

## 2013～2014年に中部地区の医療関連施設より分離された 緑膿菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス

中部アンチバイオグラム研究会  
富山化学工業株式会社総合研究所,  
富山化学工業株式会社臨床開発室

角本 愛・岡出隼人・  
水永真吾・野村伸彦  
富山化学工業株式会社総合研究所

満山順一  
富山化学工業株式会社臨床開発室

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

松川洋子  
岐阜県立多治見病院臨床検査部

末松寛之・澤村治樹  
愛知医科大学病院感染制御部

松原茂規  
松原耳鼻いんこう科医院

柴田尚宏  
東濃厚生病院感染症科

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

山本善裕  
富山大学附属病院感染症科

岩崎博道  
福井大学医学部附属病院感染制御部

山岸由佳・三嶋廣繁  
愛知医科大学病院感染症科

(2016年7月5日受付)

2013～2014年に岐阜、愛知、富山及び福井県内で分離された緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 186株の各種抗菌薬に対する感受性について検討した。*P. aeruginosa* に対する piperacillin (PIPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), ceftazidime (CAZ), cefepime (CFPM), imipenem (IPM), meropenem (MEPM), doripenem (DRPM), aztreonam (AZT), ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX), amikacin (AMK) 及び colistin (CL) の MIC<sub>50/90</sub> は各々、8/32, 4/32, 2/8, 2/16, 1/32, 0.5/8, 0.25/4, 8/32, 0.25/8, 0.5/16, 4/8 及び 1/1 µg/mL であり、多剤耐性緑膿菌は2株 (1.1%) 認められた。

被験菌株を呼吸器、泌尿器及び腹腔内に分類した。分離由来別では、腹腔内感染症から分離された *P. aeruginosa* のカルバペネム系抗菌薬に対する感性率は、呼吸器及び泌尿器由来と比べて低かったが、ペニシリン、セフェム、モノバクタム及びキノロン系抗菌薬では、泌尿器感染症から分離された緑膿菌の感性率が呼吸器及び腹腔内由来と比べて低かった。薬剤の種類によって、分離材料ごとに感性率が異なる傾向がみられた。

今後も分離材料別の解析も含めて感性率の動向及び耐性株の出現に注意を払う必要があると考える。

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) は自然界に広く分布する弱毒菌であることから、健常者に感染症を引き起こすことはほとんどないが、免疫能の低下した患者に対しては日和見感染を引き起こし、院内肺炎、尿路感染症及び腹腔内感染症などを惹起することが知られている<sup>1-3)</sup>。近年ではカルバペネム系、フルオロキノロン系、アミノグリコシド系抗菌薬に耐性を示す多剤耐性緑膿菌 (MDRP) の増加が国内外で報告され<sup>4)</sup>、一部の医療機関では、MDRPによるアウトブレイクや死亡例が発生している。緑膿菌は院内感染対策上の重要な起因菌として、その動向に注意を払う必要がある<sup>5,6)</sup>。

緑膿菌の各種薬剤に対する感受性には地域及び施設差があることが報告されている<sup>7)</sup>。このため、各々の地域及び施設ごとに各種薬剤に対する感受性を測定し、耐性化動向を把握することは院内感染対策上重要である。これまでに分離材料別による感受性の違いに関して、尿路感染症由来の緑膿菌は呼吸器由来株と比較して各種薬剤に対する耐性率が高くなる傾向が報告されているが、腹腔内感染症由来株も含めた比較に関してはなされていない<sup>8-10)</sup>。呼吸器、尿路及び腹腔内における薬剤の使用頻度の違いや薬剤ごとの移行性の違いもあることから、分離材料別に薬剤ごとの耐性頻度が異なる可能性があり、その動向についても調査する必要がある。

今回、2013年から2014年にかけて中部地方で分離された緑膿菌に対する各種抗菌薬の抗菌活性を測定した。併せて、経年推移、分離材料別の比較、地域差等の各種解析を行ったので報告する。

## I. 材料及び方法

### 1. 使用菌株

2013年10月から2014年2月にかけて、岐阜県岐阜地区より岐阜大学附属病院 (岐阜大)、岐阜赤十字病院 (岐阜赤十字)、中濃地区より中濃厚生病院 (中濃厚生)、東濃地区より岐阜県立多治見病院 (県立多治見)、東濃厚生病院 (東濃厚生)、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)、愛知県より愛知医科大学病院 (愛知医科大)、富山県より富山大学附属病院 (富山大)、福井県より福井大学附属病院 (福井大) から分離された緑膿菌186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), imipenem/cilastatin (IPM/CS), meropenem (MEPM), doripenem (DRPM), aztreonam (AZT), ciprofloxacin

(CPFX), levofloxacin (LVFX), amikacin (AMK), colistin (CL) の計12薬剤を使用した。なお、IPM/CSはIPM換算として、TAZ/PIPCはTAZ 4 $\mu$ g/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、微量液体希釈法<sup>11)</sup>で行った。感受性、中間及び耐性の分類は、CLSIの定めるMIC interpretive standard<sup>12)</sup>を参考とした。

