

臨床材料より分離された各種病原細菌に対する gatifloxacin の抗菌力について

小栗豊子・三澤成毅・中村文子

順天堂大学医学部附属病院臨床検査部*

猪狩 淳

順天堂大学医学部臨床病理学教室

最近開発された新キノロン系薬 gatifloxacin (GFLX) の抗菌力を1990年より1995年までに分離された臨床分離株2,178株について測定し, sparfloxacin (SPFX), tosufloxacin (TFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX) などの抗菌力と比較検討した。

GFLX はグラム陽性菌, 陰性菌に対し強い抗菌力を示し, その抗菌スペクトルは SPFX, TFLX にほぼ等しく, NFLX, OFLX よりも優れていた。特に *Streptococcus* 属 (ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* を含む) や *Enterococcus* 属 (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* を除く), *Haemophilus influenzae* (ampicillin 耐性株を含む), *Branhamella catarrhalis* に対しては強力であった。

GFLX の抗菌力は *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Prevotella bivia*, *Fusobacterium* spp. に他の同系統の抗菌薬と同様弱かった。

Key words : gatifloxacin, キノロン系薬, β -ラクタム系薬, 薬剤感受性, 臨床分離株

Gatifloxacin (GFLX) は最近杏林製薬で開発されたキノロン系抗菌薬である。本薬剤はキノリン骨格の1位にシクロプロピル基, 6位にフッ素, 7位に3-メチルピペラジニル基, 8位にメトキシ基を有する化合物で, 従来の同系統の薬剤に比べ光に対する安定性が強化され, さらにグラム陽性菌や嫌気性菌に強い抗菌力を示すとされている¹。特に従来のキノロン系薬の弱点とされていた *Streptococcus* 属や *Enterococcus* 属に対する抗菌力が強化されたことは, これらの菌種の関与が多い呼吸器感染症や尿路感染症の治療薬として適用菌種がさらに拡大される可能性がある。そこで, 各種臨床材料より分離された嫌気性菌を含むグラム陽性菌および陰性菌2,178株に対する GFLX の抗菌力を既存のキノロン系抗菌薬, β -ラクタム系抗菌薬および vancomycin を対照として比較検討した。

I. 実験材料及び方法

1. 使用菌株

1990年1月より1995年12月までに当院患者の各種臨床材料より分離された好気性グラム陽性球菌955株 (*Streptococcus* 属 621株, *Enterococcus* 属 334株), 好気性グラム陰性菌883株 (*B. catarrhalis* 37株, *H. influenzae* 139株, *Serratia marcescens* 136株, *Enterobacter* 属 295

株, *Pseudomonas aeruginosa* 276株), 微好気性菌78株 (*Helicobacter pylori* 51株, *Gardnerella vaginalis* 14株, *Streptococcus intermedius* 13株), 嫌気性菌262株 (グラム陽性菌94株, グラム陰性菌168株), 合計2,178株を用いた。なお, *Lactobacillus* spp. は炭酸ガス培養で発育する菌株が多く存在するが, 偏性嫌気性菌も存在するので今回は嫌気性菌に含めて測定した。この他に NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 米国臨床検査標準委員会) が定める微量液体希釈法において用いられる管理用菌株8株を用いた。

2. 薬剤感受性測定法

薬剤感受性測定は日本化学療法学会標準法により, MIC 2000 システムを用いる微量液体希釈法により行った²⁾。培地は好気性菌には2価イオン調整 Mueller-Hinton broth[®] (Difco) を用いた。なお, *Enterococcus* 属は先の Mueller-Hinton broth に2%にウマ溶血血液を添加したものをを用いた。また, *Streptococcus* 属, *B. catarrhalis*, *H. influenzae* は本学会標準法の栄養要求性の厳しい菌種を対象とした測定法により行った。すなわち, 培地は2価イオン調整 Mueller-Hinton broth[®] (Difco) に酵母エキス (0.5%), ウマ溶血血液 (2%), NAD を15mg/L 添加したものをを用いた²⁾。これらはすべて好氣的に18~24時

間培養後判定した。

H. pylori には Brucella broth[®] (BBL) にウマ血清を 5% 添加した培地を用い、アネロカルト C[®] (メルク) により 35℃, 72 時間炭酸ガス培養後判定した。

S. intermedius および *G. vaginalis* は Brucella broth[®] (BBL) にウマ溶血血液を 2% 添加した培地を用い、アネロカルト C[®] (メルク) により 35℃, 48 時間炭酸ガス培養を行い判定した。

嫌気性菌は ABCM プイヨン[®] (栄研) を用い、アネロカルト A[®] (メルク) により 35℃, 48 時間嫌気培養を行い判定した。なお、嫌気性菌の測定では薬剤含有培地を嫌気環境 (アネロカルト A[®]) にて 4℃, 24 時間、予備還元した後に菌を接種した²⁾。なお、判定はすべて肉眼により行った。

3. 抗菌薬

使用した抗菌薬は GFLX (1½ 水和物: Lot No. G155311, 杏林製薬) のほか、これと同系統の対照薬として sparfloracin (SPFX, 大日本製薬), tosufloxacin (TFLX, 富山化学), ofloxacin (OFLX, 第一製薬), ciprofloxacin (CPFX, バイエル薬品), norfloxacin (NFLX, 杏林製薬) を菌種により選択して使用した。このほか benzylpenicillin (PCG, 万有製薬), ampicillin (ABPC, 武田薬品), imipenem (IPM, 万有製薬), cefotaxime (CTX, ヘキスト・マリオン・ルセル), vancomycin (VCM, 塩野義製薬) を菌種により適宜選択して用いた。

4. 抗菌薬のブレイクポイント

各抗菌薬の耐性菌出現率をみる目的で MIC ブレイクポイントを設定した。NCCLS によりブレイクポイントが設定されている抗菌薬についてはこれに準拠したが³⁾, 設定されていない抗菌薬については、日本化学療法学会の呼吸器感染症のブレイクポイントを参考に設定した⁴⁾。NCCLS の設定基準を用いたものは中間 (I) および耐性 (R) の範疇にあるものを耐性とし、日本化学療法学会の設定基準を用いたものは感性の域より大きい MIC 値を示したものを耐性とした。なお、GFLX はブレイクポイントが設定されていないが、その体内動態については levofloxacin (LVFX) や lomefloxacin (LFLX) に類似するとされており⁵⁾, これらのブレイクポイントを準用した。LVFX と LFLX のブレイクポイントは NCCLS では $\leq 2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を感性 (S), $4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を中間 (I), $\geq 8.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を耐性 (R) としている。そこで GFLX は $\geq 4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を耐性とした。これはわが国の呼吸器感染症のブレイクポイントとも一致している。SPFX については NCCLS のブレイクポイントが設定されていないため日本化学療法学会の基準 (肺炎・ $\geq 2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$, 慢性気道感染症・ $\geq 4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$) に従った。また、TFLX のブレイクポイントは CPFX の値 (NCCLS と日本化学療法学会

の呼吸器感染症のものとは一致している) を準用した。今回使用した抗菌薬の耐性ブレイクポイント ($\mu\text{g}/\text{mL}$) は以下のとおりである。

