

信州大学医学部附属病院にて検出された *Acinetobacter* 属 および *Stenotrophomonas maltophilia* の薬剤感受性

渡部理恵¹⁾²⁾ 本田孝行^{2)*} 蜂谷 勤²⁾ 佐野健司²⁾
上原 剛²⁾ 塩原真弓³⁾ 加藤祐美子³⁾

1) 信州大学医学部医学科学生

2) 信州大学医学部附属病院臨床検査部

3) 信州大学医学部附属病院看護部

Antimicrobial Susceptibility of Recent Clinical *Acinetobacter* Species and *Stenotrophomonas Maltophilia* at Shinshu University Hospital

Rie WATANABE¹⁾²⁾, Takayuki HONDA²⁾, Tsutomu HACHIYA²⁾, Kenji SANO²⁾
Takeshi UEHARA²⁾, Mayumi SHIOHARA³⁾ and Yumiko KATO³⁾

1) Undergraduate, School of Medicine, Shinshu University School of Medicine

2) Department of Laboratory Medicine, Shinshu University Hospital

3) Department of Nursing, Shinshu University Hospital

For empiric therapy against infections, it is most important to select antibiotics on the basis of statistical analyses of drug-resistance of the bacteria isolated in a hospital or a region. In this study, we examined the drug-resistance of *Acinetobacter* species (*A. baumannii*, *A. lwoffii*, and other *Acinetobacter* species) and *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) isolated at Shinshu University Hospital from October 2000 to December 2003. *Acinetobacter* species and *S. maltophilia* are becoming important as nosocomial opportunistic pathogens as well as *Pseudomonas aeruginosa*. Most strains of *Acinetobacter* species were susceptible to piperacillin, 3rd generation cephalosporines, carbapenems, aminoglycosides and quinolones; some strains of *A. baumannii*, however, showed multi-drug resistance, especially to carbapenems. On the other hand, *S. maltophilia* were resistant to most antibiotics except minocycline, sulfamethoxazole-trimethoprim and levofloxacin. *Shinshu Med J* 52 : 171–179, 2004

(Received for publication February 5, 2004; accepted in revised form March 2, 2004)

Key words : *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, drug-susceptibility, drug-resistance

アシネトバクター, ステノトロホモナス, 薬剤感受性, 薬剤耐性

I はじめに

Acinetobacter 属と *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) は、院内感染の起炎菌として問題となっている。これらは緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) と同じくブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌で、自然界、病院内に広く分布している。病原性も *P. aeruginosa* 同様強くないが、compromised host に対して呼吸器感染症、尿路感染症、髄膜炎、敗血症などの日和見感染症を引き起こす。院内感染の危険因

子としては、いくつかの要素が相互に関連しているが、主要なものとしては、重篤な基礎疾患による ICU 長期滞在、長期間にわたる人工呼吸器管理、抗菌薬による治療が挙げられる¹⁾。

Acinetobacter 属は健常人でも皮膚、咽頭などから検出され、病院職員において最も頻度の高い皮膚常在グラム陰性菌である²⁾。臨床材料では主に喀痰、尿、創傷、留置カテーテルから分離される。*Acinetobacter* 属中では *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) が最も臨床材料から分離される頻度が高く、感染症の原因となりやすい。呼吸器系感染症が多く、人工呼吸器関連肺炎の主要な病原菌のひとつとなっている。ま

* 別刷請求先: 本田 孝行 〒390-8621

松本市旭 3-1-1 信州大学医学部附属病院臨床検査部

た、*A. baumannii* 菌血症の粗死亡率は一般病棟での5%からICUでの54%まで報告によって差がある。菌血症患者には重症者が多く、*A. baumannii* 菌血症自体が死亡率の増加に寄与する部分は7.8%と小さいとする報告⁹⁾もあるが、今後院内感染において大きな問題となることは間違いない。Acinetobacter 属は、厳しい環境中や乾いた機材表面でも数日間生育可能で、速やかに薬剤耐性を獲得するなど対応が難しい面も多い。その臨床的特徴には未知の部分が多く、治療の指針も確立されていない⁴⁾。

S. maltophilia (旧名 *Pseudomonas maltophilia* または *Xanthomonas maltophilia*) は、カルバペネム系抗菌薬を分解するメタロ- β -ラクタマーゼを産生するため、イミペネム (IPM) などに対する自然耐性を持ち、これらの投与による菌交代現象として現れることが多い。人工呼吸器管理と広域スペクトル抗菌薬の使用が高度耐性菌の分布に関係しているといわれており⁵⁾、ICUでの院内感染のアウトブレイクが報告されている。*S. maltophilia* の生息する環境では β ラクタム系抗菌薬が不活化され、本来感受性を示して除菌されるべき菌が残存する可能性があるため、その間接的病原性も指摘されている⁶⁾。

