

研究

当院分離緑膿菌の各種抗菌薬に対する感受性の
3年間の年次推移森田恵理¹⁾、林 晃司¹⁾、木村 泰¹⁾、木村繁和²⁾、伊藤陽一郎³⁾¹⁾岐阜赤十字病院 検査部、²⁾岐阜赤十字病院 薬剤部³⁾岐阜赤十字病院 内科Sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in Gifu Red Cross Hospital
to antibacterial agents changes over 3 years

要旨

今回、2005年から2007年までの特定期間（9月～11月の3ヶ月間）に当院で分離された緑膿菌臨床分離株を対象としその分離状況および各種抗菌薬に対する感受性を検討した。05年、06年、07年ともに最も抗菌活性が高かったのはCPFXで次いでMEPM、BIPM、IPMの順となった。また当院では06年2月よりカルバペネム薬の届出制が実施され、実施前と実施後ではカルバペネム薬の使用量及び総使用抗菌薬に対する使用割合は減少し、カルバペネム系薬の感受性も経年的に高くなる傾向があった。以上より使用抗菌薬と耐性化は深く関与していることが推測される。今後も薬剤感受性に関する定期的なサーベイランスを行い、施設にあった抗菌薬治療を検討すること、そして継続した抗菌薬適性使用の啓発が必要である。

Eri Morita, et al : ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 42 : 28—34, 2009 (2009.01.22 受理)

KEYWORDS

緑膿菌、 抗菌薬届出制、 感受性

【はじめに】

緑膿菌は偏性好気性のグラム陰性桿菌で土壌や下水などの自然環境に広く常在し、健常者には通常病原性を示さない弱毒菌の一つであるが、消毒薬や抗生物質に対する抵抗力が元から高い上、後天的に多彩な耐性機構を保有することができ、免疫能力の低下した患者において日和見感染症を生じる最も代表的な細菌である¹⁾。

最近、抗緑膿菌作用のあるβラクタム薬のみならずカルバペネム系薬、フルオロキノロン系薬、アミノグリコシド系薬などに広く耐性を獲得したいわゆる「多剤耐性緑膿菌」が出現し治療上あるいは院内感染対策上重要視されている²⁾³⁾。

このような状況下、耐性状況は各施設によって異なり、それぞれの医療機関ごとのサーベイランスを行ないその傾向を知ることは重要であると考えられる。

今回、我々は過去3年間の連続した特定期間において当院にて各種臨床検体から分離、同定した緑膿菌の各種抗菌薬に対する感受性を測定し検討した。

また、当院では2006年2月よりカルバペネム系抗菌薬の届出制も実施しており薬剤使用状況との関連性についても検討をしたので報告をする。

【対象と方法】

1. 菌株

2005年から07年の3年間の9月から11月までの3ヶ月間に当院で分離された緑膿菌それぞれ34、50、28株を対象とした。

同一患者からの重複をさけるため初回分離株を使用した。

2. 薬剤感受性試験と供試薬剤

各試験菌に対する薬剤感受性試験は日本化学療法学会標準法に基づくドライプレート(栄研化学)を用いた微量液体希釈法によりMICを測定した。

MIC測定に用いた薬剤はpiperacillin(PIPC)、ceftazidime(CAZ)、sulbactam/cefoperazone(SBT/CPZ)、amikacin(AMK)、gentamicin(GM)、arbekacin(ABK)、biapenem(BIPM)、imipenem(IPM)、meropenem(MEPM)、ciprofloxacin(CPFX)の計10薬剤を用いた。希釈系列はPIPC、CAZ、SBT/CPZは1~128 $\mu\text{g/mL}$ 、AMKは1~64 $\mu\text{g/mL}$ 、BIPM、IPM、MEPM、GMは0.25~32 $\mu\text{g/mL}$ 、ABKは0.5~32 $\mu\text{g/mL}$ 、CPFXは0.06~8 $\mu\text{g/mL}$ とした。

3. 多剤耐性緑膿菌の判定

IPMのMIC $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ 、AMKのMIC $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ 、CPFXのMIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ の条件を同時に全て満たした緑膿菌を多剤耐性緑膿菌と判定した。

