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

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/5612

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

山口恵三・大野　章・石井良和・舘田一博
東邦大学医学部微生物・感染症学講座

岩田守弘
東邦大学医学部附属大森病院臨床検査部

レボフロキサシンサーベイランスグループ

神田　誠・辻尾芳子・木元宏弥
市立旭川病院

方山揚誠
八戸市立市民病院

西村正治・秋沢宏次
北海道大学病院

保嶋　実・葛西　猛・木村正彦
弘前大学医学部附属病院

松田啓子・林　右
市立室蘭総合病院

三木　誠・中野渡　進
仙台赤十字病院

富永眞琴
山形大学医学部附属病院

賀来満夫・金光敬二・國島広之
東北大学病院

中川卓夫
小白川至誠堂病院

櫻井雅紀・塩谷譲司
癌研究会付属病院

豊嶋俊光
雄勝中央病院

岡田　淳
NTT東日本関東病院

杉田暁大・伊藤辰美
由利組合総合病院

米山彰子
虎の門病院

諏訪部　章・山端久美子
岩手医科大学附属病院

熊坂一成
日本大学医学部附属板橋病院

貝森光大・中村敏彦・川村千鶴子
青森県立中央病院

小池和彦
東京大学医学部附属病院

木南英紀・山田俊幸・小栗豊子
順天堂大学医学部附属順天堂医院

渡邊清明・小林芳夫・大竹皓子
慶應義塾大学病院

戸塚恭一
東京女子医科大学病院

岡本英行
川口市立医療センター

山崎堅一郎
さいたま赤十字病院

岡田　基・五十里博美・黒澤直美
越谷市立病院

森　三樹雄・叶　一乃・永野栄子
獨協医科大学越谷病院

菅野治重・相原雅典
高根病院

前﨑繁文・橋北義一
埼玉医科大学病院

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

山根伸夫
足利赤十字病院

家入蒼生夫
獨協医科大学病院

伊東紘一
自治医科大学附属病院
（現　常陸大宮済生会病院）

内田　幹
山梨大学医学部附属病院

村上正巳・四方田幸恵・高橋綾子
群馬大学医学部附属病院

犬塚和久
安城更生病院

権田秀雄・山下峻徳・山口育男
豊橋市民病院

藤本佳則・石郷潮美・浅野裕子
大垣市民病院

影山二三男・釋　悦子
聖隷三方原病院

源馬　均・上村桂一
袋井市立袋井市民病院

堀井俊伸
浜松医科大学附属病院

吉村　平・平岡　稔
三重県立志摩病院

和田英夫
三重大学大学院医学系研究科

馬場尚志
名古屋大学医学部附属病院

一山　智
京都大学医学部附属病院

藤田信一
金沢大学医学部附属病院

岡部英俊・立脇憲一・茂龍邦彦
滋賀医科大学医学部附属病院

吉田治義・山下政宣
福井大学医学部附属病院

伏脇猛司
結核予防会大阪府支部大阪病院

清水　章・田窪孝行・日下部　正
大阪医科大学附属病院

高橋伯夫・平城　均
関西医科大学附属病院

浅井浩次・河原邦光
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター

佐野麗子
奈良県立医科大学附属病院

松尾収二・小松　方
天理よろづ相談所病院

湯月洋介・池田紀男
和歌山医療センター

相馬正幸・山本　剛
西神戸医療センター

木下承晧・河野誠司
神戸大学医学部附属病院

影岡武士・本郷俊治
倉敷中央病院

岡　三喜男・二木芳人*
川崎医科大学附属病院
(*現　倉敷第一病院)

草野展周・三原栄一郎・能勢資子
岡山大学医学部・歯学部附属病院

桑原正雄・藤上良寛
県立広島病院

日野田裕治・田中伸明
山口大学医学部附属病院

岡崎俊朗
鳥取大学医学部附属病院

益田順一
島根大学医学部附属病院

田港朝彦・根ケ山　清
香川大学医学部附属病院

杉浦哲朗
高知大学医学部附属病院

村瀬光春
愛媛大学医学部附属病院

山根誠久・仲宗根　勇
琉球大学医学部附属病院

相澤久道・本田順一
久留米大学病院

岡山昭彦
宮崎大学医学部附属病院

青木洋介
佐賀大学医学部附属病院

宮之原弘晃
鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

濱崎直孝
九州大学病院

平松和史
大分大学医学部附属病院

小野順子
福岡大学病院

平潟洋一・河野　茂
長崎大学医学部・歯学部附属病院

岡田　薫
北九州市立医療センター（現　大分赤十字病院）

（2006年9月1日受付）

2004年に日本国内77施設から分離された臨床分離株19菌種18,639株の抗菌薬感受性サーベイランスを実施した。呼吸器感染症の主要原因菌種である *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* はフルオロキノロン系抗菌薬(FQs)に対し高い感受性を保持していた。β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性 *H. influenzae* の分離率は欧米に比べおおよそ3倍高い結果が示された。腸内細菌科の菌種はFQsに対し高い感性率を示したが，*Escherichia coli* においてはおおよそ20%近くの菌株が耐性を示し，過去の本サーベイの成績から経年的に増加している傾向を示した。メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA)における FQs 耐性株の率は Sitafloxacin に対する 36% を除き，おおよそ 90% と高く，それに対しメチシリン感性 *S. aureus* においては約5%の耐性率であった。メチシリン耐性コアグラーゼ陰性 Staphylococci における FQs 耐性は，メチシリン感性コアグラーゼ陰性Staphylococciよりも高かったが，MRSAに比べ低い成績であった。尿路感染症由来 *Pseudomonas aeruginosa* 株における FQs 耐性の割合は32～34%であり，呼吸器由来株の15～19%に比べ高く過去のサーベイと同様の傾向が持続していた。*Acinetobacter* spp.はFQsに対し高い感性率を示した。*Neisseria gonorrhoeae*のFQsに対する耐性率は約85%と高い値が示された。

1980年代に臨床導入された初期のフルオロキノロン系抗菌薬(FQs)は，グラム陰性桿菌に強い抗菌活性を示したが，グラム陽性球菌に対する抗菌力は不十分であった。その要因はキノロンの作用標的である DNA ジャイレースとトポイソメラーゼIVのうち，後者に対する阻害力が弱かったことによる[1]。現在ではこれらの酵素を平均して阻害するタイプが登場し，呼吸器感染症の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae* などグラム陽性球菌に強い抗菌活性を獲得している。その代表が Levofloxacin であり[2]，臨床で最も頻繁に使用されている抗菌薬の一つとなっている。最近になってはGatifloxacinが開発導入されている。このような背景において臨床分離株における抗菌薬感受性の動向を監視することは重要であるが，さまざまに実施されているサーベイランスの結果から現在FQsに対しては，*Pseudomonas aeruginosa*, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Neisseria gonorrhoeae* などで急速に耐性化の進行が示されている。その一方で腸内細菌科の各臨床分離

菌種や，呼吸器感染症の主要原因菌種は現在でもFQsに高い感受性を維持している。しかしながら，MRSA，ペニシリン耐性*S. pneumoniae* (PRSP)，基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生*Escherichia coli*あるいは*Klebsiella pneumoniae*，メタロβ-ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌の出現に見られるように抗菌薬耐性の進化は著しく，特に転移性DNAの一つであるインテグロンに複数の抗菌薬耐性遺伝子が同時に組み入れられた多剤耐性株が次々と出現し問題となっている[3]。そのためこれまでFQsに対し高い感受性を維持してきた菌種においても耐性株が出現増加する危険性を有しており，経年的なFQsに対する抗菌薬感受性サーベイランスの実施の重要性が増しているものと思える。

著者らは1994年以来，全国規模でFQsを中心に臨床分離株に対する抗菌薬感受性サーベイランスを実施してきている[4]。今回2004年1月～12月に日本国内77施設から分離された19菌種，18,639株の臨床分離株に対する抗菌薬感受性サーベイランスを過去6回のサーベイランスに続いて実施したので，その結果を報告する。

材料および方法

1. 使用菌株

対象に用いた19菌種，18,639株の菌株のリストをTable 1に示した。また参加施設の一覧をTable 2に示した。これらの菌株は2004年1月から12月に分離されたものである。各施設で分離された菌株は，株式会社BML（BML，埼玉）に搬送し，再同定後，抗菌活性を測定した。また同一患者からの重複株はすべて省いた。試験実施日までは各菌株はマイクロバンク（アスカ社）で−80℃にて保存した。

2. 使用抗菌薬

Levofloxacin (LVFX)，Ciprofloxacin (CPFX)，Tosufloxacin (TFLX)，Benzylpenicillin (PCG)，Ampicillin (ABPC)，Clavulanic acid·Amoxicillin (CVA/AMPC)，Piperacillin (PIPC)，Oxacillin (MPIPC)，Cefaclor (CCL)，Cefotiam (CTM)，Cefdinir (CFDN)，Ceftazidime (CAZ)，Cefotaxime (CTX)，Ceftriaxone (CTRX)，Cefpirome (CPR)，Meropenem (MEPM)，Imipenem (IPM)，Aztreonam (AZT)，Minocycline (MINO)，Clarithromycin (CAM)，Azithromycin (AZM)，Telithromycin (TEL)，Vancomycin (VCM)，Sulfamethoxazole·Trimethoprim （ST合剤），Gentamicin (GM)，Amikacin (AMK)，Chloramphenicol (CP)を用いた。また，現在開発中であるSitafloxacin (STFX)を参考として用いた。なお，各抗菌薬はそれぞれの製造元から入手した力価の明らかな原末を用いた。

3. 抗菌活性測定

日本化学療法学会標準法である微量液体希釈法に従い最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。*N. gonorrhoeae*については寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。対象菌種により，測定対象とする抗菌薬の種類，測定濃度範囲は異なる(Table 3)。

各菌種の抗菌薬感受性率は，Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2005)[5]の定めるMICブレイクポイントに準じて算出した。なおCLSIに記載のない薬剤に関しては，類似薬のブレイクポイントおよび化学療法学会による算出を参考に設定した。

結果

1. 抗菌活性

1）グラム陽性球菌

グラム陽性球菌に対する成績をTable 4 ～Table 7に示す。*Streptococcus pyogenes*の各種抗菌薬に対する感性率はCPFX (89.1%)，MINO (94.8%)，CAM

Table 1. The number of isolates and their source.

