

【市販後調査】

呼吸器および尿路由来の臨床分離株に対する gatifloxacin の抗菌力 (2004 年度)

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

¹⁾東邦大学医学部微生物・感染症学講座*, ²⁾東邦大学医療センター大森病院検査部

³⁾札幌医科大学医学部臨床検査医学講座, ⁴⁾札幌医科大学附属病院検査部

⁵⁾弘前大学医学部臨床検査医学講座, ⁶⁾弘前大学医学部附属病院検査部

⁷⁾東北大学大学院医学系研究科感染制御・検査診断学, ⁸⁾東北大学病院検査部

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

¹¹⁾名古屋大学医学部附属病院難治感染症部, ¹²⁾三重県立志摩病院内科

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

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

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

¹⁹⁾長崎大学医学部・歯学部附属病院検査部

(平成 17 年 8 月 19 日受付・平成 17 年 9 月 26 日受理)

臨床分離株の gatifloxacin (GFLX) に対する感受性の経年的推移を検討する目的で、2002 年度に引き続き、2004 年 11 月から 2005 年 3 月までにわが国の 15 施設において、喀痰・尿・副鼻腔液などから分離されたグラム陽性 4 菌種、グラム陰性 7 菌種、計 2,508 株について GFLX を含めた 12 薬剤に対する薬剤感受性を測定した。*Streptococcus pneumoniae* に対する GFLX の MIC₅₀、MIC₉₀ はともに 0.25 μg/mL、感受性は 96.5% と他のフルオロキノロン系抗菌薬に比べて優れた抗菌活性と高い感受性が示された。一方、ペニシリン耐性は GFLX の抗菌力と感受性には影響をもたらさなかった。*Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis* に対するフルオロキノロン系抗菌薬の MIC₉₀ は 0.015~0.03 μg/mL と非常に低い値を示した。*Escherichia coli* および *Enterococcus faecalis* に対する GFLX の MIC₅₀ はおのおの 0.06 μg/mL、0.5 μg/mL、MIC₉₀ はおのおの 8 μg/mL、16 μg/mL であり、フルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性率は 17.2~33.5% であった。本結果より、フルオロキノロン系抗菌薬は前回調査時と同様に *H. influenzae*、*M. catarrhalis* に強い抗菌活性を示していた。中でも GFLX は *S. pneumoniae* の MIC₉₀ が 0.25 μg/mL と上市時と変わらない優れた抗菌活性を有しており、呼吸器・耳鼻咽喉科・泌尿器科領域感染症のエンピリック治療に有用であると考えられた。なお、フルオロキノロン系抗菌薬の *E. coli*、*E. faecalis* に対する抗菌活性は 2002 年度とほとんど変わらなかったが、今後も継続的な調査が必要であると思われる。

Key words: fluoroquinolone, gatifloxacin, surveillance

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、良好な組織移行性を示すことから呼吸器感染症、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いる¹⁾。そのなかで gatifloxacin (GFLX, 商品名: ガチフロ[®]錠 100 mg) 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病原菌である *Streptococcus pneumoniae* にも強い抗菌活性を有する薬剤として開発された²⁾。

一方、フルオロキノロン系抗菌薬の作用標的は DNA 複製に重要な役割を果たす DNA ジャイレースやトポイソメラーゼ IV であり、その主な耐性はこれら酵素をコードしている染色体上の遺伝子の変異により生じる³⁾。そのため従来伝達性を有する抗菌薬耐性プラスミド DNA などの獲得性の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、その使用量が増えるに従いいくつかの菌種で耐性株が増加するようになり、特にメチシリン耐性 Staphylococci、*Pseudomonas*

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

Sapporo Medical University	175
Hirosaki University	142
Tohoku University	175
Toho University	179
Juntendo University	173
Nagoya University	163
Ogaki Municipal Hospital	180
Mie Prefectural Shima Hospital	147
Otemae Hospital	175
Kyoto University	137
Okayama University	142
Kurashiki Central Hospital	160
Kitakyushu Municipal Medical Center	225
Fukuoka University	170
Nagasaki University	165
Total strains (n)	2,508

aeruginosa, *Neisseria gonorrhoeae* などでの傾向は顕著である⁴⁻⁶⁾。

フルオロキノロン系抗菌薬は、 β ラクタム系抗菌薬と並び、最も多用される抗菌薬であるため、抗菌薬選択圧による耐性菌の出現を抑制することは重要であり、適切な抗菌薬の使用が求められる。そのため、抗菌薬感受性の年次的な動向を把握することが必要となる。前回は2002年に上市されたGFLXを含む11薬剤について、2002年から2003年の間に分離された臨床分離株に対する第一回目の抗菌薬感受性動向の全国的サーベイランスを行った⁷⁾。今回、2004年11月から2005年3月までの間に分離・同定された2,508株を対象に、第一回に引き続きサーベイランス調査を行った結果を報告する。

I. 材料および方法

1. 被検菌株

2004年11月から2005年3月の間に全国15施設において、喀痰・咽頭拭い液・尿・副鼻腔液・耳漏・中耳液などより分離された*S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *N. gonorrhoeae*, 計11菌種、2,570株を被検菌株とした。分離菌株はマイクロバンク[®]を用いて封入・凍結保存後、株式会社三菱化学ピーシーエルへ搬送し、Manual of Clinical Microbiology 8th ed. (ASM, 2003⁸⁾)に準じて再同定を行った。そのうち当該菌と再同定された2,508株をMIC測定の対象とした(Table 1)。今回の第二回調査は、第一回調査(15施設, 11菌種, 2,228株⁷⁾)と同様の規模で実施した。

2. 試験薬剤

Gatifloxacin (GFLX), levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPFX), sparfloxacin (SPFX), cefcapene (CFPN), cefdinir (CFDN), cefditoren (CDTR), azithromycin

(AZM), clarithromycin (CAM), telithromycin (TEL), minocycline (MINO), amoxicillin (AMPC)の12薬剤の力価の明らかな原末を用いた。また*S. pneumoniae*にはbenzylpenicillin (PCG), *S. aureus*にはoxacillin (MIPIC), *H. influenzae*にはampicillin (ABPC)を追加して測定した。

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-A6⁹⁾, M100-S14¹⁰⁾に準じた微量液体希釈法にて測定した。すなわち,*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*に対してはcation-adjusted Mueller Hinton broth (CAMHB)を用いて35 \pm 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, 35 \pm 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。なお, 測定にはフローズプレート‘栄研’を用いた。感性率については, NCCLSの基準¹⁰⁾に従って算出した。

*N. gonorrhoeae*に対するMIC測定は, NCCLS M7-A6⁹⁾, M100-S14¹⁰⁾に準じた寒天平板希釈法にて行った。

II. 結果

1. グラム陽性菌に対する成績

Table 2に*S. pneumoniae* 345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, MIC₅₀, MIC₉₀ともに0.25 μ g/mLを示し, 感性率もともに96.5%と高い値を示した。LVFXのMIC₅₀, MIC₉₀はともに1 μ g/mLでGFLXおよびSPFXに劣ったが, 感性率はGFLXおよびSPFXと同等の結果であった。マクロライド系抗菌薬のMIC₅₀, MIC₉₀については, AZMとともに>16 μ g/mL, CAMで64 μ g/mL, >64 μ g/mLと高く, 感性率も19%以下と低かった。ケトライド系抗菌薬であるTELは, MIC₅₀, MIC₉₀が0.06 μ g/mL, 0.25 μ g/mL, 感性率が100%を示し, GFLXと同等の抗菌活性と感性率が認められた。*S. pneumoniae* 345株のうち, penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP)は143株, penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP)は120株, penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)は82株であり, それぞれに対するGFLXのMIC₅₀は0.5 μ g/mL, 0.25 μ g/mL, 0.25 μ g/mLとペニシリン耐性に関係なく良好な抗菌活性を示した。PRSPにおける感性率をみると, GFLX, LVFX, SPFXともに96.3%と感性株が多く, TELではすべて感性株であった。しかしGFLXに中等度以上の耐性(MIC₅₀ 2 μ g/mL)を示す株と, LVFXに中等度以上の耐性(MIC₅₀ 4 μ g/mL)を示す株は, それぞれ12株ずつ(PSSP 3株, PISP 6株, PRSP 3株)存在した。

