

【原著・基礎】

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

石井 良和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学講座*²⁾東邦大学医学部附属大森病院検査部

(平成16年4月2日受付・平成16年4月30日受理)

1996年から2003年に東邦大学医学部附属大森病院から分離された下気道感染緑膿菌2,067株および尿路感染由来緑膿菌1,454株の各種抗菌薬に対する薬剤感受性を検討した。National Committee for Clinical Laboratory Standardsによって設定されたブレイクポイントによる感性株の割合を感性率としてその推移を見ると、下気道感染由来株ではamikacinが88%以上という最も優れた値を示した。1996年におけるceftazidimeの感性率は57%であったが、近年急速に改善し2003年には92%に達した。imipenemの感性率は徐々に低下し2003年は54%であった。Ciprofloxacinの感性率は、1997年以降改善傾向にあったが、2003年には67%に低下した。尿路感染由来株は下気道由来株とほぼ同様の傾向が認められた。

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

緑膿菌は、基礎疾患を有するcompromised hostに発症する感染症あるいは院内感染の原因菌として分離される頻度が高いことはすでに知られている。本邦では緑膿菌感染症の治療薬として抗緑膿菌作用をもつセフェム系、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等の注射薬が使用される場合が多いが、緑膿菌はこれらの薬剤に対しさまざまな機序で耐性を獲得した薬剤耐性緑膿菌として分離頻度が増加し、大きな社会問題となっている¹⁻⁴⁾。

今回われわれは、1996年から2003年に東邦大学医学部附属大森病院で分離され、薬剤感受性が調べられた下気道および尿路感染由来緑膿菌のデータを集計し、各薬剤に対する感受性を経年的に比較し、その推移を調査することを目的として検討を加えた。

I. 材料と方法

1. 対象検査材料

緑膿菌は1996年1月から2003年12月の期間に東邦大学医学部附属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、気管支洗浄液からの分離菌を下気道感染由来株として、初期尿、中間尿、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てそれぞれ集計した。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、これらの菌株の薬剤感受性が同じである場合は同一株として最初に分離された菌株を選択し、薬剤感受性のパターンが異なる場合は別の菌株として取り扱った。

2. 対象薬剤

セフェム系薬としてceftazidime (CAZ), cefpirome (CPR), ceftazidime (CZOP), cefepime (CFPM), セフェム系薬とβラクタマーゼ阻害剤の合剤として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), 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)をそれぞれ使用した。なお、CZOPは1998年以降、SBT/CPZは1999年以降、CFPMは2001年以降、それぞれ薬剤感受性の測定を行い、この3薬剤以外は1996年から2003年までの8年間にわたって薬剤感受性検査の対象薬剤とされていた。

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微量液体希釈法で測定した⁵⁾。薬剤の濃度は1996年から2000年の5年間はいずれの薬剤も1, 2, 4, 16, 64, 128 μg/mLとした。また2001年から2003年の3年間はCAZ, CFPM, SBT/CPZ, AZT, GMは2, 4, 8, 16, 32, 64 μg/mL, CPR, CZOP, AMKは4, 8, 16, 32, 64, 128 μg/mL, PIPCは1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 μg/mL, IPM, LVFXは1, 2, 4, 8, 16, 32 μg/mL, TFLXは0.5, 1, 2, 4, 8, 16 μg/mL, CPFXは0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 μg/mLとした。また、

