

第14回日本化学療法学会東日本支部支部奨励賞受賞論文概要

英文タイトル : Limitations of antimicrobial agent choice based on MIC value against *Pseudomonas aeruginosa*
和文タイトル : *Pseudomonas aeruginosa* における最小発育阻止濃度に基づく抗菌薬選択の限界

著者名 : 田村友梨奈¹⁾, 河村真人¹⁾, 星野祐太^{1,2)}, 佐藤 匠¹⁾, 藤村 茂¹⁾

著者所属 : ¹⁾東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

²⁾東北労災病院薬剤部

投稿雑誌 : Journal of Medical Microbiology 2025;74. doi: 10.1099/jmm.0.002093

概要

【背景・目的】 Antimicrobial resistance (AMR) 対策のため、適切な抗菌薬選択および Pharmacokinetics (PK)/Pharmacodynamics (PD) 理論に基づいた投与設計が必要不可欠である。PK/PD パラメータには time above minimum inhibitory concentration (MIC), maximum plasma concentration/MIC や area under the blood concentration time curve/MIC があり、正確な MIC 値の把握は重要である。その MIC 測定は The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing や Clinical and Laboratory Standards Instituteにおいて、微量液体希釈法が標準法とされている。一般に、自動機器 (e.g. VITEK2[®]) による比濁吸光法あるいは目視により MIC が判定されるが、本研究において我々はこれらの 24 時間培養後の MIC 判定による各種抗菌薬選択の妥当性を検討した。

【方法】 使用薬剤は imipenem (IPM), meropenem (MEPM), piperacillin (PIPC), ciprofloxacin (CPFX) および amikacin (AMK) の計 5 剤とした。使用菌株は東北地方の総合病院 16 施設から臨床分離された *Pseudomonas aeruginosa* 236 株のうち、使用した 5 薬剤全てに感受性を示した 30 株 (MIC range : PIPC, 0.5~16 µg/mL; IPM, 0.25~2 µg/mL; MEPM, ≤0.06~1 µg/mL; CPFX, ≤0.06~0.5 µg/mL; and AMK, 0.25~2 µg/mL) および標準株 *P. aeruginosa* PAO1 とした。被検菌株の接種菌数を 10^5 CFU/mL に調整した培養液に、各抗菌薬を常用量投与時の最高血漿中濃度になるように添加し 3 および 24 時間培養後、培養液の透過率および目視による混濁の判定と生残菌数の測定を行った。加えて、5人の微生物学者全員が目視で試験管が混濁していると判断した生残菌数およびそのときの透過率 (T) を検討した。T は吸光度 (A ; A = -log T/100) から算出した。Mueller-Hinton broth (MHB) のみの透過率 (T_{MHB}) を 100%としたときの相対透過率 (T') は、 $T' = T/T_{MHB} \times 100$ から求めた。また、24 時間後に生残した菌株の MIC を測定した。

【結果】 CPFX 曝露 3 時間後に 31 株中 30 株 (96.8%), 24 時間後には全てが殺菌された。AMK を 24 時間曝露後に 28 株 (90.3%) が 10^7 ~ 10^8 CFU/mL 生残した。 β -ラクタム系薬では、MEPM 曝露 24 時間後に 30 株 (96.8%) が検出限界以下となったが、IPM では 30 株 (96.8%) において 10^2 ~ 10^7 CFU/mL, PIPC では 28 株 (90.3%) が 10^2 ~ 10^5 CFU/mL 生残した。抗菌薬を含まない MHB で約 5×10^5 CFU/mL に調整した培養液の T' は 99.4% であり、目視で透明と判定された。これを 24 時間培養後、培養液中の生残菌数は 3.38×10^9 CFU/mL であり、微生物学者全員が目視で混濁あり (T' : 38.1%) と判定した。本検討で混濁ありと判定された生残菌数の最小値は 9.15×10^8 CFU/mL (T' : 40.7%) であった。一方、混濁なしと判定された最大生残菌数は 3.66×10^7 CFU/mL (T' : 94.8%) であった。CPFX と MEPM 曝露 24 時間後の生残菌数は 1 株を除いて検出限界 (1.00×10^2 CFU/mL) 以下となり、その T' は 98.3~100% (平均 99.5%) であった。一方、ほか 3 剤では最大 10^7 ~ 10^8 CFU/mL まで増殖したが、いずれも目視では透明であった。その T' 平均は PIPC : 99.5%, IPM : 99.5% および AMK : 97.0% であり、生残菌数が検出限界以下の場合と大きな差はなかった。このように、PIPC, IPM および AMK の 3 つの抗菌薬では、24 時間曝露後に培養液の混濁が見られないものの *P. aeruginosa* は生残した。この生残菌株のうち、14 株が IPM に中間耐性、6 株が耐性、PIPC では 2 株が中間耐性、1 株が耐性を示した。さらに、AMK の MIC は 1~2 管上昇を示した。

【結論】 *P. aeruginosa* は、抗菌薬の種類により MIC を超える濃度域において、目視では確認されないものの生残菌が多数認められることが明らかになった。Gentamicin, tobramycin, ceftazidime, IPM は *P. aeruginosa* に対し耐性を獲得しやすいうことから薬剤耐性ポテンシャルの高い薬剤と報告されている。本研究の結果はこれを支持するものであった。したがって *P. aeruginosa* はアミノグリコシド系薬や一部の β -ラクタム系薬の mutant selec-

tion window に生残することが明らかになり、これらの抗菌薬は耐性菌の出現に十分注意すべきと考えられた。

(この内容は、2022年10月28日に第69回日本化学療法学会東日本支部総会の一般演題「各種抗菌薬の *in vitro* 噴露による *P. aeruginosa* PAO1 の生残について」として発表し、第14回日本化学療法学会東日本支部支部奨励賞を受賞した演題に関する論文の概要である)