2013年に全国69施設の臨床材料から分離された11,762株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス

山口恵三
東邦大学医学部（微生物・感染症学講座　感染症高度統合解析講座）

舘田一博・大野　章・石井良和
東邦大学医学部微生物・感染症学講座

村上日奈子
東邦大学医療センター大森病院臨床検査部

（2015年11月16日受付）

我々は，1994年以降継続的に抗菌薬感受性サーベイランスを実施しており，今回は2013年に日本国内69施設から分離された臨床分離株19菌種11,762菌株の抗菌薬感受性試験を，フルオロキノロン系薬（FQ系薬）を中心とした33薬剤を対象に実施した。

呼吸器感染症の主要原因菌種である*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*は，FQ系薬に対し高い感受性を保持していた。一方，マクロライド系薬に対する耐性率は，*S. pneumoniae*で約8割と顕著に進行していた。*H. influenzae*においては，2002年以降β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性*H. influenzae*の分離頻度は経年的に上昇していたが，2010年から2013年にかけて上昇は認められなかった（2002年：25.8%, 2004年：40.0%, 2007年：50.1%, 2010年：57.9%, 2013年：57.1%）。腸内細菌科細菌はFQ系薬に対して高い感性率を示したが，*Escherichia coli*においては中等度耐性を含めた耐性株（MIC≧4μg/mL）の分離頻度はlevofloxacinで34.4%であり，経年的な上昇が継続していた。一方，同じ腸内細菌科細菌の*Klebsiella pneumoniae*に関しては，*E. coli*と異なり，FQ耐性率は低かった。メチシリン耐性*Staphylococcus aureus*（MRSA）のFQ系薬に対する感性率はsitafloxacinで55.3%，その他のFQ系薬に対して15.8～18.0%であったが，メチシリン感性*S. aureus*のFQ系薬に対する感性率は87.0～99.3%であった。*Enterococcus faecium*のFQ系薬に対する感性率は6.8～24.7%であった。*Pseudomonas aeruginosa*のFQ系薬に対する感性率は，尿路感染症由来株が83.4～89.3%，呼吸器感染症由来株が88.1～93.7%といずれも80%以上であった。特に尿路感染症由来株ではFQ耐性率の経年的な減少が認められた。多剤耐性*P. aeruginosa*の分離頻度は2007年から経年的に低下しており，本サーベイランスでは尿路感染症由来株で1.6%，呼吸器感染症由来株で多剤耐性株は認められなかった。*Acinetobacter* spp.はFQ系抗菌薬に対し高い感性率を示した。Imipenem耐性株は2.7%（14株）認められ，多剤耐性*Acinetobacter*の分離頻度は0.2%（1株）で

あった。*Neisseria gonorrhoeae*のceftriaxone（CTRX）に対する感性率は2007年まで100%を保持していたが，2010年の調査に続き今回の調査でもCTRX耐性株が認められた。

以上，今回の感受性調査において，臨床での使用が20年以上経過したFQ系薬に対し，メチシリン耐性staphylococci, *E. faecium*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*は耐性率が30%以上（31.7～87.1%）であったが，過去の成績と大きな違いはなく，著しい耐性化の進行を認めた菌種はなかった。その他の菌種では，ciprofloxacinで感性率が80%を下回る菌種が一部認められたが，その他のFQ系薬では80%以上の感性率が保持されていた。

近年，基質特異性拡張型*β*-ラクタマーゼ（Extended-spectrum *β*-lactamase: ESBL）産生*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*[1)]，メタロ*β*-ラクタマーゼ（Metallo-*β*-lactamase：MBL）産生グラム陰性桿菌[2)]，カルバペネム耐性腸内細菌（Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae：CRE），多剤耐性アシネトバクター（Multiple drug-resistant *Acinetobacter* : MDRA）[3)]等，様々なタイプの耐性菌が出現し，治療が困難あるいは入院期間の長期化など大きな問題を起こしている。

薬剤耐性菌の増加という世界的な危機に対して，これら耐性菌に有効性を示す新たな抗菌薬の開発が求められているが，そのための課題は多く困難な現状にある。そのような状況下では，抗菌薬適正使用の推進と臨床材料から分離される耐性菌の動向の定期的な監視が必要である。

1994年からレボフロキサシンサーベイランスグループは，フルオロキノロン系薬（FQ系薬）および他系統抗菌薬への耐性化動向を監視するため，全国多施設の協力を得て多菌種の臨床分離株を収集しFQ系薬および他系統の抗菌薬に対して，経年的に感受性調査を実施してきた[4～7)]。その結果，呼吸器感染症原因菌種や腸内細菌科菌種は一部の菌種を除き，FQへの高い感受性が維持していることが確認されたが，*Escherichia coli*は2000年以降FQへの耐性化が進行している。さらに，それらのFQ耐性株の中にESBL産生株の占める頻度が有意に高いこと等を明らかにしてきた。

今回われわれは，2013年1月～12月に日本国内69施設から分離された19菌種，11,762株を対象に各種抗菌薬への感受性検査を実施した。また，一部の菌種についてキノロン耐性決定領域（Quinolone resistance determining region：QRDR）の遺伝子変異の解析を行うとともに，*β*-ラクタマーゼ産生株及び多剤耐性株の分離頻度について検討したので報告する。

材料および方法

1. 使用菌株

全国の医療機関69施設において2013年1月～12月に患者から分離された19菌種11,762株を対象とした。参加医療機関をTable 1，対象菌種及び収集された菌株数をTable 2に示す。各施設において分離された菌株は，マイクロバンクを用いて凍結保存後，株式会社ビー・エム・エルへ搬送し，再同定後，薬剤感受性を測定した。なお，薬剤感受性に及ぼす施設間の偏りをさけるため，原則として1施設の収集菌株数は1菌種10株とした。

2. 使用抗菌薬

薬剤感受性測定薬剤として，levofloxacin（LVFX），ciprofloxacin（CPFX），tosufloxacin（TFLX），sitafloxacin（STFX），pazufloxacin（PZFX），nalidixic

Table 1. List of the levofloxacin surveillance group

北海道大学病院	安城更生病院
市立室蘭総合病院	豊橋市民病院
市立旭川病院	国立病院機構豊橋医療センター
東北大学病院	浜松医科大学医学部附属病院
仙台赤十字病院	掛川市・袋井市病院企業団立中東遠総合医療センター
弘前大学医学部附属病院	三重大学医学部附属病院
八戸市立市民病院	大垣市民病院
岩手医科大学附属病院	京都大学医学部附属病院
JA秋田厚生連 平鹿総合病院	滋賀医科大学医学部附属病院
JA秋田厚生連 由利組合総合病院	金沢大学附属病院
小白川至誠堂病院	福井大学医学部附属病院
山形大学医学部附属病院	関西医科大学附属枚方病院
福島県立医科大学附属病院	関西医科大学附属滝井病院
順天堂大学医学部附属順天堂医院	大阪医科大学附属病院
東京大学大学院医学系研究科	天理よろづ相談所病院
慶應義塾大学病院	神戸大学医学部附属病院
虎の門病院	西神戸医療センター
がん研究会有明病院	県立広島病院
日本大学医学部附属板橋病院	川崎医科大学附属病院
東邦大学医学部	岡山大学病院
ＮＴＴ東日本関東病院	鳥取大学医学部附属病院
さいたま赤十字病院	島根大学医学部附属病院
越谷市立病院	香川大学医学部附属病院
獨協医科大学越谷病院	愛媛大学医学部附属病院
埼玉医科大学病院	高知大学医学部附属病院
埼玉医科大学国際医療センター	九州大学病院
横浜市立大学附属病院	福岡大学病院
横浜市立大学附属市民総合医療センター	北九州市立医療センター
国立病院機構茨城東病院	長崎大学病院
自治医科大学附属病院	佐賀大学医学部附属病院
獨協医科大学病院	大分大学医学部附属病院
足利赤十字病院	鹿児島大学病院
群馬大学医学部附属病院	宮崎大学医学部附属病院
山梨大学医学部附属病院	琉球大学医学部附属病院
名古屋大学医学部附属病院	

acid（NA），benzylpenicillin（PCG），ampicillin（ABPC），clavulanic acid/amoxicillin（CVA/AMPC），piperacillin（PIPC），tazobactam/piperacillin（TAZ/PIPC），oxacillin（MPIPC），cefaclor（CCL），cefotiam（CTM），cefdinir（CFDN），cefpodoxime（CPDX），ceftazidime（CAZ），cefotaxime（CTX），ceftriaxone（CTRX），cefpirome（CPR），meropenem（MEPM），panipenem（PAPM），imipenem（IPM），aztreonam（AZT），minocycline（MINO），clarithromycin（CAM），azithromycin（AZM），vancomycin（VCM），sulfamethoxazole/trimethoprim（ST），gentamicin（GM），amikacin（AMK），linezolid（LZD），daptomycin（DAP）を対象とした。

3. 薬剤感受性検査

日本化学療法学会標準法である微量液体希釈法に従い，抗菌薬を含有したフローズンプレート（栄研化学社製）を用いて最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。*Neisseria gonorrhoeae*については寒天平板希釈法によりMICを測定した。各菌種の測定抗菌薬の種類，測定濃度範囲はTable 3に示した。

Table 2. The number of isolates

Organisms	Number of isolates
Streptococcus pneumoniae	599
Streptococcus pyogenes	384
Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* （MSSA）	725
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* （MRSA）	665
Methicillin-susceptible coagulase negative staphylococci（MSCNS）	516
Methicillin-resistant coagulase negative staphylococci（MRCNS）	677
Enterococcus faecalis	629
Enterococcus faecium	511
Moraxella catarrhalis	504
Neisseria gonorrhoeae	58
Escherichia coli	712
Klebsiella spp.	662
Citrobacter spp.	543
Enterobacter spp.	628
Serratia spp.	590
Proteus mirabilis	512
Indole-positive *Proteus* spp.	417
Salmonella spp.	123
Haemophilus influenzae	620
Acinetobacter spp.	512
Pseudomonas aeruginosa from UTI*	559
Pseudomonas aeruginosa from RTI**	616
Total	11,762

*UTI : urinary tract infection
**RTI : respiratory tract infection

各菌種の抗菌薬感受性率は，Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）M100-S24[8)]の定めるブレイクポイントに準拠して判定した。なお，CLSIのドキュメントに記載されていない抗菌薬に関しては，European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（EUCAST）[9)]または類似薬のブレイクポイントに基づき抗菌薬感受性率を算出した。

*Staphylococcus aureus*については，オキサシリンのMIC値を用い，メチシリン感性*S. aureus*（MSSA：MPIPCのMIC≦2μg/mL以下），メチシリン耐性*S. aureus*（MRSA：MPIPCのMIC≧4μg/mL）の判定を行った。コアグラーゼ陰性staphylococciについても，オキサシリンのMICを用い，メチシリン感性コアグラーゼ陰性staphylococci（MSCNS：MPIPCのMIC≦0.25μg/mL），メチシリン耐性コアグラーゼ陰性staphylococci（MRCNS：MPIPCのMIC≧0.5μg/mL）の判定を行った。*Streptococcus pneumoniae*については，経口ペニシリンの基準を用い，ペニシリン感性*S. pneumoniae*（PSSP：PCG の MIC≦0.06μg/mL），ペニシリン中等度耐性（PISP：PCGのMIC≦0.12～1μg/mL），ペニシリン耐性*S. pneumoniae*（PRSP：PCGのMIC≧2μg/mL）の判定を行った。

4. ***Haemophilus influenzae*におけるβ-ラクタマーゼ産生試験**

*H. influenzae*については，ニトロセフィンスポットプレート法[10)]によるβ-ラクタマーゼ定性試験を行った。

Table 3. Test drugs and the range of their concentrations for determination of MIC

