【原著・基礎】

2001から2002年に分離されたグラム陰性桿菌に対するカルバペネム系薬の抗菌力

小花 光夫[1]・大曽根康夫[2]・松岡 康夫[2]

[1]川崎市立川崎病院感染症科*，[2]同 内科

(平成15年1月22日受付・平成15年2月7日受理)

2001年10月～2002年2月にかけて川崎市立川崎病院細菌検査室にて各種臨床検体から分離・同定された *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* において4種類のカルバペネム系薬に対する感受性を 10^5 cfu/well 接種の微量液体希釈法にもとづくMIC測定により調査した。

1) *P. aeruginosa* 95株に対するimipenem (IPM) の MIC_{50}, MIC_{90} は2μg/mL, 32μg/mL, panipenem (PAPM) では8μg/mL, 32μg/mL, meropenem (MEPM) では1μg/mL, 8μg/mL, biapenem (BIPM) では1μg/mL, 16μg/mLであり，耐性株 (MIC≧16μg/mL) はIPMで25株 (26.3%)，PAPMで39株 (41.1%)，MEPMで6株 (6.3%)，BIPMでは16株 (16.8%) であった。

2) *H. influenzae* 47株に対するIPMの MIC_{50}, MIC_{90} は1μg/mL, 4μg/mL, PAPMでは1μg/mL, 4μg/mL, MEPMでは0.12μg/mL, 0.5μg/mL, BIPMでは1μg/mL, 8μg/mLであり，耐性株 (IPM, PAPM, BIPMではMIC≧8μg/mL, MEPMではMIC≧1μg/mL) はIPMで1株 (2.1%)，PAPMで3株 (6.4%)，BIPMで5株 (10.6%) みられたが，MEPMでは1株もみられなかった。

3) *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* においてはいずれの薬剤でも耐性株 (MIC≧16μg/mL) はみられなかった。

4) 今回の分離株ではメタロβ-lactamaseを産生する *P. aeruginosa* は1株もなく，また，従来の報告と比較してもすべてのカルバペネム系薬で明らかな感受性の低下は認めなかったが，今後とも本系統薬剤の感受性動向について詳細な検討が必要と考えられる。

Key words: カルバペネム系薬，グラム陰性桿菌，緑膿菌，インフルエンザ菌，抗菌力

カルバペネム系薬は各種の重症細菌感染症に多用されているが，緑膿菌などのグラム陰性桿菌においてはその耐性化が徐々に問題視されつつある[1,2]。今回，我々は2001～2002年にかけて5種のグラム陰性桿菌の臨床分離株において，現在市販されている4種類のカルバペネム系薬の抗菌力と耐性状況を調査したので報告する。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

2001年10月～2002年2月にかけて川崎市立川崎病院細菌検査室において各種臨床検体（喀痰，咽頭粘液，尿，膿汁など）から分離・同定された *Pseudomonas aeruginosa* 95株，*Haemophilus influenzae* 47株，*Klebsiella pneumoniae* 31株，*Enterobacter cloacae* 18株，*Serratia marcescens* 23株である。なお，同一患者から分離された同一菌種の株については，初回分離株のみを採用した。

2. 使用抗菌薬および抗菌力の測定

供試された抗菌薬はimipenem (IPM: 萬有製薬)，panipenem (PAPM: 三共)，meropenem (MEPM: 住友製薬)，biapenem (BIPM: 明治製菓) の4薬剤であり，抗菌力の測定は日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定標準法[3]にしたがい，10^5 cfu/well 接種の微量液体希釈法にて行った。なお，*H. influenzae* においてのみ参考としてampicillin (ABPC) の抗菌力測定も行った。耐性の判定は米国臨床検査標準化委員会 (National committee for clinical laboratory standards: NCCLS) の基準に準じたが，PAPM, BIPMのブレイクポイントはNCCLSの基準に記載されていないため，IPMのブレイクポイントにしたがった。

3. β-lactamase産生株の同定

H. influenzae においてはニトロセフィン法[4]によりβ-lactamase産生の有無を，また，*P. aeruginosa* においてはDISK法[5]によりメタロβ-lactamase産生の有無を調べた。

II. 結果

1. 各薬剤の抗菌力

各菌種に対するMIC測定結果をMIC分布，50% MIC (MIC_{50})，90% MIC (MIC_{90}) でTable 1に示した。以下，菌種ごとに4種のカルバペネム系薬の抗菌力について報告する。

