

【原著・基礎】

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—

嶋田甚五郎¹⁾・竹村 弘²⁾・船橋 一照³⁾・梶浦 泰一⁴⁾¹⁾聖マリアンナ医科大学*, ²⁾同 微生物学教室³⁾第一サントリーファーマ株式会社医薬情報部⁴⁾山之内製薬株式会社信頼性保証本部ファーマコヴィジランス部

(平成 15 年 9 月 16 日受付・平成 15 年 10 月 27 日受理)

1998 年より 2003 年にかけて、毎年 2 月から 3 月に一次医療機関を中心とした日本各地の 382 施設において、呼吸器または尿路感染症を主訴として来院した外来初診患者より採取された検体からの分離菌について、faropenem (FRPM) を含む各種抗菌薬の薬剤感受性を測定した。経年的に各種耐性菌の比率の変化をみると、*Staphylococcus aureus* に対する methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) の比率は約 7% と一定で、*Staphylococcus epidermidis* に対する methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE) の比率は 42.9～58.3% と変動があるものの増加傾向はみられなかった。それに対して、*Streptococcus pneumoniae* に対する penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) の比率は 2.7% から 19.1% へ、penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP) の比率は 24.5% から 32.1% へ経年的に増加する傾向を示した。Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), methicillin-susceptible *S. epidermidis* (MSSE), PISP, PRSP に対して優れた抗菌力を示したのは imipenem (IPM) と FRPM であった。*Streptococcus pyogenes* に対してはほとんどの β -ラクタム系薬が優れた抗菌力を示したが、clarithromycin (CAM) の感受性は 2002 年以降低下した。*Enterococcus faecalis* に対して優れた抗菌力を示したのは clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) であった。グラム陰性菌では *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli* には levofloxacin (LVFX), IPM が、*Klebsiella* 属, *Enterobacter* 属には LVFX が優れた抗菌力を示した。*Haemophilus influenzae* に対する β -lactamase negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) の比率は 9.6% から 32.3% と著しく増加した。BLNAR に対して cefditren (CDTR) を除く β -ラクタム系薬で感受性の低下を認めたが、LVFX は優れた抗菌力を示した。FRPM は MRSA, MRSE, BLNAR を除いた分離菌に対して全体的に優れた抗菌活性を示し、6 年間で特に FRPM に対する経年的な薬剤感受性の低下は認められなかった。

Key words: 薬剤感受性調査, 呼吸器感染症, 尿路感染症, 耐性菌, faropenem

ペニシリンの発見以来、抗菌薬は感染症の治療に多大な貢献をしてきた。しかし、その汎用は薬剤耐性菌の出現を引き起こし、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌やペニシリン耐性肺炎球菌、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌の増加など^{1,2)}は医療現場に新たな問題を引き起こしている。一次医療の現場で感染症の治療を適切に行うには、臨床から分離される菌株の感受性の変化を調査し、耐性化の状況を把握することが重要である。Faropenem sodium (FRPM, 販売名: ファロム) は、1985 年にサントリー生物医学研究所 (現: 第一サントリー生物医学研究所) により合成され、1997 年 6 月に山之内製薬より発売された世界初の経口ペネム薬である。FRPM は各種ペニシリン結合蛋白 (PBP) への親和性が高く³⁾、 β -ラクタマーゼに対して安定であり^{4,5)}、グラム陽性菌・陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を示す⁶⁾。また、呼吸器感染症をはじ

め多くの感染症に対しても、優れた治療成績と高い安全性が報告されている⁷⁻⁹⁾。

そこで、新規経口ペネム薬である FRPM の発売以降に分離された市井臨床分離株に対する FRPM および β -ラクタム系薬を中心とする各種抗菌薬の感受性を経年的に調査し、FRPM に対する耐性菌の発現状況および各種抗菌薬の薬剤感受性の動向を追跡する市販後特別調査を実施した。本調査は 1998 年より開始し、毎年 2 月 1 日から 3 月 31 日までの 2 か月間に全国各地の一次医療機関を中心とした施設において呼吸器または尿路感染症を主訴として来院した外来初診患者からの臨床分離株を収集し、FRPM を含む各種抗菌薬に対する薬剤感受性を比較検討した。1998 年から 2000 年の 3 年間の成績を第一報としてすでに報告しており¹⁰⁾、今回、本調査が終了したことから、1998 年から 2003 年の 6 年間にわたり収集した 20,000 株を超える臨床分離株に対する調査

* 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

結果を報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用菌株

日本各地の一次医療機関を中心とした382施設において、1998年より2003年まで毎年2月1日から3月31日までの2か月間に呼吸器（耳鼻科領域を含む）または尿路感染症の訴えをもって外来受診した初診患者から採取された臨床材料より分離した。1998年は2,989株（第1回調査）、1999年は3,788株（第2回調査）、2000年は3,670株（第3回調査）、2001年は3,575株（第4回調査）、2002年は3,131株（第5回調査）、2003年は3,368株（第6回調査）の総計20,521株を収集し、被験菌とした。なお、感染症の診断名は担当医が患者の臨床所見・検査所見をもとに診断した。

2. 使用抗菌薬

使用した抗菌薬はfaropenem（FRPM、山之内製薬）、imipenem（IPM、萬有製薬）、clavulanic acid/amoxicillin（CVA/AMPC、スミスクライン・ビーチャム製薬）、cefaclor（CCL、塩野義製薬）、cefdinir（CFDN、藤沢薬品）、cefpodoxime（CPDX、三共）、cefditren（CDTR、明治製薬）、cefcape（CFPN、塩野義製薬）、clarithromycin（CAM、大正製薬）、levofloxacin（LVFX、第一製薬）、benzylpenicillin（PCG、和光純薬）、oxacillin（MIPIC、シグマ社）、ampicillin（ABPC、明治製薬）である。それぞれ力価の明らかなものを用いた。

3. 菌の分離・同定

咽喉頭からの検体はシードスワブ1号栄研（栄研化学）にて採取し、耳漏・鼻腔からの検体はシードスワブ2号栄研（栄研化学）にて採取し、尿はウリカルトEに採取した。採取された検体は株式会社三菱化学ビーシーエルに送付され、菌を同定・分離した。呼吸器感染症患者からの検体にはCPS ID II medium（bioMerieux製）、コロンビアCAN羊血液寒天培地（BBL製）、バシトラシン加チョコレート寒天培地（BBL製）、MBCチョコレート寒天培地（極東製）などの適切な培地をそれぞれ用いて、35℃、48時間好気または炭酸ガス培養を行った。尿路感染症患者からの検体にはCPS ID II medium（bioMerieux製）を同様に培養した。菌の同定には常法にしたがいグラム染色および各種生化学的性状試験により行った。

4. *Streptococcus pneumoniae* の莢膜の血清型別分類法

S. pneumoniae 莢膜の血清型は、型別用血清（Statens Serum Institute, Denmark）を用いて、位相差顕微鏡にて鏡検し判定した。

5. 最小発育阻止濃度（MIC）の測定法

最小発育阻止濃度（MIC）の測定は、日本化学療法学会標準法¹¹⁾に準じた微量液体希釈法により測定した。薬剤濃度範囲は128~0.06 µg/mLの12段階とした。

ただし、薬剤溶解度の問題点からCDTRは64~0.06 µg/mLの11段階、CAMは16~0.06 µg/mLの9段階の濃度範囲とした。なお、耐性菌の識別は米国臨床検査標準委員会（National Committee for Clinical Laboratory Standards: NCCLS）の判定基準¹²⁾に準拠した。すなわち、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis* は、methicillin耐性株の有無を調べるためMIPICのMICの測定を行い、*S. aureus* に対するMIPICのMICが4 µg/mL以上の株をMRSAとし、*S. epidermidis* は0.5 µg/mL以上の株をMRSEとした。*Streptococcus pneumoniae* は、penicillin耐性株の有無を調べるためPCGのMICの測定を行い、PCGのMICが0.12 µg/mL以上2 µg/mL未満の株をPISP、2 µg/mL以上の株をPRSPとした。*Haemophilus influenzae* は、ニトロセフィン法にてβ-ラクタマーゼ産生の有無を確認するとともに、ampicillin耐性株の有無を調べるためABPCのMICの測定を行った。*H. influenzae* に対するABPCの耐性基準は、NCCLSでは微量液体希釈法で1 µg/mL以下を感受性、2 µg/mLを中間、4 µg/mL以上を耐性と規定している。また、BLNARの定義に関しては、厳密には微量液体希釈法による薬剤感受性だけで分類するのは難しいものの、本検討では他の多くの報告^{13,14)}と同様にABPCのMICが1 µg/mL以下はABPC感受性、2 µg/mL以上でβ-ラクタマーゼ陰性のものをBLNARとして扱うこととした。

