

【市販後調査】

各種抗菌薬に対する 2004 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¹⁾・藤村 享滋¹⁾・伊藤 喜久²⁾・橘 峰司³⁾・賀来 満夫⁴⁾・金光 敬二⁵⁾
 高橋長一郎⁶⁾・塩谷 譲司⁷⁾・小野 由可⁸⁾・馬場 尚志⁹⁾・松尾 収二¹⁰⁾・浅利 誠志¹¹⁾
 松岡喜美子¹²⁾・草野 展周¹³⁾・能勢 資子¹³⁾・犀川 哲典¹⁴⁾・平松 和史¹⁴⁾・河野 茂¹⁵⁾
 平潟 洋一⁴⁾・山根 誠久¹⁶⁾・仲宗根 勇¹⁷⁾・山野 佳則¹⁾

¹⁾ 塩野義製薬株式会社創薬研究所*

²⁾ 旭川医科大学臨床検査医学講座

³⁾ 旭川医科大学病院臨床検査・輸血部

⁴⁾ 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野

⁵⁾ 県立福島医科大学感染制御・臨床検査医学

⁶⁾ 山形大学医学部附属病院検査部

⁷⁾ 癌研有明病院臨床検査第 I 部

⁸⁾ 社会福祉法人三井記念病院中央検査部

⁹⁾ 名古屋大学医学部附属病院難治感染症部

¹⁰⁾ 天理よろづ相談所病院臨床病理部

¹¹⁾ 大阪大学医学部附属病院感染制御部

¹²⁾ 大阪府立急性期・総合医療センター臨床検査科

¹³⁾ 岡山大学病院中央検査部

¹⁴⁾ 大分大学医学部附属病院

¹⁵⁾ 長崎大学大学院医歯学総合研究科感染免疫学講座

¹⁶⁾ 琉球大学医学部臨床検査医学分野

¹⁷⁾ 琉球大学医学部附属病院検査部

(平成 20 年 1 月 31 日受付・平成 20 年 6 月 17 日受理)

2004 年に全国 16 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 菌属種, 1,248 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 β -ラクタム系抗菌薬に対して, 2002 年分離株の感受性測定結果に比べ耐性化傾向は認められなかった。*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. における extended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生株と考えられる株の分離頻度は, それぞれ 2.5%, 0%, 9.2% であったが, *Proteus mirabilis* の ESBL 産生株の分離頻度が 16.7% と大きく上昇していた。*Moraxella catarrhalis* に対し, 多くの抗菌薬は良好な抗菌力を有していた。*Haemophilus influenzae* における β -lactamase 産生株は 9.3% であり, PCR 法によるペニシリン結合蛋白質 3 の変異から判定した β -lactamase-negative ampicillin-resistant 株の分離頻度は 57.7% であった。*Pseudomonas aeruginosa* に対する各抗菌薬の抗菌力は 2002 年に比較してほとんど変わっていなかったが, tobramycin, doripenem, amikacin の 3 抗菌薬のみが, MIC₉₀ で 8 μ g/mL 以下を示した。抗 *P. aeruginosa* 薬 10 剤に対する感受性解析の結果, 7 剤以上に耐性の株の分離率は 8.9% であり, 2002 年に比較して減少していた。*P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非醗酵グラム陰性菌においても, ほとんどの抗菌薬の抗菌力は 2002 年分離株の感受性測定結果に比較して大きな変化は起こっていなかった。

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

最新の臨床分離菌株の抗菌薬に対する感受性状況を把握することは、感染症治療においてエンピリック治療のための抗菌薬選択や検出菌の薬剤感受性検査のうえで重要な情報になる。また、既発売抗菌薬の感受性動向の今後を予測し、新規抗菌薬開発へとつなげていくためには、臨床分離株に対する経年的な調査を実施することが必要となる。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^{1~11)}してきた。今回、2004年に全国16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菌属種、1,248株におけるβ-ラクタム系を中心とした注射用抗菌薬に対する感受性の調査結果を報告する。

I. 材料と方法

1. 使用抗菌薬

微量液体希釈法によるMIC測定時にはオプトパネル[®] (極東製薬)を使用した。なお、sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) (混合比19:1)は、trimethoprimの濃度で表記した。ただし、カルバペネム系抗菌薬(CBP)と寒天平板希釈法によりMIC測定を行った以下の抗菌薬は、力価の明らかな原末を用いた。CBPs: doripenem (DRPM, 塩野義製薬), meropenem (MEPM, U. S. Pharmacopeia (USP)), imipenem (IPM, USP), panipenem (PAPM, 第一三共), biapenem (BIPM, ワイス), その他: fosfomicin (FOM, 塩野義製薬)。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16医療施設において、種々の臨床材料から2004年に分離された好気性グラム陰性菌の各菌種を用いた。各施設より各菌種3~10株ずつの分与を受けた。なお、分与菌株は耐性株を考慮せずに収集した。収集株は、Manual of Clinical Microbiology Eighth Edition¹²⁾に準じた方法で再同定した後、全部で19菌属種、1,248株を実験に使用した。

3. 抗菌薬感受性試験

MICはClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)^{13,14)}の標準法に準じ、CLSIの指定菌株^{13,14)}を精度管理用菌株として使用し、微量液体希釈法または寒天平板希釈法で測定した。すなわち、感受性測定用培地として、*Haemophilus*属以外の菌種、抗菌薬としてSTおよびFOMの測定以外では、cationを調整したMueller-Hinton broth (Difco) (CAMHB)を使用し、*Haemophilus*属の測定には、*Haemophilus test medium* (HTM)を使用した微量液体希釈法で行った。STの測定には、日本化学療法学会の標準法(微量液体希釈法)¹⁵⁾であるCAMHBに7.5%馬溶血液を添加した培地を用いた。FOMの測定には、25 μg/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。

感性、低感受性、耐性のCLSI判定基準¹⁴⁾に準じ、規定

のない抗菌薬は同系統の抗菌薬の基準を適応した。

4. β-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 μg/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、どちらかの判定で色調が黄色から橙色に変化した菌株をβ-lactamase産生株とした。

5. Extended spectrum β-lactamase (ESBL) 産生試験

Escherichia coli, *Klebsiella*属, *Proteus*属のESBL産生性の有無についてCLSIの検出法^{14,15)}に準じて検査を実施した。すなわちCAZあるいはCTXのいずれかのMICが2 μg/mL以上を示し、かつCVA 4 μg/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。

6. *Haemophilus influenzae* のペニシリン結合蛋白質 (PBP)3の変異とβ-lactamase遺伝子であるTEMの検出

生方ら¹⁶⁾の報告に基づきインフルエンザ菌遺伝子検出試薬(湧永薬品)を使用して、PBP3の変異とβ-lactamase産生遺伝子であるTEMをPCR法で検出し、β-lactamase-negative ampicillin-susceptible *H. influenzae* (gBLNAS), β-lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (gBLNAR), β-lactamase-positive ampicillin-resistant *H. influenzae* (gBLPAR)等の分類を行った。

7. Metallo-β-lactamaseであるIMP-I遺伝子の検出

*Pseudomonas aeruginosa*についてShirotoら¹⁷⁾の方法によりIMP-I遺伝子をPCR法で検出した。

II. 結果

1. 腸内細菌科

1) *Escherichia coli*

E. coli 162株の22抗菌薬に対する感受性分布をTable 1に示した。CEPsで抗菌力が最も強かった抗菌薬はCFPM, CPRおよびCZOPで、MIC₉₀は0.125 μg/mLであった。CEZ, CMZ, SBT/CPZを除くCEPsもMIC₉₀が1 μg/mL以下と良好な抗菌力を示した。CBPsで抗菌力が最も強かった抗菌薬はDRPMおよびMEPMであり、全株の増殖を0.063 μg/mL以下で阻止していた。次いでBIPM, IPMおよびPAPMもMIC₉₀が0.25 μg/mL以下と強い抗菌力を示した。すべてのCBPsにおいて、2 μg/mL以上のMICを示す菌株はなく、低感受性および耐性株は認められなかった。ESBL産生株と判定された菌株は4株検出され、4株ともにCBPs, CMZ, LMOX, FMOX以外のβ-ラクタム系抗菌薬(BL)に耐性であった。CAZおよびCTXのMICは2 μg/mL以上を示し、CVA添加によって感性化しないことからESBL産生株と判定されないが、ABPC, PIPC, CEZ, CTM, CMZ, FMOX等にMIC 32 μg/mL以上の耐性を示す2株が検出された。

Table 1. Susceptibility distribution of 162 clinical isolates of *Escherichia coli*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
ABPC					1	8	68	21	2		2	60	8	> 64
SBT/ABPC				1	2	24	69	13	30	15	8		4	32
PIPC					8	64	26	5	4	1	4	50	4	> 64
CEZ					5	98	24	15	4	3	6	7	2	16
CTM	11	65	51	11	9	4	2	1	1	1		6	0.25	1
CMZ				45	65	31	11	6	2		1	1	1	4
FMOX	75	62	8	10	3	2				1	1		0.125	0.5
CTRX	108	35	10	3		2						4	≤ 0.063	0.25
CAZ	9	59	60	19	7	2	1	2	2	1			0.25	0.5
CTX	63	58	25	5	5		1	1				4	0.125	0.25
CPR	125	26	5	2								4	≤ 0.063	0.125
CZOP	27	123	7	1								4	0.125	0.125
CFPM	128	23	6	1			1		1			2	≤ 0.063	0.125
SBT/CPZ	21	32	49	17	16	15	6	4	1		1		0.25	2
LMOX	11	88	39	11	10	2	1						0.125	0.5
DRPM	162												≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	162												≤ 0.063	≤ 0.063
IPM	18	106	33	4	1								0.125	0.25
PAPM	52	86	23	1									0.125	0.25
BIPM	136	20	4	2									≤ 0.063	0.125
AZT	76	53	17	4	3	2	1	1		2	1	2	0.125	0.25
FOM*			2	49	55	35	10	1	3	6		1	1	4

*agar dilution method.

