

## 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

橋本 治<sup>1)</sup> 本田 孝行<sup>2)\*</sup> 蜂谷 勤<sup>2)</sup> 上原 剛<sup>2)</sup>  
小林実喜子<sup>2)</sup> 塩原 真弓<sup>3)</sup> 加藤祐美子<sup>3)</sup>

1) 信州大学医学部医学科

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 *Pseudomonas Aeruginosa* Isolates and their Classification by Antibiograms at Shinshu University Hospital

Osamu HASHIMOTO<sup>1)</sup>, Takayuki HONDA<sup>2)</sup>, Tsutomu HACHIYA<sup>2)</sup>, Takeshi UEHARA<sup>2)</sup>  
Mikiko KOBAYASHI<sup>2)</sup>, Mayumi SHIOHARA<sup>3)</sup> and Yumiko KATO<sup>3)</sup>

1) *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 *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) at Shinshu University Hospital from October 2000 to December 2002, and classified 502 isolates by antibiograms of 26 antibiotics. The vast majority of *P. aeruginosa* isolates showed good susceptibility to piperacillin, 3rd generation cephalosporins, carbapenems, aminoglycosides, and quinolones. However, it should be noted that 2 isolates with multi-resistance to carbapenem, aminoglycoside and quinolone were included among the strains investigated. What is most interesting is the fact that 41 isolated were demonstrated to be resistant to 2 out of the 3 antibiotics mentioned above. The strains examined were classified according to their antibiogram into the isolates into 16 types and 168 subtypes. One of the 16 types was detected only in a particular department, and some subtypes were often observed in certain wards, thus indicating nosocomial infections. Analysis by antibiogram is a cost-effective method to classify the isolates, and is useful for monitoring the occurrence of drug-resistant isolates and outbreaks in a facility. *Shinshu Med J* 51: 281-288, 2003

(Received for publication March 10, 2003; accepted in revised form May 15, 2003)

**Key words:** *Pseudomonas aeruginosa*, antibiogram, drug-resistance

緑膿菌, 薬剤感受性, 薬剤耐性

### I はじめに

緑膿菌は、健常人でもまれに常在菌として認められる。検出部位は腸管が最も多いが、湿気を有した体の部位すなわち咽頭、鼻腔、腋窩や陰部の皮膚にも認められる。一方、入院期間が長くなればなるほど緑膿菌の常在する確率が高くなり、広域スペクトラムの抗生

物質や化学療法で加療されている患者ではさらに高率となる。これらの患者において、緑膿菌の常在する部位はおおむね健常人と変わらないが、下気道に感染することが多くなる<sup>1)</sup>。

緑膿菌感染の多くは院内感染といわれている<sup>1)</sup>。病院内では水分の多い場所に繁殖し、医師、看護師およびその他医療従事者が媒体となり、患者に感染する機会が多いと考えられている<sup>2)-4)</sup>。また、従来緑膿菌に対して有効であったカルバペネム系、ニューキノロン

\* 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

系, アミノ配当体系抗菌薬すべてに耐性を獲得した多剤耐性緑膿菌が分離され院内感染において脅威となっている<sup>5)-7)</sup>。

ある施設もしくはある地域で検出される菌の薬剤感受性結果は, empiric therapy を行うために, また, 薬剤の適正使用を検討するために重要な指標であり, 信州大学医学部附属病院で検出された *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) の薬剤感受性について検討した。

また, 薬剤感受性パターンに基づいて緑膿菌を分類することは, 院内感染経路を検討したり, 菌のアウトブレイクを捕らえる簡便な方法である。したがって, 病院内で検出された緑膿菌を薬剤感受性パターンにより分類し, その分布を病棟別に検討した。

## II 材料と方法

2000年10月1日から2002年12月31日までの間に信州大学医学部附属病院に入院した患者において, 初回に検出された *P. aeruginosa* を対象とした。

検出菌の同定・感受性検査は Neg BP Combo 3J (Dade Behring, West Sacramento, USA) を用いて行った。薬剤感受性結果は, National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) の基準に従い, 最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration: MIC) 値から Susceptible (S: 感受性), Intermediate (I: 中間), Resistant (R: 耐性) とした<sup>8)</sup>。菌の同定, 抗菌薬感受性結果は, 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。

