

【抗菌薬感受性報告】

当院において分離された緑膿菌の薬剤感受性

田村 昌行

公立藤岡総合病院薬剤部*

(平成19年11月27日受付・平成20年2月26日受理)

公立藤岡総合病院において分離、同定された緑膿菌の3,002株を用いて、各抗菌薬の感性の動向や使用頻度の多いカルバペネム系抗菌薬の imipenem (IPM), meropenem (MEPM) の交差耐性の有無について比較検討した。緑膿菌に対する piperacillin (PIPC), amikacin (AMK), levofloxacin (LVFX) の感性率の経年的変動は少なく、高い感性率を示した。また、カルバペネム系抗菌薬の使用量は4抗菌薬全体では減る傾向にあった。IPMでは2003年は6,009バイアル、2006年は2,997バイアルであった。しかし、その感性率の経年変動はみられるものの抗菌薬使用量と感性率には一定の傾向はみられなかった。

緑膿菌に対する IPM の MIC のピークは $1.0 \mu\text{g/mL}$ と $16.0 \mu\text{g/mL}$ をピークとする二峰性の分布を示し、MEPM は IPM のような谷がみられず、2抗菌薬の MIC 分布パターンは明らかに異なっていた。また、IPM 耐性菌株と MEPM 耐性菌株では各抗菌薬の感性率が異なり、MEPM 耐性菌株の方が各抗菌薬に耐性を示した。IPM に耐性を示し、MEPM に感性を示す20株の各抗菌薬に対する感性率は、PIPC, ceftazidime (CAZ), aztreonam (AZT), AMK では100%を示した。

このような結果から IPM と MEPM は緑膿菌外膜の透過経路の違いや抗菌薬排泄システムの違いが示唆されることから、交差耐性を考慮した抗菌薬適正使用が望まれる。

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, imipenem, meropenem, drug resistance

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) は、水まわりなど生活環境中に広く常在し、健常者には通常、病原性を示さない日和見感染の原因菌の一つである¹⁾。細菌学的には、大腸菌や肺炎桿菌と同じくグラム陰性桿菌に分類されるが、ブドウ糖を発酵できない点などで大別される。また、エンドトキシンを産生するため何らかの原因で血液中に侵入し、菌血症や敗血症を引き起こすと、エンドトキシンショックが誘発され、多臓器不全により死亡することがある。また、多くの抗菌薬に対して自然耐性を示し、しばしば抗菌治療に難渋する場合がある。

カルバペネム系抗菌薬は嫌気性菌を含む多くの菌種に幅広い抗菌スペクトルを有しており、他のβラクタム系抗菌薬に対する耐性菌にも有効である²⁾。しかし近年、緑膿菌などのグラム陰性桿菌においてはカルバペネム耐性菌の出現も報告され、その動向に注意が必要となってきた³⁾。今回、検討するにあたり、2003年1月～2006年12月の期間に公立藤岡総合病院検査室において各種臨床検体(喀痰、咽頭粘膜、尿、血液など)から分離、同定された緑膿菌3,002株を用いて、抗菌薬の感性の動向や、カルバペネム系抗菌薬のなかで使用頻度の多い imipenem (IPM) と meropenem (MEPM) について比較検討したので報告する。

また、同調査期間中のカルバペネム系抗菌薬の年次使用量(本数)についても報告する。なお、MIC測定は当検査室の微量液体希釈法によるマイクロスキラン、デイドベering社用を使用し、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準拠⁴⁾し判定(S, I, R)を行い、感性を示した菌株の割合を感性率とした。

解析方法としては、抗菌薬の薬剤感受性結果解析用ソフトウェア(WHONET)⁵⁾を利用した。WHONETはWHOが提供しているフリーソフトで、特徴としては、院内での感染症状況や発生患者の把握、抗菌薬の選択、院内のアウトブレイクの早期発見、検査室での精度管理上の問題点の発見などが解析可能である。また、菌株の集積にあたっては、1患者1菌株とし重複しないようにした。

WHONET から得られた緑膿菌に対する各抗菌薬の感性率の結果はTable 1に示す。抗菌薬 piperacillin (PIPC), amikacin (AMK), levofloxacin (LVFX) については、経年的変動は少なく、感性率は90%以上の高い水準を維持していた。また、IPM については、80%以上の感性率をこの4年間維持していた。

2003年から2006年の4年間で現在使用中の biapenem 0.3注(BIPM), panipenem 0.5注(PAPM),

*群馬県藤岡市藤岡942-1

Table 1. Changes in proportion of clinical isolates susceptible to antibiotics during 4 years in *Pseudomonas aeruginosa*

