

各種抗菌薬に対する2006年臨床分離好気性グラム陽性球菌 および嫌気性菌の感受性サーベイランス

山口高広¹⁾・吉田 勇¹⁾・伊藤喜久²⁾・橘 峰司²⁾・高橋長一郎³⁾・
賀来満夫⁴⁾・金光敬二^{4,5)}・岡田正彦⁶⁾・堀川良則⁶⁾・塩谷讓司⁷⁾・
木野博至⁸⁾・小野由可⁸⁾・馬場尚志⁹⁾・松尾収二¹⁰⁾・浅利誠志¹¹⁾・
豊川真弘¹¹⁾・松岡喜美子¹²⁾・草野展周¹³⁾・能勢資子¹³⁾・村瀬光春¹⁴⁾・
宮本仁志¹⁴⁾・犀川哲典¹⁵⁾・平松和史¹⁵⁾・河野 茂¹⁶⁾・柳原克紀¹⁶⁾・
山根誠久¹⁷⁾・仲宗根 勇¹⁷⁾・巻 秀樹¹⁾・山野佳則¹⁾

¹⁾ 塩野義製薬株式会社創薬・疾患研究所

²⁾ 旭川医科大学病院

³⁾ 山形大学医学部附属病院

⁴⁾ 東北大学病院

⁵⁾ 福島県立医科大学病院

⁶⁾ 新潟大学医歯学総合病院

⁷⁾ 癌研究会明病院

⁸⁾ 三井記念病院

⁹⁾ 名古屋大学医学部附属病院

¹⁰⁾ 天理よろづ相談所病院

¹¹⁾ 大阪大学医学部附属病院

¹²⁾ 大阪府立急性期・総合医療センター

¹³⁾ 岡山大学病院

¹⁴⁾ 愛媛大学医学部附属病院

¹⁵⁾ 大分大学医学部附属病院

¹⁶⁾ 長崎大学病院

¹⁷⁾ 琉球大学医学部附属病院

(2010年11月12日受付)

日本国内の16医療施設において、2006年に種々の臨床材料から分離された好気性グラム陽性球菌(26菌種, 1022株)および嫌気性菌(23菌種, 184株)について、微量液体希釈法または寒天平板希釈法で注射用抗菌薬の抗菌活性を調べた。*Staphylococcus aureus*の53.0%が、methicillin耐性*S. aureus*(MRSA)、*Staphylococcus epidermidis*の65.8%が、methicillin耐性*S. epidermidis*(MRSE)であり、いずれも高い頻度を維持していた。MRSAおよびMRSEに対して良好な抗菌活性を示したのは、vancomycin(VCM)

と quinupristin/dalfopristin (QPR/DPR) で、MIC₉₀ は 2 µg/mL 以下であった。*Streptococcus pneumoniae* を penicillin 結合蛋白の変異に基づいて分類した penicillin 低感受性 *S. pneumoniae* (gPISP) と penicillin 耐性 *S. pneumoniae* (gPRSP) を合わせた割合は 87.6% であった。gPISP, gPRSP に対してセフェム系抗菌薬の ceftriaxone, cefpirome と cefepime, 全てのカルバペネム系抗菌薬, VCM, teicoplanin (TEIC), linezolid (LZD) と QPR/DPR が 1 µg/mL 以下の MIC₉₀ を示した。*Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecium* の全ての株に対する VCM と TEIC の MIC は、いずれも 2 µg/mL 以下であり、低感受性や耐性株は見られず、優れた抗菌活性を示した。一方、LZD は、*E. faecalis* および *E. faecium* において低感受性を示す株が各々 10.9%, 3.5% 存在した。また、QPR/DPR では、*E. faecium* において低感受性または耐性を示す株が 24.4% 存在した。嫌気性菌の *Clostridium difficile* に対し、VCM は優れた抗菌活性を維持しており、MIC は全て 1 µg/mL 以下であった。*Peptococcus* 科、*Bacteroides* 属や *Prevotella* 属に対して、カルバペネム系抗菌薬は良好な抗菌活性を有していたが、*B. fragilis* において耐性株が散見されており、今後さらに注意する必要があると考えられた。

臨床分離株に対する薬剤感受性動向の最新情報から得られる知見は、エンピリック治療を行う上での抗菌薬の適正使用、あるいは起因菌同定後の感受性検査を行う際の抗菌薬選択において、きわめて重要であり、新規抗菌薬の開発や既発売抗菌薬を評価する際にも欠かすことはできない。我々は、最新の臨床分離株に対する薬剤感受性動向の把握を目的に、1992年より隔年で日本国内の多数の医療施設の協力により収集した臨床分離株を用いて、市販抗菌薬の薬剤感受性調査を実施し、その成績を報告している¹⁻¹³⁾。今回、2006年に全国の16医療施設において各種臨床材料より分離された好気性グラム陽性球菌(26菌種、1022株)および嫌気性菌(23菌種、184株)の各種抗菌薬に対する感受性の調査結果を報告する。

材料と方法

1. 使用抗菌薬

微量液体希釈法による MIC 測定時にはフローズプレート(栄研化学)を使用した。測定薬剤

は、ペニシリン系抗菌薬(PCs): benzylpenicillin (PCG), ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), oxacillin (MIPIC), セフェム系抗菌薬(CEPs): cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ), flomoxef (FMOX), ceftriaxone (CTRX), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), cefpirome (CPR), cefozopran (CZOP), cefepime (CFPM), カルバペネム系抗菌薬(CBPs): doripenem (DRPM), meropenem (MEPM), imipenem (IPM), panipenem (PAPM), biapenem (BIPM), グリコペプチド系抗菌薬(GPs): vancomycin (VCM), teicoplanin (TEIC), その他: minocycline (MINO), linezolid (LZD), quinupristin/dalfopristin (QPR/DPR), sulfamethoxazole-trimethoprim (ST), arbekacin (ABK)を使用した。なお、QPR/DPR (混合比3:7)は合剤の濃度として表記し、ST (混合比19:1)は、trimethoprimの濃度で表記した。ただし、寒天平板希釈法により MIC 測定を行った以下の抗菌薬は、力価の明らかな原末を用いた。PCs: PCG (U. S. Pharmacopeia (USP), ABPC (USP), CEPs: CMZ (USP),

FMOX (塩野義製薬), CTX (USP), CTRX (USP), CAZ (USP), CPR (塩野義製薬), CZOP (武田薬品工業), CFPM (USP), cefoperazone (CPZ, USP), sulbactam (SBT, USP), latamoxef (LMOX, 塩野義製薬), CBPs: DRPM (塩野義製薬), MEPM (USP), IPM (USP), PAMP (第一三共), BIPM (和光純薬), GPs: VCM (塩野義製薬), その他: clindamycin (CLDM, USP), fosfomycin (FOM, 塩野義製薬)。適応菌種等を参考にして, 適宜, 測定抗菌薬を選択した。

2. 使用菌株

日本国内の16医療施設において, 種々の臨床材料から2006年に分離された好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の各菌種を用いた。各施設より各菌種3~13株ずつの分与を受けた。なお, 分与菌株は耐性を考慮せずに収集した。菌株は収集後に, Manual of Clinical Microbiology Eighth Edition¹⁴⁾に準じた方法で再度同定した。収集株数は好気性グラム陽性球菌が26菌種1022株, 嫌気性菌が23菌種184株であった。これら以外にMIC測定の精度管理用としてClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)の指定株を使用した^{15~17)}。

3. 抗菌薬感受性試験

MICはCLSIの推奨法^{16,17)}に準じた微量液体希釈法または寒天平板希釈法, あるいは日本化学療法学会の標準法(微量液体希釈法)¹⁸⁾により測定した。感受性測定用培地として*Streptococcus*属以外の好気性菌ではcation濃度を調整したMueller-Hinton broth (CAMHB)を, *Streptococcus*属では5%馬溶血液添加CAMHBを使用した。ただし, *Staphylococcus*属におけるMIPICのMIC測定では2%NaCl添加CAMHBを, STのMIC測定では7.5%馬溶血液添加CAMHBを使用した。また, FOMのMIC測定は25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のglucose-6-phosphateを添加したMueller-Hinton agarを用いた寒天平板希釈法で行った。一方, 嫌気性菌の場合

は, 感受性測定用培地として5%ヒツジ溶血液, hemin 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, Vitamin K1 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ をそれぞれ添加したBrucella agarを用いた寒天平板希釈法で行った。試験菌株の耐性分類はCLSIの基準^{15,17)}に従ったが, *Streptococcus pneumoniae*はpenicillin結合タンパク質(PBP)の変異により分類した。

4. Polymerase chain reaction (PCR)

*S. pneumoniae*におけるPBPの変異の検出は, penicillin耐性肺炎球菌遺伝子検出試薬 ver. 2.0 (湧永製薬)を用いて行った。

結果

1. *Staphylococcus*属

1) *Staphylococcus aureus*

測定した215株の内, methicillin感性*S. aureus* (MSSA), methicillin耐性*S. aureus* (MRSA)は各々101株(47.0%), 114株(53.0%)であった。Fig. 1に示した通り, 調査を開始した1992年以降, MRSAの分離頻度は, 50~60%を推移しており, 特に変化は認められなかった。分離頻度を入院・外来別に見ると, 入院患者: 59.0%, 外来患者: 29.3%となり, 入院患者由来のMRSA分離頻度が, 外来患者由来の2倍程度高い傾向に変化はなかった。MSSAとMRSAの各種抗菌薬に対する感受性分布をTable 1と2に示した。MSSAに対しては, 測定した大半の抗菌薬は強い抗菌活性を示した。CEPsにおいては特に, FMOX, CEZ, CTMが強く, MIC₉₀は1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。CBPsは全て優れた抗菌活性を示し, MEPMのMIC₉₀が0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった以外は全て0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。STもCBPsと同様に強い抗菌活性を示し, MIC₉₀は0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。VCM, TEIC, QPR/DPRも良好な抗菌活性を示し, MIC₉₀は1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を示した。LZDにおいては, MIC 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す株は存在しな

Fig. 1. Incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in clinical strains of *S. aureus* isolated in 1992 to 2006.

