

## Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2009年臨床分離株の感受性サーベイランス

メロペン特定使用成績調査（全国感受性）研究会

代表世話人：山口恵三

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

石井良和・岩田守弘\*

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

(\* 東邦大学医療センター大森病院臨床検査部)

谷口信行・山田俊幸

自治医科大学臨床検査医学講座

野村文夫

千葉大学医学部附属病院検査部

渡邊直樹・品川雅明\*

札幌医科大学医学部臨床検査医学講座

(\* 札幌医科大学附属病院検査部)

菅野治重

医療法人社団徳風会高根病院内科

保嶋 実

弘前大学大学院医学研究科臨床検査医学講座

前崎繁文・橋北義一\*

埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科

(\* 埼玉医科大学病院中央検査部)

諏訪部 章・黒田牧子\*

岩手医科大学医学部臨床検査医学講座

(\* 岩手医科大学附属病院中央臨床検査部)

近藤成美・三澤成毅\*

順天堂大学医学部臨床検査医学講座

(\* 順天堂大学医学部附属順天堂医院臨床検査部)

賀来満夫・北川美穂

東北大学大学院医学系研究科

感染制御・検査診断学分野

堀内 啓・田澤庸子

NTT 東日本関東病院臨床検査部

金光敬二・今福裕司

福島県立医科大学感染制御・臨床検査医学講座

中島秀喜・竹村 弘

聖マリアンナ医科大学微生物学教室

村上正巳・四方田幸恵\*

群馬大学医学部附属病院臨床検査医学講座

(\* 群馬大学医学部附属病院検査部)

岡田正彦・堀川良則\*

新潟大学医歯学総合研究科予防医療学分野

(\* 新潟大学医歯学総合病院検査部)

前川真人・名倉理教\*  
浜松医科大学臨床検査医学講座  
(\* 浜松医科大学医学部附属病院検査部)

八木哲也・馬場尚志\*  
名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部  
(\* 名古屋大学医学部附属病院難治感染症部)

石郷潮美  
大垣市民病院診療検査科

藤田直久・小森敏明\*  
京都府立医科大学感染制御・検査医学教室  
(\* 京都府立医科大学附属病院臨床検査部)

一山 智  
京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学

山中喜代治・村田葉子  
大手前病院臨床検査部

松尾収二・河野 久  
天理よろづ相談所病院臨床病理部

河野誠司・木下承皓  
神戸大学医学部附属病院検査部

田港朝彦・根ヶ山 清  
香川大学医学部附属病院検査部

村瀬光春・宮本仁志  
愛媛大学医学部附属病院診療支援部

草野展周・能勢資子  
岡山大学病院中央検査部

横崎典哉・板羽秀之  
広島大学病院検査部

松永 彰・吉村尚江  
福岡大学病院臨床検査部

河野 茂・柳原克紀\*・松田淳一\*  
長崎大学病院第2内科  
(\* 長崎大学病院検査部)

犀川哲典・平松和史  
大分大学医学部附属病院検査部

(2010年12月14日受付)

Meropenem (MEPM) をはじめとするカルバペネム系薬を中心に、全国の医療機関30施設より収集した2009年の臨床分離株2655株(グラム陽性菌810株, グラム陰性菌1635株, 嫌気性菌210株)に対する最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、以下の結果を得た。

1. MEPMのMIC<sub>90</sub>は、腸内細菌科、インフルエンザ菌において他のカルバペネム系薬に比較して殆どが低値であり、特にグラム陰性菌全般に対し良好な抗菌力を示した。また、グラム陽性菌・嫌気性菌に対しても、MEPMは、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 等の一部の多剤耐性株を除く殆ど全ての臨床分離株に良好な抗菌力を示した。

2. 緑膿菌における MEPM の抗菌力に有意な耐性化を認めなかった。MEPM 耐性株に対して imipenem (IPM) は 93.0% が耐性を示したのに対し、IPM 耐性株に対して MEPM は 58.0% が耐性を示したのみであった。また、ciprofloxacin (CPFX) 耐性株のうち MEPM 耐性を示した株は 53.1% であった。

3. 腸内細菌科に属する菌種の 3.1% (26/831 株) が、基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) を産生していた。一方、メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生緑膿菌は、2.0% (6/294 株) であった。

4. 過去の成績に比較して、*Bacteroides fragilis* group を除き MEPM の MIC<sub>90</sub> が 2 管以上上昇した菌種は認められず、MEPM に対する感受性に顕著な耐性化を認めなかった。

以上、MEPM は上市後 14 年以上を経過した現時点においても、広域かつ強力な抗菌力を保持していることが確認できたことから、依然として重症感染症の治療に有用なカルバペネム系薬であるとの結論を得た。

カルバペネム系薬である meropenem (MEPM) は広域な抗菌スペクトルと高い抗菌活性を有し<sup>1~4)</sup>、本邦では 1995 年に承認、販売されており、海外では 1994 年にイタリアにおける承認の取得以来、100 カ国以上で承認、販売されている。MEPM は、腎毒性が低いこと、更にヒトの腎などに存在して panipenem (PAPM)、imipenem (IPM) 等のカルバペネム系薬を分解する dehydropeptidase-I (DHP-I) に対する安定性に優れていること<sup>5)</sup>から、単剤使用が初めて可能になった薬剤である。

MEPM はその強力な抗菌力から、院内肺炎や細菌性髄膜炎をはじめとする重症感染症のガイドラインでの推奨薬剤として挙げられ<sup>6,7)</sup>、臨床で重要な役割を果たしている。しかし、近年メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生緑膿菌が本邦で散見されており、海外では carbapenem-hydrolyzing class D  $\beta$ -lactamase (CHDL) 産生アシネトバクター属<sup>8)</sup>や class A  $\beta$ -lactamase のうちカルバペネム系薬分解能を獲得した KPC 型  $\beta$ -ラクタマーゼ産生肺炎桿菌<sup>9)</sup>が報告されている。そのため、最新の臨床分離株の感受性を調査して耐性菌の動向を臨床現場に提供することは、薬剤の適性使用の観点から極めて重要で

ある。

われわれはこれまで、MEPM をはじめとする各種注射用抗菌薬に対する臨床分離株の感受性を 2002 年から 2 年毎に 3 回全国規模で調査し、その成績を報告してきた<sup>2~4)</sup>。今回、2009 年臨床分離株を対象として感受性の状況について同様に検討したので、以下に報告する。

## 材料及び方法

### 1. 調査対象菌株

参加各施設において、2009 年、主に 9~11 月の期間に臨床材料から分離された菌株のうち、下記菌種 (属・グループ) の菌株について、分離材料を問わず感染原因菌 (推定を含む) を調査対象とした。但し、同一患者の同一材料由来の同一菌種の株については、初回分離株のみを対象とした。

#### グラム陰性菌

*Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serra-*

*tia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*

#### グラム陽性菌

*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, coagulase-negative staphylococci (CNS, *S. epidermidis*を除く), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus milleri* group, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, Viridans group streptococci, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus* spp. (*E. faecalis*を除く), *Listeria monocytogenes*

#### 嫌気性菌

*Bacteroides fragilis* group, *Prevotella* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp.

## 2. 耐性の判定基準

耐性の判定基準は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI ; 旧 NCCLS) の基準<sup>10,11)</sup>に従い, 以下のとおり規定した。但し,  $\beta$ -lactamase negative ampicillin (ABPC)-resistant *H. influenzae* (BLNAR) については CLSI に基準がないため, 生方らの報告<sup>12)</sup>を参考に規定した。

*S. aureus* は, oxacillin (MIPIC) の MIC 値が 2  $\mu$ g/mL 以下のものを methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), 4  $\mu$ g/mL 以上のものを methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) とした。

*S. epidermidis* は, MIPIC の MIC 値が 0.25  $\mu$ g/mL 以下のものを methicillin-susceptible *S. epidermidis* (MSSE), 0.5  $\mu$ g/mL 以上のものを methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE) とした。

*S. pneumoniae* は, benzylpenicillin (PCG) の MIC 値が 0.06  $\mu$ g/mL 以下のものを penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), 0.12~1  $\mu$ g/mL のものを penicillin-intermediate *S. pneumoniae*

(PISP), 2  $\mu$ g/mL 以上のものを penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) とした。

*H. influenzae* は,  $\beta$ -ラクタマーゼの産生性が陽性で ABPC の MIC 値が 2  $\mu$ g/mL 以上の菌株を  $\beta$ -lactamase positive ABPC-resistant *H. influenzae* (BLPAR),  $\beta$ -ラクタマーゼの産生性が陰性で, ABPC の MIC 値が 2  $\mu$ g/mL 以上のものを  $\beta$ -lactamase negative ABPC-resistant *H. influenzae* (BLNAR), 1  $\mu$ g/mL 以下のものを  $\beta$ -lactamase negative ABPC-susceptible *H. influenzae* (BLNAS) とした。

## 3. 使用薬剤

各々の薬剤の抗菌スペクトル等を考慮して供試薬剤を以下より選択し, 薬剤感受性試験に供した。

MEPM, IPM, PAPM, doripenem (DRPM), cefozopran (CZOP), cefepime (CFPM), flomoxef (FMOX), ciprofloxacin (CPFX), ABPC, piperacillin (PIPC), ceftazidime (CAZ), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), amikacin (AMK), gentamicin (GM) tobramycin (TOB), minocycline (MINO), cefmetazole (CMZ), cefotaxime (CTX), ceftriaxone (CTRX), sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), PCG, clavulanic acid/ amoxicillin (CVA/AMPC), MIPIC, arbekacin (ABK), vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC), linezolid (LZD), clindamycin (CLDM)。

## 4. 薬剤感受性試験

各医療機関にて分離同定後, マイクロバンクを用いて凍結保存した菌株を, 三菱化学メディエンス株式会社に送付し, 三菱化学メディエンスにて再同定を行った。各医療機関での同定名と再同定名が一致した菌株は, CLSI 標準法<sup>10,11,13~16)</sup>に準じ, *N. gonorrhoeae* は寒天平板希釈法, その他の

菌種は微量液体希釈法に従って、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

微量液体希釈法の MIC 測定培地としては、*Streptococcus* spp. および *L. monocytogenes* には、馬溶血液 (2v/v%) 添加 cation-adjusted Mueller Hinton broth (CAMHB) を、*H. influenzae* には、CAMHB に対し酵母エキス (5 g/L), NAD (15 mg/L), ヘマチン (15 mg/L) を添加し使用した。その他の好気性菌については、CAMHB を用いた。嫌気性菌には、ヘミン (5 mg/L), ビタミン K1 (1 mg/L), 馬溶血液 (5 v/v%) 添加 Brucella broth を用いた。薬剤は倍数希釈で、0.06~128  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を基本とし、接種菌量は、好気性菌は約  $5 \times 10^4$  CFU/well, 嫌気性菌は約  $10^5$  CFU/well とした。培養条件については、*Streptococcus* spp., *H. influenzae* は 35°C で 20~24 時間、好気培養、*L. monocytogenes* は 35°C で 16~20 時間、好気培養とし、嫌気性菌は 35°C で 46~48 時間の嫌気培養を行った。

*N. gonorrhoeae* に対する寒天平板希釈法の薬剤感受性試験用培地は、1% defined growth supplement (cysteine 不含) 添加 GC agar base を用いた。薬剤濃度は倍数希釈で、0.001~128  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とし、接種菌量は約  $10^4$  CFU/spot とした。培養条件については、35°C で 20~24 時間の 5% 炭酸ガス培養とした。

## 5. $\beta$ -ラクタマーゼ産生試験

*H. influenzae* については、ニトロセフィンスポットプレート法<sup>17)</sup>による  $\beta$ -ラクタマーゼ産生の定性試験を行った。

## 6. 基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生株の検出及び表現型

腸内細菌科について、薬剤感受性試験にて CLSI の検出基準<sup>11)</sup>に準じ「CAZ および AZT の少なくともどちらか一方の MIC が  $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 」の条

件を満たした菌株をスクリーニングし、ESBL 産生菌の確認試験を行った。ESBL 産生株と判定された菌株については、PCR 法により大まかな型別を決定した。すなわち、各種  $\beta$ -lactamase 遺伝子の検出には、Real-time PCR (Sequence Detection System 7000, Applied Biosystems, 東京) を使用した。Primer は、表 1 に示すように、TEM グループ<sup>18)</sup>, SHV グループ<sup>18)</sup>, CTX-M-1 グループ<sup>19)</sup>, CTX-M-2 グループ<sup>20)</sup>, CTX-M-9 グループ<sup>21)</sup>を増幅する 5 種類を使用した。寒天培地上に発育したコロニーから滅菌爪楊枝を用いて釣菌して、50  $\mu\text{L}$  の滅菌蒸留水中に懸濁した。この懸濁液を 100°C で 10 分間加熱後、15,000 rpm にて 5 分間遠心し、その上清を DNA 溶液とした。PCR 反応溶液は、DNA 溶液 1  $\mu\text{L}$ , Primer 各 50 pmol, SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems) 25  $\mu\text{L}$  に滅菌蒸留水を加え全量 50  $\mu\text{L}$  とした。サーマルサイクラーの設定は、50°C 2 分, 94°C 10 分加熱後、既報の条件で実施した。PCR 反応終了後、融解曲線を求めそのピーク温度が PCR 産物の論理的  $T_m$  値と一致することにより PCR 反応の特異性の確認とした。

