

各種抗菌薬に対する2006年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス

吉田 勇¹⁾・山口高広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⁾・塩谷譲司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⁾癌研究会有明病院

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)

2006年に全国16施設において種々の臨床材料から分離された好気性グラム陰性菌19菌属種、1280株に対する各種抗菌薬のMICを主に微量液体希釈法で測定し、抗菌力の比較検討を行った。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*におけるextended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生株と考えられる株の分離頻度は、それぞれ3.7%, 2.4%, 3.2%, 18.8%, 0.0%であった。特に、*P. mirabilis*のESBL産生株の分離頻度が18.8%と2004年の分離頻度(16.7%)を維持してお

り、他の菌種に比較して極端に高かった。*Haemophilus influenzae*における β -lactamase産生株は1.2%のみであり、PCR法によるペニシリン結合蛋白質3の変異から判定した β -lactamase-negative ampicillin耐性株の分離頻度は62.8%と2004年の57.7%よりさらに上昇していた。*Pseudomonas aeruginosa*に対する各抗菌薬の抗菌力は2004年に比較してほとんど変わっていなかったが、doripenem, ciprofloxacin, tobramycinの3抗菌薬のみが、MIC₉₀で4 μ g/mLと比較的良好な抗菌力を示した。抗*P. aeruginosa*薬9剤に対する感受性解析の結果、6剤以上に耐性の株の分離率は5.7%であり、2004年の8.7%に比較して増加は認められず、むしろ数値的には減少していた。*P. aeruginosa*以外のブドウ糖非醗酵グラム陰性菌においては、ほとんどの抗菌薬の抗菌力は2004年分離株の感受性測定結果に比較して大きな変化は起こっていなかった。

最新の臨床分離菌株の抗菌薬に対する感受性状況を把握することは、感染症治療においてエンピリック治療のための抗菌薬選択や検出菌の薬剤感受性検査の上で重要な情報になる。また、既発売抗菌薬に対する感受性動向の今後を予測し、耐性株の出現頻度を抑制する、あるいは新規抗菌薬開発へとつなげていくためには、臨床分離株に対する経年的な調査を実施することが必要となる。そこでわれわれは1992年より隔年で感受性調査を行い、その成績を報告^{1~13})してきた。今回、2006年に全国16施設の各種臨床材料から分離された好気性グラム陰性菌19菌属種、1280株における β -ラクタム系を中心とした注射用抗菌薬に対する感受性の調査結果を報告する。

I. 材料と方法

1) 使用抗菌薬

微量液体希釈法によるMIC測定時にはフローズンプレート(栄研化学)を使用した。なお、sulfamethoxazole-trimethoprim (ST)(混合比19:1)は、trimethoprimの濃度で表記した。寒天平板希釈法によりMIC測定を行ったfosfomycin (FOM, 塩野義製薬)は、力価の明らかな原末を用いた。測定した抗菌薬は、ペニシリン系抗菌薬(PCs): ampicillin (ABPC), piperacillin (PIPC), sulbac-

tam/ABPC (SBT/ABPC), 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), ceftazopran (CZOP), cefepime (CFPM), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), laticlofloxacin (LMOX), カルバペネム系抗菌薬(CBPs): doripenem (DRPM), meropenem (MEPM), imipenem (IPM), panipenem (PAPM), biapenem (BIPM), モノバクタム系抗菌薬: aztreonam (AZT), アミノグリコシド系抗菌薬(AGs): tobramycin (TOB), amikacin (AMK), ニューキノロン系抗菌薬(NQs): ciprofloxacin (CPFX), その他, minocycline (MINO), FOMおよびSTである。菌種により適応菌種等を参考に適宜測定抗菌薬を選択した。

2) 使用菌株

全国の16医療施設において、種々の臨床材料から2006年に分離された好気性グラム陰性菌の各菌種を用いた。各施設より各菌種3~10株ずつの分与を受けた。なお、分与菌株は耐性株を考慮せずに収集した。収集株は、Manual of Clinical Microbiology Eighth Edition¹⁴⁾に準じた方法で再同定した後、全部で19菌属種、1280株を実験に使用した。

3) 抗菌薬感受性試験

MICは Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)の標準法^{15,16)}に準じ、CLSIの指定菌株^{13,14)}を精度管理用菌株として使用し、微量液体希釈法または寒天平板希釈法で測定した。すなわち、感受性測定用培地として、*Haemophilus*属以外の菌種、抗菌薬としてSTおよびFOMの測定以外では、cationを調整した Mueller-Hinton broth (Difco) (CAMHB)を使用し、*Haemophilus*属の測定には、*Haemophilus* test medium (HTM)を使用した微量液体希釈法で行った。STの測定には、日本化学療法学会の標準法（微量液体希釈法）¹⁷⁾であるCAMHBに7.5%馬溶血液を添加した培地を用いた。FOMの測定には、25 $\mu\text{g/mL}$ の glucose-6-phosphateを添加した Mueller-Hinton agar (Difco) 培地をそれぞれ使用して寒天平板希釈法で行った。

感性、低感受性、耐性のCLSI判定基準¹⁴⁾に準じ、規定のない抗菌薬は同系統の抗菌薬の基準を適応した。

4) β -Lactamase産生試験

Nitrocefinを反応基質とする chromogenic 法により行った。すなわち、nitrocefin 125 $\mu\text{g/mL}$ 溶液に各菌株のコロニーを懸濁し、30分後および一晩後の色の変化を目視で判定し、どちらかの判定で色調が黄色から橙色に変化した菌株を β -lactamase産生株とした。

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

Escherichia coli, *Klebsiella*属, *Proteus*属のESBL産生性の有無についてCLSIの検出法^{15,16)}に準じて検査を実施した。すなわちCAZあるいはCTXのいずれかのMICが2 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示し、かつ clavulanic acid (CVA) 4 $\mu\text{g/mL}$ 併用時に8倍以上感性に変化した菌株をESBL産生株と判定した。

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

生方ら¹⁸⁾の報告に基づきインフルエンザ菌遺伝子検出試薬（湧永薬品）を使用して、PBP 3の変異と β -lactamase産生遺伝子であるTEMをPCR法で検出し、 β -lactamase-negative ampicillin-susceptible *H. influenzae* (gBLNAS), β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (gBLNAR), β -lactamase-positive ampicillin-resistant *H. influenzae* (gBLPAR), β -lactamase-positive ampicillin-clavuronic acid-resistant *H. influenzae* (gBLPACR) 等の分類を行った。

7) Metallo- β -lactamase である IMP-1 遺伝子の検出

Pseudomonas aeruginosa について SHIROTO ら¹⁹⁾の方法によりIMP-1遺伝子をPCR法で検出した。

II. 結果

1. 腸内細菌科

1) *Escherichia coli*

E. coli 163株の21抗菌薬に対する感受性分布をTable 1に示した。CEPsで抗菌力が最も強かった抗菌薬はCFPM, CPR, CZOPおよびCTRXで、MIC₉₀は0.125 $\mu\text{g/mL}$ であった。CEZ, CTM, CMZ, SBT/CPZを除くCEPsもMIC₉₀が0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下と良好な抗菌力を示した。CBPsで抗菌力が最も強かった抗菌薬はDRPM, MEPMおよびBIPMであり、MIC₉₀は0.063 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。次いでIPMおよびPAPMもMIC₉₀が0.25 $\mu\text{g/mL}$ と強い抗菌力を示した。すべてのCBPsにおいて、2 $\mu\text{g/mL}$ 以上のMICを示す菌株はなく、低感受性および耐性株は認められなかった。ESBL産生株と判定されたのは6株(3.7%)存在し、分離頻度は増加傾向にあった(Fig. 3)。ほ

Table 1. Susceptibility distribution of 163 clinical isolates of *Escherichia coli*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)												50%	90%
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64		
ABPC				2	3	14	57	16		1	1	69	8	>64
PIPC	1			2	29	51	9	3	1	5	3	59	2	>64
CEZ				1	44	61	20	15	5	5	1	11	2	32
CTM	12	60	51	19	3	3	2	2	3		1	7	0.25	2
CMZ			2	46	62	30	14	6	1	2			1	4
FMOX	86	54	14	2	3	2		1	1				≤ 0.063	0.25
CTRX	138	11	6	1		1						6	≤ 0.063	0.125
CAZ	9	65	60	15	5	2	2	4	1				0.25	0.5
CTX	91	49	10	3	2		2					6	≤ 0.063	0.25
CPR	124	27	3	3								6	≤ 0.063	0.125
CZOP	120	35	2									6	≤ 0.063	0.125
CFPM	137	16	3	1					1	1	2	2	≤ 0.063	0.125
SBT/CPZ	15	46	28	22	26	15	4	2	1	4			0.25	2
LMOX	17	69	49	19	9								0.125	0.5
DRPM	161	1	1										≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	163												≤ 0.063	≤ 0.063
IPM	5	108	45	4	1								0.125	0.25
PAPM	9	135	15	3	1								0.125	0.25
BIPM	151	5	4	3									≤ 0.063	≤ 0.063
AZT	63	66	18	2	3	3	2	1	2		3		0.125	0.25
FOM ^a			1	136	18	1			2	3	2		0.5	1

