

立することが重要である。

Cefepime は、世界 50 数か国で承認されている第四世代のセフェム薬であり、 β -ラクタマーゼに安定で *Pseudomonas aeruginosa* を含む β -ラクタマーゼを産生するグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を発揮することがその特徴である。われわれは、1997 年に cefepime をはじめとする 7 種類の β -ラクタム薬間での感受性および耐性菌出現状況を把握するための世界規模でのサーベイランスに参加した⁹⁾。このサーベイランスは、Etest を用いて実施され、このトライアルには同一ロットの Etest ストリップ、培地、精度管理株が用いられた。今回は、1998 年に第 2 回目のサーベイランスとして実施された全国 22 施設におけるデータをまとめ、1997 年の結果と比較したので報告する。

I. 材料および方法

今回のトライアルには 1997 年の調査と同一施設⁹⁾が参加した。すなわち、参加施設は、東邦大学、東京医科大学、北里大学、聖マリアンナ医科大学、大阪大学、関西医科大学、川崎医科大学、川崎医科大学附属川崎病院、久留米大学、福岡大学、長崎大学第二内科、長崎大学熱帯医学研究所、済生会宇都宮病院、信楽園病院、国立療養所西新潟中央病院、癌研究会附属病院、社会保険中央総合病院、神奈川県衛生看護専門学校附属病院、神奈川県立循環器呼吸器病センター、大手前病院、済生会吹田病院、天理よろづ相談所病院の 22 病院である。各施設は 1998 年 1 月～1998 年 11 月の間に臨床から分離された、oxacillin 感性 *Staphylococcus aureus*, oxacillin 感性コアグラマーゼ陰性 staphylococci, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., インドール陽性 *Proteus*, *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* の 10 菌種各 10 株ずつを対象として、各病院において Etest ストリップ (AB バイオディスク社、スウェーデン) を用いて薬剤感受性試験を実施した。対象薬剤は、piperacillin (グラム陰性菌), oxacillin (グラム陽性菌), ceftazidime, cefpirome, cefepime, cefoperazone/sulbactam (2:1), imipenem とした。なお、各施設で分離された菌株はすべて薬剤感受性試験成績の結果と共に東邦大学医学部微生物学講座に送付された。

Etest ストリップ、Mueller Hinton 寒天培地 (BBL, U.S.A.), 精度管理用菌株はすべての施設が同一ロットのものを使用した。対象菌株は、Mueller Hinton 寒天培地を用いて純培養した数個のコロニーを、生理食塩液に Macfaland 0.5 の濃度になるように懸濁した。その菌液を Mueller Hinton 寒天培地にシャーレを 90° ずつ回転させ、菌液を 3 回塗抹した。この菌液を塗抹した寒天培地上に常温に戻した Etest ストリップを放射状に貼付し、Staphylococci は 35°C で 24 時間、その他の菌種は 35°C で 16～18 時間ふ卵器で培養した後、その最小発育阻止濃度 (MIC) 値を読み取った。

各施設で得られたデータは東邦大学医学部微生物学講座で一括集計し、菌株の同定、薬剤感受性試験結果に関して疑わしいと思われるデータは同教室において同定および薬剤感受性試験を再度行い、誤りが認められた菌株のデータは削除した。

本試験の実施にあたり、事前に参加施設の実施責任者が集まり、その Etest ストリップの使用法、判定方法など今回の試験に関するすべてのプロトコールについて事前確認した。さらに、この試験では実施施設すべてに同一クローンの *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. coli* ATCC 35218 (cefoperazone/sulbactam の精度管理用) および米国アイオワ大学の Ronald Jones 教授から分与された耐性株 *Enterobacter cloacae* SD-AmpC, *Citrobacter diversus* D-11, *E. coli* D-05, *S. aureus* D-05, コアグラマーゼ陰性 staphylococci の各菌株を配布して精度管理に供した。

