

【原著・基礎】

臨床分離株に対する Etest を用いた各種 β -ラクタム系薬の抗菌力 (第3報)

石井 良和・アルバ ヒメナ・木村聡一郎・山口 恵三

東邦大学医学部微生物学講座*

(平成14年6月6日受付・平成14年7月31日受理)

2000年に臨床材料から分離された菌株を用いて、cefepimeをはじめとする β -ラクタム薬間での感受性および耐性菌の出現状況を把握する目的で、全国レベルで疫学調査を実施した。1997年および1998年に実施したサーベイランスに参加した22施設に新たに22施設を加えた43施設(前回の参加施設中1施設不参加)がEtestを用いて、それぞれの施設から分離された10菌種、各10菌株に対する薬剤感受性試験を実施した。グラム陽性菌のoxacillin感性*Staphylococcus aureus*およびoxacillin感性コアグラマーゼ陰性staphylococciではceftazidimeを除き耐性菌の出現は認められなかった。*Escherichia coli*にはimipenemに対する耐性菌は認められなかったが、piperacillin, ceftazidime, cefpirome, cefoperazone/sulbactamおよびcefepimeに対する耐性菌がそれぞれ11.9%, 1.0%, 1.0%, 0.5%および0.5%存在した。*Klebsiella* spp. に対しては、imipenemに対する耐性株は認められなかったがその他の薬剤に対しては、piperacillinに7.2%, ceftazidimeに0.2%, cefepimeに0.2%, cefpiromeに0.7%, cefoperazone/sulbactamに1.5%の割合で耐性菌が認められた。*Citrobacter* spp. にはimipenemに対する耐性株は認められなかったが、その他の抗菌薬に関しては、piperacillinに18.4%, ceftazidimeに19.5%, cefepimeに0.6%, cefpiromeに1.7%, cefoperazone/sulbactamに5.8%の割合で耐性菌が認められた。*Enterobacter* spp. ではimipenemに対する耐性菌は認められなかったが、その他の薬剤はそれぞれcefepimeが1.3%, cefpiromeが5.3%, cefoperazone/sulbactamが8.5%, piperacillinが18.0%, ceftazidimeが22.8%の割合でそれぞれ耐性菌が認められた。インドール陽性*Proteus*の場合、cefpiromeおよびcefepimeには耐性株が認められず、imipenemに対する耐性率は0.9%であった。*Serratia* spp. に対してはimipenemが4.5%, cefepimeが6.5%, cefpiromeおよびceftazidimeが7.7%および8.0%の割合でそれぞれ耐性株が認められ、piperacillinおよびcefoperazone/sulbactamの耐性率と比較して小さい値を示した。*Pseudomonas aeruginosa*では、ceftazidimeが10.8%, cefepimeが12.5%, cefoperazone/sulbactamが13.2%およびpiperacillinが15.7%の耐性率を示したが、cefpiromeおよびimipenemに対しては20%以上の菌株が耐性を示した。*Acinetobacter* spp. では、cefoperazone/sulbactamが0.3%, imipenemが3.1%, ceftazidimeが4.5%, cefepimeが5.1%, cefpiromeが5.4%, およびcefoperazone/sulbactamが5.9%の割合で耐性菌が存在した。以上の結果を総合すると、cefepimeに対する耐性菌の割合は、今回対象としたほかの β -ラクタム薬と比較して、同等あるいはそれらより低いものと考えられた。

Key words: cefepime, β -lactams, Etest, susceptibility, drug resistance

グラム陽性菌からグラム陰性菌にいたるまで、 β -ラクタマーゼは β -ラクタム系抗菌薬に対する主要な耐性機構である。 β -ラクタマーゼ以外の β -ラクタム系抗菌薬に対する耐性機構としては、膜透過性¹⁾の低下や排出タンパク質による抗菌薬の標的部位への到達制限²⁾、 β -ラクタム系抗菌薬がその標的としている細胞壁合成酵素の変化³⁾が挙げられる。そして、このような耐性菌の出現頻度は抗菌薬の使用状況すなわち用量に依存して上昇すると考えられている。したがって、抗菌薬に対する耐性状況を正確に把握するためには、多施設が参加するサーベイランスを継続して行うことが重要である。そのためには参加施設の負担を軽減することが最も重要であり、簡便で施設間誤差が小さいとされているEtestを

