

【原著・基礎】

各種抗菌薬に耐性化した臨床分離株に対する prulifloxacin の抗菌力

島内千恵子^{1,*)}・保坂 美生¹⁾・中野百実子¹⁾・小松 洋子¹⁾・北里 英郎¹⁾
江田 孝志²⁾・星野 和夫²⁾・瀬戸 勇²⁾・井上 松久¹⁾

¹⁾北里大学医学部微生物学教室* (*現: 宮崎県立看護大学)

²⁾株式会社ビー・エム・エル

(平成 13 年 12 月 10 日受付・平成 14 年 1 月 16 日受理)

プロドラッグ型キノロン系合成抗菌薬 prulifloxacin (PUFX) の活性本体である NM 394 の抗菌力 (MIC₅₀) は、臨床分離のセフェム系耐性 *Pseudomonas aeruginosa* 28 株, levofloxacin (LVFX) 耐性 *P. aeruginosa* 43 株およびカルバペネム系薬耐性 *P. aeruginosa* 52 株に対してそれぞれ 0.5, 32 および 0.5 µg/mL であり、対照薬 norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX), tosufloxacin (TFLX), fleroxacin (FLRX), sparfloxacin (SPFX) および LVFX の MIC₅₀ 値に比べて同等またはそれ以上の抗菌力を示した。また、セフェム系薬耐性 *Escherichia coli* 24 株および extended-spectrum -lactamase (ESBL) 産生 *E. coli* 28 株に対する NM 394 の MIC₉₀ 値は、それぞれ 0.03 および 1 µg/mL であり、この値は NFLX, CPFX, TFLX, FLRX, SPFX, LVFX の MIC₉₀ 値と比較して ESBL 産生菌で 2~4 管抗菌力が勝っていた。また ESBL 産生 *Klebsiella pneumoniae* 24 株, -ラクタマーゼ陰性かつアンピシリン耐性 *Haemophilus influenzae* 32 株, LVFX 耐性 *Enterococcus faecalis* 17 株, *Enterococcus faecium* 18 株, ampicillin (ABPC) 耐性 *Enterobacter cloacae* 30 株および *Serratia marcescens* 20 株に対する NM 394 の MIC₉₀ 値は、それぞれ (2, 0.015 µg/mL), (32, 32 µg/mL) および (1, 2 µg/mL) であり、対照薬として用いたニューキノロン系薬 6 抗菌薬の MIC₉₀ 値に比べて同等または 3 管勝る抗菌力を示した。Penicillin 耐性 *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) 27 株に対する NM 394 の MIC₉₀ 値は、0.5 µg/mL と LVFX と同等であったが、TFLX や SPFX に比べて劣った。この NM 394 の強い抗菌力は、*P. aeruginosa* あるいは *E. coli* に対する短時間殺菌作用の結果からも認められ、CPFX および TFLX, LVFX に比較しても強い傾向にあった。

Key words: prulifloxacin, 耐性 *Pseudomonas aeruginosa*, 耐性 *Escherichia coli*, 耐性 *Klebsiella pneumoniae*, 耐性 *Streptococcus pneumoniae*

プロドラッグ型キノロン系合成抗菌薬 prulifloxacin (PUFX) は、*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Enterococcus faecalis*, および *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* などの腸内細菌に対して抗菌力を示すことが報告されている^{1,2)}。

キノロン系薬、第三世代セフェム系薬およびカルバペネム系薬は、1960~79 年代に問題となった転移性の遺伝子支配の耐性機構に影響されないように工夫された抗菌薬であり、抗菌域の広い第三世代セフェム系薬が治療に使用されるに伴い MRSA の分離率が増加したと考えられる³⁾。1995 年前後には、日本でも第三世代セフェム系薬をも加水分解する extended-spectrum -lactamase (ESBL) 産生 *E. coli* や ESBL 産生 *K. pneumoniae* などが分離されるようになった⁴⁾。さらに、カルバペネム系薬を加水分解する *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, あるいは penicillin 耐性 *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), vancomycin 耐性 *E. faecalis* などの VRE, -lactamase 非産生性 ampicillin

(ABPC) 耐性 *H. influenzae* (BLNAR) などの耐性菌の出現が問題になっている^{5,6)}。本研究では、比較的最近分離されはじめたこれらの耐性菌に対する PUFX の活性本体である NM 394 の試験管内抗菌力を検討した。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

日本の病院検査部で 1996 年から 1999 年にかけて各種臨床材料から分離された当教室保存のセフェム系耐性 *P. aeruginosa* (ceftazidime (CAZ), MIC > 32 µg/mL) 28 株, キノロン系耐性 *P. aeruginosa* (levofloxacin (LVFX), MIC 8 µg/mL) 43 株, カルバペネム系耐性 *P. aeruginosa* (imipenem (IPM), MIC > 16 µg/mL) 52 株, セフェム系耐性 *E. coli* (CAZ, MIC 32 µg/mL) 24 株, ESBL 産生 *K. pneumoniae* 24 株, ESBL 産生 *E. coli* 28 株, -ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性 *H. influenzae* (BLNAR) 32 株, penicillin 耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) 27 株, LVFX に対して MIC 8

* 神奈川県相模原市北里 1-15-1

μg/mL を示す *E. faecalis* 17 株および *E. faecium* 18 株, ABPC に対して MIC 32 μg/mL を示す *Enterobacter cloacae* 30 株と *S. marcescens* 20 株をそれぞれ用いた⁷⁾。

