

本邦における ofloxacin 耐性菌の現況

1986年から1988年にかけての分離状況と他の抗菌薬に対する感受性

後藤 元・後藤美江子・岡 慎一・島田 馨

東京大学医科学研究所感染症研究部*

清水 喜八郎

東京女子医科大学内科

五島 遼智子

東邦大学医学部微生物学教室

上野 一 恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

原 耕 平

長崎大学医学部第2内科

(平成元年9月13日受付・平成元年9月27日受理)

1986年12月より1988年5月までの1年6か月間に全国19施設において14菌種4,622株の臨床分離株を収集し、これを対象としてオフロキサシン (OFLX) に対する耐性菌の出現状況を検討した。対象菌株の感受性は、MIC 2000 システムを用いた微量液体培地希釈法により測定した。

対象となった14菌種中、*Staphylococcus aureus* (耐性菌比率 11%)、*Pseudomonas aeruginosa* (同 44%) の2菌種において耐性菌の増加傾向が認められた。このうち *S. aureus* については、OFLX 耐性株の94%は、いわゆるMRSAであり、これに対しては、ミノサイクリンおよびイミペネム (IPM) が抗菌力を維持していた。OFLX 耐性 *P. aeruginosa* は、尿、膿、胆汁、喀痰検体において、いずれも40%以上の分離頻度を示し、広く臨床材料全般にわたり分布していることをうかがわせた。OFLX 耐性 *P. aeruginosa* に対しては、IPM の抗菌力が良好であり、セフトジジム、トブラマイシンがこれに続いた。*Streptococcus pneumoniae*、*Serratia marcescens* および *Bacteroides fragilis* group においても、OFLX 耐性株の比率自体は高かったが、その増加傾向は、明らかではなかった。

Key words: Ofloxacin 耐性菌, 1986年～1988年, 薬剤感受性

1984年のノルフロキサシン (NFLX) を嚆矢として、いわゆるニューキノロン系抗菌薬は、オフロキサシン (OFLX)、エノキサシン (ENX)、およびシプロフロキサシン (CPFX) の4薬剤が、順次発売され現在に至っている。

これらの薬剤は、いずれも *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陽性菌、陰性菌にわたる広い抗菌スペクトルを有するとともに、代謝安定性、組織内移行性といった諸点においても優れた特性を具えている¹⁻⁶⁾。このためニューキノロン系抗菌薬の使用歴は、いまだ数年に過ぎないもの

の、臨床各領域におけるその普及および、刮目すべきものがあり、すでに耐性菌の出現に多大の懸念が寄せられる状況に立ち至っている^{7,8)}。しかしこれまでニューキノロン系薬剤に対する耐性菌出現状況を全国規模で検討した成績は少なく、必ずしも十分な情報が得られるには至っていなかった。

我々は、全国19施設の共同研究として、1986年12月より1988年5月までの1年6か月間に、各種臨床材料より分離された14菌種4,622株を対象とし、ニューキノロン系薬剤の抗菌活性の検討を行なってきたが、このうち OFLX に関する成績の集計をこのたび終了した。本稿では

この集計に基づき、現在最も繁用されているニューキノロン剤である OFLX に対する各種臨床分離株における耐性菌出現の現状を報告する。

1. 材料と方法

(1) 対象菌株

1986年12月より1988年5月までの1年6か月の期間中、各3か月毎、5期にわたり(1986年12月～1987年2月, 1987年3月～5月, 1987年9月～11月, 1987年12月～1988年2月, 1988年3月～5月), Table 1 に示す全国19施設(18大学付属病院および1都立病院)の中央検査部において分離された *Streptococcus pneumoniae* (290株), *Streptococcus pyogenes* (123株), *Staphylococcus aureus* (902株), *Escherichia coli* (366株), *Citrobacter freundii* (238株), *Klebsiella pneumoniae* (281株), *Klebsiella oxytoca* (138株), *Enterobacter cloacae* (351株), *Serratia marcescens* (371株), *Morganella morganii* (112株), *P. aeruginosa* (850株), *Haemophilus influenzae* (366株), *Branhamella catarrhalis* (112株) および *Bacteroides fragilis* group (128株) の14菌種4,622株を対象とし、OFLX等の抗菌薬に対する感受性を以下の方法により検討した。

