

## 【市販後調査】

## 各種抗菌薬に対する 2002 年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス

吉田 勇・藤村 享滋・地主 豊・東山伊佐夫・杉森 義一・山野 佳則

塩野義製薬株式会社創薬研究所\*

(平成 18 年 3 月 6 日受付・平成 18 年 4 月 10 日受理)

2002 年に全国 15 施設において種々の臨床材料から分離された好気性グラム陰性菌 19 菌種属, 1,163 株に対する各種抗菌薬の MIC を主に微量液体希釈法で測定し, 抗菌力の比較検討を行った。腸内細菌科の抗菌薬感受性は, ほとんどの  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬に対して, 2000 年分離株のデータに比べ耐性化傾向は認められなかったが, ニューキノロン系抗菌薬 (NQs) に対する低感受性株を含む耐性株の分離頻度は引き続き上昇していた。*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. における extended spectrum  $\beta$ -lactamase 産生株と考えられる株の分離頻度は, それぞれ 14%, 15%, 8.1% であった。*Moraxella catarhalis* に対し, 多くの抗菌薬は良好な抗菌力を有していたが, *Neisseria gonorrhoeae* では NQs 低感受性株を含む耐性株は 87% と, 2000 年と同様きわめて高い分離頻度であった。*Haemophilus influenzae* における  $\beta$ -lactamase 産生株は 6% であり, PCR 法によるペニシリン結合蛋白質 (PBP)3 の変異から判定した  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant 株の分離頻度は 50% であった。*Pseudomonas aeruginosa* に対する各抗菌薬の抗菌力は全般的に低下しており, doripenem のみが, MIC<sub>90</sub> で 8  $\mu$ g/mL を示した。抗 *P. aeruginosa* 薬 10 薬剤に対する感受性解析の結果, 7 薬剤以上に耐性の株の分離率は 14.4% であった。*P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非醗酵グラム陰性菌においても, NQs を含むほとんどの抗菌薬の抗菌力は 2000 年分離株のデータに比較して低下していた。

**Key words:** clinical isolate, surveillance, gram-negative bacteria, multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, drug susceptibility

感染症治療において, 各菌種の抗菌薬に対する最新の感受性状況を把握することは, empiric chemotherapy のための抗菌薬を適正に選択すること, あるいは菌種属決定後の感受性検査に用いる抗菌薬を選択するうえで重要な情報になる。また, 新規抗菌薬の開発および既発売抗菌薬についての評価を行う際, 最近の臨床分離株に対する各種抗菌薬の抗菌力の現状を調査し, 将来の感受性動向を予測するためには, 経年変動調査の継続が必要となる。そこでわれわれは 1992 年より隔年で感受性調査を行い, その成績を報告<sup>1-9)</sup>してきている。今回引き続き 2002 年に全国 15 施設の各種臨床材料から分離された好気性グラム陰性菌 19 菌種属, 1,163 株について, 各種抗菌薬の MIC 測定を行ったので, これらの抗菌薬感受性成績について報告する。

## I. 材料と方法

## 1. 使用抗菌薬

ペニシリン系抗菌薬 (PCs) : benzylpenicillin (PCG, U. S. Pharmacopeia (USP)), ampicillin (ABPC, USP), piperacillin (PIPC, USP), セフェム系抗菌薬 (CEPs) : cefazolin (CEZ, シグマ), cefotiam (CTM, USP), ceftriaxone (CTRX, USP), ceftazidime (CAZ, USP), cefoperazone (CPZ, USP), cefsulodin (CFS, 国

立感染症研究所), cefpirome (CPR, 塩野義製薬), ceftazidime (CTM, 武田薬品工業), cefepime (CFPM, ブリストル製薬), cefmetazole (CMZ, USP), latamoxef (LMOX, 塩野義製薬), flomoxef (FMOX, 塩野義製薬), cefaclor (CCL, 塩野義製薬), cefdinir (CFDN, 藤沢薬品工業), cefpodoxime (CPDX, 三共), cefteteram (CFTM, 富山化学工業), ceftibuten (CETB, 塩野義製薬), cefditoren (CDTR, 明治製薬), cefcapene (CFPN, 塩野義製薬), ペネム系抗菌薬 : faropenem (FRPM, サントリ), カルバペネム系抗菌薬 (CBPs) : imipenem (IPM, USP), meropenem (MEPM, 住友製薬), panipenem (PAPM, 三共), biapenem (BIPM, ワイス), doripenem (DRPM, 塩野義製薬), モノバクタム系抗菌薬 : aztreonam (AZT, USP), アミノグリコシド系抗菌薬 (AGs) : tobramycin (TOB, 塩野義製薬), amikacin (AMK, USP), ニューキノロン系抗菌薬 (NQs) : ciprofloxacin (CPFX, USP), levofloxacin (LVFX, 第一製薬), tosufloxacin (TFLX, 富山化学工業), gatifloxacin (GFLX, 杏林製薬), moxifloxacin (MFLX, バイエル薬品), マクロライド系抗菌薬 (MLs) : clarithromycin (CAM, USP), azithromycin (AZM, USP), その他 : sulbactam

\*大阪府豊中市二葉町 3-1-1

Table 1. Susceptibility distribution of 148 clinical isolates of *Escherichia coli*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )												50%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	$> 64$		
ABPC					4	52	38	8	2		2	42	4	$> 64$
SBT/ABPC						26	62	15	16	14	11	4	4	64
PIPC		1	3	2	3	41	42	8	7	1		40	4	$> 64$
CEZ					37	64	21	5	10	4	4	3	2	16
CTM	41	55	27	12	5	4			1	1	1	1	0.125	0.5
CTRX	117	26	2		2							1	$\leq 0.063$	0.125
CAZ	23	78	33	8	4	1	1						0.125	0.25
CPR	136	5	4		1	1						1	$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CZOP	101	39	4	2		1						1	$\leq 0.063$	0.125
CFPM	129	9	7	1	1			1					$\leq 0.063$	0.125
SBT/CPZ	3	21	39	37	15	13	9	4	4	2	1		0.5	4
CMZ			1	56	56	22	8	3	1	1			1	2
LMOX	36	51	48	8	3	2							0.125	0.25
FMOX	102	32	8	3	1	1	1						$\leq 0.063$	0.125
CCL				5	11	50	43	17	8	5	5	4	4	16
CFDN		35	69	29	10	1		2		1		1	0.25	1
CPDX		3	47	64	20	7	2		3	1		1	0.5	1
CFTM	2	46	55	27	12	1	3		1			1	0.25	1
CDTR	2	19	75	34	9	3	1	3	1			1	0.25	1
CETB	20	42	55	22	4	2		2		1			0.25	0.5
CFPN		3	46	60	31	6		1				1	0.5	1
FRPM			4	60	60	20	4						1	2
IPM	8	113	22	4	1								0.125	0.25
MEPM	148												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
PAPM	37	104	6	1									0.125	0.125
BIPM	135	9	2	2									$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
DRPM	148												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
AZT	78	45	13	5	2	1	2					2	$\leq 0.063$	0.25
CPFX	110	8	5	5	3	1	1	1	5	4	2	3	$\leq 0.063$	8
TFLX	115	4	2	5	4	2		4	2			10	$\leq 0.063$	8
LVFX	113	3	4	9	2	1	2	5	7	2			$\leq 0.063$	4
GFLX	114	4	3	9	1	1	1	11	4				$\leq 0.063$	8
MFLX	111	6	4	5	5	1	1	4	6	5			$\leq 0.063$	8
FOM				70	66	9		1		2			1	1

ABPC: ampicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CPR: ceftiofime, CZOP: ceftiofime, CFPM: cefepime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CMZ: cefmetazole, LMOX: latamoxef, FMOX: floximef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: cefteteram, CDTR: cefditoren, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, FRPM: faropenem, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, BIPM: biapenem, DRPM: doripenem, AZT: aztreonam, CPFX: ciprofloxacin, TFLX: tosufloxacin, LVFX: levofloxacin, GFLX: gatifloxacin, MFLX: moxifloxacin, FOM: fosfomicin.

(SBT, USP), clavulanic acid (CVA, 国立感染症研究所), minocycline (MINO, USP), fosfomicin (FOM, 塩野義製薬), sulfamethoxazole-trimethoprim (ST, 塩野義製薬)。すべての抗菌薬は力価の明らかな原末を使用し、44 抗菌薬のなかから菌種により適応菌種等を参考に適宜測定抗菌薬を選択した。

## 2. 使用菌株

全国の 15 医療施設の中央検査室において、種々の臨床材料から 2002 年に分離された好気性グラム陰性菌の各菌種を、施設ごとにほぼ同数ずつ収集した。収集が困難

であった *Neisseria gonorrhoeae* については、多数の株の分与をシオノギ バイオメディカル ラボラトリーズより受けた。収集株は、当研究所にて Manual of Clinical Microbiology Seventh Edition<sup>10)</sup> に準じた方法で再同定した後、実験に使用した。

## 3. 抗菌薬感受性試験

抗菌薬感受性試験は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI (旧 NCCLS))<sup>11,12)</sup> の標準法に準じ、CLSI の指定菌株<sup>11,12)</sup> を精度管理用菌株として使用して MIC を測定した。感受性測定用培地として、ほとんどの

Table 2. Susceptibility distribution of 75 clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )												50%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	$> 64$		
PIPC					2	2	11	27	20	10	1	2	8	32
CEZ					36	36	1	1				1	2	2
CTM	2	42	23	5		2						1	0.125	0.5
CTRX	67	5	2									1	$\leq 0.063$	0.125
CAZ	27	26	18	2	2								0.125	0.25
CPR	69	3	1	1								1	$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CZOP	61	9	4	1									$\leq 0.063$	0.125
CFPM	69	3	2		1								$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
SBT/CPZ		4	38	24	4	2	1	1				1	0.25	1
CMZ				22	40	8	3	1	1				1	2
LMOX	14	45	14		2								0.125	0.25
FMOX	57	16		2									$\leq 0.063$	0.125
CCL				35	36	3						1	1	1
CFDN	22	35	13	2	2							1	0.125	0.25
CPDX	12	43	15	2		2						1	0.125	0.25
CFTM	4	34	27	7		2						1	0.125	0.5
CDTR	3	32	30	7		2						1	0.25	0.5
CETB	70	3	2										$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CFPN	1	6	29	29	6	2	2						0.5	1
FRPM			5	46	18	4	1	1					0.5	1
IPM		22	38	9	6								0.25	0.5
MEPM	75												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
PAPM	6	38	23	8									0.125	0.5
BIPM	14	23	21	12	4	1							0.25	0.5
DRPM	66	7	2										$\leq 0.063$	0.125
AZT	57	15	2									1	$\leq 0.063$	0.125
CPFX	65	4	4	1						1			$\leq 0.063$	0.125
TFLX	68	2	2	2				1					$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
LVFX	58	11	1	3	1					1			$\leq 0.063$	0.125
GFLX	58	11	1	2	2				1				$\leq 0.063$	0.125
MFLX	34	26	7	4	3				1				0.125	0.5
FOM						2	18	33	10	7	1	4	8	32

