【原著・基礎】

Trovafloxacin および各種抗菌薬に対する臨床分離菌の薬剤感受性サーベイランス

山口　惠三[1)a)]・宮崎　修一[1)]・樫谷　総子[2)]・岩田　守弘[2)]・渡邊　直樹[3)]・上原　信之[3)]
佐藤　延子[4)]・吉田　浩[5)]・今福　裕司[5)]・和田　光一[6)]・猪狩　淳[7)]・小栗　豊子[8)]
小林　芳夫[9)]・上遠野保裕[9)]・戸塚　恭一[10)]・嶋田甚五郎[11)]・金光　敬二[11)]・賀来　満夫[11)#1)]
脇　慎治[12)]・橋爪　一光[13)]・山中喜代治[14)]・松島　敏春[15)]・三木　芳人[15)]・宮下　修行[15)]
吉田耕一郎[15)]・河野　茂[16)]・宮崎　義継[17)]・松田　淳一[17)]・平潟　洋一[17)]・小野　順子[18)]
高田　徹[18)]・乃村　敦子[19)#2)]・松永　敏幸[19)]

[1)]東邦大学医学部微生物学教室*，[2)]同　医学部附属病院検査部，[3)]札幌医科大学附属病院検査部，
[4)]東北大学医学部附属病院検査部，[5)]福島県立医科大学附属病院臨床検査医学講座，
[6)]国立療養所西新潟中央病院内科，[7)]順天堂大学医学部臨床病理学教室，[8)]同　附属病院臨床検査部，
[9)]慶応義塾大学医学部附属病院中央臨床検査部，[10)]東京女子医科大学病院中央検査部感染対策科，
[11)]聖マリアンナ医科大学微生物学教室（[#1)]現: 東北大学大学院病態制御学講座），
[12)]静岡県西部浜松医療センター外科，[13)]同　呼吸器科，[14)]大手前病院臨床検査部，
[15)]川崎医科大学附属病院呼吸器内科，[16)]長崎大学医学部第二内科，[17)]同　医学部附属病院検査部，
[18)]福岡大学医学部附属病院臨床検査医学，[19)]ファイザー製薬株式会社中央研究所
（[#2)]現: 同　医薬情報部）

[a)]代表世話人，論文執筆者

（平成 13 年 2 月 1 日受付・平成 13 年 2 月 21 日受理）

尿路感染症を除く各種感染症の患者から分離された 2,197 株の臨床分離菌について，trovafloxacin および各種抗菌薬に対する薬剤感受性を微量液体希釈法で測定した。試験菌株は，1997 年から 1999 年の間に本邦の 14 施設において分離された。Trovafloxacin は，グラム陽性菌に対して他のフルオロキノロン系抗菌薬（ciprofloxacin，tosufloxacin，sparfloxacin，levofloxacin）およびセフェム系抗菌薬より強い抗菌活性を示した。Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*，*Streptococcus pyogenes*，*Streptococcus pneumoniae* および *Streptococcus agalactiae* に対する trovafloxacin の MIC_{90} は，それぞれ 0.03，0.25，0.25 および 0.5 μg/mL であった。また，trovafloxacin はペニシリン耐性 *S. pneumoniae* に対して，ペニシリン感性株の場合と同様の良好な活性を示した。*Enterococcus faecalis* および *Enterococcus faecium* に対する trovafloxacin の抗菌活性は，他のフルオロキノロン系抗菌薬と同様に弱かったが，trovafloxacin は，*Enterococcus avium* に対して他の抗菌薬より強い活性（MIC_{90}: 2 μg/mL）を示した。*Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae*，*Citrobacter freundii*，*Enterobacter aerogenes*，*Proteus vulgaris* および *Morganella morganii* に対する trovafloxacin の抗菌活性（MIC_{90}: 0.12～1 μg/mL）は，セフェム系抗菌薬および imipenem の活性と比較して，同程度あるいはより強力であった。*Moraxella catarrhalis* および *Haemophilus influenzae* に対して，trovafloxacin および他のフルオロキノロン系抗菌薬は，非常に強い活性（MIC_{90}: ≦0.015～0.06 μg/mL）を示した。Trovafloxacin を含むフルオロキノロン系抗菌薬（MIC_{90}: 4～8 μg/mL）は，*Pseudomonas aeruginosa* に対して他の抗菌薬より強い活性を示した。*Bacteroides fragilis* に対して trovafloxacin は，もっとも強い抗菌活性（MIC_{90}: 2 μg/mL）を示した。

Key words: trovafloxacin，フルオロキノロン，サーベイランス，薬剤感受性，臨床分離菌

フルオロキノロン系抗菌薬は，幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性に加えて組織への移行性が比較的良好であるとの理由から，尿路感染症，呼吸器感染症，婦人科領域感染症，外科感染症ならびに性感染症などに対して広く用いられている。しかし，近年 *Staphylococcus* 属，*Pseudomonas aeruginosa*，*Enterobacteriaceae* の一部，*Neisseria gonorrhoeae* などにおいて，フルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性菌の問題が指摘されている[1)]。その一方では，既存のフルオロキノロン系抗菌薬よりさらに強い抗菌活性を示す新規化合物が，本邦において開発段階にある。

*東京都大田区大森西 5-21-16

Trovafloxacin (CP-99,219-27) は，ナフチリジン骨格を有する新規なフルオロキノロン系抗菌薬であり，グラム陽性菌および嫌気性菌に対する強い抗菌活性を特長としている[2]。

本論文においては，trovafloxacin の *in vitro* 抗菌活性を他の抗菌薬と比較すると共に，耐性菌の現状を把握するための基礎的データを得ることを目的として，1997年10月から1999年3月の間に各種感染症の患者から分離したのべ2,197株を用いて，trovafloxacin を含む各種系統の抗菌薬に対する薬剤感受性を測定した成績を報告する。

I. 材料および方法

1. 調査対象

発熱（37℃以上），CRP陽性あるいは末梢白血球数の増加などの徴候により感染症と判定された患者または炎症細胞の増加（貪食細胞の浸潤）が認められた検体から分離された細菌を調査対象とした。ただし，trovafloxacin の予想される適応症に入っていない尿路感染症ならびに16歳未満の患者は対象外とした。検体の採取は，抗菌薬による影響を排除するため，原則として投与前に行い，また可能な限り同一施設における院内感染菌の重複を避けるようにした。その結果，1997年10月から1999年3月の間に全国14施設において分離された2,197株を調査対象として採用した。分離菌株はファイザー製薬株式会社中央研究所細菌研究室へ送付し，同研究室（一部は外部委託）において常法[3~5]により再同定を行った後，MIC を測定した。菌株が分離された患者の背景因子を Tables 1～3 に示す。外来・入院別では443株は外来患者由来で，1,754株は入院由来であった。また，疾患別では肺炎（276株）および敗血症（256株）が多く，検体材料別では喀痰（733株），血液（381株），膿瘍（272株）が多数を占めた。

