

【原著・基礎】

各種臨床分離株の cefepime に対する感受性サーベイランス

井上 松久¹⁾・荒明美奈子¹⁾・平田 泰良²⁾・秋沢 宏次³⁾
木下 承皓⁴⁾・橋本 弘司⁵⁾・草野 展周^{6) #)}・斎藤 厚⁶⁾

¹⁾北里大学医学部微生物学教室*, ²⁾北里大学病院検査部,

³⁾北海道大学医学部付属病院検査部, ⁴⁾神戸大学医学部付属病院中央検査部,

⁵⁾久留米大学病院中央臨床検査部, ⁶⁾琉球大学医学部第一内科,

現: 岡山大学医学部附属病院中央検査部

(平成 13 年 10 月 18 日受付・平成 13 年 11 月 14 日受理)

Cefepime (CFPM) 市販後調査のために 3 回にわたり菌株を収集し, 各種臨床分離株の CFPM に対する感受性推移を検討した。被験菌は第 1 回調査として 1996 年 5 月より 7 月までに臨床材料より分離された 20 菌種 596 株, 第 2 回調査として 1998 年 5 月より 9 月までに分離された同 20 菌種 523 株と第 3 回調査として 2000 年 1 月より 2001 年 1 月に分離された同 20 菌種 551 株である。第 3 回調査に分離された各種被験菌の CFPM に対する感受性は, 第 1 回および第 2 回の調査時に分離された被験菌のそれとほぼ同様な傾向を示した。しかし, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の MIC₉₀ 値は第 1, 2 回調査に比べ, 第 3 回収集菌でやや高い傾向にあった。グラム陰性菌の CFPM に対する感受性は第 1 回, 2 回, 3 回の調査でほぼ同様で良好であったが, *Escherichia coli* から第 2 回調査に 2 株, 第 3 回調査に *Klebsiella pneumoniae* から 1 株 ceftazidime (CAZ) の MIC が 100 µg/mL の株が分離された。*Pseudomonas aeruginosa* に対する CFPM の抗菌力は ceftazidime (CAZ), imipenem/cilastatin (IPM/CS) とほぼ同程度であり, 過去 3 回の調査で変動は見られなかった。*Serratia marcescens* では第 1 回収集株のなかに, IPM/CS を含むすべての薬剤に対して 100 µg/mL 以上の菌株が 1 株分離された。以上, 3 回にわたる調査で収集した各種菌株に対する注射用 β-ラクタム系薬の抗菌力は, 大きな変動が認められなかった。特に, CFPM はグラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを有し, 優れた抗菌力を示し, 各菌種に対する発売後の感受性の低下は少なく, 耐性化しにくい薬剤と考えられた。

Key words: cefepime, 感受性, セフェム系抗生物質, 市販後特別調査

抗菌薬の進歩・開発は著しく, 多くの抗菌薬が医療の現場で使用され, 感染症の治療に大きく貢献している。しかし, 一方で抗菌薬と耐性菌出現の問題は, これまで新薬の市販後の使用量の増加や使用年数などに伴い増加の繰り返しでもあった。1980 年代中頃からの黄色ブドウ球菌での MRSA の出現, 1990 年代に入り肺炎球菌での penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) などグラム陽性菌における β-ラクタム系薬を含む多剤に対する耐性化や, グラム陰性菌では各種 β-ラクタマーゼ, 特にカルバペネム系薬も分解する Class B type¹⁻³⁾ や, 基質特異性の拡張した extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) などの産生⁴⁾ による耐性菌が出現しつつある。このような状況下, これらの β-ラクタマーゼに対して親和性が低い, いわゆる第 4 世代セフェム系薬, cefepime (CFPM) が開発され, 諸外国およびわが国においても 1995 年に発売され広く臨床で使用されている⁵⁻⁹⁾。抗菌薬を長く使用するためには, 臨床の場での適正使用が重要であり, そのためには常に臨床材料から分

離される菌に対する抗菌薬の感受性を調査し, 耐性化の状況を把握することが重要となる。CFPM の臨床分離菌に対する感受性の動向を経年的に比較することは, CFPM に対する耐性化の把握のみならず, 抗菌薬の適正使用や新規耐性機構をもつ耐性菌の早期発見の観点からも重要である。そこで今回, 1996, 1998 および 2000 年に分離された臨床分離菌株を対象として CFPM の抗菌力の変動の可能性について, 他の注射用 β-ラクタム系薬のそれと比較検討した。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

Cefepime (CFPM, プリストル製薬), ceftazidime (CAZ, グラクソスミスクライン), cefotaxime (CTX, 中外製薬), piperacillin (PIPC, 三共), imipenem/cilastatin (IPM/CS, 萬有製薬) の力価の明らかな標品を使用した。IPM/CS については IPM の力価として換算した。

* 神奈川県相模原市北里 1-15-1

2. 使用菌株

1996年5月より7月までの3か月間に各種臨床材料より収集した20菌種597株(第1回), 1998年5月より9月までの5か月に収集した20菌種523株(第2回), および2000年1月より2001年1月までに収集した20菌種551株(第3回)を被験菌とした。

3. 最小発育阻止濃度(MIC)の測定

日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定法¹⁰⁾(寒天平板希釈法)に準じ, MICを測定した。感受性測定用寒天培地として sensitivity disk agar-N(SDA, 日水製薬)また, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella(Branhamella) catarrhalis* には5%ウマ脱繊維血液加SDAを, *Haemophilus influenzae* には5%ウマ脱繊維血液加SDAチョコレート

培地を使用した。また, 嫌気性菌にはGAM寒天培地(日水製薬)を用いた。

4. 最小殺菌濃度(MBC)の測定

2倍希釈系列の抗菌薬を含む sensitivity test broth(STB, 日水製薬)に試験菌を約 10^5 CFU/mLになるように接種し, 35-20時間培養後, MICを測定した。その後, 発育の見られなかった培養液の10 μ Lを薬剤無添加SDAに接種後, 30-20時間培養し, 発育コロニーの認められなかった最小薬剤濃度をMBCとした。

