

【短報】

2003年以降に分離された各種臨床分離株に対する tosufloxacin の抗菌活性

佐藤 弓枝・松崎 薫・村岡 宏江・雑賀 威・長谷川美幸・小林 寅詰

三菱化学ピーシーエル化学療法研究室*

(平成16年12月17日受付・平成17年4月19日受理)

主に2003年から2004年の期間に国内の感染症患者より分離された各種病原微生物の tosufloxacin (TFLX) を含む fluoroquinolone 系抗菌薬に対する薬剤感受性を測定した。

Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* を含む *Streptococcus* spp. に対し TFLX は測定抗菌薬中最も高い抗菌活性を示した。また *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* に対して検討した抗菌薬は強い抗菌力を示した。*Haemophilus influenzae* は1株を除き fluoroquinolone 系抗菌薬に感性であった。呼吸器感染症の主要病原菌に対して、TFLX は強い抗菌力を示した。*Legionella pneumophila* に対し TFLX は測定薬剤中最も抗菌力が強く、*Mycoplasma pneumoniae* および *Chlamydia* spp. に対し TFLX は gatifloxacin (GFLX) に次いで高い活性を示した。

以上の結果から、TFLX は感染症患者より近年に分離された新鮮臨床分離株全般に対して優れた抗菌力を示し、各種感染症の治療抗菌薬として有用と考えられた。

Key words: tosufloxacin, antibacterial activity, clinical isolate

Tosufloxacin (TFLX) は各種領域感染症の起炎菌に対して高い抗菌活性をもち^{1,2)}、多領域にわたる抗菌化学療法に優れた fluoroquinolone 系抗菌薬であることが報告されている³⁾。今回は感染症を疑う患者検体から分離された各種新鮮臨床分離株の TFLX に対する薬剤感受性について同系統薬と比較し成績を評価した。

試験薬剤、試験菌種および検討株数は Tables 1~3 に示したとおりである。2003年1月から2004年7月の期間に呼吸器および泌尿器感染症を主とした各種感染症患者より分離された菌株を試験菌株とし、各耐性菌に関する基準は NCCLS M100-S14³⁾ に準じた。ただし *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* および *Chlamydia trachomatis* は分離頻度がきわめて低いことから2003年以前の分離株も使用した。MIC測定法は好気性菌については NCCLS M7-A6⁴⁾ および NCCLS M100-S14³⁾ に、嫌気性菌については NCCLS M11-A6⁵⁾ に準じ測定した。*M. pneumoniae* は Yamaguchi ら⁶⁾ の方法に準じた微量液体希釈法で、*L. pneumophila* は NCCLS M7-A6⁴⁾ および日本化学療法学会標準法⁷⁾ に準じた寒天平板希釈法で B-SYE 寒天培地⁸⁾ を用いた。 *C. pneumoniae* および *C. trachomatis* の薬剤感受性測定はクラミジア MIC 測定法 日本化学療法学会標準法⁹⁾ に準じた。 *H. influenzae* の β -lactamase 定性試験はニトロセフィンスポットプレート法にて行った。精度管理株として測定ごとに各標準法の推奨する菌株を使用した。

各種グラム陽性、グラム陰性球菌に対する成績を Table 1 に示した。Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus epidermidis* に対する TFLX の MIC 値は GFLX と同等かそれに次いで低く、優れた抗菌力を示した。*Enterococcus faecalis* に対する TFLX の抗菌活性は GFLX に次いで高かったが、MIC₉₀ はすべての検討薬剤で 16 μ g/mL 以上であった。*Streptococcus pyogenes* に対する TFLX の MIC range は測定した fluoroquinolone 系抗菌薬中、最も低かった。Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP) に対する TFLX の MIC 値は fluoroquinolone 系抗菌薬中、最も低く penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* (PISP) および penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) も PSSP と同様な傾向を示した。*Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* に対して、fluoroquinolone 系抗菌薬の抗菌活性はきわめて高く、TFLX, GFLX, levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPFX), prulifloxacin (PUFX) の MIC 値は 0.06 μ g/mL ですべての株の発育を阻止した。*Neisseria gonorrhoeae* に対する抗菌活性は TFLX は GFLX とともに最も抗菌力は強く、MIC range は 0.004~8 μ g/mL であったが、MIC₉₀ は 8 μ g/mL と高値を示した。

