

臨床分離株のニューキノロン耐性菌，多剤耐性菌の経年的推移に関する検討

I. グラム陽性球菌

出口 浩一・横田のぞみ・古川 昌美
 中 根 豊・福島よし子・深山 成美
 石原 理加

東京総合臨床検査センター研究部*

小田 清次・田中 節子・佐藤久美子
 同 検査第II部

(平成2年4月23日受付・平成2年6月8日受理)

臨床分離株のニューキノロン耐性菌，多剤耐性菌の経年的推移を検討することを目的に，1985年分離株，1988年分離株のグラム陽性球菌5菌種，1985年分離株200株，1988年分離株200株(合計400株)に対するニューキノロン系薬剤，ペニシリン系薬剤，そしてセフェム系薬剤の感受性(MIC)を測定し，次の結論を得た。

1. ニューキノロン耐性が顕著に増加しているのは，*Staphylococcus aureus*，*Enterococcus faecium* であるが，1988年分離株には，*Enterococcus faecalis* のニューキノロン耐性株が出現していた。

2. *S. aureus* のニューキノロン耐性株の多くは，methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) であるが，methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) のニューキノロン耐性株も増加傾向を示していた。

3. *E. faecium* のニューキノロン耐性は，1985年分離株でもNFLX, OFLX, ENX, CPFXの4薬剤耐性が大部分であるが，*S. aureus* のニューキノロン耐性は1985年分離株においてはNFLX, ENX耐性が多くを占めていたが，1988年分離株のMRSAにおいては，4薬剤耐性が増加していた。

4. *Streptococcus pyogenes*，*Streptococcus pneumoniae* に対するニューキノロンのMIC分布は，1985年分離株と比較して，1988年分離株では両菌種とも，MIC-Rangeの最大値が1~2管(2~4倍)高値に移行していた。

5. *E. faecium* のPCs耐性が増加していた。

6. *S. pneumoniae* の β -ラクタム系薬剤低感受性株が，1988年分離株に散在していた。

Key words: 臨床分離グラム陽性球菌のニューキノロン耐性菌，多剤耐性菌の経年的推移

1984年以降に登場したいわゆるニューキノロン系薬剤は，経口剤であることに加えて，幅広い抗菌スペクトルを有することから，日常診療で汎用されている。

一方，1987年以降は，いわゆる第三世代セフェムの構造を有する，経口セフェム薬剤が続々と登場してきた。

臨床分離株の耐性菌の増加は，ある種の薬剤の使用総量と相関する一般法則^{1,2)}といわれていることから，市中感染を含む広範囲の感染症患者から分離される，臨床分離株の多剤耐性菌が増加することが危惧される。

そこで我々は，1985年分離株，1988年分離株の多数株を対象に，ニューキノロン耐性菌を含む多剤耐性菌の検索を行った。

本検討は，後述するように多菌種の多数株を対象とした他，供試薬剤も多種類なため，I. グラム陽性球菌，II. グラム陰性桿菌その1，III. グラム陰性桿菌その2，そしてIVとしてグラム陰性桿菌その3の4報として報告する。これにより，供試臨床分離株の菌種と株数，供試薬剤，MIC測定法は，報告Iに一括して示すことにした。

*東京都足立区千住仲町14-4

I. 検討方法

1. 供試臨床分離株

1985年, 1988年に当センター研究部, 同検査第II部(細菌部門)で分離した下記の臨床分離株を無作為に抽出して, 供試した。

なお, 株の抽出には施設, 患者, 由来等が重複しないように留意した。

Staphylococcus aureus 100株, *Streptococcus pyogenes* 50株, *Streptococcus pneumoniae* 50株, *Enterococcus faecalis* 100株, *Enterococcus faecium* 100株, *Escherichia coli* 100株, *Citrobacter freundii* 100株, *Klebsiella pneumoniae* 100株, *Enterobacter cloacae* 100株, *Serratia marcescens* 100株, *Proteus mirabilis* 50株, *Proteus vulgaris* 50株, *Morganella morganii* 50株, *Haemophilus influenzae* 100株, *Pseudomonas aeruginosa* 100株 (1985年分離株625株, 1988年分離株625株, 合計1,250株)。