2. 抗菌薬

Trovafloxacin（ファイザー製薬，809 μg/mg），ciprofloxacin（CPFX，バイエル薬品，875 μg/mg），tosufloxacin（TFLX，富山化学工業，837 μg/mg），sparfloxacin（SPFX，大日本製薬，960 μg/mg），levofloxacin（LVFX，第一製薬，978 μg/mg），cefaclor（CCL，Sigma，990 μg/mg），cefmetazole（CMZ，Sigma，944 μg/mg），sulbactam/cefoperazone（SBT/CPZ，ファイザー製薬，910/904 μg/mg），flomoxef（FMOX，塩野義製薬，827 μg/mg），ceftazidime（CAZ，田辺製薬，770 μg/mg），imipenem（IPM，萬有製薬，IPM として 480 μg/mg），ampicillin（ABPC，ファイザー製薬，917 μg/mg），benzylpenicillin（PCG，Sigma，1,002 μg/mg），oxacillin（MPIPC，Sigma，905 μg/mg），arbekacin（ABK，明治製菓，699 μg/mg），vancomycin（VCM，Sigma，1,079 μg/mg）および clindamycin（CLDM，住友製薬，866 μg/mg）のなかから菌種によって適宜選択して薬剤感受性測定を行った。

3. 薬剤感受性測定

薬剤感受性は日本化学療法学会の定めた微量液体希釈法[6,7]にしたがって行い，cation-ajusted Mueller-Hinton broth（CAMHB，Difco）を用いて最小発育阻止濃度（MIC）を測定した。ただし，*Streptococcus* 属，*Enterococcus* 属，*Moraxella catarrhalis* の場合には馬溶血液5%添加 CAMHB を使用し，*Haemophilus influenzae* には CAMHB に NAD（15 μg/mL），酵母エキス（5 mg/mL）および馬溶血液（5%）をそれぞれ添加した培地を用いた。また，*Bacteroides* 属には変法 GAM ブイヨン（ニッスイ）を用いた。

MICの精度管理[8,9]は，*Staphylococcus aureus* ATCC 29213，*Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619，*Enterococcus faecalis* ATCC 29212，*Escherichia coli* ATCC 25922，*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853，*Haemophilus influenzae* ATCC 49247，*Bacteroides fragilis* ATCC 25285 および *Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC 29741 を用いて行った。また，薬剤耐性の判定基準は NCCLS 法[7,9]にしたがった。

II. 結　　果

Methicillin-susceptible *S. aureus*（MSSA）に対するフルオロキノロン系抗菌薬の抗菌活性は，おおむね良好（MIC_{90}: 0.03～1 μg/mL）であり，trovafloxacin がもっとも強い活性を示した（Table 4）。Trovafloxacin は，CPFX 耐性株の7株中6株に対して1 μg/mL 以

Table 1. Background of strains

Parameter		No. of strains (n = 2,197)
Age (yr)	16–25	121
	26–35	162
	36–45	190
	46–55	269
	56–65	420
	66–75	623
	76–85	335
	86–95	76
	96–	1
Gender	male	1,349
	female	848
In/out patient	outpatient	443
	inpatient	1,754
Collected from	Hokkaido	79
	Miyagi	158
	Fukushima	203
	Niigata	89
	Tokyo	814
	Shizuoka	67
	Osaka	148
	Okayama	211
	Nagasaki	169
	Fukuoka	259

下のMICを示した。β-ラクタム系抗菌薬では，IPMおよびFMOXが強い活性を有していた。

Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) に対しては，VCMおよびABKがもっとも強い抗菌活性（MIC_{90}: 1 μg/mL）を示し，これらの抗菌薬に対する耐性株は，検出されなかった（Table 5）。Trovafloxacinは，VCMおよびABKに次いで強い抗菌活性を有し，MIC_{50}はVCMと同値（1 μg/mL）であったが，MIC_{90}は8 μg/mLと大きい値を示した。その他の抗菌薬の活性は弱かった。

Methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) に対する抗菌活性は，IPMおよびABKが強く，MIC_{90}はそれぞれ0.25 μg/mLおよび0.5 μg/mLであった（Table 6）。MSSEに対するフルオロキノロ

Table 2. Background of strains

Disease/Field	No. (n = 2,197)
Upper respiratory infections	90
Chronic respiratory infections	103
Pneumonia	276
Lung abscess/pyothorax	10
Sepsis	256
Other systemic infections	2
Dermatological infections	94
Surgical infections	68
Orthopedic surgical infections	8
Biliary infections	37
Intraperitoneal infections	68
Gynecological infections	31
Ophthalmological infections	7
Otolaryngological infections	32
Miscellaneous	1,115
Internal medicine	695
Surgery	519
Gynecology	102
Pediatrics	15
Gerontology	3
Dermatology	76
Urology	27
Otolaryngology	119
Ophthalmology	11
Dentistry/oral surgery	1
Psychiatry	8
Radiology	19
Anesthesiology	2
Rehabilitation	3
ICU/CCU	112
Emergency medicine	109
Others	29
Unidentified	347

Table 3. Background of strains

Clinical specimen	No. (n = 2,197)
Blood	381
Upper respiratory tract	155
Expectoration	733
Endotracheal tube	15
Endotracheal sputum	39
Bronchoalveolar lavage fluid	19
Bile	61
Feces	56
Bone marrow	3
Synovial fluid	3
Pleura fluid	21
Ascites	38
Body fluid	33
Abscess	272
Vaginal secretion	69
Uterocervical swab	5
Abdominal drainage	4
Thoracic drainage	41
Others (secretion)	210
Others (tissue)	18
Others (lower respiratory tract)	8
Others (digestive apparatus)	13

Table 4. Susceptibility distribution of clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA, n = 135)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin	80	43	5	2			4					1		≦0.015	0.03
Ciprofloxacin			2	10	30	60	23	3	1	1	4		1	0.5	1
Tosufloxacin	12	59	44	10	2	2	1		4			1		0.03	0.12
Sparfloxacin	2	39	74	13	1		1		4				1	0.06	0.12
Levofloxacin			2	41	66	19	1	1	2	1		1	1	0.25	0.5
Cefaclor						1	4	87	36	6	1			2	4
Cefmetazole							40	93	2					2	2
Sulbactam/cefoperazone					1	6	10	40	77	1				4	4
Flomoxef					24	108	2	1						0.5	0.5
Ceftazidime								6	67	59	3			4	8
Imipenem	20	113	2											0.03	0.03
Ampicillin			11	26	3	27	38	11	10	6	2		1	1	4
Vancomycin					3	92	39	1						0.5	1
Arbekacin			4	55	52	18	6							0.25	0.5
Oxacillin			1	6	88	32	8							0.25	0.5

*32 of tosufloxacin indicates >16.

ン系抗菌薬のMIC_{90}は，4～32 μg/mLに分布した。フルオロキノロン系抗菌薬のなかでは，trovafloxacinがもっとも強い活性を示した。

Methicillin-resistant *S. epidermidis*（MRSE）に対してVCMおよびABKは，比較的良好な抗菌活性を示した。他の抗菌薬の活性は弱く，CPFXに対する耐性率は80.4%であった（Table 7）。

*Streptococcus pyogenes*に対する抗菌活性は，フルオロキノロン系抗菌薬の中ではtrovafloxacin（MIC_{90}: 0.25 μg/mL）がもっとも強く，β-ラクタム系抗菌薬ではIPM（MIC_{90}: ≦0.015 μg/mL）が強かった（Table 8）。

*S. pneumoniae*の298株中68株（22.8%）は，ペニシリン低感受性株（PISP）であり，69株（23.2%）はペニシリン耐性株（PRSP）であった（Tables 9～12）。Trovafloxacin, TFLXおよびSPFXは，PRSP（MIC_{90}: 0.25～0.5 μg/mL）に対してPSSPの場合と同様の強い抗菌活性を示した。これに対して，β-ラクタム系抗菌薬ではペニシリンに対する耐性度の上昇に伴い，抗菌活性が著しく低下した。