Abbreviations; see footnote of Table 1

菌種では、cation濃度を調整した Mueller-Hinton broth (Difco) (CAMHB) を使用した CLSI の方法で行ったが、一部の菌種および抗菌薬においては日本化学療法学会の標準法(微量液体希釈法)<sup>13)</sup>で行った。すなわち、*Haemophilus* 属の測定には、0.5% yeast extract 添加 CAMHB に 5% 馬溶血液と 0.0015% NAD を添加した培地を使用し、ST は、CAMHB に 7.5% 馬溶血液を添加した培地を用いた。ST の sulfamethoxazole と trimethoprim の混合比は 19:1 で測定し、MIC は trimethoprim の濃度で表示した。また、*N. gonorrhoeae* の測定には、GC Medium (Difco) に Iso Vitale X Enrichment (BBL) を 1% 添加した培地を、FOM の測定には、25  $\mu\text{g/mL}$  の glucose-6-phosphate を添加した Mueller-Hinton agar (Difco) 培地をそれぞれ使用して寒天平板希釈法で行った。

#### 4. $\beta$ -lactamase 産生試験

Nitrocefin を反応基質とする chromogenic 法により行った。すなわち、nitrocefin 125  $\mu\text{g/mL}$  溶液に各菌株のコロニーを懸濁し、30 分後および一晩後の色の変化を目視で判定し、色調が黄色から橙色に変化した菌株を  $\beta$ -lactamase 産生株とした。

#### 5. Extended spectrum $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生株検査

*Escherichia coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属については、ESBL 産生性の有無について CLSI の検出法<sup>11,12)</sup> に準じて検査を実施した。CAZ あるいは CPR のどちらか一方の薬剤の MIC が 2  $\mu\text{g/mL}$  以上を示し、かつ CVA 4  $\mu\text{g/mL}$  併用時に 8 倍以上感性に変化した菌株を ESBL 産生株と判定した。

Table 3. Susceptibility distribution of 60 clinical isolates of *Klebsiella oxytoca*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )												50%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	$> 64$		
PIPC				1		2	11	13	18	8	3	4	16	64
CEZ					7	18	8	7	8	4	3	5	4	64
CTM	13	23	16	4		1	1		1			1	0.125	0.5
CTRX	49	9						1				1	$\leq 0.063$	0.125
CAZ	33	13	9	4			1						$\leq 0.063$	0.25
CPR	55	1	2	1								1	$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CZOP	49	9	1						1				$\leq 0.063$	0.125
CFPM	55	2	1	1								1	$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
SBT/CPZ	1	5	12	6	7	15	8	2		1	1	2	1	4
CMZ				30	20	7	3						0.5	2
LMOX	8	32	15	4	1								0.125	0.25
FMOX	49	9	1	1									$\leq 0.063$	0.125
CCL				26	21	8	1			1		3	1	2
CFDN	31	15	9	3						1		1	$\leq 0.063$	0.25
CPDX	16	27	10	5	1							1	0.125	0.5
CFTM	8	30	13	7	1							1	0.125	0.5
CDTR	9	26	16	7	1							1	0.125	0.5
CETB	57	2		1									$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CFPN	2	7	31	11	7	1					1		0.25	1
FRPM			3	32	21	3		1					0.5	1
IPM		13	33	13	1								0.25	0.5
MEPM	60												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
PAPM		37	19	2	2								0.125	0.25
BIPM	8	11	25	16									0.25	0.5
DRPM	57	3											$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
AZT	23	19	13	3						1		1	0.125	0.25
CPFY	57			2					1				$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
TFLX	57	1		1				1					$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
LVFX	50	6	1	2				1					$\leq 0.063$	0.125
GFLX	52	3	2	2			1						$\leq 0.063$	0.125
MFLX	36	15	3	4	1				1				$\leq 0.063$	0.25
FOM						1	20	23	15			1	8	16

Abbreviations; see footnote of Table 1

## 6. $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) の検出

*H. influenzae* については、生方ら<sup>10)</sup>の報告に基づき BLNAR の検出をインフルエンザ菌遺伝子検出試薬（湧永薬品）を使用して、ペニシリン結合蛋白質（PBP）3 の変異を PCR 法を用いて検出した。

## II. 結 果

### 1. 腸内細菌科

#### 1) *Escherichia coli*

*E. coli* 148 株に対する 34 抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績を Table 1 に示した。抗菌力が最も強かった抗菌薬は MEPM および DRPM であり、全株の増殖を 0.063  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下で阻止していた。次いで BIPM, CPR が強く、 $\text{MIC}_{90}$  は 0.063  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下であった。CEZ, SBT/CPZ, CMZ, CCL を除く CEPs および IPM, PAPM,

FOM も  $\text{MIC}_{90}$  が 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下と良好な抗菌力を示した。すべての CBPs において、2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の MIC を示す菌株はなく、低感受性を含め耐性株は認められなかったが、すべての NQs に対して MIC 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の耐性を示す株が 14~16 株検出され、 $\text{MIC}_{90}$  は、4~8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を示した。ESBL 産生株と判定された菌株は 2 株検出され、そのうちの 1 株は NQs にも耐性であった。

#### 2) *Klebsiella pneumoniae*

*K. pneumoniae* 75 株に対する 32 抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績を Table 2 に示した。PIPC, CEZ, CMZ, FOM を除くすべての抗菌薬は  $\text{MIC}_{90}$  として 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下の良好な抗菌力を示した。特に、MEPM, CETB および DRPM は強い抗菌力を示し、全株の発育を 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下で阻止した。ESBL 産生株と判定された菌株は 1 株のみであったが、多くの  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬

Table 4. Susceptibility distribution of 53 clinical isolates of *Proteus mirabilis*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )												50%	90%	
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	$> 64$			
PIPC			7	24	14	2							6	0.5	$> 64$
CEZ							28	18	3				4	4	16
CTM		18	24	5	1						1		4	0.25	1
CTRX	49												4	$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CAZ	46	6		1									4	$\leq 0.063$	0.125
CPR	45	4											4	$\leq 0.063$	0.125
CZOP		19	30										4	0.25	0.25
CFPM	43	7											3	$\leq 0.063$	0.125
SBT/CPZ				15	22	13		2	1					1	2
LMOX		33	16	4										0.125	0.25
FMOX		8	32	13										0.25	0.5
CFDN	18	29	1								4	1		0.125	0.25
CPDX	46	3											4	$\leq 0.063$	0.125
CFTM	47	2											4	$\leq 0.063$	0.125
CDTR	41	8											4	$\leq 0.063$	0.125
CETB	49	1		1	1	1								$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CFPN	43	6									1		3	$\leq 0.063$	0.125
FRPM					1	7	20	22	3					4	8
IPM				1	6	38	8							2	4
MEPM	35	18												$\leq 0.063$	0.125
PAPM				2	22	29								2	2
BIPM				2	6	37	8							2	4
DRPM		2	38	13										0.25	0.5
AZT	50					1							2	$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CPFX	43	2	1			2	1	3			1			$\leq 0.063$	2
TFLX	3	16	25	1	1			3	1				3	0.25	8
LVFX	39	6	1			4	1	1			1			$\leq 0.063$	2
GFLX	3	25	15	2	1	1	2	2	1			1		0.125	4
MFLX		7	24	14	1		1	3			2	1		0.25	8
FOM			1	2	8	17	8	2	2	1	5	7		2	$> 64$

Abbreviations; see footnote of Table 1

(BLs) に  $64 \mu\text{g}/\text{mL}$  を超える高度耐性を示し、同時に NQs にも  $8 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上の耐性であった。この ESBL 産生株と判定された菌株に  $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下の MIC を示した抗菌薬は、CZOP, LMOX, FMOX, CETB およびすべての CBPs であった。

### 3) *Klebsiella oxytoca*

*K. oxytoca* 60 株に対する 32 抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績を Table 3 に示した。PIPC, CEZ, SBT/CPZ, CMZ, CCL, FOM 以外の抗菌薬は  $\text{MIC}_{90}$  として  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下の良好な抗菌力を示した。特に強い抗菌力を示したのは、MEPM, DRPM で、全株の発育を  $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下で阻止した。ESBL 産生株と判定された菌株は 1 株のみであったが、多くの BLs に  $64 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上の高度耐性を示すとともに、すべての NQs に対して非感性である MIC  $4\sim 16 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示した。この ESBL 産生株と判定された菌株に  $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下の MIC を示した抗菌薬は、FMOX, CETB, MEPM, BIPM および DRPM で

あった。

### 4) *Proteus mirabilis*

*P. mirabilis* 53 株に対する 30 抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績を Table 4 に示した。PIPC, CEZ, CTM, SBT/CPZ 以外の CEPs, AZT, MEPM, DRPM は  $\text{MIC}_{90}$  として  $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下の強い抗菌力を示した。そのなかでもきわめて強い抗菌力を示したのは MEPM で、全株の発育を  $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下で阻止し、次いで、CAZ, LMOX, FMOX, DRPM が強い抗菌力を示し、全株の発育を  $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下で阻止した。ESBL 産生株と判定された菌株は 4 株検出され、CBPs を除くほとんどの BLs に  $32 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上の耐性を示し、3 株は NQs にも耐性を示した。この ESBL 産生株と判定された 4 株のうちの 3 株以上に感性を示した抗菌薬は、CAZ, LMOX, FMOX および CETB であった。

### 5) *Proteus vulgaris*

*P. vulgaris* 46 株に対する 30 抗菌薬の抗菌力を調べ、そ

Table 5. Susceptibility distribution of 46 clinical isolates of *Proteus vulgaris*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )												50%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	$> 64$		
PIPC		1	3	6	13	8	6	2	2	1		4	1	32
CEZ						1	2						$> 64$	$> 64$
CTM		1	2										$> 64$	$> 64$
CTRX	19	4	3	3	3			1		2	2	9	0.125	$> 64$
CAZ	29	11	2	2	2								$\leq 0.063$	0.25
CPR	14	16	6	5	1	1		3					0.125	1
CZOP		2	2	4	8	10	1	4	2	1	1	11	2	$> 64$
CFPM	16	13	10	2	2	2						3	0.125	2
SBT/CPZ				5	17	19	4	1					2	4
LMOX		8	33	4						1			0.25	0.5
FMOX		4	20	18	2	1			1				0.25	0.5
CFDN	2	1	1			1		11	12	6	3	9	16	$> 64$
CPDX	7	6	14	5	3	4	1						0.25	$> 64$
CFTM	22	6	8	2	2				1	1	1	3	0.125	32
CDTR	17	10	8	3	1			2	1			4	0.125	16
CETB	43	2				1							$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CFPN	13	12	8	6	1		1	1		1	1	2	0.125	8
FRPM					6	19	16	3		1	1		2	8
IPM			1	1	6	30	7	1					2	4
MEPM	33	12	1										$\leq 0.063$	0.125
PAPM				2	19	21	3	1					2	2
BIPM			1	2	14	24	4		1				2	4
DRPM		7	32	6		1							0.25	0.5
AZT	40	2	1	2	1								$\leq 0.063$	0.125
CPFX	42	1	1		1		1						$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
TFLX	23	13	6		2			1		1			$\leq 0.063$	0.25
LVFX	42		2				2						$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
GFLX	21	19	2		2	1		1					0.125	0.25
MFLX		13	19	9	1	2		1		1			0.25	1
FOM					1	19	9	7	5	2	2	1	4	32

Abbreviations; see footnote of Table 1

の成績を Table 5 に示した。MEPM は特に強い抗菌力を有し、MIC<sub>90</sub> で 0.125  $\mu\text{g/mL}$  を示し、すべての株の増殖を 0.25  $\mu\text{g/mL}$  で阻止していた。MIC<sub>90</sub> で 0.5  $\mu\text{g/mL}$  以下を示す抗菌薬は、MIC<sub>90</sub> および MIC<sub>50</sub> で抗菌力の強い順に示すと、CETB, CPFX, LVFX, AZT, CAZ, TFLX, GFLX, LMOX, FMOX, DRPM であった。ESBL 産生株と判定された株は 4 株検出されたが、それ以外にも、CTRX, CZOP 等の BLs に対して感受性の低下した菌株が多数分離された。ESBL 産生株と NQs 感受性低下株は同一ではなかった。

