〈報 告〉

Meropenem 投与患者における緑膿菌耐性化因子の検討

小笠原康雄¹⁾・長崎 信浩¹⁾・大野 公一²⁾
播野 俊江³⁾・吉田 知子³⁾・丸子 恵⁴⁾*Factors Causing P. aeruginosa Resistance in Patients Treated with Meropenem*Yasuo OGASAHARA¹⁾, Nobuhiro NAGASAKI¹⁾, Kouichi OHNO²⁾,
Tosie HARINO³⁾, Tomoko YOSHIDA³⁾ and Megumi MARUKO⁴⁾¹⁾Department of Pharmacy, ²⁾Department of Nursing, ³⁾Department of Clinical Laboratory,⁴⁾Department of Dentistry, Hiroshima City Asa Hospital

(2012 年 4 月 26 日 受付・2012 年 9 月 25 日 受理)

要 旨

当院において、2007 年 1 月から 2012 年 1 月の間に緑膿菌が検出され、MEPM の投与を受けた患者 33 例について、MEPM の投与前に比べて MIC が不変あるいは緑膿菌が消失した群を非耐性化群、MIC が上昇した群を耐性化群として 2 群に分け、「非耐性化」と「耐性化」の 2 変数を目的変数とし、患者の「年齢」、「CCr」、「入院期間」、「MEPM の 1 日投与量」、「MEPM の 24 時間 % Time above MIC (%T>MIC)」、「MEPM の投与期間」、「MEPM 投与前の緑膿菌の MIC」、「ICU 入室の有無」の 8 項目を緑膿菌耐性化危険因子の変数として、単変量解析と多変量解析を行った。単変量解析の結果、「%T>MIC」と「MEPM 投与前の緑膿菌の MIC」の 2 変数に有意差が認められた。しかし、「CCr」、「MEPM の 1 日投与量」、「%T>MIC」、「MEPM 投与前の緑膿菌の MIC」の 4 変数には多重線形性が認められた。このことより、「%T>MIC」と「MEPM 投与前の緑膿菌の MIC」が、交絡関係を有した緑膿菌の耐性化危険因子と考えられ、MEPM を投与時には、緑膿菌の MIC を確認し、%T>MIC が延長する投与設計が必要であると考えられた。多変量解析の結果は、有意差を生じる項目はなかったが、「ICU 入室の有無」については、p 値が小さく、注意が必要であると考えられた。

Key words : meropenem, time above MIC, 緑膿菌耐性化

はじめに

近年、治療に難渋する薬剤耐性菌の出現が問題となっている。特に緑膿菌は、耐性化獲得までの期間も短く、抗菌薬投与中の耐性化の進行や¹⁾、複数の耐性化機序の獲得により²⁾、異なる系統の抗菌薬に同時に耐性化となる多剤耐性化により治療に難渋することも少なくない。

しかし、症例毎に詳細に緑膿菌の耐性化の危険因子について検討された報告は少ない。そこで我々は、緑膿菌感染症に対して使用される頻度が高く、切り札的に使用することも多いカルバペネム系抗菌薬である meropen-

em (MEPM) に対する緑膿菌の耐性化の危険因子について、症例毎に調査し検討することとした。緑膿菌の検出部位にかかわらず、MEPM が投与された患者について、後ろ向きに患者背景等を調査し、緑膿菌の耐性化をきたす危険因子について検討を行った。

対 象

調査対象は、2007 年 1 月から 2012 年 1 月の間に当院において、各種検体から緑膿菌が検出され、MEPM が投与された患者 33 例とした(表 1)。