GFLX (≥ 4.0), SPFX (≥ 2.0 と ≥ 4.0 の 2 点), OFLX (≥ 4.0), CPFX (≥ 2.0), TFLX (≥ 2.0), NFLX (≥ 8.0), PCG (*S. pneumoniae*; ≥ 0.125 , その他の streptococci; ≥ 0.25), ABPC (*H. influenzae*; ≥ 2.0 , enterococci; ≥ 16 , 好気性グラム陰性桿菌; ≥ 16), IPM (≥ 8.0), VCM (enterococci; ≥ 8.0), CTX (好気性グラム陰性桿菌; ≥ 16)。

なお、嫌気性菌については NCCLS では今回測定した抗菌薬のブレイクポイントが設定されていないため、好気性菌のものをそのまま用いた。

II. 成 績

1. MIC 精度管理用菌株の成績

NCCLS が定める微量液体希釈法において用いられる管理用菌株について行った使用抗菌薬の MIC 値は Table 1 のとおりである。これらは NCCLS 希釈法精度管理の MIC 分布域が設定されている菌種と抗菌薬の組み合わせにおいては、すべて MIC 値の管理区域内に入っていた。

2. GFLX の各種臨床分離菌に対する抗菌力

各種好気性菌に対する GFLX の MIC 分布を Table 2 に示した。

GFLX は *Streptococcus* 属に強い抗菌力を示し、 $0.125 \sim 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ で多くの株の発育を、また $4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下ですべての株の発育を阻止した。*Enterococcus* 属のうち *Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecium* では MIC 分布が 2 峰性であり、耐性菌がかなり多く認められたのに対し、その他の菌種では耐性菌は少なかった。*H. influenzae* および *B. catarrhalis* に対する GFLX の抗菌力は非常に強く、 $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の濃度で全菌株の発育が阻止された。一方、*S. marcescens* と *Enterobacter* 属、*P. aeruginosa* では MIC 分布は広域であり、*E. cloacae* では 0.125 および $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ の 2 か所に MIC 分布の分岐点が存在した。

微好気性菌と嫌気性菌の成績を Table 3 に示した。

S. intermedius, *Propionibacterium acnes*, *Clostridium perfringens*, *Prevotella/ Porphyromonas* (*Prevotella bivia* を除く) には特に優れた抗菌力を示し、すべての株の発育が $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の濃度で阻止された。また、*H. pylori* の発育は $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$, *Clostridium difficile*, *G. vaginalis* の発育は $2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ で阻止された。*Peptostreptococcus* spp., *Eubacterium* spp., *Veillonella* spp., *Bacteroides fragilis* group では $2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で発育を阻止された株がかなり認められたが、 $4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ を越える株も少数認められた。一方、*Bacteroides ovatus*, *P. bivia*, *Fusobacterium* 属では、MIC が $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株が多く認められた。

Table 1. Quality control of MICs for reference strains

Strain	Medium*	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)						Others*
		Gatifloxacin	Sparfloxacin	Tosufloxacin	Ofloxacin	Norfloxacin		
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	CAMHB	0.125	≤ 0.063	≤ 0.063	0.125	2.0	IPM(≤ 0.063)	
<i>E. coli</i> ATCC 25922	CAMHB	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	IPM, CTX(≤ 0.063)	
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	CAMHB	1.0	1.0	0.5	1.0	1.0	IPM(2.0)	
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	LHB-CAMHB	0.25~0.5	0.25	0.25	1.0~2.0	4.0	ABPC(0.5), IPM(0.5)	
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	LHB-CAMHB	≤ 0.063 ~0.125	≤ 0.063	≤ 0.063	0.125~0.5	2.0	PCG(1.0~2.0)	
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	LHB/Y/NAD- CAMHB	0.25	0.125	≤ 0.063	1.0		PCG(0.25)	
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	LHB/Y/NAD- CAMHB	≤ 0.063 ~0.125	≤ 0.063	≤ 0.063	0.125~0.5	2.0	PCG(1.0~2.0)	
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	LHB/Y/NAD- CAMHB	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	ABPC(8.0)	
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	ABCM broth	0.25~0.5	1.0	0.25	1.0~2.0			
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	ABCM broth	2.0~4.0	2.0~4.0	2.0	16			

* Abbreviations : CAMHB (cation-adjusted Mueller-Hinton broth), LHB-CAMHB (2% Lysed horse-blood-supplemented CAMHB), LHB/Y/NAD-CAMHB (2% Lysed horse blood, 0.5% yeast extract, and 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ β -NAD-supplemented CAMHB)
IPM (imipenem), CTX (cefotaxime), ABPC (ampicillin), PCG (benzylpenicillin)

Table 2. Antimicrobial activity of gatifloxacin against aerobic bacteria

Bacteria	No. of strains	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)												
		≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16	32	64	128	>128
<i>Streptococcus pyogenes</i>	111	1	15	69	25	1								
<i>Streptococcus agalactiae</i>	66	1		10	49	3	1	2						
Group C streptococci	51	4	16	23	8									
Group G streptococci	92		19	57	16									
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	301	1	51	203	40	3	3							
<i>Enterococcus faecalis</i>	168		3	38	78		1	6	12	30				
<i>Enterococcus faecium</i>	80		1	2	10	5	9	15	31	7				
<i>Enterococcus</i> spp.	86	2	2	22	37	9	7	2	2	3				
<i>Branhamella catarrhalis</i>	37	37												
<i>Haemophilus influenzae</i>	139	137	1	1										
<i>Serratia marcescens</i>	136	5	24	40	25	8	10	13	9	1		1		
<i>Enterobacter cloacae</i>	233		148	19	7	29	2	9	18	1				
<i>Enterobacter aerogenes</i>	62		44	12		2	2	2						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	276		2	4	90	62	56	37	12	3	2	7		1
Total	1838	188	326	500	385	122	91	86	84	45	2	8		1

Table 3. Antimicrobial activity of gatifloxacin against microaerophilic or anaerobic bacteria

Bacteria	No. of strains	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)												
		≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16	32	64	128	>128
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	34	3	2	9	12	1	3	4						
<i>Streptococcus intermedius</i> *	13			2	11									
<i>Lactobacillus</i> spp.	5	1					1	2	1					
<i>Propionibacterium acnes</i>	9		2	7										
<i>Eubacterium</i> spp.	17		4	7	3	1	1	1						
<i>Clostridium perfringens</i>	14			4	10									
<i>Clostridium difficile</i>	15					4	11							
<i>Veillonella</i> spp.	18	1	3	7	1	1	3	1	1					
<i>Gardnerella vaginalis</i> *	14				13		1							
<i>Hericobacter pylori</i> *	51	10	25	13	2	1								
<i>Bacteroides fragilis</i>	43				18	15	2	3	2	3				
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	20					1	12	5	2					
<i>Bacteroides vulgatus</i>	8				4	4								
<i>Bacteroides distasonis</i>	14				1	8	1	3		1				
<i>Bacteroides ovatus</i>	4						1		2		1			
<i>Prevotella bivia</i>	15						1	2	8	4				
<i>Prevotella/ Porphyromonas</i>	36	7	6	16	7									
<i>Fusobacterium</i> spp.	10			1	1		3	5						
Total	340	22	42	66	83	37	41	32	12	4	1			

