

【市販後調査】

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)

石井 良和¹⁾・大野 章¹⁾・岩田 守弘²⁾・村上日奈子²⁾・山口 恵三^{1,2)}¹⁾ 東邦大学医学部微生物・感染症学講座*²⁾ 東邦大学医療センター大森病院検査部

(平成19年4月27日受付・平成19年5月29日受理)

2004年および2005年に東邦大学医療センター大森病院において分離された下気道感染由来緑膿菌402株および尿路感染由来緑膿菌208株の各種抗菌薬に対する薬剤感受性を検討した。Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) のブレイクポイントに基づき算定した感性率は、2003年の成績と比較して改善傾向が認められた。下気道感染由来株の感性率(2004年/2005年)は、ceftazidime (CAZ) に対して94.0%/91.6%、imipenem (IPM) に対して67.5%/75.5%、ciprofloxacin (CPFX) に対して81.5%/85.6%、amikacin (AMK) に対して99.0%/99.0%であった。一方、尿路感染由来株の感性率(2004年/2005年)は、CAZ に対して90.6%/82.4%、IPM に対して82.1%/69.6%、CPFX に対して76.4%/78.4%、AMK に対して95.3%/98.0%であった。

一方、今後問題になってくる可能性のある事象として、セフェム系薬における感性率の低下傾向や尿路分離株を中心とする多剤耐性菌の増加傾向などが認められ、適切な対応が必要であると考えられた。

Key words: MIC, *Pseudomonas aeruginosa*, lower respiratory tract infection, urinary tract infection, ceftazidime

緑膿菌は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)と同様、代表的な日和見感染症の原因菌である。緑膿菌は多くの抗菌薬に対して自然耐性を示すため、有効な抗菌薬が少ない。本邦で緑膿菌感染症に汎用される治療薬は、セフェム系薬、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限られている。緑膿菌は、それら有効と考えられている抗菌薬に対しても容易に耐性を獲得する能力を有している。近年、多剤耐性緑膿菌と呼ばれる、カルバペネム系薬、フルオロキノロン系薬および抗緑膿菌活性を有するアミノグリコシド系薬に対して同時に耐性を示す菌株が出現している¹⁻⁴⁾。このような緑膿菌の特性から、その感染症治療が困難になる場合も少なくない。感染症の治療において重要なことのひとつは、早期に抗菌力の優れた薬剤を選択することである。そのためには、最新の感受性動向を把握することが必要不可欠である。

私たちは2004年に、1996年から2003年に東邦大学医療センター大森病院で分離され、薬剤感受性試験が実施された下気道感染および尿路感染由来緑膿菌のデータを集計し、各抗菌薬に対する感受性の経年的推移を報告した⁵⁾。当病院は東京の中心部に位置しており、ベッド数1,000床以上、1日外来患者数が2,000人を超える大病院である。今回はその継続調査として、2004年および2005年に同病院で分離された下気道感染および尿路感染由来緑膿菌の薬剤感受性を調査したので、その成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 対象検査材料

緑膿菌は2004年1月から2005年12月の期間に東邦大学医療センター大森病院で分離された菌株を対象とした。喀出痰、吸引喀痰、気管支洗浄液などからの分離菌を下気道感染由来株とし、中間尿、尿道留置カテーテル尿、採尿カテーテル尿、腎臓尿からの分離菌を尿路感染由来株とした。なお、同一患者より検出日の異なる複数の菌株が分離された場合には、各年における最初の分離菌株を集計対象とした。

2. 対象薬剤

セフェム系薬としてceftazidime (CAZ)、cefpime (CPR)、cefoxipran (CZOP)、cefepime (CFPM)、セフェム系薬とβ-ラクタマーゼ阻害薬の合剤としてsulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ)、モノバクタム系薬としてaztreonam (AZT)、ペニシリン系薬としてpiperacillin (PIPC)、カルバペネム系薬としてimipenem (IPM)、meropenem (MEPM)、アミノグリコシド系薬としてgentamicin (GM)、amikacin (AMK)、フルオロキノロン系薬としてlevofloxacin (LVFX)、ciprofloxacin (CPFX)、tosufloxacin (TFLX)をそれぞれ対象薬剤とした。

*東京都大田区大森西5-21-16

Table 1. *In vitro* activity of antibacterial agents against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from lower respiratory tract infections

