

Table 3

Evaluation of DPA against non-MBL-producing clinical isolates by broth microdilution testing in the presence or absence of DPA

Antimicrobial	MIC ($\mu\text{g/mL}$) for							
	1676	1687	1719	1744	1751	1767	1787	ATCC 27853
Imipenem	16	8	16	16	32	16	16	2
Imipenem + DPA ^a	16	4	4	8	16	8	16	1
Meropenem	64	64	16	32	64	32	32	0.25
Meropenem + DPA	32	32	8	16	32	16	16	0.25
Ceftazidime	8	16	8	8	4	4	8	1
Ceftazidime + DPA	4	8	4	4	4	2	8	1
Aztreonam	128	128	32	64	64	128	64	4
Aztreonam + DPA	128	64	32	64	64	64	64	4

^a Evaluated by CLSI broth microdilution method against several agents in the presence of DPA (200 $\mu\text{g/mL}$).

including DPA and EDTA, which have been widely used to generate apoproteins from a variety of Zn-dependent enzymes, were demonstrated to inactivate IMP-1. The detailed kinetic parameters for inactivation of IMP-1 by the chelators suggested that DPA is an effective inactivator 50 times more effective than EDTA for IMP-1. Therefore, DPA might be a useful compound to detect MBL producer in clinical microbiology laboratory testing. Some researchers have proposed diagnostic methods and screening methods. Arakawa et al. reported that 2-MPA is a useful compound for detection of MBL-producing acinetobacters and pseudomonads by using double-disk synergy test (DDST) (Arakawa et al., 2000). Lee et al. (2003) evaluated the performance of the Hodge test and DDSTs with sodium mercaptoacetic acid and EDTA. However, these compounds have growth inhibitory effect against MBL-producing Gram-negative bacterial species. Moreover, the DDST requires a modification of the distance between the disks according to the inhibition zone diameters of the substrate and inhibitor disks. Therefore, for the DDST, close attention is needed in the handling of the distance between disks. In this study, we developed a simple method for screening MBL-producing *P. aeruginosa* by using an antibiotic disk placed on the medium containing DPA as a chelator. DPA is easily prepared for simple disk susceptibility testing compared to other compounds because we prepared MH agar medium

containing DPA before autoclaving and then used it for the screening method. No difference was observed between the autoclaved (121 °C, 20 min) MH agar medium containing DPA and the MH agar medium with pasteurized DPA in the detection of MBL producers (data not shown). 2-MPA can hydrolyze some β -lactams such as imipenem or meropenem (Table 1). Little is known on whether the hydrolyzing activity of 2-MPA against some β -lactams has an effect on the growth of these strains. This result suggests that low-resistant MBL producers against imipenem such as IMP-6 may give false-negative results. On the other hand, DPA cannot hydrolyze carbapenems such as imipenem and meropenem in this study. Therefore, a disk containing β -lactam alone or in combination with DPA could be an adequate and simple disk test for detection of MBL producers. In conclusion, we evaluated DPA as a chelating agent against MBL-producing *P. aeruginosa* and developed a simple screening method for detection of MBL-producing clinical isolates. Further evaluation of the test is required for the detection of other types of MBL-producing Gram-negative bacilli.

Acknowledgments

This study was supported by grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan during 2003 (H15-Iyaku-003, H15-shinkou-009). SK was supported by a grant from the Japan Foundation for Emergency Medicine and by a grant from the Inoue Foundation for Science. We thank R Shibuya and R Shimatsu for technical assistance.

References

- Arakawa Y, Shibata N, Shibayama K, Kurokawa H, Yagi T, Fujiwara H, Goto M (2000) Convenient test for screening metallo- β -lactamase-producing Gram-negative bacteria by using thiol compounds. *J Clin Microbiol* 38:40–43.
- Franceschini N, Caravelli B, Docquier JD, Galleni M, Frere JM, Amicosante G, Rossolini GM (2000) Purification and biochemical characterization of the VIM-1 metallo- β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 44:3003–3007.
- Kimura S, Ishiguro M, Ishii Y, Alba J, Yamaguchi K (2004) Role of a mutation at position 167 of CTX-M-19 in ceftazidime hydrolysis. *Antimicrob Agents Chemother* 48:1454–1460.
- Kimura S, Alba J, Shiroto K, Sano R, Niki Y, Maesaki S, Akizawa K, Kaku M, Watanuki Y, Ishii Y, Yamaguchi K (2005) Clonal diversity of

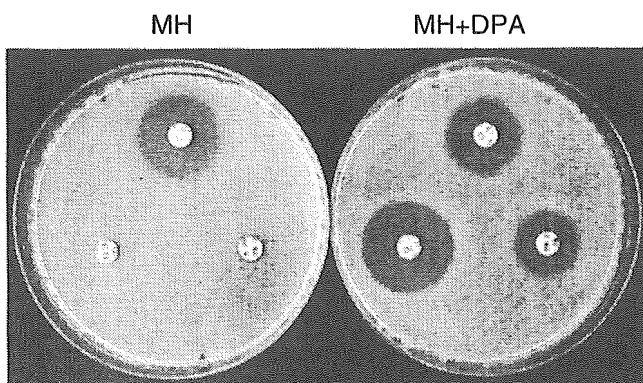


Fig. 1. Simple detection method for MBL-producing *P. aeruginosa* clinical isolates. *P. aeruginosa* carrying *bla*_{IMP-1} was tested on MH medium (MH) or MH medium with DPA (MH + DPA). Disks containing aztreonam (upper), ceftazidime (lower left) or imipenem (lower right) were placed on each medium.

- metallo- β -lactamase–possessing *Pseudomonas aeruginosa* in geographically diverse regions of Japan. *J Clin Microbiol* 43:458–461.
- Laraki N, Franceschini N, Rossolini GM, Santucci P, Meunier C, de Pauw E, Amicosante G, Frere JM, Galleni M (1999) Biochemical characterization of the *Pseudomonas aeruginosa* 101/1477 metallo- β -lactamase IMP-1 produced by *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 43:902–906.
- Lauretti L, Riccio ML, Mazzariol A, Cornaglia G, Amicosante G, Fontana R, Rossolini GM (1999) Cloning and characterization of *bla*_{VIM}, a new integron-borne metallo- β -lactamase gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1584–1590.
- Lee K, Chong Y, Shin HB, Kim YA, Yong D, Yum JH (2001) Modified Hodge and EDTA-disk synergy tests to screen metallo- β -lactamase-producing strains of *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species. *Clin Microbiol Infect* 7:88–91.
- Lee K, Lim YS, Yong D, Yum JH, Chong Y (2003) Evaluation of the Hodge test and the imipenem-EDTA double-disk synergy test for differentiating metallo- β -lactamase–producing isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp. *J Clin Microbiol* 41:4623–4629.
- Migliavacca R, Docquier JD, Mugnaioli C, Amicosante G, Daturi R, Lee K, Rossolini GM, Pagani L (2002) Simple microdilution test for detection of metallo- β -lactamase production in *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Microbiol* 40:4388–4390.
- Murphy TA, Simm AM, Toleman MA, Jones RN, Walsh TR (2003) Biochemical characterization of the acquired metallo- β -lactamase SPM-1 from *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 47:582–587.
- Nordmann P, Poirel L (2002) Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 8:321–331.
- Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, Ito H, Yoshimura F, Kato N (1994) Molecular characterization of an enterobacterial metallo β -lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 38:71–78.
- Rossolini GM, Riccio ML, Cornaglia G, Pagani L, Lagatolla C, Selan L, Fontana R (2000) Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with acquired *bla*(*vim*) metallo- β -lactamase determinants, Italy. *Emerg Infect Dis* 6:312–313.
- Siemann S, Brewer D, Clarke AJ, Dmitrienko GI, Lajoie G, Viswanatha T (2002) IMP-1 metallo- β -lactamase: effect of chelators and assessment of metal requirement by electrospray mass spectrometry. *Biochim Biophys Acta* 1571:190–200.

