

【原著・基礎】

市販前・後の臨床分離株に対する cefepime の抗菌力の比較検討

岡本 了一¹⁾・中野 竜一¹⁾・保坂 美生¹⁾・原 哲郎¹⁾・宮田 愛子¹⁾・平田 泰良²⁾
清水 義徳³⁾・木下 承皓⁴⁾・梶村 克成⁵⁾・草野 展周⁶⁾・斎藤 厚⁶⁾・井上 松久¹⁾

¹⁾北里大学医学部微生物学教室*, ²⁾北里大学病院検査部, ³⁾北海道大学医学部検査部,

⁴⁾神戸大学医学部検査部, ⁵⁾久留米大学医学部検査部, ⁶⁾琉球大学医学部第一内科

(平成 12 年 5 月 8 日受付・平成 12 年 7 月 10 日受理)

1996–98 年に臨床材料より分離された 19 菌種 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter* spp. および *Bacteroides* spp.) 523 株に対する cefepime (CFPM) を含む 7 薬剤の抗菌力を測定し, CFPM 発売前の 1985–87 年分離菌のそれと比較検討した。今回の成績ではブドウ球菌に対して ceftazidime (CAZ) (MIC₉₀; 12.5 µg/mL) を除いた他の抗菌薬は優れた抗菌力を示し (MIC₉₀; ≤0.025–3.13 µg/mL), この MIC₉₀ 値は 1985–87 年分離株のそれとほぼ同程度であった。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対する抗菌力は CFPM > cefpirome (CPR) = ceftazidime (CAZ) > imipenem (IPM) > CAZ > piperacillin (PIPC) の順に優れていた。*C. freundii*, *E. cloacae* において CAZ 耐性菌はそれぞれ 13.3, 16.7% であったが, CFPM と IPM に対する耐性率は低かった。*P. aeruginosa* に対し CFPM, CZOP, CAZ, IPM はほぼ同程度の抗菌力を示した。*S. marcescens* 1 株が IPM に対して MIC が 100 µg/mL であり, この株は metallo-enzyme を産生していた。また, *E. coli* 82 株のなかに ESBL 産生菌が 2 株認められた。この 2 株は同一施設よりの分離菌であり, PFGE 型別は同一パターンを示し, 同一株が院内で伝播している可能性が推測された。今回の CFPM の抗菌力を 1985–87 年に分離された菌株に対するそれと比較すると, いずれの菌種に対しても抗菌力の低下は認められず, また, NCCLS の基準による判定でも耐性率が低かった。以上の結果から, CFPM は強い抗菌力と各種 β-ラクタマーゼに対する安定性も強く, 耐性化しにくい薬剤として今後も臨床的に期待される薬剤の 1 つと考えられる。

Key words: cefepime, 臨床分離株, 感受性動向, class C, ESBLs

20 世紀後半の抗菌薬の開発は目をみはるものがあり, 感染症治療に大きく貢献してきた。しかし, 一方で新薬といえども市販後の使用量の増加や使用年数が長期になるに伴い新たな耐性菌の出現とその増加を招くことを繰り返してきた。1980 年代中頃から MRSA の出現, 1990 年代に入りペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, PRSP) における多剤耐性菌の出現や, グラム陰性菌における各種 β-ラクタマーゼ, 特にカルバペネム系薬も分解する Class B type¹⁻³⁾ や基質特異性の拡張した extended-spectrum β-lactamases (ESBLs) などの産生菌⁴⁾ による耐性菌も出現しつつある。このような状況下, これらの β-ラクタマーゼに対して親和性が低い, いわゆる第 4 世代セフェム薬, cefepime (CFPM) が開発され, 諸外国およびわが国においても 1995 年に発売され広く臨床で使用されている⁵⁻⁹⁾。前述のように ESBLs をはじめとした β-ラクタム薬耐性菌が欧米で話題となっている昨今, CFPM の臨床

分離菌に対する感受性の動向を発売前のそれと経年的に比較することは CFPM に対する耐性化の把握のみならず抗菌薬の適正使用や新規耐性機構をもつ耐性菌の早期発見の観点からも重要である。そこで今回, 1996–98 年にわたり分離された臨床分離菌を対象として CFPM 発売前後の抗菌力の変動の有無を他の注射用 β-ラクタム系薬のそれと比較検討した。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

Cefepime (CFPM, プリストルマイヤーズスクイブ), ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), cefpirome (CPR, 塩野義製薬), ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), cefotaxime (CTX, 中外製薬), piperacillin (PIPC, 三共), imipenem (IPM, 萬有製薬) の力価の明らかな標品を使用した。

2. 使用菌株

1996年から1998年に全国5施設の臨床材料から分離された19菌種523株を使用した。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法¹⁰⁾ (寒天平板希釈法) に準じ、MICを測定した。感受性測定用寒天培地として sensitivity disk agar-N (SDA, MH 寒天培地, 日水製薬) また、*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* には5%ウマ脱繊維血液加SDAを、*Haemophilus influenzae* には5%ウマ脱繊維血液加SDA チョコレート培地を使用した。また、嫌気性菌にはGAM寒天培地 (日水製薬) を用いた。

4. 最小殺菌濃度 (MBC) の測定

2倍希釈系列の被検薬剤を含む sensitivity test broth (STB, 日水製薬) に試験菌を約 10^6 CFU/mL になるように接種し、35°C 20時間培養後、MICを測定した。その後、発育のみられなかった培養液の10 μ L を薬剤無添加SDAに接種、培養後発育コロニーの認められなかった最小薬剤濃度をMBCとした。

5. パルスフィールド電気泳動 (PFGE)

Escherichia coli, *Citobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* で同一施設より同時期に複数のCAZ耐性菌が検出された場合、パルスフィールド電気泳動 (PFGE) により制限酵素によるDNA切断型別を行った。各菌をSTBで35°C一夜培養後、その1 mLから菌体を回収し1% InCert agarose (FMC) に混ぜゲルモールドに流し込み固めた。このゲルプラグをリゾチームを含む lysis solution (1 M NaCl, 0.1 M EDTA, 10 mM Tris-HCl, 0.5% Brij 58, 0.2% deoxycholate, 0.5% Sarkosyl, pH 8.0) のなかに入れ、37°Cで1時間反応、溶菌させた。さらに proteinase K (和光純薬) を含む ES solution (1% sarkosyl, 0.25% EDTA, pH 8.0) に交換し、50°Cで15-20時間反応、たんぱく質を消化した後、1 mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) を含む TE (10 mM Tris-1 mM EDTA, pH 8.0) buffer 中で、室温、4時間反応させ proteinase K を除去した。TE buffer (pH 8.0) で平衡化したゲルプラグを電気泳動に使用する大きさに切断、制限酵素反応用 buffer に移し、1 プラグあたり 10 units の *Xba* I を用いて 37°C 一夜酵素反応を行った。次に 100 mM EDTA (pH 8.0) を加えて反応を止めたゲルプラグを泳動用 1% Gold Agarose (FMC) に埋め込み、CHEF Mapper (Bio-Rad) にて電気泳動を行った。泳動終了後、エチジウムブロマイドで染色し、紫外光で写真を撮った。

6. β -ラクタマーゼ産生遺伝子のPCR法による解析

PCR法および使用プライマーは久我らの報告¹¹⁾およ

び矢野らの報告¹²⁾にしたがった。すなわち、一夜培養した試験菌を蒸留水に懸濁し、100°C 10分加熱後 12,000 rpm 5分間遠心し、その上清 5 μ L をPCRの鋳型DNAとして使用した。DNAの増幅反応条件は、熱変性 94°C 1分、アニリング 55°C 1分、伸張反応 72°C 1分で30サイクル行った。PCR処理後、アガロースゲルを用いて電気泳動を行い、エチジウムブロマイドで染色観察した。