### 4. 統計解析

統計解析はSAS release 9.2を用いて $\chi$ 二乗検定またはフィッシャー検定により実施した。

## II. 結果

### 1. 被験菌株の施設構成と検体の背景

2013~2014年に分離された186株における地域別分離株数は、岐阜県岐阜地区で43株(岐阜大:25株, 岐阜赤十字:18株), 中濃地区で20株, 東濃地区で28株(県立多治見:23株, 東濃厚生:5株), 西濃地区で24株, 飛騨地区で19株, 愛知県で24株, 富山県で23株, 福井県で5株であった。

材料別分離株数は、呼吸器由来が80株(43.0%), 泌尿器由来が79株(42.5%), 腹腔内由来が27株(14.5%)であった。それぞれの内訳は、呼吸器由来が喀痰、咽頭ぬぐい、泌尿器由来が尿、腹腔内由来が胆汁、腹腔内ドレーン分泌物、腹腔内膿瘍、血液、腹水、創部、十二指腸液などであった。

### 2. 各種抗菌薬に対する感受性

#### 2-1. 各種抗菌薬に対する感受性

緑膿菌186株の各種抗菌薬に対する感受性分布、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>及び感受性を表1に示す<sup>12)</sup>。

$\beta$ -ラクタム系抗菌薬の中ではDRPMのMIC<sub>50</sub>が0.25 $\mu$ g/mLであり最も低い値を示し、次いで、MEPMの0.5 $\mu$ g/mL、IPMの1 $\mu$ g/mL、CAZ及びCFPMの2 $\mu$ g/mL、TAZ/PIPCの4 $\mu$ g/mL、PIPC及びAZTの8 $\mu$ g/mLであった。また、MIC<sub>90</sub>はDRPMが4 $\mu$ g/mLであり最も低く、CAZ、MEPMが8 $\mu$ g/mL、CFPMが16 $\mu$ g/mL、PIPC、TAZ/PIPC、IPM、AZTが32 $\mu$ g/mLであった。感受率はCAZが90.3%で最も高く、次いでCFPMが88.2%、TAZ/PIPCが85.5%、PIPCが85.0%、DRPMが84.4%、MEPMが78.5%、IPMが73.7%、AZTが73.1%であった。

キノロン系抗菌薬CPFXとLVFXのMIC<sub>50</sub>は、各々、0.25 $\mu$ g/mL、0.5 $\mu$ g/mLであり、MIC<sub>90</sub>はブレイクポイントを超える8 $\mu$ g/mLと16 $\mu$ g/mLであった。感受率は、各々、85.0%、79.6%であった。

アミノグリコシド系抗菌薬AMKのMIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>は、4 $\mu$ g/mL、8 $\mu$ g/mLであり、感受率は97.8%であった。

ポリペプチド系抗菌薬CLのMIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>は、いずれも1 $\mu$ g/mLであり、全ての菌株が感受性を示した。

#### 2-2. カルバペネム耐性

近年カルバペネム系抗菌薬耐性株の動向が注目されている。今回分離された緑膿菌186株のうち、IPMに $\geq$ 4 $\mu$ g/mLのMICを示した緑膿菌49株の各種抗菌薬に対する感受性分布、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>及び感受性を表2に示す。

緑膿菌186株の結果(表1)と比較すると、感受率はCLを除いて全ての薬剤について有意に低下していた。すなわち、カルバペネム系抗菌薬MEPM及びDRPMの感受率は22.4%及び40.8%であり約50%低下していた(いずれも $P<0.0001$ )。また、アミノグリコシド系抗菌薬AMKの感受率は91.8%であり、6%低下していた( $P=0.0389$ )。キノロン系抗菌薬CPFX及びLVFXの感受率は61.2%及び53.1%(いずれも $P=0.0002$ )、ペニシ

表1. 2013~2014年に分離された緑膿菌186株の各種抗菌薬に対する感受性分布, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>及び感受性率

薬剤	MIC(µg/mL)													MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	感受性率 (%)					
	≤0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16				32	64	128 (>64 <sup>*1</sup> )	>128	
PIPC						2				2	9	79	48	18	10	8	3	7	8	32	85.0
TAZ/PIPC				1		1				2	9	82	46	17	10	11	1	5	4	32	85.5
CAZ							3	14	103	35	35	13	4	2	3	4	5	2	8	8	90.3
CFPM						1		4	16	84	33	26	8	7	1	1	1	5	2	16	88.2
IPM					1			9	90	36	6	8	16	14		1	4	1	32	73.7	
MEPM		4	7	22	47	43	14	9	13	11	6	5	8	5	8	8	5	0.5	8	78.5	
DRPM		2	9	48	43	32	10	13	12	7	5	5	5	5	5	5	0.25	4	84.4		
AZT						3	1	2	7	54	69	24	10	11	3	2	8	8	32	73.1	
CPFX	1	4	7	61	54	22	9	4	5	4	1	3	5	1	5	0.25	8	85.0			
LVFX		1	3	4	9	81	33	17	13	6	4	1	4	4	6	0.5	16	79.6			
AMK						4	17	53	82	21	5	2	1	1	1	4	8	97.8			
CL						2	51	118	15							1	100				