#### 6) *Providencia* 属

*Providencia rettgeri* 19 株 および *Providencia stuartii* 16 株 に対する 28 抗菌薬の抗菌力を *Providencia* 属として Table 6 に示した。MIC<sub>90</sub> で 0.25  $\mu\text{g/mL}$  以下の強い抗菌力を示した抗菌薬は、AZT, CETB, MEPM, DRPM および LMOX であった。NQs については耐性を含む多数の感受性の低下した株が存在し、MIC<sub>90</sub> で 4  $\mu\text{g/mL}$

以上を示した。

#### 7) *Morganella morganii*

*M. morganii* 55 株 に対する 28 抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績を Table 7 に示した。CFPM, MEPM, CPR, DRPM, および LMOX は MIC<sub>90</sub> で 0.5  $\mu\text{g/mL}$  以下の強い抗菌力を示し、特に CFPM と MEPM はすべての株の増殖を 0.25  $\mu\text{g/mL}$  で阻止していた。NQs には 4~9 株の非感性株 (MIC 2 あるいは 4  $\mu\text{g/mL}$  以上) が存在し、MIC<sub>90</sub> で 1~4  $\mu\text{g/mL}$  であった。

#### 8) *Citrobacter freundii* group

*C. freundii* 40 株, *Citrobacter braakii* 10 株, *Citrobacter youngae* 4 株 および *Citrobacter werkmanii* 2 株 に対する 28 抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績を *C. freundii* group として Table 8 に示した。MEPM および DRPM の抗菌力は特に強く、MIC<sub>90</sub> は 0.063  $\mu\text{g/mL}$  を示した。また BIPM, PAPM, IPM および FOM の抗菌力も強く、MIC<sub>90</sub> は 1  $\mu\text{g/mL}$  以下であった。CBPs を除く他の抗菌

Table 6. Susceptibility distribution of 35 clinical isolates of *Providencia* spp.\*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )												50%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC			2	4	5	2	3	8	2	5	1	3	8	64
CEZ			1	1		1	1		1		3	27	> 64	> 64
CTRX	16	11	2	3	1	1			1				0.125	0.5
CAZ	12	8	5	3	1	2	4						0.125	4
CPR	18	5	2	3	1		1	1	4				$\leq 0.063$	16
CZOP	22	2	4	2	1	1	1		2				$\leq 0.063$	2
CFPM	25	5	1			2			2				$\leq 0.063$	2
SBT/CPZ			3	3	10	1	2	5	5	5		1	4	32
LMOX	13	15	4	2							1		0.125	0.25
FMOX	14	6	4	4	2	1	3					1	0.125	4
CFDN	16	3	2	1	1	1	2	1		1	5	2	0.125	64
CPDX	18	1	4	2	3	4	1					2	$\leq 0.063$	2
CFTM	16	4		4	1	4	2	2		1		1	0.125	8
CDTR	12	4		4	3	2	4	1		1	2	2	0.5	64
CETB	34								1				$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CFPN	18		4	6	2	2	2		1				$\leq 0.063$	2
IPM				5	21	8	1						1	2
MEPM	29	4	1		1								$\leq 0.063$	0.125
PAPM			5	17	10	2	1						0.5	1
BIPM			2	8	16	7	2						1	2
DRPM	5	15	12	3									0.125	0.25
AZT	34						1						$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CPFX	19	1		1		9	2		2			1	$\leq 0.063$	4
TFLX	10	7	2	2	1		5	3	3			2	0.25	16
LVFX	2	5	10	2	2	1	7	3	1		2		0.5	8
GFLX	2	4	8	5	3		7	2	3		1		0.5	16
MFLX		6	8	5	2	1		7	2	2	2		0.5	32
FOM					1	9		2	8	9		6	16	> 64

\* *P. rettgeri*, 19 strains; *P. stuartii*, 16 strains

Abbreviations; see footnote of Table 1

薬では感受性分布域が広く、MICで64  $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す高度耐性株が多く、多くの抗菌薬で認められた。

9) *Enterobacter cloacae*

*E. cloacae* 80株に対する28抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績をTable 9に示した。MEPMおよびDRPMの抗菌力は強く、MIC<sub>90</sub>は0.125  $\mu\text{g/mL}$ を示し、すべての株の増殖を0.5  $\mu\text{g/mL}$ で阻止していた。またBIPM、PAPMおよびIPMの抗菌力も強く、MIC<sub>90</sub>は1  $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。その他のBLsにおいては、感受性分布域が広く、MICで64  $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す高度耐性株も多く、多くの抗菌薬で認められた。NQsはMIC<sub>90</sub>で1  $\mu\text{g/mL}$ 以下と優れた抗菌力を示したが、MIC 4  $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す株が2~3株検出された。

10) *Enterobacter aerogenes*

*E. aerogenes* 40株に対する28抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績をTable 10に示した。MEPM、DRPMおよびNQsの抗菌力は強く、MIC<sub>90</sub>は $\leq 0.063$ ~0.25  $\mu\text{g/mL}$ で

あった。ほとんどのBLsにおいて、感性株より感受性の低下した株が10株検出されたが、そのうちの1株はFRPM、MEPM、PAPM、DRPMにも感受性の低下した株であった。NQsに感受性の低下した菌株は検出されなかった。

11) *Serratia marcescens*

*S. marcescens* 87株に対する28抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績をTable 11に示した。MEPMおよびDRPMの抗菌力は優れ、MIC<sub>90</sub>で0.125~0.25  $\mu\text{g/mL}$ を示した。その他の注射用BLsでMIC<sub>90</sub>で2  $\mu\text{g/mL}$ 以下と良好な抗菌力を示したのは、CPR、CFPM、PAPM、AZT、CZOP、CAZ、IPMおよびBIPMであった。しかし、すべての抗菌薬において感受性分布域は広く、CBPsを除く抗菌薬には耐性株も多数分離された。MEPMおよびDRPMに4  $\mu\text{g/mL}$ 以上のMICを示す4株は、AZTに対して感性を示した1株を除いてすべてのBLsに対して感受性が低下していた。

Table 7. Susceptibility distribution of 55 clinical isolates of *Morganella morganii*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )												50%	90%	
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	$> 64$			
PIPC					5	7	9	10	2	2	6	14	8	$> 64$	
CEZ													55	$> 64$	$> 64$
CTRX	14	13	6	5	5	3	6	2	1					0.25	4
CAZ	4	6	8	11	5	7	1	5	7	1*				0.5	16
CPR	31	14	5	3	2									$\leq 0.063$	0.25
CZOP		15	24	1	4	1		2	1	5	1	1		0.25	32
CFPM	49	5	1											$\leq 0.063$	0.125
SBT/CPZ					1	22	18	10	2	2				4	8
LMOX		21	27	4	2	1								0.25	0.5
FMOX							8	33	11	3				8	16
CFDN						1	4	16	16	11	4	3		16	64
CPDX			2	7	5	3	11	9	1	6	5	6		4	$> 64$
CFTM	3	15	7	6	5		4	4	3	2	5	1		0.5	64
CDTR		7	11	3	6	7	6	5	3	4	2	1		2	32
CETB	8	16	10	2	3	4		4	2	3	2	1		0.25	32
CFPN		7	11	16	4	3	2	8	3	1				0.5	8
IPM					3	25	27							2	4
MEPM	24	23	8											0.125	0.25
PAPM				1	7	43	4							2	2
BIPM				7	20	28								2	2
DRPM		7	26	21	1									0.25	0.5
AZT	34	4	2	5	6	1	3							$\leq 0.063$	1
CPFEX	44		2		5	2			1			1		$\leq 0.063$	1
TFLX	29	7	5	3	2	1	5		2			1		$\leq 0.063$	4
LVFX	39	2	3	1	5	2	1	1			1			$\leq 0.063$	1
GFLX	28	11	5	1	1	6	1		1		1			$\leq 0.063$	2
MFLX	5	23	9	6	1	2	5	2		1		1		0.125	4
FOM								1	1	1	1	51		$> 64$	$> 64$

\* MIC  $> 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 

Abbreviations; see footnote of Table 1

2. *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* 属1) *Neisseria gonorrhoeae*

*N. gonorrhoeae* 46 株に対する 18 抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績を Table 12 に示した。Penicillinase 産生株 (PPNG) は検出されなかった。いずれの抗菌薬も感受性から耐性まで広い感受性分布を示した。良好な抗菌力を示す抗菌薬はなく、CFDN と CFTM が MIC<sub>90</sub> で  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示したが、その他の抗菌薬の MIC<sub>90</sub> は  $4 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上を示した。NQs に対する耐性株の分離頻度は高く、CPFEX 耐性株 (MIC:  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上) が 33 株 (71.7%) 認められ、いずれの NQs も MIC<sub>50</sub> で  $4 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上を示した。

2) *Moraxella catarrhalis*

*M. catarrhalis* 55 株に対する 25 抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績を Table 13 に示した。ABPC の MIC が  $\leq 0.063 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示した 1 株を除き、他の株はすべて  $\beta$ -lactamase 産生株であった。ほとんどの抗菌薬は強い抗

菌力を有していたが、そのなかで、特に強い抗菌力を示した抗菌薬は、CBPs, NQs, LMOX および AZM で、全株の発育を  $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下で阻止していた。

3) *Haemophilus influenzae*

*H. influenzae* 100 株に対する 31 抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績を Table 14 に示した。NQs の抗菌力はきわめて強く、全株の増殖を  $0.063 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下で阻止していた。BLs では CDTR, CTRX, MEPM, PIPC, CAZ および LMOX の抗菌力が優れ、MIC<sub>90</sub> は  $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下であった。次いで CFTM, CPR, DRPM, CFPN, AZT, CFPM, AZM が良好な抗菌力を示し、MIC<sub>90</sub> で  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下であった。*H. influenzae* 100 株を  $\beta$ -lactamase 産生試験と PCR 法に基づく PBP3 の変異の有無の結果から  $\beta$ -lactamase-negative ABPC-susceptible *H. influenzae* (BLNAS) 48 株、 $\beta$ -lactamase-positive ABPC-resistant *H. influenzae* (BLPAR) および  $\beta$ -lactamase-positive CVA/amoxicillin-resistant *H. influenzae* (BLPACR) 6 株および BLNAR 46 株に分類して Tables 15~17 に示

Table 8. Susceptibility distribution of 56 clinical isolates of *Citrobacter freundii* group<sup>a)</sup>

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )												50%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC						3	16	6	2	4	2	23	32	> 64
CTM			1	5	11	16	1	3		1	4	14	2	> 64
CTRX		8	14	5	4	1	1		1	5	4	13	1	> 64
CAZ			14	18	5	2		1	1	15 <sup>b)</sup>			0.5	> 16
CPR	21	6	5	1	4	4	3		3	6	3		0.25	32
CZOP	31	5	1	2	1	3	4	4	3	1		1	$\leq 0.063$	8
CFPM	33	4	1	5	4	6	2	1					$\leq 0.063$	2
SBT/CPZ			1	12	11	4	1	3	4	10	7	3	2	64
LMOX	19	17	3				7	2	5	1	1	1	0.125	16
FMOX	2	1	4	3	8	6	9	4	1	4	8	6	4	> 64
CPDX						7	16	7	1	1	2	22	8	> 64
CFTM				10	8	8	5	1	1	1	2	20	4	> 64
CDTR				5	13	8	4	1	4	3	1	17	4	> 64
CETB				5	13	10	3	1			1	23	2	> 64
CFPN			2	15	9	2	3	2	1	4	15	3	2	64
FRPM			1	14	15	10	10	4	2				1	8
IPM		1	5	22	28								0.5	1
MEPM	53	1	1		1								$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
PAPM		8	13	33	1	1							0.5	0.5
BIPM	22	23	10	1									0.125	0.25
DRPM	52	2	1	1									$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
AZT	3	11	11	4				5	4	6	7	5	0.5	64
CPFX	36	4	5	4		1	2				2	2	$\leq 0.063$	4
TFLX	22	9	11	3	1	2	1	4	1		1	1	0.125	8
LVFX	21	5	13	6	4		2	1		2	1	1	0.25	4
GFLX	19	3	12	13		2	1	1	2	2	1		0.25	8
MFLX	16	10	1	14	4	5		1	2	1	1	1	0.5	8
FOM			25	21	6	2	1					1	0.5	1