*Microaerophilic bacteria

3. GFLX と他抗菌薬との抗菌力の比較

1) 好気性グラム陽性球菌

Table 4は *Streptococcus* 属と *Enterococcus* 属について GFLX の抗菌力を他の抗菌薬と比較した成績である。

Streptococcus 属では *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, C群およびG群溶血レンサ球菌, *S. pneumoniae* について検査したが, いずれも同様の傾向が認められた。すなわち, GFLXは SPFX, TFLX とともに強い抗菌力を示し, OFLX に比べ優れていた。*S. pyogenes* と *S. agalactiae* では OFLX に, *S. pneumoniae* では OFLX および CPFX に明らかに耐性 (MIC; $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$) を示した株が認められたが, これらの株に対する GFLX, SPFX, TFLX に対する MIC 値は比較的小さい値 ($\leq 4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$) であった。これら5種の streptococci のうち OFLX 耐性株は, *S. pyogenes* と *S. agalactiae* において 12~13%, *S. pneumoniae* では 6.6%, G群溶血レンサ球菌では 4% に認められたのに対し, GFLX 耐性株は *S. agalactiae* において 3% に認められただけで, 他の菌種においては認められなかった。CPFX は *S. pneumoniae* のみの成績であるが, 耐性株は 35.9% に認められた。また, *S. pneumoniae* では PCG 耐性株が約 30% 認められた。

Enterococcus 属について測定した結果, 最も耐性傾向が強かった *E. faecium* では, GFLX の MIC₉₀ 値が他のキノロ

ン系薬に比べ低く $8.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったが, この値は感性のブレイクポイントを越えていた。また, *E. faecalis* は *E. faecium* と異なり ABPC, IPM に高い感受性を有していたが, キノロン系薬は MIC₉₀ 値でみる限り 16~64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と大きい値であった。これら2菌種における GFLX 耐性株の割合は OFLX 耐性株に比べると少なかったものの, *E. faecalis* で 28.6%, *E. faecium* で 66.3% とかなりの頻度を占めていた。なお, これら2菌種はすべて VCM に感性であった。

Enterococcus spp. では, OFLX 耐性株は 45.3% と高い頻度を占めていたが, GFLX 耐性株は 8.1% 認めただけであった。また, VCM に中等度耐性株が認められた。

2) 好気性グラム陰性菌

Table 5 に好気性グラム陰性菌の成績を示した。

B. catarrhalis には GFLX, SPFX, TFLX, OFLX とともに非常に強い抗菌力を示し, すべての菌株の発育が $0.063 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の濃度で阻止された。しかし, ABPC には約 60% が耐性であった。

H. influenzae に対する GFLX, SPFX, TFLX, OFLX の抗菌力は非常に優れており, $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の濃度で全菌株の発育が阻止された。なお, これらの中には ABPC 耐性株が約 16% 含まれていたが, キノロン系薬には感性であった。

Table 4. Antimicrobial activity of gatifloxacin and other quinolones against aerobic Gram-positive bacteria

Bacteria	Antimicrobial agents	No. of strains	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	Resistant rates (%) *
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Gatifloxacin	111	≤ 0.063 ~ 1.0	0.25	0.5	0.5	0
	Sparfloxacin	111	≤ 0.063 ~ 2.0	0.25	0.5	0.5	0.9(0)
	Tosufloxacin	111	≤ 0.063 ~ 0.5	0.125	0.25	0.5	0
	Ofloxacin	111	0.5 ~ 16	1.0	2.0	4.0	12.6
	Norfloxacin	111	0.5 ~ 64	2.0	4.0	16	16.2
	Benzylnicillin	111	≤ 0.063 ~ 0.25	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	0.9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Gatifloxacin	66	≤ 0.063 ~ 4.0	0.5	0.5	0.5	3.0
	Sparfloxacin	66	0.25 ~ 4.0	0.5	0.5	1.0	3.0(3.0)
	Tosufloxacin	66	0.25 ~ 4.0	0.25	0.5	0.5	4.5
	Ofloxacin	66	1.0 ~ 32	2.0	2.0	4.0	12.1
	Benzylnicillin	66	≤ 0.063 ~ 0.25	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	3.0
	Group C streptococci	Gatifloxacin	51	≤ 0.063 ~ 0.5	0.25	0.25	0.5
Sparfloxacin		51	≤ 0.063 ~ 1.0	0.25	0.5	0.5	0(0)
Tosufloxacin		51	≤ 0.063 ~ 0.5	0.125	0.25	0.25	0
Ofloxacin		51	0.25 ~ 4.0	1.0	1.0	2.0	3.9
Benzylnicillin		51	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	0
Group G streptococci		Gatifloxacin	92	0.125 ~ 0.5	0.25	0.25	0.5
	Sparfloxacin	92	0.125 ~ 0.5	0.25	0.5	0.5	0(0)
	Tosufloxacin	92	≤ 0.063 ~ 0.5	0.125	0.125	0.25	0
	Ofloxacin	92	≤ 0.063 ~ 4.0	1.0	2.0	2.0	4.3
	Benzylnicillin	92	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063	0
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Gatifloxacin	301	≤ 0.063 ~ 2.0	0.25	0.25	0.5
Sparfloxacin		301	≤ 0.063 ~ 1.0	0.25	0.25	0.25	0(0)
Tosufloxacin		301	≤ 0.063 ~ 0.5	0.125	0.125	0.25	0
Ofloxacin		301	0.5 ~ 32	2.0	2.0	2.0	6.6
Ciprofloxacin		301	≤ 0.063 ~ 16	0.5	2.0	2.0	35.9
Norfloxacin		301	0.125 ~ 64	8.0	16	16	79.1
Benzylnicillin		301	≤ 0.063 ~ 4.0	≤ 0.063	0.5	1.0	30.2
<i>Enterococcus faecalis</i>	Gatifloxacin	168	0.125 ~ 16	0.5	8.0	16	28.6
	Sparfloxacin	168	0.125 ~ 64	0.5	16	16	28.6(28.6)
	Tosufloxacin	168	0.125 ~ 32	0.25	16	16	28.6
	Ofloxacin	168	0.5 ~ >128	2.0	64	64	31.5
	Ampicillin	168	0.125 ~ 4.0	0.5	2.0	2.0	0
	Imipenem	168	≤ 0.063 ~ 4.0	0.5	1.0	2.0	0
	Vancomycin	168	0.5 ~ 4.0	1.0	2.0	2.0	0
	<i>Enterococcus faecium</i>	Gatifloxacin	80	0.125 ~ 16	4.0	8.0	8.0
Sparfloxacin		80	0.125 ~ 32	4.0	8.0	16	65.0(60.0)
Tosufloxacin		80	0.125 ~ 16	8.0	8.0	16	76.3
Ofloxacin		80	0.5 ~ 128	16	32	64	88.8
Ampicillin		80	0.125 ~ 128	64	128	128	77.5
Imipenem		80	≤ 0.063 ~ >128	128	>128	>128	78.8
Vancomycin		80	0.5 ~ 2.0	0.5	1.0	1.0	0
<i>Enterococcus</i> spp.		Gatifloxacin	86	≤ 0.063 ~ 16	0.5	1.0	2.0
	Sparfloxacin	86	0.125 ~ 32	0.5	1.0	2.0	11.6(9.3)
	Tosufloxacin	86	≤ 0.063 ~ 16	0.25	1.0	2.0	15.1
	Ofloxacin	86	0.5 ~ 128	2.0	4.0	8.0	45.3
	Ampicillin	86	0.125 ~ 128	2.0	16	32	36.0
	Imipenem	86	0.125 ~ >128	2.0	64	128	34.9
	Vancomycin	86	0.5 ~ 8.0	1.0	4.0	4.0	4.7

* The first figure shows MIC breakpoint $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$.