【結果】

1. 検体の背景

分離株の材料別内訳を表1に示した。検出される検体種類の上位は3年間とも喀痰、尿、便でそれぞれの年で6割以上を占めていた。

年次経過としては喀痰の割合が減少(38%から25%に)し、尿の占める割合が増加(18%から36%)していた。その他の検体には胆汁や生殖器からの検体が含まれていた。

2. 各抗菌薬の年度別抗菌活性と各抗菌薬に対する感受性の経年的変動及びMIC₅₀とMIC₉₀の推移

各種試験薬剤の年度別MIC分布およびMIC₅₀、MIC₉₀を表2~4に累積曲線を図1~図3に示した。05年、06年、07年ともに最も抗菌活性が高かったのはCPFXで次いでMEPM、BIPM、IPMの順で抗菌活性が高かった。この傾向は3年間とも変化がなかった。各抗菌薬に対する経年的な薬剤感受性はPIPCの05年/06年/07年のMIC₅₀は(8/4/4 $\mu\text{g/mL}$)と05年に比べ06年、07年ともに1管ほど低下していたが逆にMIC₉₀は(16/32/32 $\mu\text{g/mL}$)と05年に比べ06年、07年ともに1管ほど高くなっていた。CAZのMIC₅₀は3年間とも(2 $\mu\text{g/mL}$)であったがMIC₉₀は(8/8/64 $\mu\text{g/mL}$)となり05年、06年に対して07年は3管ほど高くなった。SBT/CPZのMIC₅₀は(16/16/8 $\mu\text{g/mL}$)と05、06年に対し07年は1管ほど低下していたが逆にMIC₉₀は(32/64/128 $\mu\text{g/mL}$)と耐性傾向を示していた。カルバペネム系薬剤であるIPM、MEPM、BIPMのMIC₅₀はそれぞれIPM(1/1/1 $\mu\text{g/mL}$)、MEPM(0.5/0.5/0.5 $\mu\text{g/mL}$)、BIPM(0.5/0.5/0.5 $\mu\text{g/mL}$)であり3剤とも安定した数値を示していた。MIC₉₀に関してはIPM(4/2/2 $\mu\text{g/mL}$)、MEPM(2/8/1 $\mu\text{g/mL}$)、BIPM(4/2/1 $\mu\text{g/mL}$)でありMEPMの06年の数値を除き低下する傾向がみられた。

表.1 材料別緑膿菌検出状況

	2005 年	2006 年	2007 年
Sputum	13	18	7
Urine	6	16	10
Feces	4	9	4
Ear discharge	2	2	1
Purulent effusion	2	1	3
Blood	0	1	1
Other	7	3	2
Total	34	50	28

アミノグリコシド系薬である AMK、GM、ABK の MIC₅₀ は 3 年間すべてにおいて AMK (4 μ g/mL)、GM と ABK は (2 μ g/mL) と変化はなかったが MIC₉₀ は AMK (4/8/16 μ g/mL)、GM、ABK は (4/4/8 μ g/mL) と年次的に高くなる傾向がみられた。CPFX の MIC₅₀ は (0.25/0.25/0.125 μ g/mL) と安定した数値だったが、MIC₉₀ は (8/8/0.5 μ g/mL) で 05 年、06 年は変化がなかったが 07 年は 0.5 μ g/mL と 4 倍ほど低い値となった。

3. 多剤耐性緑膿菌の検出状況

3 年間で検討した緑膿菌 112 株のうち多剤耐性緑膿菌と判定された菌株は 1 株 (0.89%) で 2007 年、材料は尿からの検出であった。判定抗菌薬の MIC は IPM 32 μ g/mL、AMK は 32 μ g/mL、CPFX は >8 μ g/mL だった。その他の抗菌薬の MIC は PIPC は 32 μ g/mL、CAZ、SBT/CPZ は >128 μ g/mL、GM は 32 μ g/mL、ABK は 16 μ g/mL、BIPM、MEPM は >32 μ g/mL だった。

