

## 新鮮分離グラム陽性菌に対する grepafloxacin の抗菌活性

出口浩一・横田のぞみ・古口昌美・鈴木由美子・深山成美・石原理加

東京総合臨床検査センター研究部\*

小田清次・田中節子・中根 豊

東京総合臨床検査センター検査第Ⅱ部(細菌部門)

福本寅雄

足立区医師会

グラム陽性の標準菌株、および1993年に当所において検出した臨床分離グラム陽性菌に対する grepafloxacin (GPFX) の抗菌スペクトルと抗菌活性を検討することを目的に、対照薬剤を加えた最小発育阻止濃度(MIC)を測定して、以下の結果を得た。

1. 供試したグラム陽性菌多菌種に対する試験薬剤のMIC測定結果からは、GPFXのグラム陽性菌に対する強い抗菌活性が示唆された。そして、methicillin (DMPPC) 耐性 *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*、およびbenzylpenicillin低感受性または耐性 *Streptococcus pneumoniae* に対するGPFXのMIC<sub>90</sub>は、対照薬剤としてのofloxacin (OFLX)、norfloxacin、ampicillin、cefepodoximeに比較して、その値が最も小さかった。しかし、DMPPC-感性 *S. aureus* のOFLX耐性株に対するGPFXのMICは上昇しており、*Corynebacterium* spp. などにおいてもそうした結果が認められることから、他のフルオロキノロン耐性グラム陽性菌にはGPFXにも交叉耐性が生じ得ることが示唆された。

2. GPFXは、グラム陽性菌に対する抗菌力が強いことから、市中感染症における第一次選択剤としての展望を示すものと考えられた。

**Key words** : グラム陽性菌, MRSA, *Streptococcus pneumoniae*, 多剤耐性菌

Grepafloxacin (GPFX) は、大塚製薬株式会社徳島研究所が開発したキノロン骨格にメチル基を導入した新規のフルオロキノロン系合成抗菌薬である<sup>1-6)</sup>。GPFXの抗菌スペクトルは広く、好気性菌から嫌気性菌<sup>1-4)</sup>、クラミジア<sup>5)</sup>、マイコプラズマ<sup>6)</sup>などにも強い抗菌力を発揮する。なかでもGPFXはグラム陽性菌に対する抗菌力が優れているとの報告がある<sup>1-4)</sup>。これらのことから我々は、1993年に検出した臨床分離グラム陽性菌を主な対象に、GPFXの抗菌スペクトルと抗菌活性を検討した。

## I. 検討方法

### 1. 抗菌スペクトル

当所が保有しているグラム陽性の標準菌株、および当所において1989年～1991年に検出したグラム陽性の臨床分離株の中で、Approved list of bacterial names (1988年改訂版)<sup>7-10)</sup>の学名分類に従って後記2-1)の方法にて詳細に同定した以下の当所保有株 (TR株) を対象とし、後記2-3)に示した方法にて最小発育阻止濃度(MIC)を測定して、GPFXの抗菌スペクトルを検討した。対照薬剤は ofloxacin (OFLX)、norfloxacin (NFLX)、ampicillin

(ABPC)である。

*Staphylococcus aureus* FDA209-P JC-1, *S. aureus* ATCC9144, *S. aureus* Smith, *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228, *Staphylococcus haemolyticus* TR105, *Staphylococcus saprophyticus* ATCC15305, *Staphylococcus simulans* TR40, *Staphylococcus xylosus* TR66, *Staphylococcus warneri* TR25, *Streptococcus pyogenes* Cook, *Streptococcus agalactiae* TR31, *Streptococcus dysgalactiae* TR8, *Streptococcus anginosus* TR27, *Streptococcus canis* TR22, *Streptococcus sanguis* TR5, *Streptococcus oralis* TR44, *Streptococcus mitis* TR19, *Streptococcus salivarius* subsp. *salivarius* TR6, *Streptococcus pneumoniae* biovar I, *S. pneumoniae* biovar II, *S. pneumoniae* biovar III, *Enterococcus faecalis* ATCC10541, *Peptostreptococcus anaerobius* ATCC27337, *Peptostreptococcus magnus* ATCC29328, *Peptostreptococcus micros* TR15, *Peptostreptococcus prevotii* TR3, 以上26株。