<sup>a)</sup> *C. freundii*, 40 strains; *C. braakii*, 10 strains; *C. youngae*, 4 strains; *C. werkmanii*, 2 strains

<sup>b)</sup> MIC > 16  $\mu\text{g/mL}$

Abbreviations; see footnote of Table 1

した。なお、BLNARとしては、生方ら<sup>14)</sup>の分類のLow-BLNARとBLNARを合わせてBLNARとして集計した。BLPAR 6株のうち、4株はPBP3の変異も有していた。BLNASに対しては、ほとんどの薬剤が優れた抗菌力を示し、CTMおよびCAM以外の抗菌薬はMIC<sub>90</sub>で2  $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。それに比較して、BLNARに対しては、すべてのBLsの抗菌力が低下していた。そのなかで、PIPC、CTRX、CDTR、MEPMおよびCAZは優れた抗菌力を示し、MIC<sub>90</sub>で0.5  $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。*H. influenzae* 100株をABPCに対する感受性とPCR法によるPBP3の変異で分類した場合の結果をFig. 1に示した。ABPCに対する感受性におけるBLPACRは、 $\beta$ -lactamase-positiveでSBT/ABPCのMICが2  $\mu\text{g/mL}$ 以上とした。ABPCに対する感受性による分類では64%がBLNASであったが、PCRでのPBP3の変異による分類では48%がBLNASであった。

#### 4) *Haemophilus parainfluenzae*

*H. parainfluenzae* 28株に対する15抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績をTable 18に示した。CPR、CAZ、CFPM、MEPMおよびCZOPの抗菌力は優れ、MIC<sub>90</sub>で0.5  $\mu\text{g/mL}$ 以下を示した。NQsについては、*H. influenzae*の場合は全株MICで0.063  $\mu\text{g/mL}$ 以下の高感性株であったが、*H. parainfluenzae*ではMIC 2  $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す菌株が4株検出され、MIC<sub>90</sub>で4  $\mu\text{g/mL}$ 以上であった。

#### 3. ブドウ糖非醗酵グラム陰性菌

##### 1) *Pseudomonas aeruginosa*

*P. aeruginosa* 90株に対する23抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績をTable 19に示した。いずれの抗菌薬も感受性分布域が広く、MIC 64  $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す高度耐性株が多数分離されており、MIC<sub>90</sub>で8  $\mu\text{g/mL}$ 以下を示したのは、DRPMのみであった。MIC<sub>90</sub>と比較すると、DRPMがMIC<sub>90</sub>で4  $\mu\text{g/mL}$ 、次いでMEPM、BIPM、CPFX、

Table 9. Susceptibility distribution of 80 clinical isolates of *Enterobacter cloacae*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )												50%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC					1	15	24	7	6	6	4	17	4	> 64
CTM			1			1	1	4	4	4	9	56	> 64	> 64
CTRX	4	10	17	10	3	3	1	3	7	6	3	13	0.5	> 64
CAZ	2	8	23	12	6	2	1	2	4	20*			0.5	> 16
CPR	27	21	9	5	4	2		2	1	2	3	4	0.125	32
CZOP	20	28	4	6	6	3	1	5	5	2			0.125	8
CFPM	39	17	6	5	1	2	4	5	1				0.125	4
SBT/CPZ			5	14	17	13	3	4	7	9	8		2	32
LMOX	4	23	14	3	1	1	7	8	7	7	5		0.25	32
FMOX				2	1	1	3	4	8	11	8	42	> 64	> 64
CPDX				3	15	6	13	6	3	1	2	31	8	> 64
CFTM		1	8	14	13	6	4	5	1	6	3	19	2	> 64
CDTR			1	9	22	9	8		3	4	10	14	2	> 64
CETB		2	7	11	13	7	5	1	3	2	1	28	2	> 64
CFPN			1	9	26	11	2	2	3	6	12	8	2	64
FRPM					4	29	34	11	2				4	8
IPM			1	27	40	8	4						0.5	1
MEPM	65	13	1	1									$\leq 0.063$	0.125
PAPM		7	38	26	7	1	1						0.25	1
BIPM	23	31	16	9		1							0.125	0.5
DRPM	52	24	3	1									$\leq 0.063$	0.125
AZT	11	23	7	5		2	3	2	9	6	10	2	0.25	64
CPFEX	60	7	4	3	1	2	1	1	1				$\leq 0.063$	0.5
TFLX	61	5	2	4	3	2	2	1					$\leq 0.063$	0.5
LVFX	58	6	4	6	1	2	2	1					$\leq 0.063$	0.5
GFLX	62	6	4	3	1	2		2					$\leq 0.063$	0.25
MFLX	47	15	3	5	6	1	2		1				$\leq 0.063$	1
FOM				3	4	2	5	27	21	8	8	2	8	64

\* MIC > 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 

Abbreviations; see footnote of Table 1

TFLX および AMK が MIC<sub>80</sub> で 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と比較的強い抗菌力を示した。 *P. aeruginosa* 90 株を、 CAZ 感性 (MIC: 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下) 75 株と CAZ 耐性 (MIC: 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上) 15 株に分類して、それぞれの成績を Tables 20, 21 に示した。 CAZ 感性株に対しては、すべての抗菌薬が感性側にシフトしており、 MIC<sub>90</sub> で比較すると、 DRPM が 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と最も優れた値を示し、次いで CAZ, CZOP, CFPM, MEPM, BIPM および AMK が 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を示した。 CAZ 耐性株に関しては、すべての抗菌薬の MIC<sub>90</sub> は > 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を示した。抗 *P. aeruginosa* 薬とされている系統の異なる 10 薬剤に対する耐性率および耐性抗菌薬数を、 CLSI の MIC ブレイクポイント<sup>®</sup>を参考に求め Table 22 に示した。耐性率が 10% 以下を示した抗菌薬は、 AMK のみであり 6.7% を示した。他の抗菌薬はすべて 10% 以上の耐性率が認められ、 IPM, AZT は 30% 以上と高率であった。7 薬剤以上に耐性の菌株は 13 株 (14.4%) 認められ、そのうちの 6 株が 9 薬剤に耐性、2 株が 10 薬剤すべてに耐性を示した。 IPM, TOB あるい

は AMK および CPFEX に耐性の Multi Drug Resistant *Pseudomonas* (MDRP) と判断される菌株は 8 株 (8.9%) 認められた。

2) *Burkholderia cepacia*

*B. cepacia* 21 株に対する 15 抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績を Table 23 に示した。良好な抗菌力を示した抗菌薬は ST で、 MIC<sub>90</sub> で 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を示し、その他の抗菌薬で比較的良好的な抗菌力を示したのは、 MEPM, BIPM および DRPM で、 MIC<sub>90</sub> で 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下を示した。

3) *Stenotrophomonas maltophilia*

*S. maltophilia* 45 株に対する 9 抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績を Table 24 に示した。良好な抗菌力を示した抗菌薬は MINO, TFLX, MFLX および GFLX で、 MIC<sub>90</sub> は 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下を示した。

4) *Acinetobacter* 属

*Acinetobacter baumannii* 35 株, *Acinetobacter genospecies* (3) 5 株, *Acinetobacter junii* 2 株, *Acinetobacter lwof-fii* 1 株に対する 17 抗菌薬の抗菌力を調べ、その成績を

Table 10. Susceptibility distribution of 40 clinical isolates of *Enterobacter aerogenes*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )												50%	90%	
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64			
PIPC						1	23	6				3	7	4	> 64
CTM										1	1	5	33	> 64	> 64
CTRX	15	10	2	3							8	2		0.125	32
CAZ		14	14	2				2	1	7*				0.25	> 16
CPR	25	4	1	2	4	3	1							$\leq 0.063$	1
CZOP	24	6		7	1	2								$\leq 0.063$	0.5
CFPM	29	1	3	4	2	1								$\leq 0.063$	0.5
SBT/CPZ			8	15	7			5	5					0.5	16
LMOX	1	19	7	3		2	3	1	3		1			0.125	8
FMOX				1	3	3	2	7	7	4	3	10		16	> 64
CPDX			5	14	9	2						10		1	> 64
CFTM			6	20	3	1					3	7		0.5	> 64
CDTR			4	16	8	1	1				4	6		0.5	> 64
CETB	1	3	14	11		1						10		0.5	> 64
CFPN			2	17	10	1			1	7	2			1	32
FRPM				1	11	12	10	5		1				2	8
IPM			1	9	23	6	1							1	2
MEPM	36	3				1								$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
PAPM			6	12	19	2		1						1	1
BIPM		2	9	18	10	1								0.5	1
DRPM	19	15	5			1								0.125	0.25
AZT	16	14						4	2	3	1			0.125	16
CPFEX	38	1	1											$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
TFLX	38	1	1											$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
LVFX	31	5	3	1										$\leq 0.063$	0.125
GFLX	32	5	1	2										$\leq 0.063$	0.125
MFLX	17	16	4	1	2									0.125	0.25
FOM			1	1			15	17	5	1				8	16

\* MIC > 16  $\mu\text{g/mL}$ 

Abbreviations; see footnote of Table 1

*Acinetobacter* 属としてまとめ Table 25 に示した。MINO, BIPM, IPM, DRPM および TFLX の抗菌力は強く、MIC<sub>90</sub> で 0.5  $\mu\text{g/mL}$  以下を示した。GFLX, MFLX, LVFX, MEPM および PAPM も良好な抗菌力を示し、MIC<sub>90</sub> で 1  $\mu\text{g/mL}$  であった。CBPs に感受性の低下した株が 2 あるいは 3 株認められた。

### III. 考 察

われわれは、1992 年・1994 年・1996 年・1998 年・2000 年の過去 5 回の調査に引き続き、2002 年に全国の 15 医療施設で各種臨床材料から分離された好気性グラム陰性菌 19 菌種属、1,163 株について、各種抗菌薬の MIC 測定を行い、各種抗菌薬における抗菌力の現状調査を行った。今回は、過去 5 回の成績とは異なり微量液体希釈法での測定に変更した。今回の結果と過去 5 回の報告<sup>1,3,5,7,9)</sup> との比較検討を行った結果、経年的な感受性変化から、耐性化が危惧される傾向がみられた例について、他の報告との比較を含めて以下に示した。