4. 各種注射用抗菌薬使用量および使用状況の年度推移

当院は 06 年 2 月よりカルバペネム抗菌薬届出制を開始した。開始前の 05 年 2 月～06 年 1 月の 1 年、開始後の 06 年 2 月～07 年 1 月、07 年 2 月～08 年 1 月の 2 年、合計 3 年間の注射用抗菌薬使用状況について図 4～5 に示した。各年の総使用本数は (05 年/06 年/07 年) について (40571/44767/45432 バイアル) となった。05 年に比べ 06 年以降は総使用量で 4000 バイアル以上の増加となっているがその理由は当院は 06 年に新病棟を建設し 50 床増床となったためだと思われる。そのような中で注射用カルバペネム系抗菌薬使用本数は (05 年/06 年/07 年) について (7198/6295/6668 バイアル) と届出制実施前に比べて実施後は使用本数自体も減少し総使用抗菌薬に占める割合も (17.7/14.0/14.7%) と減少した。注射用第 3、4 セフェム系抗菌薬の使用本数は (05 年/06 年/07 年) について (7964/10173/9186 バイアル) となり総使用抗菌薬に占める割合は (19.6/22.7/20.2%) となりカルバペネム薬届出制実施後は総使用抗菌薬の 20 % 以上を占めた。

【考察】

今回の検討で同一の医療施設でも年次別に緑膿菌の抗菌薬に対する感受性は変動することが確認された。

本邦も含めて、世界的にも緑膿菌の薬剤感受性のサーベイランスがおこなわれており⁴⁾⁵⁾⁶⁾ 緑膿菌のカルバペネム薬の耐性化が指摘されている⁷⁾。しかし、今回の我々の検討では 05 年と 07 年のカルバペネム薬の MIC を比較すると感受性の上昇が認められた。その理由としてカルバペネム薬は緑膿菌の多剤耐性化に関与する危険因子の 1 つとして指摘されている⁸⁾が、当院では 06 年 2 月より全ての注射用カルバペネム系抗菌薬の届出制が実施され、そのためカルバペネム薬の使用が規制され、安易なカルバペネム薬の使用に歯止めがかかり実際に使用されるカルバペネム薬の使用量が減少したためではないかと考えられた。このことから使用する薬剤とその薬剤に対する耐性化は深く関与していることが示唆された。またカルバペネム薬の使用量の低下で広域ペニシリン系薬や第 3、4 セフェム系薬の使用量が増加するとこれらの薬剤に耐性をしめす耐性菌、メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) や基質特異性拡張型 β lactamase (ESBL) 産生グラム陰性桿菌などが拡散される可能性が高くなり今後緑膿菌のみならずこのような耐性菌の動向にも十分な注意が必要であると思われる。

一方、PIPC、CAZ、SBT/CPZ、AMK、GM、ABK の MIC₉₀ は経年的に上昇していることから抗菌薬使用量との関連についての検討の追加や今後の動向を注意深く監視する必要があると思われる。

今回検討したカルバペネム系薬の MIC₅₀/MIC₉₀ の値では 07 年は IPM (1/2 μ mg/mL)、MEPM (\leq 0.25/1 μ mg/mL)、BIPM (0.5/1 μ mg/mL) で MEPM の感受性が最も良く、次いで BIPM、IPM となった。MEPM は緑膿菌の PBP2 および PBP3 に対して IPM よりも高い親和性を持つこと、また、薬剤の透過に関与している外膜蛋白である OprD の欠損だけでは耐性化されないといわれる⁶⁾⁹⁾。このようなことが MEPM と BIPM の緑膿菌に対する安定した抗菌力に反映している可能性があると思われる。

