臨床分離株におけるレスピラトリーキノロンの薬剤感受性調査とモンテカルロシミュレーションによる有効性の評価

小阪直史[1,4]・山田幸司[2,4]・木村武史[2,4]・児玉真衣[2,3,4]・藤友結実子[2,3,4]・中西雅樹[2,3,4]・小森敏明[2]・四方敬介[1]・藤田直久[2,3,4]

京都府立医科大学附属病院

[1] 薬剤部

[2] 臨床検査部

[3] 感染症科

[4] 感染対策部

（2015年10月21日受付）

レスピラトリーキノロンは，広域スペクトラムを有する抗菌薬であり，市中感染症を始め院内感染症に幅広く用いられている。しかし，キノロン耐性菌の増加が問題となっている。今回，当施設において臨床分離された9菌種について，Garenoxacin（GRNX），Levofloxacin（LVFX），Sitafloxacin（STFX），Moxifloxacin（MFLX）に対する薬剤感受性を調査し，モンテカルロシミュレーションを用いて，これらの細菌に対するPharmacokinetics-Pharmacodynamics（PK-PD）による有効性の評価を行った。また，腎排泄型であるGRNX，LVFX，STFXについては，その有効性に対して腎機能が与える影響についても評価した。薬剤感受性調査は，9菌種（*Streptococcus pneumoniae*：15株，*Streptococcus pyogenes*：14株，*Streptococcus agalactiae*：19株，Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*（MSSA）：24株，*Escherichia coli*：35株，*Haemophilus influenzae*：17株，*Klebsiella pneumoniae*：14株，*Pseudomonas aeruginosa*：31株，*Moraxella catarrhalis*：11株）で行った。LVFXは最もグラム陽性球菌に対して耐性化しており，*S. pneumoniae*，*S. pyogenes*，*S. agalactiae*，MSSAのMIC_{90}は，それぞれ2，16，＞16，8μg/mLであった。グラム陰性桿菌では，*E. coli*の感受性が低下しており，GRNX，LVFX，STFX，MFLXのMIC_{90}は，それぞれ＞16，16，1，16μg/mLであった。キノロン系抗菌薬における有効性の指標となるPK-PDパラメーター（f・AUC/MIC）を用いて各レスピラトリーキノロンのターゲット値達成率をシミュレーションしたところ，*S. pneumoniae*については86.9～100%の高い達成率を示したが，*E. coli*では52.1～66.2%と低値となった。また，クレアチニンクリアランス（CLcr）の上昇により，*S. pneumoniae*，*S. pyogenes*，*S. agalactiae*に対するLVFXの有効性は低下傾向を示し，MSSAについてはLVFXとSTFXの両剤で低下傾向を示した。これらのことから，同一菌種であっても各レスピラトリーキノロンにおける薬剤感受性分布は異なり，その期待される有効性についても薬剤間で異なる可能性が示唆された。また，腎排泄型の3剤（GRNX, LVFX, STFX）においても，患者

腎機能から受ける影響が異なることが示唆された。レスピラトリーキノロンの投与においては，地域の感受性サーベイランスや患者背景による薬物動態的特徴を考慮した選択が望まれる。

レスピラトリーキノロンは，従来のキノロン系抗菌薬が示した緑膿菌等を含むグラム陰性菌への抗菌スペクトラムに加えて，呼吸器感染症の起炎菌となる肺炎球菌等のグラム陽性菌への抗菌力を兼ね備えた特徴を有する抗菌薬である[1,2]。現在，レスピラトリーキノロンとしてLevofloxacin（LVFX），Moxifloxacin（MFLX），Garenoxacin（GRNX）及びSitafloxacin（STFX）が臨床使用されているが，そのなかでもMFLX，GRNX，STFXの3剤は，*Prevotella*属や*Fusobacterium*属など嫌気性菌への抗菌スペクトラムも併せ持つ。これらの特徴から呼吸器感染症のみならず，頭頸部，皮膚軟部，泌尿器領域を始め，様々な臓器・部位での感染症に広く使用されている[3～5]。一方，キノロン耐性の大腸菌や肺炎球菌の出現，また，キノロン剤間での交差耐性など，耐性菌出現が問題となっている[6～8]。2014年の厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）において，キノロン耐性大腸菌が分離された医療機関の割合は参加897施設中の95.4%（856施設）に及び，分離された大腸菌のうちの36.1%，緑膿菌の13.1%，肺炎球菌（髄液検体以外）の3.4%でキノロン耐性が報告されている[9]。これらのことから，地域におけるキノロン系抗菌薬感受性の動向を調査することは，適切な抗菌薬を選択する上で重要な要素となる。

Pharmacokinetics-Pharmacodynamics（PK-PD）理論は，有効性の確保や副作用の軽減，また耐性化防止の観点から，抗菌薬の最適な用法・用量の設定に用いられている[10]。抗菌薬のPK-PD理論では，抗菌活性を示すのは血漿蛋白と結合していない遊離体（f）であることから，薬物の有効性を評価するためには，薬剤の血漿蛋白結合率を考慮する必要がある[11]。キノロン系抗菌薬のPK-PDパラメーターとしては，f・AUC/MIC，f・Cmax/MICが知られており，その臨床効果や耐性菌選択との相関が報告されている。キノロン系抗菌薬の有効性の指標となるPK-PDターゲット値としては，f・AUC/MIC値が用いられ，肺炎球菌などの連鎖球菌では30以上，黄色ブドウ球菌では100以上，また，グラム陰性菌では120以上が必要とされている[12]。レスピラトリーキノロンにおける薬物動態の特徴としては，LVFX，GRNX，STFXが腎排泄型，MFLXが肝・胆道排泄型に分類される。腎排泄型の薬剤では，腎クリアランスの低下があれば血中濃度が上昇するため，用量調節により濃度依存的な副作用出現を防止する必要がある。その一方で，腎クリアランスが非常に高い場合には，体内の薬物濃度が維持できず，PK-PDターゲット値に達成することが困難となる恐れもある。