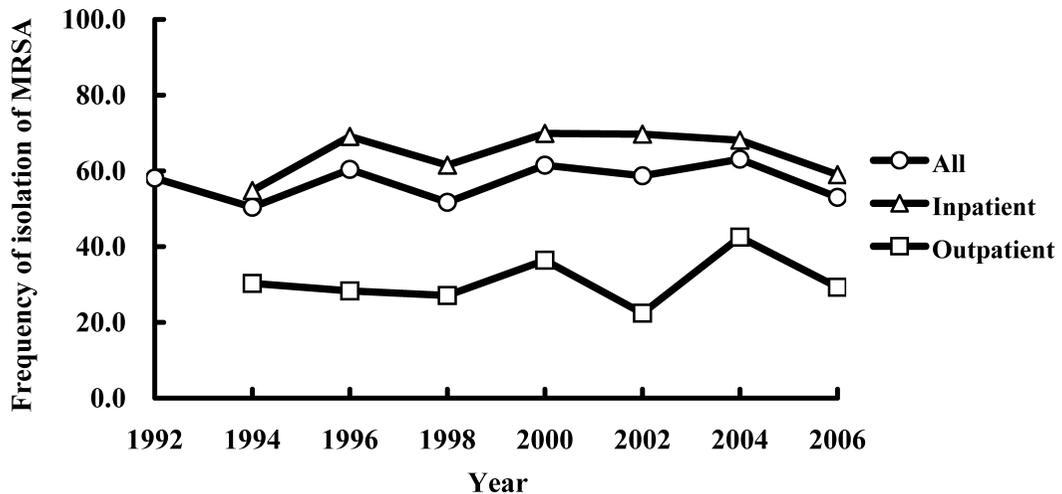


Table 1. Susceptibility distribution of 101 clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)¹⁾.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
ABPC		35	8	10	5	13	10	13	2	3	1	1	0.5	8
PIPC				2	25	21	8	10	5	9	7	14	4	>64
MPIPC		1	49	45	5	1							0.5	0.5
CEZ			1	52	45	2	1						0.5	1
CTM			1	6	84	10							1	1
CMZ					14	87							2	2
FMOX				94	7								0.5	0.5
CTRX					2	33	64	2					4	4
CAZ					1	1	1	88	10				8	8
CTX				1	9	80	11						2	4
CPR				4	77	20							1	2
CZOP				1	57	42	1						1	2
CFPM					1	17	79	3	1				4	4
DRPM	101												≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	77	23	1										≤ 0.063	0.125
IPM	101												≤ 0.063	≤ 0.063
PAPM	101												≤ 0.063	≤ 0.063
BIPM	95	6											≤ 0.063	≤ 0.063
MINO	6	49	39					3	4				0.125	0.25
VCM			1	53	46	1							0.5	1
TEIC			4	52	38	7							0.5	1
LZD						16	85						4	4
QPR/DPR		1	52	47	1								0.25	0.5
ST	92	8	1										≤ 0.063	≤ 0.063
FOM ²⁾		3	10	28	19	13	21		1	1	1	4	1	4

¹⁾ MPIPC MIC: $\leq 2 \mu\text{g/mL}$, ²⁾ agar dilution method

Abbreviations: ABPC: ampicillin, PIPC: piperacillin, MPIPC: oxacillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CTX: cefotaxime, CMZ: cefmetazole, FMOX: flomoxef, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CPR: ceftioime, CZOP: ceftioime, CFPM: cefepime, DRPM: doripenem, MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, BIPM: biapenem, MINO: minocycline, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin, LZD: linezolid, QPR/DPR: quinupristin/dalfopristin, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, FOM: fosfomicin

Table 2. Susceptibility distribution of 114 clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)													50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
ABPC					1		1		32	41	36	3	32	64	
MPIPC							1	2	1	6	4	100	>64	>64	
FMOX							3	9	2	4	31	65	>64	>64	
CTRX								1	2	6	3	102	>64	>64	
CAZ									2	4	6	102	>64	>64	
CTX						1		1	7	3	1	101	>64	>64	
DRPM		3	4	2	5	1	8	43	40	8			8	16	
MEPM			1	3	3	3	6	9	53	31	5		16	32	
IPM		3	4	4	3	2	2	7	20	50	19		32	64	
PAPM		1	6	2	5	2	1	16	39	35	7		16	32	
BIPM		1	2	2	3	5	4	5	30	45	17		32	64	
MINO	1	17	10	6	1	1	2	7	25	44			16	32	
VCM				19	93	2							1	1	
TEIC			1	27	66	17	2	1					1	2	
LZD					2	70	42						2	4	
QPR/DPR			15	97	2								0.5	0.5	
ST	88	24	2										≤ 0.063	0.125	
ABK			4	24	31	43	10	2					1	4	

* MPIPC MIC: $\geq 4 \mu\text{g/mL}$.

Abbreviations: See Table 1 footnote. ABK: arbekacin

かったものの、CLSIの感性ブレイクポイントである $4 \mu\text{g/mL}$ を示す株が全体の84%を占める結果となった。MINOも MIC_{90} が $0.25 \mu\text{g/mL}$ と強い抗菌活性を示したが、低感受性 ($\text{MIC } 8 \mu\text{g/mL}$) や耐性 ($\text{MIC } 16 \mu\text{g/mL}$ 以上) を示す株も7株存在した。FOMの MIC_{90} は $4 \mu\text{g/mL}$ であったが、 MIC が $64 \mu\text{g/mL}$ 以上の株も4株存在した。

MRSAに対して良好な抗菌活性を示したのはVCM, QPR/DPR, STで、 MIC_{90} は $1 \mu\text{g/mL}$ 以下であった。一方、TEICも MIC_{90} は $2 \mu\text{g/mL}$ と良好な抗菌活性を示したが、MSSAの場合と比べて、感受性の分布域が少し耐性側に広がっている傾向が認められた。また、LZDに対しては、MSSAと同様に、 MIC が $4 \mu\text{g/mL}$ を示す株が全体の37%を占めていた。ABKの MIC_{90} は $4 \mu\text{g/mL}$ であったが、 MIC が $8 \mu\text{g/mL}$ を示す耐性株も2株存在した。全ての β -ラクタム系抗菌薬 (BLs) とMINOの MIC_{90} はすべて $16 \mu\text{g/mL}$ 以上であった。

2) *Staphylococcus epidermidis*

測定した117株の内、methicillin感性 *S. epider-*

midis (MSSE) は40株 (34.2%)、methicillin耐性 *S. epidermidis* (MRSE) は77株 (65.8%) で、耐性株の頻度は *S. aureus* よりも高かった。各々の各種抗菌薬に対する感受性分布を Table 3と4に示した。MSSEに対して、PCsを含むBLsの多くは、 $2 \mu\text{g/mL}$ 以下の MIC_{90} を示し、特にCBPsの MIC_{90} は全て $0.063 \mu\text{g/mL}$ 以下であった。また、VCM, LZD, QPR/DPRも良好な抗菌活性を示し、 MIC_{90} は $2 \mu\text{g/mL}$ 以下であった。一方、TEICの MIC_{90} は $8 \mu\text{g/mL}$ となり、低感受性株 ($\text{MIC } 16 \mu\text{g/mL}$) および耐性株 ($\text{MIC } 32 \mu\text{g/mL}$ 以上) も1株ずつ存在した。またMRSAを含む *S. aureus* に対して良好な抗菌活性を有していたSTは、MSSEにおいて耐性 ($\text{MIC } 4 \mu\text{g/mL}$ 以上) を示す株が6株 (5.0%) 存在した。

VCM, LZD, QPR/DPRは、MRSEに対しても良好な抗菌活性を示し、 MIC は全て $2 \mu\text{g/mL}$ 以下であった。TEICでは MIC が $16 \mu\text{g/mL}$ 以上の低感受性および耐性株が19株 (24.7%) 存在し、 MIC_{90} も $16 \mu\text{g/mL}$ となった。また、STに対し耐性を示

Table 3. Susceptibility distribution of 40 clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* (MSSE)¹⁾.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
ABPC	14	1	14	6	2	3								0.25	1
PIPC		6	8	2	12	9	2	1						1	2
MPIPC	6	25	9											0.125	0.25
CEZ		2	24	13	1									0.25	0.5
CTM			3	32	4	1								0.5	1
FMOX			3	17	17	2	1							0.5	1
CTRX				8	25	7								1	2
CAZ						3	35	2						4	4
CTX			3	25	12									0.5	1
CPR		2	24	12	2									0.25	0.5
CZOP			4	33	3									0.5	0.5
CFPM			3	19	16	2								0.5	1
DRPM	40													0.016	0.031
MEPM	39	1												0.063	0.063
IPM	40													0.016	0.016
PAPM	40													0.016	0.031
BIPM	40													0.031	0.063
VCM					21	19								1	2
TEIC				2	4	15	11	6	1	1				2	8
LZD				1	25	13	1							1	2
QPR/DPR		32	8											0.125	0.25
ST	13	7	13	1			2	3	1 ²⁾					0.125	4

¹⁾ MPIPC MIC: ≤ 0.25 $\mu\text{g/mL}$, ²⁾ MIC: >8 $\mu\text{g/mL}$.

Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 4. Susceptibility distribution of 77 clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)¹⁾.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
ABPC				2	3	2	9	25	21	10	5			8	32
PIPC					1	5	8	11	15	10	14	13		16	>64
MPIPC						8	10	9	9	11	10	20		32	>64
CEZ			1	10	25	22	7	3	1	3	5			4	64
CTM					11	29	30	4	3					2	4
FMOX						7	13	22	16	10	8	1		8	64
CTRX						1	4	11	24	22	6	9		16	>64
CAZ							7	22	31	9	8			32	>64
CTX					2	2	9	20	26	7	3	8		16	>64
CPR				2	10	21	16	17	5	5	1			4	16
CZOP				2	19	34	12	3	7					2	8
CFPM						9	14	18	18	8	3	7		8	64
DRPM		5	7	10	15	8	13	11	7	1				2	16
MEPM			2	8	14	12	12	14	7	8				4	32
IPM	7	6	10	12	12	2	6	7	8	6	1			1	16
PAPM		7	11	14	8	9	6	8	7	7				1	16
BIPM		2	4	8	18	5	10	13	8	6	3			4	32
VCM					19	58								2	2
TEIC					2	3	26	27	16	2	1			8	16
LZD				3	69	5								1	1
QPR/DPR		50	27											0.125	0.25
ST	6	21	24				1	15	10 ²⁾					0.25	>8

¹⁾ MPIPC MIC: ≥ 0.5 $\mu\text{g/mL}$, ²⁾ MIC: >8 $\mu\text{g/mL}$. Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 5. Susceptibility distribution of 37 clinical isolates of *Staphylococcus haemolyticus*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)													50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
ABPC	2				5	1	2		3	7	7	10	32	>64	
MPIPC	1	2	1	3	1			3	4	2	4	16	64	>64	
FMOX				2	5	3	9	3	10	1	2	2	4	64	
CTRX						2	3	3	3	8	7	11	32	>64	
CAZ							2	1	7	6	5	16	64	>64	
CTX					4	2	2	4	9	5	2	9	16	>64	
CPR			2	4	4	5	3	7	2	1		9	8	>64	
CZOP			1	2	7	5	6	6	1			9	4	>64	
CFPM				1	3	4	2	6	2	6	3	10	32	>64	
DRPM	5	4	4	5	2	2	3		3	2	6	1	1	64	
MEPM	1	3	4	2	7	2	3	2	3	1	7	2	2	64	
IPM	12	3	4	1	1		1	1	2	1	2	9	0.25	>64	
PAPM	9	4	3	3	1	1	1	1	3		2	9	0.5	>64	
BIPM	3	3	3	3	7		3	3		2	2	8	1	>64	
VCM				4	28	5							1	2	
TEIC		1	1		1	14	14	3	3				4	8	
LZD				1	33	3							1	1	
QPR/DPR		2	32	3									0.25	0.25	
ST	1	5	7	9	3	1		1	10*				0.5	>8	

* MIC: $>8 \mu\text{g/mL}$. Abbreviations: See Table 1 footnote.

