

【原著・臨床】

Extended-spectrum β -lactamase 産生 *Escherichia coli* による敗血症患者の背景および治療効果に関する検討山口 征啓¹⁾・村谷 哲郎^{2,3)}・大久保孔平⁴⁾・松本 哲朗²⁾¹⁾ 健和会大手町病院総合診療科, 感染症内科*²⁾ 産業医科大学泌尿器科³⁾ 株式会社キューリン検査部⁴⁾ 健和会大手町病院検査部

(平成 21 年 5 月 25 日受付・平成 21 年 9 月 17 日受理)

2008 年 3 月から 11 月までに血液培養から Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生大腸菌が検出された連続 10 名の患者について, その細菌学的特徴, 臨床経過, 予後について検討した。平均年齢 82.3 歳 (59 歳~103 歳)。院内感染, 老人施設からの入院, 厳密な市中感染がそれぞれ 4, 5, 1 例であった。分離された ESBL 産生 *Escherichia coli* は imipenem, meropenem, piperacillin/tazobactam, flomoxef および amikacin に対して全株感受性を示した。Fosfomycin, faropenem, gentamicin, ST 合剤が続いた。全株, levofloxacin に対して高度耐性を示した。臨床像は septic shock が 3 例, severe sepsis が 4 例, sepsis が 2 例, non-sepsis が 1 例であった。感染巣は尿路感染が 6 例, primary sepsis が 3 例, 胆管炎が 1 例であった。ESBL の type は, CTX-M-14 type 単独が 4 株, CTX-M-14 type と CTX-M-2 type の両方をもつ株が 2 株, CTX-M-3 type 保有株が 2 株であり, 1 株は保存されなかったため, 検査できなかった。また, 症例 2 と 3 を除く 8 株の染色体 DNA の *Not I* 切断後, パルスフィールドゲル電気泳動を行ったところ, 2 組同一クローンを認めたが, その他は異なったクローンであり, 単一の株のアウトブレイクは認められなかった。予後に関しては, 粗死亡率 40%, 14 日以内の死亡率 20% であった。治療薬として flomoxef を使用した群では 14 日以内の死亡は 6 例中 1 例であり, imipenem を使用した群では 2 例中 1 例であった。Flomoxef は ESBL 産生 *E. coli* 敗血症に対し有用な抗菌薬であり, 特に院内発症の敗血症患者に対する経験的治療には単剤ではスペクトルが足りないが, ESBL 産生 *E. coli* のデエスカレーションの選択肢としては優れた抗菌薬であると考えられる。今後 carbapenem 耐性株出現抑制のためにも carbapenem の使用量抑制は重要な課題であり, ESBL 産生菌に対する flomoxef の有用性を検討することは重要であると考ええる。

Key words: *Escherichia coli*, Extended-spectrum β -lactamase, bacteremia, flomoxef

Extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) 産生菌による感染症は, 1983 年に報告されて以来¹⁾, 世界的に増加傾向にある²⁾。わが国でも 1995 年に初めて報告され³⁾, 2000 年以降 *Escherichia coli* を中心に急増した^{4,5)}。また, キノロン系, ST 合剤など他系統抗菌薬にも耐性を示す多剤耐性株である場合が多く, 抗菌薬の選択に関して, 大きな問題となっている。ESBL 産生株による敗血症などの重症感染症も増加している。通常の ESBL 産生株に対して抗菌力を有する β -lactam 薬としては, cephamycin 系抗菌薬, β -lactamase 阻害剤との合剤および carbapenem が存在する⁶⁾。 β -lactamase 阻害剤との合剤では, cefoperazone/sulbactam と piperacillin/tazobactam が選択肢となるが, これらの薬剤は *in vitro* 試験において接種菌量が多くなると高い MIC を示すことが報告されており^{7,8)}, 重症

感染症や感染部位の菌量が多いことが推察される場合には適切ではないと考えられる。また同様に, TEM, SHV type ESBL に対しては, cefotaxime や第四世代 cephalosporin が, CTX-M type に対しては ceftazidime が $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の低い MIC を示す場合がしばしばみられるが, 高菌量下で測定すると MIC が明らかに高くなる。したがって, 抗菌力が強く, 接種菌量の影響を受けにくい oxacephamycin (latamoxef, flomoxef) または carbapenem が有用と考えられる。ESBL 産生株による感染症患者に対する治療効果に関しては, carbapenem が有用であるという報告は存在する⁹⁾が, cephamycin に関しては腸内細菌科に対する抗菌力の劣る cefotetan や cefoxitin に関する報告が主であり, 有用性が高いというデータはほとんどない。