(2) 薬剤感受性測定

収集された菌株の各種抗菌薬(オフロキサシン(OFLX), およびメチシリン(DMPPC), セフメタゾール(CMZ), セフトジジム(CAZ), アズトレオ

ナム(AZT), イミペネム(IPM), ゲンタマイシン(GM), アミカシン(AMK), トブラマイシン(TOB), ミノサイクリン(MINO))に対する感受性は、MIC 2000 システム(日本ダイナテック)を用いた微量液体培地希釈法により測定した。すなわち、Ca²⁺, Mg²⁺加 Mueller-Hinton broth (Difco, USA) を用い倍數希釈系列を作製し、その0.1 ml をマイクロタイタープレート各ウェルに分注した。対象菌は、brain heart infusion broth (Difco) 中で37°C 4時間培養後、最終濃度が1×10⁸ CFU/mlとなるよう調製し、0.0015 ml/ウェルを接種した。次いで37°C 20時間の培養を行ない、菌発育の有無を被検液の混濁より判定し、最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。ただし *B. fragilis* group については、日本化学療法学会標準法による寒天平板法にてMICを決定した。

II. 成 績

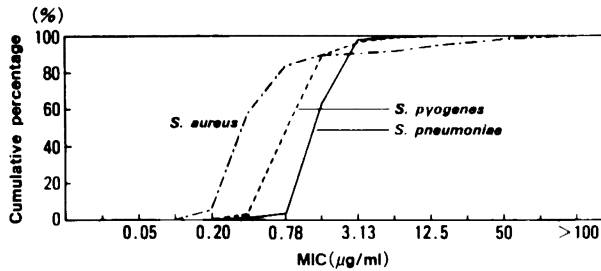
(A) 14菌種のOFLXに対する感受性

(1) *S. pneumoniae*

OFLX に対する *S. pneumoniae* の MIC₅₀ は 1.56 μg/ml, MIC₉₀ は 3.13 μg/ml, 感受性ピークは 1.56 μg/ml であった。MIC 3.13 μg/ml 以上の OFLX 耐性と考えられる菌株は、290株中108株(37%)を占めたが、うち104株までは、MIC 3.13 μg/ml の株であり、他の4株についてもMICは、いずれも12.5 μg/ml 以下であった (Fig. 1)。

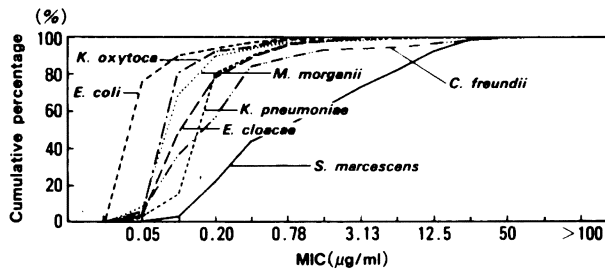
Table 1. Participants in collaborative study

Hokkaido University Hospital
Asahikawa Medical College Hospital
Sapporo Medical College Hospital
Iwate Medical University Hospital
Niigata University Hospital
Shinshu University Hospital
Tokyo Women's Medical College Hospital
Tokyo University Hospital
Tokyo University, Institute of Medical Science Hospital
St. Marianna University Hospital
Juntendo University Hospital
Gifu University Hospital
Kinki University Hospital
Kawasaki Medical School Hospital
Ehime University Hospital
Oita Medical College Hospital
Saga Medical School Hospital
Nagasaki University Hospital
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital



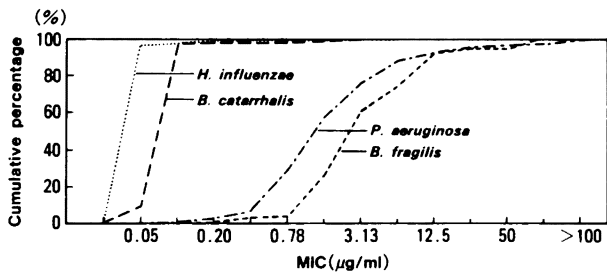
S. pneumoniae : *Streptococcus pneumoniae*,
S. pyogenes : *Streptococcus pyogenes*,
S. aureus : *Staphylococcus aureus*

Fig. 1. Cumulative curves of susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* strains to ofloxacin