AMK、GM、ABK に関しては 3 年間すべ

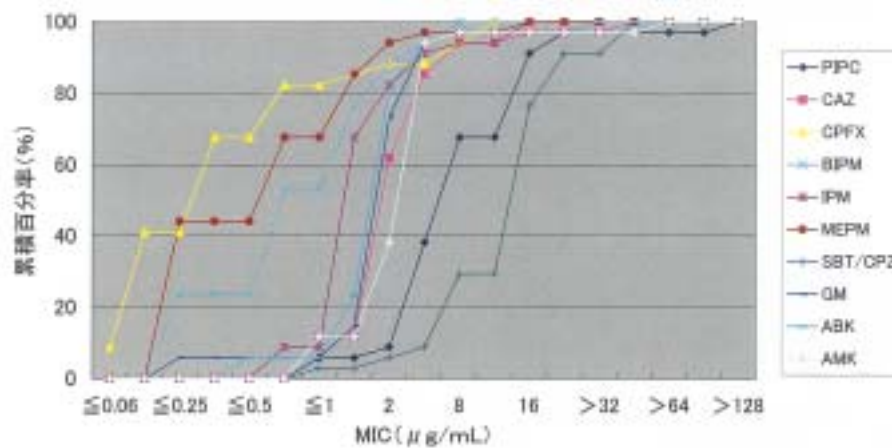


図. 1 2005 年 感受性分布(n=34)

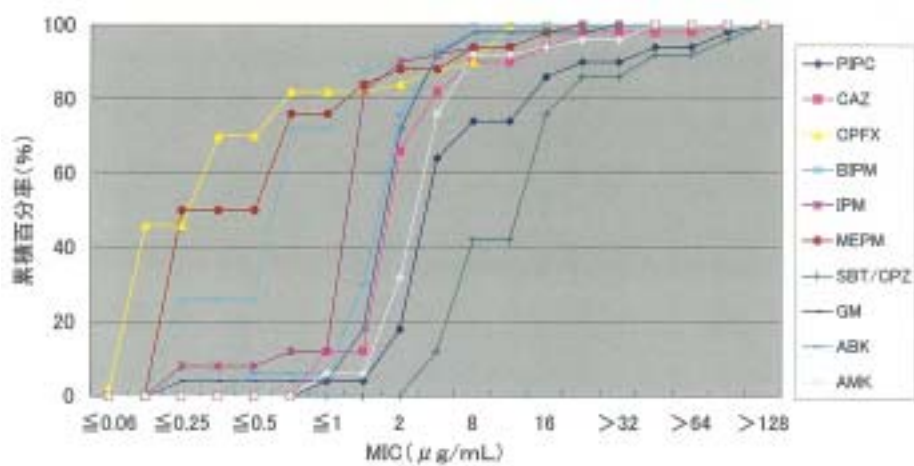


図. 2 2006 年 感受性分布(n=50)

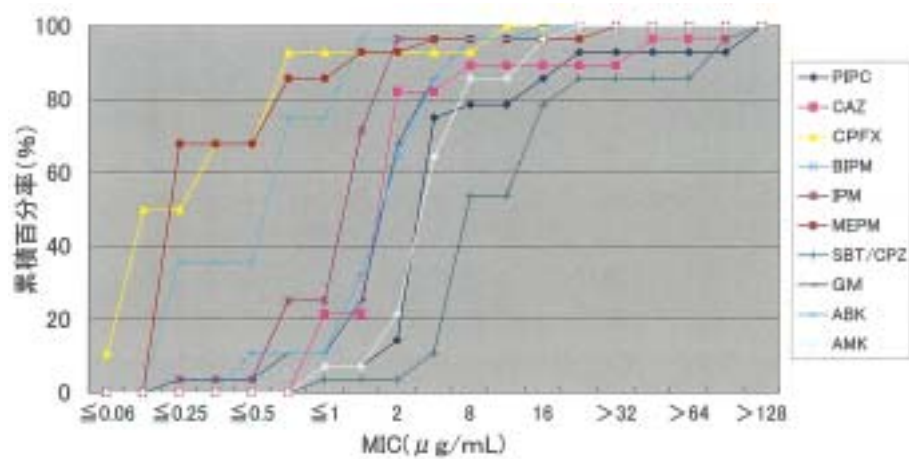


図. 3 2007 年 感受性分布(n=28)