II. 結果

今回実施した薬剤感受性試験成績を Table 1 に示した。209 株の oxacillin 感性 *S. aureus* は、ceftazidime において感性和判定された菌株が全体の 34.9%、耐性と判定されたものが 0.5% であった。また、cefpirome において感性和判定された菌株は全体の 99.0%、耐性と判定されたものが 0.5% であった。その他の抗菌薬に対して、耐性と判定される菌株は認められなかった。MIC₉₀ を見てみると imipenem の値が 0.064 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ともっとも優れており、ついで oxacillin (0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$), cefpirome (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$), cefepime および cefoperazone/sulbactam (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$), ceftazidime (16 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の順であった。

189 株の oxacillin 感性コアグラマーゼ陰性 staphylococci に対する結果を見てみると、ceftazidime (感性: 67.2%, 耐性: 1.6%) を除くすべての薬剤に対して耐性株は認められなかった。MIC₉₀ は、imipenem の 0.094 $\mu\text{g}/\text{mL}$ がもっとも優れており、ついで oxacillin (1 $\mu\text{g}/\text{mL}$), cefpirome (1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$), cefepime (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$), cefoperazone/sulbactam (3 $\mu\text{g}/\text{mL}$), ceftazidime (24 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の順であった。

209 株の *E. coli* に対する成績を見てみると piperacillin は 12.6% の菌株が耐性を示したが、その他の抗菌薬に対して耐性を示す *E. coli* は認められなかった。MIC₉₀ は、cefepime の 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ がもっとも優れており、値の小さなものから cefpirome の 0.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$, imipenem の 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ceftazidime の 0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$, cefoperazone/sulbactam の 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, piperacillin の 192 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と続いた。

219 株の *Klebsiella* spp. に対する薬剤感受性試験成績を見てみると、MIC₉₀ は cefepime が 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, cefpirome が 0.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$, imipenem および ceftazidime が 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の順となった。このなかで、

Table 1. Antimicrobial activity of 7 tested β-lactams against clinical isolates (1998)

Organism (no. tested)	Antibiotics	MIC (μg/mL)		MIC (μg/mL)	Category (%)	
		50%	90%	range	S [#]	R [§]
<i>S. aureus</i> (209)	oxacillin	0.380	0.750	0.064 – 2	100.0	0.0
	ceftazidime	12	16	4 – 64	34.9	0.5
	cefepime	2	4	0.5 – 4	100.0	0.0
	cefpirome	1.5	2	0.5 – 32	99.0	0.5
	CP_SB*	2	4	0.75 – 12	100.0	0.0
	imipenem	0.047	0.064	0.023 – 0.32	100.0	0.0
Coagrase-negative staphylococci (189)	oxacillin	0.250	1.0	0.064 – 2	100.0	0.0
	ceftazidime	8	24	1.5 – 32	67.2	1.6
	cefepime	1	2	0.125 – 12	99.5	0.0
	cefpirome	0.750	1.5	0.25 – 3	100.0	0.0
	CP_SB	1.5	3	0.38 – 8	100.0	0.0
	imipenem	0.047	0.094	0.016 – 0.5	100.0	0.0
<i>E. coli</i> (209)	piperacillin	3	192	0.38 – >256	77.8	12.6
	ceftazidime	0.190	0.750	≤0.016 – 8	100.0	0.0
	cefepime	0.047	0.125	≤0.016 – 0.75	100.0	0.0
	cefpirome	0.125	0.380	≤0.016 – 1	100.0	0.0
	CP_SB	0.250	1.5	0.023 – 16	100.0	0.0
	imipenem	0.250	0.500	0.094 – 2	100.0	0.0
	<i>Klebsiella</i> spp. (219)	piperacillin	12	96	0.6 – >256	78.5
ceftazidime		0.190	0.500	0.025 – 32	99.1	0.9
cefepime		0.047	0.125	≤0.016 – 12	99.5	0.0
cefpirome		0.125	0.380	0.047 – 48	99.1	0.5
CP_SB		0.380	2	0.047 – >256	97.7	1.4
imipenem		0.380	0.500	0.125 – 3	100.0	0.0
<i>Citrobacter freundii</i> (192)		piperacillin	6	>256	0.5 – >256	68.8
	ceftazidime	0.750	>256	0.064 – >256	75.8	22.1
	cefepime	0.064	1.5	≤0.016 – 24	99.0	0.0
	cefpirome	0.190	6	0.047 – >256	94.8	2.1
	CP_SB	1	32	≤0.016 – >256	81.3	6.3
	imipenem	0.500	2	0.05 – 6	99.5	0.0
	<i>Enterobacter</i> spp. (208)	piperacillin	6	>256	0.75 – >256	67.6
ceftazidime		0.380	>256	0.064 – >256	73.9	24.2
cefepime		0.064	3	≤0.016 – 64	97.6	0.5
cefpirome		0.250	8	0.032 – >256	89.9	4.3
CP_SB		0.750	64	≤0.016 – >256	84.1	10.6
imipenem		0.500	2	0.19 – 16	98.1	0.5
Indol-positive <i>Proteus</i> (200)		piperacillin	1	16	0.19 – >256	90.0
	ceftazidime	0.125	1.5	≤0.016 – >256	95.0	3.0
	cefepime	0.064	0.250	≤0.016 – 32	99.0	0.5
	cefpirome	0.250	0.750	0.023 – >256	99.5	0.5
	CP_SB	1	3	0.19 – 24	99.5	0.0
	imipenem	3	8	0.38 – > 32	74.9	5.0
	<i>Serratia</i> spp. (206)	piperacillin	6	>256	0.5 – >256	68.0
ceftazidime		0.380	3	0.047 – >256	92.2	6.8
cefepime		0.125	4	≤0.016 – >256	92.2	5.8
cefpirome		0.190	8	0.047 – >256	92.2	6.3
CP_SB		1.5	>256	0.125 – >256	79.6	16.0
imipenem		0.750	2	0.19 – > 32	94.2	4.4
<i>Acinetobacter</i> spp. (200)		piperacillin	48	256	1.0 – >256	27.1
	ceftazidime	4	12	0.5 – >256	88.0	4.0
	cefepime	2	16	0.125 – >256	84.5	8.0
	cefpirome	3	64	0.38 – >256	81.0	15.0
	CP_SB	2	6	0.38 – 192	99.0	0.5
	imipenem	0.500	1.00	0.094 – 32	93.5	6.5
	<i>P. aeruginosa</i> (219)	piperacillin	8	>256	0.25 – >256	80.6
ceftazidime		1.5	16	0.125 – >256	86.8	8.7
cefepime		3	24	0.047 – >256	79.0	9.1
cefpirome		8	>256	0.25 – >256	51.6	27.2
CP_SB		4	64	0.19 – >256	78.0	11.5
imipenem		3	>32	0.25 – > 32	69.1	24.9

