

新キノロン 4 剤に対する呼吸器および尿路感染症起炎菌の耐性菌の増加に関する検討

— 6 施設での共同研究 —

永 武 毅・高 橋 淳・山下 広志・秋山盛登司
吉田 俊昭・大石 和徳・田中 宏史・森戸 俊博
渡辺貴和雄・鈴木 寛・松本 慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科*

田 川 幹 雄・末 長 宜 弘
国立療養所川棚病院呼吸器科

井 手 政 利・河 内 安 二
長崎労災病院呼吸器科

隆杉 正和・宇都宮嘉明・山内壮一郎
彦岐公立病院内科

山 本 眞 志・大 森 明 美
田上病院内科

坂 本 翊・木 下 和 久
愛野記念病院内科

(平成元年 9 月 16 日受付・平成元年 12 月 1 日受理)

最初の新キノロン系合成抗菌剤である norfloxacin (NFLX) が登場して 5 年が経過し、その後これまでに他の同系薬 3 剤が臨床に用いられているが、最近我が国において新キノロン耐性菌の出現が目されるようになった。そこで、起炎菌決定法が同一の 6 施設の共同研究により、新キノロン 4 剤の各種感染症起炎菌 21 菌種 859 菌株に対する MIC を検討した。その結果、呼吸器感染症では *Pseudomonas aeruginosa* と *Staphylococcus aureus* で新キノロンに耐性を示す菌の増加がみられる一方で、*Haemophilus influenzae* と *Branhamella catarrhalis* には高い抗菌力が保たれていた。尿路感染症ではほとんどの菌種で耐性を示す株の増加がより顕著であり、*S. aureus*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* での高度耐性株の増加が目される結果を確認した。

尿路感染症起炎菌を中心とする本系統薬剤に対する耐性菌の増加のスピードは当初の予想をはるかに上回るものと結論される。

Key words: 新キノロン耐性, 呼吸器感染症, 尿路感染症, 黄色ブドウ球菌, 緑膿菌

最初の新キノロンである norfloxacin (NFLX)¹⁾ が登場して 5 年目を迎えた。その後、本系統の薬剤としてすでに 4 薬剤が臨床使用されているが、グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌に幅広い抗菌力を有することや、当初懸念された副作用の問題もさほど多くは無かったことから、今日まで臨床使用が急速に増加してきた。しかるに、本系統薬剤

は開発のはじめには耐性機構が β -lactam 剤と異なり、容易な耐性化は起こり難いと予測されていたにもかかわらず、多くの感染症の起炎菌で今日その耐性化のスピードは予想以上のものがあるのではないかと考えられた。そこで、起炎菌決定法が共通である関連 6 施設の共同研究として、1988 年 1 月より 3 月まで 3 か月の短期間における新

*長崎市坂本町 12-4

キノロン剤に対する感受性の変化を知ることを目的として、あらかじめ研究方法の打ち合わせを行なった上で主要病原菌の4剤に対する感受性を検討することとした。その検討の結果は以下に示すように極めて興味深いものであったので、ここに報告する。

I. 対象および方法

細菌感染症に対する起炎菌決定法を同じくする長崎大学熱帯医学研究所内科および関連5施設（国立療養所川棚病院、長崎労災病院、苓岐公立病院、田上病院、愛野記念病院）との共同で perspective に下記の検討を行なった。

(1) 検討期間：1988年1月～3月までの3か月間

(2) 対象：上記6施設に入院および外来通院中の各種細菌感染症患者の検体（咽頭、喀痰、膿、尿など）から有意に分離収集された21菌種1,615菌株（喀痰は定量培養にて 10^7 /ml以上、尿培養は 10^5 /ml以上に検出）のうち臨床的にも起炎性が明らかであると判定され、かつ1感染エピソード1菌株として分離された21菌種859菌株を検討対象とした。

(3) 薬剤：Norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX) の4剤

(4) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法：日本化学療法学会標準法に準じて薬剤感受性を寒天平板希釈法にて今回はすべて 10^6 cfu/ml接種で測定した。

(5) 感染症別の検討：呼吸器感染症、皮膚科感染症、尿路感染症の起炎菌についてそれぞれ感染症別に起炎菌のMICを測定したが今回は特に喀痰と尿、すなわち呼吸器感染症と尿路感染症の起炎菌につき比較検討した。

(6) 呼吸器感染症における黄色ブドウ球菌と緑膿菌に対するOFLXのMIC推移

新キノロンに対するMICの年次変化を知ることを目的として今回の検討と同一施設での呼吸器感染症の起炎性が明らかな *Staphylococcus aureus* と *Pseudomonas aeruginosa* に対するOFLXのMICの年次推移を1985年1月～1988年3月の間で3期に分けて比較検討した。

(7) 施設別の比較検討

上記5施設で共通に数多く分離される頻度の高かった *S. aureus* と *P. aeruginosa* のOFLXに対するMICを比較し、耐性菌の分離頻度に差異がみられるか否かを検討した。