II. 結果

1. 分離菌の収集

1998~2003年の6回にわたる調査の診断名別分離菌の収集状況をFig. 1に示す。今回の調査は、一次医療機関の外来を受診した患者由来の検体を対象としており、その診断名は個々の医師がそれぞれの判断で診断したもので、疑診例も含まれていると考えられる。呼吸器感染症を訴えた患者からの分離が全体の77.3~82.2%を占め、中耳炎・副鼻腔炎の患者および膀胱炎の患者からの分離はそれぞれ9.9~13.0%、6.6~9.4%であった。疾患名別では咽喉頭炎が1,085~1,466株と最も多く、次いで扁桃炎、急性気管支炎、中耳炎、膀胱炎の順であった。1998~2003年の調査で収集した分離菌の菌種別収集状況を、グラム陽性菌はFig. 2に、グラム陰性菌はFig. 3に示す。調査年ごとのグラム陽性菌とグラム陰性菌の分離状況は、グラム陽性菌が1,316~1,820株、グラム陰性菌が1,550~2,092株であり、グラム陰性菌の方が若干多く分離された。グラム陽性菌では*Staphylococcus aureus*が658~971株と最も多く、次いで*Streptococcus* spp., coagulase-negative staphylococci (CNS), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*の順であった。グラム陰性菌では*Haemophilus influenzae*が375~484株と最も多く、次いで*Haemophilus parainfluenzae*,

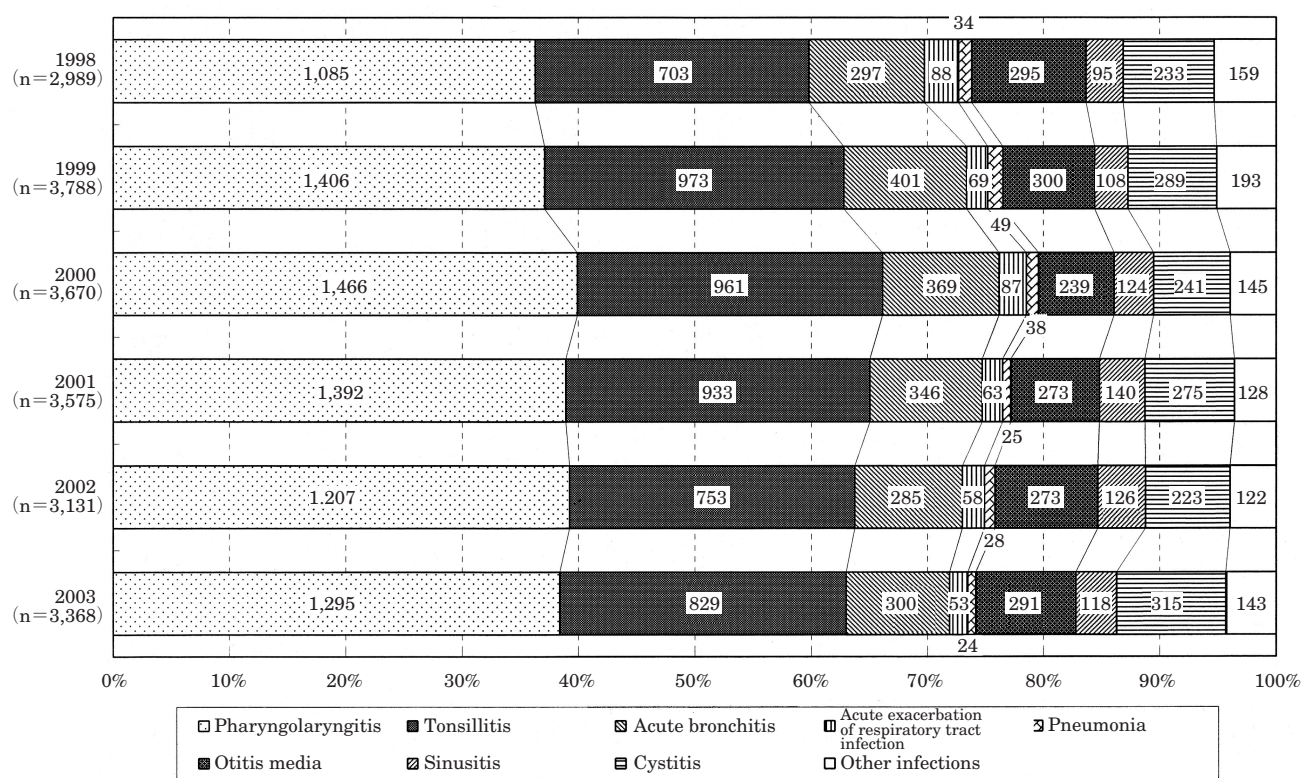


Fig. 1. Isolated strains classified by clinical diagnosis.

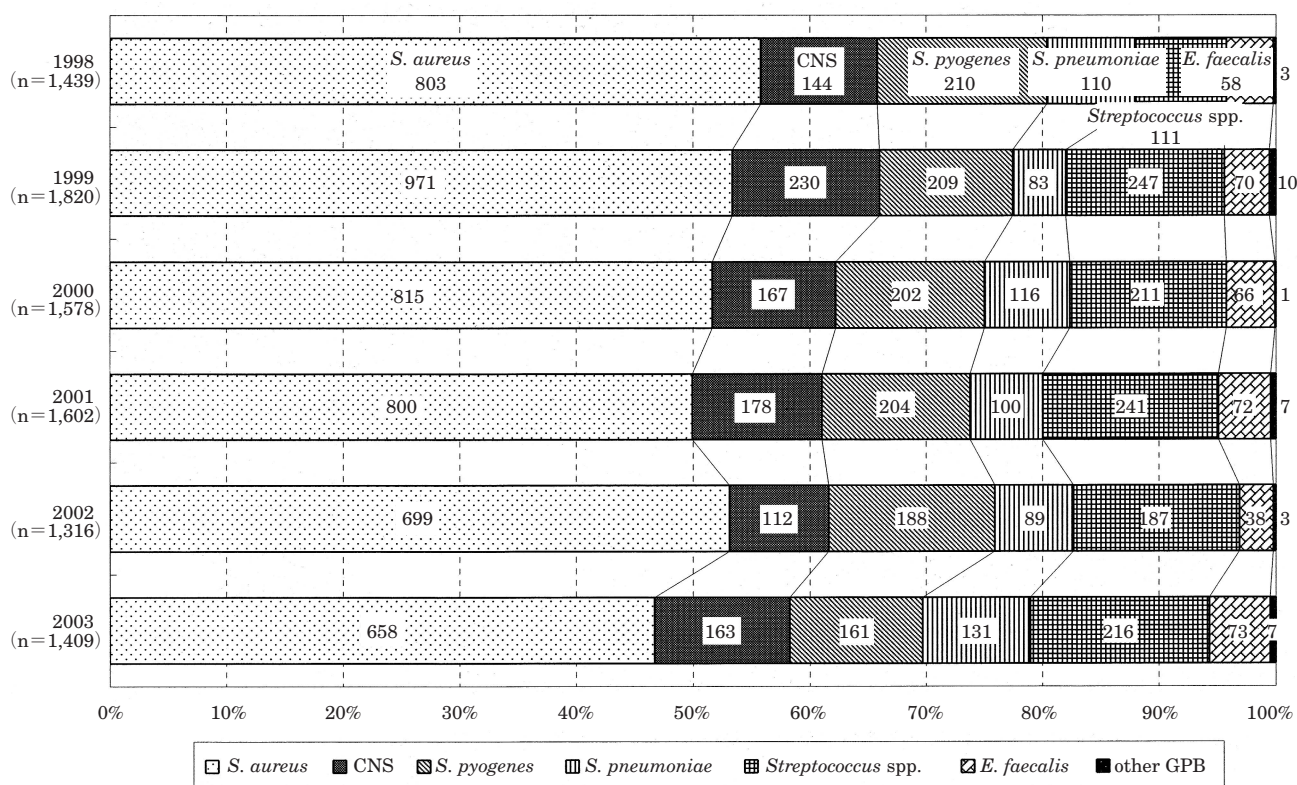


Fig. 2. Annual change in isolated gram (+) strains.