II. 結 果

1. 臨床分離菌株に対するCFPMをはじめとする β -ラクタム系薬の抗菌力

Tables 1~4に各菌種のMIC分布をMIC-range, 50% MIC (MIC_{50}), 90% MIC (MIC_{90}) で示した。Tables 1~4の右側列に1985-87年に臨床より分離された菌株に対するCFPM, CAZ, CTXの MIC_{50} を益吉ら¹³⁾、神ら¹⁴⁾の論文の成績より引用した。

1) グラム陽性球菌 (Table 1)

メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA) 72株および *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) 62株と *S. pneumoniae* 62株および *S. pyogenes* 29株のそれぞれに対する MIC_{50} 比較ではIPMがもっとも優れ、ついでCPRであった。各菌株に対するCFPMの MIC_{50} は3.13, 1.56, 0.20および0.025 μ g/mLであった。一方、CAZの MIC_{50} はそれぞれ12.5, 12.5, 3.13, 0.20 μ g/mLであり第4世代セフェム系薬に比べ抗菌力が弱かった。一方、1985-87年に報告されたCFPM発売以前の MIC_{50} を比較すると *S. epidermidis* ではCFPM, CTX, CAZに対する感受性が増強し、*S. pneumoniae* ではCAZ, CTXに対する MIC_{50} が上昇している結果であった。

2) グラム陰性菌 (Tables 2~4)

E. coli 82株、*K. pneumoniae* 83株に対する各抗生薬の MIC_{50} の比較ではCFPMが両菌種とも0.05 μ g/mLともっとも優れ、CZOP, CPR, IPMは0.05-0.10 μ g/mLとほぼ同等であった。これに対し、CAZは0.78, 0.20 μ g/mL、CTXは0.39, 0.10 μ g/mLであった。1985-87年の検査結果と比較すると *E. coli* ではCAZ, CTXの MIC_{50} 値が若干上昇していると思われた。しかし、CFPMの抗菌力は優れており、両菌種に対して1985-87年との比較でも差は認められなかった。Fig. 1に *E. coli* と *K. pneumoniae* のCFPMとCAZとのMIC相関を示した。CAZに100 μ g/mLのMIC値を示す菌株が *E. coli* で2株、50 μ g/mLの株が *K. pneumoniae* で1株検出された。しかし、これらの菌株に対するCFPMのMICは0.78, 1.56, 3.13 μ g/mLとCAZに比べ低い値を示した。

C. freundii 60株および *E. cloacae* 60株に対するCFPMの MIC_{50} は0.39-0.78 μ g/mLであり、1985-87年の成績と比べ変化していなかった。Fig. 2に *C.*

Table 1. Antibacterial activity of cefepime and reference drug against gram-positive clinical isolates

Organism (No. tested)	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
		range	50%	90%	90% (1985-87) ^{a)}
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> (72)	cefepime	0.39-3.13	1.56	3.13	3.13
	cefazopran	0.39-1.56	0.78	1.56	- ^{b)}
	cefpirome	0.20-0.78	0.78	0.78	-
	ceftazidime	3.13-12.5	6.25	12.5	12.5
	cefotaxime	0.20-3.13	1.56	3.13	3.13
	piperacillin	0.39-25	1.56	6.25	-
	imipenem	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	-
Methicillin-susceptible <i>S. epidermidis</i> (62)	cefepime	0.20-3.13	0.78	1.56	12.5
	cefazopran	0.10-1.56	0.39	0.78	-
	cefpirome	0.10-3.13	0.20	0.78	-
	ceftazidime	1.56-12.5	6.25	12.5	25
	cefotaxime	0.20-6.25	0.78	3.13	12.5
	piperacillin	0.10-3.13	0.78	3.13	-
	imipenem	≤ 0.025 -3.13	≤ 0.025	0.20	-
<i>S. pneumoniae</i> (62)	cefepime	0.013-0.78	0.10	0.20	0.10
	cefazopran	0.025-0.78	0.10	0.20	-
	cefpirome	0.006-0.39	0.05	0.20	-
	ceftazidime	0.10-25	0.78	3.13	0.39
	cefotaxime	0.006-0.78	0.05	0.20	0.025
	piperacillin	0.013-3.13	0.05	0.78	-
	imipenem	≤ 0.003 -0.20	0.006	0.05	-
<i>S. pyogenes</i> (29)	cefepime	0.013-0.025	0.025	0.025	0.025
	cefazopran	0.025-0.05	0.025	0.025	-
	cefpirome	0.006-0.025	0.013	0.013	-
	ceftazidime	0.10-0.20	0.20	0.20	0.20
	cefotaxime	0.006-0.025	0.013	0.013	0.025
	piperacillin	0.05-0.10	0.05	0.05	-
	imipenem	≤ 0.003 -0.006	≤ 0.003	0.006	-

^{a)}MIC₉₀ against clinical isolates in 1985-87: Masuyoshi S, et al. Chemotherapy 39(S-2): 1, 1991¹³⁾

^{b)}- Date not shown

freundii と *E. cloacae* の CFPM と CAZ との MIC の相関を示した。*C. freundii* では CAZ に 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の MIC 値を示す株が 7 株、*E. cloacae* では 4 株分離された。これらの菌株に対する CFPM の MIC は *E. cloacae* の 1 株を除いて 0.39, 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、CAZ 耐性菌に対する CFPM の優れた抗菌力が示された。*E. cloacae* から CAZ, CFPM に対して 3.13, 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と >100, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示す 2 株が分離された。一方、IPM はこれらの菌種に対して優れた抗菌力を示した。*E. aerogenes* 57 株に対する PIPC, CAZ, CTX の MIC₉₀ は MIC₅₀ に比べ大きく、12.5-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した。

Proteus mirabilis 58 株のなかに CTX, PIPC, IPM の MIC が 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の菌が 1 株検出されたが、この菌株に対する CFPM, CZOP, CPR および CAZ の MIC は、それぞれ 3.13, 1.56, 3.13 および 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり低い値を示した。また、IPM の MIC の範囲は 0.2-25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と比較的幅広い結果であった。*Proteus vulgaris* 36 株に対する MIC₉₀ は PIPC を除くと 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であったが、CZOP に 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MIC 値を

示す株が 1 株存在した。両菌種に対する CFPM の MIC₉₀ は、1985-87 年分離菌とほぼ同程度の 0.10-0.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

Morganella morganii 50 株に対して PIPC を除く薬剤は優れた抗菌力を示した。特に CFPM は MIC₉₀ が 0.025 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下と 1985-87 年分離株と同様に優れた抗菌力を示した。しかし、CTX や CAZ に対して 12.5, 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MIC を示す菌株が 1 株検出された。

Serratia marcescens 78 株に対する各薬剤の抗菌力は CFPM, CZOP, CPR のいずれにも耐性を示す株が 2 株検出された。また、IPM に対して MIC が 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示す株が 1 株分離された。

Table 3 に示すように、*H. influenzae* 91 株に対しては CTX, CPR の抗菌力が優れており、MIC₉₀ は 0.05, 0.10 であった。一方、IPM の MIC₅₀, MIC₉₀ は 0.78, 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とその抗菌力は他剤に比べて弱かった。*M. (B.) catarrhalis* 39 株に対しては IPM, CAZ が優れた抗菌力を示し、その MIC₉₀ は 0.10, 0.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

