

耳鼻咽喉科由来主要検出菌のニューキノロン剤耐性

鈴木賢二 小関晶嗣 宮本直哉 馬場駿吉

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

杉山和子

国家公務員等共済組合連合会名城病院耳鼻咽喉科

岸田捷美

名古屋市立大学付属病院中検細菌検査室

西山泰暢

国家公務員等共済組合連合会名城病院中検細菌検査室

Resistance Against New Quinolones of Major Bacteria Isolated from Otolaryngological Infectious Diseases.

Kenji SUZUKI, Masashi OZEKI, Naoya MIYAMOTO, Shunkichi BABA
Department of Otolaryngology, Nagoya City University Medical School

Kazuko SUGIYAMA
Department of Otolaryngology, Meijo Hospital

Katsumi KISHIDA
Section of Bacteriology, Nagoya City University Hospital

Yasunobu NISHIYAMA
Section of Bacteriology, Meijo Hospital

New quinolones are among the most frequently administered antibacterial agents for otolaryngological infectious diseases because of their broad antibacterial activity and good tissue absorption.

We study the effectiveness of new quinolones [Ofloxacin(OFLX): '92/4-'96/9 at our department ; Norfloxacin(NFLX): '92/4-'95/3 and Levofloxacin (LVFX): '95/4-'96/9 at Meijo Hospital] against isolated major bacteria. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) showed 93% resistance to OFLX, 73% to NFLX, and 50% to LVFX. The antibacterial effect against *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) was 72% with OFLX and 100% with NFLX and LVFX.

LVFX was effective against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*.

We also examined the resistance of isolated strains to Ciprofloxacin, LVFX, OFLX, Sparfloxacin and Tosufloxacin between April and September 1996. MRSA showed more than 90% resistance to the tested new quinolones. The antibacterial effect against *Staphylococcus epidermidis* was from 55% to 73% with the new quinolones. *P.aeruginosa* showed 28.6% resistance to the tested new quinolones.

We conclude that new quinolones effective against otolaryngological infectious diseases with the exception of those caused by MRSA and can be administered new quinolones after careful consideration of bacterial resistance and period of use.

はじめに

キノロン剤が発見されてから30年以上が過ぎ、これまでに十数種が開発され、そのうち多くのものが本邦由来のものであることは注目に値する。1978年頃よりそれまでのグラム陰性菌のみならずグラム陽性菌その他にも抗菌活性を有するいわゆるニューキノロン剤が開発され始め、その幅広い抗菌活性と良好な組織移行からニューキノロン剤は耳鼻咽喉科領域において最も繁用される薬剤の1つとなっている。しかし近年ニューキノロン剤に対する耐性化が *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*)¹⁾ や *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*)²⁾ 等で問題と成り始めており、耐性化の機序についても、*S.aureus* ではキノロン排出ポンプの亢進・DNA ジャイレース遺伝子の変異・トポイソメラーゼIV 遺伝子の変異などが明かとなってきた³⁾。今回、当教室および関連病院耳鼻咽喉科において検出された主要な菌のニューキノロン剤に対する感受性の検討を行ったのでその詳細を報告する。

対象と方法

1. 1992年4月1日より1996年9月30日までの4年6か月間の名古屋市立大学耳鼻咽喉科における主な臨床分離菌の Ofloxacin (OFLX) に対する感受性の年次推移につき検討した (Table 1)。

2. 国家公務員等共済組合連合会名城病院耳鼻咽喉科における主な臨床分離菌の Norfloxacin (NFLX) (1992年4月1日より1995年3月31日まで) および Levofloxacin (LVFX) (1995年4月1日より1996年9月30日まで) に対する感受性の年次推移について検討した (Table 2)。

3. 1996年4月1日より1996年9月30日までの名古屋市立大学耳鼻咽喉科における主な検出菌の各種ニューキノロン剤; Ciprofloxacin

Table 1 Transition of susceptible bacteria against OFLX (%)

	'92.4-	'93.4-	'94.4-	'95.4-	'96.4-9
Strains	103	117	63	75	27
S	83	89	94	95	96
MSSA	I 15	7	3	4	0
R	2	4	3	1	4
Strains	63	75	41	70	31
S	16	13	10	11	7
MRSA	I 14	0	2	3	0
R	70	87	88	86	93
Strains	5	3	7	5	4
S	60	100	86	80	100
S.pneumoniae	I 20	0	14	20	0
R	20	0	0	0	0
Strains	47	35	30	21	7
S	17	29	17	29	72
P.aeruginosa	I 34	48	46	47	14
R	49	23	37	24	14

OFLX: ofloxacin; MSSA: Methicillin-susceptible *S. aureus*; MRSA: Methicillin-resistant *S. aureus*; S: susceptible; I: intermediate; R: resistant

Table 2 Transition of susceptible bacteria against Norfloxacin and Levofloxacin (%)

