

【原著・基礎】

耳鼻咽喉科領域由来の臨床分離株に対する prulifloxacin の抗菌活性

宇野 芳史

宇野耳鼻咽喉科クリニック*

(平成 17 年 7 月 6 日受付・平成 17 年 8 月 19 日受理)

2003 年 6 月から 2004 年 1 月の間に当院を受診した耳鼻咽喉科感染症から検出された臨床分離菌のうち, coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *Staphylococcus aureus*, α -*Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium* spp., *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* の計 7 菌種に対する prulifloxacin の薬剤感受性について検討を行った。CNS に対する MIC₈₀ および MIC₉₀ はいずれも 4.0 μ g/mL であり, その感受性分布は 0.125 μ g/mL と 4.0 μ g/mL に二峰性のピークをもつ分布を示していた。*S. aureus* に対する MIC₈₀ および MIC₉₀ はおのおの 0.5 μ g/mL と 8.0 μ g/mL であり, その感受性分布は 0.25 μ g/mL と 0.5 μ g/mL にピークをもつ分布を示していた。 α -*Streptococcus* に対する MIC₈₀ および MIC₉₀ はいずれも 4.0 μ g/mL であり, その感受性分布は 2.0 μ g/mL にピークをもつ分布を示していた。*S. pneumoniae* に対する MIC₈₀ および MIC₉₀ はいずれも 2.0 μ g/mL であり, その感受性分布は 1.0 μ g/mL と 2.0 μ g/mL にピークをもつ分布を示していた。*Corynebacterium* spp. に対する MIC₈₀ および MIC₉₀ はおのおの 8.0 μ g/mL と 32.0 μ g/mL であり, その感受性分布は 0.5 μ g/mL と 32.0 μ g/mL に二峰性のピークをもつ分布を示していた。*B. catarrhalis* に対する MIC₈₀ および MIC₉₀ はいずれも 0.125 μ g/mL であり, その感受性分布は 0.125 μ g/mL にピークをもつ分布を示していた。*H. influenzae* に対する MIC₈₀ および MIC₉₀ はいずれも 0.031 μ g/mL であり, その感受性分布は 0.031 μ g/mL にピークをもつ分布を示していた。他のニューキノロン系抗菌薬と比較するとグラム陽性菌に対しては, 最も感受性が良好であった gatifloxacin (GFLX) を除く, ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX) とほぼ同等の感受性を示しており, また, グラム陰性菌に対しては, GFLX, CPFX, LVFX とほぼ同等の感受性を示しており, 耳鼻咽喉科領域の感染症からの検出菌に対してはほぼ全般的に有効性が期待できるものと考えられた。

Key words: prulifloxacin, otorhinolaryngological infection, clinical isolat organism, MIC

Prulifloxacin (PUFX) は, 日本新薬株式会社中央研究所で創薬され, 日本新薬株式会社および明治製菓株式会社で共同開発されたプロドラッグ型ニューキノロン系合成抗菌薬である。本薬剤は, キノロン環骨格の 1 位と 2 位の S を介して 4 員環構造にして抗菌力を高め, さらに 7 位のピペラジン環にオキソジオキソレニルメチル基 (DMDO 基) を結合することにより吸収性を高めており, 経口投与後上部消化管より吸収された後, 速やかに代謝され DMDO 基が離脱した活性本体 NM394 となる¹⁾。この NM394 はグラム陰性菌, 特に *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力に優れ, 速やかな殺菌作用を示し, subMIC においても優れた殺菌力を有するといわれている²⁾。

今回われわれは, 耳鼻咽喉科領域感染症から検出された臨床分離株に対しこの PUFX の薬剤感受性について検討を行うとともに他の代表的な経口抗菌薬および注射用抗菌薬の薬剤感受性と比較検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

対象は, 2003 年 6 月から 2004 年 1 月の間に当院を受診し, 耳鼻咽喉科領域の急性感染症 (慢性中耳炎の急性増悪を含む) と診断された 63 症例から検出された臨床分離株 107 株である。対象症例の内訳は, 慢性中耳炎 (急性増悪) 11 例, 急性副鼻腔炎 48 例, 急性扁桃炎 2 例, 急性咽喉頭炎 2 例である。

2. 方法

上記の疾患から, 耳漏, 鼻汁, 扁桃膿, 咽頭拭い液をシードスワブ 2 号を用い採取した後, 岡山医学検査センターに送付し, 血液寒天培地およびチョコレート寒天培地を用い 35-5% 炭酸ガス培養で分離培養を行った。その後, 薬剤感受性測定のため, 分離培養された検出菌を明治製菓株式会社感染症研究所に送付し, 日本化学療法学会標準法 (微量液体希釈法)³⁾により, 各検出菌の minimum inhibitory concentration (MIC) について検討を行っ

*岡山県岡山市富原 3702 4

Table 1. Isolation of patients with chronic otitis media, acute sinusitis, tonsillitis and pharyngitis and laryngitis

Diagnosis	Species	No. of Strains
Chronic otitis media (Acute exacerbation) (11 cases)	CNS	3
	<i>Corynebacterium</i> spp.	6
	MSSA	6
	<i>Proteus</i> spp.	1
	<i>pseudomonas</i> spp.	1
Acute sinusitis (48 cases)	CNS	19
	<i>Branhamella catrrhalis</i>	7
	<i>Corynebacterium</i> spp.	5
	<i>H. influenzae</i>	18
	MRSA	1
	MSSA	9
	<i>Pseudomonas</i> spp.	1
	<i>S. agalactiae</i>	1
	<i>S. marcescens</i>	1
	<i>S. pneumoniae</i>	13
	<i>S. pyogenes</i>	1
Tonsillitis (2 cases)	- <i>Streptococcus</i>	8
	- <i>Streptococcus</i>	2
Pharyngitis & Laryngitis (2 cases)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
	<i>Neisseria</i> spp.	1
	CNS	1
	- <i>Streptococcus</i>	1