Infection Control ICTのための病院感染対策情報

IC ネットワーク NetWork



2006

発行:大日本住友製薬株式会社/〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8
企画製作:株式会社メディカルドゥ/〒550-0004 大阪市西区鞆本町1-6-6 大阪華東ビル5F

●ICネットワークインタビュー/中小病院における院内感染対策

200床未満の中小病院における 院内感染対策支援の起爆剤として

東邦大学医学部微生物・感染症学講座教授
山口 恵三 先生



に着手してきました。

3年間の研究の成果は、2006年2月に東京で行われる第21回日本環境感染学会でのシンポジウム「院内感染対策における中小規模病院の問題点と解決策」の中で発表し、関係者の意見をうかがいたいと考えています。中小病院でICDやICNといった専門家がなくても院内感染対策サーベイランスが行えるように、私たちは実現性のあるもの、実践性のあるものをめざして研究に取り組んできました。たとえ専門家がいなくても、インストラクターとしての役割を果たしてくれる指導書的なソフトの開発に努めてきたわけです。

今回の研究成果を大きな出発点として、今後ソフトの妥当性などを実地検証し、何とか実用化にまで結びつけていきたいと考えています。中小病院における院内感染対策支援の起爆剤として、厚生労働省を中心とした関係者からも高い関心を寄せられていることもあり、期待に応えられるものにしていきたいと考えています。

●DPCを院内感染対策に有効利用すべき

平成8年4月の診療報酬改定で「院内感染防止対策加算」が点数化されてからの10年間は、わが国の院内感染対策の基礎作りの期間ともいえるものでした。私たちは、今後の10年間に院内感染対策の成熟期にしていかなければなりません。折りしもDPC包括評価の導入により、院内感染対策サーベイランスを行うことが、患者と病院両方の利益になることが理解される時代になってきました。

DPCにより、院内感染をおこさないことが病院の利益になるという当然のことが当然のこととして認識されるようになった訳で、このシステムを院内感染対策に有効に利用すべきと考えています。

●中小病院における院内感染対策支援策

厚生労働省が平成12年7月からスタートさせた院内感染対策サーベイランス事業は、病床数200床以上の病院が対象とされており、200床未満の中小病院は対象外のため厚生労働省のサーベイランス事業に参画することができません。しかし、最新の医療施設調査(平成16年10月1日現在)によれば、わが国に9077ある病院の69.6%にあたる6320病院が200床未満であり、200床以上の病院は全体の3割でしかありません。

しかも200床未満の中小病院では、その多くが細菌検査を外部の業者に委託しているのが現状であり、検査部が十分に機能し、ICDやICNなどが配置されている大病院のように、組織的・継続的な院内感染対策サーベイランスは実施できない環境に置かれています。とはいえ、病院内における感染症患者の発生や耐性菌の分離状況などを速やかに把握することは、院内感染の早期発見を含め、適切な院内感染対策を行う上からも必要不可欠です。

●日本環境感染学会で研究成果を発表

そこで私たちは、200床未満の中小病院を対象に、外部の検査会社と病院を結び、検査室をコントロールタワーとした効率的な院内感染対策サーベイランスシステムを構築することを目的に、平成15年度から3年間の厚生労働科学研究「院内感染の防止のための監視体制の整備、細菌検査室の機能向上に関する研究」の中で、①中小病院と検査会社のネットワークシステムの開発、②院内感染管理を目的とした感染監視ソフトの開発——など

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

メロペン特別調査（全国感受性調査）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)

渡邊直樹・上原信之*

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)

保嶋 実・葛西 猛*

弘前大学医学部臨床検査医学講座

(* 弘前大学医学部附属病院検査部)

諏訪部 章・山端久美子*

岩手医科大学臨床検査医学講座

(* 岩手医科大学附属病院中央臨床検査部)

賀来満夫・金光敬二

東北大学大学院医学系研究科

感染制御・検査診断学

吉田 浩・西山恭子*

福島県立医科大学臨床検査医学講座

(* 福島県立医科大学附属病院検査部)

村上正巳・高橋綾子*

群馬大学大学院医学系研究科病態検査医学

(* 群馬大学医学部附属病院検査部)

伊東紘一・大原智子

自治医科大学臨床検査医学講座

野村文夫・渡邊正治

千葉大学医学部附属病院検査部

菅野治重・相原雅典*

医療法人社団徳風会高根病院内科

(* 医療法人社団徳風会高根病院検査部)

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)

三宅一徳・小栗豊子*

順天堂大学医学部臨床病理学教室

(* 順天堂大学医学部附属順天堂医院臨床検査部)

岡田 淳・田澤庸子

NTT 東日本関東病院臨床検査部

中島秀喜・竹村 弘

聖マリアンナ医科大学微生物学教室

岡田正彦・小林清子

新潟大学医歯学総合病院検査部

堀井俊伸

浜松医科大学医学部附属病院検査部

木下承皓

神戸大学医学部附属病院検査部

馬場尚志

名古屋大学医学部附属病院難治感染症部

田港朝彦・根ヶ山 清

香川大学医学部附属病院検査部

石郷潮美

大垣市民病院診療検査科

村瀬光春・宮本仁志

愛媛大学医学部附属病院診療支援部

藤田直久・小森敏明*

京都府立医科大学臨床分子病態・検査医学教室

(* 京都府立医科大学附属病院臨床検査部)

草野展周・三原栄一郎

岡山大学医学部・歯学部附属病院中央検査部

一山 智・前田重隆*

京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学

(* 京都大学医学部附属病院検査部)

神辺眞之・板羽秀之

広島大学病院検査部

小野順子・吉村尚江

福岡大学病院臨床検査部

山中喜代治・村田葉子

大手前病院臨床検査部

平潟洋一・松田淳一

長崎大学医学部・歯学部附属病院検査部

小松 方

天理よろづ相談所病院臨床病理部

犀川哲典・平松和史

大分大学医学部附属病院検査部

(2005年11月7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2004年の臨床分離株2889株(グラム陽性菌1790株, グラム陰性菌907株, 嫌気性菌192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MIC₉₀は, 腸内細菌科, *Haemophilus influenzae*において他のカルバペネム系薬に比較して殆どが2~5管低値であり, 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* 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. *Pseudomonas aeruginosa* におけるMEPM耐性株に対するimipenem (IPM)の交差耐性率は87.9%であったのに対し, IPM耐性株に対するMEPMの交差耐性率は49.2%であった。また, ciprofloxacin (CPFX)耐性株に対するMEPMの交差耐性率も38.0%と低値であった。

3. 基質拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)産生株が, *Escherichia coli*で4株(3.1%), *Citrobacter*

*koseri*で2株(8.0%), *Klebsiella pneumoniae*で3株(2.5%), *Enterobacter cloacae*で2株(2.5%), *Serratia marcescens*で1株(0.9%), *Proteus mirabilis*で2株(2.2%)認められた。また、メタロ-β-ラクタマーゼ産生株は、*P. aeruginosa*で5株(1.6%)認められた。

4. 前回実施した2002年臨床分離株での成績に比較して、MEPMのMIC₉₀が2管以上上昇した菌種は*Peptostreptococcus* spp. (0.25 μg/ml→1 μg/ml)のみであり、MEPMに対する感受性に顕著な耐性化を認めなかった。