表1に示す26薬剤の感受性パターンにより, 緑膿菌を下記のように分類した。なお, 分類にあたり I も R として扱った。

- 1 最も頻度の高い感受性パターンの株をタイプAとした。
- 2 タイプAから薬剤感受性が1薬剤異なる (SがRにもしくはRがSに) 株群をタイプBとし, 2薬剤異なる株群をタイプCとした。以下1薬剤異なるごとにタイプD, E, F……Pとした。
- 3 タイプBからタイプPの株群において, 数種の薬剤感受性パターンのうち株数の多いものからタイプB-1, B-2……とサブタイプに分類した。

## III 結果

2000年10月1日から2002年12月31日に入院していた

449人の患者から502株の *P. aeruginosa* が検出された。33人の患者からは薬剤感受性の異なる複数の *P. aeruginosa* が検出された。これらの株の26薬剤に対する感受性試験結果を表1に示す。ペニシリン系抗菌薬では piperacillin (PIPC) が91.6%の菌株に感受性を示した。セフェム系抗菌薬では cefozopran (CZOP) が90.2%, ceftazidime (CAZ) も87.5%, カルバペネム系抗菌薬の imipenem/cilastatin (IPM/CS) は79.7%, meropenem (MEPM) 86.1%, アミノグリコシド系抗菌薬では amikacin (AMK) が94.6%, tobramycin (TOB) が91.6%, gentamicin (GM) が79.4%であった。ニューキノロン系抗菌薬 ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX) は, 88.2%, 86.9%と高い感受性を示した。

薬剤感受性パターンによる *P. aeruginosa* の分類を表2に示す。

Cefaclor (CCL), cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), cefpodoxime (CPDX), cefotiam (CTM), cefotaxime (CTX), amoxicillin/clavulanic acid (AMPC/CVA), flomoxef sodium (FMOX), fosfomicin (FOM), minocycline (MINO) に中間もしくは耐性を示した株が182株と最も多く認められ, タイプAとした。タイプBはタイプB-1からB-12まで99株であった (表2には2株以上検出されたタイプB-9まで示した)。タイプBのうちではFOM感受性の菌株が最も多く23株ありタイプB-1とした。GM耐性となった19株をタイプB-2, MINO感受性となった16株をタイプB-3, cefpirome (CPR) に耐性となった10株をタイプB-4, IPM/CS耐性となった9株をタイプB-5, aztreonam (AZT) に耐性となった9株をタイプB-6, CTX感受性となった9株をタイプB-7, cefsulodin (CFS) に耐性となった4株をタイプB-8, TOBに耐性となった2株をタイプB-9とした。

タイプCは, タイプC-1からタイプC-31まで58株であった (表2には2株以上検出されたタイプC-9まで示した)。そのうちAZTとCFSに耐性となった10株をタイプC-1, CPFXとLVFXに耐性を示した10株をタイプC-2, CTXとMINOに感受性を示した4株をタイプC-3, CFSとIPM/CSに耐性を示した3株をタイプC-4, IPM/CSとMEPMに耐性を示した3株をタイプC-5, IPMとGMに耐性を示した3株をタイプC-6, CTXとFOMに感受性を示した2株をタイプC-7, AMKとGMに耐性を示した

*P. aeruginosa* の薬剤感受性

表1 緑膿菌の抗菌薬感受性

薬剤	系統	保健適用 薬剤	NCCLS 報告基準	S (%)	I (%)	R (%)
AMPC/CVA	ペニシリン系	×	—	0.0	0.0	100.0
PIPC	ペニシリン系	O	A	91.6	0.0	8.4
CCL	第1世代セフェム系	×	—	0.0	0.0	100.0
CEZ	第1世代セフェム系	×	—	0.0	0.0	100.0
CMZ	第2世代セフェム系	×	—	0.0	0.0	100.0
CTM	第2世代セフェム系	×	—	0.0	0.0	100.0
CPDX-PR	第3世代セフェム系	×	—	0.0	0.0	100.0
CTX	第3世代セフェム系	×	C	4.8	63.9	31.3
CFS	第3世代セフェム系	O	—	72.3	14.7	12.9
CAZ	第3世代セフェム系	O	A	87.5	3.6	9.0
CPR	第3世代セフェム系	O	—	79.3	8.0	12.7
CPZ	第3世代セフェム系	O	B	85.5	4.4	10.2
CPZ/SBT	第3世代セフェム系	O	—	86.3	5.4	8.4
CZOP	第3世代セフェム系	O	—	90.2	5.4	4.4
CFPM	第3世代セフェム系	O	B	87.1	6.6	6.4
AZT	モノバクタム系	O	B	73.7	12.9	13.3
FMOX	オキサセフェム系	×	—	0.0	0.0	100.0
IPM/CS	カルバペネム系	O	B	79.7	3.2	17.1
MEPM	カルバペネム系	O	B	86.1	4.2	9.8
AMK	アミノグリコシド系	O	B	94.6	2.6	2.8
GM	アミノグリコシド系	O	A	79.4	11.8	8.6
TOB	アミノグリコシド系	O	B	91.6	0.4	8.0
LVFX	ニューキノロン系	O	U	86.9	4.6	8.8
CPFEX	ニューキノロン系	O	B	88.2	4.2	7.6
MINO	テトラサイクリン系	O	O	5.6	17.9	76.5
FOM	その他	O	—	7.8	15.7	76.9