		Gram-positive bacteria(1)	Gram-positive bacteria(2)	Gram-negative bacteria(1)	Gram-negative bacteria(2)	*P. aeruginosa*	*N. gonorrhoeae*
levofloxacin	LVFX	0.03-64	0.03-64	0.001-16	0.002-64	0.03-64	0.015-32
ciprofloxacin	CPFX	0.03-64	0.03-64	0.001-16	0.002-64	0.03-64	0.015-32
tosufloxacin	TFLX	0.002-16	0.002-16	0.001-16	0.001-16	0.03-16	0.015-32
sitafloxacin	STFX	0.002-64	0.002-32	0.001-8	0.001-64	0.03-64	0.015-32
pazufloxacin	PZFX	0.002-64	0.002-32	0.001-16	0.001-64	0.03-64	
nalidixic acid	NA				0.001-16		
benzylpenicillin	PCG		0.03-8				
ampicillin	ABPC	0.06-128	0.03-64	0.06-64	0.06-128		0.015-32
clavulanic acid/amoxicillin	CVA/AMPC	0.06-64	0.03-64	0.06-64	0.06-64		0.015-32
piperacillin	PIPC	0.06-128	0.03-64	0.06-64	0.06-128	0.06-128	
tazobactam/piperacillin	TAZ/PIPC	0.06-128	0.03-64	0.06-64	0.06-128	0.06-128	
oxacillin	MPIPC	0.12-8					
cefaclor	CCL	0.06-128	0.03-64	0.06-64	0.12-128		0.03-32
cefotiam	CTM	0.06-128	0.03-64	0.06-64	0.06-128		0.03-32
cefdinir	CFDN	0.06-128	0.03-64	0.06-64	0.06-128		0.03-32
cefpodoxime	CPDX	0.06-128	0.03-64	0.06-64	0.06-128		0.03-32
ceftazidime	CAZ			0.06-64	0.06-128	0.06-128	0.03-32
cefotaxime	CTX			0.06-64	0.06-128	0.06-128	0.03-32
ceftriaxone	CTRX	0.06-128	0.03-64				0.03-32
cefpirome	CPR					0.06-128	
meropenem	MEPM					0.06-128	
panipenem	PAPM	0.06-128	0.008-16	0.06-64	0.06-128	0.06-128	
imipenem	IPM	0.06-128	0.008-16	0.06-64	0.06-128	0.06-128	
aztreonam	AZT					0.06-128	
minocycline	MINO	0.06-128	0.03-64	0.06-64	0.06-128		0.03-32
clarythromycin	CAM	0.06-64	0.03-64	0.015-32			0.03-32
azithromycin	AZM	0.06-64	0.03-16	0.015-16			0.03-32
vancomycin	VCM	0.12-32	0.12-32				
sulfamethoxazole-trimethoprim	ST				0.06-128		
gentamicin	GM				0.06-64	0.06-128	
amikacin	AMK				0.06-64	0.06-128	
linezolid	LZD	0.06-128					
daptomycin	DAP	0.06-128	0.03-64				

Gram-positive bacteria(1) MSSA, MRSA, MSCNS, MRCNS, *E. faecalis, E. faecium*
Gram-positive bacteria(2) *S. pneumoniae, S. pyogenes*
Gram-negative bacteria(1) *H. influenzae, M. catarrhalis*
Gram-negative bacteria(2) *E. coli, Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *P. mirabilis,* Indole-positive *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp.

5. キノロン耐性決定領域（QRDR）の解析

S. pneumoniae, *Streptococcus pyogenes*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*について，対象遺伝子におけるキノロン耐性決定領域（QRDR）の塩基配列の変異部位を，ダイレクトシークエンス法により特定した[11]。

対象遺伝子及びアミノ酸置換部位は，*S. pneumoniae*は*gyrA*（Ser81, Glu85），*gyrB*（Asp435, Glu474），*parC*（Ser79, Asp83），*parE*（Asp435, Glu474），*S. pyogenes*は*gyrA*（Ser81, Glu85），*parC*（Ser79, Asp83），*H. influenzae*は*gyrA*（Ser84, Asp88），*parC*（Ser84, Glu88），*E. coli*は*gyrA*（Ser83, Asp87），*parC*（Ser80, Glu84），*K. pneumoniae*は*gyrA*（Ser83, Asp87），*parC*（Ser80）とした。

各菌種の遺伝子測定対象株は，LVFX感性株では，MIC値毎に20%または20株のうち多い方の株数をランダムに抽出し，当該MIC値を示す菌株が20株未満の場合は，すべての株とした。また，LVFX中等度耐性株および耐性株では，MIC値毎に10株をランダムに抽出し，当該MIC値を示す菌株が10株未満の場合は，すべての株を測定対象とした。

6. ESBL産生菌の特定

E. coli, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*について，CTX＋CVA, CAZ＋CVAのMIC値が，それぞれCTX, CAZ単剤のMIC値より8倍以上低いものをESBL産生菌疑いとし，これらの菌株について，PCR法によりCTX-Mの検出を行った。

7. メタロ-*β*-ラクタマーゼ（Metallo-*β*-lactamase：MBL）産生菌の特定

CAZ耐性またはIPM耐性の*Acinetobacter* spp.及び*Pseudomonas aeruginosa*（尿路感染症由来，呼吸器感染症由来）を対象に，SMAディスク（栄研化学）を用いた確認試験を行った。MBL産生菌疑いと判定された菌株について，PCR法によりIMP-1，IMP-2，VIM-1，VIM-2の検出を行った。

8. *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.の多剤耐性株の判定

*P. aeruginosa*および*Acinetobacter* spp.について，MIC値がCPFX：≧4 μg/mL，IPM：≧16 μg/mL，AMK：≧32 μg/mLをすべて満たす菌株を，それぞれ多剤耐性*P. aeruginosa*（MDRP：multi-drug resistant *P. aeruginosa*），多剤耐性*Acinetobacter* spp.（MDRA：multi-drug resistant *Acinetobacter* spp.）とした。

結果

1. 各種抗菌薬感受性

（1）グラム陽性球菌

グラム陽性球菌に対する各種抗菌薬の抗菌活性をTable 4に示す。

1）メチシリン感性*S. aureus*（MSSA）：725株

MSSAに対するFQ系薬のMIC_{90}は0.12〜4 μg/mL，感性率は87.0〜99.3%であり，FQ系薬の中ではSTFXに対する感性率が最も高かった。FQ系薬以外の抗菌薬への感性率は，ABPCが48.8%，CPDXが53.4%, CAMとAZMがそれぞれ74.3%，72.3%, PIPCが89.9%であったが，その他の抗菌薬へは97.8〜100%であった。

2）メチシリン耐性*S. aureus*（MRSA）：665株

MRSAに対するFQ系薬のMIC_{90}は16〜＞64 μg/mLであり，STFXへの感性率は55.3%を示したものの，その他のFQ系薬への感性率は15.8〜18.0%であった。FQ系薬以外の抗菌薬への感性率は，VCM, LZD, DAPがいずれも100%を示したが，その他の抗菌薬は0〜55.6%であった。また，市中感染型MRSA（Community-acquired MRSA：CA-MRSA）と推定される株（LVFX≦1 μg/mLかつMINO≦4 μg/mLかつCAM≦2 μg/

Table 4. *In vitro* activities of drugs against clinical isolates and percentages of isolates susceptible to test drugs on the basis of Clinical and Laboratory Standards Institute

Organisms (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC (μg/mL) MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC breakpoint Susceptible	Resistant	Susceptibility (%) Susceptible	Resistant
	LVFX	0.06->64	0.25	2	≦1	≧4	89.9	8.3
	CPFX	0.06->64	0.5	4	≦1	≧4	87.0	11.0
	TFLX	0.008->16	0.03	0.5	≦1	≧4	90.5	5.1
	STFX	0.008-32	0.03	0.12	≦1	≧4	99.3	0.4
	PZFX	0.015->64	0.25	4	≦1	≧4	89.7	10.1
	ABPC	≦0.06-32	0.5	2	≦0.25	≧0.5	48.8	51.2
	CVA/AMPC	≦0.06-4	0.25	1	≦4	≧8	100.0	0.0
Methicillin-susceptible	PIPC	0.12-64	2	8	≦4	≧16	89.9	2.3
Staphylococcus aureus	TAZ/PIPC	≦0.06-4	1	1	≦4	≧16	100.0	0.0
	MPIPC	≦0.12-2	0.25	0.5	≦2	≧4	100.0	0.0
MSSA(725)	CCL	0.25-16	2	4	≦8	≧32	99.7	0.0
	CTM	0.12-2	1	1	≦1	≧4	97.8	0.0
	CFDN	≦0.06-4	0.5	0.5	≦1	≧4	99.4	0.1
	CPDX	0.12-16	2	4	≦2	≧8	53.4	1.7
	CTRX	1-16	4	4	≦8	≧64	99.9	0.0
	PAPM	≦0.06-0.5	≦0.06	≦0.06	≦4	≧16	100.0	0.0
	IPM	≦0.06-0.5	≦0.06	≦0.06	≦4	≧16	100.0	0.0
	MINO	≦0.06-16	0.12	0.12	≦4	≧16	99.3	0.4
	CAM	≦0.06->64	0.25	>64	≦2	≧8	74.3	24.6
	AZM	0.12->64	1	>64	≦2	≧8	72.3	27.4
	VCM	0.25-4	1	1	≦2	≧16	99.6	0.0
	LZD	0.25-4	2	2	≦4	≧8	100.0	0.0
	DAP	≦0.06-2	0.25	0.25	≦1	-	99.9	-
	LVFX	0.06->64	16	>64	≦1	≧4	17.0	82.1
	CPFX	0.12->64	>64	>64	≦1	≧4	15.8	83.2
	TFLX	0.008->16	>16	>16	≦1	≧4	18.0	74.3
	STFX	0.008->64	1	16	≦1	≧4	55.3	36.5
	PZFX	0.06->64	16	>64	≦1	≧4	17.3	82.7
	ABPC	0.5->128	16	32	≦0.25	≧0.5	0.0	100.0
	CVA/AMPC	0.25->64	16	32	≦4	≧8	22.9	77.1
Methicillin-resistant	PIPC	2->128	64	>128	≦4	≧16	0.9	96.2
Staphylococcus aureus	TAZ/PIPC	0.25->128	2	128	≦4	≧16	8.0	78.9
	MPIPC	4->8	>8	>8	≦2	≧4	0.0	100.0
MRSA(665)	CCL	0.5->128	>128	>128	≦8	≧32	9.6	77.9
	CTM	1->128	128	>128	≦1	≧4	1.7	79.8
	CFDN	≦0.06->128	128	>128	≦1	≧4	2.1	91.1
	CPDX	0.25->128	>128	>128	≦2	≧8	0.3	98.9
	CTRX	2->128	>128	>128	≦8	≧64	2.0	71.7
	PAPM	≦0.06->128	8	32	≦4	≧16	45.0	44.5
	IPM	≦0.06->128	16	64	≦4	≧16	43.0	50.7
	MINO	≦0.06-16	2	16	≦4	≧16	55.6	32.2
	CAM	0.12->64	>64	>64	≦2	≧8	14.0	85.6
	AZM	0.5->64	>64	>64	≦2	≧8	13.5	86.5
	VCM	0.25-2	1	1	≦2	≧16	100.0	0.0
	LZD	0.25-4	2	2	≦4	≧8	100.0	0.0
	DAP	≦0.06-1	0.25	0.25	≦1	-	100.0	-
	LVFX	0.06->64	0.25	4	≦1	≧4	82.4	11.8
	CPFX	0.06->64	0.25	8	≦1	≧4	81.6	16.3
	TFLX	0.008->16	0.06	4	≦1	≧4	84.5	11.4
	STFX	0.004-2	0.015	0.12	≦1	≧4	98.6	0.0
	PZFX	0.12->64	0.25	8	≦1	≧4	82.4	17.4
	ABPC	≦0.06-2	0.12	0.25	≦0.25	≧0.5	93.6	6.4
	CVA/AMPC	≦0.06-1	0.12	0.25	≦4	≧8	100.0	0.0
Methicillin-susceptible	PIPC	≦0.06-32	0.5	1	≦4	≧16	99.4	0.2
coagulase-negative	TAZ/PIPC	≦0.06-2	0.25	0.5	≦4	≧16	100.0	0.0
staphylococci	MPIPC	≦0.12-0.25	≦0.12	0.25	≦0.25	≧0.5	100.0	0.0
	CCL	≦0.06-8	1	1	≦8	≧32	100.0	0.0
MSCNS(516)	CTM	≦0.06-2	0.5	0.5	≦1	≧4	99.2	0.0
	CFDN	≦0.06-8	≦0.06	0.12	≦1	≧4	99.0	0.4
	CPDX	≦0.06-16	1	2	≦2	≧8	97.1	1.2
	CTRX	≦0.06-32	1	4	≦8	≧64	99.6	0.0
	PAPM	≦0.06-0.12	≦0.06	≦0.06	≦4	≧16	100.0	0.0
	IPM	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦4	≧16	100.0	0.0
	MINO	≦0.06-16	≦0.06	0.12	≦4	≧16	98.3	1.4
	CAM	≦0.06->64	0.12	>64	≦2	≧8	76.7	22.5
	AZM	≦0.06->64	0.5	>64	≦2	≧8	75.2	24.4
	VCM	≦0.12-2	1	1	≦4	≧32	100.0	0.0
	LZD	0.12-2	1	1	≦4	≧8	100.0	0.0
	DAP	≦0.06-1	0.25	0.25	≦1	-	100.0	-

