〈報 告〉

カルバペネム系抗菌薬の使用と緑膿菌の薬剤耐性

栃倉 尚広¹⁾・鍋木 盛雄¹⁾・山舘 周恒²⁾・本石 寛行⁵⁾・林 国樹^{3,4)}*Use of Carbapenems and Antibacterial Susceptibility of Clinical Isolates of Pseudomonas aeruginosa*Naohiro TOCHIKURA¹⁾, Morio KABURAGI¹⁾, Syuukou YAMADATE²⁾, Hiroyuki MOTOISHI⁵⁾ and Kuniki HAYASHI^{3,4)}¹⁾Department of Pharmacy, ²⁾Department of Clinical Laboratory,³⁾Department of Clinical Laboratory, Nihon University, School of Medicine, Nerima Hikarigaoka Hospital,⁴⁾Presently Surgery and Gastroenterology, Nagayama Clinic, ⁵⁾Department of Pharmacy, Soka Citizen Hospital

(2008年11月4日 受付・2009年3月10日 受理)

要 旨

2005年1月～2008年6月における6ヶ月ごとのカルバペネム使用量、および調査期間中に入院患者から分離された緑膿菌813株について、6ヶ月ごとの感受性動向と交差耐性について検討した。さらに、2007年11月から3ヶ月間に入院患者から分離された緑膿菌38株について、カルバペネム5抗菌薬のMICを測定した。①カルバペネム使用量は2007年7～12月以降、著明な増加がみられた。②2007年1～6月以前では、感性率の経時変化は乏しくAMK, GM, CFPX, LVFX, PIPC, CFPMでは90%以上が感性であり、IPM, MEPMにおいても感性率80%以上を維持していた。これに対し2008年では90%以上の感性率を示した抗菌薬はAMK, GM, PIPCの3抗菌薬に減少し、使用量増加と感性菌減少との関連が示唆された。③2007年7月から1年間に分離されたIPM耐性35株とMEPM耐性27株の比較では、MEPM耐性株の方が、各種抗菌薬の感性率が低かった。④全国サーベイランスと比べ、当院ではMEPM耐性率が23.7%と高かった。カルバペネム5抗菌薬の比較では、DRPMに対する耐性率が22～33%と最も低かった。また、メタロ-β-ラクタマーゼ産生株、多剤耐性緑膿菌は検出されなかった。

今回の検討では、カルバペネム使用量の増加に伴う感性率の低下が示唆され、特にMEPM耐性株ではセフェム系をはじめとする各種抗菌薬の感性率の低下が認められた。今後も引き続き使用動向調査、サーベイランスを行うとともに、カルバペネムの適正使用に向けた取り組みを行っていく必要があると考えられた。

Key words : カルバペネム, 緑膿菌, 薬剤耐性

はじめに

緑膿菌は、水まわりなどの生活環境中に広く常在し、健常者では通常、病原性を示さない日和見感染の原因菌のひとつである。しかしながら、何らかの原因で血液中に侵入し、菌血症や敗血症を起こすと、エンドトキシンショックが誘発され、多臓器不全、死亡することもある。また、多くの抗菌薬に対し自然耐性を示し、しばし

ば治療に難渋する。

カルバペネム系抗菌薬(以下:カルバペネム)はほとんどの嫌気性菌、グラム陰性桿菌、グラム陽性球菌に抗菌活性のある広域抗菌薬で、これら細菌のうち、さまざまなβ-ラクタマーゼを産生する株に対しても抗菌活性をもつ。そのため、カルバペネムは日本で繁用されており、不適切な使用や漫然とした継続投与により、耐性菌の発現・増加が引き起こされることは周知の事実である^{1,2)}。とくにカルバペネム耐性緑膿菌、多剤耐性緑膿菌の出現が大きな問題となっており、全国的な抗菌薬感