今回，呼吸器，耳鼻咽喉，泌尿器領域感染症における起炎菌について，各レスピラトリーキノロンに対する臨床分離株の感受性を調査した。また，モンテカルロシミュレーション（Monte Carlo simulation; MCS）を用いて，仮想母集団におけるPKパラメーターの分布と調査で得られたMIC値の分布からPK-PDによる有効性の評価を行った。さらに，腎機能の違いによるPK-PDターゲット値達成率への影響も併せて評価した。

材料及び方法

1. 使用菌株

京都府立医科大学附属病院において2012年

2月から6月の間に臨床検体より分離されたグラム陽性球菌4菌種（*Streptococcus pneumoniae* 15株，*Streptococcus pyogenes* 14株，*Streptococcus agalactiae* 19株，Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*（MSSA）24株），グラム陰性桿菌4菌種（*Escherichia coli* 35株，*Haemophilus influenzae* 17株，*Klebsiella pneumoniae* 14株，*Pseudomonas aeruginosa* 31株），グラム陰性球菌1菌種（*Moraxella catarrhalis* 11株）を対象とした。基質拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生株は*E. coli*のみであり，35株のうち4株であった。

2. 薬剤感受性試験

最小発育阻止濃度（MIC）の測定は，Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）の微量液体希釈法に準じて行った[13]。測定薬剤は，レスピラトリーキノロンとしてGRNX，LVFX，MFLX，STFXの4剤を用いた。薬剤感受性の比較として，MIC_{50}，MIC_{90}を算出した。測定濃度は，すべての薬剤で0.015～＞16μg/mLの12段階とした。

3. モンテカルロシミュレーション

対象とした臨床分離株に対する臨床効果の有効性を予測するため，PK-PD理論によるモンテカルロシミュレーション（MCS）を用いた解析を行った。MCSには，Oracle Crystal Ball®（構造計画研究所株式会社：東京）を使用した。各薬剤における健常成人と感染症患者の薬物動態パラメーターを既報[14～18]より推定し（表1），モンテカルロシミュレーション法により経口クリアランス（CL/F）の確立分布に対数正規分布を仮定し5,000例の薬物動態パラメーターを発生させた。クレアチニンクリアランス（CLcr）は，母集団解析を行った際の平均値を使用した。Tanigawaraら[16]ではSTFXのCLcrが不明であったため，75mL/minと仮定した。得られた薬物動態パラメーターを用いてAUCをDose×F/CLで算出した。各薬剤の効果は血漿中の遊離体薬物濃度に依存するものとして，GRNX，LVFX，STFX，MFLXの血漿蛋白結合率をそれぞれ，75%[19]，30%[20]，39%[16]および50%[21]からf（非血漿蛋白結合率：%）を算出してPK-PD解析に用いた。各薬剤の用法用量は，本邦の添付文書に準じてGRNXとMFLXは400mgを1日1回投与，LVFXは500mgを1日1回投与，STFXは100mgを1日1回投与とした。PK-PDパラメーターは，f・AUC_{0-24h}/MIC（f×dose/CLcr/MIC）により各菌種におけるターゲット値の達成率を算出し有効性を検討した。ターゲット値はグラム陽性菌に対しては30以上，MSSAでは100以上，グラム陰性桿菌では125以上とした[12]。

次に，腎機能によるPK-PDターゲット値達成率の影響を検討するため，CLcrを20から140mL/minまで変動させ，各レスピラトリーキノロンにおけるターゲット値達成率をMCSより算出した。MFLXについては，CLcrを含む共変量モデルとして構築されていないため，今回の検討からは除外した。

結　果

1. レスピラトリーキノロンの薬剤感受性結果

臨床分離株における各レスピラトリーキノロンの薬剤感受性結果を示した（表2）。*S. pneumoniae*のMIC_{50}/MIC_{90}は，GRNXとSTFXが最も低く，両剤ともに0.03/0.06μg/mLであった。次いでMFLXの0.12/0.25μg/mL，LVFXの1/2μg/mLであった。*S. pyogenes*ではSTFXの抗菌力が最も強く0.03/0.06μg/mL，次いでGRNXの0.06/0.25μg/mLであった。*S. agalactiae*においてもSTFXの抗菌力が最も強く0.06/0.5μg/mL，次いでGRNXの0.06/2μg/mLであった。MSSAのMIC_{50}/MIC_{90}は，STFXで0.03/0.25μg/mL，GRNXで0.03/1μg/mL，MFLXで0.06/2μg/mLであった。LVFXのMIC

表1.　調査に用いたレスピラトリーキノロンの母集団と薬物動態パラメーター

	GRNX[14]	LVFX[15]	STFX[16]	MFLX[17,18]
CL/F 計算式	64.3+0.213×(CLcr-85)+0.276 ×(WT-55)	7.23+(1.16×(CLcr-87.395))	2.58×CLcr	14.3[a]
CLcr (mL/min)	71.1	90.3	75	127
CL/F±S.E. (L/h)	3.7±0.075	7.23±0.159	2.58±0.081	14.3±0.78
η_{CL} (%CV)	0.0403(20.1)	0.0514(22.7)	0.0757(27.5)	0.07(26.5)
PB (%)	75	30	39	50

