

〈原 著〉

2014年臨床分離好気性グラム陰性菌の薬剤感受性サーベイランス

阿南直美¹⁾・山城秀仁²⁾・高橋俊司³⁾・菅野のぞみ³⁾・賀来満夫⁴⁾・
青柳哲史⁴⁾・森兼啓太⁵⁾・中島啓喜⁶⁾・小野由可⁶⁾・長田ゆかり⁷⁾・
松尾収二⁸⁾・西 功⁹⁾・草野展周¹⁰⁾・能勢資子¹⁰⁾・田仲祐子¹¹⁾・
野上 智¹¹⁾・宮本仁志¹²⁾・村上 忍¹²⁾・平松和史¹³⁾・三浦慎和¹³⁾・
森永芳智¹⁴⁾・柳原克紀¹⁴⁾・上地幸平¹⁵⁾・前田士郎¹⁵⁾・吉田 立²⁾

¹⁾ シオノギテクノアドバンスリサーチ株式会社

²⁾ 塩野義製薬株式会社創薬疾患研究所

³⁾ 市立札幌病院

⁴⁾ 東北大学病院

⁵⁾ 山形大学医学部附属病院

⁶⁾ 社会福祉法人三井記念病院

⁷⁾ 名古屋大学医学部附属病院

⁸⁾ 公益財団法人天理よろづ相談所病院

⁹⁾ 大阪大学医学部附属病院

¹⁰⁾ 岡山大学病院

¹¹⁾ 鳥取大学医学部附属病院

¹²⁾ 愛媛大学医学部附属病院

¹³⁾ 大分大学医学部附属病院

¹⁴⁾ 長崎大学病院

¹⁵⁾ 琉球大学医学部附属病院

(2019年6月27日受付)

2014年に全国の15医療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18菌属種、1,220株の各種抗菌薬感受性測定および一部の耐性因子の遺伝子検出を行い、経年変化も含めた疫学動向を調査した。

セファロスポリン系に対する薬剤感受性から extended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生株と判定された菌株の割合は、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* の各菌種においてそれぞれ22.4%, 6.3%, 5.8%, 12.2%であった。ESBL産生*E. coli*の分離率はこの10年で増加してきたが、2014年は前回調査の2012年と同程度であった。ESBL産生*K. pneumoniae*の分離率は*E. coli*と比べて低値であるが、2006年の2.4%から緩やかに増加している。検出されたESBL

産生 *E. coli* の遺伝子型としては CTX-M type が主流であり (34 株中 33 株, 97.1%), CTX-M type の 33 株中 26 株は CTX-M-9 グループであった。また, これまでのサーベイランスでは検出されていなかった SHV-12 型 ESBL 産生 *E. coli* が 1 株検出された。ESBL 産生 *E. coli* における levofloxacin 耐性株の割合は 82.4% であった。

2014 年臨床分離ブドウ糖非醗酵グラム陰性菌において, 抗菌薬感受性は 2012 年分離株の感受性測定結果から大きく変化していなかった。Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* の分離率は 1.0%, multidrug-resistant *Acinetobacter* は分離されず, これまでの調査同様, 低い水準を維持していた。

序文

薬剤耐性 (AMR) の世界的な拡がりや増加は大きな問題となっており, O'Neill Commission の推計によれば¹⁾, 現在, 世界では薬剤耐性菌により年間 70 万人が死亡しており, 有効な対策が講じられなければ 2050 年には全世界で年間 1000 万人が薬剤耐性菌により死亡するとされている。世界保健機関 (WHO) が「薬剤耐性に関するグローバルアクションプラン」を採択したことを受けて²⁾, 国内においては耐性菌に対する取り組みを更に強化するために, 2016 年に AMR 対策アクションプランが設定された³⁾。設定項目の 6 分野, 「普及啓発・教育」, 「動向調査・監視」, 「感染予防・管理」, 「抗微生物剤の適正使用」, 「研究開発・創薬」, 「国際協力」のうち, 「動向調査・監視」, 「抗微生物剤の適正使用」の為には, 抗菌薬に対する臨床分離菌株の感受性状況の継続的な調査が重要な情報を得る手段と考えられる。

我々は 1992 年より隔年で全国から収集した臨床分離好気性グラム陰性菌株を対象にした薬剤感受性調査を行い, その成績を報告してきた⁴⁻¹³⁾。今回, 2014 年に全国医療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 18 菌属種, 1,220 株における β -ラクタム系薬 (BLs) を中心とした各種抗菌薬に対する感受性の調査結果について経

年変化を交えて報告する。また, 2000 年以降本邦において検出率が増加傾向にある extended spectrum β -lactamase (ESBL) 産生腸内細菌科細菌に加え, 耐性菌として問題視されるフルオロキノロン耐性大腸菌, カルバペネム耐性 Enterobacteriaceae (CRE), カルバペネム耐性緑膿菌, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) および multidrug-resistant *Acinetobacter* (MDRA) の検出状況についても報告する。

材料と方法

1) 使用抗菌薬

微量液体希釈法による MIC 測定時にはフローズプレート (栄研化学) を使用した。測定した抗菌薬は, ペニシリン系抗菌薬 (PCs) として ampicillin (ABPC), sulbactam/ABPC (SBT/ABPC), clavulanate/amoxicillin (CVA/AMPC), piperacillin (PIPC), tazobactam/PIPC (TAZ/PIPC) を, セフェム系抗菌薬 (CEPs) として cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), flomoxef (FMOX), latamoxef (LMOX), ceftriaxone (CTRX), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), cefozopran (CZOP), cefepime (CFPM), SBT/cefoperazone (SBT/CPZ), cefditoren (CDTR), ceftibuten (CETB), cefcapene (CFPN), cefmetazole (CMZ) を, カルバペネム系抗菌薬

(CBPs) として doripenem (DRPM), meropenem (MEPM), imipenem (IPM), panipenem (PAPM), biapenem (BIPM), tebipenem (TBPM) を, モノバクタム系抗菌薬として aztreonam (AZT) を, アミノグリコシド系抗菌薬 (AGs) として tobramycin (TOB), amikacin (AMK) を, ニューキノロン系抗菌薬 (FQs) として ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), levofloxacin (LVFX), garenoxacin (GRNX) を, マクロライド系抗菌薬として azithromycin (AZM) を, その他の抗菌薬として colistin (CL), sulfamethoxazole/trimethoprim (ST), fosfomycin (FOM) を使用した。なお, TAZ/PIPC, ST, SBT/ABPC の MIC の濃度表記については, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準拠した¹⁴⁾。

各抗菌薬の適応菌種等を参考にし, 適宜, 菌種に応じて測定抗菌薬を選択した。

2) 使用菌株

全国の15医療施設 (Table 1) における日常検査において, 種々の臨床材料から2014年に分離された好気性グラム陰性菌の各菌属種を用いた。各

菌株は感受性, 耐性度, 分離部位を考慮せずに収集され, かつ重複例を含まず, 各医療施設より各菌種複数株の分与を受けた。各菌種における検査材料別分離率については Table 2 に示す。収集後, 各菌株は Manual of Clinical Microbiology 10th Edition¹⁵⁾ および Clinical Microbiology Procedures Handbook 3rd Edition¹⁶⁾ に準じた方法で再同定を行い, 菌属種名を決定した後, 全18菌属種, 1,220株を MIC 測定等の実験に使用した。これら以外に MIC 測定の精度管理用として CLSI の指定株である *Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 35218, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *Haemophilus influenzae* ATCC 49247, *H. influenzae* ATCC 49766 を測定対象菌種や測定培地に準じて使用した^{17~19)}。菌株の再同定, 薬剤感受性測定および *H. influenzae* の β -lactamase 産生性の確認は株式会社 LSI メディエンスで実施した。

3) 抗菌薬感受性試験

MIC の測定は CLSI の推奨法^{14,17~19)} に準じた。*Haemophilus* 属以外の菌属種および ST 以外の抗菌薬に対する感受性は, カチオン濃度を調整した Mueller-Hinton broth (CAMHB) を使用した微量

Table 1. 菌株収集施設 (15施設 順不同)

市立札幌病院
東北大学病院
山形大学医学部附属病院
新潟大学医歯学総合病院
社会福祉法人 三井記念病院
独立行政法人 地域医療機能推進機構 中京病院
名古屋大学医学部附属病院
公益財団法人 天理よろづ相談所病院
大阪大学医学部附属病院
岡山大学病院
鳥取大学医学部附属病院
愛媛大学医学部附属病院
大分大学医学部附属病院
長崎大学病院
琉球大学医学部附属病院

Table 2. 検査材料別病原性細菌分離率

	呼吸器由来検体		尿由来検体		血液由来検体		その他検体*	
	株数	分離率(%)	株数	分離率(%)	株数	分離率(%)	株数	分離率(%)
<i>Escherichia coli</i>	10	6.6	72	47.4	38	25.0	32	21.1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25	26.3	28	29.5	26	27.4	16	16.8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	20	29.0	17	24.6	13	18.8	19	27.5
<i>Klebsiella aerogenes</i>	19	35.8	10	18.9	14	26.4	10	18.9
<i>Proteus mirabilis</i>	10	12.2	43	52.4	4	4.9	25	30.5
<i>Proteus vulgaris</i> group	6	10.0	34	56.7	3	5.0	17	28.3
<i>Providencia</i> 属	1	4.0	13	52.0	3	12.0	8	32.0
<i>Morganella morganii</i>	2	3.8	27	51.9	2	3.8	21	40.4
<i>Citrobacter</i> 属	12	17.4	26	37.7	14	20.3	17	24.6
<i>Enterobacter cloacae</i>	18	25.0	16	22.2	13	18.1	25	34.7
<i>Serratia marcescens</i>	30	36.6	11	13.4	16	19.5	25	30.5
<i>Moraxella catarrhalis</i>	56	96.6	0	0	0	0	2	3.4
<i>Haemophilus influenzae</i>	76	92.7	1	1.2	1	1.2	4	4.9
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	8	38.1	2	9.5	0	0	11	52.4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	39	39.0	24	24.0	18	18.0	19	19.0
<i>Burkholderia cepacia</i>	11	78.6	1	7.1	1	7.1	1	7.1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	33	55.9	3	5.1	13	22.0	10	16.9
<i>Acinetobacter</i> 属	27	36.0	14	18.7	18	24.0	16	21.3

*消化管、生殖器、皮膚・膿等由来の検体や、検体情報が不足していたものを「その他検体」とした。

液体希釈法により測定した。*Haemophilus*属の測定は、*Haemophilus test medium*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）²⁰⁾に準じ、CAMHBに7.5%馬溶血液を添加した培地を用いた。

FOMの測定は、25 μ g/mL glucose-6-phosphateを添加したMueller-Hinton agarを用い寒天平板希釈法により行った。

感性、中等度耐性、耐性の分類についてはCLSI判定基準 (Breakpoint: BP)¹⁸⁾に準じた。各種耐性株は、CREについてはCLSI判定基準においてMEPMのMICが耐性を示すもの (MICが4 μ g/mL以上)を採用した。MDRPおよびMDRAは、IPM, AMK, CPFXのMIC値がそれぞれ16 μ g/mL以上、32 μ g/mL以上、4 μ g/mL以上の株とした。

