	51	418	393	87	47	211				
MEPM	1	4	83.8	2	77.6	4	40	107	226	230	241	106	76	62	137				
DRPM	0.5	2	87.3	2	81.6	4	41	151	271	226	209	101	70	76	80				
BIPM	1	4	83.3	2	78.6	4	2	12	65	381	410	93	58	66	138				
TAZ/PIPC	8	32	89.1	16	75.5	64			32	20	36	276	379	182	117	49	134		
PIPC ^a	8	32	86.8	16	73.3	64			9	8	31	142	279	109	69	38	104		
SBT/CPZ ^b	8	32	57.3	8	—	—			7	7	9	61	166	82	53	38	13		
CFPM	4	8	81.1	8	—	—			2	5	15	76	306	347	243	135	96		
CZOP	2	8	83.8	8 ^f	—	—			3	7	47	255	323	224	168	68	130		
AZT	8	>16	63.5	8	—	—			5	17	22	19	38	213	464	198	249		
AMK	4	8	94.9	16	—	—			8	25	44	258	541	224	63	33	29		
LVFX	1	4	73.9	2	—	—			6	8	12	39	363	321	156	103	217		
CPEX	0.25	1	80.8	1	—	—			18	23	270	421	157	101	57	178			

^aTotal no. of strains: 789^bTotal no. of strains: 436^cThe breakpoints for the susceptibility categories were based on CLSI M100-S21.^dThe breakpoints for the susceptibility categories were based on CLSI M100-S22.^eThe criteria followed the guideline for CFPM

- No change

Table 2. The susceptibility rate of isolates from each specimen

	Susceptibility % of each specimen by year								p value****		
	Overall (n=1225)		Respiratory tract (n=521)		Urine (n=288)		Pus (n=301)			Blood and cerebrospinal fluid (n=75)	
	2011 ^a	2012 ^b	2013 ^c	2011-2013	2011-2013	2011-2013	2011-2013	2011-2013		2011-2013	2011-2013
IPM	72.9	73.5	68.5	67.9	71.2	78.1	80.0	<0.01			
MEPM	77.1	78.0	77.6	74.5	74.3	85.0	81.3	<0.01			
DRPM	82.6	80.3	81.8	78.7	77.4	89.7	85.3	<0.001			
BIPM	79.6	79.6	76.1	74.1	78.1	85.7	84.0	<0.001			
TAZ/PIPC	76.4	81.2	** 67.3	74.5	70.8	81.1	81.3	<0.05			
PIPC	NT	79.4	** 65.6	73.4	66.7	77.1	81.5	0.062			
SBT/CPZ	57.3	NT	NT	56.4	48.0	67.5	61.9	<0.005			
CFPM	81.2	85.4	** 75.9	81.0	74.7	85.4	88.0	<0.01			
CZOP	84.6	87.4	** 78.4	82.1	78.5	89.7	93.3	<0.001			
AZT	60.3	* 70.0	** 59.4	61.8	59.0	72.1	69.3	<0.01			
AMK	95.6	95.0	94.0	96.7	90.6	95.7	97.3	<0.01			
LVFX	75.5	73.9	71.9	73.5	66.7	78.7	81.3	<0.01			
CPEX	80.5	82.2	79.5	81.2	72.9	84.7	86.7	<0.01			

*2011 vs. 2012 p<0.05

**2012 vs. 2013 p<0.05

***2011 vs. 2013 p<0.05

**** Comparison of the four types of specimen

NT, not tested

^a Total no. of strains: 436

^b Total no. of strains: 437

^c Total no. of strains: 352

Table 3. The susceptibility rates at each of the 20 hospitals

	Susceptibility % of each hospital (1,225 strains)		
	Range	Median	IQR
IPM	55.2-90.0	71.8	66.7-75.7
MEPM	65.4-86.0	77.8	73.3-83.4
DRPM	69.2-92.0	81.3	76.9-86.7
BIPM	63.5-93.8	78.3	73.4-83.0
TAZ/PIPC	54.7-90.2	74.4	66.7-80.7
PIPC	58.3-90.0	73.9	66.5-80.6
SBT/CPZ	26.3-76.5	60.0	50.0-66.7
CFPM	58.3-92.0	81.7	75.0-86.8
CZOP	66.7-93.3	82.5	77.3-90.3
AZT	50.0-80.5	65.3	60.0-67.1
AMK	83.3-100.0	96.2	92.2-98.1
LVFX	50.0-90.6	75.2	70.5-79.9
CPFX	65.8-96.9	81.9	76.9-85.8

