

Tosufloxacin と他のニューキノロン薬の新鮮臨床分離株に対する抗菌力の比較検討

— 11 か月にわたる精度管理下での測定結果 —

松崎 薫¹⁾・内野卯津樹¹⁾・村岡 宏江¹⁾・戸田 陽代¹⁾・金山 明子¹⁾・雑賀 威¹⁾
 佐藤 弓枝¹⁾・手塚 孝一¹⁾・長谷川美幸¹⁾・小林 寅詰^{1,2)}・山口 恵三²⁾

¹⁾ 三菱化学ビーシーエル化学療法研究室*

²⁾ 東邦大学医学部微生物学教室

(平成 8 年 3 月 15 日受付・平成 8 年 4 月 8 日受理)

1995 年 2 月以後に全国の医療施設において分離された比較的新しい臨床分離株 28 菌種合計 1,112 株について各種ニューキノロン薬の抗菌活性を測定した。その結果、グラム陽性球菌において Methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) には耐性株をまったく認めず、MIC₉₀ は 1.56 μg/ml 以下であった。しかし MRSA の多くはいずれのニューキノロン薬にも耐性を示し、*Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* の約 10~20% に耐性を認めた。連鎖球菌の *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* に対しては norfloxacin (NFLX), fleroxacin (FLRX) にやや MIC の高い株が存在したが他は良好な抗菌力を示した。なかでも tosufloracin (TFLX), sparfloxacin (SPFX) はこれらの株に強い抗菌活性を有していた。グラム陰性桿菌においては、*Serratia marcescens*, *Providencia* にやや耐性株を認めたが、その他 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Proteus* 等に優れた抗菌活性を示した。また、*Pseudomonas aeruginosa* の約 10% に耐性株を認めたが、ブドウ糖非発酵菌群に対しても強い抗菌力を示し、特に TFLX, ciprofloxacin (CPFX), SPFX の抗菌活性は優れていた。嫌気性菌に対しても *Bacteroides fragilis* の一部を除き TFLX を筆頭に強い活性を認めた。以上のことから TFLX は発売から 5 年を経過した今でも最近分離された好気性菌から嫌気性菌に至るまで広い抗菌スペクトラムを有し、耐性化しにくいことが示唆された。

Key words: MIC, new-quinolone, clinical isolate

ニューキノロン薬は細菌に限らず、マイコプラズマ、クラミジアおよび一部の抗酸菌まで強い抗菌活性を有する優れた合成抗菌剤で、臨床の現場で多く利用されている。しかし、本邦で初のニューキノロン薬、norfloxacin が発売されすでに 10 数年が経過し、耐性菌出現と、その機構も多く報告されている。今回我々はサーベイランスを目的として tosufloracin を中心に 1995 年 2 月以降 11 か月にわたる精度管理下で主要なニューキノロン薬の多種類の新鮮臨床分離株に対する抗菌力について検討した。

I. 材料と方法

1. 試験菌株

1995 年 2 月から 1995 年 12 月の間に全国 176 施設の医療機関の各科領域感染症患者より分離され、当研究室で -80 °C 炭末スキムミルク中で試験日まで安定に保存された、*Staphylococcus aureus* (MSSA 50 株, MRSA 25 株) 75 株, *Staphylococcus epidermidis* 25 株, *Streptococcus pyogenes* 50 株, *Streptococcus pneumoniae* 50 株, *Enterococcus faecalis* 25 株,

Enterococcus faecium 25 株, *Escherichia coli* 50 株, *Klebsiella pneumoniae* 50 株, *Serratia marcescens* 50 株, *Citrobacter freundii* 50 株, *Enterobacter cloacae* 50 株, *Morganella morganii* 50 株, *Proteus mirabilis* 25 株, *Proteus vulgaris* 25 株, *Providencia rettgeri* 25 株, *Providencia stuartii* 25 株, *Salmonella* species (チフス菌, パラチフス菌を除く) 25 株, *Shigella* species 12 株, *Pseudomonas aeruginosa* 50 株, *Pseudomonas cepacia* 50 株, *Xanthomonas maltophilia* 50 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 50 株, *Haemophilus influenzae* 50 株, *Branhamella catarrhalis* 50 株, *Neisseria gonorrhoeae* 50 株, *Bacteroides fragilis* 25 株, *Peptostreptococcus* species 25 株, *Propionibacterium acnes* 25 株, 合計 1,112 株を試験菌株とした。

2. 使用抗菌薬

Tosufloxacin (TFLX 富山化学), levofloxacin (LVFX 第一製薬), norfloxacin (NFLX 杏林製薬),

ciprofloxacin (CPFX バイエル薬品), fleroxacin (FLRX 杏林製薬), sparfloxacin (SPFX 大日本製薬), methicillin (DMPPC SIGMA), benzylpenicillin (PCG 明治製菓, 萬有製薬), ampicillin (ABPC 明治製菓, 萬有製薬), 以上, 力価の明らかな 9 薬剤を用いた。

なお, DMPPC は MRSA に, PCG は *S. pneumoniae* に, ABPC は *H. influenzae* の測定に供試した。

3. MIC 測定

MIC は, 日本化学療法学会標準法¹⁾に準じた寒天平板希釈法で行った。すなわち好気性菌および, 通性嫌気性菌は各薬剤濃度を含む Mueller Hinton medium (M. H. M., DIFCO) に各試験菌 10^6 CFU/ml を $5\mu\text{l}$ 接種し, 35°C , 18 時間培養後, 発育の認められなかった最小濃度を MIC とした。必要に応じ 5% ウマ脱繊維血液を加え血液寒天培地, あるいはチョコレート寒天培地とした。嫌気性菌は Brucella HK 寒天培地 (極東) に 7% ウサギ脱繊維血液を加えたものを測定培地とし, 嫌気性グローブボックス (Forma 社) 内で, 48 時間培養し判定した。

N. gonorrhoeae は, GC II Agar Base (BBL) に IsoVitaleX ENRICHMENT (BBL) を処方通り加え, 48 時間炭酸ガス培養を行い判定した。

II. 結 果

各試験菌株に対する各種抗菌薬の MIC_{50,80,90} および range を以下に示した。

1. グラム陽性球菌に対する抗菌力

グラム陽性球菌に対する結果を Table 1 に示した。

MSSA 50 株に対し, TFLX および SPFX の MIC_{50,90} range はともに 0.10, 0.10 および 0.05~0.20 $\mu\text{g/ml}$ ともともと低く, 次いで LVFX の 0.39, 0.39 および 0.20~0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPFX, FLRX および NFLX の MIC₉₀ はそれぞれ 0.78, 0.78 および 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

