

## 2006年から2008年の3年間に分離された緑膿菌の 薬剤感受性に関する検討

吉村尚江<sup>1,2)</sup>・藤 洋美<sup>1)</sup>・成田千加<sup>1)</sup>・徳重智絵美<sup>1)</sup>・  
角銅智子<sup>1)</sup>・大坪千麻<sup>1)</sup>・結城万紀子<sup>1)</sup>・稲満紗斗美<sup>1)</sup>・  
塩塚昭一<sup>2)</sup>・高田 徹<sup>2)</sup>・渡辺憲太郎<sup>2)</sup>・松永 彰<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 福岡大学病院臨床検査部

<sup>2)</sup> 福岡大学病院感染制御部

(2009年10月5日受付)

2006年から2008年に福岡大学病院の細菌検査室で検出された緑膿菌903株を対象に分離状況および抗緑膿菌活性を有する薬剤に対する感受性の状況を評価した。分離状況において患者年齢は、70歳代にピークがあり、検体は呼吸器(47.8%)、尿(24.4%)、膿(18.9%)の順であった。外来患者由来株のpiperacillin/tazobactamに対する感受性率は98.7%と最も高く、ceftazidime, cefepime, imipenem, meropenem, amikacinに対して感受性率は90%以上であった。一方入院患者由来株では、amikacinに対して93.3%、piperacillin/tazobactamに対して83.2%の感受性率を示したが、aztreonamに対して49.3%であり、その他の抗菌薬に対して感受性率は60%台であった。多剤耐性緑膿菌(MDRP)の分離頻度は、対象株の3.3%であった。2007年にMDRPが短期間に複数の患者より分離されたことを契機に、カルバペネム系薬の使用届けの義務化および感染対策室の抗菌薬投与に関する指導の強化を実施した。その結果、2008年の抗菌薬使用量はpiperacillin/tazobactamを除いて減少し、カルバペネム系薬剤使用量は前年比の69%まで減少した。それにともない緑膿菌の感受性率は、amikacinに対して変化がなかったが、piperacillin/tazobactam, ceftazidime, cefepime, meropenem, aztreonam, imipenem, meropenem, ciprofloxacin, levofloxacinに対しては10~17%回復した。今後も薬剤感受性サーベイランスを通して薬剤感受性および抗菌薬使用量の動向に注意を払っていく必要性があると考えられた。

緑膿菌に有効な抗菌薬は限られており、piperacillin, 一部のセファロスポリン系, カルバペネム系, キノロン系, アミノグリコシド系が有効である。また、スペクトルの及んでいる薬剤に対しても耐性率が高く、多剤耐性株の報告も多い菌種である。1999年4月に公布された感染症予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(感染

症法)ではimipenem, ciprofloxacinおよびamikacinの3剤耐性緑膿菌による感染症を薬剤耐性緑膿菌感染症として定点報告の対象としている。データ収集を開始して以来、年間定点あたり1.5前後で推移している<sup>1)</sup>。薬剤耐性緑膿菌感染症の基準を満たす緑膿菌は、ceftazidimeなどのセファロスポリン系薬剤にも耐性を示すものがほ

とんどであり、アミノグリコシド系および piperacillin/tazobactam にも耐性を示す株も存在するが、本邦で承認されている抗菌薬で有効な薬剤が存在しない場合もある。このような院内感染事例は2002年以降、全国の大学病院を中心に多数報告されており<sup>2,3)</sup>、福岡大学病院においても多剤耐性緑膿菌 (MDRP) による定着例の集積が2007年に認められた。MDRPの治療に際しては Colistin 静注が有効であるとされており<sup>4,5)</sup>、本邦では承認されていないが、一部の病院では倫理審査委員会の承認を受け、Colistin 注射用製剤を輸入し備蓄している。また、緑膿菌は腸管内の常在菌であり、いろいろな検査材料から分離される。その病原性はそれほど強くはなく、検体から分離されても定着例である場合が多い。しかしながら、宿主の免疫力低下で、あらゆる感染症の起炎菌となりうるため、感染対策が重要な菌種である。そこで、福岡大学病院における緑膿菌の分離状況の詳細および抗緑膿菌活性を有する薬剤に対する感受性の推移を検討したので報告する。