た。今回薬剤感受性に用いた薬剤は penicillin G (PCG), ampicillin (ABPC), amoxicillin (AMPC), cefditoren (CDTR), cefpodoxime (CPDX), cefdinir (CFDN), cefcapene (CFPN), faropenem (FRPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), biapenem (BIPM), imipenem (IPM), cefotaxime (CTX), ceftazidime (CZOP), cefaclor (CCL), fosfomicin (FOM), gatifloxacin (GFLX), ciprofloxacin (CPFX), levofloxacin (LVFX), prulifloxacin (PUFX), erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM), piperacillin (PIPC), ceftazidime (CAZ), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), gentamicin (GM), arbekacin (ABK) の 28 種類 (一部未測定薬剤あり) である。

II. 結 果

今回は 63 症例から 107 株が検出され、その内訳は、複数菌が検出された症例も含め、慢性中耳炎 (急性増悪) 11 例から 17 株、急性副鼻腔炎 48 例から 84 株、急性扁桃炎 2 例から 3 株、急性咽喉頭炎 2 例から 3 株である。その疾患ごとの検出菌の詳細については Table 1 に示す。また、検出菌の内訳は、グラム陽性菌は coagulase negative

Staphylococcus (CNS) 23 株、*Staphylococcus aureus* 16 株 (内 methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) 15 株、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 1 株)、 α -*Streptococcus* 11 株、*Streptococcus pyogenes* 1 株、*Streptococcus agalactiae* 1 株、*Streptococcus pneumoniae* 13 株、*Corynebacterium* spp. 11 株、グラム陰性菌は、*Branhamella catarrhalis* 7 株、*Neisseria* spp. 1 株、*Proteus* spp. 1 株、*Pseudomonas* 2 株、*Haemophilus influenzae* 18 株、*Klebsiella pneumoniae* 1 株、*Serratia marcescens* 1 株であった (Table 2)。

薬剤感受性については、全検出株について行ったが、今回は、5 株以上検出された菌種について検討を行った。すなわち、CNS、*S. aureus*、 α -*Streptococcus*、*S. pneumoniae*、*Corynebacterium*、*B. catarrhalis*、*H. influenzae* の計 7 菌種において薬剤感受性の検討を行った (Table 3 a-g)。

まず、CNS であるが、PUFX の MIC₅₀、MIC₉₀ はいずれも 4.0 μ g/mL であった。これを他の検討した抗菌薬と比較検討してみると、MIC₈₀ は良好な順に IPM が 0.25 μ g/mL、ABK が 0.5 μ g/mL、FRPM と PAPM が 1.0 μ g/

Table 2. Number of organism isolated

Gram (+)		Gram (-)	
CNS	23	<i>B. catarrhalis</i>	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	16	<i>Neisseria</i> spp.	1
MSSA	15	<i>H. influenzae</i>	18
MRSA	1	<i>K. pneumoniae</i>	1
- <i>Streptococcus</i>	11	<i>Proteus</i> spp.	1
<i>S. pyogenes</i>	1	<i>Pseudomonas</i> spp.	2
<i>S. agalactiae</i>	1	<i>S. marcescens</i>	1
<i>S. pneumoniae</i>	13		
<i>Corynebacterium</i> spp.	11		
Total	76	Total	31

mL MEPM, BIPM, GFLX が 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。PUFX と同じ 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の抗菌薬は, PCG, AMPC, CDTR, CFPN, CPFEX であった。MIC₉₀ は良好な順に, ABK が 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, FRPM, PAMP, BIPM, IPM, GFLX が 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。PUFX と同じ 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の抗菌薬は PCG, MEPM, CPFEX であった。すなわち今回検討した抗菌薬のうち PUFEX は全体の中程度の感受性を示していた。また, PUFEX の感受性分布を見てみると, 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に 2 峰性のピークをもつ分布を示していた。すなわち, 良好な感受性を示す株と感受性不良な株の二つに分かれていた (Table 3a)。

次に, *S. aureus* では, PUFEX の MIC₈₀, MIC₉₀ はおのおの 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 8.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。これを他の検討した抗菌薬と比較検討してみると, MIC₈₀ は良好な順に, GFLX が 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, FRPM, PAMP, MEPM, BIPM, IPM が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, PUFEX と同じ 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の抗菌薬は CPFEX と ABK であった。MIC₉₀ は良好な順に, FRPM, PAMP, MEPM, BIPM, IPM が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CDTR と ABK が 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, GFLX が 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CFPN が 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。PUFX と同じ 8.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の抗菌薬は PCG, AMPC, FOM, CPFEX, CAZ, SBT/CPZ であった。すなわち, 今回検討した抗菌薬のうち PUFEX は MIC₈₀ では良好な, MIC₉₀ ではやや不良な感受性を示していた。また, PUFEX の感受性分布を見てみると, 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ にピークをもつ分布を示していた。そして, 8.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 16.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に 1 株ずつ分布しており, このため, MIC₉₀ が 8.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と悪かったものと思われた (Table 3b)。

次に, α -*Streptococcus* では, PUFEX の MIC₈₀, MIC₉₀ はいずれも 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。これを他の検討した抗菌薬と比較検討してみると, MIC₈₀ は良好な順に, PAMP が 0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$, FRPM, BIPM, IPM が 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CDTR, CFPN, MEPM, CTX が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, PCG,