II. 成 績

1. 呼吸器感染症起炎菌に対する抗菌力

呼吸器感染症患者喀痰から 10^7 /ml以上に分離され

た黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) (28株)、肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) (45)、腸球菌 (*Enterococcus faecalis*) (8)、ブランハメラ (*Branhamella catarrhalis*) (40)、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) (72)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumoniae*) (5)、緑膿菌 (*P. aeruginosa*) (78)、マルトフィリア (*Xanthomonas maltophilia*) (8)、アシネトバクター (*Acinetobacter* sp.) (6) の計290菌株に対する新キノロン4剤のMIC成績をTable 1に示した。

1) *S. aureus*

MIC₅₀はNFLX 3.13 μ g/ml, OFLX 0.78 μ g/ml, ENX 6.25 μ g/ml, CPFX 0.78 μ g/ml で比較的良好であるがMIC₉₀をみるとNFLXで >100 μ g/ml, OFLX 50 μ g/ml, ENX 100 μ g/ml, CPFX 100 μ g/ml で耐性化が顕著であった。かつ、この感受性分布はいずれも3峰性であった。

2) *S. pneumoniae*

MIC₅₀とMIC₉₀はNFLX 12.5 μ g/mlと25 μ g/ml, OFLXは共に3.13 μ g/ml, ENX 12.5 μ g/mlと25 μ g/ml, CPFX 1.56 μ g/mlと6.25 μ g/mlであった。もともと *S. pneumoniae* はキノロン低感受性であるがこの感受性分布よりみて耐性菌の増加は認められていないものと思われる。

3) *B. catarrhalis*

MIC₅₀とMIC₉₀はNFLXで0.2 μ g/mlと0.39 μ g/ml, OFLXは共に0.1 μ g/ml, ENXは0.39 μ g/mlと1.56 μ g/ml, CPFXは0.025 μ g/mlと0.05 μ g/mlであった。かつ感受性分布からみて耐性菌の増加はみられていない。

4) *H. influenzae*

MIC₅₀とMIC₉₀でNFLX, OFLXは共に0.025 μ g/mlと0.05 μ g/ml, ENXは共に0.1 μ g/ml, CPFXでは共に0.006 μ g/mlであり4剤共に本菌に対して強い抗菌力を有していた。

5) *P. aeruginosa*

MIC₅₀とMIC₉₀はNFLXで3.13 μ g/mlと25 μ g/ml, OFLXは6.25 μ g/mlと12.5 μ g/ml, ENXでは6.25 μ g/mlと25 μ g/ml, CPFXは0.78 μ g/mlと12.5 μ g/mlであった。CPFXを除く3薬剤では100 μ g/ml以上の高度耐性株が存在した。

6) その他

E. faecalis 8株でのMIC₅₀がNFLXとENXでは共に6.25 μ g/ml, OFLXとCPFXで1.56 μ g/mlであった。*K. pneumoniae* の5株に対してはMIC₅₀が最も良かったのがCPFXの0.1 μ g/mlであった。*X. maltophilia* 8株ではMIC₅₀が最もよいのがOFLXの

Table 1-1. Sensitivity distribution of causative organisms of respiratory tract infections

MIC Isolate	<0.003	0.003	0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
																		$\mu\text{g/ml}$
<i>S. aureus</i> (28)	N									4	7	3		2	1	1	4	6
	O								9	6	2			6	4	4	1	
	E										6	4	4	2	1	7	4	
	C							4	9	1	1	2	2	1	2	4	3	1
<i>S. pneumoniae</i> (45)	N											1	6	19	15	4		
	O									1	21	23						
	E									1			1	28	13	2		
	C			1						3	21	15	5					
<i>E. faecalis</i> (8)	N																	
	O																	
	E										6	1	6				1	
	C									1	6						1	
<i>B. catarrhalis</i> (40)	N																	
	O							2	8	1								
	E							35	2									
	C				1	29	10	1	25	6	8							
<i>H. influenzae</i> (72)	N																	
	O				2	29	40	1										
	E				16	52	3	1										
	C	14	14	40	3	1	1	48	6									

() : No. of strains
 N : norfloxacin (NFLX), O : ofloxacin (OFLX), E : enoxacin (ENX), CPFX : ciprofloxacin (CPF)
S. aureus : *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*, *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*, *B. catarrhalis* : *Branhamella catarrhalis*,
H. influenzae : *Haemophilus influenzae*

Table 1-2. Sensitivity distribution of causative organisms of respiratory tract infections