\*1 DRPMの最高濃度は64µg/mLに設定した。

(S)のBreakpoint: PIPC, 16 µg/mL; TAZ/PIPC, 4/16 µg/mL; CAZ, 8 µg/mL; CFPM, 8 µg/mL; IPM, 2 µg/mL; MEPM, 2 µg/mL; DRPM, 2 µg/mL; AZT, 8 µg/mL; CPFX, 1 µg/mL; LVFX, 2 µg/mL; AMK, 16 µg/mL; CL, 2 µg/mL

表2. 2013～2014年に分離された緑膿菌186株のうち、IPM≧4μg/mLである49株の各種抗菌薬に対する感受性分布、MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>及び感受性率

薬剤	MIC(μg/mL)													MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	感受性率 (%)					
	≤0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16				32	64	128 (>64*)	>128	
PPIC											2	14	8	7	7	6	1	4	16	128	63.3
TAZ/PPIC											2	15	7	8	6	7		4	16	64	65.3
CAZ										3	17	11	6	3	1	1	3	5	4	>128	75.5
CFPM										4	13	9	7	5	4	1	1	5	4	>128	67.3
IPM											6	8	16	14			1	4	16	128	0.0
MEPM										2	1	2	6	11	6	5		5	8	>128	22.4
DRPM										1	3	2	3	11	12	7	5		4	>64	40.8
AZT											1	11	14	9	2	8	2	2	8	64	53.1
CPFX									1	9	8	3	2	2	2	3	1	5	0.5	>128	61.2
LVFX										1	11	9	5	6	3	2	3	6	2	>128	53.1
AMK											6	9	17	10	3	2	1	4	4	16	91.8
CL										1	13	31	4				1	1	1	100.0	

\*1 DRPMの最高濃度は64μg/mLに設定した。

(S)のBreakpoint: PIPC, 16 μg/mL; TAZ/PPIC, 4/16 μg/mL; CAZ, 8 μg/mL; CFPM, 8 μg/mL; IPM, 2 μg/mL; MEPM, 2 μg/mL; DRPM, 2 μg/mL; AZT, 8 μg/mL; CPFX, 1 μg/mL; LVFX, 2 μg/mL; AMK, 16 μg/mL; CL, 2 μg/mL

リン系抗菌薬 PIPC 及び TAZ/PIPC の感性率は 63.3% 及び 65.3% ( $P=0.0007$  及び  $0.0013$ ), セフェム系抗菌薬 CAZ 及び CFPM の感性率は 75.5% 及び 67.3% ( $P=0.0057$  及び  $0.0004$ ), モノバクタム系抗菌薬 AZT の感性率は 53.1% ( $P=0.0070$ ) であり, いずれも感性率が約 20% 低下していた。

### 2-3. 薬剤耐性率

国内では, MDRP の定義として, CFX (MIC $\geq 4\mu\text{g/mL}$ ), IPM (MIC $\geq 16\mu\text{g/mL}$ ) 及び AMK (MIC $\geq 32\mu\text{g/mL}$ ) に耐性を示す菌株という基準が厚生労働省で定められ ([www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-42-01.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-42-01.html)), 使用されている。その基準に従い, これらの薬剤に対する耐性率を 2008 年 5 月から 9 月にかけて分離された臨床分離株 334 株のデータ<sup>13)</sup> と共に表 3 に示す。CFX, IPM, AMK の単剤耐性は 186 株中それぞれ, 24 株 (12.9%), 35 株 (18.8%), 4 株 (2.2%) であり, 耐性率は IPM, CFX, AMK の順に高かった。CFX と IPM, CFX と AMK, IPM と AMK の 2 剤耐性はそれぞれ 15 株 (8.1%), 3 株 (1.6%), 3 株 (1.6%) であり, CFX と IPM の 2 剤耐性株の分離率が高かった。3 剤耐性である MDRP は 2 株 (1.1%) 分離された。

2008 年の結果と比較すると, CFX, IPM 及び AMK 単剤に対する耐性については有意な差はみられなかった。複数薬剤に対する耐性については, 2 剤耐性の比率に有意な差はみられなかった。MDRP は 2008 年臨床分離株では検出されなかったが, 今回は 1.1% あり, 増加傾向がみられた ( $P=0.1275$ )。

### 2-4. 経年変化

各種抗菌薬に対する感性 (Susceptible), 中間 (Intermediate), 耐性 (Resistant) について, 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臨床分離株 334 株の結果<sup>13)</sup> との比較を図 1 に示す。

PIPC, TAZ/PIPC, CAZ, CFPM, IPM, MEPM, DRPM, AZT 及び AMK の感性率は 2008 年と比べて同程度であった。CFX の感性率は 76.0% から 85.0% に有意に増加しており ( $P=0.0165$ ), 同じキノロン系薬剤である LVFX の感性率も 73.4% から 79.6% に増加傾向がみられた ( $P=0.1137$ )。また, CL の感性率は 96.4% から 100.0% に有意に増加していた ( $P=0.0055$ )。

