

血液材料より分離された肺炎球菌に対する各種抗菌薬の 抗菌活性及びモンテカルロシミュレーションを用いた レスピラトリーキノロン薬の有効性評価

富山化学工業株式会社総合研究所,
東海アンチバイオグラム研究会ワーキンググループ

河元宏史, 野村伸彦, 満山順一
富山化学工業株式会社総合研究所

橋渡彦典
高山赤十字病院検査部

山岡一清
岐阜医療科学大学衛生技術学科

松川洋子
岐阜県立多治見病院臨床検査部

浅野裕子
大垣市民病院医療技術部

松原茂規
松原耳鼻いんこう科医院

澤村治樹
岐阜大学医学部附属病院検査部

宮部高典
公立学校共済組合東海中央病院
臨床検査科

末松寛之
岐阜県厚生農業協同組合連合会
中濃厚生病院微生物検査室

三嶋廣繁
愛知医科大学感染制御部

寺地真弓
飛騨臨床検査センター

渡邊邦友
岐阜大学生命科学総合研究支援センター
嫌気性菌研究分野

(2009年12月28日受付)

2005年4月~2007年2月にかけて岐阜県下の病院から分離された血液由来肺炎球菌28株に対する各種抗菌薬の抗菌活性の測定及びペニシリン及びマクロライド耐性遺伝子の解析を行い, 更にレスピラトリーキノロン薬について, モンテカルロシミュレーションを用いた有効性評価を行った。

分離株に対する各種抗菌薬のMIC₉₀は, garenoxacin (GRNX) 及び moxifloxacin (MFLX) が0.125 µg/mL と最も小さく, 次いで imipenem (IPM) が0.25 µg/mL, tosu-

floxacin (TFLX), meropenem (MEPM) 及び vancomycin (VCM) が $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。ペニシリン結合蛋白質 (PBP) 遺伝子においては、28株中22株が *pbp1a*, *pbp2x* 及び *pbp2b* のいずれか又は複数に変異を有し、7株は、全ての遺伝子に変異を有していた。マクロライド耐性遺伝子においては、22株が *ermB* 及び *mefA* のいずれかを有し、1株は両方の遺伝子を有していた。

モンテカルロシミュレーションを用いた評価では、MIC値に対する常用投与量における area under the curve (*f*AUC, *f*:非蛋白質結合率)の比が、有効性のターゲット値である30以上及び耐性菌出現抑制のターゲット値である125以上を示す確率を算出し、各レスピラトリーキノロン薬について比較した。GRNX及びMFLXは、これらいずれのターゲット値も90%以上の達成確率を示し、更にGRNXは*f*AUC/MIC=250で89.7%の達成確率を示した。

肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) は、市中肺炎及び小児における中耳炎や髄膜炎の代表的な起因菌である。

肺炎球菌では、マクロライド耐性株¹⁾、ペニシリン低感受性株及び耐性株 (Penicillin-intermediate/resistant *Streptococcus pneumoniae*; PISP/PRSP)²⁾ が分離され、近年では、頻度は低いもののキノロン耐性株も徐々に分離されてきており³⁾、その薬剤感受性動向には留意する必要がある。また、肺炎球菌感染症は重篤化しやすく、肺炎球菌性肺炎患者のうち15~30%は菌血症を併発し、その致死率は20%程度にも上る⁴⁾ ことから、肺炎球菌感染による菌血症治療に関するエビデンスを確立していく必要がある。

今回、我々は岐阜県内の医療関連施設から分離された血液由来肺炎球菌の薬剤感受性、ペニシリン及びマクロライド耐性遺伝子の解析を、またレスピラトリーキノロンのモンテカルロシミュレーション (MCS) による解析を実施したので併せて報告する。

I. 材料及び方法

1. 使用菌株

2005年4月~2007年2月にかけて、公立学校共

済組合東海中央病院、大垣市民病院及び高山赤十字病院より分離された血液由来の肺炎球菌28株を使用した。診療科目は、内科:9株、呼吸器科:7株、小児科:7株、救急:3株及びその他:2株であった。各施設でマイクロバンクに一時保存した菌株は、5%綿羊脱線維血液を添加したMueller-Hinton寒天培地 (MHA) 上で純粋培養後、同寒天平板上で増菌し、5代継代以内の単一コロニーを試験に使用した。

