

新合成経口抗菌剤 DL-8280 の新鮮臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌作用

永山在明・飯田恭子・副島利紀

佐賀医科大学微生物教室

新合成抗菌剤 DL-8280 の臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力を、同系の薬剤である Norfloxacin (NFLX), Pipemidic acid (PPA), Piromidic acid (PA) および Nalidixic acid (NA) と比較検討し次のような成績を得た。

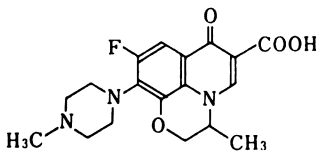
- DL-8280 は PPA, PA, NA に対してそのほとんどが無効であるグラム陽性球菌に対しても、きわめて優れた抗菌力を有していた。DL-8280 は NFLX とほぼ同等の抗菌力を示した。
- グラム陰性桿菌に対しても DL-8280 は優れた抗菌力を示し、とくに *P. aeruginosa* および *S. marcescens* に対しての有効性が PPA, PA, NA に比して優れていた。DL-8280 は NFLX と同等の優れた抗菌力を示した。
- DL-8280 は *N. gonorrhoeae* に対してその β -lactamase 産生性の有無を問わず、きわめて優れた抗菌力を示し、MIC 値はすべての菌株が 0.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であった。

DL-8280 は第一製薬株式会社において開発された新合成経口抗菌剤で、その構造式は Fig. 1 のごとくである。

本剤について、基礎および臨床それぞれの立場から検討が加えられ、*Serratia*, *Pseudomonas* などを含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムを有することが報告されてきた¹⁾。

今回、われわれは、1980年11月から1982年6月までの約1年半の間に、九州地区における臨床材料とくに複雑性尿路感染症から、当教室において分離・同定した細菌のなかで主な菌種および三信会原病院(福岡市)で分離された淋菌について、DL-8280 の *in vitro* 抗菌作用を同系統の Norfloxacin (NFLX), Pipemidic acid (PPA), Piromidic acid (PA) および Nalidixic acid (NA) と比較検討したので、その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



材料と方法

1. 使用菌株

最近の約1年半に当教室において、泌尿器科領域感染症患者から分離・同定された *S. epidermidis* 14株, *S. faecalis* 44株, *E. coli* 102株, *P. aeruginosa* 61株, *S. marcescens* 16株の5菌種と、福岡市三信会原病院で分離同定された *N. gonorrhoeae*, β -lactamase 非産生株5株および β -lactamase 産生株11株を用いた。

2. 使用薬剤

DL-8280, Norfloxacin (NFLX), Pipemidic acid (PPA), Piromidic acid (PA) および Nalidixic acid (NA) の5薬剤を用いた。

3. 薬剤感受性試験

日本化学療法学会標準法²⁾にしたがい、感受性ディスク用培地(栄研)を用いて、 10^8 CFU/ml, 10^6 CFU/ml の接種菌量で MIC を測定した。

なお *N. gonorrhoeae* の感受性測定には GC 培地 (BBL) に hemoglobin (BBL) を 1% に、Iso-Vitalex (BBL) を 1% に添加した³⁾ものを使用し、接種菌量は 10^6 CFU/ml の菌液に調整したものをを用いた。37°C, 24時間ロウソク培養し MIC を測定した。

なお、*N. gonorrhoeae* の MIC 測定は DL-8280, NFLX, PPA, NA の4薬剤について行った。

実験結果

1. *S. epidermidis*

S. epidermidis 14株の成績は Fig. 2 のごとくである。 10^6 CFU/ml, 10^8 CFU/ml の2濃度の接種菌量で、DL-8280 に対してはすべての株が 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で発育が阻止された。PPA, PA, NA に対しては 10^6 CFU/ml でそれぞれ7株, 8株, 11株とその大部分の株が 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性を示した。

NFLX では DL-8280 と同様に *S. epidermidis* に対して優れた抗菌力を認めたが、DL-8280 に比べると抗菌活性は1管ないし2管劣っていた。

2. *S. faecalis*

Fig. 3 は *S. faecalis* 44株の成績である。DL-8280 は

Fig. 2 Comparative activity of DL-8280, NFLX, PPA, PA and NA against 14 isolates of *S. epidermidis*