### 3. 検体別の各種抗菌薬に対する薬剤感受性

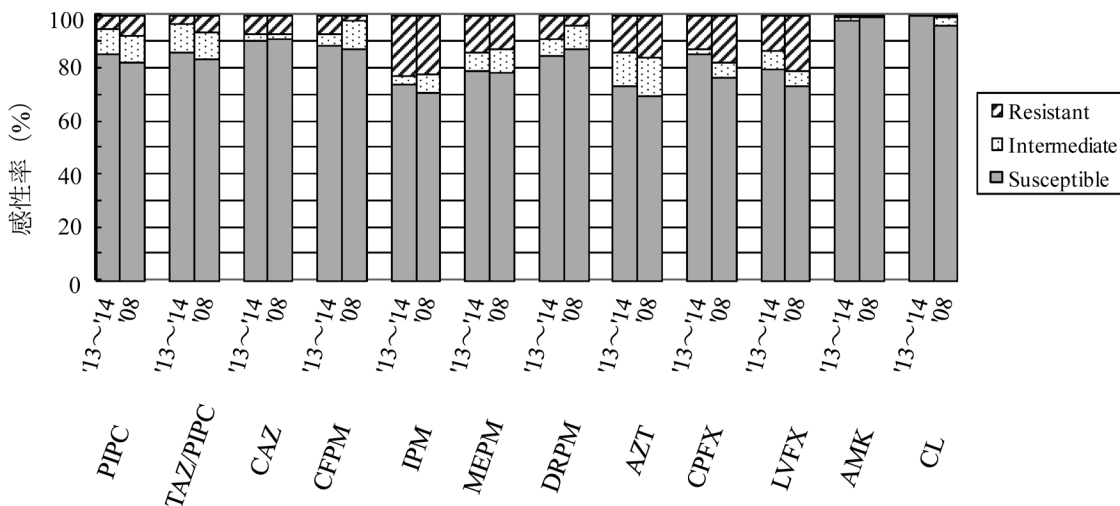
呼吸器由来株, 泌尿器由来株及び腹腔内由来株

表 3. 薬剤耐性緑膿菌の割合推移

薬剤耐性		2013~2014 (%)	2008 (%) <sup>a)</sup>
単剤耐性	CFX耐性	12.9	18
	IPM耐性	18.8	18.6
	AMK耐性	2.2	1.8
2剤耐性	CFX耐性かつIPM耐性	8.1	7.2
	CFX耐性かつAMK耐性	1.6	0.6
	IPM耐性かつAMK耐性	1.6	0.6
3剤耐性	CFX耐性かつIPM耐性かつAMK耐性	1.1	0

a) 2008年度は既報<sup>13)</sup>のデータを引用した。

図1. 緑膿菌に対する感受性の経年変化



の各種抗菌薬に対する感受性分布，MIC<sub>50</sub>，MIC<sub>90</sub>及び感受性を比較した（表4, 5, 6及び図2）。

腹腔内由来の緑膿菌は呼吸器及び泌尿器由来に比べて，ペニシリン系，セフェム系薬剤に対する感受性が高い傾向がみられたが，同じβ-ラクタム系でもカルバペネム系薬剤に対しては低い傾向がみられた。TAZ/PIPCに対する感受性は腹腔内由来株が92.6%，続いて，呼吸器由来が87.5%，泌尿器由来が81.0%であった。CAZに対する感受性も同様の順で96.3%，92.5%，86.1%であった。一方，IPMに対する感受性は呼吸器由来が80.0%，泌尿器由来が73.4%，腹腔内由来が55.6%であった。MEPMに対する感受性も同様の順に85.0%，74.7%，70.4%であった。

キノロン系薬剤に対しては，腹腔内由来の緑膿菌が，呼吸器，泌尿器由来に比べて高い感受性を示した。LVFXに対する感受性は腹腔内由来が92.6%，呼吸器由来が80.0%，泌尿器由来が74.7%であった。

CL, AMKについては検体別で大きな差はなく，いずれの分離材料においても高い感受性を示した。

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MIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>を表7に示す。

アミノグリコシド系抗菌薬のAMKとポリペプチド系抗菌薬のCLでは地域差は認められなかったが，それ以外の薬剤についてはMIC<sub>50</sub>，MIC<sub>90</sub>共に愛知県で高い傾向を示した。愛知県におけるCFPM, MEPM, DRPM, AZT及びCFPXのMIC<sub>50</sub>は，他地区よりも最大4~8倍高く，MIC<sub>90</sub>はPIPC, AMK, CL以外で最大8~>512倍の高い値を示した。

III. 考察

我々はこれまでに東海地方で分離された各種病原細菌に対して継続的なサーベイランス研究を実施してきた<sup>13-17)</sup>。今回，2013年から2014年に岐阜県，愛知県，富山県及び福井県下の10ヵ所の医療施設より分離された緑膿菌186株の各種抗菌薬に対する感受性を測定し，比較検討を行った。

β-ラクタム系抗菌薬では，PIPC, TAZ/PIPC, CAZ, CFPM, IPM, MEPM, DRPM及びAZTのMIC<sub>50/90</sub>はそれぞれ8/32, 4/32, 2/8, 2/16, 1/32, 0.5/8, 0.25/4,