MRSA 25 株に対しては, ほとんどのニューキノロン薬の MIC 値は耐性域であった。なかでも TFLX, LVFX, SPFX の 3 薬剤は MIC₅₀ で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ とやや低い値を示した。MIC₉₀ ではすべての薬剤が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上と耐性であった。しかし, MIC range より TFLX, SPFX に MIC 0.10 $\mu\text{g/ml}$ の感受性株が存在した。

S. epidermidis 25 株に対し, TFLX の MIC₅₀ が 0.10 $\mu\text{g/ml}$ ともともと低く, 次いで CPFX, SPFX が 0.20 $\mu\text{g/ml}$, LVFX, NFLX は 0.39 $\mu\text{g/ml}$, FLRX は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC₈₀ も NFLX, CPFX の 2 倍高い値を除き他 4 薬剤共に MIC₅₀ と同じであった。しかし MIC₉₀ では, いずれの薬剤も中等度耐性から耐性 (3.13~50 $\mu\text{g/ml}$) 域に分布した。TFLX の MIC range は 0.05~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で, 他の薬剤で認められた 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は存在しなかった。

S. pyogenes 50 株に対しては, TFLX の MIC₅₀, MIC₈₀ 共に 0.20 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ でも 0.39 $\mu\text{g/ml}$ ともともと低かった。次いで SPFX, CPFX で MIC_{50,80} は 0.39 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は前者が 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 後者が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Penicillin insusceptible *S. pneumoniae* (PISP) を含む 50 株に対しても前 *S. pyogenes* 同様 TFLX の MIC₅₀ は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ ともともと低く SPFX 0.39 $\mu\text{g/ml}$, LVFX, CPFX とともに 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の順であった。MIC₈₀, MIC₉₀ においても TFLX, SPFX 共に 0.39 $\mu\text{g/ml}$ でその他はいずれの薬剤も 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

E. faecalis 25 株に対しては, TFLX および SPFX の MIC₅₀ が共に 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と低く, LVFX, CPFX は 1.56 $\mu\text{g/ml}$, NFLX, FLRX はそれぞれ 3.13, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と中等度耐性であった。しかし MIC₉₀ ではすべて耐性となり TFLX の 25 $\mu\text{g/ml}$ 以外はすべて 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

E. faecium 25 株に対して, TFLX の MIC₅₀ がもともと低く 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 次いで SPFX, CPFX が同値の 0.78 $\mu\text{g/ml}$, LVFX, NFLX, FLRX の順であった。MIC₉₀ では TFLX, CPFX は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で他はすべて 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

2. 腸内細菌科に対する抗菌力

腸内細菌に対する結果を Table 2 に示した。*E. coli* は, 50 株とも試験薬剤全般に感受性を示したが, なかでも CPFX, SPFX の MIC₅₀ は ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ と低く, 次いで TFLX, LVFX で MIC₅₀ はともに 0.05 $\mu\text{g/ml}$, NFLX, FLRX は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC₉₀ においても CPFX は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ ともともと低く, 他の薬剤は FLRX の 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を除きすべて 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。

K. pneumoniae 50 株に対しても前菌株同様, CPFX の MIC₅₀ が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ ともともと低く, その他は 0.10~0.20 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC₉₀ では TFLX, CPFX および SPFX が同じ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と低かった。6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は TFLX を除く他の薬剤には 1 株存在したのみであった。

S. marcescens 50 株に対し, MIC₅₀ はいずれの薬剤においても 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。しかし, MIC₈₀ は用いた試験薬剤すべて 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。なかでも TFLX の MIC₉₀ は 25 $\mu\text{g/ml}$ ともともと低かった。

C. freundii 50 株に対しては, いずれの薬剤も MIC₈₀ で 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下と, 試験薬剤に感受性を示す株が多く存在した。しかし MIC₉₀ は CPFX 6.25 $\mu\text{g/ml}$, LVFX 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を除き他はすべて 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。NFLX, FLRX および SPFX に対し MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ を越える高度耐性株が 8~10% 存在した。

E. cloacae 50 株に対しては, FLRX を除きすべての

Table 1. *In vitro* activities of fluoroquinolones against gram positive cocci

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$) *					
		range			50%	80%	90%
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (50)	tosufloxacin	0.05	—	0.20	0.10	0.10	0.10
	levofloxacin	0.20	—	0.39	0.39	0.39	0.39
	norfloxacin	0.39	—	3.13	0.78	1.56	1.56
	ciprofloxacin	0.20	—	1.56	0.39	0.39	0.78
	floxacin	0.39	—	0.78	0.78	0.78	0.78
	sparfloxacin	0.05	—	0.20	0.10	0.10	0.10
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (25)	tosufloxacin	0.10	—	> 25	12.5	>25	>25
	levofloxacin	0.78	—	>100	12.5	50	50
	norfloxacin	3.13	—	>100	>100	>100	>100
	ciprofloxacin	1.56	—	>100	50	>100	>100
	floxacin	3.13	—	>100	50	>100	>100
	sparfloxacin	0.10	—	100	12.5	25	25
	methicillin	25	—	>100	>100	>100	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (25)	tosufloxacin	0.05	—	12.5	0.10	0.10	12.5
	levofloxacin	0.20	—	>100	0.39	0.39	6.25
	norfloxacin	0.20	—	100	0.39	0.78	50
	ciprofloxacin	0.20	—	50	0.20	0.39	25
	floxacin	0.39	—	>100	0.78	0.78	50
	sparfloxacin	0.10	—	50	0.20	0.20	3.13
<i>Streptococcus pyogenes</i> (50)	tosufloxacin	0.10	—	0.78	0.20	0.20	0.39
	levofloxacin	0.39	—	3.13	0.78	0.78	1.56
	norfloxacin	0.78	—	25	1.56	1.56	6.25
	ciprofloxacin	0.20	—	3.13	0.39	0.39	1.56
	floxacin	1.56	—	50	6.25	6.25	12.5
	sparfloxacin	0.20	—	1.56	0.39	0.39	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (50)	tosufloxacin	0.10	—	0.78	0.20	0.39	0.39
	levofloxacin	0.39	—	3.13	0.78	1.56	1.56
	norfloxacin	0.78	—	25	3.13	6.25	6.25
	ciprofloxacin	0.39	—	3.13	0.78	1.56	1.56
	floxacin	1.56	—	25	6.25	12.5	12.5
	sparfloxacin	≤ 0.025	—	0.78	0.39	0.39	0.39
	benzylpenicillin	≤ 0.025	—	1.56	≤ 0.025	0.20	0.78
<i>Enterococcus faecalis</i> (25)	tosufloxacin	0.39	—	25	0.78	25	25
	levofloxacin	0.78	—	100	1.56	25	50
	norfloxacin	3.13	—	100	3.13	50	100
	ciprofloxacin	0.78	—	100	1.56	25	50
	floxacin	3.13	—	>100	6.25	100	>100
	sparfloxacin	0.39	—	50	0.78	25	50
<i>Enterococcus faecium</i> (25)	tosufloxacin	0.20	—	25	0.39	6.25	12.5
	levofloxacin	0.78	—	100	1.56	12.5	25
	norfloxacin	0.78	—	>100	3.13	6.25	25
	ciprofloxacin	0.39	—	100	0.78	6.25	12.5
	floxacin	1.56	—	>100	6.25	25	50
	sparfloxacin	0.20	—	100	0.78	6.25	25