*神奈川県川崎市川崎区新川通12-1

Table 1. Antibacterial activities of various carbapenems against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agent	MIC (μg/mL)		
		range	50%	90%
P. aeruginosa (95)	IPM	0.5–32	2	32
	PAPM	1–64	8	32
	MEPM	≦0.06–32	1	8
	BIPM	0.12–16	1	16
H. influenzae (47)	IPM	≦0.06–16	1	4
	PAPM	≦0.06–8	1	4
	MEPM	≦0.06–0.5	0.12	0.5
	BIPM	0.12–8	1	8
	ABPC	0.12–128<	0.5	8
K. pneumoniae (31)	IPM	0.25–1	0.5	1
	PAPM	0.25–0.5	0.5	0.5
	MEPM	≦0.06–0.12	0.06	0.12
	BIPM	≦0.06–1	0.5	1
E. cloacae (18)	IPM	0.5–4	2	4
	PAPM	0.5–4	1	4
	MEPM	≦0.06–1	0.12	0.5
	BIPM	≦0.06–0.5	0.25	0.5
S. marcescens (23)	IPM	0.25–1	0.5	1
	PAPM	0.25–1	0.5	1
	MEPM	≦0.06–0.25	0.06	0.12
	BIPM	0.25–2	0.5	1

IPM: imipenem, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem, BIPM: biapenem, ABPC: ampicillin

1) *P. aeruginosa*

各カルバペネム系薬の *P. aeruginosa* 95株に対するMIC測定結果はTable 1に示したとおりで，IPMの MIC_{50}, MIC_{90} はそれぞれ2μg/mL，32μg/mL，PAPMでは8μg/mL，32μg/mL，MEPMでは1μg/mL，8μg/mL，BIPMでは1μg/mL，16μg/mLであった。耐性株（MIC≧16μg/mL）はIPMでは25株（26.3%），PAPMでは39株（41.1%），MEPMでは6株（6.3%），BIPMでは16株（16.8%）であった。

2) *H. influenzae*

H. influenzae 47株に対するMIC測定結果では，IPMの MIC_{50}, MIC_{90} はそれぞれ1μg/mL，4μg/mL，PAPMは1μg/mL，4μg/mL，MEPMは0.12μg/mL，0.5μg/mL，BIPMは1μg/mL，8μg/mLであった。なお，参考として行ったABPCの抗菌力として，その MIC_{50}, MIC_{90} はそれぞれ0.5μg/mL，8μg/mLであった。

IPM，PAPM，BIPMではMIC　8μg/mL以上を，MEPMではMIC　1μg/mL以上を耐性と規定すると，耐性株はIPMでは1株（2.1%），PAPMでは3株（6.4%），BIPMでは5株（10.6%）みられたが，MEPMでは1株もみられなかった。また，ABPC耐性株（MIC≧4μg/mL）は9株（19.1%）であった。

3) *K. pneumoniae*

K. pneumoniae 31株に対するMIC測定結果では，IPMの MIC_{50}, MIC_{90} はそれぞれ0.5μg/mL，1μg/mL，PAPMは0.5μg/mL，0.5μg/mL，MEPMは0.06μg/mL，0.12μg/mL，BIPMは0.5μg/mL，1μg/mLであり，いずれの薬剤でも耐性株（MIC≧16μg/mL）はみられなかった。

4) *E. cloacae*

E. cloacae 18株に対するMIC測定結果では，IPMの MIC_{50}, MIC_{90} はそれぞれ2μg/mL，4μg/mL，PAPMは1μg/mL，4μg/mL，MEPMは0.12μg/mL，0.5μg/mL，BIPMは0.25μg/mL，0.5μg/mLであり，いずれの薬剤でも耐性株（MIC≧16μg/mL）はみられなかった。

5) *S. marcescens*

S. marcescens 23株に対するMIC測定結果では，IPMの MIC_{50}, MIC_{90} はそれぞれ0.5μg/mL，1μg/mL，PAPMは0.5μg/mL，1μg/mL，MEPMは0.06μg/mL，0.12μg/mL，BIPMは0.5μg/mL，1μg/mLであり，いずれの薬剤でも耐性株（MIC≧16μg/mL）はみられなかった。