^aagar dilution method

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

とんどの β -ラクタム薬 (BLs) は、それらに対し MIC 16 $\mu\text{g/mL}$ 以上の低感受性あるいは耐性を示したが、FMOX, LMOX, CBPs, FOM は、すべての ESBL 産生株に対し、MIC 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下と良好な抗菌力を示した。CAZ および CTX の MIC は 4 あるいは 8 $\mu\text{g/mL}$ を示し、CVA 添加によって感化しないことから ESBL 産生株と判定されないが、ABPC, PIPC, CEZ, CTM, CMZ 等は MIC 32 $\mu\text{g/mL}$ 以上の耐性を示す 2 株が検出され、その性状に興味を持たれた。

2) *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae 83 株の 19 抗菌薬に対する感受性分布を Table 2 に示した。PIPC, CEZ, CMZ を除くすべての抗菌薬は MIC₉₀ が 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下の良好な抗菌力を示した。特に、DRPM および MEPM は強い抗菌力を示し、0.063 $\mu\text{g/mL}$ 以下の MIC₉₀ であった。ESBL 産生株と判定された菌株は 2 株 (2.4%) 認められ、ほとんどの BLs に耐性であっ

たが CBPs, LMOX, FMOX は MIC で 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 以下と優れた抗菌力を示した。それ以外に PIPC, CEZ, CTM, CMZ 等は、MIC 32 $\mu\text{g/mL}$ 以上の耐性を示す 1 株が検出された。

3) *Klebsiella oxytoca*

K. oxytoca 63 株の 19 抗菌薬に対する感受性分布を Table 3 に示した。PIPC, CEZ, SBT/CPZ 以外の抗菌薬は MIC₉₀ が 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下と良好な抗菌力を示した。特に強い抗菌力を示したのは、DRPM, MEPM で、0.063 $\mu\text{g/mL}$ 以下の MIC₉₀ であった。ESBL 産生株と判定された菌株は 2 株 (3.2%) 認められ、ほとんどの BLs に耐性であったが CBPs, LMOX, FMOX は MIC で 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下と良好な抗菌力を示した。

4) *Proteus mirabilis*

P. mirabilis 69 株の 19 抗菌薬に対する感受性分布を Table 4 に示した。CEPs では CAZ, LMOX

Table 2. Susceptibility distribution of 83 clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
PIPC				1	2	16	31	16	8	3	3	3	4	32
CEZ					53	21	4	1		1	1	2	1	4
CTM	2	47	23	1	6				1		2	1	0.125	1
CMZ			1	49	20	3	5	3			1	1	0.5	4
FMOX	69	5	6	1			1	1					≤ 0.063	0.25
CTRX	70	4	5	2							1	1	0.031	0.25
CAZ	23	36	13	5	5	1							0.125	0.5
CTX	69	4	2	4	1	1				1		1	≤ 0.063	0.25
CPR	69	5	5			2		1					≤ 0.063	0.25
CZOP	69	8	2		2				1		1		≤ 0.063	0.125
CFPM	71	3	5		2	1		1					≤ 0.063	0.25
SBT/CPZ	9	34	21	6	6	3	2	1	1				0.125	1
LMOX	18	49	6	4	4		1	1					0.125	0.5
DRPM	77	5	1										≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	82	1											≤ 0.063	≤ 0.063
IPM	4	35	31	11	2								0.25	0.5
PAPM	6	51	23	3									0.125	0.25
BIPM	37	25	11	7	3								0.125	0.5
AZT	68	4	8	1		1		1					≤ 0.063	0.25

Abbreviations: See Table 1 footnote.

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

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
PIPC						3	9	30	7	8	1	5	8	32
CEZ					8	6	9	24	7	4	1	4	8	32
CTM	4	23	16	15		1				1		3	0.25	0.5
CMZ			1	48	8	3	3						0.5	1
FMOX	55	7	1										≤ 0.063	0.125
CTRX	38	19	2		1		1		1		1		0.063	0.125
CAZ	22	29	6	5		1							0.125	0.25
CTX	53	3	4		1	1		1					≤ 0.063	0.25
CPR	54	5		1		2		1					≤ 0.063	0.125
CZOP	55	4		3		1							≤ 0.063	0.125
CFPM	55	4	1		2		1						≤ 0.063	0.125
SBT/CPZ	2	5	4	7	20	18	3					4	1	4
LMOX	29	25	7	2									0.125	0.25
DRPM	62	1											≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	63												≤ 0.063	≤ 0.063
IPM		16	38	9									0.25	0.5
PAPM		33	29	1									0.125	0.25
BIPM	22	24	15	2									0.125	0.25
AZT	24	15	14	4	1	2				1		2	0.125	0.5

Abbreviations: See Table 1 footnote.

が、CBPsではDRPMおよびMEPMがMIC₉₀で0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下の強い抗菌力を示し、全株の発育を2 $\mu\text{g/mL}$ 以下で阻止した。ESBL産生株と判定された菌株は13株(18.8%)存在し、2004年より若干の増加が認められた。また、他の菌種と比較して、極端に高い分離頻度を示した。ほとんどのBLsは16 $\mu\text{g/mL}$ 以上のMICであったが、CBPs, CAZ, LMOX, FMOXのMICは、2 $\mu\text{g/mL}$ 以下と

良好な抗菌力を示した。

5) *Proteus vulgaris*

P. vulgaris 45株の18抗菌薬に対する感受性分布をTable 5に示した。CEPsではCAZ, CTX, CTRX, CFPMがMIC₉₀で0.125 $\mu\text{g/mL}$ 以下と強い抗菌力を示した。その他のCEPsでMIC₉₀が0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下と強い抗菌力を示したのは、

Table 4. Susceptibility distribution of 69 clinical isolates of *Proteus mirabilis*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
ABPC				1	37	10	1				3	17	1	>64
PIPC		6	37	9	1	1				4	2	9	0.25	>64
CEZ						9	43	2		1	1	13	4	>64
CTM		9	41	4	1	1						13	0.25	>64
FMOX		26	29	7	6	1							0.25	1
CTRX	56								1	2	10		≤ 0.063	>64
CAZ	53	4	6	4	1	1							≤ 0.063	0.25
CTX	56							2	1	4	6		≤ 0.063	64
CPR	48	6	1	1			1	1	4	2	3	2	≤ 0.063	32
CZOP	1	35	17	3					1		3	9	0.125	>64
CFPM	51	4	1		1		4	3	1	4			≤ 0.063	8
SBT/CPZ			4	39	12	1	8	5					0.5	4
LMOX	2	48	13	5	1								0.125	0.25
DRPM		5	44	18	2								0.25	0.5
MEPM	28	31	10										0.125	0.25
IPM					13	43	11	2					2	4
PAPM				6	35	26	2						1	2
BIPM				3	23	33	8	2					2	4
FOM*				7	7	18	13	3	2	2	5	12	4	>64

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

Table 5. Susceptibility distribution of 45 clinical isolates of *Proteus vulgaris*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
PIPC			10	19	8	2			3	2	1		0.5	8
CEZ												45	>64	>64
CTM				1	1					1	1	40	>64	>64
FMOX	1	2	16	24	1	1							0.5	0.5
CTRX	33	9	3										≤ 0.063	0.125
CAZ	42	3											≤ 0.063	≤ 0.063
CTX	38	6	1										≤ 0.063	0.125
CPR	13	21	3	6	1	1							0.125	0.5
CZOP	1	6	10	4	14	3	6		1				1	4
CFPM	35	6	3	1									≤ 0.063	0.125
SBT/CPZ			4	19	10	10	2						0.5	2
LMOX	1	13	29	2									0.25	0.25
DRPM	5	24	15	1									0.125	0.25
MEPM	43	2											≤ 0.063	≤ 0.063
IPM				4	13	28							2	2
PAPM				8	23	14							1	2
BIPM		3	5	11	19	7							1	2
FOM*				6	7	13	4	7	2	3	3		4	64

