

多剤耐性臨床分離株に対する pazufloxacin 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・小田清次

東京総合臨床検査センター研究部*

近年に検出したニューキノロン耐性株を含む多剤耐性臨床分離株を対象に、pazufloxacin (PZFX) の抗菌活性を検討することを目的にして対照薬剤を含めて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、以下の結果を得た。

1. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* および ciprofloxacin-resistant *Enterococcus faecalis* を含む *Enterococcus* spp. に対しては、他のニューキノロン系薬剤と大差のない成績であった。
2. Nalidixic acid-resistant Enterobacteriaceae すなわち *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Proteus* group に対する PZFX の抗菌活性は、tosufloxacin, ciprofloxacin に優っていた。
3. Ofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* に対する PZFX の MIC は、他のニューキノロン系薬剤と同様に高い方に分布していた。

Key words : PZFX, 抗菌活性, 多剤耐性菌, ニューキノロン耐性菌

Pazufloxacin (PZFX) は富山化学工業株式会社で創薬され、株式会社ミドリ十字と共同開発しているニューキノロン系薬剤である¹⁾。PZFX は、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対する抗菌力が強い¹⁻³⁾。

そこで我々は1991年10月～1992年4月に当所で分離した各科領域由来の他剤耐性臨床分離株を対象にPZFXの抗菌活性を検討した。その内訳は、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 50株、ciprofloxacin (CPFX)-resistant *Enterococcus faecalis* 30株、*Enterococcus faecium* 50株、nalidixic acid (NA)-resistant Enterobacteriaceae 10菌種200株およびofloxacin (OFLX)-resistant *Pseudomonas aeruginosa* 100株の合計430株である。

供試430株に対するPZFXの抗菌活性は、tosufloxacin (TFLX, 富山化学), norfloxacin (NFLX, 杏林製薬), OFLX (第一製薬), CPFX (バイエル薬品), imipenem (IPM, 萬有製薬) を対照薬剤とし、さらにMRSAにはmethicillin (DMPPC, 萬有製薬) を、*Enterococcus* spp. にはampicillin (ABPC, 明治製薬) を追加し、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にてMICを測定した⁴⁾。なお、寒天平板希釈系列の各薬剤濃度はTFLXを除いてはいずれも $100 \sim 0.025 \mu\text{g/ml}$ としたが、TFLXにおいては溶解濃度に限界があるために $25 \sim 0.025 \mu\text{g/ml}$ とした。そして、試験薬剤のすべては標準原末を使用した。

MRSAおよび*Enterococcus* spp. に対する成績をTable 1に示した。MRSAに対するPZFXのMIC₅₀は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であり、試験薬剤の中においては最も低値であった。また、

MIC₉₀は $50 \mu\text{g/ml}$ であり、この値はNFLX, OFLX, CPFX, IPM等に比べ低い値ではあったものの、MIC₅₀, MIC₉₀をみる限りMRSAに対する抗菌活性はいずれの薬剤も弱かった。CPFX-resistant *E. faecalis* に対するPZFXのMICはCPFXと同様に分布しており、*E. faecium* に対してはOFLXと同様に分布していた。

NA-resistant Enterobacteriaceae に対する成績をTable 2に示した。

Escherichia coli, *Citrobacter freundii* 両菌種に対するPZFXのMICはそれぞれ $0.1 \sim 100 \mu\text{g/ml}$, $0.05 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。MIC₅₀はそれぞれ $12.5 \mu\text{g/ml}$, $25 \mu\text{g/ml}$ であり、他のニューキノロン系薬剤よりも低値であった。*C. freundii* にはIPMのMIC値 $25 \mu\text{g/ml}$ および $> 100 \mu\text{g/ml}$ を示す株が各々1株存在していた。また、*Klebsiella pneumoniae* に対するPZFXのMIC₅₀およびMIC₉₀はそれぞれ $0.78 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、他のニューキノロン系薬剤よりも低値であった。

Enterobacter spp. に対するPZFXのMIC₅₀は $3.13 \mu\text{g/ml}$ でありCPFXと同等であったが、MIC₉₀ではPZFXの値がCPFXよりも低値であった。*S. marcescens* に対するPZFXのMIC₅₀およびMIC₉₀はそれぞれ $1.56 \mu\text{g/ml}$, $25 \mu\text{g/ml}$ であり、他のニューキノロン系薬剤よりも低値であった。なお、MIC₉₀においてはIPMを含めた試験薬剤の中において最も低値を示していた。また、*Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii* を *Proteus* group としてまとめた成績において、PZFXのMIC₅₀は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、他のニューキノロン系薬剤よりも低値であった。以上、NA-resistant Entero-

*〒120 東京都足立区千住仲町14-4 足立区医師会館内

bacteriaceaeに対し、PZFXは他の対照としたニューキノロン系薬剤に比べ優れた抗菌力を示した。

Table 3にはOFLX-resistant *P. aeruginosa*に対する成績を示した。OFLX-resistant *P. aeruginosa*に対するPZFXのMICは0.2~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。ニューキノロン系薬剤のMIC₅₀はいずれの薬剤においても高値を示し、PZFXのMIC₅₀は100 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお、供試株100株中にはIPMのMIC値12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ を示すIPM耐性株が25株(25%)存在していた。

