

口腔連鎖球菌 (*Streptococcus anginosus* group および *Streptococcus mitis* group) の抗菌薬感受性とキノロン系抗菌薬 lascufloxacin の耐性菌選択阻止濃度の検討

金子 明寛・水澤 伸仁・逢坂 竜太・渡辺 大介

松和会池上総合病院歯科口腔外科*

受付日：2021年8月30日 受理日：2021年9月24日

肺炎患者の気管支肺胞洗浄液から口腔連鎖球菌の *Streptococcus anginosus* group (SAG) および *Streptococcus mitis* group (SMG) が検出されているが、薬剤感受性の検討は十分とはいえない。また、これらの levofloxacin (LVFX) に対する感受性の低下も報告されている。そこで、SAG および SMG の薬剤感受性を菌種別に検討し、lascufloxacin (LSFX)、LVFX および garenoxacin (GRNX) については Mutant prevention concentration (MPC) を測定した。

2018～2019年に急性歯性感染症患者より得た6菌種(SAG：*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*, SMG：*S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguinis*)各10菌株を対象とし、上記薬剤の他、moxifloxacin, tazobactam/piperacillin, ceftriaxone, meropenem および azithromycin (AZM) を薬剤感受性の評価に用いた。

その結果、AZMに対する耐性化率はSAGで20～40%、SMGで40～60%であり、*S. sanguinis*のMIC₉₀は16 μg/mLと最も高い値を示した。MPC₉₀値は、*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius* および *S. sanguinis* ではLSFXが、*S. mitis* および *S. oralis* ではLSFXとGRNXが最小であった。Mutant selection windowはLVFXで広い傾向にあり、MPC₉₀/MIC₉₀比はLSFXおよびGRNXでは全菌種で2～4であったが、LVFXは*S. intermedius*と*S. sanguinis*に対し8を示した。

血漿中濃度の報告値より求めたLSFX、LVFXおよびGRNXのAUC/MICは、SAG 3菌種でそれぞれ433.3, 99.3 および 1,848.3であり、SMG 3菌種では同じく216.7～433.3, 49.7～99.3 および 1,848.3であった。LSFX、LVFXおよびGRNXのC_{max}/MICは、SAG 3菌種でそれぞれ33.3, 12.6 および 184.3であり、SMG 3菌種では同じく16.6～33.3, 6.3～12.6 および 184.3であった。3剤ともAUC/MICおよびC_{max}/MICは、既存のターゲット値(AUC/MIC:30, C_{max}/MIC:5)を超えていた。しかし、LSFXの肺胞上皮被覆液および肺胞マクロファージ中の薬物濃度推移は血漿中濃度推移と異なり、24時間をとおして全菌種においてMPC₉₀値の10倍以上の濃度であった。

Key words: oral streptococci, antimicrobial susceptibility, lascufloxacin, mutant prevention concentration, mutant selection window

はじめに

本邦における2019年の死因別順位は、肺炎が第

5位(6.9%)、誤嚥性肺炎(Aspiration pneumonia: ASP)が第6位(2.9%)であり¹⁾、両者の合計は9.8%にもなる。肺炎の死亡者数は加齢とともに増加し、

*東京都大田区池上6-1-19

全体の96%以上を65歳以上の高齢者が占めている²⁾。肺炎は発症の場により市中肺炎、院内肺炎および医療・介護関連肺炎に分類されるが、そのいずれにおいても高齢者の肺炎の多くがASPとされている³⁾。従来ASPには嫌気性菌の関与が考えられていたが、16S rRNA 遺伝子を用いた網羅的細菌叢解析の結果より、口腔連鎖球菌の重要性が明らかとなってきた⁴⁾。ASPは嚥下機能障害から口腔内細菌を誤嚥することで発症すると考えられており、実際に胃瘻を造設し食事を摂取できない状態でもASPは発症している⁵⁾。