E. coli : *Escherichia coli*, *C. freundii* : *Citrobacter freundii*,
K. pneumoniae : *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* : *Klebsiella oxytoca*,
E. cloacae : *Enterobacter cloacae*, *S. marcescens* : *Serratia marcescens*,
M. morganii : *Morganella morganii*

Fig. 2. Cumulative curves of susceptibility of *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Morganella morganii* strains to ofloxacin



P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*, *H. influenzae* : *Haemophilus influenzae*,
B. catarrhalis : *Branhamella catarrhalis*, *B. fragilis* : *Bacteroides fragilis*

Fig. 3. Cumulative curves of susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* and *Bacteroides fragilis* group strains to ofloxacin

(2) *S. pyogenes*

本菌の MIC₅₀, MIC₉₀ は、各々 1.56 μg/ml, 3.13 μg/ml, 感受性ピークは 0.78 μg/ml であった。123 株中 110 株 (89%) は 1.56 μg/ml 以下の、10 株は 3.13 μg/ml の、他の 3 株も 12.5 μg/ml 以下の薬剤

濃度で発育が阻止された (Fig. 1)。

(3) *S. aureus*

S. aureus に対する OFLX の MIC₅₀, MIC₉₀, 感受性ピークは、各々 0.39 μg/ml, 3.13 μg/ml, 0.39 μg/ml であった。MIC 3.13 μg/ml 以上の耐性株は 902

株中 96 株 (11%) あったが、うち 13 株は、MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株であった (Fig. 1)。

(4) *E. coli*

MIC₅₀ および感受性ピークは、いずれも 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 未満であり、MIC₉₀ も 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と低値であった。被検菌 336 株中 6 株 (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 4 株, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 1 株) を除き、他は全て 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の OFLX により発育が阻止された (Fig. 2)

(5) *C. freundii*

C. freundii 238 株に対する OFLX の MIC₅₀, MIC₉₀, 感受性ピークは、各々 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の OFLX 耐性株は、18 株あり、うち 2 株は、MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ に達していた (Fig. 2)

(6) *K. pneumoniae*

MIC₅₀ 0.2 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 感受性ピーク 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株は 281 株中 9 株認められたが、いずれも MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に留まっていた (Fig. 2)。

(7) *K. oxytoca*

MIC₅₀ 0.1 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 感受性ピーク 0.1 $\mu\text{g/ml}$ といずれも低値を示し、かつ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ において 138 株すべての発育が阻止された (Fig. 2)。

(8) *E. cloacae*

MIC₅₀, MIC₉₀ は、各々 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 感受性ピークは、0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。351 株中 MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は、9 株 (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 5 株, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ および 25 $\mu\text{g/ml}$ 各 1 株) 認めた (Fig. 2)。

(9) *S. marcescens*

S. marcescens の OFLX に対する MIC₅₀, 感受性ピークは、各々 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であったが、MIC₉₀ は、*P. aeruginosa* と同じく 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は、371 株中 144 株 (39%) に上ったが、MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は認めなかった (Fig. 2)。

(10) *M. morgani*

MIC₅₀ 0.1 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 感受性ピーク 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株は 112 株中 3 株あり、うち 2 株は MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 1 株は 25 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 2)。

(11) *P. aeruginosa*

P. aeruginosa 850 株に対する OFLX の MIC₅₀, MIC₉₀ は、各々 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

感受性ピークは、1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあったが、MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の OFLX 感受性株は 477 株 (56%) に留まり、一方 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株を 30 株認めた (Fig. 3)。

(12) *H. influenzae*

MIC₅₀, MIC₉₀, 感受性ピークのいずれも 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。360 株中 MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の各 1 株を除き、他の 358 株は、いずれも MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、OFLX 感受性株と考えられた (Fig. 3)。

(13) *B. catarrhalis*

本菌の MIC₅₀, MIC₉₀, 感受性ピークは、いずれも 0.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、かつ被検菌株は、すべて 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の OFLX 濃度において発育が阻止された (Fig. 3)。

(14) *B. fragilis* group

B. fragilis group 128 株に対する OFLX の MIC₅₀, MIC₉₀ は、3.13 $\mu\text{g/ml}$, 12.5 $\mu\text{g/ml}$, 感受性ピークは、3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、いずれも今回検討した 14 菌種中最高値を示した。MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は、96 株 (75%) を占めたが、うち 6 株は、MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 3)。