Table 2. Antimicrobial activity of GFLX and other antimicrobial agents against *S. pneumoniae* (PSSP, PISP, PRSP)

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Susceptible rate (%)	Resistant rate (%)
		Range	50%	90%		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (345)	GFLX	0.06-8	0.25	0.25	96.5	2.6
	LVFX	0.25-16	1	1	96.5	3.2
	CPFX	0.25-32	1	1		
	SPFX	0.12-16	0.25	0.25	96.5	3.2
	CFPN	0.008-16	0.5	1		
	CFDN	0.06-32	1	8	48.1	47.0
	CDTR	0.008-8	0.25	1		
	AZM	0.015- > 16	> 16	> 16	17.7	80.0
	CAM	0.008- > 64	64	> 64	18.3	79.7
	TEL	0.008-1	0.06	0.25	100.0	0.0
	MINO	0.03-32	8	16		
	AMPC	0.008-2	0.12	1	100.0	0.0
	PCG	0.015-4	0.12	2	41.4	23.8
PSSP (143)	GFLX	0.12-4	0.25	0.5	97.9	1.4
	LVFX	0.5-16	1	1	97.9	1.4
	CPFX	0.25-32	1	2		
	SPFX	0.12-8	0.25	0.5	97.9	2.1
	CFPN	0.008-0.5	0.12	0.5		
	CFDN	0.06-2	0.25	0.5	96.5	0.7
	CDTR	0.008-0.5	0.12	0.25		
	AZM	0.015- > 16	> 16	> 16	26.6	72.0
	CAM	0.008- > 64	> 64	> 64	26.6	72.7
	TEL	0.008-0.5	0.03	0.12	100.0	0.0
	MINO	0.03-32	16	16		
	AMPC	0.008-0.06	0.03	0.06	100.0	0.0
	PCG	0.015-0.06	0.06	0.06	100.0	0.0
PISP (120)	GFLX	0.06-8	0.25	0.25	95.0	3.3
	LVFX	0.25-16	0.5	1	95.0	5.0
	CPFX	0.25-32	0.5	1		
	SPFX	0.12-16	0.25	0.25	95.0	4.2
	CFPN	0.03-2	0.5	1		
	CFDN	0.06-8	2	4	23.3	65.8
	CDTR	0.03-2	0.5	1		
	AZM	0.03- > 16	> 16	> 16	15.8	80.8
	CAM	0.015- > 64	4	> 64	17.5	79.2
	TEL	0.008-1	0.06	0.5	100.0	0.0
	MINO	0.03-32	8	16		
	AMPC	0.03-2	0.25	1	100.0	0.0
	PCG	0.12-1	0.5	1	0.0	0.0
PRSP (82)	GFLX	0.12-4	0.25	0.25	96.3	3.7
	LVFX	0.5-16	0.5	1	96.3	3.7
	CPFX	0.25-32	0.5	1		
	SPFX	0.12-8	0.25	0.25	96.3	3.7
	CFPN	0.5-16	1	1		
	CFDN	4-32	8	8	0.0	100.0
	CDTR	0.5-8	1	1		
	AZM	0.06- > 16	8	> 16	4.9	92.7
	CAM	0.03- > 64	4	> 64	4.9	92.7
	TEL	0.008-1	0.12	0.25	100.0	0.0
	MINO	0.12-16	8	16		
	AMPC	0.25-2	1	2	100.0	0.0
	PCG	2-4	2	2	0.0	100.0

GFLX; gatifloxacin, LVFX; levofloxacin, CPFX; ciprofloxacin, SPFX; sparfloxacin, CFPN; cefcapene, CFDN; cefdinir, CDTR; cefditoren, AZM; azithromycin, CAM; clarithromycin, TEL; telithromycin, MINO; minocycline, AMPC; amoxicillin, PCG; benzylpenicillin, PSSP; penicillin-susceptible *S. pneumoniae*, PISP; penicillin-intermediate *S. pneumoniae*, PRSP; penicillin-resistant *S. pneumoniae*

Table 3. Antimicrobial activity of GFLX and other antimicrobial agents against *S. aureus* (MSSA, MRSA)

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Susceptible rate (%)	Resistant rate (%)
		Range	50%	90%		
<i>Staphylococcus aureus</i> (463)	GFLX	0.03- > 128	0.12	32	71.9	19.9
	LVFX	0.06- > 128	0.25	> 128	61.8	32.4
	CPFX	0.06- > 128	0.5	> 128	60.3	39.1
	SPFX	0.015- > 64	0.12	> 64	61.3	38.2
	CFPN	0.5- > 128	2	> 128		
	CFDN	0.12- > 128	0.5	> 128	63.3	36.7
	CDTR	0.5- > 64	1	> 64		
	AZM	0.25- > 64	2	> 64	53.3	46.2
	CAM	0.12- > 64	0.5	> 64	53.8	46.0
	TEL	0.015- > 64	0.12	> 64	66.1	33.9
	MINO	0.03-32	0.25	16	74.5	20.7
	AMPC	0.06- > 64	8	64		
MPIPC	0.12- > 128	0.5	> 128	62.6	37.4	
MSSA (290)	GFLX	0.03-32	0.12	0.25	96.6	1.0
	LVFX	0.06- > 128	0.25	0.5	93.4	3.8
	CPFX	0.06- > 128	0.5	1	92.4	6.6
	SPFX	0.015- > 64	0.06	0.25	93.4	6.6
	CFPN	0.5-4	2	2		
	CFDN	0.12-1	0.5	0.5	100.0	0.0
	CDTR	0.5-2	1	1		
	AZM	0.25- > 64	1	> 64	82.1	17.2
	CAM	0.12- > 64	0.5	> 64	82.8	16.9
	TEL	0.015- > 64	0.12	0.25	96.9	3.1
	MINO	0.03-16	0.12	0.25	99.0	1.0
	AMPC	0.06- > 64	2	32		
MPIPC	0.12-2	0.5	1	100.0	0.0	
MRSA (173)	GFLX	0.06- > 128	8	128	30.6	51.4
	LVFX	0.12- > 128	16	> 128	8.7	80.3
	CPFX	0.25- > 128	128	> 128	6.4	93.6
	SPFX	0.06- > 64	16	> 64	7.5	91.3
	CFPN	2- > 128	> 128	> 128		
	CFDN	0.5- > 128	> 128	> 128	1.7	98.3
	CDTR	1- > 64	> 64	> 64		
	AZM	1- > 64	> 64	> 64	5.2	94.8
	CAM	0.25- > 64	> 64	> 64	5.2	94.8
	TEL	0.06- > 64	> 64	> 64	14.5	85.5
	MINO	0.06-32	16	32	33.5	53.8
	AMPC	4- > 64	64	64		
MPIPC	4- > 128	> 128	> 128	0.0	100.0	

GFLX; gatifloxacin, LVFX; levofloxacin, CPFX; ciprofloxacin, SPFX; sparfloxacin, CFPN; cefcapene, CFDN; ceftidinin, CDTR; ceftidoren, AZM; azithromycin, CAM; clarithromycin, TEL; telithromycin, MINO; minocycline, AMPC; amoxicillin, MPIPC; oxacillin, MSSA; methicillin-susceptible *S. aureus*, MRSA; methicillin-resistant *S. aureus*

Methicillin-susceptible *S. aureus*(MSSA)290 株に対してフルオロキノロン系抗菌薬は、MIC₉₀ : 0.25 ~ 1 $\mu\text{g/mL}$ と強い抗菌活性を示した。フルオロキノロン系抗菌薬のなかではGFLXはSPFXと同等、LVFXよりは2倍、CPFXよりは4倍優れたMIC₉₀を示し、96.6%が感性株であった。TEL、MINOもMIC₉₀は0.25 $\mu\text{g/mL}$ と低値で、感性率は96.9%、99.0%とそれぞれ高かった(Table 3)。

Methicillin-resistant *S. aureus*(MRSA)173 株に対しては、MINOのみMIC₉₀が32 $\mu\text{g/mL}$ であったが、それ以外の試験薬剤のMIC₉₀は64 ~ > 128 $\mu\text{g/mL}$ であった。各種抗菌薬の感性率をみると、MINOが33.5%、次いでGFLX