各種グラム陰性桿菌および嫌気性菌に対する成績を Table 2 に示した。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* に対し TFLX は PUFX に次いで高い抗菌活性を示した。 *Citro-*

*東京都板橋区志村3 30 1

Table 1. Antibacterial activity of tosylloxacin and other drugs against various cocci

Organism (No. of isolates)		Antimicrobial agent	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	(50)	Tosylloxacin	0.06-2	0.06	0.12
		Gatifloxacin	0.06-2	0.12	0.12
		Levofloxacin	0.12-4	0.25	0.5
		Ciprofloxacin	0.12-8	0.5	1
		Norfloxacin	0.5-32	1	4
		Prulifloxacin	0.12-4	0.5	1
		Oxacillin	0.25-0.5	0.5	0.5
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	(50)	Tosylloxacin	0.06- > 16	> 16	> 16
		Gatifloxacin	0.12- > 128	16	64
		Levofloxacin	0.5- > 128	32	> 128
		Ciprofloxacin	1- > 128	64	> 128
		Norfloxacin	4- > 128	> 128	> 128
		Prulifloxacin	1- > 32	32	> 32
		Oxacillin	128- > 128	> 128	> 128
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	(50)	Tosylloxacin	0.06- > 16	2	8
		Gatifloxacin	0.06-8	1	2
		Levofloxacin	0.12-32	4	8
		Ciprofloxacin	0.12-64	4	32
		Norfloxacin	0.25- > 128	16	128
		Prulifloxacin	0.12- > 32	2	16
<i>Enterococcus faecalis</i>	(50)	Tosylloxacin	0.12- > 16	0.5	> 16
		Gatifloxacin	0.25-32	0.5	16
		Levofloxacin	1-64	2	64
		Ciprofloxacin	0.5-128	1	32
		Norfloxacin	2- > 128	4	128
		Prulifloxacin	0.5- > 32	1	> 32
<i>Streptococcus pyogenes</i>	(50)	Tosylloxacin	0.06-0.5	0.12	0.5
		Gatifloxacin	0.12-0.5	0.25	0.5
		Levofloxacin	0.25-2	0.5	2
		Ciprofloxacin	0.12-2	0.5	2
		Norfloxacin	0.5-16	2	16
		Prulifloxacin	0.06-1	0.12	0.5
Penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>	(30)	Tosylloxacin	0.12-2	0.12	0.25
		Gatifloxacin	0.25-4	0.25	0.5
		Levofloxacin	0.5-8	1	1
		Ciprofloxacin	0.5-8	1	1
		Norfloxacin	2-32	4	8
		Prulifloxacin	0.25-8	0.5	1
		Penicillin G	0.06	0.06	0.06
Penicillin-intermediate <i>Streptococcus pneumoniae</i>	(30)	Tosylloxacin	0.12-8	0.12	0.25
		Gatifloxacin	0.25-4	0.25	0.25
		Levofloxacin	0.5-16	1	1
		Ciprofloxacin	0.5-32	1	1
		Norfloxacin	2-64	4	8
		Prulifloxacin	0.25-16	0.5	1
		Penicillin G	0.12-1	0.25	0.5
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	(40)	Tosylloxacin	0.12-0.25	0.12	0.25
		Gatifloxacin	0.25-0.5	0.25	0.25
		Levofloxacin	0.5-1	1	1
		Ciprofloxacin	0.5-1	1	1
		Norfloxacin	2-8	4	8
		Prulifloxacin	0.25-1	0.5	1
		Penicillin G	2-4	2	2
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	(30)	Tosylloxacin	0.06	0.06	0.06
		Gatifloxacin	0.06	0.06	0.06
		Levofloxacin	0.06	0.06	0.06
		Ciprofloxacin	0.06	0.06	0.06
		Norfloxacin	0.12-0.25	0.12	0.12
		Prulifloxacin	0.06	0.06	0.06
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	(30)	Tosylloxacin	0.004-8	1	8
		Gatifloxacin	0.004-8	1	8
		Levofloxacin	0.008-16	2	16
		Ciprofloxacin	0.008-32	4	32
		Norfloxacin	0.03-64	8	32
		Prulifloxacin	0.004-16	1	8

Table 2. Antibacterial activity of tosufloxacin and other drugs against various gram negative bacilli and anaerobes

