

臨床分離株に対する ofloxacin などの年次別抗菌活性に関する検討

石田 裕子・法邑 正人・佐藤 謙一

早川 勇夫・長田 恭明

第一製薬(株)探索第一研究所*

大谷 英樹

北里大学病院臨床検査部

内田 博

慶応義塾大学病院中央臨床検査部

出口 浩一

東京総合臨床検査センター研究部

千葉 和男

国立仙台病院臨床検査部

千葉 潤一

仙台厚生病院臨床検査部

渡辺 彰

東北大学加齢医学研究所腫瘍制御研究部門呼吸器内科

(平成5年2月4日受付・平成5年4月30日受理)

1987年度より1991年度の5年間に、6施設において、12菌種、4,404株の臨床分離株を収集し、これらに対する ofloxacin (OFLX) の抗菌活性を測定し、対照薬剤のそれと比較検討した。その結果、対象とした12菌種に対する OFLX の MIC₅₀ の値は5年間を通じてほとんど変動しなかったが、*Staphylococcus aureus*, Coagulase-negative staphylococci および *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC₅₀ の値は、上昇傾向が認められた。すなわち本剤は、供試12菌種に対し、5年前の開発当初の良好な抗菌活性を有しているが、一方で耐性株が増加していることが確認された。この耐性化傾向は、ciprofloxacin をはじめとする対照キノロン剤においても認められた。また、*S. aureus* におけるメチシリン耐性菌 (MRSA) の割合には、5年間を通して変動は認められなかったが、MRSA 中の OFLX 耐性菌の割合は、1987年度に27%であったものが、1991年度には72%を示していた。

Key words: OFLX, 臨床分離株, 抗菌活性

Ofloxacin (OFLX) などのニューキノロン系合成抗菌剤は、nalidixic acid および piromidic acid などと比較して、強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを有するとともに、体内動態でも優れた特性を有している¹⁻³⁾。本系統薬剤は1984年に norfloxacin (NFLX) が発売されて以来、現在までに OFLX, enoxacin, ciprofloxacin, tosufloxacin および lomefloxacin が使用されている。その結果、臨床におけるこれらの総使用量も年々増加し、これに伴いキノロン耐性菌の増加が国内外で問題となりつつある^{4,5)}。近年に

おいては、抗ブドウ球菌作用の弱い第三世代セフェム剤の汎用などに伴い増加したメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の中に、キノロン剤にも耐性を示す菌株の増加が懸念されている⁶⁾。また、緑膿菌をはじめグラム陰性菌の中には、キノロン剤を含む多剤に耐性を示す菌の増加も注目されつつある⁷⁾。このような抗菌剤を取り巻く状況の中で、我々は、1987年より5年間に渡り、OFLX および他系統薬剤の、疫学的に重要な分離菌種に対する抗菌活性を測定するとともに、その感受性年次推移を検討してき

* 東京都江戸川区北葛西 1-16-13

た。今回はそのまとめとして、5年間に臨床分離され、統計学的に解析が可能であった12菌種、4,404株に対するOFLXおよび他薬剤の抗菌活性の結果を集計比較したので報告する。

I. 材料と方法

1. 供試臨床分離株

1987年から1991年の5年間に、北里大学付属病院、慶応義塾大学付属病院、東京総合臨床検査センター、国立仙台病院、仙台厚生病院および東北大学抗酸菌研究所附属病院において分離された下記の12菌種、計4,404菌株を供試した。

Staphylococcus aureus (1987年103株, 1988年114株, 1989年125株, 1990年80株, 1991年74株), Coagulase-negative staphylococci (CNS) (102株, 92株, 75株, 67株, 71株), *Enterococcus faecalis* (94株, 101株, 109株, 86株, 81株), *Escherichia coli* (105株, 119株, 112株, 76株, 89株), *Klebsiella pneumoniae* (75株, 91株, 95株, 72株, 73株), *Enterobacter cloacae* (67株, 89株, 84株, 49株, 70株), *Serratia marcescens* (76株, 10株, 103株, 75株, 84株), *Proteus mirabilis* (26株, 51株, 56株, 35株, 25株), *Proteus vulgaris* (14株, 11株, 26株, 30株, 16株), *Morganella morganii* (20株, 34株, 41株, 13株, 48株), *Pseudomonas aeruginosa* (101株, 117株, 118株, 81株, 74株), *Haemophilus influenzae* (63株, 98株, 92株, 32株, 24株)。

2. 供試薬剤

Ofloxacin (OFLX), levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX) については、第一製薬探索第一研究所において合成されたものを供試した。Cefaclor (CCL, 塩野義製薬), amoxicillin (AMPC, Sigma Chemical), gentamicin (GM, エッセクス日本), ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), および methicillin (DMPPC, 万有製薬) については市販薬剤を用いた。

3. 抗菌活性の測定法

臨床分離株に対する供試薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会微量液体培地希釈法に準拠し、MIC 2000システムを用いて測定した。培地は、ミュラーヒントンプロス (MHB, Difco) である。