*50%, 80% and 90%: MICs at which 50, 80 and 90% of the isolates were inhibited.

試験薬の MIC₅₀ は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下と低い値を示した。なかでも CPF₅₀ は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ ともっとも低かった。MIC₉₀ においても CPF₉₀ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ を筆頭に、TFLX, LVFX の 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の順で他 3 薬剤は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で

あった。MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は CPF₅₀, LVFX に 2%, TFLX, NFLX, SPFX に 4%, FLRX に対し 6% 存在した。

M. morgani 50 株に対し、いずれの試験薬も低い

Table 2. *In vitro* activities of fluoroquinolones against Enterobacteriaceae

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$) *					
		range		50%	80%	90%	
<i>Escherichia coli</i> (50)	tosufloxacin	≤ 0.025	—	0.78	0.05	0.05	0.39
	levofloxacin	0.05	—	0.78	0.05	0.10	0.39
	norfloxacin	0.05	—	3.13	0.10	0.10	0.39
	ciprofloxacin	≤ 0.025	—	0.78	≤ 0.025	≤ 0.025	0.20
	fleroxacin	0.10	—	1.56	0.10	0.10	0.78
	sparfloxacin	≤ 0.025	—	0.39	≤ 0.025	0.05	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (50)	tosufloxacin	≤ 0.025	—	3.13	0.10	0.20	0.39
	levofloxacin	0.05	—	6.25	0.20	0.20	0.78
	norfloxacin	0.05	—	25	0.20	0.39	0.78
	ciprofloxacin	≤ 0.025	—	6.25	0.05	0.10	0.39
	fleroxacin	0.10	—	12.5	0.20	0.39	1.56
	sparfloxacin	≤ 0.025	—	6.25	0.10	0.20	0.39
<i>Serratia marcescens</i> (50)	tosufloxacin	0.20	—	>25	0.78	25	25
	levofloxacin	0.20	—	>100	0.78	25	50
	norfloxacin	0.20	—	>100	1.56	100	>100
	ciprofloxacin	0.10	—	>100	0.39	25	50
	fleroxacin	0.20	—	>100	0.78	50	100
	sparfloxacin	0.39	—	>100	1.56	50	100
<i>Citrobacter freundii</i> (50)	tosufloxacin	0.05	—	>25	0.20	0.39	25
	levofloxacin	0.10	—	100	0.10	0.39	12.5
	norfloxacin	0.10	—	>100	0.10	0.39	25
	ciprofloxacin	≤ 0.025	—	100	0.05	0.20	6.25
	fleroxacin	0.10	—	>100	0.20	0.78	25
	sparfloxacin	0.05	—	>100	0.20	0.78	25
<i>Enterobacter cloacae</i> (50)	tosufloxacin	0.05	—	12.5	0.10	0.39	0.78
	levofloxacin	0.05	—	12.5	0.10	0.39	0.78
	norfloxacin	0.05	—	25	0.10	0.39	1.56
	ciprofloxacin	≤ 0.025	—	25	0.05	0.20	0.39
	fleroxacin	0.05	—	25	0.20	0.78	1.56
	sparfloxacin	≤ 0.025	—	12.5	0.10	0.78	1.56
<i>Morganella morganii</i> (50)	tosufloxacin	0.05	—	>25	0.10	0.20	0.39
	levofloxacin	0.05	—	50	0.10	0.10	0.39
	norfloxacin	0.05	—	100	0.05	0.10	0.20
	ciprofloxacin	≤ 0.025	—	50	≤ 0.025	0.05	0.10
	fleroxacin	0.05	—	100	0.10	0.20	0.39
	sparfloxacin	0.05	—	>100	0.20	0.39	0.39
<i>Proteus mirabilis</i> (25)	tosufloxacin	0.10	—	0.78	0.20	0.20	0.39
	levofloxacin	0.05	—	0.78	0.10	0.10	0.10
	norfloxacin	0.05	—	0.39	0.10	0.10	0.39
	ciprofloxacin	0.05	—	0.10	0.05	0.05	0.10
	fleroxacin	0.10	—	1.56	0.20	0.20	0.20
	sparfloxacin	0.20	—	3.13	0.39	0.39	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> (25)	tosufloxacin	0.10	—	0.78	0.20	0.20	0.39
	levofloxacin	0.05	—	0.39	0.10	0.10	0.20
	norfloxacin	0.05	—	0.20	0.05	0.05	0.10
	ciprofloxacin	≤ 0.025	—	0.20	0.05	0.05	0.10
	fleroxacin	0.10	—	0.39	0.10	0.20	0.20
	sparfloxacin	0.20	—	3.13	0.20	0.78	0.78
<i>Providencia rettgeri</i> (25)	tosufloxacin	0.10	—	>25	0.39	6.25	25
	levofloxacin	0.20	—	50	0.39	3.13	12.5
	norfloxacin	0.10	—	100	0.39	3.13	25
	ciprofloxacin	0.05	—	25	0.10	6.25	25
	fleroxacin	0.20	—	100	0.39	6.25	25
	sparfloxacin	0.10	—	50	0.78	25	25
<i>Providencia stuartii</i> (25)	tosufloxacin	0.10	—	>25	0.39	1.56	3.13
	levofloxacin	0.10	—	>100	0.78	1.56	12.5
	norfloxacin	0.10	—	100	0.39	1.56	25
	ciprofloxacin	≤ 0.025	—	50	0.20	0.78	6.25
	fleroxacin	0.10	—	>100	0.78	3.13	12.5
	sparfloxacin	0.10	—	50	0.78	3.13	6.25
<i>Salmonella</i> species (25)	tosufloxacin	≤ 0.025	—	0.05	0.05	0.05	0.05
	levofloxacin	0.05	—	0.10	0.10	0.10	0.10
	norfloxacin	0.05	—	0.20	0.20	0.20	0.20
	ciprofloxacin	≤ 0.025	—	0.05	0.05	0.05	0.05
	fleroxacin	0.10	—	0.20	0.10	0.20	0.20
	sparfloxacin	≤ 0.025	—	0.10	0.10	0.10	0.10
<i>Shigella</i> species (12)	tosufloxacin	≤ 0.025	—	—	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	levofloxacin	0.05	—	—	0.05	0.05	0.05
	norfloxacin	0.05	—	0.10	0.05	0.05	0.10
	ciprofloxacin	≤ 0.025	—	—	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	fleroxacin	0.05	—	0.10	0.10	0.10	0.10
	sparfloxacin	≤ 0.025	—	—	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025