日本大学医学部付属練馬光が丘病院 ¹⁾薬剤部, ²⁾臨床検査部,
³⁾臨床検査医学科, ⁴⁾現 永山外科胃腸科, ⁵⁾草加市立病院薬剤部

受性サーベイランスにおいても緑膿菌に対するカルバペネムを含めた各種抗菌薬の感受性は全般的に低下していると報告されている³⁾。現時点で日本大学医学部付属練馬光が丘病院(以下、当院)ではカルバペネム使用に関する院内ガイドラインはなく、その使用は主治医の裁量にのみ任されている。今回我々は、今後策定すべき院内ガイドラインの基礎的な資料作成を目的として、カルバペネム使用状況、緑膿菌の薬剤感受性に関する調査を行った。また、3ヶ月と短期間ではあるが、緑膿菌の臨床分離株を対象にカルバペネムの感受性試験を行い、全国サーベイランスとの比較、交差耐性について検討を行った。

材料と方法

1. カルバペネム使用状況の推移

2005年1月～2008年6月までの3.5年間の imipenem/cilastatin(IPM/CS), meropenem(MEPM), piperacillin/betamipron(PAPM/BP), biapenem(BIPM), doripenem(DRPM)の使用量(バイアル数)をオーダーリングシステムにより6ヶ月ごと(前期:1～6月, 後期:7～12月)に集計, 調査した。

2. 緑膿菌の薬剤感受性と推移

同期間において入院患者から分離, 同定された緑膿菌813株を対象にIPM/CS, MEPM, gentamicin(GM), amikacin(AMK), ciprofloxacin(CPFX), levofloxacin(LVFX), piperacillin(PIPC), ceftazidime(CAZ), cefepime(CFPM), aztreonam(AZT)の感性率の調査をカルバペネム使用状況の調査と同様に, 6ヶ月ごとに行った。測定には日本ビオメリュー社のVITEK®を使用した。また, 2007年後期から2008年前期におけるカルバペネム耐性株に対する各種抗菌薬の感性率の比較検討を行った。

3. カルバペネム5抗菌薬のMIC測定

1) 使用抗菌薬

PAPM(第一三共株), BIPM(明治製菓株), DRPM(塩野義製菓株)については力価の明らかな原末を用いた。MEPM, IPMについては極東オクトパネルMP OP2(極東製薬工業株)を用いた。

2) 対象菌株

2007年11月～2008年1月の3ヶ月間に, 当院の入院患者から分離, 同定された緑膿菌38株を対象とした。なお, 同一患者の同一材料由来の株については, 初回分離株のみとした。

3) 薬剤感受性の測定

最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)の測定は日本化学療法学会による微量液体希釈法に準じて行った⁴⁾。なお, 精度管理には日本化学療法学会の精度管理株に指定されている *Pseudomonas aer-*

uginosa ATCC27853株に相当する, JCM6119株を使用した。

4) 耐性菌の判定基準

耐性菌の判定は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)に準じ⁵⁾, 規定のないPAPM, BIPM, DRPMについてはMEPM, IPMと同様の基準を適用した。

全国的な感受性サーベイランスとの耐性率の比較は二項分布による比率の検定を行い, 危険率5%で有意と判定した。全国的な感受性サーベイランスについては2004年にメロペン調査研究会が報告しているが⁶⁾, DRPMの感受性を測定していないため, 5抗菌薬の感受性を測定した2002年の吉田らの報告³⁾も合わせて比較を行った。なお, 統計解析にはMicrosoft® Excel XP (Microsoft Co.)を使用した。

結 果

1. カルバペネム使用状況の推移

カルバペネムの使用量は2005～2007年前期までは2547～3765バイアルと著明な増加はみられなかったが, 2007年後期, 2008年前期では各々, 6479, 6879バイアルと前年に比し2.0, 2.1倍と使用量の急激な増加がみられた(図1)。

診療各科の抗菌薬使用におけるカルバペネムの割合の経時変化は少なく, 内科, 外科, 小児科, 泌尿器科で各々, 52～59%, 12～17%, 9～16%, 5～11%, その他は3～16%であった。

2. 緑膿菌の薬剤感受性と推移

2005～2007年前期では感性率の経時変化は乏しく, GM, AMK, CPFX, LVFX, PIPC, CFPMにおいては90%以上の高い感性率を維持していた。また, IPM, MEPMにおいても80%以上の感性率であった。2008年前期は2007年後期と比較しIPM/CS, MEPM, CPFX, LVFX, CAZの感性率に約10～15%程度の著明な低下を認めた(図2)。メタロ-β-ラクタマーゼ産生株, およびIPM, CPFX, AMKに同時に耐性を示す多剤耐性緑膿菌はみられなかった。