II. 結 果

Tables 1~4に第1回~第3回調査の各菌種のMIC分布をMIC rangeおよび90%(MIC₉₀)をそれぞれ示した。

1. グラム陽性球菌(Table 1)

Table 1. *In vitro* activity of antibacterial agents against clinical isolates

Organism	Drug	MIC (μ g/mL)					
		1 st (1996)		2 nd (1998)		3 rd (2000)	
		range	90%	range	90%	range	90%
		N = 42		N = 30		N = 36	
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> (MSSA)	cefepime	0.78-3.13	3.13	0.39-3.13	3.13	1.56-6.25	3.13
	cefazopran	0.39-1.56	1.56	0.39-1.56	0.78	0.78-1.56	1.56
	cefpirome	0.20-0.78	0.78	0.20-0.78	0.78	0.39-1.56	0.78
	ceftazidime	3.13-12.5	6.25	3.13-12.5	12.5	6.25-25	12.5
	cefotaxime	0.39-3.13	1.56	0.20-3.13	3.13	0.78-6.25	3.13
	piperacillin	0.39-12.5	6.25	0.39-25	12.5	0.39-25	6.25
	imipenem/ cilastatin	0.025-0.025	0.025	0.025-0.025	0.025	0.025-0.05	0.025
			N = 39		N = 23		N = 37
Methicillin-susceptible <i>S. epidermidis</i> (MSSE)	cefepime	0.20-3.13	3.13	0.20-3.13	1.56	0.39-6.25	3.13
	cefazopran	0.20-1.56	0.78	0.10-0.78	0.78	0.20-3.13	1.56
	cefpirome	0.10-3.13	1.56	0.20-0.78	0.78	0.20-3.13	1.56
	ceftazidime	1.56-12.5	12.5	3.13-12.5	12.5	3.13-25	12.5
	cefotaxime	0.20-6.25	6.25	0.39-6.25	3.13	0.39-12.5	6.25
	piperacillin	0.10-3.13	3.13	0.20-3.13	3.13	0.20-12.5	3.13
	imipenem/ cilastatin	0.025-3.13	0.39	0.025-0.39	0.05	0.025-0.78	0.39
			N = 33		N = 29		N = 36
<i>S. pneumoniae</i>	cefepime	0.013-0.39	0.20	0.013-0.78	0.20	0.013-0.78	0.39
	cefazopran	0.025-0.39	0.20	0.025-0.78	0.20	0.025-1.56	0.39
	cefpirome	0.006-0.39	0.20	0.013-0.39	0.20	0.013-0.39	0.20
	ceftazidime	0.10-25	3.13	0.10-6.25	3.13	0.10-12.5	6.25
	cefotaxime	0.006-0.39	0.39	0.013-0.78	0.20	0.006-0.39	0.39
	piperacillin	0.013-3.13	0.78	0.013-1.56	0.78	0.013-1.56	1.56
	imipenem/ cilastatin	0.003-0.10	0.05	0.003-0.20	0.05	0.003-0.20	0.10
			N = 14		N = 15		N = 19
<i>S. pyogenes</i>	cefepime	0.013-0.025	0.025	0.013-0.025	0.025	0.013-0.025	0.025
	cefazopran	0.025-0.05	0.05	0.025-0.025	0.025	0.025-0.05	0.05
	cefpirome	0.006-0.025	0.013	0.006-0.013	0.013	0.006-0.013	0.013
	ceftazidime	0.10-0.20	0.20	0.10-0.20	0.20	0.10-0.20	0.20
	cefotaxime	0.006-0.025	0.025	0.013-0.013	0.013	0.006-0.025	0.025
	piperacillin	0.05-0.05	0.05	0.05-0.10	0.10	0.05-0.10	0.10
	imipenem/ cilastatin	0.003-0.006	0.006	0.003-0.003	0.003	0.006-0.013	0.006

メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対する抗菌力は MIC₉₀ 値比較では IPM/CS がもっとも優れ (MIC₉₀: 0.025 µg/mL), 次いで CPR (MIC₉₀: 0.78 µg/mL), CZOP (MIC₉₀: 1.56 µg/mL), CFPM (MIC₉₀: 3.13 µg/mL) であった。MSSA においては, いずれの薬剤に対する経年的な感受性の変化は認められなかった。

メチシリン感受性 *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) に対する抗菌力は IPM/CS がもっとも優れ (MIC₉₀: 0.05 ~ 0.39 µg/mL), 次いで CZOP, CPR (MIC₉₀: 0.78 ~ 1.56 µg/mL), CFPM (MIC₉₀: 1.56 ~ 3.13 µg/mL) であった。MSSE も MSSA 同様被験薬に対する経年的な感受性の変化は認められなかった。

S. pneumoniae に対する抗菌力は IPM/CS がもっとも優れ (MIC₉₀: 0.05 ~ 0.10 µg/mL), 次いで CPR, CFPM, CZOP および CTX であった。全体的に第3回調査では前2回に比べやや感受性に低下傾向がみられた。

S. pyogenes に対する各抗菌薬の MIC₉₀ 値は CAZ, PIPC で 0.20, 0.05 ~ 0.10 µg/mL, その他の抗菌薬についてはいずれも 0.025 µg/mL 以下と良好であり, 経年的変化は認められなかった。

2. グラム陰性菌 (Tables 2 ~ 4)

Escherichia coli に対する抗菌力は MIC₉₀ 値の比較では CFPM が 0.025 ~ 0.05 µg/mL, CZOP, CPR, IPM/CS がほぼ同等 (0.05 ~ 0.10 µg/mL) の抗菌力を示した。一方, CAZ は 0.39 ~ 1.56 µg/mL, CTX は 0.20 ~ 0.39 µg/mL であった。PIPC を除き, 経年的変化は認められなかった。しかし, 第2回調査時には CAZ に対して 100 µg/mL の MIC を示す菌株が2株検出された。この2株に対する CFPM の MIC は, 0.78, 1.56 µg/mL と CAZ に比べ低い値を示した。

