

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—

木村 美司¹⁾・長野 馨¹⁾・東山伊佐夫¹⁾・地主 豊¹⁾・佐々木 繁²⁾・吉田 勇¹⁾¹⁾ 塩野義製薬株式会社創薬第一研究所*²⁾ 同 医薬開発部

(平成8年2月23日受付・平成8年5月23日受理)

1992年度に引き続き1994年度に全国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陽性球菌16菌種、803株について各種抗菌薬31種類を用いて寒天平板希釈法でMICを測定し抗菌力の比較等の検討を行った。*Staphylococcus aureus* のなかでメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) の占める割合は50.4%であり、1992年度の58.1%よりわずかながら減少していた。これらMRSAに対し優れた抗菌力を示したのは vancomycin (VCM), arbekacin (ABK) と sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) で MIC₉₀ は 1.56 µg/ml 以下であった。*Staphylococcus epidermidis* に対しては VCM, ABK, minocycline, cephalothin が優れた抗菌力 (MIC₉₀ ≤ 1.56 µg/ml) を示した。*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* に対しては β-ラクタム薬等各薬剤とも良好な抗菌力を示した。*Streptococcus pneumoniae* におけるペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) の割合は43.4%であり、1992年度の37.0%よりわずかながら上昇していた。これらPRSPに対する抗菌力はVCM, imipenem (IPM), meropenem, cefpirome, cefcapene が優れ、特にVCM, IPM は MIC₉₀ が 0.20 µg/ml と強かった。*Enterococcus faecalis* に対しては ampicillin, IPM, VCM, ST が優れた抗菌力 (MIC₉₀ ≤ 3.13 µg/ml) を示した。*Enterococcus faecium* に対しては各薬剤の抗菌力は弱く、優れた抗菌力を示したのはVCMでMIC₉₀は0.78 µg/mlであった。*Enterococcus raffinosus* にはVCM, ST, ciprofloxacin が良好な抗菌力を示した。またMRSAや腸球菌属を含め今回薬剤感受性測定を行ったすべてのグラム陽性球菌の中ではVCM高度耐性株 (MIC: ≥ 12.5 µg/ml) は認められなかった。

Key words: Susceptibility, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP), 腸球菌, vancomycin (VCM)

新規抗菌薬の開発または既発売抗菌薬の最新の評価を行う際、最近分離された臨床分離株に対する各種抗菌薬の感受性の現況および経年変動調査(サーベイランス)が必要となる。そこで我々は1992年度に引き続き、1994年度に全国の16施設で種々の臨床材料から分離された好気性グラム陽性球菌16菌種、803株について各種抗菌薬のMIC測定を行い成績を集計した。今回これらの薬剤感受性成績および1992年度成績との比較結果等について報告する。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

前報¹⁾と同様に今回も力価の明らかな下記の薬剤を使用した。

ペニシリン薬 (PCs): benzylpenicillin (PCG, 明治製薬), methicillin (DMPPC, シグマ社), oxacillin (MIPIC, シグマ社), ampicillin (ABPC, 明治製薬), amoxicillin (AMPC, 藤沢薬品), セフェム薬 (CEPs): cephalothin (CET, 塩野義製薬), cefazolin (CEZ,

藤沢薬品), cefamandole (CMD, 塩野義製薬), cefotiam (CTM, 武田薬品), ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), cefpirome (CPR, 塩野義製薬), cefmetazole (CMZ, 三共), flomoxef (FMOX, 塩野義製薬), cefaclor (CCL, 塩野義製薬), cefdinir (CFDN, 藤沢薬品), cefcapene (CFPN, 塩野義製薬), S-1090 (開発中経口薬, 塩野義製薬), カルバペネム薬 (CBPs): imipenem (IPM, 萬有製薬), meropenem (MEPM, 塩野義製薬研究所合成), アミノグルコシド薬 (AGs): tobramycin (TOB, 塩野義製薬), arbekacin (ABK, 明治製薬), ニューキノロン薬 (NQs): ofloxacin (OFLX, 第一製薬), ciprofloxacin (CPFX, バイエル薬品), lomefloxacin (LFLX, 塩野義製薬), norfloxacin (NFLX, シグマ社), その他: erythromycin (EM, 塩野義製薬), tetracycline (TC, 日本レダリー), minocycline (MINO, 日本レダリー), fosfomycin (FOM, 塩野義製薬), vancomycin (VCM, 塩野義製

薬), sulfamethoxazole-trimethoprim (ST, 塩野義製薬) の 31 種の薬剤から菌種により適宜選択した。

2. 使用菌株

1994 年に全国 16 施設の大学病院等の中央検査室で種々の臨床材料から分離された菌株を施設ごとにほぼ同数収集したのち, 当研究所で再同定した好気性グラム陽性球菌 16 菌種 803 株を実験に用いた。再同定は MANUAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY (SIXTH EDITION) を参考に前報¹⁾と同方法で行った。

3. 薬剤感受性試験

日本化学療法学会標準法 (寒天平板希釈法)²⁾ に準じた。感受性測定用培地は Mueller-Hinton medium (MHM Difco) または MHM に馬脱線維血液を 5% の割合で添加したものを, それぞれの菌種に応じて使用した。

II. 結 果

種々の好気性グラム陽性球菌に対する各種抗菌薬の

感受性測定結果等を Tables 1~15 に示した。

1. *Staphylococcus aureus*: 測定 236 株の中で, MIPIC の MIC が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下のメチシリン感性 *S. aureus* (MSSA) および 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上のメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA)³⁾ はそれぞれ 117 株 (49.6%), 119 株 (50.4%) であった。MSSA および MRSA の各種薬剤に対する感受性分布をそれぞれ Tables 1, 2 に示した。

MSSA に対しては CEPs をはじめとして測定したほとんどの薬剤は MIC₉₀ が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の優れた抗菌力を示した。MRSA に対し優れた抗菌力を示した薬剤は VCM, ABK と ST のみであり, MIC₉₀ はそれぞれ 0.78, 1.56, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。他の多くの薬剤は MIC₅₀ が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し抗菌力は弱かった。

1992 年および 1994 年分離株について, MRSA の薬剤耐性パターンを調べるために耐性機構の異なる CEZ, TOB, LFLX, EM, TC, FOM の 6 薬剤を選び, 6 薬

Table 1. Susceptibility distribution of clinical isolates of MSSA (117 isolates)

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
MIPIC					1	21	81	13	1								0.39	0.78
DMPPC								1	36	80							3.13	3.13
CET						10	99	6	2								0.39	0.39
CEZ							65	47	5								0.39	0.78
CMD							21	86	10								0.78	0.78
CTM							4	106	7								0.78	0.78
CPR							13	89	15								0.78	1.56
CMZ									117								1.56	1.56
FMOX						1	103	13									0.39	0.78
CCL							1	4	67	39	5	1					1.56	3.13
CFDN						7	79	31									0.39	0.78
CFPN								18	98	1							1.56	1.56
S-1090						5	108	4									0.39	0.39
IPM		44	72	1													0.025	0.025
MEPM				1	85	31											0.10	0.20
TOB				2	38	54	3			2	5	5	1	3	3	1	0.20	12.5
ABK					2	79	25	7	1	3							0.20	0.39
OFLX						8	84	19	1	1	1	1		1	1		0.39	0.78
CPFX						9	66	31	6		1	1	1		2		0.39	0.78
LFLX							7	80	24	1		1	1		1	2	0.78	1.56
NFLX								14	60	36	1	1	1		1	3	1.56	3.13
EM						46	43	16			3		1	1		7	0.39	6.25
TC							2	74	27	7	2	1		2	1	1	0.39	1.56
MINO					80	29	5	1					1	1			0.10	0.20
VCM							30	87									0.78	0.78
ST							15	92	10								0.78	0.78
FOM									1	4	30	41	27	8	3	3	12.5	50

MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MIPIC MIC: $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$)