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

LMOX, CPR, FMOXであった。CBPsではMEPMが特に強い抗菌力を有し、MIC₉₀で0.063 $\mu\text{g/mL}$ 以下を示し、すべての株の増殖を0.125 $\mu\text{g/mL}$ で阻止していた。次いでDRPMが強い抗菌力を示し、MIC₉₀で0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。ESBL産生株と判定された株は検出されなかった。

6) *Providencia* 属

Providencia rettgeri 22株および *Providencia stu-*

artii 7株の16抗菌薬に対する感受性分布を *Providencia* 属として Table 6に示した。MIC₉₀で0.25 $\mu\text{g/mL}$ 以下の強い抗菌力を示した抗菌薬は、CEPsではLMOXのみであり、CBPsではDRPMおよびMEPMであった。多数のCEPsに感受性の低下した株が認められ、そのうちの1株はCBPsにも感受性が低下していた。

Table 6. Susceptibility distribution of 29 clinical isolates of *Providencia* spp.¹

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

¹ *P. rettgeri* 22 strains, *P. stuartii* 7 strains. ² agar dilution method. Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 7. Susceptibility distribution of 59 clinical isolates of *Morganella morganii*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
PIPC				3	13	11	8	4	7	5	2	6	4	>64
FMOX							5	34	18	2			8	16
CTRX	34	5	9	3	2	2		2	1			1	0.063	2
CAZ	18	13	6	8	6	2	1		3		1	1	0.125	4
CTX	27	4	7	7	4	3	1	3		1	1	1	0.125	8
CPR	43	9	1	3	1	1							≤ 0.063	0.5
CZOP		10	28	11	3			4	1		1	1	0.25	8
CFPM	52	4	2									1	≤ 0.063	0.125
SBT/CPZ				3	30	15	10		1				1	4
LMOX		20	34	3	1	1							0.25	0.25
DRPM	1	12	39	7									0.25	0.5
MEPM	23	33	3										0.125	0.125
IPM						17	42						4	4
PAPM					5	36	18						2	4
BIPM				5	31	23							1	2
FOM [*]								1	1	7	50		>64	>64

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

7) *Morganella morganii*

M. morganii 59株の16抗菌薬に対する感受性分布をTable 7に示した。CFPM, MEPM, LMOX, CPRおよびDRPMはMIC₉₀で0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下の強い抗菌力を示した。LMOXを除くCEPsにおいては、MIC 16 $\mu\text{g/mL}$ 以上の感受性の低下した株が散見された。

8) *Citrobacter freundii* group

C. freundii 46株, *Citrobacter braakii* 11株, *Citrobacter youngae* 3株, *Citrobacter koseri* 1株,

Citrobacter farmeri 1株および*Citrobacter werkmanii* 1株の16抗菌薬に対する感受性分布を*C. freundii* groupとしてTable 8に示した。CBPsのDRPMおよびMEPMの抗菌力は特に強く、MIC₉₀は0.125 $\mu\text{g/mL}$ 以下を示した。またBIPM, PAPMおよびIPMの抗菌力も強く、MIC₉₀は0.25~1 $\mu\text{g/mL}$ であった。CBPsを除く他の抗菌薬では感受性分布域が広く二峰性のMIC分布を示し、多数の感受性の低下した菌株が認められた。

Table 8. Susceptibility distribution of 63 clinical isolates of *Citrobacter freundii* group*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
PIPC						21	16	3	3	2	1	17	4	>64
CTM		2			5		5	6	7	10	7	21	32	>64
CTRX	4	13	21	5			1	1			8	10	0.25	>64
CAZ	1	2	12	19	9			2			2	16	0.5	>64
CTX	1	16	22	4		1		1		7	6	5	0.25	64
CPR	37	3	3	2		1	8	5	3	1			≤ 0.063	8
CZOP	33	9		1	2	5	4	8		1			≤ 0.063	8
CFPM	39	3	3	3	7	5	2	1					≤ 0.063	2
SBT/CPZ	1	8	17	12	3	2		2	10	6	2		0.5	32
LMOX	14	22	3	3	1	2	2	8	6	1	1		0.125	16
DRPM	56	7											≤ 0.063	0.125
MEPM	61	2											≤ 0.063	≤ 0.063
IPM		1	2	12	44	4							1	1
PAPM		3	19	38	3								0.5	0.5
BIPM	32	21	8	2									≤ 0.063	0.25
AZT	10	20	8	5		1	1	2	9	4	3		0.25	64

* *C. freundii* 46 strains, *C. braakii* 11 strains, *C. youngae* 3 strains, *C. koseri* 1 strain, *C. farmeri* 1 strain, and *C. werkmanii* 1 strain. Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 9. Susceptibility distribution of 83 clinical isolates of *Enterobacter cloacae*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
PIPC					12	34	11	1	3	5	5	12	2	>64
CTM				3			2		1	7	6	64	>64	>64
CTRX	4	29	15	8	1	2	1		2	2	5	14	0.25	>64
CAZ	3	3	31	18	1	1	3		3	5	3	12	0.5	>64
CTX	5	17	23	10	1	2	1	2	1	1	7	13	0.25	>64
CPR	37	15	5	4	5	2	2	2	6	3	2		0.125	16
CZOP	30	24	4	5	4		4	1	6	2	2	1	0.125	16
CFPM	47	10	5	5	3	4	3	4		1		1	≤ 0.063	4
SBT/CPZ	3	7	11	29	6	3		6	7	8	2	1	0.5	32
LMOX	8	27	17	2	3	2	2	1	4	7	6	4	0.25	64
DRPM	56	19	6	1			1						≤ 0.063	0.125
MEPM	70	8	3	1			1						≤ 0.063	0.125
IPM		1	17	40	21	3	1						0.5	1
PAPM		5	30	35	10	2		1					0.5	1
BIPM	33	24	16	7	3								0.125	0.5
AZT	17	24	11	3	3	3		3	2	3	11	3	0.25	64

Abbreviations: See Table 1 footnote.

9) *Enterobacter cloacae*

E. cloacae 83株の16抗菌薬に対する感受性分布をTable 9に示した。CBPsのDRPMおよびMEPMの抗菌力は強く、 MIC_{90} は0.125 $\mu\text{g/mL}$ を示した。それ以外の抗菌薬でBIPM, PAPMおよびIPMの抗菌力も強く、 MIC_{90} は0.5~1 $\mu\text{g/mL}$ であった。その他の抗菌薬はすべて、感受性分布域が広く、MICで64 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す高度耐性株も検出された。

10) *Enterobacter aerogenes*

E. aerogenes 43株の16抗菌薬に対する感受性分布をTable 10に示した。CBPsのMEPM, DRPMおよびCZOPの抗菌力は強く、 MIC_{90} は0.125 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。CBPsを除く他の抗菌薬では感受性分布域が広く、MICで8 $\mu\text{g/mL}$ 以上と感受性の低下した菌株が認められた。特に、CZOP, CFPMで4 $\mu\text{g/mL}$ を示した1株は、CBPs以外のすべてのBLsに対する感受性が低下していた。

Table 10. Susceptibility distribution of 43 clinical isolates of *Enterobacter aerogenes*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
PIPC						17	13	5	2	2	3	1	4	32
CTM		1	1		1	2		2	1	3	2	30	>64	>64
CTRX	14	16	4	1		2	1			3	2		0.125	32
CAZ		7	22	5	2	1		1		3	2		0.25	32
CTX	8	20	5	2	1	1	1		1	2	2		0.125	16
CPR	29	7	3	3				1					≤ 0.063	0.25
CZOP	24	15	1	2			1						≤ 0.063	0.125
CFPM	32	6	3	1			1						≤ 0.063	0.25
SBT/CPZ	1	4	22	5	3	4	3			1			0.25	2
LMOX		15	18	1	1	1	3	2	1		1		0.25	4
DRPM	26	14	3										≤ 0.063	0.125
MEPM	40	3											≤ 0.063	≤ 0.063
IPM	1			13	22	7							1	2
PAPM	1	1	6	20	15								0.5	1
BIPM	1	4	17	20	1								0.25	0.5
AZT	12	15	6	2			3	1	3		1		0.125	8

Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 11. Susceptibility distribution of 93 clinical isolates of *Serratia marcescens*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
PIPC					11	41	14	4	5	3	9	6	2	64
CTRX	4	33	23	9	3	4	3	5	2	3	1	3	0.25	8
CAZ	5	32	30	10	6	2	1	1		3	2	1	0.25	2
CTX	1	9	38	20	1	5	3	4	4	2	2	4	0.25	16
CPR	58	16	6	3	3	2	3		1			1	≤ 0.063	2
CZOP	2	60	17	4	1	1	3	1	3			1	0.125	1
CFPM	54	15	5	6	3	2	2	4				2	≤ 0.063	2
SBT/CPZ			1	28	22	15	7	5	8	2	1	4	1	16
LMOX		7	53	14	5	3	2	1	4	2	1	1	0.25	4
DRPM	46	38	4	3	1	1							0.125	0.125
MEPM	81	4	3	3	1		1						≤ 0.063	0.125
IPM			3	48	39	3							0.5	1
PAPM			21	64	6	1	1						0.5	0.5
BIPM		3	12	44	32	2							0.5	1
AZT	30	33	7	4	5	3	5	5	1				0.125	4
FOM*				1	5	15	49	6	5	2	1	9	4	64

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

11) *Serratia marcescens*

S. marcescens 93株の16抗菌薬に対する感受性分布をTable 11に示した。CBPsのMEPMおよびDRPMの抗菌力は強く、MIC₉₀で0.125 $\mu\text{g/mL}$ を示した。しかし、すべての抗菌薬において感受性分布域は広く、CBPsを除く多くの抗菌薬で32 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す耐性株が分離された。

2. *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* 属**1) *Moraxella catarrhalis***

M. catarrhalis 73株の13抗菌薬に対する感受性

分布をTable 12に示した。CBPsは強い抗菌力を示し、全株の発育を0.125 $\mu\text{g/mL}$ 以下で阻止した。次いでCAZとFMOXの抗菌力が強く、MIC₉₀で0.25~0.5 $\mu\text{g/mL}$ を示し、全株の発育を0.5 $\mu\text{g/mL}$ で阻止した。

2) *Haemophilus influenzae*

H. influenzae 86株を β -lactamase産生とPBP3変異からgBLNAS 31株(36.0%)、gBLNAR 54株(62.8%)、および β -lactamaseを産生し、変異PBP3を有する β -lactamase-positive CVA/ABPC-

Table 12. Susceptibility distribution of 73 clinical isolates of *Moraxella catarrhalis*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
ABPC	2		3	4	4	13	29	15	3				4	8
FMOX	14	9	35	15									0.25	0.5
CTRX	12	4	8	26	22		1						0.5	1
CAZ	38	24	10	1									≤ 0.063	0.25
CTX	11	1	5	35	20	1							0.5	1
CPR	3	3	4	5	7	28	22	1					2	4
CZOP			4	5	5	22	36	1					4	4
CFPM		3	5	11	30	17	7						1	2
DRPM	73												≤ 0.063	≤ 0.063
MEPM	73												≤ 0.063	≤ 0.063
IPM	72	1											≤ 0.063	≤ 0.063
PAPM	73												≤ 0.063	≤ 0.063
BIPM	73												≤ 0.063	≤ 0.063

Abbreviations: See Table 1 footnote.

Table 13. Susceptibility distribution of 31 clinical isolates of β -lactamase-negative ABPC-susceptible *Haemophilus influenzae* (gBLNAS)*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
ABPC	1	8	16	3	3								0.25	0.5
SBT/ABPC		5	17	6	3								0.25	0.5
PIPC	30	1											≤ 0.063	≤ 0.063
CTM		1	1	5	6	7	6	4	1				2	8
FMOX			8	11	8	2	1	1					0.5	2
CTRX	30	1											≤ 0.063	≤ 0.063
CAZ	16	10	1	3	1								≤ 0.063	0.5
CTX	27	4											≤ 0.063	0.125
CPR	25	2	3	1									≤ 0.063	0.25
CZOP	6	10	9	1	2	2	1						0.125	1
CFPM	15	10	3	2	1								0.125	0.25
LMOX	21	3	3	2	1	1							≤ 0.063	0.5
DRPM	17	8	4	2									≤ 0.063	0.25
MEPM	29	2											≤ 0.063	≤ 0.063
IPM		3	10	8	9		1						0.5	1
PAPM	2	5	10	6	7		1						0.25	1
BIPM	3	5	6	8	5	3		1					0.5	2

*Classified as gBLNAS using PCR. Abbreviations: See Table 1 footnote. SBT/ABPC (sulbactam/ampicillin)

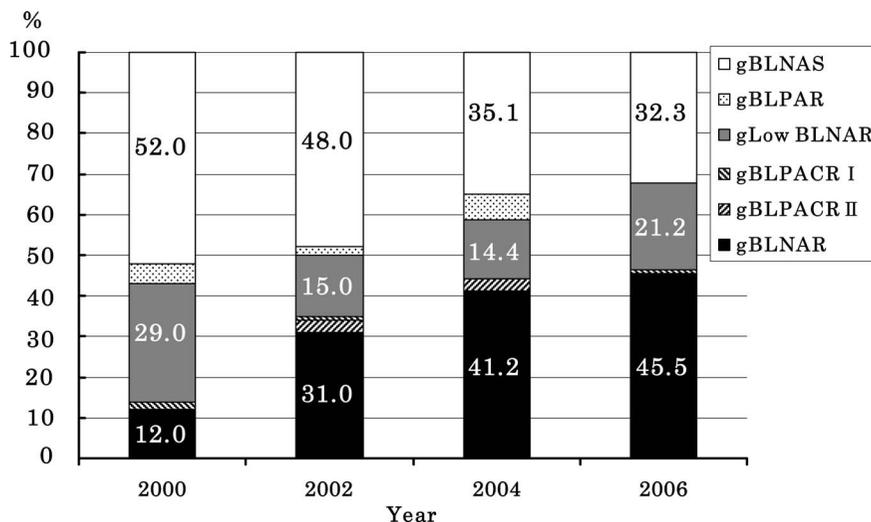
resistant *H. influenzae* (gBLPACR) 1株 (1.2%) に分類した。Table 13, 14には、gBLNAS, gBLNARそれぞれの結果を示した。gBLNASに対してほとんどの薬剤が優れた抗菌力を示した。特に、PIPC, CTRXおよびMEPMは強い抗菌力を示し、MIC₉₀で0.063 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。一方、gBLNARに対してすべてのBLsの抗菌力が低下するものの、PIPC, CTRX, CAZおよびMEPMは良好な抗菌力を示し、MIC₉₀で0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。gBLPACR 1株に対しては、ABPCとPIPCが64 $\mu\text{g/mL}$ 以上のMICを示したほかは、す

べての測定抗菌薬のMICは4 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。特に、CTRX, CTX, MEPM, CAZ, DRPMのMICは、0.125 $\mu\text{g/mL}$ 以下と強い抗菌活性を示した。PCR法でPBPの変異を検出した2000年以降における耐性パターンの分離比率を生方らの分類¹⁶⁾に基づき Fig. 1に示した。2000年以降gBLNASが減少して、gBLNARの分離頻度が上昇しており、gLow-BLNARおよびgBLPACRIを加えると2006年は約68%の菌株が何らかのPBPの変異を受けた株であることが示された。また、*H. influenzae* 86株を、ABPCに対する感受性で分

Table 14. Susceptibility distribution of 54 clinical isolates of β -lactamase-negative ABPC-resistant *Haemophilus influenzae* (gBLNAR)*.

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	6	6	17	9	9	4					1	4
SBT/ABPC		1	7	4	12	15	6	9					2	8
PIPC	40	11	3										≤ 0.063	0.125
CTM		1	1	2	2	2	9	9	12	13	2	1	16	32
FMOX		1	3	3	1	4	16	16	10				4	16
CTRX	22	11	18	3									0.125	0.25
CAZ	9	8	20	13	3	1							0.25	0.5
CTX	16	5	4	14	14	1							0.5	1
CPR	10	7	5	2	23	6	1						1	2
CZOP	1	3	4	4	5	5	5	12	14	1			4	16
CFPM	5	4	10	5	8	19	2	1					1	2
LMOX	4	4	13	19	13	1							0.5	1
DRPM	11	3	13	11	6	9	1						0.25	2
MEPM	20	15	12	5	2								0.125	0.5
IPM	5	3	6	11	22	6	1						1	2
PAPM	5	2	4	13	23	7							1	2
BIPM	5	2	2	4	6	5	16	14					4	8

* Classified as gLow-BLNAR + gBLNAR using PCR. Abbreviations: See Table 1 footnote.
SBT/ABPC (sulbactam/ampicillin)

Fig. 1. Classification using PCR in clinical strains of *Haemophilus influenzae* isolated in 2000, 2002, 2004 and 2006.