Organism (No. of isolates)	Antimicrobial agent	MIC range	MIC: µg/mL	
			MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i> (50)	Tosufloxacin	0.06-16	0.06	0.12
	Gatifloxacin	0.06-8	0.06	0.25
	Levofloxacin	0.06-16	0.06	0.5
	Ciprofloxacin	0.06-32	0.06	0.25
	Norfloxacin	0.06- > 128	0.06	0.5
	Prulifloxacin	0.06-16	0.06	0.06
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (30)	Tosufloxacin	0.06-4	0.06	0.06
	Gatifloxacin	0.06-8	0.06	0.25
	Levofloxacin	0.06-8	0.06	0.25
	Ciprofloxacin	0.06-8	0.06	0.06
	Norfloxacin	0.06-16	0.12	0.5
	Prulifloxacin	0.06-1	0.06	0.06
<i>Enterobacter cloacae</i> (30)	Tosufloxacin	0.06-0.5	0.06	0.25
	Gatifloxacin	0.06-0.5	0.06	0.25
	Levofloxacin	0.06-1	0.06	0.5
	Ciprofloxacin	0.06-0.5	0.06	0.5
	Norfloxacin	0.06-4	0.12	1
	Prulifloxacin	0.06-0.25	0.06	0.25
<i>Citrobacter freundii</i> (30)	Tosufloxacin	0.06-8	0.06	1
	Gatifloxacin	0.06-8	0.06	1
	Levofloxacin	0.06-8	0.06	1
	Ciprofloxacin	0.06-4	0.06	0.5
	Norfloxacin	0.06-16	0.06	2
	Prulifloxacin	0.06-2	0.06	0.12
<i>Serratia marcescens</i> (30)	Tosufloxacin	0.06-8	0.12	2
	Gatifloxacin	0.12-8	0.25	4
	Levofloxacin	0.06-8	0.12	4
	Ciprofloxacin	0.06-8	0.12	2
	Norfloxacin	0.12-32	0.25	8
	Prulifloxacin	0.06-4	0.06	0.5
<i>Proteus mirabilis</i> (30)	Tosufloxacin	0.06-4	0.12	1
	Gatifloxacin	0.12-4	0.25	1
	Levofloxacin	0.06-2	0.06	0.25
	Ciprofloxacin	0.06-4	0.06	0.25
	Norfloxacin	0.06-32	0.06	1
	Prulifloxacin	0.06-4	0.06	0.12
<i>Proteus vulgaris</i> (30)	Tosufloxacin	0.06-16	0.12	0.25
	Gatifloxacin	0.06-8	0.12	0.25
	Levofloxacin	0.06-4	0.06	0.12
	Ciprofloxacin	0.06-4	0.06	0.06
	Norfloxacin	0.06-4	0.06	0.06
	Prulifloxacin	0.06-1	0.06	0.06
<i>Morganella morganii</i> (30)	Tosufloxacin	0.06- > 16	0.12	2
	Gatifloxacin	0.06-32	0.12	2
	Levofloxacin	0.06-32	0.06	2
	Ciprofloxacin	0.06-64	0.06	1
	Norfloxacin	0.06-128	0.06	4
	Prulifloxacin	0.06-32	0.06	0.5
<i>Providencia rettgeri</i> (30)	Tosufloxacin	0.06- > 16	2	8
	Gatifloxacin	0.12- > 128	2	8
	Levofloxacin	0.06- > 128	2	8
	Ciprofloxacin	0.06- > 128	0.5	16
	Norfloxacin	0.06- > 128	1	64
	Prulifloxacin	0.06- > 32	0.25	8
<i>Salmonella</i> spp. O9, g (-) (30)	Tosufloxacin	0.06-0.12	0.06	0.06
	Gatifloxacin	0.06-0.25	0.06	0.06
	Levofloxacin	0.06-0.5	0.06	0.06
	Ciprofloxacin	0.06-0.25	0.06	0.06
	Norfloxacin	0.06-1	0.12	0.12
	Prulifloxacin	0.06-0.12	0.06	0.06
<i>Salmonella</i> Paratyphi-A (10)	Tosufloxacin	0.06-0.5	0.06	0.5
	Gatifloxacin	0.06-1	0.06	0.5
	Levofloxacin	0.06-2	0.12	1
	Ciprofloxacin	0.06-1	0.06	0.5
	Norfloxacin	0.06-4	0.25	2
	Prulifloxacin	0.06-0.25	0.06	0.25