以上、我々の今回の検討においては、現状の我が国で増加しているニューキノロン系薬剤耐性菌を含む多剤耐性菌⁵⁻⁹⁾を対象とし、以下の傾向が認められた。

グラム陽性菌のMRSAおよびCPFX-resistant *E. faecalis*を含むEnterococcus spp. に対するPZFXの抗菌活性は、他のニューキノロン系薬剤と大差のない成績であった。しかし、MRSAに対する抗菌力については、いずれの薬剤も高いMIC値を示したものの、比較薬剤中PZFXが若干優れているものと考えられた。

一方、NA-resistant Enterobacteriaceaeにおいては共通して、PZFXの抗菌活性はTFLX, CPFXなどに優ることが示された。この結果は、PZFXはグラム陰性菌に対しては既存のニューキノロン系薬剤よりも抗菌力が強いとする横田らの報告¹⁾を支持するものであった。また、OFLX-resistant *P. aeruginosa*においては、PZFXのMICは他のニューキノロン系薬剤と同様高い方に分布し、耐性株も多く認められた。我々の報告¹⁰⁾にみられるようにニューキノロン系薬剤に対する*P. aeruginosa*の耐性には外膜蛋白質の著しい変異が関与しているのかもしれない。

ところでPZFXの体内動態は、他のキノロン系薬剤に比べ血中半減期が短く、正常組織への移行性も低いが、高い最高血中濃度を示すことが報告されている¹⁾。高い血中濃度と短い半減期から、本剤については単回投与時の投与量の増加あるいは投与回数を増やすことも可能と考えられ、臨床的にも高い安全性を保ちつつ除菌効果を高めることが期待出来る。橋本らが報告した「新キノロン耐性菌はsub-MICで出現する」¹¹⁾を考慮するならば、

Table 1. Susceptibility distribution of clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* spp.

Organism	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	50	pazufloxacin	0.1~100	12.5	50
		tosufloxacin	≤ 0.025 ~>25	>25	>25
		norfloxacin	0.39~>100	>100	>100
		ofloxacin	0.2~>100	25	>100
		ciprofloxacin	0.2~>100	50	>100
		imipenem	≤ 0.025 ~>100	100	>100
		methicillin	6.25~>100	>100	>100
Ciprofloxacin-resistant ^{b)} <i>Enterococcus faecalis</i>	30	pazufloxacin	6.25~>100	>100	>100
		tosufloxacin	6.25~>25	>25	>25
		norfloxacin	25~>100	>100	>100
		ofloxacin	12.5~>100	>100	>100
		ciprofloxacin	6.25~>100	>100	>100
		ampicillin	0.2~1.56	0.39	1.56
		imipenem	0.2~3.13	0.78	1.56
<i>Enterococcus faecium</i>	50	pazufloxacin	0.78~>100	12.5	>100
		tosufloxacin	0.2~>25	6.25	>25
		norfloxacin	1.56~>100	25	>100
		ofloxacin	0.78~>100	12.5	>100
		ciprofloxacin	0.39~>100	6.25	>100
		ampicillin	0.1~>100	25	100
		imipenem	0.2~>100	>100	>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 10⁴ CFU per spot and incubated for 20 h at 36°C.

^{b)} Ciprofloxacin-resistant: MIC of ciprofloxacin ≥ 6.25 $\mu\text{g/ml}$

Table 2. Susceptibility distribution of clinical isolates of nalidixic acid-resistant^{a)} Enterobacteriaceae

Organism	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{b)}		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i>	25	pazufloxacin	0.1 ~ 100	12.5	50
		tosufloxacin	0.1 ~ >25	>25	>25
		norfloxacin	0.78 ~ >100	50	>100
		ofloxacin	0.78 ~ >100	25	100
		ciprofloxacin	0.1 ~ >100	25	>100
		imipenem	0.05 ~ 0.39	0.1	0.2
<i>Citrobacter freundii</i>	25	pazufloxacin	0.05 ~ >100	25	100
		tosufloxacin	0.05 ~ >25	>25	>25
		norfloxacin	0.39 ~ >100	100	>100
		ofloxacin	0.2 ~ >100	50	>100
		ciprofloxacin	0.05 ~ >100	50	>100
		imipenem	0.1 ~ >100	0.78	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25	pazufloxacin	≤ 0.025 ~ 12.5	0.78	6.25
		tosufloxacin	≤ 0.025 ~ >25	3.13	12.5
		norfloxacin	0.05 ~ 50	12.5	50
		ofloxacin	0.05 ~ 50	6.25	25
		ciprofloxacin	≤ 0.025 ~ 12.5	1.56	12.5
		imipenem	≤ 0.025 ~ 0.78	0.1	0.2
<i>Enterobacter</i> spp.	35 ^{c)}	pazufloxacin	≤ 0.025 ~ >100	3.13	25
		tosufloxacin	0.2 ~ >25	6.25	>25
		norfloxacin	0.78 ~ >100	25	>100
		ofloxacin	0.39 ~ >100	6.25	100
		ciprofloxacin	0.1 ~ >100	3.13	50
		imipenem	0.1 ~ 25	0.78	3.13
<i>Serratia marcescens</i>	50	pazufloxacin	≤ 0.025 ~ >100	1.56	25
		tosufloxacin	0.2 ~ >25	6.25	>25
		norfloxacin	0.39 ~ >100	12.5	>100
		ofloxacin	0.2 ~ >100	3.13	100
		ciprofloxacin	0.05 ~ >100	3.13	50
		imipenem	0.1 ~ >100	0.78	50
<i>Proteus</i> group	40 ^{d)}	pazufloxacin	≤ 0.025 ~ 100	3.13	50
		tosufloxacin	0.05 ~ >25	>25	>25
		norfloxacin	0.2 ~ >100	100	>100
		ofloxacin	0.2 ~ >100	25	>100
		ciprofloxacin	≤ 0.025 ~ >100	12.5	>100
		imipenem	0.1 ~ 12.5	1.56	3.13

