

## 【原著・基礎】

2002 年度多施設由来の臨床分離菌に対する gatifloxacin の抗菌力  
呼吸器および尿路からの分離株

山口 恵三<sup>1)</sup>・古谷 信彦<sup>1)</sup>・岩田 守弘<sup>2)</sup>・渡邊 直樹<sup>3,4)</sup>・上原 信之<sup>4)</sup>・保嶋 実<sup>5)</sup>  
 葛西 猛<sup>6)</sup>・賀来 満夫<sup>7)</sup>・阿部 裕子<sup>8)</sup>・猪狩 淳<sup>9)</sup>・小栗 豊子<sup>10)</sup>・馬場 尚志<sup>11)</sup>  
 吉村 平<sup>12,20)</sup>・山中喜代治<sup>13)</sup>・一山 智<sup>14)</sup>・草野 展周<sup>15)</sup>・村尾奈緒子<sup>15)</sup>・小野 順子<sup>16)</sup>  
 成田 千加<sup>16)</sup>・岡田 薫<sup>17)</sup>・石田 雅己<sup>18)</sup>・平潟 洋一<sup>19)</sup>・松田 淳一<sup>19)</sup>

<sup>1)</sup>東邦大学医学部微生物学教室\*, <sup>2)</sup>東邦大学医学部付属大森病院検査部

<sup>3)</sup>札幌医科大学医学部臨床検査医学講座, <sup>4)</sup>札幌医科大学附属病院検査部

<sup>5)</sup>弘前大学医学部臨床検査医学講座, <sup>6)</sup>弘前大学医学部附属病院検査部

<sup>7)</sup>東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座, <sup>8)</sup>東北大学病院検査部

<sup>9)</sup>順天堂大学医学部臨床病理学教室, <sup>10)</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院臨床検査部

<sup>11)</sup>名古屋大学医学部附属病院難治感染症部, <sup>12)</sup>三重大学医学部附属病院中央検査部

<sup>13)</sup>大手前病院臨床検査部, <sup>14)</sup>京都大学大学院医学研究科臨床病態検査学講座

<sup>15)</sup>岡山大学医学部・歯学部附属病院中央検査部, <sup>16)</sup>福岡大学医学部附属病院臨床検査部

<sup>17)</sup>北九州市立医療センター総合診療科, <sup>18)</sup>同 臨床検査科微生物

<sup>19)</sup>長崎大学医学部・歯学部附属病院検査部, <sup>20)</sup>三重県立志摩病院(現職)

(平成 16 年 10 月 19 日受付・平成 16 年 11 月 24 日受理)

臨床分離株のフルオロキノロン系抗菌薬の耐性傾向を検討する目的で, 2002 年 11 月から 2003 年 3 月までに本邦の 15 施設において, 喀痰・咽頭拭い液・尿・副鼻腔液・耳漏・中耳液などから分離されたグラム陽性 4 菌種, グラム陰性 8 菌種 2,228 株について gatifloxacin (GFLX) を含めた 11 薬剤について薬剤感受性を National Committee for Clinical Laboratory Standards に基づいて測定した。Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) に対する GFLX の MIC<sub>90</sub> は 0.5 μg/mL, 感性率は 100% と良好であり, ペニシリン感性株と同様の強い抗菌活性と高い感性率を示した。*Haemophilus influenzae* に対する GFLX の MIC<sub>90</sub> は 0.03 μg/mL と非常に低い値を示し, 感性率は 99% であった。*Escherichia coli* に対しては, GFLX の MIC<sub>90</sub> が 8 μg/mL であった。*Neisseria gonorrhoeae* に対して, フルオロキノロン系抗菌薬は MIC<sub>90</sub> が 2~16 μg/mL であり, 耐性率は 90% 以上であった。本調査の結果, フルオロキノロン系抗菌薬は *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* をはじめ, *Klebsiella pneumoniae* に強い抗菌活性を示し, 特に GFLX は *S. pneumoniae* に薬剤感受性低下をきたすことなく, 良好な結果を示していた。したがって, GFLX は今後臨床的に有用な呼吸器感染症の治療薬剤の 1 つになりうると考えられた。一方, *E. coli*, 腸球菌属, *Pseudomonas aeruginosa*, *N. gonorrhoeae* ではフルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性化の進行がみられた。

**Key words:** gatifloxacin, antimicrobial activity

フルオロキノロン系抗菌薬は, 幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性に加え, 組織への移行性が良好であるとの理由から, 呼吸器感染症, 耳鼻咽喉科感染症, 尿路感染症など, 各種感染症患者への治療薬剤として広く用いられており, 最近では, フルオロキノロン系抗菌薬の弱点とされていた呼吸器感染症の主要起炎菌である *Streptococcus pneumoniae* にも強い抗菌活性を有する薬剤として, gatifloxacin (GFLX) も上市されている。

フルオロキノロン系抗菌薬は標的酵素である DNA ジャイレーズ, トポイソメラーゼ IV に作用し, またその主な耐性は染色体上の遺伝子変異によるため, プラスミド性による抗菌薬耐性に比べて, 耐性菌が増加しにくいと考えられていたが, 使用量が増えるに従い, 耐性菌も数多くみられるようになった。特に, Staphylococci, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae* などにおいて, フルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性菌の出現が増加し,

Table 1. List of detected medical institutions for gatifloxacin surveillance and number of stains

Sapporo Medical University	141
Hirosaki University	118
Tohoku University	150
Toho University	179
Juntendo University	175
Nagoya University	150
Ogaki Municipal Hospital	145
Mie University	111
Otemae Hospital	154
Kyoto University	119
Okayama University	139
Kurashiki Central Hospital	148
Kitakyushu Municipal Medical Center	171
Fukuoka University	160
Nagasaki University	168
Total	2,228

大きな問題となっている<sup>1-3)</sup>。

このような状況の中で、今後もフルオロキノロン系抗菌薬の優れた抗菌活性を維持していくためには、各種細菌の感受性変化を調査し、その結果をふまえた使用量のコントロールを実施することが必要であると考えられる。

本論文においては、各種抗菌薬の耐性菌の現状を把握するため、2002年11月から2003年3月までの間に分離・同定された2,228株を対象に行った、gatifloxacinを含む各種抗菌薬の薬剤感受性成績について報告する。

## I. 材料および方法

### 1. 被検菌株

2002年11月から2003年3月の間にTable 1に示す15施設を受診した患者の、喀痰・咽頭拭い液・尿・副鼻腔液・耳漏・中耳液などより分離されたすべての菌株のうち、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*の11菌種について菌種別収集目標菌株数を定め、2,285株を被検菌株として使用した。分離菌株は三菱化学ピーシーエルへ搬送し、Manual of Clinical Microbiology 7th ed(ASM, 1999)<sup>4)</sup>に準じて再同定を行い、そのうち同定できた2,228株をMIC測定の対象とした。

### 2. 試験薬剤

Gatifloxacin(GFLX), levofloxacin(LVFX), ciprofloxacin(CPFX), sparfloxacin(SPFX), cefcapene(CFPN), cefdinir(CFDN), cefditoren(CDTR), azithromycin(AZM), clarithromycin(CAM), minocycline(MINO), amoxicillin(AMPC)の11薬剤を用いた。*S. aureus*にはoxacillin(MPIP), *S. pneumoniae*にはbenzylpenicillin