2007年後期から2008年前期における各種抗菌薬の交差耐性についての成績を図3に示した。IPM耐性35株とMEPM耐性27株の各種抗菌薬の感受性率を比較すると, IPM耐性株において高い感性率を示した。IPM・MEPM耐性16株の感性率はCPFXで75%, GM, AMK, LVFXで63%であった。IPM/CS耐性・MEPM感性3株の感性率はCAZ, CFPM, AZTを除き100%であった。

3. カルバペネム5抗菌薬のMIC測定

検査材料の内訳は, 痰13件, 尿10件, 便3件, 膿1件, 胆汁1件, 耳漏1件, その他9件であった。な

図1 カルバペネム系抗菌薬の使用量と内訳

IPM/CS: imipenem/cilastatin, MEPM: meropenem, PAM/BP: panipenem/betamipron, BIPM: biapenem, DRPM: doripenem

図2 緑膿菌の薬剤感受性の推移

Abbreviations: See Fig. 1 footnote. (): Number of strains. GM: gentamicin, AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin, LVFX: levofloxacin, PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, CFPM: cefepime, AZT: aztreonam

図3 緑膿菌の薬剤交差耐性(2007. 7~2008. 6)

Abbreviations: See Fig. 1 and Table 1 footnote. (): Number of strains

表1 緑膿菌 38 株に対するカルバペネムの MIC 分布

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)										MIC ₅₀	MIC ₉₀
	<0.25	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32		
MEPM	6		5	5	7	2	4	5	3	1	2	32
IPM			2	13	9	4	2		7	1	2	32
PAPM		1	1	3	3	13	9		7	1	4	32
BIPM	3	7	11	4	2	2	3	5		1	0.5	16
DRPM	11	9	7	1	2	4	2	1		1	0.25	8

Abbreviations: See Fig. 1 footnote. MIC: minimum inhibitory concentration

表2 カルバペネム系抗菌薬の耐性率の比較

Antibacterial agents	Our data	Nationwide surveillance	
		Yoshida <i>et al.</i> 2002 ³⁾	Yamaguchi <i>et al.</i> 2006 ⁶⁾
MEPM	23.7% (9)**	15.6% (14)	10.3% (33)
IPM	21.1% (8)	34.4% (31)	24.5% (79)
PAPM	21.1% (8)**	40.0% (36)	43.2% (139)
BIPM	15.8% (6)	17.8% (16)	14.9% (48)
DRPM	5.3% (2)	10.0% (9)	

Abbreviations: See Fig. 1 footnote. (): Number of resistant strains

*: Comparison of the resistant *P. aeruginosa* in our data with Yoshida *et al.* 2002³⁾ ($p < 0.05$)**: Comparison of the resistant *P. aeruginosa* in our data with Yamaguchi *et al.* 2006⁶⁾ ($p < 0.05$)

お、血液由来の緑膿菌は検出されなかった。

感受性試験の結果を表1に、耐性率の比較を表2に示した。MIC₅₀とMIC₉₀値でそれぞれの抗菌力を比較すると、DRPMのMIC₅₀とMIC₉₀値はそれぞれ0.25, 8 $\mu\text{g/mL}$ と最も優れており、ついでBIPMでは0.5, 16 $\mu\text{g/mL}$, MEPM, IPMでは2, 32 $\mu\text{g/mL}$, PAPMでは4, 32 $\mu\text{g/mL}$ の順であった(表1)。

耐性率は高い順にMEPMで23.7%, IPM, PAPMで21.1%, BIPMで15.8%, DRPMで5.3%であった(表2)。この耐性率を全国的なサーベイランスのデータと比較したところ、MEPMでは2つの報告と比べて耐性率が高く、メロベン特別調査研究会の報告⁶⁾と比べて耐性率は有意に高かった($p = 0.013$)。BIPMでは耐性率が2つの報告の間の値であり全国的な耐性率と同様であった。PAPMでは吉田らの報告³⁾, メロベン特別調査研究会の報告⁶⁾と比べて耐性率は有意に低かった(各々, $p = 0.011$, $p = 0.004$)。IPM, DRPMでは、耐性率は低い結果であったが統計学的な有意差は認められなかった。

