

【市販後調査報告】

各種細菌の tazobactam/piperacillin に対する耐性化状況の調査

山口 恵三¹⁾・石井 良和²⁾・館田 一博²⁾・清水 力³⁾・諏訪部 章⁴⁾・賀来 満夫⁵⁾
 菱沼 昭⁶⁾・前崎 繁文⁷⁾・小林 芳夫⁸⁾・近藤 成美⁹⁾・松本 哲哉¹⁰⁾・岩田 守弘¹¹⁾
 川上小夜子¹²⁾・大塚 喜人¹³⁾・前川 真人¹⁴⁾・八木 哲也¹⁵⁾・山岸 由佳¹⁶⁾・藤田 信一¹⁷⁾
 飛田 征男¹⁸⁾・中谷 中¹⁹⁾・一山 智²⁰⁾・藤本 育子²¹⁾・河野 久²²⁾・高橋 伯夫²³⁾
 草野 展周²⁴⁾・黒川 幸徳²⁵⁾・渡部八重子²⁶⁾・根ヶ山 清²⁷⁾・宮本 仁志²⁸⁾・清祐麻紀子²⁹⁾
 眞柴 晃一³⁰⁾・柳原 克紀³¹⁾・青木 洋介³²⁾・平松 和史³³⁾

¹⁾ 東邦大学医学部感染症高度統合解析講座, ²⁾ 同 微生物・感染症学講座*, ³⁾ 国立大学法人 北海道大学病院検査・輸血部, ⁴⁾ 岩手医科大学附属病院中央臨床検査部, ⁵⁾ 国立大学法人 東北大学病院検査部, ⁶⁾ 獨協医科大学感染制御・臨床検査医学, ⁷⁾ 埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科, ⁸⁾ 慶應義塾大学病院中央臨床検査部, ⁹⁾ 順天堂大学医学部附属順天堂医院臨床検査医学科, ¹⁰⁾ 東京医科大学微生物学講座, ¹¹⁾ 東邦大学医療センター大森病院臨床検査部, ¹²⁾ 帝京大学医学部附属病院感染制御部, ¹³⁾ 医療法人 鉄蕉会亀田総合病院臨床検査部, ¹⁴⁾ 国立大学法人 浜松医科大学医学部臨床検査医学, ¹⁵⁾ 国立大学法人 名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部, ¹⁶⁾ 愛知医科大学病院感染症科, ¹⁷⁾ 国立大学法人 金沢大学附属病院感染対策部, ¹⁸⁾ 国立大学法人 福井大学医学部附属病院検査部, ¹⁹⁾ 国立大学法人 三重大学医学部附属病院中央検査部, ²⁰⁾ 国立大学法人 京都大学医学部附属病院検査部・感染制御部, ²¹⁾ 公立大学法人 奈良県立医科大学附属病院中央臨床検査部, ²²⁾ 公益財団法人 天理よろづ相談所病院臨床検査部, ²³⁾ 関西医科大学附属枚方病院臨床検査医学講座臨床検査部, ²⁴⁾ 国立大学法人 岡山大学病院感染症内科, ²⁵⁾ 川崎医科大学附属病院中央検査部, ²⁶⁾ 県立広島病院臨床研究検査科細菌検査室, ²⁷⁾ 国立大学法人 香川大学医学部附属病院検査部, ²⁸⁾ 国立大学法人 愛媛大学医学部附属病院診療支援部臨床検査技術部門, ²⁹⁾ 国立大学法人 九州大学病院検査部, ³⁰⁾ 北九州市立医療センター総合診療科・臨床検査科, ³¹⁾ 国立大学法人 長崎大学病院検査部, ³²⁾ 国立大学法人 佐賀大学医学部附属病院感染制御部, ³³⁾ 国立大学法人 大分大学医学部附属病院検査部

(平成 25 年 8 月 22 日受付・平成 25 年 9 月 2 日受理)

2010 年に分離・収集されたグラム陽性菌および陰性菌の 4,080 株について、 β -ラクタマーゼ産生性と tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) とその他の汎用薬に対する感受性を検討した。

Moraxella catarrhalis, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, インドール陽性 *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. および *Bacteroides fragilis* グループにおける β -ラクタマーゼ産生株の占める割合は、90% 以上であった。また、staphylococci で約 60%, *Haemophilus influenzae* で 11.1% の株が β -ラクタマーゼを産生しており、2001 年から 2006 年の調査に比べて、*H. influenzae* において β -ラクタマーゼ産生株の増加傾向を認めた。基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBLs) 産生株は、*E. coli*, *K. pneumoniae* および *Proteus mirabilis* において、それぞれ 17.8%, 3.9% および 12.8% であり、*E. coli* と *P. mirabilis* の ESBLs 産生株が増加していた。メタロ β -ラクタマーゼ産生株は、*E. cloacae*, *P. aeruginosa* および *Acinetobacter* spp. においてそれぞれ 2.5%, 1.0% および 3.3% であったが、*S. marcescens* では検出されなかった。

TAZ/PIPC に対する感受性を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の臨床的ブレイクポイントに従って検討したところ、各菌種における感性率は 80.9% (*P. aeruginosa*) から 100% (MSSA, MSCNS, *P. mirabilis*, インドール陽性 *Proteus* spp. および β -ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性-*H. influenzae* を含む *H. influenzae*) であり、全菌種において 80% 以上の感性率であった。これらを 2001 年から 2006 年における感性率と比較すると、すべての菌種で同等以上であり、一部の腸内細菌科の菌種では TAZ/PIPC に対して感性化が認められた。

以上の結果より、本剤は、各種の感染症診療ガイドラインにおいて推奨されている第一選択薬として、臨床効果が期待できると考えられた。

Key words: tazobactam/piperacillin, β -lactamase, susceptibility

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は、 β -ラクタマーゼ阻害薬である tazobactam (TAZ) と、広域抗菌スペクトルを有するペニシリン系薬である piperacillin (PIPC) を、TAZ:PIPC の力価比 1:8 の割合で配合した注射用抗菌薬である。本剤は、1992 年にフランスで承認されて以来、海外では 103 カ国で承認され、肺炎、腹腔内感染症および発熱性好中球減少症などの診療ガイドライン¹⁻³⁾で、主として重症患者における第一選択薬として推奨され広く使用されてきた。一方、国内では 2001 年に TAZ と PIPC の 1:4 配合薬が、敗血症、腎盂腎炎および複雑性膀胱炎を適応症として承認されたが、その後、薬物動態-薬動力学 (PK-PD) を考慮した用法・用量の見直しにより 1:8 配合剤が開発され、2008 年に敗血症、肺炎、腎盂腎炎および複雑性膀胱炎が適応症として承認された。さらに、2012 年には腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎および胆管炎の効能が追加され、国内において各種の診療ガイドラインで第一選択薬として推奨されている^{4,5)}。

臨床分離株の本剤に対する感受性については、2001 年から 2006 年の間に分離された β -ラクタマーゼ産生菌を含む 3,213 株について検討し、本剤に対して良好な感受性を示し、経年的にも感受性の低下が認められなかったことを報告している⁶⁾。

海外では、1992 年のフランスでの承認以降に多くの調査研究が実施されており、北米では、1997 年から *Pseudomonas aeruginosa* の感受性状況が調査され、発売後 15 年余りにわたって本剤感受性に变化のないことが報告されている⁷⁾。