(PCG), *H. influenzae*にはampicillin(ABPC)を追加して測定した。測定にはフローズプレート‘栄研’を用いた。

### 3. 薬剤感受性測定

最小発育阻止濃度(MIC)はNational Committee for Clinical Laboratory Standards(NCCLS)M7-A5<sup>5)</sup>, M100-S12<sup>6)</sup>に準じた微量液体希釈法にて測定した。すなわち,*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*に対してはcation-adjusted Mueller Hinton broth(CAMHB)を用いて35~16~20時間培養し,*S. pneumoniae*には2%馬溶血添加CAMHBを,*H. influenzae*にはHTM broth(ヘマチン15 mg/L, 酵母エキス5 g/L, NAD 15 mg/L加CAMHB)を用い、20~24時間培養後、肉眼的に菌の発育が認められない最小濃度をMICとした。感受性率については、NCCLSのBreakpoint MICを用いて算出した。

*N. gonorrhoeae*のMICは、NCCLS M7-5, M100-S12に準じた寒天平板希釈法にて測定した。

## II. 結果

### 1. グラム陽性菌に対する成績

Table 2に*S. pneumoniae* 287株に対する各種薬剤の抗菌活性を示した。*S. pneumoniae*に対するフルオロキノロン系抗菌薬の抗菌活性は、GFLXおよびSPFXが最も強く、MIC<sub>50</sub>で0.25 μg/mL, MIC<sub>90</sub>で0.5 μg/mLを示しており、感性率も97.9%, 97.6%と高い値を示した。LVFXはGFLXに比べMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>ではともに1 μg/mLと劣っていたが、感性率では同等の結果が示された。マクロライド系抗菌薬はMIC<sub>90</sub>がAZMで>16 μg/mL, CAMで>64 μg/mLと高く、感性株の割合も24%以下と低かった。PCGによる感受性分類では,*S. pneumoniae* 287株のうち、penicillin-susceptible *S. pneumoniae*(PSSP)は139株(48%), penicillin-intermediate *S. pneumoniae*(PISP)は64株(23%), penicillin-resistant *S. pneumoniae*(PRSP)は84株(29%)であったが、いずれもGFLXのMIC<sub>90</sub>は0.5 μg/mLと強い抗菌活性を示していた(Tables 3~5)。PRSPにおける感性率をみると、GFLX, LVFX, SPFXともに100%とすべてが感性株であった。しかし、GFLXで2 μg/mLの株が6株(PSSP 4株, PISP 2株), LVFXで4 μg/mLの株が7株(PSSP 4株, PISP 3株)存在していた。

Methicillin-susceptible *S. aureus*(MSSA)287株に対するフルオロキノロン系抗菌薬のMIC<sub>90</sub>は0.12~1 μg/mLと強い活性を有しており、GFLXはSPFXより2倍劣っていたが、LVFXよりは2倍、CPFXよりは4倍優れたMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>を示し(Table 6), 97.6%が感性株であった。テトラサイクリン系抗菌薬であるMINOもMIC<sub>90</sub>は0.25 μg/mLと良好であり、感性率は99.3%と高い値を示した。Methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA)161

Table 2. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* (n=287)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )																	total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Susceptible rate (%)
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128				
GFLX						13	179	88	1	2	4							287	0.25	0.5	97.9
LVFX							2	48	218	12	2	2	3					287	1	1	97.6
CPFX							1	46	187	46	1	3	2	1				287	1	2	
SPFX						8	149	123	1	1	2	1	2					287	0.25	0.5	97.6
CFPN		3	19	23	12	28	60	42	94	4	1	1						287	0.25	1	
CFDN					14	30	43	72	4	28	37	57	2					287	0.5	8	55.4
CDTR		2	18	30	16	59	33	59	66	4								287	0.25	1	
AZM				2	8	46	8	4	10	16	24	10	6	153 <sup>a)</sup>				287	> 16	> 16	23.7
CAM			3	17	44		3	10	21	31	8	6	1	4	139 <sup>b)</sup>			287	16	> 64	23.3
MINO				4	26	23	2	1	2	3	38	121	67					287	8	16	
AMPC		2	22	93	35	19	17	18	58	23								287	0.06	1	100
PCG		1	6	65	67	22	17	10	15	73	11							287	0.12	2	48.4

<sup>a)</sup> MIC > 16 µg/mL <sup>b)</sup> MIC > 64 µg/mL

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin, CPFX: ciprofloxacin, SPFX: sparfloxacin, CFPN: cefcapene, CFDN: cefdinir, CDTR: cefditoren, AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin, MINO: minocycline, AMPC: amoxicillin, PCG: benzylpenicillin

Table 3. Susceptibility distribution of clinical isolates of penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (n=139)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )																	total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Susceptible rate (%)
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128				
GFLX						3	69	63		2	2							139	0.25	0.5	97.1
LVFX								11	116	8	1	2	1					139	1	1	97.1
CPFX								8	90	37		3	1					139	1	2	
SPFX						3	54	78		1	2	1						139	0.5	0.5	97.1
CFPN		3	19	23	10	23	46	14	1									139	0.12	0.5	
CFDN					13	29	39	58										139	0.25	0.5	100
CDTR		2	18	29	15	53	19	3										139	0.12	0.25	
AZM				1	6	34	7	1	2	4	6	3	1	74 <sup>a)</sup>				139	> 16	> 16	35.3
CAM			2	14	32		1	1	4	10	2	2		2	69 <sup>b)</sup>			139	64	> 64	35.3
MINO				3	22	13	2		2		8	55	34					139	8	16	
AMPC		2	22	93	22													139	0.03	0.06	100
PCG		1	6	65	67													139	0.03	0.06	100

see footnote of table 2

Table 4. Susceptibility distribution of clinical isolates of penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* (n=64)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )																	Susceptible rate ( % )		
	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
GFLX					3	51	7	1		2							64	0.25	0.5	96.9
LVFX							15	43	3	1		2					64	1	1	95.3
CPFX							15	41	5	1		1	1				64	1	2	
SPFX					3	44	14	1				2					64	0.25	0.5	95.3
CFPN				2	5	14	16	27									64	0.5	1	
CFDN				1	1	4	14	4	27	13							64	2	4	31.3
CDTR			1	1	6	14	23	19									64	0.5	1	
AZM			1	2	5	1	1	5	4	4	2	2	37 <sup>a)</sup>				64	> 16	> 16	15.6
CAM		1	3	5		1	5	8	5	2	2	1		1	30 <sup>b)</sup>		64	8	> 64	15.6
MINO			1	2	5		1		1	10	24	20					64	8	16	
AMPC				13	19	17	12	3									64	0.12	0.5	100
PCG					22	17	10	15									64	0.25	1	0

see footnote of table 2

Table 5. Susceptibility distribution of clinical isolates of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (n=84)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )															Susceptible rate ( % )		
	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
GFLX			7	59	18										84	0.25	0.5	100
LVFX				2	22	59	1								84	1	1	100
CPFX				1	23	56	4								84	1	1	
SPFX			2	51	31										84	0.25	0.5	100
CFPN					12	66	4	1	1						84	1	1	
CFDN							1	24	57	2					84	8	8	0
CDTR					33	47	4								84	1	1	
AZM			7		2	3	8	14	5	3	42 <sup>a)</sup>				84	16	> 16	10.7
CAM		7		1	4	9	16	4	2			1	40 <sup>b)</sup>		84	8	> 64	9.5
MINO		2	5				2	20	42	13					84	8	16	
AMPC					6	55	23								84	1	2	100
PCG							73	11							84	2	4	0

see footnote of table 2

Table 6. Susceptibility distribution of clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (n=287)

Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )													Susceptible rate ( % )				
	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
GFLX		4	88	157	23	2		6	5	2						287	0.12	0.25
LVFX			1	73	171	24	5		4	6	1	2				287	0.25	0.5
CPFX			2	10	90	133	35	3	1	4	6		1	2		287	0.5	1
SPFX		24	147	94	8	1			2	8	3					287	0.06	0.12
CFPN						6	159	122								287	1	2
CFDN				3	77	202	5									287	0.5	0.5
CDTR					74	212	1									287	1	1
AZM					1	76	167	3	1					39 <sup>b)</sup>		287	2	> 64
CAM				1	75	167	4	1					1	38 <sup>b)</sup>		287	0.5	> 64
MINO			50	204	30		1			2					287	0.12	0.25	
AMPC			1	30	60	24	36	64	35	17	8	6	3	3		287	1	8
MPIP				20	141	110	13	3								287	0.25	0.5

see footnote of table 2  
MPIP: oxacillin

株に対しては、MINOのみ MIC<sub>90</sub> が 16  $\mu\text{g/mL}$  であったが、それ以外の試験薬剤の MIC<sub>90</sub> は 64 ~ > 128  $\mu\text{g/mL}$  であった (Table 7)。各種抗菌薬の感性率では、GFLX が 39.8%、次いで MINO が 31.7% となっており、他の抗菌薬は 7% 以下と低い値であった。

*E. faecalis* 160 株に対する抗菌活性は、GFLX と MINO の MIC<sub>90</sub> は 16  $\mu\text{g/mL}$  を示した他は、ほとんどの抗菌薬の MIC<sub>90</sub> は 32 ~ > 128  $\mu\text{g/mL}$  であった (Table 8)。感性率では、GFLX、LVFX は 71.9% であったが、CPFX が 57.5%、MINO が 18.8% と低い値であった。*E. faecium* 54 株に対しても *E. faecalis* 同様、ほとんどの抗菌薬の活性が弱く、抗菌活性を比較的有していた MINO と GFLX でもそれぞれの MIC<sub>90</sub> は 16  $\mu\text{g/mL}$ 、32  $\mu\text{g/mL}$  であった (Table 9)。感性率においては MINO (38.9%) 以外は *E. faecalis* よりも低く、GFLX は 14.8%、LVFX、CPFX は 10% 以下であった。

## 2. グラム陰性菌に対する成績

Table 10 に *E. coli* 218 株に対する使用薬剤の抗菌活性を示した。CFPN、CDTR の MIC<sub>90</sub> は 2  $\mu\text{g/mL}$  と最も強い抗菌活性を示しており、GFLX、CFDN、MINO の MIC<sub>90</sub> は 8  $\mu\text{g/mL}$  とこれに次いでいた。感性率は、CFDN が 86.2% と高く、GFLX は 81.2% であった。GFLX、LVFX では MIC 8  $\mu\text{g/mL}$  の株がそれぞれ 16%、17%、CPFX では MIC 4  $\mu\text{g/mL}$  の株が 19% 存在しており、耐性率 (中等度耐性株を含めた割合) も GFLX、LVFX、CPFX で 18.8%、19.3%、19.7% と高い値を示していた。

*K. pneumoniae* 209 株に対する GFLX の MIC<sub>90</sub> は 0.5  $\mu\text{g/mL}$  であり、CPFX (MIC<sub>90</sub>: 0.25  $\mu\text{g/mL}$ ) に次いで強い抗菌活性を示していた。 $\beta$  ラクタム系抗菌薬の MIC は 0.015 ~ 128  $\mu\text{g/mL}$  に分布していたが、MIC<sub>90</sub> は 0.5 ~ 2  $\mu\text{g/mL}$  と良好な抗菌活性であった (Table 11)。フルオロキノロン系抗菌薬、 $\beta$  ラクタム系抗菌薬の感性率も 95.7% 以上と高い値を示した。

*M. catarrhalis* 151 株に対しては、GFLX をはじめとするフルオロキノロン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬で MIC<sub>90</sub> が 0.015 ~ 0.06  $\mu\text{g/mL}$  と非常に強い抗菌活性を示した。また、 $\beta$  ラクタム系抗菌薬においても MIC<sub>90</sub> は 0.5 ~ 1  $\mu\text{g/mL}$  と良好な抗菌活性を示した (Table 12)。

*H. influenzae* 205 株に対するフルオロキノロン系抗菌薬の MIC<sub>90</sub> は 0.015 ~ 0.03  $\mu\text{g/mL}$  と非常に低かったが、205 株中 2 株がすべてのフルオロキノロン系抗菌薬に対して MIC 8  $\mu\text{g/mL}$  を示した。マクロライド系抗菌薬の抗菌活性は MIC<sub>90</sub>: 4 ~ 16  $\mu\text{g/mL}$  を示していたが、AZM で 8  $\mu\text{g/mL}$  の株が 2 株、CAM で 32  $\mu\text{g/mL}$  の株が 3 株存在していた (Table 13)。ABPC の MIC<sub>90</sub> は 8  $\mu\text{g/mL}$  と高値であった。*H. influenzae* 205 株のうち、 $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin-susceptible *H. influenzae* (BLNAS) は 110 株 (54%)、 $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) は 85

Table 7. Susceptibility distribution of clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (n=161)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )															Susceptible rate ( % )		
	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
GFLX		2	4	1	3	10	44	28	25	6	5	20	9	4	161	4	64	39.8
LVFX				5	1	1	4	22	47	14	24	5	1	37	161	16	> 128	6.8
CPFX					5	1	1	3	7	46	10	10	37	41	161	64	> 128	3.7
SPFX		5	2		1	3	6	29	38	29	8		40 <sup>b)</sup>		161	8	> 64	5.0
CFPN								1	1	1		1	3	154	161	> 128	> 128	
CFDN						1		2	2	1	5	3	16	131	161	> 128	> 128	0.6
CDTR							1		2	1	5	55	97 <sup>b)</sup>		161	> 64	> 64	
AZM							5						156 <sup>b)</sup>		161	> 64	> 64	3.1
CAM				2	3							3	153 <sup>b)</sup>		161	> 64	> 64	3.1
MINO			14	8	11	3	7	8	20	88	2				161	16	16	31.7
AMPC								1		23	81	54	2		161	32	64	
MPIPC								1		2	1	5	72	80	161	128	> 128	0