ABPC: ampicillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CMZ: cefmetazole, FMOX: flomoxef, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CTX: cefotaxime, CPR: ceftipime, CZOP: ceftiozan, CFPM: cefepime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, DRPM: doripenem, MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, BIPM: biapenem, AZT: aztreonam, FOM: fosfomicin.

2) *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae 82 株の 19 抗菌薬に対する感受性分布を Table 2 に示した。PIPC, CEZ, CMZ を除くすべての抗菌薬は MIC₉₀ が 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下の良好な抗菌力を示した。特に, DRPM および MEPM は強い抗菌力を示し, 0.063 $\mu\text{g/mL}$ 以下の MIC₉₀ であった。ESBL 産生株と判定された菌株は認められなかったが, 多くの BLs に 64 $\mu\text{g/mL}$ を超える高度耐性を示す菌株が 2 株検出され, これらの株は CBPs に対しても 2~4 $\mu\text{g/mL}$ の MIC を示した。

3) *Klebsiella oxytoca*

K. oxytoca 56 株の 19 抗菌薬に対する感受性分布を Table 3 に示した。PIPC, CEZ, CMZ, SBT/CPZ 以外の抗菌薬は MIC₉₀ が 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下と良好な抗菌力を示した。特に強い抗菌力を示したのは, DRPM, MEPM で, 全株の発育を 0.063 $\mu\text{g/mL}$ 以下で阻止した。ESBL 産生株と判定された菌株は認められなかったが, 多くの BLs に 64 $\mu\text{g/mL}$ 以上の高度耐性を示す 1 株が認められ, この株は CBPs に 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 以下の MIC を示し感性であった。

4) *Proteus mirabilis*

P. mirabilis 66 株の 18 抗菌薬に対する感受性分布を Table 4 に示した。CEPs では CAZ, LMOX, FMOX が, CBPs では DRPM および MEPM が MIC₉₀ で 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下の強い抗菌力を示し, 全株の発育を 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下で阻止した。ESBL 産生株と判定された菌株は 11 株検出され, CBPs と CAZ, LMOX, FMOX 以外のほとんどの BLs に 16 $\mu\text{g/mL}$ 以上の耐性を示した。

5) *Proteus vulgaris*

P. vulgaris 65 株の 18 抗菌薬に対する感受性分布を Table 5 に示した。CEPs では CAZ が MIC₉₀ で 0.125 $\mu\text{g/mL}$ と強い抗菌力を示したが, MIC で 64 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す ESBL 産生株と判定された耐性株が 1 株検出された。その他の CEPs で MIC₉₀ が 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下と強い抗菌力を示したのは, CFPM, CTX, LMOX, FMOX であった。CBPs では MEPM が特に強い抗菌力を有し, MIC₉₀ 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。次いで DRPM が強い抗菌力を示し, MIC₉₀ で 0.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。ESBL 産生株と判定された株は 1 株検出されたが, それ以外にも, MIC が CPR で 4 $\mu\text{g/mL}$ 以上, CZOP で 16 $\mu\text{g/mL}$ 以上等と

Table 2. Susceptibility distribution of 82 clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC					1	4	26	38	7	2		4	8	16
CEZ					4	61	11	2	2			2	2	4
CTM	1	19	39	14	5	2						2	0.25	1
CMZ				23	38	10	6	1	2			2	1	4
FMOX	37	33	7	3						2			0.125	0.25
CTRX	63	12	4	1								2	≤ 0.063	0.125
CAZ	10	32	29	6	3						1	1	0.125	0.5
CTX	56	15	7	2								2	≤ 0.063	0.25
CPR	58	15	7								1	1	≤ 0.063	0.25
CZOP	18	54	8									2	0.125	0.25
CFPM	58	13	7			1					1	2	≤ 0.063	0.25
SBT/CPZ		16	43	11	6	3			1		2		0.25	1
LMOX	3	49	18	8	2							2	0.125	0.5
DRPM	79		1				2						≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	80						2						≤ 0.063	≤ 0.063
IPM	2	17	31	23	7	1	1						0.25	1
PAPM	4	23	47	5	1		2						0.25	0.25
BIPM	5	6	19	32	17	3							0.5	1
AZT	63	13	4					1	1				≤ 0.063	0.125

Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 3. Susceptibility distribution of 56 clinical isolates of *Klebsiella oxytoca*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC					1	5	11	29	3	2	1	4	8	32
CEZ						13	12	9	5	12	1	4	8	32
CTM	1	20	20	11	1						1	2	0.25	0.5
CMZ				34	14	4	1	2				1	0.5	2
FMOX	44	7	1	1	2							1	≤ 0.063	0.125
CTRX	36	12	4					2	1			1	≤ 0.063	0.25
CAZ	19	25	5	1	5					1			0.125	1
CTX	41	8	4		2							1	≤ 0.063	0.25
CPR	44	5	4		1	1	1						≤ 0.063	0.25
CZOP	19	32	1	2				1				1	0.125	0.125
CFPM	47	5	1	2	1								≤ 0.063	0.125
SBT/CPZ		5	8	7	20	12		1	1	1		1	1	2
LMOX	2	38	9	4	2					1			0.125	0.5
DRPM	56												≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	56												≤ 0.063	≤ 0.063
IPM		14	31	8	3								0.25	0.5
PAPM		16	35	5									0.25	0.25
BIPM	4	9	22	17	4								0.25	0.5
AZT	23	16	13	1					1		2		0.125	0.25

Abbreviations: See Table 1 footnote.

BLs に対して感受性の低下した 4 株が分離された。

6) *Providencia* 属

Providencia rettgeri 28 株, *Providencia stuartii* 13 株および *Providencia alcalifaciens* 1 株の 15 抗菌薬に対する感受性分布を *Providencia* 属として Table 6 に示した。MIC₉₀

で 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の強い抗菌力を示した抗菌薬は, CEPs では CFPM, CTRX, CPR および CZOP であり, CBPs では DRPM および MEPM であった。CAZ で 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の MIC を示す耐性株が 2 株検出された。

Table 4. Susceptibility distribution of 66 clinical isolates of *Proteus mirabilis*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC			29	15	6	3				1		12	0.5	> 64
CEZ							26	24	3	1	1	11	8	> 64
CTM		5	36	11	2	1						11	0.25	> 64
FMOX		1	48	14	3								0.25	0.5
CTRX	55									1	1	9	≤ 0.063	> 64
CAZ	48	8	6	3	1								≤ 0.063	0.25
CTX	54	1					1		7	2		1	≤ 0.063	16
CPR	21	31	2	1					2	1		8	0.125	> 64
CZOP		10	42	3								11	0.25	> 64
CFPM	41	13	1				2	2	3	2		2	≤ 0.063	16
SBT/CPZ			13	28	8	7	9	1					0.5	4
LMOX		35	25	6									0.125	0.25
DRPM	2	8	41	14	1								0.25	0.5
MEPM	45	19	2										≤ 0.063	0.125
IPM	1		1		6	42	14	2					2	4
PAPM	1		1	4	30	23	7						1	4
BIPM		1		6	8	34	13	4					2	4
FOM*						5	10	18	4	7	3	19	8	> 64

*agar dilution method. Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 5. Susceptibility distribution of 65 clinical isolates of *Proteus vulgaris*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC			1	12	21	13	5	3	1	1	4	4	1	64
CEZ							1					64	> 64	> 64
CTM			1								1	63	> 64	> 64
FMOX			17	42	5	1							0.5	0.5
CTRX	32	9	11	2	4	6	1						0.125	2
CAZ	42	22										1	≤ 0.063	0.125
CTX	24	16	8	11	6								0.125	0.5
CPR	1	12	22	12	5	5	5	1	1			1	0.25	4
CZOP		2	13	21	8	9	7	1	2			2	0.5	4
CFPM	21	30	9	3	2								0.125	0.25
SBT/CPZ			6	29	24	5	1						0.5	1
LMOX		6	47	11	1								0.25	0.5
DRPM	1	14	29	18	3								0.25	0.5
MEPM	41	21	3										≤ 0.063	0.125
IPM				1	15	32	16	1					2	4
PAPM				3	26	27	8	1					2	4
BIPM			1	4	16	25	19						2	4
FOM*							2	10	14	14	9	16	32	> 64

*agar dilution method. Abbreviations: See Table 1 footnote.