Species	Respiratory tract	Urinary tract	Digestive tract	Blood	Puncture fluid	Secretion pus	Others	Number of strains
Streptococcus pyogenes	376	8	0	12	5	188	87	676
Streptococcus pneumoniae	714	3	0	25	5	67	196	1010
Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)	398	38	24	97	18	365	186	1126
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)	480	67	71	138	16	249	148	1169
Methicillin-susceptible Coagulase negative Staphylococci (MSCNS)	43	77	9	245	22	200	123	719
Methicillin-resistant Coagulase negative Staphylococci (MRCNS)	162	96	27	376	43	175	150	1029
Enterococcus faecalis	124	420	57	88	22	175	101	987
Enterococcus faecium	57	250	84	95	28	91	58	663
Moraxella catarrhalis	516	0	0	1	1	25	219	762
Neisseria gonorrhoeae	0	168	0	0	0	42	12	222
Escherichia coli	104	551	93	115	23	154	65	1105
Klebsiella pneumoniae	394	238	83	98	16	105	76	1010
Citrobacter spp.	120	319	131	26	13	105	77	791
Enterobacter spp.	366	176	80	91	27	146	143	1029
Serratia marcescens	392	148	24	59	13	83	92	811
Proteus mirabilis	107	320	37	24	7	140	42	677
I(+)Proteus	69	349	78	31	12	147	78	764
Salmonella spp	1	5	286	20	0	4	4	320
Haemophilus influenzae	827	1	0	4	11	53	155	1051
Acinetobacter spp.	469	69	23	74	8	94	97	834
Pseudomonas aeruginosa from UTI	0	835	0	0	0	0	0	835
Pseudomonas aeruginosa from RTI	1049	0	0	0	0	0	0	1049
Total	6768	4138	1107	1619	290	2608	2109	18639

Table 2. List of the levofloxacin surveillance group.

市立旭川病院	三重大学医学部附属病院
北海道大学病院	名古屋大学医学部附属病院
市立室蘭総合病院	安城更生病院
東北大学病院	三重県立志摩病院
八戸市立市民病院	袋井市立袋井市民病院
岩手医科大学附属病院	京都大学医学部附属病院
弘前大学医学部附属病院	滋賀医科大学医学部附属病院
青森県立中央病院	金沢大学医学部附属病院
由利組合総合病院	福井大学医学部附属病院
雄勝中央病院	天理よろづ相談所病院
山形大学医学部附属病院	大阪医科大学附属病院
小白川至誠堂病院	関西医科大学附属病院
仙台赤十字病院	奈良県立医科大学附属病院
東邦大学医学部	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター
順天堂大学医学部附属順天堂医院	和歌山医療センター
慶応義塾大学病院	結核予防会大阪府支部大阪病院
東京女子医科大学病院	神戸大学医学部附属病院
東京大学医学部附属病院	西神戸医療センター
癌研究会附属病院	島根大学医学部附属病院
NTT東日本関東病院	県立広島病院
日本大学医学部附属板橋病院	倉敷中央病院
虎の門病院	鳥取大学医学部附属病院
埼玉医科大学病院	川崎医科大学附属病院
高根病院	山口大学医学部附属病院
川口市立医療センター	岡山大学医学部・歯学部附属病院
さいたま赤十字病院	高知大学医学部附属病院
越谷市立病院	愛媛大学医学部附属病院
獨協医科大学越谷病院	香川大学医学部附属病院
横浜市立大学附属病院	九州大学病院
横浜市立大学附属市民総合医療センター	福岡大学病院
自治医科大学附属病院	北九州市立医療センター
群馬大学医学部附属病院	久留米大学病院
足利赤十字病院	佐賀大学医学部附属病院
独協医科大学病院	長崎大学医学部・歯学部附属病院
山梨大学医学部附属病院	大分大学医学部附属病院
豊橋市民病院	鹿児島大学医学部・歯学部附属病院
聖隷三方原病院	宮崎大学医学部附属病院
大垣市民病院	琉球大学医学部附属病院
浜松医科大学附属病院	

(85.2%), AZM (86.8%)を除いて，すべて99%以上と高い感性率が示された。STFXに対する耐性株は認められなかったが，その他のFQsに対する耐性株は3株から4株存在した。これらのFQ耐性株では成績には示さないがQRDRの変異によるものであった(Table 4)。

S. pneumoniae のFQsに対する感性率は96.7%から99.4%と高く，MIC_{90}は0.12～1.0 μg/mLであった（開発中のSTFXは除く，以下同様)。なかでもTFLXのMIC_{90}は0.12 μg/mLであり，STFX (≤0.06 μg/mL)を除いて最も高い抗菌活性を示した。STFXに対する耐性株は存在しなかった。FQs以外の抗菌薬に対する感性率もまた，TEL，VCMに対し100%，CVA/AMPCで96.2%，CTRXに対して93.4%と高く，IPMに対しては77.5%とやや低く，これら以外の抗菌薬に対しては28.7%から

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

		Gram-positive bacteria(1)	Gram-positive bacteria(2)	Gram-negative bacteria(1)	Gram-negative bacteria(2)	*P. aeruginosa* UTI *P. aeruginosa* RTI	*N. gonorrhoeae*
levofloxacin	LVFX	0.06-64	0.06-64	0.015-32	0.06-64	0.06-64	0.015-32
ciprofloxacin	CPFX	0.06-64	0.06-64	0.015-32	0.06-64	0.06-64	0.015-32
tosufloxacin	TFLX	0.06-64	0.06-64	0.015-32	0.06-64	0.06-64	0.015-32
sitafloxacin	STFX	0.06-64	0.06-64	0.015-32	0.06-64	0.06-64	0.015-32
benzylpenicillin	PCG		0.06-4.0				
ampicillin	ABPC	0.06-128	0.03-64	0.06-64	0.06-128		0.015-32
clavulanic acid/amoxicillin	CVA/AMPC	0.06-128	0.03-64	0.06-64	0.06-128		0.015-32
piperacillin	PIPC					0.06-128	
oxacillin	MPIPC	0.125-8.0					
cefaclor	CCL	0.06-128	0.03-64	0.06-64	0.06-128		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
ceftazidime	CAZ			0.06-64	0.06-128	0.06-128	0.03-32
cefotaxime	CTX			0.06-64	2.0-64	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	
imipenem	IPM	0.06-128	0.03-64	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	0.06-128	0.03-64	0.015-32			0.03-32
azithromaycin	AZM	0.06-128	0.03-64	0.015-32			0.03-32
telithromycin	TEL	0.06-128	0.03-64				0.03-32
vancomycin	VCM	2.0-32	0.125-2.0				
sulfamethoxazole-trimethoprim	ST				0.06-128		
gentamicin	G M					0.06-128	
amikacin	AMK					0.06-128	
chloramphenicol	C P				0.06-128		

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*、*K.pneumoniae*、*Salmonella* spp.、*P.mirabilis*、I(+)*Proteus*、*S. marcescens*、*Citrobacter* spp.、*Enterobacter* spp.、*Acinetobacter* spp.

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

Species (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC(μg/mL) MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	Susceptiblity(%) Susceptible	Intermediate	Resistant
Streptococcus pyogenes (676)	LVFX	≦0.06～16	0.5	1.0	99.4	0.0	0.6
	CPFX	≦0.06～16	0.25	2.0	89.1	10.4	0.6
	TFLX	≦0.06～8.0	≦0.06	0.5	99.4	0.1	0.4
	STFX	≦0.06～0.25	≦0.06	≦0.06	100.0	0.0	0.0
	PCG	≦0.06～0.25	≦0.06	≦0.06	99.9	0.1	0.0
	ABPC	≦0.03～0.5	≦0.03	≦0.03	99.9	0.1	0.0
	CVA/AMPC	≦0.03～0.5	≦0.03	≦0.03	100.0	0.0	0.0
	CCL	0.06～4.0	0.25	0.25	100.0	0.0	0.0
	CTM	≦0.03～2.0	0.06	0.06	99.9	0.1	0.0
	CFDN	≦0.03～2.0	≦0.03	0.06	99.9	0.1	0.0
	CTRX	≦0.03～0.25	≦0.03	≦0.03	100.0	0.0	0.0
	IPM	≦0.03～0.06	≦0.03	≦0.03	—	—	—
	MINO	≦0.03～16	0.06	2.0	94.8	1.6	3.6
	CAM	≦0.03～＞64	≦0.03	4.0	85.2	1.3	13.5
	AZM	≦0.03～＞64	≦0.03	2.0	86.8	1.5	11.7
	TEL	≦0.03～4.0	≦0.03	≦0.03	—	—	—
	VCM	0.12～1.0	0.25	0.5	100.0	0.0	0.0
Streptococcus pneumoniae (1010)	LVFX	≦0.06～16	0.5	1.0	99.2	0.5	0.3
	CPFX	≦0.06～16	0.5	1.0	96.7	1.7	1.6
	TFLX	≦0.06～4.0	≦0.06	0.12	99.4	0.5	0.1
	STFX	≦0.06～0.25	≦0.06	≦0.06	100.0	0.0	0.0
	PCG	≦0.06～4.0	0.25	2.0	44.8	41.4	13.9
	ABPC	≦0.03～16	0.25	2.0	—	—	—
	CVA/AMPC	≦0.03～16	0.25	2.0	96.2	3.2	0.6
	CCL	≦0.03～＞64	2.0	16	33.2	24.0	42.9
	CTM	≦0.03～16	1.0	4.0	46.0	12.9	41.1
	CFDN	≦0.03～＞64	2.0	8.0	29.5	18.3	52.2
	CTRX	≦0.03～16	0.5	1.0	93.4	5.4	1.2
	IPM	≦0.03～1.0	≦0.03	0.25	77.5	22.4	0.1
	MINO	≦0.03～16	4.0	16	28.7	32.4	38.9
	CAM	≦0.03～＞64	1.0	＞64	33.7	9.5	56.8
	AZM	≦0.03～＞64	8.0	＞64	33.6	5.6	60.8
	TEL	≦0.03～1.0	≦0.03	0.06	100.0	0.0	0.0
	VCM	0.12～0.5	0.25	0.5	100.0	0.0	0.0