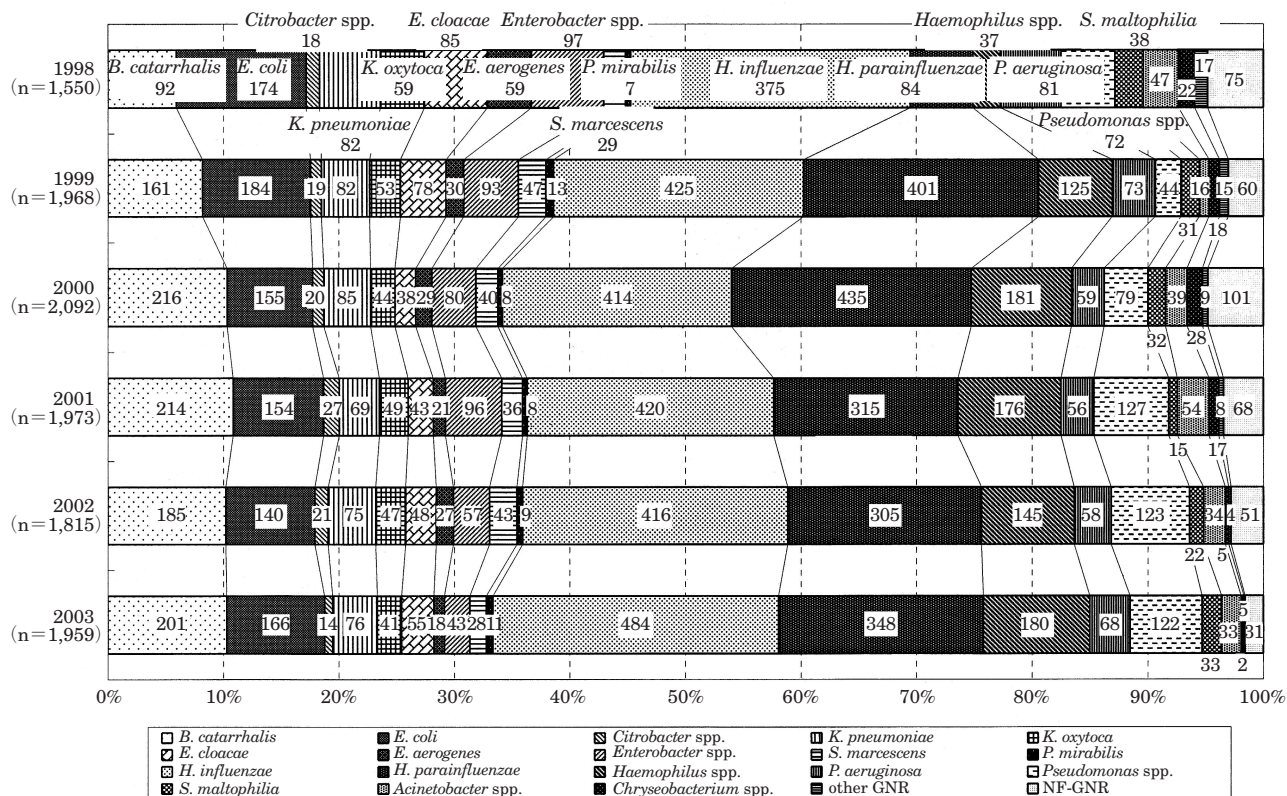


Fig. 3. Annual change in isolated gram (-) strains.

Branhamella catarrhalis, *Haemophilus* spp., *Escherichia coli* などが多く検出された。これらの分離菌を診断名別にみると、呼吸器感染症では *S. aureus*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *S. pyogenes*, *B. catarrhalis* の分離頻度が高く、耳鼻科感染症では *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *B. catarrhalis* の分離頻度が高かった。泌尿器感染症からは *E. coli*, *E. faecalis*, *S. epidermidis* の分離頻度が高かった。

2. 各被験薬に対する感受性の比較

1998～2003 年の 6 回にわたる調査の MIC₅₀ および MIC₉₀ を Table 1 に示す。

1) *Staphylococcus* 属

S. aureus に占める methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) の比率は 6.3～8.0% とほぼ一定で、経年的耐性化の傾向はみられなかった (Fig. 4)。Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) に対する抗菌力は MIC₉₀ の比較では IPM がもっとも優れ (MIC₉₀: ≤0.06 μg/mL), 次いで FRPM (MIC₉₀: 0.12～0.25 μg/mL) であった。MSSA においては CCL, CAM を除いた被験薬の経年的な感受性変化は認められなかった。一方, MRSA に対する FRPM の MIC₅₀ は 1998 年には 2.0 μg/mL であったが, 2003 年には 128 μg/mL と急速な耐性化が認められた。MRSA に対する各被験薬の MIC₉₀ は IPM, CVA/AMPC で 32 または 64 μg/mL である以外はい

れも ≥128 μg/mL で多剤耐性菌であった。

S. epidermidis に占める methicillin-resistant *S. epidermidis* (MRSE) の比率は, 42.9～58.3% と変動があるものの増加傾向はみられず, MRSA と比較して検出率は高かった。Methicillin-susceptible *S. epidermidis* (MSSE) に対する抗菌力は IPM (MIC₉₀: ≤0.06 μg/mL) がもっとも優れ, 次いで FRPM (MIC₉₀: 0.12 μg/mL) であった。MSSE においては CAM を除く被験薬に対する経年的な感受性の変化は認められなかった。一方, MRSE に対する抗菌力は, CAM を除く被験薬に対して 2000～2001 年に感受性の低下が認められたが, 2003 年には 1998 年にみられた抗菌力に復した。

2) *Streptococcus* 属

S. pyogenes における FRPM の抗菌力は MIC₉₀ が ≤0.06 μg/mL と優れた抗菌力を示し, その他の β-ラクタム系薬はいずれも 1.0 μg/mL 以下の良好な感受性を示した。LVFX の抗菌力は MIC₉₀ が 2.0 μg/mL で一定であったが, CAM の MIC₉₀ は 0.12 μg/mL から 4.0 μg/mL に感受性の低下が認められた。

S. pneumoniae に占める penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) の比率は 2.7% から 19.0% へ, penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP) の比率は 24.5% から 32.1% へ増加した (Fig. 5)。*S. pneumoniae* の莢膜の血清型を検討したところ, penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) は 3 型

Table 1-1. *In vitro* activity of antibacterial agents against clinical isolates

Organism	Drug	MIC (μg/mL)											
		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>		N = 745		N = 897		N = 756		N = 750		N = 648		N = 609	
	FRPM	0.12	0.12	0.12	0.25	0.12	0.12	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25
	IPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CVA/AMPC	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1	0.5	2	1	2	0.5	1
	CCL	2	2	2	4	2	4	4	8	4	16	4	8
	CFDN	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	0.5
	CPDX	2	4	4	4	4	4	4	4	4	8	4	4
	CDTR	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	CFPN	1	2	2	4	1	2	2	2	2	2	1	2
	CAM	0.5	8	0.5	0.5	0.25	>16	0.5	>16	0.5	8	0.5	>16
	LVFX	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	1	0.25	0.5
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>		N = 58		N = 74		N = 59		N = 50		N = 56		N = 49	
	FRPM	2	128	64	>128	32	>128	128	>128	64	>128	128	>128
	IPM	0.5	32	4	32	8	32	32	64	16	128	8	64
	CVA/AMPC	8	32	16	32	16	32	16	32	16	32	16	32
	CCL	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	128	>128
	CFDN	4	>128	128	>128	128	>128	>128	>128	128	>128	128	>128
	CPDX	32	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	CDTR	32	>64	64	>64	64	>64	64	>64	64	>64	64	>64
	CFPN	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	CAM	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
	LVFX	4	32	8	>128	4	16	8	64	8	>128	8	>128
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus epidermidis</i>		N = 45		N = 65		N = 53		N = 43		N = 25		N = 44	
	FRPM	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12
	IPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CVA/AMPC	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25
	CCL	1	1	1	2	1	2	1	2	1	2	1	1
	CFDN	≤0.06	0.12	≤0.06	0.25	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12
	CPDX	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	0.5	1
	CDTR	0.25	1	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.12	0.25
	CFPN	0.25	0.5	0.5	1	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	0.25	0.25
	CAM	0.25	0.5	0.25	1	0.25	>16	0.25	>16	0.25	>16	0.25	4
	LVFX	0.25	4	0.25	1	0.25	4	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>		N = 53		N = 73		N = 65		N = 44		N = 35		N = 33	
	FRPM	0.25	1	0.25	1	0.25	8	0.5	8	0.5	1	0.5	1
	IPM	0.12	0.5	0.12	0.5	0.12	4	0.25	16	0.25	1	0.12	0.5
	CVA/AMPC	0.5	2	0.5	2	0.5	2	1	8	1	2	1	2
	CCL	4	16	8	16	8	32	8	32	8	32	8	16
	CFDN	1	8	2	64	1	128	2	>128	2	16	2	8
	CPDX	4	16	8	64	8	128	8	>128	8	32	8	16
	CDTR	2	8	2	8	2	16	2	32	2	8	1	4
	CFPN	2	8	4	16	2	32	4	16	4	8	4	8
	CAM	0.25	>16	0.5	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	8	>16
	LVFX	0.25	8	1	8	2	8	0.5	16	0.5	8	2	4
<i>Streptococcus pyogenes</i>		N = 210		N = 209		N = 202		N = 204		N = 188		N = 161	
	FRPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	IPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CVA/AMPC	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CCL	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25
	CFDN	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CPDX	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CDTR	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CFPN	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CAM	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	4	≤0.06	4
	LVFX	1	2	0.5	2	0.5	2	1	1	1	2	0.5	2
Penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>		N = 80		N = 49		N = 63		N = 56		N = 44		N = 64	
	FRPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	IPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CVA/AMPC	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CCL	1	2	1	2	1	1	1	2	1	2	1	2
	CFDN	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25	0.25	0.12	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5
	CPDX	0.25	0.5	0.25	0.5	0.12	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.12	0.5
	CDTR	0.12	0.25	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	0.12	0.25	≤0.06	0.12
	CFPN	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.25	0.25	≤0.06	0.5
	CAM	1	4	16	>16	2	>16	2	>16	4	>16	≤0.06	>16
	LVFX	1	1	1	1	1	2	1	2	2	2	1	2