MIC Isolate	<0.003	0.003	0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100< μg/ml
<i>K. pneumoniae</i> (5)	N							2		1		2						
	O							2	1		1	1						
	E						2		1	2			2					
	C					1	2		1	2								
<i>P. aeruginosa</i> (78)	N								3	20	9	12	23	2	5	2	1	1
	O					1		1	1	1	16	15	29	7	2	2	1	2
	E						1		1	2	11	14	20	16	6	2	2	3
	C			1			2	7	15	15	21	7	2	4	4			
<i>X. maltophilia</i> (8)	N												2	1	4	1		
	O								1		3	3		1				
	E											2	2	3		1		
	C								1		2	1	4					
<i>Acinetobacter</i> sp. (6)	N								1				1		2	1		2
	O									1		1	1					1
	E											1	1	1				2
	C								1		1		2			1		1

() : No. of strains
 N : norfloxacin (NFLX), O : ofloxacin (OFLX), E : enoxacin (ENX), CPFX : ciprofloxacin (CPFX)
K. pneumoniae : *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, *X. maltophilia* : *Xanthomonas maltophilia*

Table 2-1. Sensitivity distribution of causative organisms of urinary tract infections

Isolate	MIC													100	100< µg/ml			
	<0.003	0.003	0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25			12.5	25	50
<i>S. aureus</i> (40)	N										1	1		1	1	4	10	22
	O								1		2		1	6	3	20	5	2
	E											1	1	1	1	25	11	1
	C								1	1		2		4	5	7	18	2
<i>E. faecalis</i> (66)	N								1	3	2	17	19	3	6		5	10
	O									5	28	12	5	1	3	5	6	1
	E					1						5	28	8	5	10	9	
	C							1	5	18	20	7			3	5	7	
<i>E. faecium</i> (11)	N														1		1	5
	O														2		5	
	E														1	4	4	
	C										1	1	2	1	1		5	
<i>E. coli</i> (56)	N																1	3
	O										24	3	1	2	1	3	1	1
	E	1									26	5	2	3	1	3	1	
	C	1									7	13	9	2	1	4		7
<i>C. freundii</i> (12)	N																	
	O										3	1	1	3				
	E										1	2	2	2	2			
	C											3	2	5				

() : No. of strains
 N : norfloxacin (NFLX), O : ofloxacin (OFLX), E : enoxacin (ENX), CPFX : ciprofloxacin (CPF)
S. aureus : *Staphylococcus aureus*, *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* : *Enterococcus faecium*, *E. coli* : *Escherichia coli*,
C. freundii : *Citrobacter freundii*

Table 2-2. Sensitivity distribution of causative organisms of urinary tract infections

Isolate	MIC													100	100< μg/ml		
	<0.003	0.003	0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25			12.5	25
<i>K. pneumoniae</i> (16)	N	1															
	O	1												1			
	E		3				4	4	4	1	1	3	1			1	
	C	1			1	4		4	1				1				
<i>S. marcescens</i> (27)	N				1					3	1	1	1	1	2	2	1
	O					1			1	1	2		4	2	2	1	15
	E				1					2	2			3	2	1	15
	C			1					3			4	2		2	1	16
<i>M. morgani</i> (21)	N																17
	O								3	1							16
	E								2	2							16
	C					2	1		2	1						2	15
<i>P. mirabilis</i> (14)	N																
	O																
	E											1					
	C											7	1				
<i>P. rettgeri</i> (15)	N									1							3
	O										1				1	2	4
	E															2	10
	C								1						1	4	7

() : No. of strains
 N : norfloxacin (NFLX), O : ofloxacin (OFLX), E : enoxacin (ENX), CPFX : ciprofloxacin (CPFX)
K. pneumoniae : *Klebsiella pneumoniae*, *S. marcescens* : *Serratia marcescens*, *M. morgani* : *Morganella morgani*, *P. mirabilis* : *Proteus mirabilis*,
P. rettgeri : *Providencia rettgeri*

Table 2-3. Sensitivity distribution of causative organisms of urinary tract infections

Isolate	MIC		<0.003	0.003	0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
																					$\mu\text{g/ml}$
<i>P. stuartii</i> (41)	N										2		1							1	37
	O									2	2	1				1		2		3	30
	E										1	1							2	2	36
	C								2	1								2			36
<i>P. vulgaris</i> (6)	N								3	1											2
	O								1	3							1			1	
	E										1	3									2
	C																			1	1
<i>P. aeruginosa</i> (44)	N									1	1	4	5	1		1			4	9	17
	O							1				5	5	3	3	2		7	6	6	16
	E		1							1	1	1	1	6	3		1		11	20	
	C									2	5	3	1	2	1	3	7	6	9	4	
<i>Acinetobacter</i> sp. (11)	N															2		1	2		6
	O											2			2		3	1			3
	E													2			1	1		3	4
	C											2			1	1		4			3

() : No. of strains N : norfloxacin (NFLX), O : ofloxacin (OFLX) E : enoxacin (ENX), CPFX : ciprofloxacin (CPFX)
P. stuartii : *Providencia stuartii*, *P. vulgaris* : *Proteus vulgaris*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*