## 材料と方法

### 使用菌株

2006年から2008年に福岡大学病院の臨床検体(便検体を除く)より分離された緑膿菌で、薬剤感受性検査を実施した菌株を対象とした。同一患者同一検査材料由来株は1年に1株とし集計した。

### 検査方法

薬剤感受性検査は、グラム陰性菌感受性カード AST-N025 (2006年1月から6月) と AST-N036 (2006年7月~2008年12月) を使用し、VITEK2 (SYSMEX) で測定した。AST-N025には、piperacillin/tazobactam が含まれていないため、2006年1月から6月の piperacillin/tazobactam に対する感受性は、piperacillin の値を使用した。ま

た、ceftazidime MIC  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$  を示す株については、メルカプト酢酸ディスク (栄研化学) と ceftazidime ディスクを用いた確認試験より、メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生の有無を確認した。薬剤感受性は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の breakpoint の基準に従い S, I, R で判定した<sup>6)</sup>。MDRPは、感染症法の薬剤耐性緑膿菌感染症の基準である imipenem, amikacin および ciprofloxacin の3剤すべてのMICが  $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ ,  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$  および  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$  を示す株と定義した。

### 統計学的処理

感受性率の比較は、感受性株数とそれ以外の株数のデータを用い、 $\chi^2$  テストにより検定をした。

## 結果

### 菌株の背景

2006年入院患者由来255株、外来患者由来53株、2007年入院患者由来263株、外来患者由来58株、2008年入院患者由来229株、外来患者由来45株の計903株を対象とした。入院患者由来株および外来患者由来株を患者の年齢別にみると、入院患者由来株は70歳代が、外来患者由来株は60歳代にピークがあった。65歳以上の高齢者が入院患者由来株では52.6%、外来患者由来株では44.9%を占めた。Fig. 1に、入院患者由来株、外来患者由来株を検査材料別に示す。入院患者由来株では、呼吸器48.6%と最も多く、次いで尿23.1%、膿17.3%であり、血液・髄液は5.5%を占めた。一方外来患者株では、呼吸器、尿、膿がそれぞれ26-30%を占め、耳漏が10.9%であった。

### 薬剤感受性

薬剤感受性の結果を入院患者、外来患者由来株別に Table 1 に示す。入院患者由来株では amikacin に対して93.3%の感受性率を示し、pipera-

Fig. 1. Isolation frequencies of *Pseudomonas aeruginosa* isolates classified by type of clinical materials.