CZOP, GFLX が 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ABPC, AMPC, CPDX, CFDN が 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, LVFX, CAM が 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。PUFX と同じ 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の抗菌薬は, CCL, CPFEX, EM であった。MIC₉₀ は良好な順に, PAMP が 0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$, BIPM, IPM が 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, FRPM, MEPM が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, CDTR, CFPN, CTX, CZOP が 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, PCG, ABPC, AMPC, CPDX, CFDN, GFLX が 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$, LVFX, CAM が 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。PUFX と同じ 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の抗菌薬は, CPFEX であった。すなわち今回検討した抗菌薬のうち PUFEX は不良な感受性を示していた。また PUFEX の感受性分布を見てみると, 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ にピークをもつ分布を示しており, 分布そのものも右方に分布していた (Table 3c)。今回検討した *S. pneumoniae* は, penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) は 6 株, penicillin-intermediate-resistant *S. pneumoniae* (PISP) は 3 株, penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) は 4 株であった。これらの *S. pneumoniae* に対する PUFEX の MIC₈₀, MIC₉₀ はいずれも 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。これを他の検討した抗菌薬と比較検討してみると, MIC₈₀ は良好な順に, PAMP が 0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$, IPM が 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, FRPM, MEPM, BIPM が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, GFLX が 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AMPC, CDTR, CFPN, CTX が 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。PUFX と同じ 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の抗菌薬は PCG, ABPC, CPDX, CZOP, CPFEX, LVFX であった。MIC₉₀ は良好な順に, PAMP が 0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$, MEPM, BIPM, IPM が 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, FRPM, GFLX が 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AMPC, CDTR, CFPN, CTX が 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。PUFX と同じ 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の抗菌薬は PCG, ABPC, CZOP, CPFEX, LVFX であった。すなわち今回検討した抗菌薬のうち PUFEX は中等度の感受性を示していた。また PUFEX の感受性分布を見てみると, 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ にピークをもつ分布を示しており, 分布そのものも全体の中央に分布していた

Table 3 a. Susceptibility distribution of clinical isolates of CNS (N = 23)

CNS	0.004	0.008	0.015	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
PCG				3	1		3	4	3	2	5	2						1	4	4
AMPC					2	2	1	7	1	3	4	3						0.5	4	8
CDTR						3	5	2	3	4	3	2	1					1	4	8
CFPN						1	5	4	1	4	5	2	1					2	4	8
FRPM					2	6	4	3	5	1	1	1						0.5	1	2
PAPM							17		3	1	2							0.25	1	2
MEPM							10	1	5	3	2	2						1	2	4
BIPM							12	3	3	3		2						0.25	2	2
IPM							19		1	1	2							0.25	0.25	2
FOM									9	3		2			2	1	6	2	> 128	> 128
GFLX					1	11	4		1	6								0.125	2	2
CPFX					1	8	7			2	4	1						0.25	4	4
PUFX (UFX)					3	10	3			2	4		1					0.125	4	4
CAM						9	9					1		2	2			0.25	8	32
AZM							2	15	1					5				0.5	32	32
PIPC									12	1	5	3	2					1	8	8
CAZ											6	6	5	6				8	32	32
SBT/CPZ									4	6	6	7						4	8	8
GM							16					2	2	2	1			0.25	16	32
ABK								22	1									0.5	0.5	0.5

Table 3 b. Susceptibility distribution of clinical isolates of *S. aureus* (N = 16)

<i>S. aureus</i>	0.004	0.008	0.015	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	> 8	16	> 16	32	> 32	64	128	> 128	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	
PCG				3	1			3		2	3	3		1(1)								2	8	8
AMPC							4		3	3	3	2		1(1)								2	4	8
CDTR								2	13					1(1)								1	1	1
CFPN									7	7	1				1(1)							2	2	4
FRPM						12	3						1(1)									0.125	0.25	0.25
PAPM							15							1(1)								0.25	0.25	0.25
MEPM							15								1(1)							0.25	0.25	0.25
BIPM							15								1(1)							0.25	0.25	0.25
IPM							15								1(1)							0.25	0.25	0.25
FOM									6	4	2	3									1(1)	4	8	8
GFLX					3	11				1(1)		1										0.125	0.125	2
CPFX						1	7	6				2(1)										0.5	0.5	8
PUFX (UFX)						2	6	6				1(1)		1								0.5	0.5	8
CAM							7	3												6(1)		0.5	> 32	> 32
AZM								1	9											6(1)		1	32	32
PIPC									4	3	2	3		2					1		1(1)	4	16	64
CAZ											1	14									1(1)	8	8	8
SBT/CPZ										1	11	3										4	8	8
GM						2	6	4	1(1)									1		2		0.25	1	64
ABK							6	7	3(1)													0.5	0.5	1

Table 3 c. Susceptibility distribution of clinical isolates of *-Streptococcus* (N = 11)

<i>-Streptococcus</i>	0.004	0.008	0.015	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
PCG			1	4	1	2		1	2								0.063	0.5	1
ABPC				3	2	1	1	1	3								0.125	1	1
AMPC			2	4			1	1	3								0.031	1	1
CDTR			1	3	3	1	1	2									0.063	0.25	0.5
CPDX			1	1	3		2	1	2	1							0.25	1	1
CFDN			1		2	2	2		3	1							0.25	1	1
CFPN			2	2	2	2	1	1	1								0.063	0.25	0.5
FRPM			2	3	1	3	1	1									0.063	0.125	0.25
PAPM		2	2	1	5		1										0.063	0.063	0.063
MEPM		1	3	3			3	1									0.031	0.25	0.25
BIPM		1	4	1	2	2			1								0.031	0.125	0.125
IPM	1	1	2	1	3	2		1									0.063	0.125	0.125
CTX			1	2	2	2	2	1	1								0.125	0.25	0.5
CZOP				1	2	3	1	3	1								0.125	0.5	0.5
CCL						1		1	4	1	2			1	1		1	4	32
FOM											1	1	2	5		2	32	32	128
GFLX							4	5	2								0.5	0.5	1
CPFY									4	4	2	1					2	4	4
LVFX									7	4							1	2	2
PUFX (UFX)								1	1	6	2	1					2	4	4
EM						2	1			4	2	1	1				2	4	8
CAM					2		1		4	3		1					1	2	2
AZM							2	1		1	3	3		1			4	8	8