CLcr; クレアチニンクリアランス(mL/min), WT; 体重(54.9±11.2kg), S.E.; 標準誤差, CL/F; 経口クリアランス, η_{CL}; クリアランスの個体間変動, %CV; 変動係数, PB; 血漿蛋白結合率

a) CLcrを含む共変量モデルとして構築されていないため数値として表記

表2.　レスピラトリーキノロンの薬剤感受性結果

	株数	MIC_{50}（μg/mL）				MIC_{90}（μg/mL）			
		GRNX	LVFX	STFX	MFLX	GRNX	LVFX	STFX	MFLX
Streptococcus pneumoniae	15	0.03	1	0.03	0.12	0.06	2	0.06	0.25
Streptococcus pyogenes	14	0.06	1	0.03	0.25	0.25	16	0.06	0.5
Streptococcus agalactiae	19	0.06	2	0.06	0.25	2	>16	0.5	8
Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*	24	0.03	0.5	0.03	0.06	1	8	0.25	2
Escherichia coli	35	0.03	0.12	<=0.015	0.12	>16	16	1	16
Haemophilus influenzae	17	<=0.015	0.03	<=0.015	0.03	0.5	1	0.03	1
Klebsiella pneumoniae	14	0.06	0.12	<=0.015	0.12	0.12	0.25	0.03	0.25
Pseudomonas aeruginosa	31	1	1	0.12	0.12	4	4	0.5	4
Moraxella catarrhalis	11	<=0.015	0.12	<=0.015	0.12	<=0.015	0.12	<=0.015	0.12

は，*S. pyogenes*，*S. agalactiae*，MSSAで高値となっており，MIC_{90}でそれぞれ16μg/mL，＞16μg/mL，8μg/mLであった。グラム陰性桿菌では，いずれの薬剤でも*K. pneumoniae*，*H. influenzae*のMICは低値であったが，*E. coli*のMIC_{90}は，GRNXで＞16μg/mL，LVFX，MFLXで16μg/mLと高い傾向にあった。*P. aeruginosa*のMIC_{90}では，STFXの0.5μg/mLが最も低く，GRNX，LVFX，MFLXでは4μg/mLであった。*M. catarrhalis*では，MIC_{50}/MIC_{90}ともにGRNXとSTFXが≤0.015/≤0.015μg/mL，LVFXとMFLXが0.12/0.12μg/mLであった。

2. レスピラトリーキノロンのPK-PDターゲット値達成率

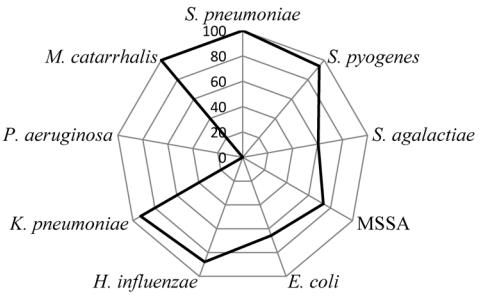
今回，薬剤感受性検査を行った各レスピラトリーキノロンについて，各菌種におけるPK-PDターゲット値（グラム陽性菌に対しては30以上，MSSAでは100以上，グラム陰性桿菌では125以上）の達成率を示した（図1）。GRNX，LVFX，STFX，MFLXの達成率はそれぞれ，*S. pneumoniae*（100%, 86.9%, 100%, 100%），*S. pyogenes*（93.9%, 67.5%, 94.6%, 78.6%），*S. agalactiae*（60.5%, 47.6%, 59.9%, 58.7%），MSSA（73.4%, 50.1%, 76.2%, 70.0%）となり，グラム陽性球菌に対する効果としてはGRNXとSTFXが高い達成率を示した。上記4菌種における平均達成率は，GRNX，LVFX，STFX，MFLXのそれぞれで，82.0%，63.0%，82.7%，76.8%となり，LVFXにおいて最も達成率が低い結果となった。

*E. coli*では，達成率66.2%のSTFXが最も高く，次いで65.7%のGRNX，65.1%のLVFX，最も低

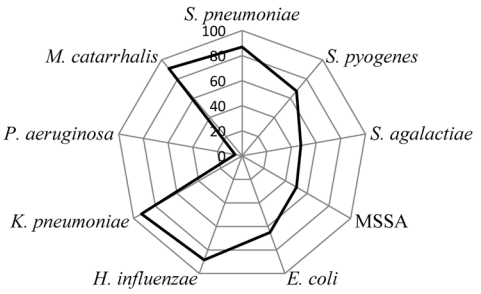
図1. レスピラトリーキノロンのPK-PDターゲット値達成率

各レスピラトリーキノロンの薬物動態パラメーター（表1）からモンテカルロシミュレーションにより菌種別のPK-PDターゲット値達成率を計算してレーダーチャートに示した

