

[短 報]

薬剤感受性自動測定装置における ESBL 産生 *Escherichia coli* の薬剤感受性の乖離と要因の検証

小倉直也・横尾晴花・黒木若葉・中村文子

順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター臨床検査科

(令和 5 年 6 月 3 日受付, 令和 5 年 8 月 17 日受理)

薬剤感受性測定パネルの変更を契機に Cefepime (CFPM) の感性率が既報告に比べ高く, その要因を検証した。

ESBL 産生 *E. coli* 15 株における Dry Plate 41 (DP) を基準とした NM-EN2J (NE), Plate RCEB1 (PR), NMIC/ID-441 (NI) の MIC 一致率は, 主要 5 剤で 87% 以上であった。CFPM では PR, NI, NE の一致率が 80%, 53%, 20% で, 特に NE は ± 1 管差でも 33% と低値であった。CFPM のディスク拡散法と各パネルの MIC を比較すると, DP, PR, NI はカテゴリーがほぼ一致したが, NE は 11 株が不一致であった。また, ウエル内溶液の 2 価イオンおよび電解質で有意差を認めた。

NE で CFPM の MIC が高い傾向が明らかとなり, その要因は培養液成分である可能性が示唆された。しかし MIC を変動させる要素はさまざまで, 薬理や細菌学的な検証も必要である。

Key words: Cefepime(CFPM), 薬剤感受性検査, 自動測定装置, 基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ(ESBL), *Escherichia coli*

序 文

微生物検査における薬剤感受性検査は, 細菌感染症に対する有効な抗菌薬を選択するうえで重要な検査であり, 検査室は正確な結果を臨床へ提供しなければならない。薬剤感受性測定法には, ディスク拡散法や寒天平板希釈法, 微量液体希釈法, Etest などがあるが, 近年は簡便かつ安定的に最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) が得られる自動測定装置による微量液体希釈法が主流で¹⁾, 微生物検査業務の効率化に大きく貢献している。

薬剤感受性検査の結果は, 抗菌薬の適正使用を推進する観点から疫学的解析に用いられる。アンチバイオグラムはそのひとつで, 菌種ごとに各種抗菌薬の感性率または耐性率を算出し, 耐性菌の監視や抗菌薬の選択等に活用されている。当医療センターでもアンチバイオグラムを作成しているが, 微生物検査を院内導入した 2020 年以降, 基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (extended-spectrum β -lactamase : ESBL) 産生 *Escherichia coli* における一部 β -ラクタム系薬の感性率が既報告より高い^{2)~5)}。また, 順天堂大学医学部附属の 6 病院間で比較しても同様の傾向が認められた。この要因は自動測定装置や試薬の違いによると考え, 本邦で広く使用されている 4 社のパネルを用いて ESBL 産生 *E. coli* の薬剤感受性結果を比較し, 乖離の発生状況を検証した。

対象および方法

1) 既報告との比較

2021 年に当科で分離された ESBL 産生 *E. coli* 127 株の MIC 分布および既報告^{2)~5)}の感性率を比較した。薬剤感受性測定装置はライサス S4 (日水製薬) を用いて測定した。なお, 既報告の結果を Clinical and Laboratory Standards Institute M100-S27 (CLSI)⁶⁾の判定基準に準じて再評価した。

2) パネル別の比較

使用菌株は, 2021 年 1 月 1 日から 2021 年 7 月 1 日までに順天堂東京江東高齢者医療センター臨床検査科において各種臨床検体から分離された ESBL 産生 *E. coli* 15 株である。ESBL の判定は CLSI M100-S27 に準拠した。菌株はポアメディア カジトン培地 (栄研化学) に保存し, 使用時にドリガルスキー改良寒天培地 (日水製薬) にて 35℃, 18 時間培養した。