類した菌株をPCR法により分類した場合の分離株数についてFig. 2に示した。前者の分類におけるBLPACRは、 β -lactamase陽性でSBT/ABPCのMICが $2\mu\text{g/mL}$ 以上とした。ABPCに対する感受性による分類では63株がBLNASであったが、PCR法での分類ではそのうちの32株(50.8%)がgLow-BLNARあるいはgBLNARであった。

3) *Haemophilus parainfluenzae*

H. parainfluenzae 23株の9抗菌薬に対する感受性分布をTable 15に示した。CTRXおよびMEPMの抗菌力は優れ、MIC₉₀で $0.25\mu\text{g/mL}$ を示した。次いで、CTX, DRPM, PAPMが良好な抗菌力を有しており、MIC₉₀で $0.5\mu\text{g/mL}$ を示した。ABPCで $64\mu\text{g/mL}$ 以上を示した1株は β -lactamase産生

Fig. 2. Classification according to susceptibility to ampicillin or PCR results in 86 strains of *Haemophilus influenzae*.

BLNAS: ampicillin MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, BLNAR: ampicillin MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$, BLPAR: β -lactamase positive and sulbactam/ampicillin MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, BLPACR: β -lactamase positive and sulbactam/ampicillin MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$.

Mutations of PBP3 were detected by PCR method described in Material and Method.

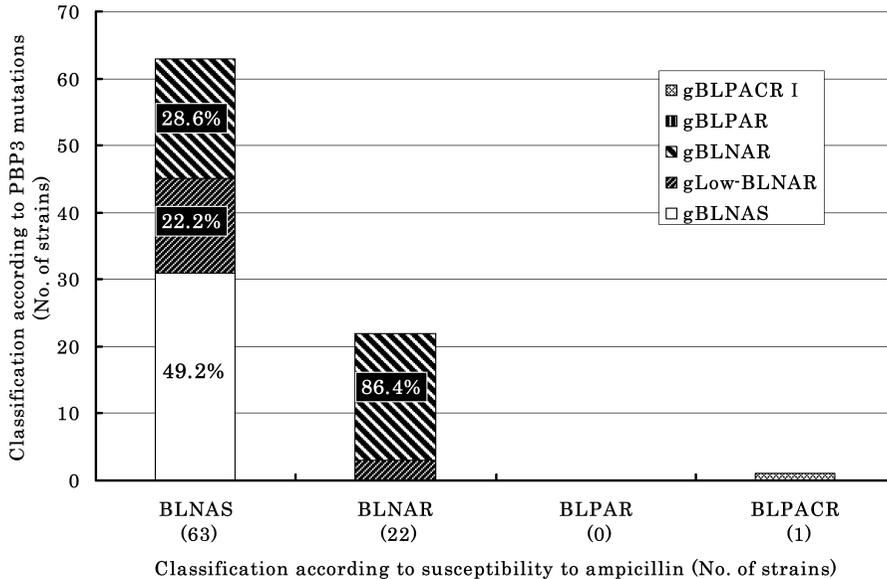


Table 15. Susceptibility distribution of 23 clinical isolates of *Haemophilus parainfluenzae*.

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	8	7	2	3							1	0.5	2
CTRX	17	2	4											≤ 0.063	0.25
CAZ	11	2	3		2	2	1	2						0.125	4
CTX	15	2	2	2	2									≤ 0.063	0.5
DRPM	6	6	7	2	1	1								0.125	0.5
MEPM	18	1	3	1										≤ 0.063	0.25
IPM	1	1	8	10	2	1								0.5	1
PAPM	1	2	9	9	1	1								0.25	0.5
BIPM	2		6	4	8		1	2						0.5	4

Abbreviations: See Table 1 footnote.

株であった。

3. ブドウ糖非醗酵グラム陰性菌

1) *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa 106株の17抗菌薬に対する感受性分布をTable 16に示した。MIC₉₀で比較すると、DRPM, TOBおよびCPFXの3抗菌薬のみが4 $\mu\text{g/mL}$ と最も優れた値を示した。今回、CAZ耐

性 (MIC: 32 $\mu\text{g/mL}$ 以上) の菌株は9株しか検出されなかった。IPM感性 (MIC: 8 $\mu\text{g/mL}$ 以下) 80株と、IPM耐性 (MIC: 16 $\mu\text{g/mL}$ 以上) 26株に分類して、それぞれの成績をTable 17およびTable 18に示した。IPM感性株に対して、MIC₉₀で比較すると、DRPMおよびBIPMが1 $\mu\text{g/mL}$ と最も優れた値を示し、次いでMEPMおよびCPFXが2 $\mu\text{g/mL}$ のMIC₉₀を示した。IPM耐性株に関し

Table 16. Susceptibility distribution of 106 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	80%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64				>64
PIPC					1	7	31	28	11	6	5	17	8	64	>64
CAZ				1	8	62	12	8	6	2	4	3	2	8	16
CPR				1	2	10	28	29	20	5	6	5	8	16	64
CZOP			2	7	24	28	22	9	5	4	2	3	2	8	16
CFPM				1	7	37	21	22	9	4	1	4	4	8	16
SBT/CPZ					1	5	28	40	12	11	3	6	8	16	32
DRPM	8	23	24	11	8	12	11	4	2	1	1	1	0.25	2	4
MEPM	4	14	27	18	7	5	14	9	4	1	1	2	1	4	8
IPM				8	40	23	9		14	9	1	2	2	16	32
PAPM				2	4	19	12	33	11	18	4	3	8	32	32
BIPM		1	18	42	17	1	3	9	9	4		2	1	8	16
AZT			1	1		7	24	40	11	15	3	4	8	32	32
TOB			7	30	39	16	4	1	2	2	2	3	1	2	4
AMK				1	8	26	36	18	11	2	1	3	4	8	16
CPFX	4	35	25	13	12	3	6	2	1	2	1	2	0.25	1	4
MINO						1		1	14	21	26	43	64	>64	>64
FOM ¹							7	4	9	32	36	18	64	64	>64

¹ agar dilution method. Abbreviations: See Table 1 footnote. CPFX: ciprofloxacin, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, MINO: minocycline

Table 17. Susceptibility distribution of 80 clinical isolates of IPM-susceptible *Pseudomonas aeruginosa*¹.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	80%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64				>64
PIPC					1	7	28	17	11	4	3	9	8	16	>64
CAZ				1	8	51	8	5	4		3		2	4	8
CPR				1	2	9	24	22	15	3	3	1	8	16	16
CZOP			2	7	19	24	16	6	3	2		1	2	4	8
CFPM				1	7	32	16	14	8	1		1	2	8	16
SBT/CPZ					1	5	28	28	8	7	1	2	8	16	32
DRPM	8	23	24	11	8	3	3						0.25	1	1
MEPM	4	14	27	18	7	5	4	1					0.25	1	2
IPM				8	40	23	9						1	2	4
PAPM				2	4	19	12	33	7	3			8	8	16
BIPM		1	18	42	17	1	1						0.5	1	1
AZT			1	1		7	24	28	6	10	1	2	8	16	32
TOB			6	24	29	11	4	1	2	2	1		1	2	4
AMK				1	6	25	26	10	9	2	1		4	8	16
CPFX	4	31	16	9	9	3	4	1		1		2	0.25	1	2
MINO					1		1	13	16	20	29		64	>64	>64
FOM ²							4	4	7	25	29	11	32	64	>64

¹ IPM MIC $\leq 8 \mu\text{g/mL}$. ² agar dilution method. Abbreviations: See Table 1 footnote. CPFX: ciprofloxacin, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, MINO: minocycline

ては、すべての抗菌薬はIPM感性株の分布に比較すると耐性側に分布しており、CBPsの中ではDRPMのみがMIC₈₀で8 $\mu\text{g/mL}$ を示し、他は16 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示した。CBPsのMICが64 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示す2株からは、metallo- β -lactamaseであるIMP-1が検出された。抗*P. aeruginosa*薬とされている系統の異なる9剤に対する耐性率および耐性抗菌薬数を、CLSIのMICブレイクポイント⁶⁾を

参考に求めTable 19に示した。耐性率が10%以下を示した抗菌薬は、CAZ, SBT/CPZ, TOBおよびAMKであり、それぞれ8.5%, 8.5%, 8.5%, 3.8%を示した。他の抗菌薬はすべて10%以上の耐性率が認められ、IPMは24.5%と高率であった。6剤以上に耐性の菌株は6株(5.7%)認められ、そのうちの1株は9剤すべてに耐性を示した。IPM, TOBあるいはAMKおよびCPFXに耐性のMulti Drug

Table 18. Susceptibility distribution of 26 clinical isolates of IPM-resistant *Pseudomonas aeruginosa*¹.