see footnote of table 6

Table 8. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Enterococcus faecalis* (n=160)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )															Susceptible rate ( % )		
	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
GFLX				31	77	7			4	29	11		1		160	0.5	16	71.9
LVFX					11	74	30			2	14	26	2	1	160	1	64	71.9
CPFX					17	75	23			1	21	17	6		160	1	64	57.5
SPFX				16	74	25				4	10	24	7 <sup>b)</sup>		160	0.5	64	
CFPN						1	4	1	2	1	1		6	144	160	> 128	> 128	
CFDN					1	6	4	44	51	24	16	8	3	3	160	8	32	
CDTR						1		6	1	5	3	16	128 <sup>b)</sup>		160	> 64	> 64	
AZM					1	5	12	14	30	8			90 <sup>b)</sup>		160	> 64	> 64	
CAM			3	7	10	28	19	2	1		2	1	87 <sup>b)</sup>		160	> 64	> 64	
MINO		9	16	1			1	3	67	61	2				160	8	16	18.8
AMPC			1	6	106	44	3								160	0.5	1	

see footnote of table 2

Table 9. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Enterococcus faecium* (n=54)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )																MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Susceptible rate (%)
	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	total			
GFLX					1	2	3	2	10	17	12	4		2	1	54	8	32	14.8
LVFX							2	3	3	10	17	7	7	2	3	54	16	64	9.3
CPFX							2	4	9	15	4	3	10	4	3	54	8	128	3.7
SPFX					1	2	4	2	6	17	7	2	8	5 <sup>b)</sup>		54	8	64	
CFPN					1									1	52	54	> 128	> 128	
CFDN						1						1	2	2	48	54	> 128	> 128	
CDTR							1							53 <sup>b)</sup>		54	> 64	> 64	
AZM					1		2	2		3	2	1	1	42 <sup>b)</sup>		54	> 64	> 64	
CAM					2	2	1	3	2					1		54	> 64	> 64	
MINO		1	13	1	1			2	3	7	25	1				54	8	16	38.9
AMPC					1	1	3		1	1	3	16	21	7		54	64	128	

see footnote of table 2

Table 10. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Escherichia coli* (n=218)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )																MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Susceptible rate (%)		
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128				> 128	total
GFLX			8	85	46	13	11	11	2	1	7	14	13	6	1			218	0.06	8	81.2
LVFX			2	74	64	10	6	16	3	1	5	12	10	10	4	1		218	0.06	16	80.7
CPFX			53	85	9	7	14	6	1	1	1	5	12	6	8	9	1	218	0.03	32	80.3
SPFX		5	54	66	20	8	14	7	2			7	9	10	8	8 <sup>b)</sup>		218	0.03	32	
CFPN					3	5	44	103	29	19	4	1	1	3	3	2	1	218	0.5	2	
CFDN					1	23	94	49	21	6	1	7	3	1	4	5	3	218	0.25	8	86.2
CDTR					5	23	97	54	15	5	4	4	1	1	1	8 <sup>b)</sup>		218	0.25	2	
AZM								1	1	4	57	99	27	7	9	13 <sup>b)</sup>		218	8	64	
CAM											1	1		47	102	67 <sup>b)</sup>		218	64	> 64	
MINO						1	2	43	61	57	20	13	12	5	2	2		218	2	8	84.4
AMPC									4	16	87	28	4	1	2	9	67	218	8	> 128	

see footnote of table 2

Table 11. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* (n=209)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )																total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Susceptible rate (%)
	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128				
GFLX			15	110	44	14	12	5	5	1	1			1	1		209	0.06	0.5	98.1
LVFX			9	111	50	10	15	5	5		2			2			209	0.06	0.5	98.1
CPFX		5	77	80	16	13	9	5		1	1				2		209	0.06	0.25	98.1
SPFX		3	42	105	21	14	12	4	3	1	2				2 <sup>b)</sup>		209	0.06	0.5	
CFPN				2	24	111	48	9	11	2			1		1		209	0.5	2	
CFDN				15	109	51	15	10	5	1			1	2			209	0.12	0.5	95.7
CDTR		1		3	42	103	39	5	10	2	1	1			2 <sup>b)</sup>		209	0.25	1	
AZM										3	36	133	27	3	7 <sup>b)</sup>		209	16	32	
CAM													4	68	137 <sup>b)</sup>		209	> 64	> 64	
MINO							1	11	52	97	22	14	7	2	2	1	209	4	16	77.0
AMPC								1			1		14	45	99	49	209	128	> 128	

see footnote of table 2

Table 12. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Moraxella catarrhalis* (n=151)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )																total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128				> 128
GFLX			8	123	19			1									151	0.03	0.06	
LVFX				72	75	3			1								151	0.06	0.06	
CPFX			4	104	40	2			1								151	0.03	0.06	
SPFX		23	118	9			1										151	0.015	0.015	
CFPN			1	12	10	9	15	48	55	1							151	0.5	1	
CFDN					5	34	84	25	3								151	0.25	0.5	
CDTR		1	8	12	20	6	19	48	30	7							151	0.5	1	
AZM			1	14	120	13	2										151	0.06	0.12	
CAM				1	31	89	26	3									151	0.12	0.25	
MINO				6	97	47	1										151	0.06	0.12	
AMPC			6		3	3	3	9	6	23	41	43	10	4			151	4	8	

see footnote of table 2



Table 13. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Haemophilus influenzae* (n=205)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )																		total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Susceptible rate ( % )
	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128				
GFLX		2	64	116	18	1	2						2						205	0.015	0.03	99.0
LVFX			3	128	68	2	1	1						2					205	0.015	0.03	99.0
CPFY			53	131	17	1		1						2					205	0.015	0.03	99.0
SPFY		33	118	37	11	1	2	1						2					205	0.008	0.015	99.0
CFPN			4	23	49	21	16	4	11	17	39	14	7						205	0.12	4	
CFDN						1	8	18	56	22	18	30	40	9	3				205	1	8	51.2
CDTR		1	4	37	58	17	19	46	23										205	0.06	0.5	
AZM								3	18	65	96	21	2						205	2	4	99.0
CAM								1			6	44	101	50	1	2			205	8	16	74.1
MINO							5	85	88	20	4	1	2						205	0.5	1	
AMPC								10	50	26	21	30	35	18	7	3	2	3	205	2	16	
ABPC							3	38	36	33	31	24	25	7		3	3	2	205	1	8	53.7

see footnote of table 2

ABPC: ampicillin

Table 14. Susceptibility distribution of clinical isolates of  $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae* (n=110)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )																	total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Susceptible rate ( % )
	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64				
GFLX		2	37	55	12	1	1						2					110	0.015	0.03	98.2
LVFX			2	69	34	2	1							2				110	0.015	0.03	98.2
CPFY			32	63	12	1								2				110	0.015	0.03	98.2
SPFY		20	61	16	8	1	2							2				110	0.008	0.03	98.2
CFPN			4	19	45	19	9	1	6	4	3							110	0.03	0.5	
CFDN						1	8	17	49	15	8	9	3					110	0.5	4	81.8
CDTR		1	4	31	52	10	5	4	3									110	0.03	0.12	
AZM								2	12	39	48	7	2					110	2	2	98.2
CAM											5	29	48	25	1	2		110	8	16	74.5
MINO							3	49	42	9	4	1	2					110	0.5	1	
AMPC								10	50	26	15	9						110	0.5	2	
ABPC							3	38	36	33								110	0.5	1	100

see footnote of table 13

Table 15. Susceptibility distribution of clinical isolates of  $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (n=85)