薬剤感受性検査に使用したパネルは, Dry Plate 41 (DP : 栄研化学), NM-EN2J (NE : ベックマン・コールター), Plate RCEB1 (PR : 日水製薬), NMIC/ID-441 (NI : 日本 BD) の 4 パネルである。菌液の調整から測定まで添付書に準拠して行った。各薬剤の MIC は, DP, PR, NE は 2 名で目視判定し, NI は BD Phoenix M50 (日本 BD) による自動判定とした。検討対象とした薬剤は Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC), Cefmetazole (CMZ), Ceftazidime (CAZ), Cefepime (CFPM), Aztreonam (AZT), Meropenem (MEPM), Amikacin (AMK), Levofloxacin (LVFX) の 8 剤である。CFPM についてはミューラーヒントン II 寒天培地 (日本 BD) を用いたディスク拡散法 (センシディスク ‘セフェピム’ ; 日本 BD) も併せて実施した。なお, 感性・耐性のブレイクポイントは CLSI M100-S27 に準拠した。

15 株の分子疫学解析は PCR-based ORF Typing (POT 法)

著者連絡先 : (〒136-0075) 東京都江東区新砂 3-3-20
順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター臨床検査科
小倉直也
TEL: 03-5632-3111 (内線 3269)
FAX: 03-5634-3977
E-mail: n-ogura@juntendo.ac.jp

Table 1. MIC distribution of ESBL-producing *E. coli* (isolated in 2021) and susceptibility rates of other studies

Antimicrobial agents	MIC (μg/mL) of this study								% of susceptibility									
	≤1	2	4	8	16	32	64	>64	This study (n = 127) ^a	Alyamani ²⁾ (n = 59) ^b	Nakamura ³⁾ (n = 36) ^c	Nagayama ⁴⁾ (n = 5) ^d	Muratani ⁵⁾ (n = 138) ^e					
Tazobactam/ Piperacillin	123					3		1	96.9%	-	77.8%	100.0%	93.5%					
Cefmetazole	118					2	7		92.9%	-	-	-	99.8%					
Cefotaxime		2	125											0.0%	10.2%	-	-	3.6%
Ceftazidime	71			20		36				55.9%	13.6%	38.9%	60.0%	62.3%				
Cefepime	65		37		25				51.2%	15.3%	16.7%	0.0%	21.0%					
Aztreonam	47			20		60				37.0%	11.9%	19.4%	19.4%	24.6%				
Imipenem	127													100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Meropenem	127													100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
Amikacin	126					1			99.2%	-	-	100.0%	82.6%					
Levofloxacin	29	3	95											22.8%	-	38.9%	0.0%	26.8%
	Susceptible		Intermediate			Resistant												

a: RAISUS, b: Vitek2, c: Opt panel “kyokuto”, d: Microscan, e: Agar dilution method

Table 2. MIC agreement rate by panel based on Dry Plate 41

Antimicrobial agents	Full agreement rate			± 1 Tube difference agreement rate		
	NE*	PR*	NI*	NE*	PR*	NI*
Tazobactam/Piperacillin	87%	100%	93%	93%	100%	100%
Cefmetazole	87%	93%	93%	87%	93%	93%
Ceftazidime	60%	80%	93%	80%	100%	100%
Cefepime	20%	80%	53%	33%	100%	87%
Aztreonam	67%	67%	67%	100%	100%	93%
Meropenem	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Amikacin	93%	100%	100%	100%	100%	100%
Levofloxacin	93%	93%	87%	100%	100%	93%

※ NE: NM-EN2J, PR: Plate RCEB1, NI: NMIC/ID-441

により行い、試薬はシカジーニクス分子疫学解析 POT キット大腸菌用(関東化学)を用いた。添付書に従って実施し、4% アガロースゲルを用いて電気泳動後、臭化エチジウム染色によりバンドの有無を確認した。得られた結果から POT 値に変換して比較した。なお、POT2 が奇数は CTX-M-1 group, 128 以上は CTX-M-2 group, POT3 が奇数は CTX-M-9 group の ESBL 産生遺伝子保有株であり、それ以外は non typable (NT) とした。

PR および NE について、CFPM ウェル内溶液の電解質(Na, K, Cl)と2価イオン(Ca²⁺, Mg²⁺)の濃度, pHを測定した。パネルは2枚使用して各濃度領域を2重測定し、平均値±SDを算出した。電解質と2価イオン濃度は自動分析装置 LABOSPECT 008 (日立), pHは血液分析装置 RAPIDLAB 1265 (シーメンス)を用いた。なお、パネル間の有意差は統計解析 StatFlex ver.6.0 (アーテック)を用いたスチューデント t 検定で評価し、*p* < 0.05 を有意差ありとした。