本調査では、2001 年から 2006 年の調査における菌株収集施設 (12 施設) を拡大した全国 31 施設で、2010 年に分離・収集されたグラム陽性菌および陰性菌の 4,080 株について、TAZ/PIPC とその他の汎用薬に対する感受性と β -ラクタマーゼ産生性を検討した。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

国立大学法人北海道大学病院、国立大学法人東北大学病院、岩手医科大学附属病院、獨協医科大学病院、慶應義塾大学病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、東京医科大学病院、埼玉医科大学病院、東邦大学医療センター大森病院、帝京大学医学部附属病院、医療法人鉄蕉会亀田総合病院、国立大学法人名古屋大学医学部附属病院、国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院、愛知医科大学病院、国立大学法人三重大学医学部附属病院、国立大学法人金沢大学附属病院、国立大学法人福井大学医学部附属病院、国立大学法人京都大学医学部附属病院、公立大学法人奈良県立医科大学附属病院、公益財団法人天理よろづ相談所病院、関西医科大学附属枚方病院、県立広島病院、国立大学法人岡山大学病院、川崎医科大学附属病院、国立大学法人愛媛大学医学部附属病院、国立大学

法人香川大学医学部附属病院、国立大学法人長崎大学病院、国立大学法人大分大学医学部附属病院、国立大学法人九州大学病院、北九州市立医療センターおよび国立大学法人佐賀大学医学部附属病院において、2010 年 4 月～9 月に尿、血液、喀痰、膿および骨髄を主な材料として分離された methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)、methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci (MSCNS)、*Streptococcus pneumoniae*、*S. pneumoniae* 以外の *Streptococcus* spp.、*Enterococcus faecalis*、*Moraxella catarrhalis*、*Escherichia coli*、*Citrobacter* spp.、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae*、*Serratia marcescens*、*Proteus mirabilis*、インドール陽性 *Proteus* spp.、*Providencia* spp.、*Haemophilus influenzae*、*Acinetobacter* spp.、*Pseudomonas aeruginosa* および *Bacteroides fragilis* グループを対象とした。各施設において分離された菌株は、マイクロバンクにて凍結保存し、三菱化学メディエンスにて Clinical microbiology procedures handbook 2nd ed. update⁸⁾ の方法に準じて再同定を行った。なお、薬剤感受性データに及ぼす施設間差の影響を考慮し、1 施設の収集菌株数を 1 菌種 (菌型) 10 株以内とした。

2. 使用薬剤

薬剤感受性測定薬剤として、TAZ/PIPC (TAZ は 4 μ g/mL に固定)、piperacillin (PIPC)、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC、SBT:ABPC=1:2)、sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ、SBT:CPZ=1:1)、cefotiam (CTM)、ceftazidime (CAZ)、cefepime (CFPM)、imipenem/cilastatin (IPM/CS)、meropenem (MEPM)、ciprofloxacin (CPFX)、levofloxacin (LVFX)、gentamicin (GM)、erythromycin (EM) を使用した。

MSSA および MSCNS では oxacillin (MPIPC)、*S. pneumoniae* では benzylpenicillin (PCG)、*H. influenzae* では ampicillin (ABPC) の最小発育阻止濃度 (MIC) から、耐性型を分類した。また、*E. coli*、*K. pneumoniae* および *P. mirabilis* では、clavulanic acid (CVA)/CAZ (CVA は 4 μ g/mL に固定)、cefotaxime (CTX) および CVA/CTX (CVA は 4 μ g/mL に固定) の MIC を測定し、ESBLs の産生性を確認した⁹⁾。

TAZ/PIPC、SBT/ABPC、SBT/CPZ の MIC は、主剤である PIPC、ABPC および CPZ の MIC で表記した。

3. 薬剤感受性測定

薬剤感受性の測定は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の方法¹⁰⁻¹³⁾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。*S. pneumoniae* および *H. influenzae* を除く好気性菌の測定には cation-adjusted Mueller Hinton broth (CAMHB) を使用した。*S. pneumoniae* には 2.5% ウマ溶血液加 CAMHB

Table 1. Number of collected strains in items of clinical sources

Species	No. of strains (%)												
	Total	Blood	%	Expect- oration	%	Urine	%	Pus	%	Spinal fluid	%	Others	%
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	293	46	15.7	106	36.2	21	7.2	50	17.1	0	0	70	23.9
Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci	210	108	51.4	8	3.8	23	11.0	15	7.1	1	0.5	55	26.2
<i>S. pneumoniae</i>	267	17	6.4	195	73.0	0	0	6	2.2	2	0.7	47	17.6
<i>Streptococcus</i> species (other than <i>S. pneumoniae</i>)	299	53	17.7	60	20.1	52	17.4	63	21.1	2	0.7	69	23.1
<i>Enterococcus faecalis</i>	218	41	18.8	18	8.3	96	44.0	24	11.0	0	0	39	17.9
<i>Moraxella catarrhalis</i>	186	0	0	140	75.3	0	0	2	1.1	0	0	44	23.7
<i>Escherichia coli</i>	304	64	21.1	31	10.2	161	53.0	11	3.6	0	0	37	12.2
<i>Citrobacter</i> species	234	23	9.8	34	14.5	111	47.4	20	8.5	0	0	46	19.7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	231	55	23.8	76	32.9	72	31.2	6	2.6	2	0.9	20	8.7
<i>Enterobacter cloacae</i>	197	36	18.3	64	32.5	46	23.4	14	7.1	0	0	37	18.8
<i>Serratia marcescens</i>	249	24	9.6	110	44.2	52	20.9	29	11.6	0	0	34	13.7
<i>Proteus mirabilis</i>	218	12	5.5	37	17.0	120	55.0	21	9.6	0	0	28	12.8
Indole-positive <i>Proteus</i> species	114	8	7.0	6	5.3	65	57.0	19	16.7	0	0	16	14.0
<i>Providencia</i> species	80	4	5.0	13	16.3	43	53.8	5	6.3	0	0	15	18.8
<i>Haemophilus influenzae</i>	252	5	2.0	214	84.9	0	0	1	0.4	0	0	32	12.7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	303	37	12.2	141	46.5	75	24.8	25	8.3	0	0	25	8.3
<i>Acinetobacter</i> species	240	21	8.8	153	63.8	23	9.6	10	4.2	1	0.4	32	13.3
<i>Bacteroides fragilis</i> group	185	31	16.8	1	0.5	8	4.3	76	41.1	0	0	69	37.3
Total	4,080	585	14.3	1,407	34.5	968	23.7	397	9.7	8	0.2	715	17.5

を, *H. influenzae* には CAMHB にヘマチン (15 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 酵母エキス (5 mg/mL) および β -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (15 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を添加した HTM broth を使用した。接種菌量は約 5×10^4 CFU/well とした。*B. fragilis* グループはヘミン (5 $\mu\text{g}/\text{mL}$), ビタミン K1 (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$) および 5% ウマ溶血液加 Brucella broth を用い, 接種菌量は約 10×10^5 CFU/well とし, 嫌気条件下にて培養した。

4. 薬剤感受性の判定

MSSA, MSCNS, *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の β -ラクタム系薬感受性の判定は, CLSI の解釈基準^{9,13)} に準じ, *S. aureus* は MIPIC の MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株を MSSA, CNS は MIPIC の MIC が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株を MSCNS とした。*S. pneumoniae* は, PCG の MIC が 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株を penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の株を penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP), 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株を penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) とした。*H. influenzae* は, β -ラクタマーゼ産生性が陰性で, ABPC の MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株を β -lactamase-negative ABPC-resistant *H. influenzae* (BLNAR) とした。

