

## 【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

—2012 年分離菌について—

山口 恵三<sup>1)</sup>・石井 良和<sup>2)</sup>・館田 一博<sup>2)</sup>・清水 力<sup>3)</sup>・諏訪部 章<sup>4)</sup>・賀来 満夫<sup>5)</sup>  
 菱沼 昭<sup>6)</sup>・前崎 繁文<sup>7)</sup>・村田 満<sup>8)</sup>・松本 哲哉<sup>9)</sup>・村上日奈子<sup>10)</sup>・大塚 喜人<sup>11)</sup>  
 前川 真人<sup>12)</sup>・八木 哲也<sup>13)</sup>・山岸 由佳<sup>14)</sup>・藤田 信一<sup>15)</sup>・飛田 征男<sup>16)</sup>・中谷 中<sup>17)</sup>  
 一山 智<sup>18)</sup>・藤本 育子<sup>19)</sup>・河野 久<sup>20)</sup>・奥田 和之<sup>21)</sup>・草野 展周<sup>22)</sup>・黒川 幸徳<sup>23)</sup>  
 渡部八重子<sup>24)</sup>・根ヶ山 清<sup>25)</sup>・宮本 仁志<sup>26)</sup>・清祐麻紀子<sup>27)</sup>・眞柴 晃一<sup>28)</sup>・柳原 克紀<sup>29)</sup>  
 青木 洋介<sup>30)</sup>・平松 和史<sup>31)</sup>

<sup>1)</sup> 東邦大学医学部感染症高度統合解析講座\*, <sup>2)</sup> 同 微生物・感染症学講座, <sup>3)</sup> 国立大学法人北海道大学病院検査・輸血部, <sup>4)</sup> 岩手医科大学附属病院中央臨床検査部, <sup>5)</sup> 国立大学法人東北大学病院検査部, <sup>6)</sup> 獨協医科大学感染制御・臨床検査医学, <sup>7)</sup> 埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科, <sup>8)</sup> 慶應義塾大学医学部中央臨床検査部, <sup>9)</sup> 東京医科大学微生物学分野, <sup>10)</sup> 東邦大学医療センター大森病院臨床検査部, <sup>11)</sup> 医療法人鉄蕉会亀田総合病院臨床検査部, <sup>12)</sup> 国立大学法人浜松医科大学医学部臨床検査医学, <sup>13)</sup> 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, <sup>14)</sup> 愛知医科大学病院感染症科, <sup>15)</sup> 国立大学法人金沢大学附属病院感染制御部, <sup>16)</sup> 国立大学法人福井大学医学部附属病院検査部, <sup>17)</sup> 国立大学法人三重大学医学部附属病院中央検査部, <sup>18)</sup> 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, <sup>19)</sup> 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, <sup>20)</sup> 公益財団法人天理よろづ相談所病院臨床検査部, <sup>21)</sup> 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, <sup>22)</sup> 国立大学法人岡山大学病院検査部・感染症内科, <sup>23)</sup> 川崎医科大学附属病院中央検査部, <sup>24)</sup> 県立広島病院臨床研究検査科細菌検査室, <sup>25)</sup> 国立大学法人香川大学医学部附属病院検査部, <sup>26)</sup> 国立大学法人愛媛大学医学部附属病院検査部, <sup>27)</sup> 国立大学法人九州大学病院検査部, <sup>28)</sup> 北九州市立医療センター総合診療科・臨床検査科, <sup>29)</sup> 国立大学法人長崎大学病院検査部, <sup>30)</sup> 国立大学法人佐賀大学医学部附属病院感染制御部, <sup>31)</sup> 国立大学法人大分大学医学部附属病院検査部

(平成 27 年 8 月 13 日受付・平成 28 年 2 月 16 日受理)

2012 年に分離・収集されたグラム陽性菌および陰性菌の 3,952 株について、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生性と tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) に対する感受性を検討した。

$\beta$ -ラクタマーゼ産生株の占める割合は、*Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, インドール陽性 *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. および *Bacteroides fragilis* グループにおいて 80% 以上であった。基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: ESBLs) 産生株は、*E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* において、それぞれ 19.0%, 7.2% および 8.2% であった。メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株は、*P. aeruginosa* と *Acinetobacter* spp. でおのおの 1.0%, 0.4% で、*E. cloacae* と *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), 一部の菌種では European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) 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 79.2% (*E. cloacae*) から 100% [メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*: MSSA), メチシリン感受性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌 (methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci: MSCNS), *M. catarrhalis*, *P. mirabilis*, インドール陽性 *Proteus* spp. および  $\beta$ -ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性 *Haemophilus influenzae* ( $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant: BLNAR) を含む *H. influenzae*] であった。これらを 2010 年分離株の感性率と比較すると、すべての菌種で顕著な変化は認められなかった。また、ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: PRSP), ESBLs 産生 *E. coli* および BLNAR は、おのおの 98.3%, 94.5% および 100% の高い感性率を示した。

以上の結果より、ESBLs 産生株を含む各種臨床分離株は、TAZ/PIPC に対して良好な感受性を維持しており、本剤は、各種の感染症に対するエンピリック治療薬として有用であると考えられた。

**Key words:** tazobactam/piperacillin,  $\beta$ -lactamase, susceptibility, CLSI, EUCAST

Tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) は、 $\beta$ -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。

国内では 2001 年に TAZ と PIPC の 1:4 配合薬が承認されたが、その後、薬物動態・薬動力学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics: 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、2015 年には発熱性好中球減少症の効能が追加され、現在では主に中等症および重症の各種感染症に対する第一選択薬として使用されている<sup>1-4)</sup>。

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 3,213 株について、さらに、2010 年に分離された 4,080 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<sup>5,6)</sup>。

本調査では、2010 年の調査を実施した全国 29 施設で、2012 年に分離・収集された 3,952 株について、 $\beta$ -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。

本研究は東邦大学医学部倫理委員会から承認を受けて実施した (課題番号 25029)。

## 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、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、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、2012 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液体培地で凍結保存し、American Society of Microbiology の方法<sup>7)</sup>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) 連続で分離された 10 株以内とし、同一患者の分離株は重複しないこととした。

