

Sitafloxacin およびその他 newquinolone 系抗菌薬の呼吸器感染症由来株に対する殺菌作用に関する検討

¹東邦大学医学部看護学科 感染制御学

○小林 寅喆¹、金山 明子¹、長谷川 美幸¹、池田 文昭¹

1980 年代に newquinolone (NQ)系抗菌薬が開発され、その後改良を重ねた NQ 系薬が臨床で応用され効果をあげてきた。しかしその一方で、泌尿器感染症由来の腸内細菌を代表するグラム陰性菌や上下気道感染症由来の *S. aureus*、*S. pneumoniae* などのグラム陽性球菌における NQ 系薬に対する耐性化が問題となっている。Sitafloxacin は NQ 系抗菌薬の中では新しく開発され、作用機序として DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV の両酵素に高い親和性を有することから、各種 NQ 系薬耐性菌に対しても効果が期待されている。

今回我々は STFX の細菌学的効果を検証する一環として、呼吸器感染症由来の主要起炎菌に対する殺菌作用に関して基礎的検討を行った。試験菌として各種耐性機構を有する *S. pneumoniae* (PRSP, MLr, NQr)、*H. influenzae* (BLNAR, BLPACR, NQr)、*S. aureus* (MRSA, NQr)を用い、3 種の NQ 系抗菌薬 (STFX、GRNX、LVFX)の C_{max} および C_{max} から 4 時間後血中濃度(C_{max}4)における 8 時間までの経時的殺菌曲線を測定した。その結果、quinolone 系薬耐性遺伝子変異を有する一部の菌株を除き、いずれの試験抗菌薬の C_{max} および C_{max}4 で経時的な殺菌が見られ、STFX は他の薬剤に比べ短時間で殺菌する傾向が認められた。*gyrA* および *gyrA+parC* 変異を有する *S. pneumoniae*に対しても STFX は他の薬剤に比べ短時間で殺菌し、*gyrA* および *parC* に複数変異を有する *H. influenzae* に対しても同様な傾向であった。

以上の成績から STFX は NQ 系薬耐性遺伝子変異を有する菌株に対しても、*S. aureus*を除き、強い殺菌力を有することから臨床におけるレスピラトリーキノロンとして有用性が期待される。これらの殺菌力に関する検討を含め報告する。

フルオロキノロン系薬耐性 *Proteus mirabilis* の耐性機序

¹帝京大学 医学部 微生物学講座、²北里大学 医学部 微生物学

○中野 竜一¹、岡本 了一²、上田 たかね¹、祖母井 庸之¹、菊地 弘敏¹、越尾 修¹、丹生 茂¹、斧 康雄¹

【目的】 フルオロキノロン系薬 (FQ) はその広い抗菌スペクトルと高い抗菌効果から感染症治療において重要である。FQ に対する耐性菌の出現はその治療薬選択において懸念される問題となっている。ここでは尿路感染症などの原因菌とされる *Proteus mirabilis* について、その耐性機序を特にキノロン耐性決定領域 (QRDR) の変異から明らかにした。【方法】 (1) レボフロキサシン (LVFX) を FQ の代表とし、2000 年以降関東の医療施設から分離された *P. mirabilis* についてその耐性率 (LVFX ≥ 4) を算出した。(2)臨床より分離された *P. mirabilis* について LVFX の MIC を CLSI に従って測定した。(3) LVFX の MIC が $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ から $512 \mu\text{g/ml}$ を示すそれぞれの菌株について、FQ 耐性の主因となる DNA ジャイレース遺伝子 *gyrA*、*gyrB* およびトポイソメラーゼ IV 遺伝子 *parC*、*parE* の DNA 塩基配列を決定し、QRDR のアミノ酸置換の有無を確認した。【結果、考察】 (1)2000 年以降 *P. mirabilis* において FQ 耐性菌が徐々に増加していたことが判った。2004 年では既に 20%以上と高い検出率であり、そのほとんどが同時にセフェム系薬にも耐性を示していた。(2)LVFX に対する MIC ごとの QRDR を比較したところ、感受性 (MIC, $\leq 0.06-4 \mu\text{g/ml}$)、中等度耐性 (MIC, $8-16 \mu\text{g/ml}$)、高度耐性 (MIC, $32-256 \mu\text{g/ml}$)、超高度耐性 (MIC, $512 \mu\text{g/ml}$) によってそれぞれ特有のアミノ酸置換を示していた。感受性株と比較すると、中等度耐性では GyrA、GyrB、ParC、ParE に 1 箇所ずつ、高度耐性では GyrA、ParE に 2 箇所ずつと ParC に 1 箇所、超高度耐性では GyrA に 2 箇所、GyrB、ParC、ParE に 1 箇所ずつ変異が確認された。QRDR にアミノ酸置換が蓄積されることによって LVFX に対して高度耐性化することが明らかになった。

共同研究協力者：阿部 美知子 (北里大学 医療衛生学部 臨床化学)