P. aeruginosa では, 感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律 (平成 21 年 4 月 1 日施行) に従い, IPM の MIC が 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上, AMK の MIC が 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上および CPFIX の MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上のすべてを満たした場合, 多剤耐性緑膿菌 (multidrug-resistant *P. aeruginosa* : MDRP) とした。

各薬剤に対する感受性は, CLSI⁹⁾ および European

Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)¹⁴⁾ の解釈基準に基づき判定した。なお, EUCAST で解釈基準が定められていない抗菌薬については, non-species related breakpoint の基準を適用した。

5. β -ラクタマーゼ産生性の確認

Streptococci および *E. faecalis* を除く全菌種について, ニトロセフィンスポット法¹⁵⁾ およびアシドメトリー法¹⁶⁾ より, β -ラクタマーゼ産生の有無を確認した。ESBLs 産生の確認は, β -ラクタマーゼ産生が確認された *E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* を対象とし, CLSI の解釈基準^{9,13)} に基づき, CAZ または CTX に CVA を配合した場合に, MIC が 8 倍以上の改善を示す場合を ESBLs 産生株と判定した。さらに, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *S. marcescens* および *Acinetobacter* spp. の全株を対象として, メタロ β -ラクタマーゼ (MBLs) 産生性を検討した。MBLs の確認は, 「メタロ- β -ラクタマーゼ SMA '栄研」に imipenem (IPM) および CAZ ディスクを併用して実施した。

II. 結 果

全国 31 施設において分離収集された 4,080 株の分離材料の内訳を Table 1 に示した。

呼吸器材料からの分離株が 34.5% と最も多くを占め, 次いで尿, 血液および膿で, その他の材料としては, 組織, 組織分泌物およびカテーテルなどであった。

β -ラクタマーゼ産生性は, streptococci と *E. faecalis* を除く 3,296 株について検討し, 全体では 2,658 株 (80.6%) において産生性を認めた (Table 2)。菌種別では, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Citrobacter* spp., *K. pneumoniae*,

Table 2. Number of β -lactamase producing strains

Species	No. of strains	No. of β -lactamase producing strains	%	No. of ESBLs producing strains	%	No. of metallo- β -lactamase producing strains	%
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	293	177	60.4	—	—	—	—
Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci	210	125	59.5	—	—	—	—
<i>Moraxella catarrhalis</i>	186	180	96.8	—	—	—	—
<i>Escherichia coli</i>	304	304	100	54	17.8	—	—
<i>Citrobacter</i> species	234	229	97.9	—	—	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	231	227	98.3	9	3.9	—	—
<i>Enterobacter cloacae</i>	197	197	100	—	—	5	2.5
<i>Serratia marcescens</i>	249	249	100	—	—	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	218	49	22.5	28	12.8	—	—
Indole-positive <i>Proteus</i> species	114	107	93.9	—	—	—	—
<i>Providencia</i> species	80	61	76.3	—	—	—	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	252	28	11.1	—	—	—	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	303	301	99.3	—	—	3	1.0
<i>Acinetobacter</i> species	240	239	99.6	—	—	8	3.3
<i>Bacteroides fragilis</i> group	185	185	100	—	—	—	—
Total	3,296	2,658	80.6	91	12.1	16	1.6

E. cloacae, *S. marcescens*, インドール陽性 *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. および *B. fragilis* グループにおいて 90% 以上の菌株が β -ラクタマーゼ産生株であった。

ESBLs 産生株の検出率は、*E. coli* で最も高く、17.8% に認められた。メタロ β -ラクタマーゼ産生株は、*E. cloacae*, *P. aeruginosa* および *Acinetobacter* spp. においてそれぞれ 2.5%, 1.0% および 3.3% に検出された。

臨床分離株の TAZ/PIPC および対照薬に対する感受性を Table 3 に示した。

MSSA と MSCNS の感受率は、TAZ/PIPC, SBT/ABPC, CFPM およびカルバペネム系薬でほぼ 100% であった。

S. pneumoniae では、PSSP の感受性は、TAZ/PIPC, SBT/ABPC, CFPM, カルバペネム系薬および LVFX で 90% 以上の高い感受率であった。PISP と PRSP では、TAZ/PIPC, カルバペネム系薬および LVFX で高い感受率を保持していた。カルバペネム系薬に対する PRSP の感受率は、CLSI 基準と EUCAST 基準で乖離を認めた。その他の streptococci では、GM, EM およびキノロン系薬を除きほぼ 100% の高い感受率を示した。

E. faecalis では、高い感受率であった薬剤は TAZ/PIPC, PIPC, SBT/ABPC, IPM/CS であり、セファロスポリン系薬, MEPM, GM, EM およびキノロン系薬の感受率は低かった。

M. catarrhalis では、すべての薬剤の MIC は 0.5 μ g/mL 以下であり、100% の高い感受率を示した。

E. coli で 90% 以上の感受率を示した抗菌薬は、TAZ/PIPC とカルバペネム系薬の IPM/CS, MEPM であり、セファロスポリン系薬と GM が 80% 以上の感受率を示した。また、キノロン系薬に対する感受率は CPF, LVFX

ともに 70% 以下であった。ESBLs 産生 *E. coli* では、TAZ/PIPC とカルバペネム系薬の感受率は、ESBLs 非産生 *E. coli* を含む全株の感受率と同様であった。また、ESBLs 産生 *E. coli* の CAZ と CFPM に対する感受率は、CLSI 基準に比べ EUCAST 基準において低かった。

Citrobacter spp. では、CLSI 基準で 80% 以上の感受率を示した抗菌薬は、TAZ/PIPC, CFPM, カルバペネム系薬, GM およびキノロン系薬であった。

K. pneumoniae では、PIPC と SBT/ABPC を除くすべての抗菌薬に対して 90% 以上の感受率であった。

E. cloacae では、PIPC, SBT/ABPC および CAZ を除くすべての抗菌薬において、CLSI 基準での感受率は 80% 以上であった。

S. marcescens では、SBT/ABPC を除くすべての抗菌薬において、CLSI 基準での感受率は 80% 以上であった。

P. mirabilis では、CLSI 基準では、IPM/CS と CPF を除く全抗菌薬で感受率は 80% を上回った。ESBLs 産生 *P. mirabilis* では、TAZ/PIPC, CAZ, MEPM および GM が高い感受率であった。

インドール陽性 *Proteus* spp. では、ほとんどの抗菌薬に対して高い感受性を示した。

Providencia spp. では、SBT/ABPC とキノロン系薬を除くすべての薬剤で 80% 以上の高い感受率を示した。

H. influenzae では、 β -lactamase-negative ABPC-susceptible *H. influenzae* (BLNAS) において CLSI 基準では全薬剤でほぼ 100% の高い感受率を示したが、BLNAR では、SBT/ABPC に対する感受率が低下した。表には示さなかったが、 β -lactamase-positive ABPC-resistant *H. influenzae* (BLPAR) と β -lactamase-positive amoxicillin/clavulanic acid-resistant *H. influenzae* (BLPACR) では、TAZ/PIPC, CAZ, CFPM, カルバペネム系薬および