Klebsiella pneumoniae に対する CFPM の MIC₉₀ 値は, 0.025 ~ 0.10 µg/mL ともっとも優れ, CZOP, CTX, CPR の MIC₉₀ 値は, 0.05 ~ 0.20 µg/mL, CAZ, IPM/CS の MIC₉₀ 値は, 0.10 ~ 0.20 µg/mL であった。各抗菌薬の経年的な感受性の低下は認められなかった。しかし, 第2回調査で CAZ の MIC が 50 µg/mL の菌株が1株, 第3回調査では 100 µg/mL の MIC の菌株が1株分離された。これらの菌株に対する CFPM の MIC は 3.13 µg/mL であった。

Citrobacter freundii に対する MIC₉₀ 値比較では, IPM/CS がもっとも優れ (0.20 ~ 0.39 µg/mL), 次いで CFPM の 0.39 ~ 1.56 µg/mL, CPR と CZOP の 0.78 ~ 3.13 µg/mL であった。CAZ に対する感受性は2峰性であり, 0.2 µg/mL から 0.78 µg/mL までのグループと 25 µg/mL 以上の MIC を示すグループに分かれた。CAZ の MIC が 25 µg/mL 以上の菌株に対する CFPM の MIC は 0.2 ~ 3.13 µg/mL であり, CAZ 耐性菌に対する

CFPM の優れた抗菌力が示された。各薬剤とも若干, 経年的に感受性の低下が認められた。

Enterobacter cloacae に対する CFPM の MIC₉₀ 値は, 第3回目ももっとも優れ 0.10 µg/mL であった。これは MIC 0.39 µg/mL 以上の菌株が第1回目で29株中8株, 第2回目で30株中4株および第3回目は21株中2株であったことを反映していると考えられた。一方, CAZ は MIC₅₀ 値 (3.13, 0.20, 0.20 µg/mL) と MIC₉₀ 値 (50, 25, 6.25 µg/mL) の差が大きく, 第1, 2, 3回調査それぞれで 24.1, 13.3, 9.5% の耐性菌 (MIC 25 µg/mL 以上) が存在した。*Enterobacter aerogenes* に対する MIC₉₀ 値は CFPM (0.10 ~ 0.39 µg/mL) がもっとも優れていた。しかし, *E. cloacae* 同様 CAZ の MIC₅₀ 値と MIC₉₀ 値の差が大きかった。いずれの薬剤においても大きな年次的変化は認められなかった。

Proteus mirabilis に対する抗菌力は, MIC₉₀ 値比較では CTX (0.05 µg/mL) が優れ, 次いで CFPM (0.05 ~ 0.10 µg/mL) が優れていた。第2回目の収集株のなかに, IPM/CS に 25 µg/mL を示す菌株が1株分離され, この菌株に対する CFPM の MIC は 3.13 µg/mL と比較的低い値を示した。MIC₉₀ 値比較では各調査回での感受性の変化はなかった。*Proteus vulgaris* に対する MIC₉₀ 値は, PIPC の第1回目を除き 3.13 µg/mL 以下であった。第1回調査では PIPC に 100 µg/mL, CZOP に 50 µg/mL を示す菌株が1株分離された。しかし, 両菌種に対する CFPM の MIC₉₀ 値に年次的変化は認められなかった。

Morganella morganii に対しては PIPC を除きいずれの薬剤も優れた抗菌力を示し, 特に CFPM は3回の調査のすべての分離株に対して MIC は 0.05 µg/mL 以下であった。しかし, CTX や CAZ に対する MIC が 12.5 µg/mL 以上の菌株が各回の調査で1株検出された。

Serratia marcescens に対する CFPM の MIC₉₀ 値は, 第1回, 第2回および第3回でそれぞれ 0.78, 0.78 および 12.5 µg/mL と上昇傾向にあった。これは, CFPM に 100 µg/mL の MIC を示す菌株が, 第1回目の1株に対し第3回目では4株分離されたためである。第1回目に分離された菌株は IPM/CS 100 µg/mL の MIC に加え, いずれの薬剤の MIC も 100 µg/mL 以上を示し, PCR 法により classB 型 β -ラクタマーゼ遺伝子が確認されている。

H. influenzae に対しては CTX の抗菌力が MIC₉₀ 値 0.025 ~ 0.39 µg/mL と優れており, セフェム系5薬剤では第3回の MIC が上昇していた。特に CZOP は第3回の MIC₉₀ 値は 6.25 µg/mL と他剤と比べ高い値であった。一方, IPM/CS の MIC₉₀ 値は3回とも 3.13 µg/mL とその抗菌力は他剤と比べ弱いものの, 年次変化はみられなかった。

M. (B.) catarrhalis に対しては IPM/CS, CAZ が

Table 2-1 . *In vitro* activity of antibacterial agents against clinical isolates