Table 4 に *Pseudomonas aeruginosa* をはじめ 3 菌種 158 株の結果を示した。*P. aeruginosa* 73 株に対する

Table 2. Antibacterial activity of cefepime and reference drug against gram-negative clinical isolates

Organism (No. tested)	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
		range	50%	90%	90% (1985-87) ^{a)}
<i>E. coli</i> (82)	cefepime	$\leq 0.025 - 1.56$	≤ 0.025	0.05	0.05
	cefazopran	$\leq 0.025 - 1.56$	0.05	0.05	- ^{b)}
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 1.56$	≤ 0.025	0.05	-
	ceftazidime	0.05 - 100	0.10	0.78	0.20
	cefotaxime	$\leq 0.025 - 1.56$	0.05	0.39	0.10
	piperacillin	0.39 - >100	1.56	25	-
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.20$	0.10	0.10	-
<i>K. pneumoniae</i> (83)	cefepime	$\leq 0.025 - 3.13$	≤ 0.025	0.05	0.05
	cefazopran	$\leq 0.025 - 6.25$	0.05	0.10	-
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 1.56$	≤ 0.025	0.10	-
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 50$	0.05	0.20	0.20
	cefotaxime	$\leq 0.025 - 25$	≤ 0.025	0.10	0.10
	piperacillin	0.39 - >100	3.13	12.5	-
	imipenem	0.05 - 0.78	0.10	0.10	-
<i>C. freundii</i> (60)	cefepime	$\leq 0.025 - 3.13$	≤ 0.025	0.39	0.39
	cefazopran	$\leq 0.025 - 12.5$	0.05	1.56	-
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 6.25$	≤ 0.025	1.56	-
	ceftazidime	0.05 - >100	0.20	100	50
	cefotaxime	$\leq 0.025 - 100$	0.10	25	25
	piperacillin	0.78 - >100	1.56	100	-
	imipenem	0.05 - 0.78	0.10	0.20	-
<i>E. cloacae</i> (60)	cefepime	$\leq 0.025 - 100$	≤ 0.025	0.78	0.78
	cefazopran	$\leq 0.025 - 100$	0.10	3.13	-
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 100$	0.05	3.13	-
	ceftazidime	0.05 - >100	0.20	50	50
	cefotaxime	$\leq 0.025 - >100$	0.20	100	25
	piperacillin	0.78 - >100	3.13	100	-
	imipenem	0.05 - 0.39	0.10	0.20	-
<i>E. aerogenes</i> (57)	cefepime	$\leq 0.025 - 1.56$	≤ 0.025	0.20	-
	cefazopran	$\leq 0.025 - 6.25$	0.05	0.39	-
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 3.13$	0.05	0.39	-
	ceftazidime	$\leq 0.025 - >100$	0.10	25	-
	cefotaxime	$\leq 0.025 - 100$	0.10	12.5	-
	piperacillin	0.10 - >100	3.13	50	-
	imipenem	0.05 - 0.78	0.20	0.39	-
<i>P. mirabilis</i> (58)	cefepime	$\leq 0.025 - 3.13$	0.05	0.10	0.10
	cefazopran	0.10 - 1.56	0.20	0.20	-
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 3.13$	0.05	0.10	-
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 1.56$	0.05	0.10	0.10
	cefotaxime	$\leq 0.025 - 25$	≤ 0.025	0.05	0.05
	piperacillin	0.20 - 25	0.39	1.56	-
	imipenem	0.20 - 25	0.39	1.56	-
<i>P. vulgaris</i> (36)	cefepime	$\leq 0.025 - 1.56$	0.05	0.10	0.20
	cefazopran	0.05 - 50	0.20	0.78	-
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 12.5$	0.10	0.39	-
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 0.78$	0.05	0.10	0.20
	cefotaxime	$\leq 0.025 - 12.5$	≤ 0.025	0.10	0.78
	piperacillin	0.20 - 100	0.78	12.5	-
	imipenem	0.20 - 3.13	1.56	3.13	-
<i>M. morgani</i> (50)	cefepime	$\leq 0.025 - 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05
	cefazopran	0.10 - 3.13	0.10	0.20	-
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 0.39$	≤ 0.025	0.05	-
	ceftazidime	0.05 - 25	0.10	0.78	0.78
	cefotaxime	$\leq 0.025 - 12.5$	≤ 0.025	0.78	0.78
	piperacillin	0.39 - 100	0.78	3.13	-
	imipenem	0.10 - 3.13	1.56	3.13	-
<i>S. marcescens</i> (78)	cefepime	$\leq 0.025 - 100$	0.05	0.78	1.56
	cefazopran	0.05 - >100	0.10	0.39	-
	ceftazidime	$\leq 0.025 - >100$	0.05	0.78	-
	ceftazidime	0.05 - >100	0.20	1.56	1.56
	cefotaxime	0.05 - >100	0.20	6.25	6.25
	piperacillin	0.39 - >100	1.56	25	-
	imipenem	0.10 - 100	0.20	0.39	-

^{a)}MIC₉₀ against clinical isolates in 1985-87: Masuyoshi S, et al. Chemotherapy 39(S-2): 1, 1991¹⁸⁾^{b)} - Date not shown

Table 3. Antibacterial activity of cefepime and reference drugs against clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*

Organism (No. tested)	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
		range	50%	90%	90% (1985-87) ^{a)}
<i>H. influenzae</i> (91)	cefepime	$\leq 0.025 - 0.78$	0.10	0.20	0.10
	cefazopran	$\leq 0.025 - 6.25$	0.10	0.78	- ^{b)}
	ceftirome	$\leq 0.025 - 0.39$	0.05	0.10	
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 0.78$	0.05	0.20	0.10
	cefotaxime	$\leq 0.025 - 0.39$	≤ 0.025	0.05	0.013
	piperacillin	$\leq 0.025 - 25$	≤ 0.025	1.56	
	imipenem	0.05 - 12.5	0.78	3.13	
<i>M. (B.) catarrhalis</i> (39)	cefepime	0.10 - 1.56	0.39	1.56	
	cefazopran	0.05 - 3.13	1.56	3.13	-
	ceftirome	$\leq 0.025 - 1.56$	0.78	1.56	-
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 0.20$	0.05	0.20	-
	cefotaxime	$\leq 0.025 - 0.78$	0.39	0.78	-
	piperacillin	$\leq 0.025 - 0.39$	0.10	0.39	-
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.10$	0.05	0.10	-

^{a)}MIC₉₀ against clinical isolates in 1985-87: Masuyoshi S, et al. Chemotherapy 39(S-2): 1, 1991¹³⁾

^{b)} - Date not shown

Table 4. Antibacterial activity of cefepime and reference drugs against clinical isolates of other gram-negative rods