### 2. 臨床分離株を対象とした抗菌活性

#### 1) 供試臨床分離株

1993年4月～9月において、当所にて検出した以下の

\*〒120 東京都足立区千住仲町14-4足立区医師会館内

臨床分離グラム陽性菌を無作為に抽出して供試した。なお、供試株の同定は Approved list of bacterial names (1988年改訂版)の学名分類に従ったが、*Staphylococcus* spp. は api-staph, *Streptococcus* spp. は api-strep, *Corynebacterium* spp. は api-coryne, *Propionibacterium acnes* は api-AnIDENT (以上, bio Merieux, France) とそれに必要な追加項目試験を、*Peptostreptococcus* spp. は Rapid/ANA system (アスカ純薬) で同定した。

methicillin (DMPPC)-susceptible *S. aureus* subsp. *aureus* (MSSA) 25株, DMPPC-resistant *S. aureus* subsp. *aureus* (MRSA) 25株, *S. epidermidis* 20株, *S. saprophyticus* 20株, *S. haemolyticus* 10株, *S. warneri* 10株, *S. simulans* 5株, *Staphylococcus hominis* 5株, *S. xylosus* 5株, *Staphylococcus capitis* 5株, *S. pyogenes* 25株, *S. agalactiae* 10株, *S. dysgalactiae* 5株, *S. anginosus* 5株, *S. canis* 5株, *S. sanguis* 10株, *S. oralis* 20株, *S. mitis* 10株,

*S. salivarius* subsp. *salivarius* 10株, benzylpenicillin (PCG)-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) 25株, PCG-insensitive *S. pneumoniae* (PISP) 21株, PCG-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 4株, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* 11株, *Corynebacterium xerosis* 2株, *Corynebacterium minutissimum* 1株, *Corynebacterium aquatium* 1株, *Corynebacterium jeikeium* 6株, *Corynebacterium* sp. 4株, *P. acnes* 50株, *P. anaerobius* 10株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 10株, *P. magnus* 10株, *P. micros* 10株, *P. prevotii* 10株, 以上 405株。

なお, *S. aureus* subsp. *aureus* においては DMPPC の MIC 値  $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$  を示す株を MSSA, 同じく DMPPC の MIC 値  $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$  を示す株を MRSA, さらに *S. pneumoniae* においては PCG の MIC 値  $0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  を示す株を PISP, 同じく PCG の MIC 値  $\geq 1.56 \mu\text{g/ml}$  を示す株を PRSP とし, 上記に該当する株は, oxacillin などのディスク感

Table 1. Antibacterial spectrum of grepafloxacin against gram-positive bacteria

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	grepafloxacin	ofloxacin	norfloxacin	ampicillin
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209-P JC-1	0.025	0.39	0.78	0.025
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC9144	0.05	0.39	0.78	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.025	0.2	0.39	0.025
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC12228	$\leq 0.0125$	0.2	0.39	0.025
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> TR105*	1.56	3.13	12.5	50
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ATCC15305	0.05	0.39	0.78	0.05
<i>Staphylococcus simulans</i> TR40*	0.025	0.2	0.39	0.05
<i>Staphylococcus xylosus</i> TR66*	$\leq 0.0125$	0.1	0.2	$\leq 0.0125$
<i>Staphylococcus warneri</i> TR25*	6.25	6.25	25	25
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.2	1.56	3.13	$\leq 0.0125$
<i>Streptococcus agalactiae</i> TR31*	0.78	3.13	12.5	0.1
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> TR8*	0.39	1.56	3.13	0.05
<i>Streptococcus anginosus</i> TR27*	0.2	0.78	1.56	$\leq 0.0125$
<i>Streptococcus canis</i> TR22*	0.39	1.56	3.13	$\leq 0.0125$
<i>Streptococcus sanguis</i> TR5*	0.78	3.13	12.5	0.025
<i>Streptococcus oralis</i> TR44*	1.56	12.5	>100	0.05
<i>Streptococcus mitis</i> TR19*	0.78	6.25	50	0.2
<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i> TR6*	0.78	3.13	12.5	$\leq 0.0125$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> biovar I*	0.39	3.13	6.25	$\leq 0.0125$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> biovar II*	0.78	3.13	12.5	0.025
<i>Streptococcus pneumoniae</i> biovar III*	0.2	1.56	3.13	$\leq 0.0125$
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC10541	0.2	1.56	3.13	0.39
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC27337	0.39	3.13	6.25	0.025
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC29328	0.2	0.78	1.56	0.05
<i>Peptostreptococcus micros</i> TR15*	0.2	0.78	1.56	$\leq 0.0125$
<i>Peptostreptococcus prevotii</i> TR3*	0.39	1.56	3.13	0.025

\*: Clinical isolates

受性テストにおいてもそれと確認した。

## 2) 試験薬剤

GPFX, OFLX, NFLX, ABPC, cefaclor (CCL), cefpodoxime (CPDX), 以上6薬剤はすべての菌種に、そして *Staphylococcus* spp. にはDMPPCを、さらに *S. pneumoniae* にはPCGを追加した。なお、上記の薬剤すべては標準原末を使用した。