以上より、MEPMは上市後9年以上を経過した時点においても、広域かつ強力な抗菌力を維持しており、依然として臨床的に有用性の高い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ラムと強力な抗菌活性を有し¹⁾、本邦では1995年に上市され、主に重症感染症の治療薬として重要な役割を果たしている。本系の薬剤としては、MEPM上市以前の1987年に imipenem/cilastatin (IPM/CS)が、1993年に panipenem/betamipron (PAPM/BP)が、MEPM以後に biapenem (BIPM)および doripenem (DRPM)がそれぞれ上市されている。MEPMは、腎毒性が低いこと²⁾から、単剤使用が初めて可能になった薬剤であり、現在本邦に限らず世界100カ国以上で臨床の場に供されている。一方で、MEPMは上市後9年以上を経ており、臨床材料から分離される菌株の中に耐性菌が出現している可能性もあると考えられる。そのため、最新の臨床分離株の感受性を調査し、耐性菌の動向を臨床現場に提供することは極めて重要である。

前回われわれはMEPMをはじめとする各種注射用抗菌薬に対する2002年臨床分離株の感受性を全国規模で調査し、その成績を報告した³⁾。今回は、2004年臨床分離株を対象として最新の感受性の状況について経年的動向を含めて把握することを目的に調査を実施した。

I. 材料及び方法

1. 調査対象菌株

参加各施設において、2004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症起因菌(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*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *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 anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, viridans group streptococci (*Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*等), *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 NCCLS の判定基準³⁾に準じ, *S. aureus* は, oxacillin (MIPIC) の MIC 値が $2 \mu\text{g/ml}$ 以下のものを methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), $4 \mu\text{g/ml}$ 以上のものを methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) とした。*S. epidermidis* は, MIPIC の MIC 値が $0.25 \mu\text{g/ml}$ 以下のものを methicillin-susceptible *S. epidermidis* (MSSE), $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以上のものを methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE) とした。*S. pneumoniae* は, benzylpenicillin (PCG) の MIC 値が $0.06 \mu\text{g/ml}$ 以下のものを penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP), $0.12 \sim 1 \mu\text{g/ml}$ のものを penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP), $2 \mu\text{g/ml}$ 以上のものを penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) とした。*H. influenzae* は, β -ラクタマーゼの産生性が陽性のものを β -lactamase positive ampicillin (ABPC)-resistant *H. influenzae* (BLPAR), β -ラクタマーゼの産生性が陰性で, ABPC の MIC 値が $2 \mu\text{g/ml}$ 以上のものを β -lactamase negative ABPC-resistant *H. influenzae* (BLNAR), $1 \mu\text{g/ml}$ 以下のものを β -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, MIC 測定に供した。MEPM, IPM, PAPM, BIPM, cefazolin (CEZ), cefaclor (CCL), cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ), cefotaxime (CTX), ceftriaxone (CTRX), ceftazidime (CAZ), ceftazopran (CZOP), cefepime (CFPM), flomoxef (FMOX), MIPIC, PCG, ABPC, piperacillin (PIPIC), sulbactam/ampicillin (SBT/

ABPC), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), gentamicin (GM), amikacin (AMK), arbekacin (ABK), tobramycin (TOB), aztreonam (AZT), vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC), ciprofloxacin (CPFX), clindamycin (CLDM), minocycline (MINO), linezolid (LZD)

4. 薬剤感受性測定

各医療機関にて分離同定後, マイクロバンクを用い凍結保存した菌株を, 三菱化学ビーシーエルに送付し再同定後, NCCLS 標準法^{4,5)}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 (2 v/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), β -NAD (15 mg/L), ウシヘマチン (15 mg/L) を添加し, ただし, 発育が不良であった一部の菌株に対しては更に馬溶血液 (2 v/v%) 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, $0.06 \sim 128 \mu\text{g/ml}$ を基本とし, 接種菌量は, 好気性菌は約 5×10^4 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, その他の好気性菌は 35°C で 16~24 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 MIC 測定培地としては, 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, $0.001 \sim 128 \mu\text{g/ml}$ 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. β -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⁶⁾による β -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 β -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NCCLSの検出基準³⁾に準じ「CAZおよびAZTのMICがともに $\geq 2\mu\text{g/ml}$ 」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 β -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-型⁷⁾、SHV-型⁷⁾、CTX-M-1グループ⁸⁾、CTX-M-2グループ⁹⁾、CTX-M-9グループ¹⁰⁾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 10分間加熱後、 $15,000\text{ rpm}$ 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- β -ラクタマーゼ産生株の検出及び表現型

腸内細菌科、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に

ついて、「IPMのMICが $\geq 16\mu\text{g/ml}$ 」の条件を満たした菌株をスクリーニングし、メタロ- β -ラクタマーゼ産生菌の確認試験を行った。メタロ- β -ラクタマーゼ産生株と判定された菌株については、PCR法によりIMP-1型の同定試験を実施した。表1に示すIMP-1型¹¹⁾を増幅するPrimerを使用し、反応はESBL産生株の検討と同じ条件で行った。

II. 結果

1. 分離材料別菌株数

今回の調査で使用した2889株の分離材料別菌株数を表2に示した。呼吸器由来株が計1032株(35.7%)と最も多く、次いで尿由来株が計546株(18.9%)であり、これらで全体の半数以上(54.6%)を占めた。なお、*N. meningitidis*は、今回のサーベイランスで収集されなかった。

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_{50})、90% MIC (MIC_{90})で示した。以下では、 MIC_{90} 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述べる。

(1) グラム陰性菌

1) 腸内細菌科

① *E. coli* (表3: 130株 [16薬剤])

MEPMの MIC_{90} は $0.03\mu\text{g/ml}$ であり、PAPMおよびBIPMに比較して2管、IPMに比較して3管優れており、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、CZOPおよびCFPMの MIC_{90} が $0.12\mu\text{g/ml}$ で最も低値であったが、耐性株(NCCLSの基準でResistant, 以下、本基準に準じ同様に記載)がそれぞれ6株(4.6%)および1株(0.8%)認められた。また、CPFXの MIC_{90} は $32\mu\text{g/ml}$ であり、耐性株が24株(18.5%)認められた。

② *C. freundii* (表4: 83株 [16薬剤])

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

分類	分類	使用プライマー
基質拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL)	TEM-型	5'-GGGGAGCTCATAAAATTCTTGAAGAC-3' 5'-GGGGGATCCTTACCAATGCTTAATCA-3'
	SHV-型	5'-GCCCCGGGTTATTCTTATTTGTCGC-3' 5'-TCTTTCCGATGCCGCCGCCAGTCA-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'-CCTTTCCGCCTTCTGCTC-3'
	CTX-M-9グループ	5'-GCAGATAATACGCAGGTG-3' 5'-CGCCGTGGTGGTGTCTCT-3'
メタロ-β- ラクタマーゼ	IMP-1型	5'-ACCGCAGCAGAGTCTTTGCC-3' 5'-ACAACCAGTTTTGCCTTACC-3'

表2. 分離材料別の菌株数

菌名	呼吸器	尿	血液	その他	総計
<i>Escherichia coli</i>	10	73	15	32	130
<i>Citrobacter freundii</i>	16	29	0	38	83
<i>Citrobacter koseri</i>	5	10	1	9	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35	38	9	40	122
<i>Enterobacter cloacae</i>	29	11	7	34	81
<i>Enterobacter aerogenes</i>	11	12	3	17	43
<i>Serratia marcescens</i>	51	24	4	36	115
<i>Proteus mirabilis</i>	14	44	0	35	93
<i>Proteus vulgaris</i>	6	16	1	30	53
<i>Morganella morganii</i>	10	43	2	55	110
<i>Providencia</i> spp.	8	27	2	14	51
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	132	60	15	99	306
<i>Burkholderia cepacia</i>	13	1	5	6	25
<i>Acinetobacter</i> spp.	59	14	8	35	116
<i>Moraxella catarrhalis</i>	99	0	0	5	104
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	29	0	51	80
<i>Haemophilus influenzae</i>	235	1	3	14	253
<i>Staphylococcus aureus</i>	45	5	14	86	150
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	21	7	34	81	143
CNS(<i>S. epidermidis</i> を除く)	2	14	13	31	60
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	153	1	8	22	184
<i>Streptococcus milleri</i> group	13	3	4	32	52
<i>Streptococcus pyogenes</i>	25	0	2	31	58
<i>Streptococcus agalactiae</i>	8	14	4	34	60
Viridans group streptococci	5	5	12	10	32
<i>Enterococcus faecalis</i>	15	37	6	42	100
<i>Enterococcus</i> spp.(<i>E. faecalis</i> を除く)	6	21	1	37	65
<i>Listeria monocytogenes</i>	0	0	2	1	3
<i>Bacteroides fragilis</i> group	1	3	9	70	83
<i>Prevotella</i> spp.	2	0	1	50	53
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0	3	1	28	32
<i>Fusobacterium</i> spp.	3	1	0	20	24
合計	1032	546	186	1125	2889