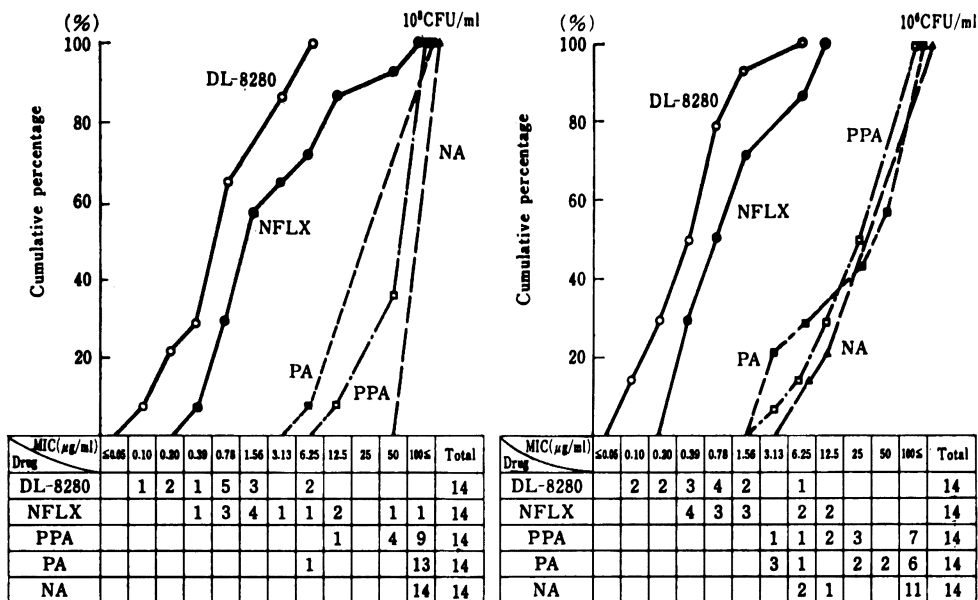
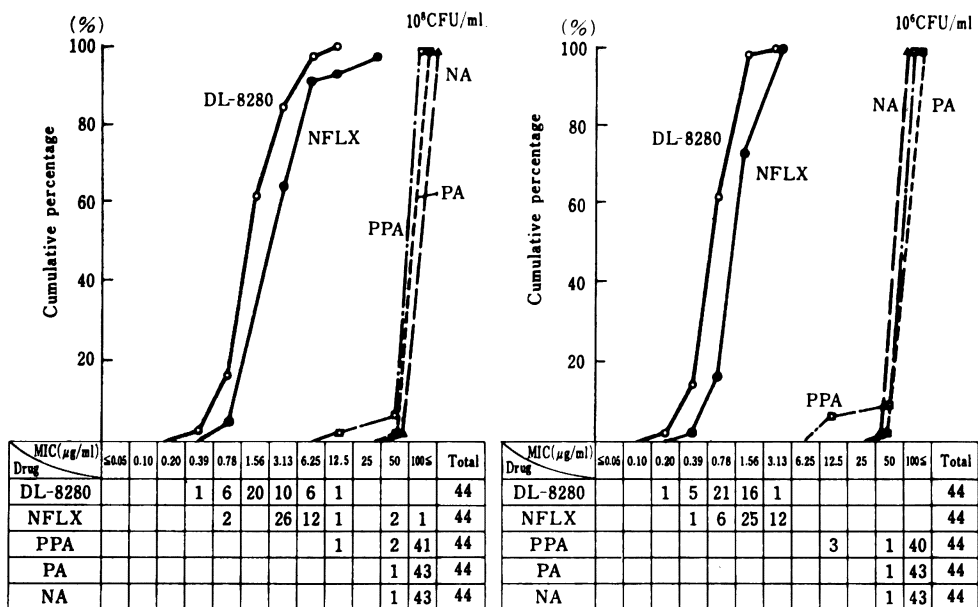


Fig. 3 Comparative activity of DL-8280, NFLX, PPA, PA and NA against 44 isolates of *S. faecalis*



10⁶ CFU/ml 接種で 0.78 μg/ml に MIC のピークがみられ、NFLX は 1.56 μg/ml にピークがみられ、DL-8280 に比して 1 管劣っていた。しかしこの両薬剤に対しては 44 株すべてが 3.13 μg/ml の感受性域に分布し、この両者とも *S. faecalis* に対して優れた抗菌力を有するこ

とが判明した。一方、PPA、PA、NA は 10⁶ CFU/ml でそれぞれ 41 株、44 株、44 株が 50 μg/ml 以上の耐性を示した。

3. *E. coli*

E. coli 102 株の結果が Fig. 4 である。接種菌量が

Fig. 4 Comparative activity of DL-8280, NFLX, PPA, PA and NA against 102 isolates of *E. coli*

