

日本化学療法学会 特定感染症全国サーベイランス事業 血流感染症の患者より分離された グラム陰性桿菌の微生物学的解析

小佐井康介¹, 山岸由佳^{2,3}, 三嶋廣繁²

石井良和⁴, 舘田一博⁴, 柳原克紀¹

¹ 長崎大学病院臨床検査科/検査部

² 愛知医科大学医学部臨床感染症学講座

³ 高知大学医学部臨床感染症学講座

⁴ 東邦大学医学部微生物・感染症学講座

はじめに

グラム陰性桿菌による菌血症では早期の効果的な抗菌薬治療が求められる。原因菌の頻度や薬剤耐性の情報は経験的治療において初期の抗菌薬を選択する際に有用である。我々は2016年の1年間に4施設において、主要な7種のグラム陰性桿菌 (*Escherichia coli*, *Klebsiella* 属菌, *Enterobacter* 属菌, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* 属菌, *Stenotrophomonas maltophilia*, および *Bacteroides* 属菌) による菌血症を調査し、患者の予後や菌の分離頻度、薬剤耐性率などを報告した¹⁾。しかし薬剤感受性は各施設で測定した結果を用い、統一した方法で一様に測定を行っていなかった。本研究では3施設において同様の菌種・属を対象に、菌血症患者から分離された菌株を収集して薬剤感受性検査を実施した。また、基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase, ESBL) の遺伝子型の検出を行った。

本研究は公益社団法人日本化学療法学会の公益目的事業として実施した。

方法

調査は長崎大学病院 (874床)、愛知医科大学病院 (900床)、東邦大学医療センター大森病院 (916床) の3施設で実施した。2020年4月から2021年3月に血液培養から *E. coli*, *Klebsiella* 属菌, *Enterobacter* 属菌, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* 属菌, *S. maltophilia*, および *Bacteroides* 属菌が分離された20歳以上の患者を対象とした。外来で血液培養検査が実施され入院しなかった患者は除外した。同一患者から同一菌種・属が検出された場合は重複処理を行い、菌種・属が異なる群には同一患者を含めた。検体採取が入院前、もしくは入院2日以内に実施された場合を市中感染、入院3日以降の場合を院内感染とした。菌の同定は各施設の日常検査で実施し、MALDI バイオタイパー (ブルカージャパン株式会社)、ライサスエニー (日水製薬株式会社)、マイクロスキャン WalkAway (ベックマン・コールター株式会社) を用いた。薬剤感受性検査は栄研化学株式会社に依頼して作成した薬剤感受性プレートおよびドライプレート '栄研' DP53 (栄研化学

株式会社)を用いて微量液体希釈法によって実施した。感性(S), 中間耐性(I), 耐性(R)は Clinical and Laboratory Standards Institute M100-Ed32 に基づいて判定した。ESBL 産生菌のスクリーニングは薬剤感受性プレート(cefotaxime 1 µg/mL, ceftazidime 1 µg/mL, cefpodoxime 4 µg/mL, cefmetazole 32 µg/mL)で行い, 確認試験は BD BBL™ Sensi-Disc™ susceptibility test discs (cefotaxime 30 µg, cefotaxime/clavulanic acid 30 µg/10 µg, ceftazidime 30 µg, ceftazidime/clavulanic acid 30 µg/10 µg) (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社)を用いて行った。ESBL の遺伝子型は, 既報のプライマー²⁾および TaKaRa Ex Premier™ DNA Polymerase (タカラバイオ株式会社)を用いて multiplex PCR 法により行い, 4つの *bla*_{CTX-M} subgroup (group 1, group 2, groups 8 and 25/26, および group 9) に分類した。PCR は 94°C 1 分の後, 98°C 10 秒, 55°C 15 秒, 68°C 30 秒を 30 サイクル, 68°C 1 分の反応条件で行った。収集した菌株のうち, 発育不良で薬剤感受性検査が実施できなかった株とその菌が分離された患者は除外した。また, 感受性が測定できなかった薬剤は S・I・R の集計から除外した。