Year	No. of strains	PIPC	CAZ	IPM	AZT	GM	AMK	LVFX
2003	320	96	93	85	76	77	96	93
2004	294	97	95	89	86	79	94	95
2005	313	96	95	85	86	83	95	90
2006	317	97	95	88	86	82	97	92

Proportion of clinical isolates susceptible to each antibiotic was shown for 2003 to 2006. Only one strain was isolated from each patient.
 PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, IPM: imipenem, AZT: aztreonam,
 GM: gentamicin, AMK: amikacin, LVFX: levofloxacin

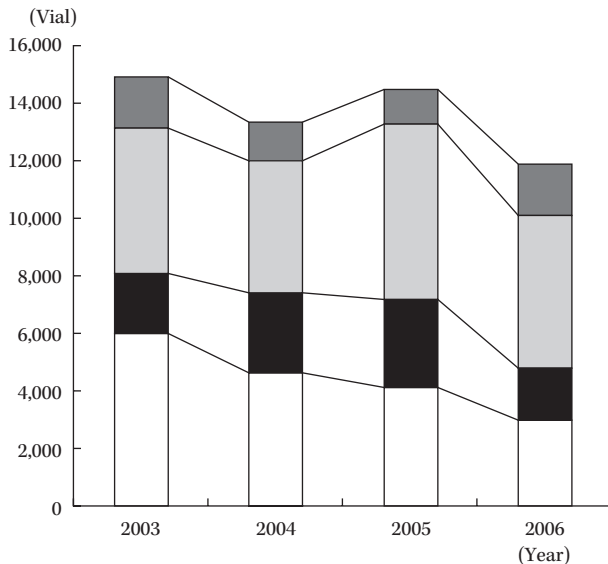


Fig. 1. Use of carbapenem in Fujioka Hospital from 2003 – 2006.

The number of carbapenem vials was expressed per year.
 IPM (□), MEPM (▒), BIPM (■), PAMP (■).
 Number of vial used (X) and Year (Y).

imipenem 0.5 注 (IPM/CS), meropenem 0.5 注 (MEPM) のカルバペネム系抗菌薬の年次使用量 (本数) を Fig. 1 に示す。カルバペネム系抗菌薬の使用量は 4 抗菌薬全体では減る傾向にあった。BIPM では 2003 年は 1,732 バイアル, 2006 年は 1,097 バイアルであった。PAMP では 2003 年は 2,052 バイアル, 2006 年は 1,775 バイアルであった。IPM では 2003 年は 6,009 バイアル, 2006 年は 2,997 バイアルであった。MEPM では 2003 年は 5,054 バイアル, 2006 年は 5,305 バイアルであった。

IPM と MEPM についての比較検討は 2006 年 1 月～12 月の期間に収集した 772 分離菌株を対象に解析した。緑膿菌に対する IPM と MEPM の MIC 分布の比較を Fig. 2 に示す。IPM の MIC は 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 16.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ をピークとする二峰性の分布を示した。一方, MEPM は IPM のような二峰性がみられず, 2 抗菌薬の MIC 分布パターンは明らかに異なっていた。

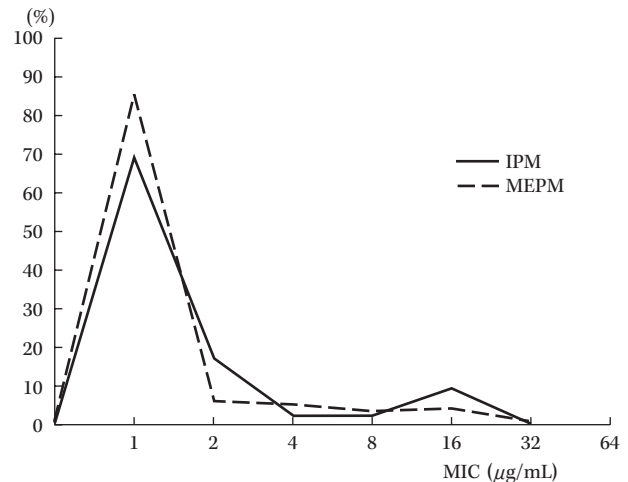


Fig. 2. MIC distribution of IPM and MEPM in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (n = 317).

Percent changes in clinical isolates susceptible to IPM and MEPM were shown for each MIC.