<i>Salmonella</i> Typhi	(10)	Tosufloxacin	0.06	0.06	0.06
		Gatifloxacin	0.06	0.06	0.06
		Levofloxacin	0.06	0.06	0.06
		Ciprofloxacin	0.06	0.06	0.06
		Norfloxacin	0.06-0.12	0.06	0.06
		Prulifloxacin	0.06	0.06	0.06
<i>Shigella</i> spp.	(10)	Tosufloxacin	0.06-0.12	0.06	0.12
		Gatifloxacin	0.06-0.25	0.06	0.25
		Levofloxacin	0.06-0.5	0.06	0.5
		Ciprofloxacin	0.06-0.25	0.06	0.25
		Norfloxacin	0.06-0.5	0.06	0.5
		Prulifloxacin	0.06	0.06	0.06
<i>Vibrio cholerae</i> and <i>Vibrio cholerae</i> non O-1	(10)	Tosufloxacin	0.06-0.25	0.06	0.06
		Gatifloxacin	0.06-0.5	0.06	0.06
		Levofloxacin	0.06-0.5	0.06	0.06
		Ciprofloxacin	0.06-0.25	0.06	0.06
		Norfloxacin	0.06-0.5	0.06	0.06
		Prulifloxacin	0.06-0.25	0.06	0.06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(50)	Tosufloxacin	0.06- > 16	0.25	8
		Gatifloxacin	0.25-128	1	8
		Levofloxacin	0.25-128	1	8
		Ciprofloxacin	0.06-128	0.25	8
		Norfloxacin	0.25- > 128	1	16
		Prulifloxacin	0.06- > 32	0.12	4
-lactamase-negative, ampicillin-susceptible <i>Haemophilus influenzae</i>	(30)	Tosufloxacin	0.06-8	0.06	0.06
		Gatifloxacin	0.06-4	0.06	0.06
		Levofloxacin	0.06-16	0.06	0.06
		Ciprofloxacin	0.06-32	0.06	0.06
		Norfloxacin	0.06-32	0.06	0.06
		Prulifloxacin	0.06-8	0.06	0.06
-lactamase-negative, ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i>	(40)	Ampicillin	0.12-0.5	0.25	0.5
		Tosufloxacin	0.06	0.06	0.06
		Gatifloxacin	0.06	0.06	0.06
		Levofloxacin	0.06	0.06	0.06
		Ciprofloxacin	0.06	0.06	0.06
		Norfloxacin	0.06	0.06	0.06
-lactamase-positive <i>Haemophilus influenzae</i>	(30)	Prulifloxacin	0.06	0.06	0.06
		Ampicillin	8- > 128	64	128
		Tosufloxacin	0.06	0.06	0.06
		Gatifloxacin	0.06	0.06	0.06
		Levofloxacin	0.06	0.06	0.06
		Ciprofloxacin	0.06	0.06	0.06
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	(30)	Norfloxacin	0.06	0.06	0.06
		Prulifloxacin	0.06	0.06	0.06
		Tosufloxacin	0.06-8	0.25	4
		Gatifloxacin	0.06-32	0.25	8
		Levofloxacin	0.12-128	0.5	32
		Ciprofloxacin	0.12-32	1	16
<i>Bacteroides</i> spp.	(30)	Norfloxacin	0.5-64	8	32
		Prulifloxacin	0.06-16	0.5	4
		Tosufloxacin	0.5- > 16	1	8
		Gatifloxacin	0.5-64	1	16
		Levofloxacin	2-128	2	64
		Ciprofloxacin	4- > 128	8	64
<i>Prevotella</i> spp.	(30)	Norfloxacin	16- > 128	32	> 128
		Prulifloxacin	2- > 32	4	> 32
		Tosufloxacin	0.06-16	2	8
		Gatifloxacin	0.12-16	4	16
		Levofloxacin	0.25-32	8	16
		Ciprofloxacin	0.5-64	4	32

bacter freundii に対しては PUFX ,CPEX に次いで ,*Morganella morganii* に対しては PUFX , LVFX に次いで高い抗菌活性を示した。*Proteus mirabilis* , *Proteus vul-*

garis , *Providencia rettgeri* に対しては測定した他の fluoroquinolone 系抗菌薬に比較し, TFLX の抗菌力はやや弱かった。*P. rettgeri* は検討した腸内細菌科の中で最

Table 3. Antibacterial activity of tosufloxacin and other drugs against *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, and *Chlamydia* spp.