Table 3 d. Susceptibility distribution of clinical isolates of *S. pneumoniae* (N = 13)

<i>S. pneumoniae</i>	0.004	0.008	0.015	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	> 32	64	128	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
PCG			1		5	1	1		1	4								0.25	2	2
ABPC			1		4	2			1	4	1							0.125	2	2
AMPC			1	2	2	1			7									1	1	1
CDTR					1	2	3	3	4									0.25	1	1
CPDX							2	3	1	5	2							2	2	4
CFDN							5	1		1	5	1						2	4	4
CFPN						1	4	3	5									0.5	1	1
FRPM			6	1		1	3	2										0.031	0.25	0.5
PAPM	4	2	1	2	3	1												0.015	0.063	0.063
MEPM		2	4	1	1		4	1										0.031	0.25	0.25
BIPM		2	5		1	2	3											0.015	0.25	0.25
IPM	1	4	1	1	2	2	2											0.031	0.125	0.25
CTX							6	2	4	1								0.5	1	1
CZOP							3	3	3	4								1	2	2
CCL									6			1	1	2		3		8	64	64
FOM													10	3				16	32	32
GFLX							11	2										0.25	0.5	0.5
CPFX								1	6	6								1	2	2
LVFX									10	3								1	2	2
PUFX (UFX)							1	1	5	5	1							1	2	2
EM						3	1				3	6						4	8	8
CAM					1	2	1			2	1				6			4	> 32	> 32
AZM							3	1				4	5					8	16	16

Table 3 e. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Corynebacterium* spp. (N = 11)

<i>Corynebacterium</i> spp.	0.004	0.008	0.015	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	> 16	32	64	128	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
PCG				4		2	1	1	2	1								0.125	1	1
ABPC				1	3	1	1	1	1	1	1	1						0.25	2	4
AMPC				1	3		2	1	1	2	1							0.25	2	2
CDTR					4	2		2	1	1	1							0.125	1	2
CPDX						4	1	1		2	1		1	1				0.5	4	16
CFDN				4		3	1	2	1									0.125	0.5	0.5
CFPN					4		2	2	2		1							0.25	1	1
FRPM					4	2	1	2	1	1								0.125	0.5	1
PAPM	4	1		3	1	1	1											0.031	0.063	0.125
MEPM		1	3	1	1	3	1		1									0.063	0.125	0.25
BIPM			2	2	2	1	1	2	1									0.063	0.5	0.5
IPM	1	4	1	2	1			2										0.015	0.063	0.5
CTX					3	1		2	1	2	2							0.5	2	4
CZOP				1	3	1	1	1	1		1		2					0.25	4	16
CCL				1	3	1		2	1	3								0.5	2	2
FOM												1				1	9	128	128	128
GFLX						1		7			1	2						0.5	4	8
CPFEX							1	2	2	4			1		1			2	2	16
LVFX							1	4	3				1		2			1	16	32
PUFX (UFX)							1	4		2	1	1			2			2	8	32
EM				1	1		1			1	1	2	1		3			8	32	32
CAM				1	1	1			1	2	1	1			3			2	32	32
AZM							2		1				8					16	16	16

Table 3 f. Susceptibility distribution of clinical isolates of *B. catarrhalis* (N = 7)

<i>B. catarrhalis</i>	0.004	0.008	0.015	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	> 16	32	64	128	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
PCG								1		2		2	1	1				8	16	> 16
ABPC					1			1	1	1	1	1	1					2	8	16
AMPC				1				1	1	1	1	1	1					2	8	16
CDTR			2			1	2	1	1									0.25	0.5	1
CPDX						1	2		3	1								1	1	2
CFDN						2	2	3										0.25	0.5	0.5
CFPN			1	1		1	1		3									0.25	1	1
FRPM				1	2	1		2	1									0.125	0.5	1
PAPM	3		2	1	1													0.015	0.031	0.063
MEPM	5	2																0.004	0.008	0.008
BIPM			3	1	3													0.031	0.063	0.063
IPM	1	1	1	1	2		1											0.031	0.063	0.25
CTX				1	1	1		2	2									0.5	1	1
CZOP							2		1	1	3							2	4	4
CCL							1	2	2		2							1	4	4
FOM												5	1		1			8	16	32
GFLX				1	5	1												0.063	0.063	0.125
CPFX					6	1												0.063	0.063	0.125
LVFX					3	4												0.125	0.125	0.125
PUFX (UFX)					2	5												0.125	0.125	0.125
EM							4	2	1									0.25	0.5	1
CAM						5	1	1										0.125	0.25	0.5
AZM					2	5												0.125	0.125	0.125

Table 3 g. Susceptibility distribution of clinical isolates of *H. influenzae* (N = 18)