す株が、MRSEにおいても認められ、その株数は26株(33.8%)とMSSEにおける割合よりも多かった。BLsの抗菌活性は弱く、CTMおよびCZOPのMIC₉₀がそれぞれ4 $\mu\text{g/mL}$ 、8 $\mu\text{g/mL}$ であった。他は、すべて16 $\mu\text{g/mL}$ 以上であった。

3) *Staphylococcus haemolyticus*

測定した37株の内、33株(89.2%)はmethicillin耐性株であり、測定抗菌薬の多くに対して広い感受性分布を示した(Table 5)。良好な抗菌活性を示したのはVCM、LZD、QPR/DPRでMIC₉₀は2 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。一方、TEICに対しては低感受性株を3株(8.1%)認めた。STに対しても耐性株を11株(29.7%)認めた。

4) *Staphylococcus saprophyticus*

測定した4株に対してCBPs、QPR/DPR、STは強い抗菌活性を示し、いずれもMICは全て0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下となった(Table 6)。VCM、TEIC、LZDも強い抗菌活性を示し、MICは全て2 $\mu\text{g/mL}$ 以下となった。

5) *Staphylococcus lugdunensis*

測定した21株の内、methicillin耐性株は1株のみであった。したがって、CEPsも比較的強い抗菌活性を示し、中でもFMOXは全てのmethicillin感性株に対してMICは0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。全ての株に対し、VCM、TEIC、LZD、QPR/DPR、STのMICは、1 $\mu\text{g/mL}$ 以下を示した。methicillin感性株に対し、CBPsのMICは0.25 $\mu\text{g/mL}$ 以下と強い抗菌活性を示した(Table 7)。

6) *Staphylococcus capitis*

測定した12株の内、6株がmethicillin耐性株であった。これら12株に対してVCM、TEIC、LZD、QPR/DPRのMICは全て2 $\mu\text{g/mL}$ 以下を示した(Table 8)。STも強い抗菌活性を示し、ほとんどの株に対し、0.063 $\mu\text{g/mL}$ 以下のMICを示したが、8 $\mu\text{g/mL}$ のMICを示す耐性株も1株存在した。一方、BLsに対しては幅広い感受性を示し、MIC₉₀は16 $\mu\text{g/mL}$ 以上であった。

Table 6. Susceptibility distribution of 4 clinical isolates of *Staphylococcus saprophyticus*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64
ABPC			2	1			1					
MPIPC				1	3							
FMOX				1	3							
CTRX								2	2			
CAZ									1	3		
CTX							3	1				
CPR				1	3							
CZOP					2	2						
CFPM					1	2	1					
DRPM	2	2										
MEPM			4									
IPM	4											
PAPM	4											
BIPM		3	1									
VCM				1	3							
TEIC				1		3						
LZD					2	2						
QPR/DPR		1	1	2								
ST	2	1		1								

Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 7. Susceptibility distribution of 21 clinical isolates of *Staphylococcus lugdunensis*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64		
ABPC	1	6	10	1			2				1		0.25	4
MPIPC			1	12	7							1	0.5	1
FMOX			1	19								1	0.5	0.5
CTRX					2	2	16					1	4	4
CAZ							1	4	15			1	16	16
CTX				2	14	4						1	1	2
CPR			2	7	11						1		1	1
CZOP			1	6	13						1		1	1
CFPM				2	8	10						1	2	2
DRPM	7	13								1			0.125	0.125
MEPM		6	14							1			0.25	0.25
IPM	20										1		0.031	0.031
PAPM	20										1		0.031	0.063
BIPM	2	14	4								1		0.125	0.25
VCM				13	8								0.5	1
TEIC			8	13									0.5	0.5
LZD				4	17								1	1
QPR/DPR		21											0.125	0.125
ST	2	7	12										0.25	0.25

Abbreviations: See Table 1 footnote.

7) 他の coagulase-negative *Staphylococcus* 属 (CNS) *Staphylococcus caprae* 10株, *Staphylococcus warneri* 9株, *Staphylococcus hominis* 8株, *Staphylococcus* spp. 4株の各種抗菌薬に対する感受性分布をまとめて Table 9 に示した。測定した

Table 8. Susceptibility distribution of 12 clinical isolates of *Staphylococcus capitis*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64		
ABPC	4		3						1	2	2		0.25	64
MPIPC	1	3	2	1							1	4	0.25	>64
FMOX		1	1	4	1				3		1	1	0.5	64
CTRX				1	4	2					1	1	2	>64
CAZ						3	4				2	3	4	>64
CTX			2	3	2				1	1		3	1	>64
CPR	1	3	3				2	1		2			0.25	32
CZOP	1	2	1	3			3		2				0.5	16
CFPM	1	1	2	2	1				1	2		2	0.5	>64
DRPM	7				1	1		1	2				0.031	16
MEPM	5	2				1	1	1		2			0.125	32
IPM	7		2						1	2			0.016	32
PAPM	7		1	1				1		2			0.016	32
BIPM	6	1				2			1	2			0.063	32
VCM				1	9	2							1	2
TEIC		1	3	7	1								0.5	0.5
LZD					9	3							1	2
QPR/DPR		2	4	6									0.25	0.5
ST	11							1					≤ 0.063	≤ 0.063

Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 9. Susceptibility distribution of 31 clinical isolates of miscellaneous coagulase-negative staphylococci¹⁾.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64		
ABPC	5	1	4	3	2	1	6	3	3	3			2	16
MPIPC	2	6	5	2	3	1	2	2			2	6	1	>64
FMOX			9	9	3	3	3	2	2				1	16
CTRX					6	1	6	6	5	2	1	4	8	>64
CAZ							7	6	4	4	3	7	16	>64
CTX				6	5	2	5	6	2	1		4	4	>64
CPR		4	7	6	5	4		1	1	1	2		0.5	16
CZOP			6	8	7	5	1	1	3				1	8
CFPM			4	2	9	5	3	3		1	1	3	2	64
DRPM	16	3	2	2	1	1	5	1					0.063	4
MEPM	6	6	6	2	3	1	4	2	1				0.25	4
IPM	20	3	1	1		5		1					0.031	2
PAPM	18	3	2	2		3	2	1					0.031	2
BIPM	13	3	3	2	3	1	2	3	1				0.125	8
VCM				7	22	2							1	1
TEIC		2	5	12	7	4				1			0.5	2
LZD				1	22	7	1						1	2
QPR/DPR		1	23	5	2								0.25	0.5
ST	17	3	1	4			1	4	1 ²⁾				≤ 0.063	8

¹⁾ *S. caprae* 10 strains, *S. warneri* 9 strains, *S. hominis* 8 strains, and *Staphylococcus* sp. 4 strains²⁾ MIC: $>8 \mu\text{g/mL}$. Abbreviations: See Table 1 footnote.

31株の内、18株は methicillin 耐性株であり、BLs 0.5 $\mu\text{g/mL}$ と良好な抗菌活性を示した。TEIC のに対し幅広い感受性を示したのに対し、VCM、MIC₉₀ も 2 $\mu\text{g/mL}$ と強い抗菌活性を示したが、LZD、QPR/DPR の MIC₉₀ は 1 $\mu\text{g/mL}$ 、2 $\mu\text{g/mL}$ 、MIC が 32 $\mu\text{g/mL}$ を示す耐性株も 1 株存在した。

Table 10. Susceptibility distribution of 67 clinical isolates of *Streptococcus pyogenes*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%		
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64	
ABPC	67													≤ 0.063	≤ 0.063
PIPC	67													≤ 0.063	≤ 0.063
CEZ	5	62												0.125	0.125
CTM	67													≤ 0.063	≤ 0.063
FMOX		2	65											0.25	0.25
CTRX	67													≤ 0.063	≤ 0.063
CAZ	9	57	1											0.125	0.125
CTX	67													≤ 0.063	≤ 0.063
CPR	67													≤ 0.063	≤ 0.063
CZOP	67													≤ 0.063	≤ 0.063
CFPM	67													≤ 0.063	≤ 0.063
DRPM	67													≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	67													≤ 0.063	≤ 0.063
IPM	67													≤ 0.063	≤ 0.063
PAPM	67													≤ 0.063	≤ 0.063
BIPM	67													≤ 0.063	≤ 0.063
VCM			36	31										0.25	0.5
TEIC	66	1												≤ 0.063	≤ 0.063
LZD					67									1	1
QPR/DPR		53	13	1										0.125	0.25

Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 11. Susceptibility distribution of 71 clinical isolates of *Streptococcus agalactiae*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%		
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64	
ABPC	5	64	2											0.125	0.125
PIPC			68	2		1								0.25	0.25
CEZ		55	14	1	1									0.125	0.25
CTM			4	65	1		1							0.5	0.5
FMOX			1	66	2	2								0.5	0.5
CTRX	69	1		1										≤ 0.063	≤ 0.063
CAZ			1	68	1			1						0.5	0.5
CTX	69	1		1										≤ 0.063	≤ 0.063
CPR	70			1										≤ 0.063	≤ 0.063
CZOP	10	59	1		1									0.125	0.125
CFPM	51	19			1									≤ 0.063	0.125
DRPM	71													≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	70	1												≤ 0.063	≤ 0.063
IPM	71													≤ 0.063	≤ 0.063
PAPM	71													≤ 0.063	≤ 0.063
BIPM	71													≤ 0.063	≤ 0.063
VCM			3	68										0.5	0.5
TEIC	29	39	3											0.125	0.125
LZD				1	70									1	1
QPR/DPR			1	70										0.5	0.5

Abbreviations: See Table 1 footnote.

