

## 【市販後調査報告】

## 2001年～2006年臨床分離株に対する tazobactam/piperacillin の抗菌活性

山口 恵三<sup>1)</sup>・石井 良和<sup>1)</sup>・伊藤 喜久<sup>2)</sup>・賀来 満夫<sup>3)</sup>・山本 達男<sup>4)</sup>  
 小林 芳夫<sup>5)</sup>・近藤 成美<sup>6)</sup>・馬場 尚志<sup>7)</sup>・一山 智<sup>8)</sup>・山中喜代治<sup>9)</sup>  
 草野 展周<sup>10)</sup>・宮本 仁志<sup>11)</sup>・松本 哲朗<sup>12)</sup>・河野 茂<sup>13)</sup>

<sup>1)</sup> 東邦大学医学部微生物・感染症学講座\*

<sup>2)</sup> 旭川医科大学大学院医学系研究科臨床検査医学講座

<sup>3)</sup> 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野

<sup>4)</sup> 新潟大学大学院医歯学総合研究科地域疾病制御医学専攻国際感染医学細菌学分野

<sup>5)</sup> 慶應義塾大学医学部臨床検査医学

<sup>6)</sup> 順天堂大学医学部附属順天堂医院臨床検査医学科

<sup>7)</sup> 名古屋大学医学部附属病院難治感染症部

<sup>8)</sup> 京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学

<sup>9)</sup> 国家公務員共済組合連合会大手前病院中央検査部

<sup>10)</sup> 岡山大学病院中央検査部

<sup>11)</sup> 愛媛大学医学部附属病院診療支援部臨床検査技術部門

<sup>12)</sup> 産業医科大学泌尿器科学

<sup>13)</sup> 長崎大学医学部第2内科

(平成22年8月31日受付・平成22年12月27日受理)

2001年から2006年に全国12施設において臨床材料から分離された細菌11菌種、2菌属、1グループ、合計3,213株の tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) および各種β-ラクタム薬に対する薬剤感受性ならびにβ-ラクタマーゼ産生について、経年的調査を実施した。Clinical and Laboratory Standards Instituteのブレイクポイントに基づき算定したTAZ/PIPCに対する感性率は59.2%～100%であり、8菌種、1菌属、1グループに対し90%以上の良好な感性率を示した。また、残りの3菌種、1菌属を含むすべての菌種に対し、MICの経年的な上昇は認められなかった。β-ラクタマーゼ産生株の分離率は、*Escherichia coli*が68.1%から97.3%、*Serratia marcescens*が81.0%から96.2%と経年的な増加の傾向が認められた。また、メタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)産生株の分離率は*Pseudomonas aeruginosa*で5.8%から8.6%と増加する傾向にあり、基質拡張型β-ラクタマーゼ(ESBLs)産生株の分離率は、*E. coli*では1.8%から6.4%、*Klebsiella pneumoniae*では1.1%から4.7%、*Proteus mirabilis*では1.6%から9.2%と経年的増加を認めた。MBL産生株およびESBLs産生株に対するTAZ/PIPCの抗菌活性は、MBL産生株では測定薬剤中最も良好であり、ESBLs産生株ではflomoxefに次いで良好であった。2001年から2006年に経年的に実施した臨床分離株の薬剤感受性調査の結果、MBL産生株およびESBLs産生株は増加の傾向を示したが、TAZ/PIPCはβ-ラクタマーゼ産生株を含む各種臨床分離株に対し良好な抗菌活性を維持し、感受性の低下は認められなかった。

**Key words:** tazobactam/piperacillin, antibacterial activity, post-marketing surveillance

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は、β-ラクタマーゼ阻害剤である tazobactam (TAZ) と広域抗菌スペクトルを有するペニシリン系薬の piperacillin (PIPC) を配合した注射用抗菌薬である。TAZ は各種細菌が産生するβ-ラクタマーゼを阻害し、PIPC との配合によってβ-ラクタマーゼ産生菌

による PIPC の不活化を防ぎ、PIPC の抗菌活性を維持することが報告されている<sup>1)</sup>。2001年6月の承認時における TAZ と PIPC の配合比は1:4であったが、2008年7月に配合比1:8製剤が承認され、高用量、短期間投与が可能となり重症、難治性感染症に新たな治療の選択肢を提供した。また、海外に

\*東京都大田区大森西 5-21-16

においても約94カ国で1:8製剤が承認されており、有効性、安全性に関し多くの情報を共有できることは利点と考えられる。

近年、アミノ酸配列の変異によって本来の基質以外にオキシミノセファロスポリン系薬あるいはモノバクタム系薬を分解する能力を獲得した基質拡張型β-ラクタマーゼ(ESBLs)を産生する株の増加が報告されている<sup>2)</sup>。ESBLs産生株は、大腸菌や肺炎桿菌を主とする腸内細菌科に認められ、院内感染の原因菌として問題とされているが、TAZ/PIPCはESBLs産生株に対しても良好な治療効果を示すことが報告されている<sup>3)</sup>。

今回、TAZ/PIPC配合剤の臨床の有効性の確認を目的として、2001年から2006年にわたり計3回の調査で収集した11菌種、2菌属、1グループ、合計3,213株のTAZ/PIPCに対する感受性動向を経年的に調査した結果を報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 使用菌株

旭川医科大学病院、東北大学病院、新潟大学医学部附属病院(現新潟大学医歯学総合病院)、慶應義塾大学病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、名古屋大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、大手前病院、岡山大学病院、愛媛大学医学部附属病院、産業医科大学病院および長崎大学病院において、2001年9月~2002年3月(第1回調査)、2003年9月~2004年3月(第2回調査)、2005年~2006年3月(第3回調査)の期間における尿路感染症、敗血症および呼吸器感染症患者を対象とし、尿、血液、喀痰および骨髄を主な分離材料として菌株を採取した。各施設において分離された菌株をマイクロバンクにて凍結保存後、三菱化学ビーシーエルにて再同定を実施し、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)、methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci (MSCNS)、*Streptococcus pneumoniae*、*Enterococcus faecalis*、*Escherichia coli*、*Citrobacter* spp.、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae*、*Serratia marcescens*、*Proteus mirabilis*、*Providencia* spp.、*Pseudomonas aeruginosa*、*Haemophilus influenzae*、*Bacteroides fragilis*の11菌種、2菌属、1グループを試験に使用した。

### 2. 使用薬剤

薬剤感受性測定薬剤として、TAZ/PIPC、PIPC、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC)、sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ)、cefotiam (CTM)、flomoxef (FMOX)、cefazidime (CAZ)、cefepime (CFPM)、cefoselis (CFSL) および cefozopran (CZOP) の10薬剤を用いた。CFSLは第1回および第2回調査において使用し、CZOPは第3回調査のみ使用した。また、ブドウ球菌属では oxacillin (MIPIC)、*S. pneumoniae* では benzylpenicillin (PCG)、*H. influenzae* では ampicillin (ABPC) の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し耐性株の分類に用いた。また、*E. coli*、*K. pneumoniae* および *P. mirabilis* に対する cefpodoxime