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

cefepime および imipenem に対する耐性株は認められなかったが, cefpirome に対する耐性株は 0.5% の割合で認められた。一方, その他の抗菌薬の MIC₉₀ は, certazidime (0.5 µg/mL), cefoperazone/sulbactam (2 µg/mL), piperacillin (96 µg/mL) の順で, それぞれ 0.9%, 1.4% および 9.6% の割合で耐性株が認められた。

192 株の *Citrobacter* spp. のなかには cefepime および imipenem に対する耐性株は認められず, MIC₉₀ はそれぞれ 1.5 µg/mL および 2 µg/mL であった。その他の抗菌薬に対しては, MIC₉₀ の順に cefpirome が 6 µg/mL, cefoperazone/sulbactam が 32 µg/mL, ceftazidime および piperacillin が >256 µg/mL の順で, 耐性株はそれぞれ 2.1%, 6.3%, 22.1% および 22.6% の割合で認められた。

208 株の *Enterobacter* spp. に対する MIC₉₀ は, imipenem が 2 µg/mL, cefepime が 3 µg/mL, cefpirome が 8 µg/mL, cefoperazone/sulbactam が 64 µg/mL, piperacillin および ceftazidime が >256 µg/mL の順で, 耐性株の割合は 0.5%, 0.5%, 4.3%, 10.6%, 25.1%, 24.2% であった。

200 株のインドール陽性 *Proteus* の MIC₉₀ は, cefepime の 0.25 µg/mL がもっとも優れ, ついで cefpirome の 0.75 µg/mL であり, 両薬剤に対する耐性株は 0.5% の割合で認められた。以下, MIC₉₀ の順で, ceftazidime (1.5 µg/mL), cefoperazone/sulbactam (3 µg/mL), imipenem (8 µg/mL), piperacillin (16 µg/mL) であった。Cefoperazone/sulbactam に対する耐性株は認められなかったが, ceftazidime には 3.0%, piperacillin には 8.0% の割合で耐性株が認められた。