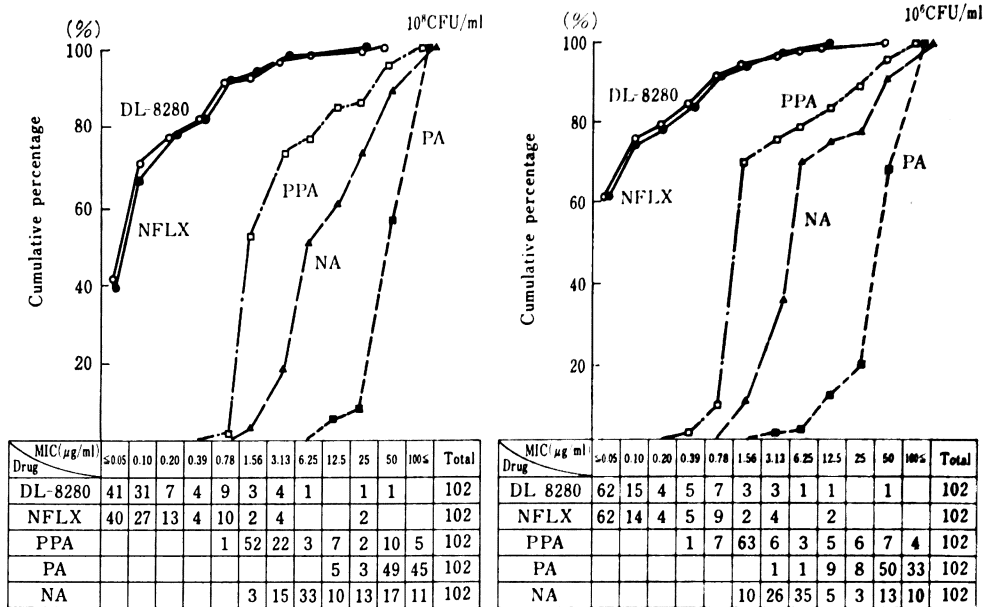
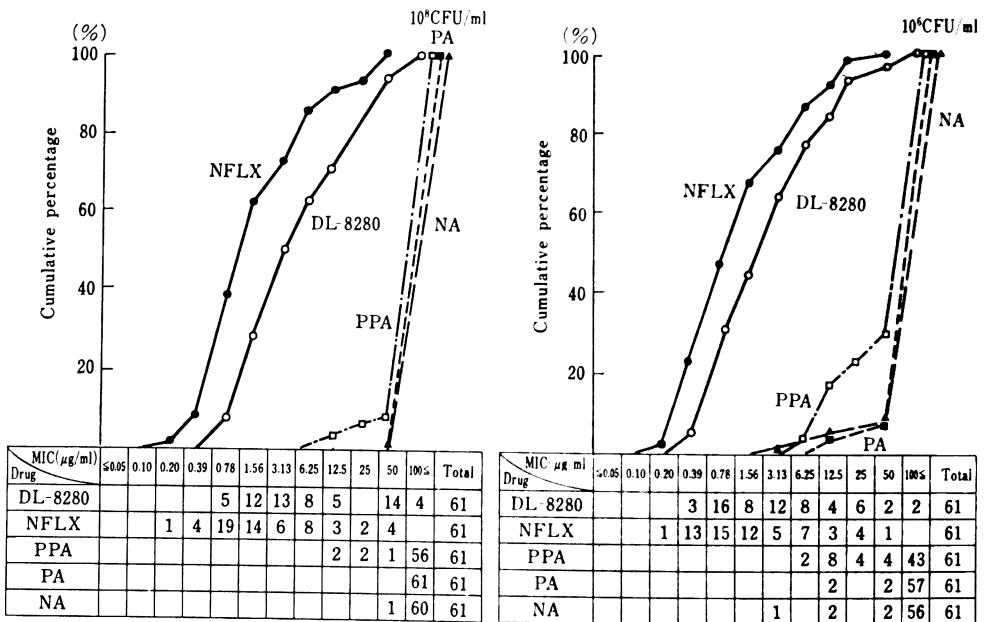


Fig. 5 Comparative activity of DL-8280, NFLX, PPA, PA and NA against 61 isolates of *P. aeruginosa*



10⁶ CFU/ml の場合、DL-8280 の感受性ピークは 0.05 μg/ml 以下であり、また 0.78 μg/ml 以下に 90% 強の株が分布していた。PPA は 1.56 μg/ml にピークがあり、NA では 3.13 μg/ml にピークを示した。しかし PPA および NA ではそれぞれ 17 株、26 株が 25 μg/ml