Table 3. Susceptibilities of clinical isolates to antimicrobial agents tested

Species	No. of strains	Drug	MIC: $\mu\text{g/mL}$				Susceptibilities (%)	
			MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	CLSI	EUCAST
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	293	TAZ/PIPC	0.5 - 2	1	1	2	100	100
		PIPC	0.5 - >128	2	8	16	—	76.5
		SBT/ABPC	0.12 - 4	1	2	2	100	95.9
		CAZ	8 - 16	16	16	16	39.9	0
		CFPM	2 - 8	4	4	4	100	99.7
		IPM/CS	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100
		MEPM	≤ 0.06 - 0.25	≤ 0.06	0.12	0.12	100	100
		GM	0.25 - >128	1	8	64	78.2	76.1
		EM	0.25 - >128	0.5	>128	>128	57.7	75.8
		CPFX	0.12 - 128	0.5	0.5	2	89.1	89.1
LVFX	≤ 0.06 - >128	0.25	0.25	1	92.2	91.1		
Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci (MSCNS)	210	TAZ/PIPC	≤ 0.06 - 1	0.12	0.25	0.5	100	100
		PIPC	0.12 - >128	0.5	1	2	—	96.7
		SBT/ABPC	≤ 0.06 - 2	0.12	0.25	0.5	100	100
		CAZ	1 - 32	4	4	8	99.0	81.0
		CFPM	≤ 0.06 - 2	0.5	1	1	100	100
		IPM/CS	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100
		MEPM	≤ 0.06 - 0.25	≤ 0.06	0.12	0.12	100	100
		GM	≤ 0.06 - 64	0.12	0.25	8	89.0	85.2
		EM	0.12 - >128	0.5	32	>128	77.1	77.6
		CPFX	≤ 0.06 - 128	0.25	0.5	4	86.2	86.2
LVFX	0.12 - 128	0.25	0.5	4	88.1	86.2		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	267	TAZ/PIPC	≤ 0.06 - 8	0.5	2	2	—	99.6
		PIPC	≤ 0.06 - 8	0.5	2	2	—	99.6
		SBT/ABPC	≤ 0.06 - 8	0.5	2	2	—	92.1
		CAZ	≤ 0.06 - 128	8	16	16	—	40.8
		CFPM	≤ 0.06 - 8	0.5	1	2	87.3	87.3
		IPM/CS	≤ 0.06 - 1	≤ 0.06	0.25	0.25	73.4	100
		MEPM	≤ 0.06 - 1	≤ 0.06	0.5	0.5	79.8	100
		GM	0.25 - 32	8	16	16	—	9.0
		EM	≤ 0.06 - >128	16	>128	>128	15.7	15.7
		CPFX	0.12 - 64	1	1	1	—	0.4
LVFX	0.25 - 64	1	1	1	97.0	97.0		
Penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	112	TAZ/PIPC	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	—	100
		PIPC	≤ 0.06 - 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	—	100
		SBT/ABPC	≤ 0.06 - 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	—	100
		CAZ	≤ 0.06 - 16	4	8	8	—	67.9
		CFPM	≤ 0.06 - 2	0.25	0.5	1	99.1	99.1
		IPM/CS	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100
		MEPM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100
		GM	1 - 16	8	8	16	—	5.4
		EM	≤ 0.06 - >128	64	>128	>128	17.9	17.9
		CPFX	0.25 - 16	1	1	1	—	0
LVFX	0.25 - 16	1	1	1	97.3	97.3		
Penicillin-intermediate <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP)	93	TAZ/PIPC	≤ 0.06 - 2	0.5	1	1	—	100
		PIPC	≤ 0.06 - 2	1	1	2	—	100
		SBT/ABPC	≤ 0.06 - 4	0.5	1	1	—	98.9
		CAZ	1 - 32	8	16	16	—	34.4
		CFPM	0.12 - 2	1	1	2	84.9	84.9
		IPM/CS	≤ 0.06 - 0.5	≤ 0.06	0.12	0.25	82.8	100
		MEPM	≤ 0.06 - 0.5	0.12	0.25	0.25	94.6	100
		GM	0.5 - 32	8	16	16	—	12.9
		EM	≤ 0.06 - >128	32	>128	>128	19.4	19.4
		CPFX	0.12 - 32	0.5	1	1	—	1.1
LVFX	0.25 - 32	0.5	1	1	96.8	96.8		

(Continued)

Table 3. (Continued)

Species	No. of strains	Drug	MIC: $\mu\text{g/mL}$				Susceptibilities (%)	
			MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	CLSI	EUCAST
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)	62	TAZ/PIPC	1 - 8	2	2	4	—	98.4
		PIPC	1 - 8	2	4	4	—	98.4
		SBT/ABPC	1 - 8	2	4	4	—	67.7
		CAZ	4 - 128	16	32	32	—	1.6
		CFPM	0.5 - 8	1	2	2	69.4	69.4
		IPM/CS	0.12 - 1	0.25	0.5	0.5	11.3	100
		MEPM	0.25 - 1	0.5	0.5	0.5	21.0	100
		GM	0.25 - 32	8	16	16	—	9.7
		EM	≤ 0.06 - >128	2	>128	>128	6.5	6.5
		CPFX	0.25 - 64	1	1	1	—	0
		LVFX	0.25 - 64	1	1	1	96.8	96.8
<i>Streptococcus</i> species (other than <i>S. pneumoniae</i>)	299	TAZ/PIPC	≤ 0.06 - 4	0.25	0.25	0.25	—	100
		PIPC	≤ 0.06 - 4	0.25	0.25	0.25	—	100
		SBT/ABPC	≤ 0.06 - 8	0.12	0.25	0.25	—	99.7
		CAZ	0.12 - 64	0.5	2	4	—	99.0
		CFPM	≤ 0.06 - 4	0.12	0.25	0.5	99.7	99.7
		IPM/CS	≤ 0.06 - 1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	—	100
		MEPM	≤ 0.06 - 1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	99.7	100
		GM	0.25 - >128	8	32	32	—	14.7
		EM	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	4	>128	72.6	72.6
		CPFX	0.12 - 64	1	2	32	—	0.3
		LVFX	0.12 - 128	1	2	32	86.6	78.3
<i>Enterococcus faecalis</i>	218	TAZ/PIPC	1 - 16	4	4	8	—	87.2
		PIPC	1 - 16	4	4	8	—	87.2
		SBT/ABPC	0.25 - 8	1	2	2	100	99.5
		CAZ	2 - >128	>128	>128	>128	—	0.9
		CFPM	2 - >128	64	128	>128	—	1.8
		IPM/CS	0.5 - 8	1	2	2	—	99.5
		MEPM	0.5 - 32	4	8	16	—	11.0
		GM	4 - >128	8	>128	>128	—	0
		EM	0.25 - >128	>128	>128	>128	4.1	—
		CPFX	0.5 - >128	1	32	32	54.6	7.3
		LVFX	0.5 - >128	1	32	64	77.5	54.6
<i>Moraxella catarrhalis</i>	186	TAZ/PIPC	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	—	100
		PIPC	≤ 0.06 - 1	0.25	0.25	0.5	—	100
		SBT/ABPC	≤ 0.06 - 0.25	0.12	0.25	0.25	—	100
		CAZ	≤ 0.06 - 0.25	0.12	0.25	0.25	—	100
		CFPM	0.12 - 4	1	2	2	—	100
		IPM/CS	≤ 0.06 - 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	—	100
		MEPM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	—	100
		GM	≤ 0.06 - 0.25	0.12	0.25	0.25	—	100
		EM	0.12 - >128	0.25	0.5	0.5	—	—
		CPFX	≤ 0.06 - 0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	—	100
		LVFX	≤ 0.06 - 1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	—	100
<i>Escherichia coli</i>	304	TAZ/PIPC	0.12 - >128	2	2	4	98.0	97.4
		PIPC	0.25 - >128	4	>128	>128	59.5	57.9
		SBT/ABPC	0.5 - >128	4	32	64	61.5	61.5
		CAZ	≤ 0.06 - >128	0.25	1	4	91.4	82.6
		CFPM	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	0.25	16	89.1	82.9
		IPM/CS	0.12 - 0.5	0.12	0.25	0.25	100	100
		MEPM	≤ 0.06 - 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100
		GM	0.25 - >128	0.5	2	64	87.5	87.2
		CPFX	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	32	32	66.8	65.8
		LVFX	≤ 0.06 - 128	≤ 0.06	16	16	67.4	67.1

