

【原著・臨床】

外科領域感染症に対する薬剤使用状況と耐性緑膿菌の発現頻度

竹末 芳生¹⁾・佐々木 秀¹⁾・村上 義昭¹⁾・大毛 宏喜¹⁾・今村 祐司¹⁾
坂下 吉弘¹⁾・赤木 真治¹⁾・板羽 秀之²⁾・横山 隆³⁾

¹⁾ 広島大学第一外科, ²⁾ 同 中央検査部, ³⁾ 同 総合診療部

(平成 12 年 2 月 10 日受付・平成 12 年 4 月 3 日受理)

過去 16 年間 (1983 年～1998 年) に当科で分離された緑膿菌 552 株を対象とし, 外科領域においてカルバペネムなどの抗菌薬に対する緑膿菌の耐性化の状況について検討を行った。1998 年までの imipenem (IPM) に対する平均の耐性率は 21.5% であった。特に 90 年 34.0%, 91 年 47.0%, 94 年 33.3% と高率であり, これは 90, 91 年に流行した F 群 (90.9% が IPM 耐性), ならびに 94 年の B 群 (77.8% が IPM 耐性) などのカルバペネム耐性株の院内感染によるものであった。しかしカルバペネム使用頻度の減少 (1992 年 19.5% → 1998 年 9.0%) により 1990 年代後半の IPM 耐性率は 15.0% に留まり, 特定の院内流行株も認めなかった。使用頻度の減少は, 予防投与として第 1・2 世代セフェム薬を中心に選択することにより, 治療抗菌薬の選択の幅が広がったことが原因と推察した。

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, カルバペネム系抗菌薬, 耐性菌, 術後感染

外科, 特に消化器外科領域において術後分離される緑膿菌の特徴として, 院内感染として捉えられている環境からの外因性感染に加え, 腸管由来の内因性感染が問題となることがあげられる。緑膿菌は流し, 洗面器, トイレなどに存在し, それと同タイプの株が医療従事者の手や患者の尿路から検出されたとの報告があるように, 一般に緑膿菌は病院内環境に存在し, 院内感染の原因となることが知られている^{1,2)}。

一方ヒトにおいては, 腸管内に緑膿菌が存在する carrier が, 一般成人の 4%, 入院患者の 18%, 消化器手術後患者の 73% に存在するといわれており³⁾, その腸管を切除する消化器手術では早期より内因性感染として緑膿菌が分離される。

もう 1 つの外科領域における特徴として, 予防抗菌薬投与があげられる。感染の有無にかかわらず, 術中より抗菌薬が投与されるため, 緑膿菌をはじめとする術後感染起炎菌の抗菌薬感受性は予防抗菌薬の影響を受けることが知られている⁴⁾。

以上の 2 点に留意し, 術後の緑膿菌感染のなかで院内感染の占める比率および, 予防投与など抗菌薬の使用法と緑膿菌の抗菌薬感受性との関連性について検討を行い, 外科領域における緑膿菌感染の特徴について考察した。

I. 材料と方法

1) 臨床分離緑膿菌の血清型別分類と抗菌薬感受性

過去 16 年間 (1983 年～1998 年) に当科で分離された緑膿菌 552 株を対象とし, 院内感染を検討する目的で, 緑膿菌型別免疫血清 (デンカ生研) を用い, 血清型別分類を行った。方法は免疫血清をスライドガラス上に

1 滴ずつ滴下し, 36℃, 18 時間培養した生菌を生理食塩水に濃厚に浮遊させ, その 1 白金耳を血清と混和, 1 分以内に凝集のみられた血清型をもって被検菌の O 群抗原とした。

Imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), gentamicin (GM) に対して各薬剤が市販された時期からの耐性率の変化を検討した。すなわち IPM は 1987 年からの 436 株, CAZ は 1986 年からの 459 株, GM は検討した全例 552 株を対象とした。抗菌薬感受性は微量液体希釈法により MIC 2000 で測定した (1 症例から複数株検出された場合, もっとも耐性側の株をもって検討した)。National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) の基準⁵⁾より耐性株を判定した (最小発育阻止濃度; IPM $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$, CAZ $\geq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$, GM $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$)。