Organism (No. tested)	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
		range	50%	90%	90% (1985-87) ^{a)}
<i>P. aeruginosa</i> (73)	cefepime	0.20 - 100	1.56	12.5	12.5
	cefazopran	0.20 - >100	1.56	12.5	- ^{b)}
	ceftirome	0.39 - >100	6.25	50	-
	ceftazidime	0.20 - >100	1.56	12.5	12.5
	cefotaxime	0.78 - >100	12.5	>100	100
	piperacillin	0.20 - >100	3.13	>100	-
	imipenem	0.20 - 50	1.56	12.5	-
	<i>B. cepacia</i> (33)	cefepime	1.56 - 50	6.25	25
cefazopran	3.13 - >100	6.25	100	-	
ceftirome	3.13 - 100	6.25	100	-	
ceftazidime	0.39 - 100	1.56	50	3.13	
cefotaxime	1.56 - 100	3.13	50	12.5	
piperacillin	0.39 - 50	1.56	12.5	-	
imipenem	0.78 - >100	6.25	25	-	
<i>Acinetobacter</i> spp. (52)	cefepime	0.39 - 50	3.13	12.5	-
	cefazopran	0.20 - 100	1.56	25	-
	ceftirome	0.39 - 100	3.13	25	-
	ceftazidime	0.39 - 100	3.13	12.5	-
	cefotaxime	0.78 - 100	12.5	25	-
	piperacillin	0.78 - >100	12.5	50	-
	imipenem	$\leq 0.025 - 25$	0.10	0.39	-
<i>Bacteroides</i> spp. (36)	cefepime	6.25 - >100	100	>100	>100 ^{d)}
	cefazopran	3.13 - >100	100	>100	-
	ceftirome	6.25 - >100	50	>100	-
	ceftazidime	6.25 - >100	50	>100	>100 ^{d)}
	cefotaxime	0.39 - >100	6.25	>100	>100 ^{d)}
	piperacillin	0.78 - >100	12.5	100	-
	imipenem	0.05 - 6.25	0.20	0.78	-

^{a)}MIC₉₀ against clinical isolates in 1985-87: Masuyoshi S, et al. Chemotherapy 39(S-2): 1, 1991¹³⁾

^{b)} - Date not shown

^{d)}MIC₉₀ against clinical isolates in 1985-87: Jin C, et al. : Chemotherapy 39(S-2): 28, 1991¹⁴⁾

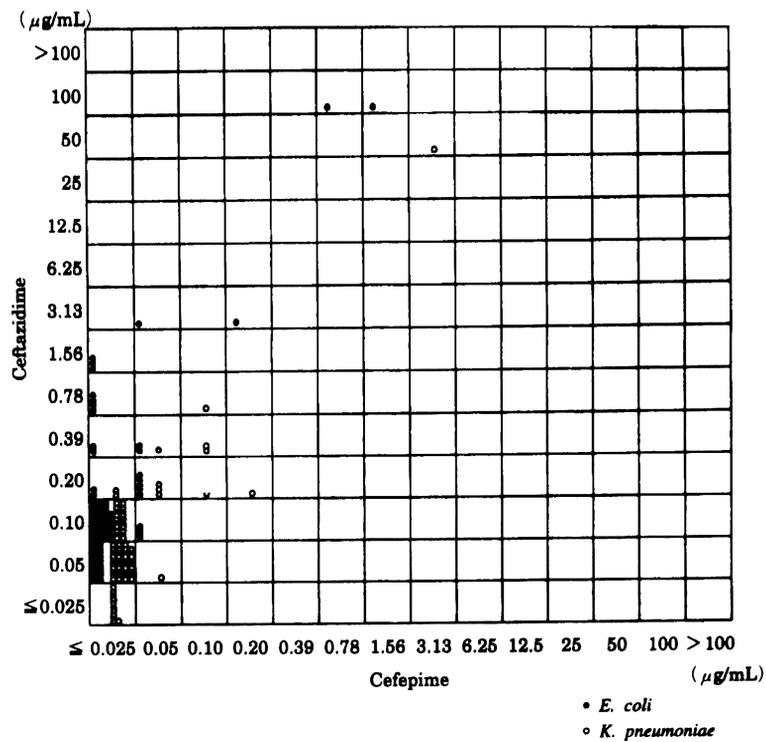


Fig. 1. Susceptibility plots of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains. The susceptibility to cefepime and ceftazidime is plotted.

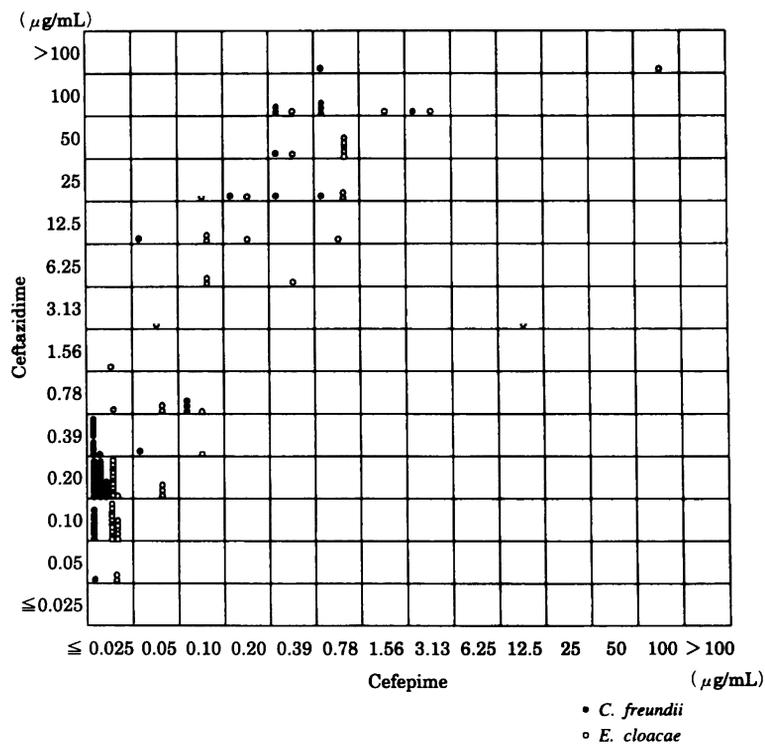


Fig. 2. Susceptibility plots of *Citrobacter freundii* and *Enterobacter cloacae* strains. The susceptibility to cefepime and ceftazidime is plotted.

MIC₉₀ は CFPM, CZOP, CAZ で同程度であり CTX に比べて良好な値を示した。また、これらの薬剤に対する MIC₉₀ は 1985-87 年分離菌のそれと同程度であった。IPM は 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ にピークが認められた。*Burkholderia cepacia* 33 株についても IPM で 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の MIC を示す株が存在した。一方、それらの菌株に対して CFPM の MIC₉₀, MIC₉₀ ともに CAZ や CTX に比べ若干高かった。*Acinetobacter* spp. 52 株に対する MIC₉₀, MIC₉₀ は、CFPM, CAZ, CTX, PIPC いずれの抗菌薬も高く、*B. cepacia* のそれに近い値であった。一方、IPM は、MIC₉₀ が 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と良好な値を示した。*Bacteroides* spp. 36 株に対して IPM の MIC₉₀ が 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と優れていたが、その他の薬剤では MIC₉₀ が 100- \rightarrow 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と大きく、この結果は 1985-87 年の成績と同様であった。

3. 各菌種の耐性率・感受性率

NCCLS の基準¹⁶⁾で複数の薬剤に耐性菌がみられる菌種の耐性率を Fig. 3 に、感受性率を Fig. 4 に示した。NCCLS の基準にない薬剤は同系統の薬剤の値とした。各薬剤に対する耐性率は *B. cepacia* を除くと、*P. aeruginosa* が各薬剤に対して高い耐性率を示した。*B. cepacia*, *P. aeruginosa* を除く菌種は IPM, CFPM に対して耐性率が低いことが示された。また、感受性率を比較すると *E. coli*, *K. pneumoniae* は PIPC を除き

ほとすべての薬剤に対して感受性であった。*C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* は PIPC, CTX, CAZ に対して感受性率が 70-80% であり、その他の薬剤に対してはほぼすべて感受性菌であった。*P. aeruginosa* は CTX に対してわずか 23% が感受性菌であったのみであり、CPR で 65%, PIPC で 75%, その他の薬剤に対しても 80-85% の感受性率にすぎなかった。*B. cepacia* では IPM, CZOP に対する感受性率が低く、PIPC, CAZ に対して比較的感受性率が高かった。*Acinetobacter* spp. も各薬剤に対する感受性率が低かったが、そのなかで IPM が 96% と感受性率は高かった。