が30.6%、TELが14.5%であり、他の抗菌薬は9%以下と低い値であった(Table 3)。

E. faecalis 161 株に対する抗菌活性では、TELのMIC₅₀が0.25 $\mu\text{g/mL}$ と最も低く、AMPC、GFLX、SPFXが0.5 $\mu\text{g/mL}$ と続いた。MIC₉₀では、AMPCが1 $\mu\text{g/mL}$ と最も低く、次いでTEL、GFLX、MINOがそれぞれ8 $\mu\text{g/mL}$ 、16 $\mu\text{g/mL}$ 、16 $\mu\text{g/mL}$ であったものの、ほとんどの抗菌薬のMIC₉₀は64 ~ > 128 $\mu\text{g/mL}$ と高値が示された。感性率では、GFLX、LVFXが66.5%、CPFXが57.1%、MINOが22.4%であった(Table 4)。

E. faecium 78 株に対しては、ほとんどの抗菌薬で抗菌活性は弱く、抗菌活性を比較的有していたTELとMINO

Table 4. Antimicrobial activity of GFLX and other antimicrobial agents against *E. faecalis*, *E. faecium*

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Susceptible rate (%)	Resistant rate (%)
		Range	50%	90%		
<i>Enterococcus faecalis</i> (161)	GFLX	0.25-32	0.5	16	66.5	33.5
	LVFX	0.5-128	2	64	66.5	33.5
	CPFX	0.5-128	1	64	57.1	33.5
	SPFX	0.25- > 64	0.5	> 64		
	CFPN	2- > 128	> 128	> 128		
	CFDN	1- > 128	8	64		
	CDTR	2- > 64	> 64	> 64		
	AZM	0.25- > 64	> 64	> 64		
	CAM	0.12- > 64	> 64	> 64		
	TEL	0.03- > 64	0.25	8		
	MINO	0.06-32	8	16	22.4	48.4
	AMPC	0.25-2	0.5	1		
	<i>Enterococcus faecium</i> (78)	GFLX	0.25-128	16	64	11.5
LVFX		1- > 128	64	> 128	7.7	89.7
CPFX		0.5- > 128	64	> 128	6.4	91.0
SPFX		0.5- > 64	64	> 64		
CFPN		128- > 128	> 128	> 128		
CFDN		32- > 128	> 128	> 128		
CDTR		> 64	> 64	> 64		
AZM		0.25- > 64	> 64	> 64		
CAM		0.12- > 64	> 64	> 64		
TEL		0.03-32	4	8		
MINO		0.06-32	8	16	43.6	48.7
AMPC		0.5- > 64	64	> 64		

GFLX; gatifloxacin, LVFX; levofloxacin, CPFX; ciprofloxacin, SPFX; sparfloxacin, CFPN; cefcapene, CFDN; cefdinir, CDTR; cefditoren, AZM; azithromycin, CAM; clarithromycin, TEL; telithromycin, MINO; minocycline, AMPC; amoxicillin

でもそれぞれの MIC₉₀ は 8 $\mu\text{g/mL}$, 16 $\mu\text{g/mL}$ で , GFLX を含めた他の抗菌薬は 64 ~ > 128 $\mu\text{g/mL}$ であった。感性率においては , MINO (43.6%) 以外は *E. faecalis* よりも低く , GFLX は 11.5% , LVFX は 7.7% , CPFX は 6.4% であった (Table 4)。

2. グラム陰性菌に対する成績

Table 5 に *E. coli* 232 株に対する各種抗菌薬の抗菌活性を示した。CFPN , CFDN , CDTR の MIC₉₀ は 1 $\mu\text{g/mL}$ と試験薬剤中もっとも強い抗菌活性を示した。GFLX の MIC₉₀ は MINO 同様 , 8 $\mu\text{g/mL}$ であった。感性率においては , CFDN が 90.9% と高く , 次いで MINO が 86.6% , GFLX が 72.8% であった。しかし , GFLX , LVFX では耐性 (MIC 8 $\mu\text{g/mL}$) を示す株がそれぞれ 40 株 (17.2%) , 56 株 (24.1%) , CPFX では耐性 (MIC 4 $\mu\text{g/mL}$) を示す株が 65 株 (28.0%) 存在した。

K. pneumoniae 229 株に対する GFLX の MIC₉₀ は 0.5 $\mu\text{g/mL}$ で , 他のフルオロキノロン系抗菌薬と同等の強い抗菌活性を示した。β ラクタム系抗菌薬においても , フルオロキノロン系抗菌薬同様 , MIC₉₀ は 0.25 ~ 1 $\mu\text{g/mL}$ で強い抗菌活性を示した。フルオロキノロン系抗菌薬 , β ラクタム系抗菌薬の感性率はいずれも 95% 以上と高い値を示した (Table 5)。

M. catarrhalis 188 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の MIC₉₀ は 0.015 ~ 0.03 $\mu\text{g/mL}$ と非常に強い抗菌活性を示した。β ラクタム系抗菌薬の MIC₉₀ は 0.5 ~ 1 $\mu\text{g/mL}$, AZM , CAM , TEL においても 0.06 $\mu\text{g/mL}$, 0.25 $\mu\text{g/mL}$, 0.25 $\mu\text{g/mL}$ と優れた抗菌活性を示した (Table 5)。

H. influenzae 219 株に対するフルオロキノロン系抗菌薬の MIC₉₀ は 0.015 ~ 0.03 $\mu\text{g/mL}$ と非常に強い抗菌活性を示したが , 219 株中 1 株は今回測定したすべてのフルオロキノロン系抗菌薬に対して MIC 4 $\mu\text{g/mL}$ を示した。AZM および CAM の MIC₉₀ は 2 $\mu\text{g/mL}$ および 16 $\mu\text{g/mL}$ を示したが , CAM で MIC 16 $\mu\text{g/mL}$ の株が 27 株存在した。TEL の MIC₉₀ は 4 $\mu\text{g/mL}$ と比較的高い値であった。*H. influenzae* 219 株のうち , β-lactamase non-producing ampicillin-susceptible *H. influenzae* (BLNAS) は 97 株 , β-lactamase non-producing ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) は 113 株 , β-lactamase positive ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLPAR) は 9 株であったが , いずれも GFLX をはじめとするフルオロキノロン系抗菌薬の MIC₉₀ は 0.015 ~ 0.03 $\mu\text{g/mL}$ と非常に強い抗菌活性を示した。また , 感性率も 99 ~ 100% と高い値を示した。マクロライド系抗菌薬においては AZM の抗菌活性が CAM よりも強く , AZM に対する感性率は 100% であった。TEL に対しても 99 ~ 100% と高い感性率を示

Table 5. Antimicrobial activity of GFLX and other antimicrobial agents against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis*

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC (µg/mL)			Susceptible rate (%)	Resistant rate (%)
		Range	50%	90%		
<i>Escherichia coli</i> (232)	GFLX	0.008-32	0.06	8	72.8	17.2
	LVFX	0.015-128	0.06	16	72.0	24.1
	CPFEX	0.008- > 128	0.03	32	71.6	28.0
	SPFX	0.004- > 64	0.03	32		
	CFPN	0.06-64	0.5	1		
	CFDN	0.06-128	0.25	1	90.9	6.5
	CDTR	0.06- > 64	0.25	1		
	AZM	1- > 64	4	64		
	CAM	8- > 64	32	> 64		
	TEL	2- > 64	8	64		
	MINO	0.25-64	1	8	86.6	6.5
	AMPC	1- > 64	8	> 64		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (229)	GFLX	0.015-64	0.06	0.5	96.9	2.2
	LVFX	0.015-64	0.06	0.5	96.1	3.1
	CPFEX	0.008-128	0.03	0.5	95.6	3.9
	SPFX	0.015- > 64	0.03	0.5		
	CFPN	0.03- > 128	0.5	1		
	CFDN	0.03- > 128	0.12	0.25	96.5	2.6
	CDTR	0.015- > 64	0.25	0.5		
	AZM	2- > 64	8	16		
	CAM	4- > 64	64	> 64		
	TEL	2- > 64	32	64		
	MINO	0.5- > 128	2	8	88.6	4.8
	AMPC	1- > 64	> 64	> 64		
<i>Moraxella catarrhalis</i> (188)	GFLX	0.015-0.5	0.03	0.03		
	LVFX	0.03-2	0.03	0.03		
	CPFEX	0.015-1	0.03	0.03		
	SPFX	0.004-0.12	0.015	0.015		
	CFPN	0.015-2	0.5	1		
	CFDN	0.03-0.5	0.25	0.5		
	CDTR	0.008-4	0.25	1		
	AZM	0.008-0.12	0.03	0.06		
	CAM	0.015-0.5	0.12	0.25		
	TEL	0.03-0.25	0.12	0.25		
	MINO	0.03-0.25	0.06	0.12		
	AMPC	0.015-64	4	8		