Antibacterial agent	Year	No. of strains	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₈₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	Susceptible rate (%)	Breakpoint * (Susceptible)
ceftazidime	2004	200	$\leq 2 \rightarrow 64$	≤ 2	4	8	94.0	≤ 8
	2005	202	$\leq 2 \rightarrow 64$	≤ 2	8	8	91.6	
cefpirome	2004	200	$\leq 4 \rightarrow 128$	8	16	16	75.5	≤ 8
	2005	202	$\leq 4 \rightarrow 128$	≤ 4	16	32	79.7	
cefazopran	2004	200	$\leq 4 \rightarrow 128$	≤ 4	≤ 4	8	95.0	≤ 8
	2005	202	$\leq 4 \rightarrow 128$	≤ 4	≤ 4	8	94.6	
sulbactam/cefoperazone	2004	200	$\leq 2 \rightarrow 64$	8	16	32	83.5	≤ 16
	2005	202	$\leq 2 \rightarrow 64$	8	16	32	81.2	
cefepime	2004	200	$\leq 2 \rightarrow 64$	4	8	8	93.0	≤ 8
	2005	202	$\leq 2 \rightarrow 64$	≤ 2	8	8	90.1	
aztreonam	2004	200	$\leq 2 \rightarrow 64$	8	16	32	76.0	≤ 8
	2005	202	$\leq 2 \rightarrow 64$	8	16	32	70.8	
piperacillin	2004	200	$\leq 1 \rightarrow 128$	4	16	16	95.5	≤ 64
	2005	202	$\leq 1 \rightarrow 128$	4	16	32	96.5	
imipenem	2004	200	$\leq 1 \rightarrow 32$	≤ 1	16	16	67.5	≤ 4
	2005	202	$\leq 1 \rightarrow 32$	≤ 1	8	16	75.5	
meropenem	2004	200	$\leq 1 \rightarrow 32$	≤ 1	4	16	84.0	≤ 4
	2005	202	$\leq 1 \rightarrow 32$	≤ 1	4	16	79.7	
gentamicin	2004	200	$\leq 2 \rightarrow 64$	≤ 2	4	4	90.0	≤ 4
	2005	202	$\leq 2 \rightarrow 64$	≤ 2	4	4	96.0	
amikacin	2004	200	$\leq 4 \rightarrow 64$	≤ 4	8	8	99.0	≤ 16
	2005	202	$\leq 4 \rightarrow 128$	≤ 4	≤ 4	8	99.0	
tosufloxacin	2004	200	$\leq 0.5 \rightarrow 16$	≤ 0.5	2	4	76.5	≤ 1
	2005	202	$\leq 0.5 \rightarrow 16$	≤ 0.5	1	2	83.7	
levofloxacin	2004	200	$\leq 1 \rightarrow 32$	≤ 1	2	8	79.0	≤ 2
	2005	202	$\leq 1 \rightarrow 32$	≤ 1	2	8	80.2	
ciprofloxacin	2004	200	$\leq 0.5 \rightarrow 32$	≤ 0.5	1	4	81.5	≤ 1
	2005	202	$\leq 0.5 \rightarrow 32$	≤ 0.5	1	2	85.6	

*: CLSI

3. 薬剤感受性試験方法

最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法に準じた連続2倍希釈微量液体希釈法で測定した⁶⁾。薬剤の濃度は、CAZ, CFPM, SBT/CPZ, AZT, GMは2~64 $\mu\text{g/mL}$, CPR, CZOP, AMKは4~128 $\mu\text{g/mL}$, PIPCは1~128 $\mu\text{g/mL}$, IPM, MEPM, LVFXは1~32 $\mu\text{g/mL}$, TFLXは0.5~16 $\mu\text{g/mL}$, CPFAXは0.5~32 $\mu\text{g/mL}$ とした。また、感性(S), 中間耐性(I), 耐性(R)はClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)によるブレイクポイントに従って分類し⁷⁾, 感性を示した菌株の割合を感性率とした。なお, CPR, CZOP, TFLX, SBT/CPZはCLSIにおいてブレイクポイントの基準が示されていないため, CPRとCZOPはセフェム系薬のCAZ, フルオロキノロン系薬のTFLXはCPFAXの値, 合剤であるSBT/CPZはその主薬であるCPZの値を用いた。

II. 結 果

1. 材料別菌株数

下気道感染由来緑膿菌の分離株数は, 2004年が200

株, 2005年が202株, 合計402株であった。尿路感染由来緑膿菌の分離株数は, 2004年が106株, 2005年が102株, 合計208株であった。

2. 下気道感染由来菌株の薬剤感受性 (Table 1, Fig. 1)

1) セフェム系薬 (β -ラクタマーゼ阻害薬配合薬を含む)