2. 供試薬剤

1) *P. aeruginosa* を除く 14 菌種

Pipemidic acid (PPA, 大日本製薬), norfloxacin (NFLX, 杏林製薬), ofloxacin (OFLX, 第一製薬), enoxacin (ENX, 大日本製薬), ciprofloxacin

(CPFX, バイエル薬品), ampicillin (ABPC, 明治製薬), sultamicillin (SBTPC, ファイザー製薬), cefaclor (CCL, 塩野義製薬), ceftoram (CFTM, 富山化学)。

2) *P. aeruginosa*

PPA, NFLX, OFLX, ENX, CPFX, piperacillin (PIPC, 富山化学), cefsulodin (CFS, 武田薬品), cefoperazone (CPZ, 富山化学), sulbactam/cefoperazone (1:1, ファイザー製薬), cefpiramide (CPM, 住友化学), aztreonam (AZT, 日本スクイブ), carumonam (CRMN, 武田薬品), ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), imipenem (IPM 万有製薬), gentamicin (GM, シェーリング・ブラウ), amikacin (AMK, 万有製薬), 以上の標準原末を使用した。

3. 感受性 (MIC) の測定法

日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定標準法²⁾に従い, 寒天平板希釈法, 10⁶cfu/ml 接種にて, minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した。

II. 成績

本稿では, グラム陽性球菌 5 菌種の成績を報告する。Tables 1~5 に *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumo-*

Table 1. Susceptibility distribution of clinical isolates of *S. aureus*

Organism	Year of isolated	No. of strains	Antibiotic	Range	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
					50%	80%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1985	50	PPA	12.5 ~ >100	50	>100	>100
			NFLX	0.2 ~ >100	0.78	6.25	25
			OFLX	0.1 ~ 25	0.39	0.78	0.78
			ENX	0.2 ~ >100	0.78	6.25	25
			CPFX	0.05 ~ 50	0.2	0.39	3.31
			ABPC	≤ 0.025 ~ >100	12.5	100	100
			SBTPC	≤ 0.025 ~ 100	0.78	12.5	25
			CCL	0.39 ~ >100	3.13	>100	>100
	CFTM	0.78 ~ >100	3.13	>100	>100		
	1988	50	PPA	12.5 ~ >100	50	>100	>100
			NFLX	0.39 ~ >100	1.56	25	>100
			OFLX	0.2 ~ >100	0.39	0.78	50
			ENX	0.39 ~ >100	1.56	25	>100
			CPFX	0.1 ~ >100	0.39	3.13	>100
			ABPC	≤ 0.025 ~ >100	25	100	>100
			SBTPC	≤ 0.025 ~ 100	3.13	25	50
CCL			0.39 ~ >100	3.13	>100	>100	
CFTM	0.78 ~ >100	3.13	>100	>100			

Table 2. Susceptibility distribution of clinical isolates of *S. pyogenes*

Organism	Year of isolated	No. of strains	Antibiotic	Range	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
					50%	80%	90%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1985	25	PPA	>100	>100	>100	>100
			NFLX	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25	6.25
			OFLX	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56	3.13
			ENX	3.13 ~ 25	6.25	12.5	12.5
			CPFX	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56	1.56
			ABPC	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
			SBTPC	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
			CCL	0.05 ~ 0.39	0.1	0.2	0.2
			CFTM	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	1988	25	PPA	>100	>100	>100	>100
			NFLX	1.56 ~ 25	3.13	6.25	12.5
			OFLX	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13	6.25
			ENX	3.13 ~ 50	6.25	25	25
			CPFX	0.39 ~ 6.25	1.56	1.56	3.13
			ABPC	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
			SBTPC	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
			CCL	0.05 ~ 0.39	0.1	0.2	0.39
			CFTM	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025