IQR, Interquartile range

次いでAMKを除き呼吸器由来材料で感性率が低かった。

収集全施設毎の各種抗菌薬の感性率を調査し、その散布度をTable 3に示した。カルバペネム系薬では、DRPMが中央値81.3%（四分位範囲、IQR76.9～86.7%）と最も高い感性率であった。ペニシリン系薬ではTAZ/PIPC、PIPCともに同様の値を示し中央値74%（IQR67～81%）であった。セフェム系薬では、CZOPが中央値82.5%（IQR77.3～90.3%）で最も高い感性率であった。AMKは中央値96.2%（IQR92.2～98.1%）と全薬剤のなかで最も施設間差が狭く高い感性率であった。キノロン系薬では、LVFX、CPFXは中央値で約7%に感性率の差を認めた。

3. 多剤耐性緑膿菌 (MDRP) の分離率と菌株の背景

MDRPの菌株背景および解析結果をTable 4に示した。MDRPの検出率は、2011年が8株（1.8%）、2012年8株（1.8%）あり内2株はMBL産生株、2013年10株（2.8%）あり内3株がMBL産生菌であった。いずれの年代も、同一施設から

複数株が検出される傾向を認めた。RAPD解析で同一型を認めたのは、2011年は1施設2株、2012年は2施設で各2株であった。異なる施設で同一型の検出および継続して検出された施設は認めなかった。

4. メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 緑膿菌の分離率

2011年は、遺伝子解析対象が77株（17.7%）あり、*bla*_{VIM-2}が1株（陽性率0.2%）、2012年は対象株が83株（19.0%）あり、*bla*_{IMP-1}が4株（0.9%）、2013年は対象株が76株（21.6%）あり、MBLは6株（1.7%）あり *bla*_{IMP-1}が3株、*bla*_{IMP-2}が2株、*bla*_{VIM-2}が1株であった。

考察

2011年から2013年の3年間に近畿地区の20医療機関から収集した株をCLSI M100-S22のブレイクポイントに準拠した判定基準を用い、解析を行った。

ペニシリン系薬でのPIPCとTAZ/PIPCは、

Table 4. The MICs of each of the antimicrobial agents and the patient backgrounds for the MDRP isolates