方 法

対象となった 33 例の患者は、同一部位からの検体で

広島市立安佐市民病院 ¹⁾薬剤部, ²⁾看護部, ³⁾臨床検査部,
⁴⁾歯科

表 1 対象患者一覧

No	緑膿菌の MEPM に対する MIC 上昇群 (耐性化群)					MEPM			緑膿菌の 検出部位	緑膿菌に対する MEPM/CAZ/GM/LVFX の MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		ICU 入室
	性別	年齢	CCr(mL/min)	入院期間	診療科	感染症	投与日数	1 日投与量		投与前	投与後	
1	M	56	96.3	7	呼吸器内科	VAP	9	1	喀痰	1/4/≤1/1	16≤/16/≤1/1	×
2	M	68	17.3	86	心臓血管外科	人工血管感染	9	1	血液	1/8/≤1/1	8/4/≤1/≤0.12	○
3	M	78	15.1	22	外科	肺炎	9	0.5	喀痰	1/16/4/1	16≤/16/4/2	○
4	M	54	75.8	1	呼吸器内科	肺炎	9	1	喀痰	1/4/≤1/1	16≤/4/≤1/1	○
5	M	69	18.8	76	心臓血管外科	人工血管感染	2	0.5	血液	1/4/≤1/0.5	4/16/≤1/8≤	○
6	F	73	29.7	16	心臓血管外科	VAP	6	1.5	喀痰	≤0.25/4/≤1/0.5	8/4/≤1/1	○
7	M	86	58.8	36	整形	肺炎	5	1.5	喀痰	≤0.25/4/4/1	8/4/≤1/1	×
8	F	49	161.1	14	麻酔科	不明	7	1	喀痰	≤0.25/≤1/≤1/0.25	4/4/≤1/0.5	○
9	M	76	70.2	11	外科	肺炎	6	1.5	腹水	≤0.25/4/≤1/1	8/4/≤1/1	×
10	M	82	65	14	耳鼻科	誤嚥性肺炎	12	1	喀痰	1/4/2/1	4/4/2/0.5	×
11	M	74	59.8	9	外科	肺炎	15	1.5	喀痰	≤0.25/4/≤1/0.5	1/16/≤1/2	×
12	M	78	107.2	34	外科	誤嚥性肺炎	5	1.5	喀痰	≤0.25/4/2/0.5	16≤/8/≤1/≤0.25	×
13	M	46	126.3	6	神経内科	誤嚥性肺炎	7	1	喀痰	≤0.25/2/≤1/0.5	16≤/4/≤1/0.5	×
14	F	20	139	379	脳外科	穿孔性腹膜炎	7	2	喀痰	1/4/2/4	2/4/2/8≤	○
15	M	79	85	0	外科	肺炎	15	1	喀痰	1/4/1/4	16≤/16/≤1/8≤	×
16	M	78	43	3	呼吸器内科	胸膜炎・誤嚥性肺炎	11	1	喀痰	1/4/4/1	4/2/4/1	×
17	M	77	63.8	7	心臓血管外科	誤嚥性肺炎	10	1.5	喀痰	2/64≤/4/2	8/64≤/4/8≤	○
18	F	78	43	57	神経内科	肺炎	11	1.5	喀痰	2/16/4/1	16≤/16/2/1	×
19	F	73	132	46	脳外科	誤嚥性肺炎	14	1	喀痰	1/16/4/1	16≤/16/4/2	×
20	M	75	92	1	呼吸器内科	肺炎	14	3	喀痰	1/≤1/≤1/8≤	8/≤1/4/8≤	×