*福岡県北九州市小倉北区大手町 15-1

Table 1. Treatment of bacteremia with ESBL-producing *E. coli*

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
age	86	82	70	103	79	95	93	76	59	80
sex	Female	Female	Female	Female	Male	Female	Male	Female	Female	Male
crude mortality	no	no	no	no	day 60	no	day 41	no	day 2	day 7
14-day mortality	no	no	no	no	no	no	no	no	day 2	day 7
abx use within 2 month	yes	no	levofloxacin	ABPC/SBT	ABPC/SBT	no	levofloxacin	no	CPZ/SBT	no
severe sepsis or shock	not sepsis	severe sepsis	severe sepsis	severe sepsis	sepsis	septic shock	sepsis	septic shock	septic shock	severe sepsis
focus	UTI	UTI	UTI	unknown	unknown	UTI	UTI	UTI	unknown	cholangitis
1st abx	ABPC/SBT	C/S	ceftriaxone	floximef	C/S	floximef	C/S	C/S,GM	ceftriaxone	GM
2nd abx	—	IPM/CS	floximef	—	floximef	—	floximef	ST	IPM/CS	floximef
appropriate empirical treatment	no	yes	no	yes	no	yes	no	yes	yes	no
comorbidity	CI	cervical cancer radiation therapy	cerebral palsy	CI, CBD stone	CI	CRF, AP	cerebral bleeding cirrhosis	cerebral bleeding	CI, DM ESRD on HD	DM, diabetic foot
PS	4	2-3	4	4	4	2-3	2-3	4	4	4
NH residency	yes	no	yes	yes	no	yes	yes	yes	no	no
CA or HA	NH	CA	NH	HA	HA	NH	NH	NH	HA	HA
follow up urine culture	negative	negative	negative	N/A	N/A	N/A	negative	negative	N/A	N/A
β -lactamase	U2&C2	—	C3	C2	U2&C2	U2	C3	U2	U2	U2

C/S: cefoperazone/sulbactam, ABPC/SBT: ampicillin/sulbactam, IPM/CS: imipenem/cilastatin, ST: sulfamethoxazole trimethoprim, GM: gentamycin

DM: diabetes mellitus, CBD: common bile duct, CRF: chronic renal failure, ESRD: end stage renal disease, CI: cerebral infarction

CA: community acquired, NH: nursing home, HA: hospital acquired

U2: CTX-M-14 type, C2: CTX-M-2 type, C3: CTX-M-3 type

そこで今回、ESBL 産生 *E. coli* による敗血症患者の背景および oxacephamycin 系抗菌薬である floximef を中心とする治療効果について retrospective に検討を行った。

I. 材料と方法

1. 対象

2008 年 6 月から 11 月までに健和会大手町病院検査部に依頼された血液培養から、ESBL 産生 *E. coli* が検出された患者を対象とした。retrospective に患者背景、治療効果、細菌検査データを調査した。

検討項目は年齢、性別、粗死亡数、2 週間以内の死亡数、基礎疾患、入院前 2 週間以内に投与された抗菌薬、入院後に投与された抗菌薬、severe sepsis または septic shock の有無、感染巣、経験的治療が適切であったかどうか、市中感染か否か、とした。

市中感染か否かの定義は CDC の定義¹⁰⁾により判断した。起炎菌および薬剤感受性検査結果判明前に開始された抗菌薬治療は経験的治療とした。最初の 48 時間以内に、感受性のある抗菌薬が通常用量投与されていない場合、「経験的治療は不適切であった」と判断した。粗死亡数は入院中のすべての死亡、また 14 日死亡数は最初に血液培養陽性となった日から 14 日以内のすべての死亡数として表現した。Sepsis, severe sepsis, septic shock の定義は 2001 年の International Sepsis Definitions Conference¹¹⁾の定義を用いた。