2. 各カルバペネム系薬のMIC相関

1) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa に対する各カルバペネム系薬のMIC相関をみたが，MIC_{50}, MIC_{90} においてもっとも良好な成績であったMEPMと他の3薬剤との相関をFig. 1に示した。IPM耐性，MEPM感性は20株みられ，一方，MEPM耐性，IPM感性は1株であった。PAPM耐性，MEPM感性は34株みられ，MEPM耐性，PAPM感性は1株であった。BIPM耐性，MEPM感性は11

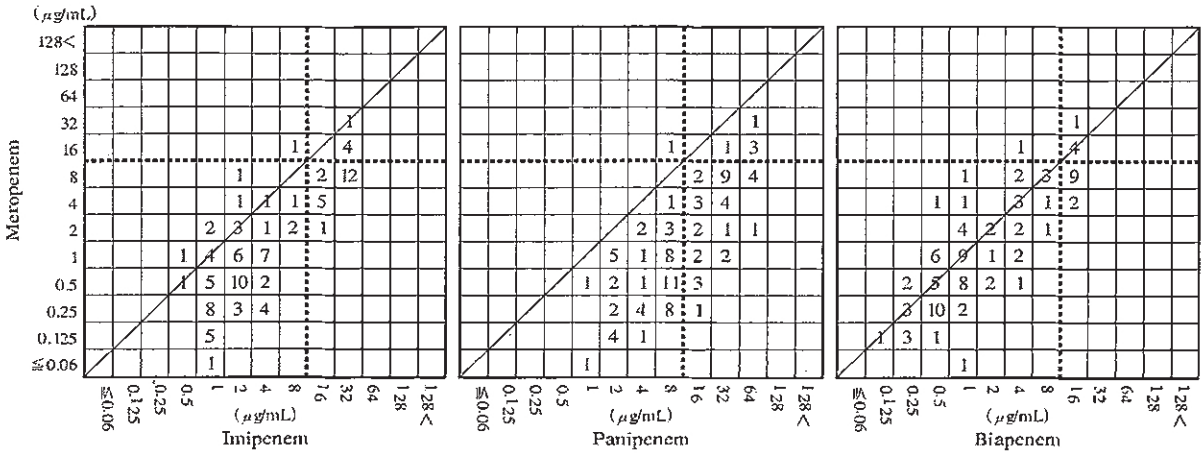


Fig. 1. Collerogram comparing the MIC of meropenem and those of other carbapenems in *Pseudomonas aeruginosa* isolates (95 strains).

株みられ，MEPM耐性，BIPM感性は1株であった。

2) *H. influenzae*

H. influenzae に対するMIC相関をFig. 2に示した。IPM耐性，MEPM感性は1株，PAPM耐性，MEPM感性は3株，BIPM耐性，MEPM感性は5株みられた。一方，MEPM耐性で，IPM，PAPM，BIPM感性は1株もみられなかった。

3. *H. influenzae* におけるβ-lactamase産生の有無と抗菌薬感受性との関係

H. influenzae ではβ-lactamase非産生ABPC耐性株（β-lactamase negative ABPC resistant *H. influenzae*，以下BLNAR）が，他のβ-ラクタム系薬にも耐性を示すことが多いために臨床上で問題となっている。そこで，β-lactamaseの産生とABPC感受性の有無により分離菌を3群に分けて比較した。