Table 4. （Continued）

Organisms (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC (μg/mL) MIC range	MIC$_{50}$	MIC$_{90}$	MIC breakpoint Susceptible	MIC breakpoint Resistant	Susceptibility (%) Susceptible	Susceptibility (%) Resistant
Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci MRCNS(677)	LVFX	0.06->64	4	16	≦1	≧4	25.3	58.5
	CPFX	0.06->64	4	64	≦1	≧4	24.1	68.1
	TFLX	0.015->16	4	16	≦1	≧4	28.4	53.0
	STFX	0.008-2	0.12	1	≦1	≧4	93.5	0.0
	PZFX	0.12->64	8	64	≦1	≧4	24.5	74.3
	ABPC	≦0.06->128	2	16	≦0.25	≧0.5	6.8	93.2
	CVA/AMPC	0.12->64	1	8	≦4	≧8	83.8	16.2
	PIPC	0.25->128	4	64	≦4	≧16	64.5	25.0
	TAZ/PIPC	0.12->128	1	32	≦4	≧16	79.0	16.5
	MPIPC	0.5->8	4	>8	≦0.25	≧0.5	0.0	100.0
	CCL	0.5->128	8	64	≦8	≧32	61.3	23.3
	CTM	0.25->128	2	8	≦1	≧4	41.5	23.6
	CFDN	≦0.06->128	2	>128	≦1	≧4	35.9	49.5
	CPDX	0.5->128	8	>128	≦2	≧8	11.1	71.2
	CTRX	1->128	16	>128	≦8	≧64	38.1	18.9
	PAPM	≦0.06->128	0.25	32	≦4	≧16	81.2	16.5
	IPM	≦0.06->128	0.25	32	≦4	≧16	80.2	17.3
	MINO	≦0.06-16	0.12	0.5	≦4	≧16	93.9	4.3
	CAM	≦0.06->64	>64	>64	≦2	≧8	34.0	65.3
	AZM	0.12->64	>64	>64	≦2	≧8	32.3	66.9
	VCM	0.25-4	1	2	≦4	≧32	100.0	0.0
	LZD	0.25-2	1	1	≦4	≧8	100.0	0.0
	DAP	≦0.06-1	0.25	0.25	≦1	-	100.0	-
Streptococcus pneumoniae (599)	LVFX	0.12-32	1	1	≦2	≧8	97.8	1.7
	CPFX	0.06-64	1	2	≦1	≧4	74.3	4.7
	TFLX	0.008-8	0.12	0.25	≦1	≧4	98.2	1.3
	STFX	0.008-1	0.06	0.06	≦1	≧4	100.0	0.0
	PZFX	0.06-32	2	4	≦2	≧8	89.6	2.5
	PCG	≦0.03-8	0.06	1	≦0.06	≧2	57.6	5.7
	ABPC	≦0.03-16	0.06	2	≦0.5	≧2	74.8	15.7
	CVA/AMPC	≦0.03-16	≦0.03	1	≦2	≧8	98.2	0.7
	PIPC	≦0.03-16	0.06	2	≦0.5	≧2	67.3	21.0
	TAZ/PIPC	≦0.03-16	≦0.03	2	≦0.5	≧2	71.0	17.7
	CCL	0.06->64	1	64	≦1	≧4	58.8	36.4
	CTM	≦0.03-32	0.25	4	≦0.5	≧2	71.0	20.5
	CFDN	≦0.03-64	0.25	4	≦0.5	≧2	68.3	20.4
	CPDX	≦0.03->64	0.5	2	≦0.5	≧2	64.8	14.2
	CTRX	≦0.03-16	0.25	1	≦1	≧4	97.2	1.5
	PAPM	≦0.008-0.5	≦0.008	0.12	≦0.12	≧1	98.2	0.0
	IPM	≦0.008-1	≦0.008	0.25	≦0.12	≧1	85.6	0.5
	MINO	≦0.03-32	4	8	≦2	≧8	37.7	33.6
	CAM	≦0.03->64	64	>64	≦0.25	≧1	15.2	75.5
	AZM	≦0.03->16	>16	>16	≦0.5	≧2	14.0	79.6
	VCM	≦0.12-1	0.25	0.5	≦1	-	100.0	-
	DAP	≦0.03-0.5	0.12	0.12	-	-	-	-
Streptococcus pyogenes (384)	LVFX	0.12-16	0.5	2	≦2	≧8	96.1	2.9
	CPFX	0.12-16	0.5	2	≦1	≧4	78.9	6.8
	TFLX	0.015-8	0.12	0.5	≦1	≧4	96.9	2.9
	STFX	0.004-0.25	0.03	0.06	≦1	≧4	100.0	0.0
	PZFX	0.06->32	2	4	≦2	≧8	72.4	6.0
	PCG	≦0.03-0.06	≦0.03	≦0.03	≦0.12	-	100.0	-
	ABPC	≦0.03-0.06	≦0.03	≦0.03	≦0.25	-	100.0	-
	CVA/AMPC	≦0.03	≦0.03	≦0.03	≦8	≧32	100.0	0.0
	PIPC	≦0.03-0.12	0.06	0.06	≦0.25	≧0.5	100.0	0.0
	TAZ/PIPC	≦0.03-0.12	0.06	0.06	≦0.25	≧0.5	100.0	0.0
	CCL	≦0.03-0.25	0.12	0.25	≦8	≧32	100.0	0.0
	CTM	≦0.03-0.12	0.06	0.12	≦1	≧4	100.0	0.0
	CFDN	≦0.03-0.06	≦0.03	≦0.03	≦1	≧4	100.0	0.0
	CPDX	≦0.03-0.06	≦0.03	≦0.03	≦1	≧4	100.0	0.0
	CTRX	≦0.03-0.06	≦0.03	≦0.03	≦0.5	-	100.0	-
	PAPM	≦0.008-0.015	≦0.008	≦0.008	≦0.25	≧0.5	100.0	0.0
	IPM	≦0.008	≦0.008	≦0.008	≦0.25	≧0.5	100.0	0.0
	MINO	≦0.03-16	0.06	4	≦2	≧8	87.2	8.3
	CAM	≦0.03->64	≦0.03	>64	≦0.25	≧1	64.6	34.4
	AZM	≦0.03->16	0.12	16	≦0.5	≧2	63.5	36.2
	VCM	≦0.12-1	0.5	0.5	≦1	-	100.0	-
	DAP	≦0.03-0.06	≦0.03	0.06	≦1	-	100.0	-

Table 4. （Continued）

Organisms (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC(μg/mL) MIC range	MIC50	MIC90	MIC breakpoint Susceptible	Resistant	Susceptibility(%) Susceptible	Resistant
Enterococcus faecalis (629)	LVFX	0.25->64	1	32	≦2	≧8	85.4	14.6
	CPFX	0.25->64	1	32	≦1	≧4	77.3	14.6
	TFLX	0.06->16	0.25	>16	≦1	≧4	85.4	14.6
	STFX	0.03-4	0.12	2	≦1	≧4	87.3	0.8
	PZFX	1->64	2	>64	≦2	≧8	71.1	14.6
	ABPC	0.25-8	1	2	≦8	≧16	100.0	0.0
	CVA/AMPC	0.12-4	0.5	1	≦8	≧32	100.0	0.0
	PIPC	0.25-32	4	4	≦4	≧8	92.1	7.9
	TAZ/PIPC	1-32	4	4	≦4	≧8	92.8	7.2
	MPIPC	8->8	>8	>8	≦2	≧4	0.0	100.0
	CCL	4->128	64	128	≦8	≧32	0.2	99.7
	CTM	4->128	64	>128	≦1	≧4	0.0	100.0
	CFDN	0.12->128	4	32	≦1	≧4	2.5	80.0
	CPDX	0.25->128	>128	>128	-	-	-	-
	CTRX	0.5->128	>128	>128	-	-	-	-
	PAPM	0.25-8	2	4	≦4	≧8	98.3	1.7
	IPM	0.25-8	1	2	≦4	≧8	99.4	0.6
	MINO	≦0.06-32	16	16	≦4	≧16	28.1	52.0
	CAM	0.12->64	>64	>64	≦2	≧8	42.6	56.6
	AZM	0.5->64	>64	>64	≦2	≧8	9.2	82.2
	VCM	0.5-4	1	2	≦4	≧32	100.0	0.0
	LZD	0.5-8	2	2	≦2	≧8	99.7	0.2
	DAP	≦0.06-4	0.5	1	≦4	-	100.0	-
Enterococcus faecium (511)	LVFX	0.25->64	32	>64	≦2	≧8	13.3	80.8
	CPFX	0.25->64	64	>64	≦1	≧4	9.6	87.1
	TFLX	0.06->16	>16	>16	≦1	≧4	11.5	84.3
	STFX	0.03->64	2	4	≦1	≧4	24.7	25.6
	PZFX	1->64	>64	>64	≦2	≧8	6.8	85.1
	ABPC	≦0.06->128	128	>128	≦8	≧16	14.7	85.3
	CVA/AMPC	≦0.06->64	64	>64	≦8	≧32	15.1	83.6
	PIPC	1->128	>128	>128	≦4	≧8	2.2	97.8
	TAZ/PIPC	1->128	>128	>128	≦4	≧8	2.0	98.0
	MPIPC	0.5->8	>8	>8	≦2	≧4	0.4	99.6
	CCL	4->128	>128	>128	≦8	≧32	0.4	97.8
	CTM	8->128	>128	>128	≦1	≧4	0.0	100.0
	CFDN	1->128	>128	>128	≦1	≧4	0.4	99.0
	CPDX	1->128	>128	>128	-	-	-	-
	CTRX	1->128	>128	>128	-	-	-	-
	PAPM	0.12->128	>128	>128	≦4	≧8	10.6	89.4
	IPM	0.12->128	>128	>128	≦4	≧8	11.9	88.1
	MINO	≦0.06->128	8	16	≦4	≧16	39.7	42.7
	CAM	≦0.06->64	>64	>64	≦2	≧8	15.1	79.5
	AZM	0.25->64	>64	>64	≦2	≧8	6.7	91.8
	VCM	0.25-4	0.5	1	≦4	≧32	100.0	0.0
	LZD	0.5-4	2	2	≦2	≧8	99.4	0.0
	DAP	≦0.06-16	2	4	≦4	-	99.4	-

mL）の分離頻度は，9.3%（62/665株）であった。

3）メチシリン感性コアグラーゼ陰性staphylococci（MSCNS）：516株

MSCNSに対するFQ系薬のMIC_{90}は0.12～8μg/mLであり，感性率は81.6～98.6%であった。FQ系薬以外の抗菌薬への感性率は，CAM, AZMがそれぞれ76.7%, 75.2%，その他の抗菌薬へは93.6～100%であった。

4）メチシリン耐性コアグラーゼ陰性staphylococci（MRCNS）：677株

MRCNSに対する各種抗菌薬のMIC_{90}はMRSAと比較して全体的に低かった。FQ系薬の中では，STFXのMIC_{90}が1μg/mL，感性率が93.5%であったが，他のFQ系薬のMIC_{90}は16～64μg/mLで，感性率は24.1～28.4%であった。VCM, LZDおよびDAPへの感性率はいずれも100%であった。

5）*S. pneumoniae*：599株

*S. pneumoniae*に対するFQ系薬のMIC_{90}は0.06～4μg/mL，感性率はCPFXが74.3%, PZFXが89.6%であり，その他のFQ系薬は97.8～100%であった。その中でもSTFXのMIC_{90}は0.06μg/mLと最も低く，感性率は100%であった。FQ系薬以外への抗菌薬の感性率は，VCM, CVA/AMPC, PAPM, CTRXがそれぞれ100%, 98.2%, 98.2%, 97.2%であり，その他の抗菌薬への感性率は14.0～85.6%であった。マクロライド系薬（CAM, AZM）に対しては約80%が耐性であった。また，*S. pneumoniae*（599株）のうち，PSSP, PISP, PRSPは，それぞれ345株（57.6%），220株（36.7%），34株（5.7%）であった。PSSPのFQ系薬への感性率は，LVFXで98.8%, CPFXで74.5%, TFLXで99.1%, STFXで100%, PZFXで88.1%であり，PRSPの感性率は，LVFXで88.2%, CPFXで41.2%, TFLXで94.1%, STFXで100%, PZFXで76.5%であった。FQ系薬への感性率は，PSSPに比べPRSPで全体的に低く，特にCPFX, PZFXでは感性率がそれぞれ33.3%，11.6%低かった。一方，STFXでは，PSSP, PRSPのいずれも感性率は100%であった。