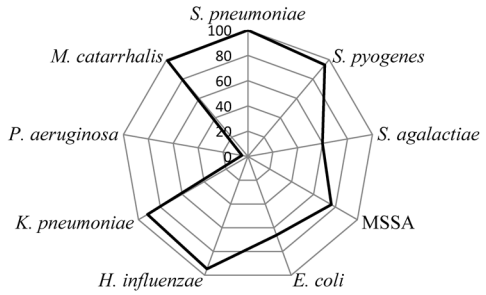
a) GRNX（400mg×1回/日）



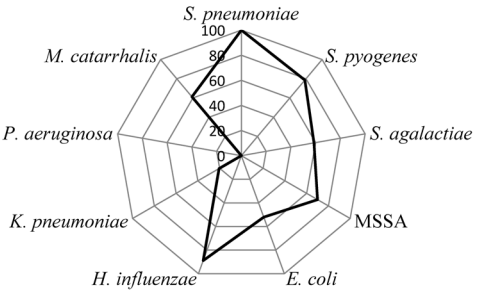
b) LVFX（500mg×1回/日）



c) STFX（100mg×1回/日）



d) MFLX（400mg×1回/日）



いMFLXで52.1%となり，大腸菌に期待される効果が6割以下と低い結果であった。*H. influenzae*では，STFXの達成率が94.7%と最も高く，GRNX, LVFX, MFLXの達成率は87.9～88.9%と同程度であった。*K. pneumoniae*では，達成率93%のGRNXが最も高く，次いでLVFXの92.8%，STFXの91.7%であったのに対し，MFLXの達成率が20.5%と著しく低値であった。*M. catarrhalis*は*K. pneumoniae*と同様の傾向を示し，GRNX，STFX，LVFXの達成率はそれぞれ100%，99%，91%と高かったが，MFLXは61.2%と低い結果となった。*P. aeruginosa*では，いずれのレスピラトリーキノロンにおいても達成率は6%以下となり，PK-PDターゲット値を達成できなかった。

3. 腎機能がPK-PDターゲット値達成率に与える影響

患者腎機能がPK-PDターゲット値達成率に与える影響について，腎排泄型であるGRNX，STFX，LVFXを対象にMCSを用いて検証した（図2）。腎機能正常患者に用いられる標準用量（GRNX（400 mg/日），STFX（100 mg/日），LVFX（500 mg/日））について検討を行ったところ，グラム陽性球菌（*S. pneumoniae, S. pyogenes, S. agalactiae,* MSSA）では，LVFXが最も腎機能による影響を受け，CLcrが＞80 mL/minの場合，いずれの菌種においても達成率80%を下回った。一方，最も腎機能の影響を受けにくい薬剤はGRNX，次いでSTFXであった。グラム陰性桿菌では，*E. coli*では腎機能が達成率に与える影響は少なかった。*H. influenzae*については，いずれの薬剤も腎機能の影響をほとんど受けず80%以上のターゲット値達成率を示した。*K. pneumoniae*は腎機能の影響は少ない傾向にあったが，CLcr＞120 mL/minにおいてSTFXでは80%のターゲット値達成率を下回った。*P. aeruginosa*では腎機能低下に伴い，LVFXとSTFXの達成率が上昇するが，CLcrが20 mL/minであっても，その達成率はLVFXで69.1%，STFXで49.6%であった。*M. catarrhalis*では，腎機能が達成率に与える影響は少なく，いずれの薬剤においても80%以上のターゲット値達成率が維持された。腎機能障害時（CLcr＜50 mL/min）に用いられる投与量（GRNX（200 mg/日），STFX（50 mg/日），LVFX（250 mg/日））について検討したところ，GRNXはいずれの菌種に対してもPK-PDターゲット値達成率への影響はほとんど認めなかった。しかし，LVFXでは多くの菌種において減量によるPK-PDターゲット値達成率の低下を認めた。

考　察

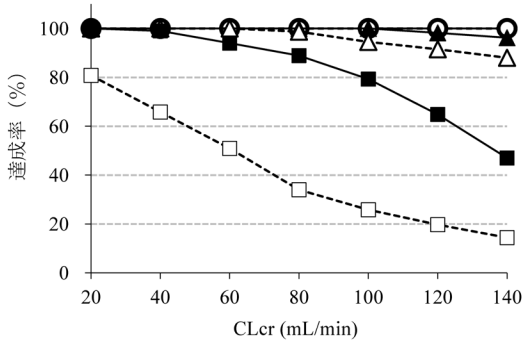
レスピラトリーキノロンは，その高い抗菌活性と安全性により広く処方されているが，その一方でキノロン耐性菌の増加が問題となっている。今回，経口レスピラトリーキノロン4剤（GRNX, LVFX, STFX, MFLX）について，臨床分離株の薬剤感受性調査とMCSによる有効性の評価を行った結果，同一菌種であっても薬剤間で感受性分布が異なり，PK-PDによる評価においても期待される有効性に違いがあることが示唆された。また，腎排泄型の3剤（GRNX, LVFX, STFX）の有効性は，患者腎機能による影響を受け易い薬剤と影響が少ない薬剤があり，それは薬剤間や菌種によっても異なることが示唆された。

今回調査した9菌種に対するレスピラトリーキノロンの感受性は，グラム陽性球菌では，*S. pneumoniae*において保たれていたものの，*S. pyogenes*とMSSAではLVFXが，*S. agalactiae*ではLVFXとMFLXが耐性化傾向にあった。河元ら[22]の報告では，*S. pneumoniae*に関して2005年から2007年に血液培養より分離された肺炎球菌を対象に，その薬剤感受性と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の有

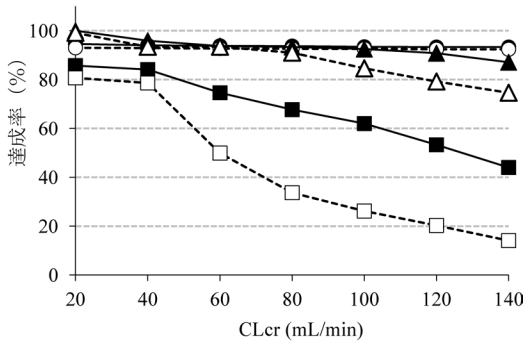
図2. クレアチニンクリアランスとPK-PDターゲット値達成率

各レスピラトリーキノロンの薬物動態パラメーター（表1）を用いて腎機能（クレアチニンクリアランス）を20～140mL/minまで変動させモンテカルロシミュレーションにより菌種別のPK-PDターゲット値達成率を計算した。解析に用いたレスピラトリーキノロンの投与量は，● GRNX（400mg×1回/日），○ GRNX（200mg×1回/日），▲ STFX（100mg×1回/日），△ STFX（50mg×1回/日），■ LVFX（500mg×1回/日），□ LVFX（250mg×1回/日）とした