LVFX: Levofloxacin, CPFX: Ciprofloxacin, TFLX: Tosufloxacin, STFX: Sitafloxacin, PCG: Benzylpenicillin, ABPC: Ampicillin, CVA/AMPC: Clavulanic acid/amoxicillin, CCL: Cefaclor, CTM: Cefotiam, CFDN: Cefdinir, CTRX: Ceftriaxone, IPM: Imipenem, MINO: Minocycline, CAM: Clarithromycin, AZM: Azithromycin, TEL: Telithromycin, VCM: Vancomycin

46.0%と低い値が示された。特にテトラサイクリン系，マクロライド系に対しては60%強が中間耐性も含め耐性株であった(Table 4)。ペニシリン感性株(PSSP)，中間耐性株(PISP)，耐性株(PRSP)の割合は，それぞれ44.8%，41.4%，13.9%であり，またPRSPでのセフェム系抗菌薬に対する耐性率は95%以上と高い値が示された（成績未提示)。

Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)におけるFQsのMIC_{90}は≦0.06～1.0 μg/mLであり，その中ではTFLXが最も低い値を示した。FQsに対する感性率は92.4～95.3%で，その中ではTFLXが最も高かった。FQs以外の抗菌薬の多くも90%以上の感性率を示したが，ABPCで43.3%と半数以上の株が耐性を示した。またCAMに対して83.1%，AZMに対して81.7%とこれらの薬剤では90%以下の感性率であった(Table 5)。

FQsのMRSAに対するMIC_{90}は，STFXの8.0 μg/mL以外は64 μg/mLあるいは>64 μg/mLであった。一方FQsに対する感性率は7.6～17.9%で，ほとんどが耐性株であった。STFXにおいては感性率は63.7%で，比較的高い値が示された。FQs以外の抗菌薬においては，VCM，MINOを除くすべての抗菌薬に対し0.1～15.7%の低い感性率が示された。MINOにおいては43.8%の感性率で比較的耐性株

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

Species (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC (μg/mL)			Susceptiblity (%)		
		MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	Susceptible	Intermediate	Resistant
Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* MSSA(1126)	LVFX	≦0.06～＞64	0.12	0.25	94.5	1.7	3.8
	CPFX	≦0.06～＞64	0.25	1.0	92.4	1.7	6.0
	TFLX	≦0.06～64	≦0.06	≦0.06	95.3	2.0	2.8
	STFX	≦0.06～16	≦0.06	≦0.06	99.2	0.1	0.7
	ABPC	≦0.06～8.0	0.5	2.0	43.3	0.0	56.7
	CVA/AMPC	≦0.06～16	0.5	1.0	99.8	0.0	0.2
	CCL	0.25～128	2.0	2.0	99.8	0.1	0.1
	CTM	0.12～64	0.5	1.0	99.5	0.4	0.1
	CFDN	≦0.06～16	0.5	0.5	99.6	0.2	0.3
	CTRX	0.25～＞128	4.0	4.0	99.6	0.4	0.1
	IPM	≦0.06～4.0	≦0.06	≦0.06	100.0	0.0	0.0
	MINO	≦0.06～16	≦0.06	≦0.06	98.7	0.4	0.9
	CAM	≦0.06～＞128	0.25	128	83.1	2.7	14.2
	AZM	≦0.06～＞64	1.0	＞64	81.7	1.0	17.3
	TEL	≦0.06～＞64	≦0.06	≦0.06	97.5	0.3	2.2
	VCM	2.0	2.0	2.0	100.0	0.0	0.0
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* MRSA(1169)	LVFX	≦0.06～＞64	8.0	＞64	8.3	7.3	84.4
	CPFX	≦0.06～＞64	64	＞64	7.6	0.3	92.0
	TFLX	≦0.06～64	8.0	64	17.9	20.4	61.8
	STFX	≦0.06～32	0.5	8.0	63.7	6.1	30.2
	ABPC	0.25～128	32	64	0.1	0.0	99.9
	CVA/AMPC	0.5～＞128	64	128	3.3	0.0	96.7
	CCL	0.5～＞128	＞128	＞128	1.4	3.7	95.0
	CTM	1.0～＞128	＞128	＞128	1.5	8.0	90.6
	CFDN	0.25～＞128	＞128	＞128	0.8	1.1	98.1
	CTRX	4.0～＞128	＞128	＞128	2.0	9.5	88.5
	IPM	≦0.06～＞128	64	128	15.7	1.3	83.1
	MINO	≦0.06～32	8.0	16	43.8	28.3	27.9
	CAM	≦0.06～＞128	＞128	＞128	6.4	1.6	92.0
	AZM	≦0.06～＞64	＞64	＞64	4.8	0.4	94.8
	TEL	≦0.06～＞64	＞64	＞64	15.7	0.0	84.3
	VCM	2.0	2.0	2.0	100.0	0.0	0.0

LVFX: Levofloxacin, CPFX: Ciprofloxacin, TFLX: Tosufloxacin, STFX: Sitafloxacin, ABPC: Ampicillin, CVA/AMPC: Clavulanic acid/amoxicillin, CCL: Cefaclor, CTM: Cefotiam, CFDN: Cefdinir, CTRX: Ceftriaxone, IPM: Imipenem, MINO: Minocycline, CAM: Clarithromycin, AZM: Azithromycin, TEL: Telithromycin, VCM: Vancomycin

は少なかった。VCM耐性株は認められなかった(Table 5)。

Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci (MSCNS)に対するFQsのMIC_{90}は0.5～1.0μg/mLで，またFQsに対する感性率はCAMの86.0%，AZMの85.1%に対するよりもやや高く90.4～91.4%であった。その他の抗菌薬はFQsとほぼ同等の感性率であった。FQs中ではMSSAに対する結果と同様にTFLXが最も高い抗菌活性を示した(Table 6)。

Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS)における各種抗菌薬のMIC_{90}は，MRSAに比べ全体的に低くまた感性率も高かった。FQsのMIC_{90}は8.0～32.0μg/mLで，感性率は31.9～35.8%であり，約70%の株が耐性を示した。STFXのMIC_{90}は0.25μg/mLで，被験抗菌薬の中で最も低く，感性率は98.3%であった。VCM耐性株は認められなかった(Table 6)。

*Enterococcus faecalis*のFQsに対する感性率は約70%であった。100%の感性率を示したのはABPC，CVA/AMPCおよびVCMであった(Table 7)。

*Enterococcus faecium*の各種抗菌薬に対する感性率は，VCM (100%)，MINO (50.1%)を除いてすべて15%以下であった。STFXに対する感性率は52.3%であった(Table 7)。

2) グラム陰性球菌

グラム陰性球菌の成績をTable 8に示す。

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

Species (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC(μg/mL) MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	Susceptiblity(%) Susceptible	Intermediate	Resistant
Methicillin-susceptible coagulase-negative Staphylococci MSCNS(719)	LVFX	≦0.06～＞64	0.12	1.0	90.5	3.2	6.3
	CPFX	≦0.06～＞64	0.12	1.0	90.4	2.2	7.4
	TFLX	≦0.06～64	≦0.06	0.5	91.4	2.4	6.3
	STFX	≦0.06～2.0	≦0.06	≦0.06	99.3	0.7	0.0
	ABPC	≦0.06～16	≦0.06	0.25	95.0	0.0	5.0
	CVA/AMPC	≦0.06～16	0.12	0.25	99.9	0.0	0.1
	CCL	≦0.06～32	0.5	1.0	99.9	0.0	0.1
	CTM	≦0.06～32	0.25	0.5	99.7	0.0	0.3
	CFDN	≦0.06～8.0	≦0.06	0.12	99.6	0.3	0.1
	CTRX	≦0.06～32	1.0	4.0	99.6	0.4	0.0
	IPM	≦0.06～2.0	≦0.06	≦0.06	100.0	0.0	0.0
	MINO	≦0.06～16	≦0.06	0.12	99.0	0.4	0.6
	CAM	≦0.06～＞128	≦0.06	32	86.0	1.4	12.7
	AZM	≦0.06～＞64	0.25	64	85.1	0.4	14.5
	TEL	≦0.06～＞64	≦0.06	0.12	97.5	0.1	2.4
	VCM	2.0	2.0	2.0	100.0	0.0	0.0
Methicillin-resistant coagulase-negative Staphylococci MRCNS(1029)	LVFX	≦0.06～＞64	2.0	8.0	31.9	19.6	48.5
	CPFX	≦0.06～＞64	4.0	32	32.3	14.2	53.5
	TFLX	≦0.06～64	4.0	8.0	35.8	14.0	50.2
	STFX	≦0.06～4.0	0.12	0.25	98.3	1.7	0.1
	ABPC	≦0.06～128	4.0	16	5.1	0.0	94.9
	CVA/AMPC	≦0.06～＞128	2.0	16	68.2	0.0	31.8
	CCL	0.25～＞128	8.0	64	50.1	24.0	25.9
	CTM	≦0.06～＞128	2.0	8.0	36.2	36.5	27.2
	CFDN	≦0.06～＞128	4.0	＞128	24.4	11.4	64.2
	CTRX	0.12～＞128	16	＞128	25.3	54.0	20.7
	IPM	≦0.06～＞128	0.5	32	74.8	3.9	21.3
	MINO	≦0.06～32	0.12	0.5	92.5	1.7	5.7
	CAM	≦0.06～＞128	＞128	＞128	28.9	1.6	69.6
	AZM	≦0.06～＞64	＞64	＞64	28.0	0.4	71.6
	TEL	≦0.06～＞64	0.25	＞64	56.0	0.5	43.5
	VCM	2.0	2.0	2.0	100.0	0.0	0.0

LVFX: Levofloxacin, CPFX: Ciprofloxacin, TFLX: Tosufloxacin, STFX: Sitafloxacin, ABPC: Ampicillin, CVA/AMPC: Clavulanic acid/amoxicillin, CCL: Cefaclor, CTM: Cefotiam, CFDN: Cefdinir, CTRX: Ceftriaxone, IPM: Imipenem, MINO: Minocycline, CAM: Clarithromycin, AZM: Azithromycin, TEL: Telithromycin, VCM: Vancomycin

Moraxella (*B.*) *catarrhalis* に対するFQsのMIC_{90}は，≦0.01～0.06 μg/mLと高い抗菌活性が示された。762株中1株がFQs耐性であった。また，ABPCに対する感性率は14.8%であり，CVA/AMPC耐性株は認められなかったことから耐性株はすべてβ-ラクタマーゼ産生株と推定された。その他の抗菌薬に対する感性率はCCLの86.5%，CTMの93.2%を除きすべて99%以上であった。

N. gonorrhoeae に対するFQsのMIC_{90}は，16～32 μg/mLで，感性率は12.6～15.3%とほとんどの株が耐性を示した。STFXのMIC_{90}は0.25 μg/mLと既存のFQsに比べほとんどの株が良好な感受性を示した。他の抗菌薬のMIC_{90}は，CTRXが0.12 μg/mL，AZMが0.5 μg/mL，CFDNが0.5 μg/mL，MINOが0.5 μg/mL，CAMが1.0 μg/mL，ABPCが4.0 μg/mL，CVA/AMPCが2.0 μg/mLであった。多くの株はABPCとCVA/AMPCに耐性でペニシリナーゼ非産生ペニシリン耐性株(NPPNG)と推定される。またこれらのNPPNG株は第三世代セフェムのCTXに対しては92.3%，CTRXにおいては100%の感性率であった。CAZに対する感性率は78.4%であった。MINOに対しては約40%の株が中間耐性を示し，感性率は58.6%であった。

3) グラム陰性桿菌

グラム陰性桿菌に対する成績をTable 9 ～ Table

Table 7. *In vitro* activities of drugs against clinical isolates and percentages of isolates susceptible to test drugs on the basis of CLSI.