2. 使用抗菌薬

β -ラクタム系薬として、penicillin G (PCG), amoxicillin (AMPC), piperacillin (PIPC), cefditoren (CDTR), cefcapene (CFPN), cefotiam (CTM), flomoxef (FMOX), ceftoram (CFTM), imipenem (IPM) 及び meropenem (MEPM) を、キノロン系薬として、levofloxacin (LVFX), norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX), moxifloxacin (MFLX), tosufloxacin (TFLX), pazufloxacin (PZFX), 及び garenoxacin (GRNX) を、その他の系統として、clarithromycin (CAM), vancomycin (VCM) 及び minocycline (MINO) を使用した。

3. 抗菌活性測定

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は、日本化学

療法学会標準法に準じ、5%綿羊脱線維血液加MHA培地を用いた寒天平板希釈法^{5,6)}で行った。感受性及び耐性株の分類は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)の規定⁷⁾を参考とし、表1に示した。

4. 肺炎球菌のペニシリン結合蛋白質遺伝子及びマクロライド耐性遺伝子の検出

ペニシリン結合蛋白質 (PBP) 遺伝子及びマクロライド耐性遺伝子 (*mefA*, *ermB*) の検出には、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 遺伝子検出試薬 ver. 2.0 (湧永製薬株式会社) を用いた。

5. モンテカルロシミュレーション解析

各レスピラトリーキノロンの健常人における薬物動態パラメータ (表2) から、pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 解析より、CLt (クリアランス: L/h) の確率分布に対数正規分布を仮定し、f (非蛋白結合率: %) を考慮して、各種投与方法別 (図1) に10,000例のAUC分布を予測した。また、岐阜県内の医療施設より分離された血液由来肺炎球菌28株の各キノロン薬のMIC分布データ (表3) から無作為にMICを抽出し、AUCとMICを組み合わせて以下の $fAUC_{0-24}/MIC$ 計算式 ($fAUC_{0-24}/MIC = f \times \text{投与量} \times \text{投与回数}/CLt/MIC$) により、達成確率を計算した。こ

表1. 各種抗菌薬に対する感受性及び耐性基準

Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
	感受性 (S)	中等度耐性 (I)	耐性 (R)
PCG	≤ 0.06	0.12-1	≥ 2
AMPC	≤ 2	4	≥ 8
IPM	≤ 0.12	0.25-0.5	≥ 1
MEPM	≤ 0.25	0.5	≥ 1
LVFX	≤ 2	4	≥ 8
MFLX	≤ 1	2	≥ 4
CAM	≤ 0.25	0.5	≥ 1
MINO	≤ 1	2	≥ 4
VCM	≤ 1		

表2. 各種レスピラトリーキノロン薬の薬物動態パラメータ

	LVFX ⁸⁻⁹⁾	TFLX ⁸⁾	MFLX ¹⁰⁾	GRNX ¹¹⁾
CLt ^{a)} (L/h)	10.68 \pm 4.7 (44.0)	35.6 \pm 5.0 (32.9)	10.4 \pm 3.6 (—)	4.00 \pm 0.103 (20.6)
非蛋白結合率 ^{b)} f (%)	96 (69)	62.6	50	25

a) 推定値 \pm 標準誤差 (個体間変動CV%), MFLXは標準的なPK解析結果を引用

b) 遠心限外濾過法による測定, LVFXはゲル濾過法による測定 (括弧内は平衡透析法)

表 3. 2005 年～2007 年に分離された肺炎球菌 28 株の各種抗菌薬に対する感受性分布及び MIC₅₀, MIC₉₀

Antibacterial agent	MIC (µg/mL)														50%	90%			
	≤0.002	0.0039	0.0078	0.0156	0.0313	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16			32	64	128
PCG			1	5	8	6		2		2	4							0.0313	2
AMPC			2	5	12	1		1		2	4	1						0.0313	1
PIPC			1	4	13			1		1	5	2						0.0313	2
CDTR			5	1	1	3	5	6	4	3								0.125	1
CFPN			5	2	1	2	5	5	5	3								0.125	1
CTM							10	5	2	3	3	2	3					0.25	8
FMOX							3	4	14		4	3						0.25	4
CFTM			2	4	3	1	4	1	7	3	3							0.125	2
IPM	1	6	11	3				5	2									0.0078	0.25
MEPM		1	7	7	5	1		3	4									0.0156	0.5
LVFX								11	15	2								1	1
NFLX										1	10	14	1	2				8	16
CPFX									5	16	4	3						1	4
MFLX							2	24	2									0.125	0.125
TFLX							1	10	14	3								0.25	0.5
PZFX										19	8	1						2	4
GRNX			1	2	22	3												0.0625	0.125
CAM			1	2				2	4	3	5	5	1	2				2	>128
VCM							1	3	20	4								0.25	0.5
MINO							3	1			2	3	12	7				8	16