MIPIC: oxacillin, DMPPC: methicillin, CET: cephalothin, CEZ: cefazolin, CMD: cefamandole, CTM: cefotiam, CPR: ceftiofur, CMZ: cefamandole, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: ceftidizole, CFPN: ceftazidime, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, TOB: tobramycin, ABK: arbekacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, NFLX: norfloxacin, EM: erythromycin, TC: tetracycline, MINO: minocycline, VCM: vancomycin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, FOM: fosfomicin

Table 2. Susceptibility distribution of clinical isolates of MRSA (119 isolates)

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%	
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
MPIPC											2		6	2	9	100	>100	>100	
DMPPC											2	5	4		5	103	>100	>100	
CET								2	2			3	6	7	67	32	100	>100	
CEZ								1	1	2			2	5	6	102	>100	>100	
CMD										6	10	86	17				25	50	
CTM										4	2		3	3	15	92	>100	>100	
CPR								3	2	2	3	3	56	41	9		50	100	
CMZ											6	3	9	49	44	8	50	100	
FMOX											5	5	6	7	42	47	7	50	100
CCL														1	6	8	104	>100	>100
CFDN								2	5	2	3			5	5	97	>100	>100	
CFPN											1	2		1		115	>100	>100	
S-1090								2	1	2	7	11	57	38	1		50	100	
IPM			2	4	3		1	2	3			13	38	42	10	1	25	50	
MEPM							1	4	2	4	2	12	63	30	1		25	50	
TOB					2				1	6	2	1	5	7	41	54	100	>100	
ABK					30	52	22	6	6	2				1			0.39	1.56	
OFLX					2	6	2	4	3	25	29	14	11	9	14		12.5	>100	
CPFX					1	5	2	3	3	3	28	19	11	17	27		25	>100	
LFLX						7	3	4			6	16	14	10	59		100	>100	
NFLX								6	2	2	1	4	24	15	65		>100	>100	
EM					1	2	1				3	2	1			109	>100	>100	
TC							17	9	1	3	3		6	35	43	2	50	100	
MINO				20	7	2	5	9	3	9	22	41	1				12.5	25	
VCM						9	103	7									0.78	0.78	
ST			1	1	29	67	16	4	1								0.78	1.56	
FOM									2	2	6	1		1	107		>100	>100	

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MPIPC MIC: $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$)

MPIPC: oxacillin, DMPPC: methicillin, CET: cephalothin, CEZ: cefazolin, CMD: cefamandole, CTM: cefotiam, CPR: ceftiofloxacin, CMZ: cefmetazole, FMOX: floxoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, TOB: tobramycin, ABK: arbekacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, NFLX: norfloxacin, EM: erythromycin, TC: tetracycline, MINO: minocycline, VCM: vancomycin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, FOM: fosfomicin

剤に対する耐性の有無を NCCLS⁶⁾ の Resistant Breakpoint を参考に判定し、その結果を Table 3 に示した。1992 年に比較し 1994 年分離 MRSA における 6 薬剤各々の耐性率はすべて上昇し、多剤耐性パターンは 6 薬剤のうち 1~4 薬剤に耐性を示す株の割合が減少し、6 薬剤すべてに耐性を示す株の割合が 34.4% から 58.8% に増加していた。

2. *Staphylococcus epidermidis*: 測定薬剤は全体に MIC 分布領域は広く、 β -ラクタム薬では 1 峰性 (CMD) に近いものから 2 峰性 (CET), 3 峰性 (IPM) に近いものまで種々の分布を示していた。優れた抗菌力を示した薬剤は MINO, VCM, ABK, CET で MIC₉₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であり, CMD, CTM がこれに続き MIC₉₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。それらのなかで, CET 耐性株 (MIC: $\geq 25.0 \mu\text{g/ml}$) が 4 株 (3.3%), MINO 耐性株 (MIC: $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) が 9 株 (7.4%) 認められた。VCM ではほとんどの株が MIC の 0.78,

$1.56 \mu\text{g/ml}$ に集中し耐性株は認められなかった。また MPIPC の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MPIPC 耐性株が 122 株中 55 株 (45.1%) 認められた (Table 4)。

3. *Staphylococcus haemolyticus*: β -ラクタム薬は高度耐性株を含む 2 峰性に近い MIC 分布を示し、いずれも抗菌力は弱かった。優れた抗菌力を示したのは ABK, VCM, MINO で MIC₉₀ はそれぞれ 0.78, 3.13, $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 5)。

4. *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus lugdunensis*: 共に測定株数は少ないが *S. saprophyticus* で優れた抗菌力を示したのは ABK, IPM, MINO でそれらの MIC₉₀ は $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下であり, 続いて TC, ST, NQs, MEPM, FMOX, VCM が強くそれらの MIC₉₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。*S. lugdunensis* では EM, TC で高度耐性株 (MIC: $\geq 100 \mu\text{g/ml}$) が認められたが, 測定薬剤は EM, TC と FOM を除き, MIC₉₀ が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の優れた抗菌力を示した

Table 3. Resistance patterns of MRSA strains isolated in 1992 and 1994

Antibiotics	Break point MIC ($\mu\text{g/ml}$)	No. of MRSA strains isolated in 1992							No. of MRSA strains isolated in 1994						
		No. of resistant antibiotics						Total (%)	No. of resistant antibiotics						Total (%)
		1	2	3	4	5	6		1	2	3	4	5	6	
Cefazolin	≥ 50	1	1	7	26	26	43	104 (83.2)		1	5	10	27	70	113 (95.0)
Tobramycin	≥ 25	1	4	3	27	23	43	101 (80.8)		2	5	6	24	70	107 (89.9)
Lomefloxacin	≥ 25		3	3	11	25	43	85 (68.0)			3	6	20	70	99 (83.2)
Erythromycin	≥ 12.5	1	5	8	23	26	43	106 (84.8)	1	3	4	9	25	70	112 (94.1)
Tetracycline	≥ 25			2	11	13	43	69 (55.2)			1	2	13	70	86 (72.3)
Fosfomycin	≥ 50		9	7	22	27	43	108 (86.4)		2	3	7	26	70	108 (90.8)
No. of resistant strains (%)		3 (2.4)	11 (8.8)	10 (8.0)	30 (24.0)	28 (22.4)	43 (34.4)	125 (100)	1 (0.8)	4 (3.4)	7 (5.9)	10 (8.4)	27 (22.7)	70 (58.8)	119 (100)

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (oxacillin MIC $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$)Table 4. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* (122 isolates)

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
MPIPC						22	4	5	12	24	16	5	7	7	5	15	3.13	>100
DMPPC								1	8	22	26	23	15	3	2	22	12.5	>100
CET				8	19	27	42	17		4	1	2	2				0.78	1.56
CEZ					8	18	9	47	17	10	3	1	4	4	1		1.56	12.5
CMD				1	12	16	21	45	15	6	6						1.56	3.13
CTM					2	18	15	59	18	4	4	2					1.56	3.13
CPR					14	12	11	28	22	17	6	5	7				1.56	12.5
CMZ							5	17	8	33	34	11	9	4	1		6.25	50
FMOX							11	14	6	30	29	16	8	4	4		3.13	25
CCL							1	24	3	5	30	25	22	5	7		6.25	25
CFDN			8	27	1	4	2	1	9	8	6	5	4	1	46		12.5	>100
CFPN				1	8	15	9	9	20	14	15	11	6	3	11		3.13	100
S-1090				8	15	5	6	10	18	14	11	16	11	8			3.13	50
IPM		23	2	7	4	6	22	11	3	3	2	6	14	12	7		0.39	50
MEPM				6	17	1	5	8	11	25	10	11	19	9			3.13	25
TOB				19	12				2	2	5	5	12	6	5	54	50	>100
ABK					27	16	7	35	34	2	1						0.78	1.56
OFLX						1	43	10	2	1	18	16	15	4	1	11	6.25	50
CPFX				1	20	27	6	1	2	12	15	4	9	21	4		6.25	100
LFLX							39	15	1	1	2	5	14	8	37		25	>100
NFLX							3	23	25	2	1	1	7	14	9	37	25	>100
EM					35	29	3							2	3	50	0.39	>100
TC						17	10	7	40	17	1	2	5	22	1		3.13	100
MINO				22	19	40	31	1				3	6				0.39	0.78
VCM							29	92	1								1.56	1.56
ST				1	12	24	20	3	1	3	1	3	1	12	36	9	6.25	100
FOM									14	11	10	5	8	64			>100	>100