菌株の再同定、薬剤感受性測定および  $\beta$ -ラクタマーゼ産生性の確認は、株式会社 LSI メディエンスで実施した。

### 2. 使用薬剤

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

MSSA と MSCNS では oxacillin (MPIPIC)、*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  $\mu$ g/mL に固定)、cefotaxime (CTX) および CVA/CTX (CVA は 4  $\mu$ g/mL に固定) の MIC を測定し、ESBLs の産生性を確認した<sup>8)</sup>。

TAZ/PIPC、SBT/ABPC および 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

薬剤感受性は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の方法<sup>8)</sup>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* と *H. in-*

Table 1. Number of collected strains in materials from clinical sources

Species	No. of strains (%)												
	Total	Blood	%	Expectoration	%	Urine	%	Pus	%	Spinal fluid	%	Others	%
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	284	69	24.3	100	35.2	27	9.5	47	16.5	0	0.0	41	14.4
Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci	205	123	60.0	2	1.0	39	19.0	19	9.3	2	1.0	20	9.8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	267	16	6.0	209	78.3	0	0.0	3	1.1	3	1.1	36	13.5
<i>Streptococcus</i> species (other than <i>S. pneumoniae</i> )	273	70	25.6	40	14.7	61	22.3	40	14.7	1	0.4	61	22.3
<i>Enterococcus faecalis</i>	197	41	20.8	17	8.6	119	60.4	6	3.0	1	0.5	14	7.1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	202	1	0.5	148	73.3	0	0.0	1	0.5	1	0.5	51	25.2
<i>Escherichia coli</i>	290	64	22.1	24	8.3	180	62.1	8	2.8	0	0.0	14	4.8
<i>Citrobacter</i> species	243	19	7.8	28	11.5	117	48.1	22	9.1	0	0.0	57	23.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	207	64	30.9	52	25.1	67	32.4	8	3.9	0	0.0	16	7.7
<i>Enterobacter cloacae</i>	168	26	15.5	55	32.7	43	25.6	13	7.7	0	0.0	31	18.5
<i>Serratia marcescens</i>	250	28	11.2	133	53.2	45	18.0	21	8.4	1	0.4	22	8.8
<i>Proteus mirabilis</i>	219	9	4.1	22	10.0	136	62.1	27	12.3	0	0.0	25	11.4
Indole-positive <i>Proteus</i> species	118	5	4.2	6	5.1	68	57.6	21	17.8	0	0.0	18	15.3
<i>Providencia</i> species	66	3	4.5	6	9.1	40	60.6	10	15.2	0	0.0	7	10.6
<i>Haemophilus influenzae</i>	265	4	1.5	216	81.5	0	0.0	7	2.6	0	0.0	38	14.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	286	26	9.1	136	47.6	73	25.5	23	8.0	0	0.0	28	9.8
<i>Acinetobacter</i> species	249	26	10.4	147	59.0	39	15.7	12	4.8	0	0.0	25	10.0
<i>Bacteroides fragilis</i> group	163	36	22.1	1	0.6	10	6.1	65	39.9	0	0.0	51	31.3
Total	3,952	630	15.9	1,342	34.0	1,064	26.9	353	8.9	9	0.2	555	14.0

Table 2. Number of  $\beta$ -lactamase producing strains

Species	No. of strains	No. of $\beta$ -lactamase producing strains	%	No. of ESBLs producing strains	%	No. of metallo- $\beta$ -lactamase producing strains	%
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	284	146	51.4	—	—	—	—
Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci	205	69	33.7	—	—	—	—
<i>Moraxella catarrhalis</i>	202	200	99.0	—	—	—	—
<i>Escherichia coli</i>	290	286	98.6	55	19.0	—	—
<i>Citrobacter</i> species	243	241	99.2	—	—	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	207	191	92.3	15	7.2	—	—
<i>Enterobacter cloacae</i>	168	168	100	—	—	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	250	249	99.6	—	—	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	219	37	16.9	18	8.2	—	—
Indole-positive <i>Proteus</i> species	118	115	97.5	—	—	—	—
<i>Providencia</i> species	66	55	83.3	—	—	—	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	265	21	7.9	—	—	—	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	286	282	98.6	—	—	3	1.0
<i>Acinetobacter</i> species	249	249	100	—	—	1	0.4
<i>Bacteroides fragilis</i> group	163	146	89.6	—	—	—	—
Total	3,215	2,455	76.4	88	12.3	4	0.4

*fluensae* 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 を、*H. influenzae* には CAMHB にヘマチン (15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、酵母エキス (5  $\text{mg}/\text{mL}$ ) および  $\beta$ -ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を添加した培地を使用した。接種菌量は約  $5 \times 10^4$  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  $10 \times 10^5$  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, CNS, *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の  $\beta$ -ラクタム系薬感受性の判定は、CLSI の解釈基準<sup>8)</sup> 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  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下の株をペニシリン感性 *S. pneumoniae* (penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* : PSSP), 0.12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ~ 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の株をペニシリン中等度耐性 *S. pneumoniae* (penicillin-intermediate resistant *Streptococcus pneumoniae* : PISP), 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の株をペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* : PRSP) とした。*H. influenzae* は、 $\beta$ -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  $\beta$ -ラクタマーゼ陰性アンピシリン耐性 *H. influenzae* ( $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant : BLNAR) とした。

各薬剤に対する感受性は、CLSI<sup>9)</sup> および EUCAST<sup>10)</sup> 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. $\beta$ -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<sup>11)</sup> およびアシドメトリー法<sup>12)</sup> より、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生の有無を確認した。基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (extended-spectrum  $\beta$ -lactamases : ESBLs) 産生の確認は、 $\beta$ -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<sup>8)</sup> 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  $\beta$ -ラクタマーゼ (metallo- $\beta$ -lactamases : MBLs) 産生性を検討した。MBLs の確認は、SMA ディスク (栄研) に IPM および CAZ ディスクを併用して実施した。