カルバペネム耐性株における各種カルバペネムの交差

耐性を表3に示した。IPM, MEPM, PAPM, BIPM耐性株に対するDRPMの耐性率はそれぞれ25, 22, 25, 33%と低値であった。また、DRPM耐性株では他のカルバペネムは全て耐性を示した。

考 察

2005～2007年前期までは、緑膿菌に対する抗菌薬感受性の経時的な変動は乏しかった。2008年前期には90%以上の高い感性を示す薬剤はPIPC, GM, AMKのみとなり、カルバペネムでは感性率80%を下回り、カルバペネムの使用量増加の影響が示唆された。このため重症感染症におけるエンピリックセラピーとしての使用も困難になりつつある(図1, 2)。

現時点では、カルバペネム使用に関する院内ガイドラインはなく、その使用は主治医の裁量にのみ任されているため、不適切な使用や漫然とした継続投与が増加したものと考えられる。とりわけ、緑膿菌に対する抗菌力に優れ、中枢神経系の安全性が高いためMEPMが積極的に使用され、その使用量増加が顕著になったと考えられる⁷⁾。また、診療各科の抗菌薬使用におけるカルバペネムの割合の経時変化は少なく、内科、外科、小児科、泌尿器科で各々、52～59%, 12～17%, 9～16%, 5～11%であった。とりわけ抗菌薬使用量の最も多い内科での割合は高く、全体の使用動向、感受性動向もこれに大きく影響するものと推察される。

カルバペネムに対する耐性機序として、①OprD欠損、②抗菌薬排出システム、③メタロ- β -ラクタマーゼ産生などがあげられる。とりわけ抗菌薬耐性で問題になる経路は、OprDポーリーンによって形成された親水経路である。OprDポーリーン孔は、塩基性アミノ酸やそれに富むオリゴペプチドの透過経路として機能しているが、比較的強い塩基性側鎖をもつカルバペネムをこの孔を介して緑膿菌の細胞内に透過する。oprD遺伝子の変異によってOprDの発現量が減少した株はカルバペネムの使用により選択される。今回のIPMとMEPMの感受性率の比較検討では、IPM耐性株とMEPM耐性株は各

表3 カルバペネム系抗菌薬の交差耐性

Resistant strains (No. of strains)	Resistant strains/total strains, % (No. of resistant strains)				
	IPM/CS	MEPM	PAPM	BIPM	DRPM
IPM/CS resistant strains (8)	—	50(4)	100(8)	75(6)	25(2)
MEPM resistant strains (9)	44(4)	—	44(4)	44(4)	22(2)
PAPM resistant strains (8)	100(8)	50(4)	—	75(6)	25(2)
BIPM resistant strains (6)	100(6)	68(4)	100(6)	—	33(2)
DRPM resistant strains (2)	100(2)	100(2)	100(2)	100(2)	—

Abbreviations : See Fig. 1 footnote.

種抗菌薬に対する感受性が異なり、MEPM 耐性株の方が各種抗菌薬に耐性を示す割合が高く、MEPM は複数の抗菌薬に対し交差耐性が示された(図3)。これは、IPM 耐性が主に OprD の欠損に依存するのに対し、MEPM では OprD の欠損の他にセフェムと共有する透過経路の減少により、抗菌薬の取り込みが低下、抗菌薬の排出システムの影響により交差耐性が生じるものと考えられる^{8,9)}。また、田村は IPM 耐性、かつ MEPM 感性株では各種抗菌薬の感性率が高いと報告しており¹⁰⁾、われわれの成績と同様であった。