*50%, 80% and 90%: MICs at which 50, 80 and 90% of the isolates were inhibited.

MIC を示した。MIC₅₀ では SPFX を除きすべて 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下と低く、なかでも CPFX, NFLX はそれぞれ $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と特に低かった。本菌に対しては MIC₉₀ においてもすべて 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、ほとんどが感受性株であった。また、MIC range からごく一部に耐性株が存在した。

P. mirabilis 25 株に対する MIC₉₀ は LVFX, CPFX の 0.10 $\mu\text{g/ml}$ がもっとも低く、他すべて 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。MIC range から耐性株はまったく存在しなかった。

P. vulgaris 25 株に対しても前結果同様で NFLX, CPFX の MIC₉₀ は 0.10 $\mu\text{g/ml}$, 次いで LVFX, FLRX 0.20 $\mu\text{g/ml}$, TFLX 0.39 $\mu\text{g/ml}$, SPFX 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の順であった。本菌も *P. mirabilis* 同様耐性株は認められなかった。

P. rettgeri 25 株に対する MIC₅₀ は、CPFX の 0.10 $\mu\text{g/ml}$ がもっとも低く、SPFX を除く他 4 薬剤は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし MIC₈₀ では SPFX は 25 $\mu\text{g/ml}$ の耐性域で他 5 薬剤は 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の中等度耐性となった。MIC₉₀ ではさらに高い値を示し、LVFX の 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を除きすべて 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

P. stuartii 25 株に対して、MIC₅₀ はいずれの薬剤においても 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下と感受性域であった。なかでも CPFX は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ がもっとも低く、次いで TFLX, NFLX の 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC₈₀, MIC₉₀ と値は高くなるが、TFLX は MIC₉₀ においても 3.13 $\mu\text{g/ml}$ がもっとも低い値であった。

腸管感染症由来の *Salmonella* sp. 25 株に対し、用いた試験薬剤はすべて低い MIC を示し、MIC₉₀ においてもすべて 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下の低い値であった。特に TFLX, CPFX は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ がもっとも低い値を示した。MIC₉₀ は MIC range 上限値と一致し、本菌には用いた試験薬に対し、耐性株はまったく存在しなかった。

同じく腸管感染症由来の *Shigella* species は近年、本邦における分離頻度は少なく 12 株のみの検討であったが、全株に対する試験薬の MIC は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下と低い値を示した。また TFLX, CPFX, SPFX の MIC はすべて $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ と優れていた。

3. その他のグラム陰性菌に対する抗菌力

ブドウ糖非発酵菌 4 菌種、*H. influenzae*, *B. catarrhalis* および *N. gonorrhoeae* に対する結果を Table 3 に示した。*P. aeruginosa* 50 株に対し MIC₅₀ でみた場合、TFLX, CPFX が共に 0.39 $\mu\text{g/ml}$ がもっとも低く、次いで NFLX の 0.78 $\mu\text{g/ml}$, LVFX, SPFX の 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の順であった。MIC₈₀ では CPFX の 0.78 $\mu\text{g/ml}$ がもっとも低く、TFLX, NFLX は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、他の薬剤は 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と中等度耐性を示した。MIC₉₀ は CPFX, TFLX, NFLX, SPFX の 4 薬剤が 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、他は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上

であった。MIC range から一部の菌株に高度耐性株が存在した。

P. cepacia 50 株に対して、TFLX の MIC_{50,80,90} は 0.78, 1.56, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ ともっとも低かった。SPFX の MIC₅₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と低い値であったが、MIC₉₀ は、NFLX の 25 $\mu\text{g/ml}$ の次に高い 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC range および MIC₉₀ から全体の約 10 % 以下に 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が存在した。

X. maltophilia 50 株に対し、TFLX, SPFX の MIC₅₀ は両者とも 0.39 $\mu\text{g/ml}$ がもっとも低く、次いで LVFX, CPFX の 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の順であった。MIC₈₀, MIC₉₀ と一部の薬剤を除き、数値の大きな上昇はなく、TFLX, LVFX, SPFX の MIC₉₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC range から NFLX に一部、MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ の株が存在するだけで、TFLX には 50 株中 3.13 $\mu\text{g/ml}$ を越える株は存在しなかった。

A. calcoaceticus 50 株に対しては、SPFX の MIC_{50,80,90} がもっとも低く、0.05, 0.05, 0.10 $\mu\text{g/ml}$, 次いで TFLX の 0.10, 0.10, 0.20 $\mu\text{g/ml}$ であった。NFLX を除きすべての MIC₉₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

H. influenzae 50 株で、今回用いた菌株には ABPC 高度耐性株はなく約 10 % に MIC 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の株が含まれていた。これらの菌株に対し、TFLX, LVFX, CPFX および SPFX の 4 薬剤の MIC₉₀ は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ で、このなかでも LVFX を除く 3 薬剤の MIC は 50 株すべて $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ であった。その他 NFLX, FLRX の MIC₉₀ も 0.10 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌活性を示した。