Year	Laboratory No.*	Age	In / Out	Ward	Source	MIC (µg/mL)											MBL**	RAPD type						
						IPM	MEPM	DRPM	BIPM	TAZ /PIPC	SBT /CPZ	CFPM	CZOP	AZT	AMK	LVFX			CPFX					
2011	1	62	In	Urology	Urine	>8	>8	>8	>8	>64	NT	>64	NT	>64	>16	>16	>16	>32	>4	>2	-	a		
	1	73	Out	Urology	Urine	>8	>8	>8	>8	32	NT	32	NT	32	16	16	16	>32	>4	>2	-	b		
	2	77	Out	Urology	Urine	>8	4	4	8	2	NT	4	4	2	4	2	4	32	>4	>2	-	c		
	5	90	In	Brain surgery	Urine	>8	>8	>8	>8	>64	NT	32	>16	>16	>16	>16	>16	>32	>4	>2	-	d		
	5	97	In	Orthopedics	Urine	>8	>8	>8	8	16	NT	16	8	8	16	16	>32	>4	>2	-	-	e		
	5	94	In	Internal medicine	Urine	>8	>8	>8	8	16	NT	16	16	16	16	16	32	>4	>2	-	-	c		
	18	68	In	Internal medicine	Sputum	>8	4	2	>8	64	NT	64	16	>16	>16	>16	>32	>4	>2	-	-	f		
	19	62	In	Circulation	Sputum	>8	>8	8	>8	>64	NT	64	>16	>16	>16	>16	>32	>4	>2	-	-	-	g	
	1	64	In	Surgery	Pus	>8	>8	>8	>8	32	>64	NT	>16	>16	>16	>16	>32	>4	>2	-	-	IMP-1	h	
2012	4	73	In	Surgery	Sputum	>8	>8	>8	>8	>64	>64	>64	NT	>16	>16	>16	>32	>4	2	-	-	i		
	4	78	In	Surgery	Sputum	>8	>8	>8	>8	>64	>64	NT	>16	>16	>16	>16	>32	>4	>2	-	-	-	i	
	9	5	In	Pediatrics	Sputum	>8	>8	>8	>8	16	64	NT	>16	>16	>16	16	32	>4	>2	-	-	IMP-1	j	
	15	71	Out	Emergency department	Urine	>8	>8	>8	>8	16	32	NT	16	8	16	>32	>4	>2	-	-	-	-	k	
	15	82	In	Respiratory	Urine	>8	>8	8	>8	16	16	NT	8	8	16	>32	>4	>2	-	-	-	-	k	
	16	55	In	Surgery	Pus	>8	>8	>8	>8	>64	>64	NT	>16	>16	>16	>32	>4	>2	-	-	-	-	l	
	16	52	In	Surgery	Urine	>8	>8	>8	>8	64	>64	NT	>16	>16	>16	>16	>32	>4	>2	-	-	-	-	m
	4	43	In	Internal medicine	Sputum	>8	>8	>8	>8	>64	>64	NT	>16	>16	>16	>16	>32	>4	2	-	-	-	-	n
	5	66	In	Orthopedics	Urine	>8	>8	>8	>8	>64	>64	NT	>16	>16	>16	>16	>32	>4	>2	-	-	-	-	o
2013	7	70	In	Dermatology	Pus	8	>8	>8	8	32	>64	NT	>16	16	>16	>32	>4	>2	-	-	-	-	p	
	18	84	In	Dermatology	Pus	>8	>8	>8	>8	64	64	NT	>16	>16	>16	>32	>4	>2	-	-	-	IMP-1	q	
	18	77	In	Urology	Sputum	>8	>8	>8	>8	32	>64	NT	>16	>16	>16	>32	>4	>2	-	-	-	IMP-1	r	
	18	66	In	Neurology	Urine	>8	>8	>8	>8	2	32	NT	>16	>16	>16	0.25	32	>4	>2	-	-	-	IMP-1	s
	18	70	In	Neurology	Urine	>8	>8	>8	>8	32	>64	NT	8	8	16	>32	>4	>2	-	-	-	-	t	
	22	79	In	Blood internal medicine	Urine	>8	>8	>8	>8	>64	>64	NT	>16	>16	>16	>16	>32	>4	>2	-	-	-	-	u
	22	75	In	Blood internal medicine	Urine	>8	>8	>8	>8	>64	>64	NT	>16	>16	>16	>16	>32	>4	>2	-	-	-	-	x
	26	37	In	Emergency department	Urine	>8	>8	>8	>8	64	>64	NT	8	>16	4	32	>4	>2	-	-	-	-	-	y

*The number indicates the hospital code in our research group.

**.:The PCR result was negative

NT, not tested

MIC₅₀, MIC₉₀共に差は認めなかった。われわれが2008年に実施した過去の研究⁴⁾ および吉田ら¹¹⁾の全国地区からの分離株を対象としたサーベイランスでもほぼ同じ成績であり、これらの薬剤は全国的にも5年以上に渡りMIC₅₀, MIC₉₀に変動がない抗菌薬であった。一方、感性率の年次推移で見ると2013年は両薬剤ともに70%を下回り明らかな低下を認めた。日本呼吸器学会のガイドラインでは、緑膿菌を含む耐性菌による中等度の院内肺炎治療薬としてTAZ/PIPCを単独投与推奨薬の一つとして挙げているが¹²⁾、TAZ/PIPC感性率の低下が続くならば、もう一方の単独推奨薬であるカルバペネム系薬の選択使用が増加し、院内におけるカルバペネム系薬の使用頻度の増加につながるものが危惧される。また、旧基準では感性率85%以上が新基準ではそれより約13.5%低い値となり、MICの低下を認めない施設においても新基準の感性率をもとに初期治療薬としての位置づけの再考が必要である。

セフェム系薬のCZOPはCFPMよりMIC₅₀は1管低く、感性率もCFPMより高い値を示し、既報と同様の傾向であった^{4,11)}。しかし感性率の年次推移は2013年に明らかな低下を示し、金山らも2005年～2006年に調査した血液由来株のCFPM感性率91.9%が2007年～2008年調査では74.1%を示し、セフェム系薬非感性株の増加を報告しており今後も動向に注意すべきである^{13,14)}。