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 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₈₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	Susceptible rate (%)
ceftazidime	1996	282	1 - 128	4	64	64	56.7
	1997	269	1 - 128	4	64	64	57.6
	1998	254	1 - 128	4	16	64	70.1
	1999	268	1 - > 128	4	16	64	66.4
	2000	235	1 - 64	4	16	64	65.1
	2001	245	2 - > 64	4	16	32	73.9
	2002	262	2 - > 64	4	16	32	78.6
	2003	252	2 - > 64	4	8	8	91.7
cefpirome	1996	282	1 - 128	16	64	64	27.0
	1997	269	1 - > 128	16	64	64	34.2
	1998	254	1 - > 128	16	64	64	41.7
	1999	268	1 - > 128	16	64	64	44.0
	2000	235	1 - 64	16	16	64	39.1
	2001	245	4 - 128	8	32	64	53.9
	2002	262	4 - > 128	8	32	32	50.4
	2003	252	4 - > 128	8	16	32	63.5
cefazopran	1998	254	1 - 128	2	16	16	68.7
	1999	268	1 - 128	2	16	16	65.7
	2000	235	1 - 64	2	16	16	72.3
	2001	245	4 - 64	4	8	16	80.0
	2002	262	4 - 64	4	8	16	84.4
	2003	252	4 - > 128	4	8	8	93.7
sulbactam/ cefoperazone	1999	268	1 - > 128	16	64	64	74.5
	2000	235	1 - 128	16	64	64	71.1
	2001	245	2 - > 64	8	32	64	64.5
	2002	262	2 - > 64	8	32	64	71.4
	2003	252	2 - > 64	8	16	32	81.0
cefepime	2001	245	2 - > 64	4	16	16	78.4
	2002	262	2 - > 64	8	16	16	79.4
	2003	252	2 - > 64	4	8	16	89.3
aztreonam	1996	282	1 - > 128	16	64	64	24.1
	1997	269	1 - > 128	16	64	64	23.0
	1998	254	1 - > 128	16	64	64	39.8
	1999	268	1 - > 128	16	64	64	36.6
	2000	235	1 - 64	16	64	64	30.6
	2001	245	2 - > 64	8	32	64	53.9
	2002	262	2 - > 64	8	32	32	57.3
	2003	252	2 - > 64	8	16	32	68.7
piperacillin	1996	282	1 - > 128	16	128	> 128	70.2
	1997	269	1 - > 128	16	128	> 128	72.9
	1998	254	1 - > 128	16	64	128	84.3
	1999	268	1 - > 128	4	128	128	78.7
	2000	235	1 - > 128	16	64	128	86.8
	2001	245	1 - > 128	8	64	128	82.4
	2002	262	1 - > 128	8	32	128	88.5
	2003	252	1 - > 128	8	16	32	94.4

Continued on following page

Antibacterial agent	Year	No. of strains	MIC range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₈₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	Susceptible rate (%)
imipenem	1996	282	1 - 128	16	64	64	47.9
	1997	269	1 - 128	2	64	64	61.0
	1998	254	1 - 64	2	16	64	63.8
	1999	268	1 - 64	2	16	64	62.7
	2000	235	1 - 128	2	16	64	60.4
	2001	245	1 - > 32	4	16	32	54.7
	2002	262	1 - > 32	2	16	32	55.0
	2003	252	1 - > 32	2	16	16	53.6
gentamicin	1996	282	1 - > 128	4	16	> 128	67.0
	1997	269	1 - > 128	4	16	64	65.4
	1998	254	1 - > 128	4	16	16	57.1
	1999	268	1 - > 128	2	4	16	85.4
	2000	235	1 - > 128	4	16	16	79.1
	2001	245	2 - > 64	2	4	8	89.0
	2002	262	2 - > 64	2	4	8	84.7
	2003	252	2 - > 64	2	4	8	88.1
amikacin	1996	282	1 - 128	16	16	64	87.9
	1997	269	1 - 128	16	16	64	87.7
	1998	254	1 - 64	16	16	64	88.6
	1999	268	1 - > 128	4	16	16	96.3
	2000	235	1 - > 128	16	16	16	91.9
	2001	245	4 - > 128	4	8	16	92.7
	2002	262	4 - 64	4	8	16	93.9
	2003	252	4 - 64	4	8	16	98.0
tosufloxacin	1996	282	1 - > 128	1	4	16	78.7
	1997	269	1 - > 128	1	4	16	70.3
	1998	254	1 - > 128	1	4	16	69.3
	1999	268	1 - > 128	1	4	4	71.3
	2000	235	1 - > 128	1	2	16	81.3
	2001	245	0.5 - > 16	0.5	1	4	87.3
	2002	262	0.5 - > 16	1	4	8	70.6
	2003	252	0.5 - > 16	0.5	4	8	72.6
levofloxacin	1996	282	1 - 64	2	16	16	67.0
	1997	269	1 - 128	2	16	16	56.1
	1998	254	1 - 128	1	16	16	60.2
	1999	268	1 - > 128	1	16	64	65.7
	2000	235	1 - 64	1	4	16	69.3
	2001	245	1 - > 32	1	4	16	74.7
	2002	262	1 - > 32	2	8	16	61.1
	2003	252	1 - > 32	1	8	16	64.3
ciprofloxacin	1996	282	1 - 64	1	2	16	71.3
	1997	269	1 - 64	1	4	16	62.1
	1998	254	1 - 128	1	4	16	63.6
	1999	268	1 - > 128	1	4	16	67.9
	2000	235	1 - 64	1	2	16	75.3
	2001	245	0.5 - > 32	0.5	1	4	81.2
	2002	262	0.5 - 32	0.5	4	16	65.9
	2003	252	0.5 - > 32	0.5	4	16	66.7

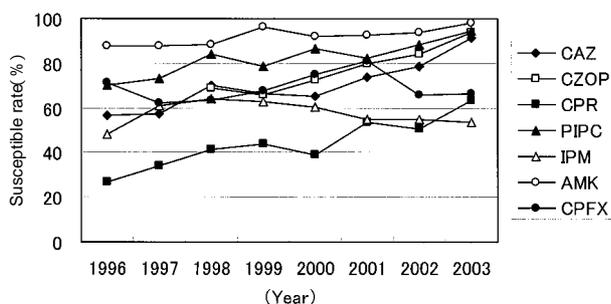


Fig. 1. Annual change in susceptible rate against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from lower respiratory tract infections.