BLNARは5株であり，β-lactamase産生ABPC耐性（β-lactamase positive ABPC resistant *H. influenzae*，以下BLPAR）が4株，β-lactamase非産生ABPC感性（β-lactamase negative ABPC susceptible *H. influenzae*，以下BLNAS）が38株であった。それぞれに対するMIC測定結果はTable 2に示した。BLNAR 5株ではIPMのMIC_{50}，MIC_{90}はそれぞれ2μg/mL，16μg/mL，PAPMでは4μg/mL，8μg/mL，MEPMでは0.5μg/mL，0.5μg/mL，BIPMでは8μg/mL，8μg/mLであり，BLPARの4株ではIPMのMIC_{50}，MIC_{90}はそれぞれ1μg/mL，2μg/mL，PAPMでは1μg/mL，2μg/mL，MEPMでは0.12μg/mL，0.25μg/mL，BIPMでは1μg/mL，2μg/mLであり，BLNASの38株ではIPMのMIC_{50}，MIC_{90}はそれぞれ1μg/mL，4μg/mL，PAPMでは1μg/mL，4μg/mL，MEPMでは0.12μg/mL，0.5μg/mL，BIPMでは1μg/mL，4μg/mLであった。3群のいずれにおいても，MEPMは他のカルバペネム系薬3剤に比べて優れた抗菌力を示していた。各群の株数に偏りがあるために正確な比較はできないものの，IPM，PAPM，MEPM，BIPMのいずれの薬剤もBLNASに対する抗菌力に比してBLNARに対する抗菌力は劣っていた。一方，BLNASに対する抗菌力に比してBLPARに対する抗菌力には明らかな差はないと

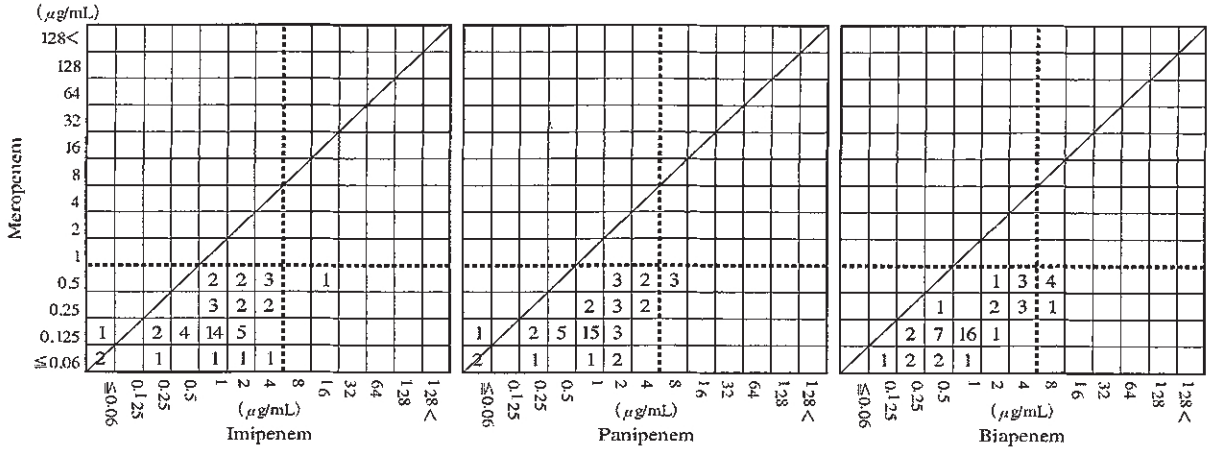
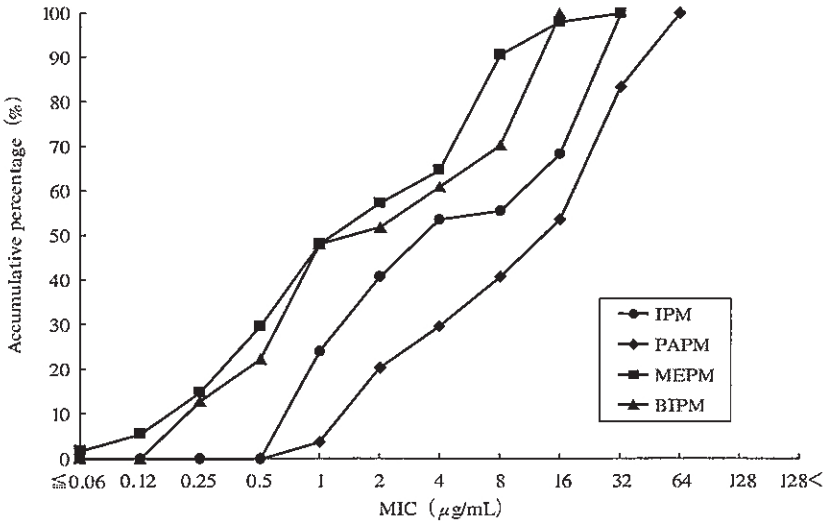


Fig. 2. Collerogram comparing the MIC of meropenem and those of other carbapenems in *Haemophilus influenzae* isolates (47 strains).