MEPMのMIC₉₀は0.06 µg/mlであり、BIPMに比較して2管、PAPMに比較して3管、IPMに比較して4管優れており、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、CPFXのMIC₉₀が0.25 µg/mlで最も低値であった。

③ *C. koseri* (表5: 25株 [16薬剤])

MEPMのMIC₉₀は0.03 µg/mlであり、BIPMに比較して1管、IPMおよびPAPMに比較して3管優れており、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、CZOPおよびCFPMのMIC₉₀が0.12 µg/mlで最も低値であったが、耐性株がともに2株(8.0%)認められた。

④ *K. pneumoniae* (表6: 122株 [16薬剤])

MEPMのMIC₉₀は0.03 µg/mlであり、PAPMに比較して3管、IPMおよびBIPMに比較して4管優れており、全供試薬剤の中で最も低値であった。また、カルバペネム耐性株が、IPM、PAPMおよびBIPMでそれぞれ1株(0.8%)認められた。カルバペネム系薬以外では、CZOP、CFPM、FMOX、CPFXおよびAZTのMIC₉₀が0.12 µg/mlで最も低値であったが、耐性株がFMOX、AZTで1株(0.8%)、CFPM、CPFXで2株(1.6%)、CZOPで3株(2.5%)認められた。

⑤ *E. cloacae* (表7: 81株 [16薬剤])

MEPMのMIC₉₀は0.12 µg/mlであり、BIPMに比較して1管、IPMおよびPAPMに比較して3管優れており、全供試薬剤の中で最も低値であった。なお、カルバペネム耐性株が、MEPMで1株(1.2%)認められた。カルバペネム系薬以外では、CPFXのMIC₉₀が1 µg/mlで最も低値であったが、耐性株が6株(7.4%)認められた。

⑥ *E. aerogenes* (表8: 43株 [16薬剤])

MEPMのMIC₉₀は0.12 µg/mlであり、BIPMに比較して3管、IPMおよびPAPMに比較して4管優れており、全供試薬剤の中で最も低値であった。なお、カルバペネム耐性株が、PAPMで3株(7.0%)認められた。カルバペネム系薬以外では、CPFXの

MIC₉₀が0.12 µg/mlで最も低値であった。

⑦ *S. marcescens* (表9: 115株 [16薬剤])

MEPMのMIC₉₀は0.25 µg/mlであり、PAPM、IPMおよびBIPMに比較して3管優れており、全供試薬剤の中で最も低値であった。なお、カルバペネム耐性株が1株(0.9%)認められた。カルバペネム系薬以外では、CZOP、CFPMおよびCAZのMIC₉₀が1 µg/mlで最も低値であったが、耐性株がCZOPおよびCAZで5株(4.3%)、CFPMで6株(5.2%)認められた。

⑧ *P. mirabilis* (表10: 93株 [16薬剤])

MEPMのMIC₉₀は0.12 µg/mlであり、PAPMに比較して4管、IPMおよびBIPMに比較して5管優れており、全供試薬剤の中で最も低値であった。なお、カルバペネム耐性株が、PAPMで1株(1.1%)認められた。カルバペネム系薬以外では、CAZのMIC₉₀が0.25 µg/mlで最も低値であったが、耐性株が1株(1.1%)認められた。

⑨ *P. vulgaris* (表11: 53株 [16薬剤])

MEPMのMIC₉₀は0.12 µg/mlであり、PAPMおよびBIPMに比較して4管、IPMに比較して5管優れていた。カルバペネム系薬以外では、CPFXのMIC₉₀が≤0.06 µg/mlで最も低値であったが、耐性株が1株(1.9%)認められた。

⑩ *M. morgani* (表12: 110株 [16薬剤])

MEPMのMIC₉₀は0.12 µg/mlであり、BIPMに比較して4管、IPMおよびPAPMに比較して5管優れていた。カルバペネム系薬以外では、CFPM、CPFXのMIC₉₀が≤0.06 µg/mlで最も低値であったが、CPFXにおいては耐性株が2株(1.8%)認められた。

⑪ *Providencia* spp. (表13: 51株 [16薬剤])

MEPMのMIC₉₀は0.12 µg/mlであり、PAPMに比較して3管、IPMおよびBIPMに比較して4管優れていた。カルバペネム系薬以外では、AZTのMIC₉₀が≤0.06 µg/mlで最も低値であった。

2) ブドウ糖非発酵グラム陰性菌

表3. *Escherichia coli* 130株に対する各薬剤のMIC分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)														50%	90%	
	≤ 0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128			>128
MEPM	86	40	2	1				1								≤ 0.015	0.03
IPM			6	97	22	3	1		1							0.12	0.25
PAPM			9	110	8	1	1		1							0.12	0.12
BIPM		43	70	14	1	1	1									0.06	0.12
CZOP			108*	11	2		1			1	1		2	1	3	≤ 0.06	0.12
CFPM			111*	11				3		2	2				1	≤ 0.06	0.12
FMOX			83*	28	12	2		1	1		1			1	1	≤ 0.06	0.25
CPFX			95*	6	4		1			1	5	8	8	2		≤ 0.06	32
ABPC					1		1	14	61	7			2	1	43	4	>128
PIPC						2	29	48	6	2	1	1	4	8	29	2	>128
CEZ						2	50	40	11	9	3	4			11	2	32
CTM		25*	60	19	12	3							3	3	5	0.12	1
CAZ		16*	64	30	9	4	3	1				1	1	1		0.12	0.5
AZT		69*	34	10	2	4	3	3	2			1	2			≤ 0.06	1
SBT/CPZ		26*	42	12	20	8	8	3	8	2	1					0.12	4
AMK						20	57	44	7	2						2	4

*: $\leq 0.06 \mu$ g/ml表4. *Citrobacter freundii* 83株に対する各薬剤のMIC分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)														50%	90%	
	≤ 0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128			>128
MEPM	5	67	10						1							0.03	0.06
IPM				1	5	41	33	3								0.5	1
PAPM				11	48	21	2	1								0.25	0.5
BIPM			38	27	12	6										0.12	0.25
CZOP			60*	5		1	5	2	4	4	1	1				≤ 0.06	4
CFPM			63*	3	4	3	4	4	1	1						≤ 0.06	1
FMOX			1*	1	1	1	2	10	12	22	11	6	5	7	4	8	128
CPFX			61*	11	3	4	2	2								≤ 0.06	0.25
ABPC								1		4	5	9	19	19	26	128	>128
PIPC							3	32	21	4	3	1	3	3	13	4	>128
CEZ								1				2	2	16	62	>128	>128
CTM				1		3	11	8	16	16	6	4	4	5	9	8	>128
CAZ				2	32	21	9		1		1	3	1	9	4	0.5	128
AZT			23*	21	15	4	2			1	4	4	8	1		0.12	64
SBT/CPZ			1*	18	20	14	8	3	2	6	7	3	1			0.5	16
AMK						4	30	44	3		1	1				2	2