MPIPC: oxacillin, DMPPC: methicillin, CET: cephalothin, CEZ: cefazolin, CMD: cefamandole, CTM: cefotiam, CPR: cefpirome, CMZ: cefametzole, FMOX: floxofloxacin, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, TOB: tobramycin, ABK: arbekacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, NFLX: norfloxacin, EM: erythromycin, TC: tetracycline, MINO: minocycline, VCM: vancomycin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, FOM: fosfomycin

(Table 6)。

5. *Streptococcus pyogenes*: NQs を除いたほとんどの測定薬剤の抗菌力は優れ、特にCBPs, S-1090, CPR, CFDN, CFPNの抗菌力はきわめて強く MIC₉₀は 0.013 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。NQs では CPFX の抗菌力が

もっとも強く MIC₉₀は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 7)。

6. *Streptococcus agalactiae*: β -ラクタム薬は優れた抗菌力を示し、特に IPM, S-1090 の抗菌力は強く MIC₉₀は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。EM も抗菌力は強く MIC₉₀は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であったが高度耐性株 (MIC:

Table 5. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Staphylococcus haemolyticus* (28 isolates)

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
MPIPC							1	11			1		2	2		11	25	>100
DMPPC										2	11	3	2			10	12.5	>100
CET						4	9	4	1		1				3	6	1.56	>100
CEZ							4	7	3	2	2				1	9	3.13	>100
CMD						1	9	4	4	1		2	7				1.56	50
CTM							4	12	3			1	1	1	1	6	1.56	>100
CPR						1	7	5	3	1	1		1	3	6		3.13	>100
CMZ											12	6	1	1	5	3	12.5	>100
FMOX								2	12	3	3	1	6	1			3.13	50
CCL									7	3		5	3	3	7		25	>100
CFDN									6	6	1	2	1	1	11		25	>100
CFPN										1	11	3	2	1		10	12.5	>100
S-1090							7	5	1	2	2			1	2	8	6.25	>100
IPM		5	4	4	1	3	1					1			2	7	0.20	>100
MEPM				1			11	2	3	1	1		2	7			1.56	100
TOB			1				1	1	3	9	3	9	1				6.25	25
ABK			1	2	10	9	6										0.39	0.78
OFLX						5	1	5			2		15				50	50
CPFX						1	4	1	4	1		1	1	1	13	1	50	100
LFLX							5	1	5					3	14		100	>100
NFLX							2	3		2	3	1		2	15		>100	>100
EM						2	1				4	4	3	10		4	25	>100
TC						1		1	7	9				3	3	4	3.13	>100
MINO				1	7	15	1			4							0.39	6.25
VCM							4	20	4								1.56	3.13
ST							1	7	5	6	5		1		3		6.25	>100
FOM											5	5			18		>100	>100

MPIPC: oxacillin, DMPPC: methicillin, CET: cephalothin, CEZ: cefazolin, CMD: cefamandole, CTM: cefotiam, CPR: cefpirome, CMZ: cefametzazole, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, TOB: tobramycin, ABK: arbekacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, NFLX: norfloxacin, EM: erythromycin, TC: tetracycline, MINO: minocycline, VCM: vancomycin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, FOM: fosfomycin

>100 $\mu\text{g/ml}$) が 60 株中 1 株 (1.7%) 認められた。VCM の抗菌力も優れ MIC_{90} は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。NQs では CPFX の抗菌力をもっとも強いが、他の薬剤と比べると抗菌力は弱く耐性株も 1 株認められた (Table 8)。

7. *Streptococcus pneumoniae*: 測定 53 株のなかで PCG の MIC が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下のペニシリン感性 *S. pneumoniae* (PSSP) および 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以上のペニシリン中等度耐性を含むペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP)⁴⁻⁶⁾ はそれぞれ 30 株 (56.6%)、23 株 (43.4%) であった。PSSP および PRSP の各種薬剤に対する感受性分布をそれぞれ Tables 9, 10 に示した。PSSP に対し β -ラクタム薬は MIC_{90} が 0.006 $\mu\text{g/ml}$ 以下 (IPM) から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ (CAZ, CCL) の優れた抗菌力を示した。PRSP に対する β -ラクタム薬の抗菌力は CBPs の IPM がもっとも強く、続いて MEPM, CPR, CFPN が強く、それらの MIC_{90} はそれぞれ 0.20, 0.39, 0.78, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。NQs の抗菌力は他の薬剤と比較

すると弱い、PSSP と PRSP の MIC 分布に大きな差はなく、CPFX が比較的強い抗菌力を示し MIC_{90} はそれぞれ 1.56, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であったが、耐性株が 1~2 株認められた。

S. pneumoniae における EM の MIC 分布は 3 峰性に近い分布を示した。EM 耐性株の基準を生方らの報告¹⁸⁾ を準拠にし、EM の MIC が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株を耐性株とみなすと、53 株中 34 株 (64.2%) が耐性株で、PSSP では 30 株中 16 株 (53.3%)、PRSP では 23 株中 18 株 (78.3%) が EM 耐性株であった。VCM は PSSP, PRSP にかかわらずその MIC 分布領域は狭く、共に MIC_{90} が 0.20 $\mu\text{g/ml}$ の強い抗菌力を示した。

8. *Streptococcus mitis* group: 優れた抗菌力を示した薬剤は CBPs, CPR, S-1090, VCM で MIC_{90} はいずれも 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。 β -ラクタム薬は ABPC をはじめとして 2 峰性に近い MIC 分布を示す薬剤が多く、ABPC の MIC が 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株を ABPC 耐性株とみなすとその割合は 46 株中 25 株

Table 6. Antibacterial activities of 27 Antibiotics against clinical isolates of *Staphylococcus saprophyticus* and *Staphylococcus lugdunensis*

Antibiotic	<i>S. saprophyticus</i> (6 isolates)			<i>S. lugdunensis</i> (6 isolates)		
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	range	50 (%)	90 (%)	range	50 (%)	90 (%)
MPIPC	1.56 - >100	1.56	>100	0.78 - 1.56	0.78	1.56
DMPPC	6.25 - 100	6.25	100	6.25	6.25	6.25
CET	0.78 - 25	0.78	25	0.39	0.39	0.39
CEZ	0.78 - 100	1.56	100	0.39 - 0.78	0.78	0.78
CMD	0.78 - 25	0.78	25	0.39 - 0.78	0.78	0.78
CTM	1.56 - 12.5	1.56	12.5	0.78 - 1.56	0.78	1.56
CPR	0.78 - 50	1.56	50	0.78 - 1.56	0.78	1.56
CMZ	3.13 - 12.5	3.13	12.5	1.56 - 3.13	1.56	3.13
FMOX	0.39 - 3.13	0.78	3.13	0.39 - 0.78	0.78	0.78
CCL	3.13 - 100	3.13	100	3.13 - 6.25	6.25	6.25
CFDN	0.20 - >100	0.39	>100	0.20 - 0.39	0.20	0.39
CFPN	1.56 - >100	1.56	>100	0.78 - 1.56	0.78	1.56
S-1090	0.78 - 100	0.78	100	0.39	0.39	0.39
IPM	0.025 - 0.20	0.025	0.20	0.025 - 0.05	0.025	0.05
MEPM	0.20 - 3.13	0.39	3.13	0.20 - 0.39	0.20	0.39
TOB	0.013 - 6.25	0.013	6.25	0.05 - 0.10	0.05	0.10
ABK	0.025 - 0.05	0.025	0.05	0.10 - 0.20	0.10	0.20
OFLX	0.78 - 1.56	1.56	1.56	0.39 - 0.78	0.78	0.78
CPFX	0.39 - 0.78	0.39	0.78	0.20 - 0.39	0.20	0.39
LFLX	3.13	3.13	3.13	0.78 - 1.56	0.78	1.56
NFLX	3.13	3.13	3.13	0.78	0.78	0.78
EM	0.20 - >100	0.39	>100	0.10 - >100	0.10	>100
TC	0.39 - 0.78	0.78	0.78	0.39 - 100	0.39	100
MINO	0.20	0.20	0.20	0.10 - 0.20	0.10	0.20
VCM	0.78 - 3.13	0.78	3.13	0.78 - 1.56	0.78	1.56
ST	0.78 - 1.56	0.78	1.56	1.56 - 3.13	3.13	3.13
FOM	25 - >100	50	>100	3.13 - 12.5	3.13	12.5