結 果

2021 年に当科で分離された ESBL 産生 *E. coli* 127 株の

MIC 分布および既報告の感性率を Table 1 に示す。当科の感性率は既報告と近似した結果を示したが、CFPM は当科 51% に対し、既報告 0~21% と乖離が認められた。

DP を基準とした、各パネルの MIC の一致状況を Table 2 に示す。TAZ/PIPC, CMZ, MEPM, AMK, LVFX における NE, PR, NI の完全一致率は、いずれも 87% 以上であった。CAZ および AZT では、完全一致率は 60% (9/15)-67% (10/15) 以上であったが、±1 管差では 3 パネルとも 80% 以上となった。CFPM は、PR と NI の完全一致率がそれぞれ 80% (12/15), 53% (8/15), ±1 管差は 100% (15/15), 87% (13/15) であった。しかしながら NE との完全一致率は 20% (3/15) と低く、±1 管差でも 33% (5/15) に留まっていた。

MIC の乖離が大きかった CFPM についてディスク拡散法の阻止円直径および各パネルで得られた MIC を調査し、POT 法による遺伝子型と合わせて Table 3 に示す。ディスク拡散法の阻止円直径と各 MIC をカテゴリー (S/SDD/R) で比較すると、DP は No.7, PR は No.3 を除く 14 株が一致していた。これに対し NE は、カテゴリーが一致した株は

Table 3. CFPM susceptibility results and genotype

No.	Disk diffusion		MIC (μg/mL)				Genotype group	POT type
	(mm)	Category ¹⁾	DP*	NE*	PR*	NI*		
1	18	R	>16	>16	>16	>16	CTX-M-1	20-1-14
2	17	R	16	>16	>16	16	CTX-M-9	16-16-3
3	16	R	16	>16	8	>16	CTX-M-1	49-21-162
4	21	SDD	8	>16	8	8	CTX-M-1	24-1-16
5	23	SDD	4	>16	8	>16	CTX-M-9	49-16-41
6	21	SDD	4	>16	4	4	CTX-M-9	49-16-19
7	30	S	4	>16	≤2	16	CTX-M-9	20-0-23
8	25	S	≤2	>16	≤2	4	CTX-M-9	49-58-83
9	26	S	≤2	>16	≤2	4	CTX-M-9	21-0-7
10	28	S	≤2	>16	≤2	2	CTX-M-9	8-0-1
11	26	S	≤2	16	≤2	4	CTX-M-9	8-16-25
12	28	S	≤2	16	≤2	≤1	CTX-M-9	24-0-1
13	25	S	≤2	8	≤2	4	CTX-M-9	49-62-179
14	28	S	≤2	8	≤2	2	CTX-M-1	8-81-144
15	30	S	≤2	≤1	≤2	≤1	NT ²⁾	16-82-138

1) S (Susceptible): ≥25 mm, SDD (Susceptible dose dependent): 19～24 mm, R (Resistant): ≤18 mm

2) NT (non typable): Genotypes other than CTX-M-1 and CTX-M-9

* DP: DryPlate, NE: NM-EN2J, PR: Plate RCEB1, NI: NMIC/ID-441

Table 4. Comparison of electrolytes (Na, K, Cl) and cations (Ca²⁺, Mg²⁺) and pH in wells

Item	NE	PR	p-value
Na (mmol/L)	153.0 ± 3.0	158.2 ± 0.9	<0.001
K (mmol/L)	2.29 ± 0.03	1.59 ± 0.02	<0.001
Cl (mmol/L)	129.2 ± 2.7	137.4 ± 0.75	<0.001
Ca ²⁺ (mg/dL)	4.44 ± 0.35	2.38 ± 0.05	<0.001
Mg ²⁺ (mg/dL)	1.82 ± 0.05	0.83 ± 0.03	<0.001
pH	6.414	6.988	—

Recommended range of CLSI: Ca (2～2.5 mg/dL) Mg (1～1.25 mg/dL)

No.1, 2, 3, 15 の4株のみであり、他は全てNEが耐性側であった。特にNo.8～12は、ディスク拡散法やDP, PRで感性, NEで耐性であり、明らかな相違が認められた。これらはすべてCTX-M-9 groupであった。なお、15株のPOT型は全て異なっており、同一クローンは否定的であった。