STに対しては、耐性株が6株存在したことから、MIC₉₀も8 $\mu\text{g/mL}$ となった。

2. *Streptococcus* 属

1) *Streptococcus pyogenes*

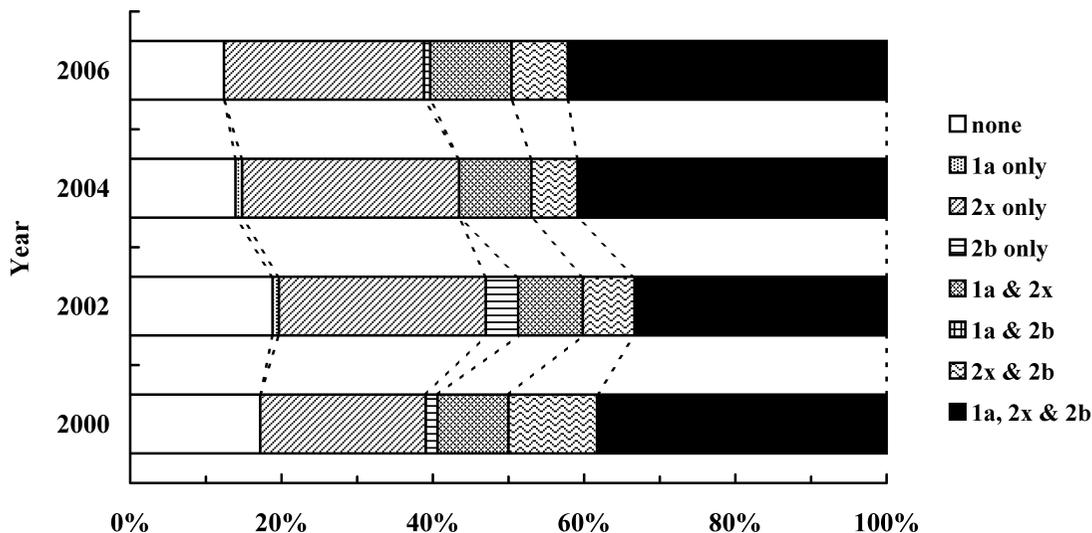
測定した67株に対して全ての抗菌薬は強い抗

菌活性を示した (Table 10)。特に、BLsのMICは全て0.25 $\mu\text{g/mL}$ 以下となり、分布も狭い範囲に留まっていた。

2) *Streptococcus agalactiae*

測定した71株に対して *S. pyogenes*と同様に全ての抗菌薬は強い抗菌活性を示した (Table 11)。

Fig. 2. Mutations in penicillin-binding proteins in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* isolated in 2000, 2002, 2004 and 2006.



特に、BLsのMIC₉₀は0.5 µg/mL以下となったが、MICが1 µg/mL付近を示す感受性の低下した株も1株存在した。

3) *Streptococcus pneumoniae*

測定した121株について、BLsの標的分子であるPBPの内、耐性化に重要なPBP1a、PBP2b、PBP2xにおける変異の有無をPCRにより確認した。UBUKATAら¹⁹⁾の基準に従い、変異のない株をpenicillin感性*S. pneumoniae* (gPSSP)、いずれか一つまたは二つのPBPに変異が認められた株をpenicillin低感受性*S. pneumoniae* (gPISP)、三つのPBP全てに変異が認められた株をpenicillin耐性*S. pneumoniae* (gPRSP)として分類した。Fig. 2に示すように、gPSSPの割合が減少傾向にあるのに反して、gPRSPが少しずつ増加する傾向が認められた。また、gPISPとgPRSPが占める割合は、2000年の調査開始以来、もっとも高い割合(87.6%)であった。

gPSSPは、全ての抗菌薬に対し良好な感受性を示し、MIC₉₀は1 µg/mL以下であった(Table 12)。一方、gPISPやgPRSPは、gPSSPに比べると、BLsに対する感受性は低いが、CTR、CPR、

CFPMとCBPsが1 µg/mL以下のMIC₉₀を示し、良好な抗菌活性が認められた(Table 13, 14)。PBPの変異の有無による分類とPCGに対する感受性には相関性が認められた(Table 15)。また、VCM、TEIC、LZD、QPR/DPRはPCGの感受性やPBPの変異の有無に関係なく≤0.063~1 µg/mLのMIC₉₀を示したが、QPR/DPRにおいて、MICが2 µg/mLの低感受性を示す株が、gPISPとgPRSPにそれぞれ1株(2%)と2株(4%)散見された。

4) *Streptococcus mitis* group および *Streptococcus sanguinis* group

Streptococcus oralis 23株、*S. mitis* 8株、*S. sanguinis* 3株、*Streptococcus gordonii* 3株、*Streptococcus parasanguinis* 1株を*S. mitis* groupおよび*S. sanguinis* groupとして、各種抗菌薬に対する感受性分布をTable 16に示した。これら菌株はCBPsを含む全てのBLsに対して幅広い感受性分布を示し、PRSPよりもさらに感受性が低い株も散見された。BLsの中では、CBPsが強い抗菌活性を示し、そのMIC₉₀は0.5~2 µg/mLであった。一方、VCM、TEIC、LZDの抗菌活性は強く、MIC₉₀は0.125~1 µg/mLであった。特にVCMの

Table 12. Susceptibility distribution of 15 clinical isolates of penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (gPSSP)*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%		
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64	
PCG	15													0.016	0.031
ABPC	15													≤ 0.063	≤ 0.063
PIPC	14		1											≤ 0.063	≤ 0.063
CEZ	3	9	3											0.125	0.25
CTM	1	2	10	2										0.25	0.5
FMOX	1	7	7											0.125	0.25
CTRX	13	2												≤ 0.063	0.125
CAZ	1	2	8	3			1							0.25	0.5
CTX	10	3	2											≤ 0.063	0.25
CPR	14	1												≤ 0.063	≤ 0.063
CZOP	9	5	1											≤ 0.063	0.125
CFPM	14		1											≤ 0.063	≤ 0.063
DRPM	15													≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	15													≤ 0.063	≤ 0.063
IPM	15													≤ 0.063	≤ 0.063
PAPM	15													≤ 0.063	≤ 0.063
BIPM	15													≤ 0.063	≤ 0.063
VCM		1	11	3										0.25	0.5
TEIC	14	1												≤ 0.063	≤ 0.063
LZD			1	1	13									1	1
QPR/DPR				11	4									0.5	1

* Classified as gPSSP using PCR. Abbreviations: See Table 1 footnote. PCG: penicillin G

Table 13. Susceptibility distribution of 55 clinical isolates of penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* (gPISP)*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%		
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64	
PCG	41	4	6	2	2									0.063	0.25
ABPC	36	8	5	3	1	2								≤ 0.063	0.5
PIPC	37	5	1	5	5	2								≤ 0.063	1
CEZ	2	21	10	12	6	3	1							0.25	1
CTM	1	1	25	12	6	10								0.5	2
FMOX	2	10	20	16	3	2	2							0.25	1
CTRX	4	15	18	10	6	2								0.25	1
CAZ				1	4	15	15	16	4					4	8
CTX	2	7	26	12	6	2								0.25	1
CPR	6	18	14	12	5									0.25	0.5
CZOP	2	7	19	13	9	5								0.25	1
CFPM	4	5	17	13	15	1								0.5	1
DRPM	52	1	2											≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	49	4	1	1										≤ 0.063	0.125
IPM	52	2	1											≤ 0.063	≤ 0.063
PAPM	54	1												≤ 0.063	≤ 0.063
BIPM	52	1	2											≤ 0.063	≤ 0.063
VCM			39	16										0.25	0.5
TEIC	53	2												≤ 0.063	≤ 0.063
LZD			2	17	36									1	1
QPR/DPR			2	21	31	1								1	1

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

MICは全て0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下となった。QPR/DPRも強い抗菌活性を示したが、MICが2 $\mu\text{g/mL}$ の低感受性を示す株が5株(13%)散見された。

5) *Streptococcus anginosus* group
S. anginosus 9株, *Streptococcus constellatus* 3株, *Streptococcus intermedius* 1株を *S. anginosus*

Table 14. Susceptibility distribution of 51 clinical isolates of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (gPRSP)*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)													50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
PCG		1	2	7	22	16	3							1	2
ABPC			2	4	11	26	7	1						2	4
PIPC				1	16	25	9							2	4
CEZ					4	14	26	6	1					4	8
CTM				1	5	13	13	14	5					4	8
FMOX			1		6	11	19	12	2					4	8
CTRX			1	28	19	2		1						0.5	1
CAZ						1	9	31	9		1			8	16
CTX		1	1	24	19	5			1					0.5	2
CPR		1	7	35	7		1							0.5	1
CZOP			2	8	31	8	1		1					1	2
CFPM			1	15	30	4	1							1	1
DRPM	6	11	26	7	1									0.25	0.5
MEPM	4	7	20	18	2									0.25	0.5
IPM	4	10	28	8	1									0.25	0.5
PAPM	15	32	4											0.125	0.125
BIPM	6	11	24	10										0.25	0.5
VCM			42	9										0.25	0.5
TEIC	50	1												≤ 0.063	≤ 0.063
LZD				2	48	1								1	1
QPR/DPR			4	27	18	2								0.5	1

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

Table 15. Susceptibility distribution of gPSSP, gPISP and gPRSP.

classification with PBP genotype	PCG MIC ($\mu\text{g/mL}$)															50%	90%
	PSSP				PISP				PRSP								
	≤ 0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64		
gPSSP	5	4	6													0.016	0.031
gPISP		1	26	14	4	6	2	2								0.063	0.25
gPRSP					1	2	7	22	16	3						1	2