Organism (No. of isolates)	Antimicrobial agent	MIC range	MIC: $\mu\text{g/mL}$	
			MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (10)	Tosufloxacin	0.12-0.25	0.25	0.25
	Gatifloxacin	0.06-0.12	0.06	0.06
	Levofloxacin	0.25-0.5	0.5	0.5
	Ciprofloxacin	0.25-1	1	1
<i>Legionella pneumophila</i> (10)	Tosufloxacin	0.008	0.008	0.008
	Gatifloxacin	0.008-0.015	0.008	0.015
	Levofloxacin	0.015-0.03	0.015	0.015
	Ciprofloxacin	0.008-0.03	0.015	0.03
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (3)	Tosufloxacin	0.12		
	Gatifloxacin	0.06		
	Levofloxacin	0.5		
	Ciprofloxacin	1		
<i>Chlamydia trachomatis</i> (5)	Tosufloxacin	0.12		
	Gatifloxacin	0.06		
	Levofloxacin	0.5		
	Ciprofloxacin	1		

も fluoroquinolone 系抗菌薬に抵抗性を示した。 *Salmonella* spp. 血清型 O9, g -), *Shigella* spp., *Vibrio cholerae* および *Vibrio cholerae* non O-1 に対する fluoroquinolone 系抗菌薬の抗菌活性は高く, MIC₅₀ 値は一部を除き 0.06 $\mu\text{g/mL}$ であった。しかし *S. Paratyphi-A* はこれらの菌種よりもやや MIC 値は高かった。 *Pseudomonas aeruginosa* に対する TFLX の抗菌力は PUFX に次いで強かったが, MIC range の上限値はいずれの薬剤でも 16 $\mu\text{g/mL}$ を超え, 耐性を示す株が認められた。 β -lactamase-negative, ampicillin-susceptible *H. influenzae* (BLNAS) に対し fluoroquinolone 系抗菌薬の抗菌活性は高く, MIC₅₀ および MIC₉₀ はいずれも 0.06 $\mu\text{g/mL}$ であったが, MIC range の上限値は 4 $\mu\text{g/mL}$ 以上であった。 β -lactamase-negative, ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) は fluoroquinolone 系抗菌薬に良好な感受性を示し, BLNAR および β -lactamase 産生 *H. influenzae* に対する MIC 値はすべて 0.06 $\mu\text{g/mL}$ であった。 *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. および *Prevotella* spp. に対して TFLX は測定した fluoroquinolone 系抗菌薬中, 最も強い抗菌力を示した。

M. pneumoniae, *L. pneumophila* および *Chlamydia* spp. の成績を Table 3 に示した。 *M. pneumoniae* に対しては GFLX の活性が最も高く, TFLX はそれに次ぐ活性を示した。 *L. pneumophila* に対しては TFLX の抗菌活性は測定薬剤中で最も高かった。 *C. pneumoniae* および *C. trachomatis* に対し TFLX は GFLX に次いで低い MIC 値を示した。

Fluoroquinolone 系抗菌薬は一般に広域な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有していることから小児科以外 (NFLX を除く) の各種領域の感染症に対する化学療法に

使用されている。その抗菌スペクトルは一般好気性菌に限らず 嫌気性菌や非定型菌と広いことが知られている。しかしながら各種感染症に対する抗菌化学療法に fluoroquinolone 系抗菌薬が多用されることにより, 近年ではさまざまな起炎菌において fluoroquinolone 耐性菌の出現が報告されている^{10,11)}。その要因として, 外膜透過性の低下, efflux system による菌体内薬剤濃度の低下あるいはキノロン耐性決定領域 (DNA gyrase および topoisomerase IV の quinolone resistance-determining region) の変異などが単独あるいは複数関与することが耐性機序であると報告されている^{12,13)}。今回, われわれは感染症由来の各種新鮮臨床分離株の fluoroquinolone 系抗菌薬に対する薬剤感受性を測定し, 各薬剤間の *in vitro* 抗菌活性の差違および低感受性株の出現などの重要な知見を得た。