Species (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC(μg/mL) MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	Susceptiblity(%) Susceptible	Intermediate	Resistant
Enterococcus faecalis (987)	LVFX	0.25～＞64	1.0	32	69.9	0.2	29.9
	CPFX	0.12～64	1.0	32	69.2	0.7	30.1
	TFLX	≦0.06～64	0.25	16	70.1	0.0	29.9
	STFX	≦0.06～8.0	0.12	2	86.0	12.9	1.1
	ABPC	≦0.06～4.0	1.0	2.0	100.0	0.0	0.0
	CVA/AMPC	≦0.06～4.0	1.0	2.0	100.0	0.0	0.0
	CCL	2.0～＞128	32	64	3.7	18.3	77.9
	CTM	4.0～＞128	128	＞128	0.0	0.0	100.0
	CFDN	≦0.06～＞128	4.0	128	7.0	20.9	72.1
	CTRX	≦0.06～＞128	＞128	＞128	—	—	—
	IPM	≦0.06～＞128	1.0	2.0	—	—	—
	MINO	≦0.06～32	8.0	16	39.7	42.1	18.1
	CAM	≦0.06～＞128	＞128	＞128	44.1	0.5	55.4
	AZM	≦0.06～＞64	＞64	＞64	8.7	14.9	76.4
	MPIPC	2.0～16	16	16	0.2	0.0	99.8
	VCM	2.0～4.0	2.0	2.0	100.0	0.0	0.0
Enterococcus faecium (663)	LVFX	0.25～＞64	32	64	11.3	5.0	83.7
	CPFX	0.12～＞64	32	＞64	6.9	3.6	89.4
	TFLX	≦0.06～64	8.0	16	8.1	3.9	87.9
	STFX	≦0.06～32	1.0	4.0	52.3	35.6	12.1
	ABPC	1.0～＞128	128	＞128	7.7	0.0	92.3
	CVA/AMPC	0.5～＞128	128	＞128	8.3	2.3	89.4
	CCL	8.0～＞128	＞128	＞128	0.3	5.4	94.3
	CTM	16～＞128	＞128	＞128	0.0	0.0	100.0
	CFDN	16～＞128	＞128	＞128	0.0	0.0	100.0
	CTRX	0.5～＞128	＞128	＞128	—	—	—
	IPM	0.5～＞128	＞128	＞128	—	—	—
	MINO	≦0.06～32	4.0	16	50.1	18.7	31.2
	CAM	≦0.06～＞128	＞128	＞128	14.2	2.4	83.4
	AZM	≦0.06～＞64	＞64	＞64	4.2	5.1	90.6
	MPIPC	2.0～16	16	16	0.2	0.0	99.8
	VCM	2.0～4.0	2.0	2.0	100.0	0.0	0.0

LVFX: Levofloxacin, CPFX: Ciprofloxacin, TFLX: Tosufloxacin, STFX: Sitafloxacin, ABPC: Ampicillin, CVA/AMPC: Clavulanic acid/amoxicillin, CCL: Cefaclor, CTM: Cefotiam, CFDN: Cefdinir, CTRX: Ceftriaxone, IPM: Imipenem, MINO: Minocycline, CAM: Clarithromycin, AZM: Azithromycin, MPIPC: Oxacillin, VCM: Vancomycin

14に示す。*E. coli*に対するFQsのMIC_{90}は8.0～64μg/mLであり，感性率は80.8～81.2%で約20%の株が耐性を示した。この耐性率は，セフェム系抗菌薬であるCTMに対する耐性率(4.7%)より高い値であった。STFXのMIC_{90}は1.0μg/mLで感性率は95.1%であった(Table 9)。*K. pneumoniae*に対するFQsのMIC_{90}は0.125～0.25μg/mLであり，FQsに対する感性率は98.1～98.8%で，IPM，CAZについで高い感性率が示された(Table 9)。

Citrobacter spp.，*Enterobacter* spp.に対するFQsのMIC_{90}はそれぞれ1.0μg/mL，0.25～0.5μg/mLであり，FQsに対する感性率は*Citrobacter* spp.; 90.5～92.7%，*Enterobacter* spp.; 95.8～96.9%であった。これらはIPMについで高い感性率であった(Table 10)。*Proteus mirabilis*におけるFQsのMIC_{90}は4.0～8.0μg/mLであり，感性率は78.4～88.8%であった。MINOに対する本菌の感性率は3.8%でほとんどが耐性株であった。またSTおよびCPに対する感性率もまた52.1%，52.6%であり半数近くが耐性であった。他の抗菌薬の感性率はほぼFQsと同じであった(Table 11)。

インドール陽性*Proteus*属におけるFQsのMIC_{90}は2.0μg/mLで，感性率は86.9～92.3%であった。FQs以外の抗菌薬に対する感性率はCAZ (97.8%)，CTX (97.6%)，IPM (99.9%)を除いてすべて60%以下であった(Table 11)。

*Serratia marcescens*に対するFQsのMIC_{90}は1.0μg/mLであった。感性率は92.4～96.5%であり，

Table 8. *In vitro* activities of drugs against clinical isolates and percentages of isolates susceptible to test drugs on the basis of CLSI.

Species (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC(μg/mL) MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	Susceptiblity(%) Susceptible	Intermediate	Resistant
Moraxella catarrhalis (762)	LVFX	≦0.01～2.0	0.03	0.06	100.0	0.0	0.0
	CPFX	≦0.01～2.0	0.03	0.03	99.9	0.0	0.1
	TFLX	≦0.01～0.5	≦0.01	≦0.01	100.0	0.0	0.0
	STFX	≦0.01～0.12	≦0.01	≦0.01	100.0	0.0	0.0
	ABPC	≦0.06～32	2.0	4.0	14.8	0.0	85.2
	CVA/AMPC	≦0.06～1.0	0.25	0.25	100.0	0.0	0.0
	CCL	0.12～32	1.0	16	86.5	12.7	0.8
	CTM	0.12～4.0	1.0	1.0	93.2	6.6	0.3
	CFDN	≦0.06～1.0	0.12	0.25	100.0	0.0	0.0
	CAZ	≦0.06～2.0	≦0.06	0.25	100.0	0.0	0.0
	CTX	≦0.06～2.0	0.5	0.5	100.0	0.0	0.0
	IPM	≦0.06～0.25	≦0.06	≦0.06	100.0	0.0	0.0
	MINO	≦0.06～1.0	≦0.06	0.12	100.0	0.0	0.0
	CAM	≦0.01～64	0.06	0.25	99.7	0.1	0.1
	AZM	≦0.01～64	≦0.01	0.03	99.7	0.0	0.3
	TEL	≦0.01～8.0	0.06	0.12	99.9	0.0	0.1
Neisseria gonorrhoeae (222)	LVFX	≦0.01～32	8.0	16	15.3	5.4	79.3
	CPFX	≦0.01～＞32	8.0	32	12.6	3.2	84.2
	TFLX	≦0.01～32	4.0	16	13.5	9.9	76.6
	STFX	≦0.01～0.5	0.12	0.25	—	—	—
	ABPC	≦0.01～16	1.0	4.0	0.5	55.0	44.6
	CVA/AMPC	0.03～4.0	1.0	2.0	0.5	62.6	36.9
	CCL	0.12～32	4.0	32	—	—	—
	CTM	≦0.03～16	2.0	16	—	—	—
	CFDN	≦0.03～1.0	0.12	0.5	—	—	—
	CAZ	≦0.03～2.0	0.25	1.0	78.4	0.0	21.6
	CTX	≦0.03～1.0	0.06	0.5	92.3	0.0	7.7
	CTRX	≦0.03～0.25	≦0.03	0.12	100.0	0.0	0.0
	MINO	≦0.03～16	0.25	0.5	58.6	39.2	2.3
	CAM	≦0.03～16	0.5	1.0	—	—	—
	AZM	≦0.03～8.0	0.25	0.5	—	—	—

LVFX: Levofloxacin, CPFX: Ciprofloxacin, TFLX: Tosufloxacin, STFX: Sitafloxacin, ABPC: Ampicillin, CVA/AMPC: Clavulanic acid/amoxicillin, CCL: Cefaclor, CTM: Cefotiam, CFDN: Cefdinir, CAZ: Ceftazidime, CTX: Cefotaxime, IPM: Imipenem, MINO: Minocycline, CAM: Clarithromycin, AZM: Azithromycin, TEL: Telithromycin

IPMについで高い感性率を示した。またセフェム系抗菌薬のMIC_{90}はすべて≧128 μg/mLで感性率も10%以下とほとんどの菌株は耐性を示した(Table 12)。

Salmonella spp. に対するFQsのMIC_{90}は≦0.06～0.125 μg/mLであり高い抗菌活性が示された。また感性率も99.1%と高い感性率が示された。FQ耐性株は320株中3株認められ，成績には示していないが，うち2株は多剤耐性株であった。FQs以外でもほとんどの抗菌薬で90%以上の高い感性率が示されたが，STで44.1%，またCPで59.7%とこれら2剤に対しては耐性株が多く認められた(Table 12)。

Haemophilus influenzae に対するFQsのMIC_{90}は≦0.01 μg/mLであり高い抗菌活性が示された。1051株中1株(0.1%)がFQsに耐性を示した(LVFX MIC=4.0 μg/mL) (Table 13)。また成績には示していないが，β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性(BLNAR) *H. influenzae* は1051株中420株(40.0%)存在し，その420株のうち401株(95.5%)が，第三世代経口セフェムCFDNに耐性株を示した。またβ-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性(BLPAR)株は49株(4.7%)存在し，その49株のうち，CVA/AMPCに対する耐性(CVA/AMPC MIC≧8.0 μg/mL)株は8株存在した。

Acinetobacter spp. に対するFQsのMIC_{90}は0.25～2.0 μg/mLで，感性率は89.8～92.3%であった。LVFXに対する感性率は92.3%で，MINO (97.6%),

Table 9. *In vitro* activities of drugs against clinical isolates and percentages of isolates susceptible to test drugs on the basis of CLSI.