Table 3. Susceptibility distribution of clinical isolates of *S. pneumoniae*

Organism	Year of isolated	No. of strains	Antibiotic	Range	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
					50%	80%	90%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1985	25	PPA	>100	>100	>100	>100
			NFLX	3.13 ~ 25	6.25	12.5	12.5
			OFLX	1.56 ~ 6.25	1.56	3.13	6.25
			ENX	6.25 ~ 50	12.5	25	25
			CPFX	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56	3.13
			ABPC	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
			SBTPC	$\leq 0.025 \sim 0.1$	≤ 0.025	0.05	0.05
			CCL	0.1 ~ 0.78	0.2	1.39	0.39
			CFTM	$\leq 0.025 \sim 0.1$	≤ 0.025	0.05	0.05
	1988	25	PPA	>100	>100	>100	>100
			NFLX	3.13 ~ 100	12.5	25	25
			OFLX	0.78 ~ 12.5	3.13	6.25	12.5
			ENX	6.25 ~ >100	25	50	100
			CPFX	0.78 ~ 12.5	3.13	6.25	6.25
			ABPC	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
			SBTPC	$\leq 0.025 \sim 0.1$	≤ 0.025	0.05	0.05
			CCL	0.1 ~ 3.13	0.2	0.39	0.78
			CFTM	$\leq 0.025 \sim 0.1$	≤ 0.025	0.05	0.1

Table 4. Susceptibility distribution of clinical isolates of *E. faecalis*

Organism	Year of isolated	No. of strains	Antibiotic	Range	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
					50%	80%	90%
<i>Enterococcus faecalis</i>	1985	50	PPA	>100	>100	>100	>100
			NFLX	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25	6.25
			OFLX	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13	3.13
			ENX	3.13 ~ 50	6.25	12.5	12.5
			CPFX	0.39 ~ 6.25	0.78	1.56	1.56
			ABPC	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78	0.78
			SBTPC	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78	1.56
			CCL	12.5 ~ 100	50	100	100
	CFTM	25 ~ >100	50	100	>100		
	1988	50	PPA	>100	>100	>100	>100
			NFLX	1.56 ~ >100	6.25	12.5	25
			OFLX	0.78 ~ >100	3.13	6.25	6.25
			ENX	3.13 ~ >100	12.5	25	50
			CPFX	0.78 ~ >100	1.56	3.13	12.5
			ABPC	0.2 ~ 3.13	0.78	0.78	1.56
			SBTPC	0.39 ~ 6.25	1.56	1.56	3.13
CCL			12.5 ~ >100	50	100	100	
CFTM	12.5 ~ >100	50	>100	>100			

Table 5. Susceptibility distribution of clinical isolates of *E. faecium*

Organism	Year of isolated	No. of strains	Antibiotic	Range	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
					50%	80%	90%
<i>Enterococcus faecium</i>	1985	50	PPA	>100	>100	>100	>100
			NFLX	1.56 ~ >100	6.25	25	50
			OFLX	0.78 ~ >100	1.56	12.5	12.5
			ENX	3.13 ~ >100	12.5	100	>100
			CPFX	0.39 ~ >100	1.56	3.13	25
			ABPC	0.2 ~ >100	0.39	25	50
			SBTPC	0.39 ~ >100	0.78	25	50
			CCL	12.5 ~ >100	>100	>100	>100
	CFTM	100 ~ >100	>100	>100	>100		
	1988	50	PPA	>100	>100	>100	>100
			NFLX	1.56 ~ >100	6.25	>100	>100
			OFLX	0.78 ~ >100	3.13	>100	>100
			ENX	3.13 ~ >100	25	>100	>100
			CPFX	0.39 ~ >100	3.13	>100	>100
			ABPC	0.1 ~ >100	6.25	100	>100
			SBTPC	0.2 ~ >100	12.5	>100	>100
CCL			50 ~ >100	>100	>100	>100	
CFTM	100 ~ >100	>100	>100	>100			

Table 6. Annual comparison of insensitive and resistant strains to new quinolones in 5 species five Gram-positive cocci