2) 抗菌薬使用状況

当科の消化器手術における抗菌薬の使用状況について, 1992 年に消化器手術を行った 140 例と 1998 年の 114 例に使用した予防抗菌薬を比較した。なお腹腔鏡手術と汚染手術は除外した。また術後感染発症例に対する治療的抗菌薬の使用状況についても両年での比較検討を行った。なお cefazoline を第 1 世代セフェム薬, cefmetazole, cefotiamなどを第 2 世代セフェム薬, 第 1, 2 世代セフェム薬より広域のセフェム薬を広域セフェム薬とした。

3) 有意差検定

有意差検定は t 検定, χ^2 検定を用い, $p < 0.05$ をも

って有意とした。

II. 結 果

1) 緑膿菌における血清型別分類と抗菌薬耐性率 (Fig. 1)

16年間の全分離菌の血清型別の検討で、G群、A群、B群、I群、F群、E群が主な血清型であり、G群がもっとも高率に分離された。抗菌薬耐性率はIPMに対しては、緑膿菌全体では21.6%であったが、F群は67.6%と他と比較し有意に高率であった ($p < 0.01$)。CAZに対する耐性率は、全体では20.9%であり、E群、F群がそれぞれ53.1%、65.7%と他と比較し有意に高率であった ($p < 0.01$)。

2) 緑膿菌における抗菌薬耐性率の年次推移

IPMにおいては1987年にすでに6.4%耐性株が検出

されており、1998年までの平均IPM耐性率は21.5%であった。特に90年34.0%、91年47.0%、94年33.3%と高率であり、これは90、91年に流行したF群（この2年間のF群は22株中20株、90.9%がIPM耐性）、ならびに94年のB群（同年のB群は9株中7株、77.8%がIPM耐性）などのカルバペネム耐性株の院内感染によるものと推察した。しかし95年以降はIPM耐性率は15.0%に留まり、特定の院内感染株は血清型別分類では証明されなかった (Table 1, Fig. 2)。

CAZにおいては、前述の90、91年に流行したF群に加え、1987年に流行したE群が15株中13株(86.7%)と高率にCAZ耐性となっていた。しかしその後は特定の耐性株による院内感染は証明されず、特に1996年以降はCAZに対する耐性株は低率となった (Table 2, Fig.

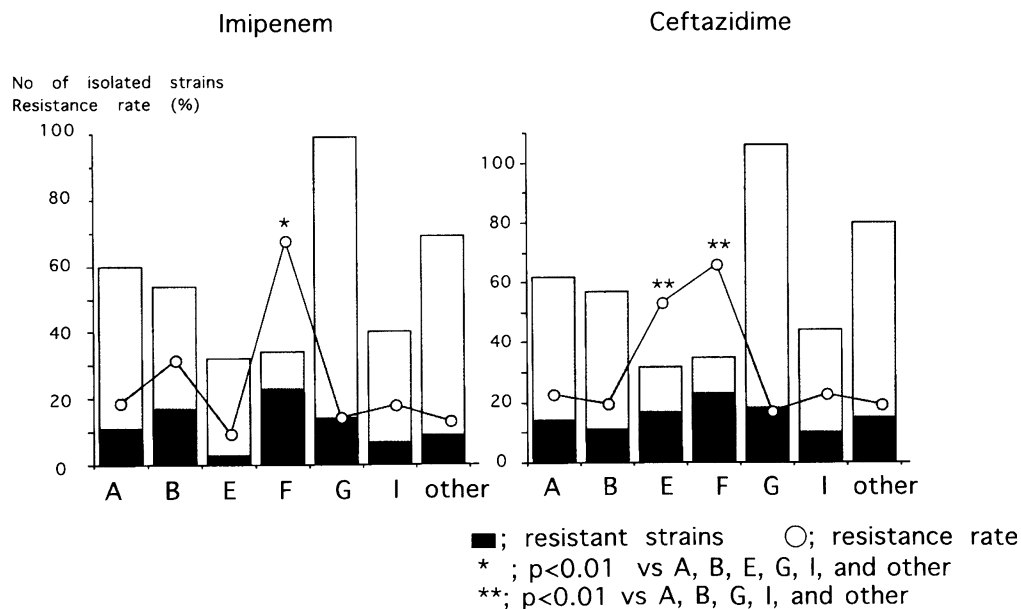


Fig. 1. Number of strains and antibiotic resistance rate for each serotype of *Pseudomonas aeruginosa* (1983-1998).