## 7. メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生緑膿菌株の検出及び表現型

「IPM の MIC が  $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 」の条件を満たした菌株 (緑膿菌) をスクリーニングし、メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生緑膿菌の確認試験を行った。メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生緑膿菌と判定された菌株については、その遺伝子検出を PCR 法により行った。表 1 に示す IMP-1 グループ<sup>22)</sup> および VIM-2 グループ<sup>23)</sup> を増幅するプライマーを使用し、反応は ESBL 産生株の検討と同じ条件で行った。

表1. 基質拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) およびメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼの型別分類に使用したプライマー

分類	プライマー
基質拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL)	TEMグループ 5'-GGGGAGCTCATAAAATTCTTGAAGAC-3' 5'-GGGGGATCCTTACCAATGCTTAATCA-3'
	SHVグループ 5'-GCCCCGGTTATTCTTATTTGTTCGC-3' 5'-TCTTCCGATGCCGCCGCCAGTCA-3'
	CTX-M-1グループ 5'-CGGTGCTGAAGAAAAGTG-3' 5'-TACCCAGCGTCAGATTAC-3'
	CTX-M-2グループ 5'-ACGCTACCCCTGCTATTT-3' 5'-CCTTCCGCTTCTGCTC-3'
	CTX-M-9グループ 5'-GCAGATAATACGCAGGTG-3' 5'-CGCCGTGGTGGTGTCTCT-3'
メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ	IMP-1グループ 5'-ACCGCAGCAGAGTCTTTGCC-3' 5'-ACAACCAGTTTTGCCTTACC-3'
	VIM-2グループ 5'-ATGTTCAAACTTTTGAGTAAG-3' 5'-CTACTCAACGACTGAGCG-3'

## 結 果

### 1. 分離材料別菌株数

全国30施設より2740株を収集し、医療機関での同定結果と三菱化学メディエンスでの再同定結果が不一致であった菌株等を除外した、2655株を今回の調査での集計対象とした。なお、*Neisseria meningitidis*は収集されなかった。表2には、その分離材料別菌株数を示した。呼吸器由来株が計945株(35.6%)と最も多く、次いで尿由来株が計500株(18.8%)であり、これらで全体の半数以上(54.4%)を占めた。

### 2. 菌種(属・グループ)別のMIC測定結果

表3~39に菌種(属・グループ)別の各薬剤のMIC測定結果をMIC分布、50%MIC(MIC<sub>50</sub>)、90%MIC(MIC<sub>90</sub>)で示した。以下では、MIC<sub>90</sub>を抗菌力の主な評価指標として、MEPMを含むカルバペネム系薬の成績を中心に、グラム陰性菌、グラム陽性菌、嫌気性菌の順に述べる。

### (1) グラム陰性菌

#### 1) 腸内細菌科

##### ① *E. coli* (表3: 125株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.015  $\mu$ g/mL以下であり、DRPMに比較して1管、IPMとPAPMに比較して3管低く、全供試薬剤の中で最も低値であった。カルバペネム系薬以外では、FMOXのMIC<sub>90</sub>が0.12  $\mu$ g/mLで最も低値であった。また、CPFXのMIC<sub>90</sub>は32  $\mu$ g/mLであり、CLSI基準に準じた耐性株(MIC $\geq$ 4  $\mu$ g/mL: 以下、本基準に準じた同様に記載)が40株(32.0%)認められた。

##### ② *C. freundii* (表4: 65株 [16薬剤])

MEPMとDRPMのMIC<sub>90</sub>はともに0.06  $\mu$ g/mLであり、PAPMに比較して3管、IPMに比較して4管低く、全供試薬剤の中で最も低値であった。カルバペネム系薬以外では、CPFXのMIC<sub>90</sub>が1  $\mu$ g/mLで最も低値であった。

##### ③ *C. koseri* (表5: 37株 [16薬剤])

MEPMとDRPMのMIC<sub>90</sub>はともに0.03  $\mu$ g/mLであり、PAPMに比較して2管、IPMに比較して

表2. 分離材料別の菌株数

菌名	呼吸器	尿	血液	その他
<i>E. coli</i>	8	67	23	27
<i>C. freundii</i>	9	21	6	29
<i>C. koseri</i>	10	16	2	9
<i>K. pneumoniae</i>	37	37	27	21
<i>E. cloacae</i>	19	13	14	27
<i>E. aerogenes</i>	10	12	9	15
<i>S. marcescens</i>	44	17	7	44
<i>P. mirabilis</i>	10	42	6	23
<i>P. vulgaris</i>	6	20	3	18
<i>M. morgani</i>	8	46	3	40
<i>Providencia</i> spp.	4	16	1	5
<i>P. aeruginosa</i>	119	62	32	81
<i>B. cepacia</i>	13	1	2	1
<i>Acinetobacter</i> spp.	45	14	22	27
<i>M. catarrhalis</i>	101	0	0	3
<i>N. gonorrhoeae</i>	0	21	0	8
<i>H. influenzae</i>	227	0	7	18
<i>S. aureus</i>	47	8	19	58
<i>S. epidermidis</i>	9	9	63	56
CNS [ <i>S. epidermidis</i> を除く]	4	5	20	14
<i>S. pneumoniae</i>	142	2	4	15
<i>S. milleri</i> group	13	2	7	29
<i>S. pyogenes</i>	22	3	2	21
<i>S. agalactiae</i>	9	7	6	35
Viridans group streptococci	4	1	18	7
<i>E. faecalis</i>	7	42	11	29
<i>Enterococcus</i> spp. [ <i>E. faecalis</i> を除く]	4	16	14	24
<i>L. monocytogenes</i>	0	0	2	0
<i>B. fragilis</i> group	3	0	16	56
<i>Prevotella</i> spp.	4	0	2	47
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1	0	1	41
<i>Fusobacterium</i> spp.	6	0	1	32
	945	500	350	860

3管低く、全供試薬剤の中で最も低値であった。カルバペネム系薬以外では、CZOPのMIC<sub>90</sub>が0.12 µg/mLで最も低値であったが、CZOP耐性株が3株(8.1%)認められた。

④ *K. pneumoniae* (表6: 122株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.03 µg/mLであり、DRPMに比較して1管、IPMおよびPAPMに比較して3管低く、全供試薬剤の中で最も低値であった。カルバペネム系薬以外では、CFPMのMIC<sub>90</sub>が

0.06 µg/mL以下で最も低値であったが、CFPMに対する耐性株が2株(1.6%)認められた。

⑤ *E. cloacae* (表7: 73株 [16薬剤])

MEPMとDRPMのMIC<sub>90</sub>は0.12 µg/mLであり、PAPMに比較して2管、IPMに比較して3管低く、全供試薬剤の中で最も低値であった。カルバペネム系薬以外では、AMKのMIC<sub>90</sub>が2 µg/mLで最も低値であった。

⑥ *E. aerogenes* (表8: 46株 [16薬剤])

表3. *E. coli* 125株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)																
	$\leq 0.015$	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50% $\leq 0.015$	90% $\leq 0.015$
MEPM	113	12															
IPM		31	89	5												0.12	0.12
PAPM		46	76	3												0.12	0.12
DRPM	93	30	1	1												$\leq 0.015$	0.03
CZOP		107*	3	1	1	1	1	1	1	1	2	2	4	6		$\leq 0.06$	8
CFPM		107*	3	2	2	1	1	2	1	3	2	1	1	2		$\leq 0.06$	1
FMOX		93*	21	7	2		2	1	1	1	1	1				$\leq 0.06$	0.12
CFPX		71*	6	5	3	3	2	2	2	4	20	10	1	1		$\leq 0.06$	32
ABPC					1	3	3	21	37	2	2	2	2	1	56	8	>128
PIPC				2	2	26	35	4	4	2	2	5	11	10	28	2	>128
CEZ					58	37	12	1			2			15	2	2	>128
CTM			32*	54	15	6	1	2		1	3	4	3	4		0.12	32
CAZ			12*	69	24	5	2	4	2	2	2	3	2			0.12	4
AZT			73*	34	1	1	1	1	2	3	4	1	2	1	1	$\leq 0.06$	4
TAZ/PIPC				1	1	1	58	53	5	4			2	2		2	2
AMK					29	76	20									2	4

\* $\leq 0.06 \mu$ g/mL表4. *C. freundii* 65株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)																
	$\leq 0.015$	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50% $\leq 0.03$	90% $\leq 0.06$
MEPM	11	44	7	1	1	1	1	1								0.03	0.06
IPM				1	7	39	18									0.5	1
PAPM				5	38	20	2									0.25	0.5
DRPM	2	45	16	1	1											0.03	0.06
CZOP			47*	4		2	2	2	3	2	2	1				$\leq 0.06$	4
CFPM			49*	1	2	2	3	4	1	3						$\leq 0.06$	2
FMOX				4	1	4	11	19	9	4	4	3	3	5	2	4	128
CFPX			49*	4	3	2	3	2	1	1						$\leq 0.06$	1
ABPC							1	33	12	1	2	2	4	10	2	64	>128
PIPC							1				1	1	6	12	45	>128	>128
CEZ											3	3	4	7	4	>128	>128
CTM				4	18	27	1	1	1	1	3	2	3	3	4	0.5	128
CAZ				22*	6	1	1	2	2	2	2	2	4	3	64	0.12	64
TAZ/PIPC					9	35	6	2	2	4	2	2	4	5	2	2	128
AMK					22	36	5	2								2	4

\* $\leq 0.06 \mu$ g/mL

表5. *C. koseri* 37株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)																
	$\leq 0.015$	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM	19	16	1	1												$\leq 0.015$	0.03
IPM				32	5											0.12	0.25
PAPM			1	34	2											0.12	0.12
DRPM	14	20	3													0.03	0.03
CZOP			32*	2											3	$\leq 0.06$	0.12
CFPM			32*	1	1							2		1		$\leq 0.06$	0.25
FMOX			31*	1	1	3										$\leq 0.06$	0.5
CPFX			32*	2								3				$\leq 0.06$	0.5
ABPC							1	1	13	16	2	4			64	>128	
PIPC						1	24	8	1		4	1	1	3	8	8	64
CEZ			15*	14	3	1	1							3	1	1	4
CTM			13*	16	3	1	1				2	1		3	0.12	1	
CAZ			32*	1	1								2	1	0.12	2	
AZT							5	23	3	1	2	1		1	$\leq 0.06$	0.25	
TAZ/PIPC						4	24	7	1		1			1	2	16	
AMK															1	1	2

\* $\leq 0.06 \mu$ g/mL.表6. *K. pneumoniae* 122株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)																
	$\leq 0.015$	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM	19	101	1						1							0.03	0.03
IPM			9	64	38	9	2									0.12	0.25
PAPM			10	86	20	5				1						0.12	0.25
DRPM	14	89	16	2					1							0.03	0.06
CZOP			107*	10					1					3		$\leq 0.06$	0.12
CFPM			113*	3	1	2				1			1	1		$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
FMOX			106*	11	2	1					1			1		$\leq 0.06$	0.12
CPFX			97*	8	5	3	2	3	2			1		1		$\leq 0.06$	0.25
ABPC							1	1	15	54	28	8	3	1	8	32	>128
PIPC							2	90	22	2	1			4	1	1	2
CEZ			10*	71	27	6	2	1			1	1		3	0.12	0.5	
CTM			47*	44	19	4	4	1						3	0.12	0.25	
CAZ			99*	14	4						1			3	$\leq 0.06$	0.12	
AZT							2	27	66	16	6	3		1	2	4	
TAZ/PIPC						7	93	17	2	2			1**	1	1	2	
AMK																	

\* $\leq 0.06 \mu$ g/mL, \*\* $>64 \mu$ g/mL.