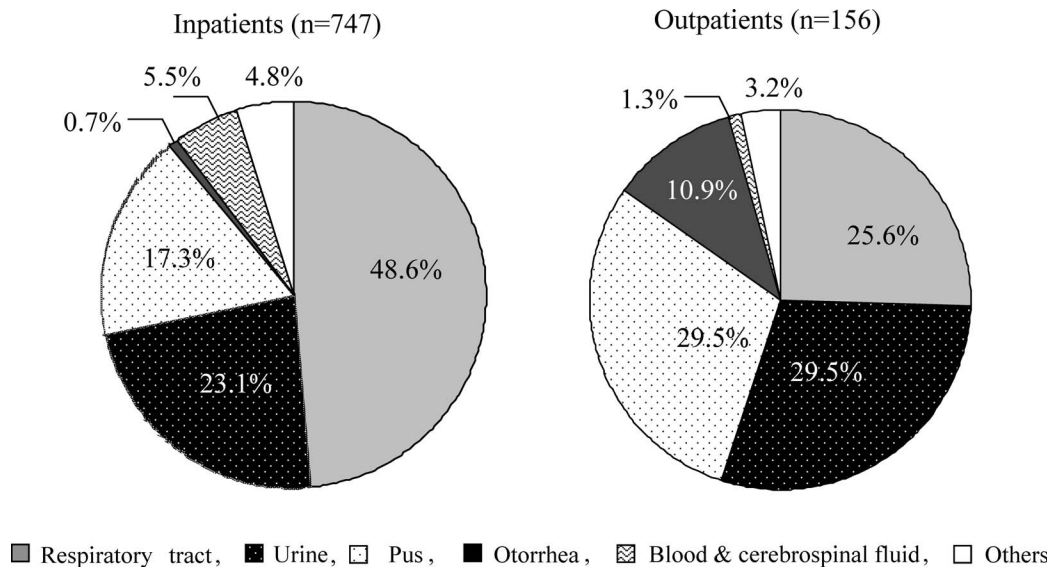
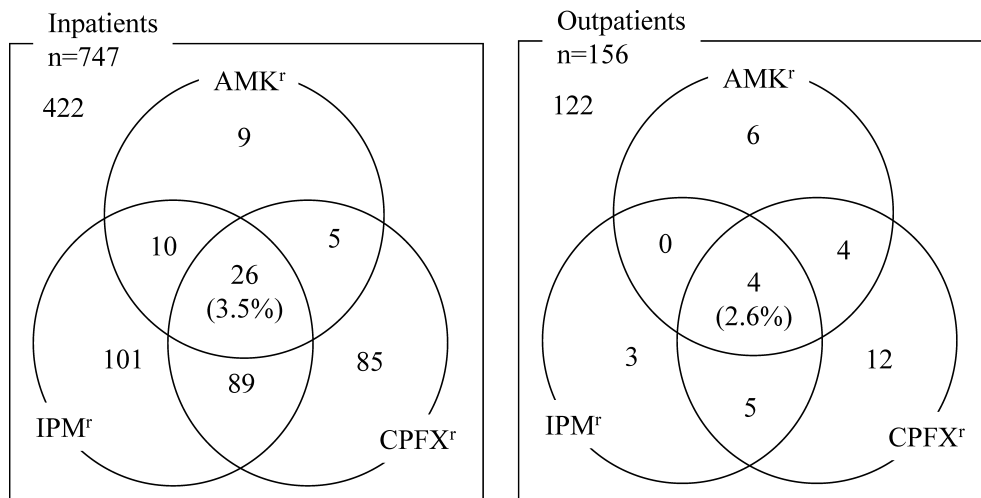


Table 1. Antimicrobial activity of various antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolated in 2006 to 2008

	n	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		Susceptibility category (%) <sup>a</sup>			
		Range	50%	90%	S	I	R
<b>Inpatients</b>							
Piperacillin/tazobactam	743	$\leq 4$ - $>64$	8	$>64$	83.2	0.0	16.8
Cefoperazone	623	4 - $>32$	8	$>32$	61.6	8.7	29.7
Ceftazidime	747	$\leq 1$ - $>32$	4	$>32$	68.5	11.2	20.3
Cefepime	747	$\leq 1$ - $>32$	4	$>32$	69.7	10.8	19.5
Aztreonam	741	$\leq 1$ - $>32$	16	$>32$	49.3	21.7	29.0
Imipenem	747	$\leq 1$ - $>8$	2	$>8$	63.9	5.8	30.3
Meropenem	745	$\leq 0.25$ - $>8$	1	$>8$	68.1	6.7	25.2
Ciprofloxacin	747	$\leq 0.25$ - $>2$	$\leq 0.25$	$>2$	63.5	9.1	27.4
Levofloxacin	747	$\leq 0.25$ - $>4$	1	$>4$	64.8	5.1	30.1
Amikacin	746	$\leq 2$ - $>32$	4	16	93.3	4.8	1.9
<b>Outpatients</b>							
Piperacillin/tazobactam	155	$\leq 4$ - $>64$	4	16	98.7	0.0	1.3
Cefoperazone	138	$\leq 2$ - $>32$	8	32	87.7	5.1	7.2
Ceftazidime	156	$\leq 1$ - $>32$	4	8	92.3	1.9	5.8
Cefepime	156	$\leq 1$ - $>32$	2	8	91.7	4.5	3.8
Aztreonam	156	$\leq 1$ - $>32$	4	16	68.6	25.0	6.4
Imipenem	156	$\leq 1$ - $>8$	1	4	90.4	1.9	7.7
Meropenem	155	$\leq 0.25$ - $>8$	$< 0.25$	2	94.2	0.6	5.2
Ciprofloxacin	156	$\leq 0.25$ - $>2$	$< 0.25$	$>2$	80.8	3.2	16.0
Levofloxacin	156	$\leq 0.25$ - $>4$	0.5	$>4$	82.1	3.2	14.7
Amikacin	154	$\leq 2$ - $>32$	4	16	90.9	4.6	4.5