セフェム系薬 (CAZ, CZOP, CFPM, CPR, SBT/CPZ)は, 感性率の改善傾向が認められた。セフェム系薬のなかで抗菌活性が優れていたのはCAZ, CZOP, CFPMの3薬剤で, 2004年, 2005年ともにMIC₉₀値は8 $\mu\text{g/mL}$, 感性率は90%以上であった。CPRおよびSBT/CPZは, いずれも2005年のMIC₉₀値は32 $\mu\text{g/mL}$ を示し, 前述の3薬剤と比較して2管劣り, さらに感性率も10%程度低かった。

2) ペニシリン系薬, カルバペネム系薬, モノバクタム系薬

今回対象としたPIPC (ペニシリン系薬)のMIC₉₀値が16~32 $\mu\text{g/mL}$, 感性率は95.5~96.5%であった。

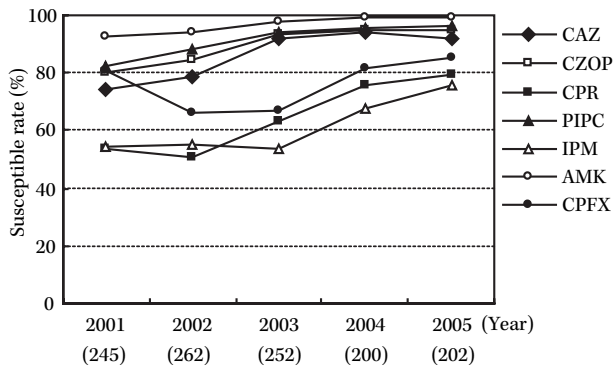


Fig. 1. Annual change in susceptible rate against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from lower respiratory tract infections.

CAZ: ceftazidime, CZOP: cefozopran, CPR: cefpirome, PIPC: piperacillin, IPM: imipenem, AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin.

IPM (カルバペネム系薬) の MIC₉₀ 値は 16 μg/mL であった。2004 年の感性率は 67.5%, 2005 年は 75.5% にまで改善した。今回新たに供試薬剤に加えた MEPM は 2004 年, 2005 年とも MIC₉₀ 値は 16 μg/mL, 2004 年の感性率が 84.0%, 2005 年は 79.7% であった。

AZT (モノバクタム系薬) の MIC₉₀ 値は 32 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 76.0%, 2005 年が 70.8% であった。

3) アミノグリコシド系薬

GM の MIC₉₀ 値は 4 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 90.0%, 2005 年が 96.0% であった。AMK の MIC₉₀ 値は 8 μg/mL であり, 感性率は 2004 年, 2005 年ともに 99.0% であった。

4) フルオロキノロン系薬

TFLX の MIC₉₀ 値は 2004 年が 4 μg/mL, 2005 年が 2 μg/mL であり, 2004 年の感性率は 76.5%, 2005 年は 83.7% であった。LVFX の MIC₉₀ 値は 8 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 79.0%, 2005 年が 80.2% であった。CPFX の MIC₉₀ 値は 2~4 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 81.5%, 2005 年が 85.6% であった。

5) 耐性菌の分離状況 (Table 2)

供試緑膿菌の CAZ, IPM, AMK および CPFX の 4 薬剤に対する耐性菌の占める割合を, 感受性試験成績結果から評価した。2004 年分離株 (200 株) のうち, 72 株 (36.0%) は, 4 薬剤のうちのいずれかの抗菌薬に耐性を示し, そのうち 2 薬剤に耐性を示す菌株は 11 株 (5.5%), 3 薬剤に耐性を示す菌株は 1 株 (0.5%) であった。2 薬剤耐性 11 株の内訳は, IPM および CPFX 耐性 8 株, CAZ および IPM 耐性 3 株であり, 3 薬剤耐性 1 株は CAZ, IPM および CPFX 耐性であった。2005 年分離株 (202 株) のうち, 51 株 (25.2%) はいずれかの薬剤に耐性があり, そのうち 2 薬剤耐性を示す菌株は 5 株

(2.5%), 3 薬剤耐性を示す菌株は 1 株 (0.5%), 4 薬剤すべてに耐性を示す菌株は 1 株 (0.5%) であった。2 薬剤耐性 5 株はすべて IPM および CPFX 耐性であり, 3 薬剤耐性 1 株は IPM, AMK および CPFX 耐性であった。

3. 尿路感染由来菌株の薬剤感受性 (Table 3, Fig. 2)