カルバペネム系薬は、DRPMがMIC_{50/90} 0.5/8 μg/mLと最も低く、感性率が唯一80%以上を示した。材料別では呼吸器と尿由来材料は4薬剤ともに80%以下の感性率を示した。集中治療が必要とされる症例や移植前後の免疫低下症例における肺炎や尿路感染には、重篤化を抑制するためにも広域治療薬であるカルバペネム系薬の初期投与の可能性は高い。VINCENTらのICUにおける感染症調査からも感染症で最も多かったのは呼吸器(63.5%)、次いで腹部(19.6%)、血液(15.1%)、

腎尿路(14.3%)で原因菌は黄色ブドウ球菌(20.5%)、次いで緑膿菌(19.9%)と報告している¹⁵⁾。このことから呼吸器および尿由来材料の感性率低下は楽観視できず、抗菌薬適正使用を徹底し耐性化の抑止を目指した取り組みが必要である^{16,17)}。感性率の新旧判定基準の比較では、旧基準と比較し4.7%～7.1%低い値を示しIPM, MEPM, BIPMにおいてはMIC₈₀への影響を認めた。

モノバクタム系薬のAZTは、今回解析した薬剤の中で感性率が最も低く特に尿材料は60%以下であった。石井ら¹⁸⁾も尿路由来株感性率2003年57.8%、われわれが2008年に実施した過去の研究⁴⁾において57.3%と報告していることから年次変動はないが、感性率が低い薬剤であった。

アミノグリコシド系薬のAMKは全対象株や由来材料別に解析しても測定薬剤中最も良好な感性率を示しており、全国的に地域差がない薬剤と考えられた^{4,11,14,18,19)}。

フルオロキノロン系薬は、尿由来材料の感性率が最も低く、次いで呼吸器材料であった。われわれが2008年に実施した過去の研究⁴⁾や、2010年に行われた全国サーベイランスの報告¹⁹⁾でも同様の傾向であった。

施設間における感性率調査では、AMK以外の薬剤で施設間差を大きく認め、施設ごとで特有なクローンが拡散している可能性が考えられた。また全施設で、MEPMの感性率は90%を上回る施設は無かった。カルバペネム耐性の一因として過去の入院回数やフォーリーカテーテル留置の報告もあり²⁰⁾、各薬剤の耐性率の増減には対象薬剤の投与量以外にも様々な要因が考えられる²⁰⁾。患者母集団の特徴、抗菌薬使用状況、採用薬の種類および抗菌薬適正使用への働きかけの内容も施設により異なり、施設間差の要因も含めた解析には収集施設からの多岐にわたる詳細な情報収集が必要である。

MDRPの検出率は2011年、2012年ともに1.8%であった。2008年に調査を行った吉田らの報告¹¹⁾で1.1% (1/94), 2010年に調査を行った山口らの報告¹⁹⁾で1.3% (16/1269)と同様の成績で未だ低い分離率であると考えられた。しかし、2013年は2.8% (10/352)の割合で検出しており、今後増加傾向を示すのか動向を監視する必要がある。また2013年には尿材料からの検出で血液内科診療の症例が2例あり、全ての測定薬剤に耐性を示した。免疫不全患者からの検出は敗血症を併発し予後不良になる危険があり²²⁾、このような症例には迅速且つ的確な治療が必要となる。MBL産生菌の検出率はMDRPと同様に低く、年度ごとの増加も認めなかった。しかしMBL同時産生MDRPが、MBL産生株11株中5株検出されており、このような株の抗菌薬療法についてはBIPM+gentamicin, AMK+AZTなど相乗効果を期待した薬剤併用療法^{23,24)}やPK/PDを考慮した治療が重要となってくる。

本研究ではCLSI M100-S22で判定基準が変更となった薬剤を含め感性率動向を調査し、2013年に感性率の低下を認めた薬剤が明らかとなった。また感性率の施設間差を大きく認めた。このような地域における調査は自施設の薬剤の耐性傾向の早期発見、臨床での抗菌薬適正使用への理解と協力を得るための活用データとなると考える。