## 3) 抗菌活性

上記1. に示した抗菌スペクトルの検討に供試した26株、および1993年に検出した臨床分離株の供試405株に対する試験薬剤の抗菌活性を、好気性菌は本学会最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法に従い、 $10^6$ cfu/ml接種の寒天平板希釈法<sup>11)</sup>、嫌気性菌は本学会嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法に従い、 $10^8$ cfu/ml接種の寒天平板希釈法<sup>12)</sup>にて minimum inhibitory concentration (MIC)を測定した。

## 4) MIC測定結果の相関図による交叉耐性の検討

MSSA 25株に対するGPFXとOFLX、およびPISPまたはPRSP 25株に対するGPFXとABPCのMIC相関図を作製

し、交叉耐性を検討した。

## II. 結 果

### 1. 抗菌スペクトルの試験結果 (Table 1)

グラム陽性の標準菌株、および1989年~1991年に当所で検出したグラム陽性の臨床分離株(TR株)の抗菌スペクトルに関するMIC測定結果をTable 1に示した。供試26株に対するGPFXのMICは、対照薬剤のOFLX, NFLXのMICと比較して大部分の菌種に低い値を示したが、*S. warneri* TR25に対するGPFXとOFLXのMICは各々  $6.25 \mu\text{g/ml}$  で同等であり、同じくABPCとの比較では、*Staphylococcus* spp. に対してはGPFXのMICが同等または低い値を示すものの、*Streptococcus* spp., *E. faecalis* ATCC10541, *Peptostreptococcus* spp. に対してはGPFXのMICが高い値であった。

### 2. 臨床分離株のMIC測定結果

#### 1) *Staphylococcus* spp. (Table 2)

Table 2の上段はMSSA、中段はMRSAの結果であるが、両者に対するGPFXのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>が試験薬剤の中では最も小さい値を示した。

Table 2. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Staphylococcus* spp.

Organism	No. of strains	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>		
			Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i>	25	grepafloxacin	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.05	0.1
		ofloxacin	0.2 ~ 12.5	0.39	0.39
		norfloxacin	0.2 ~ 50	0.78	3.13
		ampicillin	$\leq 0.025 \sim 25$	3.13	25
		cefaclor	0.39 ~ 12.5	3.13	6.25
		cefpodoxime	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56
		methicillin	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i>	25	grepafloxacin	$\leq 0.025 \sim 100$	6.25	50
		ofloxacin	0.2 ~ >100	12.5	>100
		norfloxacin	0.39 ~ >100	100	>100
		ampicillin	1.56 ~ >100	50	100
		cefaclor	50 ~ >100	>100	>100
		cefpodoxime	50 ~ >100	>100	>100
		methicillin	6.25 ~ >100	>100	>100
other staphylococci	80 <sup>b)</sup>	grepafloxacin	$\leq 0.025 \sim 50$	$\leq 0.025$	6.25
		ofloxacin	0.1 ~ >100	0.2	6.25
		norfloxacin	0.2 ~ >100	0.39	>100
		ampicillin	$\leq 0.025 \sim >100$	1.56	50
		cefaclor	0.2 ~ >100	1.56	100
		cefpodoxime	0.2 ~ >100	1.56	>100
		methicillin	0.39 ~ >100	0.78	>100

a) MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in sensitivity test agar (Nissui). Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at  $10^5$  CFU per spot and incubated for 20 hours at 36°C.

b) *S. epidermidis* 20 strains, *S. saprophyticus* 20 strains, *S. haemolyticus* 10 strains, *S. warneri* 10 strains, *S. simulans* 5 strains, *S. hominis* 5 strains, *S. xylosus* 5 strains, *S. capitis* 5 strains.

一方、下段は上記とは異なる8菌種のstaphylococciをまとめた結果であるが、これらの菌種に対するGPFXのMIC<sub>50</sub>は最も小さいものの、MIC<sub>90</sub>はOFLXと同等であった。なお、DMPPCおよびGPFXを含むフルオロキノロン系耐性株が存在したのは*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. simulans*であり、残りの3菌種にはそれに該当する株はなかった。

2) *Streptococcus* spp. (Table 3, 4)

Table 3はβ-溶血を示す5菌種の結果である。6薬剤のMICが低い方に分布したのは*S. pyogenes*, *S. anginosus*, *S.*

*canis*, 同じく6薬剤のMICが上記の3菌種よりもやや高い方に分布したのは *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*であるが、β-ラクタム系薬剤に耐性を示す株は認められなかった。そして、6菌種に対するGPFXのMICは、OFLXとNFLXに比較すると低い方に分布するものの、ABPCとCPDXよりは高い方に、さらにCCLとの比較においては*S. agalactiae*, *S. dysgalactiae*には同等であったが、他の3菌種においてはGPFXのMICが1管差(2倍)高い方に分布していた。