結果

解析対象となった 628 名の分離菌別の患者背景を Table 1 に示す。最も分離頻度が高かったのは *E. coli* (315 株) で, 次いで *Klebsiella* 属菌 (156 株), *P. aeruginosa* (56 株), *Enterobacter* 属菌 (51 株), *Bacteroides* 属菌 (33 株) であった。*S. maltophilia*, *Acinetobacter* 属菌はそれぞれ 9 株, 8 株と少数であった。市中感染は *E. coli* の 77.8% (245 症例), *Klebsiella* 属菌の 58.3% (91 症例) で認められ, *Enterobacter* 属菌, 緑膿菌ではそれぞれ 33.3% (17 症例), 28.6% (16 症例) であった。複数菌の分離頻度は *E. coli* の 13.3% (42 症例) が最も低く, *S. maltophilia* の 44.4% (4 症例) が最も高かった。7 日以内, 30 日以内の死亡率は緑膿菌 (それぞれ 16.1%, 26.8%) において最も高かった。腸内細菌目細菌では, *Klebsiella* 属菌 (それぞれ 9.0%, 16.0%) や *Enterobacter* 属菌 (それぞれ 7.8%, 17.6%) において *E. coli* (それぞれ 3.8%, 8.3%) よりも高い傾向であった。*Bacteroides* 属菌における 7 日以内, 30 日以内の死亡率はいずれも 15.2% であった。Table 2, 3 に腸内細菌目細菌とブドウ糖非発酵菌それぞれの薬剤感受性を示す。*P. aeruginosa* の imipenem と meropenem に対する耐性率はそれぞれ 12.5% (7 株), 8.9% (5 株) であった。*Enterobacter* 属菌の両薬剤に対する感性率はそれぞれ 98.0% (50 株) と 100.0% (51 株) で, *E. coli*, *Klebsiella* 属菌, *Acinetobacter* 属菌はすべて両薬剤に感性であった。Ceftolozane/tazobactam に対する耐性は *E. coli* の 0.6% (2 株), *Klebsiella* 属菌の 1.3% (2 株), *Enterobacter* 属菌の 15.7% (8 株), *P. aeruginosa* の 5.4% (3 株) に, colistin に対する耐性は *E. coli* の 1.3% (4 株), *Klebsiella* 属菌の 1.3% (2 株), *Enterobacter* 属菌の 22.0% (11 株), *P. aeruginosa* の 3.6% (2 株) に認められた。Amikacin への感性率は腸内細菌目細菌と *Acinetobacter* 属菌で 100.0%, *P. aeruginosa* では 94.6% (53 株) であった。腸内細菌目細菌のうち *E. coli* の 30% 以上は ciprofloxacin, levofloxacin に耐性であったが, *Klebsiella* 属菌, *Enterobacter* 属菌の耐性率は 10% 未満であった。*P. aeruginosa* の 85.5% (47 株) は ciprofloxacin に感性であったが, levofloxacin に対する感性率は 58.9% (33 株) であった。

ESBL 産生菌は *E. coli* の 21.0% (66 株), *Klebsiella* 属菌の 5.1% (8 株) に認められた。*E. coli*, *Klebsiella* 属菌を ESBL 産生の有無で分類した場合の薬剤感受性を Table 4 に示す。ESBL 産生 *E. coli* のうち 79.7% (51 株) が ciprofloxacin に, 80.3% (53 株) が levofloxacin に耐性, ESBL 産生 *Klebsiella* 属菌の 50.0% (4 株) が両薬剤に耐性であり, いずれも ESBL 非産生菌よりも高かった。ESBL 産生菌で検出された *bla*_{CTX-M} subgroup を Table 5 に示す。*E. coli* における主な subgroup