(CPDX)、aztreonam (AZT)、cefotaxime (CTX) および ceftriaxone (CTRX) のMICを測定し、ESBLsの分類に用いた。

### 3. 薬剤感受性測定

第1回および第2回は National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)<sup>4-8)</sup>、第3回は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)<sup>9-11)</sup>の方法に準じ、微量液体希釈法にて最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。すなわち、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* を除く好気性菌の測定には Caution-adjusted Mueller Hinton broth (CAMHB) を使用した。*S. pneumoniae* には2%ウマ溶血液加CAMHBを、*H. influenzae* にはCAMHBにヘマチン(15μg/mL)、酵母エキス(5g/L)およびβ-ニコチンアミドアデニンジスクレオチド(15μg/mL)を添加したHTM brothを使用した。接種菌量は約5×10<sup>4</sup> CFU/wellとした。*B. fragilis* グループはヘミン(5μg/mL)、ビタミンK1(1μg/mL)および5%ウマ溶血液加Brucella brothを用い、接種菌量は約10×10<sup>5</sup> CFU/wellとし嫌気条件下にて培養した。なお、薬剤感受性測定は、三菱化学ビーシーエルにて各収集時期に一括して実施した。

### 4. 薬剤感受性の判定基準

*S. aureus*、CNS、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* のβ-ラクタム薬感受性の判定は、CLSIの判定基準<sup>4)</sup>に準じ、*S. aureus*はMIPICのMICが2μg/mL以下の株をMSSA、CNSはMIPICのMICが0.25μg/mL以下の株をMSCNSとした。*S. pneumoniae*は、PCGのMICが0.06μg/mL以下の株をpenicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP)、0.12μg/mL~1μg/mLの株をpenicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP)、2μg/mL以上の株をpenicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)とした。*H. influenzae*は、β-ラクタマーゼ産生が陰性でampicillin (ABPC)のMICが2μg/mL以上の株をβ-lactamase negative ABPC-resistant *H. influenzae* (BLNAR)とした。TAZ/PIPCのブレイクポイントは、CLSIの感受性判断基準(CLSI基準)<sup>10,11)</sup>に基づき感性(S)、中等度耐性(I)および耐性(R)に分類した。

### 5. β-ラクタマーゼ産生の確認

*S. pneumoniae* および *E. faecalis* を除く全菌種について、ニトロセフィン法ならびにP/Cアーゼテスト(日水製薬)にて、β-ラクタマーゼ産生の有無(ペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼ)を確認した。メタロβ-ラクタマーゼ(MBL)産生の確認は、*P. aeruginosa*、*S. marcescens*の全株を対象とし、「メタロβ-ラクタマーゼSMA「栄研」」にimipenem (IPM) およびCAZディスクを併用し実施した。ESBLs産生の確認は、*E. coli*、*K. pneumoniae* および *P. mirabilis* を対象とした。*E. coli* および *K. pneumoniae* は全調査、*P. mirabilis* は第3回調査においてβ-ラクタマーゼ産生が確認された株について、CPDX、

Table 1. Number of strains by clinical source

Strain	Survey period	Number of strains (%)					Total
		Blood	Urine	Expectoration	Spinal fluid	Others	
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	1	19 (38.8)	30 (61.2%)	—	—	—	49
	2	19 (21.1)	10 (11.1)	33 (36.7)	—	28 (31.1)	90
	3	25 (21.7)	10 (8.7)	32 (27.8)	1 (0.9)	47 (40.9)	115
Methicillin-susceptible coagulase negative staphylococci	1	21 (70.0)	9 (30.0)	—	—	—	30
	2	17 (37.0)	8 (17.4)	1 (2.2)	2 (4.3)	18 (39.1)	46
	3	27 (42.9)	12 (19.0)	3 (4.8)	1 (1.6)	20 (31.7)	63
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	5 (4.7)	—	87 (82.1)	1 (0.9)	13 (12.3)	106
	2	5 (5.0)	1 (1.0)	82 (81.2)	—	13 (12.9)	101
	3	7 (6.9)	—	68 (67.3)	—	26 (25.7)	101
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	12 (12.5)	84 (87.5)	—	—	—	96
	2	7 (6.8)	53 (51.5)	8 (7.8)	—	35 (34.0)	103
	3	9 (8.6)	47 (44.8)	14 (13.3)	1 (1.0)	34 (32.4)	105
<i>Escherichia coli</i>	1	19 (16.8)	94 (83.2)	—	—	—	113
	2	14 (14.1)	61 (61.6)	11 (11.1)	—	13 (13.1)	99
	3	16 (14.5)	76 (69.1)	6 (5.5)	—	12 (10.9)	110
<i>Citrobacter</i> spp.	1	3 (6.1)	46 (93.9)	—	—	—	49
	2	2 (3.1)	35 (53.8)	12 (18.5)	—	16 (24.6)	65
	3	2 (2.6)	38 (50.0)	7 (9.2)	—	29 (38.2)	76
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	18 (19.8)	73 (80.2)	—	—	—	91
	2	19 (19.8)	37 (38.5)	21 (21.9)	—	19 (19.8)	96
	3	17 (15.9)	46 (43.0)	24 (22.4)	—	20 (18.7)	107
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	11 (22.4)	38 (77.6)	—	—	—	49
	2	14 (14.9)	20 (21.3)	35 (37.2)	—	25 (26.6)	94
	3	18 (18.0)	29 (29.0)	25 (25.0)	—	28 (28.0)	100
<i>Serratia marcescens</i>	1	6 (14.3)	36 (85.7)	—	—	—	42
	2	4 (4.7)	23 (27.1)	35 (41.2)	—	23 (27.1)	85
	3	9 (8.6)	28 (26.7)	38 (36.2)	—	30 (28.6)	105
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1 (2.9)	33 (97.1)	—	—	—	34
	2	1 (1.6)	39 (61.9)	12 (19.0)	—	11 (17.5)	63
	3	2 (2.6)	47 (61.8)	7 (9.2)	—	20 (26.3)	76
<i>Providencia</i> spp.	1	—	14 (100)	—	—	—	14
	2	—	6 (60.0)	2 (20.0)	—	2 (20.0)	10
	3	1 (6.3)	9 (56.3)	2 (12.5)	—	4 (25.0)	16
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	2 (2.5)	—	68 (86.1)	—	9 (11.4)	79
	2	1 (1.1)	—	75 (86.2)	—	11 (12.6)	87
	3	1 (1.0)	—	82 (80.4)	1 (1.0)	18 (17.6)	102
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	22 (21.4)	81 (78.6)	—	—	—	103
	2	8 (7.6)	31 (29.5)	44 (41.9)	—	22 (21.0)	105
	3	12 (10.3)	49 (42.2)	37 (31.9)	—	18 (15.5)	116
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	4 (25.0)	—	—	—	12 (75.0)	16
	2	5 (11.1)	2 (4.4)	—	—	38 (84.4)	45
	3	8 (13.1)	2 (3.3)	—	—	51 (83.6)	61
Total	1	538 (61.8)	143 (16.4)	155 (17.8)	1 (0.1)	34 (3.9)	871
	2	326 (29.9)	116 (10.7)	371 (34.1)	2 (0.2)	274 (25.2)	1,089
	3	393 (31.4)	154 (12.3)	345 (27.5)	4 (0.3)	357 (28.5)	1,253