No	緑膿菌の MEPM に対する MIC 不変・消失群 (非耐性化群)					MEPM			緑膿菌の 検出部位	緑膿菌に対する MEPM/CAZ/GM/LVFX の MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		ICU 入室
	性別	年齢	CCr(mL/min)	入院期間	診療科	感染症	投与日数	1 日投与量		投与前	投与後	
21	M	88	70.9	40	神経内科	尿路感染	7	2	尿	≤0.25/4/2/≤0.25	消失	×
22	M	87	57.7	36	整形	肺炎	5	1.5	喀痰	≤0.25/4/4/≤0.25	≤0.25/4/≤1/≤0.25	×
23	M	73	101.4	11	外科	敗血症	8	2	喀痰	1/2/≤1/1	1/2/≤1/≤0.25	×
24	M	86	37.8	1	呼吸器内科	肺炎	8	2	喀痰	≤0.25/4/≤1/≤0.25	消失	×
25	M	74	45.7	5	脳外科	肺炎	8	1.5	喀痰	≤0.25/2/≤1/≤0.12	消失	×
26	M	76	70.2	11	外科	肺炎	6	1.5	腹水	≤0.25/4/≤1/1	≤0.25/4/≤1/1	×
27	M	46	126.3	6	神経内科	誤嚥性肺炎	7	1	喀痰	≤0.25/2/≤1/0.5	≤0.25/4/≤1/0.5	×
28	M	83	31.7	42	脳外科	腎盂腎炎	7	1.5	便	1/8/2/1	消失	×
29	M	80	48.4	1	呼吸器内科	肺炎 敗血症	12	1	喀痰	≤0.25/≤1/≤1/≤0.25	消失	×
30	M	74	58.9	28	心臓血管外科	誤嚥性肺炎	6	2	喀痰	≤0.25/≤1/2/0.5	消失	○
31	M	76	30	0	呼吸器内科	肺炎	15	1.5	喀痰	≤0.25/4/≤1/≤0.25	消失	×
32	M	67	107	26	外科	腹膜炎	7	1	腹水	≤0.25/4/≤1/0.5	消失	×
33	M	75	26	72	血液内科	発熱性好中球減少症	15	1.5	尿	≤0.25/2/4/0.5	≤0.25/2/≤1/0.5	×

検出された緑膿菌が、MEPM の投与前に比べて MIC (Minimum Inhibitory Concentration) が不変あるいは緑膿菌が消失した 13 例を「非耐性化群」、MIC が上昇した 20 例を「耐性化群」の 2 群に分けて、*t* 検定・U 検定を用いて比較検討した。

さらに、緑膿菌耐性化のリスクは、2 群について、緑膿菌の MEPM に対する投与前後の MIC の「非耐性化」と「耐性化」の 2 変数を目的変数とし、MEPM を投与された患者の「年齢」、「クレアチニン・クリアランス (CCr)」、「MEPM が投与開始されるまでの入院期間」、「MEPM の 1 日投与量」、「MEPM の 24 時間 %time above minimum inhibitory concentration (%T>MIC)」、「MEPM の投与期間」、「MEPM 投与前の緑膿菌の MIC」、「ICU 入室の有無」の 8 項目についてを緑膿菌の耐性化危険因子の変数として、ロジスティック回帰の単変量解析により求めた。さらに、独立した危険因子と考えられる項目について、多変量解析を行った。なお CCr は、Cockcroft & Gault の式で算出し、MEPM の %T>MIC は大日本住友製薬提供の meroTam ver3.0³⁾ を使用して算出した。また MEPM, ceftazidime (CAZ), gentamicin (GM), levofloxacin (LVFX) の 4 薬剤に対する緑膿菌の MIC を微量検体希釈法にて MEPM 投与前後で測定し、MEPM については緑膿菌の MIC が ≤ 0.25 の場合は 0.25 として %T>MIC を算出した。統計解析は、State Mate IV を用いて行い、有意水準は 5%未満とした。

本調査は、「医療・介護関係者事業者における個人情報」の適切な取り扱いのためのガイドライン」を厳守して行い、患者に関する個人データなどは匿名化して倫理的に配慮した。

結 果

両群間の比較では、耐性化群で ICU 入室患者が多い傾向がみられ、非耐性化群では ICU 入室患者は 1 例しかみられなかった。緑膿菌検出部位では、両群ともに喀痰が最も多く、耐性化群にのみ血液が 2 例みられ、いずれも人工血管挿入例であった。また、非耐性化群にのみ尿が 2 例みられた。

2 群間の *t* 検定・U 検定の比較では、MEPM 投与前の緑膿菌の MIC ($p=0.0058$)、MEPM の %T>MIC ($p=0.0149$)、ICU 入室有無 ($p=0.0475$) の 3 項目に有意差が認められたが、残りの項目には有意差が認められなかった(表 2)。