2. 使用抗菌薬

PUFX (活性本体; NM 394, 日本新薬) の他に, 対照薬として norfloxacin (NFLX, 杏林製薬), ciprofloxacin (CPF, バイエル薬品), tosufloxacin (TFLX, 富山化学), fleroxacin (FLRX, 杏林製薬), sparfloxacin (SPFX, 大日本製薬), LVFX (第一製薬) を用いた。キノロン系薬以外の経口抗菌薬としては ABPC (明治製菓), cefditoren (CDTR, 明治製菓), cefdinir (CFDN, 藤沢製薬), cefcapen (CFPN, 塩野義製薬), azithromycin (AZM, ファイザー製薬), clarithromycin (CAM, 大正製薬), clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC, スミスクライン・ピーチャム), cefaclor (CCL, 塩野義製薬) をそれぞれ分与を受けて使用した。

3. 抗菌力測定

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は, Mueller-Hinton broth (MHB; BBL) を用い, 日本化学療法学会の微量液体希釈による MIC 測定法に準じて行った⁸⁾。 *H. influenzae*, および *S. pneumoniae* に対しては 15 μg/mL の nicotinamide adenine dinucleotide, 5% ウマ溶血液, 5 mg/mL の酵母エキスを添加した MHB (血液成分添加 MHB) を用いた。ただし, 各抗菌薬の MIC 濃度については, NCCLS の方法に準じた。

4. 殺菌作用

臨床分離菌株のうち, *P. aeruginosa* は, 耐性化傾向が著しかったため, MIC₅₀ 値に近い MIC を示す *P. aeruginosa* No.19 と MIC₈₀ 値に近い値を示す *E. coli* No.27, さらに MIC₈₀ 値に近い値を示す *S. pneumoniae* No.73 を殺菌作用の実験に供した。 *P. aeruginosa* No.19 および *E. coli* No.27 は MHB, *S. pneumoniae* No.73 は血液成分添加 MHB を用いてそれぞれ 37 にて前培養した。 *P. aeruginosa* No.19 (5.8×10^5 CFU/mL), *E. coli* No.27 (8.4×10^4 CFU/mL) および *S. pneumoniae* No.73 (6.0×10^5 CFU/mL) に NM 394, CPF, TFLX および LVFX の 1/4, 1/2, 1, 2, 4 MIC 濃度をそれぞれ培養菌液に添加し, 37 で振とう培養した。薬剤添加後 0, 2, 4 および 6 時間後にサンプリングし, その生菌数を Heart Infusion Agar (Difco) を用いて測定した。

II. 成績

1. 臨床分離株に対する抗菌活性

各種臨床分離株に対する NM 394 および対照薬の MIC 範囲および MIC₅₀ 値, MIC₉₀ 値などの結果を Table 1 に示した。

CAZ 耐性 *P. aeruginosa* 28 株に対する NM 394 の

MIC₅₀ 値は, 0.5 μg/mL であり, この値は CPF, TFLX より 2 倍, SPFX や LVFX より 4 倍, NFLX や FLRX の MIC₅₀ 値に比べて 8 倍優れていた。しかし, MIC₈₀ 値の比較では, NM 394 を含めすべての対照薬が 8 μg/mL ないしそれ以上の値を示し, CAZ 耐性 *P. aeruginosa* 28 株はキノロン系薬に対して耐性化傾向がみられた。

LVFX 耐性 *P. aeruginosa* 43 株に対する NM 394 の MIC₅₀ 値は, 32 μg/mL であり, この値は CPF や LVFX のそれと同等であったが, その他の対照キノロン系薬は 32 μg/mL 以上の MIC₅₀ 値を示した。

IPM 耐性 *P. aeruginosa* 52 株に対する NM 394 の MIC₅₀ 値は, 0.5 μg/mL であり, CPF や TFLX と同等, NFLX, FLRX, SPFX および LVFX に比べて約 4 倍抗菌力が優れていた。一方, MIC₈₀ 値は, NM 394 が 2 μg/mL であり, CPF や TFLX に比べて 2 倍, NFLX, SPFX および LVFX より 4 倍, FLRX より 8 倍それぞれ抗菌力が勝っていた。

セフェム系薬耐性 *E. coli* 24 株に対する NM 394 の MIC₉₀ 値は 0.03 μg/mL であり, TFLX や SPFX に比べて 2 倍, CPF や LVFX より 4 倍, NFLX や FLRX より 16 倍 MIC₉₀ 値が勝っていた。一方, キノロン系薬以外の経口抗菌薬では, CDTR, CFDN および FRPM の MIC₉₀ 値は, 8 μg/mL ないしそれ以上であり, この濃度は経口薬の血中濃度を考慮すると臨床的な有効性は期待できないものと考えられた。

ESBL 産生 *K. pneumoniae* 24 株に対する NM 394 の MIC₉₀ 値は 2 μg/mL であり, MIC₉₀ 値比較で TFLX と同等, CPF や SPFX より 2 倍, LVFX より 4 倍, NFLX や FLRX より 8 倍より強い抗菌力であった。キノロン系薬以外では, CDTR, CFDN および FRPM の MIC₈₀ 値は, とともに 2 ~ > 32 μg/mL であった。

ESBL 産生 *E. coli* 28 株に対する NM 394 の MIC₉₀ 値は 1 μg/mL であり, MIC₉₀ 値比較で CPF, TFLX あるいは LVFX より 4 倍, SPFX より 8 倍, NFLX や FLRX より 16 倍前後それぞれ強い抗菌力を示した。

H. influenzae (BLNAR) 32 株に対する MIC₉₀ 値は, NM 394, CPF, TFLX, SPFX および LVFX いずれの抗菌薬も 0.015 μg/mL であった。キノロン系薬以外の抗菌薬では, CDTR の MIC₉₀ 値が 0.5 μg/mL であったのに対し FRPM および AZM の MIC₉₀ 値は 1 μg/mL, ABPC, CFDN, CAM および CVA/AMPC の MIC₉₀ 値は, 2 μg/mL であった。