	Norfloxacin			Levofloxacin	
	'92.4-	'93.4-	'94.4-	'95.4-	'96.4-
Strains	147	145	172	129	103
MSSA	S 71	68	91	97	95
	I 24	26	5	1	0
	R 5	6	4	2	5
Strains	38	18	33	15	20
MRSA	S 34	17	24	67	50
	I 24	11	3	0	0
	R 42	72	73	33	50
Strains	7	0	6	1	27
S.pneumoniae	S 57		100	100	100
	I 0		0	0	0
	R 43		0	0	0
Strains	98	99	144	98	69
S.epidermidis	S 81	75	78	87	78
	I 10	8	3	4	12
	R 9	17	19	9	10
Strains	21	19	22	22	15
P.aeruginosa	S 86	100	100	86	100
	I 10	0	0	5	0
	R 4	0	0	9	0
Strains	94	82	100	105	84
H.influenzae	S 99	100	100	100	100
	I 0	0	0	0	0
	R 1	0	0	0	0
Strains	8	27	59	42	21
M.catarrhalis	S 100	93	100	100	100
	I 0	4	0	0	0
	R 0	4	0	0	0

S: susceptible; I: intermediate; R: resistant

Table 3 Percentage of susceptible bacteria against new quinolones

Organism	New quinolones				
	(strains)	CPFV	LVFX	OFLX	SPFX
S.aureus					
MSSA (27)	96	96	96	96	96
MRSA (31)	7	7	7	3	7
S.pneumoniae (6)	100	100	100	100	100
S.pyogenes (3)	100	100	100	100	100
α-Streptococcus (38)	97	97	97	97	97
S.epidermidis (11)	64	73	64	73	55
P.aeruginosa (7)	71	71	71	71	71
H.influenzae (1)	100	100	100	100	100
M.catarrhalis (1)	100	100	100	100	100

MSSA: Methicillin-susceptible *S. aureus* ;
 MRSA: Methicillin-resistant *S. aureus* ;
 CPFV: ciprofloxacin; LVFX: levofloxacin; OFLX: ofloxacin;
 SPFX: sparfloxacin; TFLX: tosufloxacin

cin (CPFV), LVFX,
 OFLX, Sparfloxacin (SPFX),
 Tosufloxacin (TFLX) に対する感受性につ

き検討した (Table 3).

検体は栄研シードスワブ 2 号を用い無菌的に採取し、それぞれの施設の中央検査室細菌部門で細菌学的検討を行った。感受性測定法は名古屋市立大学においては1996年4月までは栄研3濃度ディスク法を用い、それ以降は微量液体希釈法 (Sceptor system; Becton Dickinson, MD) を用いて測定を行い、CPFV, LVFX, OFLX, SPFX, TFLX に対する感受性測定はKBディスク法 (Becton Dickinson, MD) を用いた。名城病院ではKBディスク法 (Becton Dickinson, MD) を用いた。

結 果

1. 名古屋市立大学耳鼻咽喉科における主な検出菌のOFLXに対する感受性の年次推移 (Table 1)

グラム陽性菌では、OFLX に対してMethicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) はほぼ95%が感受性菌で若干増加気味であるが、Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) は耐性化が進んでおり、感受性菌は7%にまで減少している。*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) はほとんど耐性株は認められず、グラム陰性菌の*P. aeruginosa* は近年耐性菌は減少しており、感受性菌は20%以上となり改善傾向にあるように思われた。

2. 名城病院耳鼻咽喉科における主な検出菌のNFLXあるいはLVFXに対する感受性の推移 (Table 2)

グラム陽性菌ではMSSAはNFLX に対し68%から91%が感受性菌であり、LVFX には95%以上の感受性を示したが、MRSA ではNFLX に対し感受性菌は34%から24%へと減少し、LVFX には67%と50%の感受性を示し、若干耐性化が進んでいる様に思われた。*S. pneumoniae* はNFLX, LVFX いずれにも良好な感受性を示し、*Staphylococcus*

epidermidis (*S.epidermidis*) は NFLX, LVFX いずれにも 80% 前後の感受性を示し、近年やや感受性が低下しているようである。一方グラム陰性菌では *P.aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*), *Moraxella catarrhalis* (*M.catarrhalis*) 等は NFLX, LVFX のいずれに対しても良好な感受性を示した。

3. 名古屋市立大学耳鼻咽喉科における検出菌の各種ニューキノロン剤に対する感受性 (Table 3)

各種ニューキノロン剤 (CPFX, LVFX, OFLX, SPFX, TFLX) に対する耳鼻咽喉科由来検出菌の感受性の検討では、グラム陽性菌の MSSA 27 株ではいずれの薬剤に対しても感受性菌は 96.3% で、MRSA 31 株では SPFX のみ 3.2% が感受性菌でその他はいずれも 6.5% が感受性菌であった。*S.pneumoniae* と *Streptococcus pyogenes* は株数は少ないがいずれも 100% の感受性を示した。また α -*Streptococcus* 38 株では 97.4% と良好な感受性を示した。さらに *S.epidermidis* 11 株ではに対する 54.5% から LVFX と SPFX に対する 72.7% と感受性菌はやや幅広く分布した。グラム陰性菌では *P.aeruginosa* が 71.4% と比較的良好的な感受性を示し、検討株数は少ないが *H.influenzae*, *M.catarrhalis* の感受性は良好であった。