広域で強い抗菌力を有するカルバペネム系抗菌薬の使用増加に伴い、欧米を中心に、カルバペネム耐性 Acinetobacter 属などの多剤耐性菌の増加が問題となっている。特に耐性機序としてメタロ- β -ラクタマーゼが注目され⁷⁾、グラム陰性桿菌間での種を超えたメタロ- β -ラクタマーゼの拡散も示唆されている⁸⁾。薬剤選択の基準を明確にすることは、適切な治療を行い、耐性化を防ぐために重要である。地域、施設、病棟によって Acinetobacter 属や *S. maltophilia* の薬剤感受性は大きく異なり、薬剤感受性は、効果的な薬剤を選択するために必要な情報である。*P. aeruginosa* については、先に橋本ら⁹⁾が本院での薬剤感受性および感受性パターンによる菌株の分類を報告した。本稿では、それ以外のブドウ糖非発酵菌のうち、検出頻度が高く、院内感染対策上重要と思われる Acinetobacter 属および *S. maltophilia* を対象に、信州大学医学部附属病院における2000年10月1日から2003年12月31日までの検出状況および抗菌薬感受性について検討した。

II 材料と方法

2000年10月1日から2003年12月31日の間に信州大学医学部附属病院にて検出された Acinetobacter 属の *A.*

baumannii 452株(患者301人から検出), *Acinetobacter lwoffii* (*A. lwoffii*) 115株, 上記2菌種以外の Acinetobacter 属10株および *S. maltophilia* 1,037株(同293人から検出)を用いた。

菌の同定・感受性検査は、自動細菌同定感受性試験装置 MicroScan WalkAway 96 (Dade Behring, West Sacramento, USA) を主として用い、補助的に簡易キットによる同定とディスク法による薬剤感受性検査を実施した。薬剤感受性結果は、National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) の基準¹⁰⁾に従って最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration: MIC) にて、Susceptible (S:感受性), Intermediate (I:中間), Resistant (R:耐性) に分類した。菌の同定・感受性結果は、細菌検査総合システム (長瀬産業, 東京) に転送・保存し、統計処理ソフト (長瀬産業, 東京) を用いて解析した。

基本的に、同一患者から複数回検出された菌は最初に検出された菌について検討した。ただし、*A. baumannii* および *S. maltophilia* については、各年別の薬剤感受性およびのべ検出菌数 (同一患者でも異なる日もしくは異なる検体から検出された場合異なるものとして扱う) も検討した。

III 結 果

A. baumannii は、膀胱カテーテル、尿などの泌尿生殖器系、喀痰、咽頭分泌物など呼吸器系、胆汁を中心とする消化器系、膿・創部 (浸出液、カテーテル) から多数検出された (表1)。診療科別では、消化器外科、泌尿器科、呼吸器内科、小児科での検出数が多かった (表2)。薬剤感受性は、カルバペネム系 IPM 98.4%, メロペネム (MEPM) 96.7%, ペニシリン系ピペラシリン (PIPC) 93.7%, セフェム系セフトジジム (CAZ) 95.7%であった (表3)。のべ菌数でも検討したが、薬剤感受性に違いは認められなかった。また、各年別の薬剤感受性も検討したが、明らかな耐性傾向は認められなかった。材料別、診療科別の検討では、一部、消化器系でのクラブラン酸/アモキシシリン (CVA/AMPC)、シプロフロキサシン (CPFX)、呼吸器内科の CAZ に対して、10%程度多い耐性菌が認められた (表4, 5)。*A. lwoffii* はセフェム系薬剤を除く各系統の主要な薬剤に高い感受性を示した。CAZ, セフェピム (CFPM), セフピロム (CPR), セフォタキシム (CTX), セフォゾプラン (CZOP) に80%以上が感受性株であったが、それ以外のセフェ

表1 *Acinetobacter baumannii* 検出材料

材料分類	菌株数	菌株数 (%)	検出率 (%) (菌数/全検体数)	全検体数
喀痰	97	21.5	2.2	4,455
膀胱カテーテル	72	15.9	3.2	2,254
咽頭分泌物	67	14.8	1.0	6,603
尿	46	10.2	0.7	6,580
創部	40	8.8	0.6	7,082
胆汁	31	6.9	2.3	1,329
膿	18	4.0	0.5	3,874
腸瘻	17	3.8	7.1	240
消化器その他	17	3.8	4.7	364
耳漏	9	2.0	1.4	625
鼻腔分泌物	8	1.8	0.3	2,479
気管洗浄液	8	1.8	1.0	792
呼吸器その他	6	1.3	1.3	467
泌尿器その他	3	0.7	0.2	1,612
その他	13	2.9	0.2	6,979
合計	452	100.0		45,735

表2 *Acinetobacter baumannii* 検出診療科

診療科分類	菌株数	菌株数 (%)
消化器外科	102	22.6
泌尿器科	99	21.9
小児科	37	8.2
呼吸器内科	32	7.1
心臓血管外科	20	4.4
耳鼻咽喉科	20	4.4
整形外科	19	4.2
皮膚科	17	3.8
その他外科	52	11.5
その他内科	36	8.0
その他	18	4.0
合計	452	100.0

ム系薬剤に対する感受性株はいずれも60%未満であった。一方、アミノグリコシド系ゲンタマイシン(GM) 98.3%、カルバペネム系 IPM 92.2%、ニューキノロン系のレボフロキサシン (LVFX) 98.3%、テトラサイクリン系のミノサイクリン (MINO) 100.0%などいずれも高い感受性を示した(表6)。上記2種以外の *Acinetobacter* 属も同様にセフェム系以外の薬剤に高い感受性を示した(表7)。