7) *Morganella morganii*

M. morganii 61 株の 20 抗菌薬に対する感受性分布を Table 7 に示した。CFPM, CPR, MEPM および LMOX は MIC₉₀ で 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 以下の強い抗菌力を示した。MIC₉₀ で 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下の良好な抗菌力を示したのは, CTRX, AZT および DRPM であった。CZOP, CAZ, CTX 等に感受性の低下 (MIC 16 $\mu\text{g/mL}$ 以上) し

た 2 株が検出された。

8) *Citrobacter freundii* group

C. freundii 57 株 および *Citrobacter braakii* 5 株の 15 抗菌薬に対する感受性分布を *C. freundii* group として Table 8 に示した。CBPs の DRPM および MEPM の抗菌力は特に強く, MIC₉₀ は 0.063 $\mu\text{g/mL}$ 以下を示した。また BIPM, CFPM および PAPM の抗菌力も強く, MIC₉₀ は

Table 6. Susceptibility distribution of 42 clinical isolates of *Providencia* spp.¹

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC			3	3	7	5	5	9	3	1	5	1	4	64
FMOX	6	5	16	2	2	3	5	2	1				0.25	4
CTRX	32	3	4		2	1							≤ 0.063	0.25
CAZ	17	5	12	1	2	1	2				1	1	0.125	2
CPR	25	10	4	1	1	1							≤ 0.063	0.25
CZOP	17	18	3	2	1	1							0.125	0.25
CFPM	31	7	1	2	1								≤ 0.063	0.125
SBT/CPZ		1	6	7	3	5	7	7	4	2			2	16
LMOX	7	14	12	2		1	3	3					0.125	4
DRPM	4	9	21	7		1							0.25	0.5
MEPM	27	13	1		1								≤ 0.063	0.125
IPM			2	3	19	15	3						1	2
PAPM			3	10	19	9		1					1	2
BIPM			2	6	14	13	7						1	4
FOM ²						1	2	2	3	3	31		> 64	> 64

¹*P. rettgeri*, 28 strains, *P. stuartii*, 13 strains, *P. alcalifaciens*, 1 strain. ²agar dilution method. Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 7. Susceptibility distribution of 61 clinical isolates of *Morganella morganii*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC				3	3	10	12	10	3	7	4	9	8	> 64
CEZ												61	> 64	> 64
CTM			1	1								58	> 64	> 64
CMZ						1	8	48	3	1			8	8
FMOX					1		1	37	20	1	1		8	16
CTRX	47	2	3	1	2	4	1		1				≤ 0.063	1
CAZ	7	18	13	6	4	3	2	1	6		1		0.25	16
CTX	18	4	5	6	3	11	4	8		2			0.5	8
CPR	43	9	7	1	1								≤ 0.063	0.25
CZOP		9	38	5		5	2		1		1		0.25	2
CFPM	48	7	5	1									≤ 0.063	0.125
SBT/CPZ			1	8	24	20	7	1					1	4
LMOX		17	39	5									0.25	0.25
DRPM		3	10	30	18								0.5	1
MEPM	4	26	31										0.25	0.25
IPM					1	14	46						4	4
PAPM				2	1	54	4						2	2
BIPM				3	16	38	4						2	2
AZT	41	4	3	4	4	5							≤ 0.063	1
FOM*											4	57	> 64	> 64

*agar dilution method. Abbreviations: See Table 1 footnote.

0.5~1 $\mu\text{g/mL}$ であった。CBPsを除く他の抗菌薬では感受性分布域が広く二峰性のMIC分布を示し、多数の感受性の低下した菌株が認められた。

9) *Enterobacter cloacae*

E. cloacae 76株の15抗菌薬に対する感受性分布をTable 9に示した。CBPsのDRPMおよびMEPMの抗菌力は強く、MIC₉₀は0.25 $\mu\text{g/mL}$ を示した。それ以外の抗菌

薬でCFPM, BIPMおよびCZOPの抗菌力も強く、MIC₉₀は0.5~1 $\mu\text{g/mL}$ であった。その他のCTM, PIPC, CTRX, CAZ, AZTおよびLMOX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検出された。

10) *Enterobacter aerogenes*

E. aerogenes 42株の15抗菌薬に対する感受性分布を

Table 8. Susceptibility distribution of 62 clinical isolates of *Citrobacter freundii* group*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC						4	26	11	3	4		14	8	> 64
CTM				2	6	6	6	5	10	7	7	13	16	> 64
CTRX		16	19	11	2	2			2	4	4	2	0.25	32
CAZ			12	18	17	3				2	4	6	1	64
CPR	33	13	3	2	1	4	3	2	1				≤ 0.063	2
CZOP	12	32	5	1	1	4	3	4					0.125	4
CFPM	39	8	5		6	2	1	1					≤ 0.063	1
SBT/CPZ		1	16	19	9	4	1	3	7	2			0.5	16
LMOX	4	31	10	3	2	3	3	3	1	2			0.125	4
DRPM	56	4	2										≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	60	2											≤ 0.063	≤ 0.063
IPM		2	2	13	27	18							1	2
PAPM	2	7	13	32	7	1							0.5	1
BIPM	15	20	18	9									0.125	0.5
AZT	9	17	17	2	3	1		1	4	4	3	1	0.25	32

* *C. freundii*, 57 strains, *C. braakii*, 5 strains. Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 9. Susceptibility distribution of 76 clinical isolates of *Enterobacter cloacae*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC					1	21	31	7	3	3	3	7	4	64
CTM						1			1	2	11	61	> 64	> 64
CTRX	3	16	26	9	4	3		2	2	5	3	3	0.25	32
CAZ		5	28	16	8	3	1	1	3	3	5	3	0.5	64
CPR	20	24	15	5	4	2	3	3					0.125	2
CZOP	6	40	13	4	6	1	3	2	1				0.125	1
CFPM	36	20	5	8	3	3	1						0.125	0.5
SBT/CPZ	4	5	9	30	12	1	1	3	7	4			0.5	16
LMOX	1	30	17	8	4	3	1	2	8	1		1	0.25	16
DRPM	29	23	18	6									0.125	0.25
MEPM	40	23	11	1	1								≤ 0.063	0.25
IPM			1	13	32	27	3						1	2
PAPM			11	32	24	9							0.5	2
BIPM	5	21	27	16	7								0.25	0.5
AZT	25	22	9	3	1		1	2	4	3	5	1	0.125	32

Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 10 に示した。CBPs の MEPM および DRPM の抗菌力は強く、 MIC_{90} は $0.25\sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ であった。CBPs を除く他の抗菌薬では感受性分布域が広く二峰性の MIC 分布を示し、MIC で $8 \mu\text{g/mL}$ 以上と感受性の低下した菌株が認められた。特に、CFPM で $16 \mu\text{g/mL}$ を示した 1 株は、CBPs 以外のすべての BLs の MIC が $8 \mu\text{g/mL}$ 以上であった。

11) *Serratia marcescens*

S. marcescens 102 株の 15 抗菌薬に対する感受性分布を Table 11 に示した。CBPs では MEPM および DRPM、CEPs では CPR および CZOP の抗菌力は優れ、

MIC_{90} で $0.25\sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ を示した。しかし、すべての抗菌薬において感受性分布域は広く、CBPs を除く多くの抗菌薬で $32 \mu\text{g/mL}$ 以上を示す耐性株が分離された。DRPM および MEPM に $2 \mu\text{g/mL}$ 以上の MIC を示す感受性の低下した 6 株について、CBPs 以外のほとんどの BLs に対して 3 株は感受性が低下していたが、その他の 3 株は感性を示した。