CAZ: ceftazidime, CZOP: ceftazopran, CPR: cefpirome, PIPC: piperacillin, IPM: imipenem, AMK: amikacin, CPMX: ciprofloxacin

感受性 (S), 中間値 (I), 耐性 (R) は National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) によるブレイクポイントに従って分類し⁹⁾, 感受性を示した菌株の割合を感受率とした。なお, CPR, CZOP, TFLX, SBT/CPZ は NCCLS 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 LVFX の値, 合剤である SBT/CPZ はその主薬である CPZ の値を基準として用いた。

II. 結 果

1. 材料別菌株数

下気道感染由来菌株の 8 年間の合計は 2,067 株, 年平均は 258.4 株であり, 分離株数の最も少ない年は 2000 年で 235 株, 最も多い年は 1996 年で 282 株であった。尿路感染由来菌株は合計 1,454 株, 年平均 181.8 株, 最少 156 株 (1999 年), 最多 212 株 (1996 年) であった。各年毎の大きな偏りは認められなかった。

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 ラクタマーゼ阻害剤/セフェム系薬, モノバクタム系薬

CAZ の MIC₅₀ は 4 μ g/mL と 8 年間変化がなく, MIC₈₀ および MIC₉₀ はともに 1996 年の 64 μ g/mL から 2003 年 8 μ g/mL と感受性の回復が認められた。また, 感受率も 1996 年の 57% から 2003 年には 92% まで経年的に回復した。

CPR, SBT/CPZ および AZT はほぼ同様の薬剤感受性を示し, MIC₅₀ は 8 ~ 16 μ g/mL, MIC₈₀ は 16 ~ 64 μ g/mL, MIC₉₀ は 32 ~ 64 μ g/mL の範囲に分布していた。CPR と AZT の感受率は 1996 年では 20% 台であったものが 2003 年には 60% 台とその回復が認められた。SBT/CPZ の 2001 年の感受率は 65% と低かったが 2003 年には 81% とその改善が認められた。

CZOP の MIC₅₀ は 2 μ g/mL もしくは 4 μ g/mL, MIC₈₀

および MIC₉₀ はともに 8 μ g/mL もしくは 16 μ g/mL であった。また, 感受率は 1998 年の 69% から徐々に回復し, 2003 年には 94% の値を示した。

CPMX は 2001 年から対象とされたが, MIC₅₀ は 4 μ g/mL もしくは 8 μ g/mL, MIC₈₀ および MIC₉₀ は 8 μ g/mL もしくは 16 μ g/mL であった。2003 年の感受率は 89% であった。

2) ペニシリン系薬, カルバペネム系薬

PIPC の MIC₅₀ は 4 ~ 16 μ g/mL であったが, MIC₈₀ は 128 μ g/mL から 16 μ g/mL へ, MIC₉₀ は > 128 μ g/mL から 32 μ g/mL へとそれぞれ 3 管以上の低下が認められた。1996 年の感受率は 70% であったが, 2003 年は 94% に改善した。

IPM の 1996 年における MIC₅₀ は 16 μ g/mL と高値であったが, 1997 年以降は 2 μ g/mL もしくは 4 μ g/mL と比較的 low 値を示していた。1998 年以降の MIC₈₀ は 16 μ g/mL であった。MIC₉₀ は 1996 年 64 μ g/mL から 2003 年 16 μ g/mL と 2 管の改善が認められた。1998 年の感受率は 64% と良好な値を示したが, 以降徐々に悪化し 2003 年は 54% の値を示した。

3) アミノグリコシド系薬

GM の MIC₅₀ は 2 μ g/mL もしくは 4 μ g/mL であったが, MIC₉₀ は 1996 年の > 128 μ g/mL から 2003 年の 8 μ g/mL と 5 管の改善が認められた。感受率は 1996 年の 67% から 1999 年に 85% まで回復し, 以降はほぼ 80% 台を保っている。

AMK は, MIC₅₀ が 1996 年の 16 μ g/mL から 2003 年 4 μ g/mL に, MIC₉₀ は 64 μ g/mL (1996 年) から 16 μ g/mL (2003 年) とその改善が認められた。感受率は一貫して 88% 以上の良好な値を示しており, 2003 年には 98% の値を示した。