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)										50%	80%	90%		
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32				64	>64
PIPC							3	11		2	2	8	8	>64	>64
CAZ						11	4	3	2	2	1	3	4	32	>64
CPR						1	4	7	5	2	3	4	16	64	>64
CZOP					5	4	6	3	2	2	2	2	4	32	64
CFPM						5	5	8	1	3	1	3	8	32	>64
SBT/CPZ								12	4	4	2	4	16	64	>64
DRPM						9	8	4	2	1	1	1	4	8	32
MEPM							10	8	4	1	1	2	8	16	64
IPM									14	9	1	2	16	32	64
PAPM									4	15	4	3	32	64	>64
BIPM							2	9	9	4		2	16	32	32
AZT								12	5	5	2	2	16	32	64
TOB				1	6	10	5				1	3	1	2	>64
AMK					2	1	10	8	2			3	4	8	>64
CPFX		4	9	4	3		2	1	1	1	1		0.25	4	16
MINO									1	5	6	14	>64	>64	>64
FOM ²							3		2	7	7	7	64	>64	>64

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

Table 19. Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to 9 antipseudomonal agents.

Antipseudomonal agents		No. of resistant strains									Total	(%)
		PIPC	CAZ	SBT/CPZ	CPR	IPM	AZT	TOB	AMK	CPFX		
Break point MIC ($\mu\text{g/mL}$)		>64	≥ 32	≥ 64	≥ 32	≥ 16	≥ 32	≥ 16	≥ 64	≥ 4		
Strains isolated in 2006	No. of resistant agents	0									57	53.8
	1	1			1	12	6			4	24	22.6
	2	3			1	3	3	3		3	8	7.5
	3	2			2	3	1			1	3	2.8
	4	4	2	2	4	2	5	2	2	1	6	5.7
	5	1	1	1	2	1	2	1		1	2	1.9
	6	2	2	2	2	1	2			1	2	1.9
	7	2	2	2	2	2	2	1		1	2	1.9
	8	1	1	1	1	1		1	1	1	1	0.9
	9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.9
Total (%)		17	9	9	16	26	22	9	4	14	106	100.0
		16.0	8.5	8.5	15.1	24.5	20.8	8.5	3.8	13.2		

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

Resistant *Pseudomonas* (MDRP) と判断される菌株は3株検出された。

2) *Burkholderia cepacia*

B. cepacia 20株の4抗菌薬に対する感受性分布を Table 20 に示した。ST が MIC₉₀ で 1 $\mu\text{g/mL}$ を示

し、比較的良好な抗菌力を示した。

3) *Stenotrophomonas maltophilia*

S. maltophilia 51株の6抗菌薬に対する感受性分布を Table 21 に示した。比較的良好な抗菌力を示した抗菌薬は MINO と ST のみで、MIC₉₀ は

Table 20. Susceptibility distribution of 20 clinical isolates of *Burkholderia cepacia*.

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
CAZ						3	11	5		1			4	8
CFPM								5	4	7	2	2	32	64
MINO					1	6	6	4	2			1	4	16
ST		5	7	5	2		1						0.25	1

Abbreviations: See Table 1 footnote. MINO: minocycline, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim

Table 21. Susceptibility distribution of 51 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*.

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
CAZ					1	2	3	7		5	16	17	64	>64
CFPM						1	2	2		8	22	16	64	>64
SBT/CPZ							2	2	7	6	13	21	64	>64
LMOX							8	14	13	11	5		16	32
MINO			7	11	19	8	4	2					1	4
ST		8	14	14	7	2	1		5*				0.5	4

* MIC >8 $\mu\text{g/mL}$. Abbreviations: See Table 1 footnote. MINO: minocycline, ST: sulfamethoxazole/trimethoprim

Table 22. Susceptibility distribution of 44 clinical isolates of *Acinetobacter* spp.*

Antibacterial agents	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%	
	≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			>64
CAZ					3	11	18	10		1		1	4	8
CPR			1	7	12	10	5	2	5	1		1	2	16
CZOP			8	8	14	5	2	4	2			1	1	8
CFPM				6	8	11	9	5	4			1	2	16
SBT/CPZ				5	17	18	1	1	2				1	2
DRPM	3	16	16	7	1			1					0.25	0.5
MEPM	1	7	16	14	4	1		1					0.25	1
IPM	1	5	33	4						1			0.25	0.5
PAPM	2	9	23	8	1					1			0.25	0.5
BIPM	2	30	10	1				1					0.125	0.25
MINO	11	11	13	7	1	1							0.125	0.5

* *A. baumannii* 39 strains, *A. junii* 4 strains and *A. Iwoffii* 1 strain.

Abbreviations: See Table 1 footnote. MINO: minocycline

4 $\mu\text{g/mL}$ を示したが、STはMIC 16 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示した株が5株存在した。

4) *Acinetobacter* 属

Acinetobacter baumannii 39株、*Acinetobacter junii* 4株および*Acinetobacter Iwoffii* 1株の11抗菌薬に対する感受性分布を*Acinetobacter*属としてまとめTable 22に示した。BIPM, MINO, DRPM, IPMおよびPAPMの抗菌力は強く、MIC₉₀で0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下を示した。MEPMも良好な抗菌力

を示し、MIC₉₀で1 $\mu\text{g/mL}$ であった。CBPsに感受性の低下した株が1株認められた。

III. 考察

われわれは、1992年~2004年の隔年で実施してきた過去7回の調査に引き続き、2006年に全国の16医療施設で各種臨床材料から分離された好気性グラム陰性菌19菌種属、1280株について、各種抗菌薬のMIC測定を行い、各種抗菌薬にお

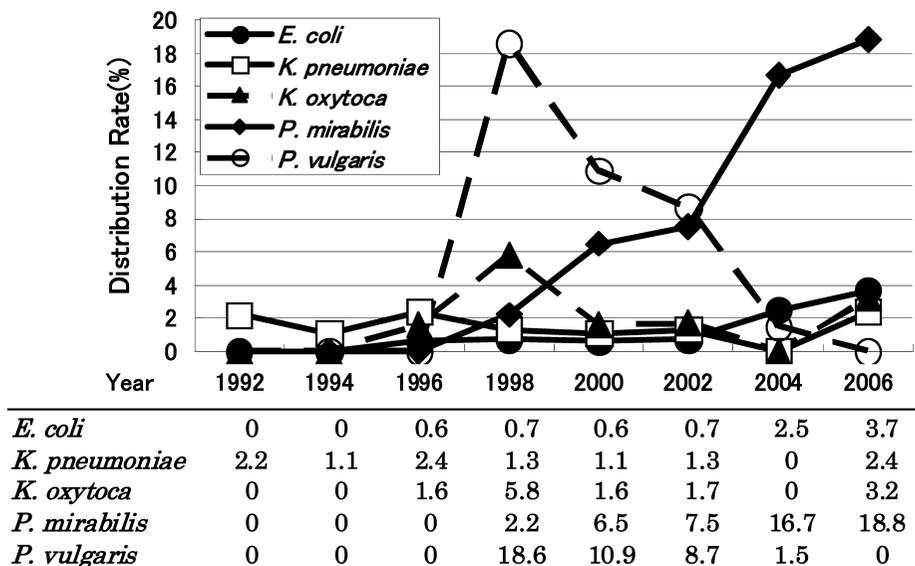
ける抗菌力の現状調査を行った。今回の結果と過去7回の報告^{1,3,5,7,9,11,13)}との比較検討を行った結果、経年的な感受性変化から、耐性化が危惧される傾向が見られ、今後注意が必要と考えられる例について、他の報告との比較を含めて以下に示した。

1点目は、*H. influenzae*におけるBLNARの増加である。BLNARの分離頻度については、われわれのABPCに対する感受性の成績では1992年3.3%、1994年3.5%、1996年15.6%、1998年24.4%、2000年37.0%、2002年30.0%、2004年は40.0%、2006年は25.6%と、1996年以降急激に上昇し、2006年は若干減少に転じたものの、依然として高率を維持していた。2000年以降の菌株についてPCR法により各菌株のPBP3の変異を調べ、生方らの報告¹⁸⁾に基づき分類を行った結果をFig. 1に示した。PBP3に変異を有する菌株の分離率は2000年43.0%、2002年50.0%、2004年は58.7%、2006年は62.8%に達しており、特にgBLNARの分離頻度が2000年12.0%、2002年31.0%、2004年41.2%、2006年45.5%と急速に増加していた。ABPCに対する感受性で分類した場合のPCR法により分類した場合の菌株数についてFig. 2に示したが、ABPCに対する感受性でBLNASと分類される63株中、32株がPCR法ではgLow-BLNARあるいはgBLNARと判定され、ABPCに対する感受性でBLNASと判定された株の約51%の株にPBP3の変異が生じていることが示され、耐性獲得のポテンシャルが高いと危惧された。他の日本の臨床分離株での報告では、後藤ら²⁰⁾の2005年分離の*H. influenzae* 77株でBLNARは35.1%、山口ら²¹⁾は2005年分離の*H. influenzae* 107株でBLNARは48.6%、2006年分離の*H. influenzae* 252株でBLNARは44.4%²²⁾、NIKIら²³⁾は2006年分離株で165株中50.3%がBLNARと発表している。これらの報告はABPCの感受性による分類でありわれわれの成績より多い分離頻度であった。PCR

