
ランチョンセミナー

耳鼻咽喉科領域における主要起炎菌の耐性化とフルオロキノロン系抗菌薬の適正使用を検証する ～より有効な levofloxacin の投与方法から sitafloxacin の作用まで～

小林 寅 喆

東邦大学医学部看護学科 感染制御学

Emergence of antimicrobial resistance in major pathogens seen in ENT medicine and the appropriate administrate of fluoroquinolones

-An overview from the most effective administration of levofloxacin to the antibacterial properties of sitafloxacin-

Intetsu KOBAYASHI

Department of Infection Control and Prevention, School of Nursing, Faculty of Medicine, Toho University

The appropriate use of antimicrobial agents plays a very important role in prevention of antimicrobial resistance. Selection is an inevitable outcome of the interaction of a bacteria and an antimicrobial agent. This selection is accelerated based on the exposure to antimicrobial agents although the frequency of selection can vary among bacteria.

The major pathogens in medical specialty of ear, nose and throat are *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. It has been experimentally proven that mutations conferring resistance to macrolides and fluoroquinolones develop when these pathogens are exposed to these antimicrobial agents.

On the other hand, accurate diagnosis of infectious diseases prior to initiating followed by effective antimicrobial agents can minimize the emergence of resistance. Correctly identifying the pathogen causing the infection followed by a Pharmacokinetics – Pharmacodynamics approach to antimicrobial therapy is critical in ensuring successful treatment.

In this section, we will review how antimicrobial resistance develops as well as appropriate

administrate of antimicrobial agents using levofloxacin as well as the rapid bactericidal activity of sitafloxacin.

はじめに

先進諸国では優れた抗菌薬の開発によって強病原菌による感染症は明らかに減少した。しかしその一方で、高齢化や医療環境の変化によって弱毒菌による日和見感染症へと変化した。これに関連して抗菌薬耐性菌の問題は現代の感染症において大きな問題となっている。

耳鼻咽喉科領域においても例外なく、各種起炎菌の抗菌薬耐性化は深刻な問題である。特に慢性疾患における起炎菌の耐性率は高く、抗菌薬治療に難渋することも少なくない。

本項では耳鼻咽喉科領域における主要起炎菌の抗菌薬耐性化および耐性菌を増やさない抗菌薬の使用方法について述べる。さらに新しく開発されたキノロン系抗菌薬である sitafloxacin の殺菌作用に関する検討の一部を報告する。

抗菌薬耐性化¹⁾

細菌は抗菌薬と接触することによって必ず耐性菌が選択され、特に頻回接触することによって、その頻度は高くなる。ただし、その頻度は細菌種や抗菌薬の種類によっても異なる。現在、病院内や市中に多く存在する各種抗菌薬耐性菌も臨床の現場で多く用いられてきた抗菌薬によって選択された菌株がほとんどである。以下に耳鼻咽喉科領域における主要起炎菌の各種抗菌薬耐性化について実験的検証を含め述べる。

S. pneumoniae のマクロライド系薬耐性化

Clarithromycin (CAM) の MIC が全て 0.12 μ g/mL 以下の感受性に分類される臨床分離 *S. pneumoniae* 8 株を用いて同薬を連続接触させ実験を行った結果を示す。CAM を 1/2 MIC 含有血液寒天培地で試験菌 8 株を培養し十分に発育がみられた菌株に対して 2 倍の CAM 濃度を含む培地で培養し、この操作を繰り返し、段階的に培地

中濃度を上げていく方法によって行った。その結果、Table 1 に示す通り No.3 株を除き 15 回の継代培養によって MIC 値が上昇することがわかる。1 株を除き全ての菌株が 15 回の継代培養までに CAM の MIC が 8 μ g/mL または 64 μ g/mL 以上まで上昇し耐性化した。これらの耐性化した菌株の耐性化機序を調べた結果、No.8 株を除き、何らかの遺伝子変異または前述の *ermB* または *mefA* 遺伝子が関与していることが明らかとなった。すなわち、マクロライド系薬耐性に関与していると言われているリボソーム RNA の Domain V の 2058 番目のアミノ酸が A (アラニン Ala) から T (トレオニン Thr) へ変異または 2059 番目のアミノ酸が A (アラニン Ala) から G (グリシン Gly) へ変異が確認された。しかし、No.8 のように調べた限りでは、いずれの変異もなく耐性化している例も認められ、他の要因が関与しているものと考えられる。