GFLX; gatifloxacin, LVFX; levofloxacin, CPFEX; ciprofloxacin, SPFX; sparfloxacin, CFPN; cefcapene, CFDN; cefdinir, CDTR; cefditoren, AZM; azithromycin, CAM; clarithromycin, TEL; telithromycin, MINO; minocycline, AMPC; amoxicillin

した (Table 6)。

A. baumannii 130 株に対しては, MINO と SPFX において MIC₉₀ は 0.25 µg/mL と優れた抗菌活性を示し, GFLX, LVFX, CPFEX の MIC₉₀ は 0.5 µg/mL, 1 µg/mL, 2 µg/mL とこれに次いだ。MINO, フルオロキノロン系抗菌薬に対する感性率はそれぞれ 93.8%, 87.7~90.8% と高い値を示した (Table 6)。

P. aeruginosa 429 株 に対する GFLX の MIC₉₀ は 32 µg/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 MIC₉₀ であった。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, 尿路検体由来のものに対するそれより強い傾向がみられ, 呼吸器・耳鼻咽喉検体由来に対しては MIC₉₀ が CPFEX で

4 µg/mL, GFLX, LVFX, SPFX で 16 µg/mL であり, 尿路検体由来に対しては GFLX, LVFX, CPFEX で 64 µg/mL, SPFX で > 64 µg/mL であった。一方, 尿路検体由来のフルオロキノロン系抗菌薬に対する感性率は 59.9~64.1% であり, 呼吸器・耳鼻咽喉検体由来の 72.3~80.5% よりも低かった。MINO に対する感性率は, 呼吸器・耳鼻咽喉検体由来株で 5.2%, 尿路由来株で 1.0% であり, いずれの由来株も感性株の割合がきわめて少なかった (Table 7)。

N. gonorrhoeae 34 株に対しては, CDTR, TEL の MIC₉₀ が 0.25 µg/mL と最も低く, MINO, AZM の MIC₉₀ が 0.5 µg/mL とこれに次いだ。フルオロキノロン系抗菌薬の MIC₉₀ は 2~16 µg/mL と全般的に高く, 感性率は 15% 以

Table 6. Antimicrobial activity of GFLX and other antimicrobial agents against *H. influenzae* (BLNAS, BLNAR) *A. baumannii*

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Susceptible rate (%)	Resistant rate (%)
		Range	50%	90%		
<i>Haemophilus influenzae</i> (219)	GFLX	0.004-4	0.015	0.015	99.5	
	LVFX	0.008-8	0.015	0.03	99.5	
	CPFX	0.004-16	0.008	0.015	99.5	
	SPFX	0.004-32	0.008	0.015	99.5	
	CFPN	0.008-8	0.12	2		
	CFDN	0.12-32	2	8	48.9	
	CDTR	0.008-0.5	0.06	0.25		
	AZM	0.12-4	1	2	100.0	
	CAM	1-16	8	16	87.7	0.0
	TEL	0.25-8	2	4	99.5	0.0
	MINO	0.12-4	0.5	1		
	AMPC	0.25- > 64	4	16		
ABPC	0.12- > 128	2	8	44.3	38.8	
BLNAS (97)	GFLX	0.004-0.06	0.015	0.015	100.0	
	LVFX	0.008-0.06	0.015	0.03	100.0	
	CPFX	0.004-0.06	0.008	0.015	100.0	
	SPFX	0.004-0.06	0.008	0.015	100.0	
	CFPN	0.008-0.5	0.015	0.06		
	CFDN	0.12-8	0.5	1	97.9	
	CDTR	0.008-0.12	0.015	0.03		
	AZM	0.12-2	1	2	100.0	
	CAM	1-16	8	16	88.7	0.0
	TEL	0.25-8	2	4	99.0	0.0
	MINO	0.25-4	0.5	1		
	AMPC	0.25-2	0.5	1		
ABPC	0.12-1	0.25	1	100.0	0.0	
BLNAR (113)	GFLX	0.008-4	0.015	0.015	99.1	
	LVFX	0.015-8	0.015	0.03	99.1	
	CPFX	0.008-16	0.008	0.015	99.1	
	SPFX	0.004-32	0.008	0.015	99.1	
	CFPN	0.06-8	1	4		
	CFDN	0.5-32	4	8	6.2	
	CDTR	0.03-0.5	0.25	0.25		
	AZM	0.5-4	1	2	100.0	
	CAM	2-16	8	16	86.7	0.0
	TEL	0.5-4	2	4	100.0	0.0
	MINO	0.12-2	0.5	1		
	AMPC	2-16	8	16		
ABPC	2-8	4	8	0.0	67.3	
<i>Acinetobacter baumannii</i> (130)	GFLX	0.03-32	0.03	0.5	90.8	9.2
	LVFX	0.06-64	0.12	1	90.0	9.2
	CPFX	0.12- > 128	0.25	2	87.7	10.0
	SPFX	0.008-32	0.015	0.25		
	CFPN	4- > 128	16	32		
	CFDN	0.5- > 128	4	8		
	CDTR	4- > 64	32	64		
	AZM	0.5- > 64	2	32		
	CAM	4- > 64	16	32		
	TEL	2- > 64	16	16		
	MINO	0.03-16	0.12	0.25	93.8	1.5
	AMPC	2- > 64	32	64		

GFLX; gatifloxacin, LVFX; levofloxacin, CPFX; ciprofloxacin, SPFX; sparfloxacin, CFPN; cefcapene, CFDN; cefdinir, CDTR; cefditoren, AZM; azithromycin, CAM; clarithromycin, TEL; telithromycin, MINO; minocycline, AMPC; amoxicillin, ABPC; ampicillin, BLNAS; β -lactamase non-producing ampicillin-susceptible *H. influenzae*, BLNAR; β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *H. influenzae*, BLPAR; β -lactamase positive ampicillin-resistant *H. influenzae*

Table 7. Antimicrobial activity of GFLX and other antimicrobial agents against *P. aeruginosa* (respiratory tract, urinary tract) *N. gonorrhoeae*

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Susceptible rate (%)	Resistant rate (%)
		Range	50%	90%		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (429)	GFLX	0.03- > 128	1	32	70.9	23.5
	LVFX	0.03- > 128	1	64	67.1	24.7
	CPFX	0.015- > 128	0.25	32	73.4	21.7
	SPFX	0.03- > 64	1	64		
	CFPN	0.25- > 128	32	> 128		
	CFDN	2- > 128	> 128	> 128		
	CDTR	0.5- > 64	64	> 64		
	AZM	8- > 64	64	> 64		
	CAM	8- > 64	> 64	> 64		
	TEL	4- > 64	64	> 64		
	MINO	1- > 128	64	> 128	3.3	91.8
	AMPC	16- > 64	> 64	> 64		
respiratory tract (231)	GFLX	0.03- > 128	1	16	75.8	16.9
	LVFX	0.03- > 128	1	16	72.3	17.7
	CPFX	0.015- > 128	0.25	4	80.5	14.3
	SPFX	0.03- > 64	1	16		
	CFPN	0.25- > 128	32	> 128		
	CFDN	2- > 128	> 128	> 128		
	CDTR	1- > 64	64	> 64		
	AZM	8- > 64	32	> 64		
	CAM	8- > 64	> 64	> 64		
	TEL	4- > 64	64	> 64		
	MINO	1- > 128	64	> 128	5.2	89.2
	AMPC	16- > 64	> 64	> 64		
urinary tract (192)	GFLX	0.25- > 128	1	64	64.1	32.3
	LVFX	0.25- > 128	1	64	59.9	33.9
	CPFX	0.06- > 128	0.25	64	64.1	31.3
	SPFX	0.12- > 64	1	> 64		
	CFPN	0.25- > 128	32	> 128		
	CFDN	2- > 128	> 128	> 128		
	CDTR	0.5- > 64	64	> 64		
	AZM	8- > 64	64	> 64		
	CAM	32- > 64	> 64	> 64		
	TEL	16- > 64	64	> 64		
	MINO	2- > 128	128	> 128	1.0	94.8
	AMPC	16- > 64	> 64	> 64		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (34)	GFLX	0.004-4	1	2	14.7	76.5
	LVFX	0.002-8	4	8		
	CPFX	0.002-32	4	16	14.7	76.5
	SPFX	0.001-8	2	8		
	CFPN	0.004-2	0.06	1		
	CFDN	0.002-1	0.06	1		
	CDTR	0.002-1	0.06	0.25		
	AZM	0.015-2	0.25	0.5		
	CAM	0.06-4	1	2		
	TEL	0.03-0.5	0.12	0.25		
	MINO	0.06-8	0.25	0.5		
	AMPC	0.03-4	1	4		