*Streptococcus agalactiae*に対するフルオロキノロン系抗菌薬の抗菌活性は，おおむね良好であり，特にtrovafloxacinおよびTFLXは，強い活性（MIC_{90}: 0.5 μg/mL）を示した（Table 13）。β-ラクタム系抗菌薬のなかでは，IPM（MIC_{90}: 0.03 μg/mL）およびABPC（MIC_{90}: 0.12 μg/mL）が，強い抗菌活性を示した。

*E. faecalis*に対してはIPM, ABPCおよびVCMが比較的強い抗菌活性（MIC_{90}: 2～4 μg/mL）を示したが，その他の薬剤では耐性株が多く認められた（Table 14）。

Table 5. Susceptibility distribution of clinical isolates of MRSA（n = 195）

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin	7		2	3	2	82	34	12	8	31	10	4		1	8
Ciprofloxacin				1		3	5		2	21	71	25	67	16	>32
Tosufloxacin		4	3		5			37	68	14	12	52		4	>16
Sparfloxacin			7	3			10	37	49	40	33	5	11	4	16
Levofloxacin				1	2	6	1	9	53	52	20	13	38	8	>32
Cefaclor										1	2	3	189	>32	>32
Cefmetazole								1	2	11	68	69	44	32	>32
Sulbactam/cefoperazone						1	1	2	3		16	31	141	>32	>32
Flomoxef							1	3	5	12	58	53	63	32	>32
Ceftazidime									1	2	1	7	184	>32	>32
Imipenem			3	3		5	6	7	19	24	27	64	37	32	>32
Ampicillin								2		4	56	131	2	32	32
Vancomycin						56	135	4						1	1
Arbekacin				39	77	47	18	9	5					0.25	1
Oxacillin									1	1	2	3	188	>32	>32

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 6. Susceptibility distribution of clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis*（MSSE, n = 99）

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin	10	35	2	3	2	7	14	16	4	5	1			0.12	4
Ciprofloxacin			1	26	19	1	2	4	21	6	6	11	2	2	32
Tosufloxacin		10	30	7	1	3		9	22	12	4	1		0.5	8
Sparfloxacin		5	30	13	1		1	10	30	2	1	4	2	1	4
Levofloxacin				5	42	1	5	7	25	7	1	2	4	1	8
Cefaclor						10	19	5	28	35	2			4	8
Cefmetazole					1	1	13	18	44	22				4	8
Sulbactam/cefoperazone	1		3	5	6	14	18	34	17	1				2	4
Flomoxef					7	21	9	30	32					2	4
Ceftazidime							1	2	32	36	28			8	16
Imipenem	33	8	15	32	8	3								0.06	0.25
Ampicillin		12	12	7	7	24	22	12	3					0.5	2
Vancomycin						1	78	20						1	2
Arbekacin	6	12	23	24	14	17	2			1				0.12	0.5
Oxacillin			4	25	3	5	35	27						1	2

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 7. Susceptibility distribution of clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE, n = 46)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin	1	6	1	1	1	7	13	8	5	3				1	4
Ciprofloxacin				2	6			1	8	9	14	6		8	32
Tosufloxacin			7	1		2		6	17	10	1	2		4	8
Sparfloxacin		1	5	2		1		18	14	4			1	2	8
Levofloxacin				2	6		1	6	24	4	2		1	4	8
Cefaclor									1	14	14	15	2	16	32
Cefmetazole									3	18	21	4		16	16
Sulbactam/cefoperazone				1		2	4	7	11	17	4			4	8
Flomoxef							1	3	19	14	9			4	16
Ceftazidime									2	2	20	9	13	16	>32
Imipenem			2	4	10	9	2	2	6	4	5	2		0.5	16
Ampicillin							11	13	10	11		1		2	8
Vancomycin						3	29	14						1	2
Arbekacin		2	6	5	5	15	10	2	1					0.5	1
Oxacillin									15	5	6	6	14	16	>32

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 8. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Streptococcus pyogenes* (n = 38)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin			4	22	9	2	1							0.12	0.25
Ciprofloxacin				1	2	25	6	2	2					0.5	2
Tosufloxacin			4	17	13	2	2							0.12	0.5
Sparfloxacin				2	5	25	4	2						0.5	1
Levofloxacin					2	11	20	3	2					1	2
Cefaclor					24	14								0.25	0.5
Cefmetazole						21	17							0.5	1
Sulbactam/cefoperazone				1	36			1						0.25	0.25
Flomoxef					23	14		1						0.25	0.5
Ceftazidime				24	13						1			0.12	0.25
Imipenem	38													≦0.015	≦0.015
Ampicillin	22	15			1									≦0.015	0.03
Vancomycin					3	26	9							0.5	1

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 9. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* (n = 298)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin	2	8	90	168	22	3		4	1					0.12	0.25
Ciprofloxacin	1			2	6	78	151	42	11	1	3	3		1	2
Tosufloxacin			8	107	163	11	4			4	1			0.25	0.25
Sparfloxacin			5	59	184	39	4	1	4	2				0.25	0.5
Levofloxacin				1		64	215	11	2	2	3			1	1
Cefaclor			1	1	4	34	74	58	8	9	8	19	82	2	>32
Cefmetazole	1	1		3	19	119	38	10	12	33	46	14	2	1	16
Sulbactam/cefoperazone	5	8	28	81	39	10	11	33	69	13	1			0.25	4
Flomoxef	2	2	7	66	89	24	9	29	57	12	1			0.25	4
Ceftazidime			3	20	43	16	14	73	53	57	17	1	1	2	8
Imipenem	164	14	15	16	67	21	1							≦0.015	0.25
Ampicillin	32	60	70	15	9	8	26	49	27	2				0.06	2
Bezylpenicillin	41	64	56	18	9	10	31	45	23	1				0.06	2
Vancomycin		3	4	15	168	108								0.25	0.5

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 10. Susceptibility distribution of clinical isolates of penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (n = 161)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin	2	7	45	93	11	1		1	1					0.12	0.12
Ciprofloxacin	1			2	5	43	86	17	5			2		1	2
Tosufloxacin			7	56	89	6	1			2				0.25	0.25
Sparfloxacin			4	36	104	12	2		2	1				0.25	0.5
Levofloxacin				1		30	121	6	1		2			1	1
Cefaclor			1	1	4	33	64	53	5					1	2
Cefmetazole	1	1		3	18	113	24	1						0.5	1
Sulbactam/cefoperazone	4	8	28	77	36	7	1							0.12	0.25
Flomoxef	2	2	6	63	83	5								0.25	0.25
Ceftazidime			3	19	41	11	9	59	17	2				1	4
Imipenem	156	4	1											≦0.015	≦0.015
Ampicillin	31	57	64	9										0.03	0.06
Bezylpenicillin	41	64	56											0.03	0.06
Vancomycin		3	1	9	79	69								0.25	0.5

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 11. Susceptibility distribution of clinical isolates of penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* (n = 68)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin		1	23	35	6	1		2						0.12	0.25
Ciprofloxacin					1	18	35	8	3		2	1		1	2
Tosufloxacin			1	29	32	2	2			2				0.25	0.25
Sparfloxacin			1	12	44	7	2		1	1				0.25	0.5
Levofloxacin						19	44	2	1	1	1			1	1
Cefaclor						1	10	5	3	9	8	16	16	16	>32
Cefmetazole					1	6	14	9	12	21	5			4	8
Sulbactam/cefoperazone	1			4	3	3	10	26	21					2	4
Flomoxef			1	3	6	19	9	23	7					1	4
Ceftazidime				1	2	5	5	14	22	10	8	1		4	16
Imipenem	8	10	14	12	24									0.12	0.25
Ampicillin	1	3	6	6	9	8	21	14						1	2
Bezylpenicillin				18	9	10	31							0.5	1
Vancomycin			3	6	43	16								0.25	0.5