CFPMのMICが最もかけ離れたパネルNEとPRについて、ウエル内溶液の電解質と2価イオン濃度, pHを測定した(Table 4)。その平均値は, Na(153.0 mmol/L, 158.2 mmol/L), K(2.29 mmol/L, 1.59 mmol/L), Cl(129.2 mmol/L, 137.4 mmol/L), Ca²⁺ (4.44 mg/dL, 2.38 mg/dL), Mg²⁺ (1.82 mg/dL, 0.83 mg/dL)であり、これら5項目の差は有意 ($p < 0.001$) であった。なお、pHはNEが6.414, PRが6.988であった。

考 察

本邦における薬剤感受性検査の自動化は1990年代から急速にすすみ、昨今の微生物検査の効率化に大きく貢献した。現在はMicroScan (ベックマン・コールター), Vitek (バイオメリュー・ジャパン), DPS (栄研化学), Phoenix (日本BD), ライサスが主製品であり、日本臨床検査学会精度管理調査に

よるとこれら5種で98%を占めている¹⁾。

薬剤感受性検査の機器・試薬を評価する場合、Food and Drug Administrationではカテゴリーの一致率が90%以上であることと定めている⁷⁾。機種間・試薬間のMICの乖離は、感染症に対する抗菌薬の選択を誤らせるばかりでなく、アンチバイオグラムや感性率など、施設間の評価にも不都合を生じかねない。しかしながら、測定機器・試薬間の薬剤感受性の一致状況に関する報告は少ない。当医療センターでは、2020年に微生物検査を外部委託から院内検査に移行し、薬剤感受性測定法がDPS MIC192/ID (栄研化学) からライサスS4に変更となった。アンチバイオグラムの相違は薬剤感受性測定法の違いによることを示す目的で、4社の薬剤感受性パネルについてMICを比較した。その結果、ESBL産生 *E. coli* についてCFPMをNEで測定した場合、70%以上の株で乖離することが明らかとなった。なお、NEについては専用の菌液調整システム (プロンプト法) とMcFarland No.0.5の菌液を100 μL添加する方法を行ったが、両法のMICはほぼ同一であった。

薬剤感受性測定の機種別・パネル別にESBL産生菌のMICを比較した成績は少ない。JangらはESBL産生 *E. coli* におけるβ-ラクタム系薬のMICをMicroScan WalkAwayとVitek2で比較し、40%の株が前者でCFPMのみ偽耐性であったこと、これらの多くはCTX-M-9 groupであったことを報告している⁸⁾。このことは本検討と同様の結果であり、MicroScan WalkAwayでmajor errorが出やすい傾向が示された。

薬剤感受性成績の変動は、菌液作製や培養時間などの人的要因、機器試薬や菌株、薬剤の性質などに起因する⁹⁾。本検討におけるNEでの乖離はCFPMのみであり、人的要因は考えにくい。菌株の特性による影響と試薬・培地成分の要因が示唆され、これについて考察する。

本検討における不一致の原因のひとつに、classC型β-ラ

クタマーゼの関与が考えられる。使用した15株についてβ-ラクタム阻害試験等は実施していないが、全株全パネルでCMZ・Latamoxef・Sulbactam/AmpicillinのMICがそれぞれ16 µg/mL以下、8 µg/mL以下、8/4 µg/mL以下であったこと、ESBLとAmpC同時産生*E. coli*の出現がまれであることを鑑みるとCFPMのMICの乖離がclass C型β-ラクタマーゼ産生による可能性は低いと思われた⁹⁾。また、15株のPOT型は全て異なっており、特定クローンの特性である可能性も否定的であった。

しかしながらESBLプラスミドの相同性は不明である。乖離した株の多くはCTX-M-9 groupであるもののCTX-M-1 groupにも認められている。本邦における近年のESBL酵素型は約80%がCTX-M-9 groupであり¹⁰⁾、プラスミドの相同性が一致する可能性も低いと考えられた。

次に、我々はヘテロ耐性株によるCFPMのあとひき現象を疑った¹¹⁾。本検討では薬剤感受性を目視判定したが、弱い発育はなく終末点は明瞭であった。ディスク拡散法においても阻止円内に発育集落はなく、ヘテロ耐性に起因する乖離は否定的と考えられた。以上から、乖離した株に共通する細菌学的特徴は認められなかった。