Species (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC (μg/mL)			Susceptiblity (%)		
		MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	Susceptible	Intermediate	Resistant
Escherichia coli (1105)	LVFX	≦0.06～＞64	≦0.06	8.0	81.2	2.0	16.8
	CPFX	≦0.06～＞64	≦0.06	32	80.9	0.3	18.8
	TFLX	≦0.06～64	≦0.06	64	80.8	0.7	18.5
	STFX	≦0.06～8.0	≦0.06	1.0	95.1	3.8	1.1
	ABPC	0.25～＞128	4.0	＞128	64.3	0.5	35.2
	CVA/AMPC	0.5～＞128	8.0	32	71.4	18.3	10.3
	CCL	0.25～＞128	1.0	8.0	90.3	0.9	8.8
	CTM	≦0.06～＞128	0.125	0.5	94.3	1.0	4.7
	CFDN	≦0.06～＞128	0.125	1.0	91.0	1.0	8.1
	CAZ	≦0.06～＞128	0.125	0.5	98.7	0.5	0.7
	CTX	2.0～＞64	2.0	2.0	96.7	1.7	1.6
	IPM	≦0.06～1.0	0.125	0.125	100.0	0.0	0.0
	MINO	≦0.06～＞128	0.5	8.0	89.6	4.3	6.1
	CP	1.0～＞128	8.0	32	61.5	25.6	12.9
	ST	0.25～＞128	4.0	＞128	43.4	0.0	56.6
Klebsiella pneumoniae (1010)	LVFX	≦0.06～64	≦0.06	0.25	98.8	0.5	0.7
	CPFX	≦0.06～＞64	≦0.06	0.125	98.1	0.9	1.0
	TFLX	≦0.06～64	≦0.06	0.125	98.3	0.7	1.0
	STFX	≦0.06～16	≦0.06	≦0.06	99.7	0.0	0.3
	ABPC	0.125～＞128	16	64	18.2	39.3	42.5
	CVA/AMPC	0.5～＞128	2.0	4.0	95.9	2.2	1.9
	CCL	0.125～＞128	0.5	1.0	97.0	0.3	2.7
	CTM	≦0.06～＞128	0.125	0.25	96.8	0.4	2.8
	CFDN	≦0.06～＞128	≦0.06	0.125	97.3	0.2	2.5
	CAZ	≦0.06～64	≦0.06	0.25	99.4	0.1	0.5
	CTX	2.0～＞64	2.0	2.0	98.2	1.5	0.3
	IPM	≦0.06～2.0	0.125	0.125	100.0	0.0	0.0
	MINO	≦0.06～＞128	1.0	4.0	91.3	2.3	6.4
	CP	0.5～＞128	4.0	32	86.9	2.1	11.0
	ST	0.5～＞128	4.0	16	19.4	0.0	80.6

LVFX: Levofloxacin, CPFX: Ciprofloxacin, TFLX: Tosufloxacin, STFX: Sitafloxacin, ABPC: Ampicillin, CVA/AMPC: Clavulanic acid/amoxicillin, CCL: Cefaclor, CTM: Cefotiam, CFDN: Cefdinir, CAZ: Ceftazidime, CTX: Cefotaxime, IPM: Imipenem, MINO: Minocycline, CP: Chloramphenicol, ST: Sulfamethoxazole-trimethoprim

IPM (97.5%), CAZ (93.2%)に次ぐ高い値であった。その他の抗菌薬に対する感性率はCTXの84.1%を除き，すべて35%以下であった(Table 13)。

尿路感染症由来 *P. aeruginosa* に対するFQsのMIC_{90}は32～64 μg/mLで，また感性率は65.7～68.0%であった。FQsの中ではCPFXが最も高い感性率を示した。また，STFXのMIC_{90}は8.0 μg/mLで，被験抗菌薬の中で最も低く感性率は71.0%であった。80%以上の感性率を示した抗菌薬は，PIPC (88.5%)，AMK (89.5%)，MEPM (82.4%)，GM (81.2%)，CAZ (80.0%)であった(Table 14)。

呼吸器感染由来 *P. aeruginosa* に対するFQsのMIC_{90}は，4.0～8.0 μg/mLで，感性率は81.4～85.1%であった。FQs以外の抗菌薬に対する感性率は，AMKにおいて97.9%と最も高く，続いてPIPCで93.0%，GMで92.9%であった。各抗菌薬のMIC_{90}は，CTX，IPM，AZTを除くすべての抗菌薬で，尿路由来感染症株に比べ低い傾向値が示された(Table 14)。

考察

FQsに対してメチシリン感性ブドウ球菌は，メチシリン耐性ブドウ球菌株に比べ高い感性率を示した。特にMRSAにおいて著しく耐性率が高い。これは1994年以来行われている本サーベイランス過去6回の傾向と同様であった。MRSAは特定のクローンが流行を起こしやすいことから，FQs耐性

Table 10. *In vitro* activities of drugs against clinical isolates and percentages of isolates susceptible to test drugs on the basis of CLSI.

Species (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC (μg/mL)			Susceptiblity (%)		
		MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	Susceptible	Intermediate	Resistant
Citrobacter spp. (791)	LVFX	≦0.06～＞64	0.125	1.0	92.7	2.0	5.3
	CPFX	≦0.06～＞64	≦0.06	1.0	92.7	1.5	5.8
	TFLX	≦0.06～64	≦0.06	1.0	90.5	2.8	6.7
	STFX	≦0.06～16	≦0.06	0.5	96.0	1.8	2.3
	ABPC	1.0～＞128	128	＞128	4.7	7.6	87.7
	CVA/AMPC	1.0～＞128	128	＞128	17.7	2.8	79.5
	CCL	0.25～＞128	32	＞128	25.4	12.3	62.3
	CTM	≦0.06～＞128	0.5	128	71.3	4.0	24.7
	CFDN	≦0.06～＞128	0.5	64	66.5	3.4	30.1
	CAZ	≦0.06～＞128	0.25	32	84.3	3.2	12.5
	CTX	2.0～＞64	2.0	32	82.0	11.8	6.2
	IPM	≦0.06～1.0	0.125	0.25	100.0	0.0	0.0
	MINO	0.125～＞128	1.0	8.0	88.9	6.2	4.9
	CP	0.5～＞128	16	32	47.5	33.6	18.8
	ST	0.5～＞128	4.0	32	42.7	0.0	57.3
Enterobacter spp. (1029)	LVFX	≦0.06～＞64	≦0.06	0.5	96.9	0.4	2.7
	CPFX	≦0.06～＞64	≦0.06	0.25	96.2	0.9	2.9
	TFLX	≦0.06～64	≦0.06	0.25	95.8	0.9	3.3
	STFX	≦0.06～64	≦0.06	0.125	97.8	1.3	1.0
	ABPC	0.25～＞128	＞128	＞128	3.4	1.9	94.7
	CVA/AMPC	1.0～＞128	128	＞128	2.6	0.8	96.6
	CCL	0.25～＞128	64	＞128	5.9	5.3	88.7
	CTM	≦0.06～＞128	1.0	＞128	55.0	7.8	37.2
	CFDN	≦0.06～＞128	1.0	64	51.3	13.4	35.3
	CAZ	≦0.06～＞128	0.25	16	86.2	5.0	8.8
	CTX	2.0～＞64	2.0	16	83.0	13.4	3.6
	IPM	≦0.06～128	0.125	0.25	99.9	0.0	0.1
	MINO	≦0.06～＞128	2.0	4.0	90.8	2.7	6.5
	CP	1.0～＞128	8.0	32	66.1	21.6	12.3
	ST	0.5～＞128	4.0	16	38.7	0.0	61.3

LVFX: Levofloxacin, CPFX: Ciprofloxacin, TFLX: Tosufloxacin, STFX: Sitafloxacin, ABPC: Ampicillin, CVA/AMPC: Clavulanic acid/amoxicillin, CCL: Cefaclor, CTM: Cefotiam, CFDN: Cefdinir, CAZ: Ceftazidime, CTX: Cefotaxime, IPM: Imipenem, MINO: Minocycline, CP: Chloramphenicol, ST: Sulfamethoxazole-trimethoprim

を獲得した特定のクローンが拡大し，その結果FQs耐性率が高くなることは容易に推定できる。しかしながら世界的にはメチシリン感性株においてもFQs耐性が増加傾向にあるとの報告も見られ[6]，今後の推移を監視することは重要である。

*S. pneumoniae*におけるペニシリン耐性株の割合は，中等度耐性株を含めた率を含め過去のサーベイ結果に続いて増加傾向を示し，特にPRSPの率が高くなっている。この傾向が特定のクローンの流行なのか，第三経口セフェム系抗菌薬の使用量の多さが，*S. pneumoniae*においてペニシリン耐性株をより高頻度に選択させるようになってきたのかなどその要因については，本サーベイランスからは現在まで推定できていない。一方*S. pneumoniae*のマクロライド耐性率に関しては，世界的には一様ではなく，国によって様々であるが，耐性株が臨床分離株の半数以上を占める国が，例えばスペイン，フランス，香港，米国などにみられ問題となっている。本邦でもこれらの国と同様に耐性率は高い。今回のサーベイランスで得られたマクロライド耐性率は，過去3回の結果と同様に高く，CAM，AZMに対してそれぞれほぼ60%強を示した。

マクロライド耐性には，標的である23Sリボソーム RNAのメチル化によって，マクロライドが作用点へ結合できなくなること，またエフラックスポンプによる細胞質内のマクロライドの排出が主に働く。遺伝子は*S. pneumoniae*において主に

Table 11. *In vitro* activities of drugs against clinical isolates and percentages of isolates susceptible to test drugs on the basis of CLSI.