GFLX; gatifloxacin, LVFX; levofloxacin, CPFX; ciprofloxacin, SPFX; sparfloxacin, CFPN; cefcapene, CFDN; cefdinir, CDTR; cefditoren, AZM; azithromycin, CAM; clarithromycin, TEL; telithromycin, MINO; minocycline, AMPC; amoxicillin

下と低い値であった。GFLX の MIC₉₀ はフルオロキノロン系抗菌薬のなかで最も低く、2 $\mu\text{g/mL}$ であった (Table 7)。

III. 考 察

フルオロキノロン系抗菌薬は、1980 年代の norfloxacin (NFLX) 上市以降、優れた抗菌活性と薬物動態学的特性により、 β ラクタム系抗菌薬とともに長い間使用さ

Table 8. Transition of antimicrobial activity of gatifloxacin

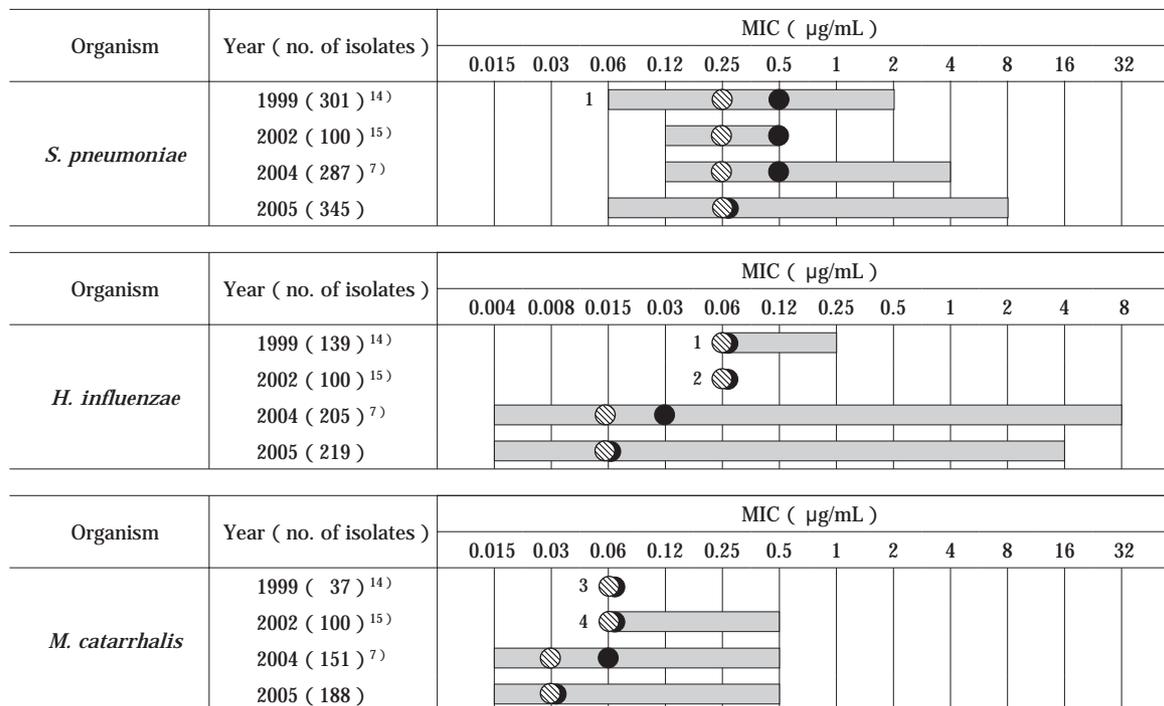
Organism		2002.10 ~ 2003.3 ⁷⁾				2004.10 ~ 2005.3			
		No. of isolates	MIC range	MIC ₉₀	susceptible rate (%)	No. of isolates	MIC range	MIC ₉₀	susceptible rate (%)
GPB	<i>S. pneumoniae</i>	287	0.12-4	0.5	97.9	345	0.06-8	0.25	96.5
	PSSP	139	0.12-4	0.5	97.1	143	0.12-4	0.5	97.9
	PISP	64	0.12-4	0.5	96.9	120	0.06-8	0.25	95.0
	PRSP	84	0.12-0.5	0.5	100.0	82	0.12-4	0.25	96.3
	<i>S. aureus</i>	448	0.03- > 128	8	76.8	463	0.03- > 128	32	71.9
	MSSA	287	0.03-8	0.25	97.6	290	0.03-32	0.25	96.6
	MRSA	161	0.06- > 128	64	39.8	173	0.06- > 128	128	30.6
	<i>E. faecalis</i>	160	0.25-128	16	71.9	161	0.25-32	16	66.5
<i>E. faecium</i>	54	0.25- > 128	32	14.8	78	0.25-128	64	11.5	
GNB	<i>H. influenzae</i>	205	0.004-8	0.03	99.0	219	0.004-4	0.015	99.5
	BLNAS	110	0.004-8	0.03	98.2	97	0.004-0.06	0.015	100.0
	BLNAR	85	0.008-0.12	0.015	100.0	113	0.008-4	0.015	99.1
	<i>M. catarrhalis</i>	151	0.015-0.5	0.06		188	0.015-0.5	0.03	
	<i>E. coli</i>	218	0.015-64	8	81.2	232	0.008-32	8	72.8
	<i>K. pneumoniae</i>	209	0.03-128	0.5	98.1	229	0.015-64	0.5	96.9
	<i>P. aeruginosa</i>	342	0.03- > 128	64	65.2	429	0.03- > 128	32	70.9
	respiratory tract	195	0.03- > 128	32	71.8	231	0.03- > 128	16	75.8
	urinary tract	147	0.03- > 128	64	56.5	192	0.25- > 128	64	64.1
	<i>A. baumannii</i>	114	0.03-32	8	85.1	130	0.03-32	0.5	90.8
	<i>N. gonorrhoeae</i>	40	0.004-2	2	10.0	34	0.004-4	2	14.7

Gram-positive bacteria Gram-negative bacteria PSSP; penicillin-susceptible *S. pneumoniae*, PISP; penicillin-intermediate *S. pneumoniae*, PRSP; penicillin-resistant *S. pneumoniae*, MSSA; methicillin-susceptible *S. aureus*, MRSA; methicillin-resistant *S. aureus*, BLNAS; β -lactamase non-producing ampicillin-susceptible *H. influenzae*, BLNAR; β -lactamase non-producing ampicillin-resistant *H. influenzae*

れてきた。しかし、1990年代以降になるとフルオロキノロン系抗菌薬も含め、各種抗菌薬に対する耐性菌の出現が増加し、感染症治療のうえで大きな問題となっている。そのような状況のなか、2002年に上市されたGFLXは、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、特に*S. pneumoniae*に抗菌活性が強く¹¹⁾、*Mycoplasma pneumoniae*や*Chlamydia pneumoniae*などの非定型肺炎の病原体にも強い抗菌活性を示すことから^{12,13)}、さまざまな感染症治療に用いられている。