The figure in parenthesis shows MIC breakpoint $\geq 4.0 \mu\text{g/mL}$.

MIC breakpoints : gatifloxacin ($\geq 4.0 \mu\text{g/mL}$), tosofloxacin and ciprofloxacin ($\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$), ofloxacin ($\geq 4.0 \mu\text{g/mL}$), norfloxacin ($\geq 8.0 \mu\text{g/mL}$), ampicillin (*S. pneumoniae*; $\geq 0.125 \mu\text{g/mL}$), other streptococci; $\geq 0.25 \mu\text{g/mL}$, enterococci; $\geq 16 \mu\text{g/mL}$, imipenem ($\geq 8.0 \mu\text{g/mL}$), vancomycin (enterococci; $\geq 8.0 \mu\text{g/mL}$).

S. marcescens に対するキノロン系薬およびCTX, IPM のMIC₉₀値はいずれも感性のブレイクポイントを越えていた。GFLXの抗菌力はTFLXと同等であり, SPFX, OFLXやCPFXよりも2倍, NFLXよりも8倍優れていた。耐性率でみるとGFLXは17.6%であり, これはOFLX, CPFX, TFLX, NFLX, CTXよりも若干低い値であった。8薬剤中ではIPMの耐性率が最も低かった(11%)。

Enterobacter 属は *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* の2菌種について検査した。*E. cloacae* に対するGFLXのMIC₉₀値は4.0 $\mu\text{g/mL}$ であり, これはSPFX, TFLX, NFLXと同等, CPFXに比べ2倍劣り, OFLXよりも2倍優れていた。薬剤耐性率でみるとNFLXが最も低く(約9%), OFLXが最も高い値(約19%)であった。

E. aerogenes に対するGFLXのMIC₉₀値は0.25 $\mu\text{g/mL}$

Table 5. Antimicrobial activity of gatifloxacin and other quinolones against aerobic Gram-negative bacteria

Bacteria	Antimicrobial agents	No. of strains	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	Resistant rates (%)*
<i>Branhamella catarrhalis</i>	Gatifloxacin	37	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063	0
	Sparfloxacin	37	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063	0(0)
	Tosufloxacin	37	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063	0
	Ofloxacin	37	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063	0
	Ampicillin	37	≦0.063~4.0	1.0	4.0	4.0	59.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Gatifloxacin	139	≦0.063~0.25	≦0.063	≦0.063	≦0.063	0
	Sparfloxacin	139	≦0.063~0.25	≦0.063	≦0.063	≦0.063	0(0)
	Tosufloxacin	139	≦0.063~0.25	≦0.063	≦0.063	≦0.063	0
	Ofloxacin	139	≦0.063~0.5	≦0.063	≦0.063	≦0.063	0
	Ampicillin	139	0.125~128	0.25	1.0	16	15.8
<i>Serratia marcescens</i>	Gatifloxacin	136	≦0.063~64	0.25	2.0	4.0	17.6
	Sparfloxacin	136	≦0.063~64	0.5	2.0	8.0	29.4(18.4)
	Tosufloxacin	136	≦0.063~>32	0.25	2.0	4.0	24.3
	Ofloxacin	136	≦0.125~128	0.5	4.0	8.0	27.2
	Ciprofloxacin	136	≦0.063~64	0.125	2.0	8.0	23.5
	Norfloxacin	136	≦0.063~128	0.25	8.0	32	23.5
	Cefotaxime	136	≦0.125~>128	1.0	32	>128	27.9
	Imipenem	136	≦0.125~>128	0.5	1.0	>128	11.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	Gatifloxacin	233	0.125~16	0.125	1.0	4.0	12.0
	Sparfloxacin	233	0.125~16	0.125	2.0	4.0	21.0(10.3)
	Tosufloxacin	233	0.125~16	0.125	1.0	4.0	14.2
	Ofloxacin	233	0.125~>128	0.125	2.0	8.0	18.5
	Ciprofloxacin	233	0.125~32	0.125	0.5	2.0	15.0
	Norfloxacin	233	0.125~128	0.125	2.0	4.0	8.6
	Cefotaxime	233	0.125~>128	32	128	>128	51.9
	Imipenem	233	0.125~32	0.25	0.25	0.5	0.4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Gatifloxacin	62	0.125~4.0	0.125	0.25	0.25	3.2
	Sparfloxacin	62	0.125~2.0	0.125	0.125	0.25	6.5(0)
	Tosufloxacin	62	0.125~2.0	0.125	0.125	0.125	4.8
	Ofloxacin	62	0.125~8.0	0.125	0.5	1.0	8.1
	Ciprofloxacin	62	0.125~4.0	0.125	0.125	0.125	6.5
	Norfloxacin	62	0.125~32	0.125	0.5	2.0	6.5
	Cefotaxime	62	0.125~>128	0.25	16	32	29.0
	Imipenem	62	0.125~1.0	0.25	0.25	0.5	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gatifloxacin	276	0.125~>128	1.0	4.0	4.0	22.5
	Sparfloxacin	276	≦0.063~128	1.0	4.0	4.0	38.8(21.0)
	Tosufloxacin	276	≦0.063~>32	0.25	1.0	2.0	13.0
	Ofloxacin	276	0.5~>128	2.0	4.0	8.0	32.6
	Ciprofloxacin	276	≦0.063~64	0.25	1.0	2.0	11.6
	Norfloxacin	276	0.125~>128	1.0	2.0	4.0	9.4
	Imipenem	276	0.125~>128	1.0	2.0	16	17.8

* The first figure shows MIC breakpoint $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$.

The figure in parenthesis shows MIC breakpoint $\geq 4.0 \mu\text{g/mL}$.

MIC breakpoints: gatifloxacin ($\geq 4.0 \mu\text{g/mL}$), tosufloxacin and ciprofloxacin ($\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$), ofloxacin ($\geq 4.0 \mu\text{g/mL}$), norfloxacin ($\geq 8.0 \mu\text{g/mL}$), ampicillin (*Branhamella catarrhalis*; $\geq 0.5 \mu\text{g/mL}$, *Haemophilus influenzae*; $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$, other aerobic gram-negative bacilli; $\geq 16 \mu\text{g/mL}$), cefotaxime ($\geq 16 \mu\text{g/mL}$), imipenem ($\geq 8.0 \mu\text{g/mL}$).