II. 結果

Table 1に1987年度から1991年度における、各年度毎の分離菌株に対するOFLXのMIC Range, MIC₅₀ および MIC₉₀ を、菌種毎に示した。

供試12菌種に対する本剤のMIC₉₀の値は、すべての菌種において、5年間を通じてほとんど変動しなかった。

一方、MIC₉₀の値の年次推移には、菌種間に差が認められた。

1. グラム陽性球菌

S. aureus に対する値は、1987年, 1988年および1989年に、それぞれ6.25, 12.5および25 μg/mlであり、年々上昇したが、その後の変動は認められなかった。

CNSにおいても、1987年に0.78 μg/mlであったものが、1989年に12.5 μg/mlと年々上昇を続け、1990年には6.25 μg/mlと低下したものの、1991年には再び12.5 μg/mlを示した。

E. faecalis に対するMIC₉₀の値は、1989年までの3年間はほとんど変動せず、3.13~6.25 μg/mlであったが、1990年には12.5 μg/mlに上昇し、耐性株の増加傾向が認められた。

2. グラム陰性桿菌

E. coli に対する値は、1987年~1989年には0.10 μg/mlであったが、1990年には1.56 μg/mlと16倍に上昇し、1991年には0.39 μg/mlに低下した。しかしMIC₉₀の値の変動とは関係なく、1988年度から耐性株の出現が認められるようになった。

K. pneumoniae に対するMIC₉₀の値は、1987年度は0.19 μg/mlであったが、1988年は4倍に上昇し、1990年には1.56 μg/mlとさらに2倍上昇した。しかし、1991年度には1987年度のレベルにまで低下した。

E. cloacae に対しては、1987年に0.19 μg/mlであったものが年々上昇し、1990年には25 μg/mlと128倍にまで上昇した。しかし、1991年には3.13 μg/mlに低下した。

S. marcescens に対する値は、1987年からすでに25 μg/mlであり、その値は5年間にわたってほとんど変動しなかった。

P. mirabilis における値も5年間を通して変動は認められず、0.20 μg/mlであった。

P. vulgaris に対するMIC₉₀の値は、1987年には<0.05 μg/mlであったものが、1988年には50 μg/mlとなり、高度耐性株の出現が認められた。その後の2年間もその値は変わらなかったが、1991年には6.25 μg/mlにまで低下し、高度耐性株も認められなかった。

M. morganii に対する値は、1987年から1988年にかけて0.10 μg/mlから12.5 μg/mlに上昇し、耐性

Table 1. Annual change in ofloxacin susceptibility of clinical isolates from 1987 to 1991

Organisms	Year (No. of strains)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							MIC ₅₀	MIC ₉₀
		0.05	0.20	0.78	3.13	12.5	50	>100		
<i>S. aureus</i>	1987 (103)	[MIC range]							0.39	6.25
	1988 (114)	[MIC range]							0.39	12.5
	1989 (125)	[MIC range]							0.39	25
	1990 (80)	[MIC range]							0.39	12.5
	1991 (74)	[MIC range]							0.39	25
CNS	1987 (102)	[MIC range]							0.39	0.78
	1988 (92)	[MIC range]							0.39	3.13
	1989 (75)	[MIC range]							0.39	12.5
	1990 (67)	[MIC range]							0.39	6.25
	1991 (71)	[MIC range]							0.39	12.5
<i>E. faecalis</i>	1987 (94)	[MIC range]							1.56	6.25
	1988 (101)	[MIC range]							1.56	6.25
	1989 (109)	[MIC range]							1.56	3.13
	1990 (86)	[MIC range]							1.56	12.5
	1991 (81)	[MIC range]							1.56	12.5
<i>E. coli</i>	1987 (105)	[MIC range]							≤ 0.05	0.10
	1988 (119)	[MIC range]							≤ 0.05	0.10
	1989 (112)	[MIC range]							≤ 0.05	0.10
	1990 (76)	[MIC range]							≤ 0.05	1.56
	1991 (89)	[MIC range]							≤ 0.05	0.39
<i>K. pneumoniae</i>	1987 (75)	[MIC range]							0.10	0.20
	1988 (91)	[MIC range]							0.10	0.78
	1989 (95)	[MIC range]							0.10	0.78
	1990 (72)	[MIC range]							0.10	1.56
	1991 (73)	[MIC range]							0.10	0.20
<i>E. cloacae</i>	1987 (67)	[MIC range]							0.10	0.20
	1988 (89)	[MIC range]							0.10	0.78
	1989 (84)	[MIC range]							0.10	0.39
	1990 (49)	[MIC range]							0.10	25
	1991 (70)	[MIC range]							0.10	3.13
<i>S. marcescens</i>	1987 (76)	[MIC range]							0.39	25
	1988 (103)	[MIC range]							0.39	12.5
	1989 (103)	[MIC range]							0.39	25
	1990 (75)	[MIC range]							0.78	25
	1991 (84)	[MIC range]							0.39	12.5
<i>P. mirabilis</i>	1987 (26)	[MIC range]							0.10	0.20
	1988 (51)	[MIC range]							0.10	0.20
	1989 (56)	[MIC range]							0.20	0.20
	1990 (35)	[MIC range]							0.20	0.20
	1991 (25)	[MIC range]							0.20	0.20
<i>P. vulgaris</i>	1987 (14)	[MIC range]							≤ 0.05	≤ 0.05
	1988 (11)	[MIC range]							0.10	50
	1989 (26)	[MIC range]							0.10	50
	1990 (30)	[MIC range]							0.10	50
	1991 (16)	[MIC range]							0.10	6.25
<i>M. morgani</i>	1987 (20)	[MIC range]							0.10	0.10
	1988 (34)	[MIC range]							0.10	12.5
	1989 (41)	[MIC range]							0.10	0.10
	1990 (13)	[MIC range]							0.10	1.56
	1991 (48)	[MIC range]							0.10	1.56
<i>P. aeruginosa</i>	1987 (101)	[MIC range]							1.56	25
	1988 (117)	[MIC range]							1.56	25
	1989 (118)	[MIC range]							1.56	100
	1990 (81)	[MIC range]							1.56	50
	1991 (74)	[MIC range]							1.56	100
<i>H. influenzae</i>	1987 (63)	[MIC range]							≤ 0.05	≤ 0.05
	1988 (98)	[MIC range]							≤ 0.05	0.10
	1989 (92)	[MIC range]							≤ 0.05	≤ 0.05
	1990 (32)	[MIC range]							≤ 0.05	≤ 0.05
	1991 (24)	[MIC range]							≤ 0.05	≤ 0.05