Table 2. Antibacterial activities of various carbapenems and ampicillin against BLNAR, BLPAR and BLNAS

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agent	MIC (μg/mL)		
		range	50%	90%
BLNAR (5)	IPM	1–16	2	16
	PAPM	2–8	4	8
	MEPM	0.25–0.5	0.5	0.5
	BIPM	4–8	8	8
	ABPC	4–8	8	8
BLPAR (4)	IPM	1–2	1	2
	PAPM	1–2	1	2
	MEPM	≦0.06–0.25	0.12	0.25
	BIPM	0.5–2	1	2
	ABPC	16–128<	32	128<
BLNAS (38)	IPM	≦0.06–4	1	4
	PAPM	≦0.06–8	1	4
	MEPM	≦0.06–0.5	0.12	0.5
	BIPM	0.12–8	1	4
	ABPC	0.12–2	0.5	2

IPM: imipenem, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem, BIPM: biapenem, ABPC: ampicillin



	≦0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	128<	MIC_{50}	MIC_{90}
IPM					13	9	7	1	7	17				4	32
PAPM					2	9	5	6	7	16	9			16	64
MEPM	1	2	5	8	10	5	4	14	4	1				1	8
BIPM			7	5	14	2	5	5	16					1	16

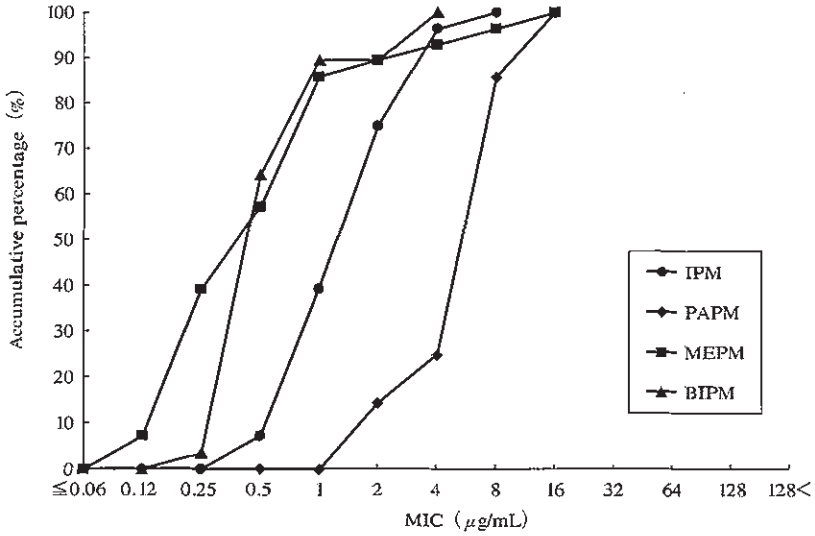
IPM: imipenem, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem, BIPM: biapenem

Fig. 3. Accumulative distribution of the MIC for various carbapenems in 54 strains of *Pseudomonas aeruginosa* obtained from the respiratory tract.

思われた。なお，MIC_{50} での比較では BLNAR の ABPC 感受性は BLPAR に比して 2 管低かった。

4. *P. aeruginosa* における由来検体別にみた検討

P. aeruginosa では呼吸器由来株が 54 株，泌尿器由来株が 28 株，消化器由来株が 4 株，その他が 9 株であったので，呼吸器由来株と泌尿器由来株について層別化して検討した。呼吸器由来株では，IPM の MIC_{50}, MIC_{90} はそれぞれ 4 μg/mL，32 μg/mL，PAPM では 16 μg/mL, 64 μg/mL, MEPM では 1 μg/mL, 8 μg/mL, BIPM では 1 μg/mL，16 μg/mL であった（Fig. 3）。MIC が 16 μg/mL 以上の耐性株は IPM では 24 株（44.4%），PAPM では 32 株（59.3%），MEPM では 5 株（9.3%），BIPM では 16 株（29.6%）であった。一方，泌尿器由来株では，IPM の MIC_{50}, MIC_{90} はそれぞれ 2 μg/mL, 4 μg/mL，PAPM では 8 μg/mL，16 μg/mL，MEPM では 0.5 μg/mL，4 μg/mL，BIPM では 0.5 μg/mL，4 μg/mL であり（Fig. 4），耐性株は IPM と BIPM ではみられず，PAPM では 4 株（14.3%），MEPM では 1 株（3.6%），であった。いずれの薬剤も呼吸器由来株よりも泌尿器由来株に対する抗菌力が優れていた。なお，