Table 4はα-溶血を示す4菌種の結果である。感性株

Table 3. Susceptibility distribution of clinical isolates of β-streptococci

Organism	No. of strains	Antibiotic	MIC (μg/ml) <sup>a)</sup>		
			Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	25	grepafloxacin	0.1 ~ 0.78	0.39	0.39
		ofloxacin	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
		norfloxacin	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25
		ampicillin	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
		cefaclor	0.05 ~ 0.39	0.1	0.2
		cefepodoxime	≤ 0.025 ~ 0.05	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10	grepafloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
		ofloxacin	3.13 ~ 12.5	3.13	12.5
		norfloxacin	6.25 ~ 50	25	50
		ampicillin	0.05 ~ 0.1	0.05	0.1
		cefaclor	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
		cefepodoxime	0.05 ~ 0.2	0.1	0.2
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	5	grepafloxacin	0.2 ~ 0.78		
		ofloxacin	1.56 ~ 6.25		
		norfloxacin	3.13 ~ 12.5		
		ampicillin	≤ 0.025 ~ 0.1		
		cefaclor	0.39 ~ 0.78		
		cefepodoxime	≤ 0.025 ~ 0.1		
<i>Streptococcus anginosus</i>	5	grepafloxacin	0.2 ~ 0.78		
		ofloxacin	0.78 ~ 3.13		
		norfloxacin	1.56 ~ 6.25		
		ampicillin	≤ 0.025		
		cefaclor	0.2 ~ 0.39		
		cefepodoxime	≤ 0.025 ~ 0.05		
<i>Streptococcus canis</i>	5	grepafloxacin	0.39 ~ 0.78		
		ofloxacin	1.56 ~ 3.13		
		norfloxacin	3.13 ~ 12.5		
		ampicillin	≤ 0.025		
		cefaclor	0.2 ~ 0.39		
		cefepodoxime	≤ 0.025		

a) MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in brain-heart infusion agar (Difco) supplemented with 7% horse blood. Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 10<sup>5</sup> CFU per spot and incubated for 22 hours at 37°C.

に対する $\beta$ -ラクタム系薬剤のMIC分布は大きな差が認められなかったが、ABPCのMIC値 $\geq 0.1\mu\text{g/ml}$ を示す株が *S. oralis* 5/20株, *S. mitis* 4/10株, *S. salivarius* subsp. *salivarius* 4/10株に存在し、それらに対するCCLおよびCPDXのMICはABPCよりもさらに高い方に分布しており、 $\beta$ -ラクタム系薬剤に低感受性または耐性を示す株が高い割合であった。一方、フルオロキノロンにおいては4菌種のいずれに対しても、GPFXのMICがOFLXとNFLXに比較すると低い方に分布していた。

### 3) *S. pneumoniae* (Table 5)

Table 5の上段はPSSPの結果であるが、GPFXのMICはOFLX, NFLXよりも低い方に分布しており、PSSPに対するGPFXのMIC<sub>90</sub>はABPC, CPDX, PCGよりは大きいものの、CCLとは同等、OFLX, NFLXには小さい値を示した。

Table 5の下段はPISPおよびPRSPの結果であるが、こ

れらの株に対するGPFXのMIC<sub>90</sub>はPSSPの値と同等であり、試験薬剤の中では最も小さい値を示した。

### 4) その他のグラム陽性菌 (Table 6)

Table 6の上段は *Corynebacterium* spp. 6菌種をまとめた結果である。6薬剤のMICはいずれにおいても幅広い分布を示したが、フルオロキノロン間ではGPFXのMICが低い方に分布する株が多かった。一方、MIC値 $\geq 25\mu\text{g/ml}$ を示す高度耐性株がGPFXに12.0%, OFLXには20.0%, NFLXには48.0%, ABPC, CCL, CPDXには各々24.0%に認められたが、多剤耐性株は *C. jeikeium*が多かった。上記の結果から、*Corynebacterium* spp. に対するGPFXのMIC<sub>50</sub>はABPC, CCL, CPDXよりは大きいものの、OFLX, NFLXよりは小さく、MIC<sub>90</sub>においては、6薬剤のすべてが $> 100\mu\text{g/ml}$ であった。

Table 6の中段は *P. acnes*の結果であるが、 $\beta$ -ラクタム系薬剤には感性を示すものの、GPFX, OFLX, NFLXの

Table 4. Susceptibility distribution of clinical isolates of  $\alpha$ -streptococci