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 12. Susceptibility distribution of clinical isolates of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (n = 69)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin			22	40	5	1		1						0.12	0.25
Ciprofloxacin						17	30	17	3	1	1			1	2
Tosufloxacin				22	42	3	1				1			0.25	0.25
Sparfloxacin				11	36	20		1	1					0.25	0.5
Levofloxacin						15	50	3		1				1	1
Cefaclor												3	66	>32	>32
Cefmetazole										12	41	14	2	16	32
Sulbactam/cefoperazone								7	48	13	1			4	8
Flomoxef								6	50	12	1			4	8
Ceftazidime									14	45	9		1	8	16
Imipenem				4	43	21	1							0.25	0.5
Ampicillin							5	35	27	2				2	4
Bezylpenicillin								45	23	1				2	4
Vancomycin					46	23								0.25	0.5

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Enterococcus faecium に対して VCM は，比較的強い抗菌活性（MIC_{90}: 2 μg/mL）を示したが，その他の薬剤の活性は弱かった（Table 15）。*Enterococcus avium* に対して trovafloxacin および VCM は，比較的良好な抗菌活性（MIC_{90}: 2 μg/mL）を示した（Table 16）。

E. coli に対するフルオロキノロン系抗菌薬の抗菌活性は，おおむね良好（MIC_{90}: 0.25～0.5 μg/mL）であった（Table 17）。β-ラクタム系抗菌薬では，FMOX, CAZ および IPM が，強い抗菌活性（MIC_{90}: 0.5 μg/mL）を示した。

Klebsiella pneumoniae に対してフルオロキノロン系抗菌薬は，良好な抗菌活性（MIC_{90}: 0.12～0.25 μg/mL）を示した（Table 18）。FMOX, CAZ および IPM の抗菌活性は，フルオロキノロン系抗菌薬と同程度であり，CAZ 耐性株は認められなかった。

Citrobacter freundii に対するフルオロキノロン系抗菌薬の抗菌活性は，おおむね良好（MIC_{90}: 0.25～1 μg/mL）であった（Table 19）。IPM はフルオロキノロン系抗菌薬に次いで強い抗菌活性を示した。セフェム系抗菌薬の MIC_{90} は高値であった。

Enterobacter cloacae に対しては，フルオロキノロン系抗菌薬および IPM が，おおむね良好な抗菌活性（MIC_{90}: 0.5～2 μg/mL）を示したが，その他の抗菌薬の MIC_{90} は高い値であった（Table 20）。

Enterobacter aerogenes に対しては，フルオロキノロン系抗菌薬が強い抗菌活性（MIC_{90}: 0.06～0.25 μg/mL）を示した（Table 21）。セフェム系抗菌薬の MIC_{90} は，16～>32 μg/mL であった

Serratia marcescens に対する抗菌活性は，CAZ がもっとも強く（MIC_{90}: 0.5 μg/mL），次いで，フルオロキノロン系抗菌薬および IPM が強力（MIC_{90}: 2～4 μg/mL）であった（Table 22）。その他のセフェム系抗菌薬

Table 13. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Streptococcus agalactiae* (n = 84)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin				6	66	11					1			0.25	0.5
Ciprofloxacin						5	67	8	3			1		1	2
Tosufloxacin				1	32	43	6	1			1			0.5	0.5
Sparfloxacin					3	63	16	1					1	0.5	1
Levofloxacin						1	69	12	1				1	1	2
Cefaclor							1	39	44					4	4
Cefmetazole								62	21	1				2	4
Sulbactam/cefoperazone					11	71	2							0.5	0.5
Flomoxef						19	65							1	1
Ceftazidime						21	63							1	1
Imipenem	67	17												≦0.015	0.03
Ampicillin			5	77	2									0.12	0.12
Vancomycin						35	49							1	1

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 14. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Enterococcus faecalis* (n = 106)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin				2	35	25		5	4	10	17	7	1	0.5	16
Ciprofloxacin							20	40	3	2	4	14	23	2	>32
Tosufloxacin					9	42	10	1	7	1	5	31		1	>16
Sparfloxacin					1	18	41	3	4	3	2	7	27	1	>32
Levofloxacin							14	47	4	3	3	22	13	2	>32
Cefaclor									1			4	101	>32	>32
Cefmetazole									1				105	>32	>32
Sulbactam/cefoperazone											1	43	62	>32	>32
Flomoxef												2	104	>32	>32
Ceftazidime											1	8	97	>32	>32
Imipenem					1	29	61	10	5					1	2
Ampicillin						21	65	19	1					1	2
Vancomycin							14	76	16					2	4

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 15. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Enterococcus faecium* (n=66)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin				1	3	2	5	7	6	25	9	8		8	32
Ciprofloxacin						1	3	3	7	17	8	9	18	16	>32
Tosufloxacin					2	4	2	3	7	8	21	19		16	>16
Sparfloxacin						4	5	7	3	18	11	3	15	8	>32
Levofloxacin							4	3	7	5	21	8	18	16	>32
Cefaclor												2	64	>32	>32
Cefmetazole												3	63	>32	>32
Sulbactam/cefoperazone										1	3	4	58	>32	>32
Flomoxef											2	8	56	>32	>32
Ceftazidime											1	1	64	>32	>32
Imipenem				2		1	1	5	4			2	51	>32	>32
Ampicillin					1	1	5	5	1		2	8	43	>32	>32
Vancomycin						5	33	27	1					1	2

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 16. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Enterococcus avium* (n=54)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin				5	19	15	5	6	1	2		1		0.5	2
Ciprofloxacin					3	8	22	10	8	1		1	1	1	4
Tosufloxacin				4	16	12	10	6	3		1	2		0.5	4
Sparfloxacin				1	6	18	15	6	4	2		1	1	1	4
Levofloxacin						1	13	18	14	5	1	2		2	8
Cefaclor										4	12	2	36	>32	>32
Cefmetazole											3	13	38	>32	>32
Sulbactam/cefoperazone											2	7	45	>32	>32
Flomoxef										5	13	9	27	32	>32
Ceftazidime										1	3		50	>32	>32
Imipenem				1	2	10	8	5	5	2	2	6	13	4	>32
Ampicillin						7	10	2	3	6	15	10	1	8	32
Vancomycin						3	29	21	1					1	2

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 17. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Escherichia coli* (n=121)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin	4	69	27	4	4	6	1	2			1	2	1	0.03	0.5
Ciprofloxacin	11	86	6	3	4	5	2			1		1	2	0.03	0.25
Tosufloxacin	72	28	5	3	6	1	2			1		3		≦0.015	0.25
Sparfloxacin	43	49	10	5	4	4	2			1		1	2	0.03	0.25
Levofloxacin	1	47	47	8	4	7	3			1	1	1	1	0.06	0.5
Cefaclor						2	7	8	30	33	20	10	11	8	32
Cefmetazole					2	34	52	21	4	3	4	1		1	2
Sulbactam/cefoperazone			1	1	32	37	31	11	5	2			1	0.5	2
Flomoxef		1	35	51	21	5	2	2	2	2				0.12	0.5
Ceftazidime			3	26	61	22	1	4	3		1			0.25	0.5
Imipenem			9	52	47	12	1							0.12	0.5
Ampicillin							3	13	57	13	3		32	4	>32