4. グラム陰性菌に対する MBC

CFPM の抗菌力が他剤に比べ比較的良好であったことから *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* より無作為に各 10 株を抽出、MBC を測定し、それぞれの MIC₉₀, MBC₉₀ を求めその上でその比を求めた (Table 5)。CFPM, CAZ はいずれの菌種に対しても MBC₉₀/MIC₉₀ の比が 1-2 と優れた殺菌効果を示した。一方、IPM は *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens* でその比が 4 から 8 を示す菌株が存在した。なかでも特に *S. marcescens* で 8-16 とその比が高く、MIC₉₀ は 0.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、MBC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と MIC に比べ大幅な違いが認められた。菌種による違いをみてる

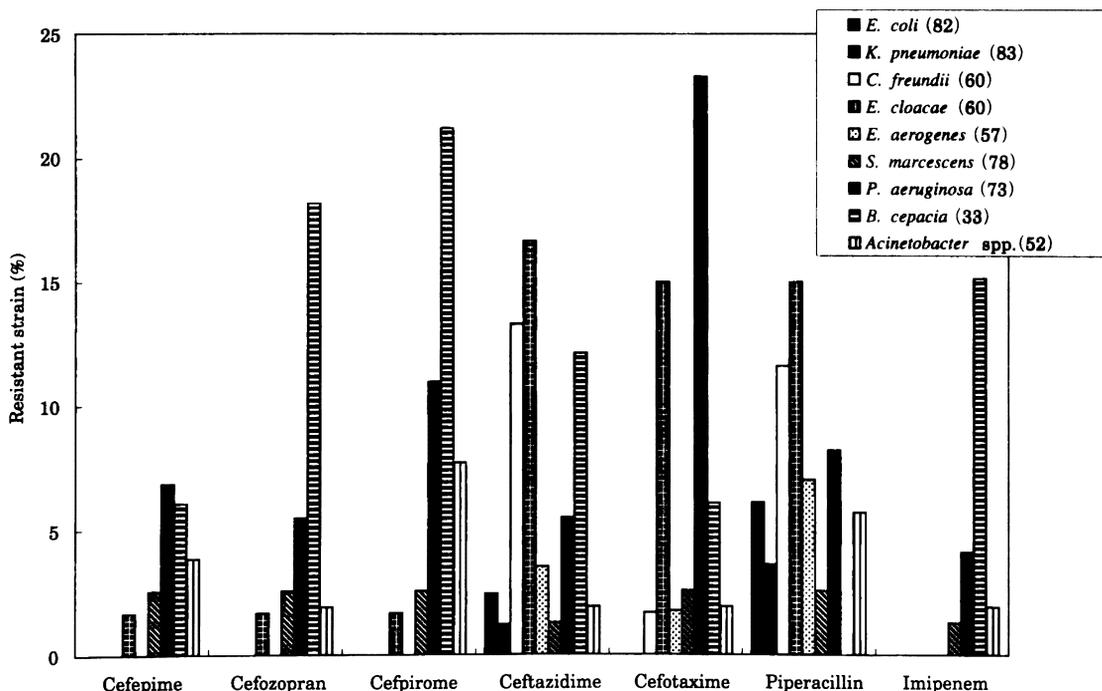


Fig. 3. Resistance of organisms to cefepime and reference drugs. Interpretive criteria for each drug were those of the NCCLS (1999). For some compounds, breakpoint concentrations were assigned to facilitate comparison among agents in the same class. cefepime, cefozopran, cefpirome, ceftazidime and cefotaxime; $>32 \mu\text{g}/\text{mL}$, piperacillin; $>128 \mu\text{g}/\text{mL}$, imipenem; $>16 \mu\text{g}/\text{mL}$.

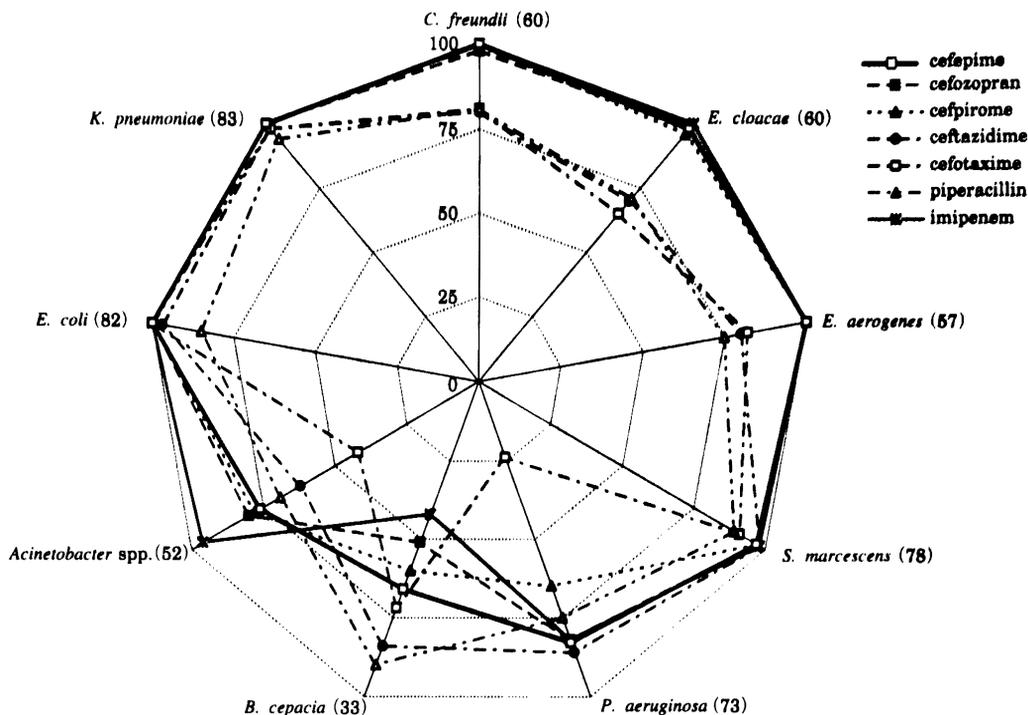


Fig. 4. Susceptibility of organisms to cefepime and reference drugs. Interpretive criteria for each drug tested were those of the NCCLS (1999). For some compounds, breakpoint concentrations were assigned to facilitate comparison among agents in the same class. cefepime, ceftazidime, cefotaxime, piperacillin; $\leq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$, imipenem; $\leq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$.

