

経口キノロン系薬 prulifloxacin の各種臨床分離株に対する 特定使用成績調査（感受性調査）

河合 伸

杏林大学医学部総合医療学教室

吉田 敦

獨協医科大学病院感染総合対策部臨床検査医学講座

岡崎充宏

杏林大学医学部附属病院臨床検査部

辻原佳人

神奈川県立汐見台病院臨床検査科

犬塚和久

愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院臨床検査技術科

竹内一秀

大阪市立大学医学部附属病院中央臨床検査部

山下順香

社団法人日本海員掖済会神戸掖済会病院臨床検査部

小野寺 一

広島大学病院診療支援部

平石 徹*・井田孝志**・前橋一紀**

明治製菓株式会社 CMC 研究所*, 医薬研究所**

(2010年2月22日受付)

Prulifloxacin [活性本体：ulifloxacin (UFX)] の適応菌種に対する抗菌活性の経年変化の有無を、隔年ごとに3回にわたり特定使用成績調査として実施した。被験菌は、第1回調査として2003年12月より2004年5月までに臨床材料より分離された19菌種534株、第2回調査として2005年12月より2006年5月までに分離された同19菌種805株と第3

回調査として2007年12月より2008年5月に分離された同19菌種863株である。

調査期間にわたって、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)および *Escherichia coli*においてはlevofloxacin非感性株(MSSA, MIC \geq 2 μ g/mL; *E. coli*, MIC \geq 4 μ g/mL)の分離頻度が、それぞれ0%から11.8%, 14.6%から20.8%に増加し、キノロン系薬に対する低感受性が認められた。これらにおいてはUFXに対する感受性の低下が見られたが、UFXの*E. coli*に対する抗菌力は供試したキノロン系薬の中で最も強く、MIC₉₀はlevofloxacinの1/2から1/4の値を示した。一方、*Klebsiella pneumoniae*においてはキノロン系薬への感性化が認められ、UFXのMIC₉₀は0.25 μ g/mLから0.03 μ g/mLに低下していた。また、*Pseudomonas aeruginosa*に対するUFXの抗菌力は試験に供したキノロン系薬の中で最も強く、本菌に対する感受性の変化も見られなかった。*Streptococcus pneumoniae*においては、第3回調査でキノロン系薬に対する感受性が大きく低下した菌株の出現をみたが、UFXを含むいずれの薬剤のMIC₉₀に変化はみられなかった。他の菌種については、調査時期に多少の感受性の変動は認められたものの、明らかな耐性化、感性化の傾向は認められなかった。腸管感染症の起炎菌である *Salmonella* 属菌、*Shigella* 属菌に対してもUFXは良好な抗菌活性を示し、0.12 μ g/mLで全ての菌株の発育を抑制していた。

Prulifloxacin (PUFX)は2002年12月に上市された経口用キノロン系薬であり、本剤の活性本体であるulifloxacin (UFX)は、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌活性を示す^{1,2)}。特に、緑膿菌に対しては、菌体内への移行性が優れており、短時間において優れた殺菌効果が認められる^{3,4)}。PUFXを含むキノロン系抗菌薬は、様々な感染症に対し広く適用できる重要な抗菌薬の1つであるが、一方で耐性菌の出現、増加が問題になっている。以前より、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)や緑膿菌におけるフルオロキノロン耐性が問題とされていたが、その後、大腸菌、淋菌などにおいても耐性菌の出現と増加が数多く報告されている。このような耐性菌の増加を防止するために、抗菌薬の適正使用を推し進めることが重要であり、その一助として臨床分離株における感受性情報の把握が必要となる。そこで今回、特定使用成績調査として、2003年12月より2008年5月までを隔年ごとに3回に亘り収集したPUFXの各種適応菌種の臨床分離株

を用いて、UFXならびに他のキノロン系抗菌薬に対する感受性推移について検討した。

材料と方法

1. 使用薬剤

Ulifloxacin (UFX, 日本新薬株式会社), ofloxacin (OFLX, Sigma-Aldrich Co.), levofloxacin (LVFX, Sequoia Research Products Ltd.), ciprofloxacin (CPFX, Sequoia Research Products Ltd.), gatifloxacin (GFLX, Sequoia Research Products Ltd.), tosufloxacin (TFLX, Sequoia Research Products Ltd.)の力価の明らかな標品を使用した。溶解に際しては1/10容の0.1 mol NaOH及び9/10容の滅菌水を用いて、UFX, OFLX, LVFX, CPFX及びGFLXは640 μ g力価/mLに、TFLXは160 μ g力価/mLとなるように用時溶解した。

Table 1. 参加医療機関

広島大学病院(旧広島大学医学部・歯学部附属病院)
大阪市立大学医学部附属病院
獨協医科大学病院
愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院
神奈川県立汐見台病院(旧神奈川県衛生看護専門学校付属病院)
杏林大学医学部付属病院*
社団法人日本海員掖済会神戸掖済会病院**

* : 第2, 第3回目のみ ** : 第3回目のみ

2. 使用菌株

2003年12月より2004年5月までの6カ月間(第1回), 2005年12月より2006年5月までの6カ月間(第2回), 2007年12月より2008年5月までの6カ月間(第3回)にTable 1に示した施設において分離された19菌種, 計2,202株(第1回: 534株, 第2回: 805株, 第3回: 863株)を被験菌とした。