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 18. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* (n = 108)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin	1	2	49	45	2	4	3	2						0.12	0.25
Ciprofloxacin	3	48	46	1	3	6	1							0.06	0.12
Tosufloxacin	2	33	57	7	5	4								0.06	0.12
Sparfloxacin	1	17	73	6	3	5	3							0.06	0.25
Levofloxacin	1	4	62	30	3	3	5							0.06	0.25
Cefaclor						4	20	68	9	3	1	2	1	2	4
Cefmetazole					1	21	61	15	7	2			1	1	2
Sulbactam/cefoperazone				1	12	56	28	6	3	1		1		0.5	2
Flomoxef			15	68	15	7	1	1		1				0.12	0.25
Ceftazidime		1	2	21	50	24	5	4	1					0.25	0.5
Imipenem			2	21	35	42	8							0.25	0.5
Ampicillin								1		5	11	27	64	>32	>32

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 19. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Citrobacter freundii* (n = 52)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin		4	22	3	5	11	6						1	0.06	1
Ciprofloxacin	14	15	4	12	6							1		0.03	0.25
Tosufloxacin	8	18	3	6	15	1						1		0.03	0.25
Sparfloxacin		11	15	2	4	11	8						1	0.06	1
Levofloxacin		6	19	8	11	7						1		0.12	0.5
Cefaclor									1	2	1	6	42	>32	>32
Cefmetazole							1	2	1	3	3	12	30	>32	>32
Sulbactam/cefoperazone				1		21	8	4		2	3	12	1	1	32
Flomoxef			1	2	4	4	8	5	7	5	5	7	4	4	32
Ceftazidime					10	14	9	2		1	1		15	1	>32
Imipenem				5	12	13	16	6						0.5	2
Ampicillin									3	5	6	7	31	>32	>32

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 20. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Enterobacter cloacae* (n = 82)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin		6	35	21	5	5		4	4		1		1	0.06	2
Ciprofloxacin	6	41	17	3	4	3	4	1	2		1			0.03	0.5
Tosufloxacin	5	31	26	3	7	1	5	2		1		1		0.06	1
Sparfloxacin	3	21	35	6	5	3	3	2	2	1		1		0.06	1
Levofloxacin		6	49	8	3	6	2	5	2			1		0.06	1
Cefaclor											2		80	>32	>32
Cefmetazole										1		2	79	>32	>32
Sulbactam/cefoperazone				1	4	14	18	14	3	3	14	4	7	2	32
Flomoxef					1		5	13	14	15	13	8	13	8	>32
Ceftazidime				4	16	17	13	6	2	6	6	2	10	1	>32
Imipenem			1	2	11	25	30	13						1	2
Ampicillin										1	5	5	71	>32	>32

*32 of tosufloxacin indicates >16.

の MIC_{90} は，16～>32 μg/mL であった。

Proteus mirabilis に対して CAZ（MIC_{90}: 0.12 μg/mL）および FMOX（MIC_{90}: 0.5 μg/mL）は，強い抗菌活性を示した（Table 23）。SPFX を除くフルオロキノロン系抗菌薬は，おおむね良好な抗菌活性（MIC_{90}: 1～2 μg/mL）を示した。

Proteus vulgaris に対するフルオロキノロン系抗菌薬の抗菌活性（MIC_{90}: 0.06～1 μg/mL）は良好であり，CPFX がもっとも強い活性を示した（Table 24）。β-ラクタム系抗菌薬では，FMOX および CAZ が比較的良好な抗菌活性（MIC_{90}: 1～2 μg/mL）を示した。

Morganella morganii に対するフルオロキノロン系抗菌薬の抗菌活性（MIC_{90}: 0.06～0.5 μg/mL）は良好であり，CPFX がもっとも強い活性を示した（Table 25）。β-ラクタム系抗菌薬では，IPM が比較的強い活性（MIC_{90}: 2 μg/mL）を示した。

M. catarrhalis に対してフルオロキノロン系抗菌薬および IPM は，強い抗菌活性（MIC_{90}: 0.03～0.12 μg/mL）を示した（Table 26）。また，CCL を除くセフェム系抗菌薬においても，良好な活性（MIC_{90}: 0.5～2 μg/mL）が認められた。

H. influenzae に対してフルオロキノロン系抗菌薬は，非常に強い抗菌活性（MIC_{90}: ≦0.015～0.03 μg/mL）を示し，耐性株を認めなかった（Table 27）。SBT/CPZ, CAZ および IPM は，比較的強い活性（MIC_{90}: 0.5～1 μg/mL）を示したが，CCL, CMZ および ABPC の MIC_{90} は，8～>32 μg/mL と高値であった。

P. aeruginosa に対するフルオロキノロン系抗菌薬の MIC 値は，広範囲に分布しており，CPFX がもっとも強い抗菌活性（MIC_{90}: 4 μg/mL）を示した（Table 28）。フルオロキノロン系以外の抗菌薬の *P. aeruginosa* に対する活性は弱かった。CPFX, IPM および CAZ に対する *P. aeruginosa* の耐性率は，それぞれ 11.2%, 30.9% および 9.2% であり，CPFX 耐性株のほとんどは，他のフルオロキノロン系抗菌薬にも交差耐性を示した。

Acinetobacter calcoaceticus に対しては，フルオロキノロン系抗菌薬および IPM が良好な抗菌活性（MIC_{90}: 0.06～0.5 μg/mL）を示した。フルオロキノロン系抗菌

Table 21. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Enterbacter aerogenes* (n = 65)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin		3	27	29	4	2								0.12	0.12
Ciprofloxacin	1	38	17	6	3									0.03	0.12
Tosufloxacin	4	29	26	3	3									0.03	0.06
Sparfloxacin	1	10	39	11	3	1								0.06	0.12
Levofloxacin		2	37	18	4	4								0.06	0.25
Cefaclor								1				1	63	>32	>32
Cefmetazole									1			1	63	>32	>32
Sulbactam/cefoperazone					4	29	7	3		5	11	5	1	0.5	16
Flomoxef					1	1	2	20	11	10	12	3	5	4	32
Ceftazidime				3	15	19	5	1	1	2	5	2	12	0.5	>32
Imipenem				1	6	17	34	6	1					1	2
Ampicillin										1	2	3	59	>32	>32

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 22. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Serratia marcescens* (n = 70)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin				5	18	22	12	5	6	1	1			0.5	4
Ciprofloxacin			16	29	4	5	8	6	1	1				0.12	2
Tosufloxacin		2	2	19	20	10	6	10		1				0.25	2
Sparfloxacin			2	3	21	19	13	4	6	1		1		0.5	4
Levofloxacin			4	28	15	3	9	9	2					0.25	2
Cefaclor													70	>32	>32
Cefmetazole									4	23	31	6	6	16	32
Sulbactam/cefoperazone							6	29	17	4	5	3	6	2	32
Flomoxef					1	11	20	16	9	4	2	3	4	2	16
Ceftazidime				6	27	30	2		1	1		1	2	0.5	0.5
Imipenem					6	8	46	8	1		1			1	2
Ampicillin										3	5	7	55	>32	>32