Antibiotic	MIC ( $\mu$ g/mL )														Susceptible rate (%)						
	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16		32	64	> 64	total	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>50</sub>
GFLX			25	54	5		1											85	0.015	0.015	100
LVFX				55	29		1											85	0.015	0.03	100
CPFX			19	61	4		1											85	0.015	0.015	100
SPFX		11	52	19	2		1											85	0.008	0.015	100
CFPN					1	1	7	3	5	12	35	14	7					85	2	4	7.1
CFDN								1	5	10	21	36	9	3				85	8	16	
CDTR				1	3	7	14	41	19									85	0.25	0.5	
AZM							1	5	24	43	12							85	2	4	100
CAM							1			1	12	48	23					85	8	16	72.9
MINO							2	34	41	8								85	0.5	0.5	
AMPC										6	21	34	17	7				85	8	16	
ABPC										31	24	24	6					85	4	8	0

see footnote of table 13

株(41%),  $\beta$  ラクタマーゼ産生株は10株(5%)であったが, いずれにおいても GFLX をはじめとするフルオロキノロン系抗菌薬は MIC<sub>90</sub> が 0.015 ~ 0.03  $\mu$ g/mL と非常に強い抗菌活性を示していた(Tables 14, 15)。感性率においてもフルオロキノロン系抗菌薬は, BLNAS, BLNAR,  $\beta$  ラクタマーゼ産生株に対し, いずれも 98 ~ 100% と極めて高い値を示した。マクロライド系抗菌薬においては CAM よりも AZM が, いずれの菌株に対しても感性率 98% 以上と高率であった。

*A. baumannii* 114 株に対しては, MINO において MIC<sub>90</sub> が 4  $\mu$ g/mL と比較的良好な抗菌活性を示した。フルオロキノロン系抗菌薬の中では GFLX, LVFX, SPFX において MIC<sub>90</sub> は 8  $\mu$ g/mL と比較的強い活性が認められた( Table 16 )。MINO, フルオロキノロン系抗菌薬の感性率はそれぞれ 93.9%, 80.7% 以上と高い値を示した。

*P. aeruginosa* 342 株に対するフルオロキノロン系抗菌薬の MIC は 0.03 ~ > 128  $\mu$ g/mL と広範囲に分布しており, GFLX の MIC<sub>90</sub> は 64  $\mu$ g/mL であった。その他の抗菌薬においても同等もしくはそれ以上の MIC<sub>90</sub> であった( Table 17 )。呼吸器・耳鼻咽喉検体由来の *P. aeruginosa* に対する各種薬剤の抗菌活性は, 尿検体由来のものに対するそれより強い傾向がみられ, フルオロキノロン系抗菌薬の MIC<sub>90</sub> においては, CPFX が 16  $\mu$ g/mL, GFLX, LVFX が 32  $\mu$ g/mL であった( Tables 18, 19 )。フルオロキノロン系抗菌薬に対する尿路由来の *P. aeruginosa* 株の耐性率は 40 ~ 45% であり, 呼吸器・耳鼻咽喉由来の 21 ~ 28% よりも高い値であった。一方, MINO に対する耐性率は, 呼吸器・耳鼻検体由来株で 94%, 尿路由来株で 99% であり, 尿路由来株の耐性株の割合が多かった。

*N. gonorrhoeae* 40 株に対しては, CDTR の MIC<sub>90</sub> が 0.25  $\mu$ g/mL と最も強く, MINO, AZM の MIC<sub>90</sub> が 0.5  $\mu$ g/mL とこれに次いでいた。フルオロキノロン系抗菌薬の MIC<sub>90</sub> は 2 ~ 16  $\mu$ g/mL と全般的に弱く, MIC の幅も 0.001 ~ 32  $\mu$ g/mL と広がった。また, GFLX の MIC<sub>90</sub> はこれらの中で最も低く, 2  $\mu$ g/mL であった( Table 20 )がフルオロキノロン系抗菌薬の感性率は 10% 以下と低い値であった。

### III. 考 察

フルオロキノロン系抗菌薬は 1980 年代に開発され, 以後優れた抗菌活性と薬物動態学的特性により,  $\beta$  ラクタム系抗菌薬とともに長い間使用されている。臨床応用の拡大に伴い, フルオロキノロン系抗菌薬や  $\beta$  ラクタム系抗菌薬など, 各種抗菌薬に対する低感受性菌または耐性菌の出現が増加し, 臨床的な問題となっている。特に *S. pneumoniae* や *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* では感受性の低下, 耐性化が著しい。しかし, 新しいフルオロキノロン系抗菌薬として上市された GFLX は, グラム陰性菌をはじめ, 従来のフルオロキノロン系抗菌薬の課題であったグラム陽性菌, 特

Table 16. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* (n=114)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )																	total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Susceptible rate (%)
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128				
GFLX				13	56	19	5	1	1	2	4	9	3	1				114	0.06	8	85.1
LVFX					10	49	27	8		1	3	6	8	2				114	0.12	8	83.3
CPFX						17	52	20	3	2	1		2	3	12	2		114	0.25	64	80.7
SPFX		5	46	31	9	2	1	1	1	1	4	10	2	1				114	0.03	8	
CFPN											2	25	40	31	6	5	5	114	16	64	
CFDN									3	21	54	19	4	1	4	1	7	114	4	64	
CDTR												4	28	45	22	15 <sup>b)</sup>		114	32	> 64	
AZM								6	18	31	32	5		2	19	1 <sup>b)</sup>		114	4	64	
CAM												25	53	34	2			114	16	32	
MINO				16	11	38	27	8		1	6	7						114	0.12	4	93.9
AMPC										1	3	12	35	40	11		12	114	32	> 128	

see footnote of table 2

Table 17. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (n=342)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )																total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Susceptible rate (%)
	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128					
GFLX		3	1	6	14	88	65	46	34	8	10	27	30	5	5	342	1	64	65.2	
LVFX		3	2	6	20	89	63	42	25	11	11	13	26	23	8	342	1	64	65.8	
CPFX		4	9	61	95	45	28	13	11	5	11	21	30	3	6	342	0.5	64	70.8	
SPFX		1	3	3	21	84	66	43	27	14	6	10	24	40 <sup>b)</sup>		342	1	> 64		
CFPN					2	1	6	9	15	48	116	45	47		53	342	32	> 128		
CFDN											1	2	3	6	330	342	> 128	> 128		
CDTR						1			5	11	20	112	64	129 <sup>b)</sup>		342	64	> 64		
AZM								1			12	31	64	102	132 <sup>b)</sup>		342	64	> 64	
CAM											2	3	3	20	314 <sup>b)</sup>		342	> 64	> 64	
MINO						1	4	4	4	4	11	44	115	71	46	42	342	32	> 128	3.8
AMPC												1	1	2	17	321	342	> 128	> 128	

see footnote of table 2

Table 18. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* ( respiratory tract ) ( n=195 )

Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )															Susceptible rate ( % )			
	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
GFLX		2	1	5	10	54	44	24	23	6	5	11	6	1	3	195	1	32	71.8
LVFX		2	2	5	15	56	39	25	16	7	7	5	7	6	3	195	1	32	73.8
CPFX		3	7	37	64	27	16	9	7	3	3	8	8		3	195	0.25	16	79.0
SPFX		1	2	2	14	51	45	26	17	8	4	4	11	10 <sup>b)</sup>		195	1	64	
CFPN						2	1	5	8	11	26	74	17	27	24	195	32	> 128	
CFDN											1	2	1	6	185	195	> 128	> 128	
CDTR					1				5	10	11	69	36	63 <sup>b)</sup>		195	64	> 64	
AZM							1			8	17	44	61	64 <sup>b)</sup>		195	64	> 64	
CAM										2	2	2	12	177 <sup>b)</sup>		195	> 64	> 64	
MINO						1	4	2	4	10	28	68	30	27	21	195	32	> 128	5.6
AMPC											1	1	2	11	180	195	> 128	> 128	

see footnote of table 2

Table 19. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* ( urinary tract ) ( n=147 )

Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )															Susceptible rate ( % )			
	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
GFLX		1		1	4	34	21	22	11	2	5	16	24	4	2	147	2	64	56.5
LVFX		1		1	5	33	24	17	9	4	4	8	19	17	5	147	2	128	55.1
CPFX		1	2	24	31	18	12	4	4	2	8	13	22	3	3	147	0.5	64	59.9
SPFX			1	1	7	33	21	17	10	6	2	6	13	30 <sup>b)</sup>		147	2	> 64	
CFPN								1	1	4	22	42	28	20	29	147	64	> 128	
CFDN													2		145	147	> 128	> 128	
CDTR										1	9	43	28	66 <sup>b)</sup>		147	64	> 64	
AZM										4	14	20	41	68 <sup>b)</sup>		147	64	> 64	
CAM											1	1	8	137 <sup>b)</sup>		147	> 64	> 64	
MINO								2		1	16	47	41	19	21	147	64	> 128	1.4
AMPC														6	141	147	> 128	> 128	

see footnote of table 2

Table 20. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae* (n=40)

Antibiotic	MIC ( µg/mL )																Susceptible rate (%)				
	0.001	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	> 32	total	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
GFLX			1	1			2	1	8	12	15							40	1	2	10.0
LVFX				2					2	3	7	17						40	4	8	
CPFX			1	1					1	2	8	8	1					40	4	16	5.0
SPFX	1	1						2	2	11	14	5	4					40	2	4	
CFPN		1	1	2		3	8	3	2	5	8	6	1					40	0.25	2	
CFDN			2	2	8	4				11	13							40	0.5	1	
CDTR		2	1	2	4	6	9	11	5									40	0.06	0.25	
AZM					6	3	8	7	10	6								40	0.12	0.5	
CAM						2	3	2	6	9	12	6						40	0.5	2	
MINO						1	4	5	11	17	2							40	0.25	0.5	
AMPC						1	1	4	7	12	15	1						40	1	2	

see footnote of table 2

に *S. pneumoniae*<sup>7)</sup> に抗菌力が強く、さまざまな感染症の治療に用いられている。そこで今回は、耐性菌の現状の把握と抗菌薬の効果を調査する目的として、2002年11月から2003年3月までに日本全国の15医療施設から提供された臨床分離株を用いて、GFLXをはじめとする各種抗菌薬の抗菌活性および感性率を検討、評価した。

本サーベイランスの結果、呼吸器・耳鼻咽喉科感染症の病原菌として重要な *S. pneumoniae* (PRSP, PISP, PSSP) に対して GFLX は、既存のフルオロキノロン系抗菌薬 (LVFX, CPFX) や  $\beta$  ラクタム系抗菌薬 (CFPN, CFDN, CDTR), マクロライド系抗菌薬 (CAM, AZM), テトラサイクリン系抗菌薬 (MINO) より強い *in vitro* 抗菌活性を示すことが明らかとなった (Tables 2~5)。GFLX をはじめとする LVFX, SPFX などのフルオロキノロン系抗菌薬は、97.6% と優れた成績であった。GFLX は、*S. pneumoniae* の標的酵素である DNA ジャイレースとトポイソメラーゼ IV の両酵素を強力に同程度阻害する<sup>8)</sup> ことにより、標的酵素の突然変異を抑制することが可能と考えられている。GFLX の *S. pneumoniae* に対する MIC<sub>90</sub> は、1999 年に Oguri ら<sup>9)</sup>、2002 年に Iinuma ら<sup>10)</sup> や松崎ら<sup>11)</sup> はいずれも 0.5 µg/mL という結果を報告しており、本調査においても 0.5 µg/mL と同様の結果が確認された。一方、CPFX の MIC<sub>90</sub> は小栗ら<sup>9)</sup>、Iinuma ら<sup>10)</sup>、松崎ら<sup>11)</sup> の報告ではいずれも 2.0 µg/mL、LVFX の MIC<sub>90</sub> は、Iinuma ら<sup>10)</sup>、松崎ら<sup>11)</sup> の報告ではともに 1.0 µg/mL であった。GFLX は、現在も LVFX や CPFX など既存のフルオロキノロン系抗菌薬よりも強い抗菌活性を維持していた。Yokota ら<sup>12)</sup> は、北海道で収集した *S. pneumoniae* 293 株のうち LVFX, CPFX, TFLX, SPFX, GFLX に耐性を示す株が 6 株 (約 2%) 存在していたことを報告している。今回の調査では、LVFX や CPFX の MIC が 8 µg/mL 以上を示す菌株が分離され、GFLX, LVFX に対する耐性株の分離率は約 2% であった。フルオロキノロン耐性 *S. pneumoniae* の動向に注意が必要である。Taba ら<sup>13)</sup> は、SPFX に対して耐性を獲得した 4 株の *S. pneumoniae* が、DNA ジャイレース遺伝子 (*gyrA*) やトポイソメラーゼ IV 遺伝子 (*parC*) に複数の変異を起こしていたことを示しており、Brenwald ら<sup>14)</sup> は細胞膜における薬剤排出機構の存在を示唆する結果を報告している。一方、マクロライド系抗菌薬では MIC が 16 µg/mL 以上の菌株が 50% 以上も検出されており、AZM, CAM の感性率も 24% 以下と低いことから、耐性化が著しく進行していることが示された。

呼吸器感染症の主要起炎菌である *H. influenzae* (BLNAS, BLNAR,  $\beta$  ラクタマーゼ産生株), *M. catarrhalis* に対しても、GFLX を含むフルオロキノロン系抗菌薬は非常に強い抗菌活性を示していた。しかし *H. influenzae* においては、フルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性株が認められた。近年、第 3 世代経口セフェム

系抗菌薬にも低感受性を示す *H. influenzae* の報告もある<sup>15)</sup>ことから、今後は遺伝子解析などによる耐性メカニズムの解明や、感受性推移の継続調査が必要である。

MSSA に対しては、マクロライド系抗菌薬では抗菌活性が認められなかったが、GFLX では抗菌活性、感受率ともに良好であった。これも、*S. pneumoniae* 同様、GFLX が2つの標的酵素を強力に阻害することによるものと示唆される<sup>16,17)</sup>。しかし MRSA では、MINO を除くすべての抗菌薬で高い MIC 値 (MIC<sub>90</sub>: >64 μg/mL) を示しており、感受率においても GFLX, MINO 以外の抗菌薬は極めて低い値を示した。