2. *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* 属

1) *Moraxella catarrhalis*

M. catarrhalis 65 株の 10 抗菌薬に対する感受性分布を Table 12 に示した。CBPs は強い抗菌力を示し、全株の発

Table 10. Susceptibility distribution of 42 clinical isolates of *Enterobacter aerogenes*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC					3	6	14	5	2	4	3	5	4	> 64
CTM						2	2		2	1	5	30	> 64	> 64
CTRX	10	12	7			1	3	6	2	1			0.125	8
CAZ		8	8	10	3	1	1	1	2	3	5		0.5	64
CPR	23	7	1	3	5	1		1		1			≤ 0.063	1
CZOP		28	3	5	3	1			1	1			0.125	1
CFPM	29	1	4	3	3	1			1				≤ 0.063	1
SBT/CPZ		10	11	7	1	2	1	7	1	2			0.25	8
LMOX		9	17	2	3	3	4	2	1	1			0.25	4
DRPM	5	13	16	8									0.25	0.5
MEPM	19	13	9	1									0.125	0.25
IPM					11	30	1						2	2
PAPM			1	8	19	14							1	2
BIPM	1	1		14	19	7							1	2
AZT	14	10	3	1	1	3	1	3	3	2	1		0.125	16

Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 11. Susceptibility distribution of 102 clinical isolates of *Serratia marcescens*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC					5	27	36	8	6	5	5	10	4	64
CTRX	6	24	34	12	9	1	6	1	2	2	2	3	0.25	4
CAZ	1	43	33	12	4	2		2	2	1		2	0.25	1
CPR	52	23	11	7	1	2	2	1	3				≤ 0.063	0.5
CZOP		14	69	10	2		1	2	1	2	1		0.25	0.5
CFPM	48	25	13	4	4		1		7				0.125	1
SBT/CPZ				7	29	34	13	8	4	1	2	4	2	16
LMOX			37	37	12	7	2			3	1	3	0.5	2
DRPM	7	23	58	8			4	2					0.25	0.5
MEPM	69	22	5			3	3						≤ 0.063	0.25
IPM			3	9	30	49	9	2					2	4
PAPM			12	31	47	7	2	1	2				1	2
BIPM		2	2	17	34	34	9	3	1				1	4
AZT	25	33	22	6	5	3	2	1	2	1	2		0.125	2
FOM*			1			1	4	6	32	35	12	11	32	> 64

*agar dilution method. Abbreviations: See Table 1 footnote.

育を $0.063 \mu\text{g/mL}$ 以下で阻止した。次いで CAZ と FMOX の抗菌力が強く、 MIC_{90} で $0.25\sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ を示した。

2) *Haemophilus influenzae*

H. influenzae 94 株の 16 抗菌薬に対する感受性分布を Table 13 に示した。CBPs では、MEPM の MIC_{90} が $0.25 \mu\text{g/mL}$ と優れた値を示し、次いで DRPM も $1 \mu\text{g/mL}$ と良好な MIC_{90} を示した。その他の BLs では、CTRX および CAZ の抗菌力が優れ、 MIC_{90} は $0.25\sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ であった。次いで PIPC、CPR、LMOX が良好な抗菌力を示し、 MIC_{90} で $1 \mu\text{g/mL}$ であった。*H. influenzae* 94 株を

β -lactamase 産生と PBP3 変異から gBLNAS 35 株、gBLPAR 6 株、gBLNAR 50 株、および β -lactamase を産生し、変異 PBP3 を有する β -lactamase-positive CVA/amoxicillin-resistant *H. influenzae* (gBLPACR) 3 株に分類された。Table 14~16 には、gBLNAS、gBLPAR + gBLPACR、gBLNAR に分類して結果を示した。gBLNAS に対してほとんどの薬剤が優れた抗菌力を示した。特に、PIPC、MEPM、CTRX および CPR は強い抗菌力を示し、 MIC_{90} で $0.063 \mu\text{g/mL}$ 以下であった。一方、gBLNAR に対してすべての BLs の抗菌力が低下するものの、PIPC、CTRX、MEPM、CAZ、CPR、DRPM

Table 12. Susceptibility distribution of 65 clinical isolates of *Moraxella catarrhalis*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64			
FMOX	10	10	11	31	3									0.5	0.5
CAZ	10	39	10	5	1									0.125	0.25
CPR	2	4	6	8	12	28	4	1						2	2
CZOP			5	4	4	37	13	2						2	4
CFPM		3	9	23	14	15	1							0.5	2
DRPM	65													≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	65													≤ 0.063	≤ 0.063
IPM	65													≤ 0.063	≤ 0.063
PAPM	65													≤ 0.063	≤ 0.063
BIPM	65													≤ 0.063	≤ 0.063

Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 13. Susceptibility distribution of 94 clinical isolates of *Haemophilus influenzae*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64			
ABPC		8	23	2	14	13	21	5	3	2	3			1	8
SBT/ABPC		9	22	1	19	14	25	4						1	4
PIPC	68	11	4	1	1			3	2	2	1	1		≤ 0.063	1
CTM				18	19	8	14	14	3	11	7			4	32
FMOX	1		1	31	6	8	15	18	14					2	16
CTRX	58	12	22	2										≤ 0.063	0.25
CAZ	18	28	14	30	1	2			1					0.25	0.5
CPR	38	15	8	6	22	4		1						0.125	1
CZOP	8	25	5	8	9	5	3	11	17	3				1	16
CFPM	24	18	12	7	6	23	4							0.25	2
LMOX	33	4	11	24	18	4								0.25	1
DRPM	15	22	19	14	19	5								0.25	1
MEPM	47	16	22	6	3									0.125	0.25
IPM	1	3	3	27	36	8	14	2						1	4
PAPM	2	4	12	30	19	21	6							0.5	2
BIPM	1	2	6	12	18	13	15	20	7					2	8

Abbreviations: See Table 1 footnote.

および LMOX は良好な抗菌力を示し、MIC₉₀ で 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。PCR 法で PBP の変異を検出した 2000 年以降における耐性パターンの分離比率を生方らの分類¹⁶⁾に基づき Fig. 1 に示した。2000 年以降 gBLNAS が減少して、gBLNAR の分離頻度が上昇しており、gLow-BLNAR、gBLPACRI および gBLPACRII を加えると約 60% の菌株が何らかの PBP の変異を受けた株であることが示された。また、*H. influenzae* 94 株を、ABPC の感受性で分類した菌株を PCR 法により分類した場合の分離株数について Fig. 2 に示した。前者の分類における BLPACRI は、 β -lactamase 陽性で SBT/ABPC の MIC が 2 $\mu\text{g/mL}$ 以上とした。ABPC の感受性による分類では 47 株が BLNAS であったが、PCR 法での分類ではそのうちの 13 株が gLow-BLNAR あるいは gBLNAR であった。

3) *Haemophilus parainfluenzae*

H. parainfluenzae 31 株の 7 抗菌薬に対する感受性分布を Table 17 に示した。MEPM の抗菌力は優れ、MIC₉₀ で 0.25 $\mu\text{g/mL}$ を示した。次いで、DRPM、PAPM、IPM が良好な抗菌力を有しており、MIC₉₀ で 1 $\mu\text{g/mL}$ を示した。ABPC で 64 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示した 1 株は β -lactamase 産生株であった。

3. ブドウ糖非醗酵グラム陰性菌

1) *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa 90 株を、CAZ 感性 (MIC : 16 $\mu\text{g/mL}$ 以下) 77 株と、CAZ 耐性 (MIC : 32 $\mu\text{g/mL}$ 以上) 13 株に分類して、それぞれの成績を Table 18 および Table 19 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分布しており、MIC₉₀ で比較すると、TOB が 2 $\mu\text{g/mL}$ と最も優れた値を示し、次いで DRPM が 4 $\mu\text{g/mL}$ を示した。CAZ 耐性株に関しては、AMK が 8 $\mu\text{g/mL}$

Table 14. Susceptibility distribution of 34 clinical isolates of β -lactamase-negative ABPC-susceptible *Haemophilus influenzae* (gBLNAS)*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64			
ABPC		8	23	2	1									0.25	0.5
SBT/ABPC		9	22	1	2									0.25	0.5
PIPC	34													≤ 0.063	≤ 0.063
CTM				18	14	2								0.5	1
FMOX			1	26	5	1	1							0.5	1
CTRX	31	3												≤ 0.063	≤ 0.063
CAZ	14	14	5	1										0.125	0.25
CPR	32	2												≤ 0.063	≤ 0.063
CZOP	7	22	4	1										0.125	0.25
CFPM	20	12	2											≤ 0.063	0.125
LMOX	28	3	1		1	1								≤ 0.063	0.25
DRPM	12	19	3											0.125	0.25
MEPM	33	1												≤ 0.063	≤ 0.063
IPM		3	1	21	9									0.5	1
PAPM	1	4	8	19	1	1								0.5	0.5
BIPM		2	5	10	12	5								1	2

*Classified as gBLNAS using PCR. Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 15. Susceptibility distribution of 9 clinical isolates of β -lactamase-positive ABPC-resistant *Haemophilus influenzae* (gBLPAR) and β -lactamase-positive clavulanic acid/amoxicillin-resistant *H. influenzae* (gBLPACR)*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64	
ABPC									1	3	2	3	
SBT/ABPC						2	3	2	2				
PIPC									3	2	2	1	
CTM						5	2	1			1		
FMOX	1				5	1			2				
CTRX	7		2										
CAZ	2	3	1	3									
CPR	5	1	1		2								
CZOP	1	3	1	1		1			2				
CFPM	3	3		1		2							
LMOX	5			2	2								
DRPM	3	2	1	1	2								
MEPM	6	1	2										
IPM	1			1	7								
PAPM	1			4	4								
BIPM	1		1	2	1	2	1	1					

*gBLPAR, 6 strains and gBLPACR, 3 strains classified using PCR.