1) セフェム系薬, β-ラクタマーゼ阻害薬/セフェム系薬

CAZ, CZOP, CFPM, CPR および SBT/CPZ は, 2004 年は, β-ラクタマーゼ阻害薬配合薬を含む 5 薬剤中 4 薬剤が前年より感性率が改善したのに対し, 2005 年は 5 薬剤すべて 2004 年と比較して感性率が低下した。セフェム系薬のなかで抗菌活性が優れていたのは CAZ, CZOP, CFPM の 3 薬剤で, 2005 年においても 80% 以上の感性率を維持していた。CAZ の MIC₉₀ 値は 8~32 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 90.6%, 2005 年が 82.4% であった。CZOP の MIC₉₀ 値は 8~16 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 91.5%, 2005 年が 87.3% であった。CFPM の MIC₉₀ 値は 16 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 88.7%, 2005 年は 82.4% であった。CPR および SBT/CPZ の緑膿菌に対する MIC₉₀ は 32~64 μg/mL と他剤より劣っており, 感性率も低かった。

2) ペニシリン系薬, カルバペネム系薬, モノバクタム系薬

PIPC の MIC₉₀ 値は 32~64 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 96.2%, 2005 年が 91.2% であった。

IPM の MIC₉₀ 値は 16 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 82.1%, 2005 年が 69.6% であった。MEPM の 2004 年および 2005 年の MIC₉₀ 値はそれぞれ 8 μg/mL および 16 μg/mL であり, 2004 年および 2005 年の感性率はそれぞれ 87.7% および 79.4% であった。

AZT の MIC₉₀ 値は 32 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 74.5%, 2005 年が 65.7% であった。

3) アミノグリコシド系薬

GM の MIC₉₀ 値は 4~8 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 88.7%, 2005 年が 92.2% であった。AMK の MIC₉₀ 値は 8 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 95.3%, 2005 年が 98.0% であった。

4) フルオロキノロン系薬

TFLX の MIC₉₀ 値は 8~16 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 71.7%, 2005 年が 76.5% であった。LVFX の MIC₉₀ 値は 16~32 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 71.7%, 2005 年が 73.5% であった。CPFX の MIC₉₀ 値は 16 μg/mL であり, 感性率は 2004 年が 76.4%, 2005 年が 78.4% であった。

5) 耐性菌の分離状況 (Table 4)

供試緑膿菌の CAZ, IPM, AMK および CPFX の 4 薬剤に対する耐性菌の占める割合を, 下気道感染由来緑膿菌と同様に感受性試験成績結果から評価した。2004 年に分離された 106 株のうち 34 株 (32.1%) は, いずれ

Table 2. Multidrug-resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from lower respiratory tract infections

Year	No. of strains	No. of tolerated drugs (%)				
		0/4	1/4	2/4	3/4	4/4
2004	200	128 (64.0)	60 (30.0)	11 (5.5)	1 (0.5)	0
		—	CAZ: 4 IPM: 41 AMK: 2 CPFX: 13	IPM + CPFX: 8 CAZ + IPM: 3	CAZ + IPM + CPFX: 1	—
2005	202	151 (74.8)	44 (21.8)	5 (2.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
		—	CAZ: 6 IPM: 28 CPFX: 10	IPM + CPFX: 5	IPM + AMK + CPFX: 1	CAZ + IPM + AMK + CPFX: 1

CAZ: ceftazidime, IPM: imipenem, AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin

Table 3. *In vitro* activity of antibacterial agents against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections

Antibacterial agent	Year	No. of strains	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₈₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	Susceptible rate (%)	Breakpoint* (Susceptible)
ceftazidime	2004	106	$\leq 2 \rightarrow 64$	≤ 2	8	8	90.6	≤ 8
	2005	102	$\leq 2 \rightarrow 64$	≤ 2	8	32	82.4	
cefpirome	2004	106	$\leq 4 \rightarrow 128$	≤ 4	16	64	77.4	≤ 8
	2005	102	$\leq 4 \rightarrow 128$	≤ 4	32	64	69.6	
cefazopran	2004	106	$\leq 4 \rightarrow 128$	≤ 4	≤ 4	8	91.5	≤ 8
	2005	102	$\leq 4 \rightarrow 128$	≤ 4	≤ 4	16	87.3	
sulbactam/cefoperazone	2004	106	$\leq 2 \rightarrow 64$	8	16	32	81.1	≤ 16
	2005	102	$\leq 2 \rightarrow 64$	8	32	32	73.5	
cefepime	2004	106	$\leq 2 \rightarrow 64$	≤ 2	8	16	88.7	≤ 8
	2005	102	$\leq 2 \rightarrow 64$	4	8	16	82.4	
aztreonam	2004	106	$\leq 2 \rightarrow 64$	8	16	32	74.5	≤ 8
	2005	102	$\leq 2 \rightarrow 64$	8	32	32	65.7	
piperacillin	2004	106	$\leq 1 \rightarrow 128$	4	16	32	96.2	≤ 64
	2005	102	$\leq 1 \rightarrow 128$	8	32	64	91.2	
imipenem	2004	106	$\leq 1 \rightarrow 32$	≤ 1	4	16	82.1	≤ 4
	2005	102	$\leq 1 \rightarrow 32$	2	16	16	69.6	
meropenem	2004	106	$\leq 1 \rightarrow 32$	≤ 1	2	8	87.7	≤ 4
	2005	102	$\leq 1 \rightarrow 32$	≤ 1	8	16	79.4	
gentamicin	2004	106	$\leq 2 \rightarrow 64$	≤ 2	4	8	88.7	≤ 4
	2005	102	$\leq 2 \rightarrow 64$	≤ 2	4	4	92.2	
amikacin	2004	106	$\leq 4 \rightarrow 128$	≤ 4	≤ 4	8	95.3	≤ 16
	2005	102	$\leq 4 \rightarrow 64$	≤ 4	≤ 4	8	98.0	
tosufloxacin	2004	106	$\leq 0.5 \rightarrow 16$	≤ 0.5	4	8	71.7	≤ 1
	2005	102	$\leq 0.5 \rightarrow 16$	≤ 0.5	2	16	76.5	
levofloxacin	2004	106	$\leq 1 \rightarrow 32$	≤ 1	8	16	71.7	≤ 2
	2005	102	$\leq 1 \rightarrow 32$	≤ 1	4	32	73.5	
ciprofloxacin	2004	106	$\leq 0.5 \rightarrow 32$	≤ 0.5	4	16	76.4	≤ 1
	2005	102	$\leq 0.5 \rightarrow 32$	≤ 0.5	2	16	78.4	