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 23. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Proteus mirabilis* (n=46)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin				4	27	9		2			2	1	1	0.25	2
Ciprofloxacin		18	21	2			2	1		1	1			0.06	1
Tosufloxacin			4	25	11			2	1	1		2		0.12	2
Sparfloxacin				1	28	11			1		3	1	1	0.25	16
Levofloxacin			19	21	1		1	2	1		1			0.12	1
Cefaclor							4	20	16	3	2	1		2	8
Cefmetazole							12	27	5	2				2	4
Sulbactam/cefoperazone						3	19	21	3					2	2
Flomoxef				6	28	12								0.25	0.5
Ceftazidime		5	24	16		1								0.06	0.12
Imipenem			1		4	3	23	9	5	1				1	4
Ampicillin						7	28	5		2	1	1	2	1	8

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 24. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Proteus vulgaris* (n=27)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin			1	4	11	8	1						2	0.25	1
Ciprofloxacin	2	15	8								2			0.03	0.06
Tosufloxacin		2	7	8	7	1						2		0.12	0.5
Sparfloxacin			2	7	8	3	5						2	0.25	1
Levofloxacin		6	18		1						2			0.06	0.25
Cefaclor													27	>32	>32
Cefmetazole							4	11	9	1		2		2	8
Sulbactam/cefoperazone						1	8	13	3				2	2	4
Flomoxef					4	13	6	2	1	1				0.5	2
Ceftazidime		2	14	7	1		1		1	1				0.06	1
Imipenem					1	2	8	11	3	2				2	4
Ampicillin													27	>32	>32

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 25. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Morganella morganii* (n=49)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin			5	11	17	13	1		1	1				0.25	0.5
Ciprofloxacin	19	18	8	1	1	1	1							0.03	0.06
Tosufloxacin	1	9	17	13	7		1	1						0.06	0.25
Sparfloxacin			9	14	19	5		1	1					0.25	0.5
Levofloxacin	1	19	16	8	2	1	1	1						0.06	0.25
Cefaclor													49	>32	>32
Cefmetazole									19	28	1		1	8	8
Sulbactam/cefoperazone						2	19	11	12	3	2			2	8
Flomoxef					1	9	6	9	18	4	2			2	8
Ceftazidime		2	10	9	8	7	6	1	1	1	2	1	1	0.25	8
Imipenem					1	3	17	27	1					2	2
Ampicillin											6	5	38	>32	>32

*32 of tosufloxacin indicates >16.

薬のなかでは，trovafloxacin および SPFX にもっとも強い活性が認められた (Table 29)。その他の抗菌薬の活性は弱かった。

Stenotrophomonas maltophilia に対しては，TFLX および SPFX が比較的良好な抗菌活性 (MIC_{90}: 2 μg/mL) を有したが，フルオロキノロン系以外の抗菌薬は，ほとんど活性を示さなかった (Table 30)。

B. fragilis に対して trovafloxacin および IPM は，

Table 26. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Moraxella catarrhalis* (n=52)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin	18	32		1	1									0.03	0.03
Ciprofloxacin		15	34	1		1	1							0.06	0.06
Tosufloxacin	39	11	1	1										≦0.015	0.03
Sparfloxacin	36	14		1		1								≦0.015	0.03
Levofloxacin		3	46	1			2							0.06	0.06
Cefaclor					1	1	16	10	8	6	5	2	3	2	16
Cefmetazole				3	7	4	27	9	2					1	2
Sulbactam/cefoperazone				9	17	8	16	2						0.25	1
Flomoxef		3	2	8	18	17	4							0.25	0.5
Ceftazidime		2	13	13	17	7								0.12	0.5
Imipenem	7	15	22	8										0.06	0.12
Ampicillin				4	5	5	12	10	13	3				1	4

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 27. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Haemophilus influenzae* (n=85)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin	62	17	4	2										≦0.015	0.03
Ciprofloxacin	50	33	1	1										≦0.015	0.03
Tosufloxacin	79	3	3											≦0.015	≦0.015
Sparfloxacin	78	2	5											≦0.015	≦0.015
Levofloxacin	13	67	3	1	1									0.03	0.03
Cefaclor								4	17	26	12	14	12	8	>32
Cefmetazole						1	3	6	38	29	7	1		4	8
Sulbactam/cefoperazone		17	21	17	16	14								0.12	0.5
Flomoxef					1	19	36	5	22	2				1	4
Ceftazidime		1	10	46	18	9	1							0.12	0.5
Imipenem			2	4	12	46	21							0.5	1
Ampicillin				3	32	17	18	5	1	2	3	1	3	0.5	8

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 28. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* (n=152)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin		4	3	16	58	34	9	11	1	2	2	3	9	0.25	8
Ciprofloxacin	4	1	26	53	25	16	8	2	4	1	1	8	3	0.12	4
Tosufloxacin		4	6	27	47	27	15	10		2	1	13		0.25	8
Sparfloxacin			4	3	29	45	28	16	10	2	2	4	9	0.5	8
Levofloxacin		1	4	1	37	46	21	20	5	2	2	2	11	0.5	8
Cefaclor													152	>32	>32
Cefmetazole								1				1	150	>32	>32
Sulbactam/cefoperazone						2	3	8	17	61	14	29	18	8	>32
Flomoxef									3	3	3	40	103	>32	>32
Ceftazidime					2	2	38	40	25	18	13	6	8	2	16
Imipenem				1	2	4	46	41	5	6	28	17	2	2	32
Ampicillin								1		1	2		148	>32	>32

*32 of tosufloxacin indicates >16.

比較的強い抗菌活性(MIC_{90}: 2 μg/mL)を示した。TFLXおよびSPFXはtrovafloxacinに次ぐ活性を示したが，CMZおよびCLDMを含むその他の抗菌薬のMIC_{90}は，16～>32 μg/mLと高値であった（Table 31)。

III. 考　　察

本サーベイランスの結果，MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* および *B. fragilis* に対してtrovafloxacinは，既存のフルオロキノロン系抗菌

Table 29. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Acinetobacter calcoaceticus* (n=50)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin	3	23	20	3	1									0.03	0.06
Ciprofloxacin				13	22	11	3	1						0.25	0.5
Tosufloxacin	1	22	21	5	1									0.06	0.12
Sparfloxacin	17	26	4	2	1									0.03	0.06
Levofloxacin			2	28	16	3	1							0.12	0.25
Cefaclor												1	49	>32	>32
Cefmetazole											3	11	36	>32	>32
Sulbactam/cefoperazone							3	25	19	2	1			2	4
Flomoxef										1	20	14	15	32	>32
Ceftazidime							3	25	16	4	1	1		2	8
Imipenem				21	27	2								0.25	0.25
Ampicillin									1	10	16	15	8	16	>32

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 30. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia* (n=70)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin					9	27	16	9	5	4				0.5	4
Ciprofloxacin						1	10	26	13	10	6	4		2	16
Tosufloxacin				3	15	24	10	11	4	3				0.5	2
Sparfloxacin			1	5	24	16	10	8	4	2				0.5	2
Levofloxacin					1	8	26	16	12	5	2			1	4
Cefaclor													70	>32	>32
Cefmetazole												1	69	>32	>32
Sulbactam/cefoperazone										12	28	21	9	16	>32
Flomoxef										1	4	8	57	>32	>32
Ceftazidime							4	4	7	8	18	3	26	16	>32
Imipenem										1	1	3	65	>32	>32
Ampicillin												1	69	>32	>32

*32 of tosufloxacin indicates >16.