採用し、1997年に塩酸セフェピムを含む β -ラクタム系抗菌薬に対する耐性菌の出現状況を把握することを目的としたサーベイランスを開始し⁴⁾、1998年に第2回目の調査を実施した⁵⁾。過去2年間の耐性菌の出現頻度を比較すると、*Enterobacter* spp. はpiperacillinおよびceftazidimeに対する耐性菌は1998年の方がそれぞれ6.6%および3.7%と増加していた。また、*Acinetobacter* spp. はcefepimeおよびcefpiromeに対してそれぞれ3.0%および2.9%で1998年の耐性菌の割合が多かった。さらに、*Pseudomonas aeruginosa*のimipenemに対する耐性菌は2.5%と増加していた。一方、ceftazidimeに対して1997年に分離されたoxacillin感性のコアグラマーゼ陰性staphylococciは、全体の15.4%が

*東京都大田区大森西5-21-16

耐性と判定されたのに対して1998年の菌株はわずか1.6%の菌株が耐性と判定されたに過ぎなかった⁵⁾。このように感敏化した菌株も少なくなく、本サーベイランスを継続してβ-ラクタム系抗菌薬に対する耐性菌の動向をさらに監視していく必要があるものと考えられた。2000年は過去2回実施したcefepimeをはじめとする主なβ-ラクタム系抗菌薬間での薬剤感受性試験のデータをふまえて、今回の検討は薬剤感受性および耐性菌出現状況を継続的に監視すること目的として実施した。なお、今回のサーベイランスは全国43施設において2000年4月～9月までの半年間に臨床から分離された菌株を用いて、参加各施設がEtestを用いてそれぞれ薬剤感受性試験を実施した。

I. 材料と方法

今回のトライアルには北海道大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、市立函館病院、国立札幌病院、東北大学医学部附属病院、自治医科大学附属大宮医療センター、東邦大学医学部附属大森病院、東京医科大学附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、帝京大学医学部附属病院、北里大学病院、聖マリアンナ医科大学病院、国立療養所西新潟中央病院、信楽園病院、済生会宇都宮病院、癌研究会附属病院、社会保険中央総合病院、神奈川県衛生看護専門学校付属病院、神奈川県立循環器呼吸器病センター、立川総合病院、新潟県立十日町病院、大垣市民病院、京都府立医科大学附属病院、京都大学医学部附属病院、北野病院、住友病院、大阪大学医学部附属病院、大手前病院、済生会吹田病院、関西医科大学附属病院、神戸大学医学部附属病院、奈良県立医科大学附属病院、天理よろづ相談所病院、岡山大学医学部附属病院、川崎医科大学附属病院、倉敷中央病院、広島大学医学部附属病院、広島市民病院、愛媛大学医学部附属病院、福岡大学病院、久留米大学附属病院、長崎大学医学部附属病院、長崎大学熱帯医学研究所の43施設が参加した。各施設は2000年4月～9月の間に臨床から分離された、oxacillin感性*Staphylococcus aureus*, oxacillin感性coagulase-negative Staphylococci, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., indole-positive *Proteus*, *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* の10菌種各10株ずつを対象として、各病院においてEtestストリップ (A B バイオディスク社, スウェーデン) を用いて薬剤感受性試験を実施した。対象薬剤は、piperacillin (グラム陰性菌), oxacillin (グラム陽性菌), ceftazidime, cefpirome, cefepime, cefoperazone/sulbactam (2:1), imipenemとした。なお、各施設で分離された菌株はすべて薬剤感受性試験成績の結果とともに東邦大学医学部微生物学講座に送付された。

Etestストリップ, Mueller Hinton 寒天培地 (BBL, U.S.A.), 精度管理用菌株はすべての施設が同一ロットのものを使用した。対象菌株は、Mueller Hinton 寒天