(Continued)

Table 3. (Continued)

Species	No. of strains	Drug	MIC: $\mu\text{g/mL}$				Susceptibilities (%)	
			MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	CLSI	EUCAST
<i>ESBLs producing Escherichia coli</i>	54	TAZ/PIPC	1 - 16	2	4	8	100	98.1
		PIPC	32 - >128	>128	>128	>128	0	0
		SBT/ABPC	4 - 64	32	64	64	24.1	24.1
		CAZ	0.25 - >128	4	16	64	63.0	24.1
		CFPM	1 - >128	32	>128	>128	38.9	3.7
		IPM/CS	0.12 - 0.5	0.12	0.12	0.25	100	100
		MEPM	≤ 0.06 - 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100
		GM	0.5 - >128	1	64	64	72.2	72.2
		CPFX	≤ 0.06 - >128	32	64	128	16.7	16.7
LVFX	≤ 0.06 - 128	16	32	32	16.7	16.7		
<i>Citrobacter species</i>	234	TAZ/PIPC	1 - >128	2	16	32	86.8	77.8
		PIPC	1 - >128	8	128	>128	66.7	61.1
		SBT/ABPC	2 - >128	8	64	128	51.7	51.7
		CAZ	≤ 0.06 - >128	0.5	32	128	76.1	75.2
		CFPM	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	0.5	2	92.7	89.7
		IPM/CS	0.12 - 4	0.5	1	1	93.2	99.6
		MEPM	≤ 0.06 - 8	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	98.7	98.7
		GM	0.12 - >128	0.5	1	1	95.3	94.9
		CPFX	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	0.12	1	90.6	89.7
LVFX	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	0.25	2	90.6	89.7		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	231	TAZ/PIPC	0.5 - >128	2	4	8	96.5	95.2
		PIPC	1 - >128	8	32	128	79.7	63.6
		SBT/ABPC	2 - >128	8	8	16	83.1	83.1
		CAZ	≤ 0.06 - >128	0.12	0.5	>128	97.0	94.8
		CFPM	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	97.8	95.7
		IPM/CS	≤ 0.06 - 4	0.25	0.25	0.5	99.6	99.6
		MEPM	≤ 0.06 - 32	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	99.6	99.6
		GM	0.12 - 128	0.5	0.5	0.5	96.5	96.5
		CPFX	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	93.9	92.6
LVFX	≤ 0.06 - 64	≤ 0.06	0.12	1	95.2	94.4		
<i>Enterobacter cloacae</i>	197	TAZ/PIPC	1 - >128	2	16	128	82.7	78.7
		PIPC	1 - >128	4	128	>128	74.1	69.0
		SBT/ABPC	4 - >128	64	128	128	8.1	8.1
		CAZ	0.12 - >128	0.5	64	128	71.1	61.9
		CFPM	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	0.5	2	95.4	84.3
		IPM/CS	0.12 - 8	0.5	1	1	97.5	95.4
		MEPM	≤ 0.06 - 16	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	97.5	97.0
		GM	0.25 - >128	0.5	0.5	1	94.9	91.9
		CPFX	≤ 0.06 - 128	≤ 0.06	0.5	4	83.2	80.7
LVFX	≤ 0.06 - 128	≤ 0.06	1	4	87.3	82.2		
<i>Serratia marcescens</i>	249	TAZ/PIPC	0.5 - >128	2	4	16	91.2	89.2
		PIPC	0.5 - >128	2	16	64	83.9	79.5
		SBT/ABPC	4 - >128	64	64	128	1.2	1.2
		CAZ	≤ 0.06 - 16	0.25	0.5	0.5	99.2	96.8
		CFPM	≤ 0.06 - 16	0.12	0.12	0.5	99.6	96.4
		IPM/CS	0.25 - 2	0.5	1	1	97.6	100
		MEPM	≤ 0.06 - 2	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	99.6	100
		GM	0.12 - 4	0.5	1	1	100	99.6
		CPFX	≤ 0.06 - 32	≤ 0.06	1	2	88.8	79.5
LVFX	≤ 0.06 - 32	0.12	1	2	93.6	87.1		

(Continued)

LVFX がほぼ 90% 以上の高い感性率であった。*H. influenzae* では、いずれの耐性型においても CFPM の感性率は CLSI と EUCAST の基準で乖離を認めた。

P. aeruginosa では、CLSI および EUCAST の基準で 80% 以上の感性率を示した抗菌薬は、TAZ/PIPC, CAZ,

CFPM および GM であった。

Acinetobacter spp. では、CLSI 基準では PIPC を除くすべての抗菌薬において 80% 以上の感性率であった。EUCAST 基準では、GM と CPFX を除き感性率が CLSI 基準より低かった。

Table 3. (Continued)