*: CLSI

かの薬剤に耐性を示した。そのうち2薬剤に耐性を示す菌株は5株(4.7%), 3薬剤に耐性を示す菌株は2株(1.9%), 4薬剤すべてに耐性を示す菌株は3株(2.8%)であった。2薬剤に耐性を示した5株の内訳は, IPMおよびCPFX耐性が4株, CAZおよびCPFX耐性が1株で

あった。3薬剤に耐性を示した2株はいずれもCAZ, IPMおよびCPFXに耐性を示した。2005年に分離された102株のうち, 32株(31.4%)がいずれかの薬剤に耐性を示した。そのうち2薬剤に耐性を示す菌株は7株(6.9%), 3薬剤に耐性を示す菌株は6株(5.9%), 4薬剤

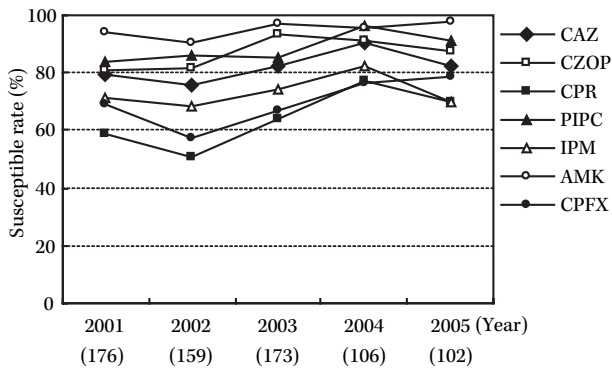


Fig. 2. Annual change in susceptible rate against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections.

CAZ: ceftazidime, CZOP: cefozopran, CPR: cefpirome, PIPC: piperacillin, IPM: imipenem, AMK: amikacin, CFX: ciprofloxacin.

に耐性を示す菌株は2株(2.0%)であった。2薬剤耐性7株の内訳は、IPMおよびCFPX耐性が4株、CAZおよびIPM耐性が2株、CAZおよびCFPX耐性が1株であった。3薬剤に耐性を示す菌株は6株であり、すべてCAZ、IPMおよびCFPX耐性であった。

4. 薬剤感受性累積分布

2005年分離株における各系統の代表的薬剤に対する感受性累積分布をFig.3(下気道分離株)およびFig.4(尿路分離株)に示した。下気道分離株、尿路分離株ともに同様の累積分布を示したが、尿路由来株の方が全般的にMIC値の高い菌株が多い傾向が認められた。個別にみると、CFPXはMIC \leq 1 μ g/mLの感受性株が下気道分離株85.6%、尿路分離株78.4%と高率であったが、MIC値分布は下気道分離株、尿路分離株とも \leq 0.5 \sim >32 μ g/mLと広範囲であった。AMKは感受性の高い菌株が多かった。CAZとIPMは類似の累積分布を示したが、IPMでは感受性株の他にMIC16 μ g/mLの菌株にも分布のピークが認められた点特徴的であった。PIPCは下気道分離株、尿路分離株ともにMIC値は最も大きかった。