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.06 µg/mLであり、DRPMに比較して1管、PAPMに比較して3管、IPMに比較して4管低く、全供試薬剤の中で最も低値であった。カルバペネム系薬以外では、CPFXのMIC<sub>90</sub>が0.12 µg/mLで最も低値であった。

⑦ *S. marcescens* (表9：112株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.06 µg/mLであり、DRPMに比較して1管、IPMおよびPAPMに比較して3管低く、全供試薬剤の中で最も低値であった。カルバペネム系薬以外では、CZOPおよびCFPMのMIC<sub>90</sub>が0.25 µg/mLで最も低値であった。

⑧ *P. mirabilis* (表10：81株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.12 µg/mLであり、DRPMに比較して1管、IPMおよびPAPMに比較して4管低かった。カルバペネム系薬以外では、CFPM、CAZおよびAZTのMIC<sub>90</sub>が0.06 µg/mL以下で最も低値であったが、CFPMとAZTでは耐性株がそれぞれ5株(6.2%)、2株(2.5%)認められた。

⑨ *P. vulgaris* (表11：47株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.06 µg/mLであり、DRPMに比較して2管、IPMおよびPAPMに比較して5管低かった。カルバペネム系薬以外では、CPFXのMIC<sub>90</sub>が0.06 µg/mL以下で最も低値であった。

⑩ *M. morgani* (表12：97株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.12 µg/mLであり、DRPMに比較して2管、IPMおよびPAPMに比較して5管低かった。カルバペネム系薬以外では、CFPMおよびCPFXのMIC<sub>90</sub>が0.06 µg/mL以下で最も低値であったが、各薬剤に対する耐性株がそれぞれ1株(1.0%)と2株(2.1%)認められた。

⑪ *Providencia* spp. (表13：26株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.12 µg/mLであり、DRPMに比較して1管、IPMおよびPAPMに比較して4管低く、全供試薬剤の中で最も低値であった。カルバペネム系薬以外では、CFPMとAMKのMIC<sub>90</sub>が2 µg/mLで最も低値であったが、CFPMでは耐性株が1株(3.8%)認められた。

2) ブドウ糖非発酵グラム陰性菌

① *P. aeruginosa* (表14：294株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は16 µg/mLであり、DRPMに比較して1管高く、IPMおよびPAPMに比較して1管低かった。カルバペネム系薬以外では、TOBのMIC<sub>90</sub>が2 µg/mLで最も低値であった。なお、多剤耐性株(IPM≧16 µg/mL, CPFX≧4 µg/mL, AMK≧32 µg/mL)が、計7株(2.4%)認められた。

② *B. cepacia* (表15：17株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は4 µg/mLであり、DRPM、IPMおよびPAPMに比較してそれぞれ1、2、3管低く、全供試薬剤の中で最も低値であった。カルバペネム系薬以外では、CPFXのMIC<sub>90</sub>が4 µg/mLで最も低値であった。

③ *Acinetobacter* spp. (表16：108株 [16薬剤])

MEPM、PAPMおよびDRPMのMIC<sub>90</sub>は1 µg/mLであり、IPMに比較して1管高かった。なお、カルバペネム系薬耐性株がPAPMで3株(2.8%)、IPMで2株(1.9%)、MEPMとDRPMで1株(0.9%)認められた。カルバペネム系薬以外では、MINOのMIC<sub>90</sub>が0.25 µg/mLで最も低値であった。なお、供試菌株108株のうち96株が*A. calcoaceticus-baumannii* complexであった。

3) その他のグラム陰性菌

① *M. catarrhalis* (表17：104株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.004 µg/mL以下であり、PAPMとDRPMに比較して3管、IPMに比較して4管低く、全供試薬剤の中で最も低値であった。カルバペネム系薬以外では、CPFXのMIC<sub>90</sub>が0.03 µg/mL以下で最も低値であった。

② *N. gonorrhoeae* (表18：29株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.12 µg/mLであり、PAPMとDRPMに比較して2管、IPMに比較して3管低かった。カルバペネム系薬以外では、CTRFXのMIC<sub>90</sub>が0.03 µg/mLで最も低値であった。また、CPFXのMIC<sub>90</sub>は32 µg/mLで、29株中20株(69.0%)が本剤に耐性を示した。

表7. *E. cloacae* 73株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)																
	$\leq 0.015$	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM	8	39	14	7	2	1	1	1	1							0.03	0.12
IPM				3	30	30	8	2								0.5	1
PAPM				10	39	17	4	2	1							0.25	0.5
DRPM	3	37	21	7	2	1	1	1								0.03	0.12
CZOP			33*	17	3	4	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0.12	16
CFPM			45*	9	5	1	4	1	2	1	1	2				$\leq 0.06$	4
FMOX							1	2	2	2	6	13	13	9	15	64	>128
CPFX			53*	4	4	4		3	1	2	1	1				$\leq 0.06$	4
ABPC							1	7	25	10	6	4	5	3	4	4	>128
PIPC																4	>128
CEZ																4	>128
CTM							2	1	1	2	8	11	13	10	25	64	>128
CAZ			1*	11	24	8	7	3	3	2	5	5	1	6		0.5	64
AZT			32*	8	6	3	3	1	4	1	5	4	2	3	1	0.12	32
TAZ/PIPC						1	14	29	4	6	5	5	4	2	3	2	64
AMK						2	36	34		1						1	2

\* $\leq 0.06 \mu$  g/mL表8. *E. aerogenes* 46株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)																
	$\leq 0.015$	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM	3	33	8	2												0.03	0.06
IPM			1	1	4	27	13									0.5	1
PAPM			2		13	28	3									0.5	0.5
DRPM	2	22	17	5												0.03	0.12
CZOP			37*	2	3	3								1		$\leq 0.06$	0.25
CFPM			38*	1	4	2				1						$\leq 0.06$	0.25
FMOX					1	2	1	6	2	7	7	5	10	5		16	128
CPFX			40*	3	1	1				1						$\leq 0.06$	0.12
ABPC							1	23	10	3	2	3	5	9	24	>128	>128
PIPC															1	2	64
CEZ								1	2	1	3	4	7	28		>128	>128
CTM				2	3	5	1	7	2	4	5	3	4	10		16	>128
CAZ		2*	10	17	6	4	1			1	3	1	1			0.25	32
AZT		24*	5	4	6			1	5	1	5	1				$\leq 0.06$	16
TAZ/PIPC						3	26	8	4	4	1					2	32
AMK						1	24	18	3							1	2

\* $\leq 0.06 \mu$  g/mL

表9. *S. marcescens* 112株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)																
	$\leq 0.015$	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM	72	35	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.03	0.06
IPM				22	84	5	1									0.5	0.5
PAPM				57	50	2	3									0.25	0.5
DRPM	3	46	57	3	2	1										0.12	0.12
CZOP	1*	89	14	3	2	2	1									0.12	0.25
CFPM	87*	8	7	6	3	3	1									$\leq 0.06$	0.25
FMOX				4	12	31	26	17	12	3	4	2	2	1		2	8
CPFX	89*	3	1	6	8	4										$\leq 0.06$	1
ABPC				1		29	40	20	7	5	2	15	24	34	37	128	>128
PIPC													5	2	3	2	16
CEZ														1	110	>128	>128
CTM																	
CAZ	2*	52	44	7	5	1	1									0.25	0.5
AZT	51*	35	13	2	1	5	3							1		0.12	0.5
TAZ/PIPC				1	5	53	27	12	2	4	5	2	2	1	1	1	16
AMK																2	4

\* $\leq 0.06 \mu$ g/mL表10. *P. mirabilis* 81株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)																
	$\leq 0.015$	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM	31	41	9													0.06	0.12
IPM				1	1	32	45	2								2	2
PAPM				1	2	59	18	1								1	2
DRPM	5	53	21	2												0.12	0.25
CZOP	1*	60	12													0.12	0.25
CFPM	73*	2	1													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
FMOX				45	29	4										0.12	0.25
CPFX	64*	1	2	1	4	2	2	1	2	2						$\leq 0.06$	2
ABPC				12	41	18	1	1	37	7	2	2	2	7	1	1	128
PIPC																0.25	2
CEZ																4	8
CTM				49	22	2										0.12	0.5
CAZ	74*	2	1													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
AZT	74*	3	1	3	1	1	1	2								$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
TAZ/PIPC				20	42	18	1									0.25	0.5
AMK																2	4

\* $\leq 0.06 \mu$ g/mL

表 11. *P. vulgaris* 47 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC<sub>50</sub>, および MIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC ( $\mu$ g/mL)																
	$\leq 0.015$	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPm		5	38	3		1										0.06	0.06
IPM					2	16	26	2	1							2	2
PAPM					4	23	19	1								1	2
DRPM		4	22	18	2		1									0.12	0.25
CZOP			6	16	13	6	1	2	1	1					1	0.5	8
CFPM		38*	4		2	1	1	1								$\leq 0.06$	0.5
FMOX			6	12	26	3										0.5	0.5
CPFX		44*	3													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
ABPC					3	15	12	7	2	2	1	3	1	1	1	>128	>128
PIPC										2	1			44		>128	>128
CEZ										3	1	1	1	42		>128	>128
CTM																$\leq 0.06$	0.5
CAZ		38*	3		5	1										$\leq 0.06$	0.5
AZT		40*	2	1	2	1	1									$\leq 0.06$	0.25
TAZ/PIPC			3	22	21		1									0.25	0.5
AMK					3	20	10	10	4							2	4

\* $\leq 0.06 \mu$ g/mL表 12. *M. morgani* 97 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC<sub>50</sub>, および MIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC ( $\mu$ g/mL)																
	$\leq 0.015$	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPm		42	51	4												0.12	0.12
IPM					1	1	50	45								2	4
PAPM					1	7	75	14								2	4
DRPM			5	43	49											0.5	0.5
CZOP			54	19	9		5	1	2	2	2	1	1	2		0.12	8
CFPM		94*	2											1		$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
FMOX							9	80	7	1						8	8
CPFX		88*	1	1	1	1	3				1					$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
ABPC					2	4	23	18	8	9	8	7	2	7	9	>128	>128
PIPC																4	128
CEZ													3	20	74	>128	>128
CTM										7	24	21	27	18		64	>128
CAZ		22*	27	21	9	2	2	2	2	6	4	2				0.12	16
AZT		73*	10		3	5	5		1							$\leq 0.06$	1
TAZ/PIPC			7	63	23	2	1	1								0.25	0.5
AMK					9	48	35	5								2	4

\* $\leq 0.06 \mu$ g/mL

表 13. *Providencia* spp. 26 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC ( $\mu$ g/mL)																
	$\leq 0.015$	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM		6	16	3		1										0.06	0.12
IPM					2	5	12	6		1						1	2
PAPM				2	11	10	2	1								0.5	2
DRPM		2	14	8	1			1								0.12	0.25
CZOP	15*	2	2	2	2	1	2	1							1	$\leq 0.06$	16
CFPM	18*	1	2			3	1								1	$\leq 0.06$	2
FMOX	11*	4	1	4	1	3	2									0.12	4
CPFX	10*		1	2	2	2	1	4	2	1	1	1	1	1	1	1	32
ABPC				1	3	3	4	4	2	2	2	2	4	3	7	64	>128
PIPC				1	3	3	4	4	2	2	2	2	2	2	3	4	>128
CEZ				1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20	>128	>128
CTM	8*	1	1	3	2	1	2	1	1	1	1	1	1	6	0.5	>128	16
CAZ	8*	6	1	3	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.12	16
AZT	21*		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			$\leq 0.06$	4
TAZ/PIPC	1*	1	4	6	5	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	8
AMK				1	16	7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2

\* $\leq 0.06 \mu$ g/mL表 14. *P. aeruginosa* 294 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC ( $\mu$ g/mL)																	
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%			
MEPM	8	21	55	68	37	18	28	16	15	15	6	4	3	0.5	16			
IPM		6	27	123	43	14	12	32	30	2	2	3	2	1	32			
PAPM		2	3	17	51	37	91	35	35	17	1	5	8	8	32			
DRPM	12	39	71	47	35	23	28	14	10	8	3	1	3	0.5	8			
CZOP	1	2	22	92	71	43	29	7	10	6	3	8	2	2	16			
CFPM	1	1	3	29	108	56	53	16	10	5	1	11	4	4	16			
FMOX					1				1	2	1	289	>128	>128				
CPEX	26	117	46	34	12	10	9	7	5	10	12	5	1	0.25	16			
PIPC	1	4	1	5	85	86	40	20	19	13	20	8	2	8	128			
CAZ				5	37	135	47	31	10	8	8	4	9	2	16			
AZT	1	3	7	8	88	90	41	31	13	7	5	8	8	8	32			
TAZ/PIPC	1	3	4	1	7	118	60	43	16	17	7	17	8	8	64			
GM	9	1	12	79	126	39	9	6	1	3	2	7	2	4	4			
AMK		6	5	17	101	113	35	8	1	2	3	3	4	8	8			
TOB	10	10	145	92	15	1	2	4	7	3	5	2	0.5	2	2			
MINO	1			1	3	3	10	73	88	53	33	29	32	128	128			

表15. *B. cepacia* 17株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)														
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM			1	1	3	5	7							2	4
IPM			1	1		7	5	3						4	16
PAPM			1	1	1		11	3						16	32
DRPM			1	1	3	4	8							4	8
CZOP			1	1	1	2	2	3	2	3	2	6	6	32	>128
CFPM			1	2	3	4		2	1	3	1	3	1	8	128
FMOX			1	7	5	2	1	1	5	5	6	6	6	128	>128
CPFX														1	4
PIPC			2	2	3	3	3	1	3	3	3	3	3	16	128
CAZ			1	6	4	4	1	1						4	16
AZT			1	2	1	3	3	1	3	3	1	3	3	32	>128
TAZ/PIPC			2	4	2	1	2	1	2	3	1	2	3	4	128
GM					2	3	5	2	5	2	5	5	5	32	>128
AMK					2	2	1	3	4	3	4	4	4	64	>128
TOB					2	6	6	3	1	2	3	3	3	32	>128
MINO			6	4	3	3					1			2	8

表16. *Acinetobacter* spp. 108株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)														
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM	1	12	50	31	11		1	1					1	0.25	1
IPM	5	23	64	8	5		1	1	1	1				0.25	0.5
PAPM	6	28	50	10	6	4	1	1	1	1				0.25	1
DRPM	5	33	45	14	7	1	1	1						0.25	1
CZOP			5	36	36	13	2	8	5	5	1	1	1	1	8
CFPM			1	5	19	35	27	8	5	4	3	1	1	2	16
FMOX						1	1	2	8	30	45	14	7	64	128
CPFX	11	43	29	13		1	1	2	2	3	2	1		0.12	4
PIPC					1	6	21	42	26	6	1	5	5	16	64
CAZ			1	1	26	47	22	4	2	2	3	3	3	4	16
AZT					1	6	34	46	14	4	3	3	3	32	64
TAZ/PIPC	50	3	5	4	7	5	9	11	3	7	2	2	2	0.25	32
GM	1	2	30	51	6	2	4	5	2	1				0.5	8
AMK			1	12	45	35	6	5	3	1				1	4
TOB			2	21	62	10	4	5	1	1	1	1	1	0.5	2
MINO	22	38	38	3	1									0.12	0.25