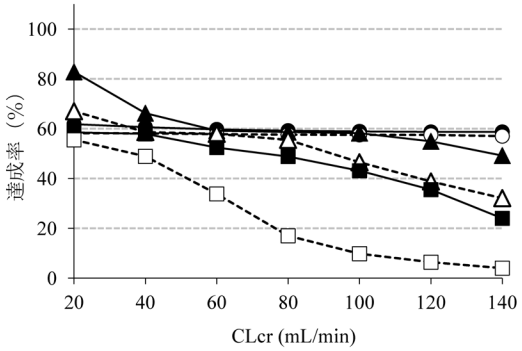
a) *Streptococcus pneumoniae*



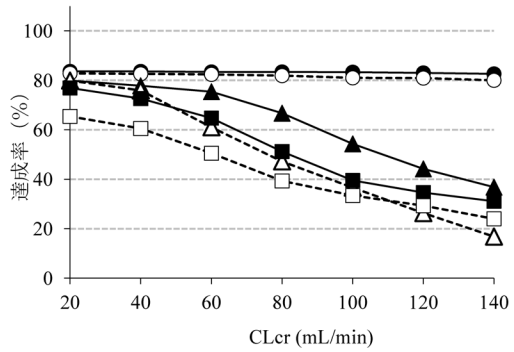
b) *Streptococcus pyogenes*



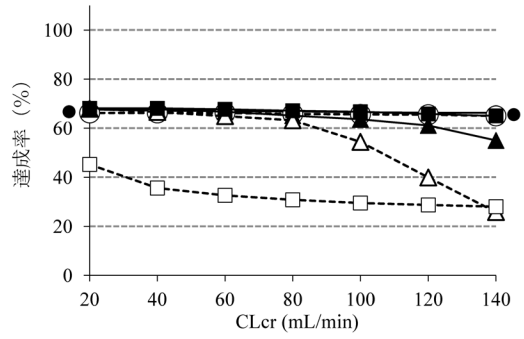
c) *Streptococcus agalactiae*



d) MSSA



e) *Escherichia coli*



f) *Haemophilus influenzae*

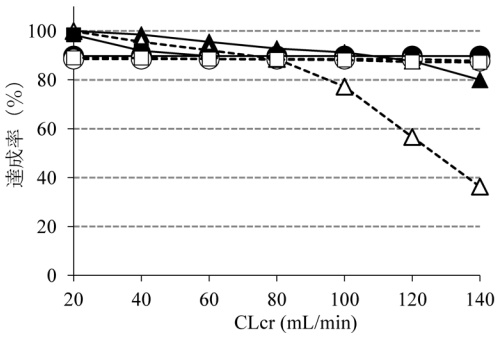
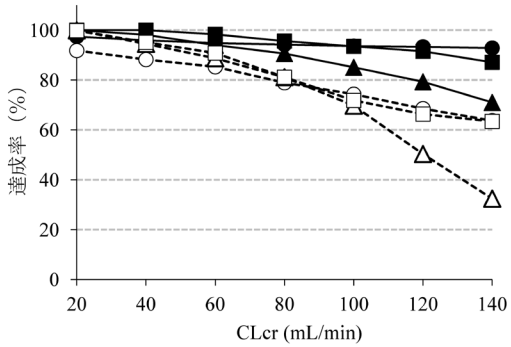
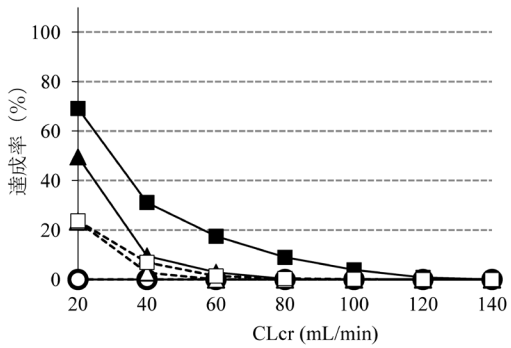