S. maltophilia は、患者数に比べてのべ検出株数が多く、一人の患者から複数の異なる検体に、あるいは長期間連続して検出されていた。喀痰、咽頭分泌物など呼吸器系、胆汁など消化器系、泌尿器系の材料からの分離頻度が高かった(表8)。診療科別に見ると、消化器外科がのべ検出株数、患者数とも多かった(表9)。薬剤感受性については、セフェム系、カルバペ

ネム系、ホスホマイシン (FOM)、モノバクタム系のアズトレオナム (AZT) に対して80%以上の株が耐性を示した。テトラサイクリン系 MINO 100.0% (のべ菌数で調べた場合100.0%)、ST 合剤95.2% (同95.6%)、ニューキノロン系 LVFX 90.8% (同87.6%)、オキサセフェム系ラタモキシセフ (LMOX) 79.7% (同77.8%) と高い感受性を示した(表10)。のべ菌数でも検討したが、薬剤感受性に大きな違いは認められなかった。また、各年別の薬剤感受性の検討でも明らかな耐性化傾向は認められなかった。

IV 考 察

Acinetobacter 属は、呼吸器系、泌尿器系の材料から検出されることが多く、呼吸器および泌尿器に関連する診療科にて多く認められた。*Acinetobacter* 属は、多くの抗菌薬に感受性で、3年間での耐性化傾向は認められなかった。消化器系診療科での CVA/AMPC, CPFIX, 呼吸器内科の CAZ に対して、耐性菌が10%程度多く認められ、診療科において多用している抗菌薬との関連も示唆された。

本院における *Acinetobacter* 属の抗菌薬感受性は他の施設と比較して同等もしくは高かった。英国では PIPC, CAZ, GM, CPFIX に対する耐性率が37~46%と、ペニシリン系、セフェム系を中心として耐性率が高かった¹¹⁾が、本院では中間と耐性を合計しても耐性率は10%以下と低く、各抗菌薬の使用頻度の違いを示唆した。一方、英国でも IPM, MEPM に対する耐性率は2%以下および MINO は0%であり、本院でも同程度の耐性率で、カルバペネム系、テトラサイクリン系抗菌薬の有効性を支持する結果となった。鳥取大学における調査⁶⁾では、CAZ, IPM, GM, MINO, CPFIX には90%以上、PIPC に74%が感受性を示した。本院の結果ではいずれの抗菌薬にも90%以上、PIPC に関しては93.7%の感受性を示した。日本では、*Acinetobacter* 属の治療に対して、狭域スペクトルのβラクタム剤の選択が可能と考えられた。

A. baumannii は、NCCLS の薬剤感受性結果の報告基準で最初に検査すべき薬剤の多くに感受性を認め、NCCLS の基準に従って報告可能と考えられた。最初に臨床に報告すべき薬剤 (Aグループ) として、PIPC, CAZ, GM, 最初に検査し選択的に報告する薬剤 (Bグループ) として、CFPM, セフォペラゾン (CPZ), IPM または MEPM, AZT, アミカシン (AMK), トブラマイシン (TOB), CPFIX, ST がある¹⁰⁾。本

表3 Acinetobacter baumannii の薬剤感受性

一般名	略号	系統	NCCLS 報告基準	Sanford Guide	保険 適用	S	I	R	菌株数	S(%)	I(%)	R(%)
Ampicillin	ABPC	ペニシリン系	-			3	24	4	31	9.7	77.4	12.9
Piperacillin	PIPC	ペニシリン系	A	0		282	13	6	301	93.7	4.3	2.0
Subactam/ABPC	SBT/ABPC	ペニシリン系/ β ラクタマーゼ阻害薬	O	+		30	0	0	30	100.0	0.0	0.0
Clavulanic acid/Amoxicillin	CV A/AMPC	ペニシリン系/ β ラクタマーゼ阻害薬	-	0		267	12	19	298	89.6	4.0	6.4
Cefazolin	CEZ	第1世代セフェム	-	0		0	0	298	298	0.0	0.0	100.0
Cefaclor	CCL	第1世代セフェム	-			19	29	220	268	7.1	10.8	82.1
Cefotiam	CTM	第2世代セフェム	-			10	29	229	268	3.7	10.8	85.4
Cefoxitin	CFX	第2世代セフェム	-	0		0	0	30	30	0.0	0.0	100.0
Cefmetazole	CMZ	第2世代セフェム (セフトマイシン系)	-			55	75	138	268	20.5	28.0	51.5
Ceftazidime	CAZ	第3世代セフェム	A	+	○	288	8	5	301	95.7	2.7	1.7
Cefpodoxime	CPDX	第3世代セフェム	-			9	30	259	298	3.0	10.1	86.9
Cefoperazone	CPZ	第3世代セフェム	B	0		76	81	111	268	28.4	30.2	41.4
CPZ/Subactam	CPZ/SBT	第3世代セフェム/ β ラクタマーゼ阻害薬	-			263	8	0	271	97.0	3.0	0.0
Cefotaxime	CTX	第3世代セフェム	C	+		243	51	4	298	81.5	17.1	1.3
Cefepime	CFPM	第4世代セフェム	B	±	○	284	7	7	298	95.3	2.3	2.3
Cefpirome sulfate	CPR	第4世代セフェム	-			258	3	7	268	96.3	1.1	2.6
Cefozopran	CZOP	第4世代セフェム	-			259	4	5	268	96.6	1.5	1.9
Flomoxef	FMOX	オキサセフェム	-			39	74	155	268	14.6	27.6	57.8
Lataxofef	LMOX	オキサセフェム	-			124	85	37	246	50.4	34.6	15.0
Aztreonam	AZT	モノバクタム系	B	0		160	105	33	298	53.7	35.2	11.1
Imipenem	IPM	カルバペネム系	B	+	○	296	1	4	301	98.3	0.3	1.3
Meropenem	MEPM	カルバペネム系	B	+		288	4	6	298	96.6	1.3	2.0
Fosfomicin	FOM	ホスホマイシン系	-			1	11	256	268	0.4	4.1	95.5
Cloramphenicol	CP	クロラムフェニコール	C			12	9	176	197	6.1	4.6	89.3
Sulfamethoxazole-trimethoprim	ST	ST合剤	B	0		283	1	17	301	94.0	0.3	5.6
Gentamicin	GM	アミノグリコシド系	A	0		285	8	8	301	94.7	2.7	2.7
Amikacin	AMK	アミノグリコシド系	B	0		289	3	9	301	96.0	1.0	3.0
Isepamicin	ISP	アミノグリコシド系	-			29	0	1	30	96.7	0.0	3.3
Tobramycin	TOB	アミノグリコシド系	B	+		252	2	14	268	94.0	0.7	5.2
Minocycline	MINO	テトラサイクリン系	O	0		270	2	4	276	97.8	0.7	1.4
Tetracycline	TC	テトラサイクリン系	U			24	0	1	25	96.0	0.0	4.0
Ciprofloxacin	CPFX	ニューキノロン系	B	±	○	284	9	8	301	94.4	3.0	2.7
Levofloxacin	LVFX	ニューキノロン系	U	±	○	293	6	2	301	97.3	2.0	0.7