*P. aeruginosa* に対するフルオロキノロン系抗菌薬の抗菌活性は、松崎らの報告<sup>11)</sup>と比較すると、呼吸器・耳鼻咽喉由来株で若干高い MIC 値を示していたが、尿路由来株ではおおむね類似した高い MIC 値であった。同様に本検討においても、フルオロキノロン系抗菌薬における尿由来株の感受率は、呼吸器・耳鼻咽喉由来株と比べて約 16% 低い値を示していた。1984 年の NFLX 販売以降、GFLX を含めた 10 薬剤が臨床で用いられているが、近年本邦で分離される *P. aeruginosa* の約 20% 程度が、フルオロキノロン系抗菌薬に耐性を示すことが報告されている<sup>18)</sup>。この耐性化には、外膜の薬剤透過性の低下<sup>19)</sup>や薬剤排出ポンプ (efflux pump)<sup>20,21)</sup>、フルオロキノロン系抗菌薬の標的である DNA ジャイレースやトポイソメラーゼ IV の両酵素の変異など、複数の機構が関与している。

*E. coli* に対しては、CFPN, CDTR の抗菌活性が使用薬剤の中で最も強かった (MIC<sub>90</sub>: 2 μg/mL)。GFLX はフルオロキノロン系抗菌薬では抗菌活性が強かった (MIC<sub>90</sub>: 8 μg/mL) もの、その系統全体でみると MIC 32 μg/mL の菌株が多数存在していた。*K. pneumoniae* では、フルオロキノロン系抗菌薬は強い抗菌活性を示していたが、MIC 64 μg/mL の菌株も認められた。この 2 菌種のフルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性率は、*E. coli* で 18.8~19.7%、*K. pneumoniae* で 1.9% であり、われわれが 2003 年に報告した結果<sup>18)</sup>と類似したものとなった (*E. coli*: 約 10%、*K. pneumoniae*: 約 2%)。既報<sup>22)</sup>ではフルオロキノロン系抗菌薬は *E. coli* に対して MIC<sub>90</sub> が 0.2~0.78 μg/mL と低い値を示しているが、本調査では MIC<sub>90</sub> が 8~32 μg/mL と約 5 管上昇していた。近年、プラスミド性のキノロン耐性も報告されており<sup>23)</sup>、今後耐性機序を含め、動向調査が必要である。

*E. faecalis*, *E. faecium*, *A. baumannii* に対するフルオロキノロン系抗菌薬の MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 16~64 μg/mL, 32~128 μg/mL, 8~64 μg/mL、感受率はそれぞれ 57.5~71.9%、3.7~14.8%、80.7~85.1% であった。既報<sup>18)</sup>では、MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 16 μg/mL, >8 μg/mL, 0.25~1 μg/mL、感受率はそれぞれ 72~75%、9~22%、90~93% を示していた。本調査結果は既報より MIC<sub>90</sub> は 2~6 管高く、感受率は 12~18% 低くなっており、腸

球菌属の耐性化が進展している傾向がうかがえた。藤上ら<sup>24)</sup>は *E. faecalis* の LVFX に対する感受率が約 63% に留まっていることを報告していることから、今後はフルオロキノロン系抗菌薬の感受率の動向にも注目される。

*N. gonorrhoeae* においては、欧米諸国をはじめ全世界でフルオロキノロン系抗菌薬に低感受性化、耐性化がみられている<sup>25)</sup>。今回の結果も、フルオロキノロン系抗菌薬の MIC<sub>90</sub> が 2~16 μg/mL と高値を示しており、GFLX, CPFEX の感受率は 10% 以下であった。Tanaka らが経時的に調査した臨床分離株の感受性データ<sup>26)</sup>では、本邦でも LVFX, CPFEX, SPFX, NFLX に耐性を示すものが年々増加しており、1997~1998 年には約 20~30% で耐性株が分離されたことが確認されている。したがって、*N. gonorrhoeae* の薬剤耐性の動向には、さらなる注意が必要である。

本サーベイランスの結果、フルオロキノロン系抗菌薬は呼吸器・耳鼻咽喉科感染症の起炎菌である *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* をはじめ MSSA, *K. pneumoniae* に強い抗菌活性を示し、特に新しいフルオロキノロン系抗菌薬 GFLX は、呼吸器感染症の主要起炎菌 *S. pneumoniae* に薬剤感受性低下をきたすことなく、良好な結果を示していた。したがって GFLX は、今後臨床的に有用な呼吸器感染症の治療薬剤の 1 つになりうると思われる。一方、*E. coli*, 腸球菌属、*P. aeruginosa*, *N. gonorrhoeae* でフルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性化が進行していることが明らかとなった。これらフルオロキノロン耐性菌の増加を抑制するためには臨床におけるフルオロキノロン系抗菌薬の適正使用が不可欠である。本サーベイランスで得られた抗菌薬感受性データを意義ある基礎データとして、今後も継続して耐性化進行の調査が必要である。

#### 文 献

- 1) Neu H C: Bacterial resistance to fluoroquinolones. Rev Infect Dis 10 (Suppl 1) S57~63, 1988
- 2) Giamarellou H: Activity of quinolones against gram-positive cocci: clinical features. Drugs 49 (Suppl 2) 58~66, 1995
- 3) Low D E, Azavedo J, Weiss K, et al: Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Canada during 2000. Antimicrob Agents Chemother 46: 1295~1301, 2002
- 4) Manual of Clinical Microbiology 7<sup>th</sup> ed. ASM, 1999
- 5) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5. Villanova, PA, 2000
- 6) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational supplement M100-S12. Villanova, PA, 2002

