

大津喜子 論文内容の要旨

主 論 文

In Vivo Efficacy of a New Quinolone, DQ-113, against *Streptococcus pneumoniae* in a Mouse Model

(マウス肺炎モデルにおける肺炎球菌に対するニューキノロン, DQ-113 の効果)

Yoshiko Otsu, Katsunori Yanagihara, Yuichi Fukuda, Yoshitsugu Miyazaki, Kazuhiro Tsukamoto, Yoichi Hirakata, Kazunori Tomono, Jun-ichi Kadota, Takayoshi Tashiro, Ikuo Murata, and Shigeru Kohno

Antimicrobial Agent and Chemotherapy, 2003 Vol.47, No.12, p.3699-3703

長崎大学大学院医学研究科 新興感染症病態制御学系 専攻
(指導教授：河野 茂 教授)

- 諸 言 肺炎球菌は肺炎などの呼吸器感染症ならびに髄膜炎や敗血症などの重要な原因菌である。近年ペニシリン耐性肺炎球菌 (Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*:PRSP) が増加しており、臨床的に大きな問題となっている。我々が実施した肺炎球菌性肺炎 300 例の臨床的検討でも、耐性菌群では感受性菌群に比べ、第一選択薬が変更される頻度が高くかつ治療期間が遷延することが明らかになった。このような状況で、耐性肺炎球菌に有効な抗菌薬の開発が進められている。DQ-113 は新規フルオロキノロンであり、耐性肺炎球菌などのグラム陽性菌に対して優れた抗菌活性を有している。我々は、マウス肺炎球菌性肺炎モデルを用いて、DQ-113 の有用性を細菌学的ならびに病理組織学的に評価した。臨床効果を反映するとされる抗菌薬の薬物動態パラメータ (PK/PD パラメータ) との相関性も併せて解析し、DQ-113 の有用性を検討した。
- 方 法 長崎大学医学部附属病院で分離された臨床分離株、Penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae*:PSSP および PRSP

を用い、マウスに経鼻的に肺炎球菌を接種し肺炎モデルを作成した。菌接種 24 時間後より DQ-113、GFLX、CPFX それぞれ 10mg/kg およびコントロールとして生食を 1 日 2 回、2 週間腹腔内に注射し生存率を比較し、また投与量を変え各々の薬剤の ED₅₀ (50%有効量) を求めた。PSSP、PRSP 感染マウスの肺を治療後に摘出し肺内生菌数を測定し、細菌学的検討を行った。また PRSP 感染マウスにおいて薬剤投与後の血清、肺内の濃度を経時的に測定し、薬物動態学的検討も行った。

結 果 PSSP および PRSP 感染マウスにおいて感染 14 日後の DQ-113 投与群の生存率は 80%であり、GFLX 治療群、CPFX 治療群、無治療群では 0~10%であった。細菌学的検討では PSSP および PRSP 感染マウスにおいて DQ-113 投与群の肺内菌数は検出限界以下であり、DQ-113 は PSSP、PRSP 感染マウス両方において有意に生存率を向上させ ($P<0.001$)、肺内菌数を著明に減少させた ($P<0.01$)。ED₅₀ による評価では PSSP 感染マウスにおいて DQ-113 は GFLX の 6.8 倍、CPFX の 21.3 倍優れていた。また、PRSP 感染マウスにおいても、DQ-113 は GFLX の 8.5 倍、CPFX の 16.6 倍優れていた。

薬物動態学的検討で area under the concentration-time curve (AUC) / MIC 比は血清で DQ-113 は GFLX の 28 倍、CPFX の 95 倍であり、肺組織においてはそれぞれ 82 倍、254 倍とさらに高値であった。

考 察 感染症治療において有効な抗菌療法を行うためには、抗菌薬の生体内における薬物動態 (pharmacokinetics : PK) と薬力学 (pharmacodynamics : PD) による検討が重要である。ニューキノロン薬では臨床効果を予測する PK/PD パラメータとしては、AUC / MIC 比が重要であることが明らかになっており、AUC/MIC が高ければ優れた臨床効果が期待できる。既存のニューキノロンである GFLX、CPFX に比較し、DQ-113 は血清、肺内ともに高い AUC/MIC を示しており、とくに肺組織における AUC/MIC は高値であった。DQ-113 が GFLX、CPFX に比較し、生存率の向上、肺内菌数の減少を認め、優れた in vivo での効果を示したことは、PK/PD パラメータの成績をよく反映したものであった。以上の結果より DQ-113 は耐性肺炎球菌性肺炎に対して高い有用性が期待される。将来、肺炎球菌感染を含む市中呼吸器感染症において第一選択薬になり得る可能性が示唆された。