Penicillin 耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) 27 株に対する NM 394 の MIC₉₀ 値は 0.5 μg/mL であり, この値は LVFX と同等, TFLX, SPFX より 4 倍劣った。キノロン系薬以外では, FRPM と CDTR の MIC₉₀ 値がともに 0.25 μg/mL あった。

その他 LVFX 耐性 *E. faecalis* 17 株および LVFX 耐

Table 1-1. Antimicrobial activity of prulifloxacin against antibiotic-resistant bacteria

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
		range	50%	80%	90%
CAZ-resistant <i>P. aeruginosa</i> (n = 28)	PUFX (NM 394)	0.06- > 32	0.5	8	16
	NFLX	0.5- > 32	4	32	> 32
	CPFX	0.06- > 32	1	8	32
	TFLX	0.125- > 32	1	8	> 32
	FLRX	0.5- > 32	4	32	> 32
	SPFX	0.25- > 32	2	16	> 32
	LVFX	0.25- > 32	2	8	> 32
LVFX-resistant <i>P. aeruginosa</i> (n = 43)	PUFX (NM 394)	1- > 32	32	32	32
	NFLX	8- > 32	> 32	> 32	> 32
	CPFX	1- > 32	32	32	> 32
	TFLX	1- > 32	> 32	> 32	> 32
	FLRX	8- > 32	> 32	> 32	> 32
	SPFX	4- > 32	> 32	> 32	> 32
	LVFX	8- > 32	32	> 32	> 32
IPM-resistant <i>P. aeruginosa</i> (n = 52)	PUFX (NM 394)	0.03- > 32	0.5	2	8
	NFLX	0.25- > 32	2	8	32
	CPFX	0.06- > 32	0.5	4	8
	TFLX	0.06- > 32	0.5	4	8
	FLRX	0.5- > 32	2	16	> 32
	SPFX	0.125- > 32	2	8	16
	LVFX	0.25- > 32	2	8	32
Cephem-resistant <i>Escherichia coli</i> (n = 24)	PUFX (NM 394)	0.015- 1	0.015	0.03	0.03
	NFLX	0.03- 16	0.06	0.25	0.5
	CPFX	0.015- 8	0.015	0.13	0.13
	TFLX	0.015- 8	0.03	0.06	0.06
	FLRX	0.03- 16	0.06	0.5	0.5
	SPFX	0.015- 8	0.03	0.06	0.06
	LVFX	0.015- 4	0.03	0.13	0.13
	ABPC	8- > 32	16	> 32	> 32
	CDTR	1- > 32	4	> 32	> 32
	CFDN	2- 32	8	16	32
	FRPM	0.5- 8	1	8	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBLs) (n = 24)	PUFX (NM 394)	0.015- 2	0.5	2	2
	NFLX	0.03- 16	4	16	16
	CPFX	0.015- 4	1	4	4
	TFLX	0.015- 2	0.5	2	2
	FLRX	0.16- 16	4	16	16
	SPFX	0.015- 4	1	4	4
	LVFX	0.03- 8	2	8	8
	ABPC	- > 32	> 32	> 32	> 32
	CDTR	1- > 32	8	32	32
	CFDN	0.5- > 32	4	16	> 32
	FRPM	0.25- 4	1	2	2
CVA/AMPC	8- > 32	16	32	> 32	
<i>Escherichia coli</i> (ESBLs) (n = 28)	PUFX (NM 394)	0.015- 32	0.015	0.06	1
	NFLX	0.015- > 32	0.06	0.5	16
	CPFX	0.015- > 32	0.015	0.13	4
	TFLX	0.015- > 32	0.015	0.06	4
	FLRX	0.03- > 32	0.06	0.5	16
	SPFX	0.015- > 32	0.03	0.13	8
	LVFX	0.015- > 32	0.03	0.25	4
	ABPC	- > 32	> 32	> 32	> 32
	CDTR	0.25- 32	4	8	16
	CFDN	0.13- 16	1	4	8
	FRPM	0.13- 4	0.5	1	1
	CVA/AMPC	4- > 32	16	16	32
	CCL	1- > 32	8	32	> 32

CAZ: ceftazidime, LVFX: levofloxacin, IPM: imipenem, PUFX: prulifloxacin, NFLX: norfloxacin, CPFX: ciprofloxacin, TFLX: tosufloxacin, FLRX: fleroxacin, SPFX: sparfloxacin, ABPC: ampicillin, CDTR: cefditoren, CFDN: cefdinir, FRPM: faropenem, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, CCL: cefaclor

Table 1-2. Antimicrobial activity of prulifloxacin against antibiotic-resistant bacteria