2. 細菌学的検査

SIEMENS Walk Away 96 plus にて薬剤感受性を測定し、ESBL のスクリーニングおよび確認試験を CLSI¹²⁾の基準に従い実施した。また、保存株について寒天平板希釈法により再度 MIC を測定した。測定薬剤は piperacillin/tazobactam (8/1), floximef, imipenem, meropenem, cefmetazole, amikacin, gentamicin, faropenem, levofloxacin, trimethoprim/sulfamethoxazole (1/19), fosfomycin の 11 薬剤とした。薬剤は力価の明らかな市販品またはそれぞれの企業より原末の分与を受け使用した。

ESBL の type は、以前に報告された方法¹³⁾を用いて PCR により決定した。また、クローンの同一性を検討する目的で、ESBL 産生株の染色体 DNA の *Not I* 切断パターンを、以前に報告された方法¹³⁾を用いてパルスフィールドゲル電気泳動により比較した。

II. 結果

1. 患者背景

研究期間中に 10 例の患者の血液培養から ESBL 産生 *E. coli* を検出した。それぞれの患者背景を Table 1 に示す。平均年齢 82.3 歳 (59 歳~103 歳) で、男女比は 3:7 であった。院内感染が 4 例であり、老人施設からの入院が 5 例、厳密な市中感染が 1 例であった。全例 ADL に何らかの障害をもっていた。

Table 2. Antimicrobial susceptibility of ESBL producing *Escherichia coli* to various antibiotics

	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				Susceptibility ratio (%)
	Range	50%	90%	Breakpoint	
Piperacillin/Tazobactam	1-16	8	16	16	100
Flomoxef	0.25-4	1	2	8*	100
Imipenem	0.06-0.12	0.12	0.12	4	100
Meropenem	0.016-0.03	0.03	0.03	4	100
Cefmetazole	1-16	4	8	16	100
Amikacin	1-4	2	2	16	100
Gentamicin	0.5-64	0.5	64	4	60
Faropenem	1-4	2	4	2**	80
Levofloxacin	16-64	32	64	2	0
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	0.06/1.19->16/304	2	>16/304	2/38	50
Fosfomycin	1-128	1	64		

*: Using breakpoint of ceftazidime

** : Using breakpoint of cefpodoxime

Susceptibility ratio: ratio of isolates that have MIC less than their breakpoint

2. 薬剤感受性

ESBLに安定である carbapenem および cephamycin 系抗菌薬, ESBL 阻害剤である tazobactam と piperacillin の合剤, 非 β -lactam として, aminoglycoside, quinolone, ST 合剤, fosfomycin の薬剤感受性測定結果を Table 2 に示す。 β -lactam 5 薬剤と amikacin に耐性株は存在せず感受性率は 100% であった。Gentamicin の感受性率は 60% にとどまり, levofloxacin はすべて耐性, ST 合剤は 50% と他系統抗菌薬にも耐性を示す多剤耐性株が大半を示した。Fosfomycin は尿路感染症限定の breakpoint 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超える株は 1 株のみであったが, もう 1 株 MIC 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示す株を除く 80% の株の MIC は 1 または 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 感受性株であると考えられた。抗菌力は meropenem が最も強く, 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ですべての株の発育を阻止した。Gentamicin に耐性を示した 4 例はすべて院内発症であり, 市中感染および医療関連感染患者由来株ではすべて感受性株であった。

ESBL の type は, CTX-M-14 type 単独が 4 株, CTX-M-14 type と CTX-M-2 type の両方をもつ株が 2 株, CTX-M-3 type 保有株が 2 株であり, 1 株は保存されなかったため, 検査できなかった (Table 1)。

症例 2 と 3 を除く 8 株の染色体 DNA の *Not I* 切断後, パルスフィールドゲル電気泳動を行った (Fig. 1)。症例 8 と 10 および症例 5 と 9 の株のパターンは類似したパターンを示し, 由来が同じである可能性が考えられた。その他は異なったパターンを示した。

3. 臨床経過と予後

臨床経過と予後について Table 1 に示す。臨床像は septic shock が 3 例, severe sepsis が 4 例, sepsis が 2 例, non-sepsis が 1 例であった。感染巣は尿路感染が 6 例, primary sepsis が 3 例, 胆管炎が 1 例であった。6 例の UTI のうち 2 例で尿路の閉塞を認め, ステント留置が行われた。