今回、抗菌薬排出システム耐性機序に関して検討するには至っておらず、明確な言及はできないが、緑膿菌の抗菌薬耐性には RND 型に分類されるマルチコンポーネント型の排出システムが重要と考えられている¹¹⁾。これらの抗菌薬耐性菌が重要な理由のひとつには、排出する基質域が広いことであり、これによって構造的に類似性のない抗菌薬間での広域交差耐性が起こる。野生株でもわずかに発現し、緑膿菌本来の抗菌薬自然耐性に寄与する排出システムである MexA-MexB-OprM は、キノロン系抗菌薬だけでなく、メロペネムのようなカルバペネムを含むほとんどの β -ラクタム系抗菌薬に対する耐性化をもたらす。こうした耐性の獲得によって、カルバペネムを中心に各種抗菌薬の耐性化の傾向が認められたと考えられる。

本邦における全国規模の調査では、メタロ- β -ラクタマーゼ産生株は 1.6~5.8% とされているが¹²⁾、今回の結果では産生株は認められなかった。

カルバペネムの薬剤感受性試験の結果では、耐性率を全国的なサーベイランスのデータと比較したところ、MEPM では 2 つの報告^{3,6)}と比較して耐性率が高く、今後、MEPM 耐性株の動向にいつそう注意が必要と考えられる(表2)。当院では、MEPM の使用量は最も多く、前年比では約 2 倍と増加しており MEPM 耐性化が進んだ可能性が考えられる。他のカルバペネム耐性率は全国的なサーベイランスの結果と比較しても増大していなかった。DRPM においてはカルバペネム耐性菌に対

し、最も優れた抗菌活性が示唆された。OprD の欠損や MexA-MexB-OprM の高産生による DRPM の抗菌活性の低下は IPM や MEPM に比べて小さく¹³⁾、このことが他のカルバペネム耐性株に対しても強い抗菌活性を発揮するものと考えられた。また、Sakyo ら¹⁴⁾は、DRPM はカルバペネム耐性緑膿菌の増殖を抑制する効力が最も大きく、その抗菌活性の強さによるものと報告しており、我々の成績を支持するものであった。

今回は 3.5 年と短期間の観察であるが、カルバペネム使用量の増加に伴う感性率の低下が示唆され、特に MEPM 耐性株ではセフェム系をはじめとする各種抗菌薬に対する感性率の低下が認められた。カルバペネムの適正使用には、これら抗菌薬の使用動向調査、および緑膿菌をはじめとする薬剤感受性サーベイランスを継続し、これに基づいたモンテカルロ・シミュレーションなどを活用した、薬剤部による感染症診療支援業務も重要であると考えられた。また、院内 ICT ラウンド、薬剤管理指導業務を介したカルバペネム適正使用の取り組みとして、「抗菌薬の体内動態(pharmacokinetics; PK)-原因菌に対する抗菌活性(pharmacodynamics; PD)」を考慮した処方支援も重要になると考えている。

カルバペネムをはじめとする抗菌薬の適正使用には ICT の積極的な介入によって、カルバペネム以外での治療実績、あるいはカルバペネムから他系統の抗菌薬への de-escalation による治療実績を蓄積していくことが重要である。カルバペネムは重症感染症に対する切り札的抗菌薬であることを周知徹底し、使用届出制、許可制といった使用コントロールを含めた院内ガイドラインの策定についても検討する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 古川恵一：カルバペネム系抗菌薬の使用コントロール多剤耐性緑膿菌(MDRP)等の耐性菌を考慮した抗菌薬適正使用. MMJ 2006; 2(7): 656-8.
- 2) Cao B, Wang H, Sun H, Zhu Y, Chen M: Risk factors clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. J Hosp Infect 2004;