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
		range	50%	80%	90%
<i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR) (n = 32)	PUFX (NM 394)	0.015- 0.03	0.015	0.015	0.015
	NFLX	0.015- 0.06	0.03	0.06	0.06
	CPFX	0.015- 0.015	0.015	0.015	0.015
	TFLX	0.015- 0.015	0.015	0.015	0.015
	FLRX	0.015- 0.06	0.03	0.03	0.03
	SPFX	0.015- 0.015	0.015	0.015	0.015
	LVFX	0.015- 0.015	0.015	0.015	0.015
	ABPC	0.5- 2	1	1	2
	CDTR	0.015- 0.5	0.015	0.03	0.5
	CFDN	0.5- 2	1	1	2
	FRPM	0.25- 1	1	1	1
	AZM	0.13- 2	0.5	1	1
	CAM	0.5- 4	1	2	2
	CVA/AMPC	1- 4	2	2	2
CCL	2- 8	4	8	8	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP) (n = 27)	PUFX (NM 394)	0.25- 2	0.5	0.5	0.5
	NFLX	2- 8	4	4	4
	CPFX	0.25- 2	0.5	0.5	1
	TFLX	0.03- 0.25	0.06	0.06	0.13
	FLRX	2- 8	4	4	4
	SPFX	0.06- 0.5	0.13	0.13	0.13
	LVFX	0.25- 1	0.5	0.5	0.5
	ABPC	0.135- 2	1	1	1
	CDTR	0.015- 0.5	0.25	0.25	0.25
	CFDN	0.13- 4	2	4	4
	FRPM	0.03- 0.25	0.13	0.13	0.25
	AZM	0.06- >32	2	16	>32
	CAM	0.015- >32	0.5	2	32
	CVA/AMPC	0.13- 0.5	0.5	1	1
CCL	0.5- >32	32	>32	>32	
<i>Enterococcus faecalis</i> LVFX-resistant (n = 17)	PUFX (NM 394)	4- 32	32	32	32
	NFLX	16- >32	>32	>32	>32
	CPFX	4- 32	32	32	32
	TFLX	4- 8	8	8	8
	FLRX	32- >32	>32	>32	>32
	SPFX	2- 16	8	16	16
	LVFX	8- 32	16	16	32
	ABPC	1- 32	1	1	2
	CVA/AMPC	0.5- >32	1	1	2
	<i>Enterococcus faecium</i> LVFX-resistant (n = 18)	PUFX (NM 394)	8- 32	16	32
NFLX		16- >32	32	>32	>32
CPFX		8- 32	16	16	32
TFLX		2- 8	4	8	8
FLRX		32- >32	>32	>32	>32
SPFX		2- 32	8	16	32
LVFX		8- >32	16	32	32
ABPC		0.25- >32	1	32	>32
CVA/AMPC		0.25- >32	1	32	>32
<i>Enterobacter cloecae</i> ABPC-resistant (n = 30)	PUFX (NM 394)	0.015- 2	0.015	0.13	1
	NFLX	0.015- 32	0.06	1	8
	CPFX	0.015- 8	0.015	0.5	1
	TFLX	0.015- 4	0.015	0.5	1
	FLRX	0.03- 16	0.06	2	4
	SPFX	0.15 - 4	0.03	1	2
	LVFX	0.15 - 4	0.03	1	2
<i>Serratia marcescens</i> ABPC-resistant (n = 20)	PUFX (NM 394)	0.015- 8	0.13	0.5	2
	NFLX	0.03- >32	0.5	4	8
	CPFX	0.015- 32	0.25	1	2
	TFLX	0.015- >32	0.25	1	2
	FLRX	0.03- 32	0.5	2	4
	SPFX	0.03- 32	0.5	1	4
LVFX	0.03- 16	0.25	1	4	

LVFX: levofloxacin, ABPC: ampicillin, PUFX: prulifloxacin, NFLX: norfloxacin, CPFX: ciprofloxacin, TFLX: tosufloxacin, FLRX: feroxacin, SPFX: sparfloxacin, CDTR: cefditoren, CFDN: cefdinir, FRPM: faropenem, AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin, CVA/AMPC: clavulanic acid/amoxicillin, CCL: cefaclor

性 *E. faecium* 18 株に対する NM 394 の MIC₉₀ 値は、ともに 32 µg/mL であり、この値は CPFX や LVFX とほぼ同等、TFLX に比べて 4 倍抗菌力は劣っていた。

ABPC 耐性 *E. cloacae* 30 株に対する NM 394 の MIC₉₀ 値は 1 µg/mL であり、MIC₉₀ 値比較で CPFX、TFLX と同等、SPFX や LVFX より 2 倍、FLRX より 4 倍抗菌力が勝った。

ABPC 耐性 *S. marcescens* 20 株に対する NM 394 の MIC₉₀ 値は、2 µg/mL であり、CPFX や TFLX と同等、FLRX、SPFX および LVFX より 2 倍、NFLX より 4 倍それぞれ MIC₉₀ 値比較でよかった。

2. NM 394 の抗菌力と CPFX、TFLX、FLRX および LVFX の抗菌力との相関関係

Fig. 1 に LVFX 耐性 *P. aeruginosa* 43 株に対する NM 394 の抗菌力と、CPFX、TFLX、FLRX および LVFX の抗菌力との間の相関を示した。NM 394 の抗菌力が対照に用いたキノロン系薬と比較して 2 倍以上優れていた株数は、CPFX との比較では 15/43 株 (34.9%)、TFLX との比較では 37/43 株 (86.0%)、FLRX との比較では 38/43 株 (88.4%)、LVFX との比較では 31/43 株 (72.1%) であった。しかし NM 394 の抗菌力が CPFX の抗菌力より 2 倍劣る株はわずか 2/43 (2.3%) 検出されたに過ぎなかった。Fig. 2 は、ESBL 産生 *E. coli* 28 株に対する CPFX、TFLX、FLRX および LVFX の抗菌力と

NM 394 との抗菌力の相関を示したものである。NM 394 は、対照薬に比べても MIC 値はよかったが、すべてのキノロン系薬に対して 32 µg/mL 以上の MIC 値を示す株も 1 株 (3.6%) 検出された。

3. 殺菌作用

P. aeruginosa No.19 に対する NM 394、CPFX、TFLX および LVFX の殺菌力を比較した結果を Fig. 3 に示した。NM 394 は薬剤添加 2 時間後に 0.5 µg/mL (1 MIC) で生菌数が検出限界以下となったのに対し、他薬では 2 時間後に検出限界以下までに生菌数を減少させた薬剤濃度は CPFX 1 µg/mL (2 MIC)、TFLX 2 µg/mL (4 MIC) および LVFX 2 µg/mL (1 MIC) であった。