Organism	Drug	MIC (µg/mL)					
		1 st (1996)		2 nd (1998)		3 rd (2000)	
		range	90%	range	90%	range	90%
		N = 42		N = 40		N = 42	
<i>E. coli</i>	cefepime	0.025-0.05	0.025	0.025-1.56	0.05	0.025-0.20	0.05
	cefazopran	0.025-0.10	0.05	0.025-1.56	0.05	0.025-0.10	0.05
	cefpirome	0.025-0.10	0.05	0.025-1.56	0.05	0.025-0.20	0.05
	ceftazidime	0.05-1.56	0.78	0.05-100	1.56	0.025-3.13	0.39
	cefotaxime	0.025-0.78	0.39	0.025-1.56	0.39	0.025-1.56	0.20
	piperacillin	0.39->100	12.5	0.78->100	25	0.78->100	50
	imipenem/ cilastatin	0.025-0.20	0.10	0.05-0.10	0.10	0.05-0.20	0.10
			N = 40		N = 43		N = 41
<i>K. pneumoniae</i>	cefepime	0.025-0.20	0.10	0.025-3.13	0.025	0.025-3.13	0.05
	cefazopran	0.025-0.39	0.10	0.025-6.25	0.05	0.025-6.25	0.05
	cefpirome	0.025-0.39	0.20	0.025-1.56	0.05	0.025-1.56	0.05
	ceftazidime	0.025-0.78	0.20	0.025-50	0.10	0.025-100	0.20
	cefotaxime	0.025-0.39	0.10	0.025-25	0.05	0.025-12.5	0.10
	piperacillin	0.78->100	12.5	0.39->100	12.5	0.78->100	6.25
	imipenem/ cilastatin	0.05-0.20	0.10	0.05-0.78	0.10	0.05-0.20	0.20
			N = 36		N = 24		N = 31
<i>C. freundii</i>	cefepime	0.025-3.13	0.39	0.025-0.78	0.78	0.025-3.13	1.56
	cefazopran	0.025-12.5	1.56	0.025-3.13	1.56	0.05-12.5	3.13
	cefpirome	0.025-6.25	0.78	0.025-3.13	1.56	0.025-6.25	3.13
	ceftazidime	0.05-100	25	0.20->100	100	0.10->100	100
	cefotaxime	0.025-100	12.5	0.05-50	25	0.05-50	50
	piperacillin	0.78->100	50	1.56->100	>100	1.56->100	>100
	imipenem/ cilastatin	0.10-0.78	0.20	0.05-0.39	0.20	0.10-0.78	0.39
			N = 29		N = 30		N = 21
<i>E. cloacae</i>	cefepime	0.025-12.5	1.56	0.025-100	0.39	0.025-6.25	0.10
	cefazopran	0.025-6.25	6.25	0.05-100	0.78	0.05-25	0.20
	cefpirome	0.025-12.5	3.13	0.025-100	0.78	0.025-6.25	0.20
	ceftazidime	0.05-100	50	0.10->100	25	0.10-100	6.25
	cefotaxime	0.025->100	100	0.05-100	25	0.05->100	3.13
	piperacillin	0.78->100	>100	0.78->100	25	0.78->100	12.5
	imipenem/ cilastatin	0.05-0.20	0.20	0.05-0.39	0.20	0.10-0.78	0.39
			N = 27		N = 30		N = 21
<i>E. aerogenes</i>	cefepime	0.025-1.56	0.20	0.025-0.78	0.10	0.025-3.13	0.39
	cefazopran	0.025-6.25	0.39	0.025-1.56	0.20	0.05-6.25	0.78
	cefpirome	0.025-3.13	0.39	0.025-0.78	0.20	0.025-3.13	0.39
	ceftazidime	0.05-50	25	0.025->100	12.5	0.05->100	50
	cefotaxime	0.025-100	12.5	0.025-50	12.5	0.025->100	25
	piperacillin	0.39->100	100	0.10-100	25	0.39->100	50
	imipenem/ cilastatin	0.10-0.78	0.78	0.05-0.78	0.39	0.10-0.78	0.78
			N = 33		N = 25		N = 23
<i>P. mirabilis</i>	cefepime	0.025-0.10	0.10	0.025-3.13	0.05	0.025-0.10	0.10
	cefazopran	0.10-0.39	0.20	0.10-1.56	0.20	0.10-0.20	0.20
	cefpirome	0.025-0.20	0.10	0.025-3.13	0.10	0.05-0.20	0.10
	ceftazidime	0.05-0.10	0.10	0.025-1.56	0.10	0.05-0.10	0.10
	cefotaxime	0.025-0.10	0.05	0.025-25	0.05	0.025-0.10	0.05
	piperacillin	0.39-1.56	1.56	0.20-25	0.78	0.39-1.56	1.56
	imipenem/ cilastatin	0.20-1.56	0.78	0.20-25	1.56	0.20-1.56	1.56

Table 2-2. *In vitro* activity of antibacterial agents against clinical isolates

Organism	Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					
		1 st (1996)		2 nd (1998)		3 rd (2000)	
		range	90%	range	90%	range	90%
		N = 24		N = 12		N = 24	
<i>P. vulgaris</i>	cefepime	0.025-1.56	0.10	0.025-0.10	0.10	0.025-0.20	0.10
	cefazopran	0.05-50	0.78	0.20-12.5	0.78	0.20-12.5	1.56
	cefpirome	0.025-12.5	0.39	0.05-3.13	0.20	0.10-3.13	0.39
	ceftazidime	0.025-0.78	0.10	0.025-0.39	0.10	0.05-0.39	0.20
	cefotaxime	0.025-12.5	0.10	0.025-3.13	0.05	0.025-1.56	0.20
	piperacillin	0.20-100	12.5	0.20-25	0.78	0.20-12.5	3.13
	imipenem/ cilastatin	0.20-3.13	3.13	0.20-3.13	1.56	0.20-3.13	3.13
		N = 27		N = 23		N = 15	
<i>M. morgani</i>	cefepime	0.025-0.05	0.025	0.025-0.05	0.025	0.025-0.025	0.025
	cefazopran	0.10-1.56	0.39	0.10-3.13	0.20	0.10-1.56	0.39
	cefpirome	0.025-0.10	0.05	0.025-0.39	0.025	0.025-0.20	0.05
	ceftazidime	0.05-12.5	1.56	0.05-25	0.39	0.05-6.25	0.20
	cefotaxime	0.025-6.25	1.56	0.025-12.5	0.39	0.025-6.25	0.20
	piperacillin	0.39-100	6.25	0.39-100	3.13	0.39-25	6.25
	imipenem/ cilastatin	0.10-3.13	3.13	0.39-3.13	1.56	0.78-3.13	3.13
		N = 41		N = 37		N = 42	
<i>S. marcescens</i>	cefepime	0.025-100	0.78	0.025-3.13	0.78	0.025-100	12.5
	cefazopran	0.10- > 100	0.78	0.05-6.25	0.39	0.10- > 100	50
	cefpirome	0.025- > 100	0.78	0.025-3.13	0.39	0.025- > 100	25
	ceftazidime	0.10- > 100	1.56	0.05-1.56	0.78	0.10- > 100	12.5
	cefotaxime	0.10- > 100	6.25	0.05-50	6.25	0.10- > 100	> 100
	piperacillin	0.78- > 100	12.5	0.39-50	25	0.78- > 100	> 100
	imipenem/ cilastatin	0.10-100	0.39	0.10-1.56	0.78	0.10-3.13	0.39