	≦0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	128<	MIC_{50}	MIC_{90}
IPM				2	9	10	6	1						2	4
PAPM						4	3	17	4					8	16
MEPM		2	9	5	8	1	1	1	1					0.5	4
BIPM			1	17	7		3							0.5	4

IPM: imipenem, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem, BIPM: biapenem

Fig. 4. Accumulative distribution of the MIC for various carbapenems in 28 strains of *Pseudomonas aeruginosa* obtained from the urinary tract.

メタロβ-lactamase産生を認めた株は1株もなかった。

III. 考　　察

今回の検討において*P. aeruginosa*に対する4種類のカルバペネム系薬の抗菌力の比較では，MEPMのMIC_{90}は8μg/mLであり，IPM，PAPMよりは2管，BIPMよりは1管低く，MEPMがもっとも優れており，次いでBIPM，IPM，PAPMの順であった。耐性株の頻度もそれぞれ6.3%，16.8%，26.3%，41.1%であり，IPMあるいはPAPMには耐性であっても，MEPMには感性の株がかなりの頻度でみられた。

*H. influenzae*においてはMEPMのMIC_{90}は0.5μg/mLであり，IPM，PAPMよりは3管，BIPMよりは4管も低く，カルバペネム系薬のなかでMEPMがきわめて優れた抗菌力を示していた。本菌に対する耐性基準はNCCLSではIPMとMEPMのみしか規定されていないが，PAPMおよびBIPMの耐性基準をMEPMと同様なMIC 1μg/mL以上ではなく，IPMと同じMIC 8μg/mL以上と規定した場合でも，各薬剤の耐性株の頻度はIPMで2.1%，PAPMで6.4%，BIPMで10.6%であったのに対して，MEPMでは1株もみられておらず，他のカルバペネム系薬3剤に比べてMEPMが非常に優れた抗菌力を示していた。また，最近注目されているBLNARに対しても，MEPMのMIC_{90}は0.5μg/mLであり，他のカルバペネム系薬3剤に比べると4～5管も低かった。

K. pneumoniae，*E. cloacae*，*S. marcescens*の3菌種においてはいずれの薬剤でも耐性株がみられなかったため，4種類のカルバペネム系薬の抗菌力の差はMIC_{50}，MIC_{90}の比較ではそれほどめだたなかったが，そのMIC分布をみると，特に*K. pneumoniae*，*S. marcescens*ではMEPMが他のカルバペネム系薬3剤よりも感性側に大きくシフトしていた。

*P. aeruginosa*における由来検体別の検討では，いずれの薬剤も呼吸器由来株よりも泌尿器由来株に対して抗菌力がより強かった。ニューキノロン系薬においてはこれまでに正反対の結果が山口らにより報告[6]されており，その理由としては調査対象においてニューキノロン系薬の使用頻度が呼吸器感染症よりも，泌尿器感染症の方でより高かったためではないかと推測している。今回は，カルバペネム系薬の使用頻度がいずれの由来株において高かったかは調査できなかったが，おそらくは呼吸器感染症における使用頻度の方が，泌尿器感染症における使用頻度に比べて高かったものと思われる。この使用頻度の違いが多少は関係した可能性も考えられるが，これのみでは説明しにくく明らかな理由は不明といわざるを得ない。ちなみに，山口らの報告ではIPMのみの抗菌力はみているが，由来検体別には差がみられておらず，そして，カルバペネム系薬のすべてについてこのような調査をした報告はこれまで見当たらないため，今後さらに検討を要する。

今回のMIC測定による検討では，*P. aeruginosa*を主としたグラム陰性桿菌に対してカルバペネム系薬のなかではMEPMの抗菌力がもっとも優れていた。MEPMは*P. aeruginosa*のPBP 2およびPBP 3に対してIPMやPAPMよりも高い親和性を示すこと，また，MEPMは他のカルバペネム系薬と異なり外膜透過孔を形成している蛋白質であるOprDの欠損変異のみでは耐性化しないことが報告[7]されており，これらのことが今回のよ