4) ESBL産生株の判定試験

E. coli, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*のESBL産生性の有無

については、CLSIのM100-28th¹⁸⁾に準じて検査を実施した。 β -lactamase阻害剤併用の効果をもって以下のように定義した。CAZもしくはCTXのそれぞれ単剤のMICと、CVA 4 μ g/mL混合条件下でのMICを比較した場合に、いずれかの薬剤でCVA混合条件下のMICが単剤のMICの1/8以下となる菌株をESBL産生株とした。

5) ESBL産生株のgenotype確認試験

ESBL産生株と判定された*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*に対し、シカジーニアス® ESBL遺伝子型検出キット（関東化学）を用い、マニュアルに準じて5種類のESBL関連遺伝子 (*bla*_{CTX-M-1}, *bla*_{CTX-M-2}, *bla*_{CTX-M-9}, *bla*_{TEM}, *bla*_{SHV})をMultiplex PCR法により検出した。*bla*_{SHV}については、primerを用い (*bla*_{SHV} forward; 5'-CGATAACAGCGCCGCAATC-3', *bla*_{SHV} reverse; 5'-CGCTCATTTCAGTTCCGTTTCC-3'), PCR法によるfragment増幅後、sequence法による亜型同定を行った。

6) Multilocus sequence typing (MLST)

ESBL産生株と判定された*E. coli*に対し、ゲノム上の7つのhousekeeping遺伝子をそれぞれ増幅した後、塩基配列を決定した²¹⁾。結果はMLSTサイト²²⁾を通じてアレルプロファイルを取得し、アレルプロファイルからsequence typeを検索し決定した。

7) *Haemophilus*属分類法について

phenotype分類として β -lactamase陰性かつABPCのMICが $1\mu\text{g/mL}$ 以下のものを β -lactamase negative ABPC-susceptible *H. influenzae* (BLNAS), β -lactamase陰性かつABPCのMICが $2\mu\text{g/mL}$ 以上のものを β -lactamase negative ABPC-resistant *H. influenzae* (BLNAR), β -lactamase陽性かつABPCのMICが $4\mu\text{g/mL}$ 以上のものを β -lactamase positive ABPC-resistant *H. influenzae* (BLPAR)とした。また、インフルエンザ菌遺伝子検出試薬(湧永製薬)を用い、TEM遺伝子および*ftsI*遺伝子変異(*pbp3-1*, *pbp3-2*)の検出を行った。これらの有無により、genotypeとしてgBLNAS, gLow-BLNAR, gBLNAR, gBLPAR, gBLPACR-I, gBLPACR-IIの6タイプに分類した²³⁾。

8) 倫理的配慮

本試験において使用した臨床分離株は、「医療・介護関係者事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」を厳守して収集された臨床分離株であり、患者に関する個人データ等は匿名化し倫理的に配慮した。臨床分離株の収集に際して倫理委員会の承認が必要な施設においては、それぞれ適切に承認を得たのちに菌株の提供を受けた。

結果

1. 腸内細菌科

1) *E. coli*

E. coli 152株に対する33抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 3に示した。薬剤感受性はDRPM, MEPM, BIPM, TBPMのMIC₉₀が $\leq 0.063\mu\text{g/mL}$ と最も低く、次いでIPM, PAMP, FMOXの $0.25\mu\text{g/mL}$, LMOXの $0.5\mu\text{g/mL}$, CLやFOMの $1\mu\text{g/mL}$ であった。BPの設定がある薬剤の中で感性率が90%以上を示した薬剤は, TAZ/PIPC, CMZ, LMOX, CETB, CBPs, AMK, FOMであった。CBPsの感性率は100%であり, CRE (MEPMのMICが $4\mu\text{g/mL}$ 以上)は検出されなかった。FQsの感性率は63.8%であった。CPFXのMICが $4\mu\text{g/mL}$ 以上のCPFX耐性株は55株(36.2%), LVFXのMICが $8\mu\text{g/mL}$ 以上のLVFX耐性株は53株(34.9%)と, FQs耐性大腸菌は30%を越える検出率であった。

*E. coli*においてESBL産生株と判定された菌株は, 2014年は*E. coli*全株のうち34株(22.4%)を占めた(Fig. 1)。このESBL産生*E. coli* 34株のうち, 33株(97.1%)がCTX-M type保有株であり, この33株中26株(78.8%)がCTX-M-9グループであった(Fig. 2)。CTX-M type以外の1株は, 我々のこれまでの調査では検出されていなかったSHV-12型であり, その他の bla_{SHV} や bla_{TEM} は検出されなかった。また, 34株のESBL産生*E. coli*のうち25株(73.5%)が世界流行型クローンST131であった。

2) *K. pneumoniae*

K. pneumoniae 95株に対する33抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 4に示した。薬剤感受性はDRPM, MEPM, TBPMのMIC₉₀が $\leq 0.063\mu\text{g/mL}$ と最も低く, 次いでFMOX, CFPM,

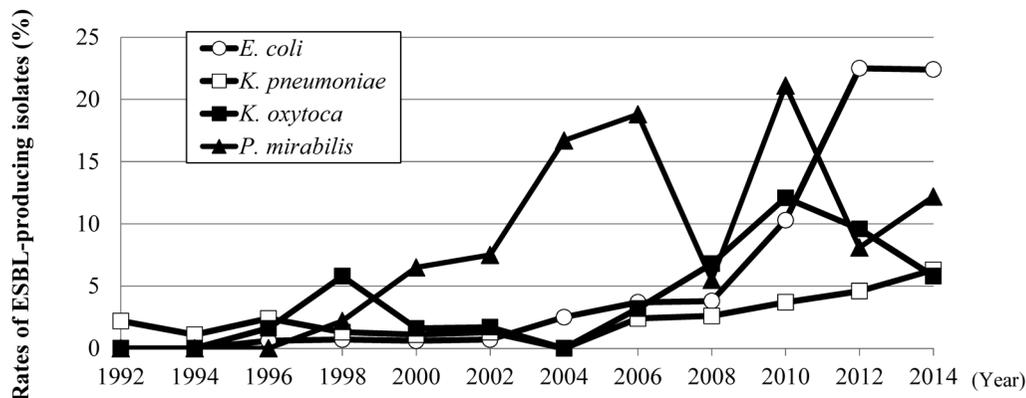
Table 3. *In vitro* susceptibilities of *Escherichia coli* (n=152)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
ABPC	1 – >64	4	>64	54.6	44.7
SBT/ABPC	1 – >64	4	32	65.1	20.4
CVA/AMPC	1 – 64	4	16	76.3	9.2
PIPC	0.5 – >64	2	>64	55.9	40.8
TAZ/PIPC	0.25 – >64	2	4	97.4	1.3
CEZ	1 – >64	2	>64	58.6	32.9
CTM	≤0.063 – >64	0.125	>64	—	—
CMZ	0.25 – >64	1	2	98.7	1.3
FMOX	≤0.063 – 32	≤0.063	0.25	—	—
LMOX	≤0.063 – 4	0.125	0.5	100	0
CTRX	≤0.063 – >64	≤0.063	>64	75.7	24.3
CAZ	≤0.063 – 64	0.25	8	88.2	6.6
CTX	≤0.063 – >64	0.125	>64	75.7	24.3
CZOP	≤0.063 – >64	0.125	>64	—	—
CFPM	≤0.063 – >64	≤0.063	16	80.3	10.5
SBT/CPZ	≤0.063 – 64	0.25	8	—	—
CDTR	0.125 – >64	0.25	>64	—	—
CETB	≤0.063 – >64	0.25	4	94.7	3.3
CFPN	0.125 – >64	0.5	>64	—	—
DRPM	≤0.063	≤0.063	≤0.063	100	0
MEPM	≤0.063	≤0.063	≤0.063	100	0
IPM	≤0.063 – 0.5	0.125	0.25	100	0
PAPM	≤0.063 – 0.5	0.125	0.25	—	—
BIPM	≤0.063 – 0.5	≤0.063	≤0.063	—	—
TBPM	≤0.063	≤0.063	≤0.063	—	—
AZT	≤0.063 – >64	0.125	8	80.9	9.2
CPFX	≤0.063 – >64	0.125	64	63.8	36.2
LVFX	≤0.063 – >64	0.25	32	63.8	34.9
GRNX	≤0.063 – >64	0.25	64	—	—
CL	0.25 – 2	0.5	1	—	—
TOB	0.25 – 32	1	8	88.2	5.3
AMK	1 – 16	2	4	100	0
FOM	0.125 – 64	0.5	1	100	0

^a: ABPC: ampicillin, SBT: sulbactam, AMPC: amoxicillin, CVA: clavulanic acid, PIPC: piperacillin, TAZ: tazobactam, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CMZ: cefmetazole, FMOX: flomoxef, LMOX: latamoxef, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CTX: cefotaxime, CZOP: cefozopran, CFPM: cefepime, CPZ: cefoperazone, CDTR: cefditoren, CETB: ceftibuten, CFPN: cefcapene, DRPM: doripenem, MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, BIPM: biapenem, TBPM: tebipenem, AZT: aztreonam, CPFX: ciprofloxacin, LVFX: levofloxacin, GRNX: garenoxacin, CL: colistin, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, FOM: fosfomycin.

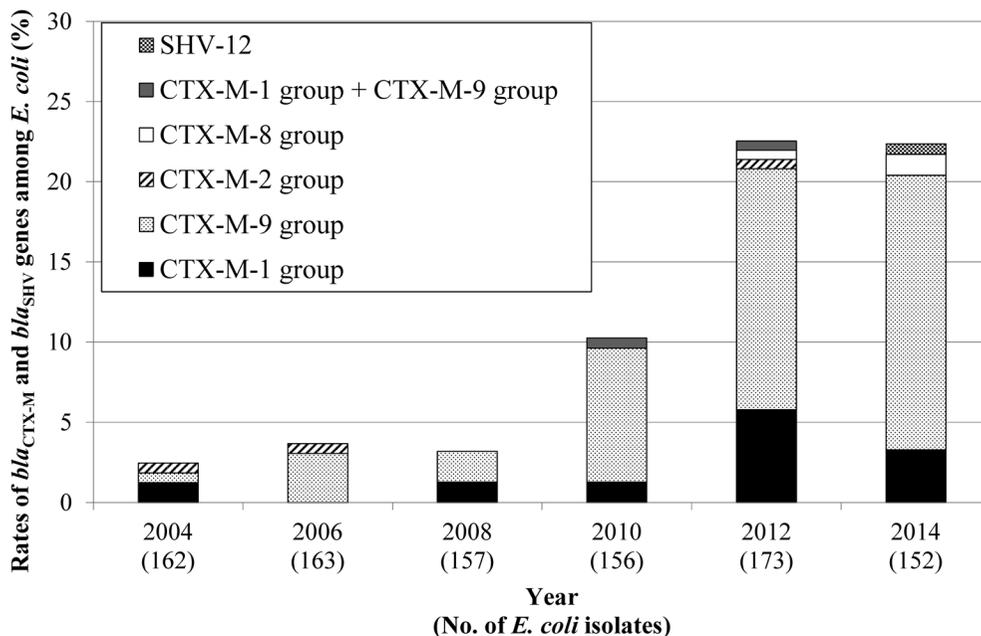
^b: criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

Fig. 1. Rates of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* and *Proteus mirabilis* among isolates between 1992 and 2014.