Table 3 *In vitro* activity of antibacterial agents against clinical isolates

Organism	Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					
		1 st (1996)		2 nd (1998)		3 rd (2000)	
		range	90%	range	90%	range	90%
		N = 37		N = 54		N = 41	
<i>H. influenzae</i>	cefepime	0.025-0.78	0.20	0.025-0.78	0.10	0.025-1.56	0.78
	cefazopran	0.025-6.25	0.78	0.05-6.25	0.39	0.025-12.5	6.25
	cefpirome	0.025-0.39	0.20	0.025-0.20	0.10	0.025-0.78	0.78
	ceftazidime	0.025-0.39	0.20	0.025-0.78	0.20	0.025-1.56	0.39
	cefotaxime	0.025-0.39	0.05	0.025-0.39	0.025	0.025-0.78	0.39
	piperacillin	0.025-25	12.5	0.025-12.5	1.56	0.025-6.25	0.78
	imipenem/ cilastatin	0.10-3.13	3.13	0.05-12.5	3.13	0.05-6.25	3.13
		N = 24		N = 15		N = 21	
<i>M.(B.) catarrhalis</i>	cefepime	0.10-1.56	1.56	0.10-1.56	1.56	0.10-1.56	1.56
	cefazopran	0.20-3.13	3.13	0.05-1.56	1.56	0.05-3.13	1.56
	cefpirome	0.025-1.56	1.56	0.025-1.56	1.56	0.05-1.56	0.78
	ceftazidime	0.025-0.20	0.20	0.025-0.20	0.20	0.025-0.20	0.10
	cefotaxime	0.025-0.78	0.78	0.025-0.78	0.78	0.025-0.78	0.39
	piperacillin	0.025-0.20	0.20	0.025-0.39	0.39	0.025-0.39	0.20
	imipenem/ cilastatin	0.025-0.10	0.10	0.025-0.10	0.10	0.025-0.10	0.05

優れた抗菌力を示し、その MIC₉₀ 値は 0.05 ~ 0.10, 0.10 ~ 0.20 µg/mL であった。CFPM に対する MIC₉₀ 値は 1.56 µg/mL であり感受性年次変化は認められなかった。

Pseudomonas aeruginosa に対する CFPM と CZOP の MIC₉₀ 値は 6.25 ~ 12.5 µg/mL と同程度であり、CTX

(> 100 µg/mL) に比べ良好な値を示し、これらの薬剤に対する MIC₉₀ 値は 3 回の調査で変化は認められなかった。IPM/CS は第 1 回調査時の感受性ピークは 1.56 µg/mL であったが、第 2 回、第 3 回では 1.56 µg/mL と 12.5 µg/mL にそれぞれピークが認められた。

Burkholderia cepacia については第 1 回収集株で

Table 4 *In vitro* activity of antibacterial agents against clinical isolates

Organism	Drug	MIC (µg/mL)					
		1 st (1996)		2 nd (1998)		3 rd (2000)	
		range	90%	range	90%	range	90%
		N = 43		N = 30		N = 41	
<i>P. aeruginosa</i>	cefepime	0.20-100	12.5	0.78-100	12.5	0.78-100	12.5
	cefazopran	0.20->100	12.5	0.39-100	12.5	0.39->100	6.25
	cefpirome	0.39->100	50	0.78->100	25	1.56->100	25
	ceftazidime	0.39->100	3.13	0.20-100	25	0.39->100	12.5
	cefotaxime	0.78->100	>100	0.78->100	>100	3.13->100	>100
	piperacillin	0.39-100	50	0.20->100	50	1.56->100	100
	imipenem/ cilastatin	0.39-50	12.5	0.20-25	12.5	0.20-100	12.5
			N = 21		N = 12		N = 16
<i>B. cepacia</i>	cefepime	3.13-50	25	1.56-25	25	0.78-25	12.5
	cefazopran	6.25-100	100	3.13->100	>100	0.78-100	25
	cefpirome	3.13-100	50	3.13-100	100	0.78-50	25
	ceftazidime	0.78-100	100	0.39-3.13	3.13	0.39-3.13	1.56
	cefotaxime	3.13-50	50	1.56-100	100	1.56-50	12.5
	piperacillin	0.78-50	25	0.39-1.56	1.56	0.39-50	6.25
	imipenem/ cilastatin	0.78->100	>100	0.78-6.25	3.13	1.56-6.25	6.25
			N = 28		N = 24		N = 16
<i>Acinetobacter</i> spp.	cefepime	0.39-25	25	1.56-50	12.5	0.78-50	25
	cefazopran	0.20-25	25	0.78-100	12.5	0.39-100	12.5
	cefpirome	0.39-50	25	1.56-100	25	0.78-100	25
	ceftazidime	0.39-50	25	0.78-25	12.5	1.56-12.5	6.25
	cefotaxime	0.78-100	50	3.13-50	25	6.25-25	25
	piperacillin	0.78-100	50	3.13->100	50	3.13->100	25
	imipenem/ cilastatin	0.025-3.13	0.39	0.05-25	1.56	0.05-25	0.20
			N = 12		N = 24		N = 10
<i>Bacteroides</i> spp.	cefepime	12.5->100	>100	6.25->100	>100	6.25->100	>100
	cefazopran	6.25->100	>100	3.13->100	>100	3.13->100	>100
	cefpirome	6.25->100	>100	6.25->100	>100	6.25->100	>100
	ceftazidime	6.25->100	>100	6.25->100	>100	6.25->100	>100
	cefotaxime	3.13->100	>100	0.39->100	100	1.56-100	100
	piperacillin	1.56->100	>100	0.78->100	100	1.56->100	>100
	imipenem/ cilastatin	0.10-0.78	0.78	0.05-6.25	0.78	0.10-1.56	0.78
			N = 4		N = 3		N = 18
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	cefepime	0.20-6.25	6.25	0.39-25	25	0.10->100	50
	cefazopran	0.10-3.13	3.13	1.56->100	>100	0.10->100	100
	cefpirome	0.05-3.13	3.13	0.20-6.25	6.25	0.10->100	12.5
	ceftazidime	1.56-6.25	6.25	0.39-12.5	12.5	0.39->100	50
	cefotaxime	0.05-1.56	1.56	0.10-6.25	6.25	0.05-25	12.5
	piperacillin	0.025-0.10	0.10	0.10-6.25	6.25	0.025-50	12.5
	imipenem/ cilastatin	0.025-0.20	0.20	0.05-0.78	0.78	0.025-3.13	3.13