— MIC range ($\mu\text{g/ml}$); \circ , MIC₅₀ ($\mu\text{g/ml}$); \triangle , MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$).

CNS: Coagulase-negative staphylococci

株の増加が認められた。その後、1989年には再び1987年のレベルにまで低下したが、1990年には1.56 $\mu\text{g/ml}$ にまで上昇した。

P. aeruginosa に対する MIC_{90} の値は1987年に25 $\mu\text{g/ml}$ であり、すでに耐性株の存在が確認された。その後1989年に、この値は100 $\mu\text{g/ml}$ に上昇し、1991年までほとんど変動しなかった。

H. influenzae に対する値は、5年間にわたりほとんど変動せず、 MIC_{50} の値と同じく $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ を示した。

3. MRSA における OFLX 耐性株

MRSA における OFLX 耐性株分離頻度の年次推移を示した (Table 2)。なお、DMPPC の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の *S. aureus* を MRSA とした。*S. aureus* 中における MRSA の割合は、1989年以外は総じて40%程度であった。一方、OFLX 耐性株の割合は、1988年には1987年の約2.5倍の29%に増加し、その後1989年には減少したものの、1990年には約30%と再び1988年のレベルまで増加した。MRSA 中に占める OFLX 耐性株の割合 (OFLX/DMPPC) は、1988年度に前年度の2倍に増加し、その後の2年間は変動しなかった。しかし、1991年には再び増加し、72%となった。一方、OFLX 耐性株中に占める MRSA の割合 (DMPPC/OFLX) は総じて90%であり、OFLX 耐性株のほとんどが MRSA であった。

4. 対照7薬剤の MIC_{50} 、 MIC_{90}

キノロン剤である LVFX、CPFX および NFLX の MIC は、その値に差はあるものの、OFLX と同様の推移を示した。また、CPFX は他の供試キノロン剤と比較して、*P. aeruginosa* に対して強い抗菌活性を示したが、1991年度における MIC_{90} の値は25 $\mu\text{g/ml}$ と1987年の4倍に上昇しており、耐性株の増加が確

認された。

OFLX を含めたキノロン4剤と、他系統の4薬剤を比較したところ、AMPC の *E. faecalis* に対する MIC_{50} の値は、LVFX および CPFX のそれと同値であり、 MIC_{90} の値は供試薬剤中でもっとも低いものであった。

また、CAZ の *S. marcescens*、*P. mirabilis* および *P. vulgaris* に対する値は、キノロン剤より強いものであった。また本剤は、*P. aeruginosa* に対する MIC_{50} の値は3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、キノロン剤よりも高い値を示した。しかし、 MIC_{90} の値では、CPFX とほぼ同等であった。

一方、GM の *S. aureus* に対する MIC_{50} は、キノロン剤とほぼ同等の値を示しており、CNS における MIC_{50} の値は1989年および1991年に、それぞれ前年の32倍に上昇していた。また、*P. aeruginosa* に対する MIC_{50} の値では CPFX の次に低い値を示し、 MIC_{90} の値では CAZ と同等であった。

III. 考 察

今回供試した、1987年から1991年の分離グラム陰性菌およびグラム陽性菌を含めた、疫学的にも重要な12菌種に対する OFLX の抗菌活性は、分離菌株数、菌株由来施設および分離材料等に年度差が認められるものの、5年間を通してその MIC_{50} の値にはほとんど変動が認められなかった。特に、腸内細菌科グラム陰性桿菌における MIC_{50} の値は、1991年においても $\leq 0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、依然として本剤は開発当初の強い抗菌活性を有していることが確認された。しかし MIC_{90} の値は、1987年から1989年にかけてグラム陽性菌3菌種および *P. vulgaris* における値が6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上に上昇しており、これらの菌種における耐性株の増加が確認された。また、*E. coli*