うな抗菌力の差につながっているものと推測された。生方らはPBP 4に対する親和性が高いBIPMは，MICではMEPMよりも1管程度劣るものの，短時間殺菌効果ではMEPMを上回っていたと報告[8]しており，厳密にはMICのみでは抗菌力を正確には比較できないものの，カルバペネム系薬のなかでMEPMはBIPMと同等かそれ以上に優れた抗菌力を有していることが示されたといえる。

また，今回は経時的な検討はできなかったが，*P. aeruginosa* の1994年から1996年の臨床分離株79株を用いた平潟らの検討[9]では10^6 cfu/well接種時のIPMのMIC_{50}，MIC_{90}はそれぞれ1.56 μg/mL，12.5 μg/mL，PAPMでは6.25 μg/mL，25 μg/mL，MEPMでは0.78 μg/mL，12.5 μg/mL，BIPMでは0.78 μg/mL，12.5 μg/mLと報告されている。これとわれわれの結果を比較すると，MEPMのMIC_{90}以外は若干増加していたものの明らかな相違ではなかった。また，猪狩らは1994年から1996年の3年間にわたり全国の多施設からの収集された*P. aeruginosa* 臨床分離株（1994年133株，1995年126株，1996年136株）を用いてカルバペネム系薬を主とした抗菌薬の年次別感受性サーベイランスを報告[10~12]しているが，これによればIPMのMIC_{90}は1994年，1995年，1996年にはそれぞれ32 μg/mL，16 μg/mL，16 μg/mL，PAPMでは64 μg/mL，32 μg/mL，32 μg/mL，MEPMでは8 μg/mL，8 μg/mL，8 μg/mL，BIPMでは16 μg/mL，16 μg/mL，32 μg/mLであったとされている。そして，耐性頻度はIPMでそれぞれ20.3%，14.3%，22.8%，PAPMで57.9%，56.3%，55.1%，MEPMで7.5%，4.0%，5.1%，BIPMで16.5%，11.1%，20.6%であり，IPMの耐性頻度のみがやや増加していたこと以外にはこれらの成績もわれわれの結果とほとんど差がなく，明らかな耐性化傾向はみられなかった。

鈴木らは1993年，1997年，1999年に全国から収集された*P. aeruginosa* 臨床分離株（1993年200株，1997年50株，1999年50株）にてMEPMのMICを測定してその経時的推移を報告[13]しているが，MIC_{90}は1993年では12.5 μg/mL，1997年では1.56 μg/mL，1999年では6.25 μg/mLであり，経年的にみても耐性化傾向はみられなかったとしており，MIC_{90}が8 μg/mLという今回のわれわれの結果をこれらと比較しても，カルバペネム系薬のなかでもとりわけMEPMは懸念されているような*P. aeruginosa* に対する感受性の低下は少なくとも現在までのところみられていないといえる。

しかし，近年では*P. aeruginosa* においてメタロβ-lactamaseを産生するIMP-1遺伝子（bla_{IMP}）の存在が少なからず報告[14]されており，この保有株はカルバペネム系薬を含むほとんどのβ-ラクタム系薬を分解してしまうため，多剤耐性化が問題とされている。今回の分離株ではメタロβ-lactamaseを産生する*P. aeruginosa* 菌株は1株もみられなかったが，今後はこのような株の増加も危惧されていることから，今後ともMEPMをはじめとしたカルバペネム系薬の感受性動向については詳細な検討が必要と考えられる。