## II. 結 果

全国 29 施設において分離収集された 3,952 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 34.0% 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。

$\beta$ -ラクタマーゼ産生性は、streptococci と *E. faecalis* を除く 3,215 株について検討し、全体では 2,455 株 (76.4%) においてその産生性を認めた (Table 2)。菌種別では、*M. catarrhalis*, *E. coli*, *Citrobacter* spp., *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, インドール陽性 *Proteus* spp., *Providencia* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. および *B. fragilis* グループにおいて 80% 以上の菌株が  $\beta$ -ラクタマーゼ産生していた。

ESBLs 産生株の検出率は、*E. coli* が最も高く、19.0% に認められた。MBLs 産生株は、*P. aeruginosa* 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 <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>	CLSI	EUCAST	
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	284	TAZ/PIPC	0.5	-	2	1	1	2	100	100
		PIPC	0.5	-	>128	2	8	16	-	67.3
		SBT/ABPC	$\leq 0.06$	-	8	0.5	2	4	100	87.0
		SBT/CPZ	1	-	4	2	2	4	-	-
		CAZ	4	-	16	8	16	16	-	1.1
		CFPM	2	-	8	4	4	4	100	99.3
		IPM		$\leq 0.06$		$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	100
		MEPM	$\leq 0.06$	-	0.25	$\leq 0.06$	0.12	0.12	100	100
		GM	0.25	-	>128	0.5	16	64	78.2	75.7
		EM	0.25	-	>128	0.5	>128	>128	58.5	77.1
		CPFX	0.12	-	>128	0.5	1	8	85.2	85.2
LVFX	0.12	-	>128	0.25	0.5	4	88.0	88.0		
Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci (MSCNS)	205	TAZ/PIPC	$\leq 0.06$	-	2	0.25	0.5	0.5	100	100
		PIPC	$\leq 0.06$	-	32	0.5	2	4	-	95.6
		SBT/ABPC	$\leq 0.06$	-	2	0.12	0.5	0.5	100	100
		SBT/CPZ	0.25	-	8	1	2	2	-	-
		CAZ	2	-	32	8	8	8	-	47.3
		CFPM	$\leq 0.06$	-	4	0.5	1	1	100	100
		IPM		$\leq 0.06$		$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	100
		MEPM	$\leq 0.06$	-	0.25	$\leq 0.06$	0.12	0.12	100	100
		GM	$\leq 0.06$	-	128	0.12	0.25	16	86.8	83.9
		EM	$\leq 0.06$	-	>128	0.25	32	>128	77.6	78.0
		CPFX	$\leq 0.06$	-	128	0.25	0.5	8	83.4	83.4
LVFX	$\leq 0.06$	-	>128	0.25	0.5	4	83.4	83.4		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	267	TAZ/PIPC	$\leq 0.06$	-	8	$\leq 0.06$	2	2	-	99.6
		PIPC	$\leq 0.06$	-	8	0.12	2	2	-	99.6
		SBT/ABPC	$\leq 0.06$	-	8	$\leq 0.06$	2	2	-	95.1
		SBT/CPZ	$\leq 0.06$	-	32	0.12	2	2	-	-
		CAZ	0.12	-	64	8	16	16	-	49.4
		CFPM	$\leq 0.06$	-	4	0.5	1	2	89.9	89.9
		IPM	$\leq 0.06$	-	1	$\leq 0.06$	0.25	0.25	77.5	100
		MEPM	$\leq 0.06$	-	1	$\leq 0.06$	0.25	0.5	86.1	100
		GM	0.5	-	16	8	16	16	-	4.5
		EM	$\leq 0.06$	-	>128	>128	>128	>128	13.1	13.1
		CPFX	0.25	-	64	1	2	2	-	0
LVFX	0.5	-	64	1	1	1	97.4	97.4		
Penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	125	TAZ/PIPC		$\leq 0.06$		$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	-	100
		PIPC	$\leq 0.06$	-	0.12	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	-	100
		SBT/ABPC		$\leq 0.06$		$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	-	100
		SBT/CPZ	$\leq 0.06$	-	0.25	$\leq 0.06$	0.12	0.12	-	-
		CAZ	0.12	-	16	2	8	8	-	74.4
		CFPM	$\leq 0.06$	-	2	0.25	1	1	99.2	99.2
		IPM		$\leq 0.06$		$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	100
		MEPM		$\leq 0.06$		$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	100
		GM	1	-	16	8	16	16	-	2.4
		EM	$\leq 0.06$	-	>128	>128	>128	>128	18.4	18.4
		CPFX	0.5	-	32	1	2	2	-	0
LVFX	0.5	-	16	1	1	1	99.2	99.2		

(Continued)

Table 3. (Continued)