6）*S. pyogenes*：384株

*S. pyogenes*に対するFQ系薬のMIC_{90}は0.06～4μg/mLで，感性率はPZFX, CPFXがそれぞれ72.4%, 78.9%であったが，その他は96.1～100%であった。FQ系薬以外の抗菌薬への感性率は，CAMの64.6%, AZMの63.5%, MINOの87.2%を除き，いずれも100%であった。

7）*Enterococcus faecalis*：629株

*E. faecalis*のFQ系薬に対する感性率は71.1～87.3%であった。FQ系薬以外の抗菌薬に対する感性率は，MPIPC, CCL, CTM, MINO, CAM, AZMが0～42.6%であったが，その他は92.1～100%であった。また，ABPC, CVA/AMPC, VCM, DAPにおいて耐性株は認められなかった。

8）*Enterococcus faecium*：511株

*E. faecium*のFQ系薬に対する感性率は6.8～24.7%であった。FQ系薬以外の抗菌薬に対する感性率は，VCMが100%, LZDが99.4%, DAPが99.4%であったが，その他は0～39.7%であり，耐性株の占める割合が高かった。

Table 5. *In vitro* activities of drugs against clinical isolates and percentages of isolates susceptible to test drugs on the basis of Clinical and Laboratory Standards Institute

Organisms (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC (μg/mL)			MIC breakpoint		Susceptibility (%)	
		MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	Susceptible	Resistant	Susceptible	Resistant
	LVFX	0.004-2	0.06	0.06	≦2	-	100.0	-
	CPFX	0.015-4	0.06	0.06	≦1	-	99.4	-
	TFLX	0.002-1	0.015	0.015	≦1	-	100.0	-
	STFX	0.004-0.12	0.015	0.015	≦1	-	100.0	-
	PZFX	0.015-2	0.06	0.06	≦2	-	100.0	-
	ABPC	≦0.06-16	2	4	≦0.25	≧0.5	14.1	85.9
Moraxella catarrhalis	CVA/AMPC	≦0.06-2	0.12	0.25	≦4	≧8	100.0	0.0
(504)	PIPC	≦0.06-1	0.25	0.5	-	-	-	-
	TAZ/PIPC	≦0.06-0.12	≦0.06	≦0.06	≦1	≧2	100.0	0.0
	CCL	≦0.06-32	1	4	≦8	≧32	96.6	0.2
	CTM	≦0.06-4	1	2	≦1	≧4	89.1	0.4
	CFDN	≦0.06-2	0.12	0.25	≦1	≧4	99.6	0.0
	CPDX	≦0.06-4	1	2	≦2	≧8	99.0	0.0
	CAZ	≦0.06-2	≦0.06	0.25	≦2	-	100.0	-
	CTX	≦0.06-2	0.5	1	≦2	-	100.0	-
	PAPM	≦0.06-0.5	≦0.06	≦0.06	≦4	≧16	100.0	0.0
	IPM	≦0.06-0.5	≦0.06	0.12	≦4	≧16	100.0	0.0
	MINO	≦0.06-8	≦0.06	0.12	≦4	≧16	99.8	0.0
	CAM	≦0.015->32	0.12	0.25	≦2	≧8	99.0	1.0
	AZM	≦0.015->16	0.06	0.06	≦2	≧8	98.8	1.2
	LVFX	≦0.015-32	8	16	≦0.25	≧2	25.9	74.1
	CPFX	≦0.015->32	16	32	≦0.06	≧1	25.9	74.1
	TFLX	≦0.015-32	8	16	≦0.06	≧1	25.9	74.1
	STFX	≦0.015-0.5	0.25	0.5	-	-	-	-
	ABPC	≦0.015-4	1	2	≦0.06	≧2	1.7	34.5
Neisseria gonorrhoeae	CVA/AMPC	0.25-4	2	2	≦0.06	≧2	0.0	55.2
(58)	CCL	0.5->32	16	32	-	-	-	-
	CTM	0.06-16	8	16	-	-	-	-
	CFDN	≦0.03-1	0.5	1	-	-	-	-
	CPDX	≦0.03-4	0.5	2	≦0.5	-	50.0	-
	CAZ	≦0.03-16	2	8	≦0.5	-	31.0	-
	CTX	≦0.03-1	0.25	1	≦0.5	-	86.2	-
	CTRX	≦0.03-1	0.06	0.25	≦0.25	-	98.3	-
	MINO	0.06-2	0.5	1	≦0.25	≧2	48.3	1.7
	CAM	≦0.03->32	1	4	-	-	-	-
	AZM	0.06-8	0.25	1	≦0.25	≧0.5	53.4	46.6

（2）グラム陰性球菌

グラム陰性球菌に対する各種抗菌薬の抗菌活性をTable 5に示す。

1）*Moraxella catarrhalis*：504株

*M. catarrhalis*に対するFQ系薬のMIC_{90}は，0.015～0.06μg/mLであり，感性率はいずれも100%であった。FQ系薬以外の抗菌薬に対する感性率は，ABPCが14.1%であったが，その他は89.1～100%であった。また，CVA/AMPCに対して耐性株は認められなかったことからABPC耐性株は，β-ラクタマーゼ産生株と推定された。

2）*N. gonorrhoeae*：58株

*N. gonorrhoeae*に対するFQ系薬のMIC_{90}は，LVFX, CPFX, TFLXが16～32μg/mLであり，感性率はいずれも25.9%であった。STFXのMIC_{90}は0.5μg/mLであり，他のFQ系薬より低かった。ABPCとCVA/AMPCに対する感性率は，それぞれ1.7%, 0%であり，ほとんどが耐性を示し，ペニシリナーゼ非産生ペニシリン耐性株と考えられた。また，CTRX耐性株が1株（MIC：1μg/mL, 1.7%）認められた。この株に対するMICは，LVFXが1μg/mL, CVA/AMPCが2μg/mL, AZMが0.5μg/mL, MINOが1μg/mLであった。

（3）グラム陰性桿菌

グラム陰性桿菌に対する各種抗菌薬の抗菌活性をTable 6に示す。

1）*E. coli*：712株

*E. coli*に対するFQ系薬のMIC_{90}は，STFXを除き16～32μg/mLであり，感性率は65.0～65.7%であった。STFXのMIC_{90}は2μg/mLであり，他のFQ系薬に比べ低かった。FQ系薬以外の抗菌薬に対する感性率は51.3～100%で，IPM, PAPMでは耐性株は認められなかった。

2）*Klebsiella* spp.：662株

Klebsiella spp.に対するFQ系薬のMIC_{90}は0.25～0.5μg/mLであり，感性率は94.4～97.1%であり，*E. coli*に比べ30%程度高い感性率を示した。FQ系薬以外の抗菌薬への感性率は，ABPCの6.3%, STの32.2%を除き，84.1～99.7%であった。

3）*Citrobacter* spp.：543株

Citrobacter spp.に対するFQ系薬のMIC_{90}は0.25～1μg/mLであり，感性率は91.3～96.1%であった。FQ系薬以外の抗菌薬の感性率は，ABPCが12.9%であったが，その他は40.0～99.8%で，IPM, PAPM, GM, AMKでは97%以上であった。

4）*Enterobacter* spp.：628株

Enterobacter spp.に対するFQ系薬のMIC_{90}は0.12～0.5μg/mLであり，感性率は93.8～97.8%であった。FQ系薬以外の抗菌薬への感性率は，ABPC, CVA/AMPC, CCL, CTM, CFDN, CPDX, STが6.4～59.7%であったが，その他は71.0～99.7%で，PAPM, MINO, GM, AMKでは90%以上であった。

5）*P. mirabilis*：512株

*P. mirabilis*に対するFQ系薬のMIC_{90}は1～8μg/mLであり，感性率は80.5～93.6%であった。FQ系薬以外への抗菌薬の感性率は，MINOが1.6%であったが，その他は60.2～100%であり，TAZ/PIPCでは耐性株は認められなかった。

6）インドール陽性*Proteus* spp.：417株

インドール陽性*Proteus* spp.に対するFQ系薬のMIC_{90}は0.25～1μg/mLであり，感性率は92.6～98.3%であった。FQ系薬以外の抗菌薬で90%以上の感性率を示した抗菌薬は，NA, PIPC, TAZ/PIPC, CAZ, CTX, GM, AMKであった。

7）*Serratia* spp.：590株

Serratia spp.に対するFQ系薬のMIC_{90}は0.5～2μg/mLであり，感性率は86.3～98.3%であった。FQ系薬以外への抗菌薬の感性率は，ABPCが3.7%, CVA/AMPCが2.9%, CCLが0.5%, CTMが0.8%, CFDNが3.6%, STが3.7%であったが，CAZ, PAPM, GM, AMKでは99%以上であり，AMKでは耐性菌は認められなかった。

Table 6. *In vitro* activities of drugs against clinical isolates and percentages of isolates susceptible to test drugs on the basis of Clinical and Laboratory Standards Institute

Organisms (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC（μg/mL） MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC breakpoint Susceptible	Resistant	Susceptibility（%） Susceptible	Resistant
Escherichia coli (712)	LVFX	0.004->64	0.06	16	≦2	≧8	65.6	31.9
	CPFX	0.004->64	0.03	32	≦1	≧4	65.2	34.7
	TFLX	0.004->16	0.03	>16	≦1	≧4	65.0	34.6
	STFX	≦0.001-16	0.03	2	≦1	≧4	85.5	3.2
	PZFX	0.008-64	0.03	16	≦2	≧8	65.7	31.7
	NA	0.5->16	4	>16	≦16	≧32	56.5	43.5
	ABPC	0.25->128	8	>128	≦8	≧32	51.3	46.3
	CVA/AMPC	0.5-64	4	16	≦8	≧32	81.2	6.2
	PIPC	0.12->128	4	>128	≦16	≧128	61.0	24.7
	TAZ/PIPC	≦0.06->128	2	4	≦16	≧128	98.7	1.0
	CCL	0.12->128	2	>128	≦8	≧32	74.2	23.5
	CTM	≦0.06->128	0.12	32	≦1	≧4	78.2	20.2
	CFDN	≦0.06->128	0.25	128	≦1	≧4	75.0	24.0
	CPDX	≦0.06->128	0.5	128	≦2	≧8	75.7	23.7
	CAZ	≦0.06-128	0.12	4	≦4	≧16	92.3	5.6
	CTX	≦0.06->128	≦0.06	64	≦1	≧4	79.9	19.8
	PAPM	≦0.06-0.5	0.12	0.12	≦1	≧4	100.0	0.0
	IPM	≦0.06-0.5	0.12	0.25	≦1	≧4	100.0	0.0
	MINO	0.12->128	1	8	≦4	≧16	89.0	5.1
	ST	0.25->128	2	>128	≦2	≧4	58.4	41.6
	GM	0.12->64	0.5	16	≦4	≧16	89.2	10.5
	AMK	0.5->64	2	4	≦16	≧64	99.9	0.1
Klebsiella spp. (662)	LVFX	0.004->64	0.06	0.5	≦2	≧8	95.9	3.2
	CPFX	0.008->64	0.03	0.5	≦1	≧4	94.4	4.4
	TFLX	0.008->16	0.03	0.5	≦1	≧4	94.7	3.9
	STFX	0.002-16	0.03	0.25	≦1	≧4	97.1	1.1
	PZFX	0.004->64	0.03	0.5	≦2	≧8	96.7	2.6
	NA	0.25->16	4	16	≦16	≧32	92.3	7.7
	ABPC	0.5->128	32	128	≦8	≧32	6.3	73.7
	CVA/AMPC	0.12-64	2	8	≦8	≧32	93.1	2.3
	PIPC	0.5->128	8	128	≦16	≧128	84.1	10.6
	TAZ/PIPC	≦0.06->128	2	8	≦16	≧128	96.4	2.6
	CCL	≦0.12->128	1	8	≦8	≧32	90.6	9.1
	CTM	≦0.06->128	0.25	2	≦1	≧4	89.1	8.9
	CFDN	≦0.06->128	0.12	1	≦1	≧4	91.2	8.6
	CPDX	≦0.06->128	0.12	1	≦2	≧8	91.2	8.0
	CAZ	≦0.06->128	0.12	0.5	≦4	≧16	96.8	1.8
	CTX	≦0.06->128	≦0.06	0.5	≦1	≧4	91.8	7.7
	PAPM	≦0.06-128	0.12	0.25	≦1	≧4	99.4	0.3
	IPM	≦0.06-128	0.25	0.5	≦1	≧4	99.5	0.3
	MINO	≦0.06->128	2	8	≦4	≧16	89.0	7.7
	ST	0.5->128	4	32	≦2	≧4	32.2	67.8
	GM	≦0.06->64	0.25	0.5	≦4	≧16	96.4	3.5
	AMK	0.25->64	1	2	≦16	≧64	99.7	0.3
Citrobacter spp. (543)	LVFX	0.004-64	0.06	1	≦2	≧8	92.8	5.9
	CPFX	0.004->64	0.03	1	≦1	≧4	92.3	6.4
	TFLX	0.004->16	0.03	1	≦1	≧4	91.3	6.3
	STFX	0.004-16	0.03	0.25	≦1	≧4	96.1	1.5
	PZFX	0.008-64	0.03	0.5	≦2	≧8	93.9	5.0
	NA	1->16	4	>16	≦16	≧32	85.3	14.7
	ABPC	1->128	32	>128	≦8	≧32	12.9	57.3
	CVA/AMPC	0.5->64	16	64	≦8	≧32	40.0	44.9
	PIPC	0.5->128	4	128	≦16	≧128	77.9	15.1
	TAZ/PIPC	0.12->128	2	32	≦16	≧128	88.4	3.5
	CCL	0.25->128	16	>128	≦8	≧32	41.6	44.6
	CTM	≦0.06->128	1	64	≦1	≧4	63.2	28.5
	CFDN	≦0.06->128	0.5	128	≦1	≧4	66.3	28.4
	CPDX	≦0.06->128	2	>128	≦2	≧8	58.7	26.2
	CAZ	≦0.06->128	0.25	64	≦4	≧16	80.3	17.3
	CTX	≦0.06->128	0.12	64	≦1	≧4	78.6	20.8
	PAPM	≦0.06-128	0.12	0.25	≦1	≧4	99.3	0.4
	IPM	≦0.06-32	0.25	1	≦1	≧4	97.1	0.4
	MINO	≦0.06->128	1	4	≦4	≧16	92.6	3.7
	ST	0.5->128	2	8	≦2	≧4	72.6	27.4
	GM	0.12->64	0.5	0.5	≦4	≧16	98.0	1.8
	AMK	0.25-64	1	2	≦16	≧64	99.8	0.2