3. 最小発育阻止濃度(MIC)の測定

Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* (MSSE), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.ならびに *Pseudomonas aeruginosa* は Trypticase® Soy Agar (Nippon Becton Dickinson Co., Ltd.) に塗抹し, 35°Cで18時間培養した。発育した平板上の菌を同培地にて継代し, 同条件下で18時間増菌培養した。*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* は Sheep Blood Agar (T) (Nippon Becton Dickinson Co., Ltd.) に塗抹し, *Haemophilus influenzae* は Chocolate II Agar (Nippon Becton Dickinson Co., Ltd.) に塗抹し, 35°C, 5~6% CO₂条件下で18時間培

養した。*Peptostreptococcus* spp. は GAM寒天培地「ニッスイ」(日本製薬株式会社)に塗抹し, 35°C, 嫌気条件下で42時間培養した。発育した平板上の菌を同培地にて継代し, 同条件下で42時間増菌培養した。増菌培養された各菌株を McFarland 0.5の濁度となるよう Difco™ Mueller-Hinton broth (MHB, Becton, Dickinson and Company)に懸濁し(約10⁸ CFU/mL), さらに, これらの菌液をMHBにて100倍希釈し, 約10⁶ CFU/mLに調整したものを接種菌液とした。

薬剤感受性は寒天平板希釈法により実施し, MSSA, MSSE, *E. faecalis*, *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *P. aeruginosa*を対象とした測定では Difco™ Mueller-Hinton agar (MHA, Difco)を, *P. vulgaris*ならびに *P. mirabilis*を対象とした測定ではMHBに Bacto™ Agar (Becton, Dickinson and Company)を3%の割合に添加した寒天培地を, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*を対象とした測定ではウマ無菌脱繊維素血液を5%の割合に添加したMHAを, *H. influenzae*を対象とした測定では約80°Cに加温したMHAにウマ無菌脱繊維素血液を5%の割合に添加して作製したチョコレート寒天平板を, *Peptostreptococcus* spp.を対象とした測定では GAM寒天培地「ニッスイ」を用いた。寒天平板に含有される薬剤濃度は, 2倍希釈系列

で UFX, OFLX, LVFX, CPFX, GFLX では 0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に, TFLX では 0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に調製した。

前述の接種菌液をマイクロプランター (佐久間製作所) を用いて薬物含有寒天平板に接種 (約 $10^4\text{CFU}/\text{spot}$) し, MSSA, *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *P. aeruginosa* は 35°C , 18 時間, *E. faecalis* は 35°C , 20 時間, MSSE は 35°C , 24 時間, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* は 5~6% CO_2 条件下で 35°C , 18 時間, *Peptostreptococcus* spp. は嫌気条件下で 35°C , 42 時間培養した後, 接種菌の発育を肉眼的に観察し, MIC を判定した。

結果

1. 被験菌株の内訳

試験に供した 2,202 株について, 分離された臨床材料を菌種別に示した (Table 2)。MSSA, *S. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* は喀痰からの分離頻度が高かった。*E. faecalis*, *E. coli*, *C. freundii*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis* は尿からの分離頻度が高かった。*S. pyogenes* は鼻腔・咽頭から, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* は喀痰と鼻腔・咽頭からの分離頻度が高かった。MSSE は血液から, *Salmonella* spp., *Shigella* spp. は糞便から, *Peptostreptococcus* spp. は膿からの分離頻度が高かった。*E. cloacae*, *K. pneumoniae* は喀痰で分離頻度が最も高かったが, 様々な臨床材料から分離されていた。

2. 薬剤感受性の経年変化

各回の収集期間において, 10 株以上収集できた 15 菌種と第 1 回の収集株数は 6 株であったが第 2

回, 第 3 回に計 64 株を収集できた MSSE について, 各調査期間の MIC 範囲および 50% MIC (MIC_{50}) と 90% MIC (MIC_{90}) を Table 3 および 4 に示した。

(1) グラム陽性球菌 (Table 3)

MSSA に対する UFX の MIC_{50} は, 3 回の調査期間を通して概ね 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度と変化は見られなかったが, MIC_{90} は, 第 1 回: 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 第 2 回: 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 第 3 回: 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と明らかな上昇が認められた。同様の傾向は, 他のキノロン系薬においても見られた。また, UFX の抗菌力は TFLX や GFLX に比較し弱かった。

S. pyogenes, *E. faecalis* では経年的な感受性の変化は見られず, UFX の MIC_{90} は前者で 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 後者で 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。*S. pneumoniae* では, UFX の MIC_{50} , MIC_{90} に年次変化は見られなかったが, 第 3 回の調査ではそれ以前には見られなかった 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の MIC を示すキノロン系薬耐性株 (LVFX の MIC: 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) が 1 株みられた。MSSE は第 2 回の調査で UFX の MIC_{90} が 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と MSSA より高い値を示したが, 第 3 回の調査では 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に低下していた。MSSA を除く上記菌種に対する UFX の抗菌力は LVFX, CPFX のそれと同等かやや強く, OFLX のそれよりは強かった。

(2) グラム陰性菌 (Table 4)

E. coli に対する UFX の抗菌力は, 今回評価したキノロン系薬の中で最も強かったが, MIC_{90} は, 第 1 回: 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 第 2 回: 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 第 3 回: 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と上昇傾向が認められた。また, *P. mirabilis* においても *E. coli* と同じような傾向が認められ, ほぼ全ての薬剤において第 3 回の MIC_{90} は第 1 回のそれより 8 倍以上上昇していた。