ESBL 産生 *E. coli* No.27 に対する NM 394、CPFX、TFLX および LVFX の殺菌力を比較した結果を Fig. 4 に示した。NM 394 は薬剤添加 2 時間後に 0.25 µg/mL (4 MIC) で 3 log 以上の生菌数の減少を認めたが、対照薬で 2 時間後に 3 log 以上の生菌数減少を認めた薬剤濃度は、それぞれ CPFX 0.5 µg/mL (2 MIC)、TFLX 0.5 µg/mL (4 MIC)、LVFX 1 µg/mL (4 MIC) であった。同様に penicillin 耐性 *S. pneumoniae* No.73 株に対する NM 394、CPFX、TFLX および LVFX の殺菌力を比較した結果を Fig. 5 に示した。NM 394 は薬剤添加 4 時間後に 1 µg/mL (1 MIC) で 3 log 以上の生菌数の減

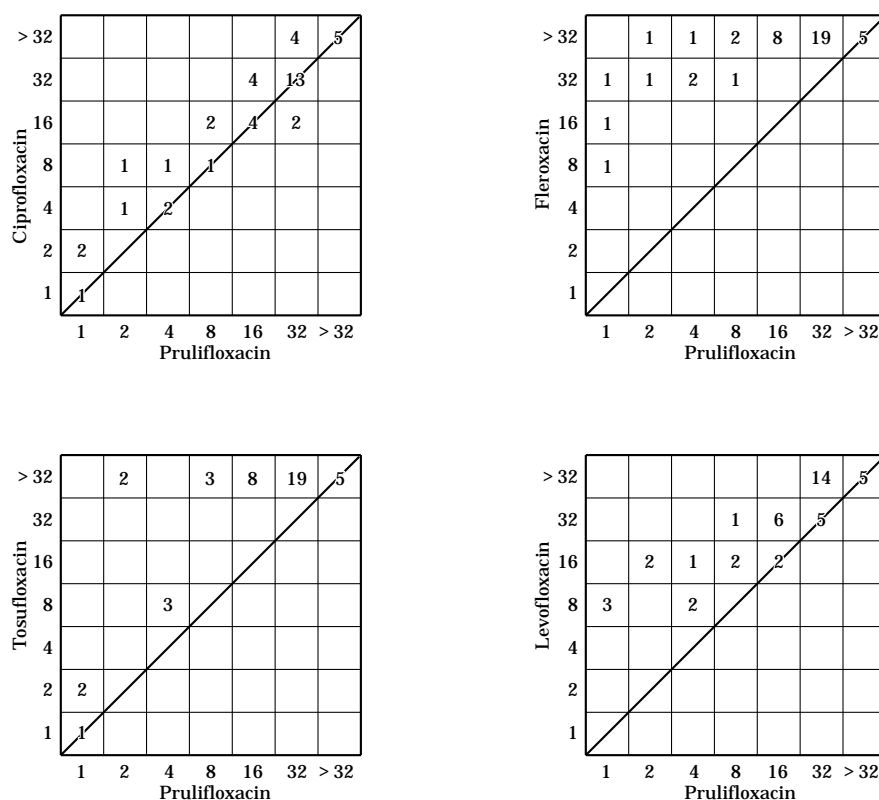


Fig. 1. Correlogram of MICs against 43 strains of levofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