Table 1. Annual changes of serotyping and imipenem resistant rate in *Pseudomonas aeruginosa*

Year Serotype	No of resistant strains/No of isolated strains											
	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98
A	1/ 5	1/ 7	1/ 1	0/ 3	1/ 4	2/ 7	0/ 2	2/10	1/ 7	ND	2/ 6	0/ 8
B	0/ 2	0/ 6	0/ 2	0/ 7	2/ 6	2/ 5	3/ 7	7/ 9	2/ 5	ND	0/ 3	1/ 2
E	0/15	0/ 1	0/ 2	3/ 7	0/ 1	0/ 0	0/ 1	0/ 0	0/ 1	ND	0/ 1	0/ 3
F	0/ 6	0/ 0	2/ 3	12/14	8/ 8	0/ 0	0/ 0	0/ 0	1/ 3	ND	0/ 0	0/ 0
G	2/11	0/ 4	1/ 3	2/10	4/10	1/12	1/15	1/ 5	0/ 5	ND	1/14	1/10
I	0/ 1	0/ 7	1/ 5	1/ 7	0/ 1	2/ 4	2/ 5	1/ 4	0/ 2	ND	0/ 2	0/ 2
Other	0/ 7	2/ 3	1/ 7	0/ 5	1/ 4	1/ 8	1/ 8	0/ 4	0/13	ND	2/ 3	1/ 7
Total	3/47	3/28	6/28	18/53	16/34	8/36	7/38	11/32	4/36	9/43	5/29	3/32
(%)	6.4	10.7	21.4	34.0	47.1	22.2	18.4	34.4	11.1	20.9	17.2	9.3

ND: not done

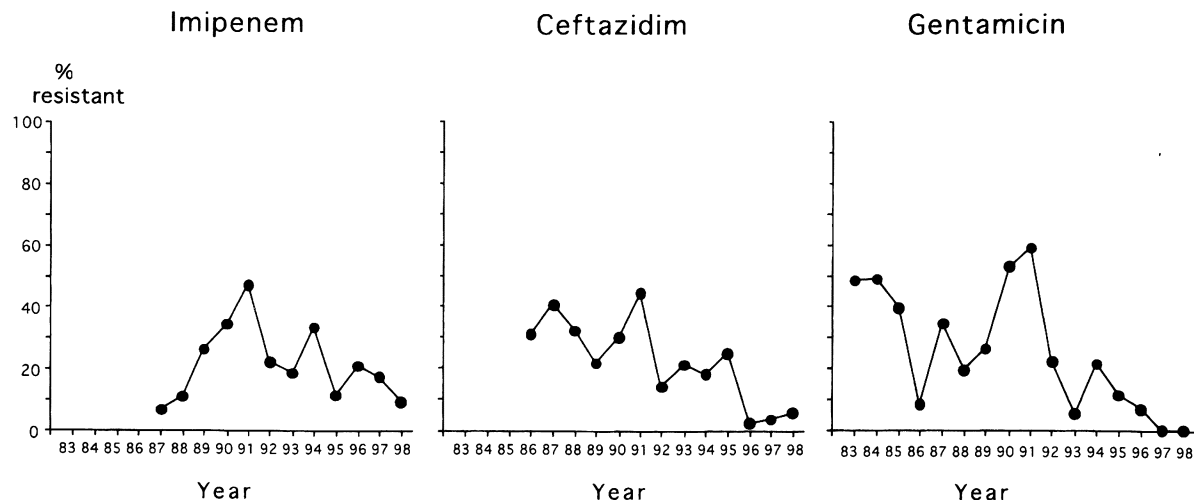


Fig. 2. Annual changes in antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*.