市中肺炎、院内肺炎および医療・介護関連肺炎の肺炎患者の気管支肺胞洗浄液から口腔連鎖球菌が検出されている⁶⁻⁸⁾。肺炎患者から検出される肺炎球菌以外の口腔連鎖球菌は、主に *Streptococcus anginosus* group (SAG) および *Streptococcus mitis* group (SMG) であり、SAGには *S. anginosus*, *S. constellatus* (subsp. *constellatus*) および *pharyngitis* および *S. intermedius* の3菌種2亜種が、SMGには *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguinis* の3菌種⁹⁾が含まれている。SAGは菌性感染症など広範囲の部位にわたる感染症から分離されており¹⁰⁾、脳膿瘍や肝膿瘍など深部膿瘍との関連性が知られている¹¹⁾。一方、SMGは感染性心内膜炎や敗血症の原因菌¹²⁾としても知られている。

抗菌薬適正使用の基本となるのはPK/PD (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics) 理論である。一般に、感染組織における薬物濃度が測定されていない場合が多いため、PK/PD理論は血中濃度をベースに検討・考察がなされているが、これは同時に課題としても指摘されている¹³⁾。それは本来、抗菌薬による治療効果は感染部位における抗菌薬濃度と原因微生物に対する抗菌活性で論ずるべきであるためである。

今回、肺炎の原因菌となる口腔連鎖球菌のSAGおよびSMGのlasclufloxacin (LSFX) を含む8種の抗菌薬に対する薬剤感受性を菌種別に検討し、LSFX, levofloxacin (LVFX) および garenoxacin (GRNX) については Mutant prevention concentration (MPC) を測定しPK/PD理論に基づき考察した。

1. 材料と方法

1. 使用菌株

2018~2019年に東海大学医学部附属病院および関連病院の歯科口腔外科を受診した急性菌性感染症患者を対象に、閉塞膿瘍より穿刺吸引にて採取した6菌種(*S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius*, *S. mitis*, *S. oralis* および *S. sanguinis*) を使用菌株とし、いずれも取得年月日の新しいものから各10株を検討対象とした。採取検体はコロニア5%ヒツジ血液寒天培地(日本ベクトン・ディッキンソン)およびチョコレートII寒天培地(日本ベクトン・ディッキンソン)に播種後、35℃、48時間、10%CO₂の条件で培養した。分離菌株の同定はアピストレップ20(ピオメリュー・ジャパン)を用いた。菌株の収集は、文部科学省および厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針、日本臨床微生物学会の通知および患者のプライバシーに抵触しないことを遵守し、患者が識別できない状態で菌株のみを使用した。

2. 使用薬剤

薬剤感受性の評価は、LSFXならびに院内肺炎および医療・介護関連肺炎のEscalation治療またはDe-escalation治療に推奨²⁾されているLVFX, GRNX, moxifloxacin (MFLX), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC, TAZは4 μg/mLに固定), ceftriaxone (CTRX), meropenem (MEPM) および azithromycin (AZM) の計8剤とした。

3. 薬剤感受性の測定

MICの測定はClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)^{14,15)}に準じた寒天平板希釈法にて実施した。MIC測定用培地はミューラーヒントン5%血液寒天培地(日本ベクトン・ディッキンソン)を使用し、薬剤の濃度範囲は16~0.001 μg/mLの2倍希釈系列とした。滅菌生理食塩液(大塚製薬工場)に懸濁した菌液を1×10⁴ CFU/spotとなるよう培地に接種後、35℃、20~24時間、5%CO₂の条件で培養し、発育の有無によりMICを判定した。精度管理株は *S. pneumoniae* ATCC[®] 49619[™] (Microbiologics社)を用いた。MICは菌種別に範囲、MIC₅₀ および MIC₉₀ を算出した。

LVFX, CTRX, MEPM および AZM に対する薬剤感受性は、CLSI M100S, 30th edition¹⁵⁾の *Streptococcus* spp. Viridans Groupの基準に従い、感受性(S)、中間耐性(I)および耐性(R)を判定し

Table 1. Antimicrobial susceptibilities of strains of the *Streptococcus anginosus* group