<i>H. influenzae</i>	0.004	0.008	0.015	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
PCG							1	7			4	6					4	8	8
ABPC							2	6	2	3	4	1					1	4	4
AMPC				1	1			6	4		2	1	3				1	8	16
CDTR			5	3		2	3	4	1								0.125	0.5	0.5
CPDX					4	3				3	2	5					2	8	8
CFDN							3	5		1	4	3	2				2	8	16
CFPN			3	5				1		6	3						0.5	2	2
FRPM								10	1	2	3	2					0.5	4	4
PAPM					1		4	5	6	2							0.5	1	1
MEPM				1	8	2	6		1								0.063	0.25	0.25
BIPM				1			2	5	2	2	2	4					1	8	8
IPM						1		8	6	2	1						0.5	1	2
CTX			3	5				1	6	2							0.5	1	1
CZOP						3	5				1	3	4	2			4	16	16
CCL										4	3	2	2	2	5		8	64	64
FOM						4	2	2	2				1		2	5	1	128	128
GFLX		8	10														0.015	0.015	0.015
CPFEX		2	13	3													0.015	0.015	0.031
LVFX		2	7	9													0.015	0.031	0.031
PUFX (UFX)		2	4	11	1												0.031	0.031	0.031
EM											7	9	2				8	8	16
CAM											4	9	5				8	16	16
AZM									6	9	2	1					2	2	4

(Table 3 d)

Corynebacterium spp. では, PUFX の MIC₈₀, MIC₉₀ はおのおの 8.0 µg/mL, 32.0 µg/mL であった。これを他の検討した抗菌薬と比較検討してみると, MIC₈₀ は良好な順に, PAMP と IPM が 0.063 µg/mL, MEPM が 0.125 µg/mL, CFDN, FRPM, BIPM が 0.5 µg/mL, PCG, CDTR, CFPN が 1.0 µg/mL, ABPC, AMPC, CTX, CCL, CPFX が 2.0 µg/mL, CPDX, CZOP, GFLX が 4.0 µg/mL であった。PUFX と同じ 8.0 µg/mL は今回検討した抗菌薬の中にはなかった。MIC₉₀ は良好な順に, PAMP が 0.125 µg/mL, MEPM が 0.25 µg/mL, CFDN, BIPM, IPM が 0.5 µg/mL, PCG, CFPN, FRPM が 1.0 µg/mL, AMPC, CDTR, CCL が 2.0 µg/mL, ABPC, CTX が 4.0 µg/mL, GFLX が 8.0 µg/mL, CPDX, CZOP, CPFX, AZM が 16.0 µg/mL であった。PUFX と同じ 32.0 µg/mL の抗菌薬は LVFX, EM, CAM であった。すなわち今回検討した抗菌薬のうち PUFX は不良な感受性を示していた。また PUFX の感受性分布を見てみると, 0.5 µg/mL と 32.0 µg/mL に 2 峰性のピークをもつ分布を示していた。すなわち, 良好な感受性を示す株と感受性不良な株の二つに分かれていた (Table 3 e)

B. catarrhalis では, PUFX の MIC₈₀, MIC₉₀ はいずれも 0.125 µg/mL であった。これを他の検討した抗菌薬と比較検討してみると, MIC₈₀ は良好な順に, MEPM が 0.008 µg/mL, PAMP が 0.031 µg/mL, BIPM, IPM, GFLX, CPFX が 0.063 µg/mL であった。PUFX と同じ 0.125 µg/mL の抗菌薬は, LVFX, AZM であった。MIC₉₀ は良好な順に, MEPM が 0.008 µg/mL, PAMP, BIPM が 0.063 µg/mL であった。PUFX と同じ 0.125 µg/mL の抗菌薬は, GFLX, CPFX, LVFX, AZM であった。すなわち今回検討した抗菌薬のうち PUFX は不良な感受性を示していた。また PUFX の感受性分布を見てみると, 0.125 µg/mL にピークをもつ分布を示していた (Table 3 f)

今回検討した *H. influenzae* は, β-lactamase negative ampicillin susceptible *H. influenzae* (BLNAS) は 10 株, β-lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) は 7 株, β-lactamase positive ampicillin resistant *H. influenzae* (BLPAR) は 1 株であった。これらの *H. influenzae* に対する PUFX の MIC₈₀, MIC₉₀ はいずれも 0.031 µg/mL であった。これを他の検討した抗菌薬と比較検討してみると, MIC₈₀ は良好な順に, GFLX, CPFX が 0.015 µg/mL であり, PUFX と同じ 0.031 µg/mL の抗菌薬は LVFX であった。MIC₉₀ は良好な順に, GFLX が 0.015 µg/mL であり, PUFX と同じ 0.031 µg/mL の抗菌薬は CPFX, LVFX であった。すなわち, 今回検討した抗菌薬のうち, PUFX は非常に良好な感受性を示していた。また PUFX の感受性分布を見てみると 0.031 µg/mL にピークをもつ分布を示していた (Table 3 g)

III. 考 察

ニューキノロン系合成抗菌薬は, 最初に開発された norfloxacin (NFLX) 以来, LVFX まで 10 数種類が開発され, 現在臨床にて使用されている。ニューキノロン系合成抗菌薬は, 開発された初期には, グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広くその抗菌活性を示し, 臨床で幅広く使用され, 非常に良好な治療成績を示してきた。しかし, そのため, 乱用気味に多数使用され, その結果, 現在では, いずれの細菌においても耐性菌の出現が問題となっており, 今後ますます耐性菌の検出頻度が上昇することが危惧されている。しかしながら, ニューキノロン系合成抗菌薬は, 1993 年に発売された LVFX 以来本邦では, 新規のニューキノロン系合成抗菌薬は発売されていない。今回検討した PUFX は, プロドラッグ型ニューキノロン系合成抗菌薬であり, キノロン環骨格の 1 位と 2 位の S を介して 4 員環構造にして抗菌力を高め, さらに 7 位のピペラジン環にオキソジオキソレニルメチル基 (DMDO 基) を結合することにより吸収性を高めており, 経口投与後上部消化管より吸収された後, 速やかに代謝され DMDO 基が離脱した活性本体 NM394 となる¹⁾。この NM394 はグラム陰性菌, 特に *P. aeruginosa* に対する抗菌力に優れ, 速やかな殺菌作用を示し, subMIC においても優れた殺菌力を有するといわれている²⁾。