IPM/CS の MIC が 25, 100 µg/mL 以上の菌株が 21 株中それぞれ 2 株, 3 株分離されたが, 1998, 2000 年分離菌のなかからはこのような耐性菌は検出されなかった。一方セフェム系薬のなかでは CAZ の MIC₉₀ 値が 1998 年, 2000 年分離菌で 3.13 µg/mL および 1.56 µg/mL と CEPM, CZOP, CPR および CTX に比べ良好な値を示した。一方, PIPC は 1998 年分離菌で MIC₉₀ 値が 1.56 µg/mL を示した。

その他 *Acinetobacter* spp. に対する CFPM, CZOP, CPR, CTX, CAZ, PIPC の MIC₉₀ 値は 3 回の調査と

も高かった。これに対し, IPM/CS は MIC が 0.20 ~ 1.56 µg/mL と良好な抗菌力であった。*Bacteroides* spp. に対しても IPM の MIC₉₀ 値は 0.78 µg/mL と優れていたが, その他の薬剤の MIC₉₀ 値はいずれの調査でも 100, > 100 µg/mL と大きかった。*Peptostreptococcus* spp. は収集菌株が第 1 回 4 株, 第 2 回 3 株と少なかったものの, いずれの薬剤に対しても第 3 回収集菌株で感受性が悪くなっている傾向であった。

3) グラム陰性菌に対する MBC

E. coli, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*,

Table 5. MBC/MIC ratio against 5 strains per survey of gram-negative bacteria

Organism	Drug	1 st			2 nd			3 rd		
		1-2	4	8	1-2	4	8	1-2	4	8
<i>E. coli</i>	cefepime	5			5			5		
	cefazopran	5			5			5		
	ceftazidime	5			5			5		
	cefotaxime	5			5			4	1	
	piparacillin	4		1	4		1	5		
	imipenem/cilastain	4		1				5		
	<i>K. pneumoniae</i>	cefepime	5			5			5	
cefazopran		5			5			5		
ceftazidime		5			5			5		
cefotaxime		5			5			5		
piparacillin		3	1	1	4	1		5		
imipenem/cilastain		2	2	1	3	2		5		
<i>C. freundii</i>		cefepime	5			5			5	
	cefazopran	5			4	1		5		
	ceftazidime	5			5			5		
	cefotaxime	5			4	1		5		
	piparacillin	5			5			5		
	imipenem/cilastain	2	2	1	3	1	1	4	1	
	<i>E. cloacae</i>	cefepime	5			5			5	
cefazopran		5			4		1	5		
ceftazidime		5			4	1		5		
cefotaxime		5			5			5		
piparacillin		5			5			5		
imipenem/cilastain		4	1		3		2	5		
<i>S. marcescens</i>		cefepime	4		1	5			5	
	cefazopran	4	1		5			4	1	
	ceftazidime	4		1	5			4	1	
	cefotaxime	5			5			4	1	
	piparacillin	2	1	2	4	1		4	1	
	imipenem/cilastain	5			4		1	4	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	cefepime	4			5			5	
cefazopran		4			4			4		
ceftazidime		1		4	4		1	2		3
cefotaxime		5			5			5		
piparacillin		5			4	1		5		
imipenem/cilastain		1		4	4		1	2	1	2
imipenem/cilastain		4	1		5			4	1	

S. marcescens, *P. aeruginosa* の各回収集株から無作為に各 5 株を抽出し、それぞれ MBC/MIC 比を求めた。その分布を Table 5 に示した。CFPM, CAZ はいずれの菌種の菌株に対しても MBC/MIC 比が 1~2 であった。一方、IPM/CS は *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *S. marcescens* のなかに MBC/MIC 比が 4~8 を示す菌株がそれぞれ 5, 6, 15 株存在した。特に *S. marcescens* は 3 回の調査で 1 株を除いてすべての株が MBC/MIC 比が 8~16 と高かった。しかし、*E. coli*, *K. pneumoniae* では PIPC, IPM/CS を除く薬剤の MBC/MIC 比はすべて 1 であった。しかし、*P. aeruginosa* では PIPC の MBC/MIC 比が 8 以上の株が 1996 年 5 株中 4 株、1998 年 1 株、2000 年 2 株存在した。いずれにしても *P. aeruginosa* においては、各薬剤の MBC/MIC 比の変動が比較的目についた。

III. 考 察

Cefepime (CFPM) は 1995 年にわが国において上市され、臨床で広く使用されている。しかし、近年ペニシリン耐性肺炎球菌の増加や extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) 産生菌の出現など臨床分離菌の多剤耐性化が新たな問題として危惧されている。このような状況下、CFPM の市販後の臨床分離菌の感受性の推移を他の注射用 β -ラクタム系薬の抗菌力を対照に比較検討した。臨床分離株に対する CFPM の抗菌力に関する検討は、国の内外¹¹⁻¹⁵⁾で行われ、わが国の全国各地から 1997 年に分離された臨床分離株に対する検討は、山口らにより報告されている¹⁶⁾。今回のわれわれの結果もそれとほぼ同様であり、MSSA, MSSE, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* に対して CFPM は CTX とほぼ同等か優れており、CAZ より優れていた。