WHONET の絞込み解析を利用して, 菌名 (緑膿菌), 期間 (2006 年 1 月～2006 年 12 月), 抗菌薬, 感受性結果, 1 患者 1 菌株を指定して得られた緑膿菌をもとに IPM 耐性菌株, MEPM 耐性菌株, IPM・MEPM 耐性菌株, IPM 耐性・MEPM 感性菌株, IPM 感性・MEPM 耐性菌株の各抗菌薬の感性率を比較した。その解析で得られた緑膿菌に対する IPM に耐性を示す 42 株と MEPM に耐性を示す 18 株の各抗菌薬の感性率比較については, 各抗菌薬において IPM 耐性菌株の方が MEPM 耐性菌株より, 感性を示す率が高かった (Fig. 3)。IPM と MEPM の両方に耐性を示す 18 株の各抗菌薬の感性率については, PIPC では 61%, AMK では 78%, LVFX では 56% を示した。IPM に耐性を示し, MEPM に感性を示す 20 株の各抗菌薬に対する感性率については, PIPC では 100%, AMK では 100%, AZT では 100%, LVFX では 85% を示した。IPM に感性を示し, MEPM に耐性を示す株は検出されなかった。

今回の結果を考察すると, 緑膿菌に対する感性率 (Table 1) は経年的に変動はあまりみられず, PIPC, CAZ,

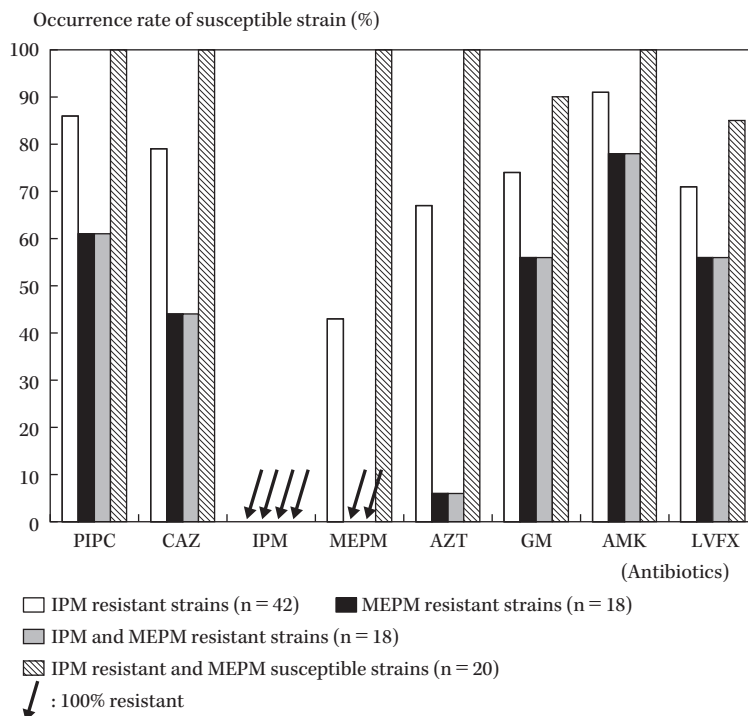


Fig. 3. Cross resistance to each antibiotics of IPM and MEPM resistant strains.

The proportion of IPM resistant strains, MEPM resistant strains, IPM and MEPM resistant strains and IPM resistant and MEPM susceptible strains to each antibiotic was shown.

AMK, LVFX に対して 90% 以上の高い感性率を示したが、IPM についても 85% 以上の感性率を維持し、経年的に変動はみられなかった。また、IPM の使用量 (Fig. 1) は減少傾向にあるものの感性率の経年変化に乏しく、IPM の感性率はカルバペネム系抗菌薬全体の使用量には影響を受けないことが示唆された。しかしながら、一般的には、抗菌薬の使用動向は細菌の耐性化と密接な関係があることから、4 年間の観察であり長期的な観察ではないので今後も継続して検討する必要がある。

緑膿菌に対する IPM と MEPM の MIC 分布 (Fig. 2) の比較検討より、2 抗菌薬の MIC 分布パターンが異なることから、同じカルバペネム系抗菌薬でも IPM と MEPM ではその耐性機序が異なることを示唆している。このことは、カルバペネム系抗菌薬に対する耐性機序として、① OprD の欠損⁶⁾、②メタロ-β-ラクタマーゼの産生、③抗菌薬排出システム⁷⁾などが挙げられるが、IPM の二峰性の 16.0 μg/mL のピークは OprD の欠損によるものと考えられる。MEPM に二峰性がみられなかったのは OprD の欠損以外に他の外膜透過孔を有していること⁸⁾や抗菌薬排出システムの影響によるものと考えられる。また、IPM と MEPM との感性率結果の比較検討より、IPM 耐性菌株と MEPM 耐性菌株 (Fig. 3) は各抗菌薬の感性率が異なり、MEPM 耐性菌株の方が各抗菌薬に耐性を示すことから、MEPM は複数の抗菌薬に対し交差