1 点目は、前報でも報告した腸内細菌科に対する NQs

の耐性化傾向であり、2002 年においても *E. aerogenes* を除く菌種で耐性株が分離された。例えば、*E. coli* に対する CPFEX 耐性株 (MIC: 3.13  $\mu\text{g/mL}$  以上) の分離頻度は、1992 年 1.2%、1994 年 0.6%、1996 年 3.9%、1998 年 7.7%、2000 年 7.9%、2002 年は 10.8% と徐々に上昇していた。同様な年度ごとの耐性化の進展傾向は、*P. mirabilis*, *Citrobacter* spp. においても観察され、2002 年は耐性株がそれぞれ 9.4%、10.7% 検出された。熊本<sup>15)</sup> による複雑性尿路感染症分離 *E. coli* の報告において、NQs 耐性株の分離率が、1992 年～1999 年の 1.8%～12.3% から 2000 年には 22.2% と増加したが、2001 年は 15.1% と報告されている。石川<sup>16)</sup> によると、2002 年臨床分離 *E. coli* の 15% がキノロン系薬剤耐性だと述べている。Karlowsky<sup>17)</sup> も、CPFEX に対する耐性株の分離頻度が *E. coli*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* で 1998 年から 2001 年にかけて年を追うごとに上昇していることを報告しており、われわれの結果と同様、各地で NQs 耐性株の増加が報告されている。

Table 11. Susceptibility distribution of 87 clinical isolates of *Serratia marcescens*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )													50%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64			
PIPC				1	6	20	25	9	8	5	7	6	4	64	
CTM							1			1		85	> 64	> 64	
CTRX	1	11	18	23	10	5	4	5	5	3	1	1	0.5	16	
CAZ	3	26	29	18	1	4	2	1		3*			0.25	2	
CPR	45	18	10	4	2	2	1		1			4	$\leq 0.063$	1	
CZOP	1	37	35	4	1	1	4				1	3	0.25	2	
CFPM	40	24	10	4	1	2	2		1			3	0.125	1	
SBT/CPZ					4	25	15	21	10	3	4	5	4	64	
LMOX		2	29	22	13	7	1	4	6	2		1	0.5	16	
FMOX		2	8	18	20	16	2	8	6		2	5	1	16	
CPDX				1	16	22	8	13	8	3	5	11	4	> 64	
CFTM					13	26	13	9	9	4	4	9	4	> 64	
CDTR				6	23	23	12	6	2	4	3	8	2	64	
CETB	10	19	24	12	7	4	3	2	2	3		1	0.25	4	
CFPN				2	22	33	16	6	2	5		1	2	8	
FRPM						7	11	22	26	15	5	1	16	32	
IPM	1		7	23	43	11	2						1	2	
MEPM	71	10		1	1		1	2	1				$\leq 0.063$	0.125	
PAPM	1		14	54	13		1	4					0.5	1	
BIPM	1	2	7	17	40	14	5	1					1	2	
DRPM	11	44	24	3	1		3	1					0.125	0.25	
AZT	13	29	17	14	4	3	3	2	2				0.25	2	
CPFX	48	10	5	3	9	9	1		1		1		$\leq 0.063$	2	
TFLX	11	30	16	9	7	10	2	1				1	0.25	2	
LVFX	13	31	13	8	7	9	4		1		1		0.125	2	
GFLX	6	15	35	7	11	6	5		1	1			0.25	2	
MFLX	5	12	29	13	9	11	5	1	1		1		0.25	2	
FOM				2	1	5	14	22	19	15	2	7	8	64	

\* MIC > 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 

Abbreviations; see footnote of Table 1

Table 12. Susceptibility distribution of 46 clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )														50%	90%	
	$\leq 0.008$	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			> 64
PCG					2	5	5	3	14	16	1					2	4
ABPC						1	3	7	10	12	13					4	8
CTM					8	3	2	9	3	5	4	11	1			2	16
CPR			7		9	8	1	1	11	8	1					0.25	4
CZOP			1	5	3	12	3			1	5	16				0.5	16
CFPM		2	5	3	11	3		1	1	14	6					0.25	8
FMOX					5	7	5	14	14	1						2	4
CFDN		5	13	6		1	4	17								0.063	1
CPDX		6	1	8	7	2	2	2	9	8	1					0.25	4
CFTM		6	1	6	9	3	3	14	3	1						0.25	1
CETB			2	16	5	2				15	6					0.125	8
CFPN	4	2	1	4	10	4	1	1	9	9	1					0.25	4
AZT					1	7	12	4	1	1	9	11				1	16
CPFX	6				2	3	2	2		1	6	9	9	6		16	64
TFLX	6			1	3		6	1	5	5	5	13	1			4	16
LVFX	1	5			1	3	2	1	2	2	12	13	4			8	16
GFLX	2	4	2	1	1	3	1	1	6	19	6					4	8
MFLX	1	1	5	2	1	2	1	2	2	15	13	1				4	8

Abbreviations; see footnote of Table 1, PCG: penicillin G

Table 13. Susceptibility distribution of 55 clinical isolates of *Moraxella catarrhalis*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )											50%	90%	
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			$> 64$
ABPC	1			1	5	4	11	17	13	2	1		8	16
CTM			1	7	17	26	4						2	2
CAZ	23	24	8										0.125	0.25
CPR	1	2	2	8	10	19	12	1					2	4
CZOP			1	8	5	17	21	3					2	4
CFPM	1		5	16	25	6	2						1	2
LMOX	54	1											$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
FMOX	10	7	36	2									0.25	0.25
CFDN	4	10	27	9	4	1							0.25	0.5
CPDX	1		8	7	22	17							1	2
CDTR	11	5	10	15	13	1							0.5	1
CFPN	9	4	8	20	14								0.5	1
FRPM	8	1	11	21	14								0.5	1
IPM	55												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
MEPM	55												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
PAPM	55												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
BIPM	53	2											$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
DRPM	55												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CPFX	55												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
TFLX	55												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
LVFX	55												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
GFLX	55												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
MFLX	55												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CAM	4	37	13	1									0.125	0.25
AZM	51	4											$\leq 0.063$	$\leq 0.063$

Abbreviations; see footnote of Table 1, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin

2点目は、*N. gonorrhoeae*における non-PPNG の PCG 耐性株 (MIC:  $2 \mu\text{g/mL}$  以上) の増加と NQs 耐性株の増加である。PCs に高度耐性の PPNG の分離頻度は、1992年3株、1994年1株、1996年0株、1998年は2株、2000年も2株、2002年0株と分離率に大きな変化はみられない。しかし、non-PPNG で PCG 耐性株の分離頻度は、1992年0%、1994年32%、1996年25%、1998年22%、2000年56%、2002年67%と大きく上昇しており、2002年におけるこれらの31株のうち22株は、すべてのBLsに対する感受性が低下しており、今後の動向に注意が必要と考えられた。このような現象については、Kobayashi ら<sup>18)</sup>は、1997年の8.2%から1999年の14.9%に注目すべき上昇をしていると述べ、伊与田ら<sup>19)</sup>によると、141株中33.3%がPCG耐性であるが、そのうち2株のみがPPNGであったと報告している。山口ら<sup>20)</sup>の報告においても、CZOPのMICが $4 \mu\text{g/mL}$ 以上を示す菌株が64株中41株(64.1%)認められており、同様な菌株だと考えられる。CPFXのMIC $1 \mu\text{g/mL}$ 以上を示す耐性株の分離頻度においても、1992年0株(0%)、1994年2株(8%)、1996年3株(12.5%)、1998年3株(16.7%)、2000年14株(56%)、2002年33株(71.7%)と2000年以降、高度耐性

株の分離頻度が大きく上昇しており、今後の動向が懸念される結果であった。CPFX耐性株の分離頻度が高いことについては、Kobayashi ら<sup>18)</sup>、伊与田ら<sup>19)</sup>、山口ら<sup>20)</sup>も報告しており、Fenton ら<sup>21)</sup>はイギリスの分離株で、Katz ら<sup>22)</sup>はハワイの分離株で同様の報告をしており、全世界的な傾向ではないかと考えられる。

3点目は、*H. influenzae*におけるBLNARの増加である。BLNARの分離頻度については、われわれの成績では1992年3.3%、1994年3.5%、1996年15.6%、1998年24.4%、2000年37.0%、2002年は30.0%と、2000年以降30%以上を維持しており、2002年の菌株のPBP3の変異を調べた結果、50%の菌株に変異を認めている。日本の多くの報告<sup>23~26)</sup>では、BLNARの分離頻度は約15~56%であり、報告により差は認められるが、BLNARの分離頻度はわれわれの成績と同様上昇傾向にあると考えられた。海外の多くの報告<sup>27~32)</sup>ではBLNARの分離頻度は少なく、米国の0.6%が最も分離頻度の高い報告であり、日本は特に分離頻度が高い結果であった。日本と米国の臨床分離株におけるPCRによるBLNARの分離頻度を比較したHasegawa ら<sup>33)</sup>の報告では、1999年の日本は39.6%であり、米国は13%と述べている。一方、*H.*

Table 14. Susceptibility distribution of 100 clinical isolates of *Haemophilus influenzae*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )											50%	90%	
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			$> 64$
ABPC <sup>a)</sup>		5	34	8	12	13	10	4	1	7 <sup>b)</sup>			0.5	8
SBT/ABPC		1	18	29	9	23	10	6	4				1	4
PIPC	68	14	9	3	1		1				1	3	$\leq 0.063$	0.25
CTM			1	8	10	17	23	6	10	9	10	6	4	64
CTRX	67	11	18	4									$\leq 0.063$	0.25
CAZ <sup>a)</sup>	29	36	10	15	2		1		1				0.125	0.5
CPR	45	16	7	13	13	6							0.125	1
CZOP <sup>a)</sup>	5	30	11	7	9	9	2	6	11	4			0.5	16
CFPM <sup>a)</sup>	26	22	19	6	4	16	1						0.125	2
LMOX	38	6	24	23	8	1							0.25	0.5
FMOX			2	13	32	12	15	13	13				2	16
CFDN		9	23	9	9	16	13	10	8	3			1	16
CPDX	35	10	11	11	5	4	11	6	3	4			0.25	8
CFTM	59	9	6	7	14	5							$\leq 0.063$	1
CDTR	65	14	19	2									$\leq 0.063$	0.25
CETB	42	9	10	7	5	6	8	6	4	3			0.125	8
CFPN	50	12	6	2	9	11	6	2	2				$\leq 0.063$	2
FRPM			3	18	27	17	18	13	4				2	8
IPM <sup>a)</sup>		2	6	22	35	14	6	5	4				1	4
MEPM <sup>a)</sup>	51	21	15	5	1	1							$\leq 0.063$	0.25
PAPM <sup>a)</sup>		2	24	23	19	12	8	6					0.5	4
BIPM <sup>a)</sup>		1	1	19	28	11	12	13	9				1	8
DRPM <sup>a)</sup>	11	36	13	15	11	6	2						0.125	1
AZT	33	17	12	5	10	16	4	1	2				0.125	2
CPFX	100												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
TFLX	100												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
LVFX	100												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
GFLX	100												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
MFLX <sup>a)</sup>	94												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CAM					1	5	18	55	16	4	1		8	16
AZM			2	10	37	42	8	1					2	2

<sup>a)</sup> 94 strains, <sup>b)</sup> MIC  $> 16 \mu\text{g}/\text{mL}$

Abbreviations; see footnote of Table 1, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin

*influenzae* における  $\beta$ -lactamase 産生株の分離頻度は、1992年10%、1994年7%、1996年19%、1998年15%、2000年7%、2002年6%と大きな変化は生じていなかった。この頻度は、日本の分離株に対する他の報告<sup>23,25,32,33)</sup>と同等であった。また、米国では26~30%、カナダでは20%前後、フランスでは28~35%、スペインでは19~24%、シンガポールで25%、香港で24%などが高い分離率であり日本の状況とは異なっていた<sup>27~32)</sup>。BLNARの分類方法については、ABPCに対する感受性での分類ではBLNASに分類される64株のうち、PCRの分類ではLow BLNARに分類される株が15株およびBLNARに分類される菌株が1株存在し、これらの菌株に対するCEPsの抗菌力が低下しており、BLNARの分類はPCRによる分類を採用する方が良いと考えられた。前報<sup>9)</sup>でBLNAR 37株中2株分離されたNQs低感受性株につい