B. catarrhalis 50 株に対して、用いた試験薬剤はすべて優れた抗菌活性を示した。MIC₅₀ では SPFX の $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ がもっとも低い値であったが、MIC₉₀ では TFLX, CPFX, SPFX とともに 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と低く、次いで LVFX の 0.10 $\mu\text{g/ml}$, NFLX 0.20 $\mu\text{g/ml}$, FLRX 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の順であった。

N. gonorrhoeae 50 株に対しては TFLX, SPFX の抗菌活性が強く、MIC₅₀ はともに $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は前者が 0.20 $\mu\text{g/ml}$, 後者は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。次いで LVFX, CPFX の抗菌活性が強く、MIC₉₀ はともに 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で NFLX, FLRX に対してはそれぞれ 14 %, 8% に MIC 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の中等度耐性株が存在した。

4. 嫌気性菌に対する抗菌活性

嫌気性菌 3 菌種に対する結果を Table 4 に示した。*B. fragilis* 25 株に対して、MIC₅₀ は TFLX が唯一 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と 1 以下で、LVFX, SPFX はともに 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPFX, FLRX は MIC₅₀ で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の中等度耐性、NFLX は 50 $\mu\text{g/ml}$ と耐性域であった。MIC₉₀ は TFLX, SPFX がともに 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と

Table 3. *In vitro* activities of fluoroquinolones against other gram negative bacteria

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$) *					
		range			50%	80%	90%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (50)	tosufloxacin	≤ 0.025	—	>25	0.39	1.56	25
	levofloxacin	0.10	—	>100	1.56	6.25	100
	norfloxacin	0.10	—	>100	0.78	1.56	25
	ciprofloxacin	0.05	—	>100	0.39	0.78	12.5
	fleroxacin	0.20	—	>100	3.13	12.5	>100
	sparfloxacin	0.10	—	>100	1.56	3.13	25
<i>Pseudomonas cepacia</i> (50)	tosufloxacin	0.20	—	>25	0.78	1.56	6.25
	levofloxacin	0.39	—	100	1.56	6.25	6.25
	norfloxacin	1.56	—	>100	12.5	12.5	25
	ciprofloxacin	0.39	—	100	1.56	3.13	6.25
	fleroxacin	0.78	—	>100	3.13	6.25	6.25
	sparfloxacin	0.20	—	50	0.78	3.13	12.5
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (50)	tosufloxacin	0.10	—	3.13	0.39	0.78	1.56
	levofloxacin	0.20	—	6.25	0.78	1.56	1.56
	norfloxacin	1.56	—	25	3.13	6.25	25
	ciprofloxacin	0.39	—	12.5	0.78	3.13	6.25
	fleroxacin	0.78	—	12.5	1.56	3.13	3.13
	sparfloxacin	0.05	—	6.25	0.39	0.39	1.56
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (50)	tosufloxacin	0.10	—	12.5	0.10	0.10	0.20
	levofloxacin	0.10	—	12.5	0.20	0.39	0.39
	norfloxacin	0.78	—	>100	1.56	3.13	3.13
	ciprofloxacin	0.10	—	25	0.20	0.20	0.39
	fleroxacin	0.39	—	25	0.39	0.78	0.78
	sparfloxacin	≤ 0.025	—	3.13	0.05	0.05	0.10
<i>Haemophilus influenzae</i> (50)	tosufloxacin	≤ 0.025	—		≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	levofloxacin	≤ 0.025	—	0.05	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	norfloxacin	0.05	—	0.10	0.05	0.05	0.10
	ciprofloxacin	≤ 0.025	—		≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	fleroxacin	≤ 0.025	—	0.20	0.05	0.05	0.10
	sparfloxacin	≤ 0.025	—		≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	ampicillin	0.39	—	6.25	0.78	1.56	3.13
<i>Branhamella catarrhalis</i> (50)	tosufloxacin	≤ 0.025	—	0.05	0.05	0.05	0.05
	levofloxacin	0.05	—	0.10	0.10	0.10	0.10
	norfloxacin	0.20	—	0.39	0.20	0.20	0.20
	ciprofloxacin	≤ 0.025	—	0.10	0.05	0.05	0.05
	fleroxacin	0.20	—	0.39	0.20	0.20	0.39
	sparfloxacin	≤ 0.025	—	0.05	≤ 0.025	≤ 0.025	0.05
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (50)	tosufloxacin	≤ 0.025	—	0.39	≤ 0.025	0.10	0.20
	levofloxacin	≤ 0.025	—	0.78	0.05	0.39	0.39
	norfloxacin	≤ 0.025	—	3.13	0.20	1.56	3.13
	ciprofloxacin	≤ 0.025	—	0.78	0.05	0.20	0.39
	fleroxacin	≤ 0.025	—	3.13	0.20	1.56	1.56
	sparfloxacin	≤ 0.025	—	0.39	≤ 0.025	0.05	0.10

*50%, 80% and 90%: MICs at which 50, 80 and 90% of the isolates were inhibited.

低く、他はすべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

Peptostreptococcus species 25 株に対し、TFLX はもっとも強い抗菌活性を有し、MIC_{50,80,90} はそれぞれ 0.10, 0.20, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、次いで SPFX の 0.20, 0.39, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。LVFX, CPFX はともに MIC_{50,90}

それぞれ 0.39, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。NFLX, FLRX は MIC₅₀ で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と中等度耐性であった。また、MIC range から TFLX を除くすべての薬剤に 10% 以下で耐性株が存在した。

嫌気性グラム陽性菌の *P. acnes* 25 株に対しては、

CPFEX, SPFX の MIC_{50,80} はともに 0.39 µg/ml とともに低く、次いで TFLX, LVFX の 0.78 µg/ml であった。MIC₉₀ においても SPFX は MIC₅₀ と同じ 0.39 µg/ml と強い活性を示した。NFLX, FLRX の MIC はすべて 1.56~3.13 µg/ml に分布した。

5. MRSA および *S. pneumoniae* に対する TFLX と他薬剤との感受性相関

MRSA における TFLX と CPFEX および LVFX との感受性相関を Fig. 1 に示した。TFLX と CPFEX では本菌に対し全般的に 4 倍~8 倍 TFLX が感受性側にシフトした相関関係を示した。CPFEX の MIC が 1.56 µg/ml の中等度感受性の株に対し TFLX の MIC は 0.10 µg/ml と感受性域でこの差は顕著であった。TFLX と