以上の耐性であり、PA では 91 株が 25 μg/ml 以上の MIC 値を示した。

4. *P. aeruginosa*

P. aeruginosa 61 株の成績は Fig. 5 のごとくであった。10⁶ CFU/ml の場合 6.25 μg/ml 以下の MIC を示す

Fig. 6 Comparative activity of DL-8280, NFLX, PPA, PA and NA against 16 isolates of *S. marcescens*

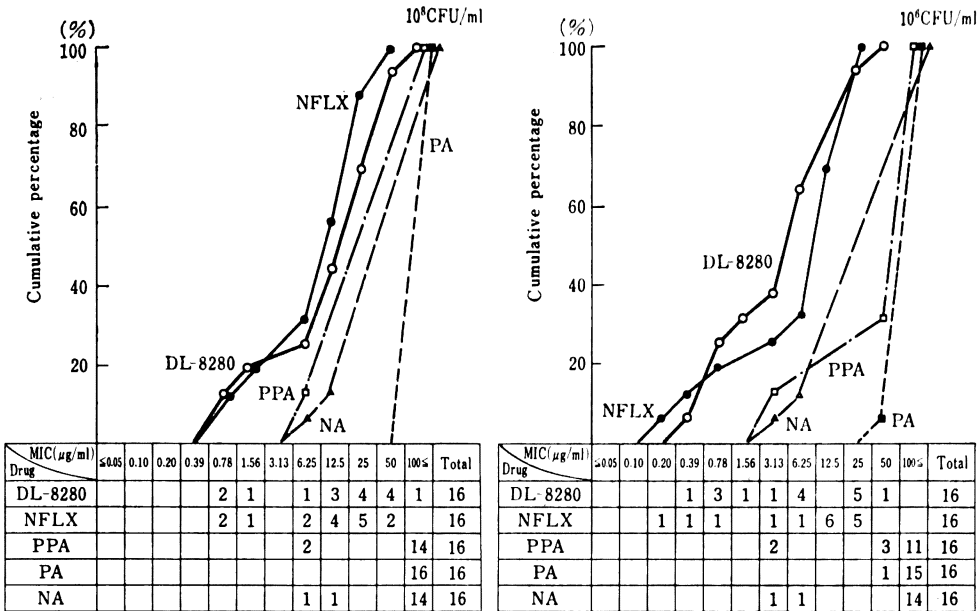


Fig. 7 Comparative activity of DL-8280, NFLX, PPA and NA against 5 isolates of *N. gonorrhoeae* (β -lactamase non-producing strains)

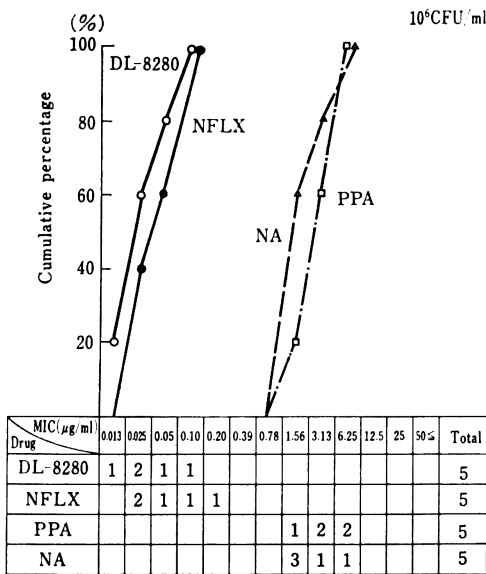
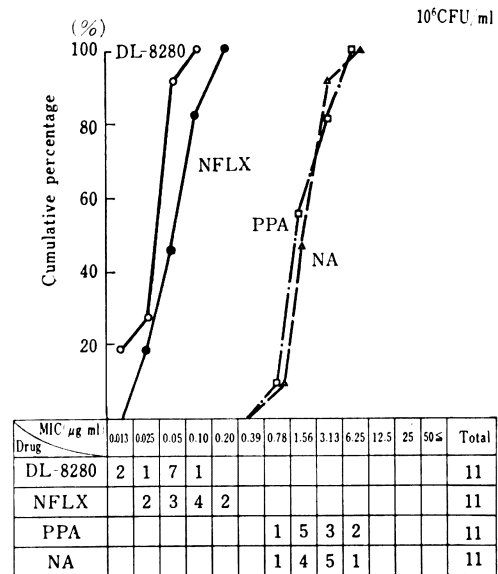