一方, *K. pneumoniae* では, UFX の MIC_{90} が第 1 回: 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 第 2 回: 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 第 3 回: 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と逆に低下している傾向が認められた。また, *P. aeruginosa* においても第 2 回, 第

Table 2. 菌種別分離材料

菌種	合計		喀痰		鼻腔・咽頭		耳漏		血液		尿		膿		糞便		その他	
	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%	株数	%
<i>Staphylococcus aureus</i> *	179	56.31	37	20.7	8	4.5	14	7.8	9	5.0	17	9.5	6	3.4	32	17.9		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> *	70	1.4	8	11.4	-	-	17	24.3	2	2.9	10	14.3	3	4.3	29	41.4		
<i>Streptococcus pyogenes</i>	115	7.61	48	41.7	7	6.1	2	1.7	2	1.7	21	18.3	-	-	28	24.3		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	155	77.49	49	31.6	5	3.2	11	7.1	-	-	5	3.2	-	-	8	5.2		
<i>Enterococcus faecalis</i>	160	4.25	11	6.9	-	-	9	5.6	69	43.1	10	6.3	4	2.5	53	33.1		
<i>Escherichia coli</i>	183	11.60	6	3.3	1	0.5	24	13.1	81	44.3	7	3.8	24	13.1	29	15.8		
<i>Enterobacter cloacae</i>	124	32.25	15	12.1	1	0.8	8	6.5	19	15.3	11	8.9	14	11.3	24	19.4		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	96	36.37	8	8.3	2	2.1	5	5.2	18	18.8	1	1.0	6	6.3	20	20.8		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	167	47.28	16	9.6	1	0.6	12	7.2	30	18.0	8	4.8	19	11.4	34	20.4		
<i>Citrobacter freundii</i>	106	10.94	4	3.8	1	0.9	7	6.6	38	35.8	3	2.8	22	20.8	21	19.8		
<i>Serratia marcescens</i>	133	49.36	16	12.0	1	0.8	5	3.8	23	17.3	8	6.0	3	2.3	28	21.1		
<i>Proteus vulgaris</i>	59	3.51	-	-	-	-	3	5.1	24	40.7	3	5.1	14	23.7	12	20.3		
<i>Proteus mirabilis</i>	130	16.12	1	0.8	1	0.8	3	2.3	69	53.1	12	9.2	10	7.7	18	13.8		
<i>Shigella</i> spp.	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	100	-	-		
<i>Salmonella</i> spp.	36	-	-	-	-	-	-	-	2	5.6	-	-	34	94.4	-	-		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	188	78.41	8	4.3	4	2.1	5	2.7	28	14.9	14	7.4	15	8.0	36	19.1		
<i>Haemophilus influenzae</i>	166	70.42	76	45.8	5	3.0	3	1.8	-	-	2	1.2	-	-	10	6.0		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	109	53.48	46	42.2	3	2.8	-	-	-	-	-	-	-	-	7	6.4		
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	21	-	-	-	-	-	-	-	3	14.3	10	47.6	1	4.8	7	33.3		

*: methicillin-susceptible

Table 3. 各種キノロン系薬のグラム陽性菌に対する抗菌力

菌種	薬剤*	第1回目 (2003年~2004年)			第2回目 (2005年~2006年)			第3回目 (2007年~2008年)					
		range	50%	90%	range	50%	90%	range	50%	90%			
<i>Staphylococcus aureus</i>	UFX	0.12	2	0.5	1	0.12	>64	0.25	2	0.25	>64	0.5	8
	OFLX	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	64	0.5	1	0.12	>64	0.5	8
	LVFX	0.12	0.5	0.25	0.25	0.12	32	0.25	0.5	0.12	32	0.25	4
	CPFx	0.12	1	0.5	0.5	0.12	>64	0.25	2	0.12	>64	0.5	8
	GFLX	0.06	0.25	0.06	0.12	0.03	16	0.06	0.25	0.06	8	0.12	2
	TFLX	0.03	0.12	0.06	0.06	0.016	16	0.03	0.25	0.016	>16	0.06	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	UFX	0.12	0.12	NA**	NA	0.06	16	0.12	8	0.12	8	0.25	0.5
	OFLX	0.25	0.25	NA	NA	0.25	32	0.5	8	0.5	32	0.5	1
	LVFX	0.12	0.25	NA	NA	0.12	16	0.25	4	0.25	8	0.25	0.5
	CPFx	0.12	0.12	NA	NA	0.06	16	0.12	8	0.12	16	0.25	0.5
	GFLX	0.06	0.12	NA	NA	0.06	4	0.12	2	0.12	4	0.12	0.25
	TFLX	0.06	0.06	NA	NA	0.03	8	0.06	4	0.06	16	0.06	0.25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	UFX	0.12	1	0.25	1	0.12	1	0.25	1	0.12	1	0.25	1
	OFLX	0.5	4	1	4	0.5	8	2	4	0.5	8	2	4
	LVFX	0.25	2	0.5	2	0.25	2	1	2	0.25	4	1	2
	CPFx	0.25	2	0.5	2	0.25	4	0.5	4	0.25	4	0.5	2
	GFLX	0.12	0.5	0.25	0.5	0.12	1	0.25	1	0.12	2	0.25	0.5
	TFLX	0.03	1	0.12	0.5	0.06	1	0.25	1	0.06	2	0.12	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	UFX	0.12	4	1	2	0.5	4	1	2	0.25	32	1	1
	OFLX	0.5	4	1	2	1	8	2	2	1	16	1	2
	LVFX	0.25	2	0.5	1	0.25	2	1	1	0.5	8	1	1
	CPFx	0.12	4	1	2	0.5	2	1	2	0.25	32	0.5	1
	GFLX	0.06	0.5	0.25	0.25	0.12	1	0.25	0.5	0.12	4	0.25	0.5
	TFLX	0.03	0.25	0.12	0.25	0.06	0.5	0.12	0.25	0.06	4	0.12	0.25
<i>Enterococcus faecalis</i>	UFX	0.5	>64	1	64	0.5	64	1	64	0.5	>64	1	64
	OFLX	1	>64	2	>64	1	>64	2	>64	2	>64	4	>64
	LVFX	0.5	64	1	64	0.5	>64	1	64	1	>64	2	64
	CPFx	0.5	64	1	32	0.5	64	1	32	0.5	>64	1	32
	GFLX	0.12	16	0.5	16	0.25	32	0.5	16	0.5	64	1	32
	TFLX	0.12	>16	0.25	>16	0.12	>16	0.5	>16	0.25	>16	0.5	>16