Table 2. Isolation frequency of methicillin-resistant and ofloxacin-resistant *Staphylococcus aureus*

Resistance to	Frequency (%) [No. of isolates/total] in				
	1987	1988	1989	1990	1991
DMPPC	37 (33/90)	48 (43/90)	30 (28/94)	43 (21/49)	40 (29/73)
OFLX	11 (10/90)	29 (26/90)	18 (17/94)	27 (13/49)	30 (22/73)
OFLX and DMPPC	10 (9/90)	27 (24/90)	16 (15/94)	24 (12/49)	29 (21/73)
OFLX/DMPPC ^a	27 (9/33)	56 (24/43)	54 (15/28)	57 (12/21)	72 (21/29)
DMPPC/OFLX ^b	90 (9/10)	92 (24/26)	88 (15/17)	92 (12/13)	95 (21/22)

^a OFLX-resistant *Staphylococcus aureus* among DMPPC-resistant *Staphylococcus aureus*

^b DMPPC-resistant *Staphylococcus aureus* among OFLX-resistant *Staphylococcus aureus*
DMPPC, methicillin; OFLX, ofloxacin.

Table 3-1. Antimicrobial activities (MIC₉₀s) of ofloxacin and other drugs against clinical isolates

Organism	Year	(No. of isolates)	MIC ₉₀ (μg/ml)							
			OFLX	LVFX	CPFX	NFLX	CCL	AMPC	CAZ	GM
<i>S. aureus</i>	1987	(103)	0.39	0.20	0.39	0.78	3.13	3.13	12.5	0.39
	1988	(114)	0.39	0.20	0.39	0.78	3.13	1.56	12.5	0.20
	1989	(125)	0.39	0.20	0.39	0.78	3.13	3.13	12.5	0.20
	1990	(80)	0.39	0.20	0.39	1.56	12.5	6.25	12.5	0.39
	1991	(74)	0.39	0.20	0.39	1.56	1.56	1.56	12.5	0.20
CNS	1987	(102)	0.39	0.20	0.20	0.39	6.25	1.56	12.5	0.20
	1988	(92)	0.39	0.20	0.20	0.78	3.13	1.56	12.5	0.10
	1989	(75)	0.39	0.20	0.20	0.78	6.25	3.13	12.5	3.13
	1990	(67)	0.39	0.20	0.20	0.78	3.13	0.78	12.5	0.10
	1991	(71)	0.39	0.20	0.20	0.78	3.13	0.78	12.5	6.25
<i>E. faecalis</i>	1987	(94)	1.56	0.78	0.78	3.13	100	0.78	>100	12.5
	1988	(101)	1.56	0.78	0.78	3.13	50	0.78	>100	12.5
	1989	(109)	1.56	0.78	0.78	3.13	100	0.78	>100	12.5
	1990	(86)	1.56	0.78	0.78	3.13	100	0.78	>100	12.5
	1991	(81)	1.56	0.78	0.78	3.13	50	0.39	>100	12.5
<i>E. coli</i>	1987	(105)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	≤0.05	1.56	6.25	0.10	0.39
	1988	(119)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	0.10	1.56	3.13	0.20	0.39
	1989	(112)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	0.10	3.13	12.5	0.20	0.39
	1990	(76)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	0.10	3.13	12.5	0.20	0.39
	1991	(89)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	0.10	1.56	3.13	0.20	0.39
<i>K. pneumoniae</i>	1987	(75)	0.10	≤0.10	≤0.05	0.10	1.56	100	0.20	0.39
	1988	(91)	0.10	≤0.10	≤0.05	0.20	0.78	100	0.20	0.39
	1989	(95)	0.10	≤0.10	≤0.05	0.20	1.56	100	0.20	0.20
	1990	(72)	0.10	≤0.10	≤0.05	0.20	0.78	100	0.20	0.39
	1991	(73)	0.20	≤0.10	≤0.05	0.20	0.78	100	0.20	0.20
<i>E. cloacae</i>	1987	(67)	0.10	≤0.10	≤0.05	0.10	>100	>100	0.39	0.39
	1988	(89)	0.10	≤0.10	≤0.05	0.10	>100	>100	0.78	0.39
	1989	(84)	0.10	≤0.10	≤0.05	0.10	>100	>100	0.78	0.20
	1990	(49)	0.10	≤0.10	≤0.05	0.10	>100	>100	0.78	0.39
	1991	(70)	0.10	≤0.10	≤0.05	0.20	>100	>100	0.78	0.20
<i>S. marcescens</i>	1987	(76)	0.39	0.20	0.10	0.39	>100	>100	0.39	0.78
	1988	(103)	0.39	0.20	0.10	0.20	>100	100	0.39	0.78
	1989	(103)	0.39	0.20	0.20	0.39	>100	>100	0.39	0.39
	1990	(75)	0.78	0.39	0.20	0.78	>100	>100	0.78	0.39
	1991	(84)	0.39	0.20	0.20	0.39	>100	100	0.39	0.39

CNS: Coagulase-negative staphylococci

OFLX, ofloxacin; LVFX, levofloxacin; CPFX, ciprofloxacin; NFLX, norfloxacin; CCL, cefaclor; AMPC, amoxicillin; CAZ, ceftazidime; GM, gentamicin.