Table 31. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* (n=47)

Antibiotic	MIC (μg/mL)														
	≦0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32*	>32	MIC_{50}	MIC_{90}
Trovafloxacin			1		23	12	2	8		1				0.25	2
Ciprofloxacin								10	13	4	8	8	4	8	32
Tosufloxacin					7	18	8	7	6		1			0.5	4
Sparfloxacin							23	11	3	7	3			2	8
Levofloxacin						1	15	16	5	3	3	3	1	2	16
Cefaclor													47	>32	>32
Cefmetazole									11	13	12	6	5	8	>32
Sulbactam/cefoperazone							1	13	12	6	10	4	1	4	32
Flomoxef					1	7	15	9	6	1	2	1	5	2	>32
Ceftazidime										1	17	19	10	32	>32
Imipenem				1	11	23	5	3	3				1	0.5	2
Ampicillin									3	5	12	14	13	32	>32
Clindamycin	7	1	1	4	9	11							14	0.5	>32

*32 of tosufloxacin indicates >16.

薬（CPFX, TFLX, SPFX, LVFX）およびセフェム系抗菌薬（CCL, CMZ, SBT/CPZ, FMOX, CAZ）より強い *in vitro* 抗菌活性を示すことが明らかとなった。また，*Enterobacteriaceae* 科に属する菌種に対する trovafloxacin の抗菌活性は，CPFX および TFLX よりやや弱く，SPFX および LVFX と同程度であったが，セフ

ェム系抗菌薬およびIPMと比較して，同程度あるいはより強力であった。フルオロキノロン系抗菌薬の重要な標的病原菌のひとつである*P. aeruginosa*に対するtrovafloxacinの抗菌活性は，CPFXに次いで強かった。また，呼吸器感染症の病原菌として重要な*H. influenzae*および*M. catarrhalis*に対しては，trovafloxacinを含むフルオロキノロン系抗菌薬が非常に強い活性を示し，耐性株を認めなかった。

肺炎におけるtrovafloxacinのMICブレイクポイント理論値[10]を2 μg/mLとしたときの主要な呼吸器系病原菌の感受性率は，それぞれMSSAでは99.3%，*S. pneumoniae* 99.7%，*K. pneumoniae* 100%，*H. influenzae* 100%，*M. catarrhalis* 100%，*P. aeruginosa* 88.8%と高く，呼吸器感染症に対する優れた有効性を期待し得る結果と考えられる。

本試験で得られたtrovafloxacinのMIC値は，海外臨床分離株のデータ[2,11]と比較して*E. faecalis*，*E. coli*，*C. freundii*，*E. cloacae*および*P. aeruginosa*などの一部の菌種においては，若干高い傾向を示したが，おおむね類似していた。

ペニシリン耐性肺炎球菌は，1976年にはじめて報告されて以来，本邦でも1980年代後半から分離率が急速に増加している[12,13]。本試験においてもペニシリン耐性菌（PISPおよびPRSP）の分離頻度は，46%に達しており，既報[14,15]と同様の高い耐性率が確認された。フルオロキノロン系抗菌薬は，ペニシリン耐性*S. pneumoniae*にも良好な抗菌活性を維持しており，臨床的な有効性が期待されるものと考えられる。

本試験で得たMSSAのフルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性率（CPFX: 5.2%）および耐性の程度は，過去のデータ[14~16]と比較して大差はなく，耐性の増加傾向は認められなかった。

Trovafloxacinは，CPFX耐性のMSSAに対しても良好な抗菌活性を示した。この抗菌活性の差は，GrlAに変異を有するtopoisomeraseⅣをtrovafloxacinがCPFXより強く阻害することによるものと考えられる[17]。

MRSAはMSSAに比べてフルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性率が顕著に高かった。この原因のひとつとして，多くのβ-ラクタム系抗菌薬に対する耐性を獲得しているMRSAは，MSSAに比べて種々の抗菌薬に暴露される可能性が高いため，MSSAの場合より多剤耐性菌が選択されやすい環境にあるのではないかと考えられる。また，Witte[18]らは，CPFXによる自然耐性突然変異株の出現頻度が，MSSAよりMRSAでは100倍から1,000倍高かったことを報告している。したがって，MRSAの多剤耐性化には，未知のメカニズムが関与している可能性も否定できない。

本邦においてVCM耐性およびヘテロ耐性MRSAが検出されて以来[19]，VCM耐性株の蔓延が懸念されている。今回の調査ではVCM耐性株は検出されなかった。しかし，実験的にヘテロVCM耐性株から容易に耐性菌が選択されること[20]を考慮すれば，今後はヘテロ耐性についても調べる必要がある。

*Enterobacteriaceae*のフルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性率（CPFX: 0～7.4%）は，1994年～1995年の臨床分離株に関するデータ[14~16]と同様であり，耐性菌の増加傾向は認められなかった。*S. marcescens*については，既報[14~16]に比較してフルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性率が低かった。この理由として，今回の調査対象に尿路感染症由来株が含まれていないことが考えられる。

欧米諸国ではcefotaximeやCAZに耐性を示すTEM型およびSHV型extended-spectrum β-lactamase（ESBL）を産生する*K. pneumoniae*や*E. coli*などによる院内感染が臨床上問題となっているが[21,22]，本邦でもToho-1型β-lactamaseやSHV型ESBLを産生する*E. coli*および*K. pneumoniae*が臨床分離されている[23~25]。今回の調査では，CAZに低感受性を示す*E. coli*が，1株（β-lactamase産生性は未確認）認められたが，CAZに耐性を示す*K. pneumoniae*および*E. coli*は，検出されなかった。本邦におけるESBL産生菌の分離頻度は，いまのところ欧米に比べて低いが[25,26]，今後とも分離動向には十分な注意を払う必要がある。

*P. aeruginosa*の耐性率は，フルオロキノロン系抗菌薬およびCAZについては既報[14,16]と同程度であったが，IPMに対する耐性率は30.9%に達しており，やや増加する傾向が認められた。フルオロキノロン系抗菌薬は，CAZ耐性株およびIPM耐性株に対して良好な抗菌活性を維持しており，多剤耐性*P. aeruginosa*に対する有効な選択薬のひとつと考えられる。

フルオロキノロン系抗菌薬は，他系統との交差耐性がないことから，多剤耐性菌に対する有効な選択薬として臨床上重要である。今後，キノロン耐性菌の増加を抑制するためには，臨床における適正使用が不可欠である。本サーベイランスで得られた薬剤感受性データは，そのための基礎的データとしての意義があるものと考えられる。

文　献

1) Neu H C: Bacterial resistance to fluoroquinolones. Rev. Infect. Dis. 10 (Suppl. 1): S 57～63, 1988
2) Gootz T D, Brighty K E, Anderson, M R, et al.: In vitro activity of CP-99, 219, a novel 7-(3-azabicyclo [3.1.0]hexyl) naphthyridone antimicrobial. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 19: 235～243, 1994
3) 坂崎利一 監訳: Cowan and Steel's 医学細菌同定の手びき（第3版），近代出版，東京 1993
4) Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, et al.: Manual of Clinical Microbiology, (sixth ed.), American Society for Microbiology, Washington, D. C., 1995
5) Holt J G, Krieg N R, Sneath P H A, et al: Bergey's