8）*Salmonella* spp.：123株

Salmonella spp. に対するFQ系薬のMIC_{90}は0.03〜0.06μg/mLであり，感性率は91.9〜96.7%であった。FQ系薬以外の抗菌薬においても，STの73.2%, ABPCの82.9%, PIPCの83.7%, MINOの87.0%を除き，いずれも90%以上の感性率で

Table 6. （Continued）

Organisms (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC（μg/mL）			MIC breakpoint		Susceptibility（%）	
		MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	Susceptible	Resistant	Susceptible	Resistant
Enterobacter spp. (628)	LVFX	0.008->64	0.06	0.5	≦2	≧8	96.2	2.5
	CPFX	0.004->64	0.03	0.25	≦1	≧4	93.9	4.0
	TFLX	0.004->16	0.03	0.25	≦1	≧4	93.8	4.3
	STFX	0.002-16	0.015	0.12	≦1	≧4	97.8	1.9
	PZFX	0.008->64	0.03	0.25	≦2	≧8	97.1	2.4
	NA	1->16	4	>16	≦16	≧32	89.0	11.0
	ABPC	0.5->128	32	>128	≦8	≧32	6.8	76.1
	CVA/AMPC	0.5->64	32	64	≦8	≧32	6.8	78.8
	PIPC	0.12->128	2	128	≦16	≧128	79.0	11.0
	TAZ/PIPC	0.12->128	2	32	≦16	≧128	84.4	2.7
	CCL	0.5->128	128	>128	≦8	≧32	6.4	78.7
	CTM	≦0.06->128	4	128	≦1	≧4	26.3	59.1
	CFDN	≦0.06->128	4	128	≦1	≧4	29.9	56.1
	CPDX	≦0.06->128	2	>128	≦2	≧8	59.7	32.0
	CAZ	≦0.06->128	0.25	64	≦4	≧16	76.3	21.7
	CTX	≦0.06->128	0.25	64	≦1	≧4	71.0	27.5
	PAPM	≦0.06-16	0.25	1	≦1	≧4	94.9	0.5
	IPM	0.12-8	0.5	2	≦1	≧4	86.8	0.3
	MINO	0.5-128	2	4	≦4	≧16	92.8	4.0
	ST	0.5->128	4	8	≦2	≧4	31.1	68.9
	GM	≦0.06->64	0.5	0.5	≦4	≧16	99.0	0.5
	AMK	0.12->64	1	2	≦16	≧64	99.7	0.2
Proteus mirabilis (512)	LVFX	0.03->64	0.06	4	≦2	≧8	88.7	8.2
	CPFX	0.008->64	0.03	4	≦1	≧4	82.8	11.7
	TFLX	0.015-32	0.12	8	≦1	≧4	80.5	18.9
	STFX	0.008-32	0.03	1	≦1	≧4	92.4	4.1
	PZFX	0.015->64	0.03	2	≦2	≧8	93.6	3.7
	NA	2->16	4	>16	≦16	≧32	76.6	23.4
	ABPC	0.25->128	1	>128	≦8	≧32	80.7	17.4
	CVA/AMPC	0.12-64	1	4	≦8	≧32	97.5	1.2
	PIPC	≦0.06->128	0.25	32	≦16	≧128	89.3	8.2
	TAZ/PIPC	≦0.06-16	0.25	0.5	≦16	≧128	100.0	0.0
	CCL	≦0.12->128	1	>128	≦8	≧32	87.5	12.3
	CTM	≦0.06->128	0.25	32	≦1	≧4	86.9	12.5
	CFDN	≦0.06->128	≦0.06	16	≦1	≧4	87.5	11.9
	CPDX	≦0.06->128	≦0.06	32	≦2	≧8	87.5	12.3
	CAZ	≦0.06-32	≦0.06	0.12	≦4	≧16	99.4	0.6
	CTX	≦0.06->128	≦0.06	8	≦1	≧4	87.9	11.9
	PAPM	≦0.06-4	0.5	1	≦1	≧4	95.3	0.2
	IPM	≦0.06-8	0.5	2	≦1	≧4	85.0	3.7
	MINO	4->128	16	64	≦4	≧16	1.6	86.1
	ST	1->128	2	64	≦2	≧4	60.2	39.8
	GM	0.12-64	0.5	1	≦4	≧16	95.9	2.9
	AMK	0.25->64	2	4	≦16	≧64	99.8	0.2
Indole-positive *Proteus* spp. (417)	LVFX	0.004->64	0.06	0.5	≦2	≧8	95.7	1.7
	CPFX	0.004->64	0.03	0.25	≦1	≧4	93.3	4.1
	TFLX	0.004->16	0.06	1	≦1	≧4	92.6	6.7
	STFX	0.004-4	0.015	0.25	≦1	≧4	98.3	0.5
	PZFX	0.004-32	0.015	0.25	≦2	≧8	98.3	0.5
	NA	1->16	2	16	≦16	≧32	90.9	9.1
	ABPC	0.25->128	32	128	≦8	≧32	9.1	66.9
	CVA/AMPC	0.5->64	8	64	≦8	≧32	56.6	24.0
	PIPC	≦0.06->128	0.5	4	≦16	≧128	94.7	2.2
	TAZ/PIPC	≦0.06-128	0.25	0.5	≦16	≧128	99.0	0.2
	CCL	0.25->128	>128	>128	≦8	≧32	5.3	90.9
	CTM	≦0.06->128	8	64	≦1	≧4	17.0	78.2
	CFDN	≦0.06->128	8	16	≦1	≧4	19.4	71.5
	CPDX	≦0.06->128	0.5	8	≦2	≧8	81.1	10.6
	CAZ	≦0.06->128	≦0.06	0.25	≦4	≧16	97.1	1.2
	CTX	≦0.06->128	≦0.06	0.5	≦1	≧4	93.0	5.8
	PAPM	0.25-8	1	2	≦1	≧4	68.8	7.4
	IPM	0.25-8	2	4	≦1	≧4	39.1	16.1
	MINO	0.5->128	4	16	≦4	≧16	51.8	20.4
	ST	1->128	4	8	≦2	≧4	33.1	66.9
	GM	0.12-64	0.5	2	≦4	≧16	97.8	1.4
	AMK	0.25->64	2	4	≦16	≧64	99.3	0.2

あった。

9） *H. influenzae*：620株

*H. influenzae*に対するFQ系薬のMIC_{90}は0.004～0.03 μg/mLであり，感性率は99.5～100%であった。LVFXのMICが8 μg/mLの耐性株が1株認められたが，この菌株のSTFXのMICは0.5 μg/mLであった。また，*β*-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR,

Table 6.　(Continued)

Organisms (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC (μg/mL) MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC breakpoint Susceptible	Resistant	Susceptibility (%) Susceptible	Resistant
Serratia spp. (590)	LVFX	0.015-32	0.12	1	≦2	≧8	97.5	1.7
	CPFX	0.008-64	0.06	1	≦1	≧4	90.2	2.7
	TFLX	0.008->16	0.25	2	≦1	≧4	86.3	4.6
	STFX	0.008-8	0.12	0.5	≦1	≧4	98.3	1.2
	PZFX	0.015-32	0.06	1	≦2	≧8	97.5	1.9
	NA	0.25->16	2	>16	≦16	≧32	76.3	23.7
	ABPC	2->128	64	>128	≦8	≧32	3.7	84.9
	CVA/AMPC	1->64	64	>64	≦8	≧32	2.9	90.7
	PIPC	0.5->128	2	32	≦16	≧128	89.5	4.9
	TAZ/PIPC	0.25-128	2	16	≦16	≧128	92.2	0.5
	CCL	1->128	>128	>128	≦8	≧32	0.5	99.2
	CTM	0.12->128	64	>128	≦1	≧4	0.8	97.6
	CFDN	0.12->128	16	128	≦1	≧4	3.6	90.3
	CPDX	0.25->128	2	32	≦2	≧8	65.3	21.5
	CAZ	≦0.06-64	0.12	0.5	≦4	≧16	99.5	0.5
	CTX	≦0.06-128	0.25	4	≦1	≧4	83.2	11.9
	PAPM	≦0.06-8	0.5	1	≦1	≧4	99.0	0.3
	IPM	≦0.06-8	1	2	≦1	≧4	86.1	1.5
	MINO	0.5-32	2	4	≦4	≧16	90.7	1.5
	ST	1->128	8	16	≦2	≧4	3.7	96.3
	GM	≦0.06-64	0.5	1	≦4	≧16	99.3	0.7
	AMK	0.25-16	2	4	≦16	≧64	100.0	0.0
Salmonella spp. (123)	LVFX	0.008-2	0.06	0.06	≦0.12	≧2	91.9	0.8
	CPFX	0.008-1	0.015	0.06	≦0.06	≧1	91.9	1.6
	TFLX	0.004-2	0.015	0.03	≦0.06	≧1	91.9	3.3
	STFX	0.004-0.5	0.015	0.03	≦0.06	≧1	96.7	0.0
	PZFX	0.008-1	0.03	0.03	≦0.12	≧2	92.7	0.0
	NA	1->16	4	8	≦16	≧32	91.9	8.1
	ABPC	0.25->128	1	128	≦8	≧32	82.9	17.1
	CVA/AMPC	0.25-32	1	8	≦8	≧32	99.2	0.8
	PIPC	0.5->128	2	64	≦16	≧128	83.7	8.9
	TAZ/PIPC	0.25->128	2	2	≦16	≧128	99.2	0.8
	CCL	0.5->128	1	2	≦8	≧32	97.6	1.6
	CTM	≦0.06-64	0.12	0.25	≦1	≧4	97.6	1.6
	CFDN	≦0.06-128	0.12	0.25	≦1	≧4	98.4	1.6
	CPDX	≦0.06->128	0.25	0.5	≦2	≧8	98.4	1.6
	CAZ	≦0.06-16	0.25	0.25	≦4	≧16	99.2	0.8
	CTX	≦0.06-64	≦0.06	0.12	≦1	≧4	98.4	1.6
	PAPM	≦0.06-0.5	0.25	0.25	≦1	≧4	100.0	0.0
	IPM	0.12-0.5	0.25	0.25	≦1	≧4	100.0	0.0
	MINO	0.5-64	2	32	≦4	≧16	87.0	11.4
	ST	0.5->128	2	8	≦2	≧4	73.2	26.8
	GM	0.12-64	0.5	1	≦4	≧16	97.6	2.4
	AMK	0.5-4	2	4	≦16	≧64	100.0	0.0
Haemophilus influenzae (620)	LVFX	0.004-8	0.015	0.03	≦2	-	99.8	-
	CPFX	0.004-8	0.015	0.015	≦1	-	99.7	-
	TFLX	0.002-4	0.008	0.015	≦1	-	99.5	-
	STFX	≦0.001-0.5	0.004	0.004	≦1	-	100.0	-
	PZFX	0.008-8	0.015	0.03	≦2	-	99.7	-
	ABPC	≦0.06->64	2	8	≦1	≧4	35.6	33.5
	CVA/AMPC	0.12-16	2	8	≦4	≧8	71.6	28.4
	PIPC	≦0.06->64	0.12	0.5	≦1	≧2	93.1	6.9
	TAZ/PIPC	≦0.06-1	≦0.06	0.25	≦1	≧2	100.0	0.0
	CCL	0.25->64	8	16	≦8	≧32	80.8	4.0
	CTM	≦0.06-64	4	8	≦1	-	30.0	-
	CFDN	≦0.06-16	2	8	≦1	-	40.6	-
	CPDX	≦0.06-8	1	2	≦2	-	92.3	-
	CAZ	≦0.06-4	0.25	0.5	≦2	-	99.8	-
	CTX	≦0.06-4	0.5	1	≦2	-	99.8	-
	PAPM	≦0.06-4	1	2	≦4	-	100.0	-
	IPM	≦0.06-8	1	2	≦4	-	98.5	-
	MINO	≦0.06-16	0.25	0.5	≦2	≧8	98.9	0.8
	CAM	0.12->32	8	16	≦8	≧32	89.0	2.3
	AZM	0.12->16	1	2	≦4	-	98.7	-