表. 2 2005年MIC分布とMIC⁵⁰、MIC⁹⁰

	(MIC $\mu\text{g/mL}$)																			MIC ⁵⁰	MIC ⁹⁰
	≤ 0.06	0.125	≤ 0.25	0.25	≤ 0.5	0.5	≤ 1	1	2	4	8	> 8	16	32	> 32	64	> 64	128	> 128		
PIPC							2		1	10	10		8	2					1	8	16
CAZ							4		17	8	3		1			1				2	8
CPFX	3	11		9		5		1	1		2	2								0.25	8
BIPM			8			10		8	4	2	2									0.5	4
IPM					3			20	5	3	1		2							1	4
MEPM			15			8		6	3	1			1							0.5	2
SBT/CPZ							1		1	1	7		16	5		3				16	32
GM			2					3	20	7	1						1			2	4
ABK					2			6	20	4	1					1				2	4
AMK							4		9	19	1						1			4	4

表. 3 2006年MIC分布とMIC⁵⁰、MIC⁹⁰

	(MIC $\mu\text{g/mL}$)																			MIC ⁵⁰	MIC ⁹⁰
	≤ 0.06	0.125	≤ 0.25	0.25	≤ 0.5	0.5	≤ 1	1	2	4	8	> 8	16	32	> 32	64	> 64	128	> 128		
PIPC							2		7	23	5		6	2		2		2	1	4	32
CAZ							6		27	8	4		2	2				1		2	8
CPFX	1	22		12		6			1	2	1	5								0.25	8
BIPM			13			23		8	1	2	1		2							0.5	2
IPM			4			2		35	4	1	1		2	1						1	2
MEPM			25			13		4	2		3		2	1						≤ 0.25	8
SBT/CPZ										6	15		17	5		3		2	2	16	64
GM			2					7	27	10	3				1					2	4
ABK					3			12	23	8	4									2	4
AMK							3		13	22	8		1	1		2				4	8

表. 4 2007年MIC分布とMIC⁵⁰、MIC⁹⁰

	(MIC $\mu\text{g/mL}$)																			MIC ⁵⁰	MIC ⁹⁰
	≤ 0.06	0.125	≤ 0.25	0.25	≤ 0.5	0.5	≤ 1	1	2	4	8	> 8	16	32	> 32	64	> 64	128	> 128		
PIPC							2		2	17	1		2	2					2	4	32
CAZ							6		17		2					2			1	2	64
CPFX	3	11		5		7						2								0.125	0.5
BIPM			10			11		6							1					0.5	1
IPM			1			6		13	7					1						1	2
MEPM			19			5		2		1					1					≤ 0.25	1
SBT/CPZ							1			2	12		7	2				3	1	8	128
GM			1			2		4	12	5	3			1						2	8
ABK					3			6	9	6	3		1							2	8
AMK							2		4	12	6		3	1						4	16