Table 2. Annual changes of serotyping and ceftazidime resistant rate in *Pseudomonas aeruginosa*

Year Serotype	No of resistant strains/No of isolated strains												
	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98
A	1/2	3/5	3/7	0/1	0/3	2/4	1/7	1/2	0/10	2/7	ND	1/6	0/8
B	0/3	0/2	0/6	0/2	1/7	1/6	0/5	2/7	5/9	2/5	ND	0/3	0/2
E	1/1	13/15	1/1	0/2	2/7	0/1	0/0	0/1	0/0	0/0	ND	0/1	0/3
F	0/1	0/6	0/0	3/3	11/14	8/8	0/0	0/0	0/0	1/3	ND	0/0	0/0
G	3/7	2/11	0/4	2/3	1/10	3/10	3/12	1/15	1/5	0/5	ND	1/14	1/10
I	2/4	0/1	3/7	0/5	0/7	0/1	1/4	3/5	0/4	1/2	ND	0/2	0/2
Other	2/11	1/7	2/3	0/7	3/5	1/5	0/8	1/7	0/4	3/13	ND	1/3	1/7
Total	9/29	18/47	9/28	5/23	16/53	15/34	5/36	8/38	6/33	9/36	1/43	1/27	2/32
(%)	31.0	40.4	32.1	21.7	30.2	44.1	13.9	21.1	18.2	25.0	2.3	3.7	6.2

ND: not done

2). GM も 83, 84 年ならびに 90, 91 年に耐性率が高値となったが, 近年においては感受性が回復し 1995 年以降の 4 年間の耐性率は 5.6% であった (Fig. 2)。なお F 群, B 群, E 群は流行した年にのみ抗菌薬耐性化しており, それ以外の時期に検出された株の耐性率は, IPM に対しては F 群 25.0%, B 群は 22.2%, CAZ に対しては E 群は 23.5% と他の群と同様であった。

2) 抗菌薬の使用状況

予防抗菌薬に関しては, 1992 年では広域セフェム剤が 65% の症例に使用されたが, 1998 年では 14% と有意に減少し ($p < 0.01$), 第 1・2 世代セフェム剤が 86% と主に選択されていた (Table 3)。予防抗菌薬の投与期間に関しては 1992 年は 5.8 ± 2.0 日, 1998 年は 3.6 ± 1.2 日であり, 有意に短縮した ($p < 0.01$)。

術後感染発症例に対する治療的抗菌薬の全手術例中の使用頻度は, カルバペネムは 1992 年 19.5%, 1998 年 9.0%, アミノ配糖体は 1992 年 25.5%, 1998 年 3.2% と, いずれも有意に減少したが ($p < 0.01$), 広域セフェム剤では差を認めなかった (Table 4)。

Table 3. Choice and duration of prophylactic antibiotics

	No of patients (%)		p-value
	1992	1998	
1st and 2nd generation cephalosporins, penicillins	49 (35%)	99 (86%)	< 0.01
Broad spectrum cephalosporins	91 (65%)	16 (14%)	< 0.01
Total	140	114	

III. 考 察

カルバペネムをはじめとする抗菌薬耐性緑膿菌の増加が報告されている⁶⁾。消化器外科領域では, 過去の予防投与をはじめとする抗菌薬乱用の反省から, 近年抗菌薬の適正使用が普及しており⁷⁾, はたして他の領域と同様に緑膿菌の抗菌薬耐性化が進んでいるのかについて検討を行った。

1990 年代前半では F 群, B 群などの特定の院内感染株の流行により緑膿菌におけるカルバペネム耐性率は高率となったが, 1990 年代後半ではカルバペネム使用頻度の減少によりカルバペネム耐性率は低下した。使用頻

Table 4. Administered antibiotics for postoperative infections

	No of patients treated with antibiotics		p-value
	Total no of surgical patients (%)		
	1992	1998	
Carbapenems	29 149(19.5)	14 156(9.0)	p<0.01
Broad spectrum cephalosporins	29 149(19.5)	27 156(17.3)	NS
1st and 2nd generation cephalosporins, penicillins	12 149(8.0)	8 156(5.1)	NS
Aminoglycosides	38 149(25.5)	5 156(3.2)	p<0.01
Others	4 149(2.7)	4 156(2.6)	NS