なお，本論文の要旨は第49回日本化学療法学会東日本支部総会（平成14年10月31日～11月1日，於：仙台国際センター）にて発表した。

文　献

1) 荒川宣親：カルバペネム耐性菌感染症。日内会誌 86: 2088～2094，1997
2) Kurokawa H, Yagi T, Shibata N, et al.: Worldwide proliferation of carbapenem-resistant gram-negative bacteria. Lancet 354: 955，1999
3) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告（1989年）：微量液体希釈によるMIC測定法（微量液体希釈法）—日本化学療法学会標準法—。Chemotherapy 38: 102～105，1990
4) 五島瑳智子，武藤弓子，小川正俊：β-ラクタマーゼ検出法。感染症 13: 73～83，1983
5) Arakawa Y, Shibata N, Shibayama K, et al.: Convenient test for screening metallo-β-lactamase-producing gram-negative bacteria by using thiol compounds. J. Clin. Microbiol. 38: 40～43，2000
6) 山口惠三，大野　章，樫谷総子，他：日本国内24施設から分離された臨床分離4,993菌株のフルオロキノロン系抗菌薬を中心とした各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 52: 75～92，1999
7) 砂川　洵，金澤勝則，納田浩司：カルバペネム系抗生物質の抗緑膿菌活性。Jpn. J. Antibiotics 53: 479～511，2000
8) 生方公子，千葉菜穂子，小林玲子，他：緑膿菌に対するbiapenem，meropenemおよびceftazidimeの抗菌作用の比較。Jpn. J. Chemother. 50: 1～10，2002
9) 平潟洋一，松田淳一，餅田親子，他：Biapenemに対する各種臨床分離株の薬剤感受性の年次推移について。日化療会誌 50: 329～351，2002
10) 猪狩　淳，井上松久，西野武志，他：臨床材料分離菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス（1年次報告）。Jpn. J. Antibiotics 50: 683～703，1997
11) 猪狩　淳，井上松久，西野武志，他：臨床材料分離菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス（2年次報告）。Jpn. J. Antibiotics 51: 47～68，1998
12) 猪狩　淳，井上松久，西野武志，他：臨床材料分離菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス（3年次報告）。Jpn. J. Antibiotics 52: 279～291，1999
13) 鈴木由美子，西成千里，遠藤晴美，他：1999年臨床分離株に対するMeropenem（MEPM）の抗菌活性。Jpn. J. Antibiotics 54: 145～170，2001
14) 平潟洋一：II-3. β-ラクタマーゼ産生菌および緑膿菌感染症の治療。改訂2版耐性菌感染症の理論と実践（平松啓一 編），p.252～259，医薬ジャーナル社，大阪，2002

Antibacterial activities of carbapenem antibiotics against clinical isolates of gram–negative rods

Mitsuo Obana, Yasuo Ohsone and Yasuo Matsuoka

Department of Infectious Diseases, Kawasaki Municipal Hospital, 12–1, Shinkawa–dori, Kawasaki–ku, Kawasaki City, Kanagawa, Japan

The susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens* to four types of carbapenems were examined using the broth micro–dilution method. All strains were isolated from various clinical samples obtained from patients of the Kawasaki Municipal Hospital between October 2001 and February 2002. An inoculum size of 10^5 cfu/mL was used.

1. The MIC_{50}s and MIC_{90}s of the carbapenem antibiotics against 95 strains of *P. aeruginosa* were as follows: imipenem (IPM), 2 μg/mL for MIC_{50} and 32 μg/mL for MIC_{90}; panipenem (PAPM), 8 μg/mL and 32 μg/mL, respectively; meropenem (MEPM), 1 μg/mL and 8 μg/mL, respectively; and biapenem (BIPM), 1 μg/mL and 16 μg/mL, respectively. The frequencies of strain resistance to IPM, PAPM, MEPM and BIPM (MIC≧16 μg/mL) were 26.3%, 41.1%, 6.3% and 16.8%, respectively.

2. The MIC_{50}s and MIC_{90}s of carbapenem antibiotics against 47 strains of *H. influenzae* were as follows: IPM, 1 μg/mL for MIC_{50} and 4 μg/mL for MIC_{90}; PAPM, 1 μg/mL and 4 μg/mL, respectively; MEPM, 0.12 μg/mL and 0.5 μg/mL, respectively; and BIPM, 1 μg/mL and 8 μg/mL, respectively. The frequencies of strain resistance to IPM, PAPM and BIPM (MIC≧8 μg/mL) were 2.1%, 6.4% and 10.6%, respectively. However, strain resistance to MEPM (MIC≧1 μg/mL) was not observed.

3. No carbapenem–resistant strains of *K. pneumoniae, E. cloacae* or *S. marcescens* were detected.

4. We did not detect any strain of *P. aeruginosa* that could produce IMP–1 metallo β–lactamase. Although the number of carbapenem–resistant strains of *P. aeruginosa* did not increase significantly compared with past records, the continuous surveillance of resistance to carbapenem antibiotics in clinical isolates is important.