粗死亡数は 4 (粗死亡率 40%), 14 日以内の死亡数は 2 (死亡率 20%) であった。14 日以降に死亡した例は, ESBL 産生 *E. coli* 敗血症から 41 日後に別の尿路感染症で死亡した症例 7 と, 2 カ月後に別の疾患で亡くなった症例 9 の 2 例であった。14 日以内に死亡した 2 症例のうち 1 例は全身状態が著しく不良であり, 早期から carbapenem が投与されたにもかかわらず救命できなかった。腸管壊死も疑われ, 感染症以外の致死的疾患の合併が示唆されたが, 剖検は行われず, 原因不明であった。

経験的治療が適切に行われなかった症例は 4 例 (40%) 中 3 例は生存した。このうち症例 3 は 4 日目に, 症例 1, 5, 7, 10 は 5 日目に flomoxef に変更された。4 例中 2 例は Infection Control Team による回診での勧告によるものであった。症例 1 は抗菌薬が不適切なまま治療されたが治癒した。症例 8 は 14 日後に ST 合剤で治療中に再発したため, 再度 flomoxef で治療され治癒し, その後再発を認めていない。

III. 考 察

本検討は北九州市にある健和会大手町病院で行った。健和会大手町病院は急性期 368 床, 療養型 270 床のケアミックス型の病院であり, 災害拠点病院, 救急指定病院, 臨床研修病院である。年間約 6,000 台の救急車を受け入れている。本研究では ESBL 産生 *E. coli* による敗血症について検討を行った。

ESBL の type はすべて CTX-M type であったが, CTX-M-2, CTX-M-3, CTX-M-14 と 3 種類存在した。また PFGE によるクローンの同一性を検討したが, 2 組同一由来株と考えられたが, 7 月と 11 月, 9 月と 11 月と分離時期が離れており, また保有する ESBL はどちらとも分離が早いほうが, CTX-M-14 type および CTX-M-2 type の 2 種類の ESBL 保有株であったが, 時期的に後から分離された株は CTX-M-14 type のみを保有する *E.*

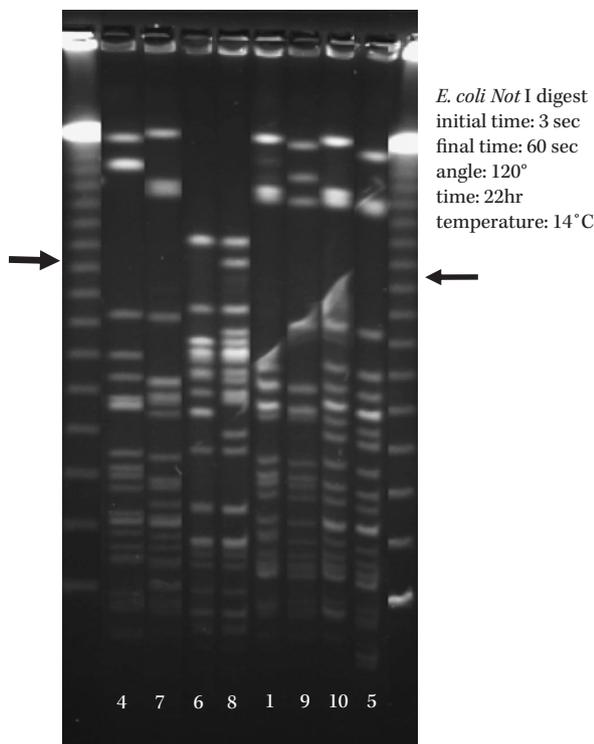


Fig. 1. PFGE profiles of ESBL producing *E. coli*.