③ *H. influenzae* (BLNAS) (表19: 117株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.06 µg/mLであり, DRPMに比較して2管低く, IPMおよびPAPMに比較して4管低かった。カルバペネム系薬以外では, CFXのMIC<sub>90</sub>が0.06 µg/mL以下で最も低値であった。

④ *H. influenzae* (BLPAR) (表20: 22株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.5 µg/mLであり, DRPMに比較して1管低く, IPMおよびPAPMに比較して2管低かった。カルバペネム系薬以外では, CFXのMIC<sub>90</sub>が0.06 µg/mL以下で最も低値であった。

⑤ *H. influenzae* (BLNAR) (表21: 113株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.25 µg/mLであり, IPM, PAPMおよびDRPMに比較して3管低かった。カルバペネム系薬以外では, CFXのMIC<sub>90</sub>が0.06 µg/mL以下で最も低値であった。

## (2) グラム陽性菌

### 1) ブドウ球菌属

① MSSA (表22: 68株 [21薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.12 µg/mLであり, IPM, PAPMおよびDRPMに比較して1管高かった。カルバペネム系薬以外では, MINOのMIC<sub>90</sub>が0.12 µg/mLで最も低値であった。

② MRSA (表23: 64株 [21薬剤])

MEPM, IPMおよびPAPMのMIC<sub>90</sub>はいずれも64 µg/mLであり, DRPMと比較して1管高かった。カルバペネム系薬以外では, VCMのMIC<sub>90</sub>が1 µg/mLで最も低値であり, 耐性株も認められなかった。

③ MSSE (表24: 35株 [21薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.12 µg/mLであり, その他のカルバペネム系薬3剤に比較して1管高かった。カルバペネム系薬, MIPIC以外では, ABKと

MINOのMIC<sub>90</sub>が0.25 µg/mLで最も低値であった。

④ MRSE (表25: 102株 [21薬剤])

MEPM, IPMおよびPAPMのMIC<sub>90</sub>はいずれも16 µg/mLであり, DRPMと比較して1管高かった。カルバペネム系薬以外では, MINOのMIC<sub>90</sub>が0.5 µg/mLで最も低値であった。なお, VCM耐性株は認められなかった。

⑤ CNS [*S. epidermidis*を除く] (表26: 43株 [21薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は4 µg/mLであり, IPMとPAPMに比較して2管, DRPMと比較して1管高かった。なお, カルバペネム耐性株はいずれもMIPIC-resistant CNSであった。カルバペネム系薬以外では, ABKとMINOのMIC<sub>90</sub>が0.5 µg/mLで最も低値であったが, MINOでは耐性株が2株(4.7%)認められた。なお, VCM耐性株は認められなかった。

### 2) レンサ球菌属

① PSSP (表27: 78株 [16薬剤])

カルバペネム系薬4剤のMIC<sub>90</sub>はいずれも0.06 µg/mL以下であり, 全供試薬剤の中で最も低値であった。カルバペネム系薬以外では, PCG, ABPC, TAZ/PIPCおよびTEICのMIC<sub>90</sub>が0.06 µg/mL以下で最も低値であった。

② PISP (表28: 42株 [16薬剤])

MEPM, IPMおよびDRPMのMIC<sub>90</sub>は0.25 µg/mLであり, PAPMに比較して1管高かった。カルバペネム系薬以外では, TEICのMIC<sub>90</sub>が0.06 µg/mL以下で最も低値であった。

③ PRSP (表29: 43株 [16薬剤])

MEPM, IPMおよびDRPMのMIC<sub>90</sub>は0.5 µg/mLであり, PAPMに比較して1管高かった。カルバペネム系薬以外では, TEICのMIC<sub>90</sub>が0.06 µg/mL以下で最も低値であった。

④ *S. milleri* group (表30: 51株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は0.12 µg/mLであり, IPM,

表 19. *H. influenzae* (BLNAS) 117株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC ( $\mu$ g/mL)																
	$\leq 0.015$	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM	15	59	40	3												0.03	0.06
IPM	2	10	16	26	44	19										0.5	1
PAPM	3	7	21	30	41	15										0.25	1
DRPM	9	18	34	41	13	2										0.06	0.25
CZOP		20*	41	19	9	4	3	15	6							0.12	4
CFPM		53*	32	11	8	12	1									0.12	1
FMOX				3	46	31	11	20	6							1	4
CPFX		116*	1													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
ABPC		10	52	31	24											0.25	1
PIPC		102*	12	3												$\leq 0.06$	0.12
CTX		91*	6	7	11	2										$\leq 0.06$	0.5
CTRX		102*	12	3												$\leq 0.06$	0.12
CVA/AMPC		1	31	66	17	2										0.5	1
SBT/ABPC		14	52	29	22											0.25	1
TAZ/PIPC		103*	11	3												$\leq 0.06$	0.12
AMK				1	23	46	47									4	8

\* $\leq 0.06 \mu$ g/mL表 20. *H. influenzae* (BLPAR) 22株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC ( $\mu$ g/mL)																
	$\leq 0.015$	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM	1	5	2	7	4	3										0.12	0.5
IPM				5	7	6	4									0.5	2
PAPM				8	4	5	5									0.5	2
DRPM		1	6	4	5	4	2									0.25	1
CZOP		1*	1	3	1	4	7	5								8	16
CFPM		1*	4	1	7	9										1	2
FMOX				1	4	1	4	11	1							8	8
CPFX		22*														$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
ABPC							2	1	3	6	4					64	>128
PIPC				2	1	1	3	7	4	1	2	1				16	128
CTX		6*		2	3	10	1									0.5	1
CTRX		6*	4	12												0.25	0.25
CVA/AMPC				2	3	5	6	1								4	8
SBT/ABPC				1	3	4	9	5								4	8
TAZ/PIPC		11*	9	2												$\leq 0.06$	0.12
AMK							3	11	8							4	8

\* $\leq 0.06 \mu$ g/mL







表 27. *S. pneumoniae* (PSSP) 78 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)											50% $\leq 0.06$	90% $\leq 0.06$		
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			128	>128
MEPM	78													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
IPM	78													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
PAPM	78													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
DRPM	78													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
CFPM	17	4	26	13	18									0.25	1
FMOX	17	61												0.25	0.25
CPFX	1	1	18	45	12	2								1	2
PCG	78													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
ABPC	76	2												$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
PIPC	66	10	2											$\leq 0.06$	0.12
CAZ	1	14	4	10	21	27	1							4	8
CTX	15	9	25	29										0.25	0.5
CTRX	16	10	32	20										0.25	0.5
TAZ/PIPC	76	2												$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
VCM			14	64										0.5	0.5
TEIC	78													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$

表 28. *S. pneumoniae* (PISP) 42 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)											50% $\leq 0.06$	90% $\leq 0.06$		
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			128	>128
MEPM	23	11	6	2										$\leq 0.06$	0.25
IPM	27	9	6											$\leq 0.06$	0.25
PAPM	37	5												$\leq 0.06$	0.12
DRPM	26	10	4	2										$\leq 0.06$	0.25
CFPM	1	3	13	23	2									1	1
FMOX	2	11	13	11	4	1								1	4
CPFX	1	2	21	16	1	1	1		1					0.5	1
PCG	10	5	13	14										0.5	1
ABPC	5	8	13	13	2	1								0.5	1
PIPC	2	3	4	16	14	2	1							0.5	1
CAZ	1	1	1	2	9	11	15	2						8	16
CTX	1	3	3	10	22	3								1	1
CTRX	1	2	5	11	22	1								1	1
TAZ/PIPC	5	1	4	16	13	2	1							0.5	1
VCM			5	37										0.5	0.5
TEIC	42													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$

PAPMおよびDRPMに比較して1管高かった。カルバペネム系薬以外では、PCGおよびTEICのMIC<sub>90</sub>が0.06 μg/mL以下で最も低値であった。

⑤ *S. pyogenes* (表31：48株 [16薬剤])

カルバペネム系薬4剤のMIC<sub>90</sub>はいずれも0.06 μg/mL以下であり、全供試薬剤の中で最も低値であった。カルバペネム系薬以外では、CFPM、PCG、ABPC、PIPC、CTX、CTRX、TAZ/PIPCおよびTEICのMIC<sub>90</sub>が0.06 μg/mL以下で最も低値であった。

⑥ *S. agalactiae* (表32：57株 [16薬剤])

カルバペネム系薬4剤のMIC<sub>90</sub>はいずれも0.06 μg/mL以下であり、全供試薬剤の中で最も低値であった。カルバペネム系薬以外では、PCG、CTXおよびCTRXのMIC<sub>90</sub>が0.06 μg/mL以下で最も低値であった。

⑦ Viridans group streptococci (表33：30株 [16薬剤])

MEPMおよびDRPMのMIC<sub>90</sub>は0.12 μg/mLであり、IPMおよびPAPMに比較して1管高かった。カルバペネム系薬以外では、TEICのMIC<sub>90</sub>が0.12 μg/mLで最も低値であった。

3) その他のグラム陽性菌

① *E. faecalis* (表34：89株 [16薬剤])

MEPMとDRPMのMIC<sub>90</sub>はともに8 μg/mLであり、PAPMに比較して1管、IPMに比較して2管高かった。カルバペネム系薬以外では、TEICのMIC<sub>90</sub>が0.5 μg/mLで最も低値であった。なお、VCM耐性株は認められなかった。

② *Enterococcus* spp. [*E. faecalis*を除く] (表35：58株 [16薬剤])

カルバペネム系薬4剤のMIC<sub>90</sub>はいずれも128 μg/mL以上であった。カルバペネム系薬以外では、VCMおよびTEICのMIC<sub>90</sub>が1 μg/mLで最も低値であり、耐性株も認められなかった。

③ *L. monocytogenes* (2株 [16薬剤])

カルバペネム系薬4剤のMIC-rangeは、MEPM

が0.06以下～0.12 μg/mL、その他の3剤は0.06 μg/mL以下であり、いずれも優れた抗菌力を示した。カルバペネム系薬以外では、PCGのMIC-rangeが0.25 μg/mLで最も低値であった。なお、その他の供試薬剤のMIC-rangeは、ABPCが0.25～0.5 μg/mL、AMKが0.5～1 μg/mL、CPFXとVCMが1 μg/mL、PIPCとTAZ/PIPCが1～2 μg/mL、FMOXが8 μg/mL、CZOPとCFPMが32～64 μg/mL、CTXが32～128 μg/mL、CTRXが64～128 μg/mLであった。

(3) 嫌気性菌

① *B. fragilis* group (表36：75株 [16薬剤])

MEPMのMIC<sub>90</sub>は8 μg/mLであり、IPM、PAPMおよびDRPMに比較して1管高かった。なお、カルバペネム耐性株がIPMで4株(5.3%)、PAPMとDRPMで5株(6.7%)、MEPMで6株(8.0%)認められた。カルバペネム系薬以外では、SBT/ABPCおよびTAZ/PIPCのMIC<sub>90</sub>が32 μg/mLで最も低値であった。また、CLDMのMIC<sub>90</sub>は128 μg/mL以上であり、CLDM耐性株が33株(44.0%)認められた。

② *Prevotella* spp. (表37：53株 [16薬剤])

MEPM、IPMおよびDRPMのMIC<sub>90</sub>は0.12 μg/mLであり、PAPMに比較して1管低かった。カルバペネム系薬以外では、TAZ/PIPCのMIC<sub>90</sub>が0.06 μg/mL以下で最も低値であった。また、CLDMのMIC<sub>90</sub>は128 μg/mL以上であり、本剤耐性株が14株(26.4%)認められた。

③ *Peptostreptococcus* spp. (表38：43株 [16薬剤])

MEPM、IPMおよびPAPMのMIC<sub>90</sub>は0.25 μg/mLであり、DRPMに比較して1管高かった。カルバペネム系薬以外では、FMOX、ABPC、PIPC、SBT/ABPCおよびTAZ/PIPCのMIC<sub>90</sub>が0.5 μg/mLで最も低値であった。また、CLDMのMIC<sub>90</sub>は128 μg/mL以上であり、本剤耐性株が13株

表 29. *S. pneumoniae* (PRSP) 43株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)														
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM	16	24	3											0.5	0.5
IPM	2	28	11	2										0.25	0.5
PAPM	2	33	7	1										0.12	0.25
DRPM	1	20	20	2										0.5	0.5
CFPM				33	8	2								1	2
FMOX				2	20	20	1							4	8
CPFX	1	13	26	1	1									1	1
PCG				41	2									2	2
ABPC				32	9	2								2	4
PIPC				34	9									2	4
CAZ					19	19	3	2						16	32
CTX				32	5	5	1							1	4
CTR				2	30	9	1	1						1	2
TAZ/PIPC				34	9									2	4
VCM	3	40												0.5	0.5
TEIC	43													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$