LVFX では高い相関性を示し、LVFX に対し感受性を示した株に TFLX はより強い活性を認めた。

S. pneumoniae において TFLX は、LVFX, CPFEX に対してともに 4 倍程度感受性域で高い相関性を示した (Fig. 2)。

6. 精度管理菌株のニューキノロン薬感受性と測定日ごとの推移

測定日ごとの精度管理菌株 2 菌種に対する試験抗菌薬の MIC を Table 5 に示した。いずれの測定日ごとの MIC 値も安定した値が得られ、2 倍を越える値は認められなかった。

III. 考 察

今回我々は、日本全国の 176 医療施設から 12~36

Table 4. *In vitro* activities of fluoroquinolones against anaerobic bacteria

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC (µg/ml) *					
		range		50%	80%	90%	
<i>Bacteroides fragilis</i> (25)	tosufloxacin	0.78	—	12.5	0.78	0.78	6.25
	levofloxacin	1.56	—	25	1.56	3.13	12.5
	norfloxacin	25	—	>100	50	100	>100
	ciprofloxacin	3.13	—	50	6.25	25	50
	floxacin	6.25	—	100	6.25	12.5	25
	sparfloxacin	0.78	—	12.5	1.56	1.56	6.25
<i>Peptostreptococcus</i> species (25)	tosufloxacin	0.05	—	12.5	0.10	0.20	0.78
	levofloxacin	0.20	—	25	0.39	0.78	3.13
	norfloxacin	0.78	—	50	3.13	6.25	12.5
	ciprofloxacin	0.20	—	25	0.39	0.78	3.13
	floxacin	0.78	—	>100	3.13	6.25	12.5
	sparfloxacin	0.05	—	25	0.20	0.39	0.78
<i>Propionibacterium acnes</i> (25)	tosufloxacin	0.39	—	1.56	0.78	0.78	1.56
	levofloxacin	0.20	—	0.78	0.78	0.78	0.78
	norfloxacin	1.56	—	3.13	3.13	3.13	3.13
	ciprofloxacin	0.20	—	0.78	0.39	0.39	0.78
	floxacin	1.56	—	3.13	3.13	3.13	3.13
	sparfloxacin	0.20	—	0.39	0.39	0.39	0.39

*50%, 80% and 90%: MICs at which 50, 80 and 90% of the isolates were inhibited.

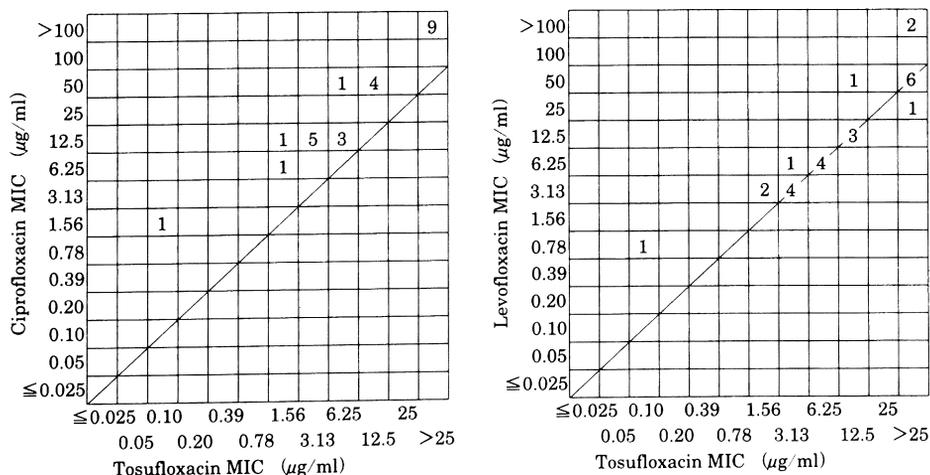


Fig. 1. Relationship between sensitivity and cross resistance of new quinolones against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (25 strains).

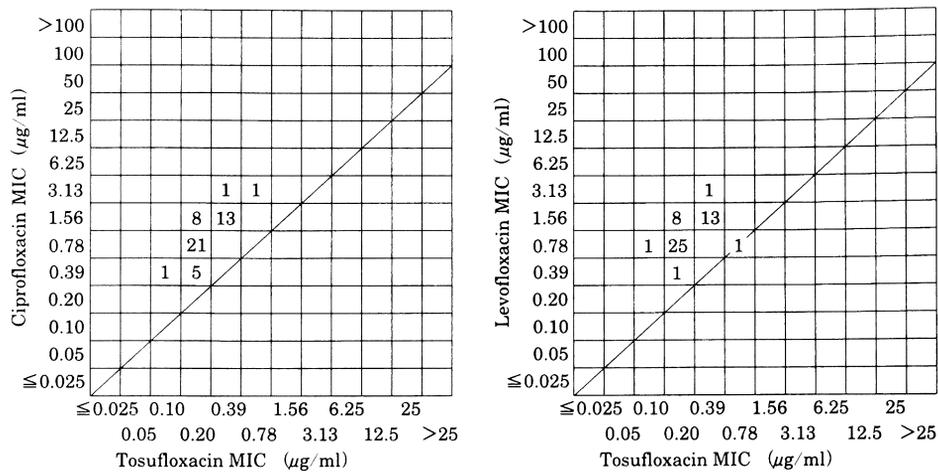


Fig. 2. Relationship between sensitivity and cross resistance of new quinolones against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* (50 strains).