FRPM: faropenem, IPM: imipenem, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CAM: clarithromycin, LVFX: levofloxacin

Table 1-2. *In vitro* activity of antibacterial agents against clinical isolates

Organism	Drug	MIC (μg/mL)											
		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%
Penicillin–intermediate <i>Streptococcus pneumoniae</i>		N = 27		N = 25		N = 39		N = 28		N = 36		N = 42	
	FRPM	0.12	0.5	0.12	0.25	0.12	0.25	≤0.06	0.5	0.12	0.25	0.12	0.25
	IPM	≤0.06	0.25	≤0.06	0.25	≤0.06	0.12	≤0.06	0.25	≤0.06	0.25	≤0.06	0.25
	CVA/AMPC	0.25	1	0.5	1	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	1	0.25	2
	CCL	8	64	16	64	16	64	16	64	16	64	8	64
	CFDN	2	4	2	4	2	4	2	4	2	4	2	4
	CPDX	1	2	1	2	1	2	1	2	2	2	1	2
	CDTR	0.5	1	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	1	0.25	0.5
	CFPN	0.5	2	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1
	CAM	2	>16	4	>16	2	>16	4	>16	8	>16	2	>16
LVFX	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	
Penicillin–resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>		N = 3		N = 9		N = 14		N = 16		N = 9		N = 25	
	FRPM	0.5	1	0.5	0.5	0.25	1	0.25	0.5	0.5	0.5	0.5	1
	IPM	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.5
	CVA/AMPC	1	2	1	2	1	4	0.5	1	1	2	2	4
	CCL	64	128	128	128	128	128	64	128	64	128	64	128
	CFDN	4	8	8	8	4	8	4	8	8	8	4	8
	CPDX	2	4	2	2	2	4	2	4	2	2	2	4
	CDTR	1	2	0.5	1	0.5	1	0.5	1	1	1	0.5	1
	CFPN	1	2	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1
	CAM	2	4	2	>16	2	>16	4	>16	4	>16	2	>16
LVFX	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	1	1	
Other streptococci		N = 111		N = 247		N = 211		N = 241		N = 187		N = 216	
	FRPM	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	IPM	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CVA/AMPC	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12
	CCL	1	2	1	4	1	2	1	4	1	2	1	2
	CFDN	≤0.06	0.5	≤0.06	1	≤0.06	0.5	≤0.06	0.5	≤0.06	0.25	≤0.06	0.5
	CPDX	≤0.06	0.5	≤0.06	0.5	≤0.06	0.5	≤0.06	0.5	≤0.06	0.25	≤0.06	0.5
	CDTR	≤0.06	0.25	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12
	CFPN	≤0.06	0.25	≤0.06	0.25	≤0.06	0.25	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12
	CAM	≤0.06	0.25	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12
LVFX	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	
<i>Enterococcus faecalis</i>		N = 58		N = 70		N = 66		N = 72		N = 38		N = 73	
	FRPM	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
	IPM	1	2	1	2	1	1	1	2	1	2	1	2
	CVA/AMPC	0.5	1	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1	1	1
	CCL	64	64	64	128	64	128	64	128	64	128	64	128
	CFDN	4	16	4	16	2	16	4	16	4	32	4	16
	CPDX	16	>128	32	>128	32	>128	>128	>128	>128	>128	128	>128
	CDTR	8	32	8	>64	8	>64	64	>64	>64	>64	>64	>64
	CFPN	16	64	16	>128	16	>128	128	>128	>128	>128	>128	>128
	CAM	1	>16	2	>16	2	>16	2	>16	2	>16	2	>16
LVFX	1	32	1	16	1	32	2	4	2	32	2	2	
<i>Branhamella catarrhalis</i>		N = 92		N = 161		N = 216		N = 214		N = 185		N = 201	
	FRPM	0.5	1	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	1	0.5	1
	IPM	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12
	CVA/AMPC	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.25	0.5
	CCL	1	4	1	4	1	8	2	8	2	8	2	8
	CFDN	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5
	CPDX	1	2	1	2	1	1	1	2	1	2	1	2
	CDTR	0.12	1	0.12	0.5	0.12	0.5	0.12	1	0.25	1	0.25	1
	CFPN	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1
	CAM	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.5
LVFX	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	
<i>Escherichia coli</i>		N = 174		N = 184		N = 155		N = 154		N = 140		N = 166	
	FRPM	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	2	0.5	1
	IPM	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.12	0.25
	CVA/AMPC	2	8	4	8	2	8	4	8	4	16	4	16
	CCL	1	4	2	8	2	4	4	16	8	64	2	8
	CFDN	0.25	0.5	0.25	0.5	0.12	0.5	0.25	1	0.5	1	0.25	0.5
	CPDX	0.5	1	0.5	1	0.25	0.5	0.5	1	0.5	2	0.5	1
	CDTR	0.25	1	0.25	0.5	0.12	0.25	0.25	0.5	0.25	1	0.25	0.5
	CFPN	0.5	1	0.5	1	0.25	0.5	0.5	1	0.5	2	0.5	1
	CAM	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
LVFX	≤0.06	0.25	≤0.06	0.5	≤0.06	0.12	≤0.06	0.25	≤0.06	0.5	≤0.06	0.5	

FRPM: faropenem, IPM: imipenem, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, CCL: cefaclor, CFDN: ceftidizime, CPDX: cefpodoxime, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CAM: clarithromycin, LVFX: levofloxacin

Table 1-3. *In vitro* activity of antibacterial agents against clinical isolates

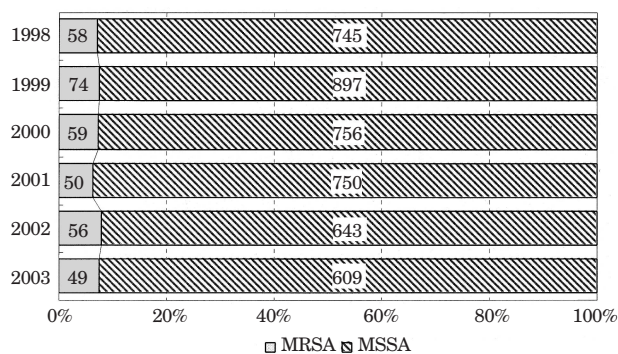
Organism	Drug	MIC (μg/mL)											
		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%
<i>Citrobacter</i> spp.		N = 18		N = 19		N = 20		N = 27		N = 21		N = 14	
	FRPM	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	4	0.5	2	0.5	1
	IPM	0.25	0.5	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25	2	0.5	2	0.25	0.5
	CVA/AMPC	2	8	4	64	2	64	8	64	32	128	2	64
	CCL	2	8	8	32	1	32	16	>128	128	>128	1	>128
	CFDN	0.25	1	0.5	2	0.12	1	0.5	8	1	16	0.12	2
	CPDX	0.5	2	2	4	0.25	4	2	8	2	8	0.5	2
	CDTR	0.5	1	1	2	0.5	1	1	2	0.5	8	0.25	0.5
	CFPN	0.5	2	1	2	0.5	1	1	4	0.5	8	0.5	1
	CAM	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
LVFX	≤0.06	0.12	≤0.06	4	≤0.06	0.12	≤0.06	0.25	≤0.06	0.25	≤0.06	≤0.06	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		N = 82		N = 82		N = 85		N = 69		N = 75		N = 76	
	FRPM	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	2	0.5	2	0.5	1
	IPM	0.12	0.25	0.12	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5	0.25	1	0.25	0.5
	CVA/AMPC	2	4	2	4	2	4	2	4	2	4	2	4
	CCL	1	2	1	2	1	2	1	4	1	4	1	1
	CFDN	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.5	0.12	0.5	0.12	0.5	0.12	0.25
	CPDX	0.25	0.25	0.12	0.5	0.12	0.25	0.12	0.5	0.12	0.5	0.12	0.25
	CDTR	0.5	1	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5
	CFPN	0.5	1	0.5	2	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1
	CAM	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
LVFX	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.25	≤0.06	0.25	≤0.06	0.12	
<i>Klebsiella oxytoca</i>		N = 59		N = 53		N = 44		N = 49		N = 47		N = 41	
	FRPM	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	2	0.5	2	0.5	1
	IPM	0.25	0.25	0.12	0.5	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	2	0.25	0.5
	CVA/AMPC	2	4	1	4	2	4	2	4	2	4	2	4
	CCL	1	2	1	2	1	2	1	2	1	8	1	1
	CFDN	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25
	CPDX	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.25	0.12	0.5	0.12	0.25
	CDTR	0.25	0.5	0.12	0.25	0.12	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.12	0.25
	CFPN	0.5	0.5	0.5	1	0.25	1	0.5	1	0.5	1	0.25	0.5
	CAM	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
LVFX	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	
<i>Enterobacter cloacae</i>		N = 85		N = 78		N = 38		N = 43		N = 48		N = 55	
	FRPM	2	4	2	4	2	4	2	4	4	8	2	4
	IPM	0.25	0.5	0.25	1	0.25	0.5	0.5	2	1	4	0.5	1
	CVA/AMPC	8	32	64	128	64	128	64	128	128	128	64	128
	CCL	8	32	32	64	32	64	>128	>128	>128	>128	128	>128
	CFDN	1	2	2	32	2	64	4	64	8	128	2	8
	CPDX	1	2	2	8	1	8	2	16	2	128	1	4
	CDTR	1	2	1	2	0.5	2	0.5	2	1	8	0.5	1
	CFPN	1	2	1	2	1	2	1	2	1	4	1	2
	CAM	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
LVFX	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.25	≤0.06	0.12	
<i>Enterobacter aerogenes</i>		N = 59		N = 30		N = 29		N = 21		N = 27		N = 18	
	FRPM	2	4	1	2	1	8	2	4	4	8	2	4
	IPM	0.25	0.5	0.25	1	0.5	1	1	2	2	4	1	2
	CVA/AMPC	8	16	32	64	64	128	64	128	64	128	64	64
	CCL	4	32	16	64	32	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	CFDN	0.5	2	1	8	1	32	8	16	16	>128	1	128
	CPDX	0.5	2	0.5	4	0.5	4	1	4	1	128	0.5	32
	CDTR	0.5	2	0.5	1	0.5	2	1	2	1	16	0.5	4
	CFPN	1	1	1	2	1	2	1	2	1	8	1	2
	CAM	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16	>16
LVFX	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.25	0.12	0.12	0.12	0.5	≤0.06	0.12	
Ampicillin-sensitive <i>Haemophilus influenzae</i>		N = 295		N = 364		N = 344		N = 335		N = 286		N = 306	
	FRPM	1	2	0.5	2	0.5	2	0.5	2	0.5	2	0.5	2
	IPM	1	2	0.5	1	0.5	1	1	2	1	2	0.5	2
	CVA/AMPC	0.5	1	0.5	1	0.5	2	0.5	1	0.5	1	0.5	2
	CCL	2	4	4	16	4	16	8	32	8	32	4	32
	CFDN	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	2	0.5	2
	CPDX	0.12	0.5	0.12	0.25	≤0.06	0.25	≤0.06	0.25	0.12	0.25	≤0.06	0.25
	CDTR	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CFPN	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06
	CAM	8	16	8	16	8	16	8	16	8	16	8	16
LVFX	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	