*: $\leq 0.06 \mu$ g/ml表5. *Citrobacter koseri* 25株に対する各薬剤のMIC分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)														50%	90%	
	≤ 0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128			>128
MEPM	16	7	1		1											≤ 0.015	0.03
IPM				19	6											0.12	0.25
PAPM			2	20	3											0.12	0.25
BIPM	1	9	14	1												0.06	0.06
CZOP			18*	5											2	≤ 0.06	0.12
CFPM			20*	3										1	1	≤ 0.06	0.12
FMOX			16*	3	4			1	1							≤ 0.06	0.25
CPFX			22*				1							2		≤ 0.06	1
ABPC												8	10	4	3	64	>128
PIPC									1	13	5	3	1		2	8	64
CEZ						2	11	9						1	2	1	128
CTM		5*	7	6	4	1									2	0.25	1
CAZ		3*	10	7	3							1		1		0.12	0.5
AZT		19*	3			1								1	1	≤ 0.06	1
SBT/CPZ		13*	4	1	3	2							1	1		≤ 0.06	1
AMK					3	16	5	1								1	2

*: $\leq 0.06 \mu$ g/ml

表6. *Klebsiella pneumoniae* 122株に対する各薬剤のMIC分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)														50%	90%	
	≤ 0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128			>128
MEPM	2	114	5						1							0.03	0.03
IPM				26	58	32	5				1					0.25	0.5
PAPM				68	48	3	2				1					0.12	0.25
BIPM			24	22	28	40	6	1			1					0.25	0.5
CZOP		94*	21	4							1			2		≤ 0.06	0.12
CFPM		106*	10	1	2						1	1	1			≤ 0.06	0.12
FMOX		93*	19	5	3				1						1	≤ 0.06	0.12
CPFX		109*	3	4	3				1	1		1				≤ 0.06	0.12
ABPC										7	28	52	24	11		64	128
PIPC							1	3	38	57	7	8	3	5		8	32
CEZ							75	33	7	1		1		5		1	4
CTM		4*	79	23	9			2	1			1		3		0.12	0.5
CAZ		27*	62	21	5	2	2	2						1		0.12	0.25
AZT		95*	18	4	1		2				1			1		≤ 0.06	0.12
SBT/CPZ		3*	66	33	12	3	1			1	1	1	1			0.12	0.5
AMK						8	80	33		1						1	2

*: ≤ 0.06 μ g/ml

表7. *Enterobacter cloacae* 81株に対する各薬剤のMIC分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)														50%	90%	
	≤ 0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128			>128
MEPM	1	41	27	8	1	1		1			1					0.03	0.12
IPM					16	40	17	7	1							0.5	1
PAPM				3	34	30	10	2	1	1						0.5	1
BIPM			19	41	13	5	2			1						0.12	0.25
CZOP			31*	24	6		5	2	2	3	6		1	1		0.12	8
CFPM			48*	8	7	6	1	4	3	2			2			≤ 0.06	2
FMOX				1	1	1	1	2	3	6	14	19	10	24		64	>128
CPFX			63*	2	2	5	2	1	2	1			2	1		≤ 0.06	1
ABPC								1		2	2		8	13	55	>128	>128
PIPC							9	32	11	3	1	4	5	3	13	2	>128
CEZ								1			1				79	>128	>128
CTM					1		1	1	1	1	2	11	14	14	35	128	>128
CAZ				8	24	14	5	4	1	3	3	1	5	6	7	0.5	128
AZT			24*	14	8	2	1	5	3	2	2	6	9	3	2	0.25	64
SBT/CPZ				12	17	19	5	5	1	6	6	7	1	2		0.5	32
AMK						2	49	27	1		2					1	2

*: ≤ 0.06 μ g/ml

表8. *Enterobacter aerogenes* 43株に対する各薬剤のMIC分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)														50%	90%	
	≤ 0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128			>128
MEPM		16	21	3					3							0.06	0.12
IPM					2	13	10	15		3						1	2
PAPM					2	19	15	4			3					1	2
BIPM			1	5	7	13	13	1	3							0.5	1
CZOP			27*	4	6	3				1	2					≤ 0.06	0.5
CFPM			32*	1	4	3			2	1						≤ 0.06	0.5
FMOX							1			3	7	7	19	2	4	64	128
CPFX			38*	3		2										≤ 0.06	0.12
ABPC									1			1	3	8	30	>128	>128
PIPC							2	13	10	2	3	5	3	5		4	128
CEZ										1			1	1	40	>128	>128
CTM							1	2	2	4	1	4	7	7	15	128	>128
CAZ				6	15	4	5			4	1	3	1	4		0.5	64
AZT			15*	6	4	1	2	1		7	1	3	2	1		0.25	32
SBT/CPZ				13	10	1	3	5	4	4		3				0.25	8
AMK						1	14	20	8							2	4

*: ≤ 0.06 μ g/ml

表9. *Serratia marcescens* 115株に対する各薬剤のMIC分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)															50%	90%
	≤ 0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128		
MEPM	1	6	79	17	4	1	4									0.06	0.25
IPM					10	34	53	15	2		1					1	2
PAPM				1	10	62	28	9	3	1			1*			0.5	2
BIPM				2	7	19	46	35	3	2		1				1	2
CZOP		1*	71	21	10	4			3					1	4	0.12	1
CFPM		53*	31	10	9	2	2	1	1					2	4	0.12	1
FMOX			1	20	22	9	13	9	14	13	8	1	5	4	64	4	64
CPFX		64*	13	3	8	6	12	4	2	1		1	1			≤ 0.06	2
ABPC											10	21	35	49		128	>128
PIPC						1	13	38	24	8	3	9	6	4	9	4	128
CEZ														115		>128	>128
CTM												2	6	107		>128	>128
CAZ		6*	51	29	12	8		2	1	1	2	1		2	0.25	1	
AZT		28*	36	19	7	6	3	8		3	1	2		2	0.12	4	
SBT/CPZ				1	27	26	25	7	10	7	4	4	3	1	2	32	
AMK						15	70	18	7	2	3				2	8	

*: $\leq 0.06 \mu$ g/ml, **: $> 32 \mu$ g/ml表10. *Proteus mirabilis* 93株に対する各薬剤のMIC分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)															50%	90%
	≤ 0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128		
MEPM		6	47	38	2											0.06	0.12
IPM				2	1	3	16	59	10	2						2	4
PAPM				1	2	4	35	47	2	1	1					2	2
BIPM			1	1	1	3	19	53	12	3						2	4
CZOP		2*	51	22	1	1	1		2					13	0.12	>128	
CFPM		72*	3	3		2			1	1	1	1	1	8	≤ 0.06	64	
FMOX			26	46	15	3	1	1					1		0.25	0.5	
CPFX		63*	4	1	2	4	9	3	5	1			1		≤ 0.06	4	
ABPC			1**		20	36	12	1	1		1	2	4	15	1	>128	
PIPC		1*	15	39	16	2	1	2	2	1				14	0.25	>128	
CEZ						1	17	53	3		2	1		16	4	>128	
CTM		1*	36	34	3	2			1					2	14	0.25	>128
CAZ		74*	6	6		1	2	1		2				1	≤ 0.06	0.25	
AZT		77*	1	1	6	2	1	1	1	1	1	1			≤ 0.06	0.5	
SBT/CPZ		1*		14	49	11	3	11	2	2					0.5	4	
AMK						8	24	34	21	5	1				4	8	