耐性が示唆される。このことは、IPM の耐性化が主に OprD の欠損に依存するのに対し、MEPM は OprD の欠損の他にセフェムと共有する透過経路⁸⁾が減少することにより、その透過経路を共有する抗菌薬の取り込みが低下したり、抗菌薬排泄システム^{7,9)}の影響により交差耐性が生じるものと考えられるが、それらについてはまだ明らかではない。また、IPM に耐性を示し、MEPM に感性を示す 20 株の各抗菌薬に対する感性率 (Fig. 3) の結果を見ると、CAZ などのセフェム系やペニシリン系抗菌薬では 100% 感性という興味ある結果を示した。このことは、IPM は OprD を透過経路として利用し、MEPM は OprD 以外に他のセフェムと共有する透過経路⁸⁾を利用することが示唆された。

このようなことから、IPM と MEPM は緑膿菌外膜の透過経路の違い⁸⁾や抗菌薬排泄システムの違い⁷⁾を考慮した抗菌薬適正使用が必要である。多剤耐性緑膿菌や各種の抗菌薬に交差耐性を示す緑膿菌を増やさない抗菌薬療法のポイントとしてはカルバペネム系抗菌薬の適正な使用制限は必要であるが、偏りのない使用も重要であり、初期殺菌能¹⁰⁾、エンドトキシン産生、交差耐性を考慮した使用方法が望まれる。また、今後とも、抗菌薬適正使用に向け抗菌薬使用量や抗菌薬の薬剤感受性結果に注視した感染制御を行う必要がある。

文 献

- 1) Gómez M I, Prince A: Opportunistic infections in lung disease: *Pseudomonas* infections in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pharmacology* 2007; 7: 244-51
- 2) Paterson D: Recommendation for treatment of severe infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum β -lactamase (ESBLs). *Clin Microbiol Infect* 2000; 6: 460-3
- 3) Landman D, Quale J M, Mayorga D, Adedeji A, Vangala K, Ravishankar J, et al: Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn NY. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1515-20
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute; Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement, M100-S16. CLSI, Wayne, Pennsylvania, 2006
- 5) Stelling J M, O'Brien T F: Surveillance of antimicrobial resistance: the WHONET program. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 1: S157-68
- 6) Satake S, Yoshihara E, Nakae T: Diffusion of beta-lactam antibiotics through liposome membranes reconstituted from purified porins of the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 685-90
- 7) Okamoto K, Gotoh N, Nishino T: Alterations of susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* by overproduction of multidrug efflux systems, MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY/OprM to carbapenems: substrate specificities of the efflux systems. *J Infect Chemother* 2002; 8: 371-3
- 8) Pérez F J, Gimeno C, Navarro D, García-de-Lomas J: Meropenem permeation through the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa* can involve pathways other than the OprD porin channel. *Chemotherapy* 1996; 42: 210-4
- 9) 中江太治, 石井順子: 緑膿菌の多剤交叉耐性と薬剤排泄。現代医療 1998; 30: 1249-54
- 10) 松田耕二, 井上松久: β -ラクタム系抗菌薬の初期殺菌能。日本化学療法学会雑誌 2005; 53: 1-4

Studies of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in Public Fujioka General Hospital

Masayuki Tamura

Public Fujioka General Hospital, 942-1 Fujioka, Fujioka, Gunma, Japan

The use of antibiotics to *Pseudomonas aeruginosa* was studied in relation to the antimicrobial susceptibility using 3,002 clinical isolates of *P. aeruginosa* obtained from patients of Public Fujioka General Hospital between 2002 and 2006. The high proportion of isolates showed susceptibility to piperacillin(PIPC), amikacin (AMK) and levofloxacin(LVFX), and the number of strains with resistance to the three antibiotics did not change during this period. Use of carbapenems, especially imipenem(IPM) was decreased year by year. However, the number of resistance strains did not change. Use of carbapenems was not associated with the drug susceptibility of the isolates. The patterns of the susceptibility to IPM were different from that to meropenem(MEPM). IPM-resistant strains were susceptible to other antibiotics, while MEPM-resistant strains were resistant to other antibiotics. Especially, all of 20 isolates which were resistant to IPM and susceptible to MEPM were susceptible to PIPC, ceftazidime(CAZ), aztreonam(AZT) and AMK. Since the permeability channels of *P. aeruginosa* are different for IPM and MEPM and the efflux systems are associated only with MEPM, the cross-resistance of *P. aeruginosa* to MEPM and other antibiotics should be carefully considered in treatment of infectious disease caused *P. aeruginosa*.