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*のなかでも、特にPISPおよびPRSPに対して、GFLXは既存のフルオロキノロン系抗菌薬(LVFX, CPFX)や β ラクタム系抗菌薬(CFDN, CDTR, CFPN)、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)、ペニシリン系抗菌薬(AMPC)よりも優れた*in vitro*抗菌活性を示すことが明らかとなった。GFLXはその標的酵素であるDNAジャイレースとトポイソメラーゼIVの両酵素を強力にバランスよく阻害することで、*S. pneumoniae*に対し優れた抗菌活性を示す。そしてGFLXの*S. pneumoniae*に対する抗菌活性については、1999年に小栗ら¹⁴⁾が、2002年に松崎ら¹⁵⁾が、2004年にはわれわれ⁷⁾がそれぞれMIC₉₀: 0.5 μ g/mLという結果を報告しており、本調査ではMIC₉₀: 0.25 μ g/mLが確認された(Tables 8, 9)。一方、LVFXのMIC₉₀は、松崎ら¹⁵⁾、Iinumaら¹⁶⁾、

われわれ⁷⁾の報告ではともに1 μ g/mL、CPFXのMIC₉₀は小栗ら¹⁴⁾、松崎ら¹⁵⁾、Iinumaら¹⁶⁾、そしてわれわれ⁷⁾の報告ではいずれも2 μ g/mLであった。感性率においてもGFLXは96.5%と優れた成績であり、前回⁷⁾と比べてもほぼ同等であった。2002年の上市以降も、GFLXは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。一方Yokotaら¹⁷⁾は、北海道で収集した*S. pneumoniae* 293株のうち6株(約2%)でLVFX, CPFX, TFLX, SPFX, GFLXに耐性を示す株が存在していたことを報告している。今回の調査でもGFLX, LVFX, SPFXに耐性を示す株が9株(2.6%)検出されており、今後はフルオロキノロン耐性*S. pneumoniae*の動向に注意が必要である。マクロライド系抗菌薬では、AZM, CAMの感性率は19%以下と前回(24%以下)⁷⁾よりも低くなっていた。マクロライド系抗菌薬の耐性化は依然進んでいることが推測される。2003年に上市されたTELは本サーベイランスでは良好な結果が得られたが、2004年に近藤ら¹⁸⁾はMICが4 μ g/mLの*S. pneumoniae* 1株を、Jeffら¹⁹⁾はMICが2 μ g/mLの*S. pneumoniae* 1株をそれぞれ報告している。これは一過性もしくは散発性のものと考えられるが、*S. pneumoniae*のマクロライド系抗菌薬およびケトライド系抗菌薬に対する耐性菌のモニタリングは必要と考えられる。 β ラクタム系抗菌薬においては、今回検出されたPRSPすべてがCFDN耐性株であった。現在の国内にお

Table 9. Transition of antimicrobial activity of gatifloxacin against *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* for each year

⊙: MIC₅₀, ●: MIC₉₀, █: MIC range examined.

1: Minimum MIC is 0.06 µg/mL.

2: MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀ are 0.06 µg/mL.

3: MIC range is 0.06 µg/mL.

4: Minimum MIC, MIC₅₀, MIC₉₀ are 0.06 µg/mL.

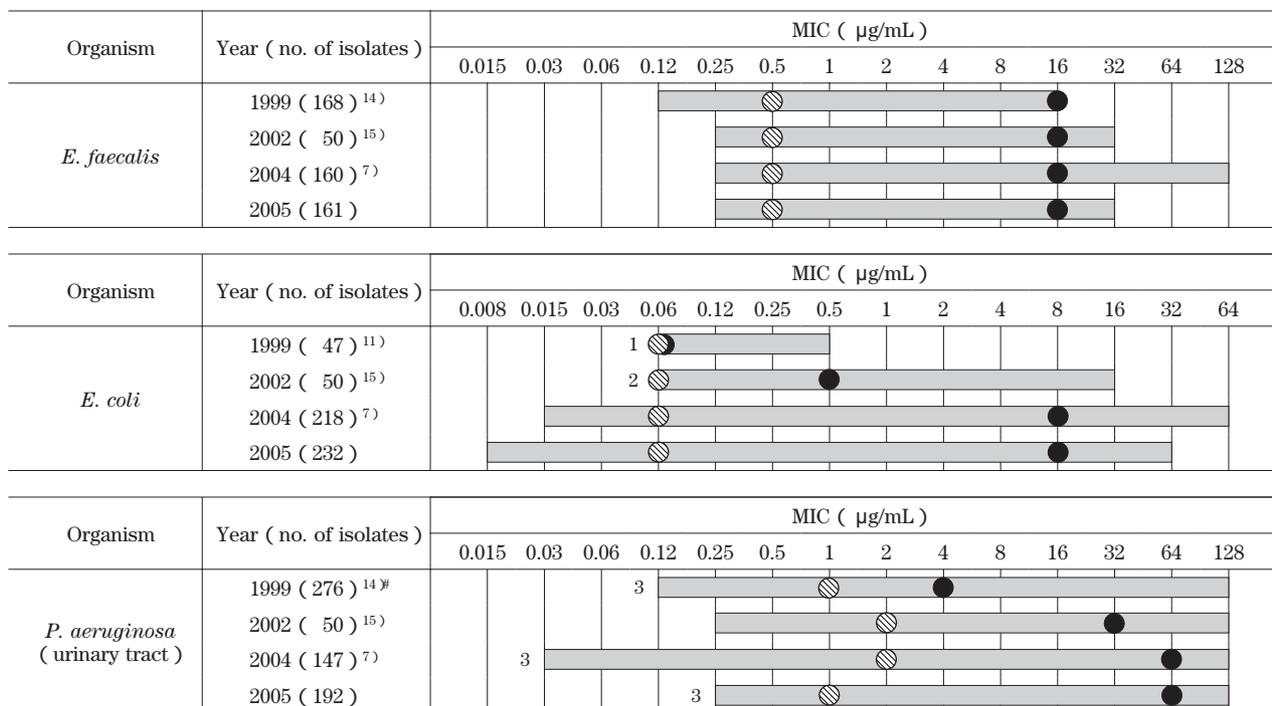
ける高い PRSP の分離率は, 第三世代経口セフェム系抗菌薬の使用頻度の高さにより選択された可能性も考えられる。

呼吸器感染症の主要起炎菌である *H. influenzae* (BLNAS, BLNAR, BLPAR), *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た (Tables 8, 9)。しかし *H. influenzae* においては, フルオロキノロン系抗菌薬の MIC₉₀ が 4~32 µg/mL の菌株が 1 株検出され, 前回⁷⁾に引き続き, 高い MIC を示す菌株が認められた。近年では, 第三世代経口セフェム系抗菌薬に低感受性を示す *H. influenzae* が報告されている²⁰⁾。本サーベイランスでは第三世代経口セフェム系抗菌薬の CFDN に対し半数以上の菌株が非感性 (NCCLS の基準¹⁰⁾では CFDN に耐性の表記がない)を示し, そのほとんどは BLNAR に集中していた。近年の耳鼻咽喉科感染症の難治化・遷延化の背景には, 各種抗菌薬に耐性を示す *H. influenzae* の存在があると考えられるため, 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 の一部の菌株に対しては, マクロライド系抗菌薬の抗菌活性は弱かったが, GFLX では抗菌活性, 感性率ともに良好であり, 前回⁷⁾とほぼ同等であった。これは *S. pneumoniae* と同様, GFLX が 2 つの標的酵素を強力に

阻害することが要因と示唆される^{21,22)}。しかし MRSA では, MINO を除くすべての抗菌薬で高い MIC₉₀ (64~>128 µg/mL) を示し, 感性率においても GFLX, MINO 以外の抗菌薬はきわめて低い値を示した。MRSA は 1990 年代から多剤耐性化の進行が著しいが, 本サーベイランスでもその傾向が示された。