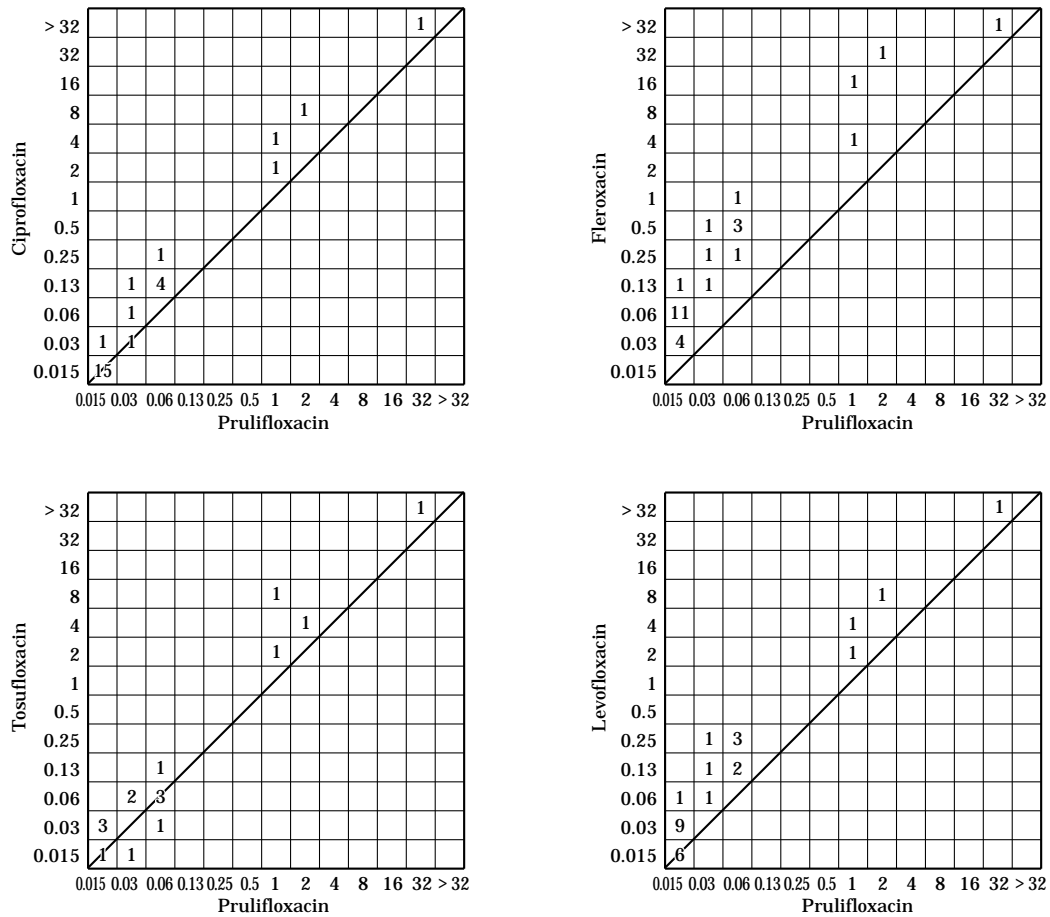


Fig. 2. Correlagram of MICs against ESBL producing isolates of *Escherichia coli*.

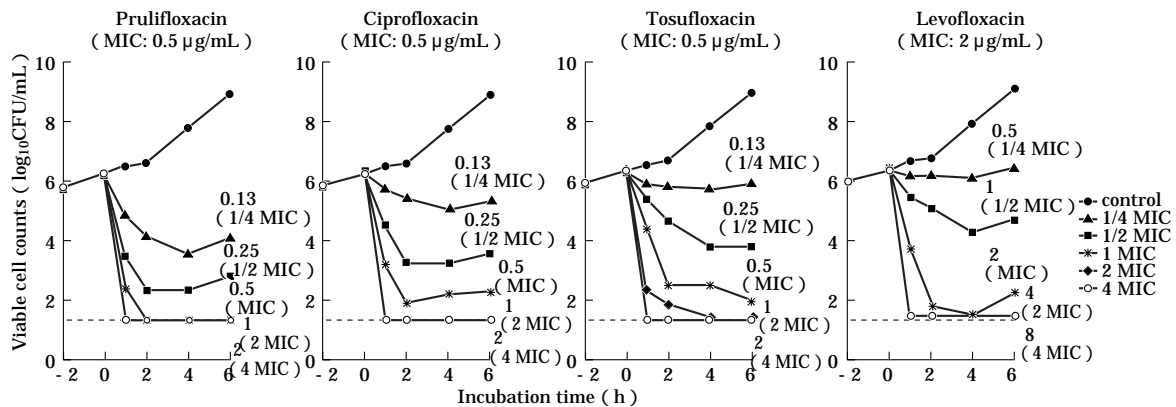


Fig. 3. Bactericidal activity of NM 394 and other drugs against *Pseudomonas aeruginosa* ceftazidime + imipenem-R No.19.

少が認められたが、他薬で4時間後に3 log以上の生菌数の減少を認めた濃度は、CPFX 2 µg/mL (2 MIC), TFLX 4 µg/mL (4 MIC) および LVFX 4 µg/mL (4 MIC) であった。

III. 考 察

ニューキノロン系薬の作用機序は、細菌のDNAの複製に関与するDNAジャイレースやその分配に關与するトポイソメラーゼの阻害である。ペニシリンやセフェム

系薬は細胞壁合成阻害であることからその標的部位はキノロン系薬とまったく異なる作用であるためβ-ラクタム系薬が効かない、あるいは耐性化などの問題を生じて無効になった病原体に対してもキノロン系薬は十分な有用性が期待できる。しかし、ニューキノロン系薬の広範な使用は、一部の菌種でニューキノロン系薬の耐性化を招いた⁹⁾。

今回、耐性化が顕著な *P. aeruginosa* をはじめ、各

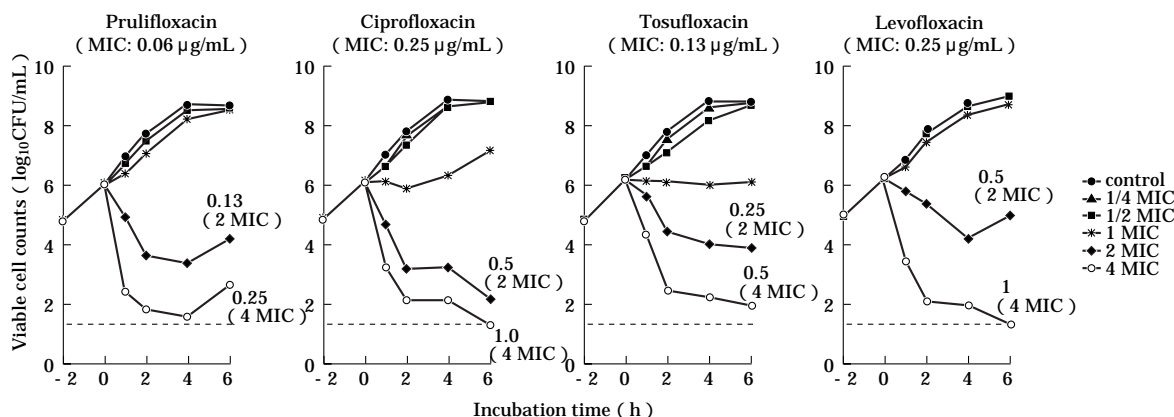


Fig. 4. Bactericidal activity of NM 394 and other drugs against *Escherichia coli* No.27.