<i>E. coli</i>	0	0	0.6	0.7	0.6	0.7	2.5	3.7	3.8	10.3	22.5	22.4
<i>K. pneumoniae</i>	2.2	1.1	2.4	1.3	1.1	1.3	0	2.4	2.6	3.7	4.6	6.3
<i>K. oxytoca</i>	0	0	1.6	5.8	1.6	1.7	0	3.2	6.8	12.1	9.6	5.8
<i>P. mirabilis</i>	0	0	0	2.2	6.5	7.5	16.7	18.8	5.5	21.1	8.1	12.2

Fig. 2. Rates of *bla*_{CTX-M} and *bla*_{SHV} genes among extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* isolates between 2004 and 2014.



CETBの0.125 μ g/mLであった。BPの設定がある薬剤の中で感性率が90%以上であった薬剤は、CVA/AMPC, TAZ/PIPC, LMOX, CMZ, CTRX,

CAZ, CTX, CFP, CETB, CBPs, AZT, FQs, AZM, AGsであった。その中でも、感性率100%を示した薬剤はCBPsおよびLMOX, AMKであった。次

いでTAZ/PIPC, CMZ, CETBが感性率98.9%を示した。MEPMのMICが4 μ g/mL以上を示すCREは検出されなかった。CPFXのMICが4 μ g/mL以上のCPFX耐性株は5株(5.3%), LVFXのMICが8 μ g/mL以上のLVFX耐性株は4株(4.2%)であった。

K. pneumoniae 95株のうち、ESBL産生株と判定された菌株は6株(6.3%)であり(Fig. 1), ESBL産生*K. pneumoniae* 5株のうち、2株がCTX-M-1グループ、3株がCTX-M-9グループであった。

3) *K. oxytoca*

K. oxytoca 69株に対する33抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 5に示した。薬剤感受性はDRPM, MEPM, TBPMのMIC₉₀が $\leq 0.063 \mu\text{g/mL}$ と最も低く、次いでFMOX, CZOP, CETB, CPFXの0.125 $\mu\text{g/mL}$ であった。BPの設定がある薬剤の中で感性率が90%以上であった薬剤は、CVA/AMPC, CMZ, LMOX, CTRX, CAZ, CTX, CFPM, CETB, CBPs, AZT, FQs, AGsであった。CBPsの感性率は98.6%であり、DRPM, MRPM, IPMのいずれに対しても中等度耐性を示す株が1株存在した。MEPMのMICが4 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示すCREは検出されなかった。CPFX耐性株、LVFX耐性株はいずれも4株(5.8%)であった。

*K. oxytoca*においてESBL産生株と判定された菌株は4株(5.8%)であった(Fig. 1)。

4) *Klebsiella aerogenes*

K. aerogenes 53株に対する26抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 6に示した。BPの設定がある薬剤の中で感性率が90%以上であった薬剤は、LMOX, CFPM, DRPM, MEPM, FQs, AGsであり、そのうちDRPM, MEPM, FQs, AGsの感性率はいずれも100%であった。IPMはCBPs

の中でもDRPMやMEPMとは異なり58.5%の感性率であった。MEPMのMICが4 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示すCREは検出されなかった。

5) *P. mirabilis*

P. mirabilis 82株に対する32抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 7に示した。薬剤感受性はCETB, MEPM, TBPM, AZTのMIC₉₀が0.125 $\mu\text{g/mL}$ と最も低く、次いでFMOX, LMOX, CAZの0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。BPの設定がある薬剤の中で感性率が90%以上であった薬剤はCVA/AMPC, TAZ/PIPC, CMZ, LMOX, CAZ, CETB, DRPM, MEPM, AZT, AGsであった。MEPMのMICが4 $\mu\text{g/mL}$ 以上を示すCREは存在しなかった。CPFX耐性株は13株(15.9%), LVFX耐性株は9株(11.0%)であった。ESBL産生*P. mirabilis*は12.2%であった(Fig. 1)。

6) *Proteus vulgaris* group

P. vulgaris groupとして、*Proteus vulgaris* 58株および*Proteus penneri* 2株の計60株に対する32抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 8に示した。BPの設定がある薬剤の中で感性率が90%以上であった薬剤はABPC, CEZ, IPM以外のBLs, FQs, AGsであった。CBPsにおいて、DRPMならびにMEPMの感性率は100%であり、MIC₉₀は0.25 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった。CREは認めなかった。一方、IPMの感性率は36.7%, 耐性株が5株(8.3%)あり、MIC₉₀は2 $\mu\text{g/mL}$ であった。

7) *Providencia*属

*Providencia*属として、*Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia alcalifaciens*からなる計25株に対する27抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 9に示した。BPの設定がある薬剤の中で感性率が90%以上であった薬剤はIPMを除くBLsおよびAGsであった。CBPsで

Table 4. *In vitro* susceptibilities of *Klebsiella pneumoniae* (n=95)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
ABPC	2 - >64	64	>64	2.1	91.6
SBT/ABPC	0.5 - >64	8	32	77.9	12.6
CVA/AMPC	0.5 - 16	2	8	92.6	0
PIPC	0.25 - >64	8	>64	60.0	27.4
TAZ/PIPC	0.125 - 32	2	8	98.9	0
CEZ	1 - >64	2	8	80.0	13.7
CTM	≤0.063 - >64	0.125	1	—	—
CMZ	0.25 - 32	1	4	98.9	0
FMOX	≤0.063 - 1	≤0.063	0.125	—	—
LMOX	≤0.063 - 2	0.125	0.25	100	0
CTRX	≤0.063 - >64	≤0.063	0.25	94.7	5.3
CAZ	≤0.063 - >64	0.125	0.5	97.9	2.1
CTX	≤0.063 - >64	≤0.063	0.25	94.7	5.3
CZOP	≤0.063 - >64	0.125	0.25	—	—
CFPM	≤0.063 - >64	≤0.063	0.125	94.7	4.2
SBT/CPZ	≤0.063 - 32	0.25	4	—	—
CDTR	≤0.063 - >64	0.25	1	—	—
CETB	≤0.063 - 16	≤0.063	0.125	98.9	0
CFPN	0.125 - >64	0.5	4	—	—
DRPM	≤0.063 - 0.125	≤0.063	≤0.063	100	0
MEPM	≤0.063	≤0.063	≤0.063	100	0
IPM	0.125 - 1	0.5	0.5	100	0
PAPM	0.125 - 0.5	0.25	0.5	—	—
BIPM	≤0.063 - 0.5	0.125	0.5	—	—
TBPM	≤0.063	≤0.063	≤0.063	—	—
AZT	≤0.063 - >64	≤0.063	0.25	95.8	4.2
CPEX	≤0.063 - >64	≤0.063	0.5	93.7	5.3
LVFX	≤0.063 - >64	≤0.063	0.5	94.7	4.2
GRNX	≤0.063 - >64	0.125	1	—	—
AZM	4 - >64	16	16	91.6	8.4
CL	0.25 - 8	0.5	1	—	—
TOB	≤0.125 - 16	0.25	0.5	96.8	2.1
AMK	0.5 - 2	1	2	100	0

^a: Abbreviations: See Table 3 footnote, AZM: azithromycin.

^b: criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

Table 5. *In vitro* susceptibilities of *Klebsiella oxytoca* (n=69)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
ABPC	8 - >64	64	>64	1.4	91.3
SBT/ABPC	2 - >64	8	>64	60.9	17.4
CVA/AMPC	1 - >64	2	8	91.3	5.8
PIPC	2 - >64	8	>64	69.6	15.9
TAZ/PIPC	0.5 - >64	2	64	89.9	8.7
CEZ	1 - >64	16	>64	8.7	72.5
CTM	≤0.063 - >64	0.25	8	—	—
CMZ	0.5 - 32	0.5	2	98.6	0
FMOX	≤0.063 - 2	≤0.063	0.125	—	—
LMOX	≤0.063 - 4	0.125	0.25	100	0
CTRX	≤0.063 - >64	≤0.063	1	91.3	7.2
CAZ	≤0.063 - 2	0.125	0.5	100	0
CTX	≤0.063 - >64	≤0.063	0.25	94.2	5.8
CZOP	≤0.063 - 64	≤0.063	0.125	—	—
CFPM	≤0.063 - >64	≤0.063	0.25	97.1	2.9
SBT/CPZ	0.125 - >64	1	16	—	—
CDTR	≤0.063 - >64	0.125	1	—	—
CETB	≤0.063 - 1	≤0.063	0.125	100	0
CFPN	0.125 - 8	0.5	2	—	—
DRPM	≤0.063 - 2	≤0.063	≤0.063	98.6	0
MEPM	≤0.063 - 2	≤0.063	≤0.063	98.6	0
IPM	0.125 - 2	0.25	0.5	98.6	0
PAPM	0.125 - 4	0.25	0.25	—	—
BIPM	≤0.063 - 2	0.125	0.25	—	—
TBPM	≤0.063 - 2	≤0.063	≤0.063	—	—
AZT	≤0.063 - >64	0.125	2	92.8	7.2
CPEX	≤0.063 - >64	≤0.063	0.125	94.2	5.8
LVFX	≤0.063 - 64	≤0.063	0.25	94.2	5.8
GRNX	≤0.063 - >64	≤0.063	0.5	—	—
AZM	8 - >64	16	32	78.3	21.7
CL	0.25 - 4	0.5	2	—	—
TOB	0.25 - 16	0.5	1	98.6	1.4
AMK	0.5 - 8	1	2	100	0

^a: Abbreviations: See the footnotes of Table 3 and 4.

^b: criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

Table 6. *In vitro* susceptibilities of *Klebsiella aerogenes* (n=53)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
PIP	1 — >64	4	64	73.6	5.7
TAZ/PIPC	1 — >64	4	64	75.5	5.7
CMZ	32 — >64	>64	>64	0	98.1
FMOX	0.25 — >64	16	>64	—	—
LMOX	≤0.063 — >64	0.125	8	94.3	1.9
CTRX	≤0.063 — >64	0.125	32	66.0	34.0
CAZ	≤0.063 — >64	0.25	64	69.8	22.6
CTX	≤0.063 — >64	0.125	32	66.0	34.0
CZOP	≤0.063 — 64	0.125	1	—	—
CFPM	≤0.063 — 16	≤0.063	0.5	96.2	1.9
SBT/CPZ	≤0.063 — 32	0.25	8	—	—
CDTR	0.25 — >64	0.5	64	—	—
CETB	0.125 — >64	0.5	>64	66.0	30.2
CFPN	0.25 — >64	1	32	—	—
DRPM	≤0.063 — 1	≤0.063	0.125	100	0
MEPM	≤0.063 — 1	≤0.063	0.125	100	0
IPM	0.25 — 4	1	2	58.5	1.9
PAPM	0.125 — 4	1	1	—	—
BIPM	≤0.063 — 2	0.5	1	—	—
TBPM	≤0.063 — 1	≤0.063	0.125	—	—
AZT	≤0.063 — 64	≤0.063	32	79.2	18.9
CPFX	≤0.063 — 0.5	≤0.063	≤0.063	100	0
LVFX	≤0.063 — 1	≤0.063	≤0.063	100	0
CL	0.25 — 1	0.5	1	—	—
TOB	0.25 — 1	0.5	0.5	100	0
AMK	0.5 — 4	2	2	100	0