* UFX, ulifloxacin; OFLX, ofloxacin; LVFX, levofloxacin; CPFx, ciprofloxacin; GFLX, gatifloxacin; TFLX, tosufloxacin.

** NA: not available

Table 4. 各種キノロン系薬のグラム陰性菌に対する抗菌力

菌種	第1回目(2003年~2004年)			第2回目(2005年~2006年)			第3回目(2007年~2008年)						
	range	50%	90%	range	50%	90%	range	50%	90%				
<i>Escherichia coli</i>	UFX	0.016	8	0.016	2	0.03	16	0.03	4	0.016	32	0.03	8
	OFLX	0.06	32	0.06	8	0.03	64	0.06	16	0.03	>64	0.12	16
	LVFX	0.03	16	0.03	4	0.06	32	0.06	16	0.03	64	0.06	16
	CPFX	≤0.008	32	0.016	8	0.016	64	0.016	16	0.016	64	0.03	32
	GFLX	0.016	16	0.03	4	0.03	16	0.03	8	0.03	32	0.06	8
TFLX	0.016	>16	0.016	8	0.03	>16	0.03	>16	0.03	>16	0.03	16	
<i>Enterobacter cloacae</i>	UFX	≤0.008	8	0.016	0.25	0.016	1	0.016	0.25	0.016	0.5	0.03	0.12
	OFLX	0.03	32	0.06	1	0.03	4	0.06	1	0.06	2	0.06	0.5
	LVFX	0.016	16	0.03	0.5	0.016	2	0.06	0.5	0.03	1	0.06	0.25
	CPFX	≤0.008	16	0.016	0.25	0.008	1	0.016	0.25	0.008	1	0.03	0.12
	GFLX	0.008	8	0.06	0.5	0.016	1	0.03	0.5	0.016	1	0.06	0.25
TFLX	≤0.008	8	0.03	0.5	0.008	2	0.03	0.5	0.008	2	0.03	0.25	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	UFX	0.016	2	0.016	2	0.016	0.25	0.03	0.03	0.016	0.25	0.03	0.06
	OFLX	0.06	16	0.12	16	0.03	2	0.12	0.12	0.03	2	0.12	0.25
	LVFX	0.03	8	0.06	8	0.03	1	0.06	0.06	0.03	1	0.06	0.12
	CPFX	0.016	4	0.03	4	0.008	0.25	0.03	0.03	0.008	0.25	0.03	0.06
	GFLX	0.03	8	0.06	8	0.03	1	0.06	0.12	0.03	1	0.06	0.25
TFLX	0.016	4	0.03	4	0.016	0.25	0.03	0.06	0.016	0.25	0.03	0.12	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	UFX	≤0.008	0.25	0.016	0.25	0.016	1	0.03	0.12	0.016	0.25	0.03	0.03
	OFLX	0.03	2	0.12	1	0.06	8	0.12	0.5	0.03	2	0.12	0.25
	LVFX	0.016	1	0.06	0.5	0.03	4	0.06	0.25	0.03	1	0.06	0.12
	CPFX	≤0.008	0.5	0.03	0.25	0.016	2	0.03	0.12	0.016	0.5	0.03	0.06
	GFLX	≤0.008	1	0.06	0.5	0.03	2	0.06	0.25	0.016	2	0.06	0.12
TFLX	≤0.008	0.5	0.03	0.25	0.016	2	0.03	0.06	0.016	1	0.03	0.06	
<i>Citrobacter freundii</i>	UFX	≤0.008	8	0.03	0.12	0.016	16	0.06	1	0.008	1	0.03	0.12
	OFLX	0.06	32	0.12	1	0.06	>64	0.25	8	0.03	16	0.25	1
	LVFX	0.03	16	0.12	1	0.03	64	0.12	4	0.03	8	0.12	1
	CPFX	≤0.008	16	0.03	0.25	0.016	32	0.06	2	0.008	2	0.03	0.5
	GFLX	0.03	8	0.12	1	0.03	32	0.25	4	0.03	4	0.25	1
TFLX	0.016	>16	0.06	1	0.016	>16	0.12	2	0.016	2	0.12	0.5	
<i>Serratia marcescens</i>	UFX	0.03	64	0.03	0.5	0.03	16	0.06	0.5	0.03	4	0.06	0.5
	OFLX	0.12	>64	0.25	2	0.12	64	0.25	4	0.06	16	0.25	4
	LVFX	0.06	64	0.12	1	0.06	32	0.25	2	0.03	8	0.25	2
	CPFX	0.03	64	0.12	0.5	0.03	32	0.06	1	0.03	8	0.12	1
	GFLX	0.06	32	0.25	1	0.06	32	0.25	2	0.03	4	0.25	2
TFLX	0.06	>16	0.25	0.5	0.06	>16	0.25	2	0.03	8	0.25	2	

* UFX, ulifloxacin; OFLX, ofloxacin; LVFX, levofloxacin; CPFX, ciprofloxacin; GFLX, gatifloxacin; TFLX, tosufloxacin.