1. 56 µg/ml で最も悪かったのは NFLX の 25 µg/ml であった。Acinetobacter ではすべての新キノロンに 100 µg/ml 以上の高度耐性株が存在しており、MIC₅₀ が最も良かったのでも OFLX の 3.13 µg/ml であった。

2. 尿路感染症起炎菌に対する抗菌力

尿培養にて 10⁵ CFU/ml 以上に分離された下記 14 菌種の新キノロン 4 薬剤に対する MIC を測定した。そのうち同一菌種で 5 株以上検出された 380 菌株の MIC 成績を Table 2 に示した。

1) S. aureus (40 株)

MIC₅₀ および MIC₉₀ をみると NFLX が共に 100 µg/ml 以上、OFLX, ENX および CPFX の 3 薬剤は共に MIC₅₀ が 50 µg/ml, MIC₉₀ が 100 µg/ml であった。

2) E. faecalis (66 株)

MIC₅₀ と MIC₉₀ が NFLX で 6.25 µg/ml と 100 µg/ml 以上、OFLX と CPFX では 1.56 µg/ml と 100 µg/ml, NFLX では 6.25 µg/ml と 100 µg/ml であった。

3) Escherichia coli (56 株)

MIC₅₀ と MIC₉₀ は NFLX で 0.1 µg/ml と 12.5 µg/ml, OFLX は 0.1 µg/ml と 6.25 µg/ml, ENX 0.39 µg/ml と 100 µg/ml 以上、CPFX では 0.013 µg/ml と 3.13 µg/ml であった。

4) K. pneumoniae (16 株)

MIC₅₀ と MIC₉₀ は NFLX と OFLX で共に 0.2 µg/ml と 1.56 µg/ml, ENX が 0.39 µg/ml と 6.25 µg/ml, CPFX が 0.05 µg/ml と 0.39 µg/ml であった。

5) Serratia marcescens (27 株)

MIC₅₀ と MIC₉₀ はすべての薬剤で 100 µg/ml 以上の値を示したが、特に高度耐性株が 1 施設に集中していた。

6) Morganella morganii (21 株)

MIC₅₀ と MIC₉₀ はすべての薬剤で 100 µg/ml 以上であった。

7) Proteus mirabilis (14 株)

MIC₅₀ と MIC₉₀ は NFLX が 0.2 µg/ml と 0.39 µg/ml, OFLX が 0.39 µg/ml と 0.78 µg/ml, ENX が共に 1.56 µg/ml, CPFX は 0.1 µg/ml と 0.2 µg/ml であった。

8) Providencia rettgeri (15) と Providencia stuartii (41)

MIC₅₀ と MIC₉₀ でみると 2 菌種共に 4 剤に対して 100 µg/ml 以上であった。

9) P. aeruginosa (44 株)

MIC₅₀ が CPFX で 25 µg/ml, OFLX で 50 µg/ml

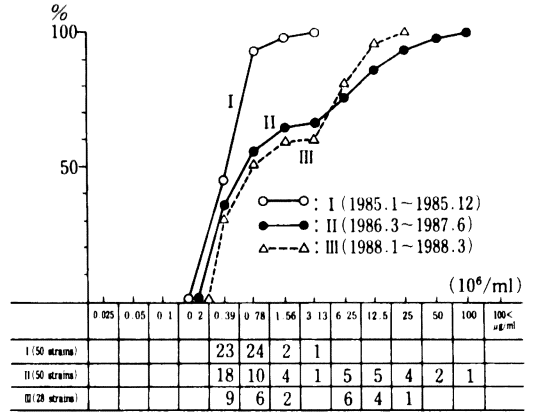


Fig. 1. MICs of ofloxacin against Staphylococcus aureus from respiratory tract infections in comparison with the three periods

であった他は NFLX, NEX の MIC₅₀ および 4 剤に対する MIC₉₀ はすべて 100 µg/ml 以上の高度耐性株であった。

10) その他

上記の他に 5 株以上検出された菌種では E. faecium (11) は MIC₅₀ が 4 薬剤で 25 µg/ml 以上であり、Citrobacter freundii (12) では MIC₅₀ と MIC₉₀ が CPFX で 0.2 µg/ml と 3.13 µg/ml で最も良く、NFLX と OFLX では 1.56 µg/ml と 12.5 µg/ml, ENX は 3.13 µg/ml と 12.5 µg/ml であった。この他、コアグラゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) は 7 株と今回の検討では分離される頻度が少なかったが NFLX で 0.78 µg/ml の感受性側と 100 µg/ml の耐性側でピークを有する 2 峰性を示し、これは他の 3 剤でも同様の傾向であった。また Proteus vulgaris も 6 株と少ないが CPFX で 0.05 µg/ml の感受性側と 100 µg/ml 以上の耐性側の 2 峰性を示しており、他の 3 剤でも同様の傾向であった。さらに Acinetobacter は最も良好な感受性の OFLX でも MIC₅₀ が 25 µg/ml であり 4 剤共に耐性化傾向が認められた。