Abbreviations: See Table 1 footnote.

と最も優れた MIC₉₀ 値を示したが、他のすべての抗菌薬の MIC₉₀ は 64 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示した。*P. aeruginosa* 全 90 株の MIC₉₀ で 2 $\mu\text{g/mL}$ と最も良い値を示したのは TOB で、次いで DRPM、AMK が MIC₉₀ で 8 $\mu\text{g/mL}$ を示したが、TOB では 64 $\mu\text{g/mL}$ 以上の MIC を示す株が 9 株検出された。CBPs の MIC が 64 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す 2 株からは、metallo- β -lactamase である IMP-1 が検出された。抗 *P. aeruginosa* 薬とされている系統の異なる 10 剤対

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[®]を参考に求め Table 20 に示した。耐性率が 10% 以下を示した抗菌薬は、AMK と TOB のみであり、それぞれ 2.2%、8.9% 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、AZT は 30% 以上と高率であった。7 剤以上に耐性の菌株は 8 株 (8.9%) 認められ、そのうちの 1 株は 10 剤すべてに耐性を示した。IPM、TOB あるいは AMK および CPFX に耐性の Multi Drug

Table 16. Susceptibility distribution of 51 clinical isolates of β -lactamase-negative ABPC-resistant *Haemophilus influenzae* (gBLNAR)*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)											50%	90%		
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			> 64	
ABPC					13	13	21	4						2	4
SBT/ABPC					15	11	23	2						2	4
PIPC	34	11	4	1	1									≤ 0.063	0.25
CTM						4	13	14	3	10	7			8	64
FMOX						7	14	16	14					8	16
CTRX	20	9	20	2										0.125	0.25
CAZ	2	11	8	26	1	2			1					0.5	0.5
CPR	1	12	7	6	20	4		1						0.5	1
CZOP				6	9	4	3	11	15	3				8	16
CFPM	1	3	10	6	6	21	4							1	2
LMOX		1	10	22	15	3								0.5	1
DRPM			1	15	13	17	5							0.5	1
MEPM	8	14	20	6	3									0.25	0.5
IPM				2	4	20	8	14	2					1	4
PAPM			4	7	14	20	6							2	4
BIPM					5	6	14	19	7					8	16

* Classified as gLow-BLNAR + gBLNAR using PCR. Abbreviations: See Table 1 footnote.

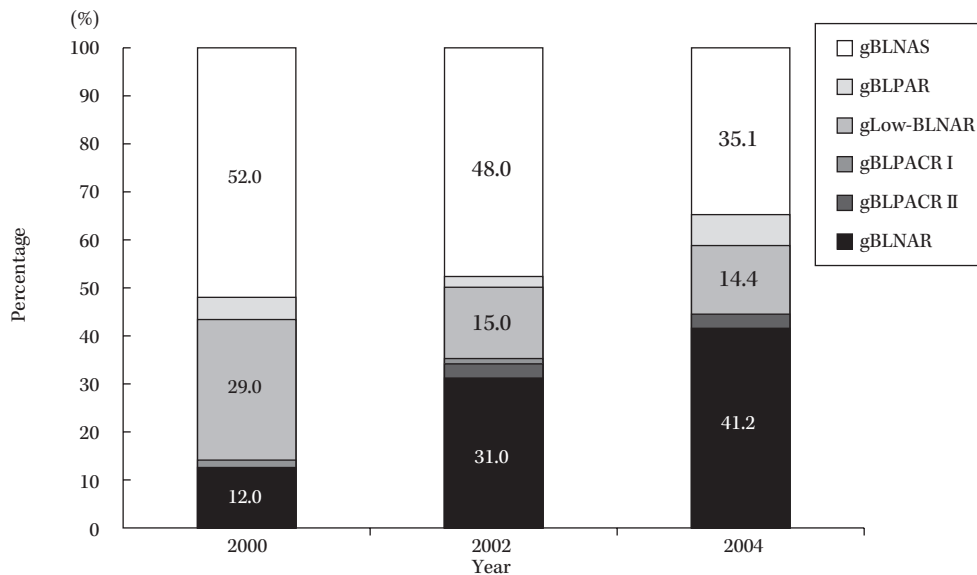


Fig. 1. Classified using PCR in clinical strains of *Haemophilus influenzae* isolated in 2000, 2002, and 2004.

Resistant *Pseudomonas* (MDRP) と判断される菌株は2株のみであった。

2) *Burkholderia cepacia*

B. cepacia 25株の10抗菌薬に対する感受性分布をTable 21に示した。STおよびMEPMがMIC₉₀で4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、次いでDRPMがMIC₉₀で8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、比較的良好な抗菌力を示した。

3) *Stenotrophomonas maltophilia*

S. maltophilia 47株の6抗菌薬に対する感受性分布をTable 22に示した。良好な抗菌力を示した抗菌薬は

MINOのみで、MIC₉₀は1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した。

4) *Acinetobacter* 属

Acinetobacter baumannii 29株, *Acinetobacter genospecies*(3)5株, *Acinetobacter lwoffii* 1株および *Acinetobacter junii* 1株の15抗菌薬に対する感受性分布を *Acinetobacter* 属としてまとめTable 23に示した。IPM, BIPM, PAPM, MINOおよびDRPMの抗菌力は強く、MIC₉₀で0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を示した。MEPMも良好な抗菌力を示し、MIC₉₀で1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。CBPsに感受性の低下した株が1株認められた。

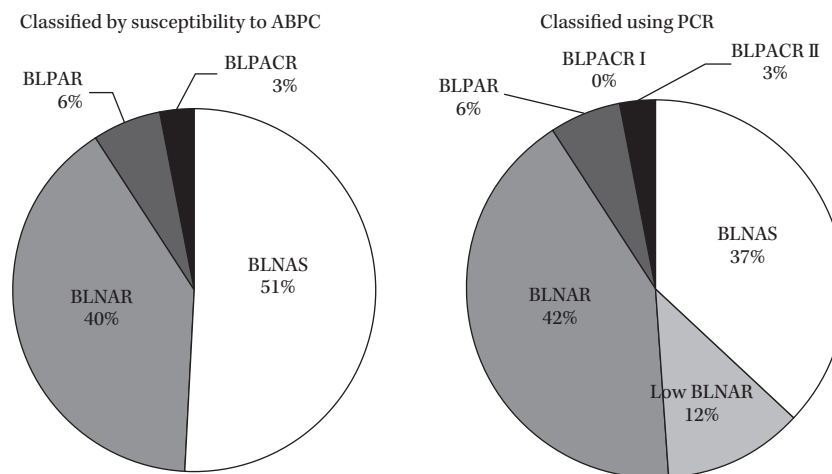


Fig. 2. Classification by susceptibility to ampicillin or PCR results of 94 strains of *Haemophilus influenzae*.

Table 17. Susceptibility distribution of 31 clinical isolates of *Haemophilus parainfluenzae*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)												50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64			
ABPC	1		13	8	2	5	1						1	0.5	2
CAZ	8	2	3		2	1	6	7	1	1				2	8
DRPM	5	16	4	1	4	1								0.125	1
MEPM	25		4	2										≤ 0.063	0.25
IPM	2	1	8	15	4	1								0.5	1
PAPM	2	3	9	12	4	1								0.5	1
BIPM	3	1	2	9	10	2	2	1	1					1	4

Abbreviations: See Table 1 footnote.