表4. 肺炎球菌 (28株) のPBP遺伝子の変異パターン

PBP遺伝子の変異	株数(%)
なし	6 (21.4)
<i>pbp1a</i>	0 (0)
<i>pbp2x</i>	10 (35.7)
<i>pbp2b</i>	2 (7.14)
<i>pbp1a + pbp2x</i>	2 (7.14)
<i>pbp1a + pbp2b</i>	0 (0)
<i>pbp2x + pbp2b</i>	1 (3.57)
<i>pbp1a + pbp2x + pbp2b</i>	7 (25.0)
total	28 (100)

表5. 肺炎球菌 (28株) のマクロライド耐性遺伝子のパターン

マクロライド耐性遺伝子の種類	株数(%)
なし	5 (17.9)
<i>mefA</i>	10 (35.7)
<i>ermB</i>	12 (42.9)
<i>mefA + ermB</i>	1 (3.57)
total	28 (100)

れらは、SASソフトウェア (Ver. 9.1, SAS Institute Japan 株式会社) を用いて実施した。

II. 結果

1. 薬剤感受性

肺炎球菌に対する抗菌活性を表3に示した。

β -ラクタム系薬では、MIC₅₀はIPMが0.0078 μ g/mLで最も小さく、次いでMEPMで0.0156 μ g/mL、PCG、AMPC、PIPCで0.0313 μ g/mLであった。MIC₉₀は、IPMが0.25 μ g/mLで最も小さく、次いでMEPMで0.5 μ g/mL、AMPC、CDTR、CFPNで1 μ g/mLであった。

キノロン系薬では、MIC₅₀はGRNXが0.0625 μ g/mLで最も小さく、次いでMFLXで0.125 μ g/mL、TFLXで0.25 μ g/mLであった。MIC₉₀

は、GRNX及びMFLXが0.125 μ g/mLで最も小さく、次いでTFLXで0.5 μ g/mLであった。

その他の系統ではMIC₅₀及びMIC₉₀は、VCMが0.25及び0.5 μ g/mLで最も小さい値を示した。

今回調査した28株は、PCG感受性にに基づき、PSSPが20株 (71.4%)、PISP及びPRSPがそれぞれ4株 (14.3%)と分類された。

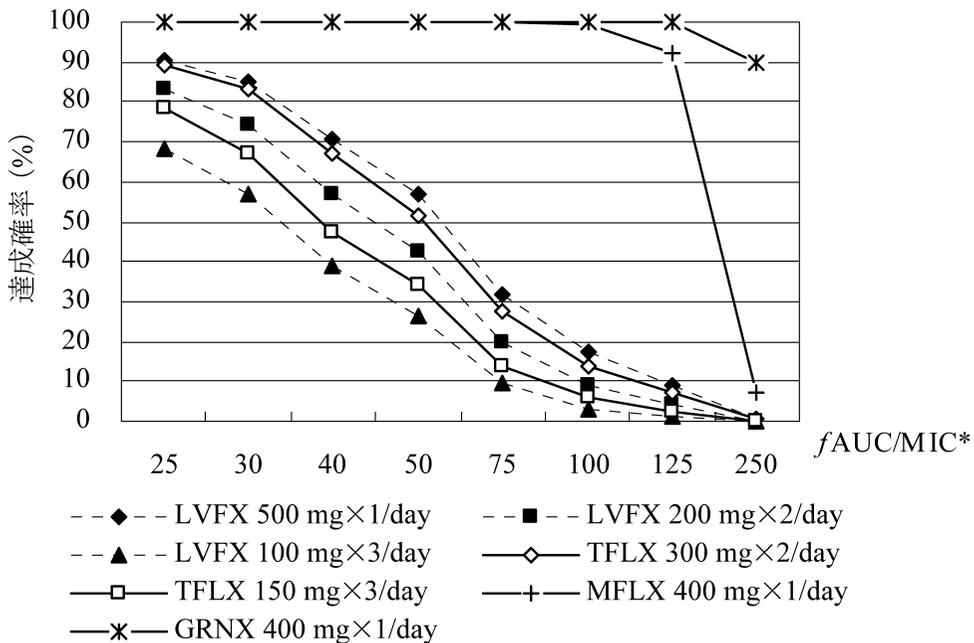
2. 肺炎球菌の遺伝子解析

PBP遺伝子

今回調査した肺炎球菌について検出されたPBP遺伝子の変異を表4に示した。

pbp1a、*pbp2x*及び*pbp2b*の全てに変異を有していた株は28株中7株 (25.0%)であり、これらの株は全て、PCGのMIC値からもPRSP (4株) またはPISP (3株)であった。*pbp2x*にのみ変異を