Organism	Year of isolated	No. of strains	NFLX		OFLX		ENX		CPFX	
			I ^(*)	R ^(*)	I	R	I	R	I	R
<i>Staphylococcus aureus</i>	1985	50	16 ^(**)	12 ^(**)	2	2	20	12	8	2
	1988	50	20	22	6	12	22	22	8	16
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1985	25	76	0	16	0	92	8	0	0
	1988	25	84	4	36	0	60	40	20	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1985	25	96	4	48	0	72	28	12	0
	1988	25	72	28	60	0	28	72	20	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	1985	50	86	0	24	0	94	6	6	0
	1988	50	86	12	58	2	66	34	48	2
<i>Enterococcus faecium</i>	1985	50	70	20	38	8	62	38	28	10
	1988	50	62	32	28	30	48	52	28	30

*): Intermediate (insensitive to new quinolones) MIC 3.13~12.5 µg/ml

**): Resistant (resistant to new quinolones) MIC ≥25 µg/ml

***): Percentage (%)

niae, *E. faecalis*, *E. faecium* に対する 9 薬剤の MIC-range, MIC₅₀ (50 % MIC), MIC₈₀ (80 % MIC), MIC₉₀ (90 % MIC) を, Table 6 に new quinolones 4 薬剤に対する低感受性株, 耐性株の経年的な割合を示した。

なお, 以下の I では new quinolones 耐性株を重点に取り上げ, new quinolones を new-QLs, new-QLs に対する低感受性株 (insensitive strains, MIC 値 ≥ 3.13~12.5 µg/ml) を I 株, new-QLs に対する耐性株 (resistant strains, MIC 値 ≥25 µg/ml) を R 株と記述する。

1. *S. aureus*

New-QLs 4 薬剤の MIC-range の最小値は, 1985 年分離株に比較して 1988 年分離株に対しては, 1 管 (2 倍) 上昇しており, NFLX, ENX, CPFX の MIC₈₀, MIC₉₀ に経年的な高値への移行が認められる他, OFLX の MIC₉₀ も上昇している。1988 年分離株の OFLX, CPFX に対する I または R 株の大部分は, CCL の MIC 値 ≥50 µg/ml であることから, これらの株は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) であることを示唆していた。一方, 1988 年分離株の NFLX, ENX の I 株, R 株は MRSA の他, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) にも認められた。そして, *S. aureus* の 1988 年分離株の new-QLs 耐性株のもう一つの特徴は, 1985 年分離株と比較して R 株の増加を挙げることができる。

2. *S. pyogenes*

New-QLs 4 薬剤の MIC-range の最小値には, 経年

的な変化はないが, 4 薬剤ともに最大値が高値へと移行しており, これに伴い MIC₈₀, MIC₉₀ に経年的な変化が認められる。

3. *S. pneumoniae*

New-QLs 4 薬剤の MIC-range の最小値には, 経年的な変化はないが, 最大値が 1~2 管 (2~4 倍) 高値へと移行しており, これに伴い MIC₈₀, MIC₉₀ に経年的な変化が認められる。

なお, 1988 年分離株には, CCL の MIC 値 1.56~3.13 µg/ml の株が 3 株認められており, これらの 3 株はいずれも, ABPC の MIC 値 0.05 µg/ml であることから, β-ラクタム系薬剤低感受性株を示唆していた。

4. *E. faecalis*

New-QLs 4 薬剤の MIC-range の最小値は, CPFX を除いて変化はないが, MIC₅₀, MIC₈₀ が 4 薬剤ともに 1 管 (2 倍) 高値へと移行し, MIC₉₀ も上昇した。Table 6 に示したように, 1988 年分離株には, NFLX, ENX 高度耐性の R 株が認められた。

5. *E. faecium*

New-QLs 4 薬剤の MIC-range の最小値には, 経年的な変化はないが, NFLX を除いた 3 薬剤には MIC₅₀ に, そして 4 薬剤の MIC₈₀ には大幅な高値への移行が認められる。Table 6 に示したように, 1988 年分離株では 4 薬剤に共通した R 株が増加しており, *E. faecium* の new-QLs 耐性は, 4 薬剤耐性が多いことを示唆していた。