Table 5. MICs of various antibiotics for strains for quality control

Strain for quality control	Antibiotic	Dates of assay						
		25 Apr.	25 Apr.(C)*	9 May	18 May(G)**	18 May(B)***	10 Aug.	19 Dec.
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	tosufloxacin	0.05	≤0.025	0.05	0.05	0.05	0.05	≤0.025
	levofloxacin	0.20	0.10	0.20	0.10	0.20	0.20	0.10
	norfloxacin	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
	ciprofloxacin	0.20	0.10	0.20	0.20	0.20	0.10	0.20
	fleroxacin	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.20
	sparfloxacin	0.05	0.05	0.05	0.05	0.10	0.05	0.10
	methicillin	0.78						
	benzylpenicillin		≤0.025					
	ampicillin		0.10					
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	tosufloxacin	0.05	≤0.025	0.05	≤0.025	0.05	0.05	≤0.025
	levofloxacin	0.10	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10	0.05
	norfloxacin	0.20	0.20	0.20	0.20	0.39	0.20	0.20
	ciprofloxacin	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	≤0.025
	fleroxacin	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
	sparfloxacin	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	0.05	≤0.025	≤0.025
	methicillin	>100						
	benzylpenicillin		50					
	ampicillin		12.5					

*Chocolate agar, **GC II agar, ***Brucella HK agar

時間以内に搬入された臨床材料より分離した起炎菌および各施設で分離され可能な限り継代培養の少ない状態で集めた菌株を対象として tosufloxacin と主なニューキノロン薬計 6 薬剤の抗菌力を比較した。また、できる限り新鮮な株を被検菌とし正確に MIC を測定するため、約 1 年間にわたり厳密な精度管理下で検討を行った。

まず、種々の感染症患者から多く分離される *S. aureus* で MSSA に対してはいずれのニューキノロン薬も優れた抗菌活性を有し、特に TFLX, SPFX は 50 株中 0.20 µg/ml を越える株はまったく存在しなかった。しかし MRSA に対しては TFLX, LVFX, SPFX に一部の感受性株が存在するものの、これら 3 薬剤の

MIC₅₀ は 12.5 µg/ml とほとんど耐性域であった。Maple らは 1991 年に CPMX 耐性の MRSA 40 株について各種ニューキノロン薬の MIC を測定した結果、TFLX は他のニューキノロン薬より優れ、その MIC₅₀ は 2.0 µg/ml と報告している²⁾。今回の我々の成績は傾向こそは類似しているものの、その値は約 6 倍も高い 12.5 µg/ml であった。このことは由来の相違も考えられるが、やはり本邦におけるニューキノロン薬の使用量の増加が大きな要素であると理解できる。実際、近年における MRSA に対するニューキノロン薬の MIC は国内外を問わず高い傾向にある³⁾。このことは単にキノロン耐性機構の主要因である *gyrA* のみの変異ではなく *norA* 遺伝子の保有⁴⁾ や取り込み能の低下⁵⁾ 等の耐性

機構が複雑に関与していることが示唆された。

近年話題になった劇症溶連菌感染症の起炎菌である *S. pyogenes* や、ペニシリン低感受性肺炎球菌を含む *S. pneumoniae* に対しては TFLX, SPFX には耐性菌はまったく存在せず、その MIC₉₀ は両菌種に対し 0.78 µg/ml 以下の依然優れた抗菌力を有していた。

一方、グラム陰性桿菌の *Salmonella*, *Shigella* を除く、腸内細菌科 10 菌種において、用いたニューキノロン薬の MIC₉₀ で 25 µg/ml 以上の耐性を示した菌種は、*S. marcescens*, *C. freundii*, *P. rettgeri*, *P. stuartii* の 4 菌種のみで、*gyrA* の変異による耐性が報告されている *E. coli*⁶⁾ にはいずれのニューキノロン薬に対しても、耐性株はまったく存在しなかった。

他方、腸内細菌科のなかでも一般に腸管感染症の原因菌と言われている *Salmonella* や *Shigella* に対しては、用いたニューキノロン薬すべて強い抗菌力を示し、MIC 0.20 µg/ml を越える株はまったく存在しない。なかでも特に TFLX, CPFX はともに両菌種に対し、MIC range が 0.05 µg/ml 以下と卓越した抗菌活性であった。Pidcock らは CPFX の治療が無効であった 2 人の患者からニューキノロン耐性の *Salmonella typhimurium* を検出し、その機構は従来大腸菌や緑膿菌で報告されている *gyrA* の変異、薬剤蓄積量の低下を指摘した⁷⁾。しかし、今回使用した我々の菌株はすべて投薬前の分離株であり、ニューキノロン薬が投与されていない患者から分離される起炎菌にはニューキノロン耐性株の存在する可能性は低いものと考えられた。

ブドウ糖非発酵菌に対しては、一部の薬剤に高度耐性を示した *P. aeruginosa* や、*P. cepacia* がやや耐性化傾向にあった以外は比較的良好な感受性であった。特に *A. calcoaceticus* は NFLX を除き MIC₉₀ が 0.78 µg/ml 以下で 50 株中数株に耐性株が含まれるのみであった。*P. aeruginosa* のニューキノロン耐性については多くの研究者によって詳細に検討されている。*nfxB*, *nfxC*, *nalB* 等⁸⁾ の薬剤透過性に関与する耐性遺伝子、またニューキノロン薬の蓄積量⁹⁾、汲み出し作用の Efflux¹⁰⁾、さらには菌表面構造のカチオンとの拮抗¹¹⁾ 等、様々である。しかし、今回用いた試験菌株には思ったほど耐性株はなく、特に TFLX, CPFX の MIC₅₀ はともに 0.39 µg/ml, MIC₉₀ においても 1.56 µg/ml 以下と他のニューキノロン薬に比べ優れていた。しかし、MIC₉₀ では CPFX 以外いずれの薬剤も 25 µg/ml 以上と、今後の耐性化が懸念される。

H. influenzae, *B. catarrhalis* では、今回の検討に用いたいずれのニューキノロン薬に対しても MIC 0.39 µg/ml を越える株はまったく存在しないことから耐性化しにくい菌種であると考えられた。特に、*H. influenzae* には β-lactamase 産生株と考えられる ABPC の MIC が 3.13 µg/ml 以上の株に対しても

TFLX, CPFX, SPFX は試験菌すべて ≤0.025 µg/ml であった。

世界中でもニューキノロン耐性株が多いと言われていた日本の *N. gonorrhoeae*¹²⁾ に対してそれを裏付けるごとく NFLX, FLRX に 1.56 µg/ml 以上の株が 20 % 以上存在した。

しかし、これらの株に対しても TFLX, SPFX の MIC₉₀ は 0.20 µg/ml 以下と薬剤間の差が大きいものと考えられた。事実 Tanaka らはここ約十年の間に NFLX, ENX 等のある種のニューキノロン薬は耐性化傾向の強いことを指摘している¹³⁾。このことは、今回我々が示した成績とほぼ一致する。また Tanaka らは Penicillinase 産生 *N. gonorrhoeae* (PPNG) は逆に減少傾向にあることは、本領域におけるニューキノロン薬の使用への問題を提起している¹³⁾。