ABPC：MIC≧2 μg/mL）は620株中354株（57.1%）であり，うち323株（91.2%）が第三世代経口セフェム系薬であるCFDNに耐性（MIC≧2 μg/mL）であった。β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性（BLPAR, ABPC：MIC≧2 μg/mL）株は45株（7.3%）存在し，うち16株（35.6%）がCVA/AMPCに耐性株（MIC≧8 μg/mL）であった。

10）*Acinetobacter* spp.：512株

Acinetobacter spp.に対するFQ系薬のMIC_{90}は

Table 6. (Continued)

Organisms (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC (μg/mL) MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC breakpoint Susceptible	Resistant	Susceptibility (%) Susceptible	Resistant
Acinetobacter spp. (512)	LVFX	0.015-64	0.12	1	≦2	≧8	91.2	4.7
	CPFX	0.015->64	0.12	2	≦1	≧4	89.5	9.8
	TFLX	0.008->16	0.03	0.25	≦1	≧4	91.0	8.4
	STFX	0.008-8	0.03	0.25	≦1	≧4	93.8	2.7
	PZFX	0.03->64	0.25	4	≦2	≧8	89.5	10.0
	NA	1->16	4	>16	-	-	-	-
	ABPC	0.12->128	16	64	≦8	≧32	22.7	36.5
	CVA/AMPC	≦0.06->64	8	32	≦8	≧32	53.9	15.0
	PIPC	≦0.06->128	16	64	≦16	≧128	72.1	6.8
	TAZ/PIPC	≦0.06->128	≦0.06	16	≦16	≧128	92.2	4.7
	CCL	0.5->128	64	>128	≦8	≧32	7.8	77.1
	CTM	0.25->128	32	128	≦1	≧4	0.2	99.6
	CFDN	0.12->128	4	16	≦1	≧4	11.1	65.2
	CPDX	0.25->128	16	64	≦2	≧8	1.8	89.8
	CAZ	≦0.06->128	4	16	≦8	≧32	89.1	7.6
	CTX	≦0.06->128	8	32	≦8	≧64	55.5	7.6
	PAPM	≦0.06-64	0.25	0.5	≦2	≧8	94.5	3.1
	IPM	≦0.06-64	0.25	0.5	≦2	≧8	96.9	2.7
	MINO	≦0.06-32	0.12	0.25	≦4	≧16	97.1	1.8
	ST	0.5->128	8	32	≦2	≧4	10.2	89.8
	GM	≦0.06->64	0.5	4	≦4	≧16	92.6	5.3
	AMK	0.12->64	2	4	≦16	≧64	98.0	1.4
Pseudomonas aeruginosa UTI (559)	LVFX	≦0.03->64	0.5	16	≦2	≧8	83.4	12.9
	CPFX	≦0.03->64	0.12	16	≦1	≧4	83.7	13.4
	TFLX	≦0.03->16	0.12	8	≦1	≧4	84.4	13.4
	STFX	≦0.03-32	0.12	2	≦1	≧4	89.3	7.0
	PZFX	≦0.03->64	0.25	16	≦2	≧8	85.0	13.4
	PIPC	0.12->128	4	32	≦16	≧128	86.8	4.1
	TAZ/PIPC	0.12->128	4	32	≦16	≧128	87.3	3.4
	CAZ	≦0.06->128	2	8	≦8	≧32	91.2	5.0
	CTX	≦0.06->128	16	>128	≦8	≧64	22.0	27.2
	CPR	0.12->128	4	32	≦8	≧32	79.2	11.4
	MEPM	≦0.06->128	0.25	4	≦2	≧8	86.0	8.2
	PAPM	≦0.06->128	8	16	≦2	≧8	27.2	51.0
	IPM	≦0.06->128	1	8	≦2	≧8	83.4	13.8
	AZT	≦0.06-128	4	32	≦8	≧32	75.7	12.7
	GM	≦0.06->128	1	4	≦4	≧16	94.8	3.2
	AMK	≦0.06->128	2	4	≦16	≧64	98.0	1.3
Pseudomonas aeruginosa RTI (616)	LVFX	≦0.03->64	0.5	4	≦2	≧8	88.1	6.7
	CPFX	≦0.03->64	0.12	2	≦1	≧4	88.6	6.5
	TFLX	≦0.03->16	0.25	2	≦1	≧4	88.5	7.0
	STFX	≦0.03-8	0.12	1	≦1	≧4	93.7	2.4
	PZFX	≦0.03->64	0.25	4	≦2	≧8	89.3	7.1
	PIPC	0.12->128	4	32	≦16	≧128	88.6	4.1
	TAZ/PIPC	≦0.06->128	4	32	≦16	≧128	89.0	4.1
	CAZ	0.25->128	2	8	≦8	≧32	92.4	3.6
	CTX	0.25->128	16	128	≦8	≧64	23.9	24.8
	CPR	0.12->128	4	16	≦8	≧32	81.0	9.9
	MEPM	≦0.06->128	0.25	8	≦2	≧8	84.6	10.2
	PAPM	≦0.06->128	8	16	≦2	≧8	29.7	51.3
	IPM	≦0.06->128	1	16	≦2	≧8	76.8	20.5
	AZT	≦0.06-128	4	32	≦8	≧32	79.2	11.7
	GM	≦0.06->128	1	4	≦4	≧16	97.7	1.1
	AMK	0.12->128	2	4	≦16	≧64	99.7	0.3

0.25～4μg/mLで，感性率は89.5～93.8%であった。FQ系薬以外の抗菌薬への感性率は，CCL, CTM, CFDN, CPDX, ST, ABPCが0.2～22.7%であったが，TAZ/PIPC, PAPM, IPM, MINO, GM, AMKでは90%以上であった。IPM耐性株が512株中14株（2.7%）存在し，そのうち9株は*Acinetobacter baumannii*であった。また，MDRAの分離頻度は，0.2%（1/512株）であった。

11）*P. aeruginosa*：1,175株

*P. aeruginosa*に対するFQ系薬のMIC_{90}は，尿路感染症由来株が2～16μg/mL，呼吸器感染症由来株が1～4μg/mLであり，呼吸器感染症由来株におけるMIC_{90}は尿路感染症由来株に比べ2～8倍低かった。感性率は，尿路感染症由来株が83.4～89.3%，呼吸器感染症由来株が88.1～93.7%であった。FQ系薬以外の抗菌薬への感性率は，尿路感染症由来，呼吸器感染症由来のいずれにおいて

も，CTXとPAPMが20%台であったが，他の薬剤ではいずれも70%以上であり，CAZ , GM, AMKでは90%以上であった。また，MDRPの分離頻度は尿路感染症由来で1.6%（9/559株）であったが，呼吸器感染症由来ではMDRPは認められなかった。

2. QRDRの遺伝子変異に関する検討

S. pneumoniae, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*におけるQRDRのアミノ酸置換変異の結果をTable 7に示す。

（1） *S. pneumoniae*

LVFX耐性株（MIC≧8μg/mL）は，10株中5株（50.0%）にQRDRのアミノ酸置換変異が認められ，そのうち3株がGyrAとParCあるいはGyrBとParCの両方にアミノ酸の置換を伴う変異が認められた。また，LVFX中等度耐性（MIC：4μg/mL）の3株では，アミノ酸置換変異は認められなかったが，感性領域であるMIC：1μg/mL, MIC：2μg/mLにおいて，それぞれ87株中11株（12.6%），20株中3株（15.0%）にアミノ酸置換変異が認められ，GyrAとParC, GyrBとParC, GyrAとParEといった複数にアミノ酸置換変異を有する菌株も存在した。

（2） *S. pyogenes*

LVFX中等度耐性株（MIC：4μg/mL）およびLVFX耐性株（MIC≧8μg/mL）では，15株すべてにQRDRのアミノ酸置換変異が認められ，うち12株はGyrAとParCの複数変異であった。また，LVFX感性株（MIC≦2μg/mL）においても，MIC：2μg/mL, MIC：1μg/mLで，それぞれ20株中19株（95.0%），19株中5株（26.3%）にアミノ酸の置換を伴う変異が認められたが，いずれもParCの1箇所のみに変異を有しており，GyrAとParCの両方に変異を有する菌株は認められなかった。なお，MIC≦0.5μg/mLの株のQRDRにアミノ酸の置換を伴う変異は認められなかった。

（3） *H. influenzae*

LVFX耐性株（MIC≧4μg/mL）は1株（MIC：8.0μg/mL）であり，その1株はGyrAとParCにアミノ酸置換変異を認めた。LVFX感性株（MIC≦2μg/mL）においても，MIC≦0.03μg/mLの株ではアミノ酸置換変異は認められなかったが，0.06～0.25μg/mLの株では多くがGyrA変異を有しており，0.5μg/mL, 2μg/mLの株は，いずれもGyrAとParCの両方にアミノ酸置換変異を有する菌株であった。

（4） *E. coli*

LVFX中等度耐性株（MIC：4μg/mL）および耐性株（MIC≧8μg/mL）では，50株すべてにおいてGyrAとParCにアミノ酸置換変異が認められた。また，LVFX感性株（MIC≦2μg/mL）にも，0.125～2μg/mLの77株のうち67株（87.0%）でアミノ酸の置換を伴う変異が認められ，そのうち0.5μg/mLの1株，1μg/mLの4株，2μg/mLでは全株（3株）が，GyrAとParCにアミノ酸の置換を伴う変異を有していた。なお，0.06μg/mL以下の菌株には，アミノ酸置換変異を有する株は認められなかった。

（5） *K. pneumoniae*

LVFX耐性株（MIC≧8μg/mL）では，18株中15株（83.3%）でQRDRのアミノ酸置換変異が認められ，そのうち12株がGyrAとParCにアミノ酸の置換を伴う変異が認められた。LVFX中等度耐性株（MIC：4μg/mL）では，5株中2株（40.0%）で変異が認められ，GyrAに1箇所あるいはGyrAおよびParCにアミノ酸の置換を伴う変異を有する菌株がそれぞれ1株認められた。また，LVFX感性株（MIC≦2μg/mL）でも，180株中11株（6.1%）にアミノ酸置換変異を認めたが，いずれもGyrAに1箇所の変異を認めた。

3. ESBL産生株の分離頻度

ESBL産生株の分離頻度は，*E. coli*が17.8%

Table 7. MICs and types of substitutions identified in genes containing quinolone resistance determining regions

1) *S. pneumoniae*

types of substitutions	levofloxacin MIC (μg/mL)																total
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	
ParC + GyrA									1			1	1				3
ParC + GyrB										1				1			2
GyrA + ParE									1								1
ParC								2	6	2			1				11
GyrA									2			1					3
ParE									1								1
no substitution						3	3	23	76	17	3	2	3				130
number of isolates						3	3	25	87	20	3	4	5	1			151

2) *S. pyogenes*

types of substitution	levofloxacin MIC (μg/mL)																total
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	
ParC + GyrA											3	1	8				12
ParC									5	19	1	1					26
GyrA													1				1
no substitution						5	20	39	14	1							79
number of isolates						5	20	39	19	20	4	2	9				118