Species	No. of strains	Drug	MIC: $\mu\text{g/mL}$						Susceptibilities (%)	
			MIC range		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>	CLSI	EUCAST	
Penicillin-intermediate resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP)	84	TAZ/PIPC	$\leq 0.06$	—	2	0.5	1	2	—	100
		PIPC	$\leq 0.06$	—	2	0.5	1	2	—	100
		SBT/ABPC	$\leq 0.06$	—	2	0.5	1	2	—	100
		SBT/CPZ	$\leq 0.06$	—	2	1	2	2	—	—
		CAZ	0.5	—	32	8	16	16	—	39.3
		CFPM	0.12	—	4	1	1	2	88.1	88.1
		IPM	$\leq 0.06$	—	0.25	$\leq 0.06$	0.12	0.25	85.7	100
		MEPM	$\leq 0.06$	—	0.25	0.12	0.25	0.25	100	100
		GM	0.5	—	16	8	16	16	—	8.3
		EM	$\leq 0.06$	—	>128	>128	>128	>128	13.1	13.1
		CPEX	0.25	—	64	1	1	1	—	0
LVFX	0.5	—	64	1	1	1	95.2	95.2		
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)	58	TAZ/PIPC	1	—	8	2	4	4	—	98.3
		PIPC	1	—	8	2	4	4	—	98.3
		SBT/ABPC	1	—	8	2	4	4	—	77.6
		SBT/CPZ	1	—	32	2	4	4	—	—
		CAZ	4	—	64	16	16	32	—	10.3
		CFPM	0.5	—	4	1	2	2	72.4	72.4
		IPM	0.12	—	1	0.25	0.25	0.5	17.2	100
		MEPM	0.12	—	1	0.5	0.5	0.5	36.2	100
		GM	2	—	16	8	16	16	—	3.4
		EM	$\leq 0.06$	—	>128	4	>128	>128	1.7	1.7
		CPEX	0.5	—	64	1	2	2	—	0
LVFX	0.5	—	16	1	1	1	96.6	96.6		
<i>Streptococcus</i> species (other than <i>S. pneumoniae</i> )	273	TAZ/PIPC	$\leq 0.06$	—	8	0.25	0.25	0.25	—	99.3
		PIPC	$\leq 0.06$	—	8	0.25	0.25	0.5	—	99.3
		SBT/ABPC	$\leq 0.06$	—	16	0.12	0.12	0.12	—	99.3
		SBT/CPZ	0.12	—	64	0.25	0.5	1	—	—
		CAZ	0.12	—	>128	0.5	2	4	—	96.0
		CFPM	$\leq 0.06$	—	8	0.12	0.25	0.5	96.3	99.6
		IPM	$\leq 0.06$	—	2	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	—	100
		MEPM	$\leq 0.06$	—	2	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	99.3	100
		GM	0.5	—	>128	8	32	32	—	17.6
		EM	$\leq 0.06$	—	>128	$\leq 0.06$	4	>128	62.6	62.6
		CPEX	0.12	—	64	1	2	32	—	32.2
		LVFX	0.12	—	128	1	2	32	86.4	78.8
		<i>Enterococcus faecalis</i>	197	TAZ/PIPC	1	—	8	4	4	4
PIPC	1			—	8	4	4	4	—	94.4
SBT/ABPC	0.5			—	4	1	1	2	—	100
SBT/CPZ	8			—	>128	32	32	64	—	—
CAZ	4			—	>128	>128	>128	>128	—	0.5
CFPM	4			—	>128	32	64	128	—	0.5
IPM	0.5			—	8	1	1	2	—	99.0
MEPM	1			—	32	4	4	8	—	17.3
GM	4			—	>128	8	>128	>128	—	0
EM	0.25			—	>128	>128	>128	>128	1.5	—
CPEX	0.5			—	128	1	2	32	74.1	86.3
LVFX	0.5	—	64	1	2	32	85.8	86.3		

(Continued)

Table 3. (Continued)

Species	No. of strains	Drug	MIC: $\mu\text{g/mL}$						Susceptibilities (%)	
			MIC range		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>	CLSI	EUCAST	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	202	TAZ/PIPC	$\leq 0.06$		$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	—	100
		PIPC	$\leq 0.06$	—	1	0.25	0.5	0.5	—	100
		SBT/ABPC	$\leq 0.06$	—	0.25	0.12	0.25	0.25	—	100
		SBT/CPZ	$\leq 0.06$	—	1	0.12	0.25	0.25	—	—
		CAZ	$\leq 0.06$	—	0.5	0.12	0.25	0.25	—	100
		CFPM	0.12	—	4	1	2	2	—	100
		IPM	$\leq 0.06$	—	0.12	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	—	100
		MEPM	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$		$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	—	100
		GM	$\leq 0.06$	—	0.25	0.12	0.25	0.25	—	100
		EM	$\leq 0.06$	—	>128	0.25	0.25	0.5	—	84.2
		CPFX	$\leq 0.06$	—	1	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	—	99.0
LVFX	$\leq 0.06$	—	1	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	—	100		
<i>Escherichia coli</i>	290	TAZ/PIPC	0.25	—	>128	2	2	4	96.2	94.5
		PIPC	0.5	—	>128	4	>128	>128	52.1	51.7
		SBT/ABPC	1	—	>128	8	32	64	62.4	62.4
		SBT/CPZ	$\leq 0.06$	—	>128	0.5	4	16	97.9	—
		CAZ	$\leq 0.06$	—	>128	0.25	2	8	89.0	78.6
		CFPM	$\leq 0.06$	—	>128	$\leq 0.06$	1	8	82.8 (91.0) *	81.4
		IPM	$\leq 0.06$	—	1	0.12	0.25	0.25	100	100
		MEPM	$\leq 0.06$	—	0.25	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	100
		GM	0.5	—	>128	1	2	64	86.2	85.5
		CPFX	$\leq 0.06$	—	>128	$\leq 0.06$	32	32	67.6	66.2
		LVFX	$\leq 0.06$	—	>128	0.12	16	16	68.3	67.6
ESBLs-producing <i>Escherichia coli</i>	55	TAZ/PIPC	0.5	—	128	2	4	8	94.5	94.5
		PIPC	128	—	>128	>128	>128	>128	0	0
		SBT/ABPC	4	—	>128	32	64	64	32.7	32.7
		SBT/CPZ	1	—	64	8	16	32	81.8	—
		CAZ	0.25	—	>128	4	8	32	63.6	16.4
		CFPM	0.5	—	>128	8	32	>128	10.9 (52.7) *	3.6
		IPM	$\leq 0.06$	—	0.5	0.12	0.25	0.25	100	100
		MEPM	$\leq 0.06$	—	0.25	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	100
		GM	0.5	—	>128	1	64	128	67.3	67.3
		CPFX	$\leq 0.06$	—	>128	32	64	64	27.3	21.8
		LVFX	$\leq 0.06$	—	>128	16	16	32	29.1	27.3
<i>Citrobacter species</i>	243	TAZ/PIPC	0.12	—	>128	2	16	128	81.5	79.0
		PIPC	1	—	>128	4	>128	>128	71.2	64.6
		SBT/ABPC	2	—	>128	8	64	128	54.7	54.7
		SBT/CPZ	$\leq 0.06$	—	>128	0.5	16	32	88.1	—
		CAZ	$\leq 0.06$	—	>128	0.5	64	128	75.3	73.3
		CFPM	$\leq 0.06$	—	>128	$\leq 0.06$	0.5	4	88.9 (91.8) *	86.0
		IPM	0.12	—	128	0.5	1	2	88.5	98.4
		MEPM	$\leq 0.06$	—	128	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	97.9	98.4
		GM	0.12	—	>128	0.5	0.5	1	95.9	95.9
		CPFX	$\leq 0.06$	—	>128	$\leq 0.06$	0.25	4	86.8	84.8
		LVFX	$\leq 0.06$	—	>128	$\leq 0.06$	0.5	4	88.5	86.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	207	TAZ/PIPC	0.5	—	>128	2	4	8	98.1	94.2
		PIPC	1	—	>128	8	32	>128	73.4	61.4
		SBT/ABPC	1	—	>128	8	16	16	76.3	76.3
		SBT/CPZ	$\leq 0.06$	—	64	0.25	0.5	2	98.6	—
		CAZ	$\leq 0.06$	—	>128	0.25	0.25	1	96.6	94.7
		CFPM	$\leq 0.06$	—	>128	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	0.25	94.7 (96.6) *	92.8
		IPM	0.12	—	4	0.25	0.5	0.5	98.6	99.5
		MEPM	$\leq 0.06$	—	8	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	99.5	99.5
		GM	0.12	—	128	0.25	0.5	0.5	96.1	96.1
		CPFX	$\leq 0.06$	—	>128	$\leq 0.06$	0.25	1	92.3	88.9
		LVFX	$\leq 0.06$	—	128	$\leq 0.06$	0.5	1	96.1	92.8