MPIPC: oxacillin, DMPPC: methicillin, CET: cephalothin, CEZ: cefazolin, CMD: cefamandole, CTM: cefotiam, CPR: cefpirome, CMZ: cefametazole, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, TOB: tobramycin, ABK: arbekacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, NFLX: norfloxacin, EM: erythromycin, TC: tetracycline, MINO: minocycline, VCM: vancomycin, ST: sufamethoxazole-trimethoprim, FOM: fosfomicin

(54.3%) を占めた。EM は 3 峰性の MIC 分布を示し、*S. pneumoniae* と同じ耐性基準を用い、MIC が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株を耐性株とみなすと、耐性株は 46 株中 16 株 (34.8%) 認められた (Table 11)。

9. “*Streptococcus milleri*” group, *Streptococcus sanguis* group: 薬剤感受性は “*S. milleri*” では β -ラクタム薬は全体に MIC 分布領域は狭く、抗菌力は優れていた。なかでも CBPs, CPR, CFPN は MIC₉₀ が 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下と強い抗菌力を示した。測定株数は少ないが *S. sanguis* では β -ラクタム薬は全体に “*S. milleri*” より広い MIC 分布領域を示し、強い抗菌力を示したのは CBPs, CFPN, CPR で MIC₉₀ は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。2 菌種に対し他の薬剤では VCM, EM, CPFX も MIC₉₀ が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の優れた抗菌力を示した (Table 12)。

10. *Enterococcus faecalis*: CEPs の抗菌力は弱く、NQs は感性株と耐性株の 2 峰性の MIC 分布を示した。優れた抗菌力を示したのは ST, VCM, ABPC, IPM で MIC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。それらのなかで、ST は強い抗菌力を示したが高度耐性株 3 株を含む耐性株 (MIC: $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$) が 114 株中 5 株 (4.4%) 認められた (Table 13)。

11. *Enterococcus faecium*: 測定薬剤のなかで優れた抗菌力を示したのは VCM で MIC₉₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。ST は MIC₉₀ では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と高い値を示すが、MIC₅₀ では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と低く感性株が多数認められた。他の薬剤の抗菌力はすべて弱かった。また VCM で MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の株が 52 株中 1 株 (1.9%) 認められ、ST では耐性株 (MIC: $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$) が 6 株 (11.5%) 認められた (Table 14)。

Table 7. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Streptococcus pyogenes* (35 isolates)

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															50%	90%	
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
ABPC		14	4	17													0.025	0.05
AMPC	2	28	5														0.013	0.025
CET					32	3											0.10	0.10
CEZ					33	2											0.10	0.10
CMD			5	30													0.05	0.05
CTM			5	29	1												0.05	0.05
CAZ					13	22											0.20	0.20
CPR	22	13															≤ 0.006	0.013
CMZ						1	30	4									0.39	0.78
FMOX					8	27											0.20	0.20
CCL					28	7											0.10	0.20
CFDN	8	27															0.013	0.013
CFPN	7	28															0.013	0.013
S-1090	28	7															≤ 0.006	0.013
IPM	35																≤ 0.006	≤ 0.006
MEPM	33	2															≤ 0.006	≤ 0.006
OFLX							16	16	3								1.56	1.56
CPFX						6	22	4	3								0.39	0.78
LFLX								4	12	14	2	3					6.25	12.5
NFLX								10	17	3	2	3					1.56	6.25
EM			7	19	9												0.05	0.10
VCM						35											0.20	0.20

ABPC: ampicilloin, AMPC: amoxicillin, CET: cephalothin, CEZ: cefazolin, CMD: cefamandole, CTM: cefotiam, CAZ: ceftazidime, CPR: cefpirome, CMZ: cefametazole, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, NFLX: norfloxacin, EM: erythromycin, VCM: vancomycin

Table 8. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Streptococcus agalactiae* (60 isolates)

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															50%	90%	
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
ABPC				4	56												0.10	0.10
CEZ				1	51	8											0.10	0.20
CTM					1	9	50										0.39	0.39
CAZ						1	48	11									0.39	0.78
CPR			1	41	18												0.05	0.10
FMOX					1		39	20									0.39	0.78
CCL							2	18	40								1.56	1.56
CFDN			30	30													0.025	0.05
CFPN				19	41												0.05	0.05
S-1090		11	49														0.025	0.025
IPM	5	55															0.013	0.013
MEPM			24	36													0.05	0.05
OFLX							5	49	5							1	1.56	1.56
CPFX							9	43	7					1			0.78	1.56
LFLX									7	42	10				1		6.25	12.5
NFLX									32	24	3				1		3.13	6.25
EM		5	53					1									0.025	0.025
VCM						2	58										0.39	0.39
FOM									3	12	36	8			1		12.5	25

ABPC: ampicillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CAZ: ceftazidime, CPR: cefpirome, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, NFLX: norfloxacin, EM: erythromycin, VCM: vancomycin, FOM: fosfomicin

Table 9. Susceptibility distribution of clinical isolates of PSSP (30 isolates)

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														50%	90%		
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50			100	>100
PCG	1	10	8	11													0.025	0.05
ABPC		9	12	8	1												0.025	0.05
AMPC	2	9	14	5													0.025	0.05
CET					12	11	7										0.20	0.39
CEZ				3	15	12											0.10	0.20
CMD				2	16	6	6										0.10	0.39
CTM					17	12	1										0.10	0.20
CAZ				3	12	3	1	3	8								0.10	1.56
CPR	6	12	1		11												0.013	0.10
CMZ						1	14	15									0.39	0.78
FMOX				1	5	24											0.20	0.20
CCL						1	8	15	6								0.78	1.56
CFDN		1	1	10	6	3	8	1									0.10	0.39
CFPN	9	9		1	5	6											0.013	0.20
S-1090		1	11	7	4	7											0.05	0.20
IPM	28	2															≤ 0.006	≤ 0.006
MEPM	9	19	2														0.013	0.013
OFLX								10	19					1			3.13	3.13
CPFEX							1	11	16	1		1					1.56	1.56
LFLX										1	15	13	1				6.25	12.5
NFLX								1	15	9	4	1					3.13	12.5
EM	3	4	6		1	3		1							12		0.39	>100
VCM					7	22	1										0.20	0.20

PSSP: penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PCG MIC: $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$)

PCG: benzylpenicillin, ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, CET: cephalothin, CEZ: cefazolin, CMD: cefamandole, CTM: cefotiam, CAZ: ceftazidime, CPR: cefpirome, CMZ: cefametzazole, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, OFLX: ofloxacin, CPFEX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, NFLX: norfloxacin, EM: erythromycin, VCM: vancomycin

12. *Enterococcus raffinosus*: β -ラクタム薬の抗菌力は弱い。優れた抗菌力を示したのは VCM, ST と NQs の CPFEX で MIC₉₀ はそれぞれ 0.78, 0.78, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPFEX 以外の NQs も他剤と比較すると抗菌力は優れていた (Table 15)。