培地を用いて純培養した数個のコロニーを、生理食塩液にMacfaland 0.5の濃度になるように懸濁した。その菌液をMueller Hinton 寒天培地にシャーレを90°ずつ回転させ、菌液を3回塗抹した。この菌液を塗抹した寒天培地上に常温に戻したEtestストリップを放射状に貼付し、Staphylococciは35℃で24時間、その他の菌種は16～18時間、35℃で培養した後、その最小発育阻止濃度 (MIC) 値を読み取った。また、読み取られたMIC値からNCCLSが定めた基準⁶⁾にしたがい、耐性、中等度耐性および感性にそれぞれ分類した。

各施設で得られたデータは東邦大学医学部微生物学講座において一括集計し、菌株の同定、薬剤感受性試験結果に関して疑わしいと思われるデータは同講座において同定および薬剤感受性試験を再度行い、誤りが認められた菌株のデータは削除した。

今回もすべての試験実施施設が同一クローンの*E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 35218 (cefoperazone/sulbactamの場合) および米国アイオワ大学のRonald Jones教授から分与された耐性株*Enterobacter cloacae* SD-AmpC, *Citrobacter diversus* D-11, *E. coli* D-05, *S. aureus* D-05, coagulase-negative Staphylococciの各菌株を精度管理に供した。

II. 結果

臨床材料から分離した10菌種に対するβ-ラクタム系薬の薬剤感受性試験成績の結果をTable 1に示した。406株のoxacillin感性*S. aureus*ではceftazidimeにおいて、感性と判定された菌株が全体の23.4%、耐性と判定されたものが2.0%であった。その他の抗菌薬には耐性と判定される菌株は認められなかった。MIC₉₀を見てみるとimipenemの値が0.0047 μg/mLともっとも優れており、次いでoxacillin (0.5 μg/mL), cefpirome (2 μg/mL), cefepimeおよびcefoperazone/sulbactam (4 μg/mL), ceftazidime (16 μg/mL)の順であった。

336株のoxacillin感性coagulase-negative staphylococciではceftazidime (感性: 74.7%, 耐性: 2.1%)を除くすべての薬剤に対してすべての菌株が感性を示した。MIC₉₀を見てみると、imipenemの値が0.0064 μg/mLともっとも優れており、次いでoxacillin (0.5 μg/mL), cefpirome (1 μg/mL), cefepimeおよびcefoperazone/sulbactam (3 μg/mL), ceftazidime (16 μg/mL)の順であった。

405株の*E. coli*はpiperacillinに対して11.9%, ceftazidimeおよびcefpiromeに対して1.0%, cefepimeおよびcefoperazone/sulbactamに対して0.5%の菌株が耐性を示したが、imipenemに対して耐性を示す*E. coli*は認められなかった。MIC₉₀はcefepime (0.19 μg/mL)がもっとも優れており、次いでcefpiromeおよびimipenem (0.25 μg/mL), ceftazidimeおよびcefoperazone