なお, *E. faecium* の ABPC 耐性株も増加しており, 加えて, 高度耐性株が増加していることを強く示唆し

ていた。

III. 考 察

ニューキノロン系薬剤は、耐性獲得がされにくい⁹⁾、自然耐性菌の出現は認められない⁹⁾、他のキノロン系に比べ遅い⁹⁾、などの報告があり、 β -ラクタム系薬剤などと比較すると、耐性菌の出現は少ないとされていた。事実、1979年後半から1980年代の前半に検討された、臨床分離株の new-QLS 耐性株は少ない⁷⁻⁹⁾。しかしこれらの報告は、いずれも new-QLS が日常診療において、使用されていない時期に収集された臨床分離株を対象としたものである。

著者らは、市中感染症を含む広範囲の感染症に対して、ある種の抗菌薬剤が汎用されるようになると、3年後には耐性菌が急増するという、一般法則の実例を過去に報告しているが¹⁰⁾、それらの経験から、我が国で new-QLS の汎用が開始されたのは1985年であり、それからの3か年後が1988年と考え、両年の臨床分離株を対象として、今回の検討を実施した¹¹⁾。

臨床分離グラム陽性球菌の new-QLS 耐性は、いつごろから急激に増加したのだろうか。自験例による MRSA を含む *S. aureus* の1987年分離株では、NFLX 耐性株は MSSA にも認められるものの、MSSA に対する OFLX の MIC-range は 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、MRSA 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ であり、*S. aureus* の OFLX に対する $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示す株は認められておらず^{12,13)}1988年前半に分離した市中感染由来株においても同様である¹⁴⁾。今回の検討に供した1988年分離株は、年間を通じて分離した株を抽出したが、*S. aureus*、*Enterococcus* spp. の new-QLS 耐性株のなかの R 株の多くは1988年の後半、すなわち1988年7月~12月に分離した株の占める割合が高い。これらのことは、臨床分離グラム陽性球菌の new-QLS 耐性の急増は、1988年後半からの始まっていることを示唆している。1988年後半は、new-QLS の1薬剤が日常診療に参入した時期でもあるが、これに伴い new-QLS の使用総量が急激に増加しており、こうした状況が背景にあることが考えられる。

ところで、上述したように *Enterococcus* spp. の new-QLS 耐性は *E. faecalis* にも認められる他、*E. faecium* の割合が高い。一方、ABPC に耐性を示す *E. faecalis* は1株も認められないが、*E. faecium* の ABPC 耐性の割合は高く、ABPC 高度耐性株の経年的増加を示唆していた。PCs に対する *Enterococcus* spp. の感受性が、*E. faecalis* と *E. faecium* では大きく異なることを紺野¹⁵⁾は解説しているが、Eliopoulos ら¹⁶⁾は *E. faecium*、*Enterococcus avium* は PCs 耐性株の割合

が高いとしており、*E. faecium* の ABPC 耐性と new-QLS 耐性の経年的増加が認められたことは、今後はこれらの菌種の多剤耐性が危惧される。なお、*S. pneumoniae* の β -ラクタム系薬剤低感受性株が、1988年分離株に散在していたが、紺野はこうした傾向をすでに、1982年に指摘しており¹⁵⁾、今後の推移が注目される。