(Continued)

Table 3. (Continued)

Species	No. of strains	Drug	MIC: $\mu\text{g/mL}$						Susceptibilities (%)	
			MIC range		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>	CLSI	EUCAST	
<i>Enterobacter cloacae</i>	168	TAZ/PIPC	0.5	—	>128	2	32	128	79.2	75.0
		PIPC	1	—	>128	4	128	>128	70.8	67.3
		SBT/ABPC	4	—	>128	64	128	128	7.7	7.7
		SBT/CPZ	$\leq 0.06$	—	128	0.5	16	32	86.3	—
		CAZ	$\leq 0.06$	—	>128	0.5	64	128	71.4	66.7
		CFPM	$\leq 0.06$	—	64	$\leq 0.06$	1	2	90.5 (98.2) *	83.3
		IPM	0.12	—	8	0.5	1	2	88.1	97.6
		MEPM	$\leq 0.06$	—	16	$\leq 0.06$	0.12	0.12	98.2	98.2
		GM	0.25	—	>128	0.5	0.5	1	94.6	94.0
		CPFX	$\leq 0.06$	—	>128	$\leq 0.06$	0.25	4	85.1	84.5
LVFX	$\leq 0.06$	—	128	$\leq 0.06$	0.5	4	86.3	85.1		
<i>Serratia marcescens</i>	250	TAZ/PIPC	0.25	—	128	2	4	16	91.6	85.6
		PIPC	0.25	—	>128	2	16	64	82.8	76.8
		SBT/ABPC	2	—	>128	64	64	128	5.2	5.2
		SBT/CPZ	0.12	—	32	1	4	8	97.2	—
		CAZ	$\leq 0.06$	—	4	0.12	0.25	0.5	100	98.4
		CFPM	$\leq 0.06$	—	4	$\leq 0.06$	0.12	0.25	99.6 (100) *	98.0
		IPM	0.25	—	2	0.5	1	1	100	100
		MEPM	$\leq 0.06$	—	0.25	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	100
		GM	0.12	—	2	0.5	0.5	1	100	100
		CPFX	$\leq 0.06$	—	16	$\leq 0.06$	1	1	90.0	78.8
LVFX	$\leq 0.06$	—	16	0.12	1	2	98.0	85.2		
<i>Proteus mirabilis</i>	219	TAZ/PIPC	$\leq 0.06$	—	2	0.25	0.5	0.5	100	100
		PIPC	$\leq 0.06$	—	>128	0.25	1	64	87.2	85.4
		SBT/ABPC	0.25	—	32	1	4	8	91.8	91.8
		SBT/CPZ	0.12	—	8	0.5	1	2	100	—
		CAZ	$\leq 0.06$	—	4	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	0.12	100	97.7
		CFPM	$\leq 0.06$	—	>128	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	0.25	95.4 (97.7) *	93.6
		IPM	0.12	—	4	1	2	2	77.6	97.3
		MEPM	$\leq 0.06$	—	0.5	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	100
		GM	0.12	—	32	0.5	1	2	96.8	94.5
		CPFX	$\leq 0.06$	—	>128	$\leq 0.06$	1	4	80.8	73.1
LVFX	$\leq 0.06$	—	>128	$\leq 0.06$	2	4	84.9	78.5		
Indole-positive <i>Proteus</i> species	118	TAZ/PIPC	$\leq 0.06$	—	1	0.25	0.5	0.5	100	100
		PIPC	0.12	—	>128	0.5	1	2	99.2	98.3
		SBT/ABPC	0.5	—	16	4	8	8	94.9	94.9
		SBT/CPZ	0.12	—	4	0.5	1	1	100	—
		CAZ	$\leq 0.06$	—	0.25	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	100
		CFPM	$\leq 0.06$	—	0.5	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100 (100) *	100
		IPM	0.12	—	8	1	2	2	55.1	93.2
		MEPM	$\leq 0.06$	—	0.25	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	100
		GM	0.25	—	4	0.5	0.5	1	100	98.3
		CPFX	$\leq 0.06$	—	8	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	98.3	98.3
LVFX	$\leq 0.06$	—	8	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	0.12	98.3	98.3		
<i>Providencia</i> species	66	TAZ/PIPC	0.12	—	4	0.5	1	2	100	100
		PIPC	0.12	—	>128	0.5	1	4	93.9	92.4
		SBT/ABPC	0.25	—	32	16	32	32	47.0	47.0
		SBT/CPZ	0.12	—	16	0.25	1	4	100	—
		CAZ	$\leq 0.06$	—	4	$\leq 0.06$	0.12	0.25	100	97.0
		CFPM	$\leq 0.06$	—	4	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	97.0 (100) *	97.0
		IPM	0.5	—	4	1	2	2	78.8	97.0
		MEPM	$\leq 0.06$	—	0.25	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	0.12	100	100
		GM	0.12	—	16	1	2	4	95.5	87.9
		CPFX	$\leq 0.06$	—	32	$\leq 0.06$	2	4	78.8	77.3
LVFX	$\leq 0.06$	—	64	0.12	2	8	81.8	77.3		