Table 1. Antimicrobial activity of 7 β lactams tested against clinical isolates

Organism (no. tested)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) range	Category (%)	
		50%	90%		S [#]	R [§]
Oxacillin sensitive	oxacillin	0.38	0.5	0.094 - 2	100.0	0.0
<i>S. aureus</i> (406)	ceftazidime	12	16	4 - 48	23.4	2.0
	cefepime	3	4	1 - 8	100.0	0.0
	cefprome	1.5	2	0.5 - 4	100.0	0.0
	CP/SB*	2	4	0.75 - 12	100.0	0.0
	imipenem	0.032	0.047	0.016 - 0.25	100.0	0.0
Oxacillin sensitive and -coagulase-negative staphylococci (336)	oxacillin	0.25	0.5	0.064 - 2	100.0	0.0
	ceftazidime	8	16	1.5 - 32	74.7	2.1
	cefepime	1	3	0.25 - 8	100.0	0.0
	cefprome	0.5	1	0.125 - 4	100.0	0.0
	CP/SB	1.5	3	0.19 - 8	100.0	0.0
<i>Escherichia coli</i> (405)	imipenem	0.032	0.064	0.012 - 0.32	100.0	0.0
	piperacillin	2	256	0.064 - >256	78.3	11.9
	ceftazidime	0.25	1.5	0.047 - 192	98.3	1.0
	cefepime	0.064	0.19	0.023 - >256	99.3	0.5
	cefprome	0.094	0.25	0.023 - >256	99.0	1.0
<i>Klebsiella</i> spp. (405)	CP/SB	0.25	1.5	0.023 - >256	98.8	0.5
	imipenem	0.25	0.25	0.125 - 0.75	100.0	0.0
	piperacillin	6	32	0.38 - >256	87.2	7.2
	ceftazidime	0.25	0.75	0.047 - 48	99.8	0.2
	cefepime	0.064	0.38	0.023 - >256	99.5	0.2
<i>Citrobacter freundii</i> (359)	cefprome	0.094	0.38	0.023 - >256	99.0	0.7
	CP/SB	0.25	2	0.064 - >256	97.5	1.5
	imipenem	0.25	0.38	0.094 - 1	100.0	0.0
	piperacillin	3	>256	0.5 - >256	78.6	18.4
	ceftazidime	0.75	>256	0.05 - >256	79.4	19.5
<i>Enterobacter</i> spp. (400)	cefepime	0.064	1.5	0.032 - >256	97.5	0.6
	cefprome	0.125	4	0.047 - >256	95.0	1.7
	CP/SB	0.75	32	0.064 - >256	86.8	5.8
	imipenem	0.38	1.5	0.025 - 4	100.0	0.0
	piperacillin	2	>256	0.25 - >256	73.8	18.0
Indol-positive <i>Proteus</i> (348)	ceftazidime	0.5	>256	0.064 - >256	71.0	22.8
	cefepime	0.094	3	0.016 - >256	96.0	1.3
	cefprome	0.19	8	0.023 - >256	91.7	5.3
	CP/SB	0.5	48	0.016 - >256	85.3	8.5
	imipenem	0.38	1	0.032 - 6	99.8	0.0
<i>Serratia</i> spp. (399)	piperacillin	0.75	32	<=0.016 - >256	89.1	6.3
	ceftazidime	0.125	2	0.047 - >256	93.4	2.6
	cefepime	0.064	0.25	0.16 - 16	99.4	0.0
	cefprome	0.125	0.5	0.016 - 16	99.4	0.0
	CP/SB	1	3	0.032 - >256	97.1	1.7
<i>Acinetobacter</i> spp. (353)	imipenem	2	4	0.125 - >32	94.8	0.9
	piperacillin	3	>256	0.094 - 2	79.4	15.0
	ceftazidime	0.38	16	4 - 48	89.2	8.0
	cefepime	0.125	8	1 - 8	91.0	6.5
	cefprome	0.125	8	0.023 - >256	90.0	7.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (408)	CP/SB	2.0	2	0.064 - >256	83.0	14.2
	imipenem	0.38	1.5	0.05 - >32	95.2	4.5
	piperacillin	12	48	0.38 - >256	71.7	5.9
	ceftazidime	4	8	0.25 - >256	91.2	4.5
	cefepime	3	12	0.064 - >256	89.2	5.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (408)	cefprome	2	8	0.094 - >256	90.9	5.4
	CP/SB	2	4	0.125 - 128	99.4	0.3
	imipenem	0.25	0.5	0.064 - >32	96.9	3.1
	piperacillin	6	>256	0.032 - >256	83.6	15.7
	ceftazidime	2	32	0.064 - >256	84.1	10.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (408)	cefepime	4	48	0.25 - >256	70.1	12.5
	cefprome	8	>256	0.19 - >356	57.1	26.0
	CP/SB	6	96	0.25 - >256	75.2	13.2
	imipenem	1.5	>32	0.125 - >32	74.5	20.3