NS: not significant

度の減少の原因として、1995年に作成したカルバペネム使用ガイドライン⁸⁾の効果とともに、予防抗菌薬の適正使用が影響したと考えた。

カルバペネム使用ガイドラインは、緑膿菌感染の初期選択薬としては抗緑膿菌セファロスポリン薬とアミノ配糖体の併用を中心に選択し、カルバペネムはempiric therapyで使用するときは重篤な感染例に限ることなど、ごく簡単な方針とした。

予防抗菌薬の選択に関しては、以前は広域セフェム剤が高率に使用されていたため、術後感染発症時には、アミノ配糖体の併用を行うか、カルバペネムに変更せざるをえないことが多く、これらの乱用につながったと推察した。しかし、近年予防抗菌薬として第1・2世代セフェム薬を中心に選択することにより、術後発熱時には広域セフェム薬を使用するなど治療抗菌薬の選択の幅が広がり、カルバペネムやアミノ配糖体の使用状況が変わってきたことが推察される。すなわち予防抗菌薬の適正使用が治療抗菌薬の適正使用につながったと考えられる。

以上の2つの効果により、当科では1992年には全手術例の19.5%にカルバペネムが術後感染に対し使用されていたが、1998年には9.0%と乱用が抑えられ、またアミノ配糖体は25.5%からわずか2.6%の使用頻度となった。

このような治療的抗菌薬としてのカルバペネムやアミノ配糖体の使用頻度の減少の結果、これらに対する緑膿菌の感受性は近年良好となったと考えた。ここでCAZの耐性率も同様に低下した理由としては、予防投与における広域セフェム薬の制限が要因と推察する。

1997年の全国17施設の内科領域における細菌性肺炎患者から分離された緑膿菌のIPM、GM耐性率(MIC \geq 16 μ g/mL)はいずれも20.0%であった⁹⁾。一方外科感染症分離菌研究会¹⁰⁾は毎年全国集計を報告しているが、1997~1998年の2年間における術後分離緑膿菌の集計では、IPM、GM耐性率(MIC \geq 12.5 μ g/mL以上)はそれぞれ10.2%、4.1%と、今回の検討と同様の成績であり、内科領域と比較し低率であった。このことは、消化器外科領域では術後早期より腸管由来の緑膿菌が分

離されることならびに、前述したごとく近年における予防抗菌薬の適正使用などにより治療抗菌薬としてカルバペネムやアミノ配糖体の乱用が抑えられたことが原因と推察した。

特定の血清型株の一過性の分離数増加ならびに抗菌薬耐性化から、E群、F群、B群による院内感染を証明した。一般に消化器外科領域では術後分離される緑膿菌は、患者腸管由来のことも多く、その場合抗菌薬感受性も比較的良好であるが、高度耐性菌が出現した場合は院内感染の存在を疑う必要がある。同様にRichardら¹¹⁾は熱傷病棟でO12型のカルバペネムをはじめとする多剤耐性緑膿菌の流行を報告している。これらの抗菌薬耐性株に対してはそれに有効な抗菌薬の選択に留めるだけでなく、環境のサーベイランスを行い対策を講じるなどの院内感染対策としてのアプローチが必要と考える。

血清型により抗菌薬耐性率に差が認められたが、それはその血清型が流行した年のみの傾向であった。それ以外の時期では他の血清型株と耐性率に差は認められず、血清型で抗菌薬感受性が規定されているわけではないことが推察される。

もっとも分離数の多いG群は抗菌薬耐性株が比較的低率であり、また虫垂炎などの院外での感染から分離されることが多いことより、このタイプの株は腸管内carrier由来の可能性があることをわれわれは以前報告した^{12,13)}。今回証明した院内感染株以外の多くは、血清型がさまざまであり、抗菌薬耐性率も低いことから、腸内細菌由来の緑膿菌であることが推察される。しかし院内感染株と腸管由来株の詳細な区別は分子生物学的手法²⁾によってのみ可能になると考える。