利益相反

本研究は、2011年から2013年の近畿耐性菌研究会の研究費を利用したものである。

研究会協賛会社

アステラス製薬 (株)、極東製薬 (株)、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス (株)、塩野義製薬 (株)、第一三共 (株)、大正富山医薬品 (株)、大日本住友製薬 (株)、田辺三菱製薬 (株)、中外製薬 (株)、ファイザー製薬 (株)、Meiji Seika ファルマ (株)、MSD (株) (五十音順)

参考文献

- 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) KANG, C. I.; S. H. KIM, W. B. PARK, *et al.*: Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 760~766, 2005
- 3) CHASTRE, J. & J. Y. FAGON: Ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 165: 867~903, 2002
- 4) 幸福知己, 木田兼似, 折田 環, 他: 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. *Jpn. J. Antibiotics* 64: 367~381, 2011
- 5) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Second informational supplement M100-S22. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, PA, 2012
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-First informational supplement M100-S21. Clinical and Laboratory Standard Institute, Wayne, PA, 2011
- 7) MAHENTHIRALINGAM, E.; M. E. CAMPBELL, J. FOSTER, *et al.*: Random amplified polymorphic DNA typing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates recovered from patients with cystic fibrosis. *J. Clin. Microbiol.* 34: 1129~1135, 1996
- 8) SENDA, K.; Y. ARAKAWA, S. ICHIMIYA, *et al.*: PCR detection of metallo- β -lactamase gene (*bla_{IMP}*) in Gram-negative rods resistant to broad-spectrum β -lactams. *J. Clin. Microbiol.* 34: 2909~2913, 1996
- 9) RICCIO, M. L.; N. FRANCESCHIN, L. BOSCHI, *et al.*: Characterization of the metallo- β -lactamase determinant of *Acinetobacter baumannii* AC-

- 54/97 reveals the existence of *bla*_{IMP} allelic variants carried by gene cassettes of different phylogeny. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44: 1229~1235, 2000
- 10) POIREL, L.; T. NASS, D. NICOLAS, *et al.*: Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo- β -lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44: 891~897, 2000
- 11) 吉田 勇, 山口高広, 伊藤喜久, 他: 各種抗菌薬に対する2008年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス。 *Jpn. J. Antibiotics* 65: 73~96, 2012
- 12) 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: 成人院内肺炎診療の基本的考え方。日本呼吸器学会, 東京, 2008
- 13) 金山明子, 雑賀 威, 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 (2005~2006年)。 *日本化学療法学会雑誌* 57: 26~31, 2009
- 14) 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
- 15) VINCENT, J. L.; J. RELLO, J. MARSHALL, *et al.*: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302: 2323~2329, 2009
- 16) 宮崎博章: 抗菌薬制限下における緑膿菌の薬剤感受性の推移。 *感染症学雑誌* 82: 6~13, 2008
- 17) 高橋幹夫, 小宮佐恵子, 川村 修, 他: ICTの積極的支援による抗菌薬使用変化と薬剤感受性の向上。 *日本臨床微生物学雑誌* 19: 90~96, 2009
- 18) 石井良和, 岩田守弘, 村上市奈子, 他: 下気道感染症および尿路感染症由来緑膿菌の薬剤感受性推移。 *日本化学療法学会雑誌* 52: 256~264, 2004
- 19) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 他: 2010年に全国72施設の臨床材料から分離された12,866株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。 *Jpn. J. Antibiotics* 65: 181~206, 2012
- 20) EAGYE, K. J.; J. L. KUTI, D. P. NICOLAU: Risk factors and outcomes associated with isolation of meropenem high-level-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 30: 746~752, 2009
- 21) 藏前 仁, 犬飼ともみ, 奥川 勝, 他: 市中病院における緑膿菌の抗菌薬感受性検査の推移 (2008~2010年): カルバペネム系抗菌薬に対する耐性率の低減に注目して。 *日本環境感染学会誌* 27: 220~225, 2012
- 22) CAO, B.; H. WANG, H. SUN, *et al.*: Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J. Hosp. Infect.* 57: 112~118, 2004
- 23) 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
- 24) 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: 476~481, 2005

The annual changes in antimicrobial susceptibility test results of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the Kinki district