ロジスティック回帰の単変量解析の結果、%T>MIC、MEPM 投与前の緑膿菌の MIC の 2 因子に有意差が認められた(図 1)。MEPM の %T>MIC のオッズ比は、0.957[95% C.I. = 0.924–0.995, $p=0.017$]、MEPM 投与前の緑膿菌の MIC のオッズ比は 18.517[95% C.I. =

表 2 MEPM に対して緑膿菌が耐性化した群と非耐性化であった群の比較

	耐性化群	非耐性化群	
n	20	13	
年齢	68.4 $\pm$ 8.0	75.8 $\pm$ 5.7	N.S*
男 女	15 5	13 0	N.S**
CCr	75.0 $\pm$ 8.0	75.8 $\pm$ 15.6	N.S*
入院期間	14(1–379)	11(1–72)	N.S**
1 日投与量*	1(0.5–3)	1.5(1–2)	N.S**
緑膿菌 MIC*	1(0.25–2)	0.25(0.25–1)	$p=0.0058^{**}$
%T>MIC*	65(27.2–100)	100(43.3–100)	$p=0.0149^{**}$
投与日数	9(2–15)	7(5–15)	N.S**
ICU 入室 有 無	8 12	1 12	$p=0.0475^{**}$

* *t*-TEST mean $\pm$ SD

** Mann-Whitney U-test median(min–max)

1.830–187.343, $p=0.013$] であった。しかし、MEPM の 1 日投与量、%T>MIC、MEPM 投与前の緑膿菌の MIC、CCr には多重共線性 ($R>0.7$) が認められた。そのため、上記 4 変数を除いた、年齢、MEPM が投与開始されるまでの入院期間、MEPM の投与期間、ICU 入室の有無についてロジスティック回帰による多変量解析の結果、どの変数にも有意差は認められなかった(図 2)。

また、各薬剤に対する緑膿菌の MIC については、MEPM 投与前から MEPM に対する MIC が高い株は、他 3 剤に対する MIC も高い傾向にあった(表 1)。

考 察

今回我々は、緑膿菌が検出されて MEPM を投与された患者において、投与前後で MIC が上昇した「耐性化」群と MEPM 投与前後で緑膿菌が消失・MIC が不変であった「非耐性化」群について比較検討した。緑膿菌の検出部位での検討では、耐性化群にのみみられた血液の 2 例はいずれも人工血管感染例であり、人工物挿入例では緑膿菌が耐性化しやすいと考えられた。一方非耐性化群でのみ見られた尿中検出例の 2 例では、1 例は緑膿菌が尿中より消失し、1 例は消失しなかったが MIC は MEPM 投与前と不変であった。緑膿菌が消失しなかった 1 例は尿道にカテーテルを挿入されていた。MEPM は主に尿中より未変化体として排泄されるため⁴⁾、尿中の緑膿菌は高濃度の MEPM に曝露される。そのため、尿中では体内の他の部位よりも MEPM はより効果が高いと考えられる。しかし、カテーテル挿入例では緑膿菌消失には至らず、異物が挿入されていると、バイオフィ

図1 MEPM に対する緑膿菌の「耐性化」と「非耐性化」を目的変数とした単変量解析

図2 MEPM に対する緑膿菌の「耐性化」と「非耐性化」を目的変数とした多変量解析

ルム産生等により MEPM の効果が減弱すると考えられた⁵⁾。次に緑膿菌の MIC が上昇する危険因子を比較検討した。単変量解析の結果、%T>MIC, MEPM 投与前の緑膿菌の MIC の 2 因子に有意差が認められた。しかし、MEPM の 1 日投与量, %T>MIC, MEPM 投与前の緑膿菌の MIC, CCr には %T>MIC を目的変数とした多重線形性が存在した。このことから、%T>MIC, MEPM 投与前の緑膿菌の MIC は、互いに交絡関係を有した危険因子と思われた。特に、MEPM の臨床効果に影響を与える PK/PD パラメータである %T>MIC の確保が不十分であることが⁶⁾、緑膿菌の MIC が上昇する危険因子の一つであると考えられ、%T>MIC の値が小さければ小さいほど緑膿菌の MIC が上昇する