206 株の *Serratia* spp. に対する MIC₉₀ は優れている順に, imipenem (2 µg/mL) に 4.4%, ceftazidime (3 µg/mL) に 6.8%, cefepime (4 µg/mL) に 5.8%, cefpirome (8 µg/mL) に 6.3%, cefoperazone/sulbactam (>256 µg/mL) に 16.0%, piperacillin (>256 µg/mL) に 22.3% の割合で耐性菌が認められた。

200 株の *Acinetobacter* spp. の各薬剤に対する耐性株の頻度は, MIC₉₀ が優れているものから順に imipenem (1 µg/mL) に 6.5%, cefoperazone/sulbactam (6 µg/mL) に 0.5%, ceftazidime (12 µg/mL) に 4.0%, cefepime (16 µg/mL) に 8.0%, cefpirome (64 µg/mL) に 15.0%, piperacillin (256 µg/mL) に 30.2% であった。

219 株の *P. aeruginosa* に対しては, MIC₉₀ の優れている順に ceftazidime (16 µg/mL), cefepime (24 µg/mL), cefoperazone/sulbactam (64 µg/mL), imipenem (>32 µg/mL), piperacillin (>256 µg/mL), cefpirome (>256 µg/mL) であり, 耐性株の割合はそれぞれ 8.7%, 9.1%, 11.5%, 24.9%, 18.5% および 27.2% であった。

III. 考 察

Etest は, 操作が簡便であり, 測定する上で特別な装置や器具類を必要とせず, 同一ロットの精度管理されたストリップと培地さえ供給されれば, どこの施設でも再現性の高い結果を得ることが可能である⁸⁾。したがって, 今回のサーベイランスでも Etest が薬剤感受性試験の方法として採用された。

今回分離された 209 株の *E. coli* および 219 株の *Klebsiella* spp. のなかに基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生株が存在する可能性について考えてみる。1 株の *Klebsiella* spp. が piperacillin, cefoperazone/sulbactam および cefpirome に対して高度耐性を示した。この *Klebsiella* spp. を同定した結果, この菌株は *Klebsiella oxytoca* であることが明らかになった。*K. oxytoca* のなかには, K1 と呼ばれる染色体上の遺伝子にコードされている β-ラクタマーゼが大量産生され, 第三世代あるいは第四世代セフェム系抗菌薬に耐性を示すものが存在する⁹⁾。今回分離された *K. oxytoca* は, それに該当する可能性が高いと考えられた。今回の結果を NCCLS が推奨する ESBL に対するスクリーニング試験¹⁰⁾を適応すると, *E. coli* に 7.7% (16 株), *Klebsiella* spp. に 5.0% (11 株) の菌株が ESBL 産生株である可能性があると考えられる。Yagi ら¹¹⁾は, 1997 年 1 月から 1998 年 1 月までに 196 施設から収集した 16,805 株の *E. coli* および 9,794 株の *Klebsiella pneumoniae* が産生する ESBL に関して調査を実施している。その結果, *E. coli* で 0.1%, *K. pneumoniae* で 0.3% の菌株が ESBL を産生していたと報告している。今回のデータは, 本邦における ESBL 産生株は Yagi らの報告をはるかに上回る可能性があり, ESBL 確認試験の実施を含め, 今後さらに詳細な解析を加える必要があると考えられた。今回, ESBL 産生株であることが疑われた菌株の内訳を見てみると, 16 株の *E. coli* は 22 施設中 10 施設から, 11 株の *Klebsiella* spp. は 7 施設から分離された。複数の ESBL 産生株が疑われる菌株が分離されたのは 4 施設であった。これら同一施設から分離された菌株については, プラスミドプロファイルやパルスフィールドゲル電気泳動などにより, その起源に関する検討も必要であると考えられた。インドール陽性 *Proteus* は, NCCLS の推奨する ESBL のスクリーニングの対象菌種にはなっていない。しかし, 今回の結果を見ていると, 3.0% (6 株) が ceftazidime に耐性を示したが, cefoperazone/sulbactam に耐性株は認められなかった。この結果は, ceftazidime に耐性を示す菌株のうち 5 株をが ESBL 産生株である可能性を示唆している。