SAORI FUKUDA¹⁾, MASARU KOMATSU²⁾, TATUYA NAKAMURA³⁾, TAKUMI JIKIMOTO³⁾, HISAAKI NISHIO⁴⁾, KATSUTOSHI YAMASAKI⁵⁾, KAORI SATOH⁶⁾, HIROFUMI TODA⁶⁾, TAMAKI ORITA⁷⁾, NORIYUKI SUEYOSHI⁸⁾, MACHIKO KITA⁸⁾, ISAO NISHI⁹⁾, MASAHIRO AKAGI¹⁰⁾, TAKESHI HIGUCHI¹¹⁾, TOMOMI KOFUKU¹²⁾, ISAKO NAKAI¹²⁾, TAMOTSU ONO¹³⁾, KANEYUKI KIDA¹⁴⁾, MASANOBU OHAMA¹⁴⁾, HIDEO WATARI¹⁵⁾, SATOSHI SHIMURA¹⁵⁾, MAKOTO NIKI¹⁶⁾, TOMOKAZU KUCHIBIRO¹⁷⁾ and YASUNAO WADA¹⁸⁾

- 1) Department of Clinical Laboratory, Tenri Hospital
- 2) Department of Clinical Laboratory Science, Tenri Health Care University
- 3) Department of Clinical Laboratory, Kobe University Hospital
- 4) Department of Clinical Laboratory, Shiga Medical Center for Adults
- 5) Department of Clinical Laboratory, Wakayama Rosai Hospital
- 6) Department of Clinical Laboratory, Kinki University Hospital, Faculty of Medicine
- 7) Clinical Laboratory, Takarazuka City Hospital
- 8) Department of Clinical Laboratory, Japan Community Health Care Organization Shiga Hospital
- 9) Department of Clinical Laboratory, Osaka University Hospital
- 10) Department of Clinical Laboratory, Osaka Police Hospital
- 11) Laboratory for Clinical Investigation, Kyoto University Hospital
- 12) Clinical Laboratory, Sumitomo Hospital
- 13) Department of Clinical Laboratory, Japanese Red Cross Society Kyoto Daini Hospital
- 14) Department of Clinical Laboratory, Japanese Red Cross Society Otsu Hospital
- 15) Department of Clinical Laboratory, Otemae Hospital
- 16) Department of Central Clinical Laboratory, Osaka City University Hospital
- 17) Clinical Laboratory, Naga Municipal Hospital
- 18) Department of Clinical Laboratory, Hyogo Medical University Hospital

A study was conducted of the 1,225 *Pseudomonas aeruginosa* strains that were isolated at 20 medical institutions in the Kinki district between 2011 and 2013 to determine their antimicrobial susceptibility and to characterize the strains of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) and the metallo- β -lactamase (MBL)-producing strains. The MIC₅₀/MIC₉₀ values ($\mu\text{g}/\text{mL}$) of the various antimicrobial agents were as follows: imipenem, 2/>8; meropenem, 1/>8; doripenem, 0.5/8; biapenem, 1/>8; tazobactam/piperacillin, 8/>64; piperacillin, 8/>64; sulbactam/cefoperazone, 8/64; cefepime, 4/16; ceftazidime, 2/>16; aztreonam, 8/>16; amikacin,

4/16; levofloxacin, 1/>4; and ciprofloxacin, 0.25/>2. From the viewpoint of the annual changes in the susceptibility rates (according to the CLSI guidelines [M100-S22]), the susceptibility to tazobactam/piperacillin, piperacillin, cefepime, ceftazidime and aztreonam decreased in 2013. On the other hand, two antimicrobial agents showed high susceptibility rates each year; amikacin (94.0–95.6%) showed the highest rate, followed by doripenem (80.3–82.6%). With the exception of amikacin, there were substantial inter-institutional differences in antimicrobial susceptibility. In comparison to the previous CLSI guidelines (M100-S21), the new CLSI guidelines (M100-S22) on the use of carbapenems and penicillins show that the MIC₈₀ has been affected. The MDRP detection rates in 2011, 2012 and 2013 were 1.8% (8 strains), 1.8% (8 strains), and 2.8% (10 strains), respectively. The MBL detection rates were as follows: *bla*_{VIM-2}, 0.2% (1 strain) in 2011; *bla*_{IMP-1}, 0.9% (4 strains) in 2012, and 1.7% (6 strains, including *bla*_{IMP-1} [3 strains], *bla*_{IMP-2} [2 strains] and *bla*_{VIM-2} [1 strain]) in 2013.