Table 4. つづき

菌種	薬剤*	第1回目(2003年~2004年)			第2回目(2005年~2006年)			第3回目(2007年~2008年)			
		range	50%	90%	range	50%	90%	range	50%	90%	
<i>Proteus vulgaris</i>	UFX	0.03	4	0.12	0.03	0.25	0.06	0.016	2	0.03	0.12
	OFLX	0.12	16	0.5	0.06	4	0.12	0.12	16	0.12	2
	LVFX	0.06	8	0.25	0.06	1	0.06	0.06	8	0.12	1
	CPFX	0.03	8	0.12	0.16	0.5	0.03	0.03	4	0.06	0.5
	GFLX	0.12	16	0.12	0.12	2	0.25	0.12	32	0.25	2
TFLX	0.06	16	0.25	0.06	4	0.12	0.5	>16	0.12	4	
<i>Proteus mirabilis</i>	UFX	0.03	8	0.06	0.03	16	0.06	0.03	32	0.06	8
	OFLX	0.12	16	0.25	0.12	>64	0.25	0.06	>64	0.25	32
	LVFX	0.06	4	0.12	0.06	>64	0.12	0.03	>64	0.25	16
	CPFX	0.03	16	0.06	0.16	>64	0.06	0.16	>64	0.06	32
	GFLX	0.12	16	0.25	0.12	64	0.5	0.12	>64	0.5	32
TFLX	0.06	16	0.12	0.06	>16	0.25	0.06	>16	0.25	>16	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	UFX	0.016	32	0.12	0.06	16	0.12	0.016	64	0.12	2
	OFLX	0.06	>64	2	0.5	64	1	0.06	>64	1	16
	LVFX	0.03	>64	1	0.25	32	0.5	0.03	>64	1	8
	CPFX	0.016	>64	0.25	0.06	32	0.12	≤0.008	>64	0.25	2
	GFLX	0.03	>64	1	0.25	32	1	0.03	>64	1	8
TFLX	0.016	>16	0.5	0.06	>16	0.25	0.016	>16	0.25	2	
<i>Haemophilus influenzae</i>	UFX	0.016	0.12	0.03	0.016	0.06	0.03	0.016	0.25	0.03	0.06
	OFLX	0.16	0.25	0.03	0.16	0.25	0.03	0.03	0.5	0.06	0.06
	LVFX	≤0.008	0.12	0.016	≤0.008	0.06	0.016	0.016	0.25	0.03	0.03
	CPFX	≤0.008	0.12	0.016	≤0.008	0.06	0.016	0.03	0.25	0.016	0.03
	GFLX	≤0.008	0.25	0.016	≤0.008	0.12	0.016	0.03	0.12	0.016	0.03
TFLX	≤0.008	0.25	≤0.008	≤0.008	0.06	0.016	0.03	≤0.008	0.12	0.016	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	UFX	0.06	0.12	0.12	0.06	0.12	0.06	0.03	1	0.12	0.12
	OFLX	0.06	0.12	0.06	0.06	0.25	0.12	0.06	2	0.12	0.12
	LVFX	0.03	0.06	0.06	0.03	0.12	0.06	0.03	2	0.06	0.06
	CPFX	0.03	0.06	0.06	0.16	0.06	0.03	0.03	1	0.06	0.06
	GFLX	0.03	0.06	0.03	0.06	0.06	0.03	0.06	0.5	0.06	0.06
TFLX	≤0.008	0.016	0.016	≤0.008	0.03	0.016	0.03	0.5	0.03	0.03	

* UFX, ulifloxacin; OFLX, ofloxacin; LVFX, levofloxacin; CPFX, ciprofloxacin; GFLX, gatifloxacin; TFLX, tosfloxacin.

Table 5. *Salmonella* 属菌に対する各種キノロン系薬の抗菌力

薬剤*	(n=36)									
	MIC (μ g/mL) / 株数								MIC (μ g/mL)	
	≤ 0.008	0.016	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	50%	90%
UFX		4	23	4	5				0.03	0.12
OFLX				2	28		4	2	0.12	0.5
LVFX				29	1	1	5		0.06	0.5
CPFX	1	7	22	1	2	3			0.03	0.12
GFLX			3	27		4	2		0.06	0.25
TFLX		1	20	9	1	3	2		0.03	0.25

* UFX, ulifloxacin; OFLX, ofloxacin; LVFX, levofloxacin; CPFX, ciprofloxacin; GFLX, gatifloxacin; TFLX, tosufloxacin.

Table 6. *Peptostreptococcus* 属菌に対する各種キノロン系薬の抗菌力

薬剤*	(n=21)												
	MIC (μ g/mL) / 株数											MIC (μ g/mL)	
	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	50%	90%
UFX		1	3	5	2	2	1	4	3			2	32
OFLX				4	2	2	2	1	4	1	5	16	>64
LVFX			4	2	2	2	1	4	1	2	3	8	>64
CPFX			2	7	1		2	3	5	1		8	32
GFLX		5	4			4	5			3		4	64
TFLX	1	8	1	3	1		6		1			1	8

* UFX, ulifloxacin; OFLX, ofloxacin; LVFX, levofloxacin; CPFX, ciprofloxacin; GFLX, gatifloxacin; TFLX, tosufloxacin.

