



ICU入院患者から分離した緑膿菌株における *in vivo* での耐性獲得機序

In vivo evolution of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients admitted to an intensive care unit: mechanisms of resistance and antimicrobial exposure.

Solé M. et al.: J Antimicrob Chemother, 70(11):3004-13, 2015

背景

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) は、集中治療室 (ICU) における院内感染の原因として高頻度にみられ、また多剤耐性を示すことも多い。重要な抗緑膿菌薬として、βラクタム系、キノロン系、アミノグリコシド系の抗生物質があげられる。多剤耐性の獲得機序に関する報告は多いが、ICU 入院患者を対象とした *in vivo* での耐性獲得、および一般的な抗緑膿菌薬の影響を検討した試験は十分には行われていない。

目的

本試験は、ICU 入院患者における緑膿菌の耐性について調査し、その耐性獲得機序を明らかにし、抗菌薬治療が及ぼす影響を理解するために実施した。

方法

2006年3月～2008年12月、スペインの大学病院でICU(8床)に48時間以上入院した患者を対象として、鼻腔・咽喉・気管・直腸から検体を採取し、緑膿菌をスクリーニングした。初回培養は入院後48時間以内に実施し、その後は週3回の培養を繰り返した。緑膿菌陽性となったら、最初に回収された株を「A株」と分類し、その後に同一患者から回収されたクローン関係にある株で、抗緑膿菌薬に対する最小発育阻止濃度(MIC)が4倍以上上昇した株を「B株」と分類した。

これらの株に対して、パルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)を実施し、遺伝的近縁性を調査した。さらに、セフトアジジム、セフェピム、ピペラシリン/タゾバクタム、イミペネム、メロペネム、シプロフロキサシン、アミカシンのMICを評価した。外膜タンパク質プロファイル、緑膿菌の4つの主要な薬剤排出ポンプをコードする遺伝子の発現についても解析した。

結果

期間中のICU入院患者850人から、選択要件を満たすA株・B株のペアは17件分離された。B株の29%が多剤耐性を示し、特にイミペネム、メロペネム、セフトアジジムのMICが上昇したB株の大半では、これら薬剤への耐性が獲得された。耐性出現率は、セフェピム、ピペラシリン/タゾバクタム、シプロフロキサシンで低い傾向があった。アミカシンのMICが4倍以上上昇した株は認められなかった。セフトアジジム投与歴がある患者ではMIC上昇リスクが高かった。

獲得耐性の機序として最も高頻度に見られたのは、OprDタンパク質産生の減少(65%)およびmexBの過剰発現(53%)であった。最も多く使用された薬剤はメロペネムであったが、同剤はこれらの形質の獲得に関連すると考えられた。

結論

抗緑膿菌薬に対する緑膿菌のMIC上昇には、複数の機序が関与する可能性がある。臨床においては、メロペネムが多剤耐性を出現させることが多く、また、セフトアジジム投与歴は耐性を誘発する可能性が最も高いと思われる。緑膿菌に感染したICU入院患者の治療選択肢は、アミカシンまたはピペラシリン/タゾバクタムが適切と考えられる。