4) フルオロキノロン系薬

TFLX と CPMX はほぼ同様の薬剤感受性推移を示した。MIC₅₀ は 0.5 μ g/mL もしくは 1 μ g/mL, MIC₈₀ は 1 ~ 4 μ g/mL, MIC₉₀ は 4 ~ 16 μ g/mL の範囲内で推移した。TFLX の感受率は 1997 年以降回復が認められ 2001 年には 87% の値を示した。しかし, 2002 年および 2003 年は 70% 前半まで感受率が低下した。CPMX も同様に 2001 年の感受率が最も高く 81% であったが, 2002 年および 2003 年に 60% 台半ばまで感受率の低下が認められた。LVFX の MIC は TFLX と CPMX の MIC より若干高値を示し, MIC₅₀ は 1 μ g/mL もしくは 2 μ g/mL, MIC₈₀ は 4 ~ 16 μ g/mL, MIC₉₀ は 16 ~ 64 μ g/mL の範囲に分布していた。2001 年の LVFX の感受率は最も高く 75% であったが, 2002 年および 2003 年には 60% 前半に低下した。

3. 尿路感染由来菌株の薬剤感受性 (Table 2, Fig. 2)

1) セフェム系薬, β ラクタマーゼ阻害剤/セフェム系薬, モノバクタム系薬

Table 2. *In vitro* activity of antibacterial agents against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections

Antibacterial agent	Year	No. of strains	MIC range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₈₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	Susceptible rate (%)
ceftazidime	1996	212	1 - 128	4	64	64	58.5
	1997	209	1 - 128	4	16	64	69.4
	1998	198	1 - 128	4	16	64	63.6
	1999	156	1 - 128	4	16	64	68.6
	2000	171	1 - > 128	4	16	64	72.5
	2001	176	2 - > 64	4	16	32	79.6
	2002	159	2 - > 64	4	16	32	76.1
	2003	173	2 - > 64	2	8	32	82.7
cefpirome	1996	212	1 - > 128	16	64	64	31.6
	1997	209	1 - > 128	16	64	128	43.5
	1998	198	1 - > 128	16	64	128	43.4
	1999	156	1 - > 128	16	16	> 128	42.3
	2000	171	1 - > 128	16	16	64	49.1
	2001	176	4 - > 128	8	32	128	59.1
	2002	159	4 - > 128	8	32	64	50.9
	2003	173	4 - > 128	8	16	64	64.2
cefazopran	1998	198	1 - 128	2	16	16	67.9
	1999	156	1 - 128	2	16	16	75.6
	2000	171	1 - > 128	2	16	64	76.6
	2001	176	4 - > 128	4	8	32	80.7
	2002	159	4 - > 128	4	8	16	81.8
	2003	173	4 - > 128	4	8	16	93.1
sulbactam/ cefoperazone	1999	156	1 - > 128	16	64	128	65.9
	2000	171	1 - > 128	16	64	64	73.7
	2001	176	2 - > 64	8	32	> 64	65.9
	2002	159	2 - > 64	8	32	64	72.3
	2003	173	2 - > 64	8	32	64	72.3
cefepime	2001	176	2 - > 64	4	16	64	78.4
	2002	159	2 - > 64	8	16	32	74.2
	2003	173	2 - > 64	4	16	16	79.8
aztreonam	1996	212	1 - > 128	16	64	64	17.9
	1997	209	1 - > 128	16	64	64	23.9
	1998	198	1 - > 128	16	64	64	24.2
	1999	156	1 - 128	16	64	64	30.1
	2000	171	1 - > 128	16	64	64	22.8
	2001	176	2 - > 64	8	32	64	50.6
	2002	159	2 - > 64	8	32	64	54.1
	2003	173	2 - > 64	8	32	32	57.8
piperacillin	1996	212	1 - > 128	16	128	> 128	74.1
	1997	209	1 - > 128	16	64	> 128	81.8
	1998	198	2 - > 128	16	128	> 128	79.3
	1999	156	1 - > 128	16	64	> 128	84.6
	2000	171	1 - > 128	16	64	> 128	87.1
	2001	176	1 - > 128	8	32	> 128	83.5
	2002	159	2 - > 128	8	32	128	86.2
	2003	173	1 - > 128	8	32	128	85.0