AZT, CTX および CTRX に対する感受性を測定し、以下に示す CLSI の基準 (a, b)<sup>10)</sup> に基づき判定した。

a : CAZ, AZT, CTX, CTRX のいずれかの MIC が  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上、または CPDX の MIC が  $8 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上である。

b : これら薬剤に clavulanic acid (CVA) を配合した場合に MIC が 8 倍以上の改善を示す。

さらに、MBL および ESBLs の産生が確認された菌株を対象とし、PCR 法により MBL および ESBLs の遺伝子型を決定した<sup>12)</sup>。

Table 2. Antibacterial activity and susceptibility patterns of tazobactam/piperacillin against clinical isolates

Strain	Survey period	No. of Strain	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Susceptibility patterns		
						S	I	R
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	1	49	0.5 - 4	2	4	100	0	0
	2	90	0.25 - 2	1	2	100	0	0
	3	115	0.5 - 8	1	2	99.1	0	0.9
Methicillin-susceptible coagulase negative staphylococci	1	30	≤0.06 - 1	0.5	0.5	100	0	0
	2	46	≤0.06 - 1	0.5	0.5	100	0	0
	3	63	≤0.06 - 1	0.25	0.5	100	0	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	106	≤0.06 - 4	1	2			
	2	101	≤0.06 - 4	2	2			
	3	101	≤0.06 - 4	1	2			
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	96	2 - 16	8	8	96.9	0	3.1
	2	103	2 - 8	4	8	100	0	0
	3	105	2 - 16	8	8	99.0	0	1.0
<i>Escherichia coli</i>	1	113	0.5 - 8	2	4	100	0	0
	2	99	0.5 - >128	2	4	98.0	1	1.0
	3	110	≤0.06 - >128	2	4	98.2	0	1.8
<i>Citrobacter</i> spp.	1	49	0.25 - >128	64	128	69.4	12.2	18.4
	2	65	1 - 128	4	64	84.6	7.7	7.7
	3	76	1 - 128	16	64	81.6	11.8	6.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	91	≤0.06 - 16	4	4	100	0	0
	2	96	0.5 - >128	4	4	99.0	0	1.0
	3	107	0.12 - >128	4	4	97.2	0.9	1.9
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	49	0.5 - >128	4	128	59.2	18.4	22.4
	2	94	0.5 - >128	2	64	85.1	7.4	7.4
	3	100	1 - >128	2	128	74.0	9.0	17.0
<i>Serratia marcescens</i>	1	42	0.25 - >128	2	128	100	0	0
	2	85	1 - >128	2	32	100	0	0
	3	105	0.5 - >128	2	64	99.1	0	0.9
<i>Proteus mirabilis</i>	1	34	0.12 - 2	0.25	0.5	100	0	0
	2	63	0.12 - 0.5	0.25	0.5	100	0	0
	3	76	0.12 - 8	0.25	0.5	100	0	0
<i>Providencia</i> spp.	1	14	0.25 - 32	0.5	16	92.9	7.1	0
	2	10	0.25 - 16	0.5	4	100	0	0
	3	16	0.25 - 2	0.25	1	100	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	79	≤0.06 - 0.25	≤0.06	0.12	100	0	0
	2	87	≤0.06 - 0.5	≤0.06	0.12	100	0	0
	3	102	≤0.06 - 0.25	≤0.06	0.12	100	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	103	2 - >128	8	128	86.4	0	13.6
	2	105	0.12 - >128	4	128	89.5	0	10.5
	3	116	0.5 - >128	4	128	89.7	0	10.3
<i>Bacteroides fragilis</i> group	1	16	≤0.06 - >128	0.25	1	93.8	0	6.3
	2	45	≤0.06 - >128	0.25	4	95.6	0	4.4
	3	61	≤0.06 - >128	0.25	4	98.4	0	1.6

S: susceptible I: intermediate-resistant R: resistant

## II. 結 果

### 1. 分離材料別菌株数

全国各地の施設より、第1回調査では871株、第2回調査では1,089株、第3回調査では1,253株を収集した (Table 1)。第1回調査では、血液由来株が全体の61.8%であったが、第2回および第3回調査では喀痰由来株が34.1% および27.5% であり血液由来株の29.9% および

31.4% と同程度の分離率であった。各菌種の分離率を分離材料別に比較すると、MSCNSは血液由来株が3調査を通じ37.0%~70.0% と高く、*E. faecalis*, *E. coli*, *Citrobacter* spp., *P. mirabilis*, *Providencia* spp.は尿由来株が約半数もしくはそれ以上であった。*S. pneumoniae* および *H. influenzae* は、喀痰由来株が67.3%~86.2% であった。

## 2. 各種臨床分離株に対する TAZ/PIPC の抗菌活性

各調査期間に収集した分離菌種に対する TAZ/PIPC の MIC range, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> および *S. pneumoniae* を除く CLSI 基準の感受性率を Table 2 に示す。グラム陽性菌 (MSSA, MSCNS, *E. faecalis*) および嫌気性菌 (*B. fragilis* グループ) に対する TAZ/PIPC の感性率は、いずれの調査期間においても 90% 以上であった。腸内細菌科では、*E. coli* および *K. pneumoniae* の感性率は、いずれの調査期間においても 95% 以上であったが、第 1 回、第 2 回、第 3 回調査の耐性率の推移は、*E. coli* では 0%, 1.0%, 1.8%, *K. pneumoniae* では 0%, 1.0%, 1.9% であり、わずかながら増加の傾向が認められた。*S. marcescens*, *P. mirabilis*, *Providencia* spp. の感性率は、いずれの調査期間においても 90% 以上であった。また、*Citrobacter* spp. (69.4%, 84.6%, 81.6%), および *E. cloacae* (59.2%, 85.1%, 74.0%) は、第 2 回および第 3 回調査における感性率が第 1 回調査より高かった。その他のグラム陰性菌では、*H. influenzae* に対する TAZ/PIPC の感性率は、いずれの調査期間においても 100% であり、*P. aeruginosa* (86.4%, 89.5%, 89.7%) は調査期間で変動は認められなかった。

*S. pneumoniae* に対する TAZ/PIPC の MIC<sub>90</sub> は全調査で 2 μg/mL であった。PSSP, PISP および PRSP の第 1 回、第 2 回、第 3 回調査における分離頻度は、PSSP (39.6%, 36.6%, 36.6%), PISP (34.9%, 34.7%, 40.6%), PRSP (25.5%, 28.7%, 22.8%) であり、各調査における分離頻度に変化は認められなかった。

TAZ/PIPC の各調査における MIC<sub>90</sub> は PSSP では ≤ 0.06 μg/mL, PISP では 1 μg/mL～2 μg/mL, PRSP では 2 μg/mL～4 μg/mL であった。

BLNAR の第 1 回、第 2 回、第 3 回調査における分離頻度は 26.6%, 36.8%, 37.3% であり、経年的に増加する傾向を示したが、TAZ/PIPC の BLNAR に対する MIC<sub>90</sub> は、0.12 μg/mL～0.25 μg/mL であり、ABPC 耐性化の影響を受けなかった。