Table 3-2. Antimicrobial activities (MIC₉₀s) of ofloxacin and other drugs against clinical isolates

Organism	Year	(No. of isolates)	MIC ₉₀ (μg/ml)							
			OFLX	LVFX	CPFX	NFLX	CCL	AMPC	CAZ	GM
<i>P. mirabilis</i>	1987	(26)	0.10	≤0.10	≤0.05	≤0.05	1.56	0.78	≤0.05	0.78
	1988	(51)	0.10	≤0.10	≤0.05	≤0.05	1.56	0.78	≤0.05	0.78
	1989	(56)	0.20	≤0.10	≤0.05	0.10	3.13	1.56	0.10	0.78
	1990	(35)	0.20	≤0.10	≤0.05	0.10	1.56	0.78	≤0.05	0.78
	1991	(25)	0.20	≤0.10	≤0.05	0.10	1.56	0.78	0.10	0.78
<i>P. vulgaris</i>	1987	(14)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	≤0.05	>100	>100	≤0.05	0.39
	1988	(11)	0.10	≤0.10	≤0.05	≤0.05	>100	>100	≤0.05	0.39
	1989	(26)	0.10	≤0.10	≤0.05	≤0.05	>100	>100	0.10	0.39
	1990	(30)	0.10	≤0.10	≤0.05	≤0.05	>100	>100	≤0.05	0.39
	1991	(16)	0.10	≤0.10	≤0.05	≤0.05	>100	>100	≤0.05	0.39
<i>M. morganii</i>	1987	(20)	0.10	≤0.10	≤0.05	≤0.05	>100	>100	0.10	0.78
	1988	(34)	0.10	≤0.10	≤0.05	≤0.05	>100	>100	0.10	0.39
	1989	(41)	0.10	≤0.10	≤0.05	≤0.05	>100	>100	0.20	0.39
	1990	(58)	0.10	≤0.10	≤0.05	≤0.05	>100	>100	0.10	0.39
	1991	(48)	0.10	≤0.10	≤0.05	≤0.05	>100	>100	0.10	0.39
<i>P. aeruginosa</i>	1987	(101)	1.56	0.78	0.20	0.78	>100	>100	3.13	0.78
	1988	(117)	1.56	0.78	0.20	0.78	>100	>100	3.13	0.39
	1989	(118)	1.56	0.78	0.39	0.78	>100	>100	3.13	0.39
	1990	(81)	1.56	0.78	0.20	0.78	>100	>100	3.13	0.39
	1991	(74)	1.56	0.78	0.20	0.78	>100	>100	1.56	0.39
<i>H. influenzae</i>	1987	(63)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	≤0.05	3.13	0.78	0.20	1.56
	1988	(100)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	0.10	25	3.13	0.39	3.13
	1989	(92)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	0.10	12.5	0.78	0.10	3.13
	1990	(32)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	0.10	6.25	0.78	0.20	1.56
	1991	(24)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	0.10	6.25	1.56	0.20	0.78

OFLX, ofloxacin; LVFX, levofloxacin; CPFX, ciprofloxacin; NFLX, norfloxacin; CCL, cefaclor; AMPC, amoxicillin; CAZ, ceftazidime; GM, gentamicin.

および *K. pneumoniae* においても 10%未満ではあるが耐性株の出現が確認された。

P. aeruginosa においては市販当初の 1987 年から OFLX の耐性株が存在したが、1989 年における MIC₉₀ の値は 100 μg/ml まで上昇しており、さらなる耐性化が認められた。これらの傾向は、後藤ら⁹⁾、小酒井ら⁹⁾ および出口ら¹⁰⁻¹²⁾ の報告と一致するものであった。キノロン剤は開発当初は他系統薬剤にない作用機作の特徴から、耐性菌が出現する可能性が少なくと考えられていた¹³⁾。こうした風潮の中で耐性菌出現を考慮しない使用法が定着し、結果として耐性菌の増加につながったと考えられた。興味あることに、1991 年にはグラム陽性菌および *P. aeruginosa* を除く

ほとんどの菌種において耐性株の減少傾向が認められた。この時期は、各種学会でキノロン耐性菌の存在が認識され、キノロン剤の使用法について再認識を促された時期でもあり、このことが減少傾向を示した原因の一つであると推察された。

また、MIC₉₀ の値と比較して、MIC₅₀ の値にはほとんど変動が認められなかったことは、もともと OFLX の MIC 値が高かった株の MIC 値が、さらに上昇して耐性となった可能性を示唆するものであり、今後の耐性機構研究に重要な知見であると考えられた。

対照キノロン剤として用いた LVFX、CPFX および NFLX においても、抗菌活性の強弱はあるもの

Table 4-1. Antimicrobial activities (MIC₉₀) of ofloxacin and other drugs against clinical isolates