図2. 続き

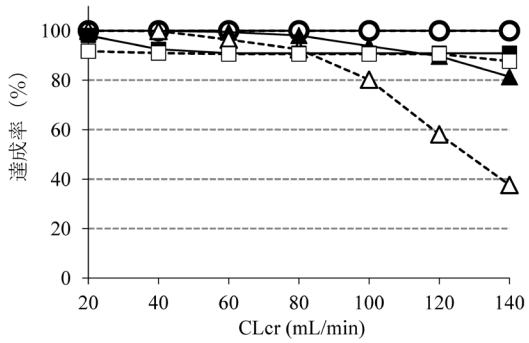
g) *Klebsiella pneumoniae*



h) *Pseudomonas aeruginosa*



i) *Moraxella catarrhalis*



効性評価を行っている。薬剤感受性を比較すると，GRNX，LVFX，MFLXのMIC$_{90}$は，それぞれ0.125，1，0.125μg/mLと，我々の結果と比較していずれも1管差違いであった。また，MCSによる有効性の検討では，GRNX（400mg×1回/日）およびMFLX（400mg×1回/日）でPK-PDターゲット値達成率は100%，LVFX（500mg×1回/日）で84.8%であり，我々が得られた結果（GRNX：100%, MFLX：100%, LVFX：86.9%）と同等であった。2014年JANISにおいても，キノロン耐性肺炎球菌の割合は3.4%と低い分離率で推移している[9]。これらのことから，肺炎球菌に対するレスピラトリーキノロンの有効性は維持されていることが示唆されたが，引き続き今後の耐性化動向に注意が必要である。Kimuraら[23]は，ペニシリン耐性の*S. agalactiae*は，キノロン耐性株やマクロライド耐性株が多いことを報告しており，今後，キノロン以外の系統についても感受性サーベイランスを実施していく必要があると考える。グラム陰性桿菌では，*K. pneumoniae*，*H. influenzae*，*M. catarrhalis*のMIC$_{50}$とMIC$_{90}$間での差は小さかったが，*E. coli*では大きな開きがあった。近年，キノロン耐性を持ったESBL産生大腸菌が増加していることから[24]，今後，さらなるキノロンの耐性化も懸念される。

細菌性肺炎の主な起炎菌には，*S. pneumoniae*，*H. influenzae*，*M. catarrhalis*，*K. pneumoniae*，また，血行性として*Staphylococcus aureus*が知られている[25]。今回，*S. pneumoniae*に対するMCSによる有効性の評価では，GRNX，STFX，MFLXにおいて100%のターゲット値達成率を示したが，比較してLVFXでは86.9%と低い傾向にあった。

3学会合同感受性サーベイランス2010[26]での*S. pneumoniae*の感受性率は，我々の調査結果と類似したMIC分布を示していたことからも，全国的なLVFXの有効性低下が懸念される。また，上記の細菌性肺炎の起炎菌5菌種に対するレスピラトリーキノロンの有効性は，いずれのレスピラトリーキノロンにおいても90%以上の臨床効果が期待できる薬剤は無かった。特にMFLXの*M. catarrhalis*，*K. pneumoniae*に対する有効性がそれぞれ，61.2%と20.5%と低値を示しており，市中肺炎における経験的治療の選択肢として十分な効果が期待できない可能性が示唆された。同様に，*S. pneumoniae*，*H. influenzae*，*M. catarrhalis*は，耳鼻咽喉科領域における成人の急性中耳炎や急性鼻副鼻腔炎の主な起炎菌として知られていることからも，経験的治療としてのMFLX，LVFXの選択は，地域の感受性結果に基づくべきと考える。2008年に施行された尿路感染症の起炎菌（*E. coli*，*Enterococcus faecalis*，*S. agalactiae*，*K. pneumoniae*，*P. aeruginosa*等）に関する国内サーベイランスでは，*E. coli*のキノロン感受性率は，急性単純性膀胱炎由来の株では90%以上で感性が保たれていたが，複雑性膀胱炎由来の株では感性率が67.5～86.9%と耐性化傾向にあったと報告されている[27]。我々の調査においても，*E. coli*のPK-PDターゲット値達成率は52.1～66.2%と低い達成率を示した。また，*S. agalactiae*のターゲット値達成率も47.6～60.5%と低い値であった。さらに*P. aeruginosa*では，0～5.7%と有効性を期待できる値を示さなかった。JAID/JSC感染症治療ガイド2014では，軽度・中等症の尿路感染症への経験的治療としてキノロンが第一選択として推奨されているが，地域の単純性尿路感染症分離*E. coli*のキノロン耐性率が20%以上の場合，および患者に6ヶ月以内の抗菌薬投与履歴がある場合には第二選択薬への変更が推奨されている。今回の調査では，いずれのキノロンにおいてもPK-PDターゲット値達成率で70%を下回っていることから，尿路感染症に対する経験的治療として，レスピラトリーキノロンの選択はより慎重であるべきと考える。

レスピラトリーキノロンの有効性に対する腎機能の影響を検討したところ，患者腎機能がグラム陽性球菌の有効性に影響を与える可能性が大きいこと，その中でもLVFXが最も影響を受けることが示唆された。薬物動態に影響を与える因子の一つとして，患者体重が挙げられる。特に病的肥満患者においては，分布容積の増加，肝代謝や腎排泄の変動，血漿蛋白結合率の変化が生じるとされている[28]。脂溶性薬物であるレスピラトリーキノロンにおいては，分布容積増大による血中・組織濃度低下が懸念される。PAIら[29]は，病的肥満患者68例（BMI≧40 kg/m^2）に対してLVFXの血中濃度測定を行い，ベイジアン法を用いてPKパラメーターを算出した結果，LVFX投与量は，実体重に基づき用量設定を行うのでは無く，理想体重を用いた推定CLcrに基づき設定されるべきであると報告している。LUQUEら[30]は，病的肥満患者（179 kg, BMI: 56.2 kg/m^2, CLcr: 78 mL/min）に対してLVFXを1日2回750 mgを点滴静注で投与したケースレポートにおいて，LVFXに対する用量調節は不要と報告している。同様にMFLXの検討では，患者体重98～166 kg（BMI: 43～58.2 kg/m^2）に対する薬物動態研究において，肥満はMFLXの薬物動態に影響を与えず用量調節は不要と述べている[31]。GRNXの検討においても，体重60 kgと100 kgの患者比較において，CmaxとAUCは0.86倍の低下を認めたとしているが，その程度は少ないとして1日1回400 mgの用量変更は不要としている[14]。これらの報告より，患者体重に基づくレスピラトリーキノロンの用量調節の必要性は少ないものと推察される。