3. 呼吸器感染症における黄色ブドウ球菌と緑膿菌に対する OFLX の MIC 推移

1) 黄色ブドウ球菌に対する OFLX の MIC

呼吸器感染症患者喀痰から 10⁷/ml に分離された黄色ブドウ球菌の I 期 (1985 年 1 月 ~ 1985 年 12 月) 50 株, II 期 (1986 年 3 月 ~ 1987 年 6 月) 50 株および III 期 (1988 年 1 月 ~ 1988 年 3 月) 28 株に対する OFLX の MIC の推移を Fig. 1 に示した。MIC₅₀ は I 期 ~ III 期共に 0.78 µg/ml であったが MIC₉₀ が I 期 0.78 µg/ml, II 期 25 µg/ml, III 期 12.5 µg/ml となっ

ており、明らかにII期とIII期のMIC値はI期に比べて耐性化の傾向がみられた。

2) 緑膿菌に対するOFLXのMIC

起炎性の明確な呼吸器感染症患者喀痰から $10^7/ml$ 以上に分離されたI期(1985年1月~1985年12月)54株, II期(1986年3月~1987年6月)42株およびIII期(1988年1月~1988年3月)78株に対するOFLXのMIC推移をFig. 2に示した。MIC₅₀はI期1.56 $\mu g/ml$, II期とIII期では6.25 $\mu g/ml$, MIC₉₀がI期3.13 $\mu g/ml$, II期25 $\mu g/ml$, III期12.5 $\mu g/ml$ となっており、いずれもI期と比べてII期, III期での

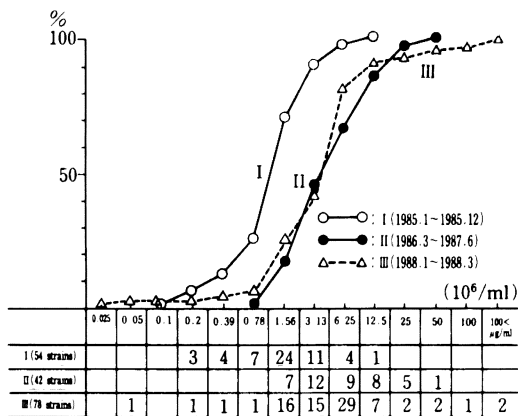


Fig. 2. MICs of ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* from respiratory tract infections in comparison with the three periods

耐性化傾向が明らかであった。

4. 各種感染症別の黄色ブドウ球菌と緑膿菌に対するキノロン耐性の比較検討

黄色ブドウ球菌は全身の諸臓器における感染症起炎菌となり得る。今回の検討で分離された呼吸器感染症由来38株, 皮膚科領域感染症由来32株および尿路感染症由来37株の黄色ブドウ球菌に対するOFLXのMICをFig. 3に示した。MIC値12.5 $\mu g/ml$ 以上の

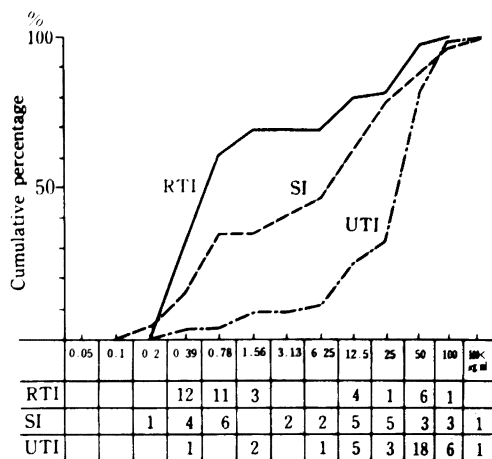


Fig. 3. MICs of ofloxacin against 107 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from respiratory tract infections (RTI), skin infections (SI) and urinary tract infections (UTI)

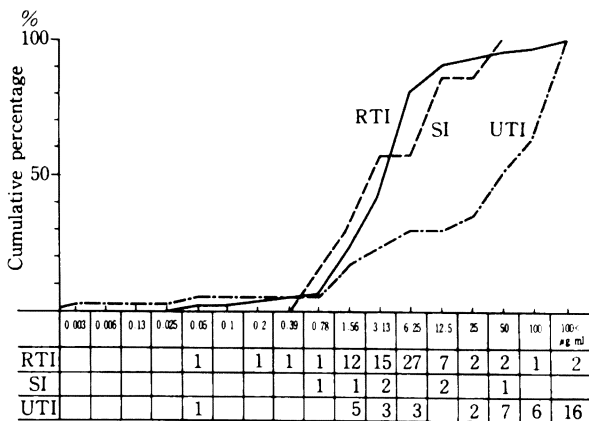


Fig. 4. MICs of ofloxacin against 133 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from respiratory tract infections (RTI), skin infections (SI) and urinary tract infections (UTI)