Species (Number of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Susceptibility (%) ^{a)}		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
<i>Streptococcus anginosus</i> (10)	LSFX	0.015-0.06	0.03	0.03			
	LVFX	0.25-0.5	0.5	0.5	100	0	0
	GRNX	0.03-0.06	0.06	0.06			
	MFLX	0.12-0.25	0.12	0.12			
	TAZ/PIPC	0.06-0.25	0.12	0.25			
	CTRX	0.25	0.25	0.25	100	0	0
	MEPM	0.03-0.06	0.06	0.06	100		
	AZM	0.12->16	0.25	>16	80	0	20
<i>Streptococcus constellatus</i> (10)	LSFX	0.015-0.03	0.015	0.03			
	LVFX	0.25-0.5	0.25	0.5	100	0	0
	GRNX	0.03-0.06	0.03	0.06			
	MFLX	0.06-0.12	0.06	0.12			
	TAZ/PIPC	0.12-0.5	0.25	0.5			
	CTRX	0.25-0.5	0.25	0.5	100	0	0
	MEPM	0.06-0.12	0.06	0.12	100		
	AZM	0.12->16	0.12	>16	60	0	40
<i>Streptococcus intermedius</i> (10)	LSFX	0.03-0.06	0.03	0.03			
	LVFX	0.5	0.5	0.5	100	0	0
	GRNX	0.03-0.06	0.06	0.06			
	MFLX	0.12-0.25	0.12	0.12			
	TAZ/PIPC	0.06-0.25	0.12	0.25			
	CTRX	0.06-0.25	0.25	0.25	100	0	0
	MEPM	0.03-0.12	0.06	0.06	100		
	AZM	0.12-8	0.25	8	70	0	30

a) The susceptibilities were judged according to the breakpoints in CLSI M100S, 30th edition. In the cases where the appropriate breakpoints are not shown, the results are shown as blanks. MEPM had a breakpoint to judge "susceptible" only.

Abbreviations: LSFX: lasclufloxacin; LVFX: levofloxacin; GRNX: garenoxacin; MFLX: moxifloxacin; TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin; CTRX: ceftriaxone; MEPM: meropenem; AZM: azithromycin; CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute.

た。

4. MPC の測定

既報¹⁶⁾に準じて MPC を測定した。すなわち、羊血液寒天培地（栄研化学）に 35℃、5%CO₂ の条件で、16~20 時間培養した菌体を滅菌生理食塩液に懸濁し、約 5×10¹⁰ CFU/mL の菌液を作製した。各薬剤を含む MPC 測定用培地（ミューラーヒントン 5% 血液寒天培地）に作製した菌液を 200 μL （約 1×10¹⁰ CFU/plate）塗抹し、35℃、5%CO₂ の条件で 48~72 時間培養し、肉眼的に菌の発育が認められない最小の薬剤濃度を MPC とした。薬剤の濃度範囲は「3. 薬剤感受性の測定」で得られた MIC を基に、1/2~16×MIC の 6 段階の 2 倍希釈系列（上限：128 $\mu\text{g/mL}$ 、下限：0.0005 $\mu\text{g/mL}$ ）とした。MPC は菌種別に、MPC₅₀ および MPC₉₀ を算出し、Mutant selection window (MSW) は MIC₉₀~MPC₉₀ の範囲

とした。

II. 結果

1. 薬剤感受性

SAG および SMG の各 3 菌種（各 10 株）に対する抗菌薬の MIC および CLSI 基準¹⁵⁾による感性率を Table 1 および Table 2 に示した。一般に、MIC₅₀ と MIC₉₀ の幅が広い場合、耐性株が増加、或いは耐性化傾向が懸念されると考えられるため、本論文では MIC₅₀ と MIC₉₀ の乖離が 3 管以上の結果に着目した。

SAG の 3 菌種および SMG の 2 菌種 (*S. oralis*, *S. sanguinis*) において、AZM の MIC₅₀ と MIC₉₀ に 4 管以上の乖離がみられ、耐性株は *S. anginosus* の 2 株、*S. constellatus* の 4 株、*S. intermedius* の 3 株、*S. mitis* の 6 株、*S. oralis* の 4 株および *S. sanguinis* の 5 株に認められた。また、SMG の 3 菌種では

Table 2. Antimicrobial susceptibilities of strains of the *Streptococcus mitis* group