- 7) 青木興治, 宮崎修一, 辻 明良, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌作用。日化療会誌 47 ( Suppl 2 ) 69 ~ 80, 1999
- 8) Fukuda H, Kishii R, Takei M, et al: Contributions of the 8-methoxy group of gatifloxacin to resistance selectivity, target preference, and antibacterial activity against *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 45: 1649 ~ 1653, 2001
- 9) 小栗豊子, 三澤成毅, 中村文子, 他: 臨床材料より分離された各種病原細菌に対する gatifloxacin の抗菌力について。日化療会誌 47 ( Suppl 2 ) 57 ~ 68, 1999
- 10) Inuma Y, Inoue M, Farrell D: Longitudinal surveillance of antibiotic resistance among clinical isolates of community-acquired respiratory tract pathogens collected in Japan during the winters of 1999-2000 and 2000-2001, An annual meeting of the American Society for Microbiology, the 42<sup>nd</sup> ICCAC, California, 2002
- 11) 松崎 薫, 渡部恵美子, 吉森可苗, 他: Gatifloxacin の 2002 年度新鮮分離株に対する抗菌活性。Jpn J Antibiotic 55: 800 ~ 807, 2002
- 12) Yokota S, Sato K, Kuwahara O: Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains occur frequently in elderly patients in Japan. Anti-microb Agents Chemother 46: 3311 ~ 3315, 2002
- 13) Taba H, Kusano N: Sparfloxacin resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*: Involvement of multiple mutations in *gyrA* and *parC* genes. Antimicrob Agents Chemother 42: 2193 ~ 2196, 1998
- 14) Brenwald N P, Gill M J, Wise R: Prevalence of a putative efflux mechanism among fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 42: 2032 ~ 2035, 1998
- 15) 生方公子, 千葉菜穂子, 中山信子, 他: 薬剤耐性機構からみた  $\beta$  ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の特徴。日臨微誌 9: 22 ~ 29, 1999
- 16) Fukuda H, Hori S, Hiramatsu K: Antibacterial Activity of Gatifloxacin ( AM-1155, CG5501, BMS-206584 ) a Newly Developed Fluoroquinolone, against Sequentially Acquired Quinolone-Resistant Mutants and the *norA* Transformant of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 42: 1917 ~ 1922, 1998
- 17) Takei M, Fukuda H, Kishii R, et al: Target preference of 15 quinolones against *Staphylococcus aureus*, based on antibacterial activities and target inhibition. Antimicrob Agents Chemother 45: 3544 ~ 3547, 2001
- 18) 山口恵三, 大野 章, 櫻谷総子, 他: 2000 年に全国 37 施設から分離された臨床分離株 8,474 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiotic 56: 341 ~ 364, 2003
- 19) Ishii J, Nakae T: Specific interaction of the protein-D2 porin of *Pseudomonas aeruginosa* with antibiotics. FEMS Microbiol Lett 136: 85 ~ 90, 1996
- 20) Gotoh N, Tsujimoto H, Tsuda M, et al: Characterization of the MexC-MexD-OprJ multidrug efflux system in  $\Delta$ mexA-mexB-oprM mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 42: 1938 ~ 1943, 1998
- 21) Yoneyama H, Ocaktan A, Tsuda M, et al: The role of mex-gene products in antibiotic extrusion in *Pseudomonas aeruginosa*. BBRC 233: 611 ~ 618, 1997
- 22) 吉田 勇, 東山伊佐夫, 木村美司, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス。日化療会誌 48: 610 ~ 632, 2000
- 23) Wang M, Tran J H, Jacoby G A, et al: Plasmid-mediated quinolone resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* from Shanghai, China. Antimicrob Agents Chemother 47: 2242 ~ 2248, 2003
- 24) 藤上良寛, 桑原正雄, 室木邦生, 他: 広島市内 8 施設より分離された臨床分離株のニューキノロン剤を中心とした主要経口抗菌剤に対する薬剤感受性成績。Jpn J Antibiotic 53: 409 ~ 421, 2000
- 25) Knapp J S, Fox K K, Trees D L, et al: Fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. Emerg Infect Dis 3: 33 ~ 39, 1997
- 26) Tanaka M, Naito S, Nakayama H, et al: Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Fukuoka city, Japan, in the early 1980s and 1997-1998: Emergence of high-level fluoroquinolone resistance. Antimicrob Agents Chemother 43: 722 ~ 723, 1999

## Surveillance of susceptibility of 2,228 clinical isolates to gatifloxacin and various antimicrobial agents

Keizo Yamaguchi<sup>1)</sup>, Nobuhiko Furuya<sup>1)</sup>, Morihiko Iwata<sup>2)</sup>, Naoki Watanabe<sup>3,4)</sup>,  
Nobuyuki Uehara<sup>4)</sup>, Minoru Yasujima<sup>5)</sup>, Takeshi Kasai<sup>6)</sup>, Mitsuo Kaku<sup>7)</sup>,  
Yuko Abe<sup>8)</sup>, Jun Igari<sup>9)</sup>, Toyoko Oguri<sup>10)</sup>, Hisashi Baba<sup>11)</sup>,  
Hitoshi Yoshimura<sup>12,20)</sup>, Kiyoharu Yamanaka<sup>13)</sup>, Satoshi Ichiyama<sup>14)</sup>, Nobuchika Kusano<sup>15)</sup>,  
Naoko Murao<sup>15)</sup>, Junko Ono<sup>16)</sup>, Chika Narita<sup>16)</sup>, Kaoru Okada<sup>17)</sup>,  
Masami Ishida<sup>18)</sup>, Yoichi Hirakata<sup>19)</sup> and Junichi Matsuda<sup>19)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Microbiology, Toho University School of Medicine, 5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup>Department of Laboratory Medicine, Toho University Omori Hospital

<sup>3)</sup>Department of Clinical Laboratory Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

<sup>4)</sup>Division of Laboratory Diagnosis, Sapporo Medical University Hospital

<sup>5)</sup>Department of Laboratory Medicine, Hirosaki University School of Medicine

<sup>6)</sup>Department of Clinical Laboratory, Hirosaki University Hospital

<sup>7)</sup>Department of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Internal Medicine,  
Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>8)</sup>Department of Clinical Medicine, Tohoku University Hospital

<sup>9)</sup>Department of Clinical Pathology, Juntendo University School of Medicine

<sup>10)</sup>Department of Clinical Laboratory, Juntendo University Hospital

<sup>11)</sup>Department of Infectious Diseases, Nagoya University Hospital

<sup>12)</sup>Central Laboratories, Mie University School of Medicine

<sup>13)</sup>Division of Clinical Laboratory, Otemae Hospital

<sup>14)</sup>Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

<sup>15)</sup>Department of Central Clinical Laboratory, Okayama University Hospital

<sup>16)</sup>Central Clinical Laboratory, Fukuoka University Hospital

<sup>17)</sup>Internal Medicine, <sup>18)</sup>Microbiology Laboratory, Kitakyusyu Municipal Medical Center

<sup>19)</sup>Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry

<sup>20)</sup>Mie Prefectural Shima Hospital ( Present address )

In order to examine the activity of fluoroquinolone antibiotics against fresh clinical isolates, we conducted a survey on the susceptibility of 2,228 strains of four gram-positive bacteria and eight gram-negative bacteria to 11 antimicrobials including gatifloxacin ( GFLX ), during the period from November 2002 to March 2003. These were isolated from sputum, urine, sinus discharge, otorrhea, and middle ear discharge obtained from 15 facilities in Japan. All the isolates were tested in accordance with the National Committee for Clinical Laboratory Standards. The MIC<sub>90</sub> of GFLX against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* ( PRSP ) was 0.5 µg/mL and its sensitivity rate was also satisfactory at 100%. As in the penicillin-susceptible strains, GFLX exhibited strong antimicrobial activity and good sensitivity against PRSP. MIC<sub>90</sub> of GFLX against *Haemophilus influenzae* was as low as 0.03 µg/mL and its sensitivity was 99%. The MIC<sub>90</sub> of GFLX against *Escherichia coli* stood at 8 µg/mL. The MIC<sub>90</sub> values of fluoroquinolone antimicrobials against *Neisseria gonorrhoeae* ranged from 2 µg/mL to 16 µg/mL and their sensitivity rates surpassed 90%. On an average, this survey found that fluoroquinolone antimicrobials were very active against *Klebsiella pneumoniae*, including *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. Additionally, GFLX, among others, demonstrated particularly strong bactericidal activity against *S. pneumoniae* without suffering a decline in drug sensitivity.

Consequently, GFLX could be one of the clinically useful drugs for respiratory infections. On the other hand, it is now evident that *E. coli*, Enterococci, *Pseudomonas aeruginosa*, and *N. gonorrhoeae* have developed more resistance to fluoroquinolone antimicrobials as compared to their previous susceptibility.