Table 1. Characteristics of patients with Gram-negative bacteremia

Variable	<i>Escherichia coli</i> n = 315	<i>Klebsiella</i> spp. n = 156	<i>Enterobacter</i> spp. n = 51	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n = 56	<i>Acinetobacter</i> spp. n = 8	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> n = 9	<i>Bacteroides</i> spp. n = 33
Age (years)	74.0 (18.0)	74.0 (12.8)	72.0 (19.0)	73.0 (14.0)	61.5 (24.3)	76.0 (40.5)	72.0 (18.5)
Sex (male/female)	46.3 (146/169)	54.5 (85/71)	72.5 (37/14)	58.9 (33/23)	25.0 (2/6)	55.6 (5/4)	69.7 (23/10)
Community-acquired infection	77.8 (245)	58.3 (91)	33.3 (17)	28.6 (16)	50.0 (4)	11.1 (1)	63.6 (21)
Isolation of multiple pathogens	13.3 (42)	20.5 (32)	25.5 (13)	23.2 (13)	37.5 (3)	44.4 (4)	21.2 (7)
Mortality							
7-day	3.8 (12)	9.0 (14)	7.8 (4)	16.1 (9)	12.5 (1)	0.0 (0)	15.2 (5)
30-day	8.3 (26)	16.0 (25)	17.6 (9)	26.8 (15)	12.5 (1)	22.2 (2)	15.2 (5)

Data are expressed as medians (interquartile ranges) or percentages (numbers).

Table 2. Antimicrobial susceptibility of *Enterobacteriales* isolated from patients with bacteremia

Antimicrobial agent	<i>Escherichia coli</i>			<i>Klebsiella</i> spp.			<i>Enterobacter</i> spp.		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Piperacillin	56.5 (178/315)	1.0 (3/315) ^a	42.5 (134/315)	73.1 (114/156)	9.0 (14/156) ^a	17.9 (28/156)	58.8 (30/51)	11.8 (6/51) ^a	29.4 (15/51)
Piperacillin/tazobactam	96.8 (305/315)	1.3 (4/315) ^a	1.9 (6/315)	91.0 (142/156)	1.3 (2/156) ^a	7.7 (12/156)	74.5 (38/51)	5.9 (3/51) ^a	19.6 (10/51)
Ceftriaxone	78.1 (246/315)	0.3 (1/315)	21.6 (68/315)	91.7 (143/156)	3.2 (5/156)	5.1 (8/156)	74.5 (38/51)	3.9 (2/51)	21.6 (11/51)
Ceftazidime	87.9 (277/315)	5.1 (16/315)	7.0 (22/315)	92.2 (142/154)	0.6 (1/154)	7.1 (11/154)	70.6 (36/51)	3.9 (2/51)	25.5 (13/51)
Cefepime	81.3 (256/315)	7.9 (25/315) ^a	10.8 (34/315)	94.9 (148/156)	0.6 (1/156) ^a	4.5 (7/156)	88.2 (45/51)	9.8 (5/51) ^a	2.0 (1/51)
Ceftolozane/tazobactam	99.0 (312/315)	0.3 (1/315)	0.6 (2/315)	96.8 (151/156)	1.9 (3/156)	1.3 (2/156)	82.4 (42/51)	2.0 (1/51)	15.7 (8/51)
Imipenem	100.0 (315/315)	0.0 (0/315)	0.0 (0/315)	100.0 (156/156)	0.0 (0/156)	0.0 (0/156)	98.0 (50/51)	2.0 (1/51)	0.0 (0/51)
Meropenem	100.0 (315/315)	0.0 (0/315)	0.0 (0/315)	100.0 (156/156)	0.0 (0/156)	0.0 (0/156)	100.0 (51/51)	0.0 (0/51)	0.0 (0/51)
Aztreonam	82.5 (260/315)	7.6 (24/315)	9.8 (31/315)	91.7 (143/156)	1.9 (3/156)	6.4 (10/156)	72.5 (37/51)	3.9 (2/51)	23.5 (12/51)
Colistin	-	98.7 (311/315)	1.3 (4/315)	-	98.7 (152/154)	1.3 (2/154)	-	78.0 (39/50)	22.0 (11/50)
Amikacin	100.0 (314/314)	0.0 (0/314)	0.0 (0/314)	100.0 (156/156)	0.0 (0/156)	0.0 (0/156)	100.0 (51/51)	0.0 (0/51)	0.0 (0/51)
Gentamicin	86.9 (273/314)	0.0 (0/314)	13.1 (41/314)	99.4 (155/156)	0.0 (0/156)	0.6 (1/156)	100.0 (51/51)	0.0 (0/51)	0.0 (0/51)
Ciprofloxacin	67.5 (210/311) ^b	-	32.5 (101/311)	92.3 (144/156) ^b	-	7.7 (12/156)	90.2 (46/51) ^b	-	9.8 (5/51)
Levofloxacin	67.9 (214/315) ^b	-	32.1 (101/315)	94.9 (148/156) ^b	-	5.1 (8/156)	94.1 (48/51) ^b	-	5.9 (3/51)
Minocycline	93.9 (293/312)	2.6 (8/312)	3.5 (11/312)	88.5 (138/156)	6.4 (10/156)	5.1 (8/156)	96.1 (49/51)	0.0 (0/51)	3.9 (2/51)
Sulfamethoxazole/trimethoprim	76.4 (239/313)	-	23.6 (74/313)	85.8 (133/155)	-	14.2 (22/155)	90.2 (46/51)	-	9.8 (5/51)