Table 16. Susceptibility distribution of 38 clinical isolates of *Streptococcus mitis* group and *Streptococcus sanguinis* group*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)													50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
ABPC	17	2	5	2	3	1	1	2	3	2				0.125	16
PIPC	16	3	2	4	3	3	1	4	2					0.125	8
CEZ	5	6	10	1	4	1	3	1	2			5		0.25	64
CTM	1	2	5	13	4	2		3	3			3	2	0.5	64
FMOX	1	3	3	12	6	1	4	1	2	2	3			0.5	32
CTRX	19	5	2	1	3	2	1	1	3	1				≤ 0.063	16
CAZ	1	3	6	5	9	2		2	3	1	2	4		1	>64
CTX	17	7	2	1	2	2	1	1	3	2				0.125	16
CPR	22	3	1	3	2	2	2	3						≤ 0.063	4
CZOP	14	8	3	2	2	2	1	2	2	2				0.125	16
CFPM	15	7	2	1	3	4		4	2					0.125	8
DRPM	26	3	2		4	2		1						≤ 0.063	1
MEPM	23	4	3	1	2	3	1	1						≤ 0.063	2
IPM	26	4		1	3	3		1						≤ 0.063	2
PAPM	30	1		4	1	1	1							≤ 0.063	0.5
BIPM	25	4	2		4	1	1	1						≤ 0.063	1
VCM		1	4	33										0.5	0.5
TEIC	29	9												≤ 0.063	0.125
LZD				10	28									1	1
QPR/DPR				11	22	5								1	2

* *S. oralis* 23 strains, *S. mitis* 8 strains, *S. sanguinis* 3 strains, *S. gordonii* 3 strains, and *S. parasanguinis* 1 strain

Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 17. Susceptibility distribution of 13 clinical isolates of the *Streptococcus anginosus* group*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
ABPC	3	5	5										0.125	0.25
PIPC	3	5	4	1									0.125	0.25
CEZ	2	2	3	6									0.25	0.5
CTM		2	2		6	3							1	2
FMOX		1	1	2	5	3	1						1	2
CTRX	1	3	8	1									0.25	0.25
CAZ					2	3	8						4	4
CTX	1	5	7										0.25	0.25
CPR	7	6											≤ 0.063	0.125
CZOP	1	2	6	4									0.25	0.5
CFPM		3	2	8									0.5	0.5
DRPM	13												≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	11	2											≤ 0.063	0.125
IPM	13												≤ 0.063	≤ 0.063
PAPM	13												≤ 0.063	≤ 0.063
BIPM	12	1											≤ 0.063	≤ 0.063
VCM				6	7								1	1
TEIC	13												≤ 0.063	≤ 0.063
LZD			1	1	8	3							1	2
QPR/DPR			1	1	7	4							1	2

* *S. anginosus* 9 strains, *S. constellatus* 3 strains, and *S. intermedius* 1 strain

Abbreviations: See Table 1 footnote.

groupとして、各種抗菌薬に対する感受性分布を Table 17に示した。これら菌株に対してBLsは強い抗菌活性を示し、特にCPRとCBPsのMICは全て0.125 $\mu\text{g/mL}$ 以下となった。VCM、TEIC、LZDも強い抗菌活性を示し、特にVCMとTEICのMICは全て、それぞれ1 $\mu\text{g/mL}$ 、0.063 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。QPR/DPRも強い抗菌活性を示したが、*S. pneumoniae*や*S. mitis* groupおよび*S. sanguinis* groupと同じように、MICが2 $\mu\text{g/mL}$ の低感受性を示す株が4株(31%)散見された。

3. *Enterococcus* 属

1) *Enterococcus faecalis*

E. faecalis (119株)は、CEPsに対する感受性が低く、そのMIC₅₀は16 $\mu\text{g/mL}$ 以上であった。一方、PCsおよびCBPsは、CEPsに比べると抗菌活性は強く、特にABPCとIPMはそのMIC₉₀が2 $\mu\text{g/mL}$ と良好な抗菌活性を示した(Table 18)。また、VCMとTEICもMIC₉₀がそれぞれ2、0.5 $\mu\text{g/mL}$ と強い抗菌活性を示し、低感受性や耐性株は検出されなかった。LZDにおいては、低感

受性株が13株(11%)存在し、MIC₉₀も4 $\mu\text{g/mL}$ であった。

2) *Enterococcus faecium*

E. faecium (86株)に対する感受性分布をTable 19に示した。VCMとTEICのMIC₉₀はともに1 $\mu\text{g/mL}$ で良好な抗菌活性を示し、低感受性や耐性株は検出されなかった。一方、LZDは低感受性株が3株(3%)、QPR/DPRは低感受性および耐性株合わせて21株(24%)存在した。

3) *Enterococcus avium*

E. avium (33株)に対しては、ABPC、CBPsの抗菌活性は弱く、感受性分布は二峰性を示した。一方、VCM、TEICは強い抗菌活性を示し、全ての株に対するMICはそれぞれ1 $\mu\text{g/mL}$ 、0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下の濃度となった(Table 20)。LZDは低感受性株が2株(6%)存在し、QPR/DPRは、28株(85%)が低感受性或いは耐性を示した。

4) *Enterococcus raffinosus*

E. raffinosus (24株)に対してABPC、CBPsの抗菌活性は弱かったのに対し、VCM、TEICは強い抗菌活性を示し、全ての株に対するMICは何

Table 18. Susceptibility distribution of 119 clinical isolates of *Enterococcus faecalis*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
ABPC				5	79	30	5							1	2
PIPC					2	18	78	18	3					4	8
CPR			1			3	6	26	45	10	8	20		16	>64
CZOP						1		34	50	10	15	9		16	64
CFPM							1		12	26	39	41		64	>64
DRPM					3	76	19	18	3					2	8
MEPM						18	73	9	18	1				4	16
IPM				7	85	16	8	3						1	2
PAPM					60	39	14	6						1	4
BIPM					1	59	34	13	12					2	16
VCM				3	86	30								1	2
TEIC		2	78	37	2									0.25	0.5
LZD					6	100	13							2	4

Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 19. Susceptibility distribution of 86 clinical isolates of *Enterococcus faecium*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
VCM			1	73	9	3								0.5	1
TEIC			4	34	47	1								1	1
LZD					1	82	3							2	2
QPR/DPR			6	39	20	15	6							0.5	2

Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 20. Susceptibility distribution of 33 clinical isolates of *Enterococcus avium*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
ABPC				5	13	2		1	8	4				1	32
DRPM						5	13	2	1	3	3	6		4	>64
MEPM						2	13	3	3		2	10		8	>64
IPM				4	14		3		1		1	10		1	>64
PAPM				4	14		3		1		2	9		1	>64
BIPM					1	3	14	1	2		3	9		4	>64
VCM				30	3									0.5	0.5
TEIC			6	27										0.5	0.5
LZD					3	28	2							2	2
QPR/DPR			1		4	19	6	3						2	4

Abbreviations: See Table 1 footnote.

れも $1 \mu\text{g/mL}$ 以下の濃度となった (Table 21)。本菌種においても LZD に対し、低感受性を示す株が 4 株存在した。また、QPR/DPR に対して感受性を示したのは 1 株だけであり、ほとんどが低感受性あるいは耐性であった。

5) *Enterococcus casseliflavus* および *Enterococcus gallinarum*

E. casseliflavus 7 株に対し、ABPC、IPM、PAPM は比較的強い抗菌活性を示し、MIC は全て $2 \mu\text{g/mL}$ 以下であった (Table 22)。一方、*E. gallinarum* 6 株には、感受性の低い株も散見された。

Table 21. Susceptibility distribution of 24 clinical isolates of *Enterococcus raffinosus*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)													50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
ABPC					2	1	1	1	1	14	4			32	64
DRPM								1	1	3	1	10	8	64	>64
MEPM							1	1	1	3	2	16		>64	>64
IPM					1	1	3	1					18	>64	>64
PAPM					1	1	3		1				18	>64	>64
BIPM							1	1	2	2			18	>64	>64
VCM				6	18									1	1
TEIC			4	19	1									0.5	0.5
LZD						20	4							2	4
QPR/DPR			1			9	13	1						4	4

Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 22. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Enterococcus casseliflavus* and *Enterococcus gallinarum*.*E. casseliflavus* 7 strains

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)														
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
ABPC					1	5	1								
DRPM						2	4	1							
MEPM							3	2	2						
IPM					2	5									
PAPM					2	5									
BIPM						2	1	4							
VCM								7							
TEIC					7										
LZD							5	2							
QPR/DPR						2	5								

E. gallinarum 6 strains

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)														
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
ABPC						4		2							
DRPM								3	1		1				1
MEPM								3	1		1				1
IPM						2	2			1			1		
PAPM						2	2			1			1		
BIPM								2	2				1	1	
VCM								1	2	3					
TEIC					3	3									
LZD								6							
QPR/DPR						1	5								

Abbreviations: See Table 1 footnote.

両菌種は、VCM耐性遺伝子 *vanC* を持つ自然耐性菌種であるため、他の *Enterococcus* 属よりも VCM感受性がやや低く、*E. gallinarum* の3株 (50.0%) が低感受性を示したが、TEICに対する低

感受性および耐性株はなく、全ての株に対する MIC は $1 \mu\text{g/mL}$ 以下の濃度となった。一方、LZD と QPR/DPR は他の *Enterococcus* 属に対する場合と同様、低感受性株が散見された。

Table 23. Susceptibility distribution of 40 clinical isolates of Peptococcaceae*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)													50%	90%			
	≤ 0.004	0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16			32	64	>64
CMZ		1			3	11	5	16	2	1			1				0.25	0.5
FMOX			1	2	9	4	11	10		1	1	1					0.25	0.5
CTX					1	13	7	1		3	7	8					0.25	8
CTRX					1	10	8	3		3	6	9					0.5	8
CAZ							1	12	5	2	1	3	8	3	4	1	2	64
CPR			1			8	3	7	4	2	2	8	3	2			1	16
CZOP					1	1	6	9	2	3	1	8	2	2	2	2	1	32
CFPM			1			5	3	4	2	7	1	3	7	2	3	2	2	64
DRPM	1	5	6	8	11	7		1		1							0.031	0.125
MEPM		8	4	4	13	9		1		1							0.063	0.125
IPM	1	6	4	6	12	9		1		1							0.063	0.125
PAPM	1	3	11	8	15			1	1								0.031	0.063
BIPM	1		4	7	6	14	6	1			1						0.125	0.25
VCM						8	12	17	3								0.25	0.5
CLDM		1		1	6	4	10	9	2	1		1			2	3	0.25	64

**Finogoldia magna* 14 strains, *Schleiferella asaccharolytica* 9 strains, *Micromonas micros* 8 strains, *Peptostreptococcus anaerobius* 4 strains, *Anaerococcus vaginalis* 4 strains, and *Anaerococcus hydrogenalis* 1 strain