リスクと考えられた。%T>MIC と緑膿菌耐性化については、MEPM の %T>MIC の増加と緑膿菌耐性化とは負の相関があるという報告や⁷⁾、カルバペネム系抗菌薬の %T>MIC の増加は緑膿菌の高感受性株の増加と相関があり、低感受性株の増加とは負の相関があるとの報告もみられる⁸⁾。また、%T>MIC を基に算出した %T>Mutant の値を 29% 以上確保すると耐性変異株の出現を抑制するとの報告もあり⁹⁾、MEPM の %T>MIC を増加する投与法は、緑膿菌の耐性化リスクを減少させると考えられた。MEPM 投与前の緑膿菌 MIC については、MEPM の投与量が同等でも MIC が高い菌株に対する方が、MEPM の %T>MIC が減少することから、MEPM 投与前の緑膿菌 MIC が高いと、耐性

化のリスクは増すことが考えられる。また、緑膿菌の耐性化には複数の耐性機序が知られており、MEPMのMICが高値の菌株は、CAZ, GM, LVFXのMICも高値の傾向にあり、すでに複数の耐性機序を獲得している可能性も考えられ、MICの高い株に不十分な投与量のMEPMを投与することにより、より高度な耐性菌株を選択してしまう可能性も考えられた。したがって、MEPMを投与する際には、臨床効果および治療中の耐性化の両面から、患者の腎機能や対象菌のMICを確認すると共に、MEPMの体内動態を考慮し、 $\%T > MIC$ が十分になるような投与設計を行う必要があると考えられた。今後、症例数を増やして $\%T > MIC$ のカット・オフ値を検討することにより、より具体的な数値であるTime above Mutant Prevention Concentrationを算出し¹⁰⁾、耐性化抑制を考慮した投与設計が可能になると予想される。今回の検討では、血中の $\%T > MIC$ に関連した検討のみとなっており、今後は、感染臓器別に検討を行い、血中 $\%T > MIC$ と臓器移行性より、耐性化抑制のカット・オフ値を検討する必要があると考えられた。ただし、 $\%T > MIC$ を増加させるため、投与量を増量すると、施設全体のMEPMの使用密度(AUD: Antimicrobial Use Density)が増加すると考えられる¹¹⁾。AUDと緑膿菌耐性化には相関があるとする報告があり¹²⁾、注意を要する。ただ、今回の検討では、AUD増加に影響を与えると思われる $\%T > MIC$ は、増加するほど緑膿菌耐性化のリスクは減少するという結果となった。 $\%T > MIC$ の延長目的で1日投与量を増量することにより、有効性が増し、投与日数は減少すると予測される。そのため、結果的に1日投与量の増量により、AUDが減少することも考えられる。また、カルバペネム系抗菌薬のAUDと緑膿菌耐性化は相関しないとの報告もあり¹³⁾、AUDと緑膿菌耐性化の関係については今後更なる検討が必要である。施設全体のMEPMのAUDと緑膿菌耐性化の関係と個々の症例での緑膿菌耐性化については別の問題として考える必要があるのかもしれない。ただ、広域抗菌薬の使用量の増加は、耐性菌の選択圧を上昇させるため注意が必要と考えられる¹⁴⁾。

多変量解析の結果より、有意差は認められなかったが、ICU入室の有無($p = 0.093$)は p 値が小さいことから、今後例数を増やした検討が必要と考えられた。特にICU入室の有無については、単変量解析の際の p 値も0.057と多変量解析の際とほとんど同じ値であり、他因子との交絡もなく、緑膿菌耐性化の独立した危険因子になり得ると考えられる。ICU入室の際には、人工呼吸器や中心静脈カテーテル等の人工物の体内への挿入が行われることより、バイオフィーム形成が耐性化の原因の一つと考えられた¹⁵⁾。