(Continued)

Table 3. (Continued)

Species	No. of strains	Drug	MIC: $\mu\text{g/mL}$						Susceptibilities (%)	
			MIC range		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>	CLSI	EUCAST	
<i>Haemophilus influenzae</i>	265	TAZ/PIPC	$\leq 0.06$	—	0.25	$\leq 0.06$	0.12	0.12	100	100
		PIPC	$\leq 0.06$	—	>128	$\leq 0.06$	0.12	0.25	—	93.6
		SBT/ABPC	0.12	—	16	2	4	8	60.4	40.0
		SBT/CPZ	$\leq 0.06$	—	1	0.12	0.25	0.25	—	—
		CAZ	$\leq 0.06$	—	4	0.25	0.5	0.5	100	100
		CFPM	$\leq 0.06$	—	4	1	2	2	100	32.8
		IPM	$\leq 0.06$	—	8	0.5	1	1	99.6	97.0
		MEPM	$\leq 0.06$	—	1	0.12	0.25	0.5	98.5	100
		GM	0.25	—	4	1	2	2	—	99.2
		EM	1	—	32	4	8	8	—	0
		CPFX	$\leq 0.06$	—	1	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	99.2
LVFX	$\leq 0.06$	—	1	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	100		
$\beta$ -lactamase-negative ampicillin-susceptible <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS)	102	TAZ/PIPC	$\leq 0.06$	—	0.25	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	0.12	100	100
		PIPC	$\leq 0.06$	—	0.25	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	0.12	—	100
		SBT/ABPC	0.12	—	2	0.5	1	1	100	98.0
		SBT/CPZ	$\leq 0.06$	—	0.5	$\leq 0.06$	0.12	0.25	—	—
		CAZ	$\leq 0.06$	—	2	0.12	0.25	0.5	100	100
		CFPM	$\leq 0.06$	—	2	0.12	0.5	2	100	72.5
		IPM	$\leq 0.06$	—	2	0.5	1	1	100	100
		MEPM	$\leq 0.06$	—	0.25	$\leq 0.06$	0.12	0.12	100	100
		GM	0.25	—	2	1	1	2	—	100
		EM	1	—	16	4	8	8	—	0
		CPFX	$\leq 0.06$	—	1	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	98.0
LVFX	$\leq 0.06$	—	1	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	100		
$\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR)	142	TAZ/PIPC	$\leq 0.06$	—	0.25	$\leq 0.06$	0.12	0.12	100	100
		PIPC	$\leq 0.06$	—	0.5	$\leq 0.06$	0.12	0.12	—	100
		SBT/ABPC	2	—	16	4	4	8	32.4	0
		SBT/CPZ	$\leq 0.06$	—	1	0.25	0.25	0.5	—	—
		CAZ	0.12	—	4	0.5	0.5	1	100	100
		CFPM	0.25	—	4	2	2	2	100	1.4
		IPM	$\leq 0.06$	—	8	1	1	2	99.3	94.4
		MEPM	$\leq 0.06$	—	1	0.25	0.5	0.5	97.9	100
		GM	0.25	—	4	1	2	2	—	98.6
		EM	1	—	32	8	8	8	—	0
		CPFX	$\leq 0.06$	—	0.12	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	100
LVFX	$\leq 0.06$	—	0.12	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	100	100		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	286	TAZ/PIPC	0.25	—	>128	4	16	64	83.9	83.9
		PIPC	0.5	—	>128	8	16	128	81.1	81.1
		SBT/ABPC	2	—	>128	>128	>128	>128	—	1.0
		SBT/CPZ	0.5	—	>128	8	32	32	—	—
		CAZ	0.5	—	>128	2	8	16	87.1	87.1
		CFPM	0.5	—	>128	2	8	16	87.1	87.1
		IPM	0.12	—	>128	1	8	16	72.4	77.3
		MEPM	$\leq 0.06$	—	>128	0.5	4	16	76.2	76.2
		GM	$\leq 0.06$	—	>128	2	4	4	95.5	95.5
		CPFX	$\leq 0.06$	—	>128	0.25	1	4	85.0	78.0
		LVFX	$\leq 0.06$	—	>128	0.5	2	8	82.2	70.3

(Continued)

Table 3. (Continued)

Species	No. of strains	Drug	MIC: $\mu\text{g/mL}$						Susceptibilities (%)	
			MIC range		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>	CLSI	EUCAST	
<i>Acinetobacter</i> species	249	TAZ/PIPC	$\leq 0.06$	—	>128	$\leq 0.06$	4	16	91.2	82.3
		PIPC	1	—	>128	16	32	>128	72.3	10.0
		SBT/ABPC	0.5	—	64	2	4	4	97.2	77.9
		SBT/CPZ	0.25	—	32	1	2	2	—	—
		CAZ	0.25	—	>128	4	4	8	92.0	80.3
		CFPM	0.12	—	128	2	4	8	93.2	86.7
		IPM	$\leq 0.06$	—	16	0.25	0.25	0.5	98.0	98.0
		MEPM	$\leq 0.06$	—	32	0.25	0.5	1	98.0	98.0
		GM	$\leq 0.06$	—	>128	0.5	1	4	91.6	91.6
		CPFX	$\leq 0.06$	—	>128	0.25	0.5	16	85.9	85.9
LVFX	$\leq 0.06$	—	128	0.12	0.5	8	88.0	86.3		
<i>Bacteroides fragilis</i> group	163	TAZ/PIPC	$\leq 0.06$	—	>128	0.5	2	8	98.2	94.5
		PIPC	1	—	>128	16	>128	>128	56.4	50.9
		SBT/ABPC	1	—	128	2	8	16	82.2	62.6
		SBT/CPZ	1	—	128	4	8	16	95.7	—
		CAZ	2	—	>128	64	>128	>128	—	1.2
		CFPM	4	—	>128	128	>128	>128	—	0.6
		IPM	0.12	—	64	0.5	1	2	97.5	94.5
		MEPM	0.12	—	>128	0.25	0.5	2	93.3	90.8
		GM	—	>128	—	>128	>128	>128	—	0
		CPFX	2	—	>128	16	32	64	—	0
LVFX	1	—	>128	4	32	64	—	6.7		