耳鼻咽喉科領域の感染症においても, 急性中耳炎, 急性副鼻腔炎の起炎菌である *S. pneumoniae* での penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) あるいは *H. influenzae* での β-lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) といった耐性菌の増加が問題となっている⁴⁾。また, 慢性中耳炎で検出される *P. aeruginosa* の抗菌薬に対する耐性化が問題となっており, 手術前に耳漏を停止し, 良好な状態で手術を行うために術前に入院治療が必要な症例も増加している。今回は, これら耳鼻咽喉科感染症から検出された細菌に対する PUFX の薬剤感受性の検討を行った。

1. 各疾患からの検出菌について

慢性中耳炎の急性増悪症例からは, MSSA, *Corynebacterium* spp., CNS の検出が多くみられた。この結果は従来の報告と同様で^{5,6)}, 慢性中耳炎の急性増悪症例では, やはり, ブドウ球菌属の関与が大きいものと考えられた。急性副鼻腔炎症例からは, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis* の上気道感染症の起炎菌 3 菌種で, 急性副鼻腔炎症例からの検出菌 84 株中 38 株 (45.2%) を占めていた。また, それ以外には, CNS, MSSA, α-*Streptococcus* が比較的多く検出されていた。この結果も従来の報告とほぼ同様であったが, 従来の報告では, α-*Streptococcus* を常在菌としているが, 今回の検討では, 急性副鼻腔炎症例から検出された α-*Streptococcus* 8 株のうち 6 株が単独で検出されていたため, 今回は検討に含めた。また, 急性扁桃炎, 急性咽

喉頭炎症例からの検出菌には今回検討した症例数が少ないため、一定の傾向を認めなかった。

2. 各検出菌に対する各抗菌薬の感受性について

CNS に対しては、最も感受性が良かったのは、MIC₈₀ では、カルバペネム系抗菌薬であり、続いてニューキノロン系、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬の順に良好な感受性を示していた。MIC₉₀ では、カルバペネム系抗菌薬とニューキノロン系抗菌薬の感受性はほぼ同等であり、いずれも MIC が 2.0 µg/mL から 4.0 µg/mL の間に存在していた。この傾向は、耳鼻咽喉科感染症研究会における第 2 回サーベイランスの結果とほぼ同様であった⁵⁾。このサーベイランスでは、カルバペネム系抗菌薬の感受性については検討を行っていないが、ニューキノロン系、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬の順に良好な感受性を示した点は同様であった。今回の検討では、CNS に対し、PUFX は 2 峰性の分布を示したが、他のニューキノロン系抗菌薬でも同様の 2 峰性の分布を示しており、また、おのおの株の MIC も 1 管の違いを認めた株もあったがほぼ同様の感受性を示しており、今回検討した CNS には、ニューキノロン系抗菌薬全般に対し耐性をもつ株が存在したものと考えられる。

S. aureus に対しては、MIC₈₀ においては、ニューキノロン系の GFLX が最も良好な感受性を示していたが、MIC₉₀ においてはカルバペネム系抗菌薬の感受性が全体的に最も良好であった。ペニシリン系、セフェム系抗菌薬の中では CDTR が MIC₈₀、MIC₉₀ とも 1.0 µg/mL と良好であったが、この系統の他の抗菌薬はいずれも感受性は不良であった。また、ニューキノロン系は、MIC₈₀、MIC₉₀ とも GFLX が最も良好であったが、他はいずれも感受性は不良であった。この傾向は、耳鼻咽喉科感染症研究会における第 2、3 回サーベイランスの結果とほぼ同様であった^{5,6)}。特に第 3 回のサーベイランスでは PAMP の感受性の検討が行われているが、今回とほぼ同様の結果であった⁶⁾。また、ABK、VCM、TEIC といった抗 MRSA 薬の検討が行われており、良好な結果が示されている。今回の検討ではこれらのうち ABK のみ感受性測定を行ったが、MIC₈₀ が 0.5 µg/mL、MIC₉₀ が 1.0 µg/mL と良好な感受性を示していた。

α -*Streptococcus* に対しては、MIC₈₀、MIC₉₀ ともカルバペネム系抗菌薬の感受性が最も良好であった。引き続いて、ペニシリン系、セフェム系の抗菌薬の感受性が良好であったが、ニューキノロン系抗菌薬の感受性は比較的感受性が不良であった。ニューキノロン系抗菌薬の中で、GFLX の感受性はペニシリン系、セフェム系の抗菌薬と同等の感受性を示していた。従来 α -*Streptococcus* は、常在菌として考えられてきたが、単独で検出された場合や検出された菌量が多い場合、起炎菌と考えるべきであり、その場合には、今回の結果からは、ペニシリン系あるいはセフェム系抗菌薬を投与すべきであろう。

S. pneumoniae に対しては、MIC₈₀、MIC₉₀ ともカルバペネム系抗菌薬の感受性が最も良好であった。引き続いて、ペニシリン系、一部のセフェム系抗菌薬 (CDTR、CFPN、CTX) の感受性が良好であった。また、ニューキノロン系抗菌薬は、GFLX が 0.5 µg/mL と良好な感受性を示した以外は、他のニューキノロン系の抗菌薬は、MIC₈₀、MIC₉₀ とも 2.0 µg/mL と中等度の感受性を示していた。この傾向は、耳鼻咽喉科感染症研究会における第 2、3 回サーベイランスの結果とほぼ同様であった^{5,6)}。特に、セフェム系抗菌薬の中では、感受性が良好なものとは不良なものが明らかである。この傾向は当院での今までのサーベイランスの結果あるいは最近行われた感受性の検討の結果と同様であり、この系統の抗菌薬を *S. pneumoniae* に使用する場合には特に注意を要すると考えられる。