AMPC/CVA : Amoxicillin/Clavulanate, PIPC : Piperacillin, CCL : Cefaclor,  
 CMZ : Cefmetazole, CEZ : Cefazolin, CPDX-PR : Cefprodoxime Proxetil,  
 CTM : Cefotiam, CTX : Cefotaxime, CFS : Cefsulodin, CAZ : Ceftazidime,  
 CPR : Cefpirome sulfate, CPZ : Cefoperazone, CPZ/SBT : Cefoperazone/Sulbactam  
 CZOP : Cefozopran, CFPM : Cefepime, AZT : Aztreonam, FMOX : Flomoxef,  
 IPM/CS : Imipenem/Cilastatin, MEPM : Meropenem, AMK : Amikacin, GM : Gentamicin,  
 TOB : Tobramycin, MINO : Minocycline, LVFX : Levofloxacin, CPFEX : Ciprofloxacin,  
 FOM : Fosfomycin.

O : 日本における緑膿菌保険適用, × : 緑膿菌保険適用外,  
 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。

2株をタイプC-8, CPRとGMに耐性を示した2株をタイプC-9とした。なお, タイプA, B, Cで全体の68%を占めた。

タイプAと3抗菌薬の感受性が異なるタイプDは, タイプD-1からタイプD-7まで39株, 4抗菌薬の感受性が異なるタイプEは, タイプE-1からタイプE-7まで26株認められた。タイプAと5抗菌薬の感受性が異なるタイプFは18株, 6抗菌薬の感受性の異なるタイプGは10株, 7抗菌薬の感受性の異なるタイプH

は15株, 8抗菌薬の感受性の異なるタイプIは8株認めた。同じようにタイプJ, K, L, M, N, O, Pはそれぞれ13, 4, 4, 7, 13, 2, 4株認めた。

タイプP-2およびタイプP-3はAMK, IPM/CSおよびCPFEXに耐性の多剤耐性緑膿菌であったが, 薬剤感受性パターンは異なっていた。上記の3つの薬剤のうち2つに耐性が認められたのは21株であった。

NCCLSの*P. aeruginosa*に対する抗菌薬の報告基準(表1)<sup>8)</sup>と照らし合わせてみると, グループAの

表2 薬剤感受性による緑膿菌の分類

抗菌薬	A	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	B-6	B-7	B-8	B-9	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	D-1	D-2	D-3	D-4	D-5	D-6	E-1	E-2	E-3	E-4	F-1	F-2	H-1	J-1	K-1	L	M	N-1	N-2	N-3	P-1	P-2	P-3	R											
CVIA/AMPC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R					
PIPC	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R				
CCL	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R		
CEZ	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R			
CMZ	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R		
CTM	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R		
CPDX	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R		
CTX	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R		
CFS	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R		
CAZ	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R		
CPR	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R		
CPZ	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	
CPZ/SBT	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R		
CZOP	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R		
CFPM	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R		
AZT	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R		
FMOX	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
IPM/CS	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R			
MEPM	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R		
AMK	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R			
GM	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R			
TOB	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R		
LVFX	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R		
CPFX	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	R			
FOM	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R		
MINO	R	R	R	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R		
菌株合計	182	23	19	11	10	9	9	4	2	10	10	4	3	3	3	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2	3	3	2	2	3	2	2	3	2	2	2	2	2	3	2	3	2	2	2	2	2	2	1					