染色体上にセファロスポリナーゼ遺伝子 (*ampC*) を保有する腸内細菌科である *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. および *Serratia* spp. は AmpC を大量に産

生する可能性がある。本酵素を大量に産生する菌株は、本来 AmpC に安定な第三世代あるいは第四世代セフェム系抗菌薬にも耐性を示す^{5,12)}。Ceftazidime に対して、*Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. および *Serratia* spp. のそれぞれ 22.1%, 24.2% および 6.8% の菌株が NCCLS の耐性に分類された。ところが、cefepime に耐性を示す *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. および *Serratia* spp. は、それぞれ 0%, 0.5% および 5.8% と他のセフェム薬と比較して明らかに低く、imipenem のものに近かった。Hiraoka ら^{13,14)} は、cefepime のβ-ラクタマーゼに対する安定性は、他のセフェム薬と比較して低基質濃度において高いことを示している。感受性菌に対する各種β-ラクタム薬の MIC からわかるように、菌体内で抗菌作用を発現するために必要なβ-ラクタム薬の濃度は非常に低いと考えられる。従来、β-ラクタマーゼに対するβ-ラクタム薬の安定性は、100 μM 程度の比較的高い濃度条件下で測定されてきたが、特に、AmpC に対する cefepime のように、β-ラクタマーゼと基質の間の親和性がきわめて低い場合には低濃度での反応速度も考慮し、酵素反応のパラメータの評価には注意が必要であると考えられる。Ceftazidime に対して耐性を示す菌株にも cefepime が抗菌力を示したのは、このような AmpC に対する親和性の低さがその一因であると考えられる。なお、今回データを示さなかったが、13 株の imipenem に対して耐性を示す *Serratia* spp. に関して PCR を用いて *bla_{IMP-1}* の検出を試みたが、陽性となったのはそのうちの 2 株のみであった。したがって、今回分離された *bla_{IMP-1}* 陰性の ceftazidime 耐性 *Serratia* spp. は IMP-1 以外のβ-ラクタマーゼあるいは別の耐性機構により耐性を獲得した可能性が高いと考えられた。

200 株の *Acinetobacter* spp. に対して感性株が 90% 以上であったのは、cefoperazone/sulbactam (99.0%)

および imipenem (93.5%) であった。一方、piperacillin, ceftazidime, cefepime および ceftazidime に対しては、それぞれ 30.2%, 15.0%, 8.0% および 4.0% の割合で耐性株が存在した。最近、クラス A, クラス C およびクラス D のセリンβ-ラクタマーゼはもとよりクラス B の酵素を産生する *Acinetobacter baumannii* に関する報告^{15~18)}があり、その薬剤感受性の動向に注意を払う必要性が指摘されている。今回、2 株の cefepime, ceftazidime, cefpirome および imipenem に対して高度耐性を示した菌株に関して、*Serratia* spp. の場合と同様に PCR を用いて *bla_{IMP-1}* の検出を試みた。その結果、いずれの菌株からも *bla_{IMP-1}* のシグナルを認めなかった。したがって、これらの菌株にも IMP-1 以外のβ-ラクタマーゼあるいは別の耐性機構により耐性を獲得した可能性が高いと考えられた。

219 株の *P. aeruginosa* に対してもっとも優れた抗菌力を示したのは、ceftazidime (感性: 86.8%) であった。以下、感性株がしめる割合の高い順に、piperacillin (80.6%), cefepime (79.0%), cefoperazone/sulbactam (78.0%), imipenem (69.1%) および ceftazidime (51.6%) であった。Ceftazidime および imipenem の両薬剤に耐性を示す菌株は 9 株存在した。これらの菌株から、PCR 法で *bla_{IMP-1}* の検索を試みたが、シグナルを認めたのは 1 株のみであった。Imipenem 耐性 *P. aeruginosa* が 24.9% 存在したことを考え合わせると、今回の imipenem 耐性 *P. aeruginosa* における主要な耐性機構は、D 2 ポーリンの減少あるいは欠損である可能性が考えられる。それに加えて、排出機構の関与も否定できないと思われた。