Species (Number of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			Susceptibility (%) ^{a)}		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	S	I	R
<i>Streptococcus mitis</i> (10)	LSFX	0.03-0.06	0.06	0.06			
	LVFX	0.5-1	1	1	100	0	0
	GRNX	0.03-0.06	0.06	0.06			
	MFLX	0.12-0.25	0.12	0.12			
	TAZ/PIPC	0.03-1	0.03	0.25			
	CTRX	0.03-0.5	0.06	0.12	100	0	0
	MEPM	0.015-0.12	0.015	0.12	100		
	AZM	0.12-4	2	4	40	0	60
<i>Streptococcus oralis</i> (10)	LSFX	0.015-0.06	0.06	0.06			
	LVFX	0.5-1	1	1	100	0	0
	GRNX	0.03-0.12	0.06	0.06			
	MFLX	0.06-0.25	0.12	0.12			
	TAZ/PIPC	0.03-2	0.12	1			
	CTRX	0.06-1	0.12	0.25	100	0	0
	MEPM	0.015-0.12	0.03	0.06	100		
	AZM	0.12-8	0.25	4	60	0	40
<i>Streptococcus sanguinis</i> (10)	LSFX	0.015-0.03	0.03	0.03			
	LVFX	0.5-1	0.5	0.5	100	0	0
	GRNX	0.03-0.06	0.03	0.06			
	MFLX	0.06-0.12	0.12	0.12			
	TAZ/PIPC	0.015-2	0.12	1			
	CTRX	0.015-1	0.03	0.12	100	0	0
	MEPM	0.004-0.12	0.03	0.06	100		
	AZM	0.12- >16	0.12	16	50	0	50

a) The susceptibilities were judged according to the breakpoints in CLSI M100S, 30th edition. In the cases where the appropriate breakpoints are not shown, the results are shown as blanks. MEPM had a breakpoint to judge "susceptible" only.

Abbreviations: LSFX: lasculofloxacin; LVFX: levofloxacin; GRNX: garenoxacin; MFLX: moxifloxacin; TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin; CTRX: ceftriaxone; MEPM: meropenem; AZM: azithromycin; CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute.

TAZ/PIPC の MIC₅₀ と MIC₉₀ に 3 管の乖離がみられ、*S. mitis* では MEPM に 3 管の乖離がみられた。他の薬剤については、いずれの菌種においても MIC₉₀ と MIC₅₀ に大きな乖離はみられず、菌種間での薬剤感受性にも差は認められなかった。

なお、精度管理株である *S. pneumoniae* ATCC[®] 49619[™] の MIC は、LSFX, LVFX, GRNX, MFLX, TAZ/PIPC, CTRX, MEPM および AZM で、それぞれ 0.03, 0.5, 0.03, 0.12, 0.5, 0.06, 0.06 および 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、精度管理基準に適合することを確認した。

2. MPC および MSW

SAG および SMG の各 3 菌種に対する LSFX, LVFX および GRNX の MPC と MSW を Table 3 に示した。

MPC₉₀ の最小値は *S. anginosus*, *S. constellatus*,

S. intermedius および *S. sanguinis* では LSFX であり、*S. mitis* および *S. oralis* では LSFX および GRNX であった。MSW の濃度幅は LVFX で広い傾向にあり、MPC₉₀/MIC₉₀ 比は LSFX と GRNX ではいずれの菌種においても 2~4 であったが、LVFX のみ *S. intermedius* と *S. sanguinis* に対し 8 を示した。

今回得られた 6 菌種に対する LSFX の MSW と Furuie らが報告¹⁷⁾した LSFX 単回経口投与時の血漿、肺胞上皮被覆液 (Epithelial lining fluid: ELF) および肺胞マクロファージ (Alveolar macrophages: AM) 中の薬物濃度推移を Fig. 1 に示した。LSFX の血漿中濃度は SAG の 3 菌種および *S. sanguinis* では投与後のすべての時間で MPC₉₀ (0.06~0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を超えていたが、*S. mitis* および *S. oralis* では投与後 24 時間の血漿中濃度は MSW の範

Table 3. MPCs and MSWs for strains of the *Streptococcus anginosus* group and *Streptococcus mitis* group