Organism	No. of strains	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>		
			Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Streptococcus sanguis</i>	10	grepafloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
		ofloxacin	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25
		norfloxacin	6.25 ~ >100	12.5	100
		ampicillin	$\leq 0.025$ ~ 0.05	$\leq 0.025$	0.05
		cefactor	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
		cefepodoxime	$\leq 0.025$ ~ 0.2	$\leq 0.025$	0.1
<i>Streptococcus oralis</i>	20	grepafloxacin	0.2 ~ 3.13	0.78	1.56
		ofloxacin	1.56 ~ 25	3.13	12.5
		norfloxacin	12.5 ~ >100	>100	>100
		ampicillin	$\leq 0.025$ ~ 6.25	0.05	0.39
		cefactor	0.39 ~ >100	1.56	12.5
		cefepodoxime	$\leq 0.025$ ~ 12.5	0.1	1.56
<i>Streptococcus mitis</i>	10	grepafloxacin	0.2 ~ 1.56	0.78	1.56
		ofloxacin	1.56 ~ 25	6.25	12.5
		norfloxacin	6.25 ~ >100	50	>100
		ampicillin	$\leq 0.025$ ~ 0.39	0.05	0.2
		cefactor	0.78 ~ 100	6.25	100
		cefepodoxime	$\leq 0.025$ ~ 1.56	0.1	0.78
<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i>	10	grepafloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
		ofloxacin	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25
		norfloxacin	6.25 ~ 100	12.5	25
		ampicillin	$\leq 0.025$ ~ 0.78	0.05	0.39
		cefactor	0.39 ~ 50	3.13	12.5
		cefepodoxime	$\leq 0.025$ ~ 1.56	0.1	0.78

a) MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in brain-heart infusion agar (Difco) supplemented with 7% horse blood. Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates of  $10^5$  CFU per spot and incubated for 22 hours at 37°C.

Table 5. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*

Organism	No. of strains	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>		
			Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
benzylpenicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>	25	grepafloxacin	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
		ofloxacin	1.56 ~ 6.25	3.13	3.13
		norfloxacin	3.13 ~ 25	6.25	12.5
		ampicillin	$\leq 0.025$ ~ 0.05	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
		cefaclor	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78
		cefpodoxime	$\leq 0.025$ ~ 0.1	$\leq 0.025$	0.05
		benzylpenicillin	$\leq 0.025$ ~ 0.05	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
benzylpenicillin-insensitive or resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	25 <sup>b)</sup>	grepafloxacin	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78
		ofloxacin	1.56 ~ 50	3.13	6.25
		norfloxacin	3.13 ~ >100	6.25	25
		ampicillin	0.1 ~ 3.13	0.2	1.56
		cefaclor	6.25 ~ >100	50	>100
		cefpodoxime	0.2 ~ 6.25	0.39	3.13
		benzylpenicillin	0.1 ~ 1.56	0.2	1.56

a) MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in brain heart infusion agar (Difco) supplemented with 10% horse blood. Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at  $10^5$  CFU per spot and incubated for 22 hours at 37°C.

b) PCG-insensitive *S. pneumoniae* (PISP) 21 strains, PCG-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 4 strains.

Table 6. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Corynebacterium* spp., *Propionibacterium acnes* and *Peptostreptococcus* spp.

Organism	No. of strains	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>		
			Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Corynebacterium</i> spp.	25 <sup>b)</sup>	grepafloxacin	$\leq 0.025$ ~ >100	0.39	>100
		ofloxacin	0.1 ~ >100	1.56	>100
		norfloxacin	0.39 ~ >100	12.5	>100
		ampicillin	$\leq 0.025$ ~ >100	$\leq 0.025$	>100
		cefaclor	0.05 ~ >100	0.2	>100
		cefpodoxime	$\leq 0.025$ ~ >100	$\leq 0.025$	>100
<i>Propionibacterium acnes</i>	50	grepafloxacin	0.1 ~ 25	0.39	0.78
		ofloxacin	0.2 ~ 50	0.39	0.78
		norfloxacin	0.78 ~ >100	1.56	3.13
		ampicillin	$\leq 0.025$ ~ 1.56	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
		cefaclor	$\leq 0.025$ ~ 100	0.1	0.2
		cefpodoxime	$\leq 0.025$ ~ 6.25	$\leq 0.025$	0.05
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	50 <sup>c)</sup>	grepafloxacin	0.1 ~ 1.56	0.2	0.39
		ofloxacin	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13
		norfloxacin	1.56 ~ 25	3.13	6.25
		ampicillin	$\leq 0.025$ ~ 6.25	$\leq 0.025$	0.2
		cefaclor	0.1 ~ >100	0.39	12.5
		cefpodoxime	$\leq 0.025$ ~ 50	0.05	3.13

a) MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in brain-heart infusion agar (Difco) supplemented with 7% horse blood and modified GAM agar supplemented with 7% horse blood. Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at  $10^5$  or  $10^7$  CFU per spot and incubated for 22 hours or 40 hours at 37°C.

b) *C. pseudodiphtheriticum* 11 strains, *C. xerosis* 2 strains, *C. minutissimum* 1 strain, *C. aquatium* 1 strain, *C. ieikeium* 6 strains, *Corynebacterium* sp. 4 strains.

c) *P. anaerobius* 10 strains, *P. asaccharolyticus* 10 strains, *P. magnus* 10 strains, *P. micros* 10 strains, *P. prevotii* 10 strains.