(B) OFLX 耐性 *S. aureus* および *P. aeruginosa*

上記 14 菌種中、日常臨床において OFLX 耐性が最も問題となると考えられる *S. aureus* および *P. aeruginosa* の 2 菌種について OFLX 耐性株 (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上) の由来材料別分離頻度および他の抗菌薬に対する感受性の 2 点について検討した。

(1) OFLX 耐性 *S. aureus* および *P. aeruginosa* の臨床材料別分離頻度

S. aureus 902 株中 OFLX 耐性の 96 株について、その由来材料別分離頻度を Table 2 に示した。尿検体において OFLX 耐性株の分離頻度は、26.3% と最も高く、以下咽頭スワブ、膿、喀痰検体の 18.1%、14.1%、10.1% の順であった。

一方耳漏検体においては、OFLX 耐性株は、1.4% と低い分離頻度を示した。

一方 OFLX 耐性 *P. aeruginosa* (373 株) の分離頻度は、尿、膿、胆汁、喀痰検体において、58.7%、49.2%、44.8%、41.8% と高く、以下咽頭スワブ、気管支洗浄液、耳漏、血液が続いたが、いずれも 20% 以上の分離率であった。

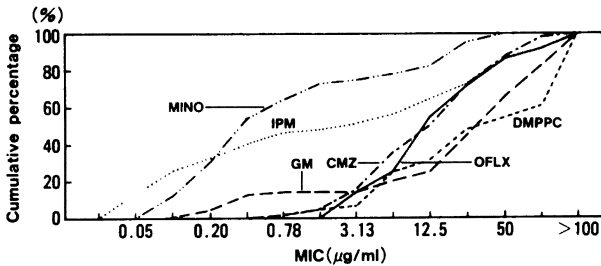
(2) OFLX 耐性 *S. aureus* および *P. aeruginosa* の他の抗菌薬に対する感受性

OFLX 耐性 *S. aureus* 96 株の他の 5 種類の抗菌薬 (DMPPC, CMZ, IPM, GM, MINO) に対する感受性を MIC 累積百分率により Fig. 4 に示した。

Table 2. Frequency of ofloxacin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* strains in clinical materials

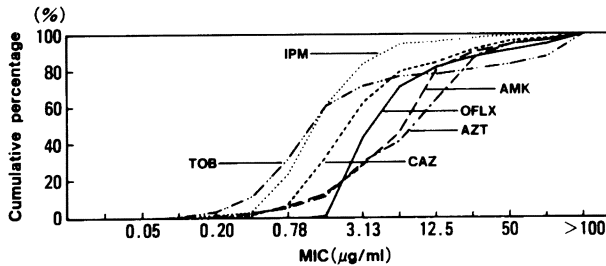
Material	<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	strains	OFLX-r-strains (%)*	strains	OFLX-r-strains (%)
Urine	57	15 (26.3)	245	144 (58.7)
Throat swab	22	4 (18.1)	18	6 (33.3)
Pus	282	40 (14.1)	142	70 (49.2)
Sputum	188	19 (10.1)	339	142 (41.8)
Blood	26	2 (7.7)	22	6 (27.2)
Otorrhea	146	2 (1.4)	97	29 (29.8)
Bile			29	13 (44.8)
Bronchial lavage			13	4 (30.7)

* OFLX-r-strains : ofloxacin-resistant strains



OFLX : ofloxacin, DMPPC : methicillin, CMZ : cefmetazole,
IPM : imipenem, GM : gentamicin, MINO : minocycline

Fig. 4. Cumulative curves of antibacterial activity of ofloxacin, methicillin, cefmetazole, imipenem, gentamicin and minocycline against ofloxacin-resistant *Staphylococcus aureus*



OFLX : ofloxacin, CAZ : ceftazidime, AZT : aztreonam,
IPM : imipenem, AMK : amikacin, TOB : tobramycin

Fig. 5. Cumulative curves of antibacterial activity of ofloxacin, ceftazidime, aztreonam, imipenem, amikacin and tobramycin against ofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

これらの OFLX 耐性 *S. aureus* に対しては、MINO および IPM が優れた抗菌活性を示した。MINO については、MIC₅₀ 0.39 μg/ml、MIC₉₀ 25 μg/ml であり、96 株中 70 株 (73%) は、MIC 1.56 μg/ml 以下であり、MINO 感受性と考えられた。IPM について