Species (Number of strains)	Drug	MPC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			MSW ($\mu\text{g}/\text{mL}$) (MIC_{90} - MPC_{90})
		Range	MPC_{50}	MPC_{90}	
<i>Streptococcus anginosus</i> (10)	LSFX	0.03-0.12	0.06	0.12	0.03-0.12
	LVFX	1-2	1	2	0.5-2
	GRNX	0.06-0.25	0.12	0.25	0.06-0.25
<i>Streptococcus constellatus</i> (10)	LSFX	0.03-0.12	0.06	0.06	0.03-0.06
	LVFX	0.5-2	1	2	0.5-2
	GRNX	0.06-0.25	0.12	0.25	0.06-0.25
<i>Streptococcus intermedius</i> (10)	LSFX	0.06-0.12	0.12	0.12	0.03-0.12
	LVFX	1-4	2	4	0.5-4
	GRNX	0.06-0.25	0.25	0.25	0.06-0.25
<i>Streptococcus mitis</i> (10)	LSFX	0.12-0.5	0.12	0.25	0.06-0.25
	LVFX	1-4	2	4	1-4
	GRNX	0.06-0.25	0.12	0.25	0.06-0.25
<i>Streptococcus oralis</i> (10)	LSFX	0.06-0.5	0.25	0.25	0.06-0.25
	LVFX	2-4	2	4	1-4
	GRNX	0.06-0.25	0.12	0.25	0.06-0.25
<i>Streptococcus sanguinis</i> (10)	LSFX	0.06-0.25	0.12	0.12	0.03-0.12
	LVFX	1-4	2	4	0.5-4
	GRNX	0.12-0.25	0.12	0.25	0.06-0.25

Abbreviations: LSFX: lascefloxacin; LVFX: levofloxacin; GRNX: garenoxacin; MPC: mutant prevention concentration; MSW: mutant selection window.

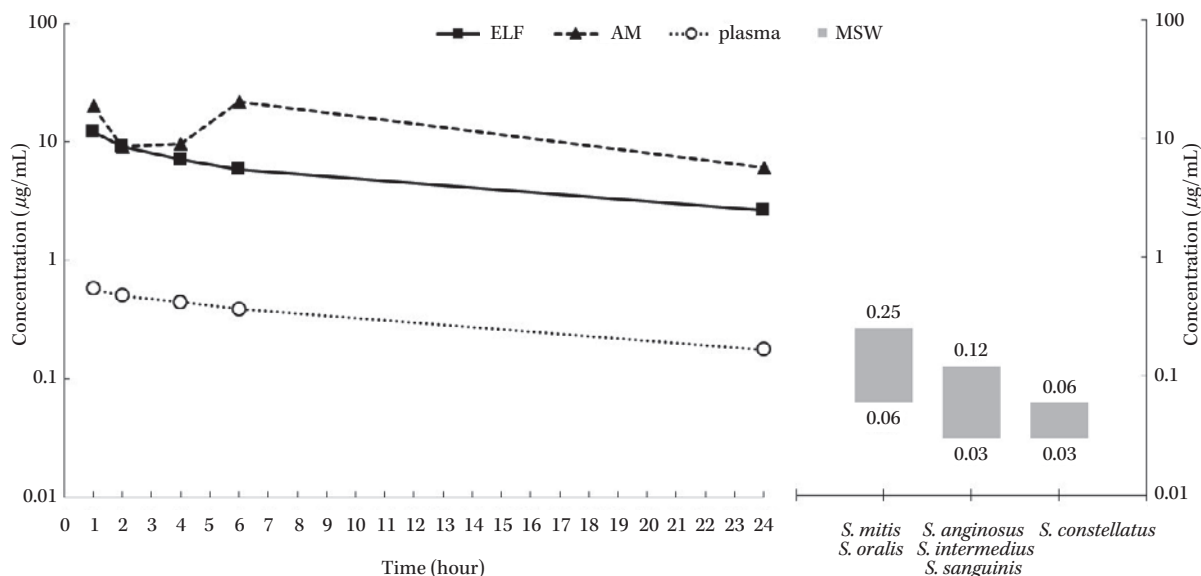


Fig. 1. Relationship between mutant selection windows and the concentrations of lascefloxacin in the epithelial lining fluid, alveolar macrophages, and plasma.

The MSW was defined as the concentration range from MIC_{90} to MPC_{90} . The MSWs were as follows; 0.06-0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for *S. mitis* and *S. oralis*, 0.03-0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for *S. anginosus*, *S. intermedius* and *S. sanguinis*, and 0.03-0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for *S. constellatus*. The figure of LSFX concentrations in the epithelial lining fluid, alveolar macrophages and plasma was redrawn from the report by Furuie et al. 2018¹⁷.