Continued on following page

Antibacterial agent	Year	No. of strains	MIC range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₈₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	Susceptible rate (%)
imipenem	1996	212	1 - 64	2	16	16	77.4
	1997	209	1 - 128	2	16	16	80.4
	1998	198	1 - 128	2	4	16	82.8
	1999	156	1 - 64	1	16	64	76.9
	2000	171	1 - 128	2	4	64	83.0
	2001	176	1 - > 32	2	16	32	71.0
	2002	159	1 - > 32	2	16	32	68.6
	2003	173	1 - > 32	1	16	16	74.6
gentamicin	1996	212	1 - > 128	4	128	> 128	54.7
	1997	209	1 - > 128	4	64	> 128	58.9
	1998	198	1 - > 128	4	16	128	53.5
	1999	156	1 - > 128	2	16	64	78.2
	2000	171	1 - > 128	4	16	16	67.3
	2001	176	2 - > 64	2	4	64	80.7
	2002	159	2 - > 64	4	8	8	79.9
	2003	173	2 - > 64	2	4	8	83.2
amikacin	1996	212	1 - > 128	16	16	16	90.6
	1997	209	1 - > 128	16	16	64	88.0
	1998	198	1 - > 128	16	16	64	87.4
	1999	156	1 - 128	4	16	16	96.2
	2000	171	1 - > 128	16	16	64	87.1
	2001	176	4 - 64	4	8	16	94.3
	2002	159	4 - > 128	8	16	16	90.6
	2003	173	4 - > 128	4	8	8	97.1
tosufloxacin	1996	212	1 - > 128	1	> 128	> 128	63.2
	1997	209	1 - > 128	2	> 128	> 128	57.4
	1998	198	1 - > 128	1	> 128	> 128	60.6
	1999	156	1 - > 128	1	128	> 128	62.8
	2000	171	1 - > 128	1	64	> 128	67.3
	2001	176	0.5 - > 16	0.5	8	> 16	73.9
	2002	159	0.5 - > 16	1	16	> 16	64.2
	2003	173	0.5 - > 16	0.5	8	> 16	69.4
levofloxacin	1996	212	1 - > 128	4	64	128	49.5
	1997	209	1 - > 128	4	128	128	48.3
	1998	198	1 - > 128	1	128	> 128	56.6
	1999	156	1 - > 128	2	64	> 128	56.4
	2000	171	1 - > 128	1	64	128	59.1
	2001	176	1 - > 32	2	16	> 32	65.3
	2002	159	1 - > 32	2	32	> 32	54.1
	2003	173	1 - > 32	1	16	> 32	61.3
ciprofloxacin	1996	212	1 - > 128	1	64	64	58.0
	1997	209	1 - > 128	1	128	128	53.1
	1998	198	1 - > 128	1	64	> 128	57.1
	1999	156	1 - > 128	1	64	128	60.9
	2000	171	1 - > 128	1	16	64	64.3
	2001	176	0.5 - > 32	0.5	16	> 32	68.8
	2002	159	0.5 - 32	1	8	32	57.2
	2003	173	0.5 - > 32	0.5	16	32	67.1

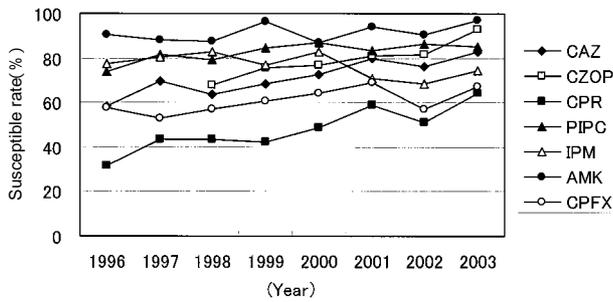


Fig. 2. Annual change in susceptible rate against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections. CAZ: ceftazidime, CZOP: ceftazidime/ceftiofur, CPR: ceftiprone, PIPC: piperacillin, IPM: imipenem, AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin

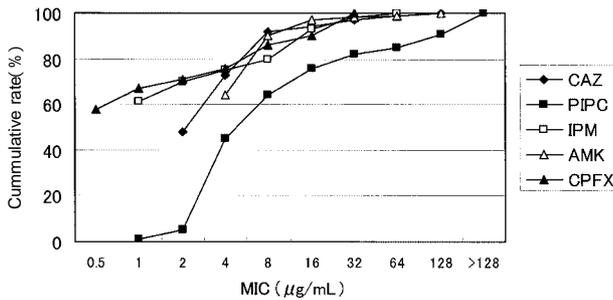


Fig. 4. Accumulation of MIC against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections in 2003 (173 strains). CAZ: ceftazidime, PIPC: piperacillin, IPM: imipenem, AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin. MIC measurement range: CAZ 2-64 μg/mL, PIPC 1-128 μg/mL, IPM 1-32 μg/mL, AMK 4-128 μg/mL, CPFX 0.5-32 μg/mL

CAZのMIC₅₀は2 μg/mLもしくは4 μg/mL, MIC₈₀も1997年以降は8~16 μg/mL, MIC₉₀は32~64 μg/mLであった。感性率は1996年の59%から徐々に改善し2003年には83%まで回復した。