## 3. 臨床分離株に対する他の β-ラクタム薬の抗菌活性 (Table 3)

### 1) グラム陽性菌

MSSA に対する FMOX の MIC<sub>90</sub> は、0.5 μg/mL～1 μg/mL と最も低値であり、次いで CTM (1 μg/mL～2 μg/mL), CFSL (2 μg/mL) および CZOP (1 μg/mL) の順であった。

MSCNS に対する SBT/ABPC, CTM, CFSL および CZOP の MIC<sub>90</sub> は 0.5 μg/mL～1 μg/mL であり、PIPC, SBT/CPZ, FMOX および CFPM では 1 μg/mL～4 μg/mL, CAZ では 8 μg/mL と高値であった。

*S. pneumoniae* に対する SBT/ABPC, SBT/CPZ, PIPC, CFPM, CFSL および CZOP の MIC<sub>90</sub> は 1 μg/mL～4 μg/mL であったが、CTM, FMOX, CAZ では 4～16 μg/mL と高値であった。PSSP に対する SBT/ABPC,

SBT/CPZ, PIPC, CTM, FMOX, CFPM, CFSL および CZOP の MIC<sub>90</sub> は ≤ 0.06 μg/mL～0.5 μg/mL であったが、CAZ の MIC<sub>90</sub> は 4 μg/mL と高値であった。また、PSSP に対する各薬剤の MIC<sub>90</sub> は ≤ 0.06 μg/mL～2 μg/mL であったのに対し、PRSP に対する各薬剤の MIC<sub>90</sub> は 1 μg/mL～16 μg/mL であり、PCG 耐性による MIC の上昇が認められた。

*E. faecalis* に対する PIPC および SBT/ABPC の MIC<sub>90</sub> は、それぞれ 8 μg/mL および 2 μg/mL～4 μg/mL であり、他薬剤の MIC<sub>90</sub> (64 μg/mL～>128 μg/mL) より低値であった。

臨床由来グラム陽性菌に対し、測定薬剤に経年的な MIC の上昇は認められなかった。

### 2) 腸内細菌科

*E. coli* に対する FMOX, CFPM, CFSL および CZOP の MIC<sub>90</sub> は、≤ 0.06 μg/mL～0.25 μg/mL であったが、PIPC, SBT/ABPC の MIC<sub>90</sub> は 32 μg/mL～>128 μg/mL と高値であった。

*Citrobacter* spp. に対する CFPM および CZOP の MIC<sub>90</sub> は、1 μg/mL～8 μg/mL と他の測定薬剤と比較して低値であり、CFSL および SBT/CPZ では 4 μg/mL～32 μg/mL, その他の薬剤では、64 μg/mL～>128 μg/mL であった。

*K. pneumoniae* に対する SBT/CPZ, CTM, FMOX, CAZ, CFPM, CFSL および CZOP の MIC<sub>90</sub> は、≤ 0.06 μg/mL～2 μg/mL と良好な抗菌活性を示した。PIPC の MIC<sub>90</sub> は、第 2 回調査では 16 μg/mL であったが、第 1 回および第 3 回調査では >128 μg/mL および 128 μg/mL であり、調査間での変動が大きかった。*E. cloacae* に対する CFPM および CZOP の MIC<sub>90</sub> は、2 μg/mL～32 μg/mL と他の測定薬剤と比較して良好であった。CFSL の MIC<sub>90</sub> は、第 1 回調査では >128 μg/mL, 第 2 回調査では 16 μg/mL と変動が大きかった。

*S. marcescens* に対する CAZ および CFPM の MIC<sub>90</sub> は、第 2 回、第 3 回調査では 0.5 μg/mL～1 μg/mL であったが、第 1 回調査では 128 μg/mL であった。CFSL も第 1 回調査 128 μg/mL, 第 2 回調査 1 μg/mL と同様の傾向を示した。

*P. mirabilis* に対する FMOX および CAZ の MIC<sub>90</sub> は、≤ 0.06 μg/mL～0.5 μg/mL であり TAZ/PIPC と同程度であった。PIPC, CTM および CFPM の MIC<sub>90</sub> は、第 1 回、第 2 回調査でそれぞれ 1 μg/mL～32 μg/mL, 0.5 μg/mL～1 μg/mL および ≤ 0.06 μg/mL～0.12 μg/mL であったが、第 3 回調査では 128 μg/mL, >128 μg/mL および 2 μg/mL と 4 倍以上上昇し、耐性化の傾向が認められた。

*Providencia* spp. は、収集株数が各調査を通じ 10 株～16 株と少なかった。第 3 回調査における FMOX, CAZ, CFPM および CZOP の MIC<sub>90</sub> は、≤ 0.06 μg/mL～0.5 μg/mL

Table 3. Antibacterial activity of  $\beta$ -lactam antibiotics against clinical isolates