\* : Susceptibilities with breakpoint of the susceptible-dose dependent interpretive category.

TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, PIPC: piperacillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CAZ: ceftazidime, CFPM: cefepime, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, GM: gentamicin, CPFX: ciprofloxacin, LVFX: levofloxacin, EM: erythromycin  
CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute, EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing

*Acinetobacter* spp.においてそれぞれ 1.0% および 0.4% に検出され、*E. cloacae* と *S. marcescens* ではメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株は認められなかった。

臨床分離株の TAZ/PIPC およびその他の抗菌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はほぼ 100% であった。

*S. pneumoniae* では、PSSP の感受性は、TAZ/PIPC, 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, 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。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 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  $\mu\text{g/mL}$  以下であり、EM を除いてほぼ 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, SBT/CPZ およびカルバペネム系薬の IPM と 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 CPFX, LVFX とともに 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。*Citrobacter* spp.では、CLSI 基準で 90% 以上の感受率を示した抗菌薬は、MEPM と GM で、TAZ/PIPC, SBT/CPZ, CFPM, IPM およびキノロン系薬には 80% 以上の感受率であった。

*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* の TAZ/PIPC に対する感受率は 79.2% であり、測定した菌種のなかでは最も低い感受率であった。CLSI 基準で 90% 以上の感受率を示した抗菌薬は、CFPM, MEPM および GM であった。

*S. marcescens* では、PIPC と 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 90% 以上であった。

*P. mirabilis* とインドール陽性 *Proteus* spp.では、CLSI 基準では、IPM を除く全抗菌薬で感受率は 80% を上回り、TAZ/PIPC の感受率は 100% であった。

*Providencia* spp.では、SBT/ABPC, IPM および CPFX

を除くすべての薬剤で80%以上の高い感性率を示した。

*H. influenzae* では、BLNASにおいてCLSI基準では全薬剤で100%の高い感性率を示したが、BLNARでは、SBT/ABPCに対する感性率が低下した。表には示さなかったが、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性 *Haemophilus influenzae* ( $\beta$ -lactamase-producing ampicillin-resistant: BLPAR) と  $\beta$ -ラクタマーゼ産生アモキシシリン/クラブラン酸耐性 *Haemophilus influenzae* ( $\beta$ -lactamase-producing amoxicillin/clavulanic acid-resistant: BLPACR) のTAZ/PIPCに対する感性率は100%であった。

*P. aeruginosa* では、GMに対する感性率が最も高く、CLSIおよびEUCASTの解釈基準で80%以上の感性率を示した抗菌薬は、TAZ/PIPC, 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。

*Bacteroides fragilis* グループでは、TAZ/PIPC, SBT/ABPC, SBT/CPZとカルバペネム系薬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10%未満であった。

### III. 考 察

2012年に分離・収集されたグラム陽性菌および陰性菌の3,952株について、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生性とTAZ/PIPCに対する感受性を検討した。

$\beta$ -ラクタマーゼ産生性は、streptococciと*E. faecalis*を除く76.4%において認められ、菌種別では、*M. cattarrhalis*, *E. coli*, *Citrobacter* spp., *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, インドール陽性 *Proteus* spp., *Providencia* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.および*B. fragilis*グループにおいて80%以上の菌株が $\beta$ -ラクタマーゼ産生株であった。2001年から2006年、および2010年分離株の調査でも、これらの菌種における $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の比率は80%あるいは90%以上であり、これらの菌種において、依然として $\beta$ -ラクタマーゼは重要な $\beta$ -ラクタム系薬に対する耐性因子であると思われた。

ESBLs産生株の検出率は*E. coli*で最も高く、19.0%に認められた。2001年から2006年の分離株における検出率は1.8%, 3.0%, 6.4%, 2010年の分離株では17.8%であり、2010年まではESBLs産生菌の分離頻度の上昇が続いており、今回の調査ではさらに上昇していた。近年では、食品や健康人からもESBLs産生菌が分離されており<sup>13,14</sup>、病院環境中あるいはヒトに対して定着していることが伺われた。また、2010年の*K. pneumoniae*におけるESBLs産生菌の検出率は3.9%であったのに対して、今回は7.2%と上昇の傾向が認められた。これらESBLs産生菌は、TAZ/PIPCとカルバペネム系薬に対して高い感受性を示しており、現状ではこれらが有効な薬剤と考

えられる。しかし、海外の状況<sup>15</sup>も考慮すると、ESBLs産生菌の増加とともに、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬の無効な菌が増加することも懸念されることから、日頃の感受性状況に加えてESBLs産生菌の出現についても監視の必要性が示唆される。一方、メタロ $\beta$ -ラクタマーゼ産生株は、*P. aeruginosa* および *Acinetobacter* spp.においてそれぞれ1.0%, 0.4%に検出され、*E. cloacae*と*S. marcescens*では検出されなかった。2001年から2006年の分離株における検出率は、*P. aeruginosa*で5.8%~8.6%, *S. marcescens*では0%~9.5%, 2010年分離株ではそれぞれ1.0%, 0%であったことより、メタロ $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の分離頻度は増加していないと考えられた。