CPRとSBT/CPZのMIC₅₀は8~16 μg/mL, MIC₈₀は16~64 μg/mL, MIC₉₀は64~>128 μg/mLの範囲に分布していた。CPRの感性率は1996年に32%であったが, 2003年には64%まで回復した。SBT/CPZの感性率は66%(2001年)から74%(2000年)の範囲内であった。

CZOPのMIC₅₀は2 μg/mLもしくは4 μg/mL, MIC₈₀も8~16 μg/mLであり, 感性率は1998年の68%から徐々に回復し2003年には93%の感性率を示した。

CFPMのMIC₅₀は4~8 μg/mL, MIC₈₀は16 μg/mL, MIC₉₀は16~64 μg/mLであり, 感性率は2001年以降, 74~80%の値となっている。

AZTのMIC₅₀は8~16 μg/mL, MIC₈₀とMIC₉₀は32~

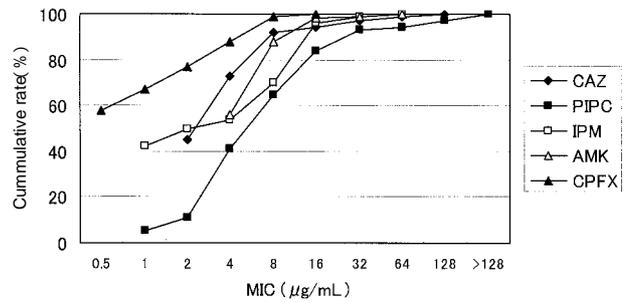


Fig. 3. Accumulation of MIC against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from lower respiratory tract infections in 2003 (252 strains)

CAZ: ceftazidime, PIPC: piperacillin, IPM: imipenem, AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin. MIC measurement range: CAZ 2-64 μg/mL, PIPC 1-128 μg/mL, IPM 1-32 μg/mL, AMK 4-128 μg/mL, CPFX 0.5-32 μg/mL

64 μg/mLと大きな変化はなかったが, 感性率は1996年の18%から, 2003年には58%まで回復した。

2) ペニシリン系薬, カルバペネム系薬

PIPCのMIC₅₀は8~16 μg/mLとほぼ一定であったが, MIC₈₀は1996年には128 μg/mLであったが2管低下し, 2003年は32 μg/mLとなった。感性率は比較的高値を示しており, 1999年以降は84%以上を保っている。

IPMのMIC₅₀は1 μg/mLもしくは2 μg/mL, MIC₉₀は16~64 μg/mLの範囲内であった。感性率は2000年に83%と最も高く, 以降2002年は69%, 2003年は75%の値をそれぞれ示した。

3) アミノグリコシド系薬

GMのMIC₅₀は2 μg/mLもしくは4 μg/mLとほぼ一定であったが, MIC₉₀は1996年の>128 μg/mLから2003年の8 μg/mLと5管の改善が認められた。感性率は1996年の55%から徐々に回復し2003年は83%の値を示した。

AMKのMIC₈₀は8 μg/mLもしくは16 μg/mLと大きな変化は認められず, 感性率も一貫して高く87%以上を保っている。

4) フルオロキノロン系薬

TFLXのMIC₅₀は1997年を除いて0.5 μg/mLもしくは1 μg/mLであり大きな変化は認められなかったが, MIC₈₀は1996年の>128 μg/mLから2003年には8 μg/mLと5管改善していた。感性率は1997年と2001年を除いては60%台であり大きな変化は認められなかった。LVFXのMIC₅₀は1~4 μg/mL, MIC₈₀は16~128 μg/mLの範囲内であった。感性率は1997年の48%から2001年65%まで若干増加していたが, 2002年, 2003年は54%, 61%に低下した。CPFXのMIC₅₀は0.5 μg/mLもしくは1 μg/mLであり, MIC₈₀は1997年に128 μg/mLであったが, 2003年は16 μg/mLまで改善した。

感性率は他のフルオロキノロン系薬と同様に2001年に最も値が高く69%であったが、2002年および2003年はそれぞれ57%および67%の値であった。

4. 薬剤感受性累積分布

2003年の株については各系統の代表的薬剤に対する感受性累積分布をFig. 3(下気道由来)およびFig. 4(尿路由由来)に示した。下気道由来株では、IPMの累積曲線がなだらかであり、低感受性株の存在が認められた。尿路由由来株ではIPMに加えCPFXも累積曲線の角度が小さく低感受性株が認められた。一方、CAZおよびAMKは下気道および尿路由由来株に対し累積曲線は比較的速やかに立ち上がり、良好な抗菌力を示した。PIPCは下気道および尿路由由来株に対しともに抗菌力は弱かった。