Strain	Survey period	No. of strain	Subactam/ampicillin			Subactam/cefoperazone			Piperacillin			Cefotiam						
			MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>				
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	1	49	≤0.06	16	2	8	1	8	4	4	0.5	>128	8	>128	0.5	2	1	2
	2	90	0.12	4	1	2	1	8	2	4	0.5	>128	4	16	0.5	2	1	1
	3	115	0.12	8	1	2	1	8	2	4	0.5	128	2	16	0.5	2	1	1
Methicillin-susceptible coagulase negative staphylococci	1	30	≤0.06	1	0.25	1	0.5	4	1	2	0.12	64	1	4	0.25	1	0.5	1
	2	46	≤0.06	1	0.12	0.5	0.5	4	1	2	0.12	8	0.5	2	0.12	1	0.5	1
	3	63	≤0.06	4	0.25	0.5	0.5	2	1	2	0.12	64	1	2	0.25	1	0.5	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	106	≤0.06	4	0.25	2	≤0.06	16	0.5	4	≤0.06	4	0.5	2	≤0.06	16	1	8
	2	101	≤0.06	4	0.25	4	≤0.06	4	0.5	4	≤0.06	4	0.5	2	≤0.06	16	1	8
	3	101	≤0.06	4	0.25	2	≤0.06	4	0.5	2	≤0.06	4	0.5	2	0.12	16	1	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	96	0.5	8	1	2	16	>128	64	128	2	16	4	8	64	128	>128	>128
	2	103	0.5	4	1	2	16	128	32	64	2	8	4	8	64	128	>128	>128
	3	105	0.25	8	1	4	16	>128	32	128	2	16	4	8	32	128	>128	>128
<i>Escherichia coli</i>	1	113	1	>128	4	64	≤0.06	64	0.25	4	1	>128	2	>128	≤0.06	>128	0.25	4
	2	99	0.5	>128	4	32	≤0.06	32	0.25	2	0.5	>128	2	>128	≤0.06	>128	0.12	2
	3	110	2	>128	4	32	≤0.06	32	0.25	2	1	>128	4	>128	≤0.06	>128	0.12	1
<i>Citrobacter</i> spp.	1	49	2	>128	16	128	0.12	128	1	32	0.25	>128	4	>128	0.5	>128	64	>128
	2	65	1	128	8	64	≤0.06	32	0.25	16	1	>128	2	>128	≤0.06	>128	4	128
	3	76	2	128	16	64	≤0.06	32	0.5	16	1	>128	4	>128	0.12	>128	4	>128
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	91	1	128	8	16	≤0.06	32	0.25	1	0.25	>128	32	>128	0.12	>128	0.25	0.5
	2	96	2	>128	4	16	≤0.06	16	0.25	0.5	2	>128	4	16	0.12	16	0.25	0.5
	3	107	2	>128	8	16	≤0.06	128	0.12	2	0.5	>128	8	128	≤0.06	>128	0.12	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	49	4	>128	64	>128	≤0.06	128	2	64	1	>128	16	>128	0.12	>128	>128	>128
	2	94	4	>128	32	128	≤0.06	32	0.5	16	0.5	>128	2	>128	0.12	>128	64	>128
	3	100	8	>128	64	128	≤0.06	128	0.5	32	1	>128	2	>128	0.5	>128	128	>128
<i>Serratia marcescens</i>	1	42	8	>128	64	>128	0.5	>128	4	128	1	>128	4	>128	128	>128	>128	>128
	2	85	8	>128	64	128	0.5	>128	2	16	1	>128	4	64	0.5	>128	>128	>128
	3	105	4	>128	64	128	0.5	>128	1	16	1	>128	2	64	1	>128	>128	>128
<i>Proteus mirabilis</i>	1	34	0.5	16	1	8	0.12	8	0.5	1	0.12	>128	0.25	32	0.12	>128	0.25	1
	2	63	0.5	16	1	2	0.25	32	0.5	1	0.12	>128	0.25	1	0.12	>128	0.25	0.5
	3	76	0.5	64	1	16	0.25	8	0.5	4	0.12	>128	0.5	>128	0.12	>128	0.25	128
<i>Providencia</i> spp.	1	14	2	128	32	128	0.12	32	0.5	32	0.25	>128	0.5	>128	≤0.06	>128	0.5	>128
	2	10	1	64	16	32	0.12	16	0.5	16	0.25	>128	1	32	≤0.06	>128	0.25	>128
	3	16	1	64	8	32	0.12	8	0.25	2	0.25	8	0.5	2	≤0.06	64	0.25	4
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	79	0.12	8	0.25	4	≤0.06	4	≤0.06	0.5	≤0.06	64	≤0.06	0.12	0.5	128	2	32
	2	87	0.12	8	1	4	≤0.06	1	≤0.06	0.25	≤0.06	128	≤0.06	0.12	0.5	128	4	32
	3	102	0.12	8	1	4	≤0.06	0.5	0.12	0.25	≤0.06	>128	≤0.06	0.25	0.25	64	4	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	103	64	>128	>128	>128	2	>128	8	64	2	>128	8	>128	>128	>128	>128	>128
	2	105	1	>128	>128	>128	0.25	>128	8	64	0.12	>128	8	128	4	>128	>128	>128
	3	116	16	>128	>128	>128	1	>128	8	64	1	>128	8	128	>128	>128	>128	>128
<i>Bacteroides fragilis</i> group	1	16	0.5	>128	1	8	1	>128	2	16	1	>128	4	>128	64	>128	>128	>128
	2	45	1	128	2	32	1	32	4	16	0.5	>128	32	>128	32	>128	>128	>128
	3	61	0.5	128	2	16	1	128	2	8	2	>128	8	>128	4	>128	>128	>128

  

Strain	Survey period	No. of strain	Flomoxef			Ceftazidime			Cefepime			Cefoselis** Cefozopran**						
			MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>				
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	1	49	0.5	1	0.5	1	4	16	8	16	2	4	4	4	1	2	1	2
	2	90	0.25	1	0.5	0.5	4	16	8	8	0.25	4	2	4	0.25	2	1	2
	3	115	0.25	2	0.5	0.5	8	16	8	16	2	4	2	4	1	2	1	1
Methicillin-susceptible coagulase negative staphylococci	1	30	0.25	2	1	1	2	8	8	8	0.12	2	0.5	1	0.12	0.5	0.25	0.5
	2	46	0.25	1	0.5	1	2	16	4	8	0.12	2	0.5	1	0.12	1	0.25	0.5
	3	63	0.25	1	0.5	1	4	8	4	8	0.25	1	0.5	1	0.25	1	0.5	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	106	≤0.06	16	1	8	0.12	64	4	16	≤0.06	2	0.5	2	≤0.06	2	0.5	1
	2	101	0.12	8	0.5	4	0.12	64	8	16	≤0.06	4	0.5	2	≤0.06	4	0.5	1
	3	101	0.12	8	0.5	4	0.25	16	4	16	≤0.06	2	0.5	1	≤0.06	8	0.5	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	96	32	>128	128	>128	64	>128	>128	>128	16	>128	64	>128	8	>128	128	>128
	2	103	64	>128	128	>128	128	>128	>128	>128	32	>128	32	>128	8	>128	64	>128
	3	105	32	>128	128	>128	64	>128	>128	16	>128	64	>128	8	>128	16	64	>128
<i>Escherichia coli</i>	1	113	≤0.06	8	0.12	0.5	≤0.06	16	0.25	0.5	≤0.06	>128	≤0.06	0.12	≤0.06	>128	≤0.06	0.12
	2	99	≤0.06	16	≤0.06	0.25	≤0.06	64	0.12	1	≤0.06	>128	≤0.06	0.06	≤0.06	>128	≤0.06	0.12
	3	110	≤0.06	0.5	≤0.06	0.25	≤0.06	128	0.25	0.5	≤0.06	>128	≤0.06	0.12	≤0.06	>128	≤0.06	0.12
<i>Citrobacter</i> spp.	1	49	0.5	>128	32	>128	0.25	>128	1	>128	≤0.06	>128	≤0.06	8	≤0.06	>128	≤0.06	32
	2	65	≤0.06	>128	4	64	0.12	>128	0.5	128	≤0.06	4	≤0.06	1	≤0.06	16	≤0.06	4
	3	76	≤0.06	>128	4	64	0.12	>128	0.5	128	≤0.06	8	≤0.06	1	≤0.06	64	≤0.06	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	91	≤0.06	0.5	0.12	0.25	≤0.06	8	0.25	0.5	≤0.06	>128	≤0.06	0.12	≤0.06	>128	≤0.06	0.12
	2	96	≤0.06	0.5	≤0.06	0.25	≤0.06	8	0.12	0.5	≤0.06	0.25	≤0.06	0.06	≤0.06	0.5	≤0.06	0.12
	3	107	≤0.06	>128	≤0.06	0.12	≤0.06	16	0.12	0.5	≤0.06	>128	≤0.06	0.12	≤0.06	>128	≤0.06	0.12
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	49	0.12	>128	>128	>128	0.12	>128	4	128	≤0.06	>128	0.25	32	≤0.06	>128	0.5	>128
	2	94	≤0.06	>128	32	>128	≤0.06	>128	0.5	128	≤0.06	128	≤0.06	2	≤0.06	>128	0.12	16
	3	100	1	>128	64	>128	0.12	>128	0.25	>128	≤0.06	>128	≤0.06	4	≤0.06	>128	0.12	16
<i>Serratia marcescens</i>	1	42	0.25	>128	64	>128	≤0.06	&gt										