*cefoperazone/sulbactam (2:1), #susceptible, §resistance

/sulbactam (1.5 µg/mL), piperacillin (256 µg/mL) の順であった。

405 株の *Klebsiella* spp. の MIC₉₀ は cefepime, ceftazidime および imipenem (0.38 µg/mL) が優れていた。以下, ceftazidime (0.75 µg/mL), cefoperazone/sulbactam (2 µg/mL), piperacillin (32 µg/mL) の順で, それぞれ 0.2%, 1.5%, 7.2% の割合で耐性菌が認められた。

359 株の *Citrobacter freundii* の cefepime および imipenem の MIC₉₀ は 1.5 µg/mL で, imipenem に対する耐性菌は認められなかったが, cefepime は 0.6% の割合で耐性菌が認められた。その他の抗菌薬に対する耐性株は ceftazidime に 1.7% (MIC₉₀: 4 µg/mL), cefoperazone/sulbactam に 5.8% (MIC₉₀: 32 µg/mL), ceftazidime に 19.5% (MIC₉₀: >256 µg/mL), piperacillin に 18.4% (MIC₉₀: >256 µg/mL) の頻度で認められた。

400 株の *Enterobacter* spp. は, MIC₉₀ の順に imipenem が 0% (MIC₉₀: 1 µg/mL), cefepime が 1.3% (MIC₉₀: 3 µg/mL), ceftazidime が 5.3% (MIC₉₀: 8 µg/mL), cefoperazone/sulbactam が 8.5% (MIC₉₀: 0.5 µg/mL), piperacillin が 18.0% (MIC₉₀: >256 µg/mL), ceftazidime が 22.8% (MIC₉₀: >256 µg/mL) の頻度で耐性菌が認められた。

348 株の indole-positive *Proteus* の MIC₉₀ は cefepime (0.25 µg/mL) がもっとも優れ, 次いで ceftazidime (0.5 µg/mL) であり, 両抗菌薬に対する耐性菌は認められなかった。以下, MIC₉₀ の順に ceftazidime (2 µg/mL) には 2.6%, cefoperazone/sulbactam (3 µg/mL) には 1.7%, imipenem (4 µg/mL) には 0.9%, piperacillin (32 µg/mL) には 6.3% の割合で耐性菌が認められた。

399 株の *Serratia* spp. に対しては, MIC₉₀ の優れている順に imipenem (1.5 µg/mL) には 4.5%, cefoperazone/sulbactam (2 µg/mL) には 14.2%, cefepime (8 µg/mL) には 6.5%, ceftazidime (8 µg/mL) には 7.8%, ceftazidime (16 µg/mL) には 8.0%, piperacillin (>256 µg/mL) には 15.0% の割合で耐性菌が認められた。

353 株の *Acinetobacter* spp. に対しては, MIC₉₀ の優れている順に imipenem (0.5 µg/mL) には 3.1%, cefoperazone/sulbactam (4 µg/mL) には 0.3%, ceftazidime (8 µg/mL) には 4.5%, ceftazidime (8 µg/mL) には 5.1%, cefepime (12 µg/mL) には 5.1%, piperacillin (48 µg/mL) には 5.9% の割合で耐性菌が認められた。

408 株の *P. aeruginosa* は, MIC₉₀ の優れている順に ceftazidime (32 µg/mL) には 10.8%, cefepime (48 µg/mL) には 12.5%, cefoperazone/sulbactam (96 µg/mL) には 13.2%, imipenem (>32 µg/mL) には 20.3%

%, piperacillin (>256 µg/mL) には 15.7%, ceftazidime (>256 µg/mL) には 26.0% の割合で耐性菌が認められた。

III. 考 察

過去3年間のデータを Table 2 にまとめた。2000年に分離された oxacillin 感性 *S. aureus* および oxacillin 感性コアグラール陰性 staphylococci では ceftazidime に対して耐性を示す株が 2.1% 存在し, 他の抗菌薬に対する耐性菌の割合と比較すると高い傾向が認められた。