III. 考察

1990年代より、 β ラクタム系薬、アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬に耐性を示す緑膿菌の臨床からの分離頻度が増加し、大きな問題となってきた。日暮らは1981年から1999年までに分離された血液由来の緑膿菌の薬剤感受性を1981~1987年(I期)、1989~1993年(II期)、1995~1999年(III期)の3期間で比較し、NCCLSにおけるブレイクポイントによる中間値(I)と耐性(R)の菌株の割合を報告している¹⁾。それによるとCAZはI期では30%台後半からIII期では40%台前半に、IPMでは2.3%(I期)から35.8%(III期)、CPFXは約10%(I期)から約15%(III期)に、AMKは約7%(I期)から約20%(III期)に、それぞれ耐性株の割合が増加したと報告している。また、2年毎に実施された各種臨床分離株の薬剤感受性の調査結果では、1994年、1996年、1998年、2000年に分離された緑膿菌の耐性株の割合を、CAZ(25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の菌株)は18.0%、23.9%、25.6%、12.8%、PIPC(50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の菌株)は23.8%、31.5%、31.7%、23.1%、OFLX(6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の菌株)は32.8%、39.1%、53.7%、29.9%、AMK(25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の菌株)は5.7%、15.2%、12.2%、6.8%、IPM(12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の菌株)は22.1%、25.0%、15.9%、24.8%とし、IPMとAMK以外は、1998年に耐性株の割合が最も高く2000年で耐性株の割合が減少したことが示されている^{2-4,7)}。

今回われわれは、1996年から2003年までの8年間に下気道感染および尿路感染から分離された緑膿菌の薬剤感受性を集計し、感受性の推移を検討した。今回集計したデータは細菌検査室で実施された薬剤感受性試験データを基にしたレトロスペクティブな検討のため、一部MICの測定で使われた薬剤濃度が統一できなかった。特に1996年から2000年の5年間はMIC測定のためのプレートに、8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の薬剤含有ウェルを設定していなかったため、本来MIC値が8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示す菌株が16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と判定されていた。同様に32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のMIC値を示す菌株が64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と判定されたことを考慮しなくてはならない。そのため、NCCLSによるブレ

イクポイントに準じて感受性株の占める割合を比較した場合、1996年から2000年のCAZ、CPR、CZOP、AZTの感性率が低くなった可能性がある。

薬剤間での感性率を比較すると、AMKの値が下気道および尿路由由来株ともに常に87%以上と最も優れていた。PIPCの感性率も比較的良好で、2003年は下気道由来株で94%、尿路由由来株で85%の値をそれぞれ示した。これはPIPCのブレイクポイントが64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と他の薬剤と比較して高値に設定してあるためであり、臨床においてPIPCを使用する場合はこのことを十分考慮する必要があると考えている。CPFXの感性率は下気道由来株および尿路由由来株とも1997年から2001年までは徐々に回復していたが、2002年、2003年と低下が認められた。これは、2001年後半から注射用のフルオロキノロン系薬が使用され始めたことが影響を及ぼした可能性があると考えられ、今後も追跡調査が必要であると考えられた。IPMは、前述の報告^{2-4,7)}と同様に1998年以降感性率の低下傾向にあり、特に下気道由来株では1998年の感性率が64%と最も良好であった値が、漸減し2003年には54%の値となった。一方、セフェム系薬では各薬剤の感受性に回復が認められ、特に、CAZおよびCZOPは2001年以降急速な感受性の回復が認められ、2003年の下気道由来株ではCAZで92%、CZOPで94%に感性率が達していた。

ここ数年セフェム系薬の感性率が回復する一方で、カルバペネム系薬とフルオロキノロン系薬の感性率が低下している。その理由として、それまで汎用されていたセフェム系薬からカルバペネム系薬およびフルオロキノロン系薬に使用される薬剤が変更されたことが考えられる。したがって今後、薬剤の使用量と耐性菌の動向を十分考慮して追跡調査を実施する必要があると考えている。一方、セフェム系薬の中ではCPRの感性率が2003年でも64%に留まっている。その理由の一つとして緑膿菌が産生するクラスC型 β ラクタマーゼ(AmpC)に対する反応性の違いが考えられる。すなわち、CAZやCZOPのAmpCに対する親和性は低いがCPRのAmpCに対する親和性は高く、前者と比較すると加水分解されやすくなっていると考えられる。一方、IPMなどのカルバペネム系薬とCAZなどのセフェム系薬の感性率の違いは、カルバペネム系薬に対する耐性が、ほとんどの β ラクタム薬が耐性化するメタロ β ラクタマーゼによるものではなく、meropenemを除くカルバペネム系薬の透過孔であるOprDの減少あるいは欠損により生じていると推測される。すなわち、本外膜タンパク質が減少あるいは欠損するとmeropenemを除くカルバペネム系薬が菌体内に入る量が極端に低下するため、感受性が低下する。一方、このタンパク質を透過孔としないセフェム系薬の感受性は変わらないと考えられる。