は、MIC₅₀ 3.13 μg/ml、MIC₉₀ 100 μg/ml であり、96 株中 54 株 (56%) が MIC 6.25 μg/ml 以下の IPM 感受性株であった。一方 DMPPC については、96 株中 90 株 (94%) は、MIC 6.25 μg/ml 以上であり、したがって OFLX 耐性 *S. aureus* の大多数は、

いわゆる MRSA と考えられた。CMZ および GM の 2 薬剤の抗菌力は、OFLX と同等、ないしはそれ以下に止まった。

OFLX 耐性 *P. aeruginosa* 373 株に対する CAZ, AZT, IPM, AMK ならびに TOB の MIC 累積百分率は Fig. 5 に示した。これらの菌株に対しては、IPM が最も優れた抗菌力を示し、MIC₅₀, MIC₉₀ は、各々 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、373 株中 354 株 (95%) は、MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、IPM 感受性株と考えられた。

CAZ は、MIC₅₀ 3.13 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ 25 $\mu\text{g/ml}$ を示し、MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株は、80% を占めた。TOB の MIC₅₀, MIC₉₀ は、1.56 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株は、225 株 (60%) であった。他の 2 薬剤, AZT, AMK の抗菌力は、OFLX と同等ないしそれ以下であった。

III 考 察

今回の共同研究に参加した 19 施設は、Table 1 に示したように、うち 18 施設迄が大学付属病院であり、1 施設は都立病院であった。したがってここに示した成績は、我が国の大規模、ないし高次医療担当病院における OFLX 耐性菌出現状況を反映しているものと考えられる。

今回の成績からは、検討した 14 菌種中、*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* および *B. fragilis* group の 4 菌種において OFLX 耐性菌の出現頻度が高いことが示された。

この 4 菌種のうち *S. aureus* については、0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する MIC 分布が得られたが、12.5 $\mu\text{g/ml}$ にも耐性株による今ひとつの低いピークが形成されており、非対称ながら 2 峰性のカーブを示していた。1984 年の佐藤らの成績⁹⁾では、OFLX の感受性ピークは、やはり 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にあるものの、MIC₉₀ も 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に留まっており、また五島ら⁹⁾、西野ら⁹⁾の報告でも MIC₉₀ は、いずれも 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。今回得られた MIC₉₀ 値 3.13 $\mu\text{g/ml}$ をこれらの成績と比較する限り、*S. aureus* については OFLX に対する耐性化の出現を考慮すべきものと思われた。

これらの OFLX 耐性 *S. aureus* は、同時に他剤にも耐性を獲得したいわゆる MRSA がその大半を占めており、Fig. 4 に示したように DMPPC 感受性株は、6% のみであった。一方 MINO, 次いで IPM では感受性株比率は、各々 73%, 56% と高く、従来 MRSA に対して示された抗菌活性の特徴がここでも得られた^{7,9)}。

OFLX 耐性 *S. aureus* は、尿検体においてその分離頻度が 26.3% と最も高く、次いで咽頭スワブ、膿、喀痰検体が各々 18.1%, 14.1%, 10.1% といずれも 10% を越えていた。一方耳漏検体では 1.4% と明らかな低値を示した点が注目された。1988 年の紺野らの成績⁷⁾では、OFLX 耐性 *S. aureus* の分離頻度は、やはり尿検体で 22.2% と高く、次いで喀痰、膿、咽頭液が各々 14.6%, 13.0%, 9.9% とされており、今回の成績とほぼ一致していた。

P. aeruginosa については、1984 年 MIC₅₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり^{4,9)}、かつ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ では、被検菌株すべてにおいて発育が阻止されたと報告されている⁹⁾。これに対し今回の成績では、MIC₅₀ は、12.5 $\mu\text{g/ml}$ に上昇しており、さらに、MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の OFLX 耐性株が 850 株中 373 株、44% を占めるに至っている。このうち MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株も 30 株認められており、*P. aeruginosa* においては OFLX 耐性化が進行しているものと考えられる。こうした OFLX 耐性 *P. aeruginosa* に対しては、今回検討した 5 薬剤中では、IPM が最も良好な抗菌活性を維持しており、373 株中 354 株 (95%) は、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の IPM 濃度において発育が阻止された。次いで CAZ においても、感受性菌比率は、いまだ 80% に保たれていた。