表4. 呼吸器由来の緑膿菌80株の各種抗菌薬に対する感受性分布, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 及び感受性率

薬剤	MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )															MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>	感受性率 (%)
	$\leq 0.004$	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			
PIPC						2	5	35	19	7	5	1	1	3	4	32	87.5	
TAZ/PIPC				1		1	2	5	36	17	7	6	1	3	4	32	87.5	
CAZ						2	6	46	15	5	2	2	2	2	8	92.5		
CFPM						1	4	5	39	13	9	3	1	2	2	16	88.8	
IPM						1	6	43	14	1	2	6	5	1	1	16	80.0	
MEPM				3	4	6	22	23	6	4	1	4	2	4	0.5	8	85.0	
DRPM				7	18	24	14	5	2	2	3	4		1	0.25	4	87.5	
AZT						3	1	4	22	31	7	4	2	2	8	32	76.3	
CPFX 1				3	2	29	21	9	7	3	2	1	1	1	0.25	1	90.0	
LVFX				3	1	4	38	9	8	8	3	2	1	1	0.5	4	80.0	
AMK						3	3	9	26	32	7	1	1	1	4	8	97.5	
CL						1	20	52	7						1	1	100.0	

\*1 DRPMの最高濃度は64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定した。(S)のBreakpoint: PIPC, 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; TAZ/PIPC, 4/16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; CAZ, 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; CFPM, 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; IPM, 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; MEPM, 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; DRPM, 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; AZT, 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; CPFX, 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; LVFX, 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; AMK, 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; CL, 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .



表5. 泌尿器由来の緑膿菌79株の各種抗菌薬に対する感受性分布, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 及び感受性率

薬剤	MIC(µg/mL)													MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	感受性率 (%)			
	≤0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16				32	64	128 (>64 <sup>*1</sup> )
PPIC									4	28	22	9	4	7	2	3	8	64	79.7
TAZ/PPIC								4	29	22	9	3	10	1	1	1	8	64	81.0
CAZ							1	5	40	15	7	2	2	2	2	3	2	32	86.1
CFPM							5	32	15	16	3	4	4	1	3	4	32	86.1	
IPM				1			3	35	19	2	2	7	7	3	2	3	2	32	73.4
MEPM		3	11	18			6	3	8	4	3	1	1	1	4	0.5	16	74.7	
DRPM		1	1	21	15		17	4	6	6	3	1	1	1	4	0.5	8	82.3	
AZT							2	2	20	29	14	4	7	1	1	8	64	67.1	
CPFX	1	2	22	24			10	2	2	2	2	3	4	1	4	0.25	64	77.2	
LVFX			2	3	28		18	8	3	3	2	4	4	3	5	1	128	74.7	
AMK							3	22	36	13	4	4	1	1	4	8	8	98.7	
CL						1	26	48	4							1	1	100.0	

\*1 DRPMの最高濃度は64µg/mLに設定した。

(S)のBreakpoint: PIPC, 16 µg/mL; TAZ/PPIC, 4/16 µg/mL; CAZ, 8 µg/mL; CFPM, 8 µg/mL; IPM, 2 µg/mL; MEPM, 2 µg/mL; DRPM, 2 µg/mL; AZT, 8 µg/mL; CPFX, 1 µg/mL; LVFX, 2 µg/mL; AMK, 16 µg/mL; CL, 2 µg/mL

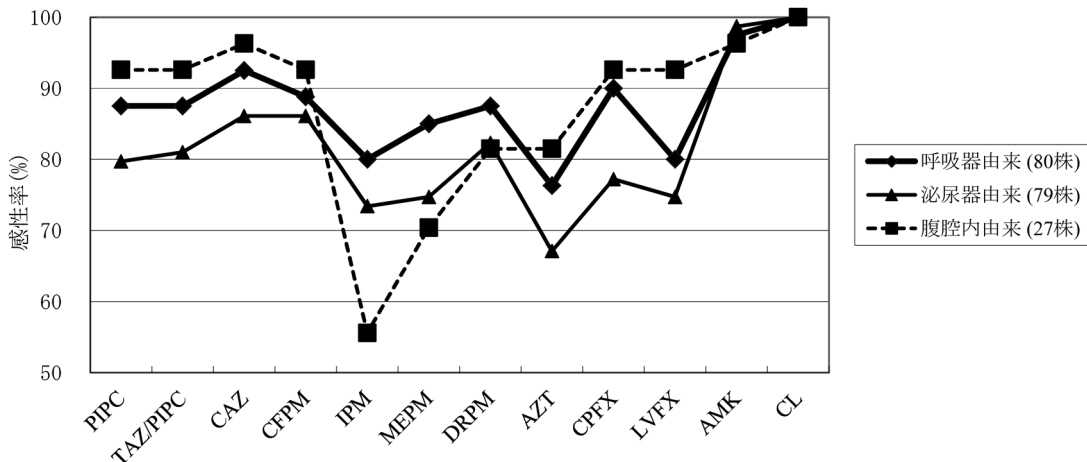
表 6. 腹腔内由来の緑膿菌 27 株の各種抗菌薬に対する感受性分布, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 及び感受性率