Abbreviations: ELF: epithelial lining fluid; AM: alveolar macrophages; MSW: mutant selection window; *S. mitis*: *Streptococcus mitis*; *S. oralis*: *Streptococcus oralis*; *S. anginosus*: *Streptococcus anginosus*; *S. intermedius*: *Streptococcus intermedius*; *S. sanguinis*: *Streptococcus sanguinis*; *S. constellatus*: *Streptococcus constellatus*.

囲内となった。しかし、ELF および AM 中濃度は、24 時間をとおして全菌種において MPC₉₀ (0.06~0.25 μg/mL) の 10 倍以上の濃度で推移していた。

III. 考察

肺炎治療は原因菌を明らかにし、標的とする細菌に合わせて抗菌薬を選択するよう推奨されている²⁾。しかし、実臨床では治療を開始する時点で原因菌が判明していることはまれであり、多くはエンピリック治療となっている。本研究では、16S rRNA 遺伝子を用いた網羅的細菌叢解析により肺炎との関連が明らかとなった SAG 3 菌種および SMG 3 菌種を対象に、新規キノロン系抗菌薬で良好な肺組織移行性を有する LSFX¹⁷⁾ および ASP のエンピリック治療で使用されている抗菌薬の薬剤感受性を検討した。

薬剤感受性の結果は、SAG および SMG のいずれにおいても AZM に対する耐性株が認められ、中でも *S. sanguinis* の MIC₉₀ は >16 μg/mL と最も高い値を示した。AZM に対する耐性化率は SAG で 20~40%、SMG で 40~60% であり、AZM に対する低感受性は既報¹⁰⁾ と一致する結果であった。LVFX、CTRX および MEPM に対する耐性株は、いずれの菌種においても認められなかった。SMG の 3 菌種では TAZ/PIPC の MIC₅₀ と MIC₉₀ に 3 管の乖離がみられた。*S. mitis* では MEPM で 3 管の乖離がみられたが、耐性菌とは判定されなかった。MIC₅₀ と MIC₉₀ に乖離があったことから継続した感受性調査が必要と考えられた。

キノロン系抗菌薬の治療効果に相関するパラメータとして AUC/MIC が、また耐性菌選択抑制の指標として C_{max}/MIC が広く使用されている¹³⁾。そこで、今回検討した LSFX、LVFX および GRNX を対象に、健康成人に常用量で 7 日間反復投与した 7 日目の AUC と C_{max} のデータ^{18~20)} を用いて、定常状態における AUC/MIC と C_{max}/MIC を算出した。SAG 3 菌種に対する AUC/MIC は、LSFX、LVFX および GRNX でそれぞれ 433.3、99.3 および 1,848.3 であり、SMG 3 菌種に対するそれは同じく 216.7~433.3、49.7~99.3 および 1,848.3 であった。グラム陽性菌に対する AUC/MIC のターゲット値²¹⁾ の 30 を 3 剤とも超えていた。また、SAG 3 菌種に対する C_{max}/MIC は、LSFX、LVFX および GRNX でそれぞれ 33.3、12.6 および 184.3 であり、SMG 3 菌種におけるそれは同じくそれぞれ 16.6~33.3、6.3~12.6

および 184.3 であった。SAG および SMG の耐性菌の選択に関する C_{max}/MIC のターゲット値は報告されていないが、近縁の肺炎球菌では 5 以上の場合に耐性菌の選択が認められなかったとの報告がある²²⁾。今回算出したパラメータは、3 剤ともこの値を超えていた。

抗菌薬が経口投与されると、薬物は血液から間質の組織液に滲出し、肺胞上皮を介して ELF に分布する。或いは、細胞間隙を通り抜けて肺腔内に入り、AM 中に取り込まれる。このように、肺の薬物動態は多くのコンパートメントから成る複雑系であるといえる。LSFX の肺内における薬物動態は、Fig. 1 に示したように、血漿と ELF および AM では大きく異なった推移を示し、単回経口投与後 24 時間においても ELF および AM 中濃度は、血漿中濃度を大きく超え MPC₉₀ の 10 倍以上を示した。そのため、投与後 24 時間における LSFX の血漿中濃度が *S. mitis* および *S. oralis* の MSW の範囲内となったが、これらを原因菌とする肺炎・呼吸器感染症では耐性菌選択に懸念を与える結果とは考えられない。LSFX では肺炎球菌を用いた標的酵素の遺伝子変異の検討において耐性菌が選択されがたいことも報告されている²³⁾。このように、常用量が 75 mg と全身曝露が低く抑えられている LSFX では血漿中濃度だけでなく組織中濃度を基にした PK/PD 理論により薬物プロファイルを評価すべきであると考えられた。