であり、これはSPFXと同等、TFLX、CPFXに比べ2倍劣り、OFLXよりも4倍、NFLXよりも8倍優れていた。薬剤耐性率でみるとOFLXが最も高く(8.1%)、GFLXが最も低い値(3.2%)であった。なお、IPM耐性株は認められなかった。

P. aeruginosa に対するGFLXのMIC₉₀値は4.0 $\mu\text{g/mL}$ であり、これはSPFX、NFLXと同等、TFLX、CPFXに比べ2倍劣り、OFLXよりも2倍優れていた。薬剤耐性率でみるとOFLXが最も高く(約32.6%)、NFLXが最も低い値(9.4%)であった。なお、IPM耐性株はGFLXよりは少ないものの17.8%を占めていた。

3) 微好気性菌

S. intermedius, *H. pylori*, *G. vaginalis* の成績を Table 6 に示した。

S. intermedius に対するGFLXの抗菌力はTFLXと同等、SPFXよりも2倍優れており、キノロン系薬の中では最も優れていた。CPFX、OFLX、NFLXのMICは1 $\mu\text{g/mL}$ 以上に分布し、GFLXに比べると4~32倍劣っていた。なお、ABPC、IPMはキノロン系薬よりも抗菌力が強かった。

H. pylori に対するGFLXのMIC₉₀値は0.25 $\mu\text{g/mL}$ と小さく、これはSPFXと同等であり、TFLX、OFLXよりも優れていた。本菌種ではOFLX、TFLX、SPFXの

Table 6. Antimicrobial activity of gatifloxacin and other quinolones against microaerophilic bacteria

Bacteria	Antimicrobial agents	No. of strains	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	Resistant rates (%)*
<i>Streptococcus intermedius</i>	Gatifloxacin	13	0.25~0.5	0.5	0.5	0.5	0
	Sparfloxacin	13	0.25~1.0	0.5	1.0	1.0	0(0)
	Tosufloxacin	13	0.125~0.5	0.25	0.5	0.5	0
	Ofloxacin	13	2.0~4.0	2.0	2.0	2.0	7.7
	Ciprofloxacin	13	1.0~2.0	2.0	2.0	2.0	61.5
	Norfloxacin	13	4.0~16	8.0	16	16	92.3
	Ampicillin	13	≦0.063~0.25	0.125	0.25	0.25	0
<i>Helicobacter pylori</i>	Imipenem	13	≦0.063~0.125	≦0.063	0.125	0.125	0
	Gatifloxacin	51	≦0.063~1.0	0.125	0.25	0.25	0
	Sparfloxacin	51	≦0.063~16	0.25	0.25	0.25	2.0(2.0)
	Tosufloxacin	51	≦0.063~16	0.25	0.5	0.5	2.0
	Ofloxacin	51	0.5~8.0	0.5	1.0	1.0	2.0
	Ampicillin	51	≦0.063~2.0	≦0.063	0.25	0.5	0
	Imipenem	51	≦0.063	≦0.063	≦0.063	≦0.063	0
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Gatifloxacin	14	0.5~2.0	0.5	0.5	0.5	0
	Sparfloxacin	14	0.5	0.5	0.5	0.5	0(0)
	Tosufloxacin	14	0.5~1.0	1.0	1.0	1.0	0
	Ofloxacin	14	2.0~4.0	2.0	2.0	4	14.3
	Ciprofloxacin	14	0.5~8.0	2.0	2.0	2.0	92.9
	Norfloxacin	14	16~32	16	32	32	100
	Ampicillin	14	≦0.063~4.0	0.125	0.5	2.0	0
	Imipenem	14	0.125~2.0	0.25	0.5	1.0	0

*The first figure shows MIC breakpoint $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$.

The figure in parenthesis shows MIC breakpoint $\geq 4.0 \mu\text{g/mL}$.

Resistant breakpoints: ampicillin; $\geq 16 \mu\text{g/mL}$, imipenem; $\geq 8.0 \mu\text{g/mL}$.

Breakpoint of gatifloxacin, sparfloxacin, tosufloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, and norfloxacin for microaerophilic bacteria are the same as those for aerobes (Table 5).

3割に耐性を示した株1株が認められたが、この株はGFLXには感性であった。ABPCは $2 \mu\text{g/mL}$ 以下の濃度で全菌株の発育を阻止した。

*G. vaginalis*ではキノロン系薬6種のうちGFLX, SPFXの抗菌力が優れており、次いでTFLX, CPFX, OFLX, NFLXの順に抗菌力は弱い方に移行した。本菌種ではGFLX, SPFX, TFLX耐性株は認められなかった。

4) 嫌気性グラム陽性菌

嫌気性グラム陽性菌6種の成績をTable 7に示した。

これらのうち、*P. acnes*と*C. perfringens*については使用した抗菌薬に耐性を示す株は認められず高い感受性を有していた。これらの菌種ではGFLX, SPFX, TFLXおよびCPFAXの抗菌力が優れており、MIC₉₀値は $0.25 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ であった。なお、キノロン系薬と β -ラクタム系薬とを比較すると、後者の方がより小さいMICを示し優れていた。

Eubacterium spp., *Peptostreptococcus* spp.においてはGFLX, TFLX, SPFXに比較的小さいMICを示したものの、MIC₉₀値は $1.0 \sim 8.0 \mu\text{g/mL}$ であった。これらの菌種ではIPMの抗菌力が最も優れていた。

Lactobacillus spp.に対してはキノロン系薬の中ではTFLXの抗菌力が比較的優れていたものの、本菌属にはABPC, IPMの方が強い抗菌活性を示した。

*C. difficile*に対しては8薬剤中TFLXとGFLXおよびABPCのMIC₉₀値が $2.0 \mu\text{g/mL}$ と比較的優れていた。

5) 嫌気性グラム陰性菌

嫌気性グラム陰性菌の成績をTable 8に示した。

Veillonella spp.に対するGFLXの抗菌力はキノロン系薬の中ではSPFX, CPFAXと同等で最も強かったが、ABPC, IPMより劣っていた。

B. fragilis groupの5菌種に対するGFLXの抗菌力はSPFXやTFLXとほぼ同等であり、OFLXやNFLXに比べ優れていた。GFLXは他のキノロン系薬に比べ耐性率が低かったが、その程度は菌種によりかなり異なっていた。*P. bivia*および*Fusobacterium* spp.に対するGFLXならびに他のキノロン系薬の抗菌力は弱かった。*P. bivia*を除く*Prevotella*/*Porphyromonas*ではキノロン耐性株は少なく、GFLXの抗菌力はTFLXとほぼ同等であった。

III. 考 察

わが国においてニューキノロン系薬がはじめて臨床で用いられたのは1980年代半ばの頃であった。これらの薬剤は抗菌力が非常に強力かつ抗菌スペクトルが広域であること、第3世代セフェム耐性株や多剤耐性株の多いブドウ糖非発酵菌の一部に強い感受性を有することなどで注目を集めた。この抗菌スペクトルの拡大はキノリン骨格の側鎖にフッ素を導入したことによる。その後これらのfluoroquinoloneが次々に開発された。しかし、これらのキノロン系薬は耐性菌の出現が早く、当時の分離株のMIC測定成績と、最近の分離株の成績とを比較すると、その増加が著しいことがわかる。すなわち、1984年頃に

Table 7. Antimicrobial activity of gatifloxacin and other quinolones against anaerobic Gram-positive bacteria