Abbreviations: See Table 1 footnote. CLDM: clindamycin

Table 24. Susceptibility distribution of 28 clinical isolates of *Clostridium difficile*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%					
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64				
PCG					1	12	13	2									4	4
DRPM						21	7										2	4
MEPM						25	3										2	4
IPM							7	16	5								8	16
PAPM							2	15	11								4	8
BIPM								2	19	7							8	16
VCM				13	15												1	1
CLDM								4	5				1	18			>64	>64

Abbreviations: See Table 1 footnote. CLDM: clindamycin

4. 嫌気性菌

1) *Peptococcus* 科

Finogoldia magna 14株, *Schleiferella asaccharolytica* 9株, *Micromonas micros* 8株, *Peptostreptococcus anaerobius* 4株, *Anaerococcus vaginalis* 4株, *Anaerococcus hydrogenalis* 1株の各種抗菌薬に対する感受性分布を Table 23 に示した。調査した抗菌薬に対する *Peptococcus* 科の感受性分布は広範囲であるが, CMZ, FMOX, CBPs と VCM の MIC₉₀ が 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。一方, CLDM に対しては, 耐性菌も散見され, MIC が 64 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す株も 5 株存在した。

2) *Clostridium difficile*

C. difficile (28 株) に対して, 最も強い抗菌活性を示したのは VCM で, その MIC は全て 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった (Table 24)。次いで, DRPM と MEPM が強い抗菌活性を示し, それらの MIC₉₀ は 4 $\mu\text{g/mL}$ となった。一方, CLDM に対して, 感受性を示す株は全く存在しなかった。

3) *Bacteroides fragilis*

B. fragilis (42 株) に対して, CBPs の MIC₉₀ は 2 $\mu\text{g/mL}$ あるいは 4 $\mu\text{g/mL}$ となり, 強い抗菌活性を示したが, MIC が 64 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す株も散見された (Table 25)。一方, CEPs の抗菌活性は弱く, MIC₉₀ は全て 32 $\mu\text{g/mL}$ 以上であったが, FMOX, LMOX は, MIC₅₀ が 4 $\mu\text{g/mL}$ を示し, 比

Table 25. Susceptibility distribution of 42 clinical isolates of *Bacteroides fragilis*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	80%	90%					
	≤ 0.004	0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8				16	32	64	>64	
CMZ												14	4	18		3	3	16	16	64
FMOX										8	20	5			1		8	4	32	>64
CTX														11	13	5	13	32	>64	>64
CTRX														5	11	13	13	64	>64	>64
CAZ												1	1	18	9	13	64	>64	>64	
CPR															9	15	18	64	>64	>64
CZOP																42	>64	>64	>64	
CFPM																14	28	>64	>64	>64
SBT/CPZ												1	24	7	7		3	8	32	32
LMOX									7	4	18	3	2	1	2	5	4	16	>64	
DRPM						21	11	1	3	2	1	1				1	1	0.125	1	2
MEPM						26	6	1	3	2		2				1	1	0.125	1	2
IPM						9	19	5	1	2	4		1			1		0.125	0.5	2
PAPM				1	9	13	8	3	1	2	2	1		1	1		1	0.125	0.5	4
BIPM						25	8	2	1	4		1				1		0.125	0.5	2
CLDM				1				6	17	4	2						12	1	>64	>64

Abbreviations: See Table 1 footnote. SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, CLDM: clindamycin

Table 26. Susceptibility distribution of 39 clinical isolates of miscellaneous members of the *Bacteroides fragilis* group*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	80%	90%					
	≤ 0.004	0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8				16	32	64	>64	
CMZ												4	1	2	2	12	18	64	>64	>64
FMOX									1	2	7			2	9	11	7	32	64	>64
CTX										1	1	2			12	9	14	64	>64	>64
CTRX										1	1	1	1	5	14	16	64	>64	>64	
CAZ													3	5	1	35	>64	>64	>64	
CPR													2	1	7	29	>64	>64	>64	
CZOP													1	1	1	37	>64	>64	>64	
CFPM													1	1	4	33	>64	>64	>64	
SBT/CPZ											1	25	8	5				8	16	32
LMOX									2	1	1	3	5	2	15	10	64	>64	>64	
DRPM							18	9	7	4		1						0.5	1	2
MEPM						2	21	6	5	4	1							0.25	1	2
IPM							18	11	5	3	1	1						0.5	1	2
PAPM							5	16	7	4	4	1	2					0.25	1	2
BIPM								23	7	5	3		1					0.25	1	2
CLDM				3			1		2			10	3	1			19	16	>64	>64

**B. thetaiotaomicron* 20 strains, *B. vulgatus* 7 strains, *B. eggerthii* 4 strains, *B. distasonis* 3 strains, *B. uniformis* 3 strains, *B. caccae* 1 strain and *B. merdae* 1 strain

Abbreviations: See Table 1 footnote. SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, LMOX: latamoxef, CLDM: clindamycin

較的強い抗菌活性を示した。CLDMの抗菌活性も弱く、64 $\mu\text{g/mL}$ 以上のMICを示す菌株が12株存在した。

4) 他の *B. fragilis* group

Bacteroides thetaiotaomicron 20株, *Bacteroides vulgatus* 7株, *Bacteroides eggerthii* 4株, *Bacteroides distasonis* 3株, *Bacteroides uniformis* 3株, *Bacteroides caccae* 1株, *Bacteroides merdae* 1株の各種抗菌薬に対する感受性分布をTable 26に示した。*B. fragilis*と同様に, CBPsは強い抗菌活性を示し, そのMIC₉₀は全て2 $\mu\text{g/mL}$ であった。ま

た, MICが8 $\mu\text{g/mL}$ を示す低感受性株は存在したが, MICが16 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す耐性株は存在しなかった。一方, CEPsの抗菌活性は弱く, MIC₉₀は32 $\mu\text{g/mL}$ 以上であった。CLDMの抗菌活性も弱く, 23株(59.0%)が低感受性あるいは耐性を示した。

5) *Prevotella* 属

Prevotella bivia 10株, *Prevotella intermedia* 8株, *Prevotella melaninogenica* 8株, *Prevotella buccae* 5株, *Prevotella loescheii* 2株, *Prevotella denticola* 1株, *Prevotella disiens* 1株の各種抗菌

Table 27. Susceptibility distribution of 35 clinical isolates of *Prevotella* spp*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)													50%	80%	90%			
	≤ 0.004	0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16				32	64	>64
ABPC				3	3	2	1	1	1	4	2	1		6	5	7	32	64	>64
CTX			1	3	2	3	1	1	3	3	5	3	7	1	2	8	32	32	
CTRX				3	4	1	1	1	2	2	3	5	4	8	1	16	64	64	
CAZ							1	2	5	6	3		2	4	7	16	64	>64	
DRPM				5	15	13	2									0.063	0.125	0.125	
MEPM		1		7	15	10	2									0.063	0.125	0.125	
IPM		2	15	16	1	1										0.063	0.063	0.063	
PAPM		3	5	9	14	1	3									0.125	0.125	0.25	
BIPM			2	11	18	4										0.125	0.125	0.25	

**P. bivia* 10 strains, *P. intermedia* 8 strains, *P. melaninogenica* 8 strains, *P. buccae* 5 strains, *P. loescheii* 2 strains, *P. denticola* 1 strain, and *P. disiens* 1 strain

Abbreviations: See Table 1 footnote.

薬に対する感受性分布を Table 27 に示した。これら菌種に対して CBPs は強い抗菌活性を示し、MIC は全て $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以下であった。一方、CBPs 以外の BLs に対しては、幅広い感受性を示した。

考察

我々は 1992 年以来、2 年ごとに日本国内の多数の医療施設より収集した臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性調査を実施してきた。菌株収集を実施した医療施設が前回の 2004 年同様、主に三次医療機関であることから、今回の 2006 年臨床分離株の調査においても、これら医療機関での使用量が多い β -ラクタム系注射用抗菌薬を中心に検討を行った。

2006 年の *S. aureus* における MRSA が占める割合は 53.0% となり、1992 年の調査開始以来、分離頻度は 50~60% 辺りを推移している傾向が続いている (Fig. 1)。後藤ら²⁰⁾や二木ら²¹⁾も最近 10 年における日本国内での MRSA の分離率は 50~70% 程度であると報告しており、欧米^{22~24)}における割合が 30~40% であることに比べると、やや高い状況が続いている。一方、入院・外来別に見ると、入院患者由来：59.0%、外来患者由来：29.3% と依然入院患者からの MRSA の分離頻度が多い傾向にあり、後藤ら²⁰⁾も同様の傾向にあると報告している。しかし、入院患者由来よりも頻度は低い

ものの、外来患者からも依然 30% 前後の割合で MRSA が分離され続けていることは注目すべきであると思われる。一方、感受性動向については、2002 年或いは 2004 年時とおおむね大きな変動は認められず、特に VCM、QPR/DPR、ST に対する低感受性及び耐性株は認められなかった。しかし、抗 MRSA 薬として使用されている ABK の MRSA に対する MIC₉₀ 値が $4 \mu\text{g/mL}$ となり、 $2 \mu\text{g/mL}$ の MIC を示す株の分離頻度も増加傾向にあることから、低感受性化が進んでいるように思われた。また、LZD については、全株感性を示したが、ブレイクポイントである $4 \mu\text{g/mL}$ の MIC を示す株が、MSSA の約 84%、MRSA の約 37% を占めていた。後述するように、*Enterococcus* 属で低感受性化の傾向にあることから、*S. aureus* に対する今後の感受性動向についても注意を要する。VCM については 2002 年以降米国において VCM 耐性 MRSA が検出される症例が報告^{25,26)}されているが、今回の調査においても VCM に低感受性または耐性を示す株は見られず、良好な抗菌活性を維持していることが確認された。また、ST 合剤においても、海外においては、MRSA に対する感受性の低下が報告されているが、国内においては、MSSA、MRSA を問わず、全ての株に対する MIC₉₀ は $0.125 \mu\text{g/mL}$ 以下を示し、優れた抗菌力を維持していることは注目に値する^{27,28)}。

一方、*S. epidermidis* における methicillin 耐性株

が占める割合は、65.8%と前回と比べて減少したものの、依然 *S. aureus* より高い傾向が続いている。また、*S. haemolyticus* においては、methicillin 耐性株の占める割合が約90%と非常に高い傾向が続いている。この両菌種を始めとして CNS においては、TEIC あるいは ST に耐性を示す株が散見されていることから、今後の動向に注意を要する。一方、VCM, LZD, QPR/ DPR は、低感受性株及び耐性株は認められず、良好な抗菌活性を維持していた。このように、CNS において TEIC と VCM の感受性分布に違いが認められる事象は、いくつか報告^{29~31)}されているが、そのメカニズムは不明のままである。今後の感受性動向を注視しつつ、原因究明の成果を待ちたい。