3) *H. influenzae*

types of substitution	levofloxacin MIC (μg/mL)																total
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	
ParC + GyrA								6		1		1					8
GyrA					4	10	1										15
no substitution	2	20	100	20	4	1			1								148
number of isolates	2	20	100	20	8	11	1	6	1	1		1					171

4) *E. coli*

types of substitution	levofloxacin MIC (μg/mL)																total
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	
ParC + GyrA								1	4	3	10	10	10	10	8	2	58
GyrA						10	19	19	11								59
no substitution	2	13	22	34	20	8	1		1								101
number of isolates	2	13	22	34	20	18	20	20	16	3	10	10	10	10	8	2	218

5) *K. pneumoniae*

types of substitution	levofloxacin MIC (μg/mL)																total
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	
ParC + GyrA											1	3	7	1		1	13
GyrA	1		2	2		1	4			1	1	2	1				15
no substitution		1	10	22	58	18	15	20	20	5	3	1	1	1			175
number of isolates	1	1	12	24	58	19	19	20	20	6	5	6	9	2		1	203

Table 8. Detection rates of extended-spectrum β-lactamase producing strains

Organisms	year			
	2004[5)]	2007[6)]	2010[7)]	2013
E. coli	3.3% (36/1105)	8.6% (64/743)	10.1% (75/741)	17.8% (127/712)
K. pneumoniae	2.1% (21/1010)	5.3% (35/663)	4.3% (29/678)	6.7% (37/552)
P. mirabilis	10.6% (72/677)	10.8% (59/547)	12.4% (73/590)	10.9% (56/512)

Table 9. Detection rates of metallo-β-lactamase producing strains

Organisms	year			
	2004[5)]	2007[6)]	2010[7)]	2013
Acinetobacter spp.	—	2.2% (13/598)	1.4% (8/577)	1.0% (5/512)
P. aeruginosa (UTI*)	7.2% (60/835)	5.6% (33/589)	3.9% (24/609)	1.8% (10/559)
P. aeruginosa (RTI**)	1.0% (10/1049)	2.2% (15/673)	1.1% (7/660)	0.0% (0/616)

*UTI : urinary tract infection
**RTI : respiratory tract infection

（127/712株），*K. pneumoniae*が6.7%（37/552株），*P. mirabilis*が10.9%（56/512株）であった。

2004年株～2013年株におけるESBL産生株の分離頻度をTable 8に示す。ESBL産生株の分離頻度は，*E. coli*では2004年から2013年にかけて3.3%から17.8%, *K. pneumoniae*は2.1%から6.7%に上昇したが，*P. mirabilis*についてはESBL産生株の分離頻度に大きな変化はなかった。

4. MBL産生株の分離頻度

MBL産生株の分離頻度は，*Acinetobacter* spp. で1.0%（5/512株）で，IMP-1が4株，IMP-2が1株検出された。*P. aeruginosa*（尿路感染症由来）におけるMBL産生株の分離頻度は，1.8%（10/559株）で，いずれもIMP-1が検出され，10株中8株がMDRPであった。一方，*P. aeruginosa*（呼吸器感染症由来）では，MBL産生株は認められなかった。

2007年株～2013年株の*Acinetobacter* spp. 及び2004年株～2013年株の*P. aeruginosa*（尿路感染症由来，呼吸器感染症由来）におけるMBL産生株の分離頻度をTable 9に示す。*Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa*（呼吸器感染症由来）のMBL産生株の分離頻度は，いずれの年度でも0～2%であった。一方，*P. aeruginosa*（尿路感染症由来）のMBL産生株の分離頻度は，2004年株では7.2%であったが2013年株では1.8%であり，経年的な減少が認められた。

考察

今回，全国69施設において2013年に各種感染症患者から分離された臨床分離株11,762株（19菌種）を対象に，FQ系薬を中心とした各種抗菌薬に対する最新の薬剤感受性について検討した。FQ系薬に対する経年的な感受性動向を把握する目的から，1994年から継続して調査しているLVFX, CPFX, TFLXに加え，本邦におけるFQ系薬のうち最も新規のSTFXと注射用FQ系薬であるPZFXを加えた5薬剤をFQ系の調査薬剤とした。

MSSAのFQ系薬に対する感性率は87.0〜99.3%であった。一方，MRSAに対するFQ系薬の感性率はSTFXで55.3%，他のFQ系薬では15.8〜18.0%であったが，1994年以降実施している本サーベイランス[4〜7]と同様の成績であり，耐性化が進行している傾向は認められなかった。また，MRSAにおいてVCM, LZD, DAPの耐性株は認められなかったが，今回の調査で初めてMSSAにVCM, DAPの耐性株がそれぞれ3株（VCMのMIC：4μg/mL），1株（DAPのMIC：2μg/mL）認められた。これらの耐性株については，今後の動向に注意が必要である。また，1990年代後半から欧米においてCA-MRSAが確認され，近年では本邦においても小児科領域，皮膚科領域においてその蔓延が問題となっている。本サーベイランスにおいて薬剤感受性パターンからCA-MRSA（LVFX≦1μg/mLかつMINO≦4μg/mLかつCAM≦2μg/mL）と推定される菌株の分離頻度は，1994年から2007年までは約2%であったが，2010年では4.6%, 2013年では9.3%に上昇した。2007年までに比べ，2010年，2013年では入院患者からの分離が増加し，2013年では75.8%（47/62株）が入院患者からの分離を占めており，市中から院内に伝播している可能性が示唆された。米国で高病原性多剤耐性CA-MRSAクローンUSA300の拡散が臨床的に問題となっており[12,13]，本邦においても増加が懸念されることから，今後も注意が必要である。VCM低感受性MRSA株（MIC：2μg/mL）の分離頻度は2002年から2010年にかけて0.9%から8.9%に上昇していたが，2013年では2.0%に低下した。欧州ではVCMのMICが2μg/mL以上の株に対しては治療効果が見込まれないとされており，本邦においても今後の動向に着目していく必要がある。

*S. pneumoniae*のFQ系薬に対する感性率は，CPFXの74.3%, PZFXの89.6%を除き，97.8〜100%であり，感性率の低下は認められなかった。しかし，LVFX感性領域（MIC≦2μg/mL）であるMICが1μg/mLの株の割合は，2004年の17.9%から2013年の72.3%に上昇していた。また，FQ耐性の主要メカニズムであるDNAジャイレースとトポイソメラーゼIVのQRDRのアミノ酸置換変異は，2箇所以上の変異が耐性度の上昇に繋がることが知られている[14]。今回，LVFX感性領域であるMIC：1μg/mLの87株中11株，MIC：2μg/mLの20株中3株に，GyrA, GyrB, ParC, ParEのいずれかにアミノ酸の置換を伴う変異が認められ，これらの同時変異株もMIC：1μg/mLで2株，MIC：2μg/mLで1株に認められており，今後も感性領域株におけるQRDRのアミノ酸置換変異を有する菌株の動向について継続調査が必要と考える。

*S. pyogenes*のFQ系薬に対する感性率は，PZFX, CPFXの72.4%, 78.9%を除き，96.1〜100%であった。しかし，LVFX耐性率は2007年の1.2%, 2010年の1.4%に対し，2013年では2.9%と上昇傾向が認められた。QRDRの遺伝子変異をみると，LVFX耐性株（MIC≧4μg/mL）では，多くがGyrAとParCにアミノ酸の置換を伴う変異が認められたが，LVFX感性であるMIC：1μg/mLあるいは2μg/mLの株においても，ParCのQRDRにアミノ酸置換変異を有する菌株が認められた。このような菌株は，FQ系薬耐性株の予備群である可能性が考えられた。

*E. coli*においては，2000年以降，FQ耐性株の分離頻度が経年的に上昇している[4〜7]。今回のサーベイランスにおいても*E. coli*のFQ系薬の耐性株の分離頻度は3.2〜34.7%であり，過去のサーベイランスの結果[4〜7]と比べて耐性率の上昇が認められた。また，*E. coli*におけるLVFX耐性株の割合は，1998年の2.5%, 2000年の6.2%,

2002年の8.6%, 2004年の16.8%, 2007年の23.4%, 2010年の27.1%, 2013年の31.9%と経年的な上昇が認められた。2002年から2007年にかけて耐性株の増加率は6.6～8.2%であったが，2007年から2013年にかけては3.7～4.8%であり，耐性株の増加率が鈍化する傾向が認められた。海外におけるLVFXの感性率は，アジアで61.6%，北米で76.3%，南米で66.0%，欧州で77.2%であり，今回のサーベイランスの結果と大きな違いはなかった[15]。一方，*K. pneumoniae*に対するFQ耐性率の経年的上昇はほとんど認められず，*E. coli*とは異なっていた。QRDRのアミノ酸置換変異は，*E. coli*ではLVFX感性株（MIC≦2 μg/mL）においても，168株中67株（39.9%）にGyrAまたはParCに変異を生じた菌株が認められたが，*K. pneumoniae*ではLVFX感性株における変異は，180株中11株（6.1%）と少なく，いずれもGyrA変異株であった。

E. coli, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*におけるESBL産生株の分離頻度は，それぞれ17.8%（127/712株），6.7%（37/552株），10.9%（56/512株）であり，特に*E. coli*では2004年から2013年にかけて3.3%から17.8%に，ESBL産生株の分離頻度が上昇した。全国的にもESBL産生株が分離されており[16]，本サーベイランスでも同様の傾向を認めた。さらに，ESBL産生有無別のLVFX耐性率は，*E. coli*でESBL産生株の81.1%, ESBL非産生株の21.1%（χ^2検定，$P<0.0001$），*K. pneumoniae*でESBL産生株の21.6%, ESBL非産生株の1.9%（χ^2検定，$P<0.0001$），*P. mirabilis*でESBL産生株の48.2%, ESBL非産生株の3.3%（χ^2検定，$P=0.0229$）であり，いずれもESBL産生株においてLVFXの耐性率が有意に高かった。*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*ではFQ耐性率の上昇は認められていないが，*E. coli*ではFQの耐性率が経年的に上昇していることから，ESBL産生とFQ耐性が連動している可能性が示唆された。

*H. influenzae*のFQ系薬に対する感性率は99.5～100%と高い値を維持していた。しかし，QRDR遺伝子変異をみると，LVFX感性領域である0.06～0.25 μg/mLの株においてGyrAのQRDRにアミノ酸置換変異を有する菌株が認められた。0.5 μg/mL, 2 μg/mL, 8 μg/mLの株においてGyrAとParCの両方にアミノ酸変異を有する株が認められた。QRDR変異を伴うFQ低感受性株は治療応答性が悪く，治療中に高度耐性変異株を誘導しやすいことが報告[17]されており，今後もこれらFQ低感受性株の動向に注意が必要と考えられた。また，近年本邦ではBLNARの増加が問題となっている。本サーベイランスにおいてもBLNARの分離率は，2002年から2010年にかけて25.8%から57.9%に増加したが，2013年では57.1%であった。

Salmonella spp.については，CLSI 2012においてFQ系薬のブレイクポイントが見直され，LVFXのS（感性）は2 μg/mLから0.12 μg/mLに変更されている。その背景は，FQ系薬に感性であっても，ナリジクス酸（NA）に耐性を示す菌株が原因の感染症に対しては，FQ系薬治療は無効か効果が弱いとされているためである。今回の調査では，NAを調査薬剤として追加し，ブレイクポイント変更により，LVFX感性であるが臨床的には無効か効果がないとされるLVFX感性NA耐性株の割合を検討した。変更前のブレイクポイントではLVFX感性NA耐性株の割合は，8.1%（10/123株）であったが，変更後のブレイクポイントでは1.6%（2/123株）に低下していた。

*P. aeruginosa*のFQ系薬に対する感性率は，尿路感染症由来株が83.4～89.3%，呼吸器感染症由来株が88.1～93.7%であり，いずれも80%以上であった。経年的変化をみると，特に尿路感染症由来株におけるLVFXの耐性率が，1994年の52.3%から2010年で21.3%, 2013年で12.9%に低下した。その要因として，感染症別のFQ系薬の使用

頻度，投与量，同一起源株の伝播などが考えられる。カルバペネム系薬，アミノ配糖体，FQ系薬に同時耐性を示すMDRPによる院内感染が問題となっているが，今回のサーベイランスにおいてMDRPの分離頻度は尿路感染症由来株で1.6%（9/559株）であり，呼吸器感染症由来株ではMDRPは認められなかった。これまでの本サーベイランスの成績と比較してMDRPの分離頻度は低下していた。