Bacteria	Antimicrobial agents	No. of strains	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	Resistant rates (%)*
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	Gatifloxacin	34	≦ 0.063~4.0	0.5	2.0	4.0	11.8
	Sparfloxacin	34	≦ 0.063~16	0.5	1.0	4.0	17.6(11.8)
	Tosufloxacin	34	≦ 0.063~2.0	0.25	1.0	1.0	5.9
	Ofloxacin	34	0.25~32	2.0	8.0	16	41.2
	Ciprofloxacin	34	0.125~8.0	1.0	2.0	4.0	47.1
	Norfloxacin	34	0.25~32	4.0	16	16	41.2
	Ampicillin	34	≦ 0.063~16	0.125	2.0	8.0	5.9
	Imipenem	34	≦ 0.063~2.0	≦ 0.063	0.25	1.0	0
<i>Lactobacillus</i> spp.	Gatifloxacin	5	≦ 0.063~8.0	4.0	4.0	8.0	60.0
	Sparfloxacin	5	≦ 0.063~16	2.0	8.0	16	60.0(40.0)
	Tosufloxacin	5	≦ 0.063~4.0	1.0	2.0	4.0	4.0
	Ofloxacin	5	≦ 0.063~64	64	64	64	80.0
	Ciprofloxacin	5	≦ 0.063~64	32	32	64	80.0
	Norfloxacin	5	≦ 0.063~>128	64	64	>128	80.0
	Ampicillin	5	0.125~0.5	0.25	0.25	0.5	0
	Imipenem	5	≦ 0.063~0.25	≦ 0.063	≦ 0.063	0.25	0
<i>Propionibacterium acnes</i>	Gatifloxacin	9	0.125~0.25	0.25	0.25	0.25	0
	Sparfloxacin	9	0.125~0.25	0.25	0.25	0.25	0(0)
	Tosufloxacin	9	0.5	0.5	0.5	0.5	0
	Ofloxacin	9	0.5	0.5	0.5	0.5	0
	Ciprofloxacin	9	0.5	0.5	0.5	0.5	0
	Norfloxacin	9	2.0	2.0	2.0	2.0	0
	Ampicillin	9	≦ 0.063~0.25	≦ 0.063	0.25	0.25	0
	Imipenem	9	≦ 0.063	≦ 0.063	≦ 0.063	≦ 0.063	0
<i>Eubacterium</i> spp.	Gatifloxacin	17	0.125~4.0	0.25	0.5	2.0	5.9
	Sparfloxacin	17	0.5~16	0.5	1.0	8.0	11.8(11.8)
	Tosufloxacin	17	0.25~4.0	0.5	1.0	2.0	11.8
	Ofloxacin	17	0.5~16	1.0	2.0	8.0	11.8
	Ciprofloxacin	17	0.5~16	1.0	2.0	16	23.5
	Norfloxacin	17	2.0~64	4.0	8.0	64	35.3
	Ampicillin	17	0.125~2.0	1.0	2.0	2.0	0
	Imipenem	17	0.25~2.0	1.0	1.0	2.0	0
<i>Clostridium perfringens</i>	Gatifloxacin	14	0.25~0.5	0.5	0.5	0.5	0
	Sparfloxacin	14	≦ 0.063~0.5	0.25	0.25	0.25	0(0)
	Tosufloxacin	14	0.125~0.5	0.125	0.25	0.25	0
	Ofloxacin	14	0.5~2.0	0.5	1.0	1.0	0
	Ciprofloxacin	14	0.25~0.5	0.5	0.5	0.5	0
	Norfloxacin	14	1.0~4.0	2.0	4.0	4.0	0
	Ampicillin	14	≦ 0.063~0.125	≦ 0.063	≦ 0.063	0.125	0
	Imipenem	14	≦ 0.063~0.25	0.125	0.125	0.25	0
<i>Clostridium difficile</i>	Gatifloxacin	15	1.0~2.0	2.0	2.0	2.0	0
	Sparfloxacin	15	1.0~8.0	4.0	8.0	8.0	93.3(86.7)
	Tosufloxacin	15	0.5~2.0	2.0	2.0	2.0	66.7
	Ofloxacin	15	4.0~8.0	8.0	8.0	8.0	100
	Ciprofloxacin	15	4.0~16	16	16	16	100
	Norfloxacin	15	16~128	64	64	64	100
	Ampicillin	15	0.25~4.0	1.0	2.0	2.0	0
	Imipenem	15	4.0~32	8.0	16	16	93.3

* The first figure shows MIC breakpoint $\geq 2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$.

The figure in parenthesis shows MIC breakpoint $\geq 4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$.

Resistant breakpoints : ampicillin ; $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$, imipenem ; $\geq 8.0 \mu\text{g}/\text{mL}$.

Breakpoint of gatifloxacin, sparfloxacin, tosufloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, and norfloxacin for anaerobes are the same as those for aerobes (Table 5).

は OFLX 耐性株は *Alcaligenes xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia* など一部の自然耐性株を除いてはほとんど認められなかった⁶⁻⁸⁾ が、現在では MRSA, *Enterococcus* 属, 腸内細菌科の菌種, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter anitratus* など多くの菌種において耐性株が急増した⁹⁻¹³⁾。中でも MRSA は 1988 年頃は耐性株の多い施設と少ない施設が混在していたが、1990 年以後はほとんどの施設において耐

性株が増加し、施設間差は小さくなっている¹⁰⁾。また当時の OFLX や NFLX などのキノロン系薬は streptococci や嫌気性菌に対し抗菌力が弱い欠点があった¹⁴⁾。最近開発された SPFX のようなキノロン系薬はこれらの細菌にも抗菌スペクトルが拡大され¹⁵⁾、さらに有効な抗菌薬が少ない *Chlamydia* や *Mycobacterium* 感染症の治療薬としての有用性も報告されている^{16, 17)}。

Table 8-1. Antimicrobial activity of gatifloxacin and other quinolones against anaerobic Gram-negative bacteria

Bacteria	Antimicrobial agents	No. of strains	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	Resistant rates (%)*
<i>Veillonella</i> spp.	Gatifloxacin	18	≤0.063~8.0	0.25	2.0	4.0	11.1
	Sparfloxacin	18	0.125~8.0	0.25	4.0	4.0	33.3(27.8)
	Tosufloxacin	18	0.125~16	0.25	4.0	8.0	33.3
	Ofloxacin	18	0.5~16	0.5	8.0	16	38.9
	Ciprofloxacin	18	0.125~8.0	0.125	2.0	4.0	33.3
	Norfloxacin	18	0.25~32	1.0	16	16	33.3
	Ampicillin	18	≤0.063~2.0	0.5	1.0	1.0	0
	Imipenem	18	0.125~2.0	0.5	2.0	2.0	0
<i>Bacteroides fragilis</i>	Gatifloxacin	43	0.5~16	1.0	2.0	8.0	18.6
	Sparfloxacin	43	0.5~32	2.0	4.0	16	51.2(20.9)
	Tosufloxacin	43	0.5~16	0.5	2.0	8.0	23.3
	Ofloxacin	43	2.0~64	4.0	4.0	64	72.1
	Ciprofloxacin	43	4.0~64	8.0	16	32	100
	Norfloxacin	43	16~>128	32	64	128	100
	Ampicillin	43	2.0~>128	16	>128	>128	90.7
	Imipenem	43	≤0.063~4.0	0.125	0.5	1.0	0
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Gatifloxacin	20	1.0~8.0	2.0	4.0	4.0	35.0
	Sparfloxacin	20	1.0~4.0	2.0	4.0	4.0	90.0(35.0)
	Tosufloxacin	20	1.0~4.0	2.0	2.0	4.0	65.0
	Ofloxacin	20	8.0~32	16	16	16	100
	Ciprofloxacin	20	8.0~128	16	32	64	100
	Norfloxacin	20	64~>128	128	>128	>128	100
	Ampicillin	20	16~>128	32	32	>128	100
	Imipenem	20	0.25~128	0.25	0.5	2	5.0
<i>Bacteroides vulgatus</i>	Gatifloxacin	8	0.5~1.0	0.5	1.0	1.0	0
	Sparfloxacin	8	0.5~1.0	0.5	1.0	1.0	0(0)
	Tosufloxacin	8	0.5~2.0	0.5	1.0	2.0	12.5
	Ofloxacin	8	2.0~8.0	4.0	4.0	8.0	75.0
	Ciprofloxacin	8	4.0~32	16	32	32	100
	Norfloxacin	8	32~>128	128	>128	>128	100
	Ampicillin	8	2.0~>128	128	>128	>128	75.0
	Imipenem	8	≤0.063~4.0	0.5	4.0	4.0	0
<i>Bacteroides distasonis</i>	Gatifloxacin	14	0.5~16	1.0	4.0	4.0	28.6
	Sparfloxacin	14	1.0~8.0	2.0	4.0	4.0	92.9(28.6)
	Tosufloxacin	14	1.0~4.0	1.0	2.0	2.0	42.9
	Ofloxacin	14	2.0~64	4.0	16	16	92.9
	Ciprofloxacin	14	4.0~128	8.0	32	32	100
	Norfloxacin	14	32~>128	32	128	128	100
	Ampicillin	14	2.0~>128	16	>128	>128	71.4
	Imipenem	14	0.125~8.0	0.5	2.0	4.0	7.1
<i>Bacteroides ovatus</i>	Gatifloxacin	4	2.0~32	8.0	32	32	75.0
	Sparfloxacin	4	2.0~32	4.0	32	32	100(75.0)
	Tosufloxacin	4	2.0~32	4.0	32	32	100
	Ofloxacin	4	16~>128	32	>128	>128	100
	Ciprofloxacin	4	16~128	64	128	128	100
	Norfloxacin	4	128~>128	>128	>128	>128	100
	Ampicillin	4	32~>128	32	>128	>128	100
	Imipenem	4	0.25	0.25	0.25	0.25	0