Table 4.  $\beta$ -lactamase producing strains detected by nitrocefina-based test

Strain	Positive rate		
	1	2	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	73.5%	63.3%	58.3%
Coagulase negative Staphylococci	60.0%	45.7%	33.3%
<i>Escherichia coli</i>	68.1%	93.9%	97.3%
<i>Citrobacter</i> spp.	95.9%	98.5%	98.7%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	90.1%	82.3%	86.0%
<i>Enterobacter cloacae</i>	100%	97.9%	100%
<i>Serratia marcescens</i>	81.0%	97.6%	96.2%
<i>Proteus mirabilis</i>	23.5%	7.9%	15.8%
<i>Providencia</i> spp.	50.0%	70.0%	100%
<i>Haemophilus influenzae</i>	3.8%	8.0%	8.8%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	77.7%	91.4%	90.5%
<i>Bacteroides fragilis</i> group	100%	93.3%	91.8%

mLと他薬剤の2  $\mu$ g/mL～32  $\mu$ g/mLより低値であった。

### 3) その他のグラム陰性菌

*H. influenzae* に対する SBT/CPZ, PIPC および CAZ の MIC<sub>90</sub> は、各調査において 0.12  $\mu$ g/mL～0.5  $\mu$ g/mL と良好な抗菌活性を示した。その他の薬剤では 2  $\mu$ g/mL～32  $\mu$ g/mL であった。BLNAR に対する SBT/CPZ, PIPC および CAZ の MIC<sub>90</sub> は 0.12  $\mu$ g/mL～1  $\mu$ g/mL であり、他薬剤の 2  $\mu$ g/mL～64  $\mu$ g/mL と比較して良好であった。BLNAR に対する測定薬剤の MIC<sub>90</sub> の変動は 2～4 倍程度であり（データ示さず）、ABPC 耐性の影響は小さかった。

*P. aeruginosa* に対する各測定薬剤の MIC<sub>90</sub> は、32  $\mu$ g/mL～>128  $\mu$ g/mL であり、SBT/ABPC, CTM および FMOX は、測定濃度範囲で抗菌活性を示さなかった。

### 4) *B. fragilis* グループ

*B. fragilis* グループに対する SBT/ABPC および SBT/CPZ の MIC<sub>90</sub> は、8  $\mu$ g/mL～32  $\mu$ g/mL であったが、他の測定薬剤は 128  $\mu$ g/mL～>128  $\mu$ g/mL と高値であった。

## 4. $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の検出頻度

### 1) $\beta$ -ラクタマーゼ

各調査回における菌種ごとの  $\beta$ -ラクタマーゼ検出率は、MSSA（第1回調査73.5%、第2回調査63.3%、第3回調査58.3%）および MSCNS（第1回調査60.0%、第2回調査45.7%、第3回調査33.3%）において減少し、*E. coli*（第1回調査68.1%、第2回調査93.9%、第3回調査97.3%）、*P. aeruginosa*（第1回調査77.7%、第2回調査91.4%、第3回調査90.5%）および *S. marcescens*（第1回調査81.0%、第2回調査97.6%、第3回調査96.2%）において増加した。また、分離株数は少ないが、*Providencia* spp.（第1回調査50.0%、第2回調査70.0%、第3回調査

100%）において増加する傾向が認められた（Table 4）。

### 2) メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ (MBL)

MBL の分離菌、分離材料、遺伝子型および薬剤感受性を Table 5 に示す。各調査期間における MBL の検出率は、*P. aeruginosa* では第1回調査5.8%（6/103株）、第2回調査6.7%（7/105株）、第3回調査8.6%（10/116株）、*S. marcescens* では、第1回調査9.5%（4/42株）、第2回調査0%（0/85株）、第3回調査1.0%（1/105株）であり、*P. aeruginosa* では MBL 産生株の増加傾向が認められた。第2回および第3回調査で検出された MBL 産生株について遺伝子解析を行った結果、第2回調査では IMP-1 サブグループ6株および VIM-2 サブグループ1株、第3回調査では、不明の1株を除く10株が IMP-1 サブグループであった。MBL 産生株に対する TAZ/PIPC の MIC は、*P. aeruginosa* では 8  $\mu$ g/mL～128  $\mu$ g/mL、*S. marcescens* では 32  $\mu$ g/mL～>128  $\mu$ g/mL であった。CLSI の感受性判定基準では、*P. aeruginosa* において MBL 産生菌の 78%（第1回調査6/6株、第2回調査5/7株、第3回調査7/10株）が TAZ/PIPC に感性和判定された。

### 3) ESBLs

ESBLs の分離菌、分離材料、遺伝子型および薬剤感受性を Table 6 に示す。各調査期間における ESBLs の検出率は、*E. coli* では第1回調査1.8%（2/113株）、第2回調査3.0%（3/99株）、第3回調査6.4%（7/110株）、*K. pneumoniae* では第1回調査1.1%（1/91株）、第2回調査0%（0/96株）、第3回調査4.7%（5/107株）、*P. mirabilis* では第2回調査1.6%（1/63株）、第3回調査9.2%（7/76株）であり、いずれも増加する傾向が認められた。第2回および第3回調査で得た ESBLs について遺伝子解析を行った結果、第2回調査では CTX-M-1 サブグループが1株、CTX-M-2 サブグループが1株、CTX-M-9 サブグループが2株、第3回調査では CTX-M-3 サブグループが4株、CTX-M-2 サブグループが9株、CTX-M-9 サブグループが1株、SHV 型が3株、TEM 型が1株、不明が1株であった。CTX-M-1 サブグループはすべて *E. coli*、SHV 型はすべて *K. pneumoniae* であり、*P. mirabilis* の7株はすべて CTX-M-2 サブグループであった。ESBLs 産生株に対する TAZ/PIPC の MIC は、*E. coli* および *K. pneumoniae* で >128  $\mu$ g/mL の各1株を除き *E. coli* では 2  $\mu$ g/mL～16  $\mu$ g/mL、*K. pneumoniae* では 2  $\mu$ g/mL～4  $\mu$ g/mL、*P. mirabilis* では 0.25  $\mu$ g/mL～1  $\mu$ g/mL であり、92% が感性和判定された。

## III. 考 察

2001年から2006年に3回にわたり、臨床分離株11菌種、2菌属、1グループの感受性調査を実施した。*E. coli* および *K. pneumoniae* において、TAZ/PIPC に対する耐性化率がわずかに上昇したが、MIC<sub>90</sub> に反映しない程度の変化であった。一方で、TAZ/PIPC は、MSSA、

Table 5. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and other agents against metallo  $\beta$ -lactamase producing strains