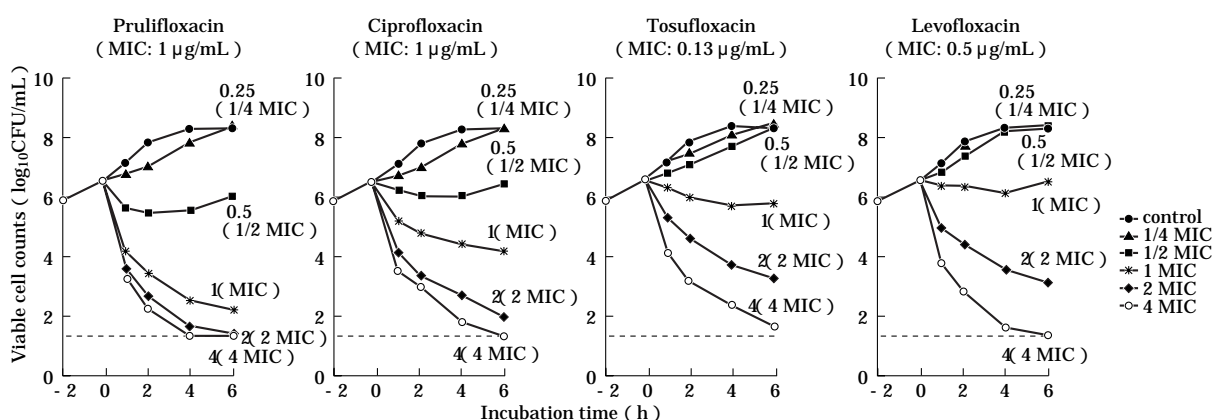


Fig. 5. Bactericidal activity of NM 394 and other drugs against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* No.73.

種抗菌薬に耐性化傾向にある臨床分離 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *S. marcescens*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* に対して、ニューキノロン系薬 PUFX がどの程度有用かを検討した。

PUFXの活性本体であるNM 394の抗菌力は、*P. aeruginosa* に対して対照として用いたキノロン系薬6薬剤より強い傾向が見られた。特にLVFX耐性*P. aeruginosa* 43株に対するNM 394の抗菌力を対照キノロン系薬と比較した結果、NM 394のMICがCPFX, TFLX, FLRXおよびLVFXのMICより2倍ないしそれ以上MIC値が良好な菌株数は、それぞれ15株(34.9%), 37株(86%), 38株(88.4%)および31株(72.1%)であった。殺菌力の検討でも、NM 394は対照キノロン系薬より明らかな生菌数の減少を示した。NM 394の殺菌力の強さは、薬物の菌体内蓄積がofloxacinと比較して18から22倍以上あるいはCPFXと比較して5から7倍以上高いという結果を反映している可能性も考えられるが¹⁰⁾、この点については耐性機序の明らかな菌株を用いて今後検討すべきと考える。セフェム系薬耐性*E. coli*やESBL産生*E. coli*のなかには、その数%の株がキノロン系薬に対して耐性を示したが、今回調べ

た7抗菌薬のニューキノロン系薬のなかではNM 394の抗菌力がもっとも強かった。また、今回調べた経口-ラクタム系薬のなかでは、ESBL産生菌に対してFRPMが比較的良好な抗菌力を示した。

ESBL産生*K. pneumoniae*に対するNM 394の抗菌力は、TFLXと同等であった。一方、*H. influenzae*では-lactamaseによらないABPC耐性菌(BLNAR)が分離され注目されているが、かかる菌株に対してNM 394および対照のキノロン系薬はいずれも優れた抗菌力を示し、経口-ラクタム系薬のうちではCDTRがもっとも強い抗菌力を示した。また、*S. pneumoniae*による軽症患者にはペニシリン系薬の内服を行い、効果がみられなかったり、効果が乏しいときには、*S. pneumoniae*に良好な抗菌活性を示すニューキノロン系薬が使われている¹¹⁾。今回使用したPRSPはセフェム系薬であるCDTRに対するMIC₉₀は0.25 µg/mLおよびベネム系薬のFRPMのMIC₉₀は1 µg/mLであった。*S. pneumoniae*に対するNM 394の抗菌力はLVFXと同等であったが、TFLXやSPFXのそれより劣っていた。そのため、今後NM 394の肺への移行性をはじめとする体内動態を十分検証し、臨床使用に耐えられるか否かなど

の検討も必要がある。

欧米では、バンコマイシン耐性 enterococci (VRE) が免疫力の低下した患者における感染症で問題になっているが、本邦では、いまのところ VRE はごく限られている。今回実験に供した LVFX 耐性 *E. faecalis* は ABPC 感受性であり、LVFX 耐性 *E. faecium* に対する ABPC の MIC₈₀ 値は 32 µg/mL と高い MIC を示した。一方、*E. faecalis* に対する NM 394 の抗菌力は、CPF₁X および LVFX と同等、*E. faecium* に対して NM 394 は、CPF₁X, LVFX, SPFX と同等の抗菌力を示した。

E. cloacae および *S. marcescens* に対して、既存のニューキノロン系薬の抗菌力は比較的弱いとされている¹²⁻¹⁴⁾。今回、ABPC 耐性 *E. cloacae* および ABPC 耐性 *S. marcescens* に対する NM 394 の抗菌力を検討したところ、NM 394 は CPF₁X や TFLX と同等の抗菌力を示した。

ニューキノロン系薬への *P. aeruginosa* の耐性化傾向はかなり進み、その割合は 16% 強であった¹⁵⁾。しかし、尿中へ高い濃度で排泄される PUFX は、尿路系感染症に対しても治療効果が期待できよう¹⁶⁾。これに対し、呼吸器系などの感染症においては、血中濃度や喀痰中濃度から考えて PUFX 無効の *P. aeruginosa* の出現も無視し得ないため、キノロン系薬使用に際しては使用前の感受性検査が重要になってこよう。以上の結果に加えて NM 394 はセフェム系薬耐性 *E. coli*、ESBL 産生 *K. pneumoniae* や *E. coli*、β-ラクタム系薬耐性 *H. influenzae* (BLNAR)、*S. pneumoniae* (PRSP)、ABPC 耐性 *E. cloacae*、ABPC 耐性 *S. marcescens* に対しても優れた MIC を示したことから、かかる細菌による感染症の治療薬としてひとつの選択薬となろう。