表 30. *S. milleri* group 51株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)														
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM	41	10												$\leq 0.06$	0.12
IPM	51													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
PAPM	51													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
DRPM	51													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
CFPM	1	8	16	25	1									0.5	0.5
FMOX	1	7	16	24	3									1	1
CPFX		4	38	7	1				1					0.5	1
PCG	50	1												$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
ABPC	21	17	13											0.12	0.25
PIPC	15	21	14	1										0.12	0.25
CAZ				1	1	9	23	17						2	4
CTX	10	12	28	1										0.25	0.25
CTR	5	13	27	5	1									0.25	0.5
TAZ/PIPC	17	19	15											0.12	0.25
VCM				24	27									1	1
TEIC	50	1												$\leq 0.06$	$\leq 0.06$

表31. *S. pyogenes* 48株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)														
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	50%	90%
MEPM	48													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
IPM	48													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
PAPM	48													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
DRPM	48													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
CFPM	48													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
FMOX	16	32			4	14								0.25	0.25
CPFX	48													0.5	2
PCG	48													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
ABPC	48													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
PIPC	48													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
CAZ	12	34	2											0.12	0.12
CTX	48													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
CTRX	48													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
TAZ/PIPC	48													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
VCM	48													0.5	0.5
TEIC	48													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$

表32. *S. agalactiae* 57株に対する各薬剤のMIC分布, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)														
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	50%	90%
MEPM	57													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
IPM	57													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
PAPM	57													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
DRPM	57													$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
CFPM	31	26												$\leq 0.06$	0.12
FMOX	1	55	1											0.5	0.5
CPFX	57													0.5	32
PCG	22	35												$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
ABPC	1	3	53											0.12	0.12
PIPC	1	3	53											0.25	0.25
CAZ	56	1												0.5	0.5
CTX	55	2												$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
CTRX	1	3	53											$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
TAZ/PIPC	44	13												0.5	0.5
VCM	44	13												$\leq 0.06$	0.12
TEIC	44	13												$\leq 0.06$	0.12



表 35. *Enterococcus* spp. [*E. faecalis* を除く] 58 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)														
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	50%	90%
MEPM					2	2	1	7	3	1	3	41	> 128	> 128	> 128
IPM			2	5	3	3	1	1	1	1	2	41	> 128	> 128	> 128
PAPM			2	4	4	3	1	1	1	1	2	41	> 128	> 128	> 128
DRPM			1	1	7	4	1	3	1	3	41	> 128	> 128	> 128	> 128
CZOP						2	5	1	2	48	> 128	> 128	> 128	> 128	> 128
CFPM						2	2	2	4	50	> 128	> 128	> 128	> 128	> 128
FMOX					2	7	5	4	1	6	3	1	42	> 128	> 128
CPFX					3	8	1	1	2	4	3	10	26	128	> 128
ABPC					1	2	2	2	7	2	1	43	> 128	> 128	> 128
PIPC											3	55	> 128	> 128	> 128
CAZ											1	43	> 128	> 128	> 128
TAZ/PIPC					3	5	6	16	9	3	1	15	8	> 128	> 128
GM					27	27	1	1	2				1		
VCM			11	31	15	1							0.5	1	
TEIC															
LZD					7	50	1						2	2	

表 36. *B. fragilis* group 75 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)																		
	$\leq 0.008$	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	50%	90%	
MEPM			3	24	22	5	5	8	2	3	3**						0.25	8	
IPM				3	20	24	13	7	3	1	4**						0.5	4	
PAPM				4	19	20	13	5	8	1	4**						0.5	4	
DRPM				8	39	7	7	5	2	2	2	3**					0.25	4	
CZOP									1	4	3	10	57	> 128	> 128	> 128	> 128	> 128	
CFPM									2	1	10	16	46	> 128	> 128	> 128	> 128	> 128	
FMOX					2	8	13	9	10	7	5	6	4	11	8	> 128	> 128	> 128	
CPFX								14	15	11	10	6	16	3	16	128	16	128	
ABPC										9	11	15	1	39	> 128	> 128	> 128	> 128	
PIPC								1	2	2	20	8	2	1	39	> 128	> 128	> 128	
CEZ										2	2	4	67	> 128	> 128	> 128	> 128	> 128	
CMZ								4	19	17	13	10	11	1	16	128	16	128	
CAZ										6	7	9	12	41	> 128	> 128	> 128	> 128	
SBT/ABPC										1	6	23	5	19	12	2	5	2	8
TAZ/PIPC			2*		1	1	11	15	16	17	4	3	1	2	2	4	32	4	32
GLDM			2*		3	6	15	10	6	7			1	25	4	> 128	4	> 128	

\* $\leq 0.06 \mu$ g/mL, \*\* $> 16 \mu$ g/mL

表 37. *Prevotella* spp. 53 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)																	
	$\leq 0.008$	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM	7	11	17	13	5												0.06	0.12
IPM	7	7	18	17	3	1											0.06	0.12
PAPM	5	6	15	18	8	1											0.12	0.25
DRPM	7	7	21	13	5												0.06	0.12
CZOP					2	1	5	4	4	2	2	1		6	8	20	128	>128
CFPM					2	1	5	5	4	5	2	2	3	3	9	20	128	>128
FMOX					4*	5	7	13	4	3	3	6	7	1			1	32
CPFX							12	8	14	3	1	8	5	1	1		2	64
ABPC					8*	4	5	3	3	2	2	8	5	12	6		32	>128
PIPC					1*	5	4	3	5	1	2	1	7	3	6	15	32	>128
CEZ					7*	2	3	5	1	2	2	3	5	8	4	11	32	>128
CMZ					4	8	6	7	14	7	6		1				2	8
CAZ					2*	3	2	4	4	6	4	8	7	5	2	6	16	>128
SBT/ABPC					12**	5	2	10	8	12	4						1	4
TAZ/PIPC					48*	2	1	1	1								$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
CLDM					37*	2								3	11		$\leq 0.06$	>128

\* $\leq 0.06 \mu$ g/mL, \*\* $\leq 0.12 \mu$ g/mL表 38. *Peptostreptococcus* spp. 43 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC( $\mu$ g/mL)																	
	$\leq 0.008$	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM	9	7	7	9	6	4											0.03	0.25
IPM	2	12	7	8	7	5	2										0.06	0.25
PAPM	2	12	6	9	8	4	2										0.06	0.25
DRPM	9	7	8	8	2	1											0.03	0.12
CZOP					1*	4	2	5	7	3	5	6	2	4	4		2	64
CFPM					1*	5	5	10	5	1	5	4	4	2	1	4	2	128
FMOX					10*	9	10	10	3	1							0.25	0.5
CPFX						1	5	2	4	8	6	4	9	2	1	1	8	32
ABPC					19*	4	6	10	2	1	1						0.12	0.5
PIPC					14*	11	6	10	1		1						0.12	0.5
CEZ					3*	8	6	7	3	5	3	2	1				0.5	16
CMZ					5*	8	6	8	11	2	2	1					0.5	2
CAZ					1*	2	4	9	7	3	1	4	1				1	>128
SBT/ABPC						23**	7	9	2	1	1						$\leq 0.12$	0.5
TAZ/PIPC					20*	7	8	7			1						0.12	0.5
CLDM					3*	4	10	7	2	2	2	1		3	9		0.5	>128

\* $\leq 0.06 \mu$ g/mL, \*\* $\leq 0.12 \mu$ g/mL

(30.2%)認められた。

④ *Fusobacterium* spp. (表39: 39株 [16薬剤])

MEPMとDRPMのMIC<sub>90</sub>は0.06 µg/mLであり、PAPMに比較して2管、IPMに比較して3管低く、全供試薬剤の中で最も低値であった。カルバペネム系薬以外では、SBT/ABPCのMIC<sub>90</sub>が0.5 µg/mLで最も低値であった。また、CLDM耐性株が2株(5.1%)認められた。

### 3. BLNAR, MRSA, PRSPの分離頻度および背景因子の影響

表40は、BLNAR, MRSAおよびPRSPの分離頻度と背景要因別の集計結果を示す。

BLNARの分離頻度は44.8% (113/252株)であった。一方、BLPARの分離頻度は8.7% (22/252株)と比較的低値であった。有意水準を両側 $\alpha=0.05$ とした場合、BLNARの分離頻度に影響を及ぼす背景因子はなかった。

MRSAの分離頻度は48.5% (64/132株)であった。MRSAの分離頻度に影響が認められた背景因子は「材料」、「入院・外来」および「年齢」であった。材料別では呼吸器由来の株で呼吸器以外の株に比較して耐性率が高く、入院・外来別では入院由来の株で外来由来の株に比較して耐性率が高く、また年齢別では高齢になるほど耐性率が高かった。

PRSPの分離頻度は26.4% (43/163株)であった。また、PISPも25.8% (42/163株)に認められた。PRSPの分離頻度に影響を及ぼす背景因子はなかった。

### 4. MIC測定結果の詳細検討

#### (1) *P. aeruginosa*

① 主な抗菌薬に対する緑膿菌の耐性率

図1には、主な抗菌薬に対する緑膿菌の耐性率を示す。今回、DRPMに対するブレイクポイントがCLSIでは設定されていないことから、Euro-

pean Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)のブレイクポイントを用いて算出した。MEPMの耐性率は14.6% (43株)と、DRPM (13.3%, 39株)やCFPM (14.6%, 43株)とほぼ同様の数値を示す一方で、IPM (23.5%, 69株)、CPFX (20.1%, 59株)やTAZ/PIPC (19.4%, 57株)よりも低い数値を示した。

② MEPM, IPM, PAPMおよびCPFXの交差耐性率

表41には、MEPM, IPM, PAPMおよびCPFXの交差耐性率について検討した結果を示した。MEPM耐性株43株に対してIPMは93.0% (40株)耐性を示したのに対し、IPM耐性株69株に対してMEPMは58.0% (40株)耐性を示したのみであった。また、MEPM耐性株に対してCPFXは60.5% (26株)耐性を示し、CPFX耐性株49株に対してMEPMは53.1% (26株)耐性を示した。

③ 背景因子の感受性に及ぼす影響

表42に、MEPM及びCPFXに対する薬剤感受性に及ぼす背景因子の影響について、耐性率を指標として検討した結果を示した。MEPM耐性率に有意差が認められた背景因子はなかった。一方、CPFXでは有意差が認められた背景因子は「入院・外来」であり、外来由来の株で入院由来の株に比較して耐性率が高かった。

#### (2) *H. influenzae*

① 肺炎に対するブレイクポイントに基づく感受性評価

表43に、肺炎の主要原因菌でのカルバペネム系4薬剤に対する呼吸器由来株の感性率を、日本化学療法学会が規定した肺炎に対するブレイクポイント<sup>24,25)</sup>を指標として算出した結果を示す。BLNARの感性率は、MEPMは100%であったのに対し、IPMは97.0%、PAPMは96.0%、DRPMは88.9%であった。また、MEPMは、MRSAを

表 39. *Fusobacterium* spp. 39 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub>

Drugs	MIC ( $\mu$ g/mL)																	
	$\leq 0.008$	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	90%
MEPM	15	14	3	4	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.015	0.06
IPM	3	14	10	6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	0.06	0.5
PAPM	3	9	12	3	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	0.03	0.25
DRPM	13	12	6	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.015	0.06
CZOP					2	6	9	7	7	7	7	7	7	7	7	7	1	4
CFPM					8	5	8	9	8	8	8	8	8	8	8	8	0.5	2
FMOX				12*	21	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	0.12	1
GPFX					4	15	15	1	3	1	3	1	1	1	1	1	2	8
ABPC				31*	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	$\leq 0.06$	1
PIPC				31*	2	2	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	$\leq 0.06$	1
CEZ				34*	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	$\leq 0.06$	1
CMZ				16*	14	4	1	3	1	3	1	1	1	1	1	1	0.12	2
CAZ					3	6	5	3	10	8	4	4	4	4	4	4	2	8
SBT/ABPC					32**	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	$\leq 0.12$	0.5
TAZ/PIPC				33*	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	$\leq 0.06$	1
CLDM				33*	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	$\leq 0.06$	1

\* $\leq 0.06$   $\mu$ g/mL, \*\* $\leq 0.12$   $\mu$ g/mL

除く肺炎の主要原因菌全般に対して良好な抗菌力を示した。

## 5. ESBL・メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の検討結果

### (1) ESBL 産生株

腸内細菌科に属する菌種の 3.1% (26/831 株) が, ESBL を産生していた。表 44 には, ESBL 産生株の背景因子と薬剤感受性を示す。ESBL 産生株は, *E. coli* で 13 株 (10.4%), *K. pneumoniae* で 3 株 (2.5%), *P. mirabilis* で 3 株 (3.7%), *C. koseri* で 3 株 (8.1%), *E. cloacae* で 2 株 (2.7%), *M. morgani* で 1 株 (1.0%) および *Providencia* spp. で 1 株 (3.8%) にそれぞれ認められた。検出された ESBL のサブグループは, CTX-M-2 が 11 株, CTX-M-9 が 9 株, CTX-M-1 が各 6 株, SHV 型が 5 株および TEM 型が 2 株であった。また, 材料別では尿由来株が 17 株で半数以上 (65.4%) を占めた。ESBL 産生株の各薬剤の MIC については, MEPM では 1 株のみに対して 1  $\mu$ g/mL, その他は 0.12  $\mu$ g/mL 以下と最も強い抗菌力を示した。なお,  $\beta$ -ラクタマーゼを配合した TAZ/PIPC では 128  $\mu$ g/mL 以上を示した菌株が 4 株認められた。