耐性菌を増やさない抗菌薬使用

前述の通り細菌は抗菌薬との接触によって耐性化し、MIC 付近 (以下) の濃度でその影響は大きいことが考えられる。よって、適正な抗菌薬を用いた適切な感染症治療が求められる。耐性菌防止の CDC のキャンペーン²⁾でも示されていると

Table 1 MIC increase and amino acid change for 8 strains of *S. pneumoniae* after 15-times exposure to sub-MIC of clarithromycin

Strain no.	CAM MIC (μ g/mL)		Domain II		Domain V		<i>mefA</i>	<i>ermB</i>
	Before	After	A752 del.	A2058	A2059	C2610 C2611		
1	0.03	>64	-	T2058	-	-	-	-
2	0.03	>64	-	T2058	-	-	-	-
3	0.06	0.06	-	-	-	-	-	-
4	0.03	64	-	-	G2059	-	-	-
6	0.12	>64	-	-	-	-	-	+
8	0.03	>64	-	-	-	-	-	-
9	0.03	>64	-	T2058	-	-	-	-
10	0.12	8	-	-	-	-	+	-

おり耐性菌を増やさないための抗菌薬治療には大きく2つ、“真の起炎菌に”対する“抗菌薬の適正使用”である。まず、“真の起炎菌に”ついては定着菌や汚染菌と起炎菌を明確に区別する必要がある。起炎菌を知るためには微生物検査が必須で、検査材料の採取工程から起炎菌検出に大きく影響する。特に適切な検体の採取と処理までの時間は起炎菌検出に著しい影響を与え、耳鼻咽喉科領域における主な起炎菌である *S. pneumoniae* や *H. influenzae* の検出には検体採取から培養まで1~2時間が限界であり、それ以上は常在菌などの過増殖や、起炎菌の減少・死滅により検出が困難となることが示されている³⁾。

一方、効果的な感染症治療における抗菌薬適正使用には抗菌薬の2つの特性である、細菌に対する作用 (Pharmacodynamics : PD) とヒトへの体内移行性 (Pharmacokinetics : PK) に基づく投与を行う必要がある。ひとつめの細菌に対する作用について、抗菌薬は濃度依存性と時間依存性の2つに大きく分かれる (Fig. 1)。濃度依存性の抗菌薬は濃度を高くすればするほど細菌に対する殺菌力が強く働き、逆に時間依存性の抗菌薬は高い濃度でも殺菌力に相応の影響はなく、細菌の発育を阻止する濃度を維持する必要がある。濃度依存性タイプの抗菌薬はフルオロキノロン系薬やアミノ配糖体系薬などで、 β -ラクタム系薬やマクロライド系薬などは時間依存性タイプに大別される。このような抗菌薬特性と治療効果が相関するパラメーターがPK-PD理論として応用されている。

抗菌薬はヒトに投与すると時間とともに血中濃度が上昇し、ピークを迎え、その後体外へ排泄されるため、濃度は次第に減少する。この時のピークを最高血中濃度 (Cmax)、投与した抗菌薬が当該細菌に対するMIC以上の濃度を維持する時間をTime above MIC (TAM)、そして血中濃度推移曲線の面積をArea under curve (AUC)として起炎菌に対するMICとの比によって投与抗菌薬の治療効果の指標とされている。例えば濃度依存性の抗菌薬であればCmax/MICが高いほど治療効果が期待できることから、この指標を根拠に投与方法を決める。すなわち可能な限り一回に高用量を投与する。最近、levofloxacin (LVFX)の投与方法が100mg、3回/日から500mg、1回/日に変更した理由がPK/PD理論に基づいたものである。Table 2に神田ら⁴⁾が報告したヒト血中シュミレーションモデルにおけるLVFXの各種肺炎球菌に対する殺菌作用についてまとめたものを示した。

LVFXのMICが0.5 μ g/mLの菌株に対しては100mgを一日に3回投与した血中濃度を想定したケースと500mgを1回のケースでは両方ともに殺菌傾向にあるが、LVFXのMICが1.1 μ g/mLを超えると前者の血中濃度推移では一時殺菌傾向にあるがその後再び増殖することが示されている。さらにレボフロキサシンのMICが1.3-1.5 μ g/mLの菌株に対しては100mg、3回と500mg、1回のケースでは前者はほとんどが静菌的でその殺菌作用に差がみられている。このような血中濃度