薬剤	MIC (µg/mL)													MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	感受性率 (%)		
	≤0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16				32	64
PIPC											16	7	2	1	1	4	16	92.6
TAZ/PIPC											17	7	1	1	1	4	16	92.6
CAZ								3	17	5	1	1			1	2	4	96.3
CFPM								6	13	5	1	2			2	8	92.6	
IPM								12	3	3	4	3	2		2	16	55.6	
MEPM								1	5	7	2	4	3	1	0.5	8	70.4	
DRPM								1	1	9	4	1	5	4	1	0.25	4	81.5
AZT																8	16	81.5
CPEX								3	10	9	3	2			0.25	0.5	92.6	
LVFX										1	2	15	6	1	2	0.5	2	92.6
AMK										1	5	5	14	1	1	4	4	96.3
CL										5	18	4			1	2	100.0	

\*1) DRPMの最高濃度は64µg/mLに設定した。

(S)のBreakpoint : PIPC, 16 µg/mL; TAZ/PIPC, 4/16 µg/mL; CAZ, 8 µg/mL; CFPM, 8 µg/mL; IPM, 2 µg/mL; MEPM, 2 µg/mL; DRPM, 2 µg/mL; AZT, 8 µg/mL; CPEX, 1 µg/mL; LVFX, 2 µg/mL; AMK, 16 µg/mL; CL, 2 µg/mL

図2. 検体別の各種抗菌薬に対する薬剤感受性



8/32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、DRPMが最も低いMIC<sub>50/90</sub>を示した。CLSIのブレイクポイントを用いた感性率を比較したところ、CAZ, CFPM, TAZ/PIPCの順に高い感性率を示した。2008年に岐阜県及び愛知県で分離された緑膿菌334株を用いたサーベイランス<sup>13)</sup>では、PIPC, TAZ/PIPC, CAZ, CFPM, IPM, MEPM, DRPM及びAZTのMIC<sub>50/90</sub>はそれぞれ8/32, 8/32, 2/8, 4/16, 2/16, 0.5/8, 0.5/4及び8/32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ と報告されており、今回の試験成績と概ね同程度であったことから、同地区のそれぞれの薬剤に対する緑膿菌の感受性に経年的な大きな変化がないことが確認された。また、2010年に全国規模で収集された緑膿菌303株を用いたサーベイランス<sup>18)</sup>によると、PIPC, TAZ/PIPC, CAZ, CFPM, IPM, MEPMのMIC<sub>50/90</sub>はそれぞれ8/128, 8/64, 2/32, 4/16, 2/16, 0.5/16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、今回の試験成績と概ね同程度であった。一方、感性率を指標に比較したところ、例えばTAZ/PIPCに対する感性率は中部地方では85.5%、全国では80.9%であり、MEPMに対しては78.5%と72.9%であるように、中部地方での各種抗菌薬に対する緑膿菌の感性率は全国よりも5%程度高い傾向が認められた。

カルバペネム系抗菌薬の耐性の動向に注目が集

まる中、IPMに $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ のMICを示した49株を抜粋して各種抗菌薬に対する感受性を調べた。今回の調査で調べた各種抗菌薬ではCLを除く全てについて、感性率は低下していた。低下率はAMKが6%と小さかったが、それ以外は約20～50%程度であった。

近年、MDRPに対する治療薬の選択肢が限られていることが問題となっている中、ポリペプチド系抗菌薬であるCLが新たな治療薬として使用可能になった。2008年の調査の結果では、CL耐性株が認められたが、今回の調査では、CLのMIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>は1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、CLSIによるブレイクポイントを用いた感性率は100%と良好な抗菌活性を示した。AMKがCPEX, IPMに比べて耐性を示しにくいことが、MDRPの低頻度の分離率に寄与している一因といえる。岐阜県及び愛知県で2008年に臨床分離されたサーベイランス結果<sup>13)</sup>と比べると、分離株数は少ないものの、今回は2株のMDRPが検出されたことから、今後も引き続きその動向には注意が必要である。

検体別の感性率については、ペニシリン系、セフェム系、モノバクタム系及びキノロン系抗菌薬では腹腔内、呼吸器、泌尿器由来の順に高い傾向があった。一方、カルバペネム系抗菌薬の感性率