### (2) メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生緑膿菌株

メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生緑膿菌株は, 2.0% (6/294 株) であった。表 45 には, メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生緑膿菌株の背景因子と薬剤感受性を示す。検出されたメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼのサブグループは, IMP-1 が 5 株 (4 施設) および VIM-2 が 1 株であった。また, 材料別では尿由来株が 5 株であった。

## 考 察

今回われわれは, 全国 30 医療機関で各種感染症患者から分離, 同定された臨床分離株 2655 株,

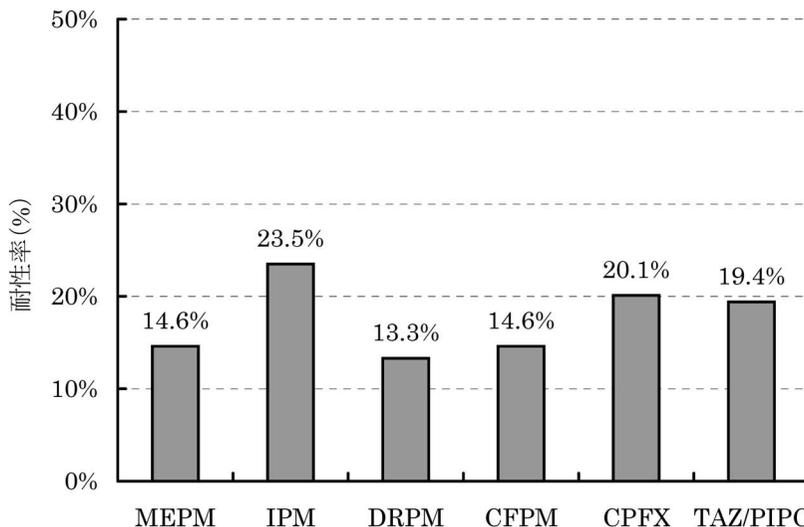
表40. BLNAR, MRSA, PRSPの分離頻度および背景因子の影響

項目	BLNAR		MRSA		PRSP	
	分離頻度(%)	検定*1	分離頻度(%)	検定*1	分離頻度(%)	検定*1
年次	2006年 44.4% (112/252)	NS	61.1% (91/149)	p=0.041	19.9% (36/181)	NS
分離材料	2009年 44.8% (113/252)	p=1.000	48.5% (64/132)		26.4% (43/163)	p=0.160
	呼吸器 43.6% (99/227)	NS	61.7% (29/47)	p=0.029	26.8% (38/142)	NS
入院・外来	呼吸器以外 56.0% (14/25)	p=0.291	41.2% (35/85)		23.8% (5/21)	p=1.000
	入院 45.3% (68/150)	NS	56.9% (58/102)	p<0.001	30.4% (24/79)	NS
年齢	外来 44.1% (45/102)	p=0.898	20.0% (6/30)		22.6% (19/84)	p=0.289
	0~15歳 53.4% (47/88)	NS	25.0% (4/16)	p=0.003	35.4% (17/48)	NS
	16~64歳 39.1% (27/69)	p=0.079	38.1% (16/42)		22.9% (11/48)	p=0.111
	65歳~ 40.2% (35/87)		60.0% (42/70)		21.3% (13/61)	
地域	不明 -		- (2/4)		- (2/6)	
	北海道・東北 34.1% (15/44)	NS	45.0% (9/20)	NS	18.5% (5/27)	NS
	関東 45.6% (36/79)	p=0.391	48.8% (20/41)	p=0.988	27.5% (14/51)	p=0.274
	中部・関西 50.8% (33/65)		48.6% (18/37)		20.5% (9/44)	
	中四国・九州 45.3% (29/64)		50.0% (17/34)		36.6% (15/41)	

\*1: 年次、分離材料及入院・外来はFisherの正確確率検定、年齢は傾向性検定、地域は $\chi^2$ 検定。

表41. *P. aeruginosa* に対するMEPM, IPM, PAM, PAMとCPFXの交差耐性率

薬剤	交差耐性率(%)			
	MEPM耐性株 (n=43)	IPM耐性株 (n=69)	PAM耐性株 (n=69)	CPFX耐性株 (n=49)
MEPM	-	58.0% (40)	45.2% (42)	53.1% (26)
IPM	93.0% (40)	-	73.1% (68)	57.1% (28)
PAM	97.7% (42)	98.6% (68)	-	61.2% (30)
CPFX	60.5% (26)	40.6% (28)	32.3% (30)	-

図1. 主な抗菌薬に対する *P. aeruginosa* の耐性率

耐性率はEUCASTのブレイクポイントに基づき算出

(CPMX: 2 $\mu$ g/mL, DRPM: 8 $\mu$ g/mL, MEPM, IPM, CFPM: 16 $\mu$ g/mL, TAZ/PIPC: 32 $\mu$ g/mL)表42. *P. aeruginosa* の薬剤感受性に及ぼす菌株背景要因

項目		MEPM		CPMX	
		耐性率(%)* <sup>1</sup>	検定* <sup>2</sup>	耐性率(%)* <sup>1</sup>	検定* <sup>2</sup>
分離材料	呼吸器	13.4% (16/119)	NS p=0.275	9.2% (11/119)	p<0.001
	尿	21.0% (13/62)		41.9% (26/62)	
	呼吸器・尿以外	12.4% (14/113)		10.6% (12/113)	
入院・外来	入院	16.0% (37/231)	NS p=0.232	13.9% (32/231)	p=0.021
	外来	9.5% (6/63)		27.0% (17/63)	
年齢	0~15歳	9.5% (2/21)	NS p=0.698	4.8% (1/21)	NS p=0.163
	16~64歳	13.8% (13/94)		14.9% (14/94)	
	65歳~	16.0% (27/169)		20.1% (34/169)	
	不明	10.0% (1/10)		0.0% (0/10)	
地域	北海道・東北	16.0% (8/50)	NS p=0.526	12.0% (6/50)	NS p=0.050
	関東	14.7% (14/95)		10.5% (10/95)	
	中部・関西	10.1% (8/79)		25.3% (20/79)	
	中四国・九州	18.6% (13/70)		18.6% (13/70)	

\*1: % resistant determined using NCCLS (CLSI) interpretive criteria

\*2: 分離材料と地域は $\chi^2$ 検定、入院・外来はFisherの正確確率検定、年齢は傾向性検定。

すなわちグラム陽性菌810株、グラム陰性菌1635株、嫌気性菌210株を対象に、MEPMをはじめとするカルバペネム系薬を中心とした注射用抗菌薬に対する最新の感受性状況について検討した。

腸内細菌科において、MEPMは多くの菌種に対して供試試薬の中でMIC<sub>90</sub>の値が最も低く、優れ

た抗菌力を示した。この結果は、過去の成績<sup>2-4)</sup>と同じであり、吉田らの報告<sup>26)</sup>とも一致していた。一方で、前回と同様に、第3、第4セフェム系薬においては耐性株が散見された。また、TAZ/PIPCについても *Citrobacter* 属や *Enterobacter* 属などの AmpC 過剰産生株において耐性率が

表 43. カルバペネム系4薬剤に対する肺炎主要原因菌の感性率

菌名	株数 <sup>*1</sup>	感性率(%) <sup>*2</sup>			
		MEPM	IPM	PAPM	DRPM
<i>S. pneumoniae</i> <sup>*3</sup>	142	100%	100%	100%	100%
<i>H. influenzae</i>	227	100%	98.7%	98.2%	94.7%
BLNAS	108	100%	100%	100%	100%
BLPAR	20	100%	100%	100%	95.0%
BLNAR	99	100%	97.0%	96.0%	88.9%
<i>M. catarrhalis</i>	101	100%	100%	100%	100%
<i>K. pneumoniae</i>	37	100%	100%	100%	100%
MSSA	18	100%	100%	100%	100%
MRSA	29	3.4%	6.9%	6.9%	6.9%
<i>P. aeruginosa</i>	119	73.1%	66.4%	23.5%	70.6%

\*1: 呼吸器由来株の総数。

\*2: カルバペネム系薬の肺炎に対するブレイクポイント(2  $\mu$ g/mL、DRPMは1  $\mu$ g/mL)に基づき算出。

\*3: *S. pneumoniae*の内訳は、PSSP73株、PISP31株、およびPRSP38株。

20%前後とする報告があるが<sup>27~30)</sup>、本検討においても同剤の耐性率は各々7.8% (8/102株)と4.2% (5/119株)と少なからず示されており、注意が必要である。なお、今回の検討では、6菌種1菌属においてESBL産生株が計26株認められた。特記すべきは*E. coli*での10.4% (13/125株)で、2004年度と2006年度での結果(それぞれ3.1, 4.3%)と比較して、明らかな増加傾向が認められた(p=0.013, 傾向性検定)。この比率は、吉田らの報告<sup>26)</sup>、筆者らの別の報告<sup>31)</sup>、小林らの報告<sup>32)</sup>でのそれぞれ8.0%, 8.6%, 11.6%と比較してほぼ同様であった。由来材料別では尿から、型別ではCTX-M型が大半を占めていることは前回までと同じであった。この結果は、ESBL産生が疑われる*E. coli*を対象として検討したところ19.2%がCTX-M-1グループであったとのSUZUKIらの報告<sup>33)</sup>と合致していることから、今後の動向には注目していく必要があると考えられる。TAZ/PIPCのESBLに対する有効性については、賛否が分かれるところではあるが、本検討については既報と同様に、ESBL産生*E. coli*の15.4% (2/13株)がTAZ/PIPCに耐性を示した。しかし、ESBL産生*E. coli*に対してカルバペネム系薬は強

い抗菌力を示し、特にMEPMのMICは0.03  $\mu$ g/mL以下と全供試薬剤の中で最も低いMICを示した。また、その他の菌種でのESBL産生株に対しても同様の傾向であった。今後はESBL産生株を念頭においた治療を心掛ける必要があり<sup>34~36)</sup>、MEPMをはじめとするカルバペネム系薬はESBL産生菌による重症感染症の治療において重要な役割を果たすと考える。

ブドウ糖非発酵グラム陰性菌のうち、*P. aeruginosa*においてMEPMのMIC-range, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>の値は、過去の成績<sup>2~4)</sup>と一致しており、耐性株の上昇傾向も認められなかった。また、NIKIらの呼吸器感染症患者由来株での報告<sup>37)</sup>とほぼ一致していた。なお、今回はMEPMのMIC<sub>90</sub>がDRPMと比較して1管高かったが、差がないとする報告<sup>37~39)</sup>もあることから、今後の動向を見守る必要がある。MEPMは、CPFX耐性株およびIPM耐性株に対する交差耐性率も相対的に低値を示していた。メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生株は2.0% (6/294株)であった。この値は、2004年度と2006年度での結果(それぞれ1.6, 3.1%)と比較して増加傾向は認められず、KIMURAらの報告(1.9%)<sup>40)</sup>やNIKIらの報告(1.2%)<sup>37)</sup>とほぼ一致して

表44. ESBL産生腸内細菌科の背景因子と薬剤感受性

No.	菌種	ESBLグループ	背景因子			CFPM	CZOP	FMOX	CPFX	ABPC	CAZ	CEZ	CTM	TAZ /PIPC	AMK	AZT
			施設	入院 外来	年齢											
1	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-1	H	入院	68才	>128	≤0.06	16	>128	32	>128	128	2	2	64	
2	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-1	I	入院	78才	>128	0.12	16	>128	64	>128	>128	2	2	>128	
3	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-1	G	入院	92才	>128	0.25	32	>128	4	>128	>128	128	4	64	
4	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-1	Q	入院	74才	4	≤0.06	0.25	>128	4	>128	64	1	2	16	
5	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-9	D	入院	85才	>128	1	64	>128	8	>128	>128	8	2	32	
6	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-9	G	外来	76才	>128	0.12	64	>128	16	>128	128	2	4	16	
7	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-9	B	入院	94才	>128	0.12	64	>128	0.5	>128	>128	1	4	4	
8	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-9	B	入院	64才	8	0.12	64	>128	4	>128	32	2	2	8	
9	<i>Escherichia coli</i>	SHV	H	入院	59才	16	0.12	16	>128	4	>128	64	128	4	16	
10	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-2, CTX-M-9	C	入院	60才	2	0.12	64	>128	32	>128	128	2	2	8	
11	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-2, CTX-M-9	F	入院	58才	16	0.12	16	>128	0.5	>128	>128	1	4	4	
12	<i>Escherichia coli</i>	CTX-M-2, CTX-M-9	I	外来	65才	16	0.12	64	>128	4	>128	64	2	2	16	
13	<i>Escherichia coli</i>	TEM, SHV	P	入院	67才	8	0.12	32	>128	4	>128	64	2	2	8	
MIC(μg/mL)																
No.	MEPM	IPM	PAPM	DRPM	PIPC	CFPM	CZOP	FMOX	CPFX	ABPC	CAZ	CEZ	CTM	TAZ /PIPC	AMK	AZT
1	0.03	0.12	0.12	0.03	>128	32	>128	≤0.06	16	>128	32	>128	128	2	2	64
2	0.03	0.12	0.12	0.06	>128	>128	>128	0.12	16	>128	64	>128	>128	2	2	>128
3	≤0.015	0.12	0.12	≤0.015	>128	128	>128	0.25	32	>128	4	>128	>128	128	4	64
4	≤0.015	0.12	0.06	≤0.015	>128	4	64	≤0.06	0.25	>128	4	>128	64	1	2	16
5	≤0.015	0.12	0.12	≤0.015	>128	>128	>128	1	64	>128	8	>128	>128	8	2	32
6	≤0.015	0.12	0.12	0.03	>128	8	64	0.12	64	>128	16	>128	128	2	4	16
7	≤0.015	0.12	0.12	≤0.015	>128	16	>128	0.12	16	>128	0.5	>128	>128	1	4	4
8	≤0.015	0.12	0.06	≤0.015	128	2	32	0.12	64	>128	4	>128	32	2	2	8
9	≤0.015	0.12	0.12	≤0.015	>128	16	64	0.12	≤0.06	>128	32	>128	64	128	4	16
10	≤0.015	0.12	0.12	0.03	>128	2	32	≤0.06	32	>128	1	>128	16	4	4	2
11	≤0.015	0.06	0.06	≤0.015	>128	8	64	0.12	64	>128	8	>128	64	2	2	16
12	≤0.015	0.12	0.12	0.03	>128	8	>128	0.12	32	>128	4	>128	64	2	2	16
13	≤0.015	0.12	0.12	0.03	>128	1	8	0.25	4	>128	64	>128	32	2	1	128