血清型分類などの表現型(phenotype)からは大規模な院内感染の証明は可能であるが、小規模な院内感染の把握には限界があり、遺伝子型(genotype)としてのパルスフィールドゲル電気泳動法による解析が必要となってくる。未報告であるが、われわれは前述したF群、B群などの流行株の遺伝子パターンが近似であったことから過去の院内感染の存在を遺伝子学的に確認した。dendrogramによる解析で、最近においては特定の院内

感染株の流行はなく、2患者間に留まるヒトからヒトへの散発的な院内感染に留まっていた。それ以外のほとんどの株はそれぞれ異なった遺伝子型を呈しており、これらは個々の患者由来の緑膿菌と推察され、最近の当科における緑膿菌感染は院内感染の関与は少なく内因性感染が主であると考えた(佐々木ら、投稿予定)。

文 献

- 1) Pitt T L: Epidemiological typing of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7: 238~247, 1988
- 2) Ogle J W, Vasil M L: Molecular approaches to epidemiologic typing of *Pseudomonas aeruginosa*, In the opportunist, pathogenesis and disease, p 141~158, CRC Press, Boca-Raton, 1993
- 3) Richard C, Kirredjian M: Laboratory methods for the identification of strictly aerobic Gram-negative bacilli, 2nd ed.: Institut Pasteur Publishers, Paris, 1995
- 4) 炭山嘉伸, 横山 隆: 消化器外科手術における抗生剤の使用法をめぐって。日消器科会誌 27: 2358~2367, 1994
- 5) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M 2-A 6. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 1997
- 6) 中野哲治, 平田範夫, 村上純子, 他: 臨床分離緑膿菌の *bla_{IMP}* 検出状況。Chemotherapy 47 (S-B): 59, 1999
- 7) 草地信也, 炭山嘉伸, 川井邦彦, 他: 上部消化管手術の術後感染予防薬の検討。日本外科感染症研究 11: 165~168, 1999
- 8) 竹末芳生, 松浦雄一郎, 横山 隆, 他: 緑膿菌における治療薬の選択理由とその実際。日本外科感染症研究 11: 219~222, 1999
- 9) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について(1997)。Jpn J Antibiotics 42: 353~397, 1999
- 10) 真下啓二, 品川長夫, 平田公一, 他: 外科領域感染症分離菌とその薬剤感受性 1996年度分離菌を中心に。Jpn J Antibiotics 52: 398~430, 1999
- 11) Richard P, Le Floch C, Chamoux C, et al: *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a burn unit: role of antimicrobials in the emergence of multiple resistant strains. *J Infect Dis* 1770: 377~383, 1994
- 12) 竹末芳生, 横山 隆, 藤本三喜夫, 他: 外科病棟における院内感染としての *Pseudomonas aeruginosa* の検討—血清型別分類を用いて—。日臨外医学会誌 51: 1623~1627, 1990
- 13) 竹末芳生, 横山 隆, 児玉 節, 他: 消化器外科術後の緑膿菌感染の動向。日本外科感染症研究 5: 289~293, 1993

Relationship of clinical use of antimicrobial agents and antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in a surgical department

Yoshio Takesue¹, Osamu Sasaki¹, Yoshiaki Murakami¹, Yoshinobu Ohge¹,
Yuuji Imamura¹, Yoshihiro Sakashita¹, Shinji Akagi¹,
Hideyuki Itaha² and Takashi Yokoyama³

¹First Department of Surgery, ²Clinical Laboratory, and ³General Outpatient Department, Hiroshima University School of Medicine, 1-2-3, Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, Japan

The objective of this study was to investigate infections due to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) in gastroenterological surgery. We serologically classified 552 strains of *P. aeruginosa* isolated from clinical specimens between 1983 and 1998. Overall, the rate of CRPA among all *P. aeruginosa* was 21.6%. The annual isolation rate of CRPA was high (33~47%) in 1990, 1991 and 1994. In the serological study, group F strains (CRPA isolation rate, 90.9%) were prevalent in 1990, and group B strains (CRPA isolation rate, 77.8%) in 1994. By following recommendations for the proper use of carbapenem antibiotics, the CRPA isolation rate maintained at 15.0% between 1995 and 1998.