図1. 肺炎球菌 (28株) に対する各種レスピラトリーキノロン薬の期待有効確率



*fAUC/MIC=f×投与量×投与回数/CLt/MIC, f: 非蛋白質結合率

有する株は10株 (35.7%), *pbp2b*にのみ変異を有する株は2株 (7.14%), *pbp1a*及び*pbp2x*に変異を有する株は2株 (7.14%), *pbp2x*及び*pbp2b*に変異を有する株は1株 (3.57%)であり, 6株 (21.4%)がいずれの遺伝子にも変異を有していなかった。

マクロライド耐性遺伝子

今回調査した肺炎球菌について検出されたマクロライド耐性遺伝子を表5に示した。

*mefA*遺伝子を有する株は10株 (35.7%), *ermB*遺伝子を有する株は12株 (42.9%), *mefA*及び*ermB*遺伝子の両者を有する株は1株 (3.57%)であった。マクロライド耐性遺伝子を有さない株は5株 (17.9%)であった。

3. レスピラトリーキノロンのモンテカルロシミュレーション解析

各種投与方法における, 肺炎球菌に対するレスピラトリーキノロンの期待有効率を図1に示した。

肺炎球菌に有効とされる $fAUC/MIC \geq 30^{10}$ が得られる確率は, GRNX 400 mg×1回/日及びMFLX 400 mg×1回/日で100%であり, 以下, LVFX 500 mg×1回/日で84.8%, TFLX 300 mg×2回/日で83.1%の順であった。また, 耐性菌の出現抑制の点から提言されている $fAUC/MIC \geq 125^{10}$ が得られる確率については, $fAUC/MIC=125$ では, GRNX 400 mg×1回/日で99.9%と最も高く, 次いでMFLX 400 mg×1回/日で92.5%, LVFX 500 mg×1回/日で9.0%であった。 $fAUC/MIC=250$ では, GRNX 400 mg×1回/日で, 89.7%と高い確率が得られた。

III. 考察

肺炎球菌による菌血症は, 世界的に見ても大きなトピックとなっており, サーベイランス結果からは, 地域, 調査期間及び患者背景により違いは

あるものの、入院患者では4%~20%程度の頻度で、主に肺炎から移行するとされている¹²⁻¹⁶。菌血症に移行した場合、適切な治療にもかかわらず、高齢者の30~40%が、また小児及び成人の15~20%程度が死に至ることが報告されている¹⁷。日本国内においても、1980年以降、肺炎による死亡率は高齢者を中心に増加しており、特に、インフルエンザウイルス感染に伴う二次感染の予防策として、実績は必ずしも多くないものの、肺炎球菌ワクチンの有効性も注目されている⁴。

今回、我々は2005年~2007年に分離された血液由来肺炎球菌の薬剤感受性及び遺伝学的解析を行い、更にレスピラトリーキノロン薬について、モンテカルロシミュレーションによる解析を行った。

肺炎球菌におけるPCG低感受性株は、2004年前後までは70%程度と高い頻度で分離されてきた¹⁸⁻²⁰。近年では、若干ではあるが、肺炎球菌におけるペニシリン低感受性株の分離頻度に低下が見られることも報告されており²¹、我々の調査結果は全国的なサーベイランスの結果に合致していた。しかし、近年のサーベイランス結果でも、分離される肺炎球菌の40%以上は β -ラクタム系薬に低感受性であり²¹、感受性動向には今後とも注意が必要である。

肺炎球菌におけるPCG耐性には、PBP遺伝子の変異が関与することが知られている。今回調査した28株のPBP遺伝子の変異パターンについて、生方らの提唱する基準²²⁻²⁴によって分類するとPSSPは6株(21.4%)、PISPは15株(53.6%)、PRSPは7株(25.0%)となり、PSSPの割合は我々の以前の報告¹⁸及び三嶋らの報告²⁵よりも高かった。この結果は、岐阜県で分離された肺炎球菌におけるPCG感受性が回復傾向にあるという可能性を支持するものである。