FRPM: faropenem, IPM: imipenem, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CAM: clarithromycin, LVFX: levofloxacin

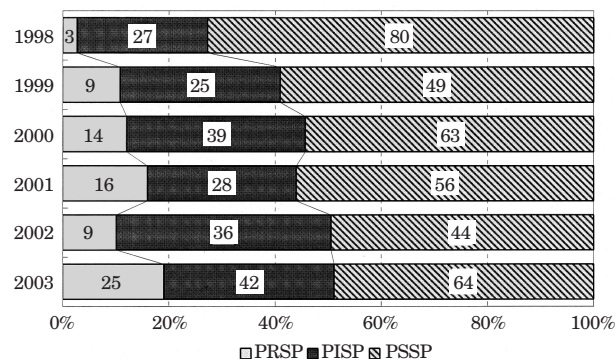
Table 1-4. *In vitro* activity of antibacterial agents against clinical isolates

Organism	Drug	MIC (μg/mL)											
		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%	50%	90%
β-lactamase-positive		N = 44		N = 27		N = 29		N = 18		N = 23		N = 21	
<i>Haemophilus influenzae</i>	FRPM	1	4	0.5	2	1	2	1	2	2	4	0.5	4
	IPM	1	2	1	1	1	4	1	4	2	4	1	2
	CVA/AMPC	1	4	1	4	1	4	1	4	2	4	2	16
	CCL	2	4	8	16	8	16	32	128	32	128	32	128
	CFDN	0.5	2	0.5	8	1	4	0.5	8	1	8	0.5	8
	CPDX	0.12	2	0.12	4	0.25	4	0.12	2	0.25	2	0.12	4
	CDTR	≤0.06	0.12	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
	CFPN	≤0.06	0.5	≤0.06	0.5	≤0.06	0.5	≤0.06	0.5	≤0.06	0.5	≤0.06	0.25
	CAM	8	16	8	16	8	16	4	8	8	16	8	16
	LVFX	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
β-lactamase-negative		N = 36		N = 33		N = 41		N = 66		N = 106		N = 156	
ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i>	FRPM	2	4	2	4	2	4	4	4	4	8	4	8
	IPM	1	4	2	8	1	8	2	8	2	8	2	8
	CVA/AMPC	2	4	4	8	4	8	4	16	8	16	8	16
	CCL	4	8	16	16	16	32	128	>128	64	>128	64	>128
	CFDN	1	2	2	8	4	8	8	16	8	16	8	16
	CPDX	0.5	2	1	4	2	8	4	8	4	16	4	16
	CDTR	≤0.06	0.25	≤0.06	0.25	0.12	0.25	0.12	0.5	0.12	0.5	0.12	0.25
	CFPN	0.12	1	0.25	2	0.5	2	2	4	1	4	2	4
	CAM	8	16	8	16	8	16	8	16	8	16	8	16
	LVFX	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>		N = 84		N = 401		N = 435		N = 315		N = 305		N = 348	
	FRPM	0.5	1	0.5	1	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1	0.5	1
	IPM	0.5	1	0.25	0.5	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1
	CVA/AMPC	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5	0.5	0.5	1	0.5	1
	CCL	2	4	2	4	2	8	2	8	4	8	2	8
	CFDN	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	1	0.25	0.5	0.25	1	0.25	1
	CPDX	≤0.06	0.12	≤0.06	0.12	≤0.06	0.25	≤0.06	0.25	≤0.06	0.5	≤0.06	0.5
	CDTR	≤0.06	0.25	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.25	≤0.06	0.12
	CFPN	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.12	≤0.06	0.25
	CAM	8	>16	8	>16	8	>16	8	>16	8	>16	16	>16
	LVFX	≤0.06	0.12	≤0.06	0.5	≤0.06	1	≤0.06	1	≤0.06	2	≤0.06	2

FRPM: faropenem, IPM: imipenem, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CAM: clarithromycin, LVFX: levofloxacin

Fig. 4. Incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

がもっとも多く、6型、19型がこれに続き、以下4型、9型、10型、11型、14型、15型、18型、22型、23型に多型に分布していた (Table 2)。PSSPでもっとも多い3型はPISPで1株みられたのみでPRSPにはみられなかった。PISPは19型と23型がもっとも多く、その次に6型と14型の順であった。また、PRSPは19型がもっとも多く、その次に23型、6型の順に出現していた。これらの血清型の分布に経年的変化は認められ

Fig. 5. Incidence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*.

なかった。PSSPに対するFRPM, IPM, CVA/AMPCのMIC₉₀は $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ と優れた抗菌力を示した。一方、PRSPに対するMIC₉₀はFRPM, IPMの0.25~1.0 $\mu\text{g/mL}$ がもっとも良好であり、PISPに対してもFRPM, IPMが0.12~0.5 $\mu\text{g/mL}$ と良好であった。PRSPおよびPISPは、いずれの被験薬に対してもPSSPと比較して感受性が低下していたが、経年的な感受性の低下は特に認められなかった。

その他の *Streptococcus* 属に対する各被験薬のMIC₉₀

Table 2. Penicillin-resistance patterns and serotypes of *Streptococcus pneumoniae*

Serotypes	PSSP						PISP						PRSP					
	1999	2000	2001	2002	2003	total	1999	2000	2001	2002	2003	total	1999	2000	2001	2002	2003	total
3 type	23	26	26	19	14	108	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
4 type	1	2	3	1	2	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6 type	4	5	3	3	4	19	6	1	7	6	7	27	0	3	3	1	3	10
9 type	1	1	2	4	2	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
10 type	0	1	0	2	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11 type	0	4	1	1	3	9	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1
14 type	1	1	3	1	3	9	2	5	2	5	5	19	0	0	1	0	1	2
15 type	2	1	3	4	3	13	0	0	0	1	2	3	0	0	0	0	0	0
18 type	0	3	1	1	3	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19 type	5	3	4	1	8	21	6	13	6	8	9	42	7	6	8	4	13	38
21 type	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22 type	1	2	2	0	3	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23 type	0	2	2	2	2	8	4	10	12	5	10	41	1	3	2	3	7	16
24 type	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29 type	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
33 type	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34 type	1	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ND	9	12	6	4	12	43	7	9	1	10	8	35	1	1	2	0	1	5
Total	49	63	56	44	64	276	25	39	28	36	42	170	9	14	16	9	25	73

ND: No discrimination

は, CCL, LVFX に対して $1.0\sim 4.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ であったが, その他の抗菌薬についてはいずれも $0.5\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下と良好であり, 経年的にも感受性の低下は認められなかった。