Organism	Year	(No. of isolates)	MIC ₉₀ (µg/ml)							
			OFLX	LVFX	CPFX	NFLX	CCL	AMPC	CAZ	GM
<i>S. aureus</i>	1987	(103)	6.25	3.13	6.25	25	>100	50	>100	25
	1988	(114)	12.5	6.25	25	100	>100	50	>100	25
	1989	(125)	25	12.5	50	>100	>100	50	>100	25
	1990	(80)	12.5	6.25	25	100	>100	50	>100	25
	1991	(74)	25	12.5	50	>100	>100	25	>100	50
CNS	1987	(102)	0.78	0.39	0.39	3.13	25	12.5	50	25
	1988	(92)	3.13	1.56	1.56	12.5	25	6.25	25	25
	1989	(75)	12.5	6.25	12.5	50	50	12.5	50	25
	1990	(67)	6.25	3.13	3.13	25	25	6.25	50	25
	1991	(71)	12.5	6.25	50	100	25	6.25	50	50
<i>E. faecalis</i>	1987	(94)	6.25	1.56	1.56	6.25	>100	3.13	>100	>100
	1988	(101)	6.25	3.13	1.56	12.5	100	0.78	>100	>100
	1989	(109)	3.13	1.56	1.56	3.13	100	1.56	>100	>100
	1990	(86)	12.5	6.25	3.13	6.25	>100	3.13	>100	>100
	1991	(81)	12.5	6.25	3.13	6.25	100	0.78	>100	>100
<i>E. coli</i>	1987	(105)	0.10	≤0.10	≤0.05	0.10	12.5	>100	0.39	1.56
	1988	(119)	0.10	≤0.10	≤0.05	0.10	50	>100	0.78	1.56
	1989	(112)	0.10	≤0.10	≤0.05	0.10	100	>100	1.56	0.78
	1990	(76)	1.56	1.56	0.78	3.13	>100	>100	3.13	0.78
	1991	(89)	0.39	0.20	0.20	0.39	25	>100	1.56	0.78
<i>K. pneumoniae</i>	1987	(75)	0.20	≤0.10	≤0.05	0.20	3.13	>100	0.39	0.39
	1988	(91)	0.78	0.39	0.39	1.56	3.13	>100	0.39	0.39
	1989	(95)	0.78	0.39	0.20	0.78	6.25	>100	0.78	0.39
	1990	(72)	1.56	0.78	0.78	3.13	3.13	>100	0.78	0.39
	1991	(73)	0.20	0.20	0.10	0.20	3.13	>100	0.78	0.39
<i>E. cloacae</i>	1987	(67)	0.20	0.20	≤0.05	0.39	>100	>100	>100	0.78
	1988	(89)	0.78	0.39	0.39	0.78	>100	>100	>100	0.39
	1989	(84)	0.39	0.39	0.20	0.39	>100	>100	>100	0.39
	1990	(49)	25	6.25	12.5	50	>100	>100	>100	3.13
	1991	(70)	3.13	1.56	1.56	6.25	>100	>100	>100	0.39
<i>S. marcescens</i>	1987	(76)	25	12.5	6.25	50	>100	>100	12.5	>100
	1988	(103)	12.5	6.25	6.25	25	>100	>100	3.13	12.5
	1989	(103)	25	12.5	6.25	50	>100	>100	6.25	1.56
	1990	(75)	25	12.5	6.25	50	>100	>100	>100	6.25
	1991	(84)	12.5	12.5	6.25	25	>100	>100	3.13	3.13

CNS: Coagulase-negative staphylococci

OFLX, ofloxacin; LVFX, levofloxacin; CPFX, ciprofloxacin; NFLX, norfloxacin; CCL, cefaclor; AMPC, amoxicillin; CAZ, ceftazidime; GM, gentamicin.

Table 4-2. Antimicrobial activities (MIC₉₀s) of ofloxacin and other drugs against clinical isolates

