

キノロン系抗菌薬の肺炎球菌に対する短時間殺菌効果の検討

¹第一三共株式会社 研究開発本部 生物医学研究所、
²第一三共株式会社 ワクチン事業部

○神田 裕子¹、井上 和恵²、奥村 亮¹、星野 一樹¹

【目的】レスピラトリーキノロン間での殺菌性に相違があるかを検証する目的で、呼吸器感染症の主要原因菌である肺炎球菌に対する短時間殺菌効果を検討した。

【方法】臨床分離された野生型肺炎球菌 計 4 株及び標的酵素の一つであるトポイソメラーゼ IV のキノロン耐性決定領域にアミノ酸置換を 1 ヶ所有する一アミノ酸変異型肺炎球菌 計 9 株を供試した。対数増殖期の菌株に、Sitafloxacin (STFX)、Levofloxacin、Moxifloxacin、及び Garenoxacin を健康成人での 1 回あたり最高用量（それぞれ 100、500、400、及び 400 mg）を投与した際の最高血漿中濃度 (C_{max}) 及びタンパク結合率を考慮したフリー体 C_{max} (fC_{max}) を作用させ、1 時間後の生菌数を測定した。薬剤による殺菌効果は、作用開始時と比較した生菌数減少度で判断した。

【成績】STFX では、 C_{max} 、 fC_{max} いずれの濃度を作用した場合も、作用 1 時間後に、野生型と一アミノ酸変異型肺炎球菌共に 3 log CFU/mL 以上の平均生菌数減少が認められ、STFX の初期殺菌効果は、いずれの条件においても対照キノロン系抗菌薬と比較して有意に高かった ($P < 0.01$)。STFX と対照キノロン系抗菌薬との殺菌効果の差は、野生型よりも一アミノ酸変異型肺炎球菌でより大きくなる傾向が認められた。さらに、野生型の親株と本株から実験的に作製された一アミノ酸変異株を用いて検証した結果、対照キノロン系抗菌薬では親株と比較して一アミノ酸変異株で有意に生菌数減少度が低下した ($P < 0.05$) が、STFX では両株間の差は小さかった。

【結論】STFX の C_{max} 、 fC_{max} 作用時の肺炎球菌に対する短時間殺菌効果は、対照キノロン系抗菌薬と比較して高く、さらに一アミノ酸変異の影響を受けにくいことより、STFX は肺炎球菌を原因菌とする感染症に対し、速やかな除菌効果を示す可能性が示唆された。

会員外共同研究者：田辺美穂¹⁾

Hollow fiber system を用いた *in vitro* 血中濃度 simulation によるレボフロキサシン注射剤とメロペネムの緑膿菌に対する併用効果

¹第一三共株式会社 研究開発本部 生物医学研究所、
²第一三共株式会社 ワクチン事業部

○魚山 里織¹、吉田 久美²、神田 裕子¹、星野 一樹¹

【目的】緑膿菌による呼吸器感染症は難治性であることが多く、第一選択薬として使用されているカルバペネム系抗菌薬でも治療が困難となる場合がある。今回、*in vitro* ヒト血中濃度 simulation により、メロペネム (MEPM) が単剤では治療効果が低いと想定される緑膿菌に対して、レボフロキサシン (LVFX) を併用する殺菌効果について単剤作用時と比較検討した。

【方法】臨床分離緑膿菌、6 株 (MEPM MIC: 2~16 μ g/mL、LVFX MIC: 2 μ g/mL) を供試した。これらの株に対する *in vitro* チェッカーボード法による MEPM 及び LVFX 併用時の minimum FIC index は 0.625~1 であった。Hollow fiber system (HFS) を用いた *in vitro* ヒト血中濃度 simulation model により、MEPM 1000 mg の 1 日 3 回点滴投与 (tid) 時、LVFX 500 mg の 1 日 1 回点滴投与 (qd) 時、及び 2 薬剤併用時のヒト血漿中濃度推移を HFS 内で 24 時間再現し、薬剤作用中及び作用後の生菌数推移を測定した。

【成績】いずれの菌株でも MEPM 作用後に殺菌効果が認められたが、菌は検出限界 (100 CFU/mL) 以下に減少することはなく、その後再増殖が確認された。LVFX 単剤作用時は、全ての菌株で薬剤作用後に速やかな殺菌効果が確認され、菌は検出限界以下まで減少したが、6~10 時間以降再増殖が確認された。一方、MEPM と LVFX の 2 薬剤併用時は、いずれの菌株においても両剤単剤作用時を上回る併用殺菌効果が認められ、菌は検出限界以下まで殺菌された。特に、MEPM の MIC:2 及び 4 μ g/mL の株では、薬剤作用 24 時間後まで再増殖は確認されなかった。

【結論】MEPM 1000 mg tid と LVFX 500 mg qd を併用することで、単剤作用時と比較して高い殺菌効果が認められた。また、今回の供試株は FIC index では相乗効果ありと判断されなかった株であるが、より臨床に近い条件で 2 剤の高い併用殺菌効果が確認されたことから、臨床においても MEPM と LVFX を併用することで治療効果を高める可能性が示唆された。