一方、各調査回を通して大きな変動は認められなかったが、*S. pneumoniae* では、第 3 回調査でやや感受性の低い株が散見された。わが国においては、PBP の変異とともにペニシリン耐性変異株の急増が報告され¹⁷⁾、この耐性はセフェム系薬剤感受性にも影響を与えている。今回の調査では、penicillin G の MIC を測定していないが、セフェム系薬の動向から第 3 回収集株は前 2 回に比較して PRSP の占める割合が増加していると考えられた。Knudsen¹⁶⁾らは、*S. pneumoniae* に対して CFPM の *in vivo* 効果は *in vitro* 抗菌力よりも優れていると報告している。また、他のグラム陽性菌に対する優れた抗菌力も報告されている¹⁸⁾。このことは、最近問題となっている PRSP に対する β -ラクタム系薬の治療薬として、CFPM がひとつの選択肢となり得ると考える。

近年欧米を中心に ESBLs 産生菌が分離されるようになり、臨床上的の問題となっている^{19,20)}。しかし、一方で MRSA 問題を契機にカルバペネム系薬やセファマイシン系薬の使用量が減少し、逆に第 1~第 2 世代セフェム系薬の使用が増加している。これと併行して ESBL 産

生菌が *E. coli* や *K. pneumoniae* から分離され²¹⁻²⁴⁾、特に欧米での ICU を中心とした *K. pneumoniae* における分離率が高い。この理由は明らかではないが、ESBLs 産生菌は第 1, 第 2, 第 3 世代セフェム系薬に対しても高度耐性を示すことから注意すべき耐性菌である。今回の調査においても、CAZ 耐性株が検出され、*E. coli* で第 2 回で 2 株、第 3 回で 1 株、*K. pneumoniae* では第 3 回で各 1 株の計 4 株で ESBL 産生が推測された。これらの菌株は IPM/CS には感受性を示し、検討セフェム薬のなかでは第 4 世代の CFPM にもっとも優れた感受性を示した。

一方、わが国では、ESBLs よりはるかに広範な β -ラクタム系薬を加水分解する class B 型 β -ラクタマーゼを産生する *P. aeruginosa* や *Serratia* spp. が分離され、これまた新たな耐性菌として問題視されてきている^{1,25-27)}。今回の調査でも、*P. aeruginosa*, *B. cepacia* や *S. marcescens* から IPM/CS 耐性を示す class B 型 β -ラクタマーゼ産生菌の存在が推測された。この菌株に対しては、CFPM や CAZ を含め検討薬剤すべての MIC が高かった。また、今回の MBC/MIC 比の結果は class B 型 β -ラクタマーゼ産生菌と思われる菌株で、IPM/CS に対する比が高かった。一般にカルバペネム薬は殺菌力が優れているとされていることから、この MBC と MIC の違いの原因のひとつとして、class B 型 β -ラクタマーゼの関与の可能性も考えられる。これらのことから、今後この遺伝子をもつ菌株の増加が懸念される。

H. influenzae は第 3 回調査で各薬剤に感受性の低下が認められた。近年の β -lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) 株の増加が反映していると考えられた²⁸⁾。CFPM の感受性の変動はほとんど認められず、耐性化はしていないと考えられた。CFPM は各種細菌の産生する β -ラクタマーゼに安定であり、かつ、class C 型 β -ラクタマーゼ (セファロスポリナーゼ; CSase) に対して親和性が低い^{22,26)}、染色体性の CSase 産生菌である *E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii* に対して CAZ, CTX より優れた抗菌力を示すことが報告されている^{18,29,30)}。今回の検討でも *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii* の CAZ, CTX 耐性菌に対しても CFPM は優れた抗菌力を示した。グラム陰性菌には外膜が存在するため、薬剤が作用部位に到達するにはまず外膜を透過しなければならぬ。*E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* の外膜たんぱく質を組み込んだ再構成リポソームを用いて透過性を検討した結果、CFPM は CPR, CAZ, CTX より優れた透過性を有しているという³¹⁾。さらに、CFPM は CAZ や CTX に比較して耐性菌を選択しにくいことが報告されている^{22,31)}。今回示された CFPM の 3 回の調査でほとんど感受性に変動が認められなかったことは、 β -ラクタマーゼに対