^a : Abbreviations: See Table 3 footnote.^b : criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)Table 7. *In vitro* susceptibilities of *Proteus mirabilis* (n=82)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
ABPC	0.5 — >64	1	>64	79.3	19.5
SBT/ABPC	0.5 — 32	1	16	87.8	2.4
CVA/AMPC	0.25 — 64	1	8	95.1	1.2
PIPC	0.125 — >64	0.25	>64	85.4	11.0
TAZ/PIPC	0.125 — 2	0.25	0.5	100	0
CEZ	2 — >64	4	>64	19.5	23.2
CTM	0.125 — >64	0.125	>64	—	—
CMZ	1 — 16	2	4	100	0
FMOX	0.125 — 8	0.125	0.25	—	—
LMOX	≤0.063 — 0.25	0.125	0.25	100	0
CTRX	≤0.063 — >64	≤0.063	>64	87.8	11.0
CAZ	≤0.063 — 16	≤0.063	0.25	98.8	1.2
CTX	≤0.063 — >64	≤0.063	>64	86.6	12.2
CZOP	≤0.063 — >64	0.125	64	—	—
CFPM	≤0.063 — >64	≤0.063	4	87.8	3.7
SBT/CPZ	0.25 — 32	0.5	2	—	—
CDTR	≤0.063 — >64	≤0.063	>64	—	—
CETB	≤0.063 — 8	≤0.063	0.125	100	0
CFPN	≤0.063 — >64	≤0.063	32	—	—
DRPM	0.125 — 1	0.25	0.5	100	0
MEPM	≤0.063 — 0.25	≤0.063	0.125	100	0
IPM	0.5 — 4	2	2	13.4	7.3
PAPM	0.5 — 4	2	2	—	—
BIPM	0.25 — 4	1	2	—	—
TBPM	≤0.063 — 0.25	≤0.063	0.125	—	—
AZT	≤0.063 — 4	≤0.063	0.125	100	0
CPFX	≤0.063 — >64	≤0.063	8	80.5	15.9
LVFX	≤0.063 — >64	≤0.063	8	85.4	11.0
CL	0.5 — >32	>32	>32	—	—
TOB	0.25 — 8	1	2	97.6	0
AMK	1 — 16	4	8	100	0
FOM	0.5 — >64	2	>64	82.9	4.9

^a : Abbreviations: See Table 3 footnote.^b : criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

Table 8. *In vitro* susceptibilities of *Proteus vulgaris* group (n=60)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
ABPC	1 - >64	>64	>64	8.3	90.0
SBT/ABPC	1 - 32	4	8	91.7	1.7
CVA/AMPC	0.25 - 16	4	8	93.3	0
PIPC	0.125 - >64	0.5	2	98.3	1.7
TAZ/PIPC	0.125 - 1	0.5	0.5	100	0
CEZ	1 - >64	>64	>64	1.7	96.7
CTM	≤0.063 - >64	>64	>64	-	-
CMZ	0.5 - 4	2	2	100	0
FMOX	0.125 - 1	0.25	0.5	-	-
LMOX	≤0.063 - 0.5	0.125	0.25	100	0
CTRX	≤0.063 - >64	≤0.063	0.125	98.3	1.7
CAZ	≤0.063 - 1	≤0.063	≤0.063	100	0
CTX	≤0.063 - 32	≤0.063	0.125	98.3	1.7
CZOP	≤0.063 - 32	0.5	1	-	-
CFPM	≤0.063 - 2	≤0.063	0.125	100	0
SBT/CPZ	0.25 - 4	0.5	1	-	-
CDTR	≤0.063 - 8	0.125	0.25	-	-
CETB	≤0.063	≤0.063	≤0.063	100	0
CFPN	≤0.063 - 8	0.125	0.5	-	-
DRPM	≤0.063 - 0.5	0.125	0.25	100	0
MEPM	≤0.063 - 0.125	≤0.063	≤0.063	100	0
IPM	0.25 - 4	2	2	36.7	8.3
PAPM	0.25 - 2	1	2	-	-
BIPM	0.125 - 4	1	2	-	-
TBPM	≤0.063 - 0.125	≤0.063	≤0.063	-	-
AZT	≤0.063 - 0.5	≤0.063	≤0.063	100	0
CPFX	≤0.063 - 0.25	≤0.063	≤0.063	100	0
LVFX	≤0.063 - 0.25	≤0.063	0.125	100	0
CL	32 - >32	>32	>32	-	-
TOB	0.25 - 4	0.5	2	100	0
AMK	0.5 - 8	2	4	100	0
FOM	1 - >64	4	32	98.3	1.7

^a: Abbreviations: See Table 3 footnote.

^b: criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

Table 9. *In vitro* susceptibilities of *Providencia* spp. (n=25)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
PIPC	0.25 - 16	0.5	2	100	0
TAZ/PIPC	0.25 - 16	0.5	2	100	0
CMZ	0.25 8	1	4	100	0
FMOX	≤0.063 - 1	≤0.063	0.25	-	-
LMOX	≤0.063 - 1	≤0.063	0.25	100	0
CTRX	≤0.063 - 0.125	≤0.063	≤0.063	100	0
CAZ	≤0.063 - 1	≤0.063	0.5	100	0
CTX	≤0.063 - 0.25	≤0.063	≤0.063	100	0
CZOP	≤0.063 - 0.5	≤0.063	0.125	-	-
CFPM	≤0.063 - 0.5	≤0.063	≤0.063	100	0
SBT/CPZ	0.125 - 16	0.5	4	-	-
CDTR	≤0.063 - 2	≤0.063	1	-	-
CETB	≤0.063 - 0.125	≤0.063	≤0.063	100	0
CFPN	≤0.063 - 1	≤0.063	0.25	-	-
DRPM	≤0.063 - 1	0.125	0.5	100	0
MEPM	≤0.063 - 0.25	≤0.063	0.125	100	0
IPM	0.5 - 4	1	2	68.0	4.0
PAPM	0.25 - 2	0.5	1	-	-
BIPM	0.25 - 2	0.5	2	-	-
TBPM	≤0.063 - 0.25	0.125	0.25	-	-
AZT	≤0.063	≤0.063	≤0.063	100	0
CPFX	≤0.063 - 4	≤0.063	2	76.0	8.0
LVFX	≤0.063 - 8	0.125	4	76.0	4.0
CL	>32	>32	>32	-	-
TOB	0.25 - 64	1	4	96.0	4.0
AMK	0.5 - 32	2	4	96.0	0
FOM	1 - >64	64	>64	68.0	28.0

^a: Abbreviations: See Table 3 footnote.

^b: criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

はIPMにおいて耐性を示す1株(4.0%)が認められたが、MEPMやDRPMに対しては感性を示した。MEPMのMICが $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示すCREは存在しなかった。

8) *Morganella morganii*

M. morganii 52株に対する27抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 10に示した。BPの設定がある薬剤の中で感性率が90%以上であった薬剤はIPMを除くBLsおよびFQs, AGsであった。2012年までは、CEPsにおいて広いMIC rangeを示す薬剤が散見され、FMOXやLMOX以外のCEPsにおいて高度耐性株が確認されたが、2014年については、CMZ, FMOX, LMOX, CAZ, CFPM, SBT/CPZ, CETBのMIC range上限値はいずれも $8\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり耐性株は認めなかった。CBPsにおいてDRPM, MEPM, BIPM, TBPMではMIC₉₀が $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり、CREは存在しなかった。

9) *Citrobacter* 属

Citrobacter 属として *Citrobacter freundii*, *Citrobacter braakii*, *Citrobacter werkmanii*, *Citrobacter youngae* からなる計69株に対する26抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 11に示した。BPの設定がある薬剤の中で感性率が90%以上であった薬剤は、CFPM, CBPs, FQs, AGsであった。CPF_X耐性、LVFX耐性はいずれも2株(2.9%)であった。CBPsでは、IPMに対し耐性を示した株が1株(1.4%)存在したが、MEPMのMICが $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示すCREは検出されなかった。

10) *Enterobacter cloacae*

E. cloacae 72株に対する26抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 12に示した。BPの設定がある薬剤の中で感性率が90%以上であ

た薬剤はCFPM, DRPM, MEPM, LVFX, AGsであった。MEPMのMICが $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示すCREが1株(1.4%)認められた。この株は、DRPM, MEPM, IPMのいずれのCBPsに対しても耐性を示した。

11) *Serratia marcescens*

S. marcescens 82株に対する27抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 13に示した。BPの設定がある薬剤の中で感性率が90%以上であった薬剤はCTX以外のBLs, LVFX, AGs, FOMであった。BLsではCFPM, DRPM, MEPM, TBPMのMIC₉₀が $0.125\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。CREは存在しなかった。FQsではCPF_X, LVFX共に耐性を示す株が1株(1.2%)存在した。

2. *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus* 属

1) *Moraxella catarrhalis*

M. catarrhalis 58株に対する29抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 14に示した。*M. catarrhalis* に対しBPが設定されている薬剤(CVA/AMPC, CTRX, CAZ, CTX, FQs, AZM)¹⁸⁾すべての感性率は90%以上であった。AZMの感性率は98.3%で、MIC₉₀は $\leq 0.063\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、MICが $>64\mu\text{g}/\text{mL}$ を示す非感性株が1株(1.6%)確認された。

2) *H. influenzae*

H. influenzae 82株についてBLNAS, BLNAR, BLPARの分類を行い、BLNAS 23株(Table 15), BLNAR 48株(Table 16), BLPAR 11株(Table 17)に対する27抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値を示した。

BLNASでは、BPの設定がある薬剤の中で感性率100%を示した薬剤は、CETBを除くBLs, FQs, AZMであった(Table 15)。BLNARでは、感性率90%以上を示した薬剤はTAZ/PIPC, CTRX, CAZ,

Table 10. *In vitro* susceptibilities of *Morganella morganii* (n=52)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
PIP	0.25 – >64	0.5	2	98.1	1.9
TAZ/PIPC	0.125 – 1	0.25	0.5	100	0
CMZ	1 – 8	4	8	100	0
FMOX	≤0.063 – 8	4	8	–	–
LMOX	≤0.063 – 0.25	0.125	0.125	100	0
CTRX	≤0.063 – >64	≤0.063	≤0.063	98.1	1.9
CAZ	≤0.063 – 2	0.125	0.5	100	0
CTX	≤0.063 – >64	≤0.063	0.125	98.1	1.9
CZOP	≤0.063 – >64	0.125	0.25	–	–
CFPM	≤0.063 – 8	≤0.063	≤0.063	98.1	0
SBT/CPZ	0.25 – 4	1	1	–	–
CDTR	≤0.063 – >64	0.125	0.25	–	–
CETB	≤0.063 – 1	≤0.063	0.125	100	0
CFPN	≤0.063 – >64	0.125	0.5	–	–
DRPM	≤0.063 – 0.5	0.25	0.5	100	0
MEPM	≤0.063 – 0.25	≤0.063	0.125	100	0
IPM	1 – 4	2	4	7.7	32.7
PAPM	0.5 – 4	2	2	–	–
BIPM	0.125 – 2	1	1	–	–
TBPM	≤0.063 – 0.125	0.125	0.125	–	–
AZT	≤0.063 – 0.5	≤0.063	≤0.063	100	0
CPEX	≤0.063 – 8	≤0.063	≤0.063	94.2	1.9
LVFX	≤0.063 – 8	≤0.063	0.25	98.1	1.9
CL	>32	>32	>32	–	–
TOB	0.25 – 4	0.5	2	100	0
AMK	1 – 8	2	4	100	0
FOM	64 – >64	>64	>64	3.8	67.3

^a : Abbreviations: See Table 3 footnote.

^b : criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

Table 11. *In vitro* susceptibilities of *Citrobacter* spp. (n=69)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
PIP	1 – >64	2	>64	78.3	18.8
TAZ/PIPC	1 – >64	2	32	82.6	5.8
CMZ	0.5 – >64	64	>64	13.0	52.2
FMOX	≤0.063 – >64	4	64	–	–
LMOX	≤0.063 – 64	0.125	16	89.9	1.4
CTRX	≤0.063 – >64	0.25	64	76.8	23.2
CAZ	0.125 – >64	0.5	>64	76.8	23.2
CTX	≤0.063 – >64	0.25	64	76.8	23.2
CZOP	≤0.063 – >64	≤0.063	4	–	–
CFPM	≤0.063 – >64	≤0.063	1	98.6	1.4
SBT/CPZ	≤0.063 – >64	0.5	16	–	–
CDTR	0.5 – >64	1	>64	–	–
CETB	0.25 – >64	1	>64	76.8	21.7
CFPN	0.25 – >64	1	64	–	–
DRPM	≤0.063 – 2	≤0.063	≤0.063	98.6	0
MEPM	≤0.063 – 2	≤0.063	≤0.063	98.6	0
IPM	0.125 – 4	0.5	1	92.8	1.4
PAPM	≤0.063 – 4	0.25	0.5	–	–
BIPM	≤0.063 – 0.5	0.125	0.125	–	–
TBPM	≤0.063 – 0.5	≤0.063	≤0.063	–	–
AZT	≤0.063 – >64	0.125	32	76.8	20.3
CPEX	≤0.063 – 16	≤0.063	1	91.3	2.9
LVFX	≤0.063 – 16	0.125	1	95.7	2.9
CL	0.25 – 1	0.5	1	–	–
TOB	0.5 – 16	0.5	1	95.7	2.9
AMK	1 – 16	2	2	100	0

^a : Abbreviations: See Table 3 footnote.

^b : criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

Table 12. *In vitro* susceptibilities of *Enterobacter cloacae* (n=72)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
PIPC	1 — >64	2	>64	79.2	12.5
TAZ/PIPC	1 — >64	2	64	84.7	4.2
CMZ	1 — >64	>64	>64	11.1	87.5
FMOX	0.125 — >64	32	>64	—	—
LMOX	≤0.063 — >64	0.25	32	84.7	8.3
CTRX	≤0.063 — >64	0.125	>64	75.0	25.0
CAZ	≤0.063 — >64	0.5	64	80.6	16.7
CTX	≤0.063 — >64	0.25	>64	73.6	25.0
CZOP	≤0.063 — >64	0.125	4	—	—
CFPM	≤0.063 — >64	≤0.063	1	90.3	6.9
SBT/CPZ	≤0.063 — >64	0.5	32	—	—
CDTR	0.125 — >64	1	>64	—	—
CETB	0.125 — >64	1	>64	77.8	22.2
CFPN	0.25 — >64	1	64	—	—
DRPM	≤0.063 — 8	≤0.063	0.125	97.2	1.4
MEPM	≤0.063 — 8	≤0.063	0.125	97.2	1.4
IPM	0.125 — 8	0.5	2	84.7	1.4
PAPM	0.125 — 16	0.5	1	—	—
BIPM	≤0.063 — 8	0.125	0.5	—	—
TBPM	≤0.063 — 4	≤0.063	0.125	—	—
AZT	≤0.063 — >64	0.125	32	81.9	13.9
CPEX	≤0.063 — 16	≤0.063	2	87.5	6.9
LVFX	≤0.063 — 16	≤0.063	2	91.7	4.2
CL	0.25 — >32	0.5	>32	—	—
TOB	0.25 — 8	0.5	0.5	94.4	0
AMK	0.5 — 4	1	2	100	0

^a: Abbreviations: See Table 3 footnote.^b: criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)Table 13. *In vitro* susceptibilities of *Serratia marcescens* (n=82)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
PIPC	0.5 — >64	2	16	92.7	2.4
TAZ/PIPC	0.5 — 64	1	8	96.3	0
CMZ	2 — >64	16	16	91.5	4.9
FMOX	0.25 — >64	1	4	—	—
LMOX	0.125 — 16	0.25	0.5	98.8	0
CTRX	≤0.063 — 32	0.125	1	90.2	4.9
CAZ	≤0.063 — 64	0.125	0.25	98.8	1.2
CTX	0.125 — 64	0.25	2	86.6	9.8
CZOP	0.125 — 4	0.25	0.25	—	—
CFPM	≤0.063 — 2	≤0.063	0.125	100	0
SBT/CPZ	0.5 — 64	2	8	—	—
CDTR	0.5 — >64	1	8	—	—
CETB	≤0.063 — 16	0.125	0.5	97.6	0
CFPN	0.5 — 32	2	4	—	—
DRPM	≤0.063 — 0.25	0.125	0.125	100	0
MEPM	≤0.063 — 0.125	≤0.063	≤0.063	100	0
IPM	0.25 — 2	1	1	96.3	0
PAPM	0.25 — 1	0.5	0.5	—	—
BIPM	0.25 — 2	0.5	1	—	—
TBPM	≤0.063 — 0.5	≤0.063	0.125	—	—
AZT	≤0.063 — >64	0.125	0.5	97.6	1.2
CPEX	≤0.063 — 8	≤0.063	2	89.0	1.2
LVFX	≤0.063 — 8	0.125	2	98.8	1.2
CL	1 — >32	>32	>32	—	—
TOB	0.5 — 32	2	4	93.9	4.9
AMK	1 — 16	2	4	100	0
FOM	1 — >64	16	32	97.6	1.2

^a: Abbreviations: See Table 3 footnote.^b: criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

Table 14. *In vitro* susceptibilities of *Moraxella catarrhalis* (n=58)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
ABPC	≤0.063 – 4	2	4	–	–
SBT/ABPC	≤0.063 – 0.25	0.125	0.25	–	–
CVA/AMPC	≤0.063 – 0.25	0.25	0.25	100	0
PIPC	≤0.063 – 1	0.25	0.5	–	–
TAZ/PIPC	≤0.063	≤0.063	≤0.063	–	–
FMOX	≤0.063 – 0.5	0.25	0.5	–	–
LMOX	≤0.063	≤0.063	≤0.063	–	–
CTRX	≤0.063 – 2	0.5	1	100	–
CAZ	≤0.063 – 0.5	0.125	0.25	100	–
CTX	≤0.063 – 1	0.5	1	100	–
CZOP	0.25 – 4	2	4	–	–
CFPM	0.125 – 4	1	2	–	–
SBT/CPZ	≤0.063 – 1	0.125	0.25	–	–
CDTR	≤0.063 – 2	0.5	1	–	–
CETB	0.125 – 32	4	8	–	–
CFPN	≤0.063 – 1	0.5	1	–	–
DRPM	≤0.063	≤0.063	≤0.063	–	–
MEPM	≤0.063	≤0.063	≤0.063	–	–
IPM	≤0.063	≤0.063	≤0.063	–	–
PAPM	≤0.063	≤0.063	≤0.063	–	–
BIPM	≤0.063	≤0.063	≤0.063	–	–
TBPM	≤0.063	≤0.063	≤0.063	–	–
CPFX	≤0.063 – 1	≤0.063	≤0.063	100	–
LVFX	≤0.063 – 4	≤0.063	≤0.063	98.3	–
GRNX	≤0.063 – 0.5	≤0.063	≤0.063	–	–
AZM	≤0.063 – >64	≤0.063	≤0.063	98.3	–
CL	0.5 – 2	1	1	–	–
TOB	≤0.063 – 0.25	0.125	0.125	–	–
AMK	0.125 – 1	0.5	0.5	–	–

^a: Abbreviations: See the footnotes of Table 3 and 4.

^b: criteria published by CLSI (CLSI, M45-A3)

Table 15. *In vitro* susceptibilities of β-lactamase-negative ABPC-susceptible *Haemophilus influenzae* (BLNAS)^a (n=23)

Antibacterial agent ^b	MIC (µg/mL)			CLSI ^c	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
ABPC	0.25 – 1	0.25	1	100	0
SBT/ABPC	0.25 – 1	0.25	1	100	0
CVA/AMPC	0.125 – 2	0.5	0.5	100	0
PIPC	≤0.063 – 0.25	≤0.063	≤0.063	–	–
TAZ/PIPC	≤0.063 – 0.25	≤0.063	≤0.063	100	0
CTM	0.5 – 16	1	4	–	–
FMOX	0.25 – 4	0.5	2	–	–
LMOX	≤0.063 – 1	≤0.063	0.5	–	–
CTRX	≤0.063 – 0.25	≤0.063	0.125	100	–
CAZ	≤0.063 – 0.5	0.125	0.25	100	–
CTX	≤0.063 – 0.5	≤0.063	0.5	100	–
CZOP	0.125 – 8	0.125	8	–	–
CFPM	≤0.063 – 1	≤0.063	1	100	–
CDTR	≤0.063 – 0.25	≤0.063	0.125	–	–
CETB	≤0.063 – >4	≤0.063	4	69.6	–
CFPN	≤0.063 – 0.5	≤0.063	0.5	–	–
DRPM	≤0.063 – 0.125	≤0.063	0.125	100	–
MEPM	≤0.063	≤0.063	≤0.063	100	–
IPM	0.125 – 0.5	0.25	0.5	100	–
PAPM	≤0.063 – 0.5	0.25	0.5	–	–
BIPM	≤0.063 – 0.5	0.125	0.5	–	–
TBPM	≤0.063 – 0.125	≤0.063	≤0.063	–	–
AZT	≤0.063 – 2	≤0.063	1	100	–
CPFX	≤0.063	≤0.063	≤0.063	100	–
LVFX	≤0.063	≤0.063	≤0.063	100	–
GRNX	≤0.063	≤0.063	≤0.063	–	–
AZM	0.125 – 2	0.5	1	100	–

^a: Classified by MIC of ABPC (MIC ≤ 1 µg/mL). BLNAS: β-lactamase-negative, ampicillin-susceptible *H. influenzae*.

^b: Abbreviations: See the footnotes of Table 3 and 4

^c: criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

Table 17. In vitro susceptibilities of β -lactamase-positive ABPC-resistant *Haemophilus influenzae* (BLPAR)^a (n=11)

Antibacterial agent ^b	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			CLSI ^c	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
ABPC	16 — >64	32	>64	0	100
SBT/ABPC	0.5 — 8	2	8	72.7	27.3
CVA/AMPC	0.5 — 8	1	8	72.7	27.3
PIPC	2 — >4	>4	>4	—	—
TAZ/PIPC	≤ 0.063 — 0.25	≤ 0.063	0.125	100	0
CTM	1 — 64	4	32	—	—
FMOX	0.25 — 8	1	8	—	—
LMOX	≤ 0.063 — 1	0.125	0.5	—	—
CTRX	≤ 0.063 — 0.25	≤ 0.063	0.25	100	—
CAZ	≤ 0.063 — 0.5	0.25	0.5	100	—
CTX	≤ 0.063 — 1	0.25	1	100	—
CZOP	0.125 — 16	8	8	—	—
CFPM	≤ 0.063 — 2	1	2	100	—
CDTR	≤ 0.063 — 0.25	≤ 0.063	0.25	—	—
CETB	≤ 0.063 — >4	2	>4	54.5	—
CFPN	≤ 0.063 — 2	0.25	1	—	—
DRPM	≤ 0.063 — 1	0.125	0.5	100	—
MEPM	≤ 0.063 — 0.25	0.125	0.25	100	—
IPM	0.25 — 1	0.5	1	100	—
PAPM	0.25 — 1	0.5	1	—	—
BIPM	0.125 — 8	0.5	4	—	—
TBPM	≤ 0.063 — 0.5	≤ 0.063	0.25	—	—
AZT	≤ 0.063 — 2	1	1	100	—
CPEX	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	100	—
LVFX	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	100	—
GRNX	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	—	—
AZM	0.25 — >16	1	2	90.9	—

^a: Classified by MIC of ABPC and β -lactamase productivity. BLPAR: β -lactamase-positive, ampicillin-resistant *H. influenzae*.