○：日本における Acinetobacter 属保険適用

Sanford Guide

＋：通常臨床的に有効または感受性>60%
 ±：臨床試験なし、または感受性30~60%
 0：臨床的に無効または感受性<30%
 空欄：データなし

NCCLS の抗菌薬報告基準

A：基本的に臨床に報告する薬剤
 B：Aの薬剤に耐性の場合報告する
 C：AおよびBの代替薬剤として報告する
 U：尿路感染症の時報告する
 O：臨床上の指標であり日常の検査・報告は行わない

Acinetobacter 属の薬剤感受性

表4 材料別にみたAcinetobacter baumanniiの薬剤感受性

	薬剤	合計	S(%)	I(%)	R(%)
呼吸器系 (喀痰・咽頭 分泌物・鼻腔 分泌物・気管 洗浄液・その 他呼吸器)	PIPC	186	92.5	6.5	1.1
	CVA/AMPC	186	90.3	5.4	4.3
	CAZ	186	95.7	2.2	2.2
	CPZ/SBT	178	96.1	2.8	1.1
	GM	186	94.6	1.6	3.8
	MINO	181	98.3	0.0	1.7
	CPFX	186	95.2	3.8	1.1
	LVFX	186	98.9	1.1	0.0
	ST	186	95.7	0.0	4.3
	IPM	186	97.3	0.5	2.2
MEPM	186	95.7	1.6	2.7	
消化器系 (胆汁・腸瘻 ・消化器その 他)	PIPC	65	84.6	9.2	6.2
	CVA/AMPC	64	76.6	10.9	12.5
	CAZ	65	98.5	1.5	0.0
	CPZ/SBT	65	95.4	0.0	4.6
	GM	65	96.9	0.0	3.1
	MINO	64	98.4	1.6	0.0
	CPFX	65	80.0	12.3	7.7
	LVFX	65	98.5	1.5	0.0
	ST	65	96.9	0.0	3.1
	IPM	65	95.4	0.0	4.6
MEPM	64	95.3	0.0	4.7	
泌尿器系 (尿・膀胱カ テーテル・泌 尿器その他)	PIPC	124	93.5	4.0	2.4
	CVA/AMPC	122	87.7	3.3	9.0
	CAZ	124	92.7	4.8	2.4
	CPZ/SBT	108	93.5	6.5	0.0
	GM	124	97.6	0.8	1.6
	MINO	110	96.4	2.7	0.9
	CPFX	124	92.7	4.0	3.2
	LVFX	124	94.4	2.4	3.2
	ST	124	91.9	0.0	8.1
	IPM	124	100.0	0.0	0.0
MEPM	122	97.5	1.6	0.8	
膿 (創部・膿・ 耳漏)	PIPC	68	94.1	4.4	1.5
	CVA/AMPC	67	91.0	6.0	3.0
	CAZ	68	100.0	0.0	0.0
	CPZ/SBT	58	100.0	0.0	0.0
	GM	68	91.2	5.9	2.9
	MINO	58	100.0	0.0	0.0
	CPFX	68	92.6	5.9	1.5
	LVFX	68	98.5	1.5	0.0
	ST	68	95.6	1.5	2.9
	IPM	68	97.1	0.0	2.9
MEPM	67	97.0	0.0	3.0	