2000年に分離された *E. coli* は piperacillin に対する耐性株が 11.9% 存在した。この頻度は 1997年の 14.6% および 1998年の 12.6% とほぼ変化がないものと考えられた。これらの耐性菌には, プラスミドによってコードされているクラス A に属する β-ラクタマーゼあるいは染色体上に存在するクラス C 型 β-ラクタマーゼが関与しているものと考えられる。一方, imipenem を除く抗菌薬に対しては 0.5% から 1.0% 程度耐性を示す菌株が認められたが, 基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼの関与が疑われた。この頻度は, Yagi ら⁷⁾が報告している頻度とほぼ一致した。

Klebsiella spp. は, imipenem を除く抗菌薬に対して耐性を示す菌株が 0.2~7.2% の割合で認められ, 過去の成績と比較して大きな変動は認められなかった。しかし, その割合は少ないものの基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼが関与すると考えられる ceftazidime, cefepime あるいは ceftazidime に対して耐性を示す菌株が 0.2~0.7% の割合で存在した。

Imipenem に耐性を示す *C. freundii* および *Enterobacter* spp. はまったく存在しなかった。したがって, imipenem に対する薬剤感受性に影響を与えるような, クラス B に属する酵素を産生する菌株は今回分離された菌株に存在しなかったと考えられる。しかし, これらの菌株がクラス B に属する酵素を産生するとの報告⁸⁾もあり, 今後も注視していく必要があると考えられる。一方, 同じ腸内細菌科に属する *Serratia* spp. には imipenem に対して耐性を示す菌株が 4.5% 存在した。この割合は 1997年の 4.5% および 1998年の 4.4% とほぼ同一であり, クラス B に属する β-ラクタマーゼを産生する *Serratia* spp. はほぼ 4~5% 程度存在すると思われた。腸内細菌科の菌株のセフェム系抗菌薬に対する薬剤感受性を見てみると cefepime の感受性が最も優れていた。この結果は, cefepime がクラス C に属する β-ラクタマーゼにきわめて安定であること^{9,10)}が要因であろうと考えられた。ただ, 腸内細菌科に属する菌種に対する cefepime の薬剤感受性も若干の低下傾向が認められており, 今後も注意深く観察する必要があると考えている。Indol-positive *Proteus* に対する薬剤感受性は, 対象としたすべての薬剤において 1998年のものより 2000年のデータにおいて感受性化の傾向が認められた。しかし,

Table 2. Comparison of resistance during 1997, 1998, and 2000

Organisms	Antibiotics	Percentage (%)		
		1997	1998	2000
Oxacillin sensitive <i>Staphyrococcus aureus</i>	oxacillin	0.0	0.0	0.0
	ceftazidime	6.4	0.5	2.0
	cefepime	0.0	0.0	0.0
	cefpirome	0.0	0.5	0.0
	CP/SB*	0.0	0.0	0.0
	imipenem	0.0	0.0	0.0
Oxacillin sensitive and coagrase-negative Staphylococci	oxacillin	0.0	0.0	0.0
	ceftazidime	15.4	1.6	2.1
	cefepime	0.0	0.0	0.0
	cefpirome	0.0	0.0	0.0
	CP/SB	0.0	0.0	0.0
	imipenem	0.0	0.0	0.0
<i>Escherichia coli</i>	piperacillin	14.6	12.6	11.9
	ceftazidime	0.5	0.0	1.0
	cefepime	0.5	0.0	0.5
	cefpirome	0.5	0.0	1.0
	CP/SB	0.5	0.0	0.5
	imipenem	0.5	0.0	0.0
<i>Klebsiella</i> spp.	piperacillin	7.2	9.6	7.2
	ceftazidime	1.8	0.9	0.2
	cefepime	0.0	0.0	0.2
	cefpirome	1.4	0.5	0.7
	CP/SB	2.7	1.4	1.5
	imipenem	0.0	0.0	0.0
<i>Citrobacter freundii</i>	piperacillin	26.1	22.6	18.4
	ceftazidime	25.0	22.1	19.5
	cefepime	0.0	0.0	0.6
	cefpirome	1.1	2.1	1.7
	CP/SB	8.3	6.3	5.8
	imipenem	0.0	0.0	0.0
<i>Enterobacter</i> spp.	piperacillin	18.5	25.1	18.0
	ceftazidime	20.5	24.2	22.8
	cefepime	1.0	0.5	1.3
	cefpirome	3.9	4.3	5.3
	CP/SB	15.1	10.6	8.5
	imipenem	0.5	0.5	0.0
Indol-positive <i>Proteus</i>	piperacillin	8.7	8.0	6.3
	ceftazidime	0.5	3.0	2.6
	cefepime	0.5	0.5	0.0
	cefpirome	3.1	0.5	0.0
	CP/SB	1.5	0.0	1.7
	imipenem	1.0	5.0	0.9
<i>Serratia</i> spp.	piperacillin	25.0	22.3	15.0
	ceftazidime	9.5	6.8	8.0
	cefepime	5.0	5.8	6.5
	cefpirome	8.5	6.3	7.8
	CP/SB	23.5	16.0	14.2
	imipenem	4.5	4.4	4.5
<i>Acinetobacter</i> spp.	piperacillin	31.2	30.2	5.9
	ceftazidime	8.0	4.0	4.5
	cefepime	5.0	8.0	5.1
	cefpirome	12.1	15.0	5.4
	CP/SB	0.5	0.5	0.3
	imipenem	2.5	6.5	3.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	piperacillin	20.1	18.5	15.7
	ceftazidime	11.4	8.7	10.8
	cefepime	9.1	9.1	12.5
	cefpirome	27.9	27.2	26.0
	CP/SB	13.7	11.5	13.2
	imipenem	22.4	24.9	20.3