今回の調査から、*E. coli*, *K. pneumoniae*および*P. mirabilis*において、CAZまたはCTXのMICがCVAを添加しても低下しないセファロスポリナーゼ産生による耐性と推測される菌株が少数ではあるが認められた。これらの菌株は、カルバペネム系薬を含む $\beta$ -ラクタム系薬全般に対して感受性が低下していることから、今後、セファロスポリナーゼ産生による耐性菌も注視する必要があると考えられた。

国内における臨床分離株の抗菌薬感受性は、多くの場合、CLSIにおける解釈基準が用いられている。しかし、CLSIとEUCASTには、解釈基準の異なる薬剤と菌種の組み合わせがあり、特定薬剤の感性率に乖離のみられる菌種が認められる。EUCASTは、従来から菌種ごとの感性解釈基準に加えて用法と用量が註釈されたPK/PD (non-species-related) breakpointが設けられていたが、昨年からはCLSIの抗菌薬感性解釈基準には、新たに用量依存性感性(SDD)の定義が追加された。今後CLSIのSDDがどのように臨床に適用されるのか注目される。

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 館田一博、賀来満夫、松本哲哉、八木哲也、山岸由佳および柳原克紀は、大正富山医薬品株式会社から資金援助を受けている。筆頭著者を含む他の著者は申告すべきものなし。

### 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, 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 pa-

- tients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 52: e56-93
- 4) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会: JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, 日本感染症学会・日本化学療法学会, 2014
  - 5) 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
  - 6) 山口恵三, 石井良和, 舘田一博, 清水 力, 諏訪部章, 賀来満夫, 他: 各種細菌の tazobactam/piperacillin に対する耐性化状況の調査。日化療会誌 2013; 61: 514-25
  - 7) Garcia L S (ed.): Clinical microbiology procedures handbook, 3rd ed., ASM Press, 2010
  - 8) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement. CLSI M100-S22, 2012
  - 9) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement. CLSI M100-S24, 2014
  - 10) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014
  - 11) O'Callaghan C H, Morris A, Kirby S M, Shingler A H: Novel method for detection of  $\beta$ -lactamases by using a chromogenic cephalosporin substrate. Antimicrob Agents Chemother 1972; 1: 283-8
  - 12) Rubin F A, Smith D H: Characterization of R factor  $\beta$ -lactamases by the acidimetric method. Antimicrob Agents Chemother 1973; 3: 68-73
  - 13) Kojima A, Ishii Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda C, et al: Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: Report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 3533-7
  - 14) 石井良和: 家畜および食肉から分離される ESBL 産生菌。The Chemical Times 2010; 216: 9-12
  - 15) Brolund A: Overview of ESBL-producing *Enterobacteriaceae* from a Nordic perspective. Infect Ecol Epidemiol 2014; 4: 1-9
  - 16) Master R N, Clark R B, Karlowsky J A, Ramirez J, Bordon J M: Analysis of resistance, cross-resistance and antimicrobial combinations for *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 1997 to 2009. Int J Antimicrob Agents 2011; 38: 291-5

## Susceptibilities of clinical isolates to tazobactam/piperacillin and other antimicrobial agents as of 2012

Keizo Yamaguchi<sup>1)</sup>, Yoshikazu Ishii<sup>2)</sup>, Kazuhiro Tateda<sup>2)</sup>, Chikara Shimizu<sup>3)</sup>, Akira Suwabe<sup>4)</sup>, Mitsuo Kaku<sup>5)</sup>, Akira Hishinuma<sup>6)</sup>, Shigefumi Maesaki<sup>7)</sup>, Mitsuru Murata<sup>8)</sup>, Tetsuya Matsumoto<sup>9)</sup>, Hinako Murakami<sup>10)</sup>, Yoshihito Otsuka<sup>11)</sup>, Masato Maekawa<sup>12)</sup>, Tetsuya Yagi<sup>13)</sup>, Yuka Yamagishi<sup>14)</sup>, Shinichi Fujita<sup>15)</sup>, Yukio Hida<sup>16)</sup>, Kaname Nakatani<sup>17)</sup>, Satoshi Ichiyama<sup>18)</sup>, Ikuko Fujimoto<sup>19)</sup>, Hisashi Kohno<sup>20)</sup>, Kazuyuki Okuda<sup>21)</sup>, Nobuchika Kusano<sup>22)</sup>, Yukinori Kurokawa<sup>23)</sup>, Yaeko Watanabe<sup>24)</sup>, Kiyoshi Negayama<sup>25)</sup>, Hitoshi Miyamoto<sup>26)</sup>, Makiko Kiyosuke<sup>27)</sup>, Kouichi Mashiba<sup>28)</sup>, Katsunori Yanagihara<sup>29)</sup>, Yosuke Aoki<sup>30)</sup> and Kazufumi Hiramatsu<sup>31)</sup>

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

Surveillance of  $\beta$ -lactamase production and susceptibilities to antimicrobial agents including tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) in 3,952 bacterial strains isolated in 2012 were conducted in Japan.  $\beta$ -lactamase production was investigated in over 80% of the strains of *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, indole-positive *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. and *Bacteroides fragilis* group. Extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing strains in *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. mirabilis* were 19.0%, 7.2% and 8.2%, respectively. Metallo- $\beta$ -lactamase producers in *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. were 1.0% and 0.4%, respectively, and no strain of *E. cloacae* and *S. marcescens* was detected. Susceptibility of 3,952 strains to TAZ/PIPC based on the criteria of the Clinical and Laboratory Standards Institute or European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing were distributed from 79.2% in *E. cloacae* to 100% in methicillin-susceptible *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci, *M. catarrhalis*, *P. mirabilis*, indole-positive *Proteus* spp. and *H. influenzae* including  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant strains. When compared with those in previous investigations conducted in 2010, the susceptibility to TAZ/PIPC had not changed. From these results, TAZ/PIPC is considered as a useful initial therapeutic antimicrobial agent for infectious diseases.