III. 考 察

われわれは、1992年～2002年の隔年で実施してきた過去6回の調査に引き続き、2004年に全国の16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、1,248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。今回の結果と過去6回の報告^{1,3,5,7,9,11)}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、今後注意が必要と考えられる例について、他の報告との比較を含めて以下に示した。

1点目は、*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ABPCに対する感受性の成績では1992年3.3%、1994年3.5%、1996年15.6%、1998年24.4%、2000年37.0%、2002年30.0%、2004年は40.0%と、1996年以降急激に上昇しており、2000年以降は30%以上を維持していた。2000年以降の菌株についてPCR法により各菌株のPBP3の変異を調べ、生方らの報告¹⁶⁾に基づき分類を行った結果をFig.1に示した。PBP3に変異を有する菌株の分離率は2000年43.0%、2002年50.0%、2004年は58.7%に達して

おり、特にgBLNARの分離頻度が2000年12.0%、2002年31.0%、2004年41.2%と急速に増加していた。ABPCに対する感受性で分類した場合のPCR法により分類した場合の菌株数についてFig.2に示したが、ABPCに対する感受性でBLNASと分類される47株中、13株がPCR法ではgLow-BLNARあるいはgBLNARと判定され、ABPCに対する感受性でBLNASと判定された株の約28%の株にPBP3の変異が生じていることが示され、PBPの変異の影響を受けやすい抗菌薬で治療を行っている場合には治療に難渋する場合があるのではないかと推察された。他の日本の臨床分離株での報告では、山口ら¹⁸⁾は2004年分離の*H. influenzae* 1,051株でBLNARは40.0%と発表しており、後藤ら¹⁹⁾は同じく2004年分離株で78株中30.8%がBLNARであり、2002年、2003年よりわずかに減少したと述べている。Hotomiら²⁰⁾は1999年から2003年の日本の小児から分離された*H. influenzae* 644株の43.3%がBLNARであったと述べている。Jansenら²¹⁾のヨーロッパにおけるBLNARの分離頻度は、1997～1998年が8.8%、2002～2003年が9.6%、2004～2005年が8.8%と上昇傾向にあるわけではないが、ドイ

Table 18. Susceptibility distribution of 77 clinical isolates of CAZ-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*¹

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	80%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64			
PIPC					1	2	7	39	6	12	4	6	8	32	64
CAZ					12	39	11	12	3				2	4	8
CPR				1		3	20	19	20	9	2	3	8	16	32
CZOP			1		14	23	22	11	4		1	1	4	8	8
CFPM			1		6	30	19	16	3			2	4	8	8
CFS				1		22	28	11	12		2	1	4	8	16
SBT/CPZ				1			16	36	7	13	3	1	8	32	32
DRPM	5	13	13	12	13	6	9	6					0.5	2	4
MEPM	4	5	14	16	12	4	10	6	5	1			0.5	4	8
IPM			2	12	34	5	9	3	12				1	4	16
PAPM				2	6	14	11	26	15	3			8	16	16
BIPM		1	20	25	9	6	2	9	5				0.5	4	8
AZT				1	1	1	12	36	9	13	2	2	8	32	32
CPFX	2	12	28	10	8	2	3	4	2	2	2	2	0.25	2	16
TOB		1	3	26	36	4					3	4	1	1	2
AMK			2		5	32	26	5	3	3		1	2	4	8
MINO						1	1		6	23	18	28	64	> 64	> 64
FOM ²									3	6	17	51	> 64	> 64	> 64

¹CAZ MIC $\leq 16 \mu\text{g/mL}$. ²agar dilution method. Abbreviations: See Table 1 footnote. CFS: cefsulodin, CPFX: ciprofloxacin, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, MINO: minocycline.

Table 19. Susceptibility distribution of 13 clinical isolates of CAZ-resistant *Pseudomonas aeruginosa*¹

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	80%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64			
PIPC								1				12	> 64	> 64	> 64
CAZ										6	4	3	64	> 64	> 64
CPR							1				3	9	> 64	> 64	> 64
CZOP						1			1	4	2	5	64	> 64	> 64
CFPM								1	6	3	1	2	16	64	> 64
CFS							1			6	3	3	32	> 64	> 64
SBT/CPZ								1		2	7	3	64	> 64	> 64
DRPM			1	1	1	2		3	3			2	8	16	> 64
MEPM			1	1	1	2			4	2		2	16	32	> 64
IPM				1	2	1	1	3	2	1	1	1	8	32	64
PAPM						2		2	5	2		2	16	32	> 64
BIPM		1	2	1	1	1	1	2	2	1		2	8	32	> 64
AZT								1	1	4	2	5	64	> 64	> 64
CPFX	1	1	2		3	1				2	2	1	1	64	64
TOB				4	4	3					1	1	1	2	64
AMK						3	6	3				1	4	8	8
MINO									1	2	1	9	> 64	> 64	> 64
FOM ²								1	1		2	9	> 64	> 64	> 64

¹CAZ MIC $\geq 32 \mu\text{g/mL}$. ²agar dilution method. Abbreviations: See Table 1 footnote. CFS: cefsulodin, CPFX: ciprofloxacin, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, MINO: minocycline.

ツ、ポーランド、スペイン、トルコでは年度ごとに上昇しており、BLNARの分離頻度は上昇傾向にあると考えられた。また、国によって分離頻度は大きく差があり、2004~2005年ではフランス、オランダが0%であるのに対しスペインは33.9%であった。BLNARの分離頻度は、

日本ではわれわれの報告を含め増加傾向にある報告が多く、海外でも地域によっては増加傾向を示しており、今後の動向には注意が必要と考えられた。Hasegawaらの報告²²⁾では *H. influenzae* の PBP3 の *ftsI* の変異によって薬剤感受性が異なることを報告しており、われわれも臨

Table 20. Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to 10 antipseudomonal agents

Antipseudomonal agents		No. of resistant strains										Total	(%)			
		PIPC	CAZ	SBT/CPZ	CFS	CPR	IPM	AZT	TOB	AMK	CPFX					
Breakpoint MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		> 64	≥ 32	≥ 64	≥ 32	≥ 32	≥ 16	≥ 32	≥ 16	≥ 64	≥ 4					
Strains isolated in 2004	No. of resistant agents	0											43	47.8		
		1		1			3	4	7				2	17	18.9	
		2					2	2	3	1			4	6	6.7	
		3			1		2	1	2	1			2	3	3.3	
		4	3		1	2	3	4	2	2			3	5	5.6	
		5	4	2	1	2	5	1	4	2	1		3	5	5.6	
		6	3	3	3	3	3		3					3	3	3.3
		7	6	5	6	6	6	3	5	1			4	6	6.7	
		8	1	1	1	1	1	1	1				1	1	1.1	
		9														0.0
		10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1.1
Total (%)		18	13	14	15	26	17	28	8	2	20	90	100.0			
		20.0	14.4	15.6	16.7	28.9	18.9	31.1	8.9	2.2	22.2					

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

Table 21. Susceptibility distribution of 25 clinical isolates of *Burkholderia cepacia*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC			1			1	2	7	9	2	2	1	16	64
CAZ					2	9	9	1	4				4	16
CFPM							1	4	4	6	7	3	32	> 64
DRPM				1		1	10	11	1	1			8	8
MEPM			1		1	7	14	1	1				4	4
IPM				1			4	7	12	1			16	16
PAPM					1			1	7	12	4		32	64
BIPM			1		1	3	7	10	3				8	16
MINO				1	1	9	3	5	4	1		1	4	16
ST		1	1	2	9	8	3	1					1	4

Abbreviations: See Table 1 footnote. MINO: minocycline.

Table 22. Susceptibility distribution of 47 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
CAZ					1	7	5	1	4	7	16	6	32	> 64
CFPM							2	1	9	7	25	3	64	64
SBT/CPZ							2	5	11	12	10	7	32	> 64
LMOX					1	6	20	9	6	4	1		4	32
MINO		6	25	8	5	2	1						0.25	1
ST		1	7	14	13	4	1	2			5*		1	> 32

*MIC > 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Abbreviations: See Table 1 footnote. MINO: minocycline.

床分離 *H. influenzae* の PBP3 の *ftsI* 部分の変異を調べ、薬剤感受性と変異の関係について検討していく予定である。

2点目は、ESBLの分離状況である。2004年のESBL保有株の検出率は、*E. coli*で2.5%、*Klebsiella*属からは検出されず、*P. mirabilis*で16.7%、*P. vulgaris*で1.5%で

あった。年度推移では、*E. coli*、*Klebsiella*属では変動はなかったが、*P. mirabilis*からのESBLの分離頻度が年度ごとに上昇しており、1998年の2.2%、2000年の6.5%、2002年の7.5%、2004年は16.7%になっていた。それと対照的に*P. vulgaris*は1998年の18.6%から2004年の1.5%へと減少していた。日本の他の報告では、熊本ら²³⁾の尿路感

Table 23. Susceptibility distribution of 36 clinical isolates of *Acinetobacter* spp.*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64		
PIPC								7	9	12	4	4	32	> 64
CAZ						3	15	14	2	1		1	4	16
CPR					6	10	9	5	3	1	2		4	16
CZOP			1	5	14	7	5	2		2			1	8
CFPM					3	5	13	10	2	1	1	1	4	16
SBT/CPZ				3	15	11	5	1				1	1	4
DRPM		4	21	8	2			1					0.25	0.5
MEPM		2	11	17	4	1			1				0.5	1
IPM	3	26	4	2				1					0.125	0.25
PAPM	3	22	8	1	1			1					0.125	0.25
BIPM	1	18	14	1	1		1						0.125	0.25
AZT						1		3	3	10	14	5	64	> 64
TOB				12	19	4			1				1	2
AMK				1	8	21	5	1					2	4
MINO	8	4	18	4	2								0.25	0.5

* *A. baumannii*, 29 strains, *A. genospecies* 3, 5 strains, *A. lwoffii*, 1 strain, and *A. junii*, 1 strain.