^b: Abbreviations: See the footnotes of Table 3 and 4

^c: criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

Table 16. In vitro susceptibilities of β -lactamase-negative ABPC-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR)^a (n=48)

Antibacterial agent ^b	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			CLSI ^c	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
ABPC	2 — 8	2	4	0	35.4
SBT/ABPC	2 — 8	2	4	64.6	35.4
CVA/AMPC	1 — 16	4	8	81.3	18.8
PIPC	≤ 0.063 — 0.5	≤ 0.063	0.25	—	—
TAZ/PIPC	≤ 0.063 — 0.5	≤ 0.063	0.125	100	0
CTM	1 — >64	8	>64	—	—
FMOX	1 — 16	4	8	—	—
LMOX	0.125 — 1	0.5	1	—	—
CTRX	≤ 0.063 — 0.25	0.25	0.25	100	—
CAZ	0.125 — 2	0.25	0.5	100	—
CTX	≤ 0.063 — 1	1	1	100	—
CZOP	0.5 — 16	8	16	—	—
CFPM	0.125 — 4	1	2	97.9	—
CDTR	≤ 0.063 — 0.5	0.125	0.25	—	—
CETB	0.25 — >4	>4	>4	14.6	—
CFPN	≤ 0.063 — >4	1	4	—	—
DRPM	≤ 0.063 — 2	0.5	1	95.8	—
MEPM	≤ 0.063 — 0.5	0.25	0.5	100	—
IPM	0.25 — 2	1	1	100	—
PAPM	0.25 — 2	1	2	—	—
BIPM	≤ 0.063 — 8	2	4	—	—
TBPM	≤ 0.063 — 2	0.25	1	—	—
AZT	0.125 — 4	1	4	89.6	—
CPEX	≤ 0.063 — 0.25	≤ 0.063	≤ 0.063	100	—
LVFX	≤ 0.063 — 0.25	≤ 0.063	≤ 0.063	100	—
GRNX	≤ 0.063 — 0.25	≤ 0.063	≤ 0.063	—	—
AZM	0.25 — 4	1	2	100	—

^a: Classified by MIC of ABPC (MIC ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$). BLNAR: β -lactamase-negative, ampicillin-resistant *H. influenzae*.

^b: Abbreviations: See the footnotes of Table 3 and 4

^c: criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

CTX, CFPM, CBPs, FQs, AZM であった (Table 16)。BLPARにおいて感性率が90%以上を示した薬剤は、TAZ/PIPC, CTRX, CAZ, CTX, CFPM, CBPs, AZT, FQs, AZM であった (Table 17)。*H. influenzae* 82株において、FQs耐性株は検出されなかった。

2014年ではBLNASに分類された*H. influenzae*の割合は28.0%であり、PCR法によりPBP3に変異をもたないgBLNASと判定された割合は15.1%と、ABPC感受性に基づく分類よりも低い割合を示した (Fig. 3)。ABPC非感性株 (BLNAR + BLPAR) の検出率は71.9%であった。BLNAR単独では、2012年まで25.6–44.9%の検出率であったが、2014年は58.5%であった。Genotype解析の経年変化においては、PBP3に変異を1カ所のみに生じたgLow-BLNARが減少傾向にある一方で、変異を2カ所に生じたgBLNARの検出率が2000年の12.0%から2014年の65.1%へと増加していた (Fig. 3)。

3) *Haemophilus parainfluenzae*

H. parainfluenzae 21株に対する27抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 18に示した。BPの設定がある薬剤の中で感性率が90%以上であった薬剤は、ABPCを除くBLsとAZMであった。ABPC耐性株は1株 (4.8%) 確認された。CPFXおよびLVFXのMIC₉₀は非感性域の8μg/mLであり、感性率は各々61.9%および76.2%であった。

3. ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌

1) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa 100株に対する19抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 19に示した。*P. aeruginosa*はいずれのカテゴリーの抗菌薬に対しても感受性は低く、BPの設定がある薬剤の中で感性率が90%以上であった薬剤はCL, AGsで

あった。CBPsのMIC₉₀は8–32μg/mLであり、耐性率はDRPM; 12.0%, MEPM; 16.0%, IPM; 29.0%であった。FQsのMIC₉₀は8μg/mL, 耐性率は15.0–17.0%であった。

*P. aeruginosa*における抗菌薬耐性率の経年変化をTable 20に示した。IPM, CPFX, AMKのMICがそれぞれ16μg/mL以上, 4μg/mL以上, 64μg/mL以上であるMDRPの検出率は、2014年は1.0%であった。また、各カテゴリーから選出した*P. aeruginosa*に抗菌活性を有する9剤 (DRPM, MEPM, IPM, CAZ, CFPM, TAZ/PIPC, TOB, AMK, CPFX) に対する耐性率を調べたところ、9剤すべてに耐性を示す株は、2014年は検出されなかった。1996年から2014年では、CBPs 3剤においてDRPMは最も低い耐性率を維持していた。

2) *Burkholderia cepacia*

B. cepacia 14株に対する15抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 21に示した。試験した薬剤のうち、CLSIのBPの設定がある薬剤はCAZ, MEPM, LVFXであり、そのうち感性率が90%以上であった薬剤はCAZおよびMEPMであった。LVFX耐性株は2株存在した。

3) *Stenotrophomonas maltophilia*

S. maltophilia 59株に対する18抗菌薬のMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀値をTable 22に示した。CLSIのBPの設定がある薬剤はCAZ, LVFX, STであり、そのうち感性率が90%以上であった薬剤はSTであった。LVFXの感性率は79.7%, CAZの感性率は42.4%であった。MIC₅₀が4μg/mL以下であった薬剤は、LMOX, FQs, STであった。これらを除き、BLs, CL, AGsのMIC₉₀は32μg/mL以上であった。STは感性率が高いことから*S. maltophilia*の治療薬として選択されるが、今回ST耐性株が4株 (6.8%) 検出された。

Fig. 3. Rates of phenotype (a) and genotype (b) in clinical strains of *Haemophilus influenzae* isolated from 2000 to 2014.

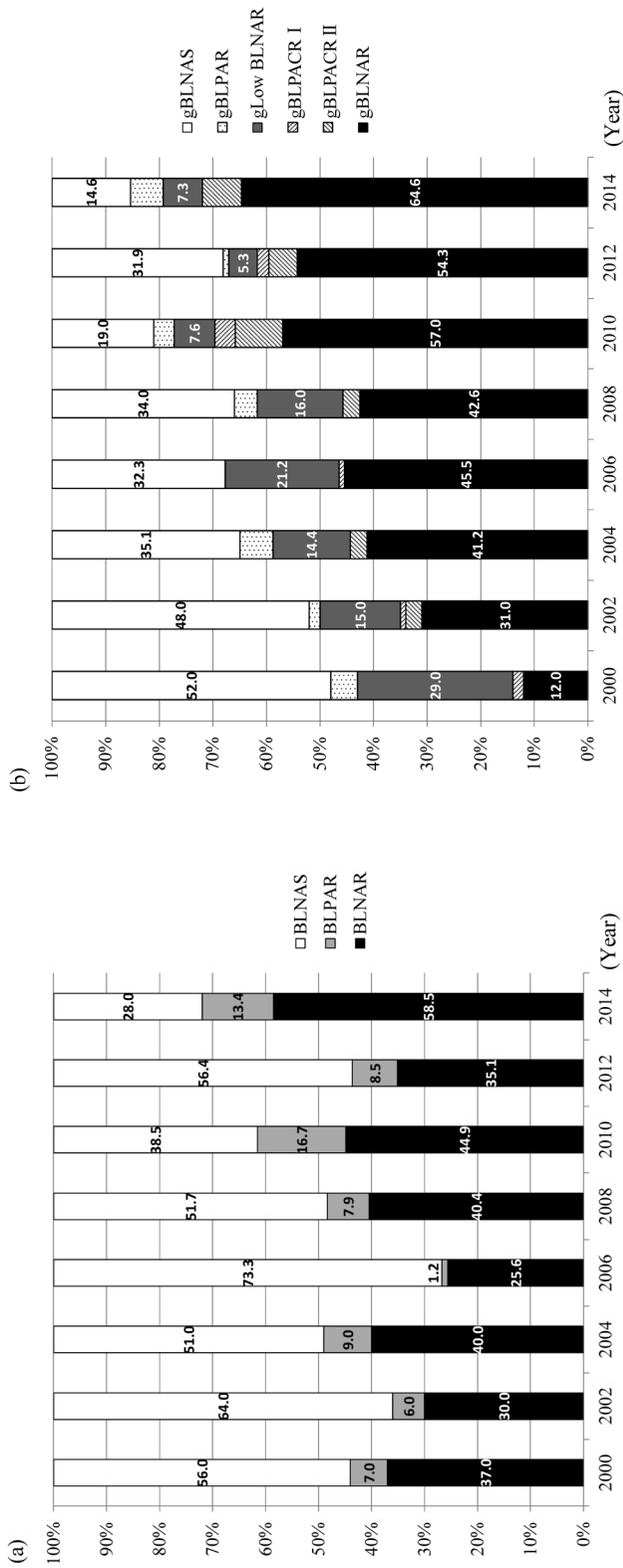


Table 18. *In vitro* susceptibilities of *Haemophilus parainfluenzae* (n=21)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
ABPC	0.25 – 8	0.5	2	81.0	4.8
SBT/ABPC	0.125 – 4	0.5	2	95.2	4.8
CVA/AMPC	0.125 – 8	0.5	2	95.2	4.8
PIPC	≤0.063 – 2	0.25	1	—	—
TAZ/PIPC	≤0.063 – 2	0.25	1	95.2	4.8
CTM	0.25 – 8	0.5	4	—	—
FMOX	0.25 – 8	1	4	—	—
LMOX	≤0.063 – 1	0.125	1	—	—
CTRX	≤0.063 – 0.25	≤0.063	≤0.063	100	—
CAZ	≤0.063 – 1	0.125	0.5	100	—
CTX	≤0.063 – 1	≤0.063	0.25	100	—
CZOP	≤0.063 – 16	0.125	4	—	—
CFPM	≤0.063 – 2	≤0.063	0.5	100	—
CDTR	≤0.063 – 1	≤0.063	0.125	—	—
CETB	≤0.063 – 4	≤0.063	2	90.5	—
CFPN	≤0.063 – 4	≤0.063	1	—	—
DRPM	≤0.063 – 1	≤0.063	0.5	100	—
MEPM	≤0.063 – 0.5	≤0.063	0.25	100	—
IPM	0.125 – 1	0.25	0.5	100	—
PAPM	≤0.063 – 1	0.25	0.5	—	—
BIPM	≤0.063 – 8	0.5	2	—	—
TBPM	≤0.063 – 1	≤0.063	0.5	—	—
AZT	≤0.063 – 2	≤0.063	1	100	—
CPEX	≤0.063 – 32	0.125	8	61.9	—
LVFX	≤0.063 – 16	0.25	8	76.2	—
GRNX	≤0.063 – >16	0.5	>16	—	—
AZM	0.5 – >16	2	4	90.5	—