Species	No. of strains	Drug	MIC: $\mu\text{g/mL}$				Susceptibilities (%)	
			MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	CLSI	EUCAST
<i>Proteus mirabilis</i>	218	TAZ/PIPC	0.12 - 8	0.25	0.5	0.5	100	100
		PIPC	0.12 - >128	0.25	2	>128	81.7	80.7
		SBT/ABPC	0.5 - 64	1	4	16	89.4	89.4
		CAZ	≤ 0.06 - 32	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	99.5	98.2
		CFPM	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	≤ 0.06	4	95.9	87.6
		IPM/CS	0.12 - 4	1	2	2	70.2	99.1
		MEPM	≤ 0.06 - 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100
		GM	0.12 - >128	1	1	2	93.6	96.3
		CPFX	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	2	8	76.1	70.6
		LVFX	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	2	8	83.9	73.9
Indole-positive <i>Proteus</i> species	114	TAZ/PIPC	0.12 - 1	0.25	0.5	0.5	100	100
		PIPC	0.12 - >128	0.5	1	2	97.4	97.4
		SBT/ABPC	0.5 - 16	8	8	8	98.2	98.2
		CAZ	≤ 0.06 - 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100
		CFPM	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	99.1	99.1
		IPM/CS	0.25 - 8	1	2	2	59.6	96.5
		MEPM	≤ 0.06 - 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100
		GM	0.25 - 8	0.5	1	1	99.1	99.1
		CPFX	≤ 0.06 - 4	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	97.4	97.4
		LVFX	≤ 0.06 - 4	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	98.2	97.4
<i>Providencia</i> species	80	TAZ/PIPC	0.12 - 128	0.5	2	4	96.3	95.0
		PIPC	0.12 - >128	0.5	8	32	88.8	83.8
		SBT/ABPC	1 - >128	16	32	32	26.3	26.3
		CAZ	≤ 0.06 - >128	0.12	0.5	2	96.3	87.5
		CFPM	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	0.12	0.25	97.5	93.8
		IPM/CS	0.5 - >128	1	1	2	80.0	97.5
		MEPM	≤ 0.06 - 128	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	97.5	98.8
		GM	0.25 - 64	1	2	4	95.0	83.8
		CPFX	≤ 0.06 - >128	0.12	2	4	68.8	68.8
		LVFX	≤ 0.06 - 128	0.12	4	8	71.3	68.8
<i>Haemophilus influenzae</i>	252	TAZ/PIPC	≤ 0.06 - 0.5	≤ 0.06	0.12	0.12	100	100
		PIPC	≤ 0.06 - >128	≤ 0.06	0.12	4	—	90.5
		SBT/ABPC	0.12 - 8	2	4	4	75.8	44.4
		CAZ	≤ 0.06 - 4	0.25	0.5	0.5	99.6	100
		CFPM	≤ 0.06 - 4	1	2	2	96.0	30.2
		IPM/CS	≤ 0.06 - 8	0.5	1	1	99.6	98.0
		MEPM	≤ 0.06 - 1	0.12	0.25	0.25	99.6	100
		GM	0.25 - 4	1	2	2	—	98.0
		EM	0.25 - 128	4	8	8	—	2.0
		CPFX	≤ 0.06 - 2	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	—	99.6
LVFX	≤ 0.06 - 1	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100		
β -Lactamase-negative ampicillin-susceptible <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS)	110	TAZ/PIPC	≤ 0.06 - 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	100	100
		PIPC	≤ 0.06 - 0.25	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	—	100
		SBT/ABPC	0.12 - 2	0.5	1	1	100	98.2
		CAZ	≤ 0.06 - 1	0.12	0.25	0.5	100	100
		CFPM	≤ 0.06 - 4	0.25	1	2	99.1	61.8
		IPM/CS	≤ 0.06 - 2	0.5	1	1	100	100
		MEPM	≤ 0.06 - 0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	100	100
		GM	0.5 - 4	1	2	2	—	98.2
		EM	0.5 - 32	4	8	8	—	2.7
		CPFX	≤ 0.06 - 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	—	100
LVFX	≤ 0.06 - 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100		

(Continued)

B. fragilis グループでは、TAZ/PIPC、SBT/ABPC とカルバペネム系薬のみが高い感性率であり、EUCAST 基準では SBT/ABPC の感性率は低下し、セファロスポリン

系薬とキノロン系薬の感性率は 5% 未満であった。

III. 考 察

2010 年に全国 31 施設で収集されたグラム陽性菌およ

Table 3. (Continued)

Species	No. of strains	Drug	MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$				Susceptibilities (%)	
			MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	CLSI	EUCAST
<i>β-Lactamase-negative ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR)</i>	114	TAZ/PIPC	≤ 0.06 - 0.5	≤ 0.06	0.12	0.12	100	100
		PIPC	≤ 0.06 - 0.5	≤ 0.06	0.12	0.25	—	100
		SBT/ABPC	1 - 8	2	4	8	64.0	0.9
		CAZ	0.12 - 4	0.5	0.5	1	99.1	100
		CFPM	0.25 - 4	2	2	2	94.7	1.8
		IPM/CS	0.12 - 8	1	1	2	99.1	96.5
		MEPM	≤ 0.06 - 1	0.25	0.25	0.5	99.1	100
		GM	0.25 - 4	2	2	2	—	97.4
		EM	0.25 - 16	4	8	8	—	1.8
		CPFX	≤ 0.06 - 0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	—	100
LVFX	≤ 0.06 - 0.5	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	100	100		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	303	TAZ/PIPC	≤ 0.06 - >128	8	16	64	80.9	80.9
		PIPC	0.12 - >128	8	32	128	77.9	77.9
		SBT/ABPC	0.5 - >128	>128	>128	>128	—	0.3
		CAZ	0.12 - >128	2	8	32	85.1	85.1
		CFPM	0.25 - >128	4	8	16	81.8	81.8
		IPM/CS	≤ 0.06 - >128	2	16	16	66.3	71.9
		MEPM	≤ 0.06 - >128	0.5	4	16	72.9	72.9
		GM	0.12 - >128	2	4	4	90.8	90.8
		CPFX	≤ 0.06 - >128	0.25	2	8	79.5	69.3
		LVFX	≤ 0.06 - >128	1	4	16	72.9	63.0
<i>Acinetobacter</i> species	240	TAZ/PIPC	≤ 0.06 - >128	0.12	16	128	84.6	75.8
		PIPC	0.12 - >128	16	32	>128	62.9	6.3
		SBT/ABPC	0.12 - >128	2	4	4	95.8	71.7
		CAZ	0.5 - >128	4	8	128	85.8	74.6
		CFPM	0.12 - >128	2	4	32	85.8	80.8
		IPM/CS	≤ 0.06 - 128	0.25	0.25	1	95.0	94.2
		MEPM	≤ 0.06 - 128	0.25	0.5	1	95.0	94.2
		GM	0.12 - >128	0.5	1	8	89.6	89.6
		CPFX	≤ 0.06 - >128	0.25	0.5	32	82.9	82.9
		LVFX	≤ 0.06 - 64	0.12	0.25	8	86.3	84.2
<i>Bacteroides fragilis</i> group	185	TAZ/PIPC	≤ 0.06 - >128	0.5	4	8	97.8	93.0
		PIPC	0.5 - >128	16	>128	>128	58.4	51.9
		SBT/ABPC	0.25 - 128	2	8	16	84.3	63.2
		CAZ	1 - >128	64	>128	>128	—	1.1
		CFPM	1 - >128	128	>128	>128	—	0.5
		IPM/CS	≤ 0.06 - 16	0.5	1	2	98.4	94.1
		MEPM	≤ 0.06 - 128	0.25	1	2	93.5	90.8
		GM	>128	>128	>128	>128	—	0
		CPFX	4 - >128	16	64	64	—	0
		LVFX	1 - 128	4	32	64	—	4.9

び陰性菌の4,080株について、 β -ラクタマーゼ産生性とTAZ/PIPCとその他の汎用薬に対する感受性を検討した。

β -ラクタマーゼ産生株の占める割合は、*M. catarrhalis*, *E. coli*, *Citrobacter* spp., *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, インドール陽性 *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. および *B. fragilis* グループで90%以上であった。

2001年から2006年の調査では、今回の調査と同様に、*E. coli*, *Citrobacter* spp., *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* および *B. fragilis* グループで86.0%から100%の高い β -ラクタマーゼ産生率であり、これらの

菌種においては、依然として β -ラクタマーゼ産生性が重要な抗菌薬耐性因子であることがわかった。また、*H. influenzae* では、11.1%の菌株に β -ラクタマーゼ産生性を認めたが、2001年から2006年の3回の調査で分離された *H. influenzae* の β -ラクタマーゼ産生率が3.8%、8.0%および8.8%であったことから、本菌種における産生率が経年的に着実に増加していることが明らかとなった。本菌種の抗菌薬耐性化については、近年、PBP変異に伴う β -ラクタム系薬耐性が問題とされてきたが¹⁷⁾、今回の β -ラクタマーゼ産生率は1990年前後の *H. influenzae* の β -ラクタマーゼ産生率(15.4~23.0%^{18,19)})に近づいており、*H. influenzae* の関与が疑われる呼吸器感染症、中