MIC値25 $\mu$ g/ml, 50 $\mu$ g/ml, >100 $\mu$ g/mlを示すフルオロキノロン耐性株が1株, さらにフルオロキノロンには感性を示すものの, ABPC, CCL, CPDXのMIC値1.56 $\mu$ g/ml, 100 $\mu$ g/ml, 6.25 $\mu$ g/mlを示す $\beta$ -ラクタム系薬剤耐性株が1株存在していた。そして, フルオロキノロン間ではGPFXとOFLXのMICが低い方に分布していた。上記の結果から, *P. acnes*に対するGPFXのMIC<sub>90</sub>はABPC, CCL, CPDXよりは大きいものの, OFLXとは同等, NFLXよりは小さい値を示していた。

Table 6の下段は*Peptostreptococcus* 5菌種をまとめた結果であるが, ABPC, CCL, CPDXのMIC値 $\geq$ 1.56 $\mu$ g/ml,  $\geq$ 25 $\mu$ g/ml,  $\geq$ 12.5 $\mu$ g/mlを示す $\beta$ -ラクタム系薬剤耐性株が*P. anaerobius*に4/10株存在していた。一方, フルオロキノロンにおいてはGPFXのMICがOFLX, NFLXに比較すると低い方に分布していた。上記の結果から, *Peptostreptococcus* spp. に対するGPFXのMIC<sub>90</sub>はABPCよりは大きいものの, 他の5薬剤には小さい値であった。

3. 交叉耐性 (Fig. 1, 2)

1) MSSAに対するGPFXとOFLXのMIC相関

Fig. 1はMSSA 25株に対するGPFXとOFLXのMIC相関であるが, 25株のすべてに対してGPFXのMICが低い方に分布していた。しかし, OFLXのMIC値1.56 $\mu$ g/mlと12.5 $\mu$ g/mlを示した各1株に対するGPFXのMICは各々0.2 $\mu$ g/ml, 1.56 $\mu$ g/mlを示しており, これら2株に対するGPFXのMICはOFLX感性株に対するMICよりも高いことから, *S. aureus*に対しては両薬剤間に交叉耐性が生じ得ることを示唆していた。

2) PISPまたはPRSPに対するGPFXとABPCのMIC相関

Fig. 2はPISPまたはPRSP 25株に対するGPFXとABPCのMIC相関であるが, ABPCのMIC値0.1~0.2 $\mu$ g/mlを示す15株に対する両薬剤のMICはABPCの方が低く, ABPCのMIC値0.39 $\mu$ g/mlを示す5株中の3株に対する両薬剤のMICはABPCのMICが低いものの, 1株は同一線上にあり, 残りの1株はGPFXのMICが低く, ABPCのMIC値0.78~3.13 $\mu$ g/mlを示した5株に対する両薬剤のMICはGPFXのMICが低い結果であり, *S. pneumoniae*に対しては両薬剤間に交叉耐性が生じる可能性が少ないことが示唆された。

Ⅲ. 考 察

我が国におけるフルオロキノロンの開発はめざましいものがあり, 1984年のNFLXの登場以来, 1994年12月現在で上市されているのは9薬剤である。しかし, 1980年代に上市されたフルオロキノロンの抗菌力は総じてみるとグラム陽性菌, とりわけレンサ球菌に対する抗菌力は弱かった<sup>13-19)</sup>。一方, 1990年にはtosufloxacinが, さらに1993年にはsparfloxacinが上市され, フルオロキノロンのグラム陽性菌に対する抗菌力が強化された。すな

わち, GPFXはそうした1990年代におけるフルオロキノロンの開発傾向を反映しているものと考えられる。我々はかなり以前から, 市中感染症 (Community-acquired infection) においてはグラム陽性菌が関与する割合が高いことを報告してきたが<sup>20-22)</sup>, その意味において1980

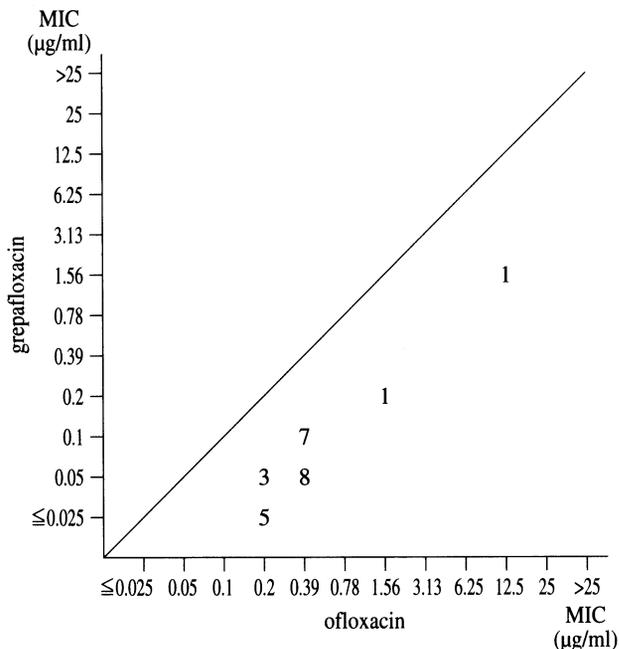


Fig. 1. Correlation of MICs of grepafloxacin and ofloxacin against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* (25 strains).