a: used value defined by Clinical and Laboratory Standards Institute

Fig. 2. Multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

Parentheses: Ratio of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. IPM<sup>r</sup>: MIC of imipenem  $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ , CPFX<sup>r</sup>: MIC of ciprofloxacin  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ , AMK<sup>r</sup>: MIC of amikacin  $\geq 32 \mu\text{g/ml}$

cillin/tazobactam に対して 83.2%，それ以外の薬剤 (aztreonam を除く) に対して 61.6~69.7% であった。一方，外来患者由来株では，piperacillin/tazobactam に対して感受性率が 98.7% と最も高く，ceftazidime に対して 92.3%，cefepime に対して 91.7%，meropenem に対して 94.2%，imipenem に対して 90.4%，amikacin に対して 90.9% で感受性率は 90% 以上であった。キノロン系薬剤に対して感受性率は 80% 以上を保っていた。

Fig. 2 に，imipenem，amikacin および ciprofloxacin に対する耐性化の状況を入院，外来別に示す。今回分離された MDRP は，3 年間で分離された株の 3.3% (30/903) で，入院患者由来株では 3.5% (26/747)，年次別にみると 2006 年，2007 年および 2008 年では，2.9，4.0，2.9% であり，増加傾向は認めなかった。外来患者由来株では 3 年間で 2.6% (4/156) であった。MDRP を除いた imipenem，amikacin および ciprofloxacin のうちいずれか 2 剤耐性株は入院患者由来株で 13.9% (104/747)，外来患者由来株で 5.8% (9/156) 存在した。メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生株と判定さ

れた株は，903 株のうち 37 株で，入院患者では 4.1% (31/747)，外来患者では 3.8% (6/156) であった。また，メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生株は MDRP の 33.3% (10/30) を占めていた。

Table 2 に MDRP 30 株の各種薬剤に対する感受性を示す。MDRP は，piperacillin/tazobactam に対する感受性率が 56.7% と最も高く，ceftazidime および cefepime に対する耐性率 ( $R > 32 \mu\text{g/ml}$ ) は 80% で，amikacin に対する耐性率 ( $R > 32 \mu\text{g/ml}$ ) は 23.3% であった。

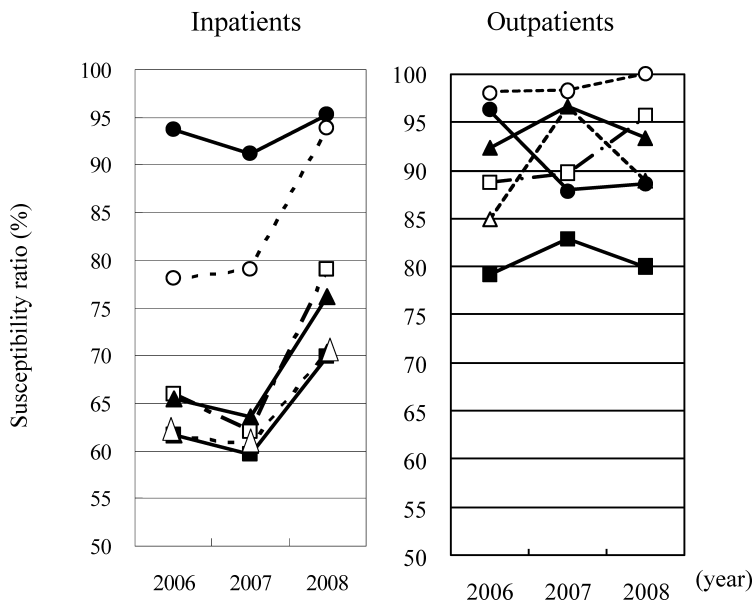
#### 薬剤感受性の年次推移

緑膿菌の主な薬剤感受性率の年次推移を Fig. 3 に示す。外来患者由来株では ceftazidime に対する感受性率が 2008 年で回復し，amikacin に対する感受性率は 2007 年，2008 年で低下したが，有意差はなかった。入院患者由来株では，2006 年および 2007 年の分離株ではほぼ同等の感受性率であったが，2008 年の分離株は前年に比べ感受性率が高く，2008 年で感受性が回復したことが示唆された。2007 年の感受性率と 2008 年の感受性率