TFLX は *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. および *E. faecalis* の各種グラム陽性球菌に対し, 他の fluoroquinolone 系抗菌薬と同等かそれ以上の優れた抗菌力を示した。特に MSSA, *S. pyogenes* および *S. pneumoniae* においてこの傾向は顕著だった。近年耐性化が著しい *S. pneumoniae* に対して, TFLX は PISP および PRSP とともに PSSP と同様, 高い抗菌活性を示し *S. pneumoniae* による感染症治療に有用と考えられた。また, データには示さなかったが 1994 年に分離された菌株を同条件で測定した成績と比較しても TFLX の MIC₅₀ および MIC₉₀ にはまったく変化は認められなかった。今回検討した PSSP, PISP の MIC range 上限値は PRSP に比較し高値であるが, これは一部の耐性株が原因である。横田ら¹⁴⁾は北海道内で検出された fluoroquinolone 耐性 *S. pneumoniae* について *gyrA*, *parC*, *parE* などの変異が本系統

薬の耐性機構であり、耐性株は特定の株が広がっているのではなく散発していることを報告している。われわれの今回の検討に認められた少数の fluoroquinolone 耐性 *S. pneumoniae* も横田らの報告と同様に遺伝子変異による耐性化が推測される。また同報告では1999年から2003年の期間に分離された菌株についての検討であるが、われわれの未報告データでは1994年分離株にすでに fluoroquinolone 耐性 *S. pneumoniae* が認められた。日本国内では1984年に初の fluoroquinolone 系抗菌薬が製造販売承認され、広く化学療法に使用されてきた経緯がこのような耐性株出現の要因の一つと考えられる。しかし呼吸器感染症の主要起炎菌である *M(B.) catarrhalis* に対する fluoroquinolone 系抗菌薬の抗菌活性は1994年分離株と今回の検討株で差は認められなかった。本菌は fluoroquinolone 系抗菌薬に良好な感受性を示し、検討した薬剤の MIC 値が $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超える菌株は今回は認められなかった。

Enterobacteriaceae および腸管感染性細菌各種に対して TFLX は強い抗菌活性を示した。しかし多くの研究者が *parC*, *gyrA*, *parE* の変異によりこれらの菌も fluoroquinolone 系抗菌薬に耐性化することを報告している^{15,16)}。腸管感染症に対し fluoroquinolone 系抗菌薬は第一選択薬とされていることから、低感受性菌の増加は、治療が難渋することが予想され注意を要する。*P. aeruginosa* は *gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE* の変異の他に、efflux system, 外膜透過性の低下, 生体内ではバイオフィルムなど多様な耐性機構が知られている。検討した薬剤の MIC₉₀ は $4 \sim 16 \mu\text{g}/\text{mL}$, MIC range の上限値は $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上と高値を示し、近年の国内で分離される *P. aeruginosa* はわれわれの1999年の報告¹⁷⁾と比較し、耐性化が進行していると考えられた。*H. influenzae* は fluoroquinolone 系抗菌薬に良好な感受性を示した。しかし BLNAS の MIC range の上限値は非感性 (susceptible 以外) の領域に分布した。これは fluoroquinolone 系抗菌薬に非感性な1株によるものであった。われわれの過去の検討では *H. influenzae* は *gyrA*, *parC* の変異によって高度耐性を示したことから、今回の耐性株の遺伝子変異は解析していないものの、同様の変異を生じている可能性が示唆された。

以上のとおり細菌から *Mycoplasma*, *Chlamydia* などの各種微生物に対する fluoroquinolone 系抗菌薬の抗菌活性を検討し、TFLX は強い抗菌力を示すことから、各種感染症の治療抗菌薬として有用と考えられる。しかし、抗菌薬感受性の傾向は臨床領域や医療施設によっても大きく異なることから、今後も継続的な薬剤感受性調査を行い、低感受性株を含めた耐性株の出現頻度に注意を払う必要がある。