CLSI の基準 (PCG の MIC が 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) に基づいた *S. pneumoniae* における PISP および PRSP の占める割合は、調査を開始した 1992 年から今回の 2006 年までの隔年で 37.0%, 43.4%, 38.6%, 46.8%, 57.8%, 50.9%, 59.5%, 53.7%, 56.2% と、ここ最近 50% 以上となる状態が続いている。一方、2000 年より隔年で、PCG に対する感受性に重要な PBP1a, 2b, 2x における変異の有無の調査を行っているが、3 種の PBP の少なくとも 1 つ以上に変異が見られた株の割合は、常に 80% 以上を占め、しかも増加傾向にあった (Fig. 2)。また、変異の有する PBP の数の増加と共に、PCG に対する感受性が低下する傾向が認められ、gPSSP, gPISP, gPRSP に対する PCG の MIC₉₀ 値は、それぞれ 0.031, 0.25, 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Table 15)。3 種の PBP の 1 あるいは 2 箇所に変異が認められ、遺伝子解析では gPISP と分類されても、PCG に対して感性を示し、MIC による分類では PSSP となる株は存在したが、gPRSP と判定された株には、PCG に感受性を示す株は存在しなかった。また、PCG に低感受性あるいは耐性を示す株には、少なくとも 1 箇所以上の変異が認められた。このように、PBP に変異が入ることにより

BLs に対する耐性化のリスクが高まることから、PBP における変異の調査は、感受性動向を予測する上で重要であることが示唆された。また、BLs の抗菌活性は、概ね 2004 年の調査結果¹²⁾と類似していたが、BLs に対する耐性レベルが通常の gPRSP よりも明らかに高い株も散見され始めている。二木らの報告²¹⁾では、PCG の MIC が 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す耐性株は認められないことから、PCG は市中肺炎に対し未だ有効な薬剤としている。我々の結果においても、MIC 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株は認められなかったが、PBP に変異を有する株が増加傾向にあることから、今後とも PCG や他の BLs に対する感受性、PBP 変異の動向については注意が必要である。他の *Streptococcus* 属に対して BLs は概ね良好な抗菌活性を示したが、*S. mitis* group および *S. sanguinis* group のみが幅広い感受性分布を示した。*S. mitis* group および *S. sanguinis* group においても、*S. pneumoniae* と同様に PBP1a, 2x, 2b のいずれかに変異が起こることにより、BLs に対する感受性が低下することを SÁNCHEZ ら³²⁾、NAKAYAMA ら³³⁾は報告している。これらの菌種については、PBP 変異を調べていないが、ABPC に対する MIC が CLSI の非感受性基準である $\geq 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ の菌株については PBP が変異している可能性が考えられる。また、PISP や PRSP の変異した PBP は、これらの菌種で起こった PBP の変異が伝播したとの報告もあり³⁴⁾、今後の動向に注意が必要な菌種に挙げられる。また、今回初めて、*S. agalactiae* において、BLs に対し感受性の低下した株が 1 株見出された。*S. agalactiae* は一般的に BLs に対し良好な感受性を示し、CLSI においても、低感受性および耐性の基準は記載されていない。しかし、木村ら³⁵⁾は、PBP2x に変異を獲得することにより、BLs に対し感受性の低下した株が存在することを報告している。*S. agalactiae* に代表される B 群連鎖球菌は、新生児における敗血症、髄膜炎などの原因菌であること

から、今後その感受性動向に注意を払うべきと思われる。

E. faecalis では、1998年、2001年に熊本ら³⁶⁾が尿路感染症でABPC耐性株を報告しており、我々も2000年の感受性調査においてABPCのMICが12.5 µg/mLを示す*E. faecalis* 3株(2.4%)を検出したことを報告したが、それ以降ABPC耐性株は検出されていない。*E. faecalis*におけるABPC耐性化の原因は、PBP4の変異による親和性の低下、β-lactamase産生など報告^{37~39)}されており、今後もその動向に注意を要する。VCM耐性株については、我々の調査ではVCM自然耐性菌種である*E. casseliflavus*と*E. gallinarum*以外では一度も検出しておらず、今回の調査でもVCMは良好な活性を維持していた。同様に、山口ら⁴⁰⁾、品川ら⁴¹⁾も2005年、2006年の臨床分離株からVCM低感受性あるいは耐性株は分離されなかったと報告している。これに対して、LZDはvancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE)感染症などを適応とした治療薬であるが、*E. faecalis*に対してMIC₉₀が2004年度では2 µg/mLであったが、今回初めて4 µg/mLを示すなど、*E. gallinarum*を除く全ての菌種で低感受性株が検出され、その頻度は10%前後であった。また、QPR/DPRについても、*E. faecium*においては低感受性および耐性株が2004年とほぼ同じ分離頻度(約24%)であり、*E. faecium*以外の*Enterococcus*属では、約80%の株が、QPR/DPRに対し、低感受性又は耐性株であった。FEDLERらも2004年の欧米での調査で約80%が低感受性または耐性株であったと報告⁴²⁾している。*Enterococcus*属に対しては、依然VCMとTEICが優れた抗菌活性を維持しているものの、他に有効な薬剤が少ないことと、欧米だけでなくアジアにおいても、一定の頻度でVREが検出されている^{43~45)}ことなどから、今後の感受性動向を注視しておく必要がある。

嫌気性菌に対しては、CBPsが良好な活性を示

したが、*C. difficile*や*Bacteroides*属においては、低頻度ではあるが、MICが8 µg/mL以上を示す低感受性株或いは耐性株も散見されていた。特に*B. fragilis*では、metallo β-lactamaseをコードする*cfxA*遺伝子の上流にinsertion sequenceが挿入されることにより活性化され、CBPsに耐性を示すようになることが、Sókiら⁴⁶⁾により報告されている。また、*Bacteroides*属においては、他にも*cepA*遺伝子や*cfxA*遺伝子にコードされるβ-lactamaseが報告されている。特に、*cfxA*遺伝子はトランスポゾン上にあり、かつ*Prevotella*属⁴⁷⁾や*Capnocytophaga*属⁴⁸⁾などでも同様のβ-lactamaseが検出されている。我々の調査においては、CBPsに低感受性あるいは耐性を示す嫌気性菌の頻度に増加傾向は認められていないものの、これらの動向には注意を払っておくべきかと思われる。一方、*C. difficile*に対して、PELÁEZらはVCMのMICが8 µg/mLあるいは16 µg/mLを示す株が存在することを報告⁴⁹⁾しているが、今までの我々の調査では、そのような株は見出されておらず、今回の調査においてもVCMのMICは1 µg/mL以下であり、強い活性を維持していた。

我々は、1992年より隔年で全国の医療施設より収集した臨床分離株の薬剤感受性サーベイランスを実施してきたが、近年は感染症治療における抗菌薬使用のガイドライン制定や、PK/PD理論による抗菌薬の適正使用の普及などにより、抗菌薬に対する感受性動向に大きな変化は認められていない。しかし、調査対象となる医療施設や期間により、その傾向は大きく異なることもあり、このような全国規模の感受性調査は、継続的な実施が重要である。今後も、他施設からの感受性報告などの情報を参考に、測定対象となる菌種の更新や新規な抗菌薬の追加などを実施しながら、薬剤感受性サーベイランスを継続していきたいと考えている。

謝辞

本稿を終えるに当たり、2006年臨床分離株薬剤感受性サーベイランスに使用した菌株の提供に御協力いただいた社会保険中京病院検査部の諸先生方に深謝致します。

引用文献

- 1) 佐々木 緊, 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。日本化学療法学会雑誌 43: 12~26, 1995
- 2) 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—。日本化学療法学会雑誌 44: 595~609, 1996
- 3) 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—。日本化学療法学会雑誌 44: 610~625, 1996
- 4) 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 1996年分離グラム陽性球菌について—。日本化学療法学会雑誌 46: 324~342, 1998
- 5) 吉田 勇, 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—その2 1996年度分離グラム陰性菌について—。日本化学療法学会雑誌 46: 343~362, 1998
- 6) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—その1 1998年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌—。日本化学療法学会雑誌 48: 585~609, 2000
- 7) 吉田 勇, 東山伊佐夫, 木村美司, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—その2 1998年分離グラム陰性菌—。日本化学療法学会雑誌 48: 610~632, 2000
- 8) 吉田 勇, 木村美司, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—2000年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌に対する抗菌活性—。日本化学療法学会雑誌 51: 179~208, 2003
- 9) 吉田 勇, 杉森義一, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—2000年分離グラム陰性菌に対する抗菌活性—。日本化学療法学会雑誌 51: 209~232, 2003
- 10) 藤村享滋, 吉田 勇, 地主 豊, 他: 各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス。日本化学療法学会雑誌 54: 330~354, 2006
- 11) 吉田 勇, 藤村享滋, 地主 豊, 他: 各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス。日本化学療法学会雑誌 54: 355~377, 2006
- 12) 藤村享滋, 吉田 勇, 伊藤喜久, 他: 各種抗菌薬に対する2004年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス。日本化学療法学会雑誌 56: 543~561, 2008
- 13) 吉田 勇, 藤村享滋, 伊藤喜久, 他: 各種抗菌薬に対する2004年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス。日本化学療法学会雑誌 56: 562~579, 2008
- 14) MURRAY, P. R.; E. J. BARON, J. M. JORGENSEN, *et al.*: Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. American Society for Microbiology, Washington, DC, 2003
- 15) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Seventeenth informational supplement, M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2007
- 16) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard. 6th ed., M7-A7. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2006
- 17) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. Ap-