13. *Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*: 測定株数は少ないが *E. avium* では CEPs および EM で高度耐性株が認められ, CBPs も MIC 分布領域が広く, それらのいずれも抗菌力は弱かった。優れた抗菌力を示したのは ST, VCM で MIC₉₀ はそれぞれ 0.39, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。*E. casseliflavus* では ABPC, IPM, EM, ST の抗菌力が優れ, それらの MIC₉₀ はすべて 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。VCM の MIC 分布領域は 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ と他の腸球菌より低感受性であり, 4 株中 3 株が MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の中等度耐性株であった (Table 15)。

III. 考 察

我々は, 前報¹⁾で 1992 年度に全国の施設で分離された各種臨床菌株の各種抗菌薬に対する薬剤感受性成績を報告した。今回, 経年的変動を調べるために 1994 年度に全国 16 施設で分離された臨床分離グラム陽性球菌の薬剤感受性を寒天平板希釈法で測定し各抗菌薬の抗

菌力の比較等を行った。

S. aureus については MRSA の *S. aureus* に占める割合は 50.4%で前報の 1992 年度の 58.0%より減少していたが依然高率で推移していた。データは示していないが MRSA の分離頻度を施設, 臨床材料, 患者背景別にみると, 施設別では 2/13 株 (15.4%)~10/13 株 (76.9%) と施設間差が高橋らの報告⁷⁾と同様に認められた。臨床材料別では分離頻度の多い材料の膿, 喀痰, 咽頭粘液由来でそれぞれ 29/55 株 (52.7%), 30/52 株 (57.7%), 9/22 株 (40.9%) と高率を占め, 耳漏由来は 1/11 株 (9.1%) と低率であった。患者背景の入院, 外来別では, MRSA は入院由来では 46/85 株 (54.1%) と半数以上を占め, 外来由来は 10/33 株 (30.3%) であった。これは生方⁸⁾が MRSA を院内から完全に除去するのは不可能と述べている頻度に近く, 報告にある MRSA の検出患者の減少および発病を防ぐ努力が必要と考えられた。MSSA に対する抗菌力は高橋らの報告⁷⁾と同じく β -ラクタム薬および他の薬剤とも, 年度による変動はほとんど認められず良好な抗菌力を維持していた。MRSA に対し優れた抗菌力を示した薬剤は前報および他の報告^{9,10)}と同じく VCM, ABK であり, ST も青木¹¹⁾が述べているように優れた抗菌力を示して

Table 10. Susceptibility distribution of clinical isolates of PRSP (23 isolates)

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
PCG					1	1	4	6	8	3							0.78	3.13
ABPC						2	1	6	9	5							1.56	3.13
AMPC					2	2	5	10	2	2							0.78	1.56
CET							1	1		4	7	7	3				6.25	25
CEZ								3	4	13	2	1					3.13	6.25
CMD							1	2		4	12	4					6.25	12.5
CTM						1	1		3	10	8						3.13	6.25
CAZ								2	6	9	2	3		1			3.13	12.5
CPR					2	12	5	3	1								0.20	0.78
CMZ							1	1	1		10	6	4				6.25	25
FMOX						2		1	8	8	4						3.13	6.25
CCL								1			1	1	11	7	2		50	100
CFDN						1	1		6	6	5	3	1				3.13	12.5
CFPN					1	8	9	4		1							0.39	0.78
S-1090					1	1	4	10	3	4							0.78	3.13
IPM	1	1	1	3	10	6	1										0.10	0.20
MEPM			1	1	5	9	6	1									0.20	0.39
OFLX									17	4			1	1			1.56	3.13
CPFX							1	16	3	1			1	1			0.78	3.13
LFLX										4	16	1		1	1		6.25	12.5
NFLX									2	14	4	1	2				3.13	12.5
EM		1	2		2		2	8	1			1					0.78	>100
VCM					4	19											0.20	0.20

PRSP: penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PCG MIC: $\geq 0.1 \mu\text{g/ml}$)

PCG: benzylpenicillin, ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, CET: cephalothin, CEZ: cefazolin, CMD: cefamandole, CTM: cefotiam, CAZ: ceftazidime, CPR: cefpirome, CMZ: cefametzole, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, NFLX: norfloxacin, EM: erythromycin, VCM: vancomycin

Table 11. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Streptococcus mitis* group (46 isolates)

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
ABPC			3	7	11	8	4		3	3	3	4					0.20	6.25
CEZ				2	11	5	6	8		1	6	1	3	3			0.39	25
CTM					2	3	14	9	3	5	4	1	3	2			0.78	25
CAZ					1	2	4	12	9	3	6	4	4	1			1.56	25
CPR			3	3	15	9	5	5	4	2							0.20	1.56
FMOX						6	12	11	3	3	2	3	4	2			0.78	25
CCL							3	2	16	8		4	1	3	2	7	3.13	>100
CFDN			1	4	6	6	11	1	3	7	2	3	2				0.39	12.5
CFPN	1	1	4	11	8	2	6	5	2	3	3						0.10	3.13
S-1090		2	3	8	9	7	3	7	3	3	1						0.20	1.56
IPM	2	10	13	8		1	6	4	1	1							0.025	0.78
MEPM		4	9	13	5	2	1	6	4	2							0.05	1.56
OFLX									15	28	1		1	1			3.13	3.13
CPFX								3	17	19	5			2			3.13	6.25
LFLX											11	29	4		2		12.5	25
NFLX											7	22	11	4	2		12.5	50
EM	7	13	9			1	2	2	4	2	2						0.025	6.25
VCM							41	5									0.39	0.78
FOM											7	15	17	5	2		25	50

ABPC: ampicillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CAZ: ceftazidime, CPR: cefpirome, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, NFLX: norfloxacin, EM: erythromycin, VCM: vancomycin, FOM: fosfomycin

Table 12. Antibacterial activities of 19 Antibiotics against clinical isolates of "Streptococcus milleri" group and Streptococcus sanguis group

Antibiotic	"S. milleri" group (11 isolates)			S. sanguis group (5 isolates)		
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	range	50 (%)	90 (%)	range	50 (%)	90 (%)
ABPC	0.10-0.39	0.20	0.20	0.025-3.13	0.05	3.13
CEZ	0.20-0.39	0.39	0.39	0.10-6.25	0.39	6.25
CTM	0.20-1.56	0.78	1.56	0.20-6.25	0.78	6.25
CAZ	0.39-3.13	1.56	3.13	0.05-1.56	0.39	1.56
CPR	0.025-0.10	0.10	0.10	$\leq 0.006-0.20$	0.025	0.20
FMOX	0.39-1.56	0.78	0.78	0.39-6.25	0.78	6.25
CCL	0.78-3.13	1.56	3.13	0.78->100	1.56	>100
CFDN	0.05-0.78	0.39	0.39	0.05-0.39	0.10	0.39
CFPN	0.05-0.10	0.10	0.10	$\leq 0.006-0.10$	0.05	0.10
S-1090	0.05-0.20	0.20	0.20	0.013-0.78	0.05	0.78
IPM	0.013-0.05	0.025	0.025	$\leq 0.006-0.10$	0.025	0.10
MEPM	0.05-0.10	0.10	0.10	0.013-0.05	0.05	0.05
OFLX	0.78-3.13	1.56	1.56	0.78-3.13	1.56	3.13
CPFX	0.39-1.56	0.78	1.56	0.39-1.56	1.56	1.56
LFLX	3.13-12.5	6.25	12.5	6.25-12.5	6.25	12.5
NFLX	1.56-12.5	6.25	6.25	3.13-25	12.5	25
EM	$\leq 0.006-3.13$	0.025	1.56	$\leq 0.006-1.56$	0.025	1.56
VCM	0.39-0.78	0.78	0.78	0.39-0.78	0.39	0.78
FOM	12.5->100	12.5	50	25-50	25	50

ABPC: ampicillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CAZ: ceftazidime, CPR: cefpirome, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, NFLX: norfloxacin, EM: erythromycin, VCM: vancomycin, FOM: fosfomicin

Table 13. Susceptibility distribution of clinical isolates of Enterococcus faecalis (114 isolates)