^a : Abbreviations: See the footnotes of Table 3 and 4

^b : criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

Table 19. *In vitro* susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* (n=100)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
PIPC	0.25 – >64	8	>64	75.0	14.0
TAZ/PIPC	0.125 – >64	8	>64	76.0	12.0
CTRX	0.5 – >64	32	>64	—	—
CAZ	0.25 – >64	2	32	82.0	14.0
CZOP	0.25 – >64	2	16	—	—
CFPM	0.25 – >64	4	16	82.0	6.0
SBT/CPZ	0.25 – >64	8	64	—	—
DRPM	≤0.063 – 64	0.25	8	81.0	12.0
MEPM	≤0.063 – 64	0.5	8	76.0	16.0
IPM	0.25 – 32	1	32	65.0	29.0
PAPM	0.25 – 64	8	32	—	—
BIPM	≤0.063 – 32	0.5	8	—	—
AZT	0.125 – >64	8	32	68.0	17.0
CPEX	≤0.063 – >64	0.25	8	82.0	17.0
LVFX	≤0.063 – >64	0.5	8	81.0	15.0
CL	0.25 – 2	1	1	100	0
TOB	≤0.125 – >64	0.5	1	98.0	2.0
AMK	0.5 – >64	4	8	99.0	1.0
FOM	2 – >64	32	>64	—	—

^a : Abbreviations: See the footnotes of Table 3

^b : criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

Table 20. Rates of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan from 1996 to 2014 (n = 976)

Antibacterial Agents	Resistant rate (%)									
	1996 (n=91)	1998 (n=79)	2000 (n=116)	2002 (n=90)	2004 (n=91)	2006 (n=106)	2008 (n=94)	2010 (n=86)	2012 (n=123)	2014 (n=100)
DRPM	15.4	13.9	12.1	15.6	15.4	8.5	8.5	20.9	10.6	12.0
MEPM	20.9	17.7	15.5	32.2	22.0	16.0	22.3	27.9	13.8	16.0
IPM	27.5	19.0	24.1	38.9	25.3	24.5	29.8	38.4	24.4	29.0
CAZ	16.5	19.0	11.2	16.7	14.3	8.5	6.4	20.9	12.2	14.0
CFPM	14.3	13.9	7.8	18.9	8.8	8.5	6.4	18.6	4.9	6.0
TAZ/PIPC	12.1	17.7	10.3	11.1	14.3	N.T.	7.4	14.0	11.4	12.0
TOB	17.6	12.7	8.6	20.0	9.9	8.5	5.3	3.5	4.1	2.0
AMK	12.1	5.1	3.4	6.7	2.2	3.8	2.1	3.5	0	1.0
CPFEX	22.0	26.6	17.2	25.6	22.0	13.2	17.0	16.3	11.4	17.0
MDRP	5.5	1.3	1.7	4.4	1.1	2.8	1.1	5.8	2.4	1.0
Resistant to all 9 drugs	0	0	0	1.1	0	1.0	0	1.2	0	0

Resistant rates were based on the latest criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28):

DRPM, MEPM and IPM $\geq 8 \mu\text{g/mL}$; CAZ and CFPM, $\geq 32 \mu\text{g/mL}$; TAZ/PIPC, $\geq 4/128 \mu\text{g/mL}$; TOB, $\geq 16 \mu\text{g/mL}$; AMK, $\geq 64 \mu\text{g/mL}$; CPFEX, $\geq 4 \mu\text{g/mL}$. N.T.: Not Tested

MDRP; multidrug resistant *P. aeruginosa* (IPM, $\geq 16 \mu\text{g/mL}$; CPFEX, $\geq 4 \mu\text{g/mL}$; AMK, $\geq 64 \mu\text{g/mL}$)

Table 21. *In vitro* susceptibilities of *Burkholderia cepacia* (n=14)

Antibacterial agent ^a	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
PIPC	1 – 64	16	32	–	–
TAZ/PIPC	1 – 64	16	32	–	–
CTRX	2 – >64	32	64	–	–
CAZ	1 – 16	4	8	92.9	0
CFPM	2 – 64	16	32	–	–
DRPM	0.5 – 16	4	8	–	–
MEPM	0.5 – 8	2	4	92.9	0
IPM	0.5 – 16	4	8	–	–
PAPM	1 – 32	16	16	–	–
BIPM	0.25 – 16	4	8	–	–
CPFEX	0.25 – >64	2	4	–	–
LVFEX	0.5 – >64	2	8	85.7	14.3
CL	>32	>32	>32	–	–
TOB	16 – >64	64	>64	–	–
AMK	16 – >64	>64	>64	–	–

^a: Abbreviations: See the footnotes of Table 3

^b: criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

4) *Acinetobacter* 属

Acinetobacter 属 75 株に対する 17 抗菌薬の MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀ 値を Table 23 に示した。BP の

設定がある薬剤の中で感性率が 90% 以上であった薬剤は TAZ/PIPC, CAZ, CBPs, FQs, CL, AGs であった。CBPs の MIC₉₀ は 0.25–1 $\mu\text{g/mL}$ であった

が、耐性株が3株(4.0%)検出された。CLのMIC₉₀は2 μ g/mLを示し、CL耐性率は6.7%であった。IPM, CPFX, AMKのMICがそれぞれ16 μ g/mL以上、4 μ g/mL以上、32 μ g/mL以上であるMDRAは存在しなかった。

考察

我々は、1992年から2012年の隔年で実施してきた過去11回^{4~13)}の調査に引き続き、2014年に全国の15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18菌属種、1,220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活性の調査を行った。

近年の調査結果から、特に耐性菌検出率の動向が注目されるのは、2008年以降より増加が確認されているESBL産生*E. coli*である。2014年におけるESBL産生*E. coli*の分離割合は、2012年と同程度ではあったものの、22.4%と高値であった。本サーベイランス調査では、2次・3次救急医療施設より菌株を収集しているため、本邦の市中におけるESBL産生株の伝播状況を反映した結果とは言い難いが、収集したESBL産生*E. coli*の26.5%は外来患者より分離された市中感染由来株であり、院内感染だけでなく市中感染においてもESBL産生菌の拡散が懸念される。

ESBLは多くのBLsの感受性に影響する。ESBL産生*E. coli*の国内における検出が2.5%と微少であった10年前(2004年)と、本報告年度である2014年を比較すると、CTR_XやCTXのMIC₉₀は0.25 μ g/mLから>64 μ g/mLに上昇し、耐性率も各々2.5%, 3.7%からともに24.3%になった。一方で、第一選択薬に含まれるDRPMやMEPMのMIC₉₀は2004年、2014年いずれにおいても \leq 0.063 μ g/mLを示し、耐性率は0%であった。また、ESBLに安定とされるセファマイシン系薬のCMZやオキサセフェム系薬のFMOXお

びLMOXについては、2004年と2014年のMIC₉₀を比較すると、FMOXのMIC₉₀は2004年に0.5 μ g/mL、2014年に0.25 μ g/mLであり、LMOXのMIC₉₀についても2004年、2014年ともに0.5 μ g/mL、耐性率も0%であり、経年的な変動は確認されなかった。CMZのMIC₉₀は、2004年は4 μ g/mL、2014年は2 μ g/mL、耐性率は1.2%から1.3%であり、こちらも10年の間に大きな変動は確認されなかった。

2012年以降、ESBL産生*E. coli*の検出率は20%以上を示し、CAZ分解能の高いCTX-M-9グループの検出率が最も高い傾向が見出されている(Fig. 2)。また、検出率が上昇に転じた2008年以降は、少数ながらESBL遺伝子を2種以上有する菌株や、2014年ではSHV-12型ESBL保有株が1株検出された。

近年検出されるESBL産生菌は遺伝子型の多様化に伴い薬剤に対する感受性についても様々なパターンが存在する為、治療薬の選択には注意が必要であると考えられる。

*E. coli*においては、FQs耐性株の経年的な増加が確認された。また、ESBL産生*E. coli*におけるFQs耐性率は80%以上と高値であった(Table 24)。ESBL産生菌ではO25b:H4-ST131の株の多くがFQs耐性を示す傾向にあることは既に報告されている²⁴⁾。今回検出されたESBL産生*E. coli*の73.5%がST131で、このうち92%がFQs耐性であり(data not shown)、前述の報告と合致していた。

CREについては、2014年の腸内細菌科細菌全体782株において検出されたCREは1株のみであり、*E. cloacae*において検出された。腸内細菌科細菌におけるCRE検出率は他の報告²⁵⁾と同様に低率であり、2012年までと比較しても変動は見られなかった。

2014年*H. influenzae*において、BLNASおよびgBLNASの割合は2012年と比較すると減少し、

Table 22. *In vitro* susceptibilities of *Stenotrophomonas maltophilia* (n=59)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
PIPC	16 — >64	>64	>64	—	—
TAZ/PIPC	16 — >64	>64	>64	—	—
LMOX	1 — 64	4	16	—	—
CTRX	16 — >64	>64	>64	—	—
CAZ	1 — >64	16	>64	42.4	45.8
CFPM	2 — >64	32	64	—	—
SBT/CPZ	4 — >64	16	64	—	—
DRPM	8 — >64	>64	>64	—	—
MEPM	8 — >64	>64	>64	—	—
IPM	>64	>64	>64	—	—
BIPM	32 — >64	>64	>64	—	—
PAPM	>64	>64	>64	—	—
CPFX	1 — 64	4	16	—	—
LVFX	0.5 — 32	1	8	79.7	11.9
CL	1 — >32	32	>32	—	—
TOB	1 — >64	32	>64	—	—
AMK	4 — >64	>64	>64	—	—
ST	≤0.063 — >8	0.25	0.5	93.2	6.8

^a : Abbreviations: See the footnotes of Table 3, ST: Sulfamethoxazole/Trimethoprim.