ては、懸念を報告したが、今回は検出されなかった。しかし、今回から測定菌種に加えた *H. parainfluenzae* では28株中4株のNQs低感受性株が分離されている。嶋田ら<sup>26)</sup>も、*H. parainfluenzae* に対するLVFXの感受性が経年的に低下していることを報告しており、この菌種について注目していくべき必要性が考えられた。

腸内細菌科において、ESBL産生株の分離頻度は、*E. coli* で0.7%、*K. pneumoniae* で1.3%、*K. oxytoca* で1.7%、*P. mirabilis* で7.5%、*P. vulgaris* で8.7%であり、2000年の分離頻度とほとんど変わらなかった。これらESBL産生11株すべてに対して感性を示した抗菌薬は、CBPs、LMOX、FMOXおよびCETBで、11株中10株に感性を示した抗菌薬はCAZであり、他の抗菌薬はNQsを含め耐性株の分離頻度が多かった。ESBL産生株の分離頻度についての日本における他の報告では、小栗

Table 15. Susceptibility distribution of 48 clinical isolates of  $\beta$ -lactamase-negative ABPC-susceptible *Haemophilus influenzae* (BLNAS)<sup>a)</sup>

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )												50%	90%	
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64			
ABPC <sup>b)</sup>		4	34	8	1									0.25	0.5
SBT/ABPC		1	17	26	3	1								0.5	0.5
PIPC	45	3												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CTM			1	7	9	13	17	1						2	4
CTRX	41	3	3	1										$\leq 0.063$	0.125
CAZ <sup>b)</sup>	22	21		3					1					0.125	0.125
CPR	39	3		1	3	2								$\leq 0.063$	1
CZOP <sup>b)</sup>	4	30	10	2		1								0.125	0.25
CFPM <sup>b)</sup>	25	17	5											$\leq 0.063$	0.25
LMOX	34	2	5	6		1								$\leq 0.063$	0.5
FMOX			2	12	28	5	1							1	2
CFDN		7	22	5	5	6	2	1						0.25	2
CPDX	31	10	1	3	2	1								$\leq 0.063$	0.5
CFTM	42	4		2										$\leq 0.063$	0.125
CDTR	42	5		1										$\leq 0.063$	0.125
CETB	39	4	1	1	2		1							$\leq 0.063$	0.25
CFPN	40	4			3	1								$\leq 0.063$	0.125
FRPM			2	14	22	9		1						1	2
IPM <sup>b)</sup>		1	2	18	20	6								1	2
MEPM <sup>b)</sup>	43	4												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
PAPM <sup>b)</sup>		2	17	19	7	2								0.5	1
BIPM <sup>b)</sup>		1		18	23	5								1	2
DRPM <sup>b)</sup>	9	30	7	1										0.125	0.25
AZT	28	7	5	2	2	3	1							$\leq 0.063$	1
CPFEX	48													$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
TFLX	48													$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
LVFX	48													$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
GFLX	48													$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
MFLX <sup>b)</sup>	47													$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CAM						4	8	28	7	1				8	16
AZM			1	4	21	22								1	2

<sup>a)</sup> classified as BLNAS using a PCR method, <sup>b)</sup> 47 strains

Abbreviations; see footnote of Table 1, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin

ら<sup>24)</sup>の1999~2000年の臨床分離株の報告では *E. coli* で0.5%, *K. pneumoniae* で1.2%の分離率であり, 山口ら<sup>20)</sup>の2002年臨床分離株の成績では, *E. coli* で3.1%, *K. pneumoniae* で1.9%の分離率であり, われわれの成績と大きく乖離していなかった。Jonesら<sup>34)</sup>は1997~2000年の米国の *Klebsiella* 属における ESBL 産生株は2.5~3.4%であると述べており, 日本の状況とあまり変わらない結果であった。しかし, 今後の状況については未知数であり, 調査を継続して, 注意深く見守る必要があると考える。一方, 腸内細菌科に対して2000年の成績と比較して2002年の成績が大きく耐性側にシフトした抗菌薬がCTM, CFDN, CPDX, FMOX等で観察された。データは示していないが, 寒天平板希釈法で検討した結果, 2000年と2002年の菌株におけるこれらの抗菌薬に対する感受性に差がないことを確認している。

*P. aeruginosa* では, 例年同様耐性株の分離頻度が高く, 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下の MIC<sub>80</sub> を示した抗菌薬は DRPM, CPFEX, TFLX, BIPM, MEPM, AMK にすぎず, MIC<sub>90</sub> では DRPM のみであった。また, 今回は CAZ 感性株と耐性株に分類して感受性分布を記載したが, CAZ 耐性株に対してはすべての抗菌薬の抗菌力が弱いことが示された。CAZ 耐性株 (MIC: 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上) の分離頻度は, 1992年23%, 1994年18%, 1996年24%, 1998年26%, 2000年13%, 2002年17%であり, 上昇傾向は認められていないが, 今後の状況には注意が必要だと考える。*P. aeruginosa* における IPM 耐性株の分離頻度に関しては, 1992年8.7%, 1994年22.1%, 1996年25.0%, 1998年15.9%, 2000年24.8%, 2002年34.4%であり, 2002年で高い分離率であった。*P. aeruginosa* における IPM 耐性株の分離頻度については, 小花ら<sup>35)</sup>は26.3%, 山

Table 16. Susceptibility distribution of 6 clinical isolates of  $\beta$ -lactamase-positive ABPC-resistant *Haemophilus influenzae* (BLPAR) and  $\beta$ -lactamase-positive clavulanic acid/amoxicillin-resistant *H. influenzae* (BLPACR)<sup>a)</sup>

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )											
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	$> 64$
ABPC										6 <sup>b)</sup>		
SBT/ABPC					1		2		3			
PIPC					1		1			1		3
CTM						1			2	1		2
CTRX	3		3									
CAZ		2	2	1			1					
CPR	1	2		1	1	1						
CZOP			1		1	2				2		
CFPM		1	2	1		2						
LMOX	1	1	3	1								
FMOX					2		1		3			
CFDN				1		1	2		1	1		
CPDX	1			2	1			2				
CFTM	2	1	1		2							
CDTR	4	1	1									
CETB	1		1	1				2	1			
CFPN	2	1	1			1	1					
FRPM				1			1	3	1			
IPM					3			1	2			
MEPM	2	1	1	1		1						
PAPM				2	1		1	2				
BIPM					1	1	1		3			
DRPM		2	1			2	1					
AZT		2	1			3						
CPFX	6											
TFLX	6											
LVFX	6											
GFLX	6											
MFLX	6											
CAM								3	2	1		
AZM					1	3	2					

<sup>a)</sup> BLPAR, 4 strains and BLPACR, 2 strains classified using a PCR method; <sup>b)</sup> MIC  $> 16 \mu\text{g/mL}$

Abbreviations; see footnote of Table 1, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin

口ら<sup>20)</sup>は21.8%と報告しており、われわれの成績と同様であった。また、日暮ら<sup>36)</sup>は *P. aeruginosa* の分離年度で1995年以降はそれ以前に比べCBPs、AGsおよびNQsの抗菌力が大きく低下していることを報告している。*P. aeruginosa* の多剤耐性化の問題に関しては、7薬剤以上の耐性株の分離頻度については、2002年は13株14.4%となり、特に13株のうち、8株が9薬剤以上に対して耐性を示していた。小栗らの報告<sup>24)</sup>でも、抗 *P. aeruginosa* 薬7薬剤中4薬剤以上に耐性を示した株が14.6%認められている。Karlowskyら<sup>37)</sup>の米国における1998~2001年の臨床分離株の成績では、CAZ、CPFX、LVFXの感性率は低下しているが、IPM、AMK等は変化していないと報告している。しかし、同じ米国からの報告で、Friedlandら<sup>38)</sup>は1995~2000年にかけてAMK、IPM、CAZ、CPFX等すべての抗菌薬で耐性株の分離率が上昇し、特

にCPFXで顕著であることを示しており、日本および米国で多剤耐性化が進んでいる気配が感じられ、今後の状況について注意深く見守る必要がある。

*S. maltophilia* の感受性成績では、2000年の成績との比較では、ほとんどの抗菌薬の感受性に変化はなかったが、有効な抗菌薬としてはMINOとNQsしかなく、注意深く見守る必要がある。Gabrielら<sup>39)</sup>によると、米国の1996~2001年の臨床分離株に有効なのはdoxycyclineのみであると報告している。

*Acinetobacter* 属に対しては、米国の発表<sup>37,38)</sup>ではCPFX耐性株の分離頻度が50%を越えているが、われわれを含め山口らの報告<sup>20)</sup>でもそれほど多くない。一方、少数ながらCBPs耐性株の分離も報告<sup>20)</sup>しており、今後注目していくべき菌種と考える。

好気性グラム陰性菌の多くの菌種に対して、広域

Table 17. Susceptibility distribution of 46 clinical isolates of  $\beta$ -lactamase-negative ABPC-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR)<sup>a)</sup>

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )												50%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
ABPC <sup>b)</sup>		1			11	13	10	4	1	1 <sup>c)</sup>			2	8
SBT/ABPC			1	3	5	22	8	6	1				2	8
PIPC	23	11	9	3									$\leq 0.063$	0.25
CTM				1	1	3	6	5	8	8	10	4	16	64
CTRX	23	8	12	3									$\leq 0.063$	0.25
CAZ <sup>b)</sup>	7	13	8	11	2								0.25	0.5
CPR	5	11	7	11	9	3							0.5	8
CZOP <sup>b)</sup>	1			5	8	6	2	6	11	2			4	16
CFPM <sup>b)</sup>	1	4	12	5	4	14	1						0.5	2
LMOX	3	3	16	16	8								0.5	1
FMOX				1	2	7	13	13	10				4	16
CFDN		2	1	3	4	9	9	9	7	2			4	16
CPDX	3		10	6	2	3	11	4	3	4			2	16
CFTM	15	4	5	5	12	5							0.25	2
CDTR	19	8	18	1									0.125	0.25
CETB	2	5	8	5	3	6	7	4	3	3			1	16
CFPN	8	7	5	2	6	9	5	2	2				1	4
FRPM			1	3	5	8	17	9	3				4	8
IPM <sup>b)</sup>		1	4	4	12	8	6	4	2				1	8
MEPM <sup>b)</sup>	6	16	14	4	1								0.125	0.5
PAPM <sup>b)</sup>			7	2	11	10	7	4					2	4
BIPM <sup>b)</sup>			1	1	4	5	11	13	6				4	16
DRPM <sup>b)</sup>	2	4	5	14	11	4	1						0.5	2
AZT	5	8	6	3	8	10	3	1	2				1	4
CPFX	46												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
TFLX	46												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
LVFX	46												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
GFLX	46												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
MFLX	46												$\leq 0.063$	$\leq 0.063$
CAM					1	1	10	24	7	2	1		8	16
AZM			1	6	15	17	6	1					2	4

<sup>a)</sup> classified as Low-BLNAR + BLNAR using a PCR method; <sup>b)</sup> 41 strains; <sup>c)</sup> MIC > 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$

Abbreviations; see footnote of Table 1, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin

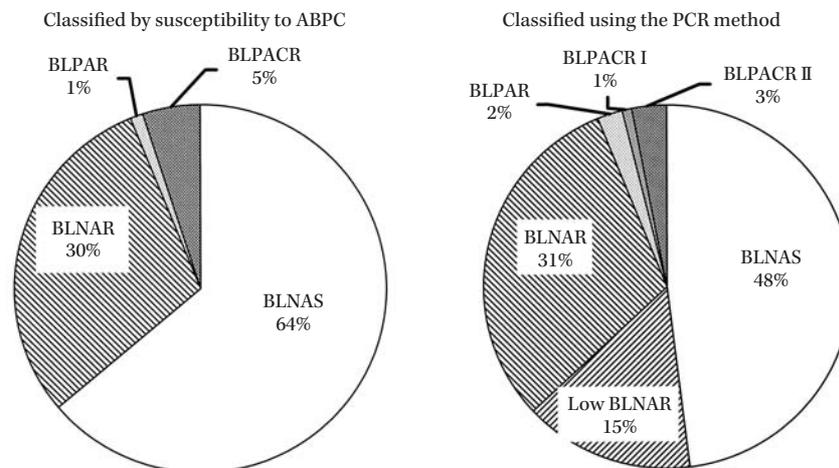


Fig. 1. Classification according to susceptibility to ampicillin or PCR results of 100 strains of *Haemophilus influenzae*.