P. aeruginosa に対する GFLX の MIC₉₀ は 32 µg/mL で, 使用したフルオロキノロン系抗菌薬では強い抗菌活性を示したが, フルオロキノロン系抗菌薬の MIC は 0.015~>128 µg/mL と広範囲に二峰的に分布していた (成績未提示)。フルオロキノロン系抗菌薬の抗菌活性は, 呼吸器・耳鼻咽喉由来株に対しては, MIC₉₀ で比較した場合, 前回⁷⁾が 16~64 µg/mL に比べ, 本調査では 4~16 µg/mL と 1~2 管程度強くなっていた。尿路由来株ではほぼ同等であった。感性率を比較すると, 呼吸器・耳鼻咽喉由来株, 尿路由来株ともに, フルオロキノロン系抗菌薬に対する感性株の割合が多くなっている傾向がみられた (Tables 8, 10)。2005 年のわれわれの報告²³⁾では, わが国で分離された呼吸器由来株の約 75~89%, 尿路由来株の約 55~67% がフルオロキノロン系抗菌薬に感性を示しており, 本サーベイランスとほとんど変わらなかった。*P. aeruginosa* の耐性機序として, 外膜の薬剤透過性の低下²⁴⁾や薬剤排出ポンプ (efflux pump)^{25,26)}, DNA

Table 10. Transition of antimicrobial activity of gatifloxacin against *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* (urinary tract) for each year

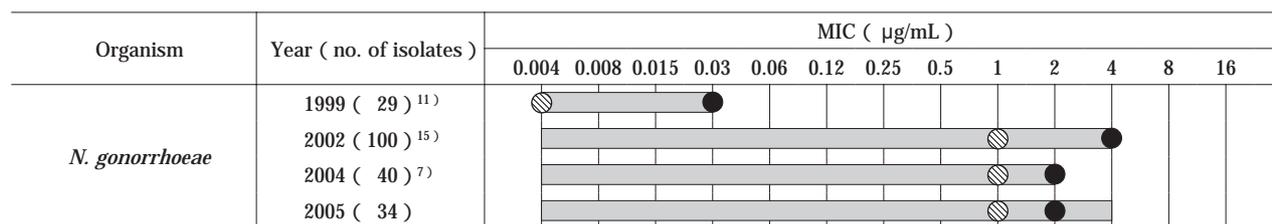
⊙ : MIC₅₀, ● : MIC₉₀, █ : MIC range examined.

1: Minimum MIC, MIC₅₀, MIC₉₀ are is 0.06 $\mu\text{g/mL}$.

2: Minimum MIC, MIC₅₀ are 0.06 $\mu\text{g/mL}$.

3: Maximum MIC is > 128 $\mu\text{g/mL}$.

not distinction of respiratory tract and urinary tract.

Table 11. Transition of antimicrobial activity of gatifloxacin against *N. gonorrhoeae* for each year

⊙ : MIC₅₀, ● : MIC₉₀, █ : MIC range examined.

1: Minimum MIC, MIC₅₀ are 0.006 $\mu\text{g/mL}$.

ジャイレースやトポイソメラーゼ IV の両酵素変異など複数の機構が関与しており、今後さらなる解明が望まれる。

E. coli に対しては、CFPN, CFDN, CDTR の MIC 分布はそれぞれ 0.06 ~ 64 $\mu\text{g/mL}$, 0.06 ~ 128 $\mu\text{g/mL}$, 0.06 ~ > 64 $\mu\text{g/mL}$ であったが、3 薬剤の MIC₉₀ が 1 $\mu\text{g/mL}$ と使用抗菌薬のなかで最も強かった。GFLX の MIC 分布は 0.008 ~ 32 $\mu\text{g/mL}$ と幅広く、二峰性を示しており、他のフルオロキノロン系抗菌薬でも GFLX と同様の傾向が認められた(成績未提示)。フルオロキノロン系抗菌薬の MIC₉₀ は 8 ~ 32 $\mu\text{g/mL}$ であったが、2000 年に吉田ら²⁷⁾が、2002 年に松崎ら¹⁵⁾が報告した *E. coli* に対するフルオロキノロン系抗菌薬の MIC₉₀ はそれぞれ 0.2 ~ 0.78

$\mu\text{g/mL}$, 0.25 ~ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ を示しており、フルオロキノロン系抗菌薬の抗菌活性は減弱傾向にある (Tables 8, 10)。本サーベイランスでは MIC 8 $\mu\text{g/mL}$ の GFLX 耐性株が 17.2% 存在しており、前回⁷⁾でも MIC 8 $\mu\text{g/mL}$ の GFLX 耐性株は 15.6% 分離された。GFLX 以外のフルオロキノロン系抗菌薬でもこの傾向が確認された。大部分の菌株がフルオロキノロン系抗菌薬に感受性を示すものの、その耐性株も増加していることから、今後はこの状況を考慮した適切な治療が必要となると推測される。*K. pneumoniae* では、GFLX, β ラクタム系抗菌薬の MIC₉₀ は 0.5 $\mu\text{g/mL}$, 0.25 ~ 1 $\mu\text{g/mL}$ と強い抗菌活性を示し、MIC 分布はそれぞれ 0.015 ~ 64 $\mu\text{g/mL}$, 0.015 ~ > 128 $\mu\text{g/mL}$ と幅広くあった。この 2 菌種のフルオロキノロ

ン系抗菌薬に対する感性率は、*E. coli* で 71.6 ~ 72.8%、*K. pneumoniae* で 95.6 ~ 96.9% であり、前回⁷⁾ (*E. coli* : 80.3 ~ 81.2%、*K. pneumoniae* : 98.1%) よりも低下していた。近年では、その 2 菌種でプラスミド性のキノロン耐性が報告されており^{28,29)}、今後耐性機序を含め、動向調査が必要である。

E. faecalis に対する GFLX の MIC 分布は他のフルオロキノロン系抗菌薬と同様に二峰性を示した (成績未提示)。フルオロキノロン系抗菌薬の MIC₉₀ は 16 ~ > 64 μg/mL、感性率は 57.1 ~ 66.5% であった。*E. faecium* に対するフルオロキノロン系抗菌薬の MIC₉₀ は 64 ~ > 128 μg/mL、感性率は 6.4 ~ 11.5% であり、*E. faecalis* と同様、抗菌活性と感性率で前回⁷⁾ とほぼ同様の結果を示した (Tables 8, 10)。藤上³⁰⁾ の報告で *E. faecalis* の LVFX に対する感性率が約 63% に留まっていることを考慮すると、今後は *E. faecalis* にも着目し、フルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性化の進展傾向を調査する必要がある。*A. baumannii* に対するフルオロキノロン系抗菌薬の MIC₉₀ は 0.25 ~ 2 μg/mL、感性率は 87.7 ~ 90.8% であり、前回⁷⁾ よりも良好であった。

N. gonorrhoeae においては、欧米諸国やアジア各国をはじめ、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³¹⁻³⁴⁾。GFLX の MIC₉₀ は前回⁷⁾ と変わっていないものの、上市以前のデータと比べると約 6 管も高くなっていった (Tables 8, 11)。本結果からフルオロキノロン系抗菌薬を全般的にみても、MIC 分布は 0.001 ~ 32 μg/mL と幅広く、MIC₉₀ は 2 ~ 16 μg/mL と高値を示しており、GFLX、CPFEX の感性率は 15% 以下と低かった。Tanaka³⁵⁾ が経時的に調査した臨床分離株の感受性データでは、わが国でも 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。2005 年のわれわれの報告²³⁾ では、MIC₉₀ が 16 ~ > 32 μg/mL と抗菌活性が著しく弱くなっており、感性率も 15% を下回っていた。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り、今後もフルオロキノロン系抗菌薬は第一選択薬としては推奨できない。

本サーベイランスの結果より、GFLX は呼吸器・耳鼻咽喉科・泌尿器科領域感染症をはじめとする各種エンピリック治療に非常に有用な薬剤であることが確認された。フルオロキノロン系抗菌薬は *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 GFLX は、呼吸器・耳鼻咽喉科感染症の主要起炎菌 *S. pneumoniae* に薬剤感受性低下を来すことなく、優れた抗菌力を示していた。したがって GFLX は、今後も呼吸器・耳鼻咽喉科感染症の治療薬剤として非常に有用であると考えられる。なお、MRSA、*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高く、また *E. coli*、*E. faecalis* でも進行傾向が認められた。臨床でのフルオロキノロン系抗菌薬の適正使用は、その耐性菌の増加抑制に不可欠である。前回⁷⁾、そして今回の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、今後も継続して調査を進めていきたい。