Data are expressed as percentages (numbers).

^aData are expressed as susceptible-dose dependent (SDD).

^bData include both susceptible and intermediate results.

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

Table 3. Antimicrobial susceptibility of non-fermenting Gram-negative bacteria isolated from patients with bacteremia

Antimicrobial agent	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Acinetobacter</i> spp.			<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Piperacillin	75.0 (42/56)	14.3 (8/56)	10.7 (6/56)	62.5 (5/8)	25.0 (2/8)	12.5 (1/8)	-	-	-
Piperacillin/tazobactam	72.7 (40/55)	18.2 (10/55)	9.1 (5/55)	75.0 (6/8)	25.0 (2/8)	0.0 (0/8)	-	-	-
Ceftriaxone	-	-	-	25.0 (2/8)	-	75.0 (6/8) ^a	-	-	-
Ceftazidime	76.8 (43/56)	5.4 (3/56)	17.9 (10/56)	75.0 (6/8)	25.0 (2/8)	0.0 (0/8)	44.4 (4/9)	0.0 (0/9)	55.6 (5/9)
Cefepime	83.9 (47/56)	5.4 (3/56)	10.7 (6/56)	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)	-	-	-
Ceftolozane/tazobactam	92.9 (52/56)	1.8 (1/56)	5.4 (3/56)	-	-	-	-	-	-
Imipenem	85.7 (48/56)	1.8 (1/56)	12.5 (7/56)	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)	-	-	-
Meropenem	87.5 (49/56)	3.6 (2/56)	8.9 (5/56)	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)	-	-	-
Aztreonam	53.6 (30/56)	25.0 (14/56)	21.4 (12/56)	-	-	-	-	-	-
Colistin	-	96.4 (54/56)	3.6 (2/56)	-	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	-	-	-
Amikacin	94.6 (53/56)	1.8 (1/56)	3.6 (2/56)	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)	-	-	-
Gentamicin	96.4 (54/56)	0.0 (0/56)	3.6 (2/56)	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)	-	-	-
Ciprofloxacin	85.5 (47/55)	3.6 (2/55)	10.9 (6/55)	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)	-	-	-
Levofloxacin	58.9 (33/56)	19.6 (11/56)	21.4 (12/56)	75.0 (6/8)	25.0 (2/8)	0.0 (0/8)	77.8 (7/9)	11.1 (1/9)	11.1 (1/9)
Minocycline	-	-	-	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)	100.0 (9/9)	0.0 (0/9)	0.0 (0/9)
Sulfamethoxazole/trimethoprim	-	-	-	100.0 (8/8)	-	0.0 (0/8)	77.8 (7/9)	-	22.2 (2/9)

Data are expressed as percentages (numbers).

^aData include both intermediate and resistant results.