Organism	Year	(No. of isolates)	MIC ₉₀ (μg/ml)							
			OFLX	LVFX	CPFX	NFLX	CCL	AMPC	CAZ	GM
<i>P. mirabilis</i>	1987	(26)	0.20	≤0.10	≤0.05	0.10	3.13	3.13	0.10	1.56
	1988	(51)	0.20	≤0.10	0.10	0.39	3.13	>100	0.10	1.56
	1989	(56)	0.20	≤0.10	≤0.05	0.20	6.25	50	0.20	1.56
	1990	(35)	0.20	≤0.10	≤0.05	0.20	1.56	>100	0.10	1.56
	1991	(25)	0.20	≤0.10	0.10	0.20	1.56	100	0.10	1.56
<i>P. vulgaris</i>	1987	(14)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	≤0.05	>100	>100	≤0.05	0.78
	1988	(11)	50	25	100	>100	>100	>100	1.56	6.25
	1989	(26)	50	25	100	>100	>100	>100	12.5	6.25
	1990	(30)	50	25	>100	>100	>100	>100	12.5	3.13
	1991	(16)	6.25	6.25	50	100	>100	>100	6.25	3.13
<i>M. morgani</i>	1987	(20)	0.10	≤0.10	≤0.05	≤0.05	>100	>100	0.39	1.56
	1988	(34)	12.5	6.25	3.13	25	>100	>100	6.25	0.78
	1989	(41)	0.10	≤0.10	≤0.05	≤0.05	>100	>100	25	0.78
	1990	(58)	1.56	0.78	0.39	1.56	>100	>100	6.25	0.78
	1991	(48)	1.56	0.78	0.39	1.56	>100	>100	12.5	0.78
<i>P. aeruginosa</i>	1987	(101)	25	12.5	6.25	12.5	>100	>100	25	1.56
	1988	(117)	25	12.5	3.13	12.5	>100	>100	12.5	1.56
	1989	(118)	100	50	25	50	>100	>100	12.5	1.56
	1990	(81)	50	25	12.5	50	>100	>100	6.25	12.5
	1991	(74)	100	50	25	50	>100	>100	12.5	6.25
<i>H. influenzae</i>	1987	(63)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	0.10	6.25	6.25	0.39	3.13
	1988	(100)	0.10	0.20	0.10	0.20	50	50	50	6.25
	1989	(92)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	0.10	50	25	0.20	3.13
	1990	(32)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	0.10	50	25	0.20	1.56
	1991	(24)	≤0.05	≤0.10	≤0.05	0.10	50	3.13	0.20	1.56

OFLX, ofloxacin; LVFX, levofloxacin; CPFX, ciprofloxacin; NFLX, norfloxacin; CCL, cefaclor; AMPC, amoxicillin; CAZ, ceftazidime; GM, gentamicin.

の、OFLX と同様にグラム陽性菌および *P. aeruginosa* で耐性株の増加が認められた。

現在までに報告されている細菌のキノロン剤に対する耐性機構としては、DNA-ジャイレースの変異による耐性化^{14,15)} 外膜の薬剤透過性の低下^{16,17)} および内膜における薬剤排出機構¹⁸⁾ の存在があり、これらの耐性機構は、ほとんどのキノロン系薬剤にあてはまると考えられる。今回の結果は、1 薬剤の使用によりその薬剤に対する耐性株が増加すると、それに伴い他のキノロン剤に対する耐性株までもが増加してしまう可能性を示唆するものであり、臨床における本系統薬剤の使用に際しては、この点に留意する必要があるものと考えられる。

また近年、抗ブドウ球菌作用の弱い第3世代セフェム剤の汎用などに伴い増加した MRSA が世界的にも問題となっているが¹⁹⁾、そこにおいてはキノロン剤をふくめた多剤に耐性を示すものの増加が報告されている¹³⁾。今回の集計から、*S. aureus* における MRSA の割合は、5 年間を通じて変動は認められないにもかかわらず、1991 年度の MRSA における OFLX 耐性 *S. aureus* の割合は、1987 年と比較すると 2.5 倍の 72% まで増加していた。一方、OFLX 耐性 *S. aureus* における MRSA の割合は、5 年間を通して約 90% であり、この値は後藤ら⁹⁾ の報告と一致するものであった。