Piperacillin, cefepim および cefoperazone/sulbactam の各抗菌薬に対して耐性を示す oxacillin 感性 staphylococci は認められなかった。Ceftazidime は、*S. aureus* に 0.5%, コアグララーゼ陰性 staphylococci に 1.6

Table 2. Variations in resistance patterns compared 1997 and 1998

Resistance variation	Antibiotics	Organisms	Change of variation
Increase	piperacillin	<i>Enterobacter</i> spp.	18.5→25.1%
	ceftazidime	<i>Enterobacter</i> spp.	20.5→24.2%
	cefepime	<i>Acinetobacter</i> spp.	5.0→8.0%
	imipenem	Ind.-Pos. <i>Proteus</i> *	1.0→5.0%
		<i>Acinetobacter</i> spp.	2.5→6.5%
Decrease	piperacillin	<i>C. freundii</i>	26.1→22.6%
		<i>S. aureus</i>	6.4→0.5%
	ceftazidime	Coag.-Neg staphylococci**	15.4→1.6%
		<i>Acinetobacter</i> spp.	8.0→4.0%
	cephoperazone/ sulbactam	<i>Enterobacter</i> spp.	15.1→10.6%
		<i>Serratia</i> spp.	23.5→16.0%

*Ind.-Pos. *Proteus*: Indole-positive *Proteus*

**Coag.-Neg. staphylococci: Coagulase-negative staphylococci

%の割合で耐性株が認められ、staphylococciに対する抗菌力の弱さが確認された。

1997年と1998年の耐性株の割合に3%以上の増減が認められたものをTable 2にまとめて示した。両年のデータを比較すると、piperacillinに対する耐性株の増加が*Enterobacter* spp. (18.5%→25.1%)において認められた。Ceftazidimeは*Enterobacter* spp. (20.5%→24.2%)に、cefepimeは*Acinetobacter* spp. (5.0%→8.0%)に、imipenemはインドール陽性*Proteus* (1.0%→5.0%)および*Acinetobacter* spp. (2.5%→6.5%)で耐性株の割合が増加した。一方、piperacillinは*Citrobacter* spp. (26.1%→22.6%)、ceftazidimeは*S. aureus* (6.4%→0.5%)、コアグラゼ陰性staphylococci (15.4%→1.6%)および*Acinetobacter* spp. (8.0%→4.0%)で、cefoperazone/sulbactamは*Enterobacter* spp. (15.1%→10.6%)および*Serratia* spp. (23.5%→16.0%)で耐性株の割合が減少した。これらの動向は、今後さらに追跡する必要があるものと考えている。

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

謝 辞

稿を終えるにあたり、今回のトライアルにご協力いただきました東邦大学、東京医科大学、北里大学、聖マリアンナ医科大学、大阪大学、関西医科大学、川崎医科大学、川崎医科大学附属川崎病院、久留米大学、福岡大学、長崎大学第二内科、長崎大学熱帯医学研究所、済生会宇都宮病院、信楽園病院、国立療養所西新潟中央病院、癌研究会附属病院、社会保険中央総合病院、神奈川県衛生看護専門付属病院、神奈川県立循環器呼吸器病センター、大手前病院、済生会吹田病院、天理よろづ相談所病院の皆様にご感謝申し上げます。