利益相反自己申告：金子明寛は本研究の責任医師として、杏林製薬株式会社から資金支援を受けている。本研究の測定は株式会社 LSI メディエンスが実施し、杏林製薬株式会社より委託料が提供されている。水澤伸仁、逢坂竜太、渡辺大介は申告すべきものなし。

文献

- 1) 厚生労働省：令和元年（2019）人口動態統計（確定数）の概況 [cited 2021 Jul 28]
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei19/index.html>
- 2) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会 編：成人肺炎診療ガイドライン 2017, 日本呼吸器学会, 東京, 2017
- 3) Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T, et al: High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-

- acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 577-9
- 4) Akata K, Yatera K, Yamasaki K, Kawanami T, Naito K, Noguchi S, et al: The significance of oral streptococci in patients with pneumonia with risk factors for aspiration: the bacterial floral analysis of 16S ribosomal RNA gene using bronchoalveolar lavage fluid. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 79
 - 5) Gomes C A Jr, Andriolo R B, Bennett C, Lustosa S A, Matos D, Waisberg D R, et al: Percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tube feeding for adults with swallowing disturbances. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD008096
 - 6) Yamasaki K, Kawanami T, Yatera K, Fukuda K, Noguchi S, Nagata S, et al: Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. *PLoS One* 2013; 8: e63103
 - 7) Yatera K, Noguchi S, Yamasaki K, Kawanami T, Fukuda K, Naito K, et al: Determining the Possible Etiology of Hospital-Acquired Pneumonia Using a Clone Library Analysis in Japan. *Tohoku J Exp Med* 2017; 242: 9-17
 - 8) Noguchi S, Mukae H, Kawanami T, Yamasaki K, Fukuda K, Akata K, et al: Bacteriological assessment of healthcare-associated pneumonia using a clone library analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0124697
 - 9) 三木 誠, 三笠桂一, 門田淳一, 迎 寛, 藤田次郎, 柳原克紀, 他: 慢性呼吸器病変の二次感染, 誤嚥性肺炎および肺膿瘍患者における lascufloxacin 注射剤の一般臨床試験。日化療会誌 2021; 69: 270-85
 - 10) Kaneko A, Matsumoto T, Iwabuchi H, Sato J, Wakamura T, Kiyota H, et al: Antimicrobial susceptibility surveillance of bacterial isolates recovered in Japan from odontogenic infections in 2013. *J Infect Chemother* 2020; 26: 882-9
 - 11) Whiley R A, Fraser H, Hardie J M, Beighton D: Phenotypic differentiation of *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus constellatus*, and *Streptococcus anginosus* strains within the “*Streptococcus milleri* group”. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1497-501
 - 12) Dhotre S, Jahagirdar V, Suryawanshi N, Davane M, Patil R, Nagoba B: Assessment of periodontitis and its role in viridans streptococcal bacteremia and infective endocarditis. *Indian Heart J* 2018; 70: 225-32
 - 13) 岩田 敏, 堀 誠治, 戸塚恭一, 斎藤 篤, 相澤一雅, 大谷 剛, 他: 抗菌薬の PK/PD ガイドライン。日化療会誌 2016; 64: 139-51
 - 14) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 11th edition, CLSI document M07. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2018
 - 15) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 30th edition, CLSI document M100S. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2020
 - 16) Blondeau J M, Zhao X, Hansen G, Drlica K: Mutant Prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 433-8
 - 17) Furuie H, Tanioka S, Shimizu K, Manita S, Nishimura M, Yoshida H: Intrapulmonary pharmacokinetics of lascufloxacin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e02169-17
 - 18) Totsuka K, Sesoko S, Fukase H, Ikushima I, Odajima M, Niwayama Y: Pharmacokinetic study of lascufloxacin in non-elderly healthy men and elderly men. *J Infect Chemother* 2020; 26: 231-9
 - 19) 柴 孝也, 深瀬広幸, 杉山 篤: 健康成人男性および高齢男性を対象とした levofloxacin 250~1,000 mg の第 I 相臨床試験。日化療会誌 2009; 57(S-2): 1-11
 - 20) 内田英二: Garenoxacin の臨床第 I 相: 臨床薬理試験。日化療会誌 2007; 55(S-1): 95-115
 - 21) Lacy M K, Lu W, Xu X, Tessier P R, Nicolau D P, Quintiliani R, et al: Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 672-7
 - 22) Madaras-Kelly K J, Demasters T A: In vitro characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37: 253-60
 - 23) Murata M, Kosai K, Yamauchi S, Sasaki D, Kaku N, Uno N, et al: *In Vitro* Activity of Lascufloxacin against *Streptococcus pneumoniae* with Mutations in the Quinolone Resistance-Determining Regions. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e01971-17