耳炎および髄膜炎などに対する抗菌薬治療に際しては、原因菌のβ-ラクタマーゼ産生性についても注意を払う必要があると考えられた。

2001年から2006年の調査⁶⁾では、各菌種におけるESBLs産生株の増加が指摘されていたが、最終年の調査における各菌種のESBLs産生株の検出率はそれぞれ6.4%、4.7%および9.2%であり、今回の調査では、*E. coli*と*P. mirabilis*のESBLs産生株が増加していた。ESBLs産生株の検出頻度には施設差が認められていることから、常日頃の感受性状況のサーベイランスの必要性がより強く示唆される。ESBLs産生株の検出頻度が高い施設では、これらの菌種の関与が推測される感染症における、エンピリック治療薬の選択に際してESBLsの関与を考慮すべきと考えられた。

臨床分離菌のMBLs産生株の検出頻度については、国内での初めての報告²⁰⁾以来、多くの報告^{21~24)}がなされているが、カルバペネム系薬の使用制限などの抗菌薬の適正使用の励行^{25~27)}により、急激な拡大はみられていないようである。しかし、MBLsの臨床的意義は大きく、今後も監視を継続する必要があると考えられる。

4,080株のTAZ/PIPCに対する感受性をCLSIの解釈基準に従って検討したところ、各菌種における感性率は、CLSI基準では80.9% (*P. aeruginosa*)から100% (MSSA, MSCNS, *P. mirabilis*, インドール陽性 *Proteus* spp. および *H. influenzae*)であり、全菌種において80%以上の感性率であった。これらを2001年から2006年における感性率と比較すると、*P. aeruginosa*を除くすべての菌種で耐性化の傾向は認められず、一部の腸内細菌科の菌種では感性化がみられた。

*P. aeruginosa*については、CLSI M100-S22, 2012において本剤の臨床的ブレイクポイントMICが見直され、S (感性)は $\leq 64 \mu\text{g/mL}$ から $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ に変更されている。2001年から2006年の調査における*P. aeruginosa*(全324株)の感性率をCLSI M100-S22, 2012 ($\leq 16 \mu\text{g/mL}$)で判定すると、感性率は75.0%であり、今回の調査における感性率(80.9%)と同等であった。海外における*P. aeruginosa*の本剤感受性については、北米において本剤の使用が始まった1997年から調査され、発売後15年余りにわたって感性率に変化のないことが報告されている⁷⁾。

今回の調査では、*E. coli*、*K. pneumoniae*および*P. mirabilis*において、CAZまたはCTXのMICが $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ で、CVAを添加してもMICが1/8以下に低下せず、アシドメトリー法でセファロスポリナーゼ産生と判定された菌株が、少数ではあるが認められた。近年、これらの菌種において、プラスミド性のセファロスポリナーゼ産生菌が報告されている^{28, 29)}。今後、抗菌薬に対する感受性プロファイルとともに、ESBLsのみならず、セファロスポリナーゼ産生性についても注意を払って検査する必

要があると考えられる。

CLSIとEUCASTの基準により、感性率に大きな乖離のみられた菌種・薬剤が認められた。セファロスポリン系薬では、ESBLs産生菌と*H. influenzae*においてCLSI基準で感受性が高い傾向にあった。CFPMの*H. influenzae*におけるCLSIとEUCASTの基準におけるブレイクポイントMICのS (感性)は、それぞれ $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ と $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ 、IPM/CSとMEPMの*S. pneumoniae*に対するSは、CLSI基準ではそれぞれ $\leq 0.12 \mu\text{g/mL}$ と $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ 、EUCAST基準ではいずれも $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ であり、両基準におけるこれら抗菌薬の用法・用量が同じに設定されていることを考慮すると、両者の感性/耐性基準に対する考え方の相違が窺われる。近年では、TAZ/PIPCのように国内でも欧米の用法・用量が使用できるようになり、分離菌の薬剤感受性判定に際してCLSIやEUCASTのブレイクポイントMICが活用できるようになってきている。しかしながら、国内のみで使用されている抗菌薬や用法・用量も依然として存在していることに加えて、耐性菌の疫学的状況も国・地域によって異なることを考慮すると、国際的にもハーモナイズしながら、日本発の抗菌薬使用に関するガイドラインの作成が必要と考えられる。

本調査は、大鵬薬品工業株式会社の委託を受け、大正富山医薬品株式会社が特定使用成績調査として実施した。

利益相反自己申告：著者 山口恵三、舘田一博、賀来満夫、八木哲也、柳原克紀および青木洋介は、大正富山医薬品株式会社から資金援助を受けている。

文 献

- 1) American Thoracic Society: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416
- 2) Solomkin J S, Mazuski J E, Bradley J S, Rodvold K A, Goldstein E J C, Baron E J, et al: Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 133-64
- 3) Freifeld A, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93
- 4) 日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会：日本版敗血症診療ガイドライン (The Japanese Guidelines for the Management of Sepsis). *日集中医誌* 2013; 20: 124-73
- 5) Gomi H, Solomkin J S, Takada T, Strasberg S M, Pitt H A, Yoshida M, et al: TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 60-70

- 6) 山口恵三, 石井良和, 伊藤喜久, 賀来満夫, 山本達男, 小林芳夫, 他: 2001年~2006年臨床分離株に対する tazobactam/piperacillin の抗菌活性。日化療会誌 2011; 59: 177-87
- 7) Master R N, Clark R B, Karlowsky J A, Ramirez J, Bordon M: Analysis of resistance, cross-resistance and antimicrobial combinations for *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 1997 to 2009. Int J Antimicrob Agents 2011; 34: 291-5
- 8) American Society for Microbiology: Clinical microbiology procedures handbook, 2nd ed. update, Garcia L S (ed.), ASM Press, 2007
- 9) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement. CLSI M100-S22, 2012
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria; Approved guideline. CLSI M45-A, 2006
- 11) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard-seventh edition. CLSI M11-A7, 2007
- 12) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-eighth edition. CLSI M07-A8, 2009
- 13) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; informational supplement. CLSI M11-S1, 2009
- 14) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 3.0, 2013
- 15) O'Callaghan C H, Morris A, Kirby S M, Shingler A H: Novel method for detection of β -lactamase by using a chromogenic cephalosporin substrate. Antimicrob Agents Chemother 1972; 1: 283-8
- 16) Rubin F A, Smith D H: Characterization of R factor β -lactamases by the acidimetric method. Antimicrob Agents Chemother 1973; 3: 68-73
- 17) Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, Chiba N, Hasegawa K, Takeuchi Y, 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 2001; 45: 1693-9
- 18) 横田 健: 臨床分離菌の β -lactamase 産生率と各種薬剤に対する感受性の検討。日化療会誌 1991; 39: 941-52
- 19) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 鈴木由美子, 深山成美, 石原理加: 近年に検出した臨床分離株の β -ラクタマーゼ産生性。Jpn J Antibiot 1995; 48: 421-6
- 20) Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, Mitsuhashi S: Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 147-51
- 21) Yamaguchi K, Ohno A; Levofloxacin Surveillance Group: Investigation of the susceptibility trends in Japan to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in a nationwide collection of clinical isolates: a longitudinal analysis from 1994 to 2002. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 52: 135-43
- 22) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 舘田一博, 岩田守弘: レボフロキサシンサーベイランスグループ: 2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2006; 59: 428-51
- 23) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 舘田一博, 岩田守弘: レボフロキサシンサーベイランスグループ: 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
- 24) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 舘田一博, 岩田守弘: レボフロキサシンサーベイランスグループ: 2010年に全国72施設から分離された臨床分離株12,866株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2012; 65: 181-206
- 25) 植木哲也, 栗屋幸一, 伊藤重彦: Antimicrobial use density 算出時に用いる defined daily dose 設定量の問題点。日化療会誌 2009; 57: 430-3
- 26) 藏前 仁, 犬飼ともみ, 奥川 勝, 夏目美恵子, 佐藤浩二, 杉浦 充: 市中病院における緑膿菌の抗菌薬感受性検査の推移(2008-2010年): カルバペネム系抗菌薬に対する耐性率の低減に注目して。環境感染誌 2012; 27: 220-4
- 27) 仲居 肇, 中村一成, 関野勝弘, 伊藤功治, 渡邊卓嗣, 照沼保徳: 注射用抗菌薬使用量と緑膿菌の感性率の関係。環境感染誌 2012; 27: 278-84
- 28) Jacoby G A: AmpC β -lactamases. Clin Microbiol Rev 2009; 22: 161-82
- 29) Harada S, Ishii Y, Sago T, Tateda K, Yamaguchi K: Chromosomally encoded *bla*_{CMY2} located on a novel SXT/R391-related integrating conjugative element in a *Proteus mirabilis* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 3545-50