Table 18. Susceptibility distribution of 28 clinical isolates of *Haemophilus parainfluenzae*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )												50%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	$> 64$		
ABPC	2	2	6	11	3	2	1				1*		0.5	2
SBT/ABPC	1	2	2	8	8	5	2						1	2
CAZ	23	3	1		1								$\leq 0.063$	0.125
CPR	22	5	1										$\leq 0.063$	0.125
CZOP	14	6	3	3	2								$\leq 0.063$	0.5
CFPM	17	6	3	2									$\leq 0.063$	0.25
FMOX	3	2		1	13	5	1	3					1	8
IPM	2	5	5	12	2	1	1						0.5	1
MEPM	23	2	2	1									$\leq 0.063$	0.25
PAPM	2	6	7	9	3	1							0.25	1
BIPM	4	4	1	2	12	3	1	1					1	2
DRPM	11	6	7	1	3								0.125	1
LVFX	22	2				1		3					$\leq 0.063$	8
GFLX	24					1	3						$\leq 0.063$	4
MFLX	18	3	3				1		3				$\leq 0.063$	16

\* MIC  $> 16 \mu\text{g/mL}$ 

Abbreviations; see footnote of Table 1

Table 19. Susceptibility distribution of 90 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )												50%	80%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	$> 64$			
PIPC					1	2	4	28	17	12	10	16	16	64	$> 64$
CAZ				1	5	39	19	7	4	3	5	7	2	16	64
CPR			1	2	2	13	18	18	11	4	6	15	8	64	$> 64$
CZOP	1		2	4	18	25	13	7	3	3	5	9	2	16	64
CFPM		1	2		4	24	22	16	5	2	2	12	4	16	$> 64$
CFS				2	3	35	12	11	7	3	8	9	4	32	64
SBT/CPZ					3		19	24	16	15	4	9	8	32	64
LMOX						1	2	3	21	23	15	25	32	$> 64$	$> 64$
IPM			2	4	35	13	1	4	22	7		2	2	16	16
MEPM	1	5	14	19	10	8	4	15	6	5		3	1	8	16
PAPM					3	17	9	25	10	17	7	2	8	32	32
BIPM	1	1	22	25	3	4	2	16	8	6		2	0.5	8	16
DRPM	6	9	16	16	7	9	13	5	2	4	1	2	0.5	4	8
AZT			1	1	1	1	20	20	18	10	10	8	16	32	64
CPFEX	9	21	16	8	9	4	4	2	2	4	8	3	0.25	8	64
TFLX	3	8	21	17	9	8	5	2				17	0.5	8	$> 64$
LVFX	3		2	25	14	9	14	4		3	6	10	2	32	$> 64$
GFLX	2	1	2	15	22	13	9	6	3	3	6	8	2	16	64
MFLX	3			2	21	16	14	10	6	2	3	13	4	16	$> 64$
TOB	1		9	14	32	10	2	1	2	3	3	13	1	32	$> 64$
AMK			2	3	7	21	28	13	8	2		6	4	8	16
MINO					1	3	1	3	33	20	9	20	32	$> 64$	$> 64$
FOM							1	3	5	7	25	49	$> 64$	$> 64$	$> 64$

Abbreviations; see footnote of Table 1, CFS: cefsulodin, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, MINO: minocycline

CEPs の CPR, CZOP, CFPM, CBPs および NQs は強い抗菌力を有しているが, それらの抗菌薬においても耐性株がほとんどの菌種で検出され, 特に NQs においては

多くの菌種が耐性化傾向を示したことは, 今後の状況に注意を要すると考える。これらの耐性菌の分離頻度が今後どのように推移するかを調べていくことは, 非常に重

Table 20. Susceptibility distribution of 75 clinical isolates of CAZ-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* \*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )												50%	80%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64			
PIPC					1	2	4	28	17	11	7	5	16	32	64
CAZ				1	5	39	19	7	4				2	4	8
CPR			1	2	2	13	18	18	11	4	3	3	8	16	32
CZOP	1		2	4	18	25	13	7	3	1		1	2	4	8
CFPM		1	2		4	24	22	16	3	1		2	4	8	8
CFS				2	3	35	12	11	7		3	2	2	8	16
SBT/CPZ					3		19	24	16	11	1	1	8	16	32
LMOX						1	2	3	21	22	12	14	32	64	> 64
IPM			2	4	34	13	1	4	15	2			1	16	16
MEPM	1	5	14	18	10	8	3	10	5	1			0.5	8	8
PAPM					3	17	9	24	10	12			8	16	32
BIPM	1	1	22	24	3	4	2	14	4				0.5	8	8
DRPM	6	9	16	15	7	7	11	3	1				0.5	2	4
AZT			1	1	1	1	20	20	16	7	5	3	8	16	64
CPEX	9	21	16	7	6	1	3	2	2	4	3	1	0.25	2	32
TFLX	3	8	21	17	8	3	4	1				10	0.5	2	> 64
LVFX	3		2	25	13	9	9	2		3	5	4	1	4	64
GFLX	2	1	2	15	22	11	6	3	3	3	3	4	1	8	32
MFLX	3			2	21	16	12	7	3	2	3	6	2	8	64
TOB	1		9	13	32	9	2		2	3	1	3	1	2	16
AMK			2	2	7	20	27	10	3	2		2	4	8	8
MINO					1	2	1	3	30	17	9	12	32	64	> 64
FOM							1	3	5	7	23	36	64	> 64	> 64

\* CAZ MIC  $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ 

Abbreviations; see footnote of Table 1, CFS: cefsulodin, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, MINO: minocycline

Table 21. Susceptibility distribution of 15 clinical isolates of CAZ-resistant *Pseudomonas aeruginosa* \*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )												50%	80%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64			
PIPC										1	3	11	> 64	> 64	> 64
CAZ										3	5	7	64	> 64	> 64
CPR											3	12	> 64	> 64	> 64
CZOP										2	5	8	> 64	> 64	> 64
CFPM									2	1	2	10	> 64	> 64	> 64
CFS										3	5	7	64	> 64	> 64
SBT/CPZ										4	3	8	> 64	> 64	> 64
LMOX										1	3	11	> 64	> 64	> 64
IPM					1				7	5		2	16	32	> 64
MEPM				1			1	5	1	4		3	16	32	> 64
PAPM								1		5	7	2	64	64	> 64
BIPM				1				2	4	6		2	32	32	> 64
DRPM				1		2	2	2	1	4	1	2	16	32	> 64
AZT									2	3	5	5	64	> 64	> 64
CPEX				1	3	3	1				5	2	4	64	> 64
TFLX					1	5	1	1				7	8	> 64	> 64
LVFX					1		5	2			1	6	8	> 64	> 64
GFLX						2	3	3			3	4	8	> 64	> 64
MFLX						2	3	3	3			7	16	> 64	> 64
TOB				1		1		1			2	10	> 64	> 64	> 64
AMK				1		1	1	3	5			4	16	> 64	> 64
MINO						1			3	3		8	> 64	> 64	> 64
FOM											2	13	> 64	> 64	> 64

\* CAZ MIC  $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ 

Abbreviations; see footnote of Table 1, CFS: cefsulodin, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, MINO: minocycline

Table 22. Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to 10 anti-pseudomonal agents

Anti-pseudomonal agents Break point MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		No. of resistant strains										Total (%)		
		PIPC $\geq 64$	CAZ $\geq 32$	SBT/CPZ $\geq 64$	CFS $\geq 32$	CPR $\geq 32$	IPM $\geq 16$	AZT $\geq 32$	TOB $\geq 16$	AMK $\geq 64$	CPFX $\geq 4$			
Strains isolated in 2002	No. of resistant agents	0											38	42.2
		1	1				1	6	4	2		4	18	20.0
		2	3					6	1	1		5	8	8.9
		3	1						1			1	1	1.1
		4	2			3	4	1	5	3		2	5	5.6
		5	2	1		2	2	1	2				2	2.2
		6	4	2	1	2	5	5	4	3	2	2	5	5.6
		7	3	2	2	3	3	2	2	2		2	3	3.3
		8	2	2	2	2	2	2	2	2			2	2.2
		9	6	6	6	6	6	6	5	6	2	5	6	6.7
		10	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2.2
Total (%)		26 28.9	15 16.7	13 14.4	20 22.2	25 27.8	31 34.4	28 31.1	21 23.3	6 6.7	23 25.6	90	100.0	

PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CFS: cefsulodin, CPR: ceftipime, IPM: imipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin

Table 23. Susceptibility distribution of 21 clinical isolates of *Burkholderia cepacia*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )												50%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	$> 64$		
CTRX									5	7	3	6	32	$> 64$
CAZ						10	7	1	2	1			4	16
CPR							1		7	5	1	7	32	$> 64$
CZOP							1			3	10	7	64	$> 64$
CFPM							1	1	8	3	4	4	32	$> 64$
IPM							2	5	13	1			16	16
MEPM						8	13						4	4
PAPM									5	15	1		32	32
BIPM						2	5	12	2				8	8
DRPM							9	12					8	8
TFLX				2	2	2	5	5	5				4	16
GFLX					2	3	2	6	5	3			8	32
MFLX				2	1	1	3	9	2	3			8	32
MINO				2	1	2	6	3	6	1			4	16
ST			6	11	2		2						0.5	1

Abbreviations; see footnote of Table 1, MINO: minocycline, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim

Table 24. Susceptibility distribution of 45 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )												50%	90%
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	$> 64$		
CAZ					1	1	3	3	5	14	9	9	32	$> 64$
CZOP							2			2	2	39	$> 64$	$> 64$
CFPM						1	1	1	5	14	20	3	64	64
SBT/CPZ							2	2	6	10	14	11	64	$> 64$
LMOX						4	9	16	13	1	2		8	16
TFLX		5	8	14	6	9	1	2					0.5	2
GFLX			2	12	13	9	5	2	2				1	4
MFLX		4	9	13	6	10	1	1	1				0.5	2
MINO		1	20	14	8	2							0.5	1

Abbreviations; see footnote of Table 1, MINO: minocycline

Table 25. Susceptibility distribution of 43 clinical isolates of *Acinetobacter* spp. \*