法による分類での分離率の報告では、HOTOMIら²⁴⁾は2003年の日本の上気道感染症から分離された*H. influenzae* 264株の61.0%がgBLNARであり、帰山ら²⁵⁾の報告では2005年から2006年に岐阜県下で分離された*H. influenzae* 194株のうち、139株(71.6%)でPBP3の変異が認められており、両者の成績とわれわれの成績は変わらない結果であった。一方、海外の報告では、CRITCHLEYら²⁶⁾の米国における2005年から2006年臨床分離*H. influenzae* 978株の内訳では β -lactamase産生株は27.4%認められたが、BLNARは3株、0.4%のみの分離頻度であった。SILLら²⁷⁾のカナダでの1990年から2006年の236株の菌株では42株(17.8%)が β -lactamase産生株、19株(8.1%)がBLNARであった。GRACIAら²⁸⁾の東ヨーロッパとバルチックヨーロッパで2005年から2006年に分離された665株での成績では59株(8.9%)が β -lactamase産生株、3株(0.5%)がBLNARであり、いずれの報告もわれわれおよび日本の他の報告より β -lactamase産生株は多く、BLNARの分離率は低かった。しかし、GARCIA-COBOSら²⁹⁾の報告におけるスペインでの分離率では1997年分離の88株と2007年分離の109株を比較したところ β -lactamase産生株は33.0%から17.4%に減少し、gBLNARは18.2%から27.5%に上昇していた。今後、海外においてもこのような報告も見られたことから、今後の動向に注目したい。また、TRISTRAMら³⁰⁾によるとTEM-15型ESBL産生の*H. parainfluenzae*の分離について報告しており、*H. influenzae*についても今後の動向については調査していく必要があると考える。

2点目は、ESBLの分離状況である。2006年のESBL保有株の検出率は、*E. coli*で3.7%、*K. pneumoniae*で2.4%、*K. oxytoca*で3.2%、*P. mirabilis*で18.8%、*P. vulgaris*では検出されなかった。ESBLの分離頻度の年度推移をFig. 3に示した。*E. coli*、*Klebsiella*属では2004年に比較し

Fig. 3. Trends of distribution of extended-spectrum β -lactamase among *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus* spp.



て若干上昇していたが大きな変動ではなかった。*P. mirabilis*からのESBLの分離頻度が年度ごとに上昇しており、1998年の2.2%から徐々に上昇して2006年には18.8%になっていた。それと対照的に*P. vulgaris*は1998年の18.6%から2004年の1.5%、2006年は0%と減少していた。日本の他の報告では、NIKIら²³⁾の2006年呼吸器感染症分離の*K. pneumoniae*では74株中2株(2.7%)がESBL産生株と報告している。山口ら²²⁾の2006年臨床分離株の成績では、*E. coli*で4.3%、*K. pneumoniae*で3.1%がESBL産生株であったとしている。小林ら³¹⁾の2006年血液由来株での成績では*E. coli*では1株(3.2%)ESBL株が検出されており、いずれの報告もわれわれと同様にこれらの菌種では低い分離率であった。一方、海外の報告では、ZHANELら³²⁾は2005年から2006年にカナダで分離された*E. coli*で3.5%、*K. pneumoniae*で1.8%の株がESBL産生株であったと報告している。REINERTら³³⁾の2004年から2006年分離株における成績では、ESBL産生株は*K. pneumoniae*においてはラ

テンアメリカで44%、アジア環太平洋地域で22.4%、北アメリカで7.5%、ヨーロッパで13.3%であり、最も高い分離率の国はインドの72%とメキシコの71.4%と報告している。*E. coli*においては最も高い分離率なのはアジア環太平洋地域で12.0%、ラテンアメリカで13.5%であり、北アメリカは2.2%、ヨーロッパは7.6%であった。PATZERら³⁴⁾の報告では1997年から2007年にかけてポーランドでの腸内細菌科におけるESBL産生株の分離率のトレンドを報告しており、1997年の37%から2007年の21.8%に減少したとしているが依然として高い分離率であった。KOら³⁵⁾の報告によると、2005年に韓国で分離された*K. pneumoniae*では22.4%の株が、*E. coli*では10.2%の株がESBL産生株であった。われわれの報告と同様にESBL産生株の分離頻度が低い地域は北アメリカであったが、アジア環太平洋地域のESBL産生株の分離頻度は高い報告が多く、今後の日本のESBL産生株の状況については注意深く見守っていく必要があると考える。

3点目は、*P. aeruginosa*の耐性化の問題である。*P. aeruginosa*では、例年と同様に耐性株の分離頻度が高く、BLsではDRPMが4 µg/mL、MEPMが8 µg/mLのMIC₉₀を示したがそれ以外は16 µg/mL以上であった。それ以外の系統ではCPFXおよびTOBが4 µg/mLのMIC₉₀を示したが、それ以外は16 µg/mL以上であった。CAZ感性株と耐性株に分類して感受性分布を記載したが、CAZ耐性株に対してはすべての抗菌薬の抗菌力が弱いことが前回と同様示された。CAZ耐性株（MIC: 25 µg/mL以上）の分離頻度は、1992年が23%、1994年が18%、1996年が24%、1998年が26%、2000年が13%、2002年が17%、2004年が14.4%、2006年は8.5%であり、2004年以降減少傾向にある。*P. aeruginosa*におけるIPM耐性株の分離頻度に関しては、1992年が8.7%、1994年が22.1%、1996年が25.0%、1998年が15.9%、2000年が24.8%、2002年は34.4%、2004年は18.9%と減少したが、2006年は24.5%と上昇に転じていた。IPM耐性株の分離頻度についての他の日本の報告では、山口ら²²⁾の2006年臨床分離株の報告では322株中79株24.5%、小林ら³¹⁾の2006年血液由来株の報告では18株中5株27.8%であり、われわれの成績と同様であった。CBPs耐性株に関する海外の報告では、GUTIERREZら³⁶⁾の2003年にスペインで分離された1250株の成績では236株18.9%が耐性株であった。TURNERは³⁷⁾2002年と2006年ヨーロッパで分離された菌株について比較しているが、IPM耐性*P. aeruginosa*の分離率は2002年が18.7%であり、2006年は24.6%と上昇していることを報告している。JONESら³⁸⁾は米国の臨床分離株における1999年から2007年にかけてのIPM耐性株の分離頻度を報告しているが1999年の18.7%から2004年の5.1%まで減少したがその後上昇に転じ2007年は18.3%になっていた。ZHANELら³⁹⁾のカナダのICUで2005年から2006年に臨床分離された菌株のMEPM耐性株は13.6%

であったことを報告しており、いずれの欧米諸国の報告もわれわれの報告よりCBPs耐性株の分離頻度は低いものであった。*P. aeruginosa*における多剤耐性化の問題で、MDRPと判定される菌株の分離頻度は、今回のわれわれの成績では106株中3株2.8%であり、2004年の90株中2株2.2%から上昇している気配は認められなかった。MDRPについての日本の他の報告では、NIKIらの報告²³⁾では143株中1株0.7%、山口らの報告²⁵⁾では322株中10株3.1%とわれわれの成績と同様で低い分離率であった。しかし、KIRIKAEら⁴⁰⁾の報告では2003年から2006年にかけて医療施設分離株で5.9%から6.7%に不気味に上昇していると述べており、今後の状況について注意が必要と考える。一方、海外の報告では、LOCKHARTら⁴¹⁾は1993年と2004年に米国のICUで分離された菌株でのMDRPの分離率は1993年が1.7%で2004年は9.3%と5倍以上上昇していたことを報告している。ZHANELら³²⁾はカナダのICUで2005年から2006年に分離された菌株でのMDRPの分離率は12.6%であったと報告しており、CBPs耐性株の分離率とは異なり日本の報告より分離率は高い値であった。抗緑膿菌薬9剤に対する耐性化の解析でも9剤中6剤に耐性の株は106株中6株5.7%であり、過去のトレンドからは徐々に減少している結果であったが今後の状況について注意深く見守る必要がある。