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

Table 4. Antimicrobial susceptibility of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing and non-producing *Enterobacteriales* isolated from patients with bacteremia

Antimicrobial agent	<i>Klebsiella</i> spp.																							
	<i>Escherichia coli</i>						Non-ESBL						ESBL											
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	R										
Piperacillin	71.5 (178/249)	1.2 (3/249) ^a	27.3 (68/249)	0.0 (0/66)	0.0 (0/66) ^a	100.0 (66/66)	77.0 (114/148)	9.5 (14/148) ^a	13.5 (20/148)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8) ^a	100.0 (8/8)	71.5 (178/249)	1.2 (3/249) ^a	27.3 (68/249)	0.0 (0/66)	0.0 (0/66) ^a	100.0 (66/66)	77.0 (114/148)	9.5 (14/148) ^a	13.5 (20/148)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8) ^a	100.0 (8/8)
Piperacillin/tazobactam	98.0 (244/249)	0.8 (2/249) ^a	1.2 (3/249) ^a	92.4 (61/66)	3.0 (2/66) ^a	4.5 (3/66)	92.6 (137/148)	1.4 (2/148) ^a	6.1 (9/148)	62.5 (5/8)	37.5 (3/8)	37.5 (3/8)	98.0 (244/249)	0.8 (2/249) ^a	1.2 (3/249) ^a	92.4 (61/66)	3.0 (2/66) ^a	4.5 (3/66)	92.6 (137/148)	1.4 (2/148) ^a	6.1 (9/148)	62.5 (5/8)	37.5 (3/8)	37.5 (3/8)
Ceftriaxone	98.0 (244/249)	0.4 (1/249)	1.6 (4/249)	3.0 (2/66)	0.0 (0/66)	97.0 (64/66)	95.9 (142/148)	3.4 (5/148)	0.7 (1/148)	12.5 (1/8)	87.5 (7/8)	87.5 (7/8)	98.0 (244/249)	0.4 (1/249)	1.6 (4/249)	3.0 (2/66)	0.0 (0/66)	97.0 (64/66)	95.9 (142/148)	3.4 (5/148)	0.7 (1/148)	12.5 (1/8)	87.5 (7/8)	87.5 (7/8)
Ceftazidime	99.2 (247/249)	0.0 (0/249)	0.8 (2/249)	45.5 (30/66)	24.2 (16/66)	30.3 (20/66)	95.2 (139/146)	0.0 (0/146)	4.8 (7/146)	37.5 (3/8)	50.0 (4/8)	50.0 (4/8)	99.2 (247/249)	0.0 (0/249)	0.8 (2/249)	45.5 (30/66)	24.2 (16/66)	30.3 (20/66)	95.2 (139/146)	0.0 (0/146)	4.8 (7/146)	37.5 (3/8)	50.0 (4/8)	50.0 (4/8)
Cefepime	98.8 (246/249)	0.8 (2/249) ^a	0.4 (1/249)	15.2 (10/66)	34.8 (23/66) ^a	50.0 (33/66)	99.3 (147/148)	0.7 (1/148) ^a	0.0 (0/148)	12.5 (1/8)	87.5 (7/8)	87.5 (7/8)	98.8 (246/249)	0.8 (2/249) ^a	0.4 (1/249)	15.2 (10/66)	34.8 (23/66) ^a	50.0 (33/66)	99.3 (147/148)	0.7 (1/148) ^a	0.0 (0/148)	12.5 (1/8)	87.5 (7/8)	87.5 (7/8)
Ceftolozane/tazobactam	99.6 (248/249)	0.4 (1/249)	0.0 (0/249)	97.0 (64/66)	0.0 (0/66)	3.0 (2/66)	99.3 (147/148)	0.7 (1/148)	0.0 (0/148)	50.0 (4/8)	25.0 (2/8)	25.0 (2/8)	99.6 (248/249)	0.4 (1/249)	0.0 (0/249)	97.0 (64/66)	0.0 (0/66)	3.0 (2/66)	99.3 (147/148)	0.7 (1/148)	0.0 (0/148)	50.0 (4/8)	25.0 (2/8)	25.0 (2/8)
Imipenem	100.0 (249/249)	0.0 (0/249)	0.0 (0/249)	100.0 (66/66)	0.0 (0/66)	0.0 (0/66)	100.0 (148/148)	0.0 (0/148)	0.0 (0/148)	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)	100.0 (249/249)	0.0 (0/249)	0.0 (0/249)	100.0 (66/66)	0.0 (0/66)	0.0 (0/66)	100.0 (148/148)	0.0 (0/148)	0.0 (0/148)	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)