腎排泄型の薬剤では副作用の出現を防止するため，腎機能に応じた用量調節が必要である。CKD

診療ガイド2012[32]では，レスピラトリーキノロンの腎機能による用法用量調節の目安としてCLcr＜50 mL/minにおいて1回投与量の減量や投与間隔の延長が推奨されている。STFXではCLcrが50 mL/min以下では1回50 mgを24～48時間毎に，LVFXではCLcrが50～20 mL/minにおいては初回500 mg，2日目以降は250 mg，CLcrが20 mL/min未満で初回500 mg，3日目以降に250 mgを2日に1回投与が推奨されている。一方，GRNXでは低体重（40 kg）未満かつCLcrが30 mL/min未満の場合のみ200 mgへの減量とされている。今回，腎排泄型薬剤であるGRNX，STFX，LVFXに関して減量時の用量でもMCSを行ったが，腎機能低下時（CLcr＜50 mL/min）においてもLVFXのPK-PDターゲット値達成率低下は他のキノロンよりも著しく，特にCLcrが50 mL/min付近での*S. pneumoniae*，*E. coli*に対する達成率は減量前の6割程度まで低下した。一方，GRNXにおいては，いずれの菌種においても減量の影響をほとんど受けず安定したPK-PDターゲット値達成率が得られた。また，GRNXは低体重（40 kg）未満かつCLcrが30 mL/min未満の場合のみ減量が推奨されていることから，他のレスピラトリーキノロンと比較して投与量調節の必要性が少なく，外来診療などで患者腎機能を正確に予測することが難しいケースにおいても安定した有効性が期待できるものと推察される。

本調査の限界点は，単施設における臨床分離株収集であり，サーベイランスとして菌株数が少ないことが挙げられる。今後，地域で連携した薬剤感受性サーベイランスによる検証が必要と考える。

今回の調査からは，レスピラトリーキノロンであっても細菌に対する薬剤感受性や腎機能による影響に違いがあることが示唆された。Antimicrobial stewardshipが掲げる「抗菌薬の使用による副作用や耐性菌の出現を最小限にし，患者の予後を改善する」の観点からも，レスピラトリーキノロンを処方する際には，地域の感受性率や個々のレスピラトリーキノロンにおける薬物動態的な特徴を踏まえ，患者背景や抗菌薬投与歴などを参考に必要性を十分に考慮した上での投与が望まれる。

利益相反について

利益相反はない。

参考文献

1）Ball, P.: Quinolone generations: natural history or natural selection? J. Antimicrob. Chemother. 46: 17～24, 2000
2）Zhanel, G. G.; S. Fontaine, H. Adam, *et al.*: A review of new fluoroquinolones: Focus on their use in respiratory tract infections. Treat. Respir. Med. 5: 437～465, 2006
3）Stein, G. E. & E. J. Goldstein: Fluoroquinolones and anaerobes. Clin. Infect. Dis. 42: 1598～1607, 2006
4）Liebetrau, A.; A. C. Rodloff & J. Behra-Miellet: *In vitro* activities of a new des-fluoro(6) quinolone, garenoxacin, against clinical anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 47: 3667～3671, 2003
5）Keating, G. M.: Sitafloxacin: in bacterial infections. Drugs 71: 731～744, 2011
6）Goettsch, W.; W. van Pelt & N. Nagelkerke: Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. J. Antimicrob. Chemother. 46: 223～228, 2000
7）Chen, D. K.; A. McGeer, J. C. de Azavedo, *et al.*: Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. N. Engl. J. Med. 341: 233～239, 1999
8）Davidson, R.; R. Cavalcanti, J. L. Brunton, *et al.*: Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N. Engl. J. Med. 346: 747～750, 2002
9）厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）：http://www.nih-janis.jp/report/open_report/2014/3/1/ken_Open_Report_201400.pdf

10）Craig, W. A.: Does the dose matter? Clin. Infect. Dis. 33: S233～237, 2001
11）Craig, W. A.: Protein binding: Do we ever learn? Antimicrob. Agents Chemother. 55: 3067～3074, 2011
12）Andersson, M. I. & A. P. MacGowan: Development of the quinolones. J. Antimicrob. Chemother. 51（S1）: 1～11, 2003
13）Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement. CLSI document M100-S22, Wayne PA, 2012
14）Tanigawara, Y.; K. Nozawa, H. Tsuda, *et al.*: Optimal dose finding of garenoxacin based on population pharmacokinetics/pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. Eur. J. Clin. Pharmacol. 68: 39～53, 2012
15）谷川原祐介，清水貴子，戸塚恭一：Levofloxacin 500 mg経口投与時の母集団薬物動態薬力学解析。日本化学療法学会雑誌57（S-2）：47～54, 2009
16）Tanigawara, Y.; M. Kaku, K. Totsuka, *et al.*: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitafloxacin in patients with community-acquired respiratory tract infections. J. Infect. Chemother. 19: 858～866, 2013
17）Gumbo, T.: New susceptibility breakpoints for first-line antituberculosis drugs based on antimicrobial pharmacokinetic/pharmacodynamic science and population pharmacokinetic variability. Antimicrob. Agents Chemother. 54: 1484～1491, 2010
18）Simon, N.; E. Sampol & J. Albanese: Population pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and bronchial secretions in patients with severe bronchopneumonia. Clin. Pharmacol. Ther. 74: 353～363, 2003
19）Van Wart, S.; L. Phillips, E. A. Ludwig, *et al.*: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of garenoxacin in patients with community-acquired respiratory tract infections. Antimicrob. Agents Chemother. 48: 4766～4777, 2004
20）Frei, C. R.; N. P. Wiederhold & D. S. Burgess: Antimicrobial breakpoints for Gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation. J. Antimicrob. Chemother. 61: 621～628, 2008
21）Siefert, H. M.; A. Domdey-Bette, K. Henninger, *et al.*: Pharmacokinetics of the 8-methoxyquinolone, moxifloxacin: a comparison in humans and other mammalian species. J. Antimicrob. Chemother. 43: 69～76, 1999
22）河元宏史，野村伸彦，満山順一，他：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。Jpn. J. Antibiotics 63: 1～9, 2010
23）Kimura, K.; N. Nagano, Y. Nagano, *et al.*: High frequency of fluoroquinolone- and macrolide-resistant streptococci among clinically isolated group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. J. Antimicrob. Chemother. 68: 539～542, 2013
24）Nakamura, T.; C. Shimizu, M. Kasahara, *et al.*: Monte Carlo simulation for evaluation of the efficacy of carbapenems and new quinolones against ESBL-producing *Escherichia coli*. J. Infect. Chemother. 15: 13～17, 2009
25）日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編：成人市中肺炎診療ガイドライン2007，日本呼吸器学会
26）Yanagihara, K.; J. Kadota, N. Aoki, *et al.*: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2010: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J. Infect. Chemother. 21: 410～420, 2015
27）松本哲朗，濵砂良一，石川清仁，他：尿路感染症主要原因菌の各種抗菌薬に対する感受性。日本化学療法学会雑誌58: 466～481, 2010
28）Polso, A. K.; J. L. Lassiter & J. L. Nagel: Impact of hospital guideline for weight-based antimicrobial dosing in morbidly obese adults and comprehensive literature review: J. Clin. Pharm. Ther. 39: 584～608, 2014