と、*E. coli* および *K. pneumoniae* では PIPC, IPM を除く薬剤の $\text{MBC}_{90}/\text{MIC}_{90}$ は 1 であった。しかし PIPC, IPM の比は 2-8 と変動していた。*E. cloacae*, *P. aeruginosa* においては CFPM の比は 2 であったが全体的に殺菌されにくい菌種と考えられた。

5. β -ラクタマーゼ産生遺伝子 PCR 法による検討

E. coli, *K. pneumoniae* のうち, ABPC ($\geq 100 \mu\text{g}/\text{mL}$), CTX ($\geq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$) または CAZ ($\geq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$) および CMNX ($\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$) の MIC を示した菌株それぞれ 24 株, 4 株について TEM 型, SHV 型, Toho-1, Kit-1 型 β -ラクタマーゼについて PCR 法により, その遺伝子を検討した。検討した 28 株の各薬剤に対する耐性菌の菌株数を Table 6 に示した。PCR の結果, TEM 型 β -ラクタマーゼ産生遺伝子が *E. coli* から 15 株, *K. pneumoniae* から 1 株検出された。このうち, *E. coli* の 2 株が CPDX, CTX, CAZ に耐性で CMNX 感受性であり, CVA の添加により CPDX に感受性化することから TEM 型 ESBL 産生菌であると推測された (Table 7)。これら菌株に対する CFPM の MIC は 0.78, 1.56, $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, CAZ に比較し優れた抗菌力を示した。

また, IPM の MIC 値が $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した, *S. marcescens* 1 株で class B 型 β -ラクタマーゼ遺伝子が確認された。

6. CAZ 耐性菌の PFGE による型別

E. coli, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* のうち CAZ に対して耐性を示した株が同一施設より同時期に複数分離された各菌株について, PFGE による DNA 切断パターンを検討した。その結果を Fig. 5 に示した。B 施設より分離された *E. coli* 3 株は PFGE パターンが一致していた。また, *E. coli* から分離された ESBLs 産生 2 株は同一施設からの分離菌であり, その PFGE パターンも一致した。一方, *C. freundii* は B 施設よりの 3 株, D 施設よりの 2 株を検討したが, すべて異なったパターンを示した。*E. cloacae* は A, C, D 施設よりそれぞれ 9, 3, 4 株分離され, D 施設より分離された 4 株のうち 2 株は同じパターンを示し, その他の株はすべて異なったパターンを示した。また, B 施設から分離された *E. aerogenes* 4 株は 2 株ずつ同一のパターンを示したものの, D 施設由来の 2 株はまったく異なったパターンを示した。次に *S. marcescens* は D 施設より 3 株分離されたが, これらはすべて同一パターンを示した。

III. 考 察

臨床分離株に対する CFPM の抗菌活性に関する検討は国の内外¹⁶⁻²⁰⁾で行われている。わが国の近年の臨床分離株に対する検討は, 山口らにより全国各地から分離された菌についての報告²¹⁾があるが, われわれの結果とはほぼ同様であり, MSSA, MSSE, *S. pneumoniae*, *S.*

Table 5. MIC₉₀ and MBC₉₀ against 10 strains of gram-negative bacteria

Organism	Drug	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MBC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MBC/MIC
<i>E. coli</i>	cefepime	0.20	0.20	1
	cefazopran	0.20	0.20	1
	cefpirome	0.20	0.20	1
	ceftazidime	0.20	0.20	1
	cefotaxime	0.10	0.10	1
	piperacillin	12.5	25	2
	imipenem	0.20	0.39	2
<i>K. pneumoniae</i>	cefepime	0.20	0.20	1
	cefazopran	0.78	0.78	1
	cefpirome	0.39	0.39	1
	ceftazidime	0.39	0.39	1
	cefotaxime	0.20	0.20	1
	piperacillin	12.5	>100	>8
	imipenem	0.20	0.78	4
<i>C. freundii</i>	cefepime	0.39	0.39	1
	cefazopran	1.56	1.56	1
	cefpirome	1.56	1.56	1
	ceftazidime	50	100	2
	cefotaxime	50	100	2
	piperacillin	100	100	1
	imipenem	0.20	0.78	4
<i>E. cloacae</i>	cefepime	1.56	1.56	1
	cefazopran	6.25	6.25	1
	cefpirome	6.25	12.5	2
	ceftazidime	100	>100	>2
	cefotaxime	100	>100	>2
	piperacillin	100	>100	>2
	imipenem	0.20	0.78	4
<i>S. marcescens</i>	cefepime	0.20	0.20	1
	cefazopran	0.39	0.39	1
	cefpirome	0.20	0.20	1
	ceftazidime	0.39	0.39	1
	cefotaxime	0.78	3.13	4
	piperacillin	3.13	25	8
	imipenem	0.20	3.13	16
<i>P. aeruginosa</i>	cefepime	6.25	12.5	2
	cefazopran	1.56	25	16
	cefpirome	6.25	>100	>16
	ceftazidime	3.13	6.25	2
	cefotaxime	100	>100	>2
	piperacillin	1.56	>100	>64
imipenem	6.25	12.5	2	

Table 6. Resistant strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

	Ampicillin ($\geq 100 \mu\text{g}/\text{mL}$)	Clavulanic acid*		Cefotaxime ($\geq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$)	Ceftazidime ($\geq 1 \mu\text{g}/\text{mL}$)	Cefminox ($\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$)
		+	-			
<i>E. coli</i> (82)	24	15	8	1 2	3 4	2
<i>K. pneumoniae</i> (83)	4	4	0	1	1	1

* +: sensitive to 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of clavulanic acid, -: resistant to 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of clavulanic acid

pyogenes に対して CFPM は CTX とほぼ同等か優れており CAZ より優れていた。

一方、益吉らにより報告された市販前の 1985-87 年分離菌に対する CFPM の抗菌力¹³⁾と今回の結果を比較

すると、むしろ多くの菌種で MIC₉₀ 値が低く、感受性動向は改善されていた。

S. pneumoniae に対して Knudsen¹⁶⁾らは、cefepime は *in vitro* の抗菌力よりも *in vivo* 効果が優れていると

Table 7. MICs of *Escherichia coli* 2719 and 2721 (MIC: $\mu\text{g}/\text{mL}$)

Strain	Ampicillin/ clavulanic acid		Cefpodoxime/ clavulanic acid		Ceftazidime	Cefotaxime	Cefepime	Cefminox	Imipenem
	Ampicillin	clavulanic acid	Cefpodoxime	clavulanic acid					
<i>E. coli</i> 2719	>200	6.25	12.5	0.20	100	0.39	0.78	0.39	0.10
<i>E. coli</i> 2721	>200	12.5	12.5	0.78	100	0.78	1.56	0.78	0.10

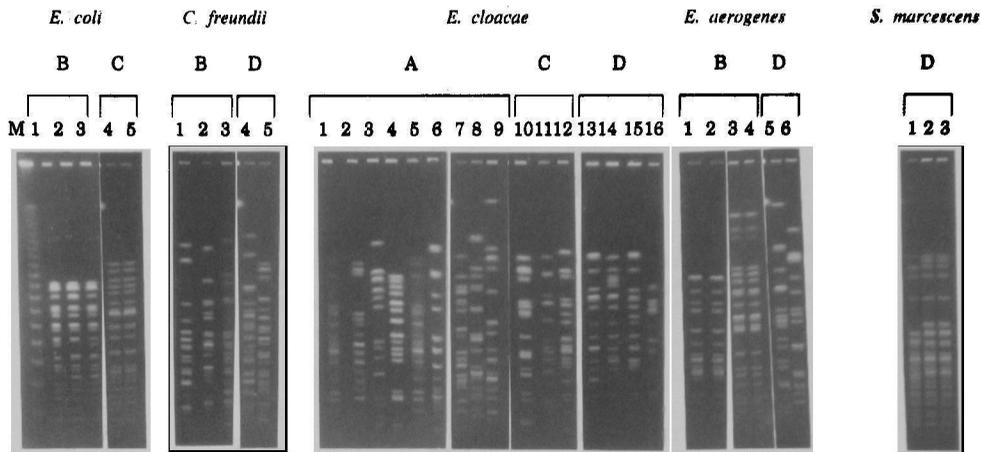


Fig. 5. Pulsed-field gel electrophoresis patterns for ceftazidime-resistant clinical isolates. *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, and *Serratia marcescens* were tested when 2 or more CAZ-resistant strains were isolated at the same medical center. Lane M: lamda phage DNA, *E. coli*; Lanes 1–3: center B, Lanes 4–5: center C, *C. freundii*; Lanes 1–3: center B, Lanes 4–5: center D, *E. cloacae*; Lanes 1–9: center A, Lanes 10–12: center C, 13–16: center D, *E. aerogenes*; Lanes 1–4: center B, Lanes 5–6: center D, *S. marcescens*; Lanes 1–3: center D.