OFLX 耐性 *P. aeruginosa* は、尿検体で 58.7%、膿、胆汁、喀痰の各検体でも 40% 以上の高い分離頻度を占めるとともに、それ以外の材料においてもいずれも 20% 以上の分離率が得られており、広く臨床材料全般に分布している現状をうかがわせた。

S. marcescens の OFLX 耐性化傾向は、これまでいくつかの報告で指摘されてきたが^{7,8)}、今回の成績でも本菌の MIC₅₀, 感受性ピークは、各々 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にあったものの、MIC₉₀ は、12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、被検菌 371 株中 39% までが MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示していた。しかし 1984 年の佐藤ら⁹⁾あるいは西野ら⁹⁾の報告でも *S. marcescens* に対する MIC₅₀, MIC₉₀, 感受性ピークの各値は、いずれも今回と同様の成績 (各々 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 12.5 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$) が得られており、したがって *S. marcescens* については、耐性菌比率自体は高いものの、その増加傾向は明らかではないと考えられた。

同様に、*B. fragilis* group に対しても OFLX の抗菌力は、MIC₅₀ 3.13 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と満足すべき水準にはなかった。

しかし、1984 年の成績でも *B. fragilis* に対する MIC₉₀ は、やはり 12.5 $\mu\text{g/ml}$ とされており⁹⁾、したがって

本菌についても OFLX の不十分な抗菌力は、耐性菌の急速な増加によるものではなく、*B. fragilis* に対する OFLX の元来の抗菌力不足によると考えられた。

以上の 4 菌種以外では、*S. pneumoniae* における耐性菌比率、290 株中 108 株 (33%) が目立ったが、この 108 株中 104 株迄は、MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の菌株であり、五島らの *S. pneumoniae* 臨床分離株を対象とした成績 (OFLX の MIC₉₀ 6.25 $\mu\text{g/ml}$)⁹⁾ と比較しても *S. pneumoniae* については、今回の調査迄の期間中に明らかな耐性化の進展は、認めないと結論されよう。

ニューキノロン系抗菌薬は、それ自体自然耐性菌の出現頻度が、極めて低いとされ⁹⁾、加えて本系統薬剤の細菌細胞に対する作用点は、細菌細胞の DNA 鎖の切断、再結合ならびに開裂を司る DNA ジャイレースのサブユニット A にあるとされており¹⁰⁻¹²⁾、この作用点が、他の、 β -ラクタム系、アミノ配糖体系あるいはマクロライド系等の抗菌薬の作用点とは異なることから、交叉耐性の出現もみないと指摘されてきた^{3, 13)}。しかしニューキノロン系薬剤についても、DNA ジャイレースの変異ないしは菌体外膜の透過性の低下に基づく耐性化の成立は、すでに確認されているところであり¹⁴⁻¹⁶⁾、今回の、全国 19 施設の共同研究の成績で示されたように、グラム陽性、陰性の種々の菌種に対して、OFLX は、依然として良好な抗菌力を維持してはいるものの *S. aureus*、*P. aeruginosa* 等の菌種においては、すでに耐性化の出現が認められることが明らかとなった。さきに述べたごとく、我が国における OFLX を含めたニューキノロン系抗菌薬の使用量は、この数年間に飛躍的に増加していることから、こうした耐性化は、今後一層進行する可能性が考えられ、その動向には、充分な注意を払う必要がある。

本研究は、北海道大学臨床検査医学教室松宮英視先生、旭川医科大学中央検査部牧野幹男先生、札幌医科大学中央検査部黒川一郎先生、岩手医科大学細菌学教室川名林治先生、新潟大学中央検査部尾形 稔先生、信州大学中央検査部川上由行先生、東京大学中央検査部奥住捷子先生、順天堂大学中央検査部小栗豊子先生、聖マリアンナ医科大学臨床検査医学教室中村正夫先生、岐阜大学中央検査部野間昭夫先生、近畿大学中央検査部大場康寛先生、川崎医科大学中央検査部上田智先生、愛媛大学中央検査部武内 望先生、大分医科大学中央検査部伊東盛夫先生、佐賀医科大学中央検査部只野寿太郎先生、長崎大学中央検査部臼井敏明先生、東京都老人医療センター細菌検査室安達桂子先生