考察ならびにまとめ

ニューキノロン剤はその有効菌種の範囲や薬剤組織移行の良さから成人の耳鼻咽喉科領域感染症に繁用されており、併用薬・日光過敏等に注意すればその有用性も高いといえる。近年内科領域⁴⁾あるいは泌尿器科領域⁵⁾においてキノロン系抗菌剤に対する耐性菌増加が問題となっているが、われわれの領域では耐性化についてはこれまで臨床的にもあまり問題にならず、ほとんど検討されていない。今回われわれは耳鼻

咽喉科領域材料由来の検出菌のニューキノロンに対する耐性の現況を把握するため、OFLX, NFLX, LVFX に対する感受性の年次推移を過去 4. 5 年間について検討し、併せて最近 6 か月間の当科由来の検出菌の CPFX, LVFX, OFLX, SPFX, TFLX に対する感受性を検討した。その結果ニューキノロン剤に対し MRSA の耐性化がかなり進んでいることが判明した。OFLX に対しては耐性菌の割合は 1992 年の 84% から 1996 年の 93% へと増加し、NFLX では 70% 以上、LVFX では 50% に耐性菌が増加した。その他のニューキノロン剤に対しても 90% 以上が耐性であった。

角田ら⁵⁾は 1995 年の OFLX 耐性 MRSA は 68.3% であったと述べており、われわれのデータはそれ以上に耐性化が進んでいることを示している。特に慢性中耳炎の耳漏遷延例の起炎菌として MRSA が多い⁶⁾ことより、その治療には注意を要すると言える。その他 MSSA, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis* はいずれのニューキノロン剤に対しても良好な感受性を示しており年次変化も少ないと考えられた。*S.epidermidis* では検討したニューキノロン剤に対して 20% - 45% の耐性を認めた。*P.aeruginosa* は OFLX, NFLX, LVFX に対し近年感受性菌が若干増加気味であると思われ、いずれのニューキノロン剤に対しても 70% 以上の感受性を示した。さらに最近われわれは一部のニューキノロン剤が細菌 Biofilm の破壊作用を持つことを見出し⁷⁾、Biofilm が原因となる難治性感染症に対するニューキノロン剤の有用性が示唆されている。

以上より耳鼻咽喉科領域においては、現時点では MRSA 以外はニューキノロン剤は比較的有効であり、適応と感受性および使用期間を充分勘案して使用すれば徒に耐性菌を増加させることはないと思われた。MRSA についてはニューキノロン剤はほとんど無効と考えられ、MRSA 検出時は感受性を有する至適抗菌剤を

使用するべきと考える。

参 考 文 献

1) Shalit I, Berger SA, Gorea A, Frimerman H: Widespread quinolone resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates in a general hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 33:593-594, 1989.

2) 小野寺昭一: 尿路カテーテル留置患者におけるニューキノロン耐性緑膿菌の発現と耐性化防止策. *Chemotherapy* 41:140-141, 1993.

3) 小島毅, 山岸純一, 小山田義博, 吉田博明, 服部宏昭, 中村信一, 井上松久: 新規 DNA gyrase 類似キノロン耐性遺伝子. *日治療会誌* 43 : 482, 1

995.

4) 永武毅: 呼吸器感染症における耐性菌防止対策. *Chemotherapy* 41:137-138, 1993.

5) 角田卓也, 谷村弘: 最近のグラム陽性球菌の薬剤耐性化 (第1報) 近畿地方における MRSA に関するアンケート調査成績. *感染症誌* 71 : 885-889, 1997.

6) 鈴木賢二, 馬場駿吉: 中耳炎と MRSA. *日耳鼻感染* 12 : 244-248, 1994.

7) 小関晶嗣, 渡部啓孝, 宮本直哉, 鈴木賢二, 馬場駿吉: Levofloxacin の細菌 Biofilm 産生におよぼす影響. *日耳鼻感染* 15:31-36, 1997.

質 疑 応 答

質問 新川 敦 (東海大)

MRSAの中でMICが $25 \mu g/ml$ 以下であれば, OFLXの点耳液が有効であると考え, 使用するようになっているが, MRSAのMIC $25 \mu g/ml$ 以下のものはどの位あったのか.

応答 鈴木賢二 (名市大)

御指摘の如く点耳液による局所投与は高濃度の薬液を局所に到達できるので, 感受性でI. Rと判定された症例でも良好な臨床効果が期待できる可能性は充分あります.

OFLXのMRSAに対するMIC $25 \mu g/ml$ 以下の割合は不明です.

追加 鈴木立俊 (北里大)

当科のデータでは, MRSA に対する OFLX のMIC はMIC₅₀で $4 \mu g/ml$, MIC₁₀₀ は $16 \mu g/ml$ であった.

連絡先: 鈴木賢二
 〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1
 名古屋市立大学医学部
 耳鼻咽喉科学教室
 TEL 052-853-8256 FAX 052-851-5300