Species (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC(μg/mL) MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	Susceptiblity(%) Susceptible	Intermediate	Resistant
Proteus mirabilis (677)	LVFX	≦0.06～.＞64	≦0.06	4.0	88.8	2.5	8.7
	CPFX	≦0.06～＞64	≦0.06	4.0	83.0	4.4	12.6
	TFLX	≦0.06～64	≦0.06	8.0	78.4	3.4	18.2
	STFX	≦0.06～64	≦0.06	0.5	93.1	2.2	4.7
	ABPC	0.25～＞128	1.0	＞128	79.6	2.2	18.2
	CVA/AMPC	≦0.06～＞128	1.0	8.0	95.9	3.1	1.0
	CCL	0.25～＞128	1.0	＞128	86.7	0.1	13.1
	CTM	≦0.06～＞128	0.25	64	86.9	0.4	12.7
	CFDN	≦0.06～＞128	≦0.06	16	87.3	0.3	12.4
	CAZ	≦0.06～128	≦0.06	0.125	99.9	0.0	0.1
	CTX	2.0～＞64	2.0	8.0	90.5	5.6	3.8
	IPM	≦0.06～8.0	0.25	1.0	99.7	0.3	0.0
	MINO	1.0～＞128	16	64	3.8	13.1	83.0
	CP	2.0～＞128	8.0	32	52.6	31.5	16.0
	ST	0.5～＞128	2.0	＞128	52.1	0.0	47.9
Indole-positive *Proteus* group (764)	LVFX	≦0.06～＞64	≦0.06	2.0	92.3	2.1	5.6
	CPFX	≦0.06～＞64	≦0.06	2.0	89.4	2.9	7.7
	TFLX	≦0.06～64	≦0.06	2.0	86.9	3.3	9.8
	STFX	≦0.06～64	≦0.06	0.25	96.2	1.2	2.6
	ABPC	0.25～＞128	＞128	＞128	9.7	1.6	88.7
	CVA/AMPC	1.0～＞128	128	＞128	22.6	11.1	66.2
	CCL	0.25～＞128	＞128	＞128	6.8	2.5	90.7
	CTM	≦0.06～＞128	8.0	＞128	31.2	5.9	63.0
	CFDN	≦0.06～＞128	4.0	16	24.1	9.9	66.0
	CAZ	≦0.06～＞128	≦0.06	1.0	97.8	1.2	1.0
	CTX	2.0～＞64	2.0	2.0	97.6	1.8	0.5
	IPM	≦0.06～8.0	1.0	2.0	99.9	0.1	0.0
	MINO	0.25～＞128	4.0	16	57.9	23.8	18.3
	CP	0.25～＞128	8.0	64	55.8	19.8	24.5
	ST	0.5～＞128	4.0	64	23.6	0.0	76.4

LVFX: Levofloxacin, CPFX: Ciprofloxacin, TFLX: Tosufloxacin, STFX: Sitafloxacin, ABPC: Ampicillin, CVA/AMPC: Clavulanic acid/amoxicillin, CCL: Cefaclor, CTM: Cefotiam, CFDN: Cefdinir, CAZ: Ceftazidime, CTX: Cefotaxime, IPM: Imipenem, MINO: Minocycline, CP: Chloramphenicol, ST: Sulfamethoxazole-trimethoprim

*erm*B と *mef*A が関与する。成績には示していないが，マクロライド耐性株において *erm*B 保有株で MIC 値は高く，また *erm*B, *mef*A 両耐性遺伝子保有株で耐性度が上昇する傾向が認められている。同様の傾向は他でも報告されている[7]。マクロライド耐性がペニシリン耐性と連動するとの証拠はあまり得られていないが，市中肺炎原因菌として非定形菌(クラミジア，マイコプラズマ，レジオネラ)の増加が問題となっており，それに対処するため経験的治療にマクロライドが第一選択薬に推奨されていることも *S. pneumoniae* にマクロライド耐性株が蔓延する要因となっている[8]。

S. pneumoniae における FQs 耐性株の割合は，0.6～3.3%と低く，過去のサーベイと比較して上昇はしていない。通常 FQs 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 の遺伝子変異は一箇所の変異では耐性度は低く，少なくとも 2 箇所以上の変異が耐性度の上昇に必要である[9]。LVFX に対し 8 株のすべてが複数の変異を有しており，特に耐性に大きく影響する *gyr*A と *par*C の両方に変異を有する株が 8 株中 5 株存在した(成績未提示)。ペニシリン耐性に FQs 耐性がリンクしているかどうかには関心がもたれるが，レボフロキサシン耐性8株中5株はペニシリン感性であることから，必ずしもそのような傾向は示されていない。しかしPRSPは特定のクローンによる流行が起こりやすいので[10]，今後 FQs 耐性株が増加していく危険性は否定できない。一方エフラックス排出ポンプの変異による FQs 耐性も知られているが，これらは CPFX などの MIC の上昇に働くが，

Table 12. *In vitro* activities of drugs against clinical isolates and percentages of isolates susceptible to test drugs on the basis of CLSI.

Species (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC(μg/mL) MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	Susceptiblity(%) Susceptible	Intermediate	Resistant
Serratia marcescens (811)	LVFX	≦0.06～64	0.125	1.0	96.5	0.9	2.6
	CPFX	≦0.06～＞64	≦0.06	1.0	92.4	4.2	3.5
	TFLX	≦0.06～64	0.125	1.0	92.7	4.3	3.0
	STFX	≦0.06～16	≦0.06	0.25	98.4	0.7	0.9
	ABPC	4.0～＞128	128	＞128	1.4	2.6	96.1
	CVA/AMPC	4.0～＞128	＞128	＞128	0.4	0.1	99.5
	CCL	16～＞128	＞128	＞128	0.0	0.2	99.8
	CTM	0.125～＞128	16	＞128	2.2	5.7	92.1
	CFDN	0.25～＞128	4.0	128	10.0	19.9	70.2
	CAZ	≦0.06～＞128	0.25	1.0	95.2	0.9	3.9
	CTX	2.0～＞64	2.0	16	89.4	6.4	4.2
	IPM	≦0.06～64	0.25	0.5	99.0	0.4	0.6
	MINO	0.5～＞128	2.0	4.0	91.1	4.6	4.3
	CP	2.0～＞128	32	64	6.3	21.1	72.6
	ST	1.0～＞128	8.0	32	2.7	0.0	97.3
Salmonella spp. (320)	LVFX	≦0.06～8.0	≦0.06	0.125	99.1	0.0	0.9
	CPFX	≦0.06～8.0	≦0.06	≦0.06	99.1	0.0	0.9
	TFLX	≦0.06～4.0	≦0.06	≦0.06	99.1	0.0	0.9
	STFX	≦0.06～0.5	≦0.06	≦0.06	100.0	0.0	0.0
	ABPC	0.125～＞128	1.0	2.0	95.0	0.0	5.0
	CVA/AMPC	0.5～＞128	1.0	2.0	96.3	1.9	1.9
	CCL	0.25～＞128	0.5	1.0	99.1	0.0	0.9
	CTM	≦0.06～64	0.125	0.25	99.1	0.0	0.9
	CFDN	≦0.06～＞128	0.125	0.25	99.1	0.0	0.9
	CAZ	0.125～16	0.25	0.25	99.7	0.3	0.0
	CTX	2.0～16	2.0	2.0	99.7	0.3	0.0
	IPM	≦0.06～0.25	0.125	0.25	100.0	0.0	0.0
	MINO	0.125～128	2.0	2.0	94.7	1.6	3.8
	CP	0.5～＞128	8.0	16	59.7	35.9	4.4
	ST	0.5～＞128	4.0	8.0	44.1	0.0	55.9

LVFX: Levofloxacin, CPFX: Ciprofloxacin, TFLX: Tosufloxacin, STFX: Sitafloxacin, ABPC: Ampicillin, CVA/AMPC: Clavulanic acid/amoxicillin, CCL: Cefaclor, CTM: Cefotiam, CFDN: Cefdinir, CAZ: Ceftazidime, CTX: Cefotaxime, IPM: Imipenem, MINO: Minocycline, CP: Chloramphenicol, ST: Sulfamethoxazole-trimethoprim

LVFXなどのFQs耐性にはあまり寄与しないとの報告もなされている[11]。

通常腸内細菌科菌種のFQs感受性は非常に高く，耐性株の出現は非常に稀である。しかし*E. coli*に限っていえば，我々の過去6回と今回のサーベイランスの結果，2000年以降急激にFQs耐性株の分離率が増大している。例えばLVFXを例にとると，中等度耐性を含めない耐性株の割合は1994; 1.6%, 1996; 1.1%, 1998; 2.5%, 2000; 6.2%, 2002; 8.6%, 2004; 16.8%とその増加は明らかである。

*E. coli*のFQs耐性株は，18.8～19.1%認められた。これは過去のサーベイランスに比較して高い値を示している。*E. coli*におけるFQs耐性機序は，*gyr*Aの変異であることが既に報告されており，今後も耐性株の増加が危惧される。また，*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*において，CFDN耐性株が数パーセント認められた。CFDNのような第三世代セフェム系抗菌薬耐性のメカニズムとしては，第三世代セフェム系抗菌薬分解性ESBLの産生による可能性が高い。成績には示さないが，別に行われたPCR試験で，*E. coli*では36株(3.3%)，*K. pneumoniae*では22株(2.2%)，*P. mirabilis*では72株(10.6%)がESBL産生株であることが明確になった。全国的にもESBL産生株が散発的に分離されており[12]，本サーベイランスでも同様の傾向が示されたと考えられる。特に尿路感染症で*E. coli*についで分離頻度の高い*P. mirabilis*で*E. coli*より高頻度でESBL産生株が出現していることは注目に値

Table 13. *In vitro* activities of drugs against clinical isolates and percentages of isolates susceptible to test drugs on the basis of CLSI.