文 献

1) 藤巻一雄, 能見寿彦, 浜名洋子, 他: T-3262 の *in vi-*

tro および *in vivo* における細菌学的評価。Chemotherapy 36 (Suppl 9) 1 ~ 18, 1988

- 2) 齊藤 玲, 小田柿栄之輔, 篠原正英, 他: T-3262 の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 36 (Suppl 9) 342 ~ 360, 1988
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fourteenth informational supplement M100-S14. Wayne, PA, 2004
- 4) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-sixth edition. M7-A6. Wayne, PA, 2003
- 5) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard-sixth edition. M11-A6. Wayne, PA, 2004
- 6) Yamaguchi T, Hirakata Y, Izumikawa K, et al: In vitro activity of telithromycin (HMR3647), a new ketolide, against clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* in Japan. Antimicrob Agents Chemother 44: 1381 ~ 1382, 2000
- 7) 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
- 8) 猿渡克比孔, 伊藤直美, 長沢正夫, 他: *Legionella* に対する新しい薬剤感受性用培地 (B-SYE 寒天培地) について。Chemotherapy 32: 718 ~ 723, 1984
- 9) 日本化学療法学会: クラミジア MIC 測定法, 日本化学療法学会標準法 (1991 年改訂版)。Chemotherapy 40: 303 ~ 314, 1992
- 10) 前川仁子, 福田淑子, 杉浦陽子, 他: *Streptococcus pneumoniae* に対する tosylloxacin と各種抗菌薬の抗菌活性の経年変化。Jpn J Antibiotic 56: 27 ~ 35, 2003
- 11) Karlowsky J A, Jones M E, Thornsberrry C, et al: Trends in antimicrobial susceptibilities among Enterobacteriaceae isolated from hospitalized patients in the United States from 1998 to 2001. Antimicrob Agents Chemother 47: 1672 ~ 1680, 2003
- 12) Markham P N: Inhibition of the emergence of ciprofloxacin resistance in *Streptococcus pneumoniae* by the multidrug efflux inhibitor reserpine. Antimicrob Agents Chemother 43: 988 ~ 989, 1999
- 13) Takahashi H, Kikuchi T, Shoji S, et al: Characterization of *gyrA*, *gyrB*, *grlA* and *grlB* mutations in fluoroquinolone-resistant clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 41: 49 ~ 57, 1998
- 14) 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
- 15) Slinger R, Desjardins M, McCarthy A E, et al: Suboptimal clinical response to ciprofloxacin in patients with enteric fever due to *Salmonella* spp. with reduced fluoroquinolone susceptibility: a case series. BMC Infect Dis 20-4-36: 1 ~ 4, 2004
- 16) Garg P, Sinha S, Chakraborty R, et al: Emergence of fluoroquinolone-resistant strains of *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor among hospitalized patients with cholera in Calcutta, India. Antimicrob Agents Chemother 45: 1605 ~ 1606, 2001

17) 松崎 薫, 小山英明, 千葉亜希子, 他: 各種新鮮臨床
分離多数株に対する levofloxacin およびその他抗菌

薬の抗菌力に関する検討。Jpn J Antibiot 52: 571 ~ 584,
1999

Antimicrobial activity surveillance of various clinical isolates to tosufloxacin and other fluoroquinolones

Yumie Sato, Kaoru Matsuzaki, Hiroe Muraoka, Takeshi Saika,
Miyuki Hasegawa and Intetsu Kobayashi

Chemotherapy Division, Mitsubishi Kagaku Bio-Clinical Laboratories, Inc.,
3 30 1 Shimura, Itabashi-ku, Tokyo, Japan

We determined the susceptibility of bacteria which were isolated from patients with various infections nationwide between 2003 and 2004, to tosufloxacin (TFLX) and other fluoroquinolones. The antimicrobial activity of TFLX against *Staphylococcus* except methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* was potent and nearly the same as that of gatifloxacin (GFLX). TFLX showed the most potent antimicrobial activity against *Streptococcus* including penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* of fluoroquinolones. These fluoroquinolones showed potent antimicrobial activity against *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* and *Haemophilus influenzae*. Second only to GFLX, TFLX showed the potent antimicrobial activity against *Mycoplasma pneumoniae*, and TFLX showed the most potent antimicrobial activity against *Legionella pneumophila* among fluoroquinolones tested. Second only to GFLX, TFLX showed potent antimicrobial activity against *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis*. These results indicate that TFLX shows excellent antimicrobial activity against all fresh strains isolated from patients with infections. TFLX is thus useful as a therapeutic antimicrobial for treating a variety of infections.