2004年分離株の感受性測定結果に比べ、CBPsでは耐性化傾向は認められなかったが、腸内細菌科の*Providencia* spp.と*Enterobacter cloacae*のCEPs薬ではMIC₉₀が上昇して、耐性株の分離頻度も上昇しており、今後の動向に注意をする必要があると考える。CPR、CZOP、CFPM等の広域CEPs、およびCBPsは好気性グラム陰性菌の多くの菌種に対して強い抗菌力を有していた。しかし、それらの抗菌薬においてもほとんどの菌種で耐性株が検出されている。上記の注目すべき3点の耐性株の分離動向以外にもプラスミド性AmpCある

いは metallo- β -lactamase の分離状況,あるいは現在の日本では問題になっていないが海外で問題になっている *Acinetobacter* 属の耐性化あるいは OXA 型等の他の拡張型 β -lactamase の分離状況についても日本の状況を注意深く調査していく必要があると考える。これらの耐性菌の分離頻度が今後どのように推移するかを調べていくことは、非常に重要と考えられる。さらに、最新の臨床分離株に対する感受性調査は、感染症治療における治療薬の選定のため、empiric chemotherapy のための基礎データとして、あるいは耐性株の出現、蔓延を防ぐための方策を考えるためにも重要であると考えられる。今後とも薬剤感受性サーベイランスを継続し、基礎データを蓄積していくと共に新しい知見、新規な抗菌薬についても追加して、最新の臨床分離株のデータとして提供していく予定である。

謝辞

本稿を終えるにあたり、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ご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。

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, 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 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力—。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力—。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 54: 562~579, 2008
- 14) MURRAY, P. R.; E. J. BARON, J. H. JORGENSEN, *et al.*: Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. American Society for Microbiology, Washington, DC, 2003
- 15) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): 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
- 16) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Seventeenth informational supplement, M100-S17. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Wayne, PA, 2007
- 17) 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
- 18) 生方公子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他: 本邦において1998年から2000年の間に分離された *Haemophilus influenzae* の分子疫学解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—。日本化学療法学会雑誌 50: 794~804, 2002
- 19) SHIROTO, K.; Y. ISHII, S. KIMURA, *et al.*: Metaro- β -lactamase IMP-1 in *Providencia rettgeri* from two different hospitals in Japan. J. Med. Microbiol. 54: 1065~1070, 2005
- 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) 山口恵三, 石井良和, 山中喜代治, 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—シプロフロキサシン®注 第3回特別調査(2005年)—。Jpn. J. Antibiotics 61: 241~268, 2008
- 22) 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—メロペン特別調査(全国感受性調査)研究会。Jpn. J. Antibiotics 60: 344~377, 2007
- 23) NIKI, Y.; H. HANAKI, M. YAGISAWA, *et al.*: The first nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. Part 1: a general view of antibacterial susceptibility. J. Infect. Chemother. 14: 279~290, 2008
- 24) HOTOMI, M.; K. FUJIHARA, A. SAKAI, *et al.*: Genetic characteristics and clonal dissemination of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* strains isolated from the upper respiratory tract of patients in Japan. Antimicrob. Agents Chemother. 51: 3969~3976, 2007
- 25) 帰山 誠, 水永真吾, 満山順一, 他: 岐阜県下で分離されたインフルエンザ菌の感受性サーベイランス(2006)。Jpn. J. Antibiotics 61: 195~208, 2008
- 26) CRITCHLEY, I. A.; S. D. BROWN, M. M. TRACZEWSKI, *et al.*: National and regional assessment of antimicrobial resistance among community-acquired respiratory tract pathogens identified in a 2005~2006 U.S. faropenem surveillance study. Antimicrob. Agents Chemother. 51: 4382~4389, 2007
- 27) SILL, M. L. & R. S. W. TSANG: Antibiotic susceptibility of invasive *Haemophilus influenzae* strains in Canada. Antimicrob. Agents Chemother. 52: 1551~1552, 2008
- 28) GRACIA, M.; C. DIAZ, P. CORONEL, *et al.*: Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* isolates in eight Central, East and Baltic European countries in 2005~06: results of the cefditoren surveillance study. J. Antimicrob. Chemother. 61: 1180~1181, 2008
- 29) GARCIA-COBOS, S.; J. CAMPOS, E. CERCENADO, *et al.*: Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae* decreased, except for β -lactamase-negative amoxicillin-resistant isolates, in parallel with community antibiotic consumption in Spain from 1997 to 2007. Antimicrob.

- Agents Chemother. 52: 2760~2766, 2008
- 30) TRISTRAM, S. G.; M. J. PITOUT, K. FORWARD, *et al.*: Characterization of extended-spectrum β -lactamase-producing isolates of *Haemophilus parainfluenzae*. J. Antimicrob. Chemother. 61: 509~514, 2008
- 31) 小林芳夫, 墨谷祐子, 杉田香代子, 他: 2006年に分離された血液由来菌に対するmeropenemの抗菌力. Jpn. J. Antibiotics 60: 378~386, 2007
- 32) 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
- 33) REINERT, R. R.; D. E. LOW, F. ROSSI, X. ZHANG, *et al.*: Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the *in vitro* activity of tigecycline. J. Antimicrob. Chemother. 60: 1018~1029, 2007
- 34) PATZER, J. A.; D. DZIERZANOWSKA & P. J. TURNER: Trends in antimicrobial susceptibility of Gram-negative isolates from a paediatric intensive care unit in Warsaw: results from the MYSTIC programme (1997~2007). J. Antimicrob. Chemother. 62: 369~375, 2008
- 35) KO, K. S.; M. Y. LEE, J. H. SONG, *et al.*: Prevalence and characterization of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae isolated in Korean hospitals. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 61: 453~459, 2008
- 36) GUTIERREZ, O.; C. JUAN, E. CERCENADO, *et al.*: Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Spanish hospitals. Antimicrob. Agents Chemother. 51: 4329~4335, 2007
- 37) TURNER, P. J.: Meropenem activity against European isolates: report on the MYSTIC (meropenem yearly susceptibility test information collection) 2006 results. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 60: 185~192, 2008
- 38) JONES, R. N.; J. T. KIRBY, P. R. RHOMBERG: Comparative activity of meropenem in US medical centers (2007): initiating the 2nd decade of MYSTIC program surveillance. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 61: 203~213, 2008
- 39) ZHANEL, G. G.; M. DECORBY, K. A. NICHOL, *et al.*: Antimicrobial susceptibility of 3931 organisms isolated from intensive care units in Canada: Canadian National Intensive Care Unit Study, 2005/2006. Diagn. Microbiol. Infect. 62: 67~80, 2008
- 40) KIRIKAE, T.; Y. MIZUGUCHI, Y. ARAKAWA: Investigation of isolation rates of *Pseudomonas aeruginosa* with and without multidrug resistance in medical facilities and clinical laboratories in Japan. J. Antimicrob. Chemother. 61: 612~615, 2008
- 41) LOCKHART, S. R.; M. A. ABRAMSON, S. E. BEEKMANN, *et al.*: Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. J. Clin. Microbiol. 45: 3352~3359, 2007

Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of aerobic Gram-negative bacteria in 2006

ISAMU YOSHIDA¹), TAKAHIRO YAMAGUCHI¹), 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

We determined MICs of antibacterial agents against 1280 clinical strains of aerobic Gram-negative bacteria (19 genus or species) isolated at 16 Japanese facilities in 2006. MICs were determined using mostly broth microdilution method and antibacterial activity was assessed. Strains producing extended-spectrum β -lactamases (ESBL) accounted for 3.7% of *Escherichia coli*, 2.7% of *Klebsiella* spp., and 11.4% of *Proteus* spp. Notably, 18.8% of *Proteus mirabilis* was found to produce ESBL higher than 16.7% in 2004. This result was higher extremely than other species. Among *Haemophilus influenzae*, only 1.2% produced β -lactamase and 62.8% that increased compared with 57.7% in 2004, were β -lactamase-negative ampicillin-resistant strains when classified by penicillin-binding protein 3 mutation. Although few antibacterial agents against

Pseudomonas aeruginosa have potent activity, only three agents—doripenem, ciprofloxacin, and tobramycin—showed an MIC₉₀ of 4 µg/mL. Of all *P. aeruginosa* strains, 5.7% were resistant to six or more agents of nine antipseudomonal agents, a decrease compared to 8.7% in 2004. Against other glucose-non-fermentative Gram-negative bacteria, the activity of most antibacterial agents was similar to that in 2004.