一方、マクロライド系薬について、今回の調査では67.9%(19/28株)がCAM耐性株であり、佐

藤ら¹⁹や山口ら²¹、Nikiら³の報告をあわせると、2000年以降、我が国の肺炎球菌におけるマクロライド耐性株の割合は60~70%程度で維持されていると考えられた。肺炎球菌におけるマクロライド耐性には、マクロライド排出に関する遺伝子(*mefA*)、アデニンメチラーゼ遺伝子(*ermB*)が関与することが知られている。今回調査した28株のうち23株(82.1%)が、少なくともいずれか一方の遺伝子を有しており、その割合は我々の以前の報告¹⁸と同程度であった。テトラサイクリン(TC)系のMINOについては、島田ら²⁶が、2002年分離株について検討し、TC耐性株の割合が80.6%であることを報告している。今回の調査では78.6%(22株)がMINO耐性株であり、TC系薬剤に対する耐性頻度は経年的に高い水準で推移していることが示唆された。キノロン系薬については、調査した全ての株でLVFXのMIC \leq 2 μ g/mLであり、耐性株は見られなかった。1999年以降の我が国におけるキノロン耐性肺炎球菌の分離頻度は1~2%程度と考えられ^{3,4,19,21,26}、本調査の結果も合わせて考えると、キノロン系薬に対する耐性頻度は他の系統の薬剤に比べて低いことが示唆された。ただし、キノロン耐性肺炎球菌の分離頻度は60歳以上の高齢者で高いとされ²⁷、レスピラトリーキノロンの処方の際には、患者の背景に注意する必要がある。

肺炎球菌感染症の治療には、 β -ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン系薬の高用量投与が推奨されている²⁸。しかし、臨床からのペニシリン低感受性株及びマクロライド低感受性株の分離頻度は依然として高いことから、抗菌活性が強く、組織への移行性が高いレスピラトリーキノロンが注目されている²⁹。国内では既に、sparfloxacin, TFLX, MFLX, GRNX及びsitafoxacinがレスピラトリーキノロンとして使用されており、最近ではLVFX 500mg製剤も承認された。レスピラトリーキノロンは、肺炎球菌に対する抗菌活性が強く組織移行

性も高いため、治療が困難で重篤な感染を引き起こすリスクが高い肺炎球菌を確実に治療することが可能であり、今後、臨床場において更に重要な役割を担うことが予想される。

肺炎球菌に対するレスピラトリーキノロンのモンテカルロシミュレーションを行った結果、 $fAUC/MIC$ が30及び125を達成する確率は、GRNX 400 mg×1回/日及びMFLX 400 mg×1回/日で共に90%以上であった。FIRSOVらは、黄色ブドウ球菌について、キノロン系薬は $fAUC/MIC$ が200の場合に耐性菌の出現や選択がなかったことを報告しており³⁰⁾、これを今回の結果に当てはめた場合、 $fAUC/MIC=250$ の達成確率が約90%を示したGRNX 400 mg×1回/日は、耐性菌出現抑制にも有効であることが示唆された。また、GRNXは、*gyrA*及び*parC*に変異を持つキノロン耐性肺炎球菌に対しても、LVFXの1/32、MFLXの1/8程度のMIC値を示しており³¹⁾、耐性菌の分離頻度が高いとされる高齢者²⁷⁾でも有効である可能性が示唆される。一方、LVFX 500 mg×1回/日は、 $fAUC/MIC=30$ の達成確率は84.8%であったが、 $fAUC/MIC=125$ では、達成確率は9.0%であり、耐性菌出現抑制に対して必ずしも十分ではないと考えられた。

以上、岐阜県下で分離された血液由来肺炎球菌について、 β -ラクタム系薬及びマクロライド系薬に対する低感受性株が分離されたが、キノロン系薬では低感受性株は分離されなかった。また、レスピラトリーキノロン薬について、感受性データを基にしたPK/PD解析を行い、有効性及び耐性菌出現抑制の観点から、GRNXが最も優れていることが示唆された。今後も血液由来肺炎球菌については、薬剤感受性をタイムリーに測定していくと共にPK/PD解析による理論的解析結果を積み重ねることで、感染症患者のリスク低減及び耐性菌出現抑制に有用な情報を提供していきたい。