略号は表3と同じ

表5 Acinetobacter baumannii 診療科別薬剤感受性

診療科	薬剤	S(%)	I(%)	R(%)	菌株数
呼吸器内科	PIPC	90.9	9.1	0.0	22
	CVA/AMPC	95.5	0.0	4.5	22
	CAZ	86.4	9.1	4.5	22
	CPZ/SBT	89.5	10.5	0.0	19
	GM	95.5	0.0	4.5	22
	MINO	95.0	0.0	5.0	20
	CPFX	95.5	4.5	0.0	22
	LVFX	95.5	4.5	0.0	22
	ST	95.5	0.0	4.5	22
	IPM	95.5	0.0	4.5	22
MEPM	95.5	0.0	4.5	22	
小児科	PIPC	95.2	4.8	0.0	21
	CVA/AMPC	95.2	4.8	0.0	21
	CAZ	100.0	0.0	0.0	21
	CPZ/SBT	100.0	0.0	0.0	21
	GM	95.2	4.8	0.0	21
	MINO	100.0	0.0	0.0	21
	CPFX	95.2	0.0	4.8	21
	LVFX	100.0	0.0	0.0	21
	ST	100.0	0.0	0.0	21
	IPM	100.0	0.0	0.0	21
MEPM	100.0	0.0	0.0	21	
消化器外科	PIPC	84.8	7.6	7.6	79
	CVA/AMPC	82.3	10.1	7.6	79
	CAZ	97.5	1.3	1.3	79
	CPZ/SBT	100.0	0.0	0.0	70
	GM	92.4	0.0	7.6	79
	MINO	100.0	0.0	0.0	71
	CPFX	82.3	12.7	5.1	79
	LVFX	98.7	1.3	0.0	79
	ST	97.5	0.0	2.5	79
	IPM	97.5	0.0	2.5	79
MEPM	97.5	0.0	2.5	79	
泌尿器科	PIPC	93.8	4.9	1.2	81
	CVA/AMPC	87.3	3.8	8.9	79
	CAZ	93.8	4.9	1.2	81
	CPZ/SBT	91.7	8.3	0.0	72
	GM	97.5	0.0	2.5	81
	MINO	95.9	4.1	0.0	73
	CPFX	92.6	4.9	2.5	81
	LVFX	96.3	1.2	2.5	81
	ST	91.4	0.0	8.6	81
	IPM	100.0	0.0	0.0	81
MEPM	97.5	1.3	1.3	79	

略号は表3と同じ

表6 *Acinetobacter lwoffii* の薬剤感受性

薬剤	S	I	R	菌株数	S(%)	I(%)	R(%)
PIPC	111	2	2	115	96.5	1.7	1.7
CVA/AMPC	102	3	9	114	89.5	2.6	7.9
CCL	55	24	34	113	48.7	21.2	30.1
CEZ	33	4	77	114	28.9	3.5	67.5
CTM	44	14	55	113	38.9	12.4	48.7
CMZ	70	21	22	113	61.9	18.6	19.5
CAZ	101	5	9	115	87.8	4.3	7.8
CPDX	36	15	63	114	31.6	13.2	55.3
CPZ	63	28	22	113	55.8	24.8	19.5
CPZ/SBT	113	1	0	114	99.1	0.9	0.0
CTX	100	8	6	114	87.7	7.0	5.3
CFPM	103	6	5	114	90.4	5.3	4.4
CPR	105	2	6	113	92.9	1.8	5.3
CZOP	105	2	6	113	92.9	1.8	5.3
FMOX	59	20	34	113	52.2	17.7	30.1
LMOX	56	26	20	102	54.9	25.5	19.6
AZT	72	19	23	114	63.2	16.7	20.2
IPM	106	1	8	115	92.2	0.9	7.0
MEPM	105	0	9	114	92.1	0.0	7.9
FOM	21	39	53	113	18.6	34.5	46.9
CP	53	20	18	91	58.2	22.0	19.8
ST	110	0	5	115	95.7	0.0	4.3
GM	113	1	1	115	98.3	0.9	0.9
AMK	114	0	1	115	99.1	0.0	0.9
TOB	112	0	1	113	99.1	0.0	0.9
MINO	114	0	0	114	100.0	0.0	0.0
CPFX	110	1	4	115	95.7	0.9	3.5
LVFX	113	2	0	115	98.3	1.7	0.0

略号は表3と同じ

表7 その他の *Acinetobacter* 属の薬剤感受性

薬剤	S	I	R	菌株数	S(%)	I(%)	R(%)
PIPC	8	1	1	10	80.0	10.0	10.0
CVA/AMPC	6	0	2	8	75.0	0.0	25.0
CEZ	0	0	8	8	0.0	0.0	100.0
CCL	2	3	3	8	25.0	37.5	37.5
CTM	1	3	4	8	12.5	37.5	50.0
CMZ	5	0	3	8	62.5	0.0	37.5
CAZ	10	0	0	10	100.0	0.0	0.0
CPDX	1	2	5	8	12.5	25.0	62.5
CPZ	3	3	2	8	37.5	37.5	25.0
CPZ/SBT	10	0	0	10	100.0	0.0	0.0
CTX	7	1	0	8	87.5	12.5	0.0
CFPM	8	0	0	8	100.0	0.0	0.0
CPR	8	0	0	8	100.0	0.0	0.0
CZOP	8	0	0	8	100.0	0.0	0.0
FMOX	4	1	3	8	50.0	12.5	37.5
LMOX	4	1	1	6	66.7	16.7	16.7
AZT	6	1	1	8	75.0	12.5	12.5
IPM	10	0	0	10	100.0	0.0	0.0
MEPM	8	0	0	8	100.0	0.0	0.0
FOM	0	3	5	8	0.0	37.5	62.5
CP	2	1	4	7	28.6	14.3	57.1
ST	10	0	0	10	100.0	0.0	0.0
GM	10	0	0	10	100.0	0.0	0.0
AMK	10	0	0	10	100.0	0.0	0.0
TOB	8	0	0	8	100.0	0.0	0.0
MINO	10	0	0	10	100.0	0.0	0.0
CPFX	9	1	0	10	90.0	10.0	0.0
LVFX	10	0	0	10	100.0	0.0	0.0