29）Pai, M. P.; P. Cojutti & F. Pea: Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients（BMI ≥40 kg/m^2）should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring. Clin. Pharmacokinet. 53: 753～762, 2014
30）Luque, S.; S. Grau, M. Valle, *et al.*: Levofloxacin weight-adjusted dosing and pharmacokinetic disposition in a morbidly obese patient. J. Antimicrob. Chemother. 66: 1653～1654, 2011
31）Kees, M. G.; S. Weber, F. Kees, *et al.*: Pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and tissue of morbidly obese patients. J. Antimicrob. Chemother. 66: 2330～2035, 2011
32）日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2012。日本腎臓学会

Susceptibility of clinically-isolated bacteria strains to respiratory quinolones and evaluation of antimicrobial agent efficacy by Monte Carlo simulation

Tadashi Kosaka[1,4], Yukiji Yamada[2,4], Takeshi Kimura[2,4], Mai Kodama[2,3,4], Yumiko Fujitomo[2,3,4], Masaki Nakanishi[2,3,4], Toshiaki Komori[2], Keisuke Shikata[1] and Naohisa Fujita[2,3,4]

[1] Department of Pharmacy, [2] Department of Clinical Laboratory, [3] Division of Infectious Diseases, [4] Department of Infection Control, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

Respiratory quinolones（RQs）are broad-spectrum antimicrobial agents used for the treatment of a wide variety of community-acquired and nosocomial infections. However, bacterial resistance to quinolones has been on the increase. In this study, we investigated the predicted efficacy of RQs for various strains of 9 bacterial species clinically isolated at our university hospital using the Monte Carlo simulation（MCS）method based on pharmacokinetics/pharmacodynamics modeling. In addition, the influence of the patients' renal function on the efficacy of RQs was evaluated. We surveyed antimicrobial susceptibility testing of 9 bacterial species（n＝number of strains）[*Streptococcus pneumoniae*（n＝15）, *Streptococcus pyogenes*（n＝14）, *Streptococcus agalactiae*（n＝19）, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*（MSSA）（n＝24）, *Escherichia coli*（n＝35）, *Haemophilus influenzae*（n＝17）, *Klebsiella pneumoniae*（n＝14）, *Pseudomonas aeruginosa*（n＝31）, and *Moraxella catarrhalis*（n＝11）] to 4 RQs [garenoxacin（GRNX）, levofloxacin（LVFX）, sitafloxacin（STFX）, and moxifloxacin（MFLX）]. We found that compared with the other RQs, Gram-positive cocci was most resistant to LVFX, and that the minimum inhibitory concentration（MIC_{90}）values for *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, and MSSA were high（2, 16, ＞16, and 8μg/mL, respectively）. In regard to Gram-negative rods, the susceptibility of *E. coli* to RQs was found to be decreased, with the MIC_{90} values of GRNX, LVFX, STFX, and MFLX being ＞16, 16, 1, and 16μg/mL, respectively. MCS revealed that the target attainment rate of the area under the unbound concentration- time curve divided by the MIC_{90}（f・AUC/MIC ratio）, against *S. pneumoniae* was 86.9-100%, but against *E. coli* was low（52.1-66.2%）. The f・AUC/MIC target attainment rate of LVFX against *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, and *S. agalactiae* tended to decrease due to increased creatinine clearance, and that of LVFX and STFX against MSSA also tended to decrease. The findings of this study suggest that the drug susceptibility distribution of each RQ varies, even within the same bacterial species, and that the expected efficacy also varies between the drugs. Moreover, the influence of the patient's renal function on the efficacy differed among the 3 renal excretory drugs（GRNX, LVFX, and STFX）, thus suggesting that the efficacy also differs. In conclusion, the findings of this study show that for the administration of RQs, it is desirable to select agents in consideration of surveyed sensitivity within the population and the pharmacokinetic characteristics.