*coli*であったことより、これら2種類のESBLはそれぞれ別のプラスミドにコードされており、CTX-M-2 typeをコードするプラスミドが脱落した可能性が考えられた。7月に分離された症例1のみ老人施設からの入院患者であるが、11月に分離された症例9および10は院内発症であることより、これら2株は院内株として存在している可能性が考えられた。この2組を除くと、ESBLのtypeおよびクローンはさまざまであり、同一クローンが敗血症を引き起こしているわけではないと判断された。このことより最近増加しているESBL産生菌は1点からのアウトブレイクというよりもさまざまな要因で広がっていると考えられた。したがって感染対策も単独の方法よりもさまざまな対策を包括的に行うことが必要である。

健和会大手町病院では血液培養の結果、広域抗菌薬、抗MRSA薬の使用データ等をもとに週2回Infection Control Teamによる回診を行い、抗菌薬使用に関する助言を行い、抗菌薬使用の適正化に努めている。ESBL産生菌に対しては、cephalosporin系薬剤は*in vitro*で感受性があっても、臨床的な治療失敗が報告されていることから、使用を避けるように推奨されている。Cepharmycin系薬剤はESBLに安定であり、*in vitro*では感受性を示すが臨床効果は劣ることが報告されている¹⁴⁾一方、欧米の論文ではcepharmycin系として、抗菌力の劣るcefoxitin, cefotetanが検討され、抗菌力の強いflomoxefに関する検討はなされていない。FlomoxefはESBLに対して安定であり、また抗菌スペクトラムはグラム陽

性菌、グラム陰性菌および偏性嫌気性菌に抗菌活性をもつが、*Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*などの染色体上に誘導型のClass C β -lactamaseを有する腸内細菌科の菌種や緑膿菌に対する抗菌力は弱く、このスペクトラムの狭さは、経験的治療の後のdefinite therapyに選択する抗菌薬として適した抗菌薬であると考えられる。グラム陰性菌による重症感染症治療における切り札的存在であるcarbapenem系抗菌薬を多用すると、耐性化を招く可能性が高くなるため、適正使用が重要である。しかしながら、ESBL産生菌が増加してくると、carbapenem系抗菌薬の使用量増加が予想されることより、適切な代替薬が望まれる。これらの点から、健和会大手町病院ではESBL産生*E. coli*による敗血症患者に対しては、バイタルサインが落ち着き、薬剤感受性結果が判明した時点でflomoxefへ変更するようにしている。本検討でもcarbapenem系を使用したのは10例中2例にとどまっている。Flomoxef使用群では14日以内の死亡は6例中1例、imipenemを使用した群では2例中1例であった。Flomoxefを使用して死亡した症例10は、最初選択したgentamicinのMICは32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高度耐性株であったため、6日目にflomoxefへ変更した後24時間以内に死亡していることから、flomoxefが無効であったわけでないと考えられる。ESBL産生菌による敗血症の死亡率は10%~50%と報告されており¹⁵⁾、今回検討症例数は少ないもののflomoxefは有用な抗菌薬であると考えられた。特に、院内発症の敗血症患者に対する経験的治療にはflomoxef単剤ではスペクトルが足りないが、ESBL産生*E. coli*と判明した際のデエスカレーションの選択肢としては優れた抗菌薬であると考えられる。

Quinolone系抗菌薬もESBL産生菌による感染症の治療選択肢となるといわれていたが、ESBL産生*E. coli*に対する耐性率は高く、今回は10株すべて耐性株であった。本邦では注射用quinoloneとして、ciprofloxacinおよびpazfloxacinが使用可能であるが、levofloxacinとは交叉耐性を示し、levofloxacin耐性株に対しては同様に耐性を示すため、もはやESBL産生*E. coli*による感染症に対してquinolone系抗菌薬は選択肢とならない。Faropenem, ST合剤, fosfomycinはまだ感受性を残しており、解熱後のsequential therapyとしての経口抗菌薬選択のためにも薬剤感受性測定をしておくことは重要であると考えられる。

本検討によりflomoxefはESBL産生*E. coli*によるseptic shockやsevere sepsisを含む敗血症患者の治療に有効であることが示された。しかしながら、検討症例数は6例と少なく、今後、他施設とも共同し、さらに多くの症例を検討する必要がある。可能であれば、carbapenemとのprospectiveな臨床試験の実施が望ましい。今後carbapenem耐性株出現抑制のためにもESBL産生