抗菌薬の略号は表1と同じ。網掛けはAと異なる薬剤感受性

S : Susceptible, R : Resistant, IntermediateはResistantとして表示した。

表3 薬剤感受性別緑膿菌の病棟分布

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	菌株合計
病棟1	9	3	7	4	3	1	1	1	1	2	2	2	3	1	0	1	41
病棟2	14	6	2	2	2	0	1	3	0	0	0	0	0	0	1	0	31
病棟3	12	3	1	2	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	22
病棟4	6	1	2	2	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	15
病棟5	6	1	2	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	13
病棟6	8	7	6	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	25
病棟7	2	3	2	2	1	2	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	14
病棟8	3	4	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	13
病棟9	14	5	1	1	2	1	0	3	0	3	1	0	0	0	0	1	32
病棟10	2	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
病棟11	5	4	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	11
病棟12	19	16	9	2	3	1	2	0	2	1	0	0	2	12	0	2	71
病棟13	24	8	5	0	3	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	44
病棟14	9	8	5	2	0	0	2	1	2	1	0	0	0	0	0	0	30
病棟15	5	7	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	16
外来	44	22	12	18	10	7	0	2	0	2	0	1	1	0	0	0	119
菌株合計	182	99	58	39	26	18	10	15	8	13	4	4	7	13	2	4	502

CAZ, GM, PIPC にすべて耐性だった株はM 6株, N11株, O2株, P3株の計17株であった。グループB 全てに耐性を示す株は認められなかった。また、サンフォードの緑膿菌治療ガイドライン<sup>9)</sup>で推奨されている TOB と CPFX に同時耐性を示すものはE1株, F4株, G1株, I1株, J2株, K1株, M1株, N1株, P3株の計15株であり CPFX とアミノグリコシド系3剤すべてに耐性を示すのはF3株, G1株, J1株, K1株, M1株, N1株, P1株の計9株であった。

本院の外来および病棟別の緑膿菌タイプ別検出動向を表3に示す。比較的検出頻度の高いタイプA-Cを除くと病棟12のタイプN12株, 病棟1のタイプD4株と病棟により, 検出される緑膿菌のタイプに偏りが認められた。同じサブタイプが2株以上検出された菌の病棟別分布を表4に示した。タイプAを除いて, 病棟12にN-1の11株, 病棟12にタイプB-1の5株, 病棟6にタイプC-1の4株, 病棟11にタイプB-1の4株が認められた。

#### IV 考 察

*P. aeruginosa* の薬剤感受性は, 各施設により異なるが<sup>10)11)</sup>, 2000年に行われた全国規模の「院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS)」によれば, 血液培養にて検出された *P. aeruginosa* に対する薬剤感受性は, AMK94.6%, PIPC90.3%, CAZ84.1%, LVFX83.1%, GM82.3%, AZT75.4%, IPM/CS74.7%であった<sup>2)</sup>。当院の結果は, GMを除けば

JANISの結果より薬剤感受性は若干高く, 全国の結果に比べ著しく異なることはなかった<sup>12)</sup>。

本院で検出された *P. aeruginosa* に高い感受性を示した薬剤は,  $\beta$ -ラクタム系, カルバペネム系, アミノ配糖体系, ニューキノロン系の薬剤で, MINOおよびFOMは感受性が低かった。 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の中では, PIPCが91.6%と最も高い感受性を示し, CZOPを初めとする第3世代セフェムの注射薬およびカルバペネム剤も感受性が高かった。しかし, 抗緑膿菌として市場に出されたCFSの感受性は72.3%と低く, 緑膿菌に使用される頻度が多かったために耐性化が進んだ可能性がある。アミノ配糖体のAMK, TOBも90%以上の感受性を示し, ニューキノロン系抗菌薬も85%以上と高い感受性を示した。PIPC, 第3世代セフェム, カルバペネム, アミノ配糖体, ニューキノロンともに緑膿菌治療の第一選択薬として使用可能と考えられた。

NCCLSの基準で, 最初に臨床に報告しなければならないグループAに属する薬剤にはCAZ, GM, PIPC, グループBに属する(最初に検査し, 選択的に報告する)薬剤にはIPM/CS, meropenem (MEPM), AZT, cefepime (CFPM), CPZ, AMK, TOB, CPFXがある<sup>8)</sup>。グループAの3剤に対して検出菌は高い感受性を示し, この3剤すべてに耐性だった菌は全体の3.4%に過ぎなかった。緑膿菌感染のみを考慮すれば, グループAの薬剤感受性報告で十分と考えられた。一方, グループBの8剤すべてに耐性を示す株