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
ABPC							1	1	94	10	8						1.56	3.13
CEZ										2			20	78	5	9	50	100
CPR						2					4	16	27	36	14	15	50	>100
FMOX												1	1		6	106	>100	>100
CCL											1	1		18	83	11	100	100
CFDN							1	1			10	14	40	28	4	16	25	>100
CFPN								2								112	>100	>100
S-1090						1	1		1	14	25	43	14	10	5		12.5	50
IPM				1	1			32	65	10	5						1.56	3.13
MEPM				1	1						51	52	8	1			12.5	12.5
TOB									1		1	1	42	29		40	50	>100
OFLX								1	16	53	22	1		2	12	7	3.13	100
CPFX							2	31	51	9				5	13	3	1.56	100
LFLX										10	63	19	1		3	18	6.25	>100
NFLX									10	43	35	3	2	2	12	7	6.25	100
EM					3		6	14	29	6	1					55	3.13	>100
VCM							2	73	24	15							0.78	3.13
ST			2		9	44	31	22	1		1			1	3		0.39	0.78

ABPC: ampicillin, CEZ: cefazolin, CPR: cefpirome, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, TOB: tobramycin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, NFLX: norfloxacin, EM: erythromycin, VCM: vancomycin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim

Table 14. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Enterococcus faecium* (52 isolates)

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															50%	90%	
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
ABPC							1	1	3	5	2	2	1	2	17	18	100	>100
CEZ										1				2		49	>100	>100
CPR							1						1			50	>100	>100
FMOX												1	5	6	1	39	>100	>100
CCL												1	2	7	3	39	>100	>100
CFDN								1					1	2	7	41	>100	>100
CFPN							1								1	50	>100	>100
S-1090							1			1	2	5	2	2	1	38	>100	>100
IPM				1				1	1	5	4	1	2		2	35	>100	>100
MEPM							1				1	1	2	7	1	38	>100	>100
TOB									1				1	12	9	29	>100	>100
OFLX									1	8	9	1	17	9	6	1	25	100
CPFX							1	4	6	7	15	11	4	3		1	6.25	25
LFLX										2	6	8	7	17	4	8	50	>100
NFLX									3	4	6	16	12	7	2	2	12.5	50
EM				2			1	3	5	3	1	2				35	>100	>100
VCM							19	29	1	2	1						0.78	0.78
FOM							3	12	13	13	5	2				4	0.78	6.25

ABPC: ampicillin, CEZ: cefazolin, CPR: ceftiofime, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, TOB: tobramycin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, NFLX: norfloxacin, EM: erythromycin, VCM: vancomycin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim

Table 15. Antibacterial activities of 18 Antibiotics against clinical isolates of *Enterococcus raffinosus*, *Enterococcus avium* and *Enterococcus casseliflavus*

Antibiotic	<i>E. raffinosus</i> (17 isolates)			<i>E. avium</i> (8 isolates)			<i>E. casseliflavus</i> (4 isolates)		
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	range	50 (%)	90 (%)	range	50 (%)	90 (%)	range	50 (%)	90 (%)
ABPC	1.56-50	25	25	0.78-25	12.5	25	0.39-0.78	0.39	0.78
CEZ	50->100	>100	>100	12.5->100	>100	>100	6.25-12.5	12.5	12.5
CPR	12.5->100	>100	>100	0.39->100	100	>100	50-100	100	100
FMOX	12.5-100	50	50	6.25->100	25	>100	12.5	12.5	12.5
CCL	6.25->100	>100	>100	3.13->100	100	>100	6.25	6.25	6.25
CFDN	50->100	>100	>100	6.25->100	>100	>100	12.5-25	12.5	25
CFPN	12.5->100	>100	>100	6.25->100	>100	>100	25-50	50	50
S-1090	6.25->100	50	>100	1.56-100	50	100	1.56-3.13	1.56	3.13
IPM	3.13->100	50	100	0.05-100	1.56	100	0.20-0.78	0.78	0.78
MEPM	25->100	100	>100	0.20->100	50	>100	0.39-3.13	3.13	3.13
TOB	3.13->100	6.25	12.5	1.56->100	3.13	>100	12.5-25	12.5	25
OFLX	1.56-12.5	3.13	6.25	1.56-12.5	6.25	12.5	6.25	6.25	6.25
CPFX	0.20-1.56	1.56	1.56	0.39-3.13	0.78	3.13	0.78-1.56	0.78	1.56
LFLX	6.25-12.5	6.25	12.5	6.25-25	12.5	25	12.5-25	12.5	25
NFLX	3.13-12.5	3.13	6.25	1.56-12.5	6.25	12.5	6.25-12.5	6.25	12.5
EM	0.10->100	>100	>100	0.10->100	0.39	>100	0.78	0.78	0.78
VCM	0.78	0.78	0.78	0.39-0.78	0.78	0.78	3.13-6.25	6.25	6.25
ST	0.20-0.78	0.20	0.78	0.20-0.39	0.39	0.39	0.20-0.78	0.78	0.78

ABPC: ampicillin, CEZ: cefazolin, CPR: ceftiofime, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, TOB: tobramycin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, NFLX: norfloxacin, EM: erythromycin, VCM: vancomycin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim

いた。ABK 耐性株は数野らの報告¹²⁾でもみられるが今回 119 株中1株認められた。この株は VCM, ST 以外の薬剤すべてに高度耐性であった。VCM 耐性株は多くの報告⁹⁻¹¹⁾と同様に依然として 1 株も認められなかった。MRSA の多剤耐性パターンを耐性機構の異なる CEZ, TOB, LFLX, EM, TC, FOM の 6 薬剤に対する耐性の有無でまとめたが 1992 年分離株と比較し 1994 年分離株は 6 薬剤のうち 1~4 薬剤に耐性を示す株の割合が減少し、6 薬剤すべてに耐性を示す株の割合が 34.4%から 58.8%に増加し、MRSA の多剤耐性化傾向が一段と進んでいることを示していた。これは *S. aureus* は耐性化しやすい菌の代表との生方の報告¹³⁾にある通り、現在耐性株が少数認められる ABK, ST を含め、耐性株が認められない VCM の今後の動向にも注意が必要と考えられた。

和田ら¹⁴⁾によると *S. epidermidis* など Coagulase-Negative Staphylococcus (CNS) の分離頻度、および感染症は医療の高度化とともに増加していると報告されている。今回 *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. lugudnensis* の 4 菌種について薬剤感受性を調べた結果、これら CNS に対し VCM, ABK, MINO の 3 薬剤が優れた抗菌力を示していた。これは CNS の多剤耐性株には MINO, 最終的には VCM, ABK を選択しなければならない例も多いとの和田らの報告¹⁴⁾を裏付ける結果と考えられた。菌種別にみた VCM, ABK, MINO 以外の薬剤感受性の特徴を MIC₉₀ で比較すると、分離頻度の多い *S. epidermidis* では CEPs の第一世代である CET は 2 峰性を示すものの優れた抗菌力を示し、CMD, CTM も比較的強い抗菌力を示した。*S. haemolyticus* では β -ラクタム薬の抗菌力は弱く、測定株数は少ないが *S. saprophyticus* では CBPs, FOMX, NQs, TC, ST の抗菌力も優れ、*S. lugudnensis* ではさらに他の β -ラクタム薬にも感性であった。*S. epidermidis* の MPIPC の MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株の割合は 1992 年度の 36.7%から 1994 年度は 45.1%へと増加し、前報¹⁾で *S. epidermidis* の β -ラクタム薬に対する耐性と *mecA* 遺伝子保有との関連について MPIPC の MIC が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は *mecA* 遺伝子陽性株であることを報告したが、今回この MPIPC の MIC が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株の割合は 82.0%で 1992 年度の 73.4%より約 9%増加し *S. epidermidis* の耐性化がさらに進む可能性を示唆していた。日和見感染菌とされる CNS を起炎菌とする症例において菌種、菌株による薬剤選択の重要性と今後の感受性変化に注意が必要と思われた。

S. pyogenes については激症型 A 群レンサ球菌感染症として注目され、一般の A 群レンサ球菌感染症も増加傾向と言われる^{15,16)}。村木ら¹⁶⁾によると *S. pyogenes* に対し β -ラクタム薬は依然優れた抗菌力を有しており、