^b : criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

Table 23. *In vitro* susceptibilities of *Acinetobacter* spp. (n=75)

Antibacterial agent ^a	MIC (µg/mL)			CLSI ^b	
	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S%	R%
PIPC	4 — >64	16	32	81.3	5.3
TAZ/PIPC	≤0.063 — >64	≤0.063	16	93.3	4.0
CTRX	0.25 — >64	8	16	52.0	5.3
CAZ	0.25 — >64	4	8	92.0	8.0
CZOP	0.25 — >64	1	8	—	—
CFPM	0.5 — >64	2	16	88.0	9.3
SBT/CPZ	0.5 — 32	2	4	—	—
DRPM	≤0.063 — 64	0.125	0.25	94.7	4.0
MEPM	≤0.063 — 64	0.25	1	94.7	4.0
IPM	≤0.063 — 32	0.25	0.5	96.0	4.0
PAPM	≤0.063 — 64	0.25	0.5	—	—
BIPM	≤0.063 — 16	0.125	0.25	—	—
CPFX	≤0.063 — >64	0.25	0.5	92.0	8.0
LVFX	≤0.063 — 32	0.125	0.5	94.7	5.3
CL	0.5 — 32	1	2	93.3	6.7
TOB	≤0.125 — >64	0.5	1	96.0	4.0
AMK	≤0.25 — >64	2	4	96.0	1.3

^a : Abbreviations: See the footnotes of Table 3

^b : criteria published by CLSI (CLSI, M100-S28)

Table 24. Rates of LVFX-resistant *E. coli* among ESBL-producing *E. coli* from 2004 to 2014

	(year)	2004	2006	2008	2010	2012	2014
Number of Total isolates of <i>E. coli</i>		162	163	157	156	173	152
Rates of LVFX-resistant <i>E. coli</i> (%)		18.5	22.1	26.1	30.8	27.7	34.9
Number of ESBL-producing <i>E. coli</i>		4	6	6	16	39	34
Rates of ST131 among ESBL-producers (%)		0	83.3	33.3	62.5	66.7	73.5
Rates of LVFX-resistant <i>E. coli</i> among ESBL-producers (%)		50	83.3	83.3	68.8	71.8	82.4

一方でBLNARおよびgBLNAR+gLow-BLNARの割合の増加が確認された。BLNASと分類される株の中にPBP3に変異が生じ耐性化の要因を有しているgBLNARやgLow-BLNARの割合が2012年までと変わらず含まれていることから、今後もBLNARの割合は増加することが予想される。

*P. aeruginosa*において、PCs, CBPs, FQs, AGs, CEPsより抗緑膿菌活性を有する9剤 (DRPM, MEPM, IPM, CAZ, CFPM, TAZ/PIPC, TOB, AMK, CFPX) を選択し、各薬剤に対する耐性化率の解析を行った (Table 20)。MDRPの検出率については、過去18年間で一過的に検出率が上昇する年度が見られたものの、1-2%台を維持しており、抗緑膿菌活性を有する9剤すべてに耐性を示す株については、2002年、2006年、2010年に各々1株検出されるに留まっている。医療施設内におけるInfection Control Team (ICT)/Antimicrobial Stewardship Team (AST)の整備によりCBPsの適正使用が浸透したことも、CBPs耐性*P. aeruginosa*検出率を抑える一因になったと考えられる。

海外においては大きな問題となっているCBPs耐性*Acinetobacter*は、今回の調査においては検出されなかった。また、IPM耐性*Acinetobacter*株についても、2014年は3株 (4.0%)の検出に留まっており、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) が2014年報告²⁵⁾として示した*Acinetobacter*属のIPM非感性率4.1%とほぼ同程

度であった。海外におけるサーベイランス報告ではMDRAやCBPs耐性株は高い検出率であり、日本近隣では、中国において2014年のサーベイランス報告でCBPs耐性株が62%の検出率であったと示している²⁶⁾。また、欧州圏においても、2015年のAnnual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)では参加国の約半数においてCBPs耐性*Acinetobacter*の分離率は50%以上であったと報告されている²⁷⁾。日本国内における*Acinetobacter*属のCBPs耐性率やMDRA検出率は低いが、国外からの耐性菌の流入を考慮して今後も注意深く感受性結果を精査していく必要がある。

今回の2014年臨床分離株に対する薬剤感受性サーベイランス試験において、注目すべき動向として*E. coli*および*K. pneumoniae*の耐性化が挙げられる。国内におけるCRE, MDRP, MDRAの検出率はわずかであり、本検討においてもCREは1株検出されたただけであったが、ESBL産生*E. coli*の依然高い検出率は無視することができない。同時に、*E. coli*におけるFQsに対する感受性の低下は顕著であり、特にFQs耐性*E. coli*の検出率が34.9%であったことから、AMR対策の2020年の成果指標として掲げられている『FQs耐性*E. coli* 25%以下』²⁾の目標到達は遠い状況にある。感受性の動向は年々変容し続けるため、このような全国規模の感受性調査の継続的な実施は重要である。

利益相反

著者の阿南直美はシオノギテクノアドバンスリサーチ株式会社, 山城秀仁, 吉田 立は塩野義製薬株式会社の社員である。著者の賀来満夫は, MSD株式会社, 第一三共株式会社より講演料を, アズビル株式会社より研究費・助成金等を受けている。柳原克紀は, MSD株式会社, 第一三共株式会社, 大正富山医薬品株式会社, ファイザー株式会社, アステラス製薬株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社, 日本ベクトン・ディッキンソン株式会社より講演料を, MSD株式会社, 第一三共株式会社, 大正富山医薬品株式会社, ファイザー株式会社, 大日本住友製薬株式会社, 富山化学工業株式会社, 三井化学株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社, 株式会社エスアールエルより奨学寄附金を受けている。他の著者は申告すべきものはなし。

謝辞

本稿を終えるに当たり, 臨床分離株薬剤感受性サーベイランスに使用した菌株の提供に御協力いただいた新潟大学医歯学総合病院, 独立行政法人地域医療機能推進機構中京病院の諸先生方に深謝致します。

引用文献

- 1) Review on Antimicrobial Resistance: Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations: <https://amr-review.org/Publications.html>: 2019年6月現在
- 2) World Health Organization: Global action plan on antimicrobial resistance: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>: 2019年6月現在
- 3) 厚生労働省: 薬剤耐性 (AMR) 対策について: <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html>: 2019年6月現在
- 4) 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。Jpn J Chemother. 1995; 43: 12–26.
- 5) 長野 馨, 木村美司, 東山伊佐夫, 地主 豊, 佐々木 緊, 吉田 勇: 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—。Jpn J Chemother. 1996; 44: 610–25.
- 6) 吉田 勇, 長野 馨, 木村美司, 東山伊佐夫, 佐々木 緊: 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—。Jpn J Chemother. 1998; 46: 343–62.
- 7) 吉田 勇, 東山伊佐夫, 木村美司, 佐々木 緊: 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—。Jpn J Chemother. 2000; 48: 610–32.
- 8) 吉田 勇, 杉森義一, 東山伊佐夫, 木村美司, 山野佳則: 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—。Jpn J Chemother. 2003; 51: 209–32.
- 9) 吉田 勇, 藤村享滋, 地主 豊, 東山伊佐夫, 杉森義一, 山野佳則: 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。Jpn J Chemother. 2006; 54: 355–77.
- 10) 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。Jpn J Chemother. 2008; 56: 562–79.
- 11) 吉田 勇, 山口高広, 伊藤喜久, 他: 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。Jpn J Antibiot. 2010; 63: 457–79.
- 12) 吉田 勇, 山口高広, 工藤礼子, 他: 各種抗菌薬に対する2008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。Jpn J Antibiot. 2012; 65: 73–96.
- 13) 阿南直美, 山城秀仁, 高橋俊司, 他: 2010年及び2012年臨床分離好気性グラム陰性菌の薬剤感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot. 2018; 71: 129–56.
- 14) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, Approved Standard—Tenth

- Edition, M07-A10. CLSI, Wayne, PA: 2015.
- 15) Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW: Manual of Clinical Microbiology, 10th Edition. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 2011.
 - 16) Garcia LS: Clinical Microbiology Procedures Handbook, 3rd ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 2010.
 - 17) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Seventh Informational Supplement, M100-S27. CLSI, Wayne, PA, 2017.
 - 18) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Eighth Informational Supplement, M100-S28. CLSI, Wayne, PA, 2018.
 - 19) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI): Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline-3rd Edition, M45-A3. CLSI, Wayne, PA, 2015.
 - 20) 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 1990; 38: 102–5.
 - 21) Wirth T, Falush D, Lan R, *et al.*: Sex and virulence in *Escherichia coli*: an evolutionary perspective. Mol Microbiol. 2006; 60: 1136–51.
 - 22) Public databases for molecular typing and microbial genome diversity: All species MLST databases and published schemes: <https://pubmlst.org/escherichia/> 2019年6月現在
 - 23) 生方公子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 長谷川恵子, 紺野昌俊: 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—. Jpn J Chemother. 2002; 50: 794–804.
 - 24) Doi Y, Park YS, Rivera JI, *et al.*: Community-associated extended-spectrum β -lactamase—producing *Escherichia coli* infection in the United States. Clin Infect Dis. 2013; 56: 641–8.
 - 25) 厚生労働省 院内感染対策サーベイランス事業: 公開情報2014年1月～12月年報 (全集計対象医療機関) 院内感対策サーベイランス: https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2014/3/1/ken_Open_Report_201400.pdf
 - 26) Jiang M, Liu L, Ma Y, *et al.*: Molecular epidemiology of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in Shandong, China Front Microbiol. 2016; 7: 1687.
 - 27) European Centre for Disease Prevention and Control: Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2015/>: 2019年6月現在
-

Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of aerobic Gram-negative bacteria in 2014

Naomi Anan¹⁾, Hidenori Yamashiro²⁾, Shunji Takahashi³⁾, Nozomi Kanno³⁾,
Mitsuo Kaku⁴⁾, Tetsuji Aoyagi⁴⁾, Keita Morikane⁵⁾, Hiroyuki Nakajima⁶⁾,
Yuka Ono⁶⁾, Yukari Osada⁷⁾, Shuji Matsuo⁸⁾, Isao Nishi⁹⁾, Nobuchika Kusano¹⁰⁾,
Motoko Nose¹⁰⁾, Yuko Tanaka¹¹⁾, Satoshi Nogami¹¹⁾, Hitoshi Miyamoto¹²⁾,
Shinobu Murakami¹²⁾, Kazufumi Hiramatsu¹³⁾, Masakazu Miura¹³⁾,
Yoshitomo Morinaga¹⁴⁾, Katsunori Yanagihara¹⁴⁾, Kohei Uechi¹⁵⁾,
Shiro Maeda¹⁵⁾ and Ryu Yoshida²⁾

¹⁾ Shionogi TechnoAdvance Research Co., Ltd.

²⁾ Drug Discovery & Diseases Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

³⁾ Sapporo City General Hospital

⁴⁾ Tohoku University Hospital

⁵⁾ Yamagata University Hospital

⁶⁾ Mitsui Memorial Hospital

⁷⁾ Nagoya University Hospital

⁸⁾ Tenri Hospital

⁹⁾ Osaka University Hospital

¹⁰⁾ Okayama University Hospital

¹¹⁾ Tottori University Hospital

¹²⁾ Ehime University Hospital

¹³⁾ Oita University Hospital

¹⁴⁾ Nagasaki University Hospital

¹⁵⁾ University of the Ryukyus Hospital

We determined MICs of antibacterial agents against 1,220 clinical strains of aerobic Gram-negative bacteria (18 genus or species) isolated at 15 facilities across Japan in 2014.

The prevalence of extended-spectrum β -lactamases (ESBL)-producing *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, and *Proteus mirabilis* were 22.4%, 6.3%, 5.8%, and 12.2%, respectively. The ratio of ESBL-producing *E. coli* has been increasing in this decade, even though the ratio in 2014 was equivalent to that in 2012. Although the prevalence of ESBL-producing *K. pneumoniae* was lower than that of *E. coli*, it continued to increase from that in 2006 (2.4%). Almost all of the ESBL-producing *E. coli* (33 of 34 strains; 97.1%) were harboring CTX-M type enzyme, and most of that (26 of 33 strains) were CTX-M-9 group. The one of the 34 strains had SHV-12 type ESBL enzyme, which was detected for the first time in our surveillance since 1992. Among the ESBL-producing *E. coli* in 2014, the ratio of levofloxacin-resistant strains was 82.4%.

Against glucose-non-fermentative Gram-negative bacteria, the activities of most antibacterial agents were similar to those against the isolates in 2012. The ratio of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* was 1.0%, and the multidrug resistant *Acinetobacter* was not detected.