*: $\leq 0.06 \mu$ g/ml, **: $\leq 0.12 \mu$ g/ml表11. *Proteus vulgaris* 53株に対する各薬剤のMIC分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)															50%	90%
	≤ 0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128		
MEPM		2	35	15	1											0.06	0.12
IPM						3	18	23	9							2	4
PAPM						3	23	24	3							2	2
BIPM				1		8	17	24	3							2	2
CZOP				1	1	7	7	11	9	8		3	5		1	2	64
CFPM			20*	9	6	5	1	3	1	6	1			1		0.12	8
FMOX					4	28	6	5	2	2		5		1		0.5	32
CPFX			51*					1	1							≤ 0.06	≤ 0.06
ABPC														2	51	>128	>128
PIPC					1	8	6	8	8	7	4	3	2	1	5	4	128
CEZ														1	52	>128	>128
CTM														3	50	>128	>128
CAZ			27*	4	4	8			3	5		1	1			≤ 0.06	8
AZT			35*	3	3	2	1						1	7	1	≤ 0.06	128
SBT/CPZ				1	6	21	8	6	8	1	1	1				0.5	4
AMK						4	20	15	11	3						2	4

*: $\leq 0.06 \mu$ g/ml

表 12. *Morganella morganii* 110 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μg/ml)														50%	90%	
	≤0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128			>128
MEPM		1	55	50	4											0.06	0.12
IPM						2	12	66	30							2	4
PAPM						6	14	78	12							2	4
BIPM				2	1	7	57	43								1	2
CZOP			5*	48	30	12	5		2	2	3		1	2		0.25	1
CFPM			105*	3		2										≤0.06	≤0.06
FMOX						1	2	2	11	86	7		1			8	8
CPFX			102*	2			3	1		1			1			≤0.06	≤0.06
ABPC									1		2	5	38	64		>128	>128
PIPC				5	22	20	15	9	15	4	7	3	7	3		2	64
CEZ											2	3	28	77		>128	>128
CTM							1		1	2	5	36	53	12		128	>128
CAZ			26*	28	17	15	4	3	6	4	2	5				0.25	4
AZT			80*	8	6	7	2	3	2	1			1			≤0.06	0.5
SBT/CPZ					4	44	37	16	7	2						1	2
AMK						2	29	56	16	7						2	4

*: ≤0.06 μg/ml

表 13. *Providencia* spp. 51 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μg/ml)														50%	90%	
	≤0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128			>128
MEPM	1	8	26	13	3											0.06	0.12
IPM				1	1	10	21	17	1							1	2
PAPM				1	4	15	27	4								1	1
BIPM				1	2	8	24	14	2							1	2
CZOP			33*	3	6	3	3		1			1	1			≤0.06	1
CFPM			41*	3	2		1	2	1		1					≤0.06	0.25
FMOX			14*	10	7	8	2	3	4	2	1					0.25	4
CPFX			20*	5	3	2	2	3	2	3	2	1	3	4	1	0.25	64
ABPC							1	1	1	1	10	16	6	9	6	32	>128
PIPC				5	9	10	6	3	8	2	3	2	2	1		2	32
CEZ						1		1	1	2	2		2	4	38	>128	>128
CTM			5*	5	5	4			1	2	3	5	6	7	8	32	>128
CAZ			15*	9	6	7	4	5	2	1					2	0.25	2
AZT			46*	1						3	1					≤0.06	≤0.06
SBT/CPZ				2	3	14	5	5	7	10	4	1				2	8
AMK						12	8	15	10	6						2	8

*: ≤0.06 μg/ml

表 14. *Pseudomonas aeruginosa* 306 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μg/ml)														50%	90%
	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128			
MEPM	11	29	66	61	46	16	25	19	23	3	2		5		0.5	16
IPM			7	38	137	36	13	16	46	8	1	3	1		1	16
PAPM				1	7	14	52	34	112	29	44	6	3	4	8	32
BIPM	3	11	55	113	40	8	13	31	22	4	2	1	3	0.5	16	
CZOP		1	3	44	90	64	34	25	20	12	2	4	7	2	16	
CFPM			3	3	49	101	59	39	23	12	2	4	11	2	16	
FMOX										1	1	3	301		>128	>128
CPFX	30	135	44	25	11	11	11	7	6	15	6	1	4	0.12	16	
PIPC			1	3	3	16	130	56	35	9	9	19	25	4	128	
CAZ			3	4	43	131	54	24	10	14	10	7	6	2	32	
AZT	1	1	5	1	4	15	113	81	37	28	10	7	3	8	32	
SBT/CPZ				5	4	9	109	86	30	35	16	5	7	8	32	
GM			1	4	8	51	149	50	19	5		2	3	14	2	8
AMK			1	6	24	133	86	38	9		5	4		2	8	
TOB		3	18	137	108	15	1	2		1	9	6	6	0.5	2	
MINO				1	1	1	4	49	114	70	35	14	17	16	128	

① *P. aeruginosa* (表 14: 306 株 [16 薬剤])

MEPM, IPM および BIPM の MIC₉₀ は 16 μg/ml であり, PAMP に比較して 1 管優れていた。カルバペネム系薬以外では, TOB の MIC₉₀ が 2 μg/ml で最も低値であった。なお, 多剤耐性株 (IPM ≧ 16 μg/ml, CFX ≧ 4 μg/ml, AMK ≧ 32 μg/ml) が, 計 5 株 (1.6%) 認められた。

② *B. cepacia* (表 15: 25 株 [16 薬剤])

MEPM の MIC₉₀ は 8 μg/ml であり, IPM および BIPM に比較して 1 管, PAMP に比較して 2 管優れており, 全供試薬剤の中で最も低値であった。なお, カルバペネム耐性株が, IPM で 3 株 (12.0%), PAMP で 17 株 (68.0%), BIPM で 5 株 (20.0%) 認められた。カルバペネム系薬以外では, CAZ の MIC₉₀ が 16 μg/ml で最も低値であったが, 耐性株が 1 株 (4.0%) 認められた。

③ *Acinetobacter* spp. (表 16: 116 株 [16 薬剤])

MEPM の MIC₉₀ は 1 μg/ml であり, IPM, PAMP および BIPM に比較して 1 管高かった。なお, カルバペネム耐性株が, MEPM および BIPM で 2 株 (1.7%), IPM および PAMP で 3 株 (2.6%) 認められた。カルバペネム系薬以外では, MINO の MIC₉₀ が 0.25 μg/ml で最も低値であった。

3) その他のグラム陰性菌

① *M. catarrhalis* (表 17: 104 株 [16 薬剤])

MEPM の MIC₉₀ は ≦ 0.004 μg/ml であり, PAMP に比較して 3 管, IPM および BIPM に比較して 4 管優れており, 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, CFX の MIC₉₀ が ≦ 0.03 μg/ml で最も低値であった。

② *N. gonorrhoeae* (表 18: 80 株 [16 薬剤])

MEPM の MIC₉₀ は 0.12 μg/ml であり, PAMP および BIPM に比較して 2 管, IPM に比較して 3 管優れていた。カルバペネム系薬以外では, CTRX の MIC₉₀ が 0.06 μg/ml で最も低値であった。また, CFX の MIC₉₀ は 32 μg/ml で, 80 株中 72 株 (90.0%) が耐性を示した。

③ *H. influenzae* (BLNAS) (表 19: 141 株 [16 薬剤])

MEPM の MIC₉₀ は 0.12 μg/ml であり, IPM および PAMP に比較して 3 管, BIPM に比較して 5 管優れていた。カルバペネム系薬以外では, CFX および CTRX の MIC₉₀ が ≦ 0.06 μg/ml で最も低値であったが, 耐性株が CFX で 1 株 (0.7%) 認められた。

④ *H. influenzae* (BLPAR) (表 20: 17 株 [16 薬剤])

MEPM の MIC₉₀ は 1 μg/ml であり, IPM および PAMP に比較して 2 管, BIPM に比較して 3 管優れていた。カルバペネム系薬以外では, CFX の MIC₉₀ が ≦ 0.06 μg/ml で最も低値であった。

⑤ *H. influenzae* (BLNAR) (表 21: 95 株 [16 薬剤])