マクロライド薬耐性菌は 5%弱で 20 年前と比較し激減していたとあるが、我々の結果も β -ラクタム薬は優れた抗菌力を示し、マクロライド薬耐性菌に関しては 1992 年度株 (未発表) および 1994 年度株においても EM 耐性株は認められず、マクロライド薬耐性菌は少ないものと考えられた。

S. agalactiae は母子感染による新生児における重症感染症の起炎菌とされる¹⁷⁾。本菌に対する抗菌力は β -ラクタム薬を含め EM 等全般的に優れているとの尿路感染症由来株に対する熊本らの報告¹⁰⁾と同様の成績であったが、今回 NQs 耐性株が喀痰由来株で 1 株、EM 高度耐性株 (MIC: >100 $\mu\text{g/ml}$) が尿由来株で 1 株認められ今後の出現頻度に注意が必要と考えられた。

S. pneumoniae においては、PRSP が注目され、*S. pneumoniae* に占める PRSP の分離頻度が増加していると報告^{18,19)}されているが、我々の結果でも 1992 年度の 37.0%から今回 43.4%とわずかであるが増加し、その割合も生方の報告¹⁸⁾と同程度であった。データには示していないが、入院および外来の由来が明らかな株の PRSP の割合は入院由来では 7/17 株 (41.2%)、外来由来では 7/16 株 (43.8%) となり入院、外来による差はなく共に高率であった。このことは院内、市中にかかわらず PRSP が蔓延していると考えられるが、PRSP は分離年度によって外来患者より入院患者からの検出頻度がより有意に高率であったとの後藤の報告¹⁹⁾とは異なりさらなる検討が必要と考えられた。生方ら¹⁸⁾は *S. pneumoniae* の PCG 以外の抗菌薬の感性和耐性の区別を、感受性成績からその分布図を描き、2 峰性あるいは 3 峰性を示すもっとも感性側に位置するグループの菌株のみを感性株とみなし、PRSP は β -ラクタム薬にも耐性であり、2 峰性を示すものの CBPs の IPM 等は PRSP の発育をほぼ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止し、VCM は耐性菌が認められず、PRSP の大多数は同時に EM耐性であったとしている。我々の結果も大きく変わらず、IPM, MEPM は PRSP の発育を 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止し、VCM は PSSP, PRSP のいずれにも MIC₉₀ が 0.20 $\mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示し耐性株は認められなかった。EM耐性については、生方らの耐性基準を準拠にし、EM の MIC 分布から 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した株を EM 耐性とみなした時、PSSP では 53.3%、PRSP では 78.3%が EM 耐性となり、PRSP での EM耐性率の高い結果は生方らの報告¹⁸⁾と同様であった。また他の薬剤では PRSP に対し CPR と経口セフェム薬の CFPN も MIC₉₀ が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の優れた抗菌力を示し、測定 NQs では MIC 分布は PSSP, PRSP 共に Breakpoint 近くにあり、抗菌力は弱いが、それらのなかでは CFPN の抗菌力がもっとも優れていた。

Viridans streptococci の *S. mitis* group, "*S. milleri*" group, *S. sanguis* group らは口腔を主とした身体各

所の常在菌であるが、様々な感染症の起炎菌あるいは関連性を示唆する報告²⁰⁾もある。*S. mitis* の ABPC の MIC 分布は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を境に 2 峰性を示し、MIC₉₀ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と高く、MIC が 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以上の ABPC 耐性株の割合は 46 株中 25 株 (54.3%) と高率であった。金子²¹⁾ は口腔外科由来 *S. mitis* の ABPC 感受性について、MIC₉₀ が 1988 年の 0.025 $\mu\text{g/ml}$ から 1991 年は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ へと顕著な耐性化を示していたと報告しているが、今回 ABPC に対する耐性化はより進んでいることが示唆された。また *S. mitis* の他の薬剤の MIC 分布は *S. pneumoniae* (PSSP+PRSP) に似て β -ラクタム薬は 2 峰性に近く、EM も 3 峰性に分布し、抗菌力の優れた薬剤も VCM, CBPs, CPR と同じであった。しかし β -ラクタム薬での MIC 分布領域は *S. pneumoniae* より全体に 4 倍ほど高い領域にあった。また *S. mitis* の EM に対する感性和耐性の区別を *S. pneumoniae* と同様に MIC 分布から求めると、耐性株の MIC は *S. pneumoniae* と同じ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上となり、EM 耐性株の割合は 34.8% となった。この EM 耐性株が ABPC 耐性株である比率は高く、16 株中 14 株 (87.5%) が ABPC 耐性株で、かつ ABPC 耐性株の 25 株中 14 株 (56.0%) が EM 耐性株であった。

“*S. milleri*” では測定薬剤の MIC 分布の多くが *S. mitis* group の感性株の分布に近く、 β -ラクタム薬をはじめほとんどの薬剤に感性を示した。

腸球菌は尿路感染症をはじめ多くの疾患から分離され、菌種では *E. faecalis* の分離頻度が高いといわれている²²⁾。今回 *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. raffinosus*, *E. avium*, *E. casseliflavus* の 5 菌種について薬剤感受性を調べた結果、菌種にかかわらずに優れた抗菌力を示したのは VCM と ST であった。VCM, ST 以外の菌種別薬剤感受性の特徴は *E. faecalis* では石原ら²³⁾ の成績と同様に一次選択剤の ABPC と IPM の抗菌力が優れ、NQs では耐性株が 2 割ほどを占めていた。*E. faecium* では田部ら²⁴⁾ の成績と同様に VCM, ST 以外の薬剤では耐性株が優位を占めていた。*E. raffinosus* は *E. faecium* に MIC 分布は似ているが、NQs では *E. faecium* とは異なり高度耐性株は認められなかった。欧米では腸球菌における VCM に対する高度耐性株の出現が問題となっており^{25,26)}、我が国でもこれら腸球菌の VCM 高度耐性株の出現が危惧されている。今回測定した腸球菌 5 菌種では VCM 高度耐性株 (MIC: $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$) は認められず MIC 分布領域も狭い範囲に集中していた。また VCM 中等度耐性株 (MIC: 6.25 $\mu\text{g/ml}$) は *E. faecium* で 1 株、*E. casseliflavus* では 4 株中 3 株認められたが、*E. faecium* に関しては永田ら²⁷⁾ の分離頻度より少ないことから耐性化は進行していないものと考えられた。*E. casseliflavus* では VCM の MIC は 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあり他の腸球菌より高い

が、平松らの報告²⁸⁾にある VCM に構成的に軽度の耐性を示す *VanC* という Ligase によることが考えられた。これら VCM 中等度耐性株は ABPC, IPM, ST 等多くの薬剤に感性であった。腸球菌が分離された症例においては菌種、菌株によって感受性パターンが異なることを念頭においた薬剤の選択が必要と考えられた。

VCM は今回薬剤感受性測定を行った MRSA や腸球菌を含むすべてのグラム陽性球菌に対し、抗菌力は強く、かつ狭い MIC 分布領域を示し優れた薬剤であることが示された。本報告を含め現在我が国ではグラム陽性球菌の VCM 高度耐性菌の出現は報告されていない。しかし、欧米における腸球菌などでの出現報告から我が国でも VCM 高度耐性菌の出現が危惧されており、定期的に全国規模で最新の臨床分離株を収集し薬剤感受性状況を追跡することは重要であると考え、当検討は今後も継続する予定である。

謝 辞

1994 年度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収集に御協力いただいた下記の全国 16 施設の諸先生方に深謝致します。

旭川医科大学医学部附属病院検査部、山形大学医学部附属病院検査部、東北大学医学部附属病院細菌検査室、癌研究会附属病院中央検査室、三井記念病院中央検査部、社会保険中京病院検査部、名古屋大学医学部附属病院検査部、京都市立病院伝染病科、大阪府立病院臨床検査科微生物、大阪大学医学部附属病院臨床検査部、天理よろず相談所病院臨床病理部、岡山大学医学部附属病院中央検査部、愛媛大学医学部附属病院検査部、佐賀医科大学附属病院臨床検査部、長崎大学医学部附属病院検査部、琉球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, 東山 伊佐夫: 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. *Chemotherapy* 43: 12~26, 1995
- 2) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 3) 生方 公子, 紺野 昌俊: Polymerase Chain Reaction (PCR) 法を用いたメチシリン耐性ブドウ球菌の迅速判定を中心に. *臨床と微生物* 19: 141~148, 1992
- 4) Hansman D, Bullen M M: A resistant pneumococcus. *Lancet* 2: 264~265, 1967
- 5) Jacobs M R, Koonrnhof H J, Robins-Broune R I, Miller G B, Witcomb M A, Isaacson M, Ward J I, Austrian R: Emergence of multiply resistant pneumococci. *N. Engl. J. Med.* 299: 735~740, 1978
- 6) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, Second edition M7-A2 (M100-S4) NCCLS., Villanova, Pa. 1992
- 7) 高橋 洋, 庄司 聡, 菊池 宏明, 渡辺 彰, 貫和敏博,

- 本田芳宏, 徳江 豊: 臨床分離黄色ブドウ球菌のニューキノロン薬を含む各種抗菌薬感受性の年次推移。Chemotherapy 43: 547~549, 1995
- 8) 生方公子, 紺野昌俊: MRSA 臨床医にとって必要な基礎知識。臨床と微生物 19: 571~576, 1992
- 9) 池本秀雄, 他 (20 施設および関連施設): 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (1991年)。Jpn. J. Antibiotics 48: 965~998, 1995
- 10) 熊本悦明, 他 (10 施設および関連施設): 尿路感染症分離菌に対する経口並びに注射用抗菌薬の抗菌力比較 (第15報 1993年) その1 感受性について。Jpn. J. Antibiotics 48: 1757~1187, 1995
- 11) 青木泰子: MRSAにおける臨床—内科。臨床と微生物 20: 819~823, 1993
- 12) 数野勇造, 常田早苗, 田村 淳, 白石志能, 高田ひろみ, 笠井隆夫, 陣崎道子, 原 哲郎, 吉田 隆: 新アミノ配糖体系抗生物質 HBK に関する細菌学的評価。Chemotherapy 34 (S-1): 61~71, 1986
- 13) 生方公子: MRSA における薬剤耐性の特徴と今後の動向。臨床と微生物 20: 809~818, 1993
- 14) 和田光一, 荒川正昭, 尾崎京子: グラム陽性球菌感染症 コアグララーゼ陰性ブドウ球菌。臨床と微生物 21: 29~32, 1994
- 15) 五十嵐英夫, 柏木義勝, 遠藤美代子, 奥野ルミ: 激症 A 群レンサ球菌感染症。臨床と微生物 21: 638~647, 1994
- 16) 村木智子, 他: A 群溶血レンサ球菌の T 型別と各種抗菌薬感受性—7 施設で同時期に分離された菌株の解析—。日本臨床微生物学雑誌 5 (2): 19~26, 1995
- 17) 西山泰暢, 清水聖一, 橋本節子, 小林千太郎, 杉山正子, 堀 好博, 桑山知之, 牧 貴子, 木村 隆: 妊婦の *Streptococcus agalactiae* 保菌状況と迅速検出試薬の検討。臨床と微生物 21: 215~219, 1994
- 18) 生方公子, 他 (ペニシリン耐性肺炎球菌研究会, 36 施設): 全国各地で分離された肺炎球菌の疫学的研究。感染症学雑誌 68: 1338~1351, 1994
- 19) 後藤陽一郎: Penicillin G 低感受性菌/耐性菌 検出状況—大学病院における検出状況。臨床と微生物 22: 153~158, 1995
- 20) 大国寿士, 留目優子, 沖林文規, 渡辺ユキノ: Viridans streptococci の分類と体内分布。化学療法の領域 11: 1544~1553, 1995
- 21) 金子明寛: 歯科・口腔外科領域感染症における起炎菌の変貌と治療。化学療法の領域 9: 83~91, 1993
- 22) 荒川創一, 長久裕史, 中田勝久, 守殿貞夫: グラム陽性球菌感染症 腸球菌。臨床と微生物 21: 13~17, 1994
- 23) 石原 哲, 安田 満, 多田晃司, 米田尚生, 伊藤康久, 斉藤昭弘, 出口 隆, 栗山 学, 坂 義人, 河田幸道: 複雑性尿路感染症由来 *Enterococcus faecalis* の臨床的検討と薬剤感受性について。Chemotherapy 43: 451~456, 1995
- 24) 田部陽子, 他 (イミベネム薬剤感受性研究会, 123 施設): 各種臨床材料分離菌の抗菌薬感受性: 1991 年全国レベルサーベイランス成績から イミベネムを中心として。Jpn. J. Antibiotics 48 (3): 409~420, 1995
- 25) Handwerker S, Perlman D C, Altarac D, Mac Aulitte V: Comncomitant high-level vancomycin and penicillin resistance in clinical isolates of Enterococci. Clin. Infect. Dis. 14: 655~661, 1992
- 26) Endale T M, Gary A N, Donna M H, Lance R P: Successful Treatment of Persistent Bacteremia due to Vancomycin-Resistant, Ampicillin-Resistant *Enterococcus faecium*. MICROBIAL DRUG RESISTANCE 1: 249~253, 1995
- 27) 永田 弘, 東山伊佐夫, 近藤理枝, 小松良英: Vancomycin の *in vitro* 抗菌力の検討。Chemotherapy 40: 581~591, 1992
- 28) 平松啓一, 近藤典子: バンコマイシン, 危機に瀕するバンコマイシン—その耐性メカニズム—。臨床と微生物 22: 557~561, 1995

Surveillance of susceptibility of clinical isolates of various bacterial species to antibacterial agents

—No. 1 against Gram positive cocci in 1994—

Yoshiji Kimura, Kaoru Nagano, Isao Higashiyama, Yutaka Jinushi,
Shimaru Sasaki* and Isamu Yoshida

Discovery Research Laboratories I, *Development Clinical Research Department, Shionogi Research Laboratories, Shionogi and Co., Ltd., 3-1-1 Futaba-cho, Toyonaka, Osaka 561, Japan

We used agar-dilution MIC determinations to assess the activity of 31 antibacterial agents against various clinical isolates (16 Gram positive cocci, 803 strains), which were isolated in 1994 at 16 facilities in Japan and compared the results with those of a similar study in 1992. We found that 50.4% of the strains of *Staphylococcus aureus* were methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), a slight decrease compared to the 58.1% in 1992. Vancomycin (VCM), arbekacin (ABK) and sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) proved to have the highest antibacterial activity against these MRSA with an MIC₉₀ of less than 1.56 µg/ml. The agents which showed higher antibacterial activity against *Staphylococcus epidermidis* were VCM, ABK, minocycline and cephalothin (MIC₉₀ ≤ 1.56 µg/ml). Most of the agents tested, including β-lactam antibiotics, showed good antibacterial activity against *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae*. The rate of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) was 43.4%, a small increase compared to 37.0% in 1992. VCM, imipenem (IPM), meropenem, ceftiofime and cefcapene displayed a high level of antibacterial activity against PRSP. VCM and IPM had the highest antibacterial activities with an MIC₉₀ of 0.2 µg/ml. The agents which showed higher antibacterial activity against *Enterococcus faecalis* were ampicillin, IPM, VCM and ST (MIC₉₀ ≤ 3.13 µg/ml). VCM proved to have the highest antibacterial activity against *Enterococcus faecium* with an MIC₉₀ of 0.78 µg/ml. VCM, ST and ciprofloxacin showed high antibacterial activity against *Enterococcus raffinosus*. We did not find any strain highly resistant to VCM (MIC ≥ 12.5 µg/ml) among any of the isolates of Gram positive cocci including MRSA and *Enterococcus* species.