文 献

- 1) 藤井良知, 山岡桂子: 大学病院における抗生剤の使用現状調査. JAP. J. Antibiotics 32: 675~684, 1979
- 2) 橋本 一, 平井敬二, 佐竹幸子: 細菌感染症の化学療法の実状と将来. 9. 薬剤はどう改良されたか。—合成抗菌剤の改良—. モダンメディア 34: 71~81, 1988
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) 伊藤 明, 村山 哲, 平井敬二, 阿部泰夫, 入倉勉: 新しいキノリン誘導体 AM-715 の細菌学的研究. Chemotherapy 29 (S-4): 66~82, 1981
- 5) 佐藤謙一, 井上松久, 三橋 進: DL-8280 の *in vitro* 抗菌活性評価. Chemotherapy 32 (S-1): 1~12, 1984
- 6) 西野武志, 田中真由美, 監物英男, 谷野輝雄: 新しい合成化学療法剤 BAY-9867 (ciprofloxacin) に関する細菌学的評価. Chemotherapy 33 (S-7): 39~63, 1985
- 7) 上田 泰, 松本文夫: 総説 [汎用抗菌薬 III], Norfloxacin. Jap. J. Antibiotics 41: 782~796, 1988
- 8) 勝 正孝, 齊藤 篤: 総説 [最新の抗菌薬 XVI] ofloxacin. Jap. J. Antibiotics 39: 889~904, 1986
- 9) 小林宏行: 総説 [最新の抗菌薬 XXXII] ciprofloxacin. Jap. J. Antibiotics 41: 1563~1557, 1988
- 10) 出口浩一, 深山成美, 西村由紀子, 西家綾子, 小田清次, 佐藤謙一, 松本好弘, 池上亮裕, 横田のぞみ, 田中節子, 福本寅雄: 高頻度臨床分離株の主な抗菌性物質に対する感受性. 経年的推移に関する検討 第3報. Jap. J. Antibiotics 38: 1603~1618, 1985
- 11) 伊藤昌男: (1)日本国における抗菌薬の使用, 開発状況. シンポジウム(1): 日本国における抗菌薬の薬効評価. Chemotherapy 38: 173~175, 1990
- 12) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 深山成美, 西村由紀子, 小田清次: 新鮮分離黄色ブドウ球菌に対する15抗菌剤のMIC分布。—微量液体希釈法を用いた成績—。Chemotherapy 37: 717~722, 1989
- 13) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 深山成美, 西村由紀子, 小田清次, 田中節子, 加藤三枝子, 佐藤久美子, 福本寅雄: 急性上気道感染症由来臨床分離株に対する Sultamicillin の抗菌力 第1報. Jap. J. Antibiotics 41: 1194~1204, 1988
- 14) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島

よし子, 深山成美, 西村由紀子, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子, 加藤三枝子, 福本寅雄: 外来患者由来臨床分離株に対する ceftoram の抗菌力。Jap. J. Antibiotics 42: 1216~1232, 1989

- 15) 紺野昌俊: グラム陽性球菌の薬剤耐性。臨床と細菌 9: 387~398, 1982
 16) Eliopoulos G M et al.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 22: 295~298, 1982

YEARLY CHANGES IN RESISTANCE TO NEW QUINOLONES AND MULTIPLE DRUG-REGIMEUS IN CLINICAL ISOLATES

I: GRAM-POSITIVE COCCI

Koichi Deguchi¹⁾, Nozomi Yokota¹⁾, Masami Koguchi¹⁾, Yutaka Nakane¹⁾,
 Yoshiko Fukushima¹⁾, Shigemi Fukayama¹⁾, Rika Ishihara¹⁾, Seiji Oda²⁾
 Setsuko Tanaka²⁾ and Kumiko Sato²⁾

¹⁾: Research Section, Tokyo Clinical Research Center, 14-4 Senjunakamachi Adachi-ku 120, Tokyo, Japan

²⁾: Clinical Laboratory, Second Department, Tokyo Clinical Research Center (Department of Microbiology)

To investigate yearly trends in resistance to new quinolones and multiple drug-regimeus we determined the MICs of new quinolones, penicillins and cepheims against 400 isolates of five Gram-positive cocci (200 each isolated in 1985 and 1988), and obtained the following results:

1. In 1988 a marked increase in new quinolone resistant strains was found in *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium* isolates, and some new quinolone resistant strains in *Enterococcus faecalis* isolates.

2. New quinolone resistant *S. aureus* isolates were mostly MRSA-resistant strains, but new quinolone resistant MSSA isolates also showed a tendency to increase.

3. New quinolone resistant strains of *E. faecium* were found against the four major compounds NFLX, OFLX, ENX and CPFX. In 1985, new quinolone resistance in *S. aureus* isolates was found mostly against NFLX and ENX, but in 1988 MRSA isolates showed an increase in resistance against all four quinolones.

4. In 1988, MIC distribution of new quinolones against *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* was 1-2 tubes (2-4 fold) higher than in 1985.

5. Penicillin-resistance in *E. faecium* isolates increased.

6. In 1988 *S. pneumoniae* strains with low β -lactam susceptibility were sometimes found.