Species (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC(μg/mL) MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	Susceptiblity(%) Susceptible	Intermediate	Resistant
Haemophilus influenzae (1051)	LVFX	≦0.01～4.0	≦0.01	≦0.01	99.9	0.0	0.1
	CPFX	≦0.01～4.0	≦0.01	≦0.01	99.9	0.0	0.1
	TFLX	≦0.01～4.0	≦0.01	≦0.01	99.9	0.0	0.1
	STFX	≦0.01～0.12	≦0.01	≦0.01	100.0	0.0	0.0
	ABPC	≦0.06～＞64	1.0	4.0	55.4	29.9	14.7
	CVA/AMPC	0.12～16	2.0	8.0	86.0	0.0	14.0
	CCL	0.25～＞64	8.0	64	55.0	11.1	33.9
	CTM	0.12～＞64	2.0	32	39.4	0.0	60.6
	CFDN	≦0.06～16	1.0	4.0	53.1	0.0	46.9
	CAZ	≦0.06～2.0	0.12	0.5	100.0	0.0	0.0
	CTX	≦0.06～2.0	≦0.06	0.5	100.0	0.0	0.0
	IPM	≦0.06～64	0.5	2.0	98.9	0.0	1.1
	MINO	≦0.06～＞64	0.25	0.5	99.1	0.5	0.4
	CAM	0.06～64	2.0	4.0	99.0	0.8	0.2
	AZM	0.03～64	0.5	1.0	99.9	0.0	0.1
	TEL	0.06～64	1.0	2.0	99.8	0.1	0.1
Acinetobacter spp. (834)	LVFX	≦0.06～＞64	≦0.06	1.0	92.3	2.5	5.2
	CPFX	≦0.06～＞64	0.125	2.0	89.8	0.5	9.7
	TFLX	≦0.06～64	≦0.06	0.25	91.5	0.5	8.0
	STFX	≦0.06～＞64	≦0.06	0.25	95.6	2.4	2.0
	ABPC	0.5～＞128	16	64	27.9	35.7	36.3
	CVA/AMPC	0.5～＞128	16	32	34.7	35.3	30.1
	CCL	0.5～＞128	32	128	8.4	15.9	75.7
	CTM	4.0～＞128	32	128	0.0	0.0	100.0
	CFDN	0.125～＞128	2.0	4.0	23.7	50.6	25.7
	CAZ	0.25～＞128	2.0	8.0	93.2	2.2	4.7
	CTX	2.0～＞64	4.0	16	84.1	11.8	4.2
	IPM	≦0.06～＞128	0.125	0.25	97.5	0.7	1.8
	MINO	≦0.06～32	≦0.06	0.125	97.6	1.9	0.5
	CP	0.125～＞128	128	＞128	4.7	1.1	94.2
	ST	≦0.06～＞128	4.0	32	33.7	0.0	66.3

LVFX: Levofloxacin, CPFX: Ciprofloxacin, TFLX: Tosufloxacin, STFX: Sitafloxacin, ABPC: Ampicillin, CVA/AMPC: Clavulanic acid/amoxicillin, CCL: Cefaclor, CTM: Cefotiam, CFDN: Cefdinir, CAZ: Ceftazidime, CTX: Cefotaxime, IPM: Imipenem, MINO: Minocycline, CAM: Clarithromycin, AZM: Azithromycin, TEL: Telithromycin

した。さらに，これらの菌種において，第三セフェム系抗菌薬耐性およびFQs耐性を同時に持つ株が蔓延するようになった場合，治療上極めて困難となる。今回のサーベイランスではESBL産生株の中で，*E. coli*では29株，*K. pneumoniae*では2株，*P. mirabilis*では38株がLVFX耐性であった。今後このような傾向が広まるのかは不明であるが，クローンとして広がる危険性も十分考えられるので，動向を注意深く調べる必要がある。

多剤耐性*Salmonella*は，*S. enterica* serovar Typhimurium DT104において世界的に広がっていることが知られている[13]。さらにこのようなタイプの菌株にFQs耐性が付加された株が出現し,世界的な問題となっている[14]。本サーベイランスにおいても多剤耐性*Salmonella*が認められたが，すべてFQsには感性であった。

BLPAR *H. influenzae*，BLNAR *H. influenzae*もまた世界的に蔓延傾向にある。世界的な傾向としてBLPAR株の分離率がBLNAR株に比べ高いが，本サーベイランスではBLNAR株の分離率がBLPAR株の3倍強と世界的な傾向と異なる特徴が示され，本邦におけるアンピシリン耐性*H. influenzae*の特徴となっている[15]。またBLNARではCFDN耐性が連動していた。本邦では*H. influenzae*感染症に対し，β-ラクタマーゼに極めて安定な第三世代セフェム系抗菌薬が多く使用されることが多い。それ故にペニシリン結合蛋白質PBPsの変異に基づくペニシリン耐性BLNAR株が容易に選択される

Table 14. *In vitro* activities of drugs against clinical isolates and percentages of isolates susceptible to test drugs on the basis of CLSI.

Species (Number of strains)	Antimicrobial agents	MIC (μg/mL)			Susceptiblity (%)		
		MIC range	MIC_{50}	MIC_{90}	Susceptible	Intermediate	Resistant
Pseudomonas aeruginosa UTI (835)	LVFX	≦0.06～＞64	1.0	64	65.7	3.6	30.7
	CPFX	≦0.06～＞64	0.25	32	68.0	2.0	29.9
	TFLX	≦0.06～64	0.25	64	67.7	1.9	30.4
	STFX	≦0.06～32	0.12	8.0	71.0	6.7	22.3
	PIPC	0.12～＞128	4.0	128	88.5	0.0	11.5
	CAZ	≦0.06～＞128	2.0	32	80.0	5.4	14.6
	CTX	0.5～＞128	32	＞128	8.7	49.9	41.3
	CPR	0.25～＞128	8.0	128	67.1	11.9	21.1
	MEPM	≦0.06～＞128	0.5	32	82.4	4.1	13.5
	IPM	≦0.06～＞128	1.0	16	77.4	4.3	18.3
	AZT	≦0.06～＞128	4.0	32	66.3	12.1	21.6
	GM	≦0.06～＞128	2.0	16	81.2	5.3	13.5
	AMK	≦0.06～＞128	4.0	32	89.5	4.0	6.6
Pseudomonas aeruginosa RTI (1049)	LVFX	≦0.06～＞64	0.5	8.0	81.4	4.8	13.8
	CPFX	≦0.06～＞64	0.12	4.0	85.1	3.5	11.3
	TFLX	≦0.06～64	0.12	4.0	84.7	3.1	12.2
	STFX	≦0.06～16	0.12	2.0	88.3	6.5	5.2
	PIPC	≦0.06～＞128	4.0	64	93.0	0.0	7.0
	CAZ	≦0.06～＞128	2.0	16	86.8	5.1	8.1
	CTX	≦0.06～＞128	16	＞128	15.4	55.1	29.5
	CPR	≦0.06～＞128	4.0	32	80.0	9.7	10.3
	MEPM	≦0.06～＞128	0.5	8.0	86.6	5.8	7.6
	IPM	≦0.06～＞128	1.0	16	74.6	7.4	17.9
	AZT	≦0.06～＞128	4.0	32	77.7	11.0	11.3
	GM	≦0.06～＞128	2.0	4.0	92.9	2.2	5.0
	AMK	≦0.06～＞128	4.0	8.0	97.9	0.5	1.6

LVFX: Levofloxacin, CPFX: Ciprofloxacin, TFLX: Tosufloxacin, STFX: Sitafloxacin, PIPC: Piperacillin, CAZ: Ceftazidime, CTX: Cefotaxime, CPR: Cefpirome, MEPM: Meropenem, IPM: Imipenem, AZT: Aztreonam, GM: Gentamicin, AMK: Amikacin

環境が生まれ，BLNARの高分離傾向が生じたものと思われる。フルオロキノロン，マクロライド系抗菌薬に対する耐性株は他国同様非常にまれであった。

*P. aeruginosa*におけるFQs耐性の頻度は，過去6回のサーベイランスと同様，呼吸器感染症由来に比べて尿路感染症由来で明らかに高い。FQsの感染症別使用頻度，投与量，クローン伝播など多岐にわたる要因があると思われるが，背景因子の特定にはいたっていない。一方，*P. aeruginosa*では，カルバペネム系抗菌薬，アミノ配糖体，FQsに同時耐性を示す多剤耐性株による院内感染が問題となっている。本邦でも全国レベルで散発し問題となっている[16]。本サーベイランスにおいて，多剤耐性株は数パーセント見出された。これは，証拠は得られていないが，特定の施設に偏って検出されていたので，院内感染も疑われた。

またモノバクタム以外のβ-ラクタム系抗菌薬を分解するメタロβ-ラクタマーゼは，その主要な遺伝子であるbla IMP-1が転移性であるがゆえに，*P. aeruginosa*をはじめ*S. marcescens*，*K. pneumoniae*，*C. freundii*，*Acinetobacter baumanii*などいくつかの菌種に広がっている[17]。今回のサーベイランスでは*P. aeruginosa*に焦点をあててbla IMP-1の存在も別に調べている。成績には示さないが，*P. aeruginosa* UTI由来で7.2%，RTI由来で1.0%存在し，全国レベルで本酵素産生菌種，菌株が広がりつつある現状が浮き彫りとなった。

以上，今回の感受性調査の成績から，臨床での使用が10年以上経過したFQsに対し，Methicillin-resistant staphylococci，Enterococci，*E. coli*，*N. gonorrhoeae*，*P. aeruginosa*は耐性化傾向が示され

たが，それ以外の菌種では，90%以上の高い感受性が保持されていた。今後も，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，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であろう。