MEPM の MIC₉₀ は 0.5 μg/ml であり, IPM および PAMP に比較して 3 管, BIPM に比較して 4 管優れていた。なお, カルバペネム耐性株が BIPM で 3 株 (3.2%) 認められた。カルバペネム系薬以外では, CFX の MIC₉₀ が ≦ 0.06 μg/ml 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: 72 株 [21 薬剤])

MEPM および BIPM の MIC₉₀ は 0.12 μg/ml であり, IPM および PAMP 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 MIC₉₀ が 0.25 μg/ml で最も低値であった。

② MRSA (表 23: 78 株 [21 薬剤])

MEPM, IPM および PAMP の MIC₉₀ は 64 μg/ml であり, BIPM に比較して 1 管優れていた。カルバペネム系薬以外では, VCM の MIC₉₀ 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: 40 株 [21 薬剤])

MEPM の MIC₉₀ は 0.12 μg/ml であり, IPM, PAMP および BIPM 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 の MIC₉₀ が 0.25 μg/ml で最も低値であった。

④ MRSE (表 25: 103 株 [21 薬剤])

MEPM および PAMP の MIC₉₀ は 32 μg/ml であり,

表 15. *Burkholderia cepacia* 25 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)													50%	90%	
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128			
MEPM			1		2	11	7	4							2	8
IPM					1	8	8	5	3						4	16
PAPM							1	7	10	7					16	32
BIPM				1		2	10	7	5						4	16
CZOP								2	3	9	7	1	3		32	>128
CFPM						1	6	7	6	2	1	2			8	64
FMOX										1	3	7	14	>128	>128	
CPFX	2	1	5	3	3	4	4				1	1	1	2	64	
PIPC						2	1	5	7	6	1	3			16	128
CAZ					1	13	6	2	2	1					2	16
AZT							1		5	6	7	3	3		64	>128
SBT/CPZ							1	1	6	7	6	2	2		32	128
GM							3		1	3	2	4	12		128	>128
AMK							2	1	1	3	2	6	10		128	>128
TOB					1	1	1		2	4	4	4	8		64	>128
MINO		1	2			6	5	5	1	3	2				4	32

表 16. *Acinetobacter* spp. 116 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)													50%	90%	
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128			
MEPM		7	45	44	13	4		1		1	1				0.5	1
IPM	3	26	74	6	4					3					0.25	0.5
PAPM	6	25	61	14	1	4	2			2	1				0.25	0.5
BIPM	6	68	29	9	1			1	2						0.12	0.5
CZOP			5	41	38	13	6	7	2		2		2		1	8
CFPM				6	19	39	31	12	3	2	1	2	1		2	8
FMOX								2	9	35	45	17	8		64	128
CPFX	21	49	22	9		2	1	1	5	3	3				0.12	8
PIPC							3	42	38	19	5	6	3		16	64
CAZ					5	23	53	25	6	1		1	2		4	8
AZT								18	41	43	13	1			16	64
SBT/CPZ				11	51	42	9	3							1	4
GM			7	60	24	9	3	3	3		1	4	2		0.5	8
AMK				17	59	29	3	3	1	3			1		1	2
TOB		1	14	65	22	2	2	1	3	2		2	2		0.5	4
MINO	40	46	24	2	1		2	1							0.12	0.25

表 17. *Moraxella catarrhalis* 104 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)														50%	90%		
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32			64	128
MEPM	99	5															≤ 0.004	≤ 0.004
IPM	3	7	14	57	22	1											0.03	0.06
PAPM	15	14	49	26													0.015	0.03
BIPM		3	15	56	30												0.03	0.06
CZOP						2	7	4	7	43	39	2					2	4
CFPM			1*		7	17	36	31	11	1							0.5	2
FMOX			14*	4	17	64	5										0.25	0.25
CPFX			101*	1		1		1									≤ 0.03	≤ 0.03
ABPC			1*		4	10	4	13	32	34	6						2	4
PIPC			3*	3	28	57	7	6									0.25	0.5
CAZ			17*	36	34	17											0.06	0.25
CTX			5*	6	10	16	26	38	3								0.5	1
CTRX			16*	2	5	17	24	32	6	2							0.5	1
SBT/ABPC			16*	23	55	10											0.12	0.12
SBT/CPZ			8*	47	28	16	5										0.06	0.25
AMK					5	37	43	18	1								0.5	1

*: ≤ 0.03 μ g/mL

表 18. *Neisseria gonorrhoeae* 80 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)																50%	90%			
	≤ 0.001	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32			64	128	>128
MEPM	2	7	13	13	5	21	19													0.03	0.12
IPM			1	1	4	9	22	2	25	16										0.5	1
PAPM			1	2	10	14	3	7	14	29										0.25	0.5
BIPM					11	9	13	2	3	39	3									0.5	0.5
CZOP				3	6	6	1	15	2	1		4	17	22	2	1				4	8
CFPM		4	6	10	11	2	5			16	22	3	1							0.5	1
FMOX							3	5	11	19	36	4	2							2	2
CPFX	1	2	3					1		1	2	10	23	17	5	15				4	32
PCG						3	7	7	14	30	14	4	1							1	2
ABPC						1	4	9	16	31	15	4								1	2
PIPC	2	1				8	25	34	9	1										0.12	0.25
CAZ				1	3	6	8	16	6	19	20	1								0.25	1
CTX			1	2	11	10	15	11	16	8	6									0.12	0.5
CTRX	1	3	8	5	23	23	11	6												0.015	0.06
SBT/CPZ		2		2		1	6	25	27	17										0.25	0.5
AMK														7	61	12				32	64

表 19. *Haemophilus influenzae* (BLNAS) 141 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)																50%	90%			
	≤ 0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128						
MEPM	4	40	67	25	5															0.06	0.12
IPM	7	2	2	5	19	58	42	5	1											0.5	1
PAPM	7	1	1	6	26	64	30	6												0.5	1
BIPM	1	2	1	2	10	26	45	37	11	6										1	4
CZOP			19*	45	42	11	6	12	2	3	1									0.25	2
CFPM			67*	46	18	7	2	1												0.12	0.25
FMOX					6	45	55	15	12	7	1									1	4
CPFX			139*			1		1												≤ 0.06	≤ 0.06
ABPC				5	72	34	30													0.25	1
PIPC			125*	11	5															≤ 0.06	0.12
CCL				1	2	8	46	24	33	9	13	3	1	1						4	32
CTX			122*	11	6	1			1											≤ 0.06	0.12
CTRX			137*	4																≤ 0.06	≤ 0.06
SBT/ABPC				5	73	32	24	7												0.25	1
SBT/CPZ			111*	16	10	3				1										≤ 0.06	0.12
AMK						2	3	15	69	52										4	8

*: $\leq 0.06 \mu$ g/ml表 20. *Haemophilus influenzae* (BLPAR) 17 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC(μ g/ml)																50%	90%			
	≤ 0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128						
MEPM	2	1	3	4	3	1	3													0.12	1
IPM		1		2	3	2	3	3	3											1	4
PAPM		1		2	2	4	2	3	3											0.5	4
BIPM	1		1			1	3	1	4	6										4	8
CZOP				4	2	1		1		2	4	3								8	32
CFPM			5*	2	1		1	8												1	2
FMOX			1*		1	3	2			5	5									8	16
CPFX			17*																	≤ 0.06	≤ 0.06
ABPC									1	1	2		6	7						128	>128
PIPC							1		2	2	3	3	3	1	2					32	>128
CCL								1	3	1	2	2	1	7						32	128
CTX			7*	1		1	4	3	1											0.5	2
CTRX			8*		8	1														0.25	0.25
SBT/ABPC						1	3	4	3	6										4	8
SBT/CPZ			3*	5	3	6														0.25	0.5
AMK								3	9	5										4	8