参考文献

- 1) 馬場駿吉, 木下治二, 森 慶人, 他: 耳鼻咽喉科感染症からの分離菌とマクロライド系各種抗菌物質感受性成績。Jpn. J. Antibiotics 38: 1355~1367, 1985
- 2) 小栗豊子: 肺炎球菌の臨床細菌学的研究 臨床材料からの検出状況, 菌型分布, 薬剤感受性の推移, 特に β -ラクタム剤耐性菌について。Jpn. J. Antibiotics 39: 783~805, 1985
- 3) NIKI, Y.; H. HANAKI, M. YAGISAWA, *et al.*: The first nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. Part 1: a general view of antibacterial susceptibility. J. Infect. Chemother. 14: 279~290, 2008
- 4) 伊藤 稔, 三嶋理晃: 肺炎球菌ワクチンのエビデンス。呼吸と循環 56: 505~508, 2008
- 5) 永山在明, 山口恵三, 渡邊邦友, 他: 抗菌薬感受性測定法検討委員会最終報告(2007年)。日本化学療法学会雑誌 56: 49~57, 2008
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 7) CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Sixteenth informational supplement. M100-S16 26(3): 134~140, 2006
- 8) 三嶋廣繁, 田中香お里, 渡邊邦友: 肺炎球菌およびインフルエンザ菌に対する経口キノロン薬のMonte Carlo Simulationを用いた有効性評価。Jpn. J. Antibiotics 59: 468~473, 2006
- 9) TANIGAWARA, Y.; H. NOMURA, N. KAGIMOTO, *et al.*: Premarketing population pharmacokinetic study of levofloxacin in normal subjects and patients with infectious diseases. Biol. Pharm. Bull. 18: 315~320, 1995
- 10) 河野 茂, 山口恵三, 青木信樹, 他: モキシフロキサシンの基礎と臨床—レスピラトリーキノロンとしての特徴と役割—。Jpn. J. Antibiotics 58: 431~444, 2005
- 11) TANIGAWARA, Y.; H. KASAI & K. NOZAWA: Population pharmacokinetic analysis and monte carlo pharmacodynamics simulations of a

- new quinolone, T-3811ME (Garenoxacin). 43rd Intersci. Confer. Antimicrob. Agents & Chemother. 2003
- 12) MAKI, D. G.: Pneumococcal bacteremia: lessons learned, yet more to learn. Mayo Clinic Proceedings 79: 599~603, 2004
- 13) DESSING, M. C.; S. KNAPP, S. FLORQUIN, *et al.*: CD14 facilitates invasive respiratory tract infection by *Streptococcus pneumoniae*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 175: 604~611, 2007
- 14) METERSKY, M. L.; A. MA, D. W. BRATZLER, *et al.*: Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 169: 342~377, 2004
- 15) LYYTIKÄINEN, O.; P. KLEMETS, P. RUUTU, *et al.*: Defining the population-based burden of nosocomial pneumococcal bacteremia. Arch. Intern. Med. 167: 1635~1640, 2007
- 16) CANET, J. J.; N. JUAN, M. XERCAVINS, *et al.*: Hospital-acquired pneumococcal bacteremia. Clin. Infect. Dis. 35: 697~702, 2002
- 17) BOUZA, E.; V. PINTADO, S. RIVERA, *et al.*: Nosocomial bloodstream infections caused by *Streptococcus pneumoniae*. Clin. Microbiol. Infect. 11: 919~924, 2005
- 18) 満山順一, 山岡一清, 浅野裕子, 他: 岐阜県下における肺炎球菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—2004年—. Jpn. J. Antibiotics 59: 137~151, 2006
- 19) 佐藤かおり, 小松 方, 島川宏一, 他: 近畿地区で分離された *Streptococcus pneumoniae* の抗菌薬耐性状況 (2003年—2004年)。Jpn. J. Antibiotics 58: 221~229, 2005
- 20) 石郷潮美, 玉舎輝彦, 松原茂規, 他: 岐阜県下における肺炎球菌の検出状況と各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 53: 652~659, 2000
- 21) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 他: 2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 62: 346~370, 2009
- 22) UBUKATA, K.; Y. ASAHI, K. OKUZUMI, *et al.*: Incidence of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Japan, 1993–1995. J. Infect. Chemother. 1: 177~184, 1996
- 23) UBUKATA, K.; T. MURAKI, A. IGARASHI, *et al.*: Identification of penicillin and other β -lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* by PCR. J. Infect. Chemother. 3: 190~197, 1997
- 24) NAGAI, K.; Y. SHIBASAKI, K. HASEGAWA, *et al.*: Evaluation of PCR primers to screen for *Streptococcus pneumoniae* isolates and β -lactam resistance, and to detect common macrolide resistance determinants. J. Antimicrob. Chemother. 48: 915~918, 2001
- 25) 三嶋廣繁, 末松寛之, 田中香お里, 他: 岐阜県下における肺炎球菌の疫学解析—2002年—. Jpn. J. Antibiotics 57: 172~186, 2004
- 26) 島田 馨, 中野邦夫, 猪狩 淳, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (2002年)。Jpn. J. Antibiotics 57: 213~245, 2004
- 27) 横田伸一, 佐藤 清, 吉田 繁, 他: フルオロキノロン耐性 *Streptococcus pneumoniae* の検出状況と分子疫学的検討。感染症学雑誌 78: 428~434, 2004
- 28) 社団法人日本呼吸器学会: 「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン。2007
- 29) 館田一博, LIVERMORE D., 石井良和, 他: 進化を遂げる抗菌薬耐性菌の世界における最近の傾向と疫学。化学療法の領域 25: 1928~1939, 2009
- 30) FIRSOV, A. A.; S. N. VOSTROV, I. Y. LUBENKO, *et al.*: *In vitro* pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 47: 1604~1613, 2003
- 31) 高畑正裕, 福田淑子, 二口直子, 他: Garenoxacin の *in vitro* 抗菌活性。日本化学療法学会雑誌 55(S-1): 1~20, 2007