表 44. (続き)

No.	菌種	ESBLグループ	背景因子			由来材料名	AZT	AMK	TJM	TAZ /PIPC	CEZ	CAZ	ABPC	CFPX	FMOX	CZOP	CFPM	PIP	IPM	MEPM
			施設	入院 外来	年齢															
14	<i>Citrobacter koseri</i>	CTX-M-2	Q	外来	56才	尿	>128	16	>128	16	>128	>128	64	2	>128	128	>128	>128	0.06	0.12
15	<i>Citrobacter koseri</i>	CTX-M-2	Q	入院	25才	臓組織	>128	16	>128	64	>128	>128	64	2	>128	128	>128	>128	0.03	0.12
16	<i>Citrobacter koseri</i>	TEM	B	入院	62才	尿	>128	64	>128	64	>128	>128	64	2	>128	128	>128	>128	0.12	0.12
17	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	SHV	P	外来	75才	尿	>128	>128	>128	32	>128	>128	128	32	>128	1	>128	>128	0.03	0.5
18	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M-9, SHV	B	入院	69才	喀痰	>128	0.5	>128	>128	>128	>128	0.06	0.06	>128	16	>128	>128	0.25	0.25
19	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	CTX-M-2, CTX-M-9 SHV	M	入院	5才	尿	>128	2	>128	>128	>128	>128	0.5	0.5	>128	128	>128	>128	0.03	0.12
20	<i>Enterobacter cloacae</i>	CTX-M-1	D	入院	46才	膿	>128	64	>128	32	>128	>128	64	32	>128	>128	>128	>128	0.12	0.25
21	<i>Enterobacter cloacae</i>	CTX-M-2	K	入院	64才	尿	>128	16	>128	4	>128	>128	4	>128	>128	>128	>128	>128	1	2
22	<i>Proteus mirabilis</i>	CTX-M-2	E	入院	60才	尿	>128	64	>128	64	>128	>128	64	2	>128	128	>128	>128	0.06	0.12
23	<i>Proteus mirabilis</i>	CTX-M-2	J	入院	74才	尿	>128	>128	>128	32	>128	>128	32	2	>128	1	>128	>128	0.12	0.12
24	<i>Proteus mirabilis</i>	CTX-M-2	L	入院	87才	尿	>128	0.5	>128	>128	>128	>128	0.06	0.06	>128	16	>128	>128	0.25	0.25
25	<i>Morganella morganii</i>	CTX-M-2	E	入院	60才	泌尿生殖器	>128	2	>128	>128	>128	>128	2	>128	>128	128	>128	>128	0.03	0.12
26	<i>Providencia</i> spp.	CTX-M-1	O	入院	72才	膿	>128	2	>128	>128	>128	>128	2	>128	>128	128	>128	>128	0.03	0.12
MIC( $\mu$ g/mL)																				
No.	MEPM	IPM	PAPM	DRPM	PIP	CFPM	CZOP	FMOX	CFPX	ABPC	CAZ	CEZ	CTM	TJM	TAZ /PIPC	AMK	AZT			
14	0.06	0.12	0.12	0.06	>128	128	>128	2	64	>128	16	>128	>128	16	16	2	128			
15	0.03	0.12	0.12	0.03	>128	128	>128	2	64	>128	16	>128	>128	8	8	1	128			
16	0.12	0.12	0.12	0.06	>128	>128	>128	2	64	>128	64	>128	>128	>128	>128	16	>128			
17	0.03	0.5	0.5	0.06	>128	1	2	32	128	>128	>128	>128	32	8	>64	>64	>128			
18	0.03	0.25	0.25	0.03	>128	16	>128	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	>128	0.5	>128	>128	2	2	1	2			
19	0.03	0.12	0.12	0.03	>128	128	>128	$\leq 0.06$	0.5	>128	2	>128	>128	2	2	1	16			
20	0.12	0.25	0.25	0.06	>128	>128	>128	>128	32	>128	64	>128	>128	64	64	16	64			
21	1	1	2	1	>128	>128	>128	>128	4	>128	>128	>128	>128	>128	>128	1	>128			
22	0.06	2	2	0.25	>128	>128	>128	0.5	32	>128	1	>128	>128	0.5	0.5	4	>128			
23	0.12	4	4	0.25	>128	>128	>128	0.5	4	>128	0.12	>128	>128	0.25	0.25	4	64			
24	0.12	2	2	0.5	>128	>128	>128	0.25	16	>128	0.25	>128	>128	1	1	1	4			
25	0.06	2	2	0.12	>128	>128	>128	8	2	>128	0.5	>128	>128	0.5	0.5	4	2			
26	0.06	1	1	0.12	>128	>128	>128	8	16	>128	>128	>128	>128	0.5	0.5	4	0.25			

表 45. メタロ-β-ラクタマーゼ産生緑膿菌の背景因子と薬剤感受性

No.	菌種	メタロ-β-ラクタマーゼ型別				背景因子		由来材料名
		施設	入院外来	年齢	入院外来			
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	A	69才	入院	血液		
2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	J	50才	外来	尿		
3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	F	71才	入院	尿		
4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	G	82才	入院	尿		
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IMP-1	G	49才	入院	尿		
6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VIM-2	K	44才	入院	尿		

No.	MIC(μg/mL)															
	MEPM	IPM	PAPM	DRPM	PIPC	CFPM	CZOP	FMOX	CPFX	CAZ	TAZ/PIPC	AMK	MINO	GM	AZT	TOB
1	128	128	>128	64	>128	>128	>128	>128	16	>128	128	16	32	>128	16	32
2	>128	>128	>128	>128	128	>128	>128	>128	32	>128	64	>128	128	16	128	>128
3	>128	128	>128	>128	128	>128	>128	>128	64	>128	64	>128	>128	16	32	>128
4	32	16	64	16	8	>128	>128	>128	0.25	>128	8	4	64	128	4	64
5	128	128	>128	128	>128	>128	>128	>128	32	>128	>128	16	>128	>128	32	64
6	>128	>128	>128	>128	128	>128	>128	>128	128	>128	64	>128	>128	16	128	>128

いた。このように、現時点では頻度が低く、また分離頻度の上昇傾向も認められないが、表45に示したとおりメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の各種抗菌薬に対する感受性は良好ではないため、ESBL産生株と同様に今後の動向には注目していく必要があると考えられる。また、多剤耐性緑膿菌の分離頻度は2.4% (7/294株)であったが、こちらも過去の成績<sup>2~4)</sup>と比較して上昇傾向は認められなかった。*Acinetobacter* spp.については、今回の検討ではMEPM耐性株は0.9% (1/108株)のみで認められ、過去の成績<sup>2~4)</sup>と比較して耐性株の上昇傾向は認められなかった。海外ではOXA型 $\beta$ -ラクタマーゼ産生によるカルバペネムの耐性化が進んでおり、米国ではMEPMのMIC<sub>90</sub>が32  $\mu$ g/mL以上<sup>41)</sup>となっている。ここには詳細を示さないが、108株中でOXA-51型、OXA-58型とIMP-1型 $\beta$ -ラクタマーゼ産生株がそれぞれ3, 2, 1株認められており、今後の分離頻度の推移を注視する必要があると考える。

その他のグラム陰性菌においても、MEPMは他のカルバペネム系薬と比較して強力な抗菌力を示し、過去の成績<sup>2~4)</sup>と比較しても同様であった。*H. influenzae*においては、BLNARの分離頻度は44.8%であり、前回の結果(44.4%)<sup>4)</sup>やNikiらの報告<sup>37)</sup>とほぼ同じであった。また、MEPMはBLNARを含む*H. influenzae*の感性率が100%であった。*H. influenzae*は成人では市中肺炎、小児では急性中耳炎や化膿性髄膜炎での主要な原因菌であることから、MEPMはBLNARを含む*H. influenzae*による感染症の治療において重要な役割を果たすと考えられた。

グラム陽性菌に対して、MEPMをはじめとするカルバペネム系薬は、本来感受性が期待できないMRSA、MRSEや*Enterococcus* spp.の多剤耐性株を除いて良好な抗菌力を示し、過去の成績<sup>2~4)</sup>と比較しても同様であった。MRSAにおいては、国内で承認されている抗MRSA薬4剤の感受性は過

去の成績<sup>2~4)</sup>と比較しても同様であり、三國谷らの報告<sup>42)</sup>と比較しても同様であった。また、最近市中関連型MRSA (CA-MRSA) が注目されている。今回は詳細な遺伝子解析を行っていないが、CPFXに感受性を有するMRSAをCA-MRSA疑いとする、今回5医療機関で6株(9.4%)が認められた。その背景因子を検討すると、入院・外来別では外来の方が多いということにはなかった(入院4株、外来2株)が、年齢別では6株中4株が16~64才であり、その他のMRSAと比較して若年者が多い傾向であった。なお、同様の基準で過去の結果を再集計すると、2002年、2004年、2006年でそれぞれ2株(2.3%)、1株(1.3%)、8株(8.8%)と着実に増加していることから、今後の監視が必要と考えられた。*S. pneumoniae*においては、PRSPとPISPを併せた分離頻度は52.1%であり、吉田らの報告<sup>26)</sup>と類似していた。MEPMをはじめとするカルバペネム系薬は、前回と同様にいずれも全株に対するMICが1  $\mu$ g/mL以下であり、PRSPを含む全ての*S. pneumoniae*の感性率はいずれも100%であった。なお、薬剤間でのMIC<sub>90</sub>の差は1管のみであった。

嫌気性菌については、MEPMをはじめとするカルバペネム系薬は良好な抗菌力を示し、*B. fragilis* groupを除き過去の成績<sup>2~4)</sup>と比較しても同様であった。また、今回得られた結果は、2004年分離株を対象に藤村らが行った検討結果<sup>43)</sup>とほぼ同様の結果であった。*B. fragilis* groupにおいては、MEPMとIPMのMIC<sub>90</sub>が、2006年<sup>4)</sup>と比較してそれぞれ2管と1管上昇していた。MIC-rangeを確認すると、全体的にMICが上昇したのではなくCLSI基準でintermediate (中間)を示すMIC8  $\mu$ g/mLの菌株数が数株resistant (耐性)側にシフトしていた。国内外ともに本菌のカルバペネム系薬に対する耐性が進行しているという報告は殆ど見当たらないため、今後の動向を見守る必要があると考える。

以上、MEPMは上市後14年以上を経過した現時点においても、広域かつ強力な抗菌力を保持していることが確認できたことから、依然として重症感染症の治療に有用なカルバペネム系薬であるとの結論を得た。