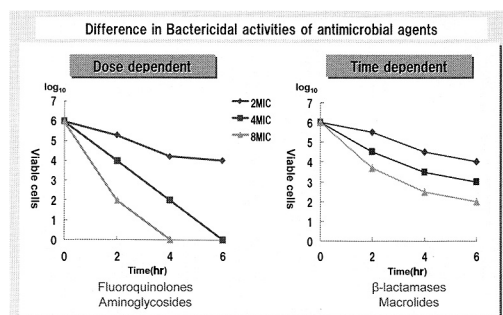


Fig. 1 Bactericidal activities of antimicrobial agents

Table 2 Bactericidal activity of LVFX in clinical isolates of *S. pneumoniae* after simulating blood concentration

MIC of LVFX (μ g/mL)	100mg(t.i.d)	500mg(q.d.)
0.5	↓	↓
1.1	↔	↓ →
1.3~1.5	→	↓ →

参 考 文 献

- 1) 小林寅吉著：読めばわかる！耐性菌のお話し、ヴァンメディカル、東京、2012
- 2) CDC：Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings
http://ds-pharma.jp/medical/gakujutsu/infection/cdc/pdf/2007_07.pdf (2011/12/19)
- 3) Baron EJ, Thomson Jr. BR：16. Specimen Collection, Transport, and Processing：Bacteriology, Versalovic J ed Manual of Clinical Microbiology 10th ed. American Society for Microbiology Washington DC, 2011, p228-271
- 4) 神田裕子他：In vitro 血中濃度シュミレーションモデルを用いた *Streptococcus pneumoniae* および *Escherichia coli* 耐性化防止のための levofloxacin の至適投与方法の検討、日本化学療法学会雑誌、57：1-14,2009

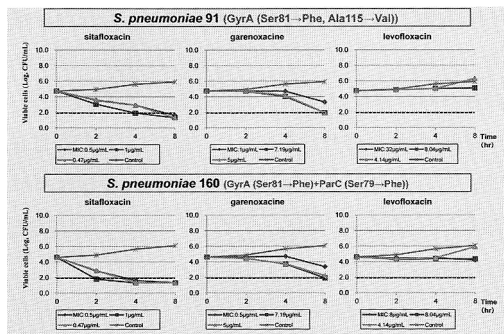


Fig. 2 Bactericidal activities of quinolones against clinical isolates of *S. pneumoniae*

を想定した実験からも LVFX の用量依存性に基づく効果的な投与方法が理解できる。

このように感染症治療において耐性菌を増やさない抗菌薬療法は、起炎菌を正しく見極めたうえでその感染巣における移行濃度と起炎菌に対する作用を考慮し行うことで最大限の効果と耐性菌抑制が可能となる。

Sitafloxacin (STFX) の殺菌作用

紙面の都合上、肺炎球菌に対する STFX の殺菌作用に関する検討の一部を示す (Fig. 2)。

近年問題となっているキノロン耐性決定領域に遺伝子変異を有する肺炎球菌 2 株に対する STFX, garenoxacin (GRNX), LVFX の 1 MIC, 最高血中濃度 (STFX：1.0 μ g/mL, GRNX：7.19 μ g/mL, LVFX8.04 μ g/mL) および最高血中濃度から 4 時間後の血中濃度 (STFX：0.47 μ g/mL, GRNX:5.0 μ g/mL, LVFX:4.14 μ g/mL) を想定して調製した培養液中で 2, 4, 8 時間後の生菌数を測定した。その結果 STFX はいずれの濃度においても GRNX, LVFX に比較して短時間で殺菌し得ることが明らかとなった。すなわち、これらの強い殺菌作用が優れた臨床効果を裏付けているものと思われた。今後これらの殺菌作用を含め耐性菌抑制のための適正な投与方法を検討していく必要がある。

連絡先：小林寅吉
〒143-0015
東京都大田区大森西4-16-20
東邦大学医学部看護学科 感染制御学
E-mail kobatora@med.toho-u.ac.jp