*cefoperazone/sulbactam (2:1)

この結果は参加施設の差に起因する可能性も高く、継続したサーベイランスを実施する場合、参加施設を変更する場合には注意が必要であると考えられた。

Acinetobacter spp. に関しては、いずれの年におけるサーベイランスデータを見ても cefoperazone/sulbactam に対する耐性菌の割合が 0.3% ともっとも低かった。*Acinetobacter* spp. のなかにはクラス A, クラス B, クラス C およびクラス D に属するβ-ラクタマーゼを産生するものも存在する。本邦においてまだ詳細な検討はなされていないが、3.1% 存在した imipenem 耐性菌にも cefoperazone/sulbactam が有効なことは事実である。したがって、*Acinetobacter* spp. の imipenem 耐性菌に対する耐性機構の解明と、この耐性菌に対する cefoperazone/sulbactam の作用に関する詳細な解析が必要であると考えている。

P. aeruginosa に対する耐性菌の割合は、ceftazidime が 26.0% ともっとも高く、次いで imipenem の 20.3% であった。Imipenem に対する耐性菌の割合が、ceftazidime に対する割合と比較して 9.5% 高かったことから、imipenem 耐性菌の 10% 以上は D 2 ポーリンの欠損あるいは減少が関与していることが示唆された。

以上の結果から、グラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで cefepime は幅広い抗菌スペクトルを有していた。さらに、cefepime の腸内細菌科における耐性菌の出現頻度は他のセフェム薬およびペニシリン薬と比較して低いことが確認された。さらに、*P. aeruginosa* に対しては ceftazidime と同様、他のセフェム薬、ペニシリン薬ならびに imipenem と比較して耐性菌の占める割合が低いことが確認された。しかし、*Acinetobacter* spp. において耐性株が増加する可能性が示唆された。今後は、耐性機構の確認試験を含めた形でさらに、サーベイランスを継続する必要があると考えられた。

謝 辞

今回の試験を実施するにあたり、ご協力をいただきました北海道大学医学部附属病院、札幌医科大学医学部附属病院、市立函館病院、国立札幌病院、東北大学医学部附属病院、自治医科大学附属大宮医療センター、東邦大学医学部附属大森病院、東京医科大学附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、帝京大学医学部附属病院、北里大学病院、聖マリアンナ医科大学病院、国立療養所西新潟中央病院、信楽園病院、済生会宇都宮病院、癌研究会附属病院、社会保険中央総合病院、神奈川県衛生看護専門学校附属病院、神奈川県立循環器呼吸器病センター、立川総合病院、新潟県立十日町病院、大垣市民病院、京都府立医科大学附属病院、京都大学医学部附属病院、