Castanheiraらは、ミューラーヒントンプロスにヒト血清や0.85%塩化ナトリウム(NaCl)を添加することにより、CFPMなど一部のセファロスポリン系薬の透過性を高め、結果としてin vitroでの活性を高める可能性があることを報告している¹²⁾。本検討でNEのNaおよびCl濃度がPRより低く有意であったが、その濃度差がCFPMのMICが高い事象の根拠になり得るかは不明である。一方、NEにおけるCaやMgの2価イオン濃度はPRの2倍ほど高く、CLSIが設定するCaイオン2.0~2.5 mg/dL、Mgイオン1.0~1.25 mg/dLの上限⁶⁾を超えていた。2価イオン濃度が高い場合、細菌の外膜と内膜の両方でアミノグリコシド系薬(AGs)やテトラサイクリン系薬(TC)の取り込みを妨げ、MICが高値傾向を示すことが知られている⁶⁾¹³⁾。CFPMにおいて同様の事象があるかは明らかではないが、本検討で2価イオン濃度が高いパネルでMICが耐性傾向を示したことで、その要因になりうる可能性が示唆された。しかしながら、MICを変動させる要素はさまざまあり、薬理や細菌学的な検証が必要である。

CLSIでは、2014年にCFPMの感性のブレイクポイントを ≤ 8 µg/mLから ≤ 2 µg/mLに引き下げ、治療の失敗を避けるため用量依存的感性(Susceptible-Dose Dependent; SDD)を設定した。Borkらは、この引き下げにより腸内細菌目細菌におけるCFPMの感性率は有意に低下し、ESBL産生株ではMICにばらつきがあることを示している¹⁴⁾。しかしながら、薬剤感受性測定法の相違による不一致株が少なからず存在することにも追言しており、CFPMのMICの評価は、さらなる検証が必要と思われた。

CFPMは他のセファロスポリン系薬と比較してESBLによる加水分解を受けにくく、感染症の治療に広く用いられる。in vitroにおいて高い安定性を示し、ESBL産生株による感染症例で治療が成功したとの報告がある¹⁵⁾。一方で高いMICは治療失敗の重要なリスクファクターであり、MICが2 µg/mL以下であっても治療に失敗したとの報告もある¹⁶⁾¹⁷⁾。このように、MICが低値を示しても治療の効果が予測できな

いのが現状である。ESBL感染症におけるCFPMの有効性については、CLSIによる測定原法とMIC測定機器・パネルの検証とともにエビデンスをもって評価すべきであろう。

本検討では、臨床検査機器で測定できる範囲のイオン濃度を測定したが、他の元素やアミノ酸成分は比較できなかった。また、菌株側の要因としてボーリン透過性¹⁸⁾やPBPの変異なども検証に至っていない。これらも今後明らかにしたい事項である。

各施設で作成されるアンチバイオグラムは、検査室が報告する臨床分離菌に対する薬剤感受性測定結果の積み重ねであり、医師が経験的に抗菌薬を選択する際の基本データとなる。本検討で一部の薬剤感受性成績に乖離が生じることが明らかになった。今後、検査室では正確な検査結果を蓄積するために自施設の測定機器・試薬の特性を把握すること、アンチバイオグラムを定期的に更新し、変化があった場合には原因を追究することに努めていきたい。