Corynebacterium spp. に対しては、MIC₈₀、MIC₉₀ ともやはりカルバペネム系抗菌薬の感受性が良好であった。引き続いてペニシリン系、セフェム系抗菌薬の感受性が良好であったが、これらの系統の感受性は、おのおの薬剤により感受性にはかなり差が認められた。また、ニューキノロン系抗菌薬は、全体にその感受性は不良であった。今回の検討では、*Corynebacterium* spp. に対し、PUFX は 2 峰性の分布を示したが、他のニューキノロン系抗菌薬でも同様の 2 峰性の分布を示しており、また、おのおの株の MIC もほぼ同様の感受性を示しており、今回検討した *Corynebacterium* spp. には、ニューキノロン系抗菌薬全般に対し耐性をもつ株が存在したものと考えられる。

B. catarrhalis に対しては、MIC₈₀、MIC₉₀ とも、カルバペネム系、ニューキノロン系がほぼ同等の良好な感受性を示した。引き続いてマクロライド系抗菌薬の感受性が良好であったが、ペニシリン系抗菌薬の感受性は不良であった。これは、*B. catarrhalis* は現在大多数のものが β ラクタマーゼ産生株であることがその要因であると考えられる。このことは、耳鼻咽喉科感染症研究会における第 3 回サーベイランスで β ラクタマーゼ阻害薬を含むペニシリン系抗菌薬の感受性が比較的良好であったことから明らかである⁶⁾。

H. influenzae に対しては、MIC₈₀、MIC₉₀ とも、ニューキノロン系抗菌薬の感受性が最も優れており、今回検討した 4 薬剤では、いずれも、0.015 ~ 0.031 µg/mL であり、GFLX がやや感受性が良好であったのを除きその感受性に差は認められなかった。引き続いて BIPM を除くカルバペネム系抗菌薬の感受性が良好であった。そのうちでも MEPM の感受性が良好であった。ペニシリン系抗菌薬は全体的に感受性が不良であったが、セフェム系抗菌薬は CDTR のように感受性が良好なものから CFDN のように感受性が不良なものまでさまざまであった。また、マクロライド系抗菌薬は、全体的に感受性が不良であっ

た。この傾向は、耳鼻咽喉科感染症研究会における第2, 3回サーベイランスの結果とほぼ同様であった^{5,6)}。また、最近では、杉田が行った検討でも同様の傾向を示しており⁷⁾、*Haemophilus influenzae* に対してはニューキノロン系抗菌薬が現在のところ非常に優れた感受性を示すことが再確認された。

3. PUFX と他のニューキノロン系抗菌薬との比較

今回検討を行った細菌に対しては、グラム陽性菌に対してもグラム陰性菌に対しても GFLX が最も良好な感受性を示した。しかし、グラム陽性菌に対する感受性がやや弱いといわれている PUFX の感受性は、LVFX あるいは CPFX とほぼ同様であり、特に感受性が低いということはなかった。すなわち、最近レスピラトリーキノロンといわれている GFLX および LVFX と比較しても PUFX の感受性が特に劣っているということはなく、耳鼻咽喉科領域の感染症に対し十分にその抗菌力の効果が期待できるものと考えられた。現在まで報告されている PUFX の薬剤感受性の検討でも、ほぼ同様の結果が得られている^{8,9)}。代表的呼吸器感染症の起炎菌である *S. pneumoniae* に対する感受性結果は MIC₉₀ で 1.0~2.0 μg/mL と報告されており、レスピラトリーキノロンといわれている GFLX および LVFX と比較しても 1~2 管の違いであり、また、*H. influenzae* に対しては、ほぼ同様の感受性結果を示していた。今回は感受性の検討は行わなかったが、代表的グラム陰性菌である *P. aeruginosa* に対しては、最も良好な感受性を示すニューキノロン系抗菌薬の一つであり^{10,11)}、耳鼻咽喉科領域の感染症においては、ほぼ全般的に有効性が期待できる抗菌薬の一つであると考えられた。

4. PUFX とニューキノロン系抗菌薬以外の抗菌薬との比較

今回検討を行った細菌に対しては、*H. influenzae* を除けば、カルバペネム系抗菌薬が最も良好な感受性を示した。*H. influenzae* に対しては、MEPM が 0.25 μg/mL であったのを除くといずれも 1 μg/mL 以上であった。それに対し、ニューキノロン系抗菌薬は GFLX が 0.015 μg/mL であり PUFX を含む他の 3 薬剤は 0.031 μg/mL と良好な感受性を示していた。他の細菌に対しては、 α -*Streptococcus* において、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬の感受性が比較的良好であったのを除くと、他の細菌においては、いずれもニューキノロン系抗菌薬と同等か劣る感受性を示していた。また、上記に示したように、PUFX は現在レスピラトリーキノロンといわれる GFLX および LVFX とほぼ同様か *P. aeruginosa* のように耐性化が進んでいる細菌に対しては最も優れた感受性を示していた。このことから、PUFX は、一部の細菌を除いて、耳鼻咽喉科領域の感染症から検出される検出菌に対して良好な感受性を示していた。一方、PUFX の耳鼻咽喉科領域における体内動態は、PUFX 200 mg 単回投与で、中耳