感染症に対する抗菌薬の治療効果は、*in vitro*の結果であるMIC値と薬剤の感染部位への移行濃度に大きな

影響を受けると考えられる。それぞれの薬剤の通常量を投与した場合の喀痰への移行濃度は、CAZは0.51~4.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁸⁾, CZOPは1.6~2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁹⁾, IPMは1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹⁰⁾, AMKは1.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ¹¹⁾, CFXは1.0~2.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^{12,13)}とそれぞれ報告されている。下気道感染症に関しては、今回明らかとなった薬剤感受性のデータとこれらの喀痰移行濃度が治療の際の重要なパラメーターとなると考えられ、感性率が高く喀痰中への薬剤移行性が優れたCAZは下気道緑膿菌感染症に対する有効な薬剤の一つと考えられる。

今回の集計結果より、8年前と最近の薬剤感受性試験成績を比較するとカルバペネム系薬とフルオロキノロン系薬以外で感性率の回復が認められる。これは病院内における抗菌薬の適正使用が普及・定着してきていることを示しているのかもしれない。今日、開発中の抗菌薬のなかで新規作用点による抗緑膿菌活性を有する抗菌薬はないのが現状である。したがって、既存の抗菌薬を効果的に活用し、可能な限りその感受性を保つことが最大の課題であると考えている。

文 献

- 1) 日暮芳巳, 岩井友美, 奥住捷子, 他: 血液由来 *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤感受性の年次変化。日化療会誌 51: 127~131, 2003
- 2) 長野 馨, 木村美司, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス その2 1994年度分離グラム陰性菌について。日化療会誌 44: 610~625, 1996
- 3) 吉田 勇, 長野 馨, 木村美司, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス その2 1996年度分離グラム陰性菌について。日化療会誌 46: 343~362, 1998
- 4) 吉田 勇, 東山伊佐夫, 木村美司, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス その2 1998年度分離グラム陰性菌。日化療会誌 48: 610~631, 2000
- 5) 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。日化療会誌 41: 184~189, 1993
- 6) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twelfth Information Supplement M100-S12, NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2002
- 7) 吉田 勇, 杉森義一, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス 2000年分離グラム陰性菌に対する抗菌力。日化療会誌 51: 209~232, 2003
- 8) 山口恵三, 中里博子, 古賀宏延, 他: Ceftazidimeの基礎的研究と呼吸器感染症に対する臨床効果。日化療会誌 31(Suppl 3): 423~433, 1983
- 9) 東山康仁, 山下祐子, 光武耕太郎, 他: 呼吸器感染症に対するcefazopranの基礎的ならびに臨床的検討。日化療会誌 41(Suppl 4): 233, 1993
- 10) 鈴木洋司, 長沢正夫, 古賀宏延, 他: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)に関する基礎的・臨床的研究。日化療会誌 33(Suppl 4): 697~711, 1985
- 11) 松本慶蔵, 木村久男, 野口行男, 他: Amikacin (BB-K8)に関する基礎的・臨床的研究。日化療会誌 23: 2073, 1975
- 12) 小林宏行, 河合 伸, 押谷 浩, 他: Ciprofloxacin注射薬の後期第II相臨床試験。日化療会誌 45: 846~871, 1997
- 13) 原 耕平, 河野 茂, 門田淳一, 他: 内科領域の重症あるいは難治性感染症に対するciprofloxacin注射薬の臨床的検討。日化療会誌 45: 923~935, 1997

Annual change of susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from lower respiratory tract or urinary tract infections against antibacterial agents

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

¹⁾Department of Microbiology, Toho University School of Medicine,
5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, Japan

²⁾Department of Laboratory Medicine, Toho University Omori Hospital

The susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from lower respiratory tract infections (2,067 strains) and urinary tract infections (1,454 strains) against various antibacterial agents were examined. The strains were clinically isolated between 1996 and 2003 at Toho University Omori Hospital. Susceptibility rates (SR) were calculated according to break point of National Committee for Clinical Laboratory Standards document. Against strains isolated from lower respiratory tract infections, the SR of amikacin was superior to other drugs and was more than 88%. The SR of ceftazidime was 57% in 1996, but it recently increased and reached 92% in 2003. The SR of imipenem gradually decreased and was 54% in 2003. The SR of ciprofloxacin trended to recover after 1997, but it dropped by 67% in 2003. Against strains isolated from urinary tract infections, the trends of SR were similar to those of lower respiratory tract infections.