*: $\leq 0.06 \mu$ g/ml

表 21. *Haemophilus influenzae* (BLNAR) 95 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC (μg/ml)															50%	90%
	≤0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128		
MEPM			2	20	41	24	5	3								0.25	0.5
IPM				1	5	19	36	20	10	4						1	4
PAPM				1	1	11	37	34	10	1						1	4
BIPM							4	14	36	38	2	1				4	8
CZOP						2	10	7	7	36	26	7				8	16
CFPM				1	12	12	28	39	1	2						1	2
FMOX									16	57	21	1				8	16
CPFX			92*	1		1	1									≤0.06	≤0.06
ABPC								32	41	21	1					4	8
PIPC			61*	21	10	2			1							≤0.06	0.25
CCL									3	15	14	17	28	14	4	32	128
CTX			11*	7	8	20	40	6	1		2					1	1
CTRX			26*	16	46	7										0.25	0.25
SBT/ABPC								32	39	22	2					4	8
SBT/CPZ			5*	26	47	12	2	1	1	1						0.25	0.5
AMK								8	51	35	1					4	8

*: ≤0.06 μg/ml

表 22. *Staphylococcus aureus* (MSSA) 72 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC (μg/ml)															50%	90%
	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128				
MEPM	6	59	7												0.12	0.12	
IPM	72														≤0.06	≤0.06	
PAPM	72														≤0.06	≤0.06	
BIPM	33	39													0.12	0.12	
CZOP				2	58	12									1	2	
CFPM						41	31								2	4	
FMOX			1	69	2										0.5	0.5	
CPFX		4	16	37	9	5		1							0.5	1	
MPIPC			30	38	4										0.5	0.5	
ABPC		20	6	3	5	9	7	7	2	3	5	5			2	64	
PIPC				4	21	8	10	6	8	3	5	4	3		4	64	
CEZ			10	51	11										0.5	1	
CTM				23	49										1	1	
CAZ								50	21	1					8	16	
SBT/CPZ					2	64	6								2	2	
AMK					1	32	23	11	4	1					4	8	
ABK				4	37	22	8	1							0.5	2	
MINO	11	51	10												0.12	0.25	
VCM					32	38	2								1	1	
TEIC					22	37	13								1	2	
LZD							21	51							4	4	

表 23. *Staphylococcus aureus* (MRSA) 78 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC (μ g/ml)													50%	90%	
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128			
MEPM					1	1	2	4	13	39	15	3		32	64	
IPM	1			1		3		4	4	31	28	6		32	64	
PAPM				1		1	3	6	12	41	12	2		32	64	
BIPM					1	1	2	4	5	24	33	8		64	128	
CZOP						1	2		4	22	40	9		64	128	
CFPM								1	1	1	1	15	59	>128	>128	
FMOX						1		2	1	8	27	33	6	64	128	
CPFX					1			2	7	5	9	26	28	128	>128	
MPIPC								1		1	2	12	62	>128	>128	
ABPC								2	12	31	28	5		32	64	
PIPC										1	5	26	46	>128	>128	
CEZ							1	2			1	6	68	>128	>128	
CTM							2	1			1		13	61	>128	>128
CAZ											2	2	3	71	>128	>128
SBT/CPZ								2	1	3	8	37	27	128	>128	
AMK						1	4	11	24	24	12	1	1	16	64	
ABK				28	19	23	8							1	4	
MINO	1	13	2	1	2	2	7	4	39	7				16	16	
VCM				20	53	5								1	1	
TEIC				10	32	22	13		1					1	4	
LZD					2	40	36							2	4	

表 24. *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) 40 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC (μ g/ml)													50%	90%
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128		
MEPM	29	11												≤ 0.06	0.12
IPM	40													≤ 0.06	≤ 0.06
PAPM	40													≤ 0.06	≤ 0.06
BIPM	39	1												≤ 0.06	≤ 0.06
CZOP				8	31	1								0.5	0.5
CFPM				4	30	5	1							0.5	1
FMOX				3	22	14	1							0.5	1
CPFX	1	20	13	3				2				1		0.12	0.5
MPIPC	19	19	2											0.12	0.12
ABPC	21	1	5	8	2	1	1					1		≤ 0.06	1
PIPC	1	6	14	3	8	5	1	1				1		0.25	2
CEZ		10	23	7										0.25	0.5
CTM			7	33										0.5	0.5
CAZ								26	14					4	8
SBT/CPZ				13	25	2								1	1
AMK			2	13	15	7	1			1	1			1	2
ABK	2	13	21	2		2								0.25	0.25
MINO	8	22	4	4	2									0.12	0.5
VCM				3	17	19	1							1	2
TEIC		1	2	9	4	3	14	6	1					4	8
LZD			1	6	16	17								1	2

表 25. *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) 103 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC (μg/ml)												50%	90%	
	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128			>128
MEPM	1	1		5	18	24	18	12	6	17	1			4	32
IPM	4	8	21	16	12	5	4	7	5	10	11			1	64
PAPM	2	2	9	26	11	14	5	7	10	15	2			2	32
BIPM		2	1	13	19	13	17	10	6	10	11	1		4	64
CZOP		1		2	26	42	17	5	7	3				2	8
CFPM			1	1	1	14	36	22	10	2	5	11		4	128
FMOX				2	1	7	30	30	14	4	14	1		8	64
CPFX	3	7	12	1	1	6	30	15	9	5	6	8		4	64
MPIPC				2	3	2	21	18	9	6	13	13	16	16	>128
ABPC		1	1	4	2	5	22	29	22	10	4	3		8	32
PIPC				3	3	4	13	26	15	9	14	10	6	16	128
CEZ				4	18	39	19	7	1	2	4	9		2	64
CTM				2	17	51	20	5	6	2				2	8
CAZ							3	29	41	16	10	4		32	128
SBT/CPZ				1	1	22	52	15	6	6				4	16
AMK	2		1	12	12	15	11	19	10	15	6			4	32
ABK	2	19	15	22	31	10	4							0.5	2
MINO	16	20	22	33	4			1	5	2				0.25	1
VCM				3	38	61	1							2	2
TEIC		2	3	1	4	10	26	50	7					8	8
LZD			2	7	48	45	1							1	2

表 26. CNS (*Staphylococcus epidermidis* を除く) 60 株に対する各薬剤の MIC 分布, MIC₅₀, MIC₉₀

Drugs	MIC (μg/ml)												50%	90%	
	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128			>128
MEPM	8	11	9	1	1	5	3	8	5	4	3	2		1	32
IPM	31	3	1	5				2	3	5	5	4	1	≤0.06	64
PAPM	27	4	3	3	2	1		3	4	5	3	5		0.12	64
BIPM	14	11	3	3	2	2	3	5	5	4	3	4	1	0.5	64
CZOP		1	8	9	10	12	6	5	4	1		2	2	2	16
CFPM		1	5	5	9	8	5	10	1	4	3	4	5	4	128
FMOX			1	14	11	4	3	13	2	4	4	3	1	2	64
CPFX	2	9	10	7	4		1	7	5		10	5		1	64
MPIPC	5	8	4	9	2		1	4	3		4	3	17	8	>128
ABPC	8	5	9	1	1		4	1	6	13	5	3	4	16	128
PIPC		1	3	6	8	4	3	1	2	4	5	9	14	32	>128
CEZ		3	11	9	5	2	8	2	3	3	3	5	6	2	128
CTM			8	9	10	11	9	3	2	2	1	2	3	2	32
CAZ						2	9	8	9	6	7	10	9	32	>128
SBT/CPZ				2	5	15	7	14	6	2	3	4	2	8	64
AMK	1	4	10	13	9	11	4	8						1	8
ABK	18	14	14	11	3									0.12	0.5
MINO	11	21	15	7	1			1	4					0.12	0.5
VCM				15	29	16								1	2
TEIC		2	20	8	2	5	11	9	3					0.5	8
LZD				5	35	17	3							1	2