## 謝辞

本研究は大日本住友製薬株式会社の協力を得て実施された。

## 引用文献

- 1) 深澤万左友, 住田能弘, 多田央子, 他: Meropenemの細菌学的評価。Chemotherapy 40 (suppl. 1): 74~89, 1992
- 2) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 他: Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2002年臨床分離株の感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 57: 70~104, 2004
- 3) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 他: Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2004年臨床分離株の感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 58: 655~689, 2005
- 4) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 他: Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2006年臨床分離株の感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 60: 344~377, 2007
- 5) 井上 薫: Meropenemのラットおよびサルにおける腎毒性試験。Chemotherapy 40 (suppl. 1): 222~237, 1992
- 6) 成人院内肺炎診療ガイドライン。日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編, 杏林社, 東京, 2008
- 7) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン。細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会編, 医学書院, 東京, 2007
- 8) LIVERMORE, D. M. & N. WOODFORD: The  $\beta$ -lactamase threat in Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* and *Acinetobacter*. Trends Microbiol. 14: 213~220, 2006
- 9) 石井良和: 基質異性拡張型 $\beta$ ラクタマーゼ産生菌の基礎。医学のあゆみ 221: 503~506, 2007
- 10) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Fourteenth informational supplement (NCCLS M100-S14), 2004
- 11) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Nineteenth informational supplement (CLSI M100-S19), 2009
- 12) 生方公子, 千葉菜穂子, 中山信子, 他: 薬剤耐性機構からみた $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の特徴。日本臨床微生物学雑誌 9: 22~29, 1999
- 13) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard—seventh edition (NCCLS M7-A6), 2003
- 14) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard—sixth edition (NCCLS M11-A6), 2004
- 15) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard—seventh edition (CLSI M7-A7), 2006
- 16) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard—seventh edition (CLSI M11-A7), 2007
- 17) 五島瑳智子, 武藤弓子, 小川正俊:  $\beta$ -ラクタマーゼ検出法。感染症 13: 73~83, 1983
- 18) PERILLI, M.; E. DELL'AMICO, B. SEGATORE, *et al.*: Molecular characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamases produced by nosocomial isolates of Enterobacteriaceae from an Italian nationwide survey. J. Clin. Microbiol. 40: 611~614, 2002
- 19) STEWARD, C.D.; J. K. RASHEED, S. K. HUBERT, *et al.*: Characterization of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from 19 laboratories

- using the National Committee for Clinical Laboratory Standards extended-spectrum  $\beta$ -lactamase detection methods. *J. Clin. Microbiol.* 39: 2864~2872, 2001
- 20) BAUERNFEIND, A.; I. STEPLINGER, R. JUNGWIRTH, *et al.*: Sequences of  $\beta$ -lactamase genes encoding CTX-M-1 (MEN-1) and CTX-M-2 and relationship of their amino acid sequences with those of other  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 509~513, 1996
- 21) SABATE, M.; R. TARRAGO, F. NAVARRO, *et al.*: Cloning and sequence of the gene encoding a novel cefotaxime-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase (CTX-M-9) from *Escherichia coli* in Spain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44: 1970~1973, 2000
- 22) SENDA, K.; Y. ARAKAWA, K. NAKASHIMA, *et al.*: Multifocal outbreaks of metallo  $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum  $\beta$ -lactams, including carbapenems. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 349~353, 1996
- 23) POIREL, L.; T. NAAS, D. NICOLAS, *et al.*: Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo- $\beta$ -lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44: 891~897, 2000
- 24) SAITO, A.; T. INAMATSU, J. OKADA, *et al.*: Clinical breakpoints in pulmonary infections and sepsis: new antimicrobial agents and supplemental information for some agents already released. *J. Infect. Chemother.* 5: 223~226, 1999
- 25) 門田淳一, 石井良和, 草地信也, 他: 抗菌薬ブレイクポイント委員会報告—呼吸器感染症, 敗血症および尿路感染症におけるブレイクポイント: 新規抗菌薬の追加 (2009年)。日本化学療法学会雑誌 57: 343~345, 2009
- 26) 吉田早苗, 古賀哲文, 角田正代, 他: 2006年臨床分離株に対する panipenem の抗菌力。 *Jpn. J. Antibiotics* 61: 1~17, 2008
- 27) REYNOLDS, R.; N. POTZ, M. COLMAN, *et al.*: Antimicrobial susceptibility of the pathogens of bacteraemia in the UK and Ireland 2001-2002: the BSAC bacteraemia resistance surveillance programme. *J. Antimicrob. Chemother.* 53: 1018~1032, 2004
- 28) PFALLERA, M. A.; H. S. SADER, T. R. FRITSCH, *et al.*: Antimicrobial activity of cefepime tested against ceftazidime-resistant Gram-negative clinical strains from north american hospitals: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998-2004). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 56: 63~68, 2006
- 29) PASCUALA, A.; E. PEREAA, M. ALVAREZ, *et al.*: The meropenem yearly susceptibility test information collection antimicrobial susceptibility program in Spain: a 5-year analysis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 57: 195~200, 2007
- 30) PATZER, J. A.; D. DZIERZANOWSKA & P. J. TURNER: Trends in antimicrobial susceptibility of Gram-negative isolates from a paediatric intensive care unit in Warsaw: results from the MYSTIC programme (1997-2007). *J. Antimicrob. Chemother.* 62: 369~375, 2008
- 31) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 他: 2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。 *Jpn. J. Antibiotics* 62: 346~370, 2009
- 32) 小林芳夫, 墨谷祐子, 上遠野保裕: 2008年に分離された血液由来菌に対する meropenem の抗菌力。 *Jpn. J. Antibiotics* 62: 492~501, 2009
- 33) SUZUKI, S.; N. SHIBATA, K. YAMANE, *et al.*: Change in the prevalence of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *E. coli* in Japan by clonal spread. *Antimicrob. Agents Chemother.* 63: 72~79, 2009
- 34) CHONG, Y.; H. YAKUSHIJI, Y. ITO, *et al.*: Cefepime-resistant Gram-negative bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Int. J. Infect. Dis.* E171~E175, 2010
- 35) TRECARCHI, E. M.; M. TUMBARELLO, T. SPANU, *et al.*: Incidence and clinical impact of

- extended-spectrum- $\beta$ -lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J. Infect.* 58: 299~307, 2009
- 36) SCHWABER, M. J. & Y. CARMELI: Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 60: 913~920, 2007
- 37) NIKI, Y.; H. HANAKI, M. YAGISAWA, *et al.*: The first nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. Part 1: a general view of antibacterial susceptibility. *J. Infect. Chemother.* 14: 279~290, 2008
- 38) 吉田 勇, 木村美司, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—2000年分離グラム陰性菌に対する抗菌力—. *日本化学療法学会雑誌* 51: 209~232, 2003
- 39) NIKI, Y.; H. HANAKI, T. MATSUMOTO, *et al.*: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2007: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J. Infect. Chemother.* 15: 156~157, 2009
- 40) KIMURA, S.; J. ALBA, K. SHIROTO, *et al.*: Clonal diversity of metallo- $\beta$ -lactamase-possessing *Pseudomonas aeruginosa* in geographically diverse regions of Japan. *J. Clin. Microbiol.* 43: 458~461, 2005
- 41) RHOMBERG, P. R. & R. N. JONES: Summary trends for the meropenem yearly susceptibility test information collection program: a 10-year experience in the United States. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 65: 414~426, 2009
- 42) 三國谷雄, 加藤佳久, 小林祐子, 他: 本邦において1990年から2006年の間に分離されたmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*の抗菌薬感受性の経年的変化。日本化学療法学会雑誌 57: 37~39, 2009
- 43) 藤村亨滋, 吉田 勇, 伊藤喜久, 他: 各種抗菌薬に対する2004年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス。日本化学療法学会雑誌 56: 543~561, 2008
-

## Nationwide surveillance of parenteral antibiotics containing meropenem activities against clinically isolated strains in 2009

KEIZO YAMAGUCHI

Department of Microbiology and Infectious Diseases,  
Toho University School of Medicine

YOSHIKAZU ISHII and MORIHIRO IWATA\*

Department of Microbiology and  
Infectious Diseases, Toho University  
School of Medicine

\* Department of Laboratory Medicine,  
Toho University Omori Medical Center

NAOKI WATANABE and MASAOKI SHINAGAWA

Department of Clinical Laboratory  
Medicine, Division of Laboratory  
Diagnosis, Sapporo Medical University  
School of Medicine

MINORU YASUJIMA

Department of Laboratory Medicine,  
Hirosaki University Graduate  
School of Medicine

AKIRA SUWABE and MAKIKO KURODA\*

Department of Laboratory Medicine,  
Iwate Medical University  
School of Medicine

\* Department of Central Clinical  
Laboratories, Iwate Medical University  
Hospital

MITSUO KAKU and MIHO KITAGAWA

Department of Infection Control and  
Laboratory Diagnostics, Tohoku  
University Graduate School of Medicine

KEIJI KANEMITSU and YUJI IMAFUKU

Department of Clinical Laboratory  
Medicine, Fukushima Medical University

MASAMI MURAKAMI and SACHIE YOMODA\*

Department of Clinical Laboratory  
Medicine, Gunma University Graduate  
School of Medicine

\* Clinical Laboratory Center,  
Gunma University Hospital

NOBUYUKI TANIGUCHI and

TOSHIYUKI YAMADA

Department of Clinical Laboratory  
Medicine, Jichi Medical University,  
School of Medicine

FUMIO NOMURA

Division of Laboratory Medicine,  
Chiba University Hospital

HARUSHIGE KANNO

Department of Internal Medicine,  
Takane Hospital

SHIGEFUMI MAESAKI and GIICHI HASHIKITA\*

Department of Infectious Disease &  
Infection Control, Saitama Medical  
School

\* Department of Laboratory Medicine,  
Saitama Medical School

SHIGEMI KONDO and SHIGEKI MISAWA\*

Department of Clinical Pathology,  
Juntendo University School of Medicine

\* Department of Clinical Laboratory,  
Juntendo University Hospital

HAJIME HORIUCHI and YOKO TAZAWA

Clinical Laboratory, NTT Medical Center,  
Tokyo

HIDEKI NAKASHIMA and HIROMU TAKEMURA

Department of Microbiology, St. Marianna  
University School of Medicine

MASAAHIKO OKADA and

YOSHINORI HORIKAWA\*

Division of Clinical Preventive Medicine,  
Niigata University

\* Clinical Laboratory Division, Niigata  
University Medical and Dental Hospital

MASATO MAEKAWA and OSANORI NAGURA\*  
Department of Laboratory Medicine,  
Hamamatsu University  
School of Medicine

\* Hamamatsu University School of  
Medicine University Hospital, Clinical  
Laboratory Department of Laboratory  
Medicine

TETSUYA YAGI and HISASHI BABA  
Department of Infectious Diseases,  
Nagoya University Hospital

SHIOMI ISHIGO  
Clinical Laboratory, Ogaki Municipal  
Hospital

NAOHISA FUJITA and TOSHIAKI KOMORI\*  
Department of Infection Control and  
Laboratory Medicine, Kyoto Prefectural  
University of Medicine

\* Department of Clinical Laboratory,  
Kyoto Prefectural University of Medicine

SATOSHI ICHIYAMA  
Department of Clinical Laboratory  
Medicine, Kyoto University Graduate  
School of Medicine

KIYOHARU YAMANAKA and YOKO MURATA  
Division of Clinical Laboratory,  
Otemae Hospital

SHUJI MATSUO and HISASHI KOHNO  
Department of Clinical Pathology,  
Tenri Hospital

SEIJI KAWANO and SHOHIRO KINOSHITA  
Clinical Laboratory, Kobe University  
Hospital

TOMOHIKO TAMINATO and KIYOSHI  
NEGAYAMA  
Department of Clinical Laboratory,  
Kagawa University Hospital

MITSU HARU MURASE and HITOSHI  
MIYAMOTO  
Division of Medical Technology,  
Ehime University Hospital

NOBUCHIKA KUSANO and MOTOKO NOSE  
Department of Central Clinical  
Laboratory, Okayama University Hospital

MICHIYA YOKOZAKI and HIDEYUKI ITAHA\*  
Division of Clinical Laboratory Medicine,  
Hiroshima University Hospital

\* Department of Clinical Laboratory  
Medicine, Hiroshima University Hospital

AKIRA MATSUNAGA and HISAE YOSHIMURA  
Clinical Laboratory,  
Fukuoka University Hospital

SHIGERU KOHNO, KATSUNORI  
YANAGIHARA\* and JUNICHI MATSUDA\*  
Second Department of Internal Medicine,  
Nagasaki University Hospital  
\* Department of Laboratory Medicine,  
Nagasaki University Hospital

TETSUNORI SAIKAWA and KAZUFUMI  
HIRAMATSU  
Clinical Laboratory Center,  
Oita University Hospital

The antibacterial activity of meropenem (MEPM) and other parenteral antibiotics against clinical isolates of 2655 strains including 810 strains of Gram-positive bacteria, 1635 strains of Gram-negative bacteria, and 210 strains of anaerobic bacteria obtained from 30 medical institutions during 2009 was examined. The results were as follows;

1. MEPM was more active than the other carbapenem antibiotics tested against Gram-negative bacteria, especially against enterobacteriaceae and *Haemophilus influenzae*. MEPM was also active against most of the species tested in Gram-positive and anaerobic bacteria, except for multi-drug resistant strains including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

2. MEPM maintained potent and stable antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*. The proportion of MEPM-resistant strains to ciprofloxacin-resistant strains or imipenem-resistant strains were 53.1% and 58.0% respectively.

3. The proportion of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) strains was 3.1% (26 strains) in enterobacteriaceae. And the proportion of metallo- $\beta$ -lactamase strains was 2.0% (6 strains) in *P. aeruginosa*.

4. Of all species tested, there were no species except for *Bacteroides fragilis* group, which MIC<sub>90</sub> of MEPM was more than 4-fold higher than those in our previous study. Therefore, there is almost no significant decrease in susceptibility of clinical isolates to meropenem.

In conclusion, the results from this surveillance study suggest that MEPM retains its potent and broad antibacterial activity and therefore is a clinically useful carbapenem for serious infections treatment at present, 14 years passed after available for commercial use in Japan.