III. 考 察

緑膿菌は日和見感染症の最も重要な原因菌の一つであり、免疫機能の低下した患者や、呼吸器や尿路に基礎疾患を有する患者で慢性・重症感染症を引き起こすことが知られている。緑膿菌で特に問題となっているのが薬剤耐性菌で、元々外膜透過性が低いため多くの抗菌薬に対して自然耐性を示す。さらに、薬剤(異物)排出ポンプの亢進、薬剤不活化酵素の産生、薬剤標的部位の変異などにより、多くの抗菌薬に対する耐性を容易に獲得する⁸⁾。特に緑膿菌のように多くの薬剤に自然耐性を示し、またスペクトルを有している薬剤に対しても耐性株が多く存在する菌種に対しては抗菌薬感受性を把握しておくことが重要である。また、疾患ごとの原因菌の分布に加

えて、抗菌薬感受性のデータは、第一選択薬を考えるうえでも重要である。

私たちは、2004年に全国100の病院で分離された臨床分離菌に対する薬剤感受性調査において、緑膿菌996株に対する感性率は、それぞれCAZが85.8%、PIPCが84.0%、CFPMが73.7%、CPRが65.7%、SBT/CPZが72.9%、IPMが71.5%であり、緑膿菌に対する感性率の高い薬剤はCAZおよびPIPCであったと報告している⁹⁾。

また私たちは、東邦大学医療センター大森病院において緑膿菌に対する抗菌薬の薬剤感受性を検討するため、1996~2003年にかけて下気道および尿路由来の臨床分離株を用いて薬剤感受性試験成績をまとめている。その結果、CAZなどのセフェム系薬における感性率の改善が認められ、カルバペネム系薬、フルオロキノロン系薬に対する感性率の低下傾向が認められた⁵⁾。

今回は、その後の薬剤感受性の動向を探るため、2004年および2005年に分離された菌株を対象に同様な調査を行った。その結果、緑膿菌を対象とした抗菌薬に対する感受性が改善した抗菌薬が大半であった。一方、2003年の成績と比較して2004年および2005年ともに薬剤感受性に低下が認められたのは尿路感染由来菌株に対するCZOPのみであった。また各系統を代表する注射用抗菌薬としてCAZ(セフェム系薬)、AZT(モノバクタム系薬)、PIPC(ペニシリン系薬)、IPM(カルバペネム系薬)、AMK(アミノグリコシド系薬)およびCFPX(フルオロキノロン系薬)の下気道由来緑膿菌および尿路由来緑膿菌の2004年と2005年の感性率は、AMKで95.3~99.0%、以下PIPC91.2~96.5%、CAZ82.4~94.0%、CFPX76.4~85.6%、IPM67.5~82.1%、AZT65.7~76.0%の順であり、その順序は2003年の調査時と変わらなかった。また前回の調査では感性率の低下が認められたカルバペネム系薬およびフルオロキノロン系薬も、今回の調査では感性率が改善する傾向を示した。なお、いずれの抗菌薬のブレイクポイントもCLSIは、米国での投与量をもとに設定しており、本邦における投与量を反映しているわけではない。抗菌薬の選択に際しては、このことを理解して、本邦の抗菌薬投与量における体内動態などのデータも加味して、より有効な治療薬を選択すべきである。

前回の調査(2003年まで)では緑膿菌のセフェム系薬に対する感性率の改善傾向が認められ、今回の2004年のデータも同様の傾向を示していた。しかし、2005年には一変して対象とした多くの抗菌薬に対する感性率の低下が、下気道由来株および尿路由来株ともに認められた。ただし、感性率は2003年と同等であり、カルバペネム系薬やフルオロキノロン系薬の感性率と比較すると高値であった。感性率の今後の推移を注視する必要があると考えられた。

Table 4. Multidrug-resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections

Year	No. of strains	No. of tolerated drugs (%)				
		0/4	1/4	2/4	3/4	4/4
2004	106	72 (67.9)	24 (22.6)	5 (4.7)	2 (1.9)	3 (2.8)
		—	CAZ: 4 IPM: 6 AMK: 2 CPFX: 12	IPM + CPFX: 4 CAZ + CPFX: 1	CAZ + IPM + CPFX: 2	CAZ + IPM + AMK + CPFX: 3
2005	102	70 (68.6)	17 (16.7)	7 (6.9)	6 (5.9)	2 (2.0)
		—	CAZ: 2 IPM: 11 CPFX: 4	IPM + CPFX: 4 CAZ + IPM: 2 CAZ + CPFX: 1	CAZ + IPM + CPFX: 6	CAZ + IPM + AMK + CPFX: 2

CAZ: ceftazidime, IPM: imipenem, AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin

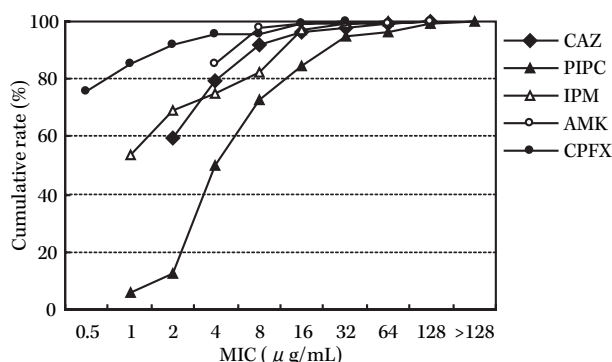


Fig. 3. Accumulation of MIC against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from lower respiratory tract infections in 2005 (202 strains).

CAZ: ceftazidime, PIPC: piperacillin, IPM: imipenem, AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin

MIC measurement range: CAZ 2-64 $\mu\text{g/mL}$, PIPC 1-128 $\mu\text{g/mL}$, IPM 1-32 $\mu\text{g/mL}$, AMK 4-128 $\mu\text{g/mL}$, CPFX 0.5-32 $\mu\text{g/mL}$.

下気道分離株と尿路分離株での感性率を比較すると、2005年分離緑膿菌はすべての抗菌薬に対して尿路分離株の方が低かった。さらに2004年と2005年に分離された尿路由来緑膿菌の β -ラクタム系薬に対する感受性はすべて低下していた。緑膿菌が原因菌となる代表的な尿路感染症は複雑性尿路感染症（複雑性膀胱炎、複雑性腎盂腎炎）である。本疾患に対しては抗菌薬が繰り返し使用されることが原因で耐性化が進行した可能性が推察される。下気道由来および尿路由来緑膿菌の感性率（2005年）は抗菌薬の系統により差があり、セフェム系薬およびフルオロキノロン系薬でその差が大きく、それぞれ7.3~10.1%および6.7~7.2%であった。一方、モノバクタム系薬は5.1%、ペニシリン系薬は5.3%、カルバペネム系薬は0.3~5.9%、アミノグリコシド系薬は1.0~3.8%と下気道由来および尿路由来株の感性率の差は小さかった。呼吸器と尿路では抗菌薬の移行濃度が異なり、尿路でより高いMICを示す菌株が多く選択されやすいが、使

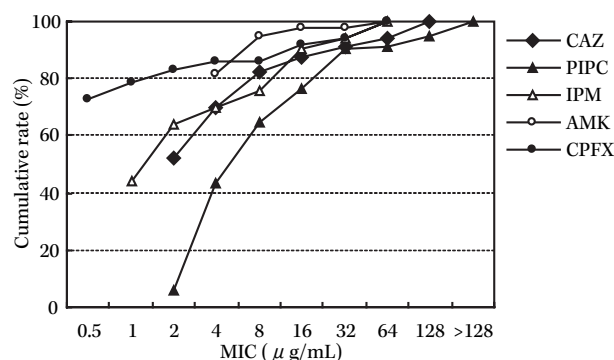


Fig. 4. Accumulation of MIC against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections in 2005 (102 strains). CAZ: ceftazidime, PIPC: piperacillin, IPM: imipenem, AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin

MIC measurement range: CAZ 2-64 $\mu\text{g/mL}$, PIPC 1-128 $\mu\text{g/mL}$, IPM 1-32 $\mu\text{g/mL}$, AMK 4-128 $\mu\text{g/mL}$, CPFX 0.5-32 $\mu\text{g/mL}$.

用している breakpoint は呼吸器と尿路で同じであるため、MICの高い株が出現する可能性が高い尿路で耐性率が高くなった可能性が推察された。また、2001年、日本感染症学会・日本化学療法学会は抗菌薬使用の手引き¹⁰⁾を公表した。そのなかで、複雑性尿路感染症の治療に用いる経口抗菌薬として、フルオロキノロン系薬とセフェム系薬が第一選択として推奨されている。特に今回検討したセフェム系薬の大半は2002年から感性率の差が拡大し始めていることから⁵⁾、経口抗菌薬の使用頻度が注射薬の感性率の低下に影響した可能性もあると考えられた。

感染症法では5類感染症定点把握疾患として薬剤耐性緑膿菌感染症を指定しており、その基準として、IPMに対するMIC値が $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ 、AMKに対するMIC値が $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ およびCPFXに対するMIC値が $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ のすべてを満たす菌株による感染症と定義している¹¹⁾。今回の調査でもこの基準を満たす株は下気道分

分離株では2004年に0株, 2005年に2株(0.99%), 尿路分離株では2004年に3株(2.83%), 2005年に2株(1.96%)分離された。現時点における分離頻度は依然低かったが、今後その動向を注視すべきと考えられた。