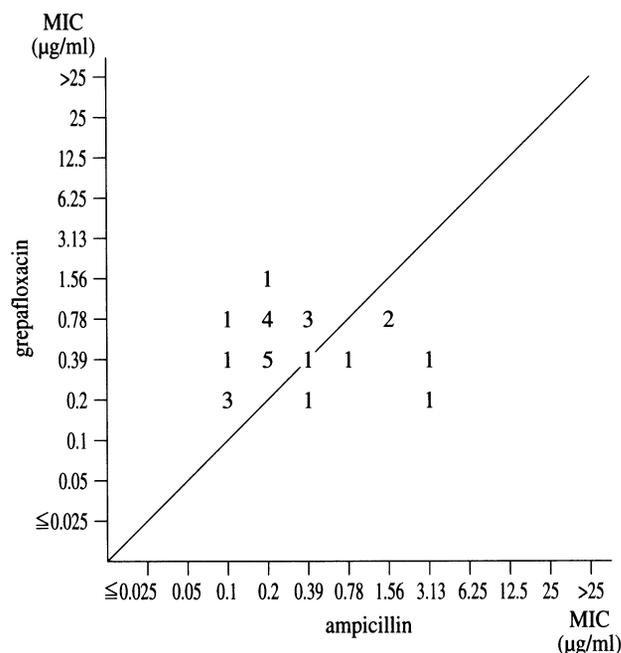


Fig. 2. Correlation of MICs of grepafloxacin and ofloxacin against benzylpenicillin-insensitive or resistant *Streptococcus pneumoniae* (25 strains).

年代に上市されたフルオロキノロンの多くは、Community-acquired infection に対する Empiric therapy における第一次選択剤としての限界があったが、GPFX はそうした限界への展望を示すものと考えられる。

ところで、我々が示した結果では、グラム陽性菌に対する GPFX の強い抗菌活性が認められたが、これと同様の報告が欧米からも報告されている<sup>1,2,4)</sup>。なかでも Spangler らは PISP, PRSP を含む *S. pneumoniae* に対する抗菌活性は、フルオロキノロンとの比較では ciprofloxacin と OFLX に、セフェム系経口薬剤との比較においては CCL, cefdinir, CPDX, cefuroxime, cefixime, Ro40-6890 に比較して GPFX が勝るとしているが、そこにおける GPFX の MIC<sub>90</sub> は 0.5 μg/ml であり、我々が示した MIC<sub>90</sub> とほぼ同等であった<sup>1)</sup>。PISP, PRSP は我が国の現状においても増加しているが<sup>23-25)</sup>、そうした時期に GPFX が登場したことは評価に値するといえよう。しかし我々が示した結果においては、*Streptococcus* spp., そして *S. pneumoniae* の PSSP, *Peptostreptococcus* spp. などに対する GPFX の抗菌活性は、ABPC に比較すると劣っており、さらに *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* spp. などの試験結果は、既存のフルオロキノロン耐性との交叉耐性が GPFX にも生じ得ることも示唆された。これらのことから今後においても、グラム陽性菌感染症に対する GPFX の臨床的な有用性を多面的に検討することが大切であると考えられた。