Abbreviations: See Table 1 footnote. TOB: tobramycin, AMK: amikacin, MINO: minocycline.

染菌の報告における薬剤感受性の結果から判断すると1995年から2004年まで *E. coli* でも *Klebsiella* 属でもESBL産生株の分離が上昇している傾向はみられていない。Ishiiらの報告²⁴⁾では2004年の臨床分離株で *E. coli* では4.5%, *Klebsiella* 属では4.9%がESBL産生株であったとしている。山口ら¹⁸⁾の2004年臨床分離株の成績では, *E. coli* で3.3%, *K. pneumoniae* で2.2%, *P. mirabilis* で10.6%がESBL産生株であったとしており, われわれと同様に *P. mirabilis* でのESBL産生株が多く注意を要すると報告している。一方, 海外の報告では, Hsuehら²⁵⁾の2004年のアジア環太平洋地域からの臨床分離株の成績では, *E. coli* の19.4%がESBL産生株であったが, アジア地区に絞ると26.7%の株がESBL産生株であったとしている。このアジア地区は中国と韓国であり, これらの地域ではESBLの分離頻度が高いことが示された。Rhombergら²⁶⁾による米国でのESBL産生株の分離頻度は, *E. coli* で2000年に2.6%, 2004年に3.8%, 2005年に7.3%であり, *Klebsiella* 属で2000年に6.9%, 2004年に6.2%, 2005年に15.3%へと上昇していた。しかし, *P. mirabilis* では2000年が2.3%, 2004年が1.3%, 2005年は0%と減少しており, われわれの成績とは異なる結果であった。Goossensら²⁷⁾は米国とヨーロッパのESBLの分離頻度の1997年から2004年にかけての経年変化を比較している。それによると, ヨーロッパでは *Klebsiella* 属と *E. coli* で分離頻度が上昇しており, *P. mirabilis* では変化していなかった。Fedlerら²⁸⁾は2004年北米, ラテンアメリカ, ヨーロッパから分離された菌株に対するESBL産生株を報告しており, *E. coli* で4.4%, *Klebsiella* spp. で21.2%, *P. mirabilis* で4.1%であった。Moetら²⁹⁾は同じく北米, ラテンアメリカ, ヨーロッパから分離さ

れた *E. coli* と *Klebsiella* spp. に対するESBL産生株の分離頻度が経年的に上昇しており, 2004年には *E. coli* で米国12.8%, ラテンアメリカ24.4%, ヨーロッパ19.5%であり, *Klebsiella* spp. では米国16.3%, ラテンアメリカ62.2%, ヨーロッパ24.0%であった。他の国の状況を考えると, 日本におけるESBL産生株の分離頻度について注意深く調査を継続していくことが必要と考えられた。

3点目は, *P. aeruginosa* の耐性化の問題である。*P. aeruginosa* では, 例年と同様に耐性株の分離頻度が高く, 8 $\mu\text{g/mL}$ 以下のMIC₉₀を示した抗菌薬はBLsではDRPMのみで, それ以外ではTOB, AMKにすぎなかった。Traczewskiら³⁰⁾も *P. aeruginosa* に対するDRPMの抗菌力がよく, IPM耐性の16株中9株でDRPMのMICが4 $\mu\text{g/mL}$ 以下であることを述べている。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前回と同様示された。CAZ耐性株(MIC: 25 $\mu\text{g/mL}$ 以上)の分離頻度は, 1992年が23%, 1994年が18%, 1996年が24%, 1998年が26%, 2000年が13%, 2002年が17%, 2004年は14.4%であり, 概ね20%前後であり, 上昇傾向は認められていない。Rhombergらの報告³¹⁾でもCAZ耐性株の分離頻度の経年変化は, 1999年~2004年で9.7%~13.4%を示し, 上昇傾向は認められていない。*P. aeruginosa* におけるIPM耐性株の分離頻度に関しては, 1992年が8.7%, 1994年が22.1%, 1996年が25.0%, 1998年が15.9%, 2000年が24.8%, 2002年は34.4%と, 2002年で高い分離率であり懸念していたが, 2004年は18.9%と減少した。*P. aeruginosa* におけるIPM耐性株の分離頻度については, 尿路感染症分離菌についての経年変化を報告した熊本ら²³⁾の成績では, 1995年~2004年までの

IPM 耐性株の分離頻度は 7.9%~25.8% であるが年度変化が大きく耐性化傾向は認められていない。三嶋ら³²⁾の報告では喀痰由来株の IPM の MIC₅₀ および MIC₉₀ は 1 μg/mL, 32 μg/mL, 尿由来株ではそれぞれ 2 μg/mL, 32 μg/mL であった。また、全 266 株から 7 株の多剤耐性株が分離されており、これらの株はほとんどの薬剤に対して耐性であった。Gomi らの報告³³⁾では、1993 年、1997 年、1999~2000 年、2005~2006 年分離株の IPM の MIC₅₀ は 1~2 μg/mL でほとんど変化していないのに対し、MIC₉₀ ではそれぞれ 4, 8, 8, 16 μg/mL と上昇していることが示された。一方、海外の状況は、Patzner ら³⁴⁾のポーランドでの 1993 年から 2002 年分離株の 10 年にわたる成績の報告では IPM 感性株の分離が 95.7% から 81.7% に減少し MIC₉₀ も 2 μg/mL から 16 μg/mL に上昇しており、注目すべきことだと述べている。しかし、同じく Patzner ら³⁵⁾の ICU からの分離株の成績では 2001 年と 2005 年臨床分離株の IPM の MIC₉₀ は 16 μg/mL から 8 μg/mL に減少しているにもかかわらず、MEPM は 8 μg/mL から 32 μg/mL に上昇した結果を報告している。しかし、IPM と MEPM の感性率は 2001 年に 38.1%, 47.6% であったのが 2005 年には 76% と 84% に上昇していた。Pfaller ら³⁶⁾の北米で 1998 年から 2004 年分離株の IPM の MIC₉₀ は >8 μg/mL であり、耐性株も 23.1% 存在していたことを報告している。Turner の報告³⁷⁾では北米、ラテンアメリカ、北ヨーロッパ、南ヨーロッパ、西ヨーロッパの IPM および MEPM の MIC 累積を示しているが、MIC₉₀ は IPM が 8, ≥64, 32, 32, ≥64 μg/mL, MEPM が 8, >64, 16, 16, >64 μg/mL であった。これらの耐性株の分離状況についてはわれわれの成績と大きくは変わらない成績であった。*P. aeruginosa* の多剤耐性化の問題で、7 剤以上の耐性株の分離頻度については、2004 年は 90 株中 8 株 (8.9%) であり、2002 年の 14.4% より減少しており、耐性を示す薬剤数も 8 株中 6 株が 7 剤耐性と、2002 年の 13 株中 8 株が 9 剤以上に対して耐性を示した結果と比較すると減少していた。しかし、今後の状況について注意深く見守る必要がある。

好気性グラム陰性菌の多くの菌種に対して、広域 CEPs の CPR, CZOP, CFPM, および CBPs 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ている。上記の 3 点の耐性株の分離状況以外にもプラスミド性 AmpC あるいは metallo-β-lactamase の分離状況など今後問題になるであろうと考えられ、これらの菌株の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しい知見、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、2004 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いたします。