Antibiotic susceptibility of blood-borne *Streptococcus pneumoniae*
and efficacy assessment of respiratory quinolones
using Monte Carlo simulation

Working Group of Tokai Anti-biogram study group

HIROSHI KAWAMOTO, NOBUHIKO NOMURA
and JUNICHI MITSUYAMA
Research Laboratories of
Toyama Chemical Co., Ltd.

KAZUKIYO YAMAOKA
Gifu University of Medical Science

YUKO ASANO
Department of Clinical Laboratory
Medicine, Ogaki Municipal Hospital

HARUKI SAWAMURA
Gifu University School of Medicine

HIROYUKI SUEMATSU
Clinical Laboratories, Chuno Kosei Hospital

MAYUMI TERAJI
Hida Medical Laboratory

HIKONORI HASHIDO
Takayama Red Cross Hospital

YOKO MATSUKAWA
Clinical Laboratories,
Gifu Prefectural Tajimi Hospital

SHIGENORI MATSUBARA
Matsubara Otorhinolaryngology Clinic

TAKANORI MIYABE
Clinical Laboratories, Tokai Central Hospital

HIROSHIGE MIKAMO
Department of Infection Control and
Prevention, Aichi Medical University

KUNITOMO WATANABE
Division of Anaerobe Research, Life
Science Research Center, Gifu University

We analyzed *Streptococcus pneumoniae* isolates from the bloodstream between April 2005 and February 2007. We analyzed isolates of 28 strains from medical facilities in Gifu prefecture to determine antibiotic susceptibility, genotype of penicillin-binding protein (PBP) genes and macrolide resistant genes. We also assessed the efficacy of respiratory quinolones using Monte Carlo simulation. Garenoxacin (GRNX) and moxifloxacin (MFLX) showed the lowest MIC₉₀ value of 0.125 µg/mL, followed by MIC₉₀ of imipenem (IPM) of 0.25 µg/mL and tosufloxacin (TFLX), MIC₉₀ of meropenem (MEPM) and vancomycin (VCM) of 0.5 µg/mL. Twenty-two strains possessed at least one mutation in PBP-encoding genes *pbp1a*, *pbp2x* or *pbp2b* and seven strains possessed all three mutant alleles. Twenty-two strains possessed either of macrolide resistant genes *ermB* or *mefA*, and one strain possessed both. On efficacy assessment, we calculated the probability of target attainment for free-drug area under the curve (*fAUC*)/MIC ratio (*fAUC*/MIC). GRNX and MFLX showed a probability of 90% or more at *fAUC*/MIC of 30 and 125, each considered effective against Gram-positive bacteria and suppression of resistance development, furthermore, GRNX showed a probability of 89.7% at *fAUC*/MIC of 250.