3) *Enterococcus faecalis*

E. faecalis に対する抗菌力は CVA/AMPC の MIC_{90} が $0.5\sim 1.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ともっとも優れ, 次いで, FRPM, IPM の $1.0\sim 2.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。セフェム薬および CAM の MIC_{90} は各年次とも $16\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であった。

4) *Branhamella catarrhalis*

B. catarrhalis に対する抗菌力は IPM と LVFX の MIC_{90} が $\leq 0.06\sim 0.12\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ともっとも良好であり, CVA/AMPC, CAM がこれに続く成績を示した。FRPM の MIC_{90} は $0.5\sim 1.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。いずれの被験薬に対しても経年的な感受性低下は認められなかった。

5) *Escherichia coli*

E. coli に対する抗菌力は IPM と LVFX の MIC_{90} が $0.25\sim 0.5\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ともっとも良好であり, CFDN, CDTR がこれに続く成績を示した。FRPM の MIC_{90} は $1.0\sim 2.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。CAM の MIC_{90} はいずれの年も $>16\ \mu\text{g}/\text{mL}$ であったが, その他の被験薬に対しては経年的な感受性の低下は認められなかった。

6) *Klebsiella* 属

Klebsiella pneumoniae に対する抗菌力は LVFX の MIC_{90} が $0.12\sim 0.25\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ともっとも良好であり, 次いで IPM, CFDN, CPDX がこれに続く成績を示した。同様に *Klebsiella oxytoca* に対しても LVFX が $\leq 0.06\sim 0.12\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ともっとも良好であり, 次いで CFDN, CPDX, CDTR がこれに続く成績を示した。FRPM の MIC_{90} はいずれの菌においても $1.0\sim 2.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。*Klebsiella* 属の各被験薬に対する経年的な感受性の低下は認められなかった。

7) *Enterobacter* 属

Enterobacter cloacae に対する抗菌力は LVFX の MIC_{90} が $0.12\sim 0.25\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ともっとも良好であり, 次いで IPM がこれに続く成績を示した。FRPM の MIC_{90} は $4.0\sim 8.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。*Enterobacter aerogenes* についても LVFX の MIC_{90} が $0.12\sim 0.5\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ともっとも良好であり, IPM がこれに続いた。FRPM の MIC_{90} は $2.0\sim 8.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方, β -ラクタム系薬の *E. cloacae* と *E. aerogenes* に対する MIC_{90} は, CCL で $\geq 128\ \mu\text{g}/\text{mL}$, CVA/AMPC で $64\sim 128\ \mu\text{g}/\text{mL}$ と感受性の低下がみられ, その他の β -ラクタム系薬に対する感受性も 2002 年に低下がみられた。

8) *Haemophilus* 属

Haemophilus influenzae に占める β -ラクタマーゼ産

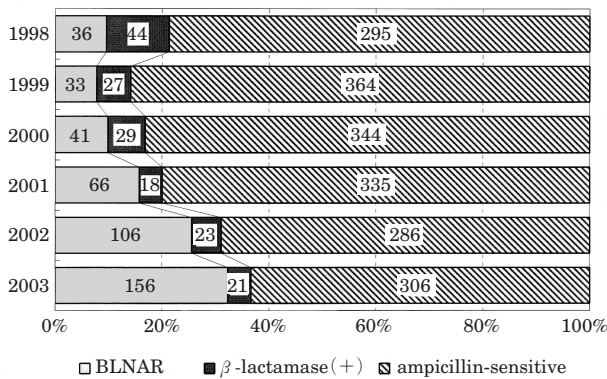


Fig. 6. Incidence of ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*.

生株と ABPC 耐性株の比率は、 β -ラクタマーゼ産生株が 1998 年の 375 株中 44 株 (11.7%) から 2003 年の 483 株中 21 株 (4.3%) と減少した。それに対して、 β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) は、1998 年の 375 株中 36 株 (9.6%) から 2003 年の 483 株中 156 株 (32.3%) と著しく増加し、ABPC 感受性株から BLNAR への耐性化がうかがわれた (Fig. 6)。ABPC 感受性株に対する抗菌力は、CDTR, CFPPN, LVFX の MIC₉₀ が $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ とともに優れ、CPDX がこれに続いた。CCL は MIC₉₀ が $4.0 \mu\text{g/mL}$ から $32 \mu\text{g/mL}$ になり感受性が低下する傾向を示した。その他の被験薬に対する感受性の経年的な変化は特に認められなかった。一方、 β -ラクタマーゼ産生株に対する抗菌力は、CDTR と LVFX の MIC₉₀ が $\leq 0.06 \sim 0.12 \mu\text{g/mL}$ と ABPC 感受性株と変わらないものの、それ以外の β -ラクタム系薬の MIC₉₀ は ABPC 感受性株の 2 倍以上であった。ただし、感受性の経年変化は認められなかった。BLNAR においては LVFX の MIC₉₀ が $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ と良好であるものの、 β -ラクタム系薬においては CDTR の MIC₉₀ が $0.25 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ である以外は、いずれの MIC₉₀ も $2.0 \mu\text{g/mL}$ 以上であった。また CVA/AMPC, CCL, CFPPN, CPDX, CFPPN については、この 6 年間で MIC₉₀ の値が 4~16 倍程度高くなっており、BLNAR に対する経年的な感受性の低下が認められた。FRPM の MIC₉₀ は ABPC 感受性株で $2.0 \mu\text{g/mL}$ 、 β -ラクタマーゼ産生株で $2.0 \sim 4.0 \mu\text{g/mL}$ 、BLNAR で $4.0 \sim 8.0 \mu\text{g/mL}$ であったが、経年的な感受性低下は認められなかった。

Haemophilus parainfluenzae に対する抗菌力は、CDTR, CFPPN の MIC₉₀ が $\leq 0.06 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$ とともに良好であり、CPDX がこれに続いた。FRPM の MIC₉₀ は $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g/mL}$ であった。*H. influenzae* に対してもっとも良好な抗菌力を示した LVFX の *H. parainfluenzae* に対する MIC₉₀ は、 $0.12 \mu\text{g/mL}$ から $2.0 \mu\text{g/mL}$ と経年的な感受性の低下が認められた。その他の被験薬に対しては多少の変動はあるものの経年的

な感受性の低下は認められなかった。

III. 考 察

近年、MRSA, PRSP や Extended-spectrum β -lactamase (ESBLs) 産生菌、BLNAR などの各種薬剤耐性菌の出現に伴い、臨床現場での抗菌薬の適正使用がさらに重要視されている。起炎菌に感受性のある抗菌薬を適正に選択するためには市販後の薬剤感受性を調査し、その結果を広く医療機関に対して情報伝達することが重要である。今回、FRPM および経口 β -ラクタム系薬を中心とする各種抗菌薬を主に処方される一次医療機関において、呼吸器 (耳鼻科領域を含む) または尿路感染症患者から採取された臨床分離菌の感受性推移を経年的に検討した。

グラム陽性菌において、MSSA, MSSE, PSSP の各被験薬に対する感受性は 6 年間を通して大きな変動は認められず、IPM, FRPM が強い抗菌力を示した。一方、多剤耐性が報告されている MRSA, MRSE などの耐性菌の検出率は、それぞれ約 7%, 42.9~58.3% と他の報告と比較して分離率が低い結果であったが、これは今回の調査が経口抗菌薬の主たる対象である外来患者で、しかも初診の患者を対象とした結果と考えられる。中村らは、*S. epidermidis* などの coagulase-negative staphylococci (CNS) は他の菌種に比較して MIPIC 耐性株が多く認められると報告しているが¹⁵⁾、今回の調査でも MRSA の検出率に比べて MRSE の検出率が高く、同様の傾向が認められた。マクロライド系薬の CAM を除く被験薬の MRSE に対する抗菌力が 2000~2001 年に感受性の低下がみられたことに対する要因は明らかでない。*S. pyogenes* の β -ラクタム系薬に対する感受性に変化はみられなかったものの CAM に対する感受性に低下がみられており、今後注目していく必要がある。

PRSP, PISP に対しては IPM, FRPM の抗菌力が強く、各種被験薬に対する経年的な感受性の低下は認められなかった。しかしながら、*S. pneumoniae* に占める PRSP, PISP の比率は年々増加しており、今回の調査の対象となった外来初診の患者においても 50% を超える率で検出された。今後、小児領域ばかりでなく高齢者を含む内科領域における市中感染菌の経口抗菌薬に対する耐性化として注目していく必要がある。*S. pneumoniae* の莢膜の血清型で感受性をみると、PSSP はその 40% 近くを 3 型が占めその他多岐にわたって分布していたのに対し、PISP, PRSP は逆に 3 型を示した菌が 1 株と少なく 19 型と 23 型が主であり、以下 6 型と 14 型に分布しており、PSSP とは異なる分布を示した。PISP, PRSP が 19 型、23 型でもっとも多くみられ 6 型と 14 型にも分布していた点は、生方らが 1998 年から 2000 年に分離した *S. pneumoniae* の分子疫学的解析の成績¹⁶⁾ と類似していた。しかし、血清型の経年的分布に大きな変化はみられなかった。