表7. 地域別の各種抗菌薬に対する薬剤感受性

MIC <sub>30</sub>	PIPC	TAZ/PIPC	CAZ	CFPM	IPM	MEPM	DRPM	AZT	CPFX	LVFX	AMK	CL
岐阜 (43)	4	4	2	2	1	0.5	0.25	8	0.25	0.5	4	1
中濃 (20)	8	8	2	4	1	0.5	0.25	8	0.25	0.5	4	1
東濃 (28)	4	4	2	2	2	0.5	0.25	8	0.25	1	4	1
西濃 (24)	4	4	2	2	1	0.25	0.12	8	0.12	0.5	2	1
飛騨 (19)	8	8	4	4	2	0.5	0.5	8	0.25	1	4	0.5
愛知 (24)	8	8	4	8	2	2	0.5	16	0.5	1	4	1
富山 (23)	4	4	2	2	1	0.5	0.25	4	0.12	0.5	2	1
福井 (5)	4	4	2	2	1	0.25	0.12	8	0.25	0.5	4	1
MIC <sub>90</sub>	PIPC	TAZ/PIPC	CAZ	CFPM	IPM	MEPM	DRPM	AZT	CPFX	LVFX	AMK	CL
岐阜 (43)	32	32	4	8	4	2	1	16	2	8	8	1
中濃 (20)	128	64	64	32	16	4	4	64	0.5	2	8	1
東濃 (28)	16	16	8	16	32	8	4	16	4	8	8	1
西濃 (24)	16	16	4	4	16	8	4	16	1	4	4	1
飛騨 (19)	128	64	64	16	32	16	8	32	64	128	8	1
愛知 (24)	64	64	>128	>128	>128	>128	>64	128	>128	>128	16	2
富山 (23)	8	8	4	2	8	4	2	8	1	2	4	1
福井 (5)	8	8	4	4	32	8	4	16	0.25	1	4	2

MIC, µg/mL

は呼吸器、泌尿器、腹腔内由来の順に高い傾向があった。また、腹腔内由来の緑膿菌はカルバペネム系抗菌薬と他剤で感性率に大きな差がみられた。具体的には腹腔内由来緑膿菌に対するCAZ, TAZ/PIPCの感性率がそれぞれ96.3%, 92.6%であるのに対し、IPM, MEPMの感性率はそれぞれ55.6%, 70.4%であった。

緑膿菌は主に呼吸器や泌尿器由来の検体から分離されることが多く<sup>19)</sup>、今回収集した株についても分離頻度は呼吸器由来と泌尿器由来が同程度で、腹腔内由来はこれらの3分の1程度であった。緑膿菌が原因となる尿路感染症は、複雑性尿路感染症である場合が多い。複雑性尿路感染症では、呼吸器感染症と比較して薬剤の投与期間が長く、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があることが知られている<sup>8)</sup>。腹腔内由来株に対しては、カルバペネム系の感性率が他の薬剤よりも低い理由は明らかではないが、薬剤の使用頻度、投薬期間及び各臓器での薬剤の曝露量が関係しているのかもしれない。今後、今回分離された株の詳細な検討が必要であると考える。

緑膿菌の感染経路は主に院内感染であり、地域や施設において耐性化の頻度は異なることが報告されている<sup>7)</sup>。そのため疫学データは地域ごと、施設ごとに把握し、ある一定期間ごとに見直す必要がある。今回の地域別の成績では愛知県において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7)。特に、他地区に比べてMEPM及びDRPMのMIC<sub>90</sub>は>8~>64倍の上昇が認められた。今回の検討では地区ごとに施設数に違いがあることから、医療機関の規模を考慮して、各施設の病床数に着目して薬剤感受性の比較を行ったが、病床数500以上である岐阜大、県立多治見、大垣市民、愛知医科大、富山大及び福井大とそれ以外の医療機関で薬剤感受性に

ついて明確な差はみられなかった。

地域別の感受性差については、今回、福井県での収集株数が5株と少なかったことや、収集施設が1施設の地域があることなどから、明確な結論を得るには今後の継続的な調査が必要だと言える。

今回、我々は2013年から2014年にかけて中部地方で分離された緑膿菌186株に対する各種抗菌薬の抗菌活性を測定し、経年変化、分離材料別及び地域別での比較を行った。2008年に比べ、各種薬剤の感受性に大きな変化は認められなかったが、これまで国内における報告が限定的であった分離材料別解析を実施したところ、薬剤種によって感性が異なる傾向があるという興味深い知見が得られた。分離材料別の解析も含めて特定の地域に限定したサーベイランスは、地域医療への貢献という意味でも今後も継続すべき必要があると考える。

#### 利益相反自己申告

著者 山本善裕はMSD株式会社、塩野義製薬株式会社、大正富山医薬品株式会社、富山化学工業株式会社、富士フィルムファーマ株式会社から奨学寄付金を受けている。著者 岩崎博道は大正富山医薬品株式会社、MSD株式会社より講演料を、大正富山医薬品株式会社、日本ビーシージー製造株式会社から奨学寄付金を受けている。著者 三嶋廣繁は富山化学工業株式会社より顧問料を、アステラス製薬株式会社、MSD株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、ファイザー株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、ミヤリサン製薬株式会社より講演料を、MSD株式会社、第一三共株式会社、大正富山医薬品株式会社、大日本住友製薬株式会社、武田薬品工業株式会社、富山化学工業株式会社、ファイザー株式会社、富士フィルムファーマ株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社より奨学寄付金を受けている。著者 角本 愛、岡出隼人、