耐性株の占める割合は呼吸器感染症では31.6%，皮膚科感染症で53.1%，尿路感染症で89.2%であった。呼吸器感染症が耐性菌の分離頻度が少なく尿路感染症では耐性株の分離頻度が際立って高いという結果であった。

一方、緑膿菌に関する同様の検討では呼吸器感染症由来72株での12.5 μg/ml以上の耐性株の比率は19.4%，皮膚科感染症（7株）で42.9%および尿路感染症（44株）で70.5%となっており、尿路感染症では著明なキノロン耐性化が確認された（Fig. 4）。

5. キノロン耐性化の施設間較差に関する検討

起炎菌の耐性化における施設間較差を検討する目的で6施設間で分離された黄色ブドウ球菌と緑膿菌のOFLXに対するMICを比較した成績をFig. 5とFig. 6に示した。黄色ブドウ球菌に対する耐性化が最も進行しているE病院では寝たきり老人での、F病院では脊損病棟で共に尿路感染症を中心に高度耐性菌がみられたものであり、かかる患者が少なく、また検体の中心が喀痰であったA, B, C病院では耐性化が少ないという結果であった。また、緑膿菌ではF病院の尿路感染症に高度耐性株が集中しており、その他の施設とは明確な較差を認めた。

III. 考 察

1984年にNFLX¹⁾の臨床使用が開始され以後OFLX²⁾(1985年), ENX³⁾(1986年), CPF⁴⁾(1987年)と続き、その後も数種の本系統の薬剤の臨床的・基礎的検討が今日進行しつつある^{5,6)}。したがってNFLXが臨床応用されてすでに5年を経過したことになりニューキノロンの適応範囲も小児科領域を除く広い細菌感染症治療薬として定着したかにみえる。ところが一

方では最近になり本系統の薬剤に対する耐性化の問題が各施設で噴出してきた。⁷⁻¹⁰⁾。そこで各種感染症起炎菌に対するキノロン耐性化の実態を至急調べる必要となった。今回の検討で明らかとなったのは分離頻度が比較的高い菌種についていえば、呼吸器科領域では本系統薬剤の抗菌力が弱い*S. pneumoniae*を除けば*S. aureus*と*P. aeruginosa*での耐性化が顕著であり、尿路感染症では同様に*S. aureus*, *P. aeruginosa*と共に*E. faecium*, *S. marcescens*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *P. stuartii*などでの高度耐性化の傾向が顕著であった。特に*S. aureus*と*P. aeruginosa*についていえば本系統薬剤の開発の当初にMRSAなどの多剤耐性黄色ブドウ球菌にも良好な抗菌力を有してかつ

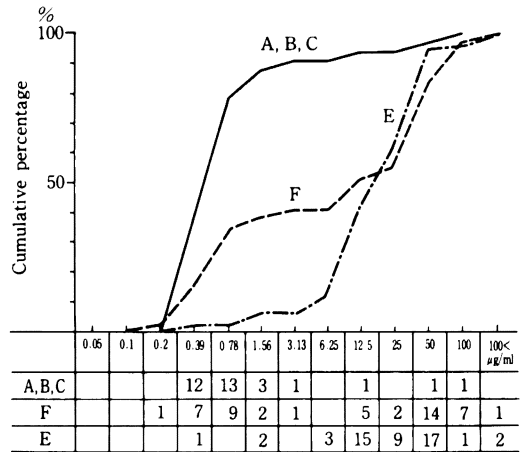


Fig. 5. MICs of ofloxacin against 131 clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from three groups of hospitals

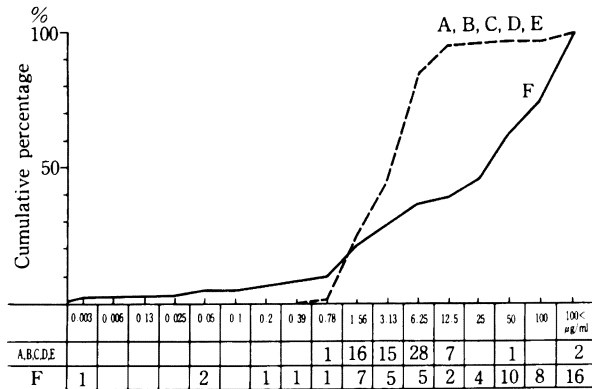


Fig. 6. MICs of ofloxacin against 133 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from two groups of hospitals