略号は表3と同じ

表8 *Stenotrophomonas maltophilia* 検出材料

材料分類	菌株数	菌株数 (%)	検出率 (%) (菌株数/全検体数)	全検体数
喀痰	112	38.2	2.5	4,455
消化器その他	41	14.0	11.3	364
咽頭分泌物	35	11.9	0.5	6,603
胆汁	27	9.2	2.0	1,329
創部	18	6.1	0.3	7,082
尿	14	4.8	0.2	6,580
膀胱カテーテル	14	4.8	0.6	2,254
膿	7	2.4	0.2	3,874
腸瘻	7	2.4	2.9	240
気管洗浄液	4	1.4	0.5	792
鼻腔分泌物	4	1.4	0.2	2,479
呼吸器その他	3	1.0	0.6	467
IVH カテ先	2	0.7	0.2	1,066
耳漏	2	0.7	0.3	625
その他	3	1.0	0.0	7,525
合計	293	100.0		45,735

表9 *Stenotrophomonas maltophilia* 検出診療科

診療科分類	のべ菌株数	のべ菌株数 (%)	患者数	患者数 (%)
消化器外科	610	58.8	116	39.6
呼吸器内科	63	6.1	32	10.9
小児科	57	5.5	8	2.7
神経内科	48	4.6	17	5.8
移植外科	42	4.1	3	1.0
泌尿器科	41	4.0	21	7.2
心臓血管外科	33	3.2	14	4.8
整形外科	31	3.0	10	3.4
消化器内科	18	1.7	11	3.8
皮膚科	18	1.7	10	3.4
その他外科	31	3.0	25	8.5
その他内科	13	1.3	6	2.0
その他	32	3.1	20	6.8
合計	1,037	100.0	293	100.0

表10 *Stenotrophomonas maltophilia* の薬剤感受性

薬剤	NCCLS 報告基準	Sanford Guide	患者 ID 別						のべ菌数							
			S	I	R	菌株数	S(%)	I(%)	R(%)	S	I	R	菌株数	S(%)	I(%)	R(%)
PIPC	A	±	99	60	134	293	33.8	20.5	45.7	137	92	230	459	29.8	20.0	50.1
CVA/AMPC	O	0	5	15	272	292	1.7	5.1	93.2	5	24	427	456	1.1	5.3	93.6
CEZ	—	0	0	0	292	292	0.0	0.0	100.0	0	0	456	456	0.0	0.0	100.0
CCL	—	0	1	0	291	292	0.3	0.0	99.7	1	0	455	456	0.2	0.0	99.8
CTM	—	—	0	0	292	292	0.0	0.0	100.0	0	0	456	456	0.0	0.0	100.0
CMZ	—	—	22	16	254	292	7.5	5.5	87.0	25	20	411	456	5.5	4.4	90.1
CAZ	A	±	112	33	148	293	38.2	11.3	50.5	175	47	237	459	38.1	10.2	51.6
CPDX	—	—	0	1	291	292	0.0	0.3	99.7	0	1	455	456	0.0	0.2	99.8
CPZ	B	±	117	45	130	292	40.1	15.4	44.5	164	74	218	456	36.0	16.2	47.8
CPZ/SBT	—	—	152	58	83	293	51.9	19.8	28.3	233	96	130	459	50.8	20.9	28.3
CTX	C	0	13	40	239	292	4.5	13.7	81.8	23	55	378	456	5.0	12.1	82.9
CFPM	B	0	32	40	220	292	11.0	13.7	75.3	46	54	356	456	10.1	11.8	78.1
CPR	—	—	16	7	269	292	5.5	2.4	92.1	26	9	421	456	5.7	2.0	92.3
CZOP	—	—	12	17	263	292	4.1	5.8	90.1	23	17	416	456	5.0	3.7	91.2
FMOX	—	—	36	18	238	292	12.3	6.2	81.5	42	20	394	456	9.2	4.4	86.4
LMOX	—	—	228	37	21	286	79.7	12.9	7.3	347	62	37	446	77.8	13.9	8.3
AZT	B	0	11	9	272	292	3.8	3.1	93.2	16	13	427	456	3.5	2.9	93.6
FOM	—	—	0	12	280	292	0.0	4.1	95.9	0	19	437	456	0.0	4.2	95.8
CP	C	+	164	65	36	265	61.9	24.5	13.6	243	115	62	420	57.9	27.4	14.8
ST	B	+	279	0	14	293	95.2	0.0	4.8	439	0	20	459	95.6	0.0	4.4
GM	A	0	90	41	162	293	30.7	14.0	55.3	125	67	267	459	27.2	14.6	58.2
AMK	B	0	102	45	146	293	34.8	15.4	49.8	156	76	227	459	34.0	16.6	49.5
TOB	B	0	87	35	170	292	29.8	12.0	58.2	122	60	274	456	26.8	13.2	60.1
IPM	B	0	2	2	289	293	0.7	0.7	98.6	2	2	455	459	0.4	0.4	99.1
MEPM	B	0	2	4	286	292	0.7	1.4	97.9	2	4	450	456	0.4	0.9	98.7
MINO	O	0	293	0	0	293	100.0	0.0	0.0	459	0	0	459	100.0	0.0	0.0
CPFX	B	0	83	121	89	293	28.3	41.3	30.4	129	175	155	459	28.1	38.1	33.8
LVFX	U	±	266	11	16	293	90.8	3.8	5.5	402	28	29	459	87.6	6.1	6.3