表4 抗菌薬感受性に緑膿菌亜分類の菌株分布

抗菌薬	A	B-1	B-2	B-3	B-4	B-5	B-6	B-7	B-8	B-9	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	D-1	D-2	D-3	D-4	D-5	D-6	E-1	E-2	E-3	E-4	F-1	F-2	H-1	J-1	K-1	L	M-1	N-1	N-2	N-3	P-1	P-2	P-3								
病棟1	9		1	1	1	1	1	1			1	1	1	1						1																1	2	2	2	1					1					
病棟2	14	1	2				1	1	1		1	1	1																																					
病棟3	12	1	1	1									1																	1																				
病棟4	6														1																																			
病棟5	6					1																																												
病棟6	8	1	1	1	2	2				4			1																																					
病棟7	2	2	1									1					1																																	
病棟8	3	1	2	1							1	1									1																													
病棟9	14	1	1	1	1								1																																					
病棟10	2																																																	
病棟11	5	4																																																
病棟12	19	5	1	3	1	2	2	1		2		1	1	1																																				
病棟13	24	1	2	1			2	1		1	1	3					1																																	
病棟14	9	2	1	2	1						1	1					1																																	
病棟15	5	3																																																
外来	44	2	5	2	2	2	3	3	1		1	3	1				1			2	2	2	1	1	2																									
菌株合計	182	23	19	11	10	9	9	9	4	2	10	10	4	3	3	3	2	2	2	5	3	2	2	2	3	3	2	2	3	2	2	2	3	2	2	3	2	2	2	3	2	2	4	3	11	1	1	2	1	1

は検出されなかった。

サンフォード感染症治療ガイドで推奨される緑膿菌感染治療は、抗緑膿菌のペニシリン剤、抗緑膿菌のセフェム剤、IPM/CS、MEPM といったカルバペネム剤、TOB、CPFX、AZT である。重篤な感染症には抗緑膿菌  $\beta$ -ラクタム系に TOB または CPFX を併用する。またカルバペネム系 IPM/CS、MEPM に高度耐性を示すものには CPFX と抗緑膿菌アミノグリコシド系薬剤の選択を推奨している<sup>9)</sup>。TOB と CPFX に同時耐性を示すものは全体の3.0%であり CPFX とアミノグリコシド系 3 剤すべてに耐性を示すのは1.8%であった。当院の緑膿菌感染症はサンフォードの緑膿菌治療ガイドラインで十分に治療可能と考えられた。

多剤耐性緑膿菌が、院内感染の脅威になってきているが<sup>5)-7)</sup>、今回検索した502株の中で AMK、IPM/CS および CPFX すべてに耐性を示したのは2株で、0.4%であった。この2株は同一科で検出され、タイプP-2 とタイプP-3 に分類された。一方は CAZ、PIPC にのみ感受性を示し、他方は TOB にのみ感受性を示しており別株と考えられた。一方、AMK、IPM/CS および CPFX のうち2剤に耐性を示すのは21株で全体の4.1%を占めていた。

院内感染を疑う際、同じ株と同定することが重要となる。そのためには菌株のタイピングが必要になり、pulse-field gel electrophoresis 等の分子生物学的方法による分類が、最も信頼されている<sup>13)</sup>。しかし、分子生物学的方法はコストが高く、検出される株全てに行うことは難しい。従来から行われてきたタイピングとして、血清型別、ファージタイピングや outer membrane protein profile analysis 等もあるが、これらの方法も *P. aeruginosa* の研究目的やアウトブレイク時に検査されることが多く、ルーチンでは行われにくい<sup>14)15)</sup>。

薬剤感受性パターンによる分類の精度は上記の方法に比べて劣るとされているが、通常検査結果で分類可能な点が優れており、院内感染のモニタリングをスクリーニング的に行うには適した方法である<sup>16)</sup>。ただ、

同じ薬剤感受性を示す株であっても、他の分類法では異なることもあり、その点を十分に考慮して使用する必要がある<sup>15)</sup>。

薬剤感受性の結果をもとに院内感染の可能性について考察すると、タイプN-1 は同一科の患者11人のみから検出されており、病棟内での感染を強く疑わせた。病棟12のタイプB-1 5株、病棟11のタイプB-1 4株、病棟6のタイプC-1 4株も同様に病棟内での感染を示唆した。