今回の検討では、MEPM投与前後における菌株のク

ローンの同一性までは調査していないため、最初に分離された緑膿菌が、抗菌薬の使用により突然変異や外来遺伝子の獲得により耐性化した可能性あるいはMICが高い別のクローンと菌交代した可能性などが考えられる。ただ、MEPM投与後の緑膿菌の他の系統の抗菌薬へのMICの変化の傾向を検討すると、2種類の耐性化の傾向がみられた。両方ともにメタロ- β -ラクタマーゼの産生はなく、一方は β ラクタム系抗菌薬のMICは上昇しているが他系統抗菌薬のMICは不変であり、もう一方は全系統の抗菌薬でMICの上昇がみられた。少なくとも、MEPMまたは β ラクタム以外のMICが変化していない株については、同一クローンが耐性化した可能性が考えられ、他系統薬剤のMICも上昇した株についても、薬剤排出システムの亢進であれば同一クローンの耐性化も考えられる¹⁶⁾。

今回の検討により、MEPMを投与する際には、有効性や安全性だけではなく、耐性化の危険性を考慮し、現在よりも詳細な投与設計が必要になることが示唆された。石原らはMEPMの個別投与設計が臨床で有用と論じており¹⁷⁾、抗菌薬適正使用について論じる場合には、単に抗菌薬の使用量のみではなく、症例毎の詳細な確認等が必要になるものと思われる。今後、更に症例数を増やし、詳細な検討を行うことが必要と思われる。

利益相反について：本研究における利益相反はない。

文 献

- 1) 小林昌宏：抗緑膿菌薬。抗菌化学療法認定薬剤師認定委員会，抗菌化学療法認定薬剤師テキスト，日本化学療法学会，東京，2010，p. 159-69.
- 2) 後藤直正：MDRPおよびMDRP感染症基礎MDRP発生のメカニズム。医のあゆみ 2007; 221(6): 511-5.
- 3) 大日本住友製薬株式会社医療情報サイト。
<http://ds-pharma.jp/member/contents/limited/ebiz/meropen/meroTam/index.html>
- 4) 大日本住友製薬株式会社：日本薬局方 注射用メロペネム，医薬品インタビューフォーム(第9版)，2011.
- 5) 荒川創一：尿路感染症とその感染対策。日本病院薬剤師会監修，薬剤師のための感染制御マニュアル第3版，薬事日報社，東京，2011，p. 257-64.
- 6) 堀誠 治：科学的な抗菌薬の使用法。社団法人日本化学療法学会「抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会」編集，抗菌薬生涯教育テキスト，社団法人日本化学療法学会，東京，2008，p30-41.
- 7) 今井 徹，佐々木祐樹，菊池憲和，吉田善一，矢越美智子，伊藤美和子，他：Pharmacokinetics-Pharmacodynamics理論に基づくカルバペネム系抗菌薬メロペネムの使用と緑膿菌耐性化の関係。日病薬師会誌 2011; 47(1): 86-9.
- 8) 小林義和，神野靖也，土屋整也，生田宏次，両角和雄：PK-PD parameterを用いたカルバペネム系抗菌薬療法の適正化評価と抗菌薬サーベイランスの有用性。日病薬師会誌 2011; 44(10): 1537-40.
- 9) 奥野陽亮，山口高広，山城秀仁，佐藤剛章，巻 秀