^{a)} Nalidixic acid-resistant: MIC of nalidixic acid ≥ 12.5 $\mu\text{g/ml}$

^{b)} 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 10^4 CFU per spot and incubated for 20 h at 36°C.

^{c)} *E. cloacae* 25 str., *E. aerogenes* 10 str.

^{d)} *Proteus vulgaris* 10 str., *Morganella morganii* 10 str., *Providencia rettgeri* 10 str., *Providencia stuartii* 10 str.

Table 3. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*

Organism	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Ofloxacin-resistant ^{b)} <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100	pazufloxacin	0.2 ~ >100	100	>100
		tosufloxacin	0.39 ~ >25	>25	>25
		norfloxacin	0.78 ~ >100	>100	>100
		ofloxacin	3.13 ~ >100	100	>100
		ciprofloxacin	0.1 ~ >100	100	>100
		imipenem	0.2 ~ 100	0.78	50

^{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 10^4 CFU per spot and incubated for 20 h at 36°C .

^{b)} Ofloxacin-resistant: MIC of ofloxacin $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$

PZFXの投与方式によっては、耐性化防止策にもなり得るものと考えられる。

PZFXは*in vitro*における優れた抗菌力と特に高濃度短時間作用時に顕著に得られる優れた殺菌力およびpost-antibiotic effect (PAE)¹⁾により、臨床的にも効果の期待出来る新規合成抗菌性物質であると考えられた。

文 献

- 1) 熊澤浄一, 小林宏行: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. T-3761, 福岡, 1994
- 2) Muratani T, Inoue M and Mitsunashi S: *In vitro* activity of T-3761, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2293 ~ 2303, 1992
- 3) Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Todo Y and Narita H: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of T-3761, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 384 ~ 392, 1993
- 4) 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
- 5) 出口浩一, 他: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討。I. グラム陽性球菌. *Chemotherapy* 38: 1013 ~ 1019, 1990
- 6) 出口浩一, 他: 臨床分離株のニューキノロン耐

性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討。II. グラム陰性桿菌その1. *Chemotherapy* 38: 1020 ~ 1026, 1990

- 7) 出口浩一, 他: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年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
- 8) 出口浩一, 他: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年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
- 9) 出口浩一, 他: 新鮮臨床分離株に対するNew Quinolonesの抗菌活性. *Jap J Antibiotics* 47: 1379 ~ 1400, 1994
- 10) 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: 臨床分離緑膿菌のニューキノロン耐性株における耐性パターンと外膜蛋白質の変異。第25回緑膿菌研究会講演記録, PP. 24 ~ 28, 1991, 東京
- 11) 橋本 一, バーチ・エバ, 伊豫部志津子, 都築博, 平井敬二: 新キノロン耐性緑膿菌はsub-MICで出現する。第38回日本化学療法学会東日本支部総会(第40回日本感染症学会東日本地方総会との合同学会), 齋藤 玲会長, P. 145, October, 1991, 札幌

Antimicrobial activity of pazufloxacin against clinically isolated strains resistant to multiple drugs

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

Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

14-4 Senjunakamachi Adachi-ku, Tokyo 120, Japan

To examine the antimicrobial activity of pazufloxacin (PZFX) against clinically isolated strains resistant to multiple drugs, including new quinolones (NQ), the minimum inhibitory concentrations (MICs) were measured, including those of the control drugs.

The results were as follows:

1. The antimicrobial activity of PZFX against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* spp. including ciprofloxacin-resistant *Enterococcus faecalis* was almost the same as those of other new quinolones.
2. The antimicrobial activity of PZFX against nalidixic acid-resistant Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, and the *Proteus* group) was stronger than those of tosufloxacin and ciprofloxacin.
3. The MICs of PZFX against ofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* were distributed in the high concentration range for the same NQs.