3回のMIC₉₀の方が第1回のそれより低値であり、わずかに感受性化している傾向が認められた。

E. cloacae, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *H. influenzae*は調査期間を通してUFXに対する感受性にほとんど変化は見られず、また、*E. aerogenes*, *C. freundii*では調査時期により若干の感受性の変動は認められたものの、耐性菌の増加もしくは減少を示唆する一定の傾向は見られなかった。*M. catarrhalis*は調査期間を通してUFXに対する感受性にほとんど変化は見られなかったが、第3回の調査ではそれ以前には見られなかった1 μ g/mLのMICを示す株が1株みられた。

3. *Salmonella* 属菌, *Shigella* 属菌, *Peptostreptococcus* 属菌に対する抗菌力

Salmonella spp., *Shigella* spp., *Peptostrepto-*

coccus spp.については、収集菌株数が少なかったことから、全調査期間を通して収集した菌株についてUFXの抗菌力を他剤と比較検討した。

Salmonella spp. (計36株)に対するUFXの抗菌力はCPFXとほぼ同等であり(MIC₉₀は共に0.12 μ g/mL), GFLX, TFLXよりやや強く, OFLX, LVFXより明らかに強かった(Table 5)。また、*Shigella* spp.に対し、UFXは5株全てを0.03 μ g/mLの濃度で発育を阻止した。

Peptostreptococcus spp. (計21株)に対するUFXの抗菌力はTFLXに次いで強かったが、そのMIC₅₀, MIC₉₀はそれぞれ2および32 μ g/mLと高かった(Table 6)。

考察

今回、PUFXが上市された1, 3, 5年後に臨床材料から分離された各種病原細菌の、本剤の活性本体であるUFXと同系の比較対照薬に対する感受性を調査した。今回調査した菌株においては、薬剤間に抗菌力の強弱はあるものの、交叉耐性が認められ、UFXのみに、もしくは、特定のキノロン系薬のみに感受性低下をきたすような特異的な耐性菌は見られなかった。

感受性の年次推移を見たところ、MSSA, *E. coli*, *P. mirabilis*においてUFXを含むキノロン系薬のMIC₉₀が経年的に上昇していることが明らかとなった。また、第1回の収集株が少なかった*P. mirabilis*を除いたMSSA, *E. coli*について、LVFX非感性(CLSIの基準)菌の分離頻度を見てみると、MSSA (MIC \geq 2 μ g/mL)では0%, 7.9%, 11.8%に、*E. coli* (MIC \geq 4 μ g/mL)では14.6%, 19.0%, 20.8%といずれにおいても経年的な非感性菌の増加が見られている。レボフロキサシンサーベイランスグループが行った2002年⁵⁾, 2004年⁶⁾, 2007年⁷⁾の調査では、MSSAのLVFXに対する非感性率は4.7%, 5.5%, 6.8%と報告されており、非感性菌の増加はわずかに見られるものの、本検討のような急激な耐性菌の増加は観察されていない。そこで、第3回の調査で分離されたLVFX非感性菌の内訳を施設別に見てみたところ、9株中7株が2つの施設からの分離株であった。従って、MSSAにおけるキノロン系薬耐性は、一部の施設で進行がみられるものの、全国的な規模で急速な拡散が進んでいる状況には至っていないと考えられる。一方、*E. coli*においては、レボフロキサシンサーベイランスグループの非感性率の推移と我々の調査での推移との間に大きな差は見られなかった。また、第3回の調査におけるLVFX非感性菌の施設別内訳を見てみると、1つの施設で分離頻度がやや高かったが、MSSAのような顕

Table 7. 臨床材料別 Levofloxacin 非感性 *E. coli* の分離頻度

分離材料	分離株数	非感性株数	分離頻度(%)
喀痰	11	4	36.4
鼻腔・咽頭	6	0	(0/6)
耳漏	1	0	(0/1)
血液	24	1	4.2
尿	81	15	18.5
膿	7	3	(3/7)
糞便	24	6	25.0
その他	29	5	17.2
合計	183	34	18.6

著な偏りは見られなかった。

*E. coli*におけるキノロン系薬耐性は、単純性尿路感染症において問題視されており、実際、尿路系の臨床材料からその多くが分離されている^{8,9)}。今回、LVFX非感性*E. coli*が分離される背景を知るため、臨床材料別に見たところ、分離株数としては尿(15株)が最も多かったが、比率としては糞便(25.0%)や喀痰(36.4%)の方が尿(18.5%)のそれよりも高いという結果が得られた(Table 7)。膿、喀痰由来*E. coli*のキノロン系薬耐性については、分離株数自体が少なく、結論を出すには更なる調査が必要であるが、大規模な疫学調査においても喀痰由来*E. coli*にキノロン系薬耐性の頻度が高いという報告もある⁹⁾。一方、*K. pneumoniae*では*E. coli*と異なり、キノロン系抗菌薬に対してむしろ感性化の傾向が認められた。この理由は明らかではないが、*E. coli*では一部の食肉や長期保菌者がキノロン系薬耐性菌のリザーバーとして重要であるとの指摘もあり^{10,11)}、このような公衆衛生の面から見た両者の違いがキノロン系薬耐性化の相違にも反映されているのかもしれない。