北野病院、住友病院、大阪大学医学部附属病院、大手前病院、済生会吹田病院、関西医科大学附属病院、神戸大学医学部附属病院、奈良県立医科大学附属病院、天理よろづ相談所病院、岡山大学医学部附属病院、川崎医科大学附属病院、倉敷中央病院、広島大学医学部附属病院、広島市民病院、愛媛大学医学部附属病院、福岡大学病院、久留米大学附属病院、長崎大学医学部附属病院、長崎大学熱帯医学研究所の各施設の皆様に心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) Yoshihara E, Gotoh N, Nishino T, et al.: Protein D 2 porin of the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane bears the protease activity. FEBS Lett 394: 179~182, 1996
- 2) Masuda N, Sakagawa E, Ohya S, et al.: Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-OprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 44:3322~3327, 2000
- 3) Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, et al.: Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with β-lactam resistance in β-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother 45: 1693~1699, 2001
- 4) 石井良和, 馬 灵, 山口恵三: 臨床分離株に対する Eest と用いた各種β-ラクタム薬の抗菌力。日治療会誌 48: 524~530, 2000
- 5) 石井良和, 馬 灵, 山口恵三: 臨床分離株に対する Eest と用いた各種β-ラクタム薬の抗菌力 (第2報)。日治療会誌 50: 259~265, 2002
- 6) National Committee for Clinical Laboratory Standard. 2000. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria. M 7-A 5. Vol 20. No.2
- 7) Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, et al.: A preliminary survey of extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan. FEMS Microbiol Lett 184: 53~56, 2000
- 8) Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T, et al.: Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant gram-negative rods carrying the Metallo-β-lactamase gene *bla_{IMP}*. antimicrob. agents chemother. 42: 2006~2011, 1998
- 9) Hiraoka M, Inoue M, Mitsuhashi S: Hydrolytic rate at low drug concentration as a limiting factor in resistance to newer cephalosporins. Rev Infect Dis. 10: 746~751, 1988
- 10) Hiraoka M, Masuyoshi S, Mitsuhashi S, et al.: Cephalosporinase interactions and antimicrobial activity of BMY-28142, ceftazidime and cefotaxime. J Antibiot (Tokyo). 41: 86~93, 1988

Evaluation of the antimicrobial activity of β -lactam antibiotics by Etest against clinical isolates

Yoshikazu Ishii, Jimena Alba, Soichiro Kimura
and Keizo Yamaguchi

Department of Microbiology, Toho University School of Medicine, 5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku,
Tokyo 143-8540, Japan

Susceptibility to 7 β -lactam antibiotics: cefepime, ceftazidime, cefoperazone/sulbactam, imipenem, and piperacillin (gram-negative) or oxacillin (gram-positive) was studied. A common protocol and method (Etest; AB Biodisk, Sweden) was used at 43 medical centers. No strains resistant to these β -lactams except for ceftazidime and/or ceftazidime were found in oxacillin-susceptible *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. In *Escherichia coli*, 11.9% of clinical strains were resistant to piperacillin, while only 0.5–1.0% were resistant to other antibiotics. All clinical strains of *Klebsiella* spp. were susceptible to imipenem. Isolates of *Enterobacter* spp. and *Citrobacter* spp. were most susceptible to imipenem. Isolates of *Serratia* spp. were more susceptible to imipenem (4.5% resistance), cefepime (6.5%), ceftazidime (7.7%), and ceftazidime (7.7%) than other β -lactams tested. No indole-positive *Proteus* was resistant to cefepime or ceftazidime, but 0.9% of strains were resistant to imipenem. Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* were more susceptible to ceftazidime (10.8% resistance) and cefepime (12.5%) than cefoperazone/sulbactam (13.2%), piperacillin (15.7%), imipenem (20.3%), and ceftazidime (26.0%). These results clearly indicate that emergence of strains resistant to cefepime is lower than to other β -lactam antibiotics tested.