報告している。また、他のグラム陽性菌に対する優れた抗菌力も報告²²⁾されている。そのため最近問題となっている PRSP に対する β -ラクタム薬の治療薬として、CFPM は 1 つの選択肢となり得るものと考えられた。

グラム陰性菌については、近年欧米を中心にいわゆる extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌が分離されるようになり臨床上的の問題となっている^{23,24)}。本邦における ESBL の産生遺伝子型は欧米のそれとは少し異なり、TEM 型、SHV 型 ESBL 産生菌の報告は少なく、Toho-1 および-2 型の ESBL 産生菌が CAZ, CTX 耐性の *E. coli*, *K. pneumoniae* から分離報告²⁵⁻²⁸⁾されている。今回の検討でも *E. coli*, *K. pneumoniae* のなかに CAZ 耐性の株が存在し、ESBL 産生が推測された。これら ESBL を産生していると推測された菌株について、その遺伝子を PCR 法で検出したところ TEM 型 ESBL 産生菌が *E. coli* で 2 株確認され、わが国においても TEM 型 ESBL 産生菌が存在することが示唆された。この菌株は IPM には感受性を示し、セフェム系薬のなかでは CMNX などセファマイシン系薬を除くと第 4 世代の CFPM にもっとも優れた感受性を示した。

一方、わが国においては、ESBL よりはるかに広範な β -ラクタム系薬を分解してしまう class B 型 β -ラクタ

マーゼを産生する *P. aeruginosa* や *Serratia* spp. が分離されるようになり、これまた新たな耐性菌として問題視されてきている^{1,29-31)}。今回、IPM に耐性を示す *S. marcescens* でこの class B 型 β -ラクタマーゼ遺伝子をもつ株が 1 株認められた。この菌株に対しては CFPM, CAZ を含め検討薬剤すべての MIC が高く広範な β -ラクタム系薬を分解することが示された。今回はこの他の菌種の遺伝子は検討しなかったが、*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *B. cepacia*, *Acinetobacter* spp. でも IPM の MIC 値が高い株が散見された。これらがすべて class B 型 β -ラクタマーゼによるものかいまのところ不明であるが第 4 世代セフェム系薬にも高度耐性を示す株が多くこの酵素の関与が推測された。また、今回の MBC/MIC の結果をみると IPM でその比が高かった。一般にカルバペネム剤は殺菌力が優れているとされていることから、この MBC と MIC 値の違いの原因の 1 つとして、class B 型 β -ラクタマーゼの可能性も考えられる。今後この class B 型 β -ラクタマーゼ産生遺伝子をもつ菌株の増加が懸念される。

ESBL 産生菌や class B β -ラクタマーゼ産生菌は院内で伝播している場合が多く³²⁾、Monnet らの報告³³⁾においても同一病院から分離された ESBL 産生 *K. pneumoniae* は PFGE での検討で類似性が高いとしている。ま

た、彼らは、病院からの距離と分離される菌の PFGE パターンの類似性とは相関するとしている。今回も第 3 世代セフェム系薬 (CAZ, CTX) に耐性を示す菌株が同一施設から複数分離された例があった。そこでパルスフィールド電気泳動でその菌株間の相同性を検討したところ、同一施設より分離された菌でその起源が同一と思われる例が 6 例確認された。特に、TEM 型 ESBL 産生菌である *E. coli* 2 株は同一施設よりの分離菌であり、PFGE パターンも同一であった。すなわち、このような耐性菌が院内で伝播している可能性が示唆され、今後の対策が急がれるべきと考えられた。

今回検討した菌株の感受性を 1985-87 年分離菌のそれと比較すると、CAZ, CTX に対しては *S. pneumoniae*, *E. coli*, *B. cepacia* で感受性の低下が認められたが、CFPM に対する感受性の変動はほとんど認められず、耐性化はしていないと考えられた。その他の菌種では CFPM, CAZ, CTX で感受性の変動は認められなかった。

CFPM は各種細菌の産生する β -ラクタマーゼに安定であり、かつ、class C 型 β -ラクタマーゼ (セファロスポリナーゼ; CSase) に対して親和性が低く、染色体性の CSase 産生菌である *E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii* に対して CAZ, CTX より優れた抗菌力を示すことが報告されている^{22, 34, 35)}。今回の検討でも *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *C. freundii* の CAZ, CTX 耐性菌に対しても CFPM は優れた抗菌力を示した。この優れた CFPM の抗菌力は、class C 型 β -ラクタマーゼに対する低親和性のため^{22, 35)}、他剤に比較して加水分解を受けにくく、class C 型 β -ラクタマーゼ産生による抗菌力への影響を受けにくいと考えられた。グラム陰性菌では PBP の存在するペリプラズムを外膜が取り囲んでいるため、薬剤が作用部位に到達するには外膜に存在するポーリンを透過しなければならないが、*E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* の外膜たんぱく質を組み込んだ再構成リポソームを用いて透過性を検討した結果、CFPM は CPR, CAZ, CTX より優れた透過性を有しているという³⁶⁾。さらに、CFPM は CAZ や CTX に比較して耐性菌を選択しにくいことが報告されている^{22, 36)}。今回示された β -ラクタマーゼに対する優れた安定性と良好な外膜透過性が、強い抗菌力をもたらすとともに、耐性を獲得しにくいことにも関与していると考えられ、1985-87 年から感受性に変動が認められなかったことは、これらの結果を反映したものと考えられた。

文 献

- 1) Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, et al.: Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 35: 147-151, 1991
- 2) Senda K, Arakawa Y, Nakashima K, et al.: Multifocal outbreaks of metallo- β -lactamase-producing

Pseudomonas aeruginosa resistant to broad-spectrum β -lactams, including carbapenems. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 349-353, 1996

- 3) Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T, et al.: Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant Gram-negative rods carrying the metallo- β -lactamase gene *bla_{IMP}*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 2006-2011, 1998
- 4) Sirot D, Sirot J, Labia R, et al.: Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel β -lactamase. *J. Antimicrob. Chemother.* 20: 323-324, 1987
- 5) Jauregui L, Matzke D, Scott M, et al.: Cefepime as treatment for osteomyelitis and other severe bacterial infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 32: 141-149, 1993
- 6) Hoepelman A I M, Kieft H, Aoun M, et al.: International comparative study of cefepime and ceftazidime in the treatment of serious bacterial infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 32: 175-186, 1993
- 7) Saez-Llorens X, Castano E, Garcia R, et al.: Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 937-940, 1995
- 8) Sanders WE, Tenney JH, Kessler RE: Efficacy of cefepime in the treatment of infections due to multiply resistant *Enterobacter* species. *Clin. Infect. Dis.* 23: 454-461, 1996
- 9) 原 耕平: Cefepime. *Jpn. J. Antimicrob.* 49: 766-781, 1996
- 10) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育濃度 (MIC) 測定法改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76-77, 1981
- 11) 久我明男, 矢野寿一, 岡本了一, 他: Extended-spectrum β -lactamase 産生菌に対する β -ラクタム系薬の抗菌力の比較。 *Jpn. J. Antibiotics.* 52: 585-594, 1999
- 12) Yano H, Kuga A, Irinoda K, et al.: Presence of Genes for β -lactamases of two different classes a single plasmid from a clinical isolate of *Serratia marcescens*. *J. Antibiotics.* 52: 1135-1139, 1999
- 13) 益吉眞次, 三橋 進, 井上松久, 他: Cefepime (BMY-28142) に対する細菌学的検討。 *Chemotherapy* 39(S-2): 1-14, 1991
- 14) 神智恵子, 宮崎修一, 金子康子, 他: 新注射用セフェム剤 Cefepime (CFPM) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。 *Chemotherapy* 39(S-2): 28-42, 1991
- 15) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eighty informational supplement M 100-S 8. Wayne, P. A., 1998
- 16) Knudsen J D, Fuursted K, Frimodt-Moller N, et al.: Comparison of the effect of cefepime with four cephalosporins against pneumococci with various susceptibilities to penicillin, *in vitro* and in the mouse peritonitis model. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 679-686, 1997