Antimicrobial susceptibilities of bacterial strains of the *Streptococcus anginosus* group and *Streptococcus mitis* group, and determination of the mutant prevention concentration and mutant selection window of lascufloxacin for oral streptococci

Akihiro Kaneko, Nobuhito Mizusawa, Ryuta Osaka and Daisuke Watanabe

Department of Oral Surgery, Ikegami General Hospital, 6-1-19 Ikegami, Ohta-ku, Tokyo, Japan

Strains of the *Streptococcus anginosus* group (SAG) and *Streptococcus mitis* group (SMG) have been detected in the bronchoalveolar lavage fluid of pneumonia patients, however, the microbial susceptibilities of these bacterial species have not yet been sufficiently studied. In addition, reduction in the bacterial susceptibilities of these bacteria to levofloxacin (LVFX) has been reported. Therefore, the antimicrobial susceptibilities of strains of SAG and SMG were examined. Furthermore, the mutant prevention concentrations (MPC) and mutant selection windows (MSW) of lascufloxacin (LSFX), LVFX and garenoxacin (GRNX) were also determined.

The subjects were 10 strains each of SAG (*S. anginosus*, *S. constellatus* and *S. intermedius*) and SMG (*S. mitis*, *S. oralis* and *S. sanguinis*) isolated from patients with odontogenic infections between 2018 and 2019. The susceptibilities of these oral streptococci to eight antimicrobial agents (LSFX, LVFX, GRNX, moxifloxacin, tazobactam/piperacillin, ceftriaxone, meropenem and azithromycin) were examined.

The resistance rates to AZM of the SAG were in the range of 20-40% and those of the SMG were in the range of 40-60%. Among the strains, the MIC₉₀ for *S. sanguinis* was the highest (16 µg/mL). The MPC₉₀ value of LSFX was the lowest for *S. anginosus*, *S. constellatus*, *S. intermedius* and *S. sanguinis*, and the values of both LSFX and GRNX were the lowest for *S. mitis* and *S. oralis*. The MSW of LVFX tended to be wide, while those of LSFX and GRNX were comparable. The MPC₉₀/MIC₉₀ ratio of LVFX was 8 for both *S. intermedius* and *S. sanguinis*, whereas the ratios of LSFX and GRNX were 2-4 for all the strains.

The AUC/MIC and C_{max}/MIC were calculated using previously reported steady-state plasma concentrations. The AUC/MIC of LSFX, LVFX and GRNX for the SAG were 433.3, 99.3 and 1,848.3, respectively, and the corresponding values for the SMG were 216.7-433.3, 49.7-99.3 and 1,848.3, respectively. The C_{max}/MIC of LSFX, LVFX and GRNX for the SAG were 33.3, 12.6 and 184.3, respectively, and the corresponding values for the SMG were 16.6-33.3, 6.3-12.6 and 184.3, respectively. These data exceeded AUC/MIC=30 and C_{max}/MIC=5, respectively, which are considered as the target values. However, it has been reported that the LSFX concentrations in the epithelial lining fluid and alveolar macrophages after oral administration were higher than the plasma concentrations, 10 times higher than the MPC₉₀ values for SAG and SMG throughout a 24-hour period.