略号は表3と同じ

院では、カルバペネム系、テトラサイクリン系、ニューキノロン系の有効性も確認されたが、ペニシリン系 (PIPC) やセフェム系 (CAZ, CFPM, CPR, CZOP) に90%以上の株が感受性を示しており、 β ラクタム剤が使用可能である。

米国の代表的な感染症治療ガイドであるサンフォードのガイド¹²⁾でも、本院で検出される *A. baumannii* は十分に加療可能であった。米国のカルバペネム耐性化が進みつつある状況を反映して、*Acinetobacter* 感染症 (*A. calcoaceticus-baumannii* complex) に対する第一選択薬として① IPM/CS または② MEPM または③フルオロキノロン系と AMK または CAZ の併用が推奨されている。第二選択薬としては β ラクタマーゼ阻害剤の SBT および ABPC/SBT 合剤が有効とされている。本院の株は IPM および MEPM に高

い感受性を示し、フルオロキノロン系、AMK、CAZ または ABPC/SBT にも高い感受性を示した。日本感染症学会、日本化学療法学会の抗菌薬使用の手引きでも、第一選択薬はカルバペネム系抗菌薬、第二選択薬はアミノグリコシド系薬とされている¹³⁾。これらも有効と予想される。しかし、本院の場合、耐性菌の増加を防ぐためには、カルバペネム系、ニューキノロン系等の広域スペクトル抗菌薬は β ラクタム剤が無効な場合に限り使用したほうがよいと考えられた。

現在、メタロ- β -ラクタマーゼ産生の *Acinetobacter* 属の出現が注目されている⁶⁾。本院でも、検査に用いられた27種類の薬剤全てに耐性を示す1株を含めて、IPM、MEPM 双方に耐性をもつカルバペネム耐性 *A. baumannii* が6名の患者からのべ8株分離された。これらの菌がメタロ- β -ラクタマーゼ遺伝子を保有す

るか否かは、遺伝子解析を行わなければ確認できないが、耐性化に関しては注意を要する。ただ、これらのカルバペネム耐性菌はCPZ/SBT, MINO, LVFXが有効であった。多剤耐性菌に対しては、ポリミキシンB, コリスチンの静脈内投与やポリミキシンBを用いた創部の洗浄が有効であったとの報告がある⁴⁾¹⁴⁾。しかし、日本では静脈内投与の使用承認もされておらず、感受性の検討も行われていないので有効であるかは判断できない。

S. maltophilia は、カルバペネム系を含む β ラクタム系の薬剤に高い耐性を示す一方、テトラサイクリン系(MINO), ST合剤には90%以上の株が感受性を示した。NCCLS基準AグループのPIPC, CAZ, GMに感受性を示したのはそれぞれ33.8%, 38.2%, 30.7%で、これらの感受性のみでは不十分であった。BグループのIPMまたはMEPMに対しては*S. maltophilia*がメタロ- β -ラクタマーゼ産生遺伝子を持つために耐性であり、CFPM, AZT, CPZ, AMK, TOB, CPFXは感受性株が20~40%と感受性は低かった。それ以外では、Uグループ(尿路感染症にのみ、または主に使用される)に含まれるLVFXに対して90.8%の株が感受性を示した。

サンフォード感染症治療ガイド¹²⁾ではST合剤あるいはMINOなどのテトラサイクリン系薬剤での治療が奨められる。*S. maltophilia*に対しては第一選択薬としてST合剤, 第二選択薬としてTicarcillin/Clavulanate (TIPC/CVA) またはAZTおよびTIPC/CVA, 同様に有効なものとしてMINO, DOXY, CAZが挙げられている。この中で、日本国内で販売されており、しかも検査結果から有効と判断される薬剤はST合剤とMINOである。TIPC/CVAに近い構成を持つピペラシリン/タズバクタム(PIPC/TAZ)は、本院での検査データはないが、 β ラクタマーゼ産生菌に対しては有効であると予想される。抗菌薬使用の手引きでは、テトラサイクリン系薬剤が第一選択薬とされており、本院ではMINOが有効である。しかし、小児から*S. maltophilia*が起因菌として検出された場合、empiric therapyの薬剤選択は困難を伴う。本院ではST, MINO以外のすべての薬剤に耐性を示す株も検