Acinetobacter spp.のカルバペネム系薬に対する感性率は，IPMで96.9%, PAPMで94.5%であった。IPM耐性の14株のうち6株が特定の一病院に集中していた。今回のサーベイランスにおいて多剤耐性株（MDRA）は512株中1株（0.2%）検出され，引き続き今後の動向を注視する必要がある。

*N. gonorrhoeae*は，世界的に多剤耐性化が進行しており，特にCTRXに対する耐性株の出現が大きな問題となっている。本サーベイランスにおいてCTRX耐性株は2007年までは認められなかったが，2010年で4株（5.0%）認められ，今回も1株（1.7%）認められた。これらの株はいずれも多剤耐性株であった。

以上，今回の感受性調査の成績から，臨床での使用が20年以上経過したLVFXを中心としたFQ系薬に対して，MRCNS, MRSA, *E. faecium*, *E. coli*, *N. gonorrhoeae*の耐性率は30%以上であったが，過去の成績と大きな違いはなく，著しい耐性化を認めた菌種はなかった。その他の菌種では，CPFXで感性率が80%を下回る菌種が一部認められたが，その他のFQ系薬では80%以上の感性率が保持されていた。各菌種における耐性菌の増加や高度化を抑制するためには，今後も定期的に感受性動向を注視するとともに，適正な抗菌薬の使用が重要と考える。

謝辞

今回の調査にあたって菌株をご提供いただいたレボフロキサシンサーベイランスグループの以下の諸先生，調査にご協力をいただいた先生に厚く御礼申し上げます。(菌株提供時の所属で記載，敬称略)

清水　力・秋沢宏次　(北海道大学病院)
今　信一郎　(市立室蘭総合病院)
藤田佳奈・中川正彦・幸村　近　(市立旭川病院)
賀来満夫・遠藤史郎・北川美穂　(東北大学病院)
三木　誠　(仙台赤十字病院)
萱場広之・木村正彦　(弘前大学医学部附属病院)
堀内弘子・村山久恵・中村尚子　(八戸市立市民病院)
諏訪部　章・石藤克典　(岩手医科大学附属病院)
菊地顕次・黒木　悟・加藤　純　(JA秋田厚生連　由利組合総合病院)
平山　克・高橋俊明・後藤孝則　(JA秋田厚生連　平鹿総合病院)
森兼啓太　(山形大学医学部附属病院)
中川卓夫　(小白川至誠堂病院)
金光敬二・山本夏男・中村　究　(福島県立医科大学附属病院)
森屋恭爾　(東京大学大学院医学系研究科)
村田　満・上遠野保裕・柴田綾子　(慶應義塾大学病院)
米山彰子　(虎の門病院)
三井田　孝・近藤成美　(順天堂大学医学部附属順天堂医院)
中山耕之介・塩谷譲司　(がん研究会有明病院)
中山智祥・矢越美智子　(日本大学医学部附属板橋病院)
堀内　啓・田澤庸子・古畑由紀江　(NTT東日本関東病院)
星野　茂・長瀬義孝・根岸永和　(さいたま赤十字病院)

春木宏介・日谷明裕・山本芳尚
（獨協医科大学越谷病院）
岡田　基・吉原靖之・五十里博美
（越谷市立病院）
前﨑繁文・岸　悦子　（埼玉医科大学病院）
光武耕太郎・橋北義一
（埼玉医科大学国際医療センター）
宮島栄治
（横浜市立大学附属市民総合医療センター）
住友みどり　（横浜市立大学附属病院）
齋藤武文　（国立病院機構茨城東病院）
谷口信行・橋本好一・佐々木一雅
（自治医科大学附属病院）
菱沼　昭・淺田道治・岡本友紀
（獨協医科大学病院）
山根伸夫・丸山　亮・川島千恵子
（足利赤十字病院）
村上正巳・高橋美紀・四方田幸恵
（群馬大学医学部附属病院）
尾崎由基男・内田　幹
（山梨大学医学部附属病院）
八木哲也　（名古屋大学医学部附属病院）
石川一博・巽　則雄　（安城更生病院）
権田秀雄・山口育男　（豊橋市民病院）
山下克也　（国立病院機構豊橋医療センター）
前川真人・名倉理教・山影　望
（浜松医科大学医学部附属病院）
牧野　靖・上村桂一
（掛川市・袋井市病院企業団立中東遠総合医療センター）
中谷　中・中村明子・森本　誠
（三重大学医学部附属病院）
藤本佳則・石郷潮美　（大垣市民病院）
一山　智・樋口武史・志賀修一
（京都大学医学部附属病院）
九嶋亮治・重田雅代・木下　愛
（滋賀医科大学医学部附属病院）
藤田信一　（金沢大学附属病院）
木村秀樹・飛田征男・久田恭子
（福井大学医学部附属病院）
正木浩哉・平城　均
（関西医科大学附属滝井病院）
宮良高維・奥田和之・小川将史
（関西医科大学附属枚方病院）
岡田仁克・池本敏行・東山智宣
（大阪医科大学附属病院）
中村文彦・河野　久　（天理よろづ相談所病院）
河野誠司・中村達也　（神戸大学医学部附属病院）
山本　剛　（西神戸医療センター）
土井正男・谷本琢也・清水里美　（県立広島病院）
草野展周　（岡山大学病院）
岡　三喜男・小橋吉博　（川崎医科大学附属病院）
田仲祐子・室田博美・森下奨太
（鳥取大学医学部附属病院）
長井　篤・森山英彦・竹内志津枝
（島根大学医学部附属病院）
村尾孝児・根ヶ山　清
（香川大学医学部附属病院）
西宮達也・宮本仁志　（愛媛大学医学部附属病院）
杉浦哲朗・森田珠恵　（高知大学医学部附属病院）
松永　彰・德重智絵美・樋口尚子
（福岡大学病院）
康　東天・堀田多恵子・清祐麻紀子
（九州大学病院）
真柴晃一　（北九州市立医療センター）
森永芳智・松田淳一・栁原克紀　（長崎大学病院）
青木洋介・草場耕二・於保　恵
（佐賀大学医学部附属病院）
平松和史・髙橋尚彦　（大分大学医学部附属病院）
郡山豊泰　（鹿児島大学病院）
佐伯裕二・高城一郎・岡山昭彦
（宮崎大学医学部附属病院）
仲宗根　勇　（琉球大学医学部附属病院）

本調査は第一三共株式会社から提供された調査

費によって実施された。

【利益相反自己申告】

著者　山口惠三は第一三共株式会社から資金提供を受けている。著者　舘田一博は第一三共株式会社から資金提供を受けている。他の著者は申告すべきものはなし。

文献

1) Fouquet, M.; V. Morange & F. Bruyère: Five years following of infections with extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteriaceae. Prog. Urol. 22: 17～21, 2012
2) Hirakata, Y.; K. Izumikawa, T. Yamaguchi, *et al.*: Rapid detection and evoluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant Gram-negative rods carrying the metallo-β-lactamase gene bla_{IMP}. Antimicrob. Agents Chemother. 42: 2006～2011, 1998
3) 石井良和：世界的視点で捉える耐性菌感染症の動向。臨床と微生物40：195～200, 2013
4) Yamaguchi, K.; A. Ohno & Levofloxacin surveillance group: Investigation of the susceptibility trends in Japan to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in a nationwide collection of clinical isolates: a longitudinal analysis from 1994 to 2002. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 52: 135～143, 2005
5) 山口惠三，大野　章，石井良和，他：2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 59: 428～451, 2006
6) 山口惠三，大野　章，石井良和，他：2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 62: 346～370, 2009
7) 山口惠三，大野　章，石井良和，他：2010年に全国72施設の臨床材料から分離された12,866株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 65: 181～206, 2012
8) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-fourth informational Supplement M100-S24, 2014
9) European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version4.0, 2014
10) 五島瑳智子，武藤弓子，小川正俊：β-ラクタマーゼ検出法。感染症13: 73～83, 1983
11) Gerischer, U.: Direct sequencing of DNA produced in a polymerase chain reaction. Meth. Mol. Biol. 167: 53～61, 2001
12) Mine, Y.; I. Nakasone, Y. Yamamoto, *et al.*: Dissemination of Panton-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Okinawa. J. Dermatol. 40: 34～38, 2013
13) Mine, Y.; W. Higuchi, K. Taira, *et al.*: Nosocomial outbreak of multidrug-resistant USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing severe furuncles and carbuncles in Japan. J. Dermatol. 38: 1167～1171, 2011
14) Weigel, L. M.; G. J. Anderson, R. R. Facklam, *et al.*: Genetic analyses of mutations contributing to fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 45: 3517～3523, 2001
15) Reinert, R. R.; D. E. Low, F. Rossi, *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
16) Komatsu, M.; M. Aihara, K. Shimakawa, *et al.*: Evaluation of MicroScan ESBL confirmation panel for Enterobacteriaceae-producing, extended-spectrum beta-lactamases isolated in Japan. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 46: 125～130, 2003
17) Kim, I. S.; N. Y. Lee, S. Kim, *et al.*: Reduced levofloxacin susceptibility in clinical respiratory isolates of *Haemophilus influenzae* is not yet associated with mutations in the DNA gyrase and topoisomerase II genes in Korea. Yonsei Med. J. 52: 188～191, 2011

Surveillance of *in vitro* susceptibilities to levofloxacin and various antibacterial agents for 11,762 clinical isolates obtained from 69 centers in 2013

KEIZO YAMAGUCHI
Department of Microbiology and Infectious Diseases,
Department of Advanced and Integrated Analysis of Infectious Diseases,
Toho University School of Medicine

KAZUHIRO TATEDA, AKIRA OHNO and YOSHIKAZU ISHII
Department of Microbiology and Infectious Diseases,
Toho University School of Medicine

HINAKO MURAKAMI
Department of Clinical Laboratory,
Toho University Omori Medical Center

Antimicrobial susceptibility testing has been conducted continuously as postmarketing surveillance of levofloxacin (LVFX) since 1994. The present survey was undertaken to investigate *in vitro* susceptibilities of bacteria to 33 selected antibacterial agents, focusing on fluoroquinolones (FQs), using 11,762 clinical isolates for 19 species collected from 69 centers during 2013 in Japan. The common respiratory pathogens *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Haemophilus influenzae* continue to show a high susceptibility to FQs, while the percentage of macrolide-resistant *S. pneumoniae* was markedly increased to around 80%. With *H. influenzae*, the percentage of β-lactamase-negative ampicillin-resistant isolates had been increasing continuously from 2002, but no increase was observed from 2010 to 2013 (25.8% in 2002, 40.0% in 2004, 50.1% in 2007, 57.9% in 2010, and 57.1% in 2013). Most strains of Enterobacteriaceae showed a high susceptibility to FQs, but the isolation frequency of levofloxacin-resistant *Escherichia coli* including intermediate resistance was 34.4%, showing a continuous increase. Another Enterobacteriaceae member, *Klebsiella pneumoniae*, showed low resistance to FQs in contrast with *E. coli*. Regarding methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), the percentage of FQ-susceptible isolates was low at 15.8–18.0%, with the exception of 55.3% susceptibility to sitafloxacin. On the other hand, methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) isolates showed high susceptibility to FQs, at 87.0–99.3%. With *Enterococcus faecium*, the percentage of FQ-susceptible isolates was 6.8–24.7%. The percentage of FQ-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* was 83.4–89.3% among isolates derived from urinary tract infections (UTIs), while that from respiratory tract infections (RTIs) was 88.1–93.7%. This was summarized as susceptibility to FQs over 80% in both infections. A continuous decrease in FQ-resistant *P. aeruginosa* was noted, especially among isolates from UTIs. Regarding multidrug-resistant *P. aeruginosa*, the percentage has been decreasing continuously since 2007 and was 1.6% from UTIs and 0% from RTI in this survey. *Acinetobacter* spp. showed high susceptibility to FQs. The percentage of imipenem-resistant *Acinetobacter* spp. was 2.7% (14 isolates) and that of multidrug-resistant was 0.2% (1 isolate). In *Neisseria gonorrhoeae*, ceftriaxone (CTRX) had been showing 100% susceptibility until 2007, but CTRX-resistant strains have been detected in both 2010 and this survey. In conclusion, the resistance of methicillin-resistant staphylococci, *E. faecium*, *N. gonorrhoeae*, and *E. coli* to the FQs, which have been used clinically for over 20 years, was shown to be 30% or more (31.7–87.1%) in the present surveillance regarding susceptibility. These results were similar to those from previous surveillance, and no species that started to show significant resistance to FQs were identified in the present surveillance. Regarding other bacterial species, susceptibility to ciprofloxacin less than 80% was observed in some, while susceptibility to other FQs was maintained at a high level, at 80% or more.