謝 辞

本研究報告に際し、各種菌株の提供にご協力いただきました、大垣市民病院 石郷潮美先生、倉敷中央病院 本郷俊治先生に深く感謝の意を表します。

文 献

- 1) Schaeffer A J: The expanding role of fluoroquinolones. *Dis Mon* 49: 129 ~ 147, 2003
- 2) Keam S J, Croom K F, Keating G M: Gatifloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the US. *Drugs* 65: 695 ~ 724, 2005
- 3) Chen F J, Lo H J: Molecular mechanisms of fluoroquinolone resistance. *J Microbiol Immunol Infect* 36: 1 ~ 9, 2003
- 4) Neu H C: Bacterial resistance to fluoroquinolones. *Rev Infect Dis* 10 (Suppl 1) S57 ~ 63, 1988
- 5) Giamarellou H: Activity of quinolones against gram-positive cocci: clinical features. *Drugs* 49 (Suppl 2) 58 ~ 66, 1995
- 6) 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
- 7) 山口恵三, 古谷信彦, 岩田守弘, 他: 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。日化療会誌 52: 771 ~ 786, 2004
- 8) Manual of Clinical Microbiology 8th ed. ASM, 2003
- 9) 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
- 10) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fourteenth informational supplement M100-S14. Wayne, PA, 2004
- 11) 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
- 12) Ishida K, Kaku M, Irifune K, et al: In-vitro and in-vivo activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 34: 875 ~ 883, 1994
- 13) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 41: 1331 ~ 1334, 1997
- 14) 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
- 15) 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

- 16) Iinuma 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 42nd ICAAC, California, 2002
- 17) Yokota S, Sato K, Kuwahara O: Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains occur frequently in elderly patients in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 3311 ~ 3315, 2002
- 18) 近藤 晃, 平瀧洋一, 松田淳一, 他: テリスロマイシン耐性肺炎球菌が検出された1例。日化療会誌 52 (Suppl A) 119, 2004
- 19) Jeff P, Allison M, Karen G, et al: In vitro antimicrobial susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates obtained in Canada in 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 3305 ~ 3311, 2004
- 20) 生方公子, 千葉菜穂子, 中山信子, 他: 薬剤耐性機構からみた β 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 山口恵三, 大野 章, 櫻谷総子, 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 Antibiotic 58: 17 ~ 44, 2005
- 24) Ishii J, Nakae T: Specific interaction of the protein-D2 porin of *Pseudomonas aeruginosa* with antibiotics. *FEMS Microbiol Lett* 136: 85 ~ 90, 1996
- 25) Gotoh N, Tsujimoto H, Tsuda M, et al: Characterization of the MexC-MexD-OprJ multidrug efflux system in Δ mexA-mexB-oprM mutants of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1938 ~ 1943, 1998
- 26) Yoneyama H, Ocaktan A, Tsuda M, et al: The role of mex-gene products in antibiotic extrusion in *Pseudomonas aeruginosa*. *Biochem Biophys Res Commun* 233: 611 ~ 618, 1997
- 27) 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
- 28) 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
- 29) Wang M, Saham D F, Jacoby G A, et al: Emerging plasmid-mediated quinolone resistance associated with the *qnr* gene in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 1295 ~ 1299, 2004
- 30) 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
- 31) Knapp J S, Fox K K, Trees D L, et al: Fluoroquinolone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Emerg Infect Dis* 3: 33 ~ 39, 1997
- 32) Zheng H P, Cao W L, Wu X Z, et al: Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* strains isolated in Guangzhou, China, 1996-2001. *Sex Transm Infect* 79: 399 ~ 402, 2003
- 33) Heffernan H, Brokenshire M, Woodhouse R, et al: Antimicrobial susceptibility among *Neisseria gonorrhoeae* in New Zealand in 2002. *N Z Med J* 117: U817, 2004
- 34) Yoo J, Yoo C, Cho Y, et al: Antimicrobial resistance patterns (1999-2002) and characterization of ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Korea. *Sex Transm Dis* 31: 305 ~ 310, 2004
- 35) 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 clinical isolates to gatifloxacin and various antimicrobial agents

Keizo Yamaguchi¹⁾, Nobuhiko Furuya¹⁾, Morihiko Iwata²⁾, Naoki Watanabe^{3,4)},
Nobuyuki Uehara⁴⁾, Minoru Yasujima⁵⁾, Takeshi Kasai⁶⁾, Mitsuo Kaku⁷⁾,
Yuko Abe⁸⁾, Jun Igari⁹⁾, Toyoko Oguri¹⁰⁾, Hisashi Baba¹¹⁾,
Hitoshi Yoshimura¹²⁾, Kiyoharu Yamanaka¹³⁾, Satoshi Ichiyama¹⁴⁾, Nobuchika Kusano¹⁵⁾,
Naoko Murao¹⁵⁾, Junko Ono¹⁶⁾, Hiromi Tou¹⁶⁾, Kaoru Okada¹⁷⁾,
Masami Ishida¹⁸⁾, Yoichi Hirakata¹⁹⁾ and Junichi Matsuda¹⁹⁾

¹⁾Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine,
5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, Japan

²⁾Department of Laboratory Medicine, Toho University Omori Medical Center

³⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

⁴⁾Division of Laboratory Diagnosis, Sapporo Medical University Hospital

⁵⁾Department of Laboratory Medicine, Hirosaki University School of Medicine

⁶⁾Department of Clinical Laboratory, Hirosaki University Hospital

⁷⁾Department of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Tohoku University Graduate School of Medicine

⁸⁾Department of Clinical Laboratory, Tohoku University Hospital

⁹⁾Department of Clinical Pathology, Juntendo University School of Medicine

¹⁰⁾Department of Clinical Laboratory, Juntendo University Hospital

¹¹⁾Department of Infectious Diseases, Nagoya University Hospital

¹²⁾Internal Medicine, Mie Prefectural Shima Hospital

¹³⁾Division of Clinical Laboratory, Otemae Hospital

¹⁴⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

¹⁵⁾Department of Central Clinical Laboratory, Okayama University Hospital

¹⁶⁾Central Clinical Laboratory, Fukuoka University Hospital

¹⁷⁾Internal Medicine, Kitakyushu Municipal Medical Center

¹⁸⁾Microbiology Laboratory, Kitakyushu Municipal Medical Center

¹⁹⁾Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry

In order to continually examine the susceptibility of clinical isolates against gatifloxacin (GFLX), we conducted a surveillance measuring that of 2,508 strains of four gram-positive and seven gram-negative pathogens to 12 antimicrobials including GFLX, during the period from November 2004 to March 2005 following previous surveillance conducted in 2002. Tested pathogens were isolated from sputum, urine and sinus discharge obtained from 15 facilities throughout Japan. GFLX exhibited superior antibacterial activity against *Streptococcus pneumoniae*, comparison to other fluoroquinolones, by showing same MIC₅₀ and MIC₉₀ values of 0.25 µg/mL and a satisfactory susceptible rate at 96.5%. Antibacterial activity of GFLX was not influenced by the development of penicillin-resistance in *S. pneumoniae*. The MIC₉₀ values of fluoroquinolones against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* were commonly as low as 0.015 µg/mL to 0.03 µg/mL. The MIC₅₀ and MIC₉₀ values of GFLX against *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* were 0.06 µg/mL-0.5 µg/mL and 8 µg/mL-16 µg/mL, respectively. The susceptible rate for fluoroquinolones were 83-67%. On an average, this surveillance indicated that fluoroquinolones kept strong antibacterial activities against *H. influenzae* and *M. catarrhalis*. Among others, GFLX has maintained strong antibacterial activity against *S. pneumoniae* as the MIC₉₀ value of 0.25 µg/mL was identical to that observed at the launch. It was thought that GFLX was the clinically useful drugs for empiric therapy against main pathogens of respiratory tract, otorhinolaryngology and urinary tract infections. While antibacterial activities of fluoroquinolones against *E. coli* and *E. faecalis* did not almost change from 2002 surveillance, it was thought the susceptibility needed to be examined continually in future.