* The first figure shows MIC breakpoint $\geq 2.0 \mu\text{g}/\text{mL}$.

The figure in parenthesis shows MIC breakpoint $\geq 4.0 \mu\text{g}/\text{mL}$.

Resistant breakpoints: ampicillin; $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$, imipenem; $\geq 8.0 \mu\text{g}/\text{mL}$.

Breakpoint of gatifloxacin, sparfloxacin, tosufloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, and norfloxacin for anaerobes are the same as those for aerobes (Table 5).

GFLX もグラム陽性菌に対する抗菌力が強化された fluoroquinolone の1つである。今回の検討では GFLX の抗菌力は NFLX や OFLX よりも優れており、SPFX に近いものと考えられた。この傾向は他の報告者と一致している^{18, 20}。また、GFLX は *Mycoplasma* や *Mycobacterium* にも優れた抗菌力を有することが報告されている^{21, 22}。

一方、GFLX の抗菌力が弱い菌種としては今回用いた

好気性グラム陽性菌のうち *E. faecium* があげられる。また、CPFX や NFLX 耐性の MRSA, コアグララーゼ陰性 staphylococci では OFLX などの従来のキノロン系薬に比べ著しく抗菌力が増強されているものの、GFLX の MIC も $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ を越えているものが多く¹⁾、これらが臨床的に有効であるか否かは今後の検討を待たなければならない。このことは *Bacteroides* などの嫌気性菌に対しても同

Table 8-2. Antimicrobial activity of gatifloxacin and other quinolones against anaerobic Gram-negative bacteria

Bacteria	Antimicrobial agents	No. of strains	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	Resistant rates (%)*
<i>Prevotella bivia</i>	Gatifloxacin	15	1.0~8.0	4.0	8.0	8.0	80.0
	Sparfloxacin	15	4.0~16	8.0	8.0	16	100(100)
	Tosufloxacin	15	2.0~4.0	4.0	4.0	4.0	100
	Ofloxacin	15	4.0~16	16	16	16	100
	Ciprofloxacin	15	4.0~32	16	32	32	100
	Norfloxacin	15	8.0~128	64	64	128	100
	Ampicillin	15	≤0.063~128	32	64	128	53.3
	Imipenem	15	≤0.063	≤0.063	≤0.063	≤0.063	0
<i>Prevotella/porphyllomonas</i>	Gatifloxacin	36	≤0.063~0.5	0.25	0.25	0.5	0
	Sparfloxacin	36	≤0.063~4.0	1.0	1.0	2.0	13.9(5.6)
	Tosufloxacin	36	≤0.063~0.5	0.25	0.5	0.5	0
	Ofloxacin	36	≤0.063~2.0	1.0	1.0	2.0	0
	Ciprofloxacin	36	≤0.063~4.0	0.5	0.5	2.0	13.9
	Norfloxacin	36	≤0.063~8.0	2.0	4.0	4.0	2.8
	Ampicillin	36	≤0.063~64	≤0.063	2.0	8.0	5.6
	Imipenem	36	≤0.063	≤0.063	≤0.063	≤0.063	0
<i>Fusobacterium spp.</i>	Gatifloxacin	10	0.25~4.0	2.0	4.0	4.0	50.0
	Sparfloxacin	10	0.5~16	8.0	8.0	8.0	80.0(80.0)
	Tosufloxacin	10	0.25~4.0	2.0	2.0	4.0	60.0
	Ofloxacin	10	1.0~8.0	8.0	8.0	8.0	80.0
	Ciprofloxacin	10	2.0~16	4.0	8.0	16.0	100
	Norfloxacin	10	8.0~128	32	64	64	100
	Ampicillin	10	≤0.063~>128	0.5	1.0	2.0	10.0
	Imipenem	10	0.5~32	8.0	16	32	60.0

* The first figure shows MIC breakpoint $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$.

The figure in parenthesis shows MIC breakpoint $\geq 4.0 \mu\text{g/mL}$.

Resistant breakpoints: ampicillin; $\geq 16 \mu\text{g/mL}$, imipenem; $\geq 8.0 \mu\text{g/mL}$.

Breakpoint of gatifloxacin, sparfloxacin, tosufloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, and norfloxacin for anaerobes are the same as those for aerobes (Table 5).

様に考えることができ、Appelbaumは嫌気性菌がGFLXに対し中等度耐性を示すと報告している²³⁾。今回のわれわれの検討ではGFLXの嫌気性菌に対する抗菌作用は菌種により異なっていた。中でも耐性化の著しい*B. fragilis* groupはGFLXには他のキノロン系薬よりは優れた抗菌力を示したが、MICは $1 \mu\text{g/mL}$ を越えたものが多く、これらの菌株が臨床的に有効か否かについても臨床的検討にゆだねなければならない。

GFLXは好気性グラム陰性菌のうち*Branhamella*, *Haemophilus*, *Helicobacter*には優れた抗菌力を示した。これら3種の菌属中、後2菌属は現在のところキノロン耐性株は非常にまれであると考えられる^{24, 25)}。*Neisseria gonorrhoeae*は今回の測定には用いていないが、わが国ではキノロン耐性株が増加しており注意を要する²⁶⁾。腸内細菌科では多剤耐性株が問題となっている*Enterobacter*と*Serratia*について検討したが、前者は第3世代セフェムに耐性株が多い反面、キノロン耐性株は少なく、*Serratia*ではこれとは逆の傾向が認められ、キノロン耐性株が多かった。