Antibacterial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )											50%	90%	
	$\leq 0.063$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			$> 64$
CAZ						9	18	9	3	1		3	4	16
CPR				2	10	15	6	2	1	2	3	2	2	64
CZOP			1	8	17	5	4		3	1	2	2	1	32
CFPM				2	7	17	7	2	2	2	2	2	2	32
SBT/CPZ				2	3	18	14	3			2	1	2	8
IPM		21	17	2		1		1	1				0.25	0.5
MEPM		3	21	11	4	2				2			0.25	1
PAPM	2	22	10	4	1	1		1	1	1			0.125	1
BIPM	2	30	6	3			1	1					0.125	0.5
DRPM		17	14	8	1	1			1	1			0.25	0.5
CPFX	2	15	16	1	2	2	1		2	1	1		0.25	4
TFLX	33	3	2	1			1	2	1				$\leq 0.063$	0.5
LVPX	11	23		2	3	1	1	2					0.125	1
GFLX	33	1		3	3		2	1					$\leq 0.063$	1
MFLX	31	3	1	2	2	2	1		1				$\leq 0.063$	1
TOB				15	17	4	1	1	2	1	1	1	1	16
MINO	23	13	3	1	1	1	1						$\leq 0.063$	0.25

\* *A. baumannii*, 35 strains; *A. genospecies* (3), 5 strains; *A. junii*, 2 strains; and *A. lwoffii*, 1 strain

Abbreviations; see footnote of Table 1, TOB: tobramycin, MINO: minocycline

要と考えられる。さらに、最新の臨床分離株に対する感受性調査は、感染症治療における治療薬の選定、empiric chemotherapy のための基礎データとしても重要であると考えられる。今後とも薬剤感受性サーベイランスを継続していき、基礎データを蓄積していくとともに新規な抗菌薬についても追加して、最新のデータを提供していく予定である。

#### 謝 辞

本稿を終えるにあたり、2002年臨床分離株薬剤感受性サーベイランスに使用した菌株の提供に御協力いただいた下記施設の諸先生方に深謝致します。

旭川医科大学医学部附属病院検査部、山形大学医学部附属病院検査部、東北大学医学部附属病院細菌検査室、新潟大学医学部附属病院中央検査室、癌研究会附属病院中央検査室、三井記念病院中央検査部、社会保険中京病院検査部、名古屋大学医学部附属病院検査部、大阪大学医学部附属病院臨床検査部、大阪府立急性期・総合医療センター臨床検査課微生物、天理よろづ相談所病院臨床病理部、岡山大学医学部附属病院中央検査部、愛媛大学医学部附属病院検査部、大分大学医学部附属病院臨床検査部、琉球大学医学部附属病院検査部、シオノギ バイオメディカル ラボラトリーズ。

#### 文 献

- 1) 佐々木繁, 長野 馨, 木村美司, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。日化療会誌 43: 12~26, 1995
- 2) 木村美司, 長野 馨, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—

その1 1994年度分離グラム陽性球菌について—。日化療会誌 44: 595~609, 1996

- 3) 長野 馨, 木村美司, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—その2 1994年度分離グラム陰性菌について—。日化療会誌 44: 610~625, 1996
- 4) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—その1 1998年分離グラム陽性球菌について—。日化療会誌 46: 324~342, 1998
- 5) 吉田 勇, 長野 馨, 木村美司, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—その2 1996年度分離グラム陰性菌について—。日化療会誌 46: 343~362, 1998
- 6) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—その1 1998年分離グラム陽性球菌及び嫌気性菌—。日化療会誌 48: 585~609, 2000
- 7) 吉田 勇, 東山伊佐夫, 木村美司, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—その2 1998年分離グラム陰性菌—。日化療会誌 48: 610~632, 2000
- 8) 吉田 勇, 木村美司, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—2000年分離グラム陽性球菌及び嫌気性菌に対する抗菌力—。日化療会誌 51: 179~208, 2003
- 9) 吉田 勇, 杉森義一, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—2000年分離グラム陰性菌に対する抗菌力—。日化療会誌 51: 209~232, 2003
- 10) Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, et al: Manual of Clinical Microbiology Seventh Edition. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1999
- 11) National Committee for Clinical Laboratory Stan-

- dards (NCCLS): Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, Approved Standard-Sixth Edition M7-A6. NCCLS, Wayne, PA, 2003
- 12) National Committee for Clinical Laboratory Standards: MIC testing supplemental tables, M100-S13. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa, 2003
  - 13) 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* 38: 102~105, 1990
  - 14) 生方公子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他: 本邦において 1998 年から 2000 年の間に分離された *Haemophilus influenzae* の分子疫学解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—. *日化療会誌* 50: 794~804, 2002
  - 15) 熊本悦明, 塚本泰司, 松川雅則, 他: 尿路感染症分離菌に対する経口並びに注射用抗菌薬の抗菌力比較 (第 23 報 2001 年), その 3. 感受性の推移. *Jpn J Antibiotics* 56: 584~671, 2003
  - 16) 石川清仁, 早川 敏, 宮川真三郎, 他: 2002 年度尿中分離菌の各種抗菌薬に対する感受性. *日化療会誌* 51: 638~646, 2003
  - 17) Karlowsky J A, Jones M. E, Thornsberry C, et al: Trends in antimicrobial susceptibilities among *Enterobacteriaceae* isolated from hospitalized patients in the United States from 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 1672~1680, 2003
  - 18) Kobayashi I, Kanayama A, Saika T, et al: Tendency toward increase in the frequency of isolation of  $\beta$ -lactamase-nonproducing *Neisseria gonorrhoeae* exhibiting penicillin resistance, and recent emergence multidrug-resistant isolates in Japan. *J Infect Chemother* 9: 126~130, 2003
  - 19) 伊与田貴子, 雑賀 威, 金山明子, 他: 川崎市の男性及び女性咽頭より分離した *Neisseria gonorrhoeae* の細菌学的及び疫学的検討. *感染症学雑誌* 77: 103~109, 2002
  - 20) 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): Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2002 年臨床分離株の感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiotics* 57: 70~104, 2004
  - 21) Fenton K A, Ison C, Johnson A P, et al: Ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales in 2002. *Lancet* 361: 1867~1869, 2003
  - 22) Katz A R, Lee M V C, Ohya R G, et al: Ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: trends in Hawaii, 1997-2002. *Lancet* 362: 495, 2003
  - 23) Nishi J, Yoshinaga M, Tokuda K, et al: Oral antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolates from Japanese children. *Int J Antimicrob Agents* 20: 130~135, 2002
  - 24)  $\beta$ -ラクタマーゼ研究会, 小栗豊子, 猪狩 淳, 他: 主要な臨床分離細菌の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生性と抗菌薬感受性—全国 104 施設の成績—. *Jpn J Antibiotics* 55 (Suppl A): 1~28, 2002
  - 25) 坂田 宏: 小児の呼吸器感染症患者から分離された *Haemophilus influenzae* の注射用抗菌薬に対する薬剤感受性. *日化療会誌* 51: 569~573, 2003
  - 26) 嶋田甚五郎, 竹村 弘, 船橋一照, 他: Faropenem を含む各種抗菌薬に対する臨床分離株の薬剤感受性調査—1998 年~2003 年市井感染症分離好気性菌に対する抗菌力—. *日化療会誌* 51: 680~692, 2003
  - 27) Hoban D, Waites K, Felmingham D: Antimicrobial susceptibility of community-acquired respiratory tract pathogens in North America in 1999-2000: findings of the PROTEKT surveillance study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 45: 251~259, 2003
  - 28) Karlowsky J A, Draghi D C, Thornsberry C, et al: Antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolated in two successive respiratory seasons in the US. *Int J Antimicrob Agents* 20: 76~85, 2002
  - 29) Jacobs M R, Felmingham D, Appelbaum P C, et al: The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 52: 229~246, 2003
  - 30) Zhanel G G, Palatnick L, Nichol K A, et al: Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* respiratory tract isolates: Results of the Canadian respiratory organism susceptibility study, 1997 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 1875~1881, 2003
  - 31) Blosser-Middleton R, Sahn D F, Thornsberry C, et al: Antimicrobial susceptibility of 840 clinical isolates of *Haemophilus influenzae* collected in four European countries in 2000-2001. *Clin Microbiol Infect* 9: 431~436, 2003
  - 32) Jones M E, Blosser-Middleton R S, Critchley I A, et al: Activity of faropenem, a new furanone, against European respiratory pathogens collected during 2000-2001: a comparison with other  $\beta$ -lactam agents. *J Antimicrob Chemother* 51: 196~199, 2003
  - 33) Hasegawa K, Yamamoto K, Chiba N, et al: Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States. *Microbial Drug Resistance* 9: 39~46, 2003
  - 34) Jones R N, Biedenbach D J, Gales A C: Sustained activity and spectrum of selected extended-spectrum  $\beta$ -lactams (carbapenems and cefepime) against *Enterobacter* spp. and ESBL-producing *Klebsiella* spp.: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (USA, 1997-2000). *Int J Antimicrob Agents* 21: 1~7, 2003
  - 35) 小花光夫, 大曾根康夫, 松岡康夫: 2001 年から 2002 年にかけて分離されたグラム陰性桿菌に対するカルバペネム系薬の抗菌力. *日化療会誌* 51: 120~126, 2003
  - 36) 日暮芳巳, 岩井友美, 奥住捷子, 他: 血液由来 *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤感受性の年次変化. *日化療会誌* 51: 127~131, 2003
  - 37) Karlowsky J A, Draghi D C, Jones M E, et al: Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother*

- 47: 1681~1688, 2003
- 38) Friedland I, Stinson L, Ikaidi M, et al: Phenotypic antimicrobial resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*: results of a Multicenter Intensive Care Unit Surveillance Study, 1995-2000. *Diagn Microbiol Infect Dis* 45: 245~250, 2003
- 39) Gabriel P S, Zhou J, Tabibi S, et al: Antimicrobial susceptibility and synergy studies of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 168~171, 2004

## Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of aerobic gram-negative bacteria in 2002

Isamu Yoshida, Takaji Fujimura, Yutaka Jinushi, Isao Higashiyama,  
Giichi Sugimori, and Yoshinori Yamano

Discovery Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.,  
3-1-1 Futaba-cho, Toyonaka, Osaka, Japan

We determined the MICs of various antibacterial agents against 1,163 clinical strains of aerobic gram-negative bacteria (19 genus or species) isolated at fifteen Japanese facilities in 2002. The MICs were determined using mostly the broth microdilution method, and the activities of the agents were assessed. The antibacterial susceptibilities of *Enterobacteriaceae* to most  $\beta$ -lactams were comparable to those described in our previous report on isolates obtained in 2000; however, the percentages of new-quinolones (NQs)-intermediate or NQs-resistant strains increased. Strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases accounted for 1.4% of the *Escherichia coli*, 1.5% of the *Klebsiella* spp., and 8.1% of the *Proteus* spp.. Most antibacterial agents showed good activities against *Moraxella catarrhalis*. On the other hand, the percentage of NQs-intermediate or NQs-resistant strains among *Neisseria gonorrhoeae* was high at 87%, similar to the results reported in 2000.  $\beta$ -lactamase-producing and  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant strains accounted for 6% and 50% of *Haemophilus influenzae* isolates, respectively. The activities of most antibacterial agents against *Pseudomonas aeruginosa* were lower than those in 2000, whereas only doripenem showed an MIC<sub>90</sub> of 8  $\mu$ g/mL. The strains resistant to seven or more agents among ten anti-pseudomonal agents accounted for 14.4%. Against other glucose-non-fermentative gram-negative bacteria, the activities of most antibacterial agents, including NQs, were lower than those in 2000.