Manual of Determinative Bacteriology, (ninth ed.), Williams & Wilkins, Maryland, 1994
6) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告: 微量液体希釈法による MIC 測定法 (微量液体希釈法)。Chemotherapy 38: 102～105, 1990
7) 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告。Chemotherapy 41: 183～190, 1993
8) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. Eighth informational supplement M 100–S 8, 18 (1), National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa., 1998
9) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. Approved standard–fourth edition M 11–A 4, 17 (22), National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa., 1997
10) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定委員会報告: 呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント。日本化学療法学会雑誌 45: 757～761, 1997
11) Neu H C, Chin N–X: In vitro activity of the new fluoroquinolone CP–99,219. Antimicrob. Agents Chemother. 38: 2615～2622, 1994
12) 小栗豊子: 肺炎球菌の臨床細菌学的研究—臨床材料からの検出状況, 菌別分布, 薬剤感受性の推移—。Jpn. J. Antibiotics 39: 783～806, 1986
13) 嶋田甚五郎, 中塩哲士: 一次医療機関における呼吸器感染症由来分離菌の薬剤感受性。Chemotherapy 42: 1103～1113, 1994
14) 池本秀雄, 渡辺一巧, 森　健, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について(1995 年)。Jap. J. Antibiotics 50: 421～459, 1997
15) 猪狩　淳, 井上松久, 西野武志, 他: 臨床分離菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス (2 年次報告)。Jap. J. Antibiotics 51: 47～68, 1998
16) 山口惠三, 大野　章, 樫谷総子, 他: 日本国内 24 施設から分離された臨床分離 4,993 菌株のフルオロキノロン系抗菌薬を中心とした各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jap. J. Antibiotics 52: 75～92, 1999
17) Gootz T D, Zaniewski R P, Haskell S L, et al.: Activities of trovafloxacin compared with those of other fluoroquinolones against purified topoisomerases and gyrA and grlA mutants of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 43: 1845～1855, 1999
18) Witte W, Grimm H: Occurrence of quinolone resistance in *Staphylococcus aureus* from nosocomical infection. Epidemiol. Infect. 109: 413～421, 1992
19) Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al.: Methicillin–resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. J. Antimicrob. Chemother. 40: 135～136, 1997
20) 稲葉陽子, 平松敬一: バンコマイシンヘテロ耐性 *Staphylococcus aureus*. 医学のあゆみ 185: 300～303, 1998
21) Kliebe C, Nies B A, Meyer J F, et al.: Evolution of plasmid–coded resistance to broad–spectrum cephalosporins. Antimicrob. Agents Chemother. 28: 302～307, 1985
22) Quinn J P, Miyashiro D, Sahm D, et al.: Novel plasmid–mediated β–lactamase (TEM–10) conferring selective resistance to ceftazidime and aztreonam in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 33: 1451～1456, 1989
23) Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, et al.: Cloning and sequence of the gene encoding cefotaxime–hydrolyzing class A β–lactamase isolated from *Escherichia coli*. Antimicrob. Agents Chemother. 39: 2269～2275, 1995
24) 黒川博史, 柴田尚宏, 山田光夫, 他: CAZ 高度耐性の *K. pneumoniae* から分離された SHV–型 ESBL の遺伝子解析。第 45 回日本化学療法学会東日本支部総会, 東京, 1998
25) 黒川博史, 八木哲也, 柴田尚宏, 他: 第三世代セフェム薬耐性グラム陰性桿菌の予備調査。化学療法の領域 15: 1336～1343, 1999
26) Livermore D M, Yuan M: Antibiotic resistance and production of extended–spectrum β–lactamases amongst *Klebsiella* spp. from intensive care units in Europe. J. Antimicrob. Chemother. 38: 409～424, 1996

Susceptibility of clinical isolates from Japan to trovafloxacin and other antimicrobial agents

Keizo Yamaguchi[1], Shuichi Miyazaki[1], Fusako Kashitani[2], Morihiro Iwatani[2], Naoki Watanabe[3], Nobuyuki Uehara[3], Takeshi Sasaki[4], Katsumi Yoshida[4], Nobuko Sato[4], Hiroshi Yoshida[5], Yuji Imafuku[5], Koichi Wada[6], Jun Igari[7], Toyoko Oguri[8], Yoshio Kobayashi[9], Yasuhiro Katohno[9], Kyoichi Totsuka[10], Jingoro Shimada[11], Keiji Kanemitsu[11], Mitsuo Kaku[11#], Shinji Waki[12], Ikko Hashizume[13], Kiyoharu Yamanaka[14], Toshiharu Matsushima[15], Yoshihito Niki[15], Naoyuki Miyashita[15], Koichiro Yoshida[15], Sigeru Kono[16], Yoshitsugu Miyazaki[17], Junichi Matsuda[17], Yoichi Hirakata[17], Junko Ono[18], Tohru Takata[18], Toshiyuki Matsunaga[19] and Atsuko Nomura[19]

[1]Department of Microbiology, Toho University School of Medicine, 5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, Japan
[2]Department of Laboratory Medicine, Toho University School of Medicine
[3]Department of Laboratory Diagnosis, Sapporo Medical University
[4]Clinical Laboratory, Tohoku University School of Medicine
[5]Department of Clinical Laboratory Medicine, Fukushima Medical University
[6]Department of Internal Medicine, National Sanatorium Nishi Niigata Chuo Hospital
[7]Department of Clinical Pathology, Juntendo University School of Medicine
[8]Clinical Pathology, Juntendo University Hospital
[9]Division of Microbiology, Clinical Laboratories, Keio University School of Medicine
[10]Department of Infectious Disease, Tokyo Women's Medical University
[11]Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine
[12]Department of Surgery, Hamamatsu Medical Center
[13]Department of Chest Medicine, Hamamatsu Medical Center
[14]Department of Clinical Laboratory, Otemae Hospital
[15]Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
[16]Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
[17]Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University School of Medicine
[18]Department of Laboratory Medicine, Fukuoka University Hospital
[19]Central Research, Pfizer Pharmaceuticals Inc
[#]current address: Department of Molecular Diagnostics, Tohoku University Graduate School of Medicine

The susceptibility of 2,197 clinical isolates in Japan to trovafloxacin and other antimicrobial agents was determined by broth microdilution. Test strains were isolated from 1997 to 1999 from patients with bacterial infections other than urinary tract infections at 14 hospitals in Japan. The activity of trovafloxacin against gram-positive organisms was greater than that of ciprofloxacin, tosufloxacin, sparfloxacin, levofloxacin or cephems. MIC_{90} of trovafloxacin against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* was 0.03 μg/mL, of *Streptococcus pyogenes* 0.25 μg/mL, of *Streptococcus pneumoniae* 0.25 μg/mL and *Streptococcus agalactiae* 0.5 μg/mL. Trovafloxacin exhibited great activity against *S. pneumoniae*, regardless of penicillin resistance. Although trovafloxacin and other fluoroquinolones exhibited low activity against *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*, trovafloxacin (MIC_{90}, 2 μg/mL) was more active against *Enterococcus avium* than other agents. The activity of trovafloxacin (MIC_{90}s, 0.12 to 1 μg/mL) against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus vulgaris*, and *Morganella morganii* was comparable to or greater than that of cephems and imipenem. Trovafloxacin and other fluoroquinolones (MIC_{90}s, ≦0.015 to 0.06 μg/mL) exhibited great activity against *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae*. Fluoroquinolones (MIC_{90}s, 4 to 8 μg/mL) including trovafloxacin were more active against *Pseudomonas aeruginosa* than other agents. Trovafloxacin was the most active against *Bacteroides fragilis* with an MIC_{90} of 2 μg/mL.