緑膿菌にも有効性が期待できるはじめての経口抗菌剤の登場であるとして注目されたことを想起するならば、この両菌に対する耐性化の進行のスピードは最初の予想¹¹⁾をはるかに上回るものであった。Nalidixic acid (NA) が開発されて 20 年を経過した時点で NFLX が開発されたことになり、この頃の大腸菌、赤痢菌、*Salmonella* などの臨床材料から分離される NA 耐性菌の増加がほとんどみられなかったことから、同系統の新薬として NFLX の臨床使用が始まった 1980 年代初めには今日のかかる耐性化急増の予想はなされ得なかったのである。新キノロンの耐性機構としては大腸菌での検討から DNA ジャイレースの変化と膜透過性の低下によるものが見出されている。またキノロンカルボン酸耐性菌では耐性遺伝子がプラスミド上になく耐性の伝播という点でもユニークなものであると考えられている¹²⁻¹⁴⁾。我々が今回共同研究を行なった 6 施設はいずれも喀痰炎症細胞診や喀痰定量培養がルーチンに行なわれており、起炎菌決定率が高く抗生剤の選択という点でも大きな片寄りのない施設である。しかし本検討で最も耐性化の進行が顕著であった尿路感染症では、各施設ともここ数年は first choice の薬剤として新キノロン剤が使用されていたことが明らかとなっている。特に、高度耐性株が集中していた F 病院では脊損病棟における尿道カテーテル留置例で前駆する新キノロン剤の影響を強く受けたものと考えられる。また特に使用抗生剤の選択の幅が狭い多剤耐性黄色ブドウ球菌や緑膿菌感染症では呼吸器科領域でも本系統薬剤が広く使用されていた。したがって特に耐性化し易い菌種の代表格である黄色ブドウ球菌と緑膿菌は感染を起こす患者背景が共通¹⁵⁾している場合が多いこともあって同一患者に新キノロン剤が繰り返し使用される頻度が高くなった結果、急速な耐性化の進行をみたものと考えられた。一方、呼吸器感染症でインフルエンザ菌とブランハメラでの本系統薬剤への耐性化がほとんどみられなかった点は両菌感染症に新キノロン薬剤がよく使用されている現況からみればきわめて興味深い点である^{16,17)}。その理由の一つとしては、インフルエンザ菌とブランハメラは本系統薬剤に高感受性で短期間の投与でも充分な有効性が得られ、この点が黄色ブドウ球菌や緑膿菌など比較的長期投与となり易い菌種との大きな相違点である¹⁸⁾。このインフルエンザ菌とブランハメラの 2 菌およびもともとキノロンには感受性が弱かった肺炎球菌を除けば今日ほとんどの菌種で耐性化の進行がみられ、菌種間の耐性化機構の差異としても注目される結果であった。また、あらゆる菌種でのキノロン剤耐性化が 4 剤で同一パター

ンをとることから今日開発中のニューキノロン剤にもすでに耐性株が存在することが予想され、一部にはその確認もなされている。以上のことからこの新キノロン剤耐性化の進行に歯止めをかけることがまず必要であり、不適切な臨床使用を減らすのが第 1 と考えられる。これにキノロン耐性菌の出現に十分な注意を払うこと、すなわち、起炎菌や交代菌のすばやい決定と他の系統の薬剤への適切な変更が最も有効な手段となると思われる。また何よりも慢性複雑性尿路感染症などへの薬剤の one pattern の投与が今日のキノロン耐性菌の急増をまねいたとも考えられ、今後は各施設毎にきめ細かな耐性化の防止対策をたてる必要がある。

なお、本研究は第 36 回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した。また、本研究は化学研究費 63480211 の一部援助によるものである。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 土橋賢治, 宮崎昭行, 宍戸春美, 野口行雄, 渡辺貴和雄: AM-715 に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 29 (S-4): 370 ~ 379, 1981
- 2) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 原田知行, 坂本 翔, 貝田繁雄, 渡辺貴和雄: Oxazine 系合成抗菌剤 DL-8280 の *in vitro* 抗菌力, 体内動態ならびに臨床的有用性に関する研究. *Chemotherapy* 32 (S-1): 509 ~ 525, 1984
- 3) 松本慶蔵, 土橋賢治, 鈴木 寛, 宮崎昭行, 中島ひとみ, 渡辺貴和雄, 河内安二, 河野俊之, 詰坂純子: 呼吸器感染症における AT-2266 の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 32 (S-3): 602 ~ 612, 1984
- 4) 宍戸春美, 松本慶蔵, 土橋賢治, 力富直人, 宇塚良夫, 田口幹雄, 原田知行, 高橋 淳, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄: 慢性呼吸器感染症における BAYo 9867 (ciprofloxacin) の *in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行ならびに臨床的有用性に関する研究. *Chemotherapy* 33 (S-7): 533 ~ 547, 1985
- 5) 永武 毅, 松本慶蔵, 宍戸春美, 田尾 操, 力富直人, 隆杉正和, 坂本 翔, 高橋 淳, 大石和徳, ムバキ・ンシアラ, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症を場とする NY-198 の基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 36 (S-2): 763 ~ 773, 1988
- 6) 高橋 淳, 松本慶蔵, 宇都宮嘉明, 田尾 操, 秋山盛登司, 森戸俊博, 渡辺貴和雄: 呼吸器感染症における T-3262 の基礎的・臨床的研究—*Streptococcus pneumoniae* における有用性—. *Chemotherapy* 36 (S-9): 675 ~ 693, 1988
- 7) HUMPHREYS H, MULVIHILL E: Ciprofloxacin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* ii, 383, 1985
- 8) FERNANDES P B, HANSON C W, STAMM J M, VOJTKO C, SHIPKOWITZ N L, MARTIN E S: The frequency of *in-vitro* resistance development of fluoroc-