Meropenem	100.0 (249/249)	0.0 (0/249)	0.0 (0/249)	100.0 (66/66)	0.0 (0/66)	0.0 (0/66)	100.0 (148/148)	0.0 (0/148)	0.0 (0/148)	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)	100.0 (249/249)	0.0 (0/249)	0.0 (0/249)	100.0 (66/66)	0.0 (0/66)	0.0 (0/66)	100.0 (148/148)	0.0 (0/148)	0.0 (0/148)	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)
Aztreonam	99.2 (247/249)	0.4 (1/249)	0.4 (1/249)	19.7 (13/66)	34.8 (23/66)	45.5 (30/66)	95.3 (141/148)	1.4 (2/148)	3.4 (5/148)	25.0 (2/8)	62.5 (5/8)	62.5 (5/8)	99.2 (247/249)	0.4 (1/249)	0.4 (1/249)	19.7 (13/66)	34.8 (23/66)	45.5 (30/66)	95.3 (141/148)	1.4 (2/148)	3.4 (5/148)	25.0 (2/8)	62.5 (5/8)	62.5 (5/8)
Colistin	-	99.6 (248/249)	0.4 (1/249)	-	-	4.5 (3/66)	-	95.5 (63/66)	1.4 (2/146)	-	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	-	99.6 (248/249)	0.4 (1/249)	-	-	4.5 (3/66)	-	95.5 (63/66)	1.4 (2/146)	-	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)
Amikacin	100.0 (248/248)	0.0 (0/248)	0.0 (0/248)	100.0 (66/66)	0.0 (0/66)	0.0 (0/66)	100.0 (148/148)	0.0 (0/148)	0.0 (0/148)	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)	100.0 (248/248)	0.0 (0/248)	0.0 (0/248)	100.0 (66/66)	0.0 (0/66)	0.0 (0/66)	100.0 (148/148)	0.0 (0/148)	0.0 (0/148)	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)
Gentamicin	91.1 (226/248)	0.0 (0/248)	8.9 (22/248)	71.2 (47/66)	0.0 (0/66)	28.8 (19/66)	99.3 (147/148)	0.0 (0/148)	0.7 (1/148)	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)	91.1 (226/248)	0.0 (0/248)	8.9 (22/248)	71.2 (47/66)	0.0 (0/66)	28.8 (19/66)	99.3 (147/148)	0.0 (0/148)	0.7 (1/148)	100.0 (8/8)	0.0 (0/8)	0.0 (0/8)
Ciprofloxacin	79.8 (197/247) ^b	-	20.2 (50/247)	20.3 (13/64) ^b	-	79.7 (51/64)	94.6 (140/148) ^b	-	5.4 (8/148)	50.0 (4/8) ^b	50.0 (4/8)	50.0 (4/8)	79.8 (197/247) ^b	-	20.2 (50/247)	20.3 (13/64) ^b	-	79.7 (51/64)	94.6 (140/148) ^b	-	5.4 (8/148)	50.0 (4/8) ^b	50.0 (4/8)	50.0 (4/8)
Levofloxacin	80.7 (201/249) ^b	-	19.3 (48/249)	19.7 (13/66) ^b	-	80.3 (53/66)	97.3 (144/148) ^b	-	2.7 (4/148)	50.0 (4/8) ^b	50.0 (4/8)	50.0 (4/8)	80.7 (201/249) ^b	-	19.3 (48/249)	19.7 (13/66) ^b	-	80.3 (53/66)	97.3 (144/148) ^b	-	2.7 (4/148)	50.0 (4/8) ^b	50.0 (4/8)	50.0 (4/8)
Minocycline	95.5 (235/246)	1.6 (4/246)	2.8 (7/246)	87.9 (58/66)	6.1 (4/66)	6.1 (4/66)	91.9 (136/148)	4.7 (7/148)	3.4 (5/148)	25.0 (2/8)	37.5 (3/8)	37.5 (3/8)	95.5 (235/246)	1.6 (4/246)	2.8 (7/246)	87.9 (58/66)	6.1 (4/66)	6.1 (4/66)	91.9 (136/148)	4.7 (7/148)	3.4 (5/148)	25.0 (2/8)	37.5 (3/8)	37.5 (3/8)
Sulfamethoxazole/trimethoprim	82.3 (204/248)	-	17.7 (44/248)	53.8 (35/65)	-	46.2 (30/65)	90.5 (133/147)	-	9.5 (14/147)	0.0 (0/8)	100.0 (8/8)	100.0 (8/8)	82.3 (204/248)	-	17.7 (44/248)	53.8 (35/65)	-	46.2 (30/65)	90.5 (133/147)	-	9.5 (14/147)	0.0 (0/8)	100.0 (8/8)	100.0 (8/8)