- 樹, 辻 雅克, 他: カルバペネム耐性緑膿菌の出現メカニズムについて *In vitro* pharmacodynamic (PD) model での PK/PD 解析. 緑膿菌感染学会講記録 2009; 43: 82-6.
- 10) 江里口義朗, 江口 健, 金沢勝則: 抗微生物薬の検討 緑膿菌 PAO1 株に対するカルバペネム薬の MPC(カルバペネム薬間の MPC の差異と耐性メカニズムの関係解析および PK/PD 解析). 臨と微生物 2008; 35(1): 95-102.
  - 11) 白石 正: 医療関連感染対策における薬剤師の役割. 日本病院薬剤師会監修, 薬剤師のための感染制御マニュアル第 3 版, 薬事日報社, 東京, 2011, p. 398-407.
  - 12) 高橋真由美, 金子俊幸, 平 浩幸: カルバペネム耐性緑膿菌検出に影響を及ぼす危険因子の検討. 環境感染誌 2010; 25(2): 104-10.
  - 13) Mutnick AH, Rhomberg PR, Sader HS, Jones RN: Antimicrobial usage and resistance trend relationships from the MYSTIC Programme in North America (1999-2001). J Antimicrob Chemother 2004; 53: 290-296.
  - 14) 藤村 茂, 渡辺 彰: 感染症の予防と治療の基本. 日本病院薬剤師会監修, 薬剤師のための感染制御マニュアル第 3 版, 薬事日報社, 東京, 2011, p. 205-11.
  - 15) 狩山玲子: MDRP とバイオフィルム. 感染と抗菌薬 11 巻 4 号, ヴァンメディカル, 東京, 2008, p. 356-60.
  - 16) 館田一博: 薬剤耐性菌の基礎知識. 日本病院薬剤師会監修, 薬剤師のための感染制御マニュアル第 3 版, 薬事日報社, 東京, 2011, p. 132-40.
  - 17) 石原慎之, 西村信弘, 陶山登之, 玉木宏樹, 神田響, 磯部 威, 他: メロベネム PK-PD ソフトウェアを用いた個別的適性投与設計. TDM 研究 2012; 29(2): 53-60.
- [連絡先: 〒731-0293 広島市安佐北区可部南 2-1-1 広島市立安佐市民病院薬剤部 小笠原康雄 E-mail: y-oga@asa-hosp.city.hiroshima.jp]

Factors Causing *P. aeruginosa* Resistance in Patients Treated with Meropenem

Yasuo OGASAHARA¹⁾, Nobuhiro NAGASAKI¹⁾, Kouichi OHNO²⁾,
Tosie HARINO³⁾, Tomoko YOSHIDA³⁾ and Megumi MARUKO⁴⁾

¹⁾Department of Pharmacy, ²⁾Department of Nursing, ³⁾Department of Clinical Laboratory,
⁴⁾Department of Dentistry, Hiroshima City Asa Hospital

Abstract

A total of 33 patients treated with meropenem (MEPM) at this institution between January 2007 and January 2012 following detection of *P. aeruginosa* infection were divided into a non-resistant group with no change of MIC or eradication of *P. aeruginosa* and a resistant group with increased MIC. Univariate analysis and multivariate analysis were performed using the two response variables of “non-resistance” and “resistance,” and the following eight risk factors for resistance to *P. aeruginosa*: age, CCr, duration of hospitalization, daily dose of MEPM, 24 hr %time above MIC (%T>MIC) of MEPM, duration of MEPM treatment, pretreatment MIC of *P. aeruginosa*, and admission or non-admission to the ICU. The results of univariate analysis showed significant differences with respect to two variables, “%T>MIC” and “pretreatment MIC of *P. aeruginosa*,” and multiple collinearity of four variables, “CCr,” “daily dose of MEPM,” “%T>MIC,” and “pretreatment MIC of *P. aeruginosa*.” These findings suggested that “%T>MIC” and “pretreatment MIC of *P. aeruginosa*” were risk factors for resistance to *P. aeruginosa* with a confounding relationship. Prior to administration of MEPM, the MIC of *P. aeruginosa* should be confirmed and treatment should be designed to prolong %T>MIC. The results of multivariate analysis did not show significant influence for any of the variables, but the small p value for “admission or non-admission to ICU” suggested that careful attention is required.

Key words : meropenem, time above MIC, *P. aeruginosa* resistance