ニューキノロン剤は、それ自体自然耐性菌の出現頻

度がきわめて低く²⁾、本系統薬剤の細菌細胞に対する作用点はDNA-ジャイレースであると報告されている²⁰⁾ため、他系統薬剤との交叉耐性はないと考えられていた²¹⁾。しかし、大腸菌の外膜における透過性の低下による多剤耐性²²⁾や、緑膿菌における、キノロン剤を含めた多剤耐性菌の出現も報告されてきている²³⁾。また、実験的にもテトラサイクリンおよびクロラムフェニコール²⁴⁾、NFLX²⁵⁾およびCPFX¹⁷⁾による誘導で、多剤耐性菌の出現が報告されている。MRSAについては、このような多剤耐性化機構は現在まで報告されていないが、今後はこの解明を急ぐとともに、その結果を臨床の場における本剤の使用法、特に耐性菌を出現させない使用法を模索することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子泰子, 武藤弓子, 桑原章吾: 新キノロンカルボン酸系合成抗菌剤 AM 715 の *in vitro*, *in vivo* の抗菌作用とマウス血清中濃度について。Chemotherapy 29 (S-4): 12~26, 1981
- 2) 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
- 3) 五島瑛智子, 小川正俊, 宮崎修一, 金子泰子, 桑原章吾: 新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 BAYo 9867 (ciprofloxacin) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 33 (S-7): 18~30, 1985
- 4) Acar J F, Francoual S: The clinical problems of bacterial resistance to the new quinolones. J. Antimicrob. Chemother. 26: 207~213, 1990
- 5) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 島田 馨: 本邦 19 施設における新キノロン剤耐性菌の現況。化学療法の領域 7: 95~101, 1991
- 6) Issacs R D, Konke P J: Cohen R L, Smith J W: Ciprofloxacin resistance in epidemic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet. Oct.: 843, 1988
- 7) Dang P, Gutmann L, Quentin C, Williamson R, Collats E: Some properties of *Serratia marcescens*, *Salmonella paratyphi* A, and *Enterobacter cloacae* with non-enzyme-dependent multiple resistance to betalactam antibiotics, aminoglycosides, and quinolones. Rev. Infect. Dis. 10: 899~904, 1988
- 8) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 島田 馨, 清水喜八郎, 五島瑛智子, 上野一恵, 原 耕平: 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。Chemotherapy 38: 1~8, 1990
- 9) 小西井望 (他 18 施設): 尿路感染症分離菌に対する経口並びに注射用抗菌・抗生剤の抗菌力比較。Jap. J. Antibiotics 45: 1112~1237, 1992
- 10) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経時的推移に関する検討 I. グラム陽性球菌。Chemotherapy 38: 1013~1019, 1990
- 11) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経時的推移に関する検討 III. グラム陰性桿菌 その 2。Chemotherapy 38: 1027~1032, 1990
- 12) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経時的推移に関する検討 IV. グラム陰性桿菌 その 3。Chemotherapy 38: 1033~1038, 1990
- 13) 五島瑛智子, 宮崎修一: 抗菌薬の現状と進歩。耳鼻喉 61 (3) 231~238, 1989
- 14) Power E G, MunozBellido J L, Phillips I: Detection of ciprofloxacin resistance in gram-negative bacteria due to alterations in *gyrA*. J. Antimicrob. Chemother. 29: 9~17, 1992
- 15) Appelbaum P C: Mechanisms and frequency of resistance to temafloxacin. Am. J. Med. 91: 27 S~30 S, 1991
- 16) Hirai K, Aoyama H, Suzue S, Irikura T, Iyobe S, Mitsuhashi S: Isolation and characterization of norfloxacin-resistant mutants of *Escherichia coli*. Antimicrob. Agents Chemother. 30: 248~253, 1991
- 17) Hooper D C, Wolfson J S, Ng E Y, Schwarz M N: Mechanism of action and resistance to ciprofloxacin. Am. J. Med. 82 (Supp. 4 a): 12~20, 1987
- 18) Yoshida H, Bogaki M, Nakamura S, Ubukata K, Konno M: Nucleotide sequence and characterization of *Staphylococcus aureus* *norA* gene, which confers resistance to quinolones. J. Bacteriol. 172: 6942~6949, 1990
- 19) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子康子: MRSA の現況。日本臨床 46: 179~188, 1988
- 20) 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
- 21) Smith J T: Mutational resistance to 4-quinolone antibacterial agents. Eur. J. Clin. Microbiol. 3: 347~350, 1984
- 22) Hooper D C, Wolfson J S, Bozza M A, Ng E Y: Genetics and regulation of outer membrane protein expression by quinolone resistance loci *nfxB*, *nfxC*, and *cfxB*. Antimicrob. Agents Chemother 36: 1151~1154, 1992
- 23) Masuda N, Ohya S: Cross-resistance to meropenem, cephem, and quinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. 36: 1847~1851, 1992
- 24) Cohen S P, Mcmurry L M, Hooper D C, Wolfson

- J S, Levy S B: Cross-resistance to fluoroquinolones in multiple-antibiotic-resistant (Mar) *Escherichia coli* selected by tetracycline or chloramphenicol: decreased drug accumulation associated with membrane changes in addition to OmpF reduction. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33: 1318~1325, 1989
- 25) Hooper D C, Wolfson J S, Souza K S, Tung C, McHugh G L, Swarts M N: Genetic and biochemical characterization of norfloxacin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 29: 639~644, 1986

Annual change of ofloxacin-resistance in clinical isolates of bacteria

Hiroko Ishida, Masato Hohmura, Kenichi Sato,
Isao Hayakawa and Yasuaki Osada

Exploratory Research Laboratories I, Daiichi Pharmaceutical Co. Ltd., 16-13,
Kita-Kasai 1-Chome Edogawa-ku, Tokyo 134, Japan

Hideki Ohtani

Department of Clinical Laboratories, Kitasato University Hospital

Hiroshi Uchida

Central Laboratories, Keio University

Koichi Deguchi

Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

Kazuo Chiba

Division of Clinical Laboratory, Sendai National Hospital

Jun-ichi Chiba

Division of Clinical Laboratory, Sendai Kosei Hospital

Akira Watanabe

Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of
Chest Development, Aging and Cancer, Tohoku University

Twelve species (4,404 strains) of clinical isolates of bacteria were collected from 6 institutes during a five-year period from 1987 to 1991. We determined the susceptibility to ofloxacin and compared it with that to other antimicrobial agents. There were no significant changes in the MIC₅₀s of ofloxacin for any of the 12 species tested, though the MIC₉₀s for *Staphylococcus aureus*, Coagulase-negative staphylococci and *Pseudomonas aeruginosa* increased. Similar results were observed with ciprofloxacin and the other quinolones tested. The isolation frequency of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) among *S. aureus* in 1987 was almost the same as that in 1991, but that of ofloxacin-resistant *S. aureus* among MRSA increased considerably from 27% to 72%.