タイプA は病院内で一番多く認められた株で全ての病棟に認められた。A が外来でも主体の株であることを考慮すると、一概に院内に特異的な菌とは判断できず、地域特異的な株なのかもしれない。今後、抗生物質の乱用が行われると、緑膿菌自体の耐性獲得や選択的な耐性菌の増加が起こり、タイプA に多い株数が徐々にタイプP の方向へ移っていく可能性がある。したがって、薬剤感受性パターンによる検出菌の監視は、ある株のアウトブレイクを発見するために重要であるし、比較的長い期間における緑膿菌耐性化獲得の傾向をみることも可能となる。病院全体としての抗生物質使用の適正を判断する上でも重要な情報となる。

今回、信州大学医学部附属病院で2年3カ月に検出された緑膿菌の薬剤感受性検査結果をまとめた。緑膿菌の耐性化は全国に比べると進んでいなかったが、多剤耐性緑膿菌も2株見つかると、緑膿菌の耐性化を予防する必要性が実感された。また、26薬剤を用いた薬剤感受性パターンによる分類は、院内感染のモニタリングが可能で、緑膿菌のアウトブレイクを監視する上でも重要と考えられた。

## 謝 辞

細菌検査を行った信州大学医学部附属病院 沖村幸枝、倉本あかね、岡部忠志、塩谷美保技師、長野市民病院 高橋夕子技師、中島英恵技師に、また、ご助言をいただいた信州大学医学部保健学科 川上由行教授に謝意を表します。

## 文 献

- 1) Kiska D, Gilligan P: Pseudomonas. In: Murray P, Baron E, Pfaller M, Tenover F, Tenover FC (eds), Manual of clinical microbiology. 7th ed, pp 517-525, ASM Press, Washington DC, 1999
- 2) 斧 康雄: 緑膿菌. 日本臨牀 60: 2150-2155, 2002
- 3) Reuter S, Sigge A, Wiedeck H, Trautmann M: Analysis of transmission pathways of *Pseudomonas aeruginosa* between patients and tap water outlets. Crit Care Med 30: 2222-2228, 2002

- 4) Trautmann M, Michalsky T, Wiedeck H, Radosavljevic V, Ruhnke M: Tap water colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in a surgical intensive care unit (ICU) and relation to *Pseudomonas* infections of ICU patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 22: 49-52, 2001
- 5) 新妻一直, 齊藤美和子, 小島原美知恵, 柏原尚子, 青木富美男, 富沢真澄, 前田順子, 小千田徹: 福島県4施設から分離された臨床分離緑膿菌の薬剤感受性の検討. *Jpn J Antibiot* 54: 79-89, 2001
- 6) Takeyama K, Kunishima Y, Matsukawa M, Takahashi S, Hirose T, Kobayashi N, Kobayashi I, Tsukamoto T: Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the urine of patients with urinary tract infection. *J Infect Chemother* 8: 59-63, 2002
- 7) 古田 格, 山住俊晃, 北橋俊博, 飯森真幸, 佐藤かおり, 前野知子: 緑膿菌臨床由来株の薬剤感受性成績と疫学的研究 (1999~2000). *JARMAN* 12: 23-30, 2001
- 8) NCCLS: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-fifth edition. NCCLS, Wayne, 2000
- 9) Gilbert DN, Moellering RC, Sante MA: Sanford guide to antimicrobial therapy 2002. Hyde Park, 2002
- 10) 若林雅人, 菅生元康, 鷺野恵一, 羽田 悟: 当院における抗生物質使用状況と臨床分離された *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗生物質感受性. *日赤医学* 13: 3-8, 1999
- 11) 高橋公毅, 菅野治重: 緑膿菌の薬剤感受性と抗菌薬の併用効果について. *日化療会誌* 47: 67-73, 1999
- 12) JANIS: 院内感染対策サーベイラン <http://idsc.nih.go.jp/index-j.html>
- 13) Speert DP: Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Biosci* 7: 354-361, 2002
- 14) Bergmans D, Bonten M, van Tiel F, Gaillard C, London N, van der Geest S, de Leeuw P, Stobberingh E: Value of phenotyping methods as an initial screening of *Pseudomonas aeruginosa* in epidemiologic studies. *Infection* 25: 350-354, 1997
- 15) Holder IA, Volpel K, Ronald G, Paranchych W: Studies on multiple *Pseudomonas aeruginosa* isolates from individual burn patients by RFLP, O antigen serotyping and antibiogram analysis. *Burns* 21: 441-444, 1995
- 16) Giacca M, Monti-Bragadin C: Multivariate analysis of antibiograms for typing *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol* 6: 552-558, 1987

(H 15. 3. 10 受稿; H 15. 5. 15 受理)