新潟大学医学部付属病院中央検査室、社会保険中京病院検査部、愛媛大学医学部附属病院検査部。

文 献

- 1) 佐々木緊, 長野 馨, 木村美司, 地主 豊, 永田 弘, 魚谷幸一, 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 1995; 43: 12-26
- 2) 木村美司, 長野 馨, 東山伊佐夫, 地主 豊, 佐々木緊, 吉田 勇: 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 1996; 44: 595-609
- 3) 長野 馨, 木村美司, 東山伊佐夫, 地主 豊, 佐々木緊, 吉田 勇: 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 1996; 44: 610-25
- 4) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 長野 馨, 佐々木緊: 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 1996 年分離グラム陽性球菌について—。日化療会誌 1998; 46: 324-42
- 5) 吉田 勇, 長野 馨, 木村美司, 東山伊佐夫, 佐々木緊: 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 1998; 46: 343-62
- 6) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 佐々木緊: 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および嫌気性菌—。日化療会誌 2000; 48: 585-609
- 7) 吉田 勇, 東山伊佐夫, 木村美司, 佐々木緊: 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 2000; 48: 610-32
- 8) 吉田 勇, 木村美司, 東山伊佐夫, 杉森義一, 山野佳則: 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および嫌気性菌に対する抗菌力—。日化療会誌 2003; 51: 179-208
- 9) 吉田 勇, 杉森義一, 東山伊佐夫, 木村美司, 山野佳則: 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 2003; 51: 209-32
- 10) 藤村享滋, 吉田 勇, 地主 豊, 東山伊佐夫, 杉森義一, 山野佳則: 各種抗菌薬に対する 2002 年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス。日化療会誌 2006; 54: 330-54
- 11) 吉田 勇, 藤村享滋, 地主 豊, 東山伊佐夫, 杉森義一, 山野佳則: 各種抗菌薬に対する 2002 年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス。日化療会誌 2006; 54: 355-77
- 12) Murray P R, Baron E J, Jorgensen J H, Pfaller M A, Tenover F C, Tenover J C: Manual of Clinical Microbiology Eighth Edition. American Society for Microbiology, Wash-

- ington, D. C. 2003
- 13) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Approved Standard -Sixth Edition M7-A7, CLSI, Wayne, PA. 2006
 - 14) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement, M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Wayne, Pa. 2007
 - 15) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1989年) 微量液体希釈によるMIC測定法 (微量液体希釈法) —日本化学療法学会標準法. *Chemotherapy* 1990; 38: 102-5
 - 16) 生方公子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 長谷川恵子, 紺野昌俊: 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* 2002; 50: 794-804
 - 17) Shiroto K, Ishii Y, Kimura S, Alba J, Watanabe K, Matsushima Y, et al: Metaro- β -lactamase IMP-1 in *Providencia rettgeri* from two different hospitals in Japan. *J Med Microbiology* 2005; 54: 1065-70
 - 18) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, 神田 誠, 他: 2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiotics* 2006; 59: 428-51
 - 19) 後藤 元, 武田英紀, 河合 伸, 渡邊 卓, 岡崎充宏, 島田 馨, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (2004年). *Jpn J Antibiotics* 2006; 59: 323-54
 - 20) Hotomi M, Fujihara K, Sakai A, Billal D S, Shimada J, Suzumoto M, et al: Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* isolated from the nasopharynx among Japanese children with acute otitis media. *Acta Oto-laryngol* 2006; 126: 130-7
 - 21) Jansen W T, Verel A, Beitsma M, Verhoef J, Milatovic D: Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 873-7
 - 22) Hasegawa K, Kobayashi R, Takada E, Ono A, Chiba N, Morozumi M, et al: High prevalence of type b β -lactamase-non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in meningitis: the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 1077-82
 - 23) 熊本悦明, 塚本泰司, 松川雅則, 国島康晴, 広瀬崇興, 茂田士郎, 他: 尿路感染症分離菌に対する経口ならびに注射用抗菌薬の抗菌力比較 (第26報 2004年), その3. 感受性の推移. *Jpn J Antibiotics* 2006; 59: 217-315
 - 24) Ishii Y, Alba J, Kimura S, Yamaguchi K: Evaluation of antimicrobial activity of β -lactam antibiotics by Etest against clinical isolates from 100 medical centers in Japan (2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55: 143-38
 - 25) Hsueh P R, Snyder T A, DiNubile M J, Satischandran V, McCarroll K, Chow J W: In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28: 238-43
 - 26) Rhomberg P R, Jones R N: Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 207-15
 - 27) Goossens H, Grabein B: Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum β -lactamase- and *AmpC*-producing Enterobacteriaceae from the MYSTIC Program in Europe and the United States (1997-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; 53: 257-64
 - 28) Fedler K A, Biedenbach D J, Jones R N: Assessment of pathogen frequency and resistance patterns among pediatric patient isolates: Report from the 2004 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program on 3 continents. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56: 427-36
 - 29) Moet G J, Jones R N, Biedenbach D J, Stilwell M G, Fritsche T R: Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 7-13
 - 30) Traczewski M M, Brown S D: In Vitro of Doripenem against *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* Isolates from both Cystic Fibrosis and Non-Cystic Fibrosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 819-21
 - 31) Rhomberg PR, Fritsche TR, Sader HS, Jones RN: Clonal occurrences of multi-resistant Gram-negative bacilli: report from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information collection Surveillance Program in the United States (2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 54: 249-57
 - 32) 三嶋廣繁, 田中香お里, 渡邊邦友, 山岡一清, 三輪まゆみ, 澤村治樹, 他: 岐阜県下において分離された緑膿菌に関する疫学的検討—2004年—. *Jpn J Antibiotics* 2006; 59: 355-63
 - 33) Gomi K, Watanabe A, Aoki S, Kikuchi T, Fuse K, Nukiwa T, et al: Antibacterial activity of carbapenems against clinical isolated respiratory bacterial pathogens in Japan between 2005 and 2006. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 586-92
 - 34) Patzer JA, Dziezanowska D: Increase of imipenem resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates from a Polish paediatric hospital (1993-2002). *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 153-8
 - 35) Patzer JA, Dziezanowska D, Pawinska A, Turner P: High activity of meropenem against Gram-negative bacteria from a paediatric Intensive Care Unit, 2001-2005. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 285-8
 - 36) Pfaller M A, Sader H S, Fritsche T R, Jones R N: Antimicrobial activity of cefepime tested against ceftazidime-resistant Gram-negative clinical strains from North American Hospitals: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program

(1998-2004). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56: 63-8
37) Turner P J: Meropenem and imipenem activity
against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the

MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;
56: 341-4

Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of aerobic Gram-negative bacteria in 2004

Isamu Yoshida¹⁾, Takaji Fujimura¹⁾, Yoshihisa Itoh²⁾, Mineji Tachibana³⁾,
Mitsuo Kaku⁴⁾, Keiji Kanemitsu⁵⁾, Choichiro Takahashi⁶⁾, Joji Shiotani⁷⁾,
Yuka Ono⁸⁾, Hisashi Baba⁹⁾, Shuji Matsuo¹⁰⁾, Seishi Asari¹¹⁾,
Kimiko Matsuoka¹²⁾, Nobuchika Kusano¹³⁾, Motoko Nose¹³⁾, Tetsunori Saikawa¹⁴⁾,
Kazufumi Hiramatsu¹⁴⁾, Shigeru Kohno¹⁵⁾, Yoichi Hirakata⁴⁾, Nobuhisa Yamane¹⁶⁾,
Isamu Nakasone¹⁷⁾ and Yoshinori Yamano¹⁾

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

²⁾ Asahikawa Medical College

³⁾ Asahikawa Medical College Hospital

⁴⁾ Tohoku University Graduate School of Medicine

⁵⁾ Fukushima Medical University Hospital

⁶⁾ Yamagata University Hospital

⁷⁾ Cancer Institute Hospital

⁸⁾ Mitsui Memorial Hospital

⁹⁾ Nagoya University Hospital

¹⁰⁾ Tenri Hospital

¹¹⁾ Osaka University Hospital

¹²⁾ Osaka General Medical Center

¹³⁾ Okayama University Hospital

¹⁴⁾ Oita University Hospital

¹⁵⁾ Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry

¹⁶⁾ Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

¹⁷⁾ University Hospital of the Ryukyus

We determined MICs of antibacterial agents against 1,248 clinical strains of aerobic Gram-negative bacteria (19 genus or species) isolated at 16 Japanese facilities in 2004. MICs were determined using mostly broth microdilution method and antibacterial activity was assessed. Antibacterial susceptibility of *Enterobacteriaceae* to most β -lactams was comparable to that described in our previous report on isolates in 2002. Strains producing extended-spectrum β -lactamases (ESBL) accounted for 2.5% of *Escherichia coli*, 0% of *Klebsiella* spp., and 9.2% of *Proteus* spp. Notably, 16.7% of *Proteus mirabilis* was found to produce ESBL. Most antibacterial agents showed good activity against *Moraxella catarrhalis*. Among *Haemophilus influenzae*, 9.3% produced β -lactamase and 57.7% were β -lactamase-negative ampicillin-resistant strains when classified by penicillin-binding protein 3 mutation. Although few antibacterial agents against *Pseudomonas aeruginosa* have potent activity, only three agents-tobramycin, doripenem, and amikacin-showed an MIC₉₀ of $\leq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$. Of all *P. aeruginosa* strains, 8.9% were resistant to seven or more agents of ten antipseudomonal agents, a decrease compared to results reported in 2002. Against other glucose-non-fermentative Gram-negative bacteria, the activity of most antibacterial agents was similar to that in 2002.