*P. aeruginosa*においては、今回の調査でキノロン系薬に対する耐性化の兆候は見られず、LVFX非感性(MIC \geq 4 μ g/mL)率で見るとむしろ低下し

ているようにも見える（第1回：37.5%，第2回：23.1%，第3回：22.7%）。昨今、抗菌薬の適正使用として、カルバペネム系薬の使用について、一定の制限や届出を義務付ける医療機関が増えており、それに伴いカルバペネム系薬耐性 *P. aeruginosa* の分離頻度が低下したとの報告が見られる^{12,13)}。清水らの研究によると、imipenem 非感性菌における CPFX 非感性率は約40%にも上るため（私信：第54回日本化学療法学会総会 一般演題19）、カルバペネム系薬耐性 *P. aeruginosa* の減少に伴いキノロン系薬耐性も低下傾向にあるのかもしれない。しかしながら、*P. aeruginosa* は他の菌種よりもキノロン系薬耐性菌の頻度が依然高いので、今後も本系の使用に当たっては十分な配慮が必要と思われる。UFX は *P. aeruginosa* に対し強い抗菌力と優れた殺菌作用を示すことが知られており^{3,4)}、この特性を活かす臨床的な工夫も適正使用の一環として検討する余地があると思われる。

今回の感受性調査で、1株ではあるものの、キノロン系薬に対し感受性が大きく低下した *S. pneumoniae* (UFX の MIC: 32 µg/mL) が見出された。キノロン系薬に耐性を示す *S. pneumoniae* は近隣諸外国で比較的高頻度で分離されているが¹⁴⁾、わが国においては依然1%程度と分離頻度は低い⁷⁾。これまでキノロン系抗菌薬が小児に適用されることはほとんどなかったが、今後小児へも適用が広がる状況にあるので、*S. pneumoniae* の耐性化には十分注視しなければならない。また、*M. catarrhalis* においても、未だ耐性度は低いものの、感性菌とは明らかに MIC を異にする菌株の出現を今回見ている。本菌は、*E. coli* と同様に常在菌としての性格を有しているため、一度耐性化するとその駆逐が困難になる恐れもあることから、今後十分な注意を払ってゆく必要がある。

その他の菌種では、*E. cloacae*, *S. marcescens*, *H. influenzae* で調査期間を通して UFX に対する感

受性にほとんど変化は見られず、UFX は良好な抗菌力を維持していた。また、*E. aerogenes*, *C. freundii* では UFX の MIC₉₀ が一時的に高い調査時期（前者は第1回、後者は第2回）が見られたが、耐性菌の増加もしくは減少を示唆する一定の傾向は見られなかった。

腸管感染症の起炎菌である *Salmonella* spp. は、いずれのキノロン系薬に対しても良好な感受性を示していたが、OFLX, GFLX に対する感受性分布を見てみると、明確な二峰性が見られた。今回の分離株の中には MORITA *et al.*¹⁵⁾ が報告したような高度耐性菌は見られなかったが、感受性がわずかに低下した菌が17%程度存在することが明らかとなった。これらの耐性機序は不明であるが、GyrA の83番目のセリンが変異した株と MIC が概ね一致しているようであった^{16,17)}。

Peptostreptococcus spp. では、被験菌株数が21株と少数ではあったが、GFLX 感受性の分布に明らかな三峰性が見られ、少なくとも2つの異なる耐性機序が存在することが示唆された。しかしながら、UFX など他のキノロン系薬では、このような明瞭な感受性の差異は認められず、その耐性機序と感受性の関係は薬剤により異なるものと思われる。

以上のとおり、UFX は、優れた活性を維持しており、特に腸内細菌であるグラム陰性菌に対しては他のキノロン系薬剤よりも強い活性を示したことから、現在においても有用な薬剤の一つであると考えられた。現に、2004年から2006年にかけて実施された PUFX の市販後調査成績において、本剤の臨床効果(94.9%)は申請時のそれと(87.0%)比較し同程度であったと報告されている¹⁸⁾。一方、今回の検討から、一部の菌種でキノロン系薬に対する低感受性化が進行していることや、施設間、分離材料によってその分離頻度に差異があることも明らかとなった。抗菌薬の適正使用とは、リスクとベネフィットを合理的に判断す