- 17) Jones R N, Pfaller M A, Doern G V, et al.: Antimicrobial activity and spectrum investigation of eight broad-spectrum β -lactam drugs: A 1997 surveillance trial in 102 medical centers in the United States. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 30: 215~228, 1998
- 18) Pfaller M A, Jones R N, Marshall S A, et al.: Inducible Amp C β -lactamase producing gram-negative bacilli from blood stream infections: Frequency, antimicrobial susceptibility, and molecular epidemiology in the national surveillance program (SCOPE). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 28: 211~219, 1997
- 19) Sader H S, Minica I, Rossi F, et al.: Evaluation of the in vitro activity of cefepime compared to other broad-spectrum cephalosporins against clinical isolates from eighteen Brazilian hospitals by using the Etest. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 28: 87~92, 1997
- 20) 鈴木由美子, 古口昌美, 田中節子, 他: 近年に検出した臨床分離株に対する cefepime の抗菌活性. *Jpn. J. Antibiot.* 48: 1906~1919, 1995
- 21) Yamaguchi K, Mathai D, Biedenbach D J, et al.: Evaluation of the in vitro activity of six broad-spectrum β -lactam antimicrobial agents tested against over 2,000 clinical isolates from 22 medical centers in Japan.: *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 34: 123~134, 1999
- 22) Barradell L B, Bryson H M: Cefepime: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 47: 471~505, 1994
- 23) Yuan M, Aucken H, Hall L M C, et al.: Epidemiological typing of klebsiellae with extended-spectrum β -lactamases from European intensive care units. *J. Antimicrob. Chemother.* 41: 527~539, 1998
- 24) Wiener J, Quinn J P, Bradford P A, et al.: Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* 281: 517~523, 1999
- 25) Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, et al.: Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A β -lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2269~2275, 1995
- 26) Matsumoto Y, Inoue M: Characterization of SFO-1, a plasmid-mediated inducible class A β -lactamase from *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 307~313, 1999
- 27) Ma L, Ishii Y, Ishiguro M, et al.: Cloning and sequencing of the gene encoding Toho-2, a class A β -lactamase preferentially inhibited by tazobactam. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 1181~1186, 1998
- 28) Nordmann P: Trends in β -lactam resistance among Enterobacteriaceae. *Clin. Infect. Dis.* 27 (suppl 1): S 100~S 106, 1998
- 29) Stunt R A, Thomson C J, Payne D J, et al.: A study of the mechanisms involved in imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Japan. *J. Antimicrob. Chemother.* 42: 272~273, 1998
- 30) Ito H, Arakawa Y, Ohsuka S, et al.: Plasmid-mediated dissemination of the metallo- β -lactamase gene bla_{IMP} among clinically isolated strains of *Serratia marcescens*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 824~829, 1995
- 31) Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, et al.: PCR detection of metallo- β -lactamase gene (bla_{IMP}) in gram-negative rods resistant to broad-spectrum β -lactams. *J. Clin. Microbiol.* 34: 2909~2913, 1996
- 32) Yagi T, Kurokawa H, Senda K, et al.: Nosocomial spread of cephem-resistant *Escherichia coli* strains carrying multiple Toho-1-like β -lactamase gene. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 2606~2611, 1997
- 33) Monnet D L, Biddle J W, Edwards J R, et al.: Evidence of interhospital transmission of extended-spectrum β -lactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the United States. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 18: 492~498, 1997
- 34) Hancock R E W, Bellido F: Factors involved in the enhanced efficacy against Gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemother.* 29: 1~6, 1992
- 35) 井田孝志, 蔵園瑞代, 平野文也, 他: 双極イオン構造を持つ cephem 系薬の class C 型 β -lactamase 産生緑膿菌に対する作用. *日本化学療法学会雑誌* 46: 479~483, 1998
- 36) Nikaido H, Liu W, Rosenberg E Y: Outer membrane permeability and β -lactamase stability of dipolar ionic cephalosporins containing methoxyimino substituents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 34: 337~342, 1990

Comparison of *in vitro* activity of cefepime against fresh clinical isolates and isolates 10 years ago

Ryoichi Okamoto¹⁾, Ryuichi Nakano¹⁾, Yoshio Hosaka¹⁾, Tetsuro Hara¹⁾,
Aiko Miyata¹⁾, Yasuyoshi Hirata²⁾, Yoshinori Shimizu³⁾, Shouhiro Kinoshita⁴⁾,
Katsunari Kajinura⁵⁾, Nobuchika Kusano⁶⁾, Atsushi Saitoh⁶⁾
and Matsuhisa Inoue¹⁾

¹⁾Department of Microbiology, School of Medicine, Kitasato University

²⁾Clinical Laboratory, Kitasato University Hospital

³⁾Department of Laboratory Medicine, Medical Hospital, School of Medicine, Hokkaido University

⁴⁾Clinical Laboratory, Kobe University Hospital

⁵⁾Clinical Laboratory, Kurume University Hospital

⁶⁾First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus

The antibacterial activity of cefepime, ceftazidime, cefepime, ceftazidime, cefotaxime, piperacillin, and imipenem/cilastatin against clinical isolates in 1996–98 were tested (a total of 523 strains from 19 organism groups, i.e., methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter* spp. and *Bacteroides* spp.) and compared to those against clinical isolates in 1985–87, prior to cefepime use. Staphylococci were uniformly susceptible (MIC₉₀, ≤0.025–3.13 µg/mL) to all drugs except ceftazidime (MIC₉₀, 12.5 µg/mL). This did not change in 1985–87. Among *E. coli* and *K. pneumoniae*, the ranking of antibacterial activity was cefepime > ceftazidime = ceftazidime > imipenem/cilastatin > ceftazidime > piperacillin. Isolates of 13.3% of *C. freundii* and 16.7% of *E. cloacae* resistant to ceftazidime (13.3, 16.7% resistance respectability) remained susceptible to cefepime and imipenem/cilastatin. Imipenem and fourth-generation cephalosporin were stable to β-lactamase produced from these species. *P. aeruginosa* isolates were susceptible to cefepime, ceftazidime, and imipenem/cilastatin. Metalloenzyme was identified in 1 strain of *S. marcescens*. No difference in the antibacterial activity of cefepime to most species of bacteria was seen between this study and that 10 years ago. Cefepime thus has a low rate of selection in drug resistance because it has potent antibacterial activity and is stable to β-lactamase. Our results suggest that cefepime is useful in the treatment of bacterial infections. An extended-spectrum β-lactamase was identified in 2 strains from 82 *E. coli* strains isolated from the same clinical center and showed the same pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) pattern. It was surmised that the same clone had spread throughout the hospital.