*P. aeruginosa*でもキノロン耐性株の増加が注目されている^{27, 28)}。今回の検討では約23%が耐性株であると考えられた。キノロン耐性機構はDNAジャイレースの変異によるか又は菌体内への薬剤透過性障害とされている²⁹⁾。抗菌

スペクトルの拡大に集中していたキノロン系薬の開発は、将来、これらの薬剤耐性機構が解明されるに依り^{30, 31)}、従来のキノロン系薬に耐性の細菌にも有効な薬剤を開発することに方向転換されることに期待したい。

文 献

- 1) 第43回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム AM-1155. p.3~21 東京, 1995
- 2) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告: I. 微量液体希釈法によるMIC測定法(日本化学療法学会標準法)の一部修正. II. 栄養要求の厳しい菌種を対象とした培地の調整および感受性測定法. III. 微量液体希釈法による嫌気性菌のMIC測定法. *Chemotherapy* 41: 184~189, 1993
- 3) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Approved Standard. M7-A4. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 4th ed., NCCLS, Villanova, Pennsylvania, 1997
- 4) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告: 呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント. *Chemotherapy* 42: 906~914, 1994

- 5) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2635~2640, 1995
- 6) 小酒井 望, 小栗豊子: 最近臨床材料から分離した細菌類に対する DL-8280 の抗菌力について。 *Chemotherapy* 32 (S-1): 13~21, 1984
- 7) 小栗豊子: 耐性化の現状。1) 好気性グラム陽性球菌。 *日本臨床* 44: 959~967, 1986
- 8) 小栗豊子, 林 康之: Ofloxacin に対する臨床分離株の感受性。各種抗生物質, 抗菌剤との比較。 *診療と新薬* 24: 821~825, 1987
- 9) 小栗豊子: 順天堂医院におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の現況。 *順天堂医学* 34: 323~333, 1988
- 10) 小栗豊子: MRSA の検出状況と薬剤感受性の推移。東京都内および隣接地域の26施設, 3年間の成績。 *日本臨床* 50: 952~960, 1992
- 11) 小栗豊子: 抗菌薬耐性化の問題点。2. 腸球菌群。a. 耐性の現状。 *日本臨床* 46: 209~219, 1988
- 12) 小栗豊子, 三澤成毅, 猪狩 淳: 臨床各科領域における薬剤耐性緑膿菌の最新動向。 *日本臨床* 49: 2367~2372, 1991
- 13) 小栗豊子, 三澤成毅, 猪狩 淳: 各種病原細菌の薬剤感受性の現状と年次推移。 *化学療法の領域* 12: 1207~1220, 1996
- 14) Shimizu M: Quinolone antibacterial agents: their past, present, future. *J. Infect. Chemother.* 1: 16~29, 1995
- 15) Oguri T, Hayashi Y: *In vitro* activity of sparfloxacin against clinical isolates. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* (Special Issue, Rubinstein E ed.) p.531~533, 1991
- 16) Nakata K, Maeda H, Fujii A, et al.: *In vitro* and *in vivo* activities of sparfloxacin, other quinolones, and tetracyclines against *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 188~190, 1992
- 17) 吉川博子, 青木信樹, 薄田芳丸, 他: Sparfloxacin の抗酸菌症治療への応用の可能性—隔日処方の臨床的有効性について—。 *感染症学雑誌* 69: 818~825, 1995
- 18) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2108~2117, 1992
- 19) Hosaka M, Kinoshita S, Toyama A, et al.: Antibacterial properties of AM-1155, a new 8-methoxy quinolone. *J. Antimicrob. Chemother.* 36: 293~301, 1995
- 20) Wakabayashi E, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594~601, 1994
- 21) Ishida K, Kaku M, Irifune K, et al.: *In-vitro* and *in-vivo* activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma*. *J. Antimicrob. Chemother.* 34: 875~883, 1994
- 22) Tomioka H, Saito H, Sato K: Comparative antimycobacterial activities of the newly synthesized quinolone AM-1155, sparfloxacin, and ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 1259~1263, 1993
- 23) Appelbaum PC: Quinolones activity against anaerobes: microbiological aspects. *Drugs* 49 (Suppl 2): 76~80, 1995
- 24) 池本秀雄, 渡辺一功, 森 健, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について。 *Jap. J. Antibiotics* 49: 419~455, 1996
- 25) 小林寅喆, 戸田陽代, 長谷川美幸, 他: 胃潰瘍患者胃粘膜より分離した *Helicobacter pylori* の各種抗菌薬感受性。 *日本化学療法学会誌* 44: 719~722, 1996
- 26) Tanaka M, Matsumoto T, Kobayashi I, et al.: Emergence of *in vitro* resistance to fluoroquinolones in *Neisseria gonorrhoeae* isolated Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2367~2370, 1995
- 27) 熊本悦明, 広瀬崇興, 田仲紀明, 他: 尿路感染症分離菌に対する経口並びに注射用抗菌薬の抗菌力の比較。その3. 感受性の推移。 *Jap. J. Antibiotics* 48: 1671~1756, 1995
- 28) 小栗豊子, 三澤成毅, 猪狩 淳: 臨床材料から分離された緑膿菌の薬剤感受性。第29回緑膿菌研究会講演記録 p.45~48, 1995
- 29) 西野 武, 吉田博明, 平井敬二: 新キノロン耐性。病原菌の薬剤耐性機構の解明とその対策。(橋本一, 井上松久編), p.105~129, 学会出版センター, 東京, 1993
- 30) 伊豫部志津子: キノロン系薬剤の耐性機構。 *臨床と微生物* 22: 563~568, 1995
- 31) 橋本 一, Barcs E, 伊豫部志津子: 緑膿菌のキノロン耐性化。第29回緑膿菌研究会講演記録 p.104~107, 1995

Comparative antibacterial activity of gatifloxacin against clinical isolates

Toyoko Oguri, Shigeki Misawa, Ayako Nakamura, and Jun Igari*

Clinical Laboratory, Juntendo University Hospital

*Clinical Pathology, Juntendo School of Medicine

3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8431, Japan

Gatifloxacin (GFLX) is a newly synthesized 6-fluoro-8-methoxy quinolone with a wide spectrum of antibacterial activity against various bacteria. The *in vitro* activity of GFLX was compared with that of sparfloxacin (SPFX), tosufloxacin (TFLX), ofloxacin (OFLX), and norfloxacin (NFLX), against 2,178 strains, including streptococci (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. intermedius*, group C and G streptococci, and *S. pneumoniae*), enterococci (*E. faecalis*, *E. faecium* and others), *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Gardnerella vaginalis*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter* (*E. cloacae* and *E. aerogenes*), *Pseudomonas aeruginosa*, and anaerobes (*Peptostreptococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Propionibacterium acnes*, *Eubacterium* spp., *Clostridium* (*C. perfringens* and *C. difficile*), *Veillonella*, *Bacteroides fragilis* group, and other Gram-negative bacilli), which had been isolated from clinical materials during the period 1990 to 1995.

GFLX showed a broad spectrum of antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, and its activity was almost equal to that of SPFX and TFLX, and superior to that of OFLX and NFLX. GFLX was especially potent against β -haemolytic streptococci, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, enterococci (except for *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*), and *Haemophilus influenzae* (including ampicillin-resistant strains).

The antibacterial activity of GFLX was weak against *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Prevotella bivia*, and *Fusobacterium* spp.