との共同研究である。

本研究の一部は、文部省科学研究補助金 (61304042) の補助をうけた。

文 献

- 1) ITO A, HIRAI K, INOUE M, KOGA H, SUZUE S, IRIMURA T, MITSUHASHI S: *In vitro* antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 103 ~ 108, 1980
- 2) SATO K, MATSUURA Y, INOUE M, UNE T, OSADA Y, OGAWA H, MITSUHASHI S: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 548 ~ 553, 1982
- 3) CHIN N-X, NEU H: Ciprofloxacin, a quinolone carboxylic acid compound active against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25: 319 ~ 326, 1984
- 4) 佐藤謙一, 井上松久, 三橋 進: DL-8280 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性評価. *Chemotherapy* 32 (S-1): 1 ~ 12, 1984
- 5) 五島達智子, 藤元輝男, 辻 明良, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 DL-8280 の *in vitro* および *in vivo* における細菌学評価. *Chemotherapy* 32 (S-1): 22 ~ 46, 1984
- 6) 西野武志, 田中真由美, 河端繁勝, 藪 千晶, 山中邦俊, 谷野輝雄: 新しい合成化学療法剤 DL-8280 に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 32 (S-1): 62 ~ 83, 1984
- 7) 紺野昌俊, 大成 滋, 伊藤直子, 生方公子, 橋本ゆかり, 川上小夜子: フルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性菌の動向. *感染症誌* 62: 641 ~ 651, 1988
- 8) 鈴木恵三: ニューキノロン剤に対する耐性菌増加傾向. *感染症* 19: 97 ~ 101, 1989
- 9) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 島田 馨, 清水喜八郎, 五島達智子, 上野一恵, 原 耕平: 本邦における多剤耐性黄色ブドウ球菌の現況 1986 年から 1988 年にかけての分離状況と 18 抗菌剤に対する感受性. *Chemotherapy* 37: 1334 ~ 1341, 1989
- 10) GELLERT M: DNA topoisomerases. *Ann. Rev. Biochem.* 50: 879 ~ 910, 1981
- 11) DRlica K: Biology of bacterial deoxy ribonucleic acid topoisomerases. *Microbiol. Rev.* 48: 273 ~ 289, 1984
- 12) SHEN L L, PERNET A: Mechanism of inhibition of DNA gyrase by analogues of nalidixic acid: The target of the drugs in DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 82: 307 ~ 311, 1985
- 13) SMITH J T: Mutational resistance to 4-quinolone antibacterial agents. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3: 347 ~ 350, 1984

- 14) RELLA M, HAAS D: Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* PAO to nalidixic acid and low levels of β -lactam antibiotics: mapping of chromosomal genes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 242 ~ 249, 1982
- 15) AOYAMA H, SATO K, KATO T, HIRAI K, MITSUHASHI S: Norfloxacin resistance in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31: 1640 ~ 1641, 1987
- 16) HIRAI K, SUZUE S, IRIKURA T, IYOBE S, MITSUHASHI S: Mutations producing resistance to norfloxacin in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31: 582 ~ 586, 1987

THE PREVALENCE OF OFLOXACIN-RESISTANT STRAINS IN JAPAN DURING 1986 AND 1988

HAJIME GOTO, MIEKO GOTO, SHINICHI OKA and KAORU SHIMADA
Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science,
Tokyo University, 4-6-1 Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo, Japan

KIHACHIRO SHIMIZU
Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

SACHIKO GOTO
Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

KAZUE UENO
Institute of Anaerobic Bacteriology, School of Medicine, Gifu University

KOHEI HARA
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University

The prevalence of ofloxacin-resistant strains in Japan was assessed in a collaboration of 18 university hospitals and the Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo.

Of 14 species (4,560 strains) of bacteria collected from 1986 to 1988, increase in ofloxacin-resistance was demonstrated in two species: *Staphylococcus aureus* (resistant strains, 11%) and *Pseudomonas aeruginosa* (44%). Most of the ofloxacin-resistant *S. aureus* strains were MRSA, which were still susceptible to minocycline or imipenem. Ofloxacin-resistant *P. aeruginosa* strains were isolated in urine, pus, bile and sputum with a percentage of more than 40%. Imipenem, ceftazidime and tobramycin were active against these strains. Although ofloxacin-resistant strains were prominent also in *Streptococcus pneumoniae*, *Serratia marcescens* and *Bacteroides fragilis*, in these species there was no tendency towards increasing resistance.