謝辞: Phoenix M50での薬剤感受性検査は、鈴木美沙子氏(順天堂静岡病院)に測定いただいた。このたびのご協力に感謝申し上げる。

利益相反: 申告すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 一般社団法人 日本臨床衛生検査技師会. 令和4年度日臨技臨床検査技師会精度管理調査総合報告会 微生物検査部門. <https://www.jamtor.jp/> 2023年2月1日現在.
- 2) Alyamani, EJ, AM Khyami, RY Boos, et al. 2017. The occurrence of ESBL-producing *Escherichia coli* carrying aminoglycoside resistance genes in urinary tract infections in Saudi Arabia. *Annals of Clinical Microbiology Antimicrobials* 6: 1-13.
- 3) Nakamura, T, M Komatsu. 2005. [Susceptibility of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* to various antibacterial agents]. *Jpn J Antibiot* 58: 1-10.
- 4) 長山香織, 大石智洋, 石松昌己, 他. 2022. Tazobactam/ceftolozaneの多剤耐性グラム陰性桿菌に対する薬剤感受性検査の検討. *日本化学療法学会雑誌* 70: 402-440.
- 5) 村谷哲郎, 小林とも子, 後藤令子, 他. 2004. 基質特異性拡張型β-lactamase産生 *Escherichia coli* に対する各種抗菌薬の抗菌力. *日本化学療法学会雑誌* 10: 556-567.
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2017. Performance standards for Antimicrobial Susceptibility testing, 27th ed. CLSI supplement M100-S27, CLSI, Wayne PA.
- 7) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health. 2009. Antimicrobial Susceptibility Test (AST) Systems - Class II Special Controls Guidance for Industry and FDA. <https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/antimicrobial-susceptibility-test-ast-systems-class-ii-special-controls-guidance-industry-and-fda> 2023年2月1日現在.
- 8) Jang, W, YJ Park, KG Park, et al. 2013. Evaluation of MicroScan WalkAway and Vitek 2 for determination of the

- susceptibility of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates to cefepime, cefotaxime and ceftazidime. J Antimicrob Chemother. 68: 2282-2285.
- 9) 中松純一, 口広智一. 2020. 各種耐性菌の検出法 AmpC β -ラクタマーゼ産生菌の検出法. 臨床と微生物 47: 415-422.
- 10) Chong, Y, H Yakushiji, Y Ito, et al. 2011. Clinical and molecular epidemiology of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in a long-term study from Japan. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 30: 83-87.
- 11) Ma, W, J Sun, S Yang, et al. 2016. Epidemiological and clinical features for cefepime heteroresistant *Escherichia coli* infections in Southwest China. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 35: 571-578.
- 12) Castanheira, M, LR Duncan, PR Rhomberg, et al. 2017. Enhanced activity of cefepime-tazobactam (WCK 4282) against KPC-producing Enterobacteriaceae when tested in media supplemented with human serum or sodium chloride. Diagn Microbiol Infect Dis. 89: 305-309.
- 13) Mao, W, MS Warren, A Lee, et al. 2001. MexXY-OprM efflux pump is required for antagonism of aminoglycosides by divalent cations in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother. 45: 2001-2007.
- 14) Bork, JT, EL Heil, S Leekha, et al. 2017. Impact of CLSI and EUCAST Cefepime breakpoint changes on the susceptibility reporting for Enterobacteriaceae. Diagn Microbiol Infect Dis. 89: 328-333.
- 15) Labombardi, VJ, A Rojzman, T Kim, et al. 2006. Use of cefepime for the treatment of infections caused by extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. Diagn Microbiol Infect Dis 56: 313-315.
- 16) Seo, YB, J Lee, Y kim, et al. 2017. Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. BMC Infect Dis 17: 404.
- 17) Chopra, T, D Marchaim, J Veltman, et al. 2012. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 56: 3936-3942.
- 18) 原 耕平. 1996. [最新の抗菌薬 II] Cefepime. The Japanese Journal of Antibiotics 49: 766-781.

Verification of discrepancies and factors in susceptibility of ESBL-producing *Escherichia coli* using automatic susceptibility measurement equipment

Naoya Ogura, Haruka Yokoo, Wakaba Kurogi, Ayako Nakamura
Department of Clinical Laboratory, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center

We examined the factors that led to the higher susceptibility rate of Cefepime (CFPM) compared to other reports following the change in the drug susceptibility measurement panel. The MIC concordance rates of NM-EN2J (NE), Plate RCEB1 (PR), and NMIC/ID-441 (NI) based on Dry Plate 41 (DP) in 15 ESBL-producing *E. coli* strains were 87% or higher for the five major agents. For CFPM, the concordance rates for PR, NI, and NE were 80%, 53%, and 20%, respectively, with NE being particularly low at 33%, even with a ± 1 dilution difference. Comparing the disk diffusion method of CFPM with the MICs of each panel, the categories of DP, PR, and NI were almost identical, while 11 isolates of NE were discordant. Significant differences were also observed for the divalent ions and electrolytes in the wells. The MIC of CFPM tended to be higher in the NE. The reason may be due to the components of the culture medium. However, there are many factors that can change the MIC, and pharmacological and bacteriological validation is also needed.