- uinolones and the use of a murine pyelonephritis model to demonstrate selection of resistance *in vivo*. J Antimicrob Chemother. 19: 449 ~ 465, 1987
- 9) NEU H C: Bacterial resistance to fluoroquinolones. Rev Infect Dis 10: 57 ~ 63, 1988
- 10) 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 (3): 97 ~ 101, 1989
- 11) 松本慶蔵, 永武 毅, 隆杉正和, 力富直人: 抗生物質の開発と新しい耐性菌。代謝 23: 825 ~ 834, 1986
- 12) 三橋 進編: 薬剤耐性機構の生化学。9 Nalidixic acid 系薬剤の耐性機構。(井上 了, 長手尊俊, 平井敬二, 伊東 明) PP. 183 ~ 205, 学会出版センター, 1981
- 13) BARRY A L, JONES R N: Cross-resistance among cinoxacin, ciprofloxacin, DJ-6783, enoxacin, nalidixic acid, norfloxacin and oxolinic acid after *in vitro* selection of resistant populations. Antimicrob. Agents Chemother 25: 775 ~ 777, 1984
- 14) 平井敬二: キノロン (ピリドン) カルボン酸系薬剤耐性。臨床と微生物 14: 135 ~ 142, 1987
- 15) 永武 毅: 特集 院内感染の実態とその対策, 老人病院での院内感染。化学療法の領域 5: 233 ~ 238, 1989
- 16) 秋山盛登司, 他: 呼吸器病原性の明確な菌株に対するニューキノロン系抗菌剤の抗菌力と臨床背景。日胸疾患誌投稿中
- 17) 野口行雄: 特集 ビリドンカルボン酸系抗菌物質をめぐって, エノキサシン。化学療法の領域 3: 531 ~ 535, 1987
- 18) 永武 毅, 松本慶蔵: 経口抗菌薬の適応-呼吸器科領域-。Prog. Med. 9: 1569 ~ 1574, 1989
- 19) JHYS F P: Quinolones in the treatment of bronchopulmonary infections. Rev Infect Dis 10 (1): 212 ~ 217, 1988
- 20) BARRY A L, JONES R N: *in-vitro* activities of temafloxacin, tosufloxacin (A-61827) and five other fluoroquinolone agents. J Antimicrob Chemother. 23: 527 ~ 535, 1989

BACTERIAL RESISTANCE TO FOUR FLUOROQUINOLONE AGENTS IN RESPIRATORY AND URINARY TRACT INFECTIONS

TSUYOSHI NAGATAKE, ATSUSHI TAKAHASHI, HIROSHI YAMASHITA, MORITOSHI AKIYAMA,

TOSHIAKI YOSHIDA, KAZUNORI OHISHI, HIROFUMI TANAKA, TOSHIHIRO MORITO,

KIWAO WATANABE, HIROSHI SUZUKI and KEIZO MATSUMOTO

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine,
Nagasaki University, 12-4 Sakamotomachi, Nagasaki 852, Japan

MIKIO TAGUCHI and NOBUHIRO SUENAGA

Department of Respiratory Diseases, National Kawatana Hospital

MASATOSHI IDE and YASUJI KAWACHI

Department of Respiratory Diseases, Nagasaki Rosai Hospital

MASAKAZU TAKASUGI, YOSHIAKI UTSUNOMIYA and SOICHIRO YAMAUCHI

Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital

MASASHI YAMAMOTO and AKEMI OOMORI

Department of Internal Medicine, Tagami Hospital

TASUKU SAKAMOTO and KAZUHISA KINOSHITA

Department of Internal Medicine, Aino Memorial Hospital

Fluoroquinolones inhibit bacteria by interacting with the A subunit of DNA gyrase. In comparison with earlier quinolones, the fluoroquinolones have achieved the objectives of higher activity and a broader spectrum. Minimal inhibitory concentrations (MICs) of the fluoroquinolones norfloxacin, ofloxacin, enoxacin and ciprofloxacin are consistent worldwide, with allowances for differences in acquired resistance. The susceptibility of causative organisms (21 species, 859 strains) from respiratory infections and urinary tract infections to four fluoroquinolones (norfloxacin, ofloxacin, enoxacin and ciprofloxacin) was determined. Clinical resistance to fluoroquinolones had increased and occurred most often among respiratory and urinary pathogens, particularly *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* from patients with chronic urinary tract infections. Against streptococci, including enterococci and pneumococci, the drugs activity was moderate or poor. *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis* were, however, very susceptible.

To date overall resistance of bacteria to fluoroquinolones has emerged as a major problem in serious infections in Japan.