## 文 献

- Spangler S K, Jacobs M R, Pankuch G A and Appelbaum P C: Susceptibility of 170 penicillin-resistant pneumococci to six oral cephalosporins, four quinolones, desacetylcefotaxime, Ro23-9424 and RP 67829. *J Antimicrob Chemother* 31: 273~280, 1993
- Wise R, Andrews J M and Brenwald N: The *in vitro* activity of OPC-17116 a new 5-methyl substituted quinolone. *J Antimicrob Chemother* 31: 497~504, 1993
- Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- Neu C H, Fang W, Gu J and Chin N: *In vitro* activity of OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1310~1315, 1992
- Kimura M, Kishimoto T, Niki Y and Soejima R: *In vitro* and *in vivo* antichlamydial activities of newly developed quinolone antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 801~803, 1993
- Kenny G and Cartwright F: Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to a new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1726~1727, 1993
- Skerman V B D, McGowan V and Sneath P H A: Approve list of bacterial names. *Internat J System Bacteriol* 30: 225~420, 1980
- 日本化学療法学会編集委員会: 化学療法用語集。微生物名。1. 細菌名。Chemotherapy 39: 109~130, 1991
- 出口浩一: 日常診療で検出される主な細菌名(学名)とその解説。(株)ユニオンエース, 東京, 1992
- 日本細菌学会用語委員会: (英和, 和英)微生物学用語集第4版。2. 細菌学名。P. 333~428, (株)菜根出版, 1992
- 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 嫌気性菌MIC測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 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, 西村由紀子, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子: 新鮮臨床分離株に対するニューキノロン系薬剤のMIC測定成績。基礎と臨床 23: 5309~5322, 1989
- 出口浩一: ピリドンカルボン酸系薬剤の耐性菌。医薬ジャーナル 26: 489~494, 1990
- 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 鈴木由美子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子: 浅在性化膿巣由来新鮮臨床分離株に対する Ciprofloxacin の抗菌活性。Jap J Antibiotics 44: 117~129, 1991
- 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 鈴木由美子, 深山成美, 石原理加, 小田清次: 近年に検出した市中感染症由来臨床分離株に対する Ofloxacin の抗菌活性。Jap J Antibiotics 44: 941~957, 1991
- 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 鈴木由美子, 鈴木香苗, 深山成美, 石原理加, 小田清次: Ofloxacin 耳用液の臨床細菌学的検討。Jap J Antibiotics 45: 1342~1355, 1992
- 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 鈴木由美子, 深山成美, 石原理加: 近年に検出した眼科由来臨床分離株に対する Ofloxacin の抗菌活性。Jap J Antibiotics 46: 349~363, 1993
- 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 鈴木由美子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 中

- 根 豊, 福本寅雄: 新鮮臨床分離株に対する New quinolones の抗菌活性。Jap J Antibiotics 投稿中
- 20) 出口浩一: 臨床細菌学の現場から見た細菌感染症の様相。気道・呼吸器感染症患者採取材料からの検出菌。p. 15~19, ビーチャム薬品(非売品), 1983
- 21) 出口浩一: 臨床細菌学的検査の現状。日常診療患者から検出される菌種と薬剤感受性。臨床のあゆみ6: 11~15, 1986
- 22) 出口浩一: 各種感染症の起炎菌と各種抗菌性物質の薬剤感受性。日本耳鼻咽喉科感染症研究会々誌6: 131~135, 1988
- 23) 出口浩一: 小児気道系感染症由来 PCG-insensitive *S. pneumoniae* (PISP) の経年的推移。感染症学雑誌 66: P. 1152, 1992
- 24) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 鈴木由美子, 鈴木香苗, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 橋本 一: 小児由来  $\beta$ -ラクタム剤耐性 *S. pneumoniae* に関する検討。I. 薬剤感受性パターンの経年的推移。第40回日本化学療法学会西日本支部総会, P. 58, 大森弘之会長, December, 1992, 岡山
- 25) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 鈴木由美子, 鈴木香苗, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 橋本 一, 野路弓子, 小此木研二: 小児由来  $\beta$ -ラクタム剤耐性 *S. pneumoniae* に関する検討。II.  $\beta$ -ラクタム剤耐性株のPBP<sub>s</sub>。第40回日本化学療法学会西日本支部総会, P. 59, 大森弘之会長, December, 1992, 岡山

## Antibacterial activity of grepafloxacin against fresh clinically isolates gram-positive bacteria

Koichi Deguchi, Nozomi Yokota, Masami Koguchi, Yumiko Suzuki,  
Shigemi Fukayama and Rika Ishihara

Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center  
14-4 Senjunakamachi, Adachi-ku, Tokyo 120, Japan

Seiji Oda, Setsuko Tanaka and Yutaka Nakane

Clinical Laboratory, The Second Department, Tokyo Clinical Research Center (Department of Microbiology)

Torao Fukumoto

Adachi-ku Doctors Association

To investigate antibacterial spectrum and antibacterial activity of grepafloxacin (GPFX), MICs of GPFX as well as other antibiotics were determined against standard strains of gram-positive and gram-positive bacteria clinically isolates obtained in 1993.

The results obtained are summarized as follows:

1. Antibacterial high activity of GPFX was suggested by MICs against gram-positive bacteria. MIC<sub>90</sub> of GPFX against methicillin (DMPPC)-resistant *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus*, and benzylpenicillin-insensitive or -resistant *Streptococcus pneumoniae* was lowest as compared with reference drug. It was studied that MIC of GPFX against ofloxacin-resistant strains of DMPPC-susceptible *S. aureus* and *Corynebacterium* spp. were going up, and suggested that fluoroquinolone-resistant gram-positive bacteria could get cross resistance to GPFX.

2. As antibacterial activity of GPFX against gram-positive bacteria was high, suggesting that it was selected antibiotic at first in community-acquired infection.