文 献

- 1) Ambler R P, Coulson A F, Frere J M, et al.: A standard numbering scheme for the class A β -lactamases. *Biochem J.* 276: 269~270, 1991
- 2) Bush K, Jacoby G A, Medeiros A A: A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother.* 39: 1211~1233, 1995
- 3) Knothe H, Shah P, Krcmery V, et al.: Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection.* 11: 315~317, 1983
- 4) 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
- 5) Sanders C C: Chromosomal cephalosporinases responsible for multiple resistance to newer β -lactam antibiotics. *Ann. Rev. Microbiol.* 41: 573~593, 1987
- 6) Yoshihara E, Gotoh N, Nishino T, et al.: Protein D 2 porin of the *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane bears the protease activity. *FEBS Lett.* 394: 179~82, 1996
- 7) Masuda N, Sakagawa E, Ohya S, et al.: Substrate specificities of MexAB-OprM, MexCD-OprJ, and MexXY-oprM efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 44: 3322~3327, 2000
- 8) 石井良和, 馬 灵, 山口恵三: 臨床分離株に対するEestと用いた各種 β -ラクタム薬の抗菌力. *日化療会誌* 48: 534~530, 2000
- 9) Wu S W, Dornbusch K, Norgren M, et al.: Extended spectrum β -lactamase from *Klebsiella oxytoca*, not belonging to the TEM or SHV family. *J Antimicrob Chemother.* 30: 3~16, 1992
- 10) NCCL: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Fifth Edition. NCCLS document M 7-A 5. NCCLS: Wayne, Pennsylvania, 2000
- 11) Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, et al.: A preliminary survey of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan. *FEMS Microbiol Lett.* 184: 53~56, 2000
- 12) Galleni M, Lindberg F, Normark S, et al.: 1988. Sequence and comparative analysis of three *Enterobacter cloacae ampC* β -lactamase genes and their products. *Biochem J.* 250: 753~760, 1988
- 13) Hiraoka M, Inoue M, Mitsuhashi S: Hydrolytic rate at low drug concentration as a limiting factor in resistance to newer cephalosporins. *Rev Infect Dis.* 10: 746~751, 1988
- 14) Hiraoka M, Masuyoshi S, Mitsuhashi S, et al.: 1988. Cephalosporinase interactions and antimicrobial activity of BMY-28142, ceftazidime and cefotaxime. *J Antibiot (Tokyo)* 41: 86~93, 1988
- 15) Afzal-Shah M, Woodford N, Livermore D M: Characterization of OXA-25, OXA-26, and OXA-27, molecular class D β -lactamases associated with carbapenem resistance in clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 583~588, 2000
- 16) Chu Y W, Afzal-Shah M, Houang E T, et al.: IMP-4, a novel metallo-beta-lactamase from nosocomial *Acinetobacter* spp. collected in Hong Kong between 1994 and 1998. *Antimicrob Agents Chemother.* 45: 710~714, 2001
- 17) Lopez-Hernandez S, Alarcon T, Lopez-Brea M: Biochemical characterization of chromosomal cepha-

- losporinases from isolates belonging to the *Acinetobacter baumannii* complex. Clin Microbiol Infect. 7: 218~226, 2001
- 18) Vahaboglu H, Coskuncan F, Tansel O, et al.: Clinical importance of extended-spectrum β-lactamase (PER-1-type)-producing *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* strains. J Med Microbiol 50: 642~645, 2001

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

Yoshikazu Ishii, Ling Ma and Keizo Yamaguchi

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

Susceptibility to 7 β-lactam antibiotics, cefepime, ceftazidime, cefoperazone/sulbactam, imipenem and piperacillin (for gram-negatives) or oxacillin (for gram-positives) was studied using a common protocol and method (Etest; AB Biodisk, Sweden) in 22 medical centers. No strains resistant to these β-lactams except for ceftazidime and/or ceftazidime were found in oxacillin-susceptible *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. In *Escherichia coli*, 12.6% of clinical strains were resistant to piperacillin, while no strains were observed resistant to other antibiotics. All clinical strains of *Klebsiella* spp. were susceptible to cefepime and imipenem. Isolates of *Enterobacter* spp. and *Citrobacter* spp. were most susceptible to imipenem and cefepime. Isolates of *Serratia* spp. were more susceptible to imipenem (4.4% resistance), cefepime (5.8%), ceftazidime (6.3%), and ceftazidime (6.8%) than other β-lactams tested. Isolates of indole-positive *Proteus* were more susceptible to cefoperazone/sulbactam (0% resistance), cefepime (0.5%), ceftazidime (0.5%), and ceftazidime (3.0%) than other β-lactams tested. Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* were more susceptible to ceftazidime (8.7% resistance) and cefepime (9.1%) than ceftazidime/sulbactam (11.5%), piperacillin (18.5%), imipenem (24.9%), and ceftazidime (27.2%). These results clearly indicate that emergence of resistant strains to cefepime is lower than other β-lactam antibiotics tested.