菌に対する flomoxef の有用性を検討することは重要であると考えられる。

文 献

- 1) Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S: Transferable resistance to cefotaxime, ceftazidime, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 11: 315-7
- 2) Paterson D L, Bonomo R A: Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 657-86
- 3) Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, Imajo S, Ishiguro M, Matsuzawa H: Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaximehydrolyzing class A beta-lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2269-75
- 4) Muratani T, Matsumoto T: Urinary tract infection caused by fluoroquinolone- and cephem-resistant *Enterobacteriaceae*. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28 (Suppl 1): S10-3
- 5) Rodriguez-Baño J, Navarro M D, Romero L, Muniain M A, de Cueto M, Rios M J, et al: Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1407-14
- 6) 村谷哲郎, 小林とも子, 後藤令子, 和田明子, 有馬純徳, 大隈雅紀, 他: 基質特異性拡張型 β -lactamase 産生 *Escherichia coli* に対する各種抗菌薬の抗菌力。日化療会誌 2004; 52: 556-67
- 7) Rice L B, Yao J D, Klimm K, Eliopoulos G M, Moellering R C Jr: Efficacy of different beta-lactams against an extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strain in the rat intra-abdominal abscess model. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1243-4
- 8) Thomson K S, Moland E S: Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3548-54
- 9) Paterson D L, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas J M, Goossens H, et al: Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 31-7
- 10) Garner J S, Jarvis W R, Emori T G, Horan T C, Hughes J M: CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40
- 11) Levy M M, Fink M P, Marshall J C, Abraham E, Angus D, Cook D, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-8
- 12) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Seventeenth informational supplement M100-S17. 2007; 27: 124-5
- 13) Muratani T, Kobayashi T, Matsumoto T: Emergence and prevalence of betalactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* resistant to cepheims in Japan. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27: 491-9
- 14) Paterson D L, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas J M, Mulazimoglu L, Klugman K P, et al: Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum betalactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2206-12
- 15) Ramphal R, Ambrose P G: Extended-spectrum beta-lactamases and clinical outcomes: current data. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (Suppl 4): S164-72

Clinical and microbiological evaluation of extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* bacteremia

Yukihiro Yamaguchi¹⁾, Tetsuro Muratani^{2,3)}, Kohei Okubo⁴⁾ and Tetsuro Matsumoto²⁾

¹⁾ Departments of Internal Medicine, Infectious Diseases, Kenwakai Otemachi Hospital, 15-1 Otemachi, Kokura-Kita, Kitakyushu, Fukuoka, Japan

²⁾ Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health

³⁾ Department of Clinical Laboratory, Kyurin Corporation

⁴⁾ Department of Clinical Laboratory, Kenwakai Otemachi Hospital

Subjects were 10 consecutive patients with bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase(ESBL)-producing *Escherichia coli* seen from March to November 2009 and evaluated for microbiology data, clinical course, and clinical outcome. Their mean age was 82.3 years (59–103 years). Hospital acquired infection cases numbered 4, cases of admission from nursing homes 5, and strictly community-acquired infection cases 1. All strains were susceptible to meropenem, imipenem/cilastatin, piperacillin/tazobactam, flomoxef, and amikacin, followed by fosfomycin, faropenem, gentamicin, and trimethoprim/sulfamethoxazole. All strains were highly resistant to levofloxacin. Clinical presentation involved 3 cases of septic shock, 4 of severe sepsis, 2 of sepsis, and 1 of non-sepsis. Infection sources numbered 6 of urinary tract infections, 3 of primary sepsis, and 1 of cholangitis. ESBL strains numbered 4 of CTX-M-14 and 2 each of CTX-M14 + CTX-M-2 and CTX-M3. In one case in which the isolated strain was not retained, polymerase chain reaction(PCR) was not done. Result of pulsed-field gel electrophoresis(PFGE) after cutting by *Not* I for eight strains, excluding case 2 and case 3, showed two pairs of identical patterns, but other strains differed. No outbreak from a single strain was seen. Crude mortality was 40% and 14-day mortality in the flomoxef group was 16.7%, not inferior to mortality in the imipenem/cilastatin group (50%). Flomoxef may therefore be a good choice for deescalation of ESBL producing *E. coli* bacteremia, although its narrow spectrum is not feasible for empiric therapy in hospital-acquired bacteremia. To reduce carbapenem consumption and prevent further resistance, it is important to evaluate flomoxef efficacy in treating ESBL-producing organisms.