する優れた安定性と良好な外膜透過性が、強い抗菌力をもたらすとともに、耐性を獲得しにくいことにも関与していると考えられた。

文 献

- 1) Watanabe M ,Iyobe S ,Inoue M ,et al.: Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 35: 147 ~ 151 , 1991
- 2) Senda K , Arakawa Y , Nakashima K , et al.: Multifocal outbreaks of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum β -lactams ,including carbapenems. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 349 ~ 353 ,1996
- 3) 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
- 4) Sirot D , Sirot J , Labia R , et al.: Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1 , a novel β -lactamase. *J. Antimicrob. Chemother.* 20: 323 ~ 324 , 1987
- 5) Jauregui L , Matzke D , Scott M , et al.: Cefepime as treatment for osteomyelitis and other severe bacterial infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 32: 141 ~ 149 , 1993
- 6) Hoepelman A I M , Kieft H , Aoun M , et al.: International comparative study of cefepime and ceftazidime in the treatment of serious bacterial infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 32: 175 ~ 186 , 1993
- 7) Saez-Llorens X , Castano E , Garcia R , et al.: Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 937 ~ 940 , 1995
- 8) Sanders W E , Tenney J H , Kessler R E: Efficacy of cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant *Enterobacter* species. *Clin. Infect. Dis.* 23: 454 ~ 461 , 1996
- 9) 原 耕平: Cefepime. *Jpn. J. Antimicrob.* 49: 766 ~ 781 , 1996
- 10) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育濃度 (MIC) 測定法改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76 ~ 77 , 1981
- 11) Knudsen J D , Fuursted K , Frimodt-Møller N , et al.: Comparison of the effect of cefepime with four cephalosporins against pneumococci with various susceptibilities to penicillin , *in vitro* and in the mouse peritonitis model. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 679 ~ 686 , 1997
- 12) Jones R N , Pfaller M A , Doern G V , et al.: Antimicrobial activity and spectrum investigation of eight broad-spectrum β -lactam drugs: A 1997 surveillance trial in 102 medical centers in the United States. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 30: 215 ~ 228 , 1998
- 13) Pfaller M A , Jones R N , Marshall S A , et al.: Inducible Amp C β -lactamase producing gram-negative bacilli from blood stream infections: Frequency , antimicrobial susceptibility and molecular epidemiology in the national surveillance program (SCOPE). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 28: 211 ~ 219 , 1997
- 14) Sader H S , Minica I , Rossi F , et al.: Evaluation of the *in vitro* activity of cefepime compared to other broad-spectrum cephalosporins against clinical isolates from eighteen Brazilian hospitals by using the Etest. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 28: 87 ~ 92 , 1997
- 15) 鈴木由美子 , 古口昌美 , 田中節子 , 他: 近年に検出した臨床分離株に対する cefepime の抗菌活性。 *Jpn. J. Antibiot.* 48: 1906 ~ 1919 , 1995
- 16) Yamaguchi K , Mathai D , Biedenbach D J , et al.: Evaluation of the *in vitro* activity of six broad-spectrum β -lactam antimicrobial agents tested against over 2 ,000 clinical isolates from 22 medical centers in Japan.: *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 34: 123 ~ 134 , 1999
- 17) 生方公子: 肺炎球菌 , インフルエンザ菌の疫学的考察。 *Jpn. J. Antibiot.* 54 (SB) 4 ~ 10 , 2001
- 18) Barradell L B , Bryson H M: Cefepime: A review of its antibacterial activity , pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 47: 471 ~ 505 , 1994
- 19) Yuan M , Aucken H , Hall L M C , et al.: Epidemiological typing of *Klebsiella* with extended-spectrum β -lactamases from European intensive care units. *J. Antimicrob. Chemother.* 41: 527 ~ 539 , 1998
- 20) Wiener J , Quinn J P , Bradford P A , et al.: Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 281: 517 ~ 523 , 1999
- 21) Ishii Y , Ohno A , Taguchi H , et al.: Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A β -lactamase isolated from *Escherichia coli* . *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2269 ~ 2275 , 1995
- 22) Matsumoto Y , Inoue M: Characterization of SFO-1 , a plasmid-mediated inducible class A β -lactamase from *Escherichia coli* . *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 307 ~ 313 , 1999
- 23) Ma L , Ishii Y , Ishiguro M , et al.: Cloning and sequencing of the gene encoding Toho-2 , a class A β -lactamase preferentially inhibited by tazobactam. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 1181 ~ 1186 , 1998
- 24) Nordmann P: Trends in β -lactam resistance among *Enterobacteriaceae* . *Clin. Infect. Dis.* 27 suppl 1: S 100 ~ S 106 , 1998
- 25) Stunt R A , Thompson J , Payne D J , et al.: A study of the mechanisms involved in imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 42: 272 ~ 273 , 1998
- 26) Ito H , Arakawa Y , Ohsuka S , et al.: Plasmid-mediated dissemination of the metallo- β -lactamase gene *bla_{IMP}* among clinically isolated strains of *Serratia marcescens* . *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 824 ~ 829 , 1995
- 27) Senda K , Arakawa Y , Ichiyama S , et al.: PCR

- detection of metallo- β -lactamase gene (*bla_{IMP}*) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum β -lactams. *J. Clin. Microbiol.* 34: 2909 ~ 2913, 1996
- 28) 生方公子: 市中感染症研究会・3年間のまとめ. *Jpn. J. Antibiot.* 54 (SB) 72 ~ 79, 2001
- 29) Hancock R E W, Bellido F: Factors involved in the enhanced efficacy against Gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* 29: 1 ~ 6, 1992
- 30) 井田孝志, 蔵園瑞代, 平野文也, 他: 双曲イオン構造を持つ cephem 系薬の class C 型 β -lactamase 産生緑膿菌に対する作用. *日本化学療法学会雑誌* 46: 479 ~ 483, 1998
- 31) Nikaido H, Liu W, Rosenberg E Y: Outer membrane permeability and β -lactamase stability of dipolar ionic cephalosporins containing methoxyimino substituents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 34: 337 ~ 342, 1990

Surveillance of clinical isolate sensitivity to cefepime

Matsuhisa Inoue¹⁾, Minako Araake¹⁾, Yasuyoshi Hirata²⁾, Koji Akizawa³⁾,
Shouhiro Kinoshita⁴⁾, Koji Hashimoto⁵⁾, Nobuchika Kusano⁶⁾[#]
and Atsushi Saitoh⁶⁾

¹⁾Department of Microbiology, School of Medicine, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Sagamihara, Kanagawa, Japan

²⁾Clinical Laboratory, Kitasato University Hospital

³⁾Medical Technologist Department of Laboratory Medicine, Hokkaido University Hospital

⁴⁾Clinical Laboratory, Kobe University Hospital

⁵⁾Clinical Laboratory, Kurume University Hospital

⁶⁾First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus

[#]Medical Technologist Department of Laboratory, Medicine Okayama University Hospital

Change in the sensitivity of clinical isolates to cefepime (CFPM) and injectable cephalosporin was studied by collecting samples in a survey over 3 successive periods. In the first survey, 20 species including 597 strains were isolated from clinical materials during 3 months from May to July 1996. Twenty species including 523 strains were collected during 5 months from May to September 1998 in the second survey, and 20 species including 551 strains were collected in 12 months from January 2000 to January 2001 in the third survey. MIC distributions of cefepime and other tested drugs in each test strain isolated in the third survey should tend similar to those in test strains isolated in the first and 2 surveys. MIC₉₀ of tested drugs in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* were higher in the third survey than in the first 2 surveys. The antibacterial activity of each drug to gram-negative bacteria in the third survey was equivalent to those in the first 2 surveys. Several strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* had MIC of 100 μ g/mL for ceftazidime in the second or third survey. *Pseudomonas aeruginosa* isolates were susceptible to cefepime, ceftazidime and imipenem/cilastatin. These were same in all surveys. An imipenem/cilastatin and other drug-resistant strain was isolated from *Serratia marcescens* in the first survey. The susceptibility of strains against tested antibiotics showed no change in any survey. CFPM has low selection in drug resistance because it has potent antibacterial activity against gram-positive and negative bacteria and is stable in β -lactamase produced from various species.