Survey period	Strain	Clinical source	Genotype	Tazobactam/ piperacillin	Pipera- cillin	Sulbactam/ ampicillin	Sulbactam/ cefoperazone	Cefoti- am	Flomox- ef	Ceftazid- ime	Cefep- ime	Cefosis* Cefozopran**
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	blood	NT	16	16	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		urine	NT <sup>a)</sup>	32	64	>128	>128	>128	>128	>128	128	>128
		urine	NT <sup>a)</sup>	8	16	128	128	>128	>128	128	64	128
		urine	NT <sup>a)</sup>	32	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		urine	NT	32	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		urine	NT	32	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	<i>Serratia marcescens</i>	urine	NT <sup>b)</sup>	32	64	>128	>128	>128	>128	>128	128	>128
		urine	NT <sup>b)</sup>	128	128	>128	>128	>128	>128	128	64	128
		urine	NT <sup>b)</sup>	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	128	>128
		urine	NT <sup>b)</sup>	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	urine	IMP-1	32	64	>128	>128	>128	>128	>128	128	>128
		urine	IMP-1	16	32	128	128	>128	>128	128	64	64
		urine	IMP-1	64	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		urine	IMP-1	64	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		bile	IMP-1	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		bile	IMP-1	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	128	>128
		pus	VIM-2	64	64	>128	>128	>128	>128	64	64	128
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	urine	IMP-1	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		urine	IMP-1	128	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		urine	IMP-1 <sup>c)</sup>	32	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		urine	IMP-1 <sup>c)</sup>	64	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		urine	IMP-1 <sup>c)</sup>	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		urine	IMP-1 <sup>c)</sup>	32	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		urine	IMP-1 <sup>c)</sup>	32	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		urine	unidentified	32	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
		blood	IMP-1	32	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	urine	IMP-1	8	16	>128	128	>128	>128	>128	128	>128	
<i>Serratia marcescens</i>	urine	IMP-1	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	

\* 1st and 2nd period, \*\* 3rd period

a), b), c) strains isolated from same hospitals

MSCNS, *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *Providencia* spp., *H. influenzae* および *B. fragilis* グループにおいて 90% を超える良好な感性率を示し, *Citrobacter* spp., *E. cloacae* および *P. aeruginosa* においても 59.2%~89.7% の感性率を示したことから, 十分な臨床効果が期待できると考えられる。また, TAZ/PIPC の MSSA, MSCNS, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Providencia* spp. および *B. fragilis* グループに対する MIC<sub>90</sub> は, PIPC の MIC<sub>90</sub> と比較して低値であり, TAZ の  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害効果による抗菌活性の改善が確認された。

*P. aeruginosa* の MBL 産生株の検出頻度は, 第 1 回調査の 2002 年に 5.8%, 第 3 回調査の 2006 年に 8.6% であり, Kimura らの調査による 2002 年分離株の 1.9%<sup>13)</sup>, 村谷らの報告による 2004 年~2006 年分離株の 4.3%<sup>14)</sup>, 山口らの報告による 2006 年分離株の 3.1%<sup>15)</sup> と比較して高値であった。今回の調査で検出された MBL 産生株 28 株中 23 株は尿由来であった。また, 第 1 回調査で検出された *S.*

*marcescens* の 4 株および *P. aeruginosa* の 6 株中 3 株, 第 3 回調査で検出された *P. aeruginosa* の 10 株中 5 株がそれぞれ同一施設における分離株であった (Table 5)。

今回の調査における *E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* の ESBLs 産生株の検出率は, 経年的に増加した。吉田らによる 2002 年分離株の報告<sup>16)</sup>では, *E. coli* は 1.4%, *Klebsiella* spp. は 1.5%, *Proteus* spp. は 8.1%, 村谷らによる 2004 年~2006 年分離株の報告<sup>14)</sup>では, *E. coli* は 4.7%, *K. pneumoniae* は 0.8%, *P. mirabilis* は 15.2% であった。また山口らによる 2006 年分離株の報告<sup>15)</sup>では, *E. coli* が 4.3%, *K. pneumoniae* が 3.1% であり, 今回の調査で確認された経年的な増加傾向は他の調査と同様であった。SENTRY サーベイランスによる 1997 年~1998 年の調査<sup>17)</sup> および 1998~2002 の調査<sup>2)</sup>では, ヨーロッパ, ラテンアメリカおよび東南アジアにおける *K. pneumoniae* の ESBLs 産生株の分離率は 10% 以上と本邦と比較して高い傾向にあり, 本邦においても ESBLs 産生株の増加が懸念される。また, 今回の調査で検出された ESBLs 産生株



Table 6. Antibacterial activity of tazobactam/piperacillin and other agents against expanded-spectrum  $\beta$ -lactamase producing strains

Survey period	Strain	Clinical source	Genotype	Tazobactam/piperacillin		Sulbactam/ampicillin		Sulbactam/cefoperazone		Cefotiam	Floximef	Ceftiazidime	Cefepime	Cefoselis* Cefozopran**	Cefpodoxime	Aztreonam	Ceftriaxone	Cefotaxime	CVA/ CAZ	CVA/ CTX		
				lin	lin	lin	zone															
1	<i>Escherichia coli</i>	blood	CTX-M-9	2	>128	64	16	>128	0.12	2	8	>128	32	>128	8	>128	>128	>128	≤0.25	≤0.25		
				4	>128	128	64	>128	0.5	16	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	0.5	≤0.25
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	urine	CTX-M-3	2	>128	64	32	>128	0.25	8	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	0.5	≤0.25	
				8	>128	64	16	128	0.25	1	4	32	>128	4	>128	4	>128	4	>128	128	0.5	≤0.25
				2	>128	64	32	>128	0.25	4	128	0.25	4	128	>128	>128	16	>128	16	>128	>128	≤0.25
2	<i>Escherichia coli</i>	spinal fluid	CTX-M-3	8	>128	32	8	>128	1	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	1	≤0.25	
				0.25	>128	16	32	>128	0.5	0.5	>128	0.5	0.5	>128	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
				4	>128	64	16	>128	0.12	4	64	>128	4	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	0.5
3	<i>Escherichia coli</i>	urine	CTX-M-3 <sup>a)</sup>	16	>128	64	16	>128	0.12	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	2	0.5	
				4	>128	64	32	>128	0.5	8	>128	0.5	8	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	0.5	≤0.25
				2	>128	64	16	>128	≤0.06	4	16	>128	4	16	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	≤0.25
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	bile	CTX-M-3	4	>128	32	16	>128	0.5	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	1	≤0.25	
				4	>128	>128	32	0.5	8	1	0.5	1	0.5	1	0.5	0.12	0.25	0.5	>128	>128	0.5	≤0.25
				4	>128	32	1	8	0.5	0.5	≤0.06	0.12	16	1	0.5	16	0.5	0.5	1	0.25	0.5	0.5
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	urine	SHV	4	>128	64	16	>128	0.12	2	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	≤0.25	≤0.25	
				4	>128	16	1	16	≤0.06	2	0.5	4	16	2	16	8	8	8	8	8	≤0.25	≤0.25
				>128	>128	>128	128	>128	0.25	8	128	>128	>128	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	1	≤0.25
3	<i>Proteus mirabilis</i>	urine	CTX-M-2	2	>128	16	4	>128	0.12	16	16	>128	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	≤0.25	≤0.25	
				4	>128	32	16	>128	0.12	4	8	128	128	16	>128	>128	>128	>128	>128	>128	0.5	≤0.25
				0.5	>128	16	8	>128	0.25	0.25	>128	0.25	4	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	≤0.25	≤0.25
3	<i>Proteus mirabilis</i>	pus	CTX-M-2 <sup>b)</sup>	0.5	>128	16	4	>128	0.25	0.25	4	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	≤0.25	≤0.25	
				1	>128	16	8	>128	0.25	0.5	16	>128	1	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	≤0.25	≤0.25
				0.5	>128	16	4	>128	0.25	0.25	8	>128	0.5	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	≤0.25
3	<i>Proteus mirabilis</i>	urine	CTX-M-2	0.25	>128	16	4	>128	0.5	0.25	8	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	≤0.25	≤0.25	
				0.5	128	16	4	>128	0.5	0.25	8	>128	2	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	≤0.25	≤0.25
				0.5	>128	32	4	>128	0.5	0.25	>128	0.5	0.25	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	≤0.25	≤0.25