Susceptibilities of 4,080 bacterial strains of clinical isolates to tazobactam/piperacillin and other antimicrobial agents as of 2010

Keizo Yamaguchi¹⁾, Yoshikazu Ishii²⁾, Kazuhiro Tateda²⁾, Chikara Shimizu³⁾, Akira Suwabe⁴⁾, Mitsuo Kaku⁵⁾, Akira Hishinuma⁶⁾, Shigefumi Maesaki⁷⁾, Yoshio Kobayashi⁸⁾, Shigemi Kondo⁹⁾, Tetsuya Matsumoto¹⁰⁾, Morihiko Iwata¹¹⁾, Sayoko Kawakami¹²⁾, Yoshihito Otsuka¹³⁾, Masato Maekawa¹⁴⁾, Tetsuya Yagi¹⁵⁾, Yuka Yamagishi¹⁶⁾, Shinichi Fujita¹⁷⁾, Yukio Hida¹⁸⁾, Kaname Nakatani¹⁹⁾, Satoshi Ichiyama²⁰⁾, Ikuko Fujimoto²¹⁾, Hisashi Kohno²²⁾, Hakuo Takahashi²³⁾, Nobuchika Kusano²⁴⁾, Yukinori Kurokawa²⁵⁾, Yaeko Watanabe²⁶⁾, Kiyoshi Negayama²⁷⁾, Hitoshi Miyamoto²⁸⁾, Makiko Kiyosuke²⁹⁾, Kouichi Mashiba³⁰⁾, Katsunori Yanagihara³¹⁾, Yosuke Aoki³²⁾ and Kazufumi Hiramatsu³³⁾

¹⁾ Department of Advanced and Integrated Analysis of Infectious Diseases, Toho University School of Medicine, 5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, Japan, ²⁾ Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine, ³⁾ Division of Laboratory and Transfusion Medicine, Hokkaido University Hospital, ⁴⁾ Central Clinical Laboratory, Iwate Medical University Hospital, ⁵⁾ The Department of Clinical Laboratory, Tohoku University Graduate School of Medicine, ⁶⁾ Department of Infection Control and Clinical Laboratory Medicine, Dokkyo Medical University, ⁷⁾ Department of Infectious Disease and Infection Control, Saitama Medical University, ⁸⁾ Department of Laboratory Medicine, Keio University Hospital, ⁹⁾ Department of Laboratory Medicine, Juntendo University School of Medicine, ¹⁰⁾ Department of Microbiology, Tokyo Medical University, ¹¹⁾ Department of Clinical Laboratory, Toho University Omori Medical Center, ¹²⁾ Department of Infection Control and Prevention, Teikyo University Hospital, ¹³⁾ Laboratory of Medicine, Kamada Medical Center, ¹⁴⁾ Department of Laboratory Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, ¹⁵⁾ Center of National and Public University Hospital for Infection Control, Nagoya University Hospital, ¹⁶⁾ Department of Clinical Infectious Diseases, Aichi Medical University Hospital, ¹⁷⁾ Department of Infection Control and Prevention, Kanazawa University Hospital, ¹⁸⁾ Department of Clinical Laboratories, University of Fukui Hospital, ¹⁹⁾ Central Clinical Laboratories, Mie University Hospital, ²⁰⁾ Department of Clinical Laboratory Medicine and Infectious Diseases, Kyoto University Graduate School of Medicine, ²¹⁾ Clinical Laboratory, Nara Medical University Hospital, ²²⁾ Department of Clinical Laboratory, Tenri Hospital, ²³⁾ Clinical Sciences and Laboratory Medicine, Kansai Medical University Hirakata Hospital, ²⁴⁾ Department of Infectious Disease, Okayama University Hospital, ²⁵⁾ Central Clinical Laboratory, Kawasaki Medical School Hospital, ²⁶⁾ Department of Laboratory Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital, ²⁷⁾ Department of Clinical Laboratory, Kagawa University Hospital, ²⁸⁾ Division of Medical Technology, Ehime University Hospital, ²⁹⁾ Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyushu University Hospital, ³⁰⁾ Department of General Medicine · Department of Clinical Laboratory, Kitakyushu Municipal Medical Center, ³¹⁾ Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital, ³²⁾ Division of Infectious Disease and Hospital Epidemiology, Saga University Hospital, ³³⁾ Clinical Laboratory Center, Oita University Hospital

Surveillance of β -lactamase production and susceptibilities to antimicrobial agents including tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) in 4,080 bacterial strains isolated in 2010 were conducted in Japan. β -Lactamase production was investigated over 90% of the strains of *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, indole-positive *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. and *Bacteroides fragilis* group., about 60% of staphylococci and 11.1% of *Haemophilus influenzae*. An increase of the β -lactamase producers in *H. influenzae* strains was noted, when compared with previous investigations conducted between 2001 and 2006. Extended spectrum β -lactamase (ESBLs) producing strains in *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* were 17.8%, 3.9% and 12.8%, respectively. Increasing levels of ESBLs producers in *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* were investigated compared with previous investigations. Metallo β -lactamase producers in *E. cloacae*, *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. were 2.5%, 1.0% and 3.3%, respectively, and no strain of *S. marcescens* was detected. Susceptibility of 4,080 strains to TAZ/PIPC based on the criteria of the Clinical and Laboratory Standards Institute were distributed from 80.9% in *P. aeruginosa* to 100% in methicillin-susceptible *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci, *P. mirabilis*, *Proteus* spp. (except for *Proteus mirabilis*) and *H. influenzae* including β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae*. When compared with those in previous investigations, susceptibility to TAZ/PIPC in this decade was not changed and some species of *Enterobacteriaceae* tend to be susceptible. From these results, TAZ/PIPC is considered as a useful initial therapeutic antimicrobial agent for the infectious diseases reported in various therapeutic guidelines.