2薬剤に耐性を示した菌における薬剤の組み合わせをみると、IPMとCPFXに対して耐性を示す菌が最も多く、2004年分離株では下気道分離株8株, 尿路分離株4株, 2005年分離株では下気道分離株5株, 尿路分離株4株の合計21株がこの組み合わせであった。一方セフェム系薬のCAZが関係する2薬剤耐性の組み合わせは、2004年分離株では下気道分離株でCAZおよびIPM耐性が3株, 尿路分離株でCAZおよびCPFX耐性が1株, 2005年分離株では下気道分離株で0株, 尿路分離株でCAZおよびIPM耐性が2株, CAZおよびCPFX耐性が1株の合計7株であった。特にCAZは、IPMとCPFXの2薬剤と比較すると複数薬耐性にかかわる傾向が低かった。

近年、抗菌薬の開発は停滞しており、開発中の薬剤にも緑膿菌に絶対的な効果を期待できる化合物はないのが現状である。こうした状況下で、緑膿菌感染症に対して有効な治療を継続するためには、既存の抗菌薬を効果的に使用していくことが大切である。そのためには抗菌薬を適切に使用するとともに、耐性菌の動向についても継続的に監視し続けることが重要であると考えられる。

文 献

- 1) 山口恵三, 大野 彰, 榎谷総子: 2002年に全国52施設から分離された臨床分離株11,475株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiotics 2005; 58: 17-44
- 2) 日暮芳巳, 岩井友美, 奥住捷子, 米山彰子, 中原一彦,

木村 哲, 他: 血液由来 *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤感受性の年次変化。日治療会誌 2003; 51: 127-31

- 3) 後藤 元, 武田英紀, 河合 伸, 島田 馨, 中野邦夫, 横内 弘, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (2003年)。Jpn J Antibiotics 2005; 58: 326-58
- 4) 熊本悦明, 塚本泰司, 松川雅則, 国島康晴, 広瀬崇興, 茂田士郎, 他: 尿路感染症分離菌に対する経口ならびに注射用抗菌薬の抗菌力比較 (第26報2004年) その1. 感受性について。Jpn J Antibiotics 2006; 59: 177-200
- 5) 石井良和, 岩田守弘, 村上日奈子: 下気道感染および尿路感染由来緑膿菌の薬剤感受性推移。日治療会誌 2004; 52: 256-64
- 6) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告: 微量液体希釈法によるMIC測定法 (日本化学療法学会標準法)の一部修正。日治療会誌 1993; 41: 184-9
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement, M100-S16. CLSI, Wayne, Pennsylvania, 2006
- 8) 西野武志: 耐性菌感染症とその緊急具体策 1. 基礎編 2) グラム陰性桿菌 ③緑膿菌。化学療法の領域 2003; 16 (Suppl 2): 47-58
- 9) Ishii Y, Alba J, Kimura S, Yamaguchi K: Evaluation of antimicrobial activity of β -lactam antibiotics by Etest against clinical isolates from 100 medical centers in Japan (2004). Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2006; 55: 143-8
- 10) 日本感染症学会・日本化学療法学会 編, 抗菌薬使用の手引き, 協和企画, 東京, 2001
- 11) 厚生労働省: 平成15年10月16日 法律第145号, 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律及び検疫法の一部を改正する法律

Annual change of susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from lower respiratory tract or urinary tract infections against antibacterial agents (2nd report)

Yoshikazu Ishii¹⁾, Akira Ohno¹⁾, Morihiko Iwata²⁾,
Hinako Murakami²⁾ and Keizo Yamaguchi^{1, 2)}

¹⁾ Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University Faculty of Medicine, 5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Laboratory Medicine, Toho University Omori Medical Center

The susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from lower respiratory tract infections (402 strains) and urinary tract infections (215 strains) against various antibacterial agents were examined. The strains were clinically isolated between 2004 and 2005 at Toho University Omori Hospital. Susceptibility Rates (SR) were calculated according to break point of Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). The SR tended to elevate overall compared to those we reported in 2003. The SR of major agent against strains isolated from lower respiratory tract infections and urinary tract infection (2004/2005, respectively) was: ceftazidime, 94.0%/91.6% and 90.0%/81.9%; imipenem, 67.5%/75.5% and 80.9%/69.5%; ciprofloxacin, 81.5%/85.6% and 76.4%/78.1%; amikacin, 99.0%/99.0% and 94.5%/98.1%. The decrease of SR of cephem antibiotics and the increase of multiply-resistant organism mainly isolated from urinary tract infection can be the subject of future discussions, which requires appropriate intervention.