Data are expressed as percentages (numbers).

^aData are expressed as susceptible-dose dependent (SDD).

^bData include both susceptible and intermediate results.

ESBL, extended-spectrum β -lactamase; S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

Table 5. The *bla*_{CTX-M} subgroups in extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.

Subgroup	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.
<i>bla</i> _{CTX-M} group 1	18.2 (12/66)	50.0 (4/8)
<i>bla</i> _{CTX-M} group 2	0.0 (0/66)	0.0 (0/8)
<i>bla</i> _{CTX-M} group 8 and 25/26	0.0 (0/66)	0.0 (0/8)
<i>bla</i> _{CTX-M} group 9	77.3 (51/66)	37.5 (3/8)
Not detected	4.5 (3/66)	12.5 (1/8)

Data are expressed as percentages (numbers).

Table 6. Antimicrobial susceptibility of *Bacteroides* spp. isolated from patients with bacteremia

Antimicrobial agent	S	I	R
Penicillin G	0.0 (0/33)	3.0 (1/33)	97.0 (32/33)
Ampicillin	0.0 (0/33)	0.0 (0/33)	100.0 (33/33)
Ampicillin/sulbactam	100.0 (33/33)	0.0 (0/33)	0.0 (0/33)
Amoxicillin/clavulanate	90.9 (30/33)	9.1 (3/33)	0.0 (0/33)
Piperacillin/tazobactam	100.0 (33/33)	0.0 (0/33)	0.0 (0/33)
Cefmetazole	78.8 (26/33)	15.2 (5/33)	6.1 (2/33)
Ceftriaxone	54.5 (18/33)	0.0 (0/33)	45.5 (15/33)
Imipenem	100.0 (33/33)	0.0 (0/33)	0.0 (0/33)
Meropenem	100.0 (33/33)	0.0 (0/33)	0.0 (0/33)
Clindamycin	42.4 (14/33)	6.1 (2/33)	51.5 (17/33)
Moxifloxacin	81.8 (27/33)	3.0 (1/33)	15.2 (5/33)
Metronidazole	87.9 (29/33)	9.1 (3/33)	3.0 (1/33)

Data are expressed as percentages (numbers).

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant.

は *bla*_{CTX-M} group 9 (77.3%, 51 株) であった。 *bla*_{CTX-M} group 1 は *E. coli* の 18.2% (12 株), *Klebsiella* 属菌の 50.0% (4 株) で検出された。

Bacteroides 属菌 33 株の薬剤感受性を Table 6 に示す。 Imipenem, meropenem, ampicillin/sulbactam, piperacillin/tazobactam に対する感性率は 100.0%, amoxicillin/clavulanate, metronidazole, moxifloxacin に対する感性率はそれぞれ 90.9% (30 株), 87.9% (29 株), 81.8% (27 株) であった。

複数菌として分離された菌は、今回の調査の対象菌が同時に検出された場合の他, *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Enterococcus* 属菌, *Streptococcus* 属菌, *Proteus* 属菌, *Corynebacterium striatum*, *Clostridium* 属菌, *Raoultella* 属菌, *Eggerthella lenta*, *Parabacteroides distasonis*, *Ruminococcus gnavus*, *Candida* 属菌, *Aeromonas* 属菌, *Morganella morganii*, *Citrobacter* 属菌, *Agromyces mediolanus*, *Cryptococcus neoformans*, *Coprobacillus cateniformis*, *Lactobacillus paracasei*, *Rothia mucilaginosa*, *Trueperella bernardiae* などであった。