ることであり、その両者をより良く理解することが肝要と思われる。

引用文献

- 1) YOSHIDA, T. & S. MITSUHASHI : Antibacterial activity of NM394, the active form of pro-drug NM441, a new quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 793~800, 1993
- 2) 菅野利恵, 宮崎修一, 辻 明良, 他 : ニューキノロン系抗菌薬 NM441 に関する細菌学的検討, *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について。日本化学療法学会雑誌 44(SI): 26~41, 1996
- 3) 荒明美奈子, 原 哲郎, 渡部宏臣, 他 : 新規経口キノロン薬 prulifloxacin の *in vitro* 抗菌力。 *Jpn. J. Antibiotics* 55: 778~790, 2002
- 4) 清水正樹, 田端麻紀子, 原 哲郎, 他 : Prulifloxacin の活性本体 NM394 の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* および *Pseudomonas aeruginosa* に対する *in vitro* 短時間殺菌力と菌体内蓄積。 *Jpn. J. Antibiotics* 55: 791~799, 2002
- 5) 山口恵三, 大野 章, 榎谷総子, 他 : 2002 年に全国 52 施設から分離された臨床分離株 11,475 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。 *Jpn. J. Antibiotics* 58: 17~44, 2005
- 6) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 他 : 2004 年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。 *Jpn. J. Antibiotics* 59: 428~451, 2006
- 7) 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 13,571 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
- 8) MURATANI, T. & T. MATSUMOTO: Bacterial resistance to antimicrobials in urinary isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents* 24 (Suppl. 1): S28~31, 2004
- 9) BOYD, L. B.; R. L. ATMAR, G. L. RANDALL, *et al.*: Increased fluoroquinolone resistance with time in *Escherichia coli* from >17,000 patients at a large county hospital as a function of culture site, age, sex, and location. *BMC Infect. Dis.* 15; 8: 4, 2008
- 10) 松下 秀, 神 真知子, 磯貝スエ子, 他 : 食品由来大腸菌におけるフルオロキノロン系薬剤耐性菌および基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生菌の動向。 *モダンメディア* 54: 202~209, 2008
- 11) ROONEY, P. J.; M. C. O'LEARY, A. C. LOUGHREY, *et al.* : Nursing homes as a reservoir of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *J. Antimicrob. Chemother.* 64: 635~641, 2009
- 12) 宮崎博章, 入江利行, 素元美佐, 他 : カルバペネム薬の使用制限下によるイミペネム耐性緑膿菌と多剤耐性緑膿菌の検出率の推移。 *日本環境感染学会誌* 21: 162~167, 2006
- 13) 小野祐志, 上田恒平, 渋谷豊克, 他 : 抗菌薬適正使用を目的としたカルバペネム薬の使用許可制導入。 *日本環境感染学会誌* 22: 286~293, 2007
- 14) INOUE, M.; N. Y. LEE, S. W. HONG, *et al.*: PROTEKT 1999~2000: a multicentre study of the antibiotic susceptibility of respiratory tract pathogens in Hong Kong, Japan and South Korea. *Int. J. Antimicrob. Agents* 23: 44~51, 2004
- 15) MORITA, M.; K. HIROSE, N. TAKAI, *et al.* : *Salmonella enterica* serovar Typhi in Japan, 2001~2006: emergence of high-level fluoroquinolone-resistant strains. *Epidemiol. Infect.* 27: 1~4, 2009
- 16) CHAU, T. T.; J. I. CAMPBELL, C. M. GALINDO, *et al.*: Antimicrobial drug resistance of *Salmonella enterica* serovar typhi in asia and molecular mechanism of reduced susceptibility to the fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51: 4315~4323, 2007
- 17) GRIGGS, D. J.; K. GENSBERG & L. J. PIDDOCK: Mutations in *gyrA* gene of quinolone-resistant *Salmonella* serotypes isolated from humans and animals. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40:1009~1013, 1996
- 18) 河野 仁, 川又さおり, 佐藤吉和 : Prulifloxacin 錠の市販後調査成績。 *日本化学療法学会雑誌* 53: 317~329, 2008

Susceptibility surveillance of clinical isolates to fluoroquinolone antimicrobial agents from 2003 to 2008: Post-marketing study of prulifloxacin

SHIN KAWAI

Department of General Medicine, Kyorin University School of Medicine

ATSUSHI YOSHIDA

Division of Infection Control, Clinical Laboratory Medicine,
Dokkyo Medical University Hospital

MITSUHIRO OKAZAKI

Clinical Laboratory Medicine, Kyorin University Hospital

YOSHITO TSUJIHARA

Clinical Laboratory, Kanagawa Prefectural Shiomidai Hospital

KAZUHISA INUZUKA

Department of Clinical Laboratory, Anjo Kosei Hospital

KAZUHIDE TAKEUCHI

Department of Clinical Laboratory, Osaka City University Hospital

NAOKO YAMASHITA

Department of Clinical Laboratory, Japan Seafarers Relief Association
Kobe Ekisaikai Hospital

MAKOTO ONODERA

Clinical Support Department, Hiroshima University Hospital

TORU HIRAISHI*, TAKASHI IDA**, KAZUNORI MAEBASHI**

* Chemistry, Manufacturing & Control Research Laboratories,

** Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

Yearly changes in the susceptibility of clinical isolates to ulifloxacin (UFX) and other fluoroquinolones were examined through surveys over 3 periods. In the first survey, 534 strains derived from 19 species were collected from clinical specimens during 6 months from December 2003 to May 2004. In the same way, 805 strains were collected from December 2005 to May 2006 in the second survey, and 863 strains were from December 2007 to May 2008 in the third survey.

Over these 3 study periods, the susceptibilities of fluoroquinolones against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* were decreased. The isolation frequency of levofloxacin-nonsusceptible strain was increased from 0% to 11.8% and from 14.6% to 20.8%, respectively. MIC₉₀s of UFX against these pathogens were also increased, but its MIC₉₀ for *E. coli* was 2 to 4 times lower than that of levofloxacin. On the other hand, the susceptibility of strains of *Klebsiella pneumoniae* to UFX was increased. Among the fluoroquinolones tested, UFX showed the most potent activity against *Pseudomonas aeruginosa*, and no changes in the MIC₉₀s occurred during the surveillance. Although one strain of *Streptococcus pneumoniae* isolated in the third study period showed levofloxacin-resistance (MIC, 8 µg/mL), there were nearly no changes in the MIC₉₀s of any agents tested including UFX against *S. pneumoniae* during the surveillance. As for other bacterial species, a tendency to increase in resistance to UFX was not observed. The activity of UFX against *Salmonella* spp. and *Shigella* spp. was superior/equal to those of fluoroquinolones tested.