\*1st and 2nd period, \*\*3rd period

a), b) strains isolated from same hospitals

NT: not tested

26株のうち18株が尿由来であり、第3回調査において *E. coli* の7株中3株、*P. mirabilis* の7株中3株がそれぞれ同一施設より分離株された (Table 6)。一方、TAZ/PIPCはこれらのMBL産生株およびESBLs産生株に対しても良好な抗菌活性を維持しており、臨床効果が期待できると考えられた。

以上、2001年から2006年に経年的に実施した臨床分離株の感受性調査の結果、MBL産生株およびESBLs産生株は増加の傾向を示したが、TAZ/PIPCは、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生株を含む各種臨床分離株に対し良好な抗菌活性を維持しており、耐性化の傾向は認められなかった。

#### 文 献

- 1) Higashitani F, Hyodo A, Ishida N, Mitsuhashi S: Inhibition of  $\beta$ -lactamases by tazobactam and in-vitro antibacterial activity of tazobactam combined with piperacillin. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25: 567-74
- 2) Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Miyazawa Y, Ono Y, et al: Regional variation in the prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 52: 323-9
- 3) 伊藤重彦, 中村司朗, 村谷哲郎, 松本哲朗: Tazobactam/piperacillinが有効であったESBL産生大腸菌による急性腎盂腎炎の1症例. *Chemotherapy* 2003; 51: 347-51
- 4) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-Fifth edition. M7-A5. NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2002
- 5) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational supplement; M100-S12. NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2002
- 6) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard-Fifth edition; M11-A5. NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2001
- 7) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-Sixth edition. M7-A6. NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2004
- 8) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fourteenth informational supplement; M100-S14. NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2004
- 9) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-Seventh edition; M7-A7. CLSI, Wayne, Pennsylvania, 2006
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Sixteenth informational supplement; M100-S16. CLSI, Wayne, Pennsylvania, 2006
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard-Seventh edition; M11-A7. CLSI, Wayne, Pennsylvania, 2006
- 12) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博: 2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiot* 2009; 62: 346-70
- 13) Kimura S, Alba J, Shiroto K, Sano R, Niki Y, Maesaki S, et al: Clonal diversity of metallo- $\beta$ -lactamase-possessing *Pseudomonas aeruginosa* in geographically diverse region of Japan. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 458-61
- 14) 村谷哲郎: 腸内細菌科の菌種と緑膿菌の感受性. 薬剤感受性サーベイランス研究会 2007; 1-13
- 15) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 渡邊直樹, 上原信之, 保嶋 実, 他: Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2006年臨床分離株の感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiot* 2007; 58: 655-89
- 16) 吉田 勇, 藤村亨滋, 地主 豊, 東山伊佐夫, 杉森義一, 山野佳則: 各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス. *Chemotherapy* 2006; 54: 355-77
- 17) Winokur P L, Canton R, Casellas J M, Legakis N: Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum  $\beta$ -lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americans, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001; 32(Suppl 2): S94-103

## Antimicrobial activity of tazobactam/piperacillin against clinical isolates from 2001 to 2006 in Japan

Keizo Yamaguchi<sup>1)</sup>, Yoshikazu Ishii<sup>1)</sup>, Yoshihisa Itoh<sup>2)</sup>, Mitsuo Kaku<sup>3)</sup>, Tatsuo Yamamoto<sup>4)</sup>,  
Yoshio Kobayashi<sup>5)</sup>, Shigemi Kondoh<sup>6)</sup>, Hisashi Baba<sup>7)</sup>, Satoshi Ichiyama<sup>8)</sup>,  
Kiyoharu Yamanaka<sup>9)</sup>, Nobuchika Kusano<sup>10)</sup>, Hitoshi Miyamoto<sup>11)</sup>,  
Tetsuro Matsumoto<sup>12)</sup> and Shigeru Kohno<sup>13)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine, 5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup> Department of Laboratory Medicine, Asahikawa Medical University

<sup>3)</sup> Department of Infection Control and Laboratory, Diagnostics, Internal Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>4)</sup> Division of Bacteriology, Department of Infectious Disease Control and International Medicine, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

<sup>5)</sup> Division of Microbiology, Clinical Laboratories, Keio University Hospital

<sup>6)</sup> Department of Laboratory Medicine, Juntendo University School of Medicine

<sup>7)</sup> Department of Infectious Diseases, Nagoya University School of Medicine

<sup>8)</sup> Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

<sup>9)</sup> Division of Clinical Laboratory, Otemae Hospital

<sup>10)</sup> Department of Central Laboratory, Okayama University Hospital

<sup>11)</sup> Division of Medical Technology, Ehime University Hospital

<sup>12)</sup> Department of Urology School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health

<sup>13)</sup> Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

Antimicrobial susceptibility to beta-lactam antibiotics including tazobactam/piperacillin and beta-lactamases production were evaluated for 3,213 clinical isolates of 11 strains, 2 spp., and 1 group obtained from 12 hospitals from 2001 to 2006 in Japan. Susceptibility to tazobactam/piperacillin calculated based on Clinical and Laboratory Standards Institute breakpoints were 59.2% - 100%. Tazobactam/piperacillin showed up to 90% susceptibility of 8 strains, 1 sp., and 1 group. Chronological MIC increase of tazobactam/piperacillin was not seen in any species. Isolation frequency of beta-lactamases producing strains increased in *Escherichia coli* and *Serratia marcescens* from 68.1% to 97.3% and from 81.0% to 96.2%. Isolation frequency of metallo beta-lactamase (MBL) producing strains increased in *Pseudomonas aeruginosa* from 5.8% to 8.6%, and those of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) producing strains also increased in *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Proteus mirabilis* from 1.8% to 6.4%, from 1.1% to 4.7% and from 1.6% to 9.2%. Antimicrobial activity of tazobactam/piperacillin against MBL producing strains was superior to other beta-lactam antibiotics, as were those against ESBLs producing strains for other beta-lactam antibiotics other than flomoxef. Results for tazobactam/piperacillin susceptibility of clinical strains isolated in Japan from 2001 to 2006 showed that tazobactam/piperacillin maintained sufficient antibacterial activity against these strains, including beta-lactamase producing strains, although the isolation frequency of MBL and ESBLs producing strains increased.