水永真吾, 野村伸彦, 満山順一は富山化学工業株式会社社員である。他の著者は申告すべき利益相反はない。

### 参考文献

- 1) 嶋田高広, 松村 到: 緑膿菌の免疫回避機構。日本臨床免疫学会誌 37: 33~41, 2014
- 2) GÓMEZ, M. I. & A. PRINCE: Opportunistic infections in lung disease: *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. *Curr. Opin. Pharmacol.* 7: 244~251, 2007
- 3) 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
- 4) 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
- 5) SEKIGUCHI, J.; T. ASAGI, T. MIYOSHI-AKIYAMA, *et al.*: Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain that caused an outbreak in a neurosurgery ward and its *aac* (6')-*Iae* gene cassette encoding a novel aminoglycoside acetyltransferase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 3734~3742, 2005
- 6) KIRIKAE, T.; Y. MIZUGUCHI & Y. ARAKAWA: Investigation of isolation rates of *Pseudomonas aeruginosa* with and without multidrug resistance in medical facilities and clinical laboratories in Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 61: 612~615, 2008
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) CLSI: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-ninth edition. M07-A9. CLSI 32: 2012
- 12) CLSI: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-third informational supplement. M100-S23. CLSI 33: 2013
- 13) 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
- 14) 高倉真理子, 福田淑子, 野村伸彦, 他: 岐阜及び愛知県下で分離された小児由来 *Haemophilus influenzae* の感受性サーベイランス (2009~2010)。 *Jpn. J. Antibiotics* 65: 305~321, 2012
- 15) 古家由理, 福田淑子, 野村伸彦, 他: 岐阜及び愛知県内で分離された肺炎球菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス (2008~2009年)。 *Jpn. J. Antibiotics* 65: 1~14, 2012
- 16) 中川哲史, 久田晴美, 野村伸彦, 他: 岐阜県及び愛知県下において分離された基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ産生株に対する各種抗菌薬の抗菌活性サーベイランス。 *Jpn. J. Antibiotics* 66: 251~264, 2013
- 17) 江藤麻希, 水永真吾, 福田淑子, 他: 岐阜及び愛知県内で分離された肺炎球菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス (2010~2011年)。 *Jpn. J. Antibiotics* 66: 265~282, 2013
- 18) 山口恵三, 石井良和, 舘田一博, 他: 各種細菌の tazobactam/piperacillin に対する耐性化状況の調査。 *日本化学療法学会雑誌* 61: 514~525, 2013
- 19) 高橋孝行, 辻原佳人, 桜井 馨, 他: 新鮮分離緑膿菌の薬剤感受性および生体防御因子との相互作用。 *日本化学療法学会雑誌* 52: 17~22, 2004

## Sensitivity surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* isolates for several antibacterial agents in Chubu area (2013–2014)

Chubu Anti-biogram Study Group  
Research Laboratories, Toyama Chemical Co., Ltd.,  
Development Division, Toyama Chemical Co., Ltd.

AI KAKUMOTO, HAYATO OKADE,  
SHINGO MIZUNAGA and NOBUHIKO NOMURA  
Research Laboratories,  
Toyama Chemical Co., Ltd.

JUNICHI MITSUYAMA  
Development Division,  
Toyama Chemical Co., Ltd.

KAZUKIYO YAMAOKA  
Gifu University of Medical Science

YUKO ASANO  
Department of Clinical Laboratory Medicine,  
Ogaki Municipal Hospital

YOKO MATSUKAWA  
Clinical Laboratories,  
Gifu Prefectural Tajimi Hospital

HIROYUKI SUEMATSU and HARUKI SAWAMURA  
Department of Infection Control and  
Prevention,  
Aichi Medical University Hospital

SHIGENORI MATSUBARA  
Matsubara Otorhinolaryngology Clinic

NAOHIRO SHIBATA  
Department of Infectious Diseases,  
Tohno Kousei Hospital

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

YOSHIHIRO YAMAMOTO  
Department of Clinical Infectious Diseases,  
Toyama University Hospital

HIROMICHI IWASAKI  
Division of Infection Control and Prevention,  
University of Fukui Hospital

YUKA YAMAGISHI and HIROSHIGE MIKAMO  
Department of Clinical Infectious Diseases,  
Aichi Medical University

We investigated the susceptibility to antibacterial agents of 186 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from medical facilities in Gifu, Aichi, Toyama, and Fukui prefectures from October 2013 to February 2014. MIC<sub>50/90</sub> of piperacillin (PIPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), ceftazidime (CAZ), cefepime (CFPM), imipenem (IPM), meropenem (MEPM), doripenem (DRPM), aztreonam (AZT), ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX), amikacin (AMK) and colistin (CL) against *P. aeruginosa* was 8/32, 4/32, 2/8, 2/16, 1/32, 0.5/8, 0.25/4, 8/32, 0.25/8, 0.5/16, 4/8 and 1/1 µg/mL respectively. Two strains of multidrug resistant *P. aeruginosa* were isolated (1.1%).

They were isolated from the respiratory tract, intra-abdominal, and urinary infection. The susceptible ratio against *P. aeruginosa* derived from intra-abdominal infection for carbapenem was lower than those from respiratory tract and urinary infection. The susceptible ratio against *P. aeruginosa* derived from urinary infection for penicillin, cephem, monobactam, and fluoroquinolone was lower than those from respiratory and intra-abdominal infection.

It is meaningful to pay attention to the susceptibility to antibacterial agents in each clinical specimen from infected organ.