Table 2. Antimicrobial activity of various antibiotics against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*<sup>a</sup>.

	n	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			Susceptibility category (%) <sup>b</sup>		
		Range	50%	90%	S	I	R
Piperacillin/tazobactam	30	8 — >64	64	>64	56.7	0.0	43.3
Cefoperazone	29	1 — >32	>32	>32	6.9	0.0	93.1
Ceftazidime	30	4 — >32	>32	>32	6.7	13.3	80.0
Cefepime	30	8 — >32	>32	>32	6.7	13.3	80.0
Aztreonam	30	2 — >32	>32	>32	16.7	26.6	56.7
Imipenem	30	>8	>8	>8	0.0	0.0	100.0
Meropenem	30	8 — >8	>8	>8	0.0	13.3	86.7
Ciprofloxacin	30	>2	>2	>2	0.0	0.0	100.0
Levofloxacin	30	4 — >4	>4	>4	0.0	3.3	96.7
Amikacin	30	32 — >32	32	>32	0.0	76.7	23.3

a: MIC of imipenem  $\geq 16\mu\text{g/ml}$ , MIC of ciprofloxacin  $\geq 4\mu\text{g/ml}$ , and MIC of amikacin  $\geq 32\mu\text{g/ml}$   
 b: used value defined by Clinical and Laboratory Standards Institute

Fig. 3. Yearly changes of antimicrobial susceptibility ratio against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from various specimen in 2006 to 2008.

●: amikacin, ○: piperacillin/tazobactam, ■: ciprofloxacin, □: ceftazidime, ▲: meropenem, △: imipenem  
 Number of isolates in inpatients; 2006: n=255, 2007: n=261–263, 2008: n=226–229  
 Number of isolates in outpatients; 2006: n=52–53, 2007: n=58, 2008: n=44–46

について、それぞれの薬剤で有意差検定を実施したところ、amikacinとcefoperazoneでは有意差は認められなかったが、cefepime, aztreonam,

imipenem, ciprofloxacin, levofloxacinでは、 $p < 0.05$ 、piperacillin/tazobactam, ceftazidime, meropenemでは $p < 0.01$ であった。

## 考察

当院の入院患者由来緑膿菌は、高齢者65歳以上の呼吸器検体由来株が半数近くを占めていた。中でも救命センター入院中の高齢者からの分離検体が多かった。その理由の一つとして、当院救命センターでは感染症状の有無に関わらず、人工呼吸器装着患者は週1回の喀痰検査を実施しているためである。Tsujiらは、2001年日本全国の37病院で行った調査で ceftazidime 耐性株のうち、MDRPの分離頻度は2.75% (89/3233)と報告している<sup>7)</sup>。今回の福岡大学病院における3年間の検討においては、MDRPの集積事例があった2007年以外の2006年、2008年の入院患者ではMDRPは2.9%であり、全国の2001年の結果とほぼ同様の分離率であると考えられた。メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼの判定は、ceftazidime または imipenem とメルカプト酢酸ディスクを用いた確認試験で相乗作用が認められたもののみ陽性としているが、ceftazidime または imipenem 単独で阻止円が認められずメルカプト酢酸ディスクを併用しても阻止円が認められない場合、つまり判定不能<sup>8)</sup>の株については、メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生株である可能性はあるが、今回は産生株には含めていない。したがって、実際のメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の比率は、前述したよりも高い可能性がある。

福岡大学病院において2007年にMDRPによる定着例の集積があった時は、MDRPはもとよりMDRPの予備群である2剤耐性菌の分離も多かった。そのため、感染対策室では、MDRP・2剤耐性緑膿菌検出の連絡、接触感染予防、および抗菌薬投与指導などを行ない、2008年よりカルバペネム系抗菌薬使用届出を義務化した。その結果、カルバペネム系抗菌薬の使用量は、前年比69%に減少し、セフェム系、amikacin および ciprofloxacin の使用量も前年比62~83%となった。そして、piperacillin/tazobactamのみ使用量が増加し、前年