E. faecalis の CVA/AMPC, IPM, FRPM に対する感受性は良好であり、経年的な変化は特に認められなかった。

グラム陰性菌では、*B. catarrhalis* の各被験薬に対する感受性は6年間を通してほぼ変化はなかった。しかし、経年的に分離率が増加しており、ペニシリナーゼ産生耐性菌の報告もあることから¹⁷⁾、臨床上常に注目していく必要がある。

E. coli, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* の各被験薬に対する感受性に大きな変化はなかった。しかしながら、これらの菌種において ESBLs 産生菌の分離が報告され^{18,19)}、問題となってきている。今回の経年的な一次医療機関での調査では ESBLs を示唆する分離株は見出していないが、ESBLs 産生菌については常に注意していく必要がある。

Enterobacter 属に対して全般に優れた抗菌力を示したのは LVFX であった。CCL, CVA/AMPC に対する感受性の低下がみられ、その他の β -ラクタム系薬でも2002年に感受性の低下がみられたことから、今後注意する必要がある。

H. influenzae の耐性菌として、 β -ラクタマーゼ産生によるものと β -ラクタマーゼ産生がなくとも ABPC に耐性を示す BLNAR が知られている。近年、*H. influenzae* に占める BLNAR の比率の増加が問題となってきている。生方らは、1998年から2000年に分離した *H. influenzae* の臨床分離株を、耐性遺伝子解析により6種類に分類して薬剤感受性との関係を明らかにした²⁰⁾。そのなかで、BLNAR にはペニシリン結合蛋白 PBP 3 をコードする *fts I* 遺伝子に Lys-526 変異をもち ABPC に対する MIC₉₀ が 2.0 μ g/mL の low-BLNAR と、Lys-526 変異と保存性アミノ酸配列の Ser-Ser-Asn 周囲に3つのアミノ酸変異をもち ABPC に対する MIC₉₀ が 4.0 μ g/mL の BLNAR が存在することを明らかにし、それが1998年には3.2%であったものが2000年には13.5%に分離率が増加していることを指摘した。今回、1998年から2003年の6年間に分離した *H. influenzae* のうち、ABPC の MIC が 2.0 μ g/mL 以上で β -ラクタマーゼ陰性の株を BLNAR としたわれわれの成績においても、同様に BLNAR の検出率が9.6%から32.3%へと経年的な増加が観察されており、ABPC 感受性株から BLNAR への耐性化が明確に示された。BLNAR は、 β -ラクタム系薬が親和性を有する PBP 3 に変異が生じ結合親和性が低下することから、ペニシリン系だけでなく広く β -ラクタム系薬で耐性がみられており、今後の動向に注意する必要がある。*H. influenzae* に対して全般に優れた抗菌力を示したのは LVFX であり、BLNAR の検出率の増大に伴い CDTR を除く β -ラクタム系薬に対する感受性は経年的に低下がみられた。

一方、*H. parainfluenzae* は、*H. influenzae* とは逆に

β -ラクタム系薬に対する感受性に変化は認められなかったが、キノロン系薬である LVFX に対して経年的な感受性の低下が認められた。

FRPM が嫌気性菌を含むグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示すことは開発時に報告されているが⁸⁷⁻⁹⁾、MRSA, MRSE などの耐性菌を除いて、今回の6年間にわたる調査において MIC₉₀ の値に経年的変化がなかったことから、現在まで特に問題となる感受性の低下は認められていないものと考えられた。

謝 辞

今報告に際し、検体の提供にご協力いただきました下記施設の諸先生方に、深謝致します。

河村耳鼻咽喉科医院、菊地内科・呼吸器科、池田内科、金岡内科胃腸科医院、清田泌尿器科、望洋クリニック、三ッ山病院、門別町国民健康保険病院、元町内科クリニック、布川医院、石川内科、とびさわ呼吸器科・内科、わたなべ内科医院、恩村内科医院、増田クリニック、吉田内科クリニック、田淵耳鼻咽喉科医院、景山医院、おおぬまクリニック、泉ヶ丘佐藤内科医院、金子耳鼻科、千葉医院、佐藤内科小児科医院、橋本耳鼻咽喉科医院、浄法寺町国民健康保険診療所、佐原病院、渡辺内科胃腸科クリニック、立谷病院、大方病院、鈴木医院、渡辺医院大森診療所、児玉胃腸科内科、吉田医院、中野内科クリニック、大道寺内科医院、堀米医院、小室医院、宮部医院、笹井内科クリニック、酒井耳鼻咽喉科医院、今村クリニック、若杉内科医院、佐藤耳鼻科医院、くぼのクリニック、高内科小児科医院、木村隆内科呼吸器科医院、藤原内科、松井医院、千葉内科医院、関医院、小川内科医院、翠松会木曽医院、大塩医院、道下耳鼻咽喉科、景山耳鼻咽喉科医院、三田ハウス内科クリニック、高田馬場診療所、中山クリニック、新小川町クリニック、中原内科耳鼻咽喉科医院、岡添耳鼻咽喉科医院、白金台診療所、渡部内科、とよしま医院、野口医院、根岸医院、佐多耳鼻咽喉科医院、天心堂医院、たかねクリニック、林医院、医新クリニック、佐藤耳鼻咽喉科、北條医院、鈴木クリニック、深沢クリニック、ヤギヌマクリニック、香川内科クリニック、亀井クリニック神経科内科診療所、伊藤クリニック、上野毛内科、松坂医院、関耳鼻咽喉科、日暮里医院、斉藤耳鼻咽喉科クリニック、中川医院、塩川医院、青木医院、田島クリニック、伊興医院、嬉泉会嬉泉病院、山田耳鼻咽喉科医院、安部医院、ジェイタワークリニック、浦野内科医院、鎌田医院、福田クリニック、星医院、館ヶ丘クリニック、松原内科医院、足立医院、関内科医院、せき耳鼻咽喉科クリニック、岩澤耳鼻咽喉科医院、原田医院、天谷医院、飯野クリニック、医療法人吉江耳鼻咽喉科医院、大崎医院、村山内科クリニック、松永内科クリニック、平間病院、青木医院、あお山クリニック耳鼻咽喉科、青柳医院、黒羽根医院、松本医院、林クリニック、町井耳鼻咽喉科、望月内科医院、

深沢内科クリニック, 中村医院, 木村内科, 清水医院, 平野内科, 三愛記念市原クリニック, 山口外科胃腸科, みどり泌尿器科・皮フ科医院, 岩田クリニック, 木下内科クリニック, 大川医院, 児玉医院, 東医院, 森堂&廣佐藤医院, 平安堂内科, 大仏内科クリニック, おかべ耳鼻咽喉科医院, 山崎医院, 芝園団地診療所, 仙波内科医院, 堀川病院, 野口内科小児科医院, 守田内科医院, 吉田耳鼻咽喉科クリニック, 西町診療所, 近藤医院, 福島医院, あずま内科クリニック, 初野医院, 藤沢耳鼻咽喉科気管食道科医院, 細川耳鼻咽喉科医院, あらいクリニック, 田島耳鼻咽喉科医院, 武安医院, 清川医院, 衆和会真田病院, クリニック寺尾, 由井クリニック, 松葉医院, 南澤医院, しずか耳鼻咽喉科, みかわ医院, 山出内科, 宮本町中央診療所, 若倉診療所, 菊地内科クリニック, 青山内科医院, 安間医院, 百瀬医院, 峯村内科医院, 長田内科循環器科医院, 清水会更水医院, 山越医院, 川中島クリニック, 森の診療所, 宮沢医院, 藤森耳鼻咽喉科医院, 小林皮膚泌尿器科医院, 寺本医院, 大塚内科小児科医院, 大倉医院, 坪田医院, 原田医院, 川井内科医院, 宮医院, 千葉医院, 水澤内科医院, 渡辺内科医院, 近藤医院, 横山クリニック, 高川クリニック, くにむら内科, こじま内科, 伊藤内科, 米川医院, 岡本クリニック, こざわクリニック, 天王内科, いなづみクリニック, おかむね医院, 松葉耳鼻咽喉科, 千種泌尿器科医院, 蜂谷医院, 水田クリニック, 落合診療所, 松岡内科クリニック, 村上クリニック, 伊豆函南セントラル病院, 飯島医院, 安東耳鼻咽喉科医院, 吉岡耳鼻咽喉科医院, 高平内科, 高倉クリニック, 一森医院, 山崎医院, 的場病院, 田谷泌尿器科医院, ひょうたん町耳鼻咽喉科医院, 耳鼻咽喉科捨田利医院, 直井医院, 富永耳鼻咽喉科医院, 山崎医院, 赤木医院, 中浜医院, 河西クリニック泌尿器科, ごとう耳鼻咽喉科, 石見医院, 小川病院, 四ツ橋診療所, 黒田内科・呼吸器科, 日野クリニック, 坂本耳鼻咽喉科クリニック, 谷村外科内科, 池田医院, 豊田医院, 杉本医院, うえむらクリニック, 砂川医院, 長崎医院, 中村医院, 川上クリニック, 能勢クリニック, 毛利医院, 高石特別養護老人ホーム内診療所, 上田医院, 中田クリニック, おくだ内科医院, 池岡診療所, 福西内科, 川上クリニック, 笹耳鼻咽喉科, タナカ医院, 花田内科, 田吹小児科医院, 近藤診療所, 中村内科, よしのクリニック, 津久田医院, 西本クリニック, 新谷医院, 高尾内科医院, 杉本胃腸科外科, 紀伊クリニック, 小原クリニック, 永田泌尿器科, クリニック神宮前, 下田診療所, 岡本医院, 藤井内科医院, 佐藤耳鼻咽喉科・気管食道科医院, 小坂医院, 阿部耳鼻咽喉科医院, 岡崎医院, 岡本診療所, 上羽医院, 中野クリニック, 橋本医院, 堅田病院, 尾田医院, ちかしげクリニック, 武本内科診療所, 原泌尿器科病院, 三聖病院, 岡野耳鼻咽喉科, 近藤内科胃腸科, 鳥山耳鼻咽喉科医院, 戸田耳鼻咽喉科医院, 馬嶋医院, 堅