- 57(2): 112-8.
- 3) 吉田 勇, 藤村享滋, 地主 豊, 東山伊佐夫, 杉森義一, 山野佳則: 各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陰性桿菌の感受性サーベイランス. 日化療会誌 2006; 54(4): 355-77.
 - 4) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1989年): 微量液体希釈によるMIC測定法(微量液体希釈法)—日本化学療法学会標準法—. Chemotherapy 1990; 38(1): 102-5.
 - 5) Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI): Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement, M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Wayne, Pa.
 - 6) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 渡邊直樹, 上原信之, 保嶋 実, 他: Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2006年臨床分離株の感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot 2007; 60(6): 344-77.
 - 7) Linden P: Safety profile of meropenem: an updated review of over 6,000 patients treated with meropenem. Drug Saf 2007; 30(8): 657-68.
 - 8) Pérez FJ, Gimeno C, Navarro D, García-de-Lomas J: Meropenem permeation through the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa* can involve pathways other than the OprD porin channel. Chemotherapy 1996; 42(3): 210-14.
 - 9) Quale J, Bratu S, Gupta J, Landman D: Interplay of efflux system, ampC, and oprD expression in carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(5): 1633-41.
 - 10) 田村昌行: 当院において分離された緑膿菌の薬剤感受性. 日化療会誌 2008; 56(3): 313-6.
 - 11) 野口 薫, 後藤直正: 緑膿菌における薬剤耐性の分子機構. 化療の領域 2007; 23(2): 215-20.
 - 12) 井田孝志: 緑膿菌におけるメタロ- β -ラクタマーゼの最近の動向. 化療の領域 2007; 23(2): 227-34.
 - 13) 三和秀明, 木村美司, 地主 豊, 藤村享滋, 西川徹, 宗景 正, 他: Doripenemの抗緑膿菌活性. 日化療会誌 2005; 53(S1) 80-91.
 - 14) Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K, Fujimoto S, Ike Y: Potency of Carbapenems for the prevention of Carbapenem-Resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*-The High potency of a New Carbapenem Doripenem. J Antibiot (Tokyo) 2006; 59: 220-8.
- 〔連絡先: 〒179-0072 東京都練馬区光が丘2丁目11番1号
日本大学医学部付属練馬光が丘病院薬剤部 栃倉尚広
E-mail: tochikura.naohiro@nihon-u.ac.jp〕

***Use of Carbapenems and Antibacterial Susceptibility of Clinical Isolates of
Pseudomonas aeruginosa***

Naohiro TOCHIKURA¹⁾, Morio KABURAGI¹⁾, Syuukou YAMADATE²⁾, Hiroyuki MOTOISHI⁵⁾ and Kuniki HAYASHI^{3,4)}

¹⁾*Department of Pharmacy, ²⁾Department of Clinical Laboratory,*

³⁾*Department of Clinical Laboratory, Nihon University, School of Medicine, Nerima Hikarigaoka Hospital,*

⁴⁾*Presently Surgery and Gastroenterology, Nagayama Clinic, ⁵⁾Department of Pharmacy, Soka Citizen Hospital*

Abstract

We investigated the use of carbapenems in our hospital between January 2005 and June 2008, and examined the trend of susceptibility to different antibacterial agents and cross-resistance using 813 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from in-patients. We conducted susceptibility tests to carbapenems on 38 strains isolated during a three-month period from November 2007, for comparison with the findings of nationwide surveillance. The amount of carbapenems used markedly increased by approximately 2 times in July-December 2007 (later half) compared to January-June 2007 (first half). From 2005 to 2007, annual changes in susceptibility were low, and the susceptibility rates were maintained at 90% or above for AMK, GM, CPFX, LVFX, PIPC and CFPM; and at 80% or above for IPM and MEPM. In 2008, the number of antibiotics with susceptibility rates of 90% or above was reduced to only three: AMK, GM and PIPC. These results suggested that increased use of carbapenems was related to decreases in susceptible bacteria. Comparison of the susceptibility rates to different antibacterial agents of 35 IPM-resistant strains and 27 MEPM-resistant strains isolated during a one-year period from July 2007 found that the susceptibility rates were low in MEPM-resistant strains. Comparison of the susceptibility results of strains isolated from November 2007 to January 2008 with the nationwide surveillance data found that the MEPM-resistant rate was higher at 23.7%. Comparison of the resistance rates to carbapenems showed that the resistance rate to DRPM was the lowest at 22-33%. No metallo-beta-lactamase-producing and no multi-drug resistant *P. aeruginosa* strains were observed. Although the present study period was only for a short period of 3.5 years, the results indicated that increased use of carbapenems is associated with decreases in susceptibility rates; in particular MEPM-resistant strains showed decreased susceptibility to various antibacterial agents including carbapenems. In the future, survey of the trends of carbapenem use and surveillance of bacterial susceptibility should be continued to ensure correct use of carbapenems.

Key words : carbapenems, *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance