

【原著・基礎】

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—

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

(平成 10 年 5 月 8 日受付・平成 10 年 8 月 3 日受理)

1992 年, 1994 年に引き続き 1996 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 20 菌種, 1,178 株に対する各種抗菌薬の MIC を寒天平板希釈法で測定し, 抗菌力の比較検討を行った。*Escherichia coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *Morganella morganii* に対してほとんどのセフェム薬 (CEPs), カルバペネム薬 (CBPs), aztreonam, アミノグリコシド薬 (AGs), ニューキノロン薬 (NQs) は強い抗菌力を有し, MIC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。しかしほとんどの菌種において, NQs に対する高度耐性株が数株認められた。*Proteus mirabilis* において β -lactamase 非産生性で多くの β -lactam 薬に耐性の 1 株が分離された。*Providencia* 属に対しては NQs の抗菌力は弱く MIC₉₀ は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*Citrobacter* 属, *Enterobacter* 属に対して cefpirome (CPR), ceftazidime (CAZ), CBPs, AGs, NQs の抗菌力が優れていた。*Serratia marcescens* に対して CBPs, CPR, CZOP および ceftazidime (CAZ) は MIC₉₀ が 0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$ となり, 強い抗菌力を示した。*Neisseria gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* に対してはほとんどの抗菌薬は良好な抗菌力を有していたが, *N. gonorrhoeae* においては NQs 耐性株が 62.5% と高頻度で検出された。*H. influenzae* において β -lactamase 産生株は 18.8% 検出され, 1992 年の 10%, 1994 年の 7% に比べ増加していた。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては抗菌力の強い薬剤が少ないことから MIC₉₀ で比較すると tobramycin, ciprofloxacin, meropenem (MEPM), tosufloxacin (TFLX), arbekacin の抗菌力が比較的強く 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。抗緑膿菌薬 11 剤すべてに感受性の *P. aeruginosa* 株は 14.1% であったが, 11 剤すべてに耐性を示す 4 株, 10 剤に耐性を示す 6 株が検出され, 多剤耐性化がおこっていた。*Burkholderia cepacia* に対し MIC₉₀ が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示した抗菌薬は CAZ, MEPM のみであった。*Stenotrophomonas maltophilia* および *Acinetobacter* spp. に対しては MINO および TFLX の抗菌力がもっとも強く MIC₉₀ はそれぞれ 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Key words: 臨床分離株, 抗菌薬, 感受性サーベイランス, グラム陰性菌

新規抗菌薬の開発または既発売抗菌薬について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抗菌力の現状および経年変動調査 (サーベイランス) が必要となる。そこでわれわれは 1992 年, 1994 年に感受性調査を行ったが, 今回これに引き続き 1996 年に全国 16 施設の各種臨床材料から分離されたグラム陰性菌 20 菌種, 1,178 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, 1994 年の同成績との比較検討結果について報告する。

I. 材料と方法

1) 使用薬剤

ペニシリン薬 (PCs): benzylpenicillin (PCG, 明治

製薬), ampicillin (ABPC, 明治製薬), amoxicillin (AMPC, 藤沢薬品), piperacillin (PIPC, 富山化学), セフェム薬 (CEPs): cefamandole (CMD, 塩野義製薬), cefazolin (CEZ, 藤沢薬品), cefotiam (CTM, 武田薬品), ceftriaxone (CTRX, 日本ロッシュ), ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), cefsulodin (CFS, 武田薬品), ceftazidime (CAZ, 武田薬品), cefpirome (CPR, 塩野義製薬), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ, ファイザー製薬), latamoxef (LMOX, 塩野義製薬), flomoxef (FMOX, 塩野義製薬), cefaclor (CCL, 塩野義製薬), cefdinir (CFDN, 藤沢薬品), cefpodoxime (CPDX, 三共), cefteteram (CFTM, 富

山化学), cefditoren (CDTR, 明治製薬), cefixime (CFIX, 藤沢薬品), ceftibuten (CETB, 塩野義製薬), cefcapene (CFPN, 塩野義製薬), S-1090 (開発中経口剤, 塩野義製薬), カルバペネム薬 (CBPs): imipenem (IPM, 萬有製薬), meropenem (MEPM, 住友製薬), panipenem (PAPM, 三共), モノバクタム薬: aztreonam (AZT, エーザイ), アミノグリコシド薬 (AGs): tobramycin (TOB, 塩野義製薬), amikacin (AMK, 萬有製薬), arbekacin (ABK, 明治製薬), ニューキノロン薬 (NQs): ofloxacin (OFLX, 第一製薬), ciprofloxacin (CPFEX, バイエル薬品), lomefloxacin

(LFLX, 塩野義製薬), levofloxacin (LVFX, 第一製薬), tosufloxacin (TFLX, 富山化学), マクロライド薬 (MLs): erythromycin (EM, 塩野義製薬), clarithromycin (CAM, 大正製薬), その他: minocycline (MINO, 日本レダリー), fosfomycin (FOM, 塩野義製薬), sulfamethoxazol-trimethoprim (ST, 塩野義製薬) の力価の明らかな 42 抗菌薬の中から菌種により植手¹⁾, 菅原²⁾, 出口³⁾らの文献および適応菌種などを参考に適宜選択した。

2) 使用菌株

1996 年に全国の 16 医療施設の中央検査室において

Table 1. Susceptibility distribution of 180 clinical isolates *Escherichia coli*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
ABPC								1	11	89	37	5		2	7	28	3.13	>100
PIPC						1	1	25	79	36	11	2	12	4	5	4	1.56	25
CEZ								45	101	18	3	10	1	1		1	1.56	3.13
CMD						2	55	65	24	20	9	3	2				0.78	3.13
CTM			1	8	95	50	12	12	1			1					0.1	0.39
CTRX		5	54	87	21	11		2									0.05	0.1
CAZ				3	70	80	12	6	8	1							0.2	0.39
CZOP			1	81	92	6											0.1	0.1
CPR	1	3	59	91	19	6	1										0.05	0.1
SBT/CPZ				4	26	59	39	31	10	8	1	1	1				0.39	1.56
LMOX			1	16	83	67	8	5									0.1	0.2
FMOX			6	120	32	15	5	1		1							0.05	0.2
CCL							3	60	77	21	6	1	2	7	2	1	1.56	6.25
CFDN				3	16	108	33	6	2	3	7	1	1				0.2	0.78
CPDX				8	31	93	31	3	3	3	5	3					0.39	0.78
CFTM				1	9	95	53	11	9	2							0.2	0.78
CDTR				2	11	98	48	9	5	6	1						0.2	0.78
CFIX		1	1		14	67	64	16	4	1	1	4	5	2			0.39	0.78
CETB		1	1	11	26	91	29	8	1		1	8	3				0.2	0.78
CFPN				1	3	35	97	26	13	4	1						0.39	0.78
S-1090				10	93	47	11	6	9	3		1					0.1	0.78
IPM				2	48	109	18	3									0.2	0.39
MEPM		49	111	18	1		1										0.025	0.05
PAPM				3	88	81	7	1									0.1	0.2
AZT			15	67	68	14	3	2	8	2	1						0.1	0.2
TOB							27	134	12	3		1	3				0.78	1.56
AMK							19	123	32	3	3						1.56	3.13
OFLX				17	138	10	4	2		2		2	3	2			0.1	0.2
CPFEX	4	27	105	30	3	1	1	2			2	1	1	3			0.025	0.05
LFLX				1	79	84	3	2	2	1	1		2	2	2	1	0.2	0.2
LVFX			10	132	25	2	2	1	1	2		3	2				0.05	0.1
TFLX		18	104	44	2	2	1	1		2	3	2	1				0.025	0.05
MINO							26	77	39	14	6	7	7	3		1	0.78	6.25
FOM									7	53	63	46	7	4			6.25	12.5

ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CMD: cefamandole, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CZOP: ceftiofloxacin, CPR: cefpirome, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: cefteteram, CDTR: cefditoren, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, CPFEX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, MINO: minocycline, FOM: fosfomycin

種々の臨床材料から分離された好気性グラム陰性菌の各菌種を施設ごとにほぼ同数ずつ収集し、さらに当研究所にて MANUAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY SIXTH EDITION⁴⁾ を参考にして再同定を行った 20 菌種、1,178 株を測定に使用した。

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）⁵⁾ に準じ、コントロール菌株として *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 および *Escherichia coli* ATCC 25922 を使用して MIC を測定した。感受性測定用培地は Mueller-Hinton medium (MHM, Difco)、MHM に Fildes Enrichment (FE, Difco) を 5% 添加した培地、GC

Medium (Difco) に Iso Vitalex Enrichment (BBL) を 1% 添加した培地をそれぞれの菌種に応じて使用した。

4) β -lactamase 産生試験

Nitrocefin を反応基質とする Chromogenic method により行った。

II. 結 果

種々の好気性グラム陰性菌の各種抗菌薬に対する感受性を測定し測定結果を Tables 1~19 に示した。

1. ブドウ糖醗酵菌

1) *E. coli*

E. coli 180 株に対する 33 薬剤の抗菌力を調べ、その

Table 2. Susceptibility distribution of 85 clinical isolates *Klebsiella pneumoniae*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
ABPC									1		3	15	30	24	2	10	25	>100
PIPC								1	4	40	25	7	3	2	1	2	3.13	12.5
CEZ									4	72	4	1	1			2	1.56	3.13
CMD							10	48	15	5		3	1	1		2	0.78	3.13
CTM					13	60	6		3		1				1	1	0.2	0.39
CTRX	1	4	32	38	4	1	1	1	1					2			0.05	0.1
CAZ				4	48	20	7	2	2	1						1	0.1	0.39
CZOP			1	4	72	4			2				1		1		0.1	0.1
CPR			13	55	10	2	1		1	1		1	1				0.05	0.1
SBT/CPZ					1	22	43	9	4	2	2	1				1	0.39	1.56
LMOX				2	62	14	3	2		1						1	0.1	0.2
FMOX				66	14	1	2		1							1	0.05	0.1
CCL							13	63	4	1		1	1			2	0.78	1.56
CFDN				7	52	17	3	1	2		1				1	1	0.1	0.39
CPDX				3	54	18	3	1	2		2				1	1	0.1	0.39
CFTM			1	3	18	50	6	1	2	1	1				1	1	0.2	0.39
CDTR		1	1		9	53	13	2	2		2		1	1			0.2	0.39
CFIX	1	6	35	24	9	5	2		2							1	0.05	0.2
CETB		17	47	12	3	4		1								1	0.025	0.1
CFPN		1				11	48	19	1	1	2		1	1			0.39	0.78
S-1090				11	54	12	2	2		1	1					2	0.1	0.2
IPM				1	37	40	1		4	1				1			0.2	0.2
MEPM			51	32	1									1			0.025	0.05
PAPM					55	26	1	2							1		0.1	0.2
AZT	3	7	35	25	7	5		2		1							0.025	0.1
TOB						3	57	21	1		2	1					0.39	0.78
AMK							2	31	47	4	1						1.56	1.56
OFLX			1	1	17	58	2	2	3	1							0.2	0.2
CPFX	2	1	9	54	12	1	3	1	1		1						0.05	0.1
LFLX				1	5	69	3	1	4	1		1					0.2	0.39
LVFX			1	9	67	2	2	3		1							0.1	0.1
TFLX	1	1	15	54	8	1	4		1								0.05	0.1
MINO						1		13	37	21	5	4	3	1			1.56	6.25

ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CMD: cefamandole, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAX: ceftazidime, CZOP: ceftiozopran, CPR: cefpirome, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: ceftoram, CDTR: cefditoren, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, MINO: minocycline

成績を Table 1 に示した。抗菌力がもっとも強かった薬剤は MEPM であり MIC₉₀ は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ を示し、全株の増殖を 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止していた。次いで CPFX, TFLX, CPR, CTRX, LVFX, CZOP が強く MIC₉₀ は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。PCs, FOM を除く他の薬剤も良好な抗菌力を示し MIC₉₀ は ≤ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae 85 株に対する 33 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を Table 2 に示した。PCs, MINO を除くほとんどの薬剤は強い抗菌力を示し MIC₉₀ は ≤ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。特に強い抗菌力を示したのは MEPM,

CETB, AZT, CTRX, CPR, FMOX, CPFX, TFLX, CZOP, LVFX (MIC₉₀: ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$) であった。しかし AZT を除き、CBPs を含む β -lactam 薬すべてに高度耐性株が 1 株分離された。

3) *Klebsiella oxytoca*

K. oxytoca 63 株に対する 33 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を Table 3 に示した。薬剤のほとんどは強い抗菌力を示し MIC₉₀ は ≤ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。特に強い抗菌力を示したのは MEPM, TFLX, CETB, CPFX, CTRX で MIC₉₀ は ≤ 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし PCs の ABPC および PIPC の抗菌力は弱く MIC₉₀ は ≥ 25 $\mu\text{g/ml}$ であり、CEPs に対する高度耐性株が数株認め

Table 3. Susceptibility distribution of 63 clinical isolates *Klebsiella oxytoca*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
ABPC											1	3	25	28	2	4	50	50
PIPC							1	1	17	27	10	3				4	6.25	25
CEZ							1	18	20	16	3					5	3.13	12.5
CMD						1	8	26	12	8	3				1	4	0.78	6.25
CTM				1	26	25	5	1				1		2	2		0.2	0.39
CTRX		3	16	24	14	1				1			3			1	0.05	0.1
CAZ			1	5	36	11	1	5	2	1		1					0.1	0.78
CZOP				18	37	5			1	1					1		0.1	0.2
CPR		1	17	34	2	4	1	1		1	1			1			0.05	0.2
SBT/CPZ						9	7	6	26	8	2		1		1	3	1.56	6.25
LMOX			1	5	37	11	6	2				1					0.1	0.39
FMOX				44	11	6	1				1						0.05	0.2
CCL							12	37	8	1				1		4	0.78	1.56
CFDN			1	9	38	6	3	1	1		1	1				2	0.1	0.39
CPDX			1	6	33	14		4		1		1	1		1	1	0.1	0.78
CFTM				4	19	30	1	4		1		1	1	1		1	0.2	0.78
CDTR				1	13	38	2	4	1	1	1			2			0.2	0.78
CFIX	2	9	25	16	2	2	3	1	1				1		1		0.025	0.39
CETB	1	23	27	3	5	1	1		1			1					0.025	0.1
CFPN					2	17	33	2	4	2	1			1	1		0.39	1.56
S-1090			1	6	19	14	18							1		4	0.2	0.39
IPM						28	29	4		2							0.39	0.39
MEPM			20	40	3												0.05	0.05
PAPM					1	39	21	2									0.2	0.39
AZT		2	8	14	13	16	5	1					1	1	2		0.1	0.39
TOB						1	27	32	1			2					0.78	0.78
AMK						2	26	33	2								1.56	1.56
OFLX				4	34	18	4			1	1			1			0.1	0.39
CPFEX	2	13	35	5	5				1	1			1				0.025	0.1
LFLX					21	34	4	1			2				1		0.2	0.39
LVFX				22	34	4				2			1				0.1	0.2
TFLX		3	30	24	3			1		1		1					0.025	0.05
MINO							4	44	8	2	4				1		1.56	6.25

ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CMD: cefamandole, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAX: ceftazidime, CZOP: ceftiozan, CPR: cefpirome, STB/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: ceftoram, CDTR: cefditoren, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, CPFEX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, MINO: minocycline

られた。

4) *Proteus mirabilis*

P. mirabilis 59 株に対する 34 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を Table 4 に示した。ほとんどの薬剤は強い抗菌力を示し MIC₉₀ は ≤3.13 μg/ml であった。その中でもきわめて強い抗菌力を示したのは CTRX, AZT, CFIX, CETB で MIC₉₀ は ≤0.05 μg/ml であった。

5) *Proteus vulgaris*

P. vulgaris 55 株に対する 32 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を Table 5 に示した。強い抗菌力を示した薬剤は CFIX, CETB, AZT, CPFIX, MEPM で MIC₉₀

はそれぞれ 0.05, 0.05, 0.1, 0.1, 0.1 μg/ml であった。しかし CEZ, CTM, CCL, S-1090, MINO, CFDN の抗菌力は MIC₉₀ で ≥25 μg/ml と弱いものであった。

6) *Providencia* 属

Providencia rettgeri 28 株および *Providencia stuartii* 8 株に対する 32 薬剤の抗菌力を調べ、両菌種の感受性に大きな差が見られないことから *Providencia* 属としてまとめ、Table 6 に示した。CETB, AZT, MEPM, LMOX は MIC₉₀ が ≤0.2 μg/ml と強い抗菌力を示したが、CEZ, CTM, SBT/CPT, CCL, CFTM, CDTR, TOB, NQs, MINO, FOM の抗菌力は弱く MIC₉₀ は

Table 4. Susceptibility distribution of 59 clinical isolates *Proteus mirabilis*

Drug	MIC (μg/ml)																50%	90%
	≤0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
ABPC								3	36	13	3	1	1		1	1	1.56	6.25
PIPC				1		1	15	37	2		1	1				1	0.78	0.78
CEZ										22	28	8	1				6.25	12.5
CMD							1	18	32	5	2		1				1.56	3.13
CTM						12	36	7	3			1					0.39	0.78
CTRX	51	5	2					1									≤0.006	0.013
CAZ				12	45	1									1		0.1	0.1
CZOP						48	9	1							1		0.2	0.39
CPR				2	50	5	1						1				0.1	0.2
SBT/CPZ						1	1	2	38	14	2					1	1.56	3.13
LMOX					31	26	1							1			0.1	0.2
FMOX						48	9	1						1			0.2	0.39
CCL								2	37	12	4	4					1.56	6.25
CFDN				2	44	11	1	1									0.1	0.2
CPDX				17	34	7					1						0.1	0.2
CFTM			1	25	25	7							1				0.1	0.2
CDTR			1	1	13	35	8							1			0.2	0.39
CFIX	25	28	5					1									0.013	0.025
CETB		9	44	3	2									1			0.025	0.05
CFPN			1	1	24	28	4						1				0.2	0.2
S-1090				51	5	1	2										0.05	0.1
IPM								3	27	25	4						1.56	3.13
MEPM				17	31	10	1										0.1	0.2
PAPM								14	35	8	2						1.56	3.13
AZT	2	55		1												1	0.013	0.013
TOB						1	36	19	3								0.39	0.78
AMK							2	29	23	5							0.78	1.56
OFLX					2	41	7	3	4			2					0.2	0.78
CPFIX			1	39	10	5		2	1		1						0.05	0.2
LFLX					1	1	44	4	3	2	2	1	1				0.39	3.13
LVFX				2	28	20	3	3	1		2						0.1	0.78
TFLX			1	1	16	31	1	5	3					1			0.2	0.78
MINO											2	2	9	25	16	5	50	100
FOM						6	23	8	6	5	1	4		2		4	0.78	50

ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CMD: cefamandole, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CZOP: cefzopran, CPR: cefpirome, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: ceftaram, CDTR: cefditoren, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, CPFIX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, MINO: minocycline, FOM: fosfomicin

Table 5. Susceptibility distribution of 55 clinical isolates *Proteus vulgaris*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															50%	90%	
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100
PIPC							8	26	15	2		1			2	1	0.78	3.13
CEZ													2	2	5	46	>100	>100
CTM							1	1	3	1	3	2	6	6	13	19	100	>100
CTRX	2	8	17	14	4	3	2	1	1						3		0.05	0.39
CAZ				21	24	6	1	1	2								0.1	0.2
CZOP						3	27	12	6	1	2	1	2			1	0.39	6.25
CPR					17	20	11	1	2	1		2	1				0.2	1.56
SBT/CPZ								2	29	18	5	1					1.56	6.25
LMOX					1	39	14	1									0.2	0.39
FMOX						10	38	6		1							0.39	0.78
CCL													1	2	1	51	>100	>100
CFDN					1		4	7	7	6	15	9	3	1	1	1	6.25	25
CPDX					4	15	19	7	2	4	1		1	1		1	0.39	3.13
CFTM				1	18	22	7	3			1		2		1		0.2	0.78
CDTR					7	21	18	5		1	1		1	1			0.2	0.78
CFIX	1	35	13	2		2	1		1								0.013	0.05
CETB		1	40	13	1												0.025	0.05
CFPN					8	18	18	7		1	1		1	1			0.39	0.78
S-1090					2	1	5	7	2	3		12	9	7	5	2	12.5	100
IPM						2	4	5	26	18							1.56	3.13
MEPM				21	30	3	1										0.1	0.1
PAPM						3	3	22	23	4							0.78	1.56
AZT		15	25	4	7		1	1	1		1						0.025	0.1
TOB						9	31	11	3		1						0.39	0.78
AMK						2	27	24	1	1							0.39	0.78
OFLX					23	26	5									1	0.2	0.39
CPFX		2	17	30	4	1										1	0.05	0.1
LFLX						24	26	4								1	0.39	0.39
LVFX				14	31	7	2								1		0.1	0.2
TFLX				2	26	18	8							1*			0.1	0.39
MINO										3	2	18	26	6			25	50
FOM						2	12	24	11	2	1			1		2	0.78	3.13

*MIC > 25 $\mu\text{g/ml}$

PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CZOP: ceftazopran, CPR: cefpirome, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: cefteteram, CDTR: cefditoren, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, MINO: minocycline, FOM: fosfomicin

≥ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。特に NQs には他の腸内細菌属とは異なり多数の高度耐性株が存在した。

7) *Morganella morganii*

M. morganii 64 株に対する 32 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を Table 7 に示した。大半の β -lactam 薬、AGs, NQs の抗菌力は強く MIC₉₀ は 0.1~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であったが、NQs には 5 株の耐性株が存在した。しかし CEZ, CTM, CCL, CFDN, CPDX, MINO, FOM の抗菌力は弱く MIC₉₀ は ≥ 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

8) *Citrobacter* 属

Citrobacter freundii 47 株および *Citrobacter braakii* 14 株に対する 31 薬剤の抗菌力を調べ、両菌種は同様

の感受性成績を示したことよりまとめて *Citrobacter* 属として Table 8 に示した。CBPs の抗菌力は強く MIC₉₀ は ≤ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。また CZOP, CPR, AGs, NQs, FOM の抗菌力も強く MIC₉₀ は 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。CBPs は MIC 分布域が狭く耐性株が存在していないが、他の抗菌薬に対しては感受性域が広く、高度耐性株も認められる薬剤が多かった。

9) *Enterobacter cloacae*

E. cloacae 84 株に対する 31 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を Table 9 に示した。CBPs を除く大半の抗菌力に対する感受性領域は広く分布していた。CBPs と CPFX, LVFX, TFLX の抗菌力は強く MIC₉₀ は ≤ 0.78

Table 6. Susceptibility distribution of 36 clinical isolates *Providencia* spp.*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%			
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100					
PIPC								3	11	10	8	1	1	1	1		1.56	6.25			
CEZ										2	8	2	6	1	1	3	2	1	10	3.13	>100
CTM				4	8	6	5	3	1	1	1				5	1			0.1	12.5	
CTRX	16	3	6	5	2			2	1	1									0.013	0.39	
CAZ				3	11	7	3	3			6			1	1	1			0.2	3.13	
CZOP			6	13	8	2	3	3				1							0.05	0.78	
CPR			15	5	6	2	3	4				1							0.05	0.78	
SBT/CPZ								6	7	3	10	1	3	5	1				3.13	25	
LMOX				12	20	3						1							0.1	0.2	
FMOX				8	17	5	3	2							1				0.1	0.39	
CCL									1	4	5	5	1	3	4	13		50	>100		
CFDN		11	5	4	4	3		2	4	1	1					1		0.05	1.56		
CPDX		11	6	2	5	2	1	3	3		2		1					0.05	1.56		
CFTM		2	8	5	4	3	2	3	1	4	2	1				1		0.1	6.25		
CDTR				1	7	7	4	3	4		6	1	2					0.39	12.5		
CFIX	15	6	2	3		2	4	1			2		1					0.013	0.78		
CETB	4	20	5	2	4						1							0.013	0.1		
CFPN			1	10	5	7	2	5	4	1		1						0.2	1.56		
S-1090	10	7	4	3	2	1	1	5	1	1								0.025	0.78		
IPM						1	1	17	15	2								0.78	1.56		
MEPM			1	20	11	3			1									0.05	0.2		
PAPM						1	14	16	4				1					0.78	1.56		
AZT	9	12	8	3	2	1	1											0.013	0.1		
TOB					1	4	9	5	3	3	2	4	4	1				0.78	25		
AMK						1	15	11	6	2	1							0.78	1.56		
OFLX						2	17	2					3	3	7	1	1	0.39	50		
CPFX			3	13	5						2	3	4		4	1	1	0.1	50		
LFLX						4	16	1					2	3	3	6	1	0.39	100		
LVFX						15	6					3	2	7	2		1	0.39	25		
TFLX				1	12	9	1				3		7	2	3**			0.2	25		
MINO													4	13	6	7	6	50	>100		
FOM							1	2	4	9	5	2	2	3			8	6.25	>100		

**P. rettgeri* 28 isolates, *P. stuartii* 8 isolates, **MIC > 25 $\mu\text{g/ml}$

PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CZOP: cefozopran, CPR: ceftiofime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: ceftoram, CDTR: cefditoren, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, MINO: minocycline, FOM: fosfomicin

$\mu\text{g/ml}$ であった。その他 β -lactam 薬のうち抗菌力が優れた薬剤は CPR, CZOP であり, MIC_{90} でそれぞれ 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示した。それ以外の薬剤の MIC_{90} は $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

10) *Enterobacter aerogenes*

E. aerogenes 46 株に対する 31 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を Table 10 に示した。CPR, CZOP, CBPs, AGs, NQs の抗菌力は強く MIC_{90} は $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。しかしそれ以外の薬剤のうち LMOX を除く β -lactam 薬の抗菌力は弱く MIC_{90} は $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ であった。

11) *Serratia marcescens*

S. marcescens 91 株に対する 29 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を Table 11 に示した。CBPs, CPR, CZOP, CAZ は他の薬剤と比べると強い抗菌力を示し MIC_{90} は 0.1~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし CBPs を含むすべての抗菌薬の MIC range は幅広く分布していた。

2. *Neisseria gonorrhoeae*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*

1) *N. gonorrhoeae*

N. gonorrhoeae 24 株に対する 32 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を Table 12 に示した。大半の CBPs, MINO の抗菌力は強く MIC_{90} は $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$

Table 7. Susceptibility distribution of 64 clinical isolates *Morganella morganii*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
PIPC						1	29	20	7	1	1	2	1		1	1	0.78	3.13
CEZ															4	60	>100	>100
CTM					1	9	14	10	5	4	4	1	5	4	3	4	0.78	100
CTRX	32	16	6	4		1	2		1	1						≤ 0.006	0.05	
CAZ				2	42	10	3	1	1	1	1		2			0.1	0.78	
CZOP			1		9	43	7	1		1		1				0.2	0.39	
CPR		1	16	40	3	2		1						1		0.05	0.1	
SBT/CPZ							2	8	32	16	3	2				1.56	3.13	
LMOX				1	16	43	3									0.2	0.2	
FMOX							2	24	23	11		1	2			1.56	3.13	
CCL															3	61	>100	>100
CFDN									3	7	18	26	4	3	1	2	12.5	25
CPDX					1	1	12	5	3	8	22	3	5	1		3	6.25	25
CFTM			1	3	29	15	7	3	1	1		1	1	1		1	0.1	0.78
CDTR					28	23	5	2	2		1	1	1			1	0.2	0.78
CFIX				1	8	7	17	16	4	4	2	1	1	1		2	0.39	6.25
CETB			2	30	17	7	2		2		1		2			1	0.05	0.39
CFPN				1	5	43	6	2	2	1	2		1			1	0.2	1.56
S-1090				1	1	5	10	16	13	5	9	1			2	1	0.78	6.25
IPM									5	33	20	4	1	1			3.13	6.25
MEPM				7	37	13	4	2				1					0.1	0.39
PAPM								5	23	29	5	1		1			3.13	6.25
AZT	1	6	45	6		2	2		1					1			0.025	0.05
TOB						21	33	6	2	1	1						0.39	0.78
AMK						10	41	13									0.39	0.78
OFLX				5	41	10	3			2		1	1	1			0.1	0.39
CPFX	1	25	29	1	3				2		1	2					0.025	0.1
LFLX					34	22	2	1			2		1		2		0.1	0.39
LVFX				22	30	7			2			2	1				0.1	0.2
TFLX				15	34	8	2			2		1		2*			0.1	0.39
MINO							1	4	2	8	30	6	7	4	2		12.5	50
FOM											2	25	30	5		2	25	50

*MIC > 25 $\mu\text{g/ml}$

PIPC: piperacillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CZOP: cefozopran, CPR: cefpirome, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxaf, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: cefteteram, CDTR: cefditoren, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, MINO: minocycline, FOM: fosfomicin

であった。NQs には多数の耐性株が存在し、MIC₉₀ で 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。また PCG 高度耐性の penicillinase 産生株は検出されなかった。

2) *B. catarrhalis*

B. catarrhalis 54 株に対する 29 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を Table 13 に示した。ほとんどの薬剤の抗菌力は強く MIC₉₀ は ≤ 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。その中でも MEPM がもっとも強い抗菌力を示し全株の発育を ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ で阻止していた。次いで LMOX, PAPM, TFLX (MIC₉₀: 0.05 $\mu\text{g/ml}$), IPM, LVFX (MIC₉₀: 0.1 $\mu\text{g/ml}$), CAZ, CPFX, MINO (MIC₉₀: 0.2 $\mu\text{g/ml}$) の順であった。ABPC の MIC が 0.025

$\mu\text{g/ml}$ を示した 1 株は β -lactamase 非産生株であった。

3) *H. influenzae*

H. influenzae 64 株に対する 35 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を Table 14 に示した。大半の CEPs, MEPM, AZT, NQs, MINO の抗菌力は強く MIC₉₀ は ≤ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。特に TFLX, CPFX, CTRX, LVFX の抗菌力はきわめて強く MIC₉₀ は ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であった。次いで OFLX (MIC₉₀: 0.05 $\mu\text{g/ml}$), CFTM, CDTR, LFLX, CFPN, MEPM (MIC₉₀: ≤ 0.2 $\mu\text{g/ml}$) が強い抗菌力を示した。ABPC の MIC が ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の耐性を示した 12 株 (18.8%) は

Table 8. Susceptibility distribution of 61 clinical isolates *Citrobacter* spp.*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																	50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
PIPC									15	14	3	8	7	10	2	2	6.25	50	
CTM						3	19	12	4			1	5	8	6	3	0.78	100	
CTRX					9	19	10			1	3	4	6	8		1	0.39	50	
CAZ						5	19	14				3	6	6	6	2	0.78	100	
CZOP				2	32	6	6	8	5	1	1						0.1	1.56	
CPR			2	27	4	9	8	5	4	1	1						0.1	0.78	
SBT/CPZ					1	10	15	6	2	8	8	10	1				1.56	25	
LMOX					26	10	4	1	3	4	4	4	2	3			0.2	12.5	
FMOX					5	7	14	6	1	4	1		10	7	3	3	0.78	50	
CCL									1		9	13	9	2	4	23	25	>100	
CFDN						2	16	13	5				4	7	11	3	0.78	100	
CPDX								1	12	19	6			3	5	15	3.13	>100	
CFTM							18	13	7		2	4	6	8	2	1	0.78	50	
CDTR							3	23	11	1	1		6	6	5	5	1.56	100	
CFIX							2	9	16	9	2			4	10	9	3.13	>100	
CETB					2	4	21	9	2			1	4	8	6	4	1.56	100	
CFPN							15	17	2	6	5	3	10	1	2		0.78	25	
S-1090						3	14	16	4	1			5	8	7	3	0.78	100	
IPM					6	40	14	1									0.2	0.39	
MEPM			35	20	5	1											0.025	0.05	
PAPM					18	36	7										0.2	0.39	
AZT				2	18	9	9	1	4	1	3	8	3	2	1		0.39	12.5	
TOB						7	41	6	2		2	1		2			0.39	1.56	
AMK							6	50	3		1	1					0.78	0.78	
OFLX					14	11	18	7	4	2	3	1		1			0.39	3.13	
CPFX	1	7	11	10	15	7	3	2	3			2					0.1	0.78	
LFLX					8	16	18	7	5	2	3		1	1			0.39	3.13	
LVFX				10	11	13	16	4	2	3		1	1				0.2	1.56	
TFLX			14	7	10	17	4	4	3		1		1				0.1	0.78	
MINO								1	13	26	6	7	5		2	1	3.13	25	
FOM						1	1	23	28	2	2	1	2			1	1.56	3.13	

**C. freundii* = 47 strains, *C. braakii* = 14 strains

PIPC: piperacillin, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CZOP: cefozopran, CPR: cefpirome, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: ceftoram, CDTR: cefditoren, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, MINO: minocycline, FOM: fosfomicin

β -lactamase 産生株であった。

3. ブドウ糖非醗酵菌

1) *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa 92 株に対する 21 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を Table 15 に示した。いずれの薬剤も弱い抗菌力であったので MIC₉₀ に代えて MIC₈₀ で比較すると、比較的強い抗菌力を示したのは CPFX, TOB, MEPM, TFLX, ABK であり MIC₈₀ で $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ を示し、次いで IPM, AMK (MIC₈₀: $12.5 \mu\text{g/ml}$) であった。またほとんどの抗菌薬は MIC range が広く MEPM においても $0.05 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ と広い MIC 分布域を示し高度耐性株を多数認めた。抗緑膿菌薬とされ

ている薬剤の中から系統の異なる 11 剤を選定し、それらの抗菌薬に対する耐性率および耐性薬剤数を NCCLS のブレイクポイント⁶⁾を参考に求め Table 16 に示した。各抗菌薬の耐性化率は FOM: 71.7%, CPR: 41.3%, OFLX: 39.1% など高い分離率であった。また上記抗菌薬すべてに感受性を示した株の割合は 14.1% であったが、10 薬剤耐性株が 6 株、11 剤すべてに耐性株も 4 株分離された。

2) *Burkholderia cepacia*

B. cepacia 26 株に対する 20 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を Table 17 に示した。ほとんどの薬剤の抗菌力は弱く、比較的抗菌力の強い薬剤は CAZ, MEPM

Table 9. Susceptibility distribution of 84 clinical isolates *Enterobacter cloacae*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
PIPC							2	10	27	7	5	4	11	10	4	4	3.13	50
CTM				1		5	8	12	11	10	6	1			1	29	3.13	>100
CTRX	1		1	6	19	20	7			2	1	2	3	6	8	8	0.2	100
CAZ				1	9	30	9	5		4	2	2	5	9	4	4	0.39	50
CZOP				7	40	10	5	5	4	4	5	2	2				0.1	6.25
CPR		1	7	28	13	10	7	5	4	1	5	1	2				0.1	3.13
SBT/CPZ		1		2	3	10	8	20	6	6	3	4	8	6	5	2	0.78	50
LMOX				5	31	16	2		1	1	4	6	9	2	3	4	0.2	50
FMOX				1	1	1	5	6	1	12	6	15	6	2	6	22	12.5	>100
CCL										4		4	4	7	12	53	>100	>100
CFDN						3	9	12	3	7	9	7		2	5	27	6.25	>100
CPDX						1	4	14	21	13	1		1		2	27	3.13	>100
CFTM			1		1	8	20	16	7	1	1	2	1	7	3	16	0.78	>100
CDTR			1		1	6	16	21	7	2	1	1	4	5	2	17	0.78	>100
CFIX					3	3	7	20	14	3	4	1			1	28	1.56	>100
CETB				2	4	9	24	10	4	1		1	1	3	1	24	0.78	>100
CFPN				1		7	19	19	6	3	4	4	5	9	6	1	0.78	50
S-1090					1	3	11	7	6	11	12	1	1	2	6	23	6.25	>100
IPM					3	49	21	7	4								0.2	0.78
MEPM			30	29	11	4	6	2		2							0.05	0.39
PAPM					7	55	12	6	2	2							0.2	0.78
AZT		1	3	13	22	12	3		1	1	6	2	9	7	3	1	0.2	50
TOB						5	62	2			2	3	3	1	2	4	0.39	25
AMK							4	61	7	2	1	2	6	1			0.78	12.5
OFLX				8	36	16	6	4	5	4	1		1	1	2		0.1	3.13
CPFX	2	13	29	15	7	2	6	3	3			1		2	1		0.025	0.78
LFLX				1	24	34		7	7	4	3			1	1	2	0.2	3.13
LVFX			2	28	28	7	3	8	2	2		1	1	2			0.1	0.78
TFLX		3	37	19	5	8	3	3	2		1	1	2				0.05	0.78
MINO									1	30	29	15	6	3			6.25	25
FOM								1		5	7	3	5	10	14	39	100	>100

PIPC: piperacillin, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CZOP: ceftazopran, CPR: cefpirome, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: cefteteram, CDTR: ceftidoren, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, MINO: minocycline, FOM: fosfomycin

(MIC₉₀: 6.25 $\mu\text{g/ml}$) であり、次いで CETB, CFPN (MIC₉₀: 12.5 $\mu\text{g/ml}$) であった。

3) *Stenotrophomonas maltophilia*

S. maltophilia 49 株に対する 11 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を Table 18 に示した。強い抗菌力を示した抗菌薬は MINO, TFLX のみで MIC₉₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示した。他の抗菌薬では OFLX, CPFX, LFLX, LMOX が MIC₉₀ で ≤ 25 $\mu\text{g/ml}$ の中等度の抗菌力を示した。

4) *Acinetobacter* 属

Acinetobacter baumannii 35 株, *Acinetobacter genospecies* (3) 6 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 2 株, *Acinetobacter junii* 2 株, *Acinetobacter haemolyticus*

1 株に対する 17 薬剤の抗菌力を調べ、その成績を *Acinetobacter* 属としてまとめ Table 19 に示した。MINO, NQs, CBPs, CZOP の抗菌力は強く MIC₉₀ は 0.2 ~ 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。CTRX, CFPN, AGs, FOM の抗菌力は弱く MIC₉₀ は ≥ 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

III. 考 察

われわれは、1992 年・1994 年の過去 2 回の調査に引き続き 1996 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 20 菌種, 1,178 株について各種抗菌薬の MIC 測定を行い成績を集計した。今回これらの抗菌力の現状調査および過去 2 回のわれわれの報告⁷⁻⁹⁾ との比較検討も行った。

E. coli の成績を 1992 年、1994 年の成績と比較する

Table 10. Susceptibility distribution of 46 clinical isolates *Enterobacter aerogenes*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
PIPC								5	19	4	5	6		7			3.13	100
CTM					1		14	11	2		3	1		5	9		0.78	>100
CTRX			1	3	18	8	2				1	3	5	1	4		0.2	50
CAZ					2	18	9	3		1		2	2	4	1	4	0.39	100
CZOP					24	10	7	1	3	1							0.1	0.78
CPR			1	16	13	6	5	1	3		1						0.1	0.78
SBT/CPZ				1		1	18	8	4	1	5	2	6				0.78	25
LMOX					9	19	2	2	1	6	3	4					0.2	6.25
FMOX					1	1		6	2	3	7	6	5	9	3	3	12.5	100
CCL									1		1	4	5	6	8	21	100	>100
CFDN				1			5	5	3	4	6	4	2	2	8	6	6.25	>100
CPDX						1	2	19	7	2	1			1	5	8	1.56	>100
CFTM						2	22	4	3	1	1		3	6	1	3	0.39	50
CDTR				1			10	16	3	2		1		3	6	4	0.78	100
CFIX				1		1	14	10	5	1					3	11	0.78	>100
CETB				1	5	11	11	3	1				1	2	6	5	0.39	>100
CFPN					1		3	17	6	6		3	5	5			1.56	50
S-1090					1		6	6	8	6	3	2		5	5	4	3.13	100
IPM					1	14	17	8	6								0.39	1.56
MEPM			6	32	8												0.05	0.1
PAPM					3	29	11	3									0.2	0.39
AZT			1	12	16		3			1	2	4	3	4			0.1	25
TOB						1	40	3		1		1					0.39	0.78
AMK							3	33	8		2						0.78	1.56
OFLX				1	7	34	1	1		1		1					0.2	0.2
CPFX	1		13	28	1	1		1			1						0.05	0.05
LFLX					5	37	1	1		1			1				0.2	0.2
LVFX				6	33	3	2		1			1					0.1	0.2
TFLX			13	29	1	1	1				1						0.05	0.05
MINO									2	20	19	1	3			1	6.25	12.5
FOM									1	1	4	8	3	14	6	9	50	>100

PIPC: piperacillin, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CZOP: ceftazopran, CPR: cefpirome, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: cefteteram, CDTR: cefditoren, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, MINO: minocycline, FOM: fosfomycin

と β -lactam 系薬剤では感受性が上昇しており、かつ高度耐性株の分離頻度も低下していた。NQs 系薬で OFLX 耐性株 ($\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$) は 1992 年 168 株中 2 株 ($50 \mu\text{g/ml}$), 1994 年 167 株中 1 株 ($12.5 \mu\text{g/ml}$) であったものが、1996 年は 7 株 ($12.5 \mu\text{g/ml}$ 2 株, $25 \mu\text{g/ml}$ 3 株, $50 \mu\text{g/ml}$ 2 株) 検出された。熊本ら¹⁰⁾ の報告においても 1995 年尿路感染症分離菌で 195 株中 11 株の耐性菌が検出されており、今後の動向に注意する必要があった。*K. pneumoniae* の感受性成績においては 1992 年, 1994 年の成績と比較するとほとんどの薬剤に対する感受性は変化していなかった。しかし、AZT を除く β -lactam 剤で、CBPs 系薬剤を含むすべての薬剤に高度耐性株が 1 株見つかった。この株は感

受性から metallo- β -lactamase 産生株と考えられる。このような株は千田ら¹¹⁾ でも報告されているが、われわれの分離した株は千田らの報告では感受性であった CPFX (MIC: $< 0.5 \mu\text{g/ml}$) に対しても中程度耐性 (CPFX MIC: $1.56 \mu\text{g/ml}$) を示しており、さらに耐性薬剤数が増えた株であると考えられる。*K. oxytoca* の感受性成績では 1992 年, 1994 年の成績と比較するとほとんどの薬剤に対して感受性が低くなっており耐性化傾向を示した。CBPs 系薬剤を除く β -lactam 剤および NQs 系薬剤で 3~5 株の高度耐性株が検出された。*K. pneumoniae* に比較すると、MIC₅₀ および MIC₉₀ で 2~4 倍感受性が低下している薬剤が多く、耐性化がより進んでいる傾向がみられた。

Table 11. Susceptibility distribution of 91 clinical isolates *Serratia marcescens*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
CTM								1	1	6	15	14	12	7	35	50	>100	
CTRX				14	30	17		7	7	6	5	1			4	0.39	12.5	
CAZ				2	40	22	10	10		3					4	0.39	1.56	
CZOP				1	58	19	3	1		2	2	1			4	0.2	1.56	
CPR			1	14	41	11	6	8	1	2	2	1			4	0.1	1.56	
SBT/CPZ								2	28	20	10	7	6	3	8	3.13	100	
LMOX						9	39	19	10	4	1		1	1		0.39	6.25	
FMOX							12	37	16	7	8	2			9	0.78	12.5	
CCL														1	7	>100	>100	
CFDN								1	4	11	13	22	9	4	8	12.5	>100	
CPDX							1	20	23	16	3	5	7	4	4	3.13	100	
CFTM							2	20	25	13	4	7	8	4	4	1.56	50	
CDTR							1	29	30	8	1	12	6			1.56	25	
CFIX				2	17	35	7	3	7	8	2	3	1	2	4	0.39	25	
CETB				30	21	11	7	7	5	4	2				4	0.2	6.25	
CFPN								5	37	25	9	7	4		4	3.13	12.5	
S-1090								4	2	13	24	10	11	12	15	25	>100	
IPM						3	48	32	4		2			1	1	0.39	0.78	
MEPM			4	56	22	1		1		1	2	1	3			0.05	0.1	
PAPM						37	43	3	1	3		2			1	0.39	0.78	
AZT				19	33	10	6	6	12	3					2	0.2	3.13	
TOB							15	37	21	4		8	1	2	3	1.56	25	
AMK							4	52	16	8	6	4			1	1.56	12.5	
OFLX					3	22	21	13	13	4	4	4	3	4		0.39	12.5	
CPFX			1	4	34	16	10	7	5	2	5	3	3	1		0.2	6.25	
LFLX				1	18	24	16	6	8	5	1	7	2	3		0.78	25	
LVFX				1	9	27	22	9	6	5	3	4	5			0.39	6.25	
TFLX			1	5	15	23	17	11	6	4	6	2	1			0.39	3.13	
FOM						1	7	24	24	9	3	2		1	1	1.56	>100	

PIPC: piperacillin, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CZOP: ceftazopran, CPR: cefpirome, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: ceftoram, CDTR: ceftitoren, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, FOM: fosfomycin

P. mirabilis の 1996 年の感受性成績では 1992 年、1994 年と大半の薬剤で抗菌力は大きく変化していなかったが、 β -lactamase 非産生で CBPs, CFDN, S-1090 以外の β -lactam 剤に高度耐性を示す株が 1 株分離され、この株は NQs 薬には感受性であった。耐性機序については不明であるが、*E. coli* の PBP に対する親和性から推察すると *E. coli* の PBP-3 のみに親和性の高い薬剤の耐性度が上昇していることから、この株は *P. mirabilis* における *E. coli* の PBP-3 に相当する部分に変異を起こしこれらの薬剤に対する耐性を獲得しているのではないかと考えられた。*P. vulgaris* の感受性成績では過去 2 回のデータと比較すると β -lactam 系薬剤に対してはわずかに感受性が低下していたが、その他の薬剤には変化していなかった。NQs 薬に高度耐性株が今回も 1 株分離され、過去 2 回と同様の傾向であり耐性株分離頻度の上昇傾向は認められな

った。*Providencia* spp. (*P. rettgeri* 28 株, *P. stuartii* 8 株) の感受性成績では 1994 年のデータと比較すると高度耐性株の分離頻度は変化していないが感受性株の感受性が若干低下していた。しかしほとんどの薬剤で MIC₅₀ および MIC₉₀ の値では逆に小さくなっており、耐性化傾向があるとは判断できないが、多数の NQs 薬高度耐性株が今回も検出された。*M. morgani* の感受性成績では *Providencia* spp. のデータと同様であったが、NQs 薬耐性株が 1994 年は 2 株であったのが 1996 年は 5 株分離されており今後の動向に注意が必要であると考えられた。

Citrobacter spp. の感受性成績では感受性の年度推移を見ると 1992 年度、1994 年度と大きな変化はないが感性株の分布が少し低感受性側にシフトしている傾向が認められた。*C. freundii* と *C. braakii* で全体に感受性分布に大きさ差はなかった。*E. cloacae* の感受性の年

Table 12. Susceptibility distribution of 24 clinical isolates *Neisseria gonorrhoeae*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
PCG					1	8		1	8	6							1.56	3.13
ABPC								8	1	5	10						1.56	3.13
AMPC								9	3	12							1.56	3.13
CTM				2	7		1	2	11	1							0.78	1.56
CTRX	9		1	8	6												0.05	0.1
CAZ				6	3	2	10	3									0.39	0.78
CZOP				9		1	14										0.39	0.39
CPR			6	3	1	3	11										0.2	0.39
SBT/CPZ				2	4	2	2	12	2								0.78	0.78
LMOX				1	6	2	7	8									0.39	0.78
FMOX						3	6	3	9	3							0.78	3.13
CCL							1	4	4	4	10	1					3.13	6.25
CFDN	2	5	2	7	8												0.05	0.1
CPDX		6	3		1	7	7										0.2	0.39
CFTM	1	1	7		1	5	8	1									0.2	0.39
CDTR	2	1	5	1	1	6	8										0.2	0.39
CFIX	6	3	6	7	2												0.025	0.05
CETB				9	4	6	5										0.1	0.39
CFPN	2	4	3		1	6	8										0.2	0.39
S-1090	9		3	11	1												0.025	0.05
IPM				2	7	3	12										0.2	0.39
MEPM		9	10	5													0.025	0.05
PAPM				9	7	8											0.1	0.2
AZT						7	2	3	12								0.78	1.56
OFLX			3	2	1	3		9	3		3						0.78	6.25
CPFX	2	3		1	3	1	5	6			3						0.39	6.25
LFLX				5		1	2	1	3	7	1	4					1.56	12.5
LVFX		2	3	1	1	2	8	4			3						0.39	6.25
TFLX	4	1	2	2	2	3	2	5	3								0.2	1.56
EM						1	4	8	9	2							0.78	1.56
CAM						1	6	9	8								0.78	1.56
MINO					3	5	11	5									0.39	0.78

PCG: benzylpenicillin, ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CZOP: ceftazopran, CPR: ceftiofime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: ceftiofime, CDTR: cefditoren, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, MINO: minocycline

度推移を見ると CEPs 薬は全体に平均 MIC 値が 1994 年度より低くなり 1992 年度の感性に近い値を示した。CBPs 薬は低感受性側にシフトしている傾向が認められ、NQS 薬では OFLX 耐性 ($\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$) 株は 1992 年は 93 株中 4 株の MIC が $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, 1994 年は 84 株中 11 株が $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$, 1996 年は 84 株中 5 株が $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示しており、耐性株の分離頻度では上昇傾向は見られないが、耐性株の高度化が認められた。*E. aerogenes* に対する 32 薬剤の抗菌力を調べた結果、NQS 薬には MIC が高い株が 2 株存在し、1994 年と同じであった。 β -lactam 薬で CPR, CZOP, CBPs 薬以外には約 30% の耐

性株が存在していたが、1994 年のデータと比較するとほとんどの薬剤で感受性株のわずかな低感受性化がおこっていた程度であり、ほとんど変わっていなかった。

Citrobacter spp. と *Enterobacter* spp. に対しほとんどの薬剤の抗菌力は感受性分布域が広く耐性菌も認められるのに対し、CBPs の抗菌力は優れ耐性菌も認められておらずすべての菌株に有効な薬剤と考えられた。*S. marcescens* の感受性の年度推移を見ると 1992 年度、1994 年度と大きな変化はないが 1996 年分離株では測定薬剤全体に感性株の分布が少し低感受性側にシフトしている傾向が認められた。1994 年の報告で危惧していた CBPs に対する高度耐性株の分離は 2 株のみ

Table 13. Susceptibility distribution of 54 clinical isolates *Branhamella catarrhalis*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
ABPC			1			1	1	1	4	4	11	16	14	1			12.5	25
AMPC			1			1	1	1	3	4	8	15	17	3			12.5	25
CTM								3	8	30	10	2	1				1.56	3.13
CAZ				6	30	14	2	2									0.1	0.2
CZOP					1	3	5	7	28	6	3	1					3.13	6.25
CPR			1	2	1	8	4	25	7	3	3						1.56	6.25
LMOX	5	17	24	8													0.025	0.05
FMOX			4	3	3	7	31	5	1								0.39	0.78
CCL							2	5	7	16	11	7	2	3	1		3.13	25
CFDN					5	18	21	7	3								0.39	0.78
CPDX						3	7	10	28	2	4						1.56	3.13
CFTM					2	6	4	5	23	10	2	2					1.56	3.13
CDTR		1	3	7	7	12	9	14		1							0.2	0.78
CFIX				3	7	9	25	10									0.39	0.78
CETB					1	4	1	2	23	13	10						3.13	12.5
CFPN				4	6	4	13	21	6								0.39	1.56
S-1090				1	1	3	5	3	12	24	2	3					3.13	3.13
IPM		4	3	20	25	1	1										0.05	0.1
MEPM	43	10	1														≤ 0.006	0.013
PAPM	4	10	27	12	1												0.025	0.05
TOB			1	4	9	30	9	1									0.2	0.39
OFLX					12	36	4		1	1							0.2	0.39
CPFX				14	33	4	1	1	1								0.1	0.2
LFLX						26	26					2					0.39	0.39
LVFX				1	51			1	1								0.1	0.1
TFLX		4	26	21	1	1	1										0.025	0.05
EM						11	33	8	2								0.39	0.78
CAM				3	6	30	9	5	1								0.2	0.78
MINO					27	22	4	1									0.1	0.2

ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, CTM: cefotiam, CAZ: ceftazidime, CZOP: ceftazopran, CPR: ceftiofime, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: ceftemam, CDTR: cefditoren, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, TOB: tobramycin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, MINO: minocycline

であり増加傾向は認められていないが、もっとも強い抗菌力を有する MEPM においても MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株が 91 株中 7 株分離されており、今後 CBPs 薬を含めた多剤耐性株の分離頻度が上昇してくる可能性を示唆している。

N. gonorrhoeae の感受性では MEPM, S-1090, CFIX の抗菌力はきわめて強く MIC₉₀ は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であり、S-1090 の成績は辻ら¹²⁾の成績同様に強い抗菌力を有していた。感受性の年度推移を見ると 1992 年度、1994 年度と比較すると、CBPs 薬を含む β -lactam 薬の MIC₅₀ あるいは MIC₉₀ で 1/2 程度の抗菌力の低下が認められた。OFLX 耐性株 (MIC: ≥ 0.39 $\mu\text{g/ml}$) の割合は 1996 年は 24 株中 15 株 (62.5%) で 1994 年度の 64% と大きな変化はなかったが耐性の高度化が起きていた。Tanaka ら¹³⁾の報告によると fluoroquinolons の抗菌力が 1981~1984 年分離菌に比較して 1992~1993

年分離菌の方が MIC₉₀ で 8~16 倍高くなっており耐性化が進んでいることが示されたが、われわれの成績ではその後の耐性株の分離頻度的には進んでいないようである。ABPC 高度耐性株 (MIC: ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$) は今回認められず、 β -lactamase 産生株も今回は検出されなかった。

B. catarrhalis の感受性では 1992 年、1994 年の成績と比較するとほとんどの測定抗菌薬に対しては若干感受性が低下しており、その中で NQs 系薬でわれわれの成績では今までは見つかっていない耐性株が 2 株 (OFLX MIC 1.56 & 3.13 $\mu\text{g/ml}$) が検出された。池本ら^{14,15)}の成績では OFLX の MIC で 1992 年に 2 $\mu\text{g/ml}$ 、1993 年に 1 $\mu\text{g/ml}$ がそれぞれ 1 株ずつ検出されている。また、 β -lactamase 非産生株は 54 株中 1 株分離されたのみであるが、米国の Doern ら¹⁶⁾の報告では 723 株中 34 株 (4.7%) 検出されており、われわれの

Table 14. Susceptibility distribution of 64 clinical isolates *Haemophilus influenzae*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
ABPC						10	24	8	7	3		2	2	4	3	1	0.39	50
AMPC							15	21	6	3	3	5	1		5	5	0.78	100
PIPC	7	8	15	11	9	2			1		1	1	2	4	2	1	0.05	50
CMD							7	24	11	6	8	4	4				1.56	12.5
CTM					1		3	20	22	2	8	5	3				1.56	12.5
CTRX	40	9	9	3	1	2											0.013	0.025
CAZ				1	26	22	10	3		2							0.2	0.39
CZOP					7	29	9	10	5	2		2					0.2	1.56
CPR			3	28	14	9	7	3									0.1	0.39
LMOX				10	30	7	6	9	2								0.1	0.78
FMOX							6	33	8	10	5	2					0.78	6.25
CCL								3	8	25	6	8	7	7			3.13	50
CFDN				1		3	34	12	6	3	4	1					0.39	3.13
CPDX			1	5	28	13	10	3	2	2							0.1	0.78
CFTM	1	20	15	15	8	2	1	2									0.025	0.1
CDTR		12	26	14	7	1	4										0.025	0.1
CFIX		1	11	34	4	5	5	3		1							0.05	0.39
CETB			4	7	27	6	4	10	2	1	2		1				0.1	0.78
CFPN		13	25	10	7	4	3		2								0.025	0.2
S-1090				2	38	14	3	5	2								0.1	0.78
IPM					2	4	10	16	22	4	4	2					0.78	3.13
MEPM			3	31	18	8	4										0.05	0.2
PAPM				4	17	21	6	10	3	3							0.39	1.56
AZT				8	39	6	4	3	4								0.1	0.78
TOB						3	21	40									1.56	1.56
OFLX			37	27													0.025	0.05
CPFX	31	31	2														0.013	0.013
LFLX			2	45	17												0.05	0.1
LVFX			63	1													0.025	0.025
TFLX	43	21															≤ 0.006	0.013
EM						2	1	1	6	30	22	2					3.13	6.25
CAM					1	3	1	1	2	17	24	15					6.25	12.5
MINO					7	36	17	3	1								0.2	0.39
FOM			5	7	7	16	7	3	1				1	5	10	2	0.2	100
ST				1	2	13	20	10	8	5	3			2			0.39	3.13

ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, PIPC: piperacillin, CMD: cefamandole, CTM: cefotiam, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CZOP: cefozopran, CPR: cefpirome, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CCL: cefaclor, CFDN: cefdinir, CPDX: cefpodoxime, CFTM: cefteteram, CDTR: cefditoren, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, MINO: minocycline, FOM: fosfomycin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim

方が β -lactamase 産生株の検出頻度は高くなっている。*H. influenzae* の感受性では β -lactamase 産生のペニシリン耐性株の分離頻度は今回 1996 年は 64 株中 12 株 18.8% と過去 2 回の 1992 年 10%, 1994 年 7% に比べて上昇しており、この頻度は嶋田ら¹⁷⁾、出口ら^{18,19)}、西岡ら²⁰⁾ の成績の 14~24% と同等であった。Doern ら²¹⁾ の米国における 1994 年から 1995 年にかけての *H. influenzae* についてのサーベイランス研究においては 1,537 株中 560 株 (36.4%) が β -lactamase 産生株であり、*B. catarrhalis* の場合とは異なりわれわ

れの値よりかなり高い分離率であった。日本においても米国のレベルまで上昇する可能性が懸念される。また、type b の *H. influenzae* の分離頻度について、Doern ら²¹⁾ は 1,469 株中 17 株 (1.2%) であり、まれになってきていると報告しているが、われわれも 1992 年に 1 株分離されたのみであり、1994 年 1996 年はまったく検出されなかった。

P. aeruginosa の感受性成績では抗菌力の強い薬剤が少ないことから MIC₅₀ に代えて MIC₈₀ で比較すると、もっとも抗菌力の強い薬剤は CPFX, TOB (MIC₈₀ =

Table 15. Susceptibility distribution of 92 clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	80%	90%	
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100				
PIPC							1		1	11	32	14	4	6	6	17	12.5	100	>100	
CTRX								1			3	5	4	19	21	39	100	>100	>100	
CAZ									3	15	32	14	6	10	7	2	3	3.13	25	50
CFS							1	1	6	39	17	2	6	7	9	4	3.13	50	100	
CZOP							1	6	23	16	16	11	7	5	6	1	3.13	25	50	
CPR							1	1		9	23	20	14	8	7	9	12.5	50	100	
SBT/CPZ								1		2	12	35	11	9	14	8	12.5	100	100	
LMOX									1		3	12	30	15	5	26	25	>100	>100	
IPM									11	33	19	6	11	11	1		3.13	12.5	25	
MEPM				1	1	5	17	23	11	12	6	5	5	5	1		0.78	6.25	25	
PAPM								2	2	13	17	36	15	6	1		12.5	25	25	
AZT							1	1	4	9	31	17	12	7	5	5	6.25	25	100	
TOB				2	3	21	41	6	4				1	2	2	10	0.78	3.13	>100	
AMK					1	1	4	11	19	33	9	1	4	1	8		6.25	12.5	50	
ABK					2	2	10	20	31	10	2	2	5	6	2		3.13	6.25	50	
OFLX					1		1	5	29	20	10	7	3	5	9	2	3.13	25	100	
CPFX				1	1	18	33	11	5	5	3	9	4	1	1		0.39	3.13	12.5	
LFLX					1			1	23	24	15	6	5	3	3	11	3.13	25	>100	
TFLX			1		1	6	29	23	7	6	4	11	1	3*			0.78	6.25	12.5	
MINO											4	10	35	27	5	11	25	50	>100	
FOM										3	7	16	30	12	4	20	25	>100	>100	

MIC > 25 $\mu\text{g/ml}$

PIPC: piperacillin, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CFS: cefsulodin, CZOP: ceftazopran, CPR: ceftiprome, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, ABK: arbekacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, TFLX: tosufloxacin, MINO: minocycline, FOM: fosfomicin

Table 16. The relationship of resistance to the 11 anti-pseudomonal agents against *Pseudomonas aeruginosa*

Anti-pseudomonal agents		No. of resistant strains											Total (%)				
		PIPC ≥ 50	CAZ ≥ 25	SBT/CPZ ≥ 50	CFS ≥ 25	CPR ≥ 25	IPM ≥ 12.5	AZT ≥ 25	TOB ≥ 12.5	AMK ≥ 25	OFLX ≥ 6.25	FOM ≥ 25					
Strain isolated in 1996	No. of resistant agents	0															13 (14.1)
	1						1					3	23				27 (29.3)
	2					6	3	1	1	1		4	10				13 (14.1)
	3	1				1	3	1				2	4				4 (4.3)
	4	4	2	6		6	1	3	1	1	1	4	4				8 (8.7)
	5				1	1				1		1	1				1 (1.1)
	6	2	1	2	2	2	1	1	1			3	3				3 (3.3)
	7	3	3	3	3	3	3	3				2	1				3 (3.3)
	8	5	4	6	6	5	3	6	2	1		4	6				6 (6.5)
	9	4	3	4	4	4	4	4	1	1		3	4				4 (4.3)
	10	6	5	6	6	6	3	6	4	6		6	6				6 (6.5)
11	4	4	4	4	4	4	4	4	4		4	4				4 (4.3)	
Total (%)		29 (31.5)	22 (23.9)	31 (33.7)	26 (28.3)	38 (41.3)	23 (25.0)	29 (31.5)	15 (16.3)	14 (15.2)	36 (39.1)	66 (71.7)					92 (100)

PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CFS: cefsulodin, CPR: ceftiprome, IPM: imipenem, AZT: aztreonam, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, FOM: fosfomicin

Table 17. Susceptibility distribution of 26 clinical isolates *Burkholderia cepacia*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%		
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100				
PIPC									1	2	7	6	5	4	1		12.5	50		
CTRX									1	2	5	4	9	1	2	2	25	100		
CAZ									4	15	5	2					3.13	6.25		
CZOP												2	8	8	5	3	50	>100		
CPR												1	4	12	5	2	25	100		
LMOX													2	4	7	13	50	100		
CFDN											1		7	4	8	3	3	>100		
CFIX								1			8	6	8	1	2		6.25	25		
CETB											14	9	3				3.13	12.5		
CFPN											4	17	3	2			6.25	12.5		
IPM												1	5	16	4		12.5	25		
MEPM								1	9	13	3						3.13	6.25		
PAPM												1	4	17	4		25	50		
AZT												1		1	8	13	1	2	50	100
OFLX												1	3	6	13	2		1	25	50
CPFX									1	6	4	11	1	2	1			12.5	50	
LFLX												2	7	13	1	2	1	25	100	
TFLX								1	2	4	6	10	2	1*				6.25	25	
MINO												5	1	8	6	4	1	1	12.5	50
ST										1	2	6	13	3		1		12.5	25	

*MIC>25 $\mu\text{g/ml}$

PIPC: piperacillin, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CZOP: ceftazidime, CPR: ceftazidime, LMOX: latamoxef, CFDN: cefdinir, CFIX: cefixime, CETB: ceftibuten, CFPN: ceftazidime, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, TFLX: tosufloxacin, MINO: minocycline, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim

Table 18. Susceptibility distribution of 49 clinical isolates *Stenotrophomonas maltophilia*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%		
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100				
CTRX															1	6	42	>100	>100	
CAZ									1	2	1	4	9	9	15	8		50	>100	
SBT/CPZ												1	6	14	15	11	2	50	100	
LMOX												4	16	16	10	3		12.5	25	
CFPN													1		3	9	32	4	100	100
OFLX								1	17	17	8	3	3					3.13	12.5	
CPFX									13	21	6	6	3					3.13	12.5	
LFLX										8	24	6	7	4				3.13	12.5	
TFLX					1	3	21	10	10	2	2							0.39	1.56	
MINO					1	14	23	6	4	1								0.39	1.56	
FOM															19	28	2	50	50	

CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, CFPN: ceftazidime, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, TFLX: tosufloxacin, MINO: minocycline, FOM: fosfomicin

3.13 $\mu\text{g/ml}$) であり、次いで TFLX, MEPM, ABK (MIC₈₀ = 6.25 $\mu\text{g/ml}$) であった。各抗菌薬の耐性率を前報⁹⁾と比較するとほとんどの薬剤で上昇しており、特に AMK は 1992 年 9.7%, 1994 年 5.7%, 1996 年 15.2%, FOM が 1992 年 33.0%, 1994 年 42.6%, 1996 年 71.7% と 1996 年で急激に上昇していたが、前

報で懸念した IPM に対する耐性株分離頻度は 1996 年は 25.0% と 1994 年の 22.1% からあまり上昇していなかった。また上記 11 抗菌薬すべてに感性を示した株の割合は 14.1% であり、1992 年 24.3%, 1994 年 32.8% と 1996 年は減少したが FOM に対する耐性株の割合が上昇した結果であった。しかも、今回初めて抗

Table 19. Susceptibility distribution of 46 clinical isolates *Acinetobacter* spp.*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																50%	90%
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
CTRX								1	1	2	14	19	4		5	25	>100	
CAZ							1	1	10	19	12		1	2		6.25	12.5	
CZOP						1	1	11	20	9		1		2	1	1.56	3.13	
CPR								1	2	12	18	4	6	2	1	3.13	12.5	
SBT/CPZ								3	2	16	18	5		1	1	6.25	12.5	
CFPN									1	2	12	21	5	3	2	25	100	
IPM				1	1	22	16	4	2							0.2	0.78	
MEPM				1		6	15	16	3	3	1	1				0.78	3.13	
PAPM				1	5	25	9	2	2	2						0.2	0.78	
TOB						1	3	23	10	1	1	1	1	3	1	1	0.78	50
AMK							4	19	15	2	1	2		2	1	1.56	25	
OFLX					1	19	18	6	1		1					0.39	0.78	
CPFX				1	18	20	4	2				1				0.39	0.78	
LFLX						3	20	16	4	2			1			0.39	1.56	
TFLX		1	10	20	10	4			1							0.05	0.2	
MINO				4	22	16	1	3								0.1	0.2	
FOM														12	25	9	100	>100

**A. baumannii* 35 strains, *A. genospecies* (3) 6 strains, *A. calcoaceticus* 2 strains, *A. junii* 2 strains, *A. haemolyticus* 1 strain

CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CZOP: ceftazopran, CPR: ceftiprome, CFPN: ceftapene, IPM: imipenem, MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, LFLX: lomefloxacin, TFLX: tosuflloxacin, MINO: minocycline, FOM: fosfomycin

緑膿菌薬 11 剤すべてに耐性を示す 4 株が分離され、10 剤に耐性を示す株も 6 株分離され、多剤耐性化傾向が進んでいることをうかがわせる成績であった。また、FOM 単剤に耐性を示す菌株の分離数が急激に上昇しており今後注意が必要であると考えられた。*B. cepacia* の感受性成績では 1994 年の成績と比較すると CBPs を含む β -lactam 剤に対しては感受性が低下しており、有効だと考えられる薬剤は MEPM と CAZ のみではないかと考えられた。鈴木ら²²⁾ の 1994 年分離株の成績と比較すると PIPC, CAZ ではほとんど変わらない成績であったが、MINO, IPM, OFLX に対しては鈴木らの成績の方が高感受性を示しており、分離年、分離材料、分離株数の問題などが原因ではないかと考えられた。また、CAZ 高度耐性株はわれわれの 1994 年には 1 株 (MIC 25 $\mu\text{g/ml}$)、鈴木らは 2 株 (MIC 50 & >100 $\mu\text{g/ml}$) 検出されたが、1996 年では検出されておらず今後の動向については注意が必要である。*S. maltophilia* の感受性成績では 1994 年の成績との比較ではほとんど変化がみられなかった。有効な薬剤として MINO, TFLX があるがそれ以外では NQs 薬と LMOX があげられる。NQs 薬で 1994 年に見られた高度耐性株が今回は検出されなかった。鈴木ら²²⁾ の成績と比較すると OFLX に対してやはり鈴木らの成績の方が高感受性であったが、MINO および CAZ については同様な成績であった。

Acinetobacter spp. の感受性成績では CEPs 薬剤、

AGs 薬剤には 1~5 株の高度耐性株が認められた。しかし CBPs 薬剤で 1994 年に認められた MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ を示す耐性株は今回は検出されなかった。今回初めて測定した FOM, CFPN, CTRX は弱い抗菌力しか有していないことが分かった。1994 年の結果と比較するとほとんどの薬剤は変化していなかった。鈴木ら²²⁾ の成績と比較すると、IPM および CAZ に対しては同様な感受性分布を示したが、MINO ではわれわれの成績の方が高感受性を示し、OFLX では逆に鈴木らの方が高感受性を示した。この原因としては分離年の違いと、構成菌種の違いによるのではないかと考えられた。

ほとんどのグラム陰性菌種に対し強い抗菌力を有する広域セフェム薬の CPR, CZOP, CBPs および NQs においても高度耐性株がほとんどの菌種で検出され、これらの耐性株が今後どのような検出頻度の推移を示すかを調べていくことは非常に重要なことと考えられる。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、および今後の抗菌薬開発の基礎データとしてもこのような最新のデータは重要であると考えられるので今後とも薬剤サーベイランス業務を継続していく予定である。

謝 辞

本稿を終えるに当たり、1996 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提供にご協力いただいた下記施設の諸先生方に深謝致します。

旭川医科大学医学部附属病院検査部、山形大学医学

部附属病院検査部, 東北大学医学部附属病院細菌検査室, 新潟大学医学部附属病院中央検査室, 癌研究会附属病院中央検査室, 三井記念病院中央検査部, 社会保険中京病院検査部, 名古屋大学医学部附属病院検査部, 大阪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, 天理よろづ相談所病院臨床病理部, 岡山大学医学部附属病院中央検査部, 愛媛大学医学部附属病院検査部, 大分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) 植手鉄男: 選択と臨床の実際 改訂 8 版, 抗生物質 p 221~224. 医薬ジャーナル社, 1992
- 2) 松田淳一, 菅原和行, 山口恵三: Clinical Laboratory Medicine 50—薬剤感受性検査—。モダンメディア 35: 336~338, 1989
- 3) 出口浩一: 日常診療に必要な臨床微生物学的検査—臨床と検査をつなぐハンドブック—。株式会社ユニオンエース, 1995
- 4) Manual of Clinical Microbiology Sixth Edition: American Society for Microbiology, Washington, D. C., 1995
- 5) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最少発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 6) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Approved standard M7-A4, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically-4th ed. NCCLS., Villanova, Pennsylvania, 1997
- 7) 佐々木繁, 長野馨, 木村美司, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Chemotherapy 43: 12~26, 1995
- 8) 木村美司, 長野馨, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。—その1 1994 年度分離グラム陽性球菌について—。Chemotherapy 44: 595~609, 1996
- 9) 長野馨, 木村美司, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。—その2 1994 年度分離グラム陰性菌について—。Chemotherapy 44: 610~625, 1996
- 10) 熊本悦明, 塚本泰司, 広瀬崇興, 他 (18 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17 報 1995 年), その1 感受性について。Jap. J. Antibiotics 50 (3): 219~250, 1997
- 11) Senda K, Arakawa Y, Ichiyama S, et al.: PCR Detection of Metallo- β -Lactamase Gene (blaIMP) in Gram-Negative Rods Resistant to Broad-Spectrum β -Lactams. J. Clin. Microbiol. 34: 2909~2913, 1996
- 12) Tsuji M, Ishii Y, Ohno A, et al.: In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of S-1090, a New Oral Cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemother. 39: 2544~2551, 1995
- 13) Tanaka M, Matsumoto T, Kobayashi I, et al.: Emergence of In Vitro Resistance to Fluoroquinolones in *Neisseria gonorrhoeae* Isolated in Japan. Antimicrob. Agents Chemother. 39: 2367~2370, 1995
- 14) 池本秀雄, 渡部一功, 森健, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (1992 年)。Jap. J. Antibiotics 49: 34~70, 1996
- 15) 池本秀雄, 渡部一功, 森健, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (1993 年)。Jap. J. Antibiotics 49: 107~143, 1996
- 16) Doern G V, Brueggemann A B, Pierce G P, et al.: Prevalence of Antimicrobial Resistance among 723 Outpatient Clinical Isolates of *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1994 and 1995: Results of a 30-Center National Surveillance Study. Antimicrob. Agents Chemother. 40: 2884~2886, 1996
- 17) 嶋田甚五郎, 中塩哲二: 一次医療機関における呼吸器感染症由来分離菌の薬剤感受性—全国 1,165 施設, 呼吸器感染者 13,225 例における収集成績—。Chemotherapy 42: 1103~1113, 1994
- 18) 出口浩一, 横田のぞみ, 古田昌美, 他: 近年に分離した臨床分離株に対する Cefotaxime の抗菌活性。Jap. J. Antibiotics 45 (11): 1421~1450, 1992
- 19) 出口浩一, 横田のぞみ, 古田昌美, 他: 市中の気道系感染症由来臨床分離株に対する Cefetamet の抗菌活性。Jap. J. Antibiotics 45 (11): 1451~1459, 1992
- 20) 西岡きよ, 萩原央子, 大野勲, 他: 呼吸器感染症起炎菌の動向と *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* 及び *Moraxella catarrhalis* の抗生物質感受性: 1994 年~1995 年の検討。Jap. J. Antibiotics 50: 768~775, 1997
- 21) Doern G V, Brueggemann A B, Pierce G P, et al.: Antibiotic Resistance among Clinical Isolates of *Haemophilus influenzae* in United States in 1994 and 1995 and Detection of β -Lactamase-Positive Strains Resistant to Amoxicillin-Clavulanate: Results of a National Multicenter Surveillance Study. Antimicrob. Agents Chemother. 41: 292~297, 1997
- 22) 鈴木由美子, 古田昌美, 田中節子, 他: 近年に検出したブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の動向と薬剤感受性。Jap. J. Antibiotics 48: 1264~1273, 1995

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

—No. 2 against Gram-negative bacteria isolated in 1996—

Isamu Yoshida¹⁾, Kaoru Nagano²⁾, Yoshiji Kimura¹⁾,
Isao Higashiyama¹⁾ and Shimaru Sasaki¹⁾

¹⁾ Discovery Research Laboratories, Shionogi and Co., Ltd., 3-1-1 Futaba-cho,
Toyonaka, Osaka 561-0825, Japan

²⁾ Clinical Research Department, Shionogi and Co., Ltd.

We used agar-dilution MIC determinations to assess the activity of various antibacterial agents against clinical isolates (20 Gram negative aerobic bacteria, 1,178 strains), which were isolated in 1996 at 16 facilities in Japan and compared the results with those of similar study in 1992 and 1994. Most cepheems, carbapenems (CBPs), aztreonam, aminoglycosides (AGs) and new quinolones (NQs) exhibited high antibacterial activity against *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. and *Morganella morganii* with an MIC₉₀ of less than 3.13 µg/ml. However, several strains highly resistant to NQs appeared among most bacterial species. One strain of β-lactamase non-producing *Proteus mirabilis* proved a resistance against most β-lactam antibiotics. NQs showed low activity against *Providencia* spp. with an MIC₉₀ of more than 25 µg/ml. The agents which demonstrated higher antibacterial activity against *Citrobacter* spp. and *Enterobacter* spp. were cefpirome (CPR), ceftazidime (CAZ), CBPs, AGs and NQs. While CBPs, CPR, CAZ, and ceftazidime (CAZ) showed high antibacterial activity against *Serratia marcescens* with MIC₉₀ of 0.1 ~1.56 µg/ml. Most agents exhibited high antibacterial activity against *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* and *Neisseria gonorrhoeae*. However, the rate of NQs-resistant *N. gonorrhoeae* strains was accounted a high level at 62.5%. β-lactamase producing *H. influenzae* strains were detected at the rate of 18.8%, which was an increase compared with the 10.0% in 1992 and the 7.0% in 1994. The agents which demonstrated the highest antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa* were tobramycin, ciprofloxacin, meropenem (MEPM), tosufloxacin (TFLX) and arbekacin with an MIC₈₀ of less than 6.25 µg/ml. The rate of *P. aeruginosa* strains which showed sensitivity to all of the 11 anti-pseudomonal agents came to 14.1% in 1996, compared to 24.3% in 1992 and 32.8% in 1994. However, *P. aeruginosa* strains resistant to all eleven agents were detected in 4 strains, and strains resistant to 10 agents were detected in 6 strains. These findings indicate an increase in the number of resistant agents against *P. aeruginosa* in 1996 as compared to 1992 and 1994. Agents which showed high antibacterial activity against *Burkholderia cepacia* with an MIC₉₀ of less than 6.25 µg/ml were CAZ and MEPM. Minocycline and TFLX exhibited the highest antibacterial activity against *Stenotrophomonas maltophilia* and *Acinetobacter* spp. with MIC₉₀ of 1.56 µg/ml and 0.2 µg/ml, respectively.