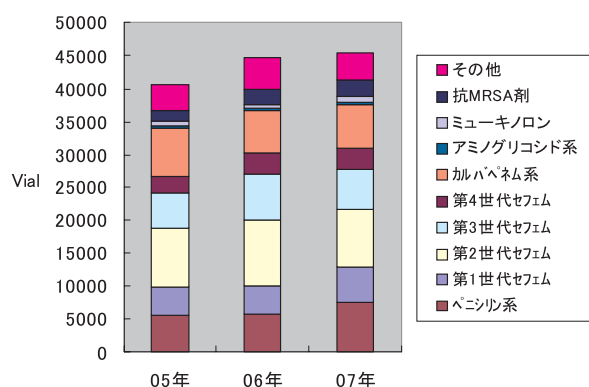


図. 4
注射用抗菌薬の系統別使用 vial の年度推移

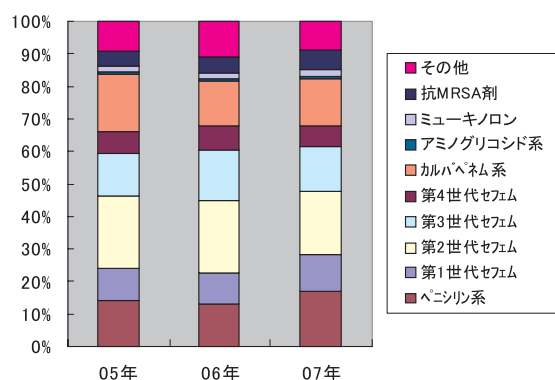


図. 5
注射用抗菌薬の系統別使用量比率の年度推移

てにおいて ABK および GM のほうが AMK より MIC_{50} 、 MIC_{90} とともに低値であった。また、ABK は GM と比較して MIC_{50} 、 MIC_{90} と同じ値となり、今回検討したアミノグリコシド系薬3薬のなかでは ABK が GM と同等の感受性を示し、AMK よりも感受性が高い結果となった。このことはあくまでも薬剤感受性試験の結果からではあるが現在抗 MRSA 薬として認可されている ABK が緑膿菌感染症治療においてもその効果が期待できる可能性があるということ、つまり臨床の場で度々経験する MRSA 感染症が緑膿菌との複数菌感染をおこしたときの治療薬として検討することのできる薬剤の1つではないかと考えられた。

以上、3年間における緑膿菌に対する薬剤感受性について報告した。同一施設において

も年次ごとに各薬剤に対する感受性は変化しており、各医療機関ごとにアンチバイオグラムを作成しそれを把握し活用することは大変重要であると思われる。今後も薬剤感受性サーベイランスを定期的に施行してこれらの情報を臨床医に開示し抗菌薬適正使用や院内感染対策に反映させていくことが耐性菌を増加させないために必要である。

【引用文献】

- 1) 荒川宜親：感染症の話 多剤耐性緑膿菌。Infectious Disease Weekly Report Japan 2002 年第17週(4月22日～4月28日)：通巻第4巻第17号9～13
- 2) Kurokawa. H.; T. Yagi, N. Shibata, *et al.*：Worldwide proliferation of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. Lancet 354(9182)：955、1999
- 3) Hirakata. Y.; T. Yamaguchi, M. Nakano, *et al.*：Clinical and bacteriological characteristics of IMP-type metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. Clin. Infect. Dis. 37:26～32、2003
- 4) Sader HS, Fritsche TR, Jones RN：Potency and spectrum trends for cefepime tested against 65746 clinical bacterial isolates collected in North America medical centers：Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998–2003). Diagn Microbiol Infect Dis 2005；52：265-73
- 5) 生方公子、千葉奈穂子、小林玲子、他：緑膿菌に対する biapenem、meropenem および ceftazidime の抗菌作用の比較。日化療会誌 50：794～804、2002
- 6) 山口恵三、石井良和、岩田守弘、渡邊直樹、上原信之、保嶋 実、他：Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2002 年臨床分離株の感受性サーベイランス・Jap J Antibiotics 2004；57：70–104
- 7) Tsuji A, Kobayashi I, Oguri T, Inoue M, Yabuuchi E, Goto S：An epidemiological study of the susceptibility and frequency of multiple-drug-resistant strains of

Pseudomonas aeruginosa isolated at medical institutes nationwide in Japan.

- 8) J Infect Chemother 2005 : 11 : 64-70
Ohmagari N、Hanna H、Graviss L、
Hackett B、Perego C、Gonzalez V、*et al.*
: Riskfactors for infections with
multidrug-resistant *Pseudomonas*
aeruginosa in patients with cancer.
Cancer 2005 : 104 : 205-12
- 9) 砂川 淳、金澤勝則、納田浩治：カルバペ
ネム系抗生物質の抗緑膿菌活性・Jap J
Antibioticus 2000 : 53 : 479-511
- 10) 宮崎博章、入江利行、巢元美佐、溝口宏美、
永山眞紀：カルバペネム薬制限下における
イミペネム耐性緑膿菌と多剤耐性緑膿菌の
検出率の推移 環境感染 2006 : 21 : 162-7
- 11) 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：Jap J Antibioticus
2006 : 59 : 355-363