比158%となった。

さらに、2008年の入院患者由来株の抗菌薬感受性率は、amikacinを除いて、10~17%回復したことは、感染対策室の対策の成果であると考えられた。

今後も感受性サーベイランスを通して、薬剤感受性および抗菌薬使用量の動向に注意を払っていく必要があると考えられた。

## 謝辞

本稿を終えるにあたり、多大なるご指導、ご協力いただきました村谷哲郎先生（キューリン株式会社）に深く感謝いたします。

## 引用文献

- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター web site. 感染症報告数一覧（その2：定点把握）五類感染症。http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Jb.html
- 2) SATOH, R.; H. TSUKADA, Y. TANABE, *et al.*: An outbreak and isolation of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* at Niigata University Hospital, Japan. *J. Infect. Chemother.* 14: 325~329, 2008
- 3) IZUMIDA, M.; M. NAGAI, A. OHTA, *et al.*: Epidemics of drug-resistant bacterial infections observed in infectious disease surveillance in Japan, 2001–2005. *J. Epidemiol.* 17 Suppl: S42~S47, 2007
- 4) KALLEL, H.; M. BAHLOUL, L. HERGAFI, *et al.*: Colistin as a salvage therapy for nosocomial infections caused by multi-drug resistant bacteria in the ICU. *Int. J. Antimicrob. Agents* 28: 366~369, 2006
- 5) GIAMARELLOU, H.: Treatment options for multidrug-resistant bacteria. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 4: 601~618, 2006
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute. Table 2B-1. *Pseudomonas aeruginosa*. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing; M100-S18. 28: 126, 2008
- 7) 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

8) 重高正行, 村谷哲郎, 小林とも子, 他: Metallo- $\beta$ -lactamase 産生株検出における市販の確認セットの比較。感染症学雑誌 80: 391~398, 2006

---

## Antimicrobial susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from 2006 to 2008 in Fukuoka University Hospital

HISAE YOSHIMURA<sup>1,2)</sup>, HIROMI TO<sup>1)</sup>, CHIKA NARITA<sup>1)</sup>, CHIEMI TOKUSHIGE<sup>1)</sup>,  
TOMOKO KAKUDO<sup>1)</sup>, CHIASA OTSUBO<sup>1)</sup>, MAKIKO YUKI<sup>1)</sup>,  
SATOMI INAMITSU<sup>1)</sup>, SHOICHI SHIOTSUKA<sup>2)</sup>, TOHRU TAKATA<sup>2)</sup>,  
KENTARO WATANABE<sup>2)</sup> and AKIRA MATSUNAGA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, Fukuoka University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Infection Control Team, Fukuoka University Hospital

*Pseudomonas aeruginosa* has been reported to be a leading cause of nosocomial infections. We evaluated the characteristics using 903 *P. aeruginosa* strains that were isolated in Fukuoka University Hospital from 2006 to 2008. Clinical specimens of *P. aeruginosa* were detected 47.8% from respiratory tract, 24.4% from urine, and were detected from the pus by 18.9%. Age distribution of the patients was 70 years old or older. Antimicrobial susceptibility ratio of isolates of *P. aeruginosa* from the outpatients against all agents tested except amikacin had more susceptible than it of isolates from the inpatients.

In *P. aeruginosa* isolates detected from the inpatients, susceptibilities to other antibiotics were about 60% though 93.3% and 83.2% were susceptible to amikacin and piperacillin/tazobactam respectively.

Isolation rate of multidrug-resistant *P. aeruginosa* (MDRP) in all clinical isolates was 3.3%.

The report of carbapenem use was obligated in our hospital from the experience of the outbreak by MDRP in 2007, and the infection control team came to regulate the administering of antimicrobial agents more than before. Afterwards, the amounts of the antimicrobial agent use except piperacillin/tazobactam have decreased to 69% compared with the previous year. The susceptibility rates of various antimicrobial agents except amikacin have recovered by 10~17%.

These results suggest that there is a necessity for attending to the drug susceptibility and the amount of the antimicrobial agent use.