まとめ

今回の調査では、20 歳以上を対象に主なグラム陰性桿菌による菌血症について疫学調査を実施した。菌の分離頻度や市中・院内感染の割合、薬剤感受性は経験的治療における抗菌薬選択の参

考になる。

本研究の限界として、*Acinetobacter* 属菌は8株、*S. maltophilia* は9株しか含まれておらず、それらについて十分な情報が得られなかった。また、基礎疾患や投与された抗菌薬などの詳細な患者情報を収集しておらず、原因菌や薬剤耐性と治療経過との関係を評価できなかった。同時に分離された複数菌が汚染菌であった可能性もある。

今後も菌血症の疫学に関するサーベイランスを継続することで適切な抗菌薬治療の一助になると思われる。

利益相反自己申告：

小佐井康介は富士フィルム富山化学株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、杏林製薬株式会社より受託研究・共同研究費を受けている。

山岸由佳はミヤリサン製薬株式会社、テルモ株式会社、MSD 株式会社より講演料を、ミヤリサン製薬株式会社、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社より受託研究・共同研究費を、フコク株式会社、旭化成ファーマ株式会社、塩野義製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社（現：住友ファーマ株式会社）より奨学寄付金を受けている。

三嶋廣繁はMSD 株式会社、杏林製薬株式会社、ミヤリサン製薬株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、住友ファーマ株式会社、第一三共株式会社、ギリアド・サイエンシズ株式会社、塩野義製薬株式会社、富士フィルム富山化学株式会社、サラヤ株式会社、株式会社ツムラ、ファイザー R&D 合同会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、興和株式会社より講演料を、ミヤリサン製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、ファイザー株式会社より受託研究・共同研究費を、旭化成ファーマ株式会社、塩野義製薬株式会社、住友ファーマ株式会社、株式会社テックインターナショナル、ニプロ株式会社、富士フィルム富山化学株式会社より奨学寄付金を受けている。

石井良和は申告すべきものなし。

館田一博は株式会社日立製作所、杏林製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、日水製薬株式会社、株式会社コスモ技研、アボットダイアグノスティクス メディカル株式会社、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社、住友ファーマ株式会社、旭化成ファーマ株式会社、旭化成株式会社、日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、第一三共株式会社、デンカ株式会社より研究費・寄附金を受けている。

柳原克紀は第一三共株式会社、MSD 株式会社、アステラス製薬株式会社、日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、バイオメリュージャパン株式会社、富士フィルム富山化学株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、杏林製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社より講演料・原稿料を、富士フィルム富山化学株式会社、杏林製薬株式会社、東洋紡株式会社、日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、ミヤリサン製薬株式会社、塩野義製薬株式会社より受託研究・共同研究費を、大日本住友製薬株式会社（現：住友ファーマ株式会社）、富士フィルム富山化学株式会社、第一三共株式会社、ロシュダイアグノスティクス株式会社、日本電子株式会社、東ソー株式会社、大鵬製薬工業株式会社、杏林製薬株式会社より奨学寄付金を受けている。

謝辞：

本研究にご協力いただいた長崎大学病院検査部の松田淳一先生、赤松紀彦先生、村田美香先生、愛知医科大学病院感染制御部の山田敦子先生、大野智子先生、宮崎成美先生、高山美奈先生、太田浩敏先生、東邦大学医学部微生物・感染症学講座の青木弘太郎先生、小森光二先生、三浦将太

先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 小佐井康介, 山岸由佳, 橋永一彦, 中嶋一彦, 三嶋廣繁, 平松和史, 他: 全国におけるグラム陰性桿菌を原因とする血流感染症のアンケート調査。日化療会誌 2019; 67: 289-94
- 2) Xu L, Ensor V, Gossain S, Nye K, Hawkey P: Rapid and simple detection of *bla*_{CTX-M} genes by multiplex PCR assay. J Med Microbiol 2005; 54: 1183-7