参考文献

1) Hooper, D. C.: Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. Clin. Infect. Dis. (Suppl. 2): S24~28, 2000
2) Croom, K. F. & K. L. Goa: Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. Drugs 63: 2769~2802, 2003
3) Ploy, M. C.; T. Lambert, J. P. Couty, *et al.*: Integrons: an antibiotic resistance gene capture and expression system. Clin. Chem. Lab. Med. 38: 483~487, 2000
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) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performans standards for antimicrobial susceptibility testing; Fifteenth informational Supplement. Approved Standard M100-S15. CLSI 25: 2005
6) Blumberg, H. M.; D. Rimland, D. J. Carroll, *et al.*: Rapid development of ciprofloxacin resistance in methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus*. J. Infect. Dis. 163: 1279~1285, 1991
7) Farrell, D. J.; S. G. Jenkins, S. D. Brown, *et al.*: Emergence and spread of *Streptococcus pneumoniae* with erm(B) and mef (A) resistance. Emerg. Infect. Dis. 11: 851~858, 2005
8) Niederman, M. S.; J. B. Jr. Bass, G. D. Campbell, *et al.*: Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. Am. Rev. Respir. Dis. 148: 1418~1426, 1993
9) 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
10) Forward, K. R.: The epidemiology of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Semin. Respir. Infect. 14: 243~254, 1999
11) Piddock, L. J.; M. Johnson, V. Ricci, *et al.*: Activities of new fluoroquinolones against fluoroquinolone-resistant pathogens of the lower respiratory tract. Antimicrob. Agents Chemother. 42: 2956~2960, 1998
12) 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
13) Davis, M. A.; D. D. Hancock & T. E. Besser: Multiresistant clones of *Salmonella enterica*: The importance of dissemination. J. Lab. Clin. Med. 140: 135~141, 2002
14) Izumiya, H.; K. Mori, T. Kurazono, *et al.*: Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium displaying high-level fluoroquinolone resistance in Japan. J. Clin. Microbiol. 43: 5074~5079, 2005
15) Hasegawa, K.; N. Chiba, R. Kobayashi, *et al.*: Rapidly increasing prevalence of beta-lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b in patients with meningitis. Antimicrob. Agents Chemother. 48: 1509~1514, 2004
16) Takeyama, K.; Y. Kunishima, M. Matsukawa, *et al.*: Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the urine of patients with urinary tract infection. J. Infect. Chemother. 8: 59~63, 2002
17) Walsh, T. R.: The emergence and implications of metallo-beta-lactamases in Gram-negative bacteria. Clin. Microbiol. Infect. 11 (Suppl. 6): S2~9, 2005

IN VITRO SUSCEPTIBILITES TO LEVOFLOXACIN AND VARIOUS ANTIBACTERIAL AGENTS OF 18,639 CLINICAL ISOLATES OBTAINED FROM 77 CENTERS IN 2004

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

MORIHIRO IWATA
Department of Clinical Laboratory, Teaching Hospital of Toho University School of Medicine
and Levofloxacin-Surveillance Group

MAKOTO KANDA, YOSHIKO TSUJIO
and HIROYA KIMOTO
Asahikawa City Hospital

MASAHARU NISHIMURA and KOJI AKIZAWA
Hokkaido University Hospital

KEIKO MATSUDA and TASUKU HAYASHI
Municipal Muroran General Hospital

MAKOTO TOMINAGA
Yamagata University Hospital

TAKUO NAKAGAWA
Kozirakawa Shiseidou Hospital

SHUNKOH TOYOSHIMA
Ogachi Central Hospital

AKIHIRO SUGITA and TATSUMI ITO
Yuri-Kumiai General Hospital

AKIRA SUWABE and KUMIKO YAMAHATA
Iwate Medical University School of Medicine

MITSUOMI KAIMORI, TOSHIHIKO NAKAMURA
and CHIZUKO KAWAMURA
Aomori Prefectural Central Hospital

YOSEI KATAYAMA
Hachinohe City Hospital

MINORU YASUJIMA, TAKESHI KASAI
and MASAHIKO KIMURA
Hirosaki University School of Medicine

MAKOTO MIKI and SUSUMU NAKANOWATARI
Japanese Red Cross Sendai Hospital

MITSUO KAKU, KEIJI KANEMITSU
and HIROYUKI KUNISHIMA
Tohoku University Graduate School of Medicine

MASANORI SAKURAI and JOJI SHIOTANI
Cancer Institute Hospital

JUN OKADA
Kanto Medical Center, NTT EC

AKIKO YONEYAMA
Toranomon Hospital

KAZUNARI KUMASAKA
Nihon University Itabashi Hospital

KAZUHIKO KOIKE
The University of Tokyo Hospital

HIDENORI KOMINAMI, TOSHIYUKI YAMADA
and TOYOKO OGURI
Juntendo University School of Medicine

KIYOAKI WATANABE, YOSHIO KOBAYASHI
and TERUKO OHTAKE
School of Medicine, Keio University

KYOICHI TOTSUKA
Tokyo Women's Medical University Hospital

HIDEYUKI OKAMOTO
Kawaguchi Municipal Medical Center

KENICHIRO YAMAZAKI
Saitama Red Cross Hospital

MOTOI OKADA, HIROMI IKARI
and NAOMI KUROSAWA
Koshigaya Municipal Hospital

MORI MIKIO, ICHINO KANO and EIKO NAGANO
Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

HARUSHIGE KANNO and MASANORI AIHARA
Takane Hospital

SHIGHEFUMI MAESAKI and GIICHI HASHIKITA
Saitama Medical University Hospital

EIJI MIYAJIMA
Yokohama City University Medical Center

MIDORI SUMITOMO
Yokohama City University Hospital

NOBUO YAMANE
Ashikaga Red Cross Hospital

TAMIO IEIRI
Dokkyo Medical University Hospital

KOUICHI ITOH
Jichi Medical School
(Present: Hitachiomiya Saiseikai Hospital)

TAKASHI UCHIDA
University of Yamanashi Hospital

MASAMI MURAKAMI, SACHIE YOMODA
and AYAKO TAKAHASHI
Gunma University Hospital

KAZUHISA INUZUKA
Anjo Kosei Hospital

HIDEO GONDA, TAKANORI YAMASHITA
and IKUO YAMAGUCHI
Toyohashi Municipal Hospital

YOSHINORI FUJIMOTO, SHIOMI ISHIGO
and YUKO ASANO
Ogaki Municipal Hospital

FUMIO KAGEYAMA and ETSUKO SHAKU
Seirei Mikatahara Hospital

HITOSHI GEMMA and KEIICHI UEMURA
Fukuroi Municipal Hospital

TOSHINOBU HORII
Hamamatsu University School of Medicine

HITOSHI YOSHIMURA and MINORU HIRAOKA
Mie Prefectural Shima Hospital

HIDEO WADA
Mie University Graduate School of Medicine

HISASHI BABA
Nagoya University Hospital

SATOSHI ICHIYAMA
Kyoto University Hospital

SHINICHI FUJITA
Kanazawa University Hospital

HIDETOSHI OKABE, KENICHI TATEWAKI and KUNIHIKO MORO
Shiga University of Medical Science

HARUYOSHI YOSHIDA and MASANOBU YAMASHITA
University of Fukui Hospital

TAKESHI FUSHIWAKI
Osaka Hospital, Anti Tuberculosis Association

AKIRA SHIMIZU, TAKAYUKI TAKUBO and TADASHI KUSAKABE
Osaka Medical College Hospital

HAKUO TAKAHASHI and HITOSHI HEIJYOU
Kansai Medical University Hospital

KOJI ASAI and KUNIMITSU KAWAHARA
Osaka Prefectural Medical Center for Respiratory and Allergic Diseases

REIKO SANO
Nara Medical University Hospital

SYUJI MATSUO and MASARU KOMATSU
Tenri Hospital

YOSUKE YUZUKI and NORIO IKEDA
Japan Red Cross Society, Wakayama Medical Center

MASAYUKI SOMA and TSUYOSHI YAMAMOTO
Nishikobe Medical Center

SYOHIRO KINOSITA and SEIJI KAWANO
Kobe University Hospital

TAKESHI KAGEOKA and TOSHIHARU HONGO
Kurashiki Central Hospital

MIKIO OKA and YOSHIHITO NIKI*
Kawasaki Medical School
(*Present: Kurashiki Diichi Hospital)

NOBUCHIKA KUSANO, EIICHIRO MIHARA and MOTOKO NOSE
Okayama University Hospital

MASAO KUWABARA and YOSHIHIRO FUJIUE
Hirosima Prefectural Hospital

YUJI HINODA and NOBUAKI TANAKA
Yamaguchi University Hospital

TOSHIRO OKAZAKI
Tottori University Hospital

JUNICHI MASUDA
Shimane University Hospital

TOMOHIKO TAMINATO and KIYOSHI NEGAYAMA
Kagawa University Hospital

TETSURO SUGIURA
Kochi Medical School

MITSUHARU MURASE
Ehime University School of Medicine

NOBUHISA YAMANE and ISAO NAKASONE
Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

HISAMICHI AIZAWA and JUNICHI HONDA
Kurume University Hospital

AKIHIKO OKAYAMA
University of Miyazaki Hospital

YOSUKE AOKI
Faculty of Medicine, Saga University

HIROAKI MIYANOHARA
Kagoshima University Hospital

KAZUFUMI HIRAMATSU
School of Medicine, Oita University

YOICHI HIRAKATA and SHIGERU KOHNO
Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University Hospital of
Medicine and Dentistry

NAOTAKA HAMAZAKI
Faculty of Medicine, Kyushu University

JUNKO ONO
School of Medicine, Fukuoka University

KAORU OKADA
Kitakyushu Municipal Medical Center
(Present: Oita Red Cross Hospital)

A total of 18,639 clinical isolates in 19 species collected from 77 centers during 2004 in Japan were tested for their susceptibility to fluoroquinolones (FQs) and other selected antibiotics. The common respiratory pathogens, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* showed a high susceptible rate against FQs. The isolation rate of beta lactamase non-producing ampicillin-resistant *H. influenzae* was approximately three times as large as those of western countries. Most strains of Enterobacteriaceae were also susceptible to FQs. The resistance rate of *Escherichia coli* against FQs has however been rapidly increasing so far as we surveyed since 1994. The FQs-resistant rate in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) showed approximately 90% except for 36% of sitafloxacin while FQs-resistant rate in methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) was around 5%. The FQs-resistant rate of methicillin-resistant coagulase negative Staphylococci (MRCNS) was also higher than that of methicillin-susceptible coagulase negative Staphylococci (MSCNS), however, it was lower than that of MRSA. In *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates, 32~34% from UTI and 15~19% of from RTI was resistant to FQs. *Acinetobacter* spp. showed a high susceptibility to FQs. Although FQs-resistant *Neisseria gonorrhoeae* have not been increased in western countries, it is remarkably high in Japan. In this survey, isolates of approximately 85% was resistant to FQs.