出されているが、ST合剤は骨髄抑制、テトラサイクリン系薬剤は骨や歯への沈着という副作用があり使用しにくい。

ニューキノロン系抗菌薬においても、国内ではNorfloxacin (NLFX)が小児への適用を承認されているが、新しいニューキノロン系薬剤は使用しにくい。ニューキノロン系抗菌薬は、未成熟動物に軟骨障害を引き起こし、ヒトにおける関節への副作用は成人で0.1%前後、小児で2-3%ともいわれている¹⁵⁾。米国では、小児に対してフルオロキノロン系は第二選択薬に留め、嚥胞性線維症や生命にかかわる多剤耐性菌感染症などの特殊な状況で限定的に使用するよう推奨している¹⁶⁾。緊急性があり、CAZ, AZTなどから感受性の薬剤を選ぶことができない場合、第二選択薬としてニューキノロン系抗菌薬の使用も可能と思われる。

*Acinetobacter*属あるいは*S. maltophilia*は、菌が分離されたという事実のみからは感染の有無、その起因菌であるか否かの判断がつかないことがある。したがって、これらの菌が分離されても、感染症として治療を開始する前に、それが実際の起因菌か否かを鑑別することが必要である。ただし、長期にわたる抗菌薬使用の結果として、耐性菌が選択され、常在菌として存在している場合があるため、耐性菌の増加には注意が必要である。感染が生じた場合、早期に確実な臨床診断を行い、不必要な投与を避けることは、患者の治療と予後に関わるのみならず、薬剤耐性菌の発生を防ぐ上でも重要である。治療に際しては、感染源を明らかにし、感染の原因となっているカテーテルなどの異物や膿瘍などを可能な限り除去することが基本である。薬剤の治療効果を判断し、効果的な治療を行うには、患者の基礎疾患や全身状態を把握し、血清濃度および組織内濃度、半減期を考慮して投与量、投与間隔のスケジュールを立てることが望ましい。

謝 辞

細菌検査を行い、ご助言頂いた信州大学医学部附属病院 沖村幸枝, 上野一郎, 岡部忠志, 塩谷美保各技師の皆様並びに戸塚 実技師長に深謝いたします。

文 献

- 1) Bergogne-Bérézin E, Towner KJ: *Acinetobacter* spp. as nosocomial Pathogens: Microbiological, clinical, and epidemiological features. Clin Microbiol Rev 9: 148-165, 1996
- 2) 飯沼由嗣: アシネトバクター. 日本臨床 60: 2161-2165, 2002

- 3) Blot S, Vandewoude K, Colardyn F : Nosocomial bacteremia involving *Acinetobacter baumannii* in critically ill patients : a matched cohort study. *Intensive Care Med* 29 : 471-475, 2003
- 4) Cisneros JM, Rodriguez-Baño J : Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii* : epidemiology, clinical features and treatment. *Clin Microbiol Infect* 8 : 687-693, 2002
- 5) Crispino M, Boccia MC, Bagattini M, Villari P, Triassi M, Zarrilli R : Molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* in a university hospital. *J Hosp Infect* 52 : 88-92, 2002
- 6) 片岡大輔, 藤原弘光, 谷本綾子, 田中吉紀 : 鳥取大学医学部附属病院におけるグラム陰性桿菌の抗菌薬感受性成績—狭域スペクトル抗菌薬活用の可能性—. *感染症誌* 76 : 542-549, 2002
- 7) 伊藤秀郎, 和知野純一, 川村久美子 : メタロ- β -ラクタマーゼ産生菌の分布調査と臨床的意義. *日臨微誌* 12 : 93-97, 2002
- 8) 杉浦安輝, 飯沼由嗣, 奈田 俊, 多和田行男, 天野博史, 中村匡宏, 長谷川好規, 下方 薫, 柴田尚宏, 荒川宣親 : カルバペネム耐性 *Pseudomonas aeruginosa* および *Acinetobacter* spp. における薬剤感受性とカルバペネム耐性機序の検討. *感染症誌* 75 : 662-670, 2001
- 9) 橋本 治, 本田孝行, 蜂谷 勤, 上原 剛, 小林実喜子, 塩原真弓, 加藤祐美子 : 信州大学医学部附属病院にて検出された *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤感受性および感受性パターンによる分類. *信州医誌* 51 : 281-288, 2003
- 10) NCCLS : Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically ; Approved standard—fifth edition. NCCLS, Wayne, 2000
- 11) Henwood CJ, Gatward T, Warner M, James D, Stockdale MW, Spence RP, Towner KJ, Livermore DM, Woodford N : Antibiotic resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* in the UK, and *in vitro* evaluation of tigecycline (GAR-936). *J Antimicrob Chemother* 49 : 479-487, 2002
- 12) Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA : The Sanford guide to antimicrobial therapy 2003 (33rd edition). Antimicrobial Therapy Inc., 2004
- 13) 二木芳人 : 呼吸器感染症. 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, pp 56-75, 東京, 2001
- 14) Gales AC, Reis AO, Jones RN : Contemporary assessment of antimicrobial susceptibility testing methods for polymyxin B and colistin : Review of available interpretative criteria and quality control guidelines. *J Clin Microbiol* 39 : 183-190, 2001
- 15) Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F, Raymond J : Fluoroquinolones in paediatrics : a risk for the patient or for community ? *Lancet Infect Dis* 3 : 537-546, 2003
- 16) American Academy of Pediatrics : Antimicrobial agents and related therapy. Fluoroquinolones. In : Pickering LK (ed), 2000 Red Book : Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. pp 645-646, Elk Grove Village, IL., American Academy of Pediatrics, 2000

(H 16. 2. 5 受稿 ; H 16. 3. 2 受理)