文 献

- 1) 浅田和美, 桑原京子, 平松啓一, 他: NM 441 の細菌学的検討。Chemotherapy 44 (S-1) 19~25, 1996
- 2) 中塩哲士, 岩沢博子, 須佐千尋, 他: 新規経口キノロン薬 NM-441 の細菌学的評価。Chemotherapy 44 (S-1) 42~49, 1996
- 3) 嶋田 馨: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)。

- 日本臨床 44 (9) 190~199, 1986
- 4) 川上小夜子, 斧 康雄, 山本美和, 他: 帝京大学医学部附属病院における cefotaxime 耐性の *Escherichia coli* と *Klebsiella pneumoniae* の検出状況 第 1 報。感染症学雑誌 73: 1110~1115, 1999
- 5) Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J. Antimicrob. Chemother. 40: 135~136, 1997
- 6) Courvalin P: Resistance of enterococci to glycopeptides. Antimicrob. Agents Chemother. 34: 2291~2296, 1990
- 7) NCCLS: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard. Fifth edition, NCCLS Vol. 20 No. 2 2001
- 8) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会: 微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法)。Chemotherapy 38: 102~105, 1990
- 9) 二木芳人: ニューキノロン系。総合臨床 44: 1595~1599, 1995
- 10) 西野武志, 富井由文, 芝田和夫, 他: 合成化学療法剤 NM 441 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。Chemotherapy 44 (S-1) 56~69, 1996
- 11) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会: フローチャートに従った選択抗菌薬。日本呼吸器学会発行: 31~39, 2000
- 12) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. Antimicrob Agents Chemother 36: 2108~2117, 1992
- 13) Wakabe H, Mitsuhashi S: Comparative in vitro activities of a new quinolone, OPC-17116, possessing potent activity against gram-positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother 36: 2185~2191, 1992
- 14) Muratani T, Inoue M, Mitsuhashi S: In vitro activity of T-3761, a new fluoroquinolone. Antimicrob Agents Chemother 36: 2293~2303, 1992
- 15) 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。Japan J. Antibiotics 412 (26) 409~421, 2000
- 16) 中島光好, 植松俊彦, 小菅和仁: NM 441 の臨床第一相試験。Chemotherapy 44 (S-1) 180~206, 1996

Antibacterial activity of prulifloxacin against antibacterial drug resistant clinical isolates

Chieko Shimauchi¹⁾, Yoshio Hosaka¹⁾, Yumiko Nakano¹⁾, Hidero Kitasato¹⁾,
Yoko Komatsu¹⁾, Takashi Eda²⁾, Kazuo Hoshino²⁾,
Isamu Seto²⁾ and Matsuhisa Inoue¹⁾

¹⁾Department of Microbiology, Kitasato University, 1-15-1, Kitasato Sagamihara, Kanagawa 228-8555, Japan

²⁾BML Corporation

We studied the antibacterial effect of NM 394, the active ingredient of prulifloxacin (PUFX), a prodrug synthetic quinolone, on relatively recently isolated drug-resistant bacteria from clinical specimens *in vitro*. Quinolone, third-generation cephem, and carbapenem are antibacterial drugs designed not to be affected by drug resistance controlled by the transposable gene that caused problems in 1960-1979. After clinical use of third-generation cephem drugs having a wide antibacterial spectrum, MRSA isolation appeared to rise. Around 1995, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) that hydrolyze even third-generation cephem drugs were isolated in Japan. Carbapenem hydrolyzing *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens*, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* (VRE), β -lactamase nonproducing ampicillin (ABPC)-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR), etc., have also caused problems. NM 394 produced an antibacterial effect on 28 cephem-resistant *P. aeruginosa* isolates, 43 levofloxacin (LVFX)-resistant *P. aeruginosa* isolates, and 52 carbapenem-resistant *P. aeruginosa* isolates at MIC₅₀ of 0.5, 32 and 0.5 μ g/mL. This effect was equivalent or superior to that of control drugs norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPF), tosufloxacin (TFLX), fleroxacin (FLRX), sparfloxacin (SPFX), and levofloxacin (LVFX). MIC₉₀ of NM 394 against 24 cephem-resistant *E. coli* isolates and 28 ESBLs-producing *E. coli* isolates was 0.03 and 1 μ g/mL, showing antibacterial activity stronger than that of NFLX, CPF, TFLX, FLRX, SPFX, or LVFX. MIC₉₀ of NM 394 against 24 ESBLs-producing *K. pneumoniae*, 32 β -lactam drug-resistant *H. influenzae* isolates, 17 LVFX-resistant *E. faecalis* isolates, 18 LVFX-resistant *Enterococcus faecium* isolates, 30 ABPC-resistant *Enterobacter cloacae* isolates, and 20 ABPC-resistant *S. marcescens* isolates was 2, \leq 0.015, 32, 32, 1, and 2 μ g/mL, and NM 394 exhibited antibacterial activity equivalent or superior to 6 other new quinolone drugs. MIC₉₀ of NM 394 against 27 PRSP isolates was 0.5 μ g/mL, and activity was equivalent to that of LVFX but inferior to that of TFLX and of SPFX. Strong antibacterial activity of NM 394 was shown in short-time bactericidal effect on *P. aeruginosa* and *E. coli*, and activity was strong compared to that of CPF, TFLX, and LVFX.