- proved standard. 7th ed., M11-A7. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, 2006
- 18) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1989年) 微量液体希釈によるMIC測定法 (微量液体希釈法) —日本化学療法学会標準法。Chemotherapy 38: 102~105, 1990
- 19) UBUKATA, K.; T. MURAKI, A. IGARASHI, *et al.*: Working group for penicillin-resistant *S. pneumoniae*: Identification of penicillin and other beta-lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* by polymerase chain reaction. J. Infect. Chemother. 3: 190~197, 1997
- 20) 後藤 元, 武田英紀, 河合 伸, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (2005年)。Jpn. J. Antibiotics 61: 209~240, 2008
- 21) NIKI, Y.; H. HANAKI, T. MATSUMOTO, *et al.*: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2007: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J. Infect. Chemother. 15: 156~167, 2009
- 22) KOHLENBERG, A.; F. SCHWAB, C. GEFFERS, *et al.*: Time-trends for Gram-negative and multidrug-resistant Gram-positive bacteria associated with nosocomial infections in German intensive care units between 2000 and 2005. Clin. Microbiol. Infect. 14: 93~96, 2008
- 23) SADER, H. S.; R. MALLICK, A. KUZNIK, *et al.*: Use of *in vitro* susceptibility and pathogen prevalence data to model the expected clinical success rates of tigecycline and other commonly used antimicrobials for empirical treatment of complicated skin and skin-structure infections. Int. J. Antimicrob. Agents 30: 514~520, 2007
- 24) MOET, G. J.; R. N. JONES, D. J. BIEDENBACH, *et al.*: Contemporary causes of skin and soft tissue infections in North America, Latin America, and Europe: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998~2004). Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 57: 7~13, 2007
- 25) DAWN, M. S.; T. R. JAMES, B. P. JEAN, *et al.*: Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002~2006. Clin. Infect. Dis. 46: 668~674, 2008
- 26) SAHA, B.; A. K. SINGH, A. GHOSH, *et al.*: Identification and characterization of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from Kolkata (South Asia). J. Med. Microbiol. 57: 72~79, 2008
- 27) ZHANEL, G. G.; M. DECORBY, N. LAING, *et al.*: Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005~2006. Antimicrob. Agents Chemother. 52: 1430~1437, 2008
- 28) TILLOTSON, G. S.; D. C. DRAGHI, D. F. SAHM, *et al.*: Susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from skin and wound infections in the United States 2005~2007: laboratory-based surveillance study. J. Antimicrob. Chemother. 62: 109~115, 2008
- 29) 小林芳夫, 墨谷裕子, 上遠野保裕: 2008年に分離された血液由来菌に対するmeropenemの抗菌力。Jpn. J. Antibiotics 62: 492~508, 2009
- 30) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 他: Meropenemを含む各種注射用抗菌薬に対する2006年臨床分離株の感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 60: 344~377, 2007
- 31) BIEDENBACH, D. J.; J. M. BELL, H. S. SADER, T. R. FRITSCH, *et al.*: Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacterial isolates from the Asia-Pacific region and an *in vitro* evaluation of the bactericidal activity of daptomycin, vancomycin, and teicoplanin: a SENTRY Program Report (2003~2004). Int. J. Antimicrob. Agents 30: 143~149, 2007
- 32) SÁNCHEZ, M.; M. F. VICENTE, E. CERCENADO, *et al.*: Diversity among clinical isolates of penicillin-resistant *Streptococcus mitis*: indication for a PBP1-dependent way to reach high level of penicillin resistance. Int. Microbiol. 4: 217~222, 2001
- 33) NAKAYAMA, A. & A. TAKAO: Beta-lactam re-

- sistance in *Streptococcus mitis* isolated from saliva of healthy subjects. *J. Infect. Chemother.* 9: 321~327, 2003
- 34) FANG, C.; N. OLIVER, B. CARINA, I. MARGARET, *et al.*: Crossing the barrier: evolution and spread of a major class of mosaic pbp2x in *Streptococcus pneumoniae*, *S. mitis* and *S. oralis*. *Int. J. Med. Microbiol.* 297: 503~512, 2007
- 35) KIMURA, S.; S. SUZUKI & Y. ARAKAWA: First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52: 2890~2897, 2008
- 36) 熊本悦明, 塚本泰司, 松川雅則, 他: 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活性比較 (第23報 2001年)。その3。感受性の推移。 *Jpn. J. Antibiotics* 56: 584~673, 2003
- 37) ONO, S.; T. MURATANI & T. MATSUMOTO: Mechanisms of resistance to imipenem and ampicillin in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 2954~2958, 2005
- 38) ROBERTA, F.; L. MARCO, P. FABRIZIA & S. GIUSEPPE: Intrinsic penicillin resistance in enterococci. *Microb. Drug Resist.* 2: 209~213, 1996
- 39) MURRAY, B. E.: Beta-lactamase-producing enterococci. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2355~2359, 1992
- 40) 山口恵三, 石井良和, 長沢光章, 他: 重症感染症患者より分離した各種細菌のシプロフロキサシンおよび各種注射用抗菌薬に対する感受性全国サーベイランス。 *Jpn. J. Antibiotics* 61: 241~268, 2008
- 41) 品川長夫, 石川 周, 平田公一, 他: 外科感染症分離菌とその薬剤感受性 — 2006年度分離菌を中心に —。 *Jpn. J. Antibiotics* 61: 122~171, 2008
- 42) FEDLER, K. A.; D. J. BIEDENBACH & R. N. JONES: Assessment of pathogen frequency and resistance patterns among pediatric patient isolates. Report from the 2004 SENTRY Antimicrobial Surveillance Program on 3 continents. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 56: 427~436, 2006
- 43) HELIO, S. S.; A. W. AMY, R. F. THOMAS, *et al.*: Daptomycin antimicrobial activity tested against methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci isolated in European medical centers (2005). *BMC Infect. Dis.* 18: 1~9, 2007
- 44) SAM, K. B.; R. I. JONATHAN, B. TIMOTHY, *et al.*: Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 58: 163~170, 2007
- 45) MICHAEL, J. D. & H. P. CHOONG: Update on antimicrobial susceptibility rates among Gram-negative and Gram-positive organisms in the United States: Results from the tigecycline evaluation and surveillance trial (TEST) 2005 to 2007. *Clin. Ther.* 30: 2040~2050, 2008
- 46) SÓKI, J.; R. EDWARDS, M. HEDBERG, *et al.*: Examination of *cfiA*-mediated carbapenem resistance in *Bacteroides fragilis* strains from a European antibiotic susceptibility survey. *Int. J. Antimicrob. Agents* 28: 497~502, 2006
- 47) CHANTAL, G. M.; M. ISABELLE & F. THIERRY: Sequence analysis of *cfxA2*-like beta-lactamases in *Prevotella* species. *J. Antimicrob. Chemother.* 51: 1293~1296, 2003
- 48) ANNE, J. G.; T. S. ZOHREH, D. LAURENT, *et al.*: Genetic analysis of an ambler class A extended-spectrum beta-lactamase from *Capnocytophaga ochracea*. *J. Clin. Microbiol.* 42: 888~890, 2004
- 49) PELÁEZ, T.; L. ALCALÁ, R. ALONSO, *et al.*: Reassessment of *Clostridium difficile* susceptibility to metronidazole and vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46: 1647~1650, 2002

Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of aerobic Gram-positive cocci and anaerobic bacteria in 2006

TAKAHIRO YAMAGUCHI¹⁾, ISAMU YOSHIDA¹⁾, YOSHIHISA ITOH²⁾, MINEJI TACHIBANA²⁾, CHOICHIRO TAKAHASHI³⁾, MITSUO KAKU⁴⁾, KEIJI KANEMITSU^{4,5)}, MASAHIKO OKADA⁶⁾, YOSHINORI HORIKAWA⁶⁾, JOJI SHIOTANI⁷⁾, HIROYOSHI KINO⁸⁾, YUKA ONO⁸⁾, HISASHI BABA⁹⁾, SHUJI MATSUO¹⁰⁾, SEISHI ASARI¹¹⁾, MASAHIRO TOYOKAWA¹¹⁾, KIMIKO MATSUOKA¹²⁾, NOBUCHIKA KUSANO¹³⁾, MOTOKO NOSE¹³⁾, MITSU HARU MURASE¹⁴⁾, HITOSHI MIYAMOTO¹⁴⁾, TETSUNORI SAIKAWA¹⁵⁾, KAZUFUMI HIRAMATSU¹⁵⁾, SHIGERU KOHNO¹⁶⁾, KATSUNORI YANAGIHARA¹⁶⁾, NOBUHISA YAMANE¹⁷⁾, ISAMU NAKASONE¹⁷⁾, HIDEKI MAKI¹⁾ and YOSHINORI YAMANO¹⁾

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

²⁾Asahikawa Medical College Hospital

³⁾Yamagata University Hospital

⁴⁾Tohoku University Hospital

⁵⁾Fukushima Medical University Hospital

⁶⁾Niigata University Medical & Dental Hospital

⁷⁾Cancer Institute Hospital

⁸⁾Mitsui Memorial Hospital

⁹⁾Nagoya University Hospital

¹⁰⁾Tenri Hospital

¹¹⁾Osaka University Hospital

¹²⁾Osaka General Medical Center

¹³⁾Okayama University Hospital

¹⁴⁾Ehime University Hospital

¹⁵⁾Oita University Hospital

¹⁶⁾Nagasaki University Hospital

¹⁷⁾University Hospital of the Ryukyus

The activity of antibacterial agents against aerobic Gram-positive cocci (26 species, 1022 strains) and anaerobic bacteria (23 species, 184 strains) isolated from clinical specimens in 2006 at 16 clinical facilities in Japan were studied using either broth microdilution or agar dilution method. The ratio of methicillin-resistant strains among *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* was 53.0% and 65.8%, suggesting that resistant strains were isolated at high frequency. Vancomycin (VCM) and quinupristin/dalfopristin (QPR/DPR) had good antibacterial activity against methicillin-resistant *S. aureus* and methicillin-resistant *S. epidermidis*, with MIC₉₀s of $\leq 2 \mu\text{g/mL}$. The ratio of penicillin (PC) intermediate and resistant strains classified by mutations of PC-binding proteins among *Streptococcus pneumoniae* was 87.6%. Ceftriaxone, ceftiprome, cefepime, car-

bapenam antibiotics, VCM, teicoplanin, linezolid(LZD) and QPR/DPR had MIC₉₀s of $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ against PC-intermediate and resistant *S. pneumoniae* strains. Against all strains of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*, the MICs of VCM and TEIC were under $2 \mu\text{g/mL}$, and no resistant strain was detected, suggesting that these agents had excellent activities against these species. 10.9% of *E. faecalis* strains or 3.5% of *E. faecium* strains showed intermediate or resistant to LZD. 24.4% of *E. faecium* strains showed intermediate or resistant to QPR/DPR. Against all strains of *Clostridium difficile*, the MIC of VCM were under $1 \mu\text{g/mL}$, suggesting that VCM had excellent activity against *C. difficile*. Carbapenems showed good activity against Peptococcaceae, *Bacteroides* spp., and *Prevotella* spp. However since several strains of *Bacteroides fragilis* showed resistant to carbapenems and the susceptibility of this species should be well-focused in the future.