粘膜で 0.13~21.64 μg/g¹²⁾、鼻茸で 0.35~0.40 μg/g¹³⁾、上顎洞、篩骨洞粘膜で 0.24~1.47 μg/g^{12,14,15)}、口蓋扁桃で 0.17~1.79 μg/g^{12,13,15)} 移行し、血清中濃度の 0.52~58.2 倍移行するといわれている^{12~15)}。また、症例によっては、検出される細菌の MIC がこの値より大きくても除菌されたり十分な臨床効果が得られたりする症例があるといわれている。これは、ニューキノロン系抗菌薬の特徴の一つである subMIC における優れた殺菌力により高い細菌学的効果が得られるためと考えられている。すなわち、このような点からも、現在のところ PUFX は、耳鼻咽喉科領域の感染症に対し、十分な効果が期待できるものと考えられた。

文 献

- 1) Morino A, Okuyama Y, Momota K, et al: Pharmacokinetics of NM441, a new quinolone, in laboratory animals. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Anaheim, 1992
- 2) 名出頼男, 副島林造: 第 42 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. NM441, 名古屋, 1994
- 3) 日本化学療法学会: 微量液体希釈法による MIC 測定法 日本化学療法学会標準法. Chemotherapy 38: 103~105, 1990
- 4) 宇野芳史: 1998-2000 年に小児急性中耳炎症例から検出された *Streptococcus pneumoniae* の抗菌薬感受性の変化. 日化療会誌 50: 854~869, 2002
- 5) 馬場駿吉, 高坂知節, 市川銀一郎, 他: 第 2 回耳鼻咽喉科領域感染症研究会全国サーベイランス結果報告. 日耳鼻感染症研究会会誌 18: 48~63, 2000
- 6) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 他: 第 3 回耳鼻咽喉科領域感染症研究会全国サーベイランス結果報告. 日耳鼻感染症研究会会誌 22: 12~23, 2004
- 7) 杉田麟也: Gatifloxacin の急性細菌性副鼻腔炎への有用性. 日化療会誌 53: 134~141, 2005
- 8) 井上松久, 久我明男, 海江田哲, 他: キノロン系経口抗菌薬 プルリフロキサシンの in vitro 抗菌力及び臨床的ブレイクポイントにおける感性率の比較検討. Jpn J Antibiotics 53: 593~607, 2000
- 9) 荒明美奈子, 原 哲郎, 渡部宏臣: 新規経口キノロン薬 prulifloxacin の in vitro 抗菌力. Jpn J Antibiotics 55: 778~790, 2002
- 10) Ozaki M: In vitro antibacterial activity of a new quinolone, NM441. Antimicrob Agents Chemother 35: 2490~2495, 1991
- 11) Ozaki M: In vivo evaluation of NM441 a new thiazetone quinolone derivative. Antimicrob Agents Chemother 35: 2496~2499, 1991
- 12) 新川 敦, 木村栄成, 出井教雄, 他: 耳鼻咽喉科領域における NM441 の基礎的・臨床的検討. 日化療会誌 44 (Suppl 1) 518~525, 1996
- 13) 宮本直哉, 馬場駿吉, 横田 明, 他: 耳鼻咽喉科感染症に対する NM441 の基礎的・臨床的検討. 日化療会誌 44 (Suppl 1) 526~530, 1996
- 14) 川崎良明, 落合 薫, 久保 武, 他: 耳鼻咽喉科感染症に対する NM441 の基礎的・臨床的検討. 日化療会誌 44 (Suppl 1) 531~536, 1996
- 15) 松崎 勉, 大山 勝, 村野健三, 他: 耳鼻咽喉科感染症に対する NM441 の基礎的・臨床的検討. 日化療会誌 44 (Suppl 1) 537~542, 1996

In vitro activity of prulifloxacin against clinical isolates causing otorhinolaryngological infections

Yoshifumi Uno

Uno ENT Clinic, 3702 4 Tomihara, Okayama, Japan

Between June 2003 and January 2004, we studied the *in vitro* activity of prulifloxacin (PUFX) against clinical isolates causing otorhinolaryngological infection: coagulase negative *Staphylococcus* (CNS), *Staphylococcus aureus*, α -*Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium* spp., *Branhamella catarrhalis*, and *Haemophilus influenzae*.

1) MIC₈₀ and MIC₉₀ for CNS were 4.0 μ g/mL, and susceptibility distribution showed two peaks, at 0.125 μ g/mL and 4.0 μ g/mL.

2) MIC₈₀ and MIC₉₀ for *S. aureus* were 0.5 μ g/mL and 8.0 μ g/mL, and susceptibility distribution showed two peaks, at 0.25 μ g/mL and 0.5 μ g/mL.

3) MIC₈₀ and MIC₉₀ for α -*Streptococcus* were 4.0 μ g/mL, and susceptibility distribution showed one peak, at 2.0 μ g/mL.

4) MIC₈₀ and MIC₉₀ for *S. pneumoniae* were 2.0 μ g/mL, and susceptibility distribution showed two peaks, at 1.0 μ g/mL and 2.0 μ g/mL.

5) MIC₈₀ and MIC₉₀ for *Corynebacterium* spp. were 8.0 μ g/mL and 32.0 μ g/mL, and susceptibility distribution showed two peaks, at 0.5 μ g/mL and 32.0 μ g/mL.

6) MIC₈₀ and MIC₉₀ for *B. catarrhalis* were 0.125 μ g/mL, and susceptibility distribution showed one peak, at 0.125 μ g/mL.

7) MIC₈₀ and MIC₉₀ for *H. influenzae* were 0.031 μ g/mL, and susceptibility distribution showed one peak, at 0.031 μ g/mL.

Compared to other new quinolone antimicrobial agents for Gram-positive bacteria-except gatifloxacin (GFLX), which showed good activity-PUFX showed activity almost equal to that of ciprofloxacin (CPFX) and levofloxacin (LVFX). For Gram-negative bacteria, PUFX showed activity almost equal to that of GFLX, CPFX, and LVFX. We concluded that we get good results with PUFX in patients with otorhinolaryngological infection caused by the above strains.