最後に嫌気性菌 3 菌種において、グラム陽性桿菌の *P. acnes* 25 株中ニューキノロン耐性株はまったく存在しなかった。

Peptostreptococcus species については、NFLX, FLRX の MIC range が他のニューキノロン薬に比べ耐性側にシフトし、MIC₅₀ でも 3.13 µg/ml と高かった。しかし、そのなかでも TFLX, SPFX は本菌に対し強い抗菌活性を有していた。

B. fragilis は加藤ら¹⁴⁾ の成績と同様一部に耐性株を認めている。今回の成績から本菌種の NFLX, CPFX, FLRX に対する耐性化は顕著であったが、TFLX は MIC₉₀ で 0.78 µg/ml と比較薬剤中でも嫌気性菌に対し優れた抗菌活性を示した。

比較的新しく分離された多種多数の株を用いて各種ニューキノロン薬の抗菌力を検討したが、初期のニューキノロン薬や一部の薬剤を除き、優れた抗菌活性を示した。なかでも TFLX や SPFX は好気性菌から嫌気性菌にまで強い抗菌力を有し、耐性株が少ないことが判明した。このことから、両薬剤は薬剤自身の持つ性質から耐性化しにくいものと考えられた。特に、TFLX は市販後 5 年以上経過した今でも、近年開発されたニューキノロン薬と同等、もしくはそれ以上に効力を発揮している。今後耐性菌の増加が示唆されるニューキノロン薬の中でも、この手の耐性化しにくい薬剤の開発が重要であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) Maple P A C, Hamilton-Miller J M T, Brumfitt W: Differing activities of quinolones against ciprofloxacin-susceptible and ciprofloxacin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 35: 345~350, 1991
- 3) Ito H, Yoshida H, Bogaki-Shonai M, Niga T, Hattori H, Nakamura S: Quinolone resistance mutation in the DNA gyrase *gyrA* and *gyrB* genes

- of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 38: 2014~2023, 1994
- 4) Yoshida H, Bogaki M, Nakamura S, Ubukata K, Konno M: Nucleotide sequence and characterization of the *Staphylococcus aureus* *norA* gene, which confers resistance to quinolones. Journal of Bacteriology 172: 6942~6949, 1990
 - 5) Yoshida S, Kojima T, Inoue M, Mitsuhashi S: Uptake of sparfloxacin and norfloxacin by clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 35: 368~370, 1991
 - 6) Kern W V, Andriof E, Oethinger M, Kern P, Hacker J, Marre R: Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. Antimicrob Agents Chemother 38: 681~687, 1994
 - 7) Piddock L J V, Griggs D J, Hall M C, Jin Y F: Ciprofloxacin resistance in clinical isolates of *Salmonella typhimurium* obtained from two patients. Antimicrob Agents Chemother 37: 662~666, 1993
 - 8) 平井敬二, 伊豫部志津子: 緑膿菌のキノロン耐性遺伝子。ニューキノロン (三橋 進編), p. 264~273, 学会出版センター, 東京, 1991
 - 9) Piddock L J V: New quinolones and gram-positive bacteria. Antimicrob Agents Chemother 38: 163~169, 1994
 - 10) Poole K, Krebes K, McNally C, Neshat S: Multiple antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Evidence for involvement of an efflux operon. Journal of Bacteriology 175: 7363~7372, 1993
 - 11) Marshall A J H, Piddock L J V: Interaction of divalent cations, quinolones and bacteria. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 34: 465~483, 1994
 - 12) Resistance in Gonococci isolated in the WHO Western Pacific Region to various antimicrobials used in the treatment of gonorrhoea. In Sensitivity testing of *Neisseria gonorrhoeae*, WHO Western Pacific Regional Resistance Surveillance programme, 1994.
 - 13) Tanaka M, Matsumoto T, Kobayashi I, Uchino U, Kumazawa J: Emergence of *in vitro* resistance to fluoroquinolones in *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Japan. Antimicrob Agents Chemother 39: 2367~2370, 1995
 - 14) 加藤直樹, 加藤はる, 田中香お里, 渡部邦友, 上野一恵: 新規ニューキノロン系抗菌薬 pazufloxacin の嫌気性菌に対する抗菌力。日本化学療法学会雑誌 43 (S-2): 47~53, 1995

In vitro activities of tosufloxacin and five quinolones against 1,112 bacterial clinical isolates

Kaoru Matsuzaki¹⁾, Utsuki Uchino¹⁾, Hiroe Muraoka¹⁾, Haruyo Toda¹⁾,
Akiko Kanayama¹⁾, Takeshi Saika¹⁾, Yumie Sato¹⁾, Kouichi Teduka¹⁾,
Miyuki Hasegawa¹⁾, Intetsu Kobayashi^{1,2)} and Keizo Yamaguchi²⁾

¹⁾ Chemotherapy Division, Mitsubishi-Kagaku Bio-Clinical Laboratories, Shimura 3-30-1, Itabashi-ku, Tokyo 174, Japan

²⁾ Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

Agar dilution was used to compare the *in vitro* activity of tosufloxacin (TFLX) with that of levofloxacin (LVFX), norfloxacin (NFLX), ciprofloxacin (CPFX), fleroxacin (FLRX) and sparfloxacin (SPFX) against 1,112 fresh bacterial clinical isolates. The MIC of all drugs for 90% of the MSSA strains tested was 1.56 $\mu\text{g/ml}$, but almost all the MRSA were resistant to these drugs. Ten to 20% of the *Staphylococcus epidermidis* and Enterococci isolates were resistant at $>12.5 \mu\text{g/ml}$. TFLX and SPFX were active against all Streptococci, but a few strains of *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae* were resistant to NFLX and FLRX. These six fluoroquinolones were active against all *Enterobacteriaceae* strains, but some *Serratia marcescens* strains, and some *Providencia* strains were less susceptible. TFLX, CPFX and SPFX were active against all strains of glucose non-fermentative rods, but 10% of *Pseudomonas aeruginosa* isolates were resistant to TFLX. Peptostreptococci and *Propionibacterium* were more susceptible than the *Bacteroides fragilis* to all of the fluoroquinolones tested. These results suggest that tosufloxacin has an excellent *in vitro* antibacterial activity against fresh clinical isolates and is a promising drug which is clinically useful for the treatment of bacterial infections.