田医院, 津田診療所, 戸ノ内共立診療所, くりやま内科, 寺田内科呼吸器科, 佐古泌尿器科, 中田医院, 高橋内科・呼吸器科, 医療法人長谷川医院, 大谷病院, 酒井耳鼻咽喉科皮ふ科医院, 津田耳鼻咽喉科医院, 堀内医院, 梶尾医院, ト部耳鼻咽喉科医院, 藤田耳鼻咽喉科医院, 寺島耳鼻咽喉科医院, 三宅クリニック, 安藤医院, 吉田医院, これさわ内科医院, みほりクリニック, 本永泌尿器科医院, ひろやま内科, 梅原耳鼻咽喉科, 小沢内科医院, 本田医院, 森脇クリニック, 堀江内科呼吸器科医院, 林泌尿器科, 鈴木内科医院, 岡田内科クリニック, 藤田耳鼻咽喉科医院, おのクリニック, 森医院, 木村内科呼吸器科医院, 宮本耳鼻咽喉科医院, 橘医院, こもだ内科・神経科医院, 医療法人弘友会加戸病院, 近藤クリニック, 中西内科医院, たけだ耳鼻咽喉科医院, 佐藤内科, 米田内科クリニック, 南医院, 川田耳鼻咽喉科, 高田内科医院, ひろうち循環器科・内科クリニック, 上ノ加江診療所, のいち耳鼻咽喉科医院, 浜崎耳鼻科, 白濱病院, 古賀中央病院, 原田医院, 伊藤医院, いのうえ耳鼻咽喉科クリニック, 向坂内科クリニック, わたなべ耳鼻咽喉科医院, 田辺内科小児科医院, ひまわりクリニック, さいとうクリニック, 永芳医院, 梅谷外科胃腸科医院, 八屋第一診療所, 小島病院, 日浦呼吸器科内科小児科医院, 太田医院, 宮崎病院, 福田耳鼻咽喉科医院, 吉見耳鼻咽喉科, 土肥耳鼻咽喉科医院, 泉川病院, スワヤ耳鼻咽喉科医院, 清原医院, 立石内科, 鳥谷耳鼻咽喉科, 河本内科小児科クリニック, 河野クリニック, 田淵内科クリニック, 大分泌尿器科病院, 河津内科呼吸器科, 吉賀循環器内科, 高棟クリニック, 小宅医院, 松尾内科病院, 宮崎生協病院, 朝戸医院, 清風病院, あいら耳鼻咽喉科, 牧瀬内科クリニック, せんだい耳鼻咽喉科, 林内科胃腸科病院, 与儀中央クリニック, アワセ第一医院

文 献

- 1) 中村 明: 小児科臨床より分離された *Streptococcus pneumoniae* のペニシリン耐性および他剤耐性化状況。感染症学雑誌 71: 421~429, 1997
- 2) 賀来満夫: 今日の耐性菌事情とその臨床。日本内科学雑誌 85: 1943~1947, 1996
- 3) 横田 健, 神田佳代子, 館田(鈴木)映子, 他: SY 5555 の試験管内抗菌力と生物学的安定性。Chemotherapy 42 (S-1): 13~24, 1994
- 4) 永平和広, 加藤直樹, 田中香お里, 他: SY 5555 の嫌気性菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 42 (S-1): 38~50, 1994
- 5) 井上栄子, 三橋 進: 新規経口ベネム薬 SY 5555 の細菌学的検討。Chemotherapy 42 (S-1): 1~12, 1994
- 6) 松崎 薫, 西山貴子, 長谷川美幸, 他: Faropenem および各種抗菌薬の臨床分離株に対する MIC および MBC。Jpn. J. Antibiotic 52: 431~438, 1999
- 7) 斎藤 厚, 普久原浩, 稲留 潤, 他: 細菌性肺炎に対する SY 5555 と cefotiam hexetil の薬効比較試験成績。Chemotherapy 42: 616~633, 1994
- 8) 荒川創一, 守殿貞夫, 熊本悦明, 他: 複雑性尿路感染

- 症に対する SY 5555 と Cefotiam-hexetil の二重盲検比較試験。西日本泌尿器科 56: 300~319, 1994
- 9) 荒田次郎, 神崎寛子, 阿部能子, 他: 浅在性化膿性疾患に対する SY 5555 と cefaclor の二重盲検比較試験。Chemotherapy 42: 740~760, 1994
- 10) 嶋田甚五郎, 竹村 弘: Faropenem を含む各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性。日化療会誌 49: 317~326, 2001
- 11) 日本化学療法学会: 微量液体希釈法による MIC 測定法 (日本化学療法学会標準法) の一部修正。Chemotherapy 41: 184~189, 1993
- 12) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 11 th informational supplement. M 100-S 11, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa., 2001
- 13) 綿貫祐司, 小田切繁樹, 高橋 宏, 他: 略痰より分離されたインフルエンザ菌の β -ラクタム系薬耐性化と患者背景との関係。日化療会誌 49: 489~495, 2001
- 14) 三澤成毅, 中村文子, 小栗豊子, 他: II. 日常検査における耐性菌の検出法. 6. β -ラクタマーゼ陰性・アンピシリン耐性 *Haemophilus influenzae* (BLNAR)。臨床病理 111 (Suppl): 75~83, 2000
- 15) 中村文子, 三澤成毅, 小栗豊子, 他: 臨床材料より分離されたコアグラーゼ陰性ブドウ球菌の検出状況と抗菌薬感受性。日本臨床微生物学雑誌 7: 101~110, 1997
- 16) 生方公子, 小林玲子, 千葉菜穂子, 他: 本邦において 1998 年から 2000 年の間に分離された *Streptococcus pneumoniae* の分子疫学解析。日化療会誌 51: 60~70, 2003
- 17) Yokota E, Fujii T, Sato K, et al.: Purification and properties of a beta-lactamase produced by *Branhamella catarrhalis*. Antimicrob. Agents Chemother. 29: 696~698, 1986
- 18) 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
- 19) 石井良和: 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌, クレブシエラ。臨床と微生物 26: 121~125, 1999
- 20) 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

Surveillance of susceptibility of clinical isolates to faropenem and other antibiotics during 1998–2003

Jingoro Shimada, Hiromu Takemura, Kazuteru Funahashi and Taiichi Kajiura

St. Marianna University School of Medicine, 2–16–1 Sugao Miyamae-ku, Kawasaki-city, Japan

Changes in the susceptibility of clinical isolates to faropenem and other antibiotics were investigated with the samples collected from the out-patients of respiratory or urinary tract infections at 382 facilities in Japan. The surveillances were conducted 6 times for every 2 months from February 1 st to March 31 st since 1998 to 2003. The incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) was about 7% of all *S. aureus* isolates and that of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) was 42.9% to 58.3% of all *S. epidermidis* isolates. The incidence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) increased from 2.7% to 19.0% of all *S. pneumoniae* isolates among 6 years. Imipenem (IPM) and faropenem (FRPM) had strong antibacterial activities against methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) and methicillin-susceptible *S. epidermidis* (MSSE) and *S. pneumoniae* including PRSP. All β -lactam antibiotics had strong antibacterial activities against *Streptococcus pyogenes*. Clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) had strong antibacterial activities against *Enterococcus faecalis*. Levofloxacin (LVFX) and IPM had strong antibacterial activities against gram-negative bacteria such as *Branhamella catarrhalis* and *Escherichia coli*. LVFX was the most active agent against *Klebsiella* spp. The incidence of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) increased from 9.6% to 32.3 % of all *H. influenzae* isolates among 6 years. LVFX was the most active agents against BLNAR. FRPM exhibited excellent antimicrobial activity against almost all strains except for MRSA, MRSE and BLNAR. The susceptibilities to FRPM of these strains have not changed among 6 years.