Fig. 8 Comparative activity of DL-8280, NFLX, PPA and NA against 11 isolates of *N. gonorrhoeae* (β -lactamase producing strains)



株が DL-8280 で 47 株, NFLX で 53 株であり, 感受性分布のピークが DL-8280 では 0.78~3.13 μg/ml, NFLX では 0.39~1.56 μg/ml 域に存在した。すなわち *P. aeruginosa* に対する抗菌力は NFLX の方が DL-8280 よりやや優れていた。PPA では 61 株中 51 株, PA

では 59 株, NA では 58 株が 25 μg/ml 以上の耐性を示した。

5. *S. marcescens*

S. marcescens 16 株の結果が Fig. 6 である。PPA, PA, NA に対しては PPA 14 株 (87%), PA 16 株

(100%), NA 14 株 (87%) が 10^6 CFU/ml 接種においても $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌であるのに反し, DL-8280 ではうち 6 株, NFLX では 5 株のみが $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示し, 他はすべて $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で, とくに DL-8280 では残り 10 株すべてが $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性域に分布していた。

6. *N. gonorrhoeae*

近年, STD の起炎菌としての *N. gonorrhoeae* が再び注目をあびてきている。しかも, 最近分離される菌は β -lactamase 産生株がかなりの頻度で出現することが報告されてきた^{4,5)}。そこで β -lactamase 非産生株 5 株と産生株 11 株について DL-8280, NFLX, PPA, NA の 4 薬剤の感受性試験を行った。

β -Lactamase 非産生株 5 株すべてが, MIC 値は DL-8280 に対して $0.10 \mu\text{g/ml}$ 以下であり NFLX に対しても $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。PPA, NA に対する感受性も $1.56\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ にすべて分布していた (Fig. 7)。

β -Lactamase 産生菌 11 株の各薬剤に対する感受性パターンも非産生株と全く同様であり, DL-8280 に対しては $0.013\sim 0.10 \mu\text{g/ml}$, NFLX に対しては $0.025\sim 0.20 \mu\text{g/ml}$ に分布し, PPA および NA に対しては $0.78\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布していた (Fig. 8)。

考 察

第一製薬株式会社において開発された新合成経口抗菌剤 DL-8280 の抗菌力を, 同系統の化学療法剤である NFLX, PPA, PA および NA と比較し検討した。

従来この系統の薬剤が比較的無効とされていたグラム陽性球菌に対して, DL-8280 はきわめて優れた抗菌力を示し, とくに *S. faecalis* に対してさえもその抗菌力が優れていることが判明した。近年, 種々の抗生剤あるいは抗菌剤の開発およびその使用頻度の増加に伴い, 感染症における起炎菌の種類に変化がみられるようになっ

てきた。*S. faecalis* はなかでも最近注目されつつあり, しかも, 第三世代の抗生物質をも含め, 従来の化学療法剤に対して抵抗性が高い。このような点から, DL-8280 の *S. faecalis* に対する優れた抗菌活性は今後に期待がもたれる。NFLX も DL-8280 と同様, グラム陽性球菌に対して優れた抗菌力を示したが, 感受性分布のピーク値あるいはその分布域から DL-8280 がやや優れていることが判明した。

E. coli に対しては DL-8280, NFLX とも低濃度で発育阻止を示した。ちなみに, 10^6 CFU/ml で 60% の菌が $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。

日和見感染の代表的な菌種である *P. aeruginosa* および *S. marcescens* に対しても DL-8280, NFLX の両薬剤は優れており, これらによる難治性の感染症にも期待できるであろう。

グラム陰性球菌である *N. gonorrhoeae* に対しては, その β -lactamase の産生, 非産生を問わず, DL-8280 は $0.013\sim 0.10 \mu\text{g/ml}$ というきわめて低濃度で発育を阻止した。とくにペニシリン耐性菌による感染症の治療の上で, きわめて有力な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 第 30 回 日本化学療法学会 西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 1982
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 3) COOPER, M.D. & A FLOYD. *In vitro* kinetics of phagocytosis and intracellular killing of gonococci by peritoneal macrophages from mice deficient in complement component 5. *Infect. Immun.* 36: 363~370, 1982
- 4) PHILLIPS I: β -Lactamase-producing, penicillin resistant gonococcus. *Lancet* 2: 656~657, 1976
- 5) 占部慎二, 吉田真一: ペニシリンナーゼ産生淋菌 (PPNG) による淋疾の 6 例. *西日泌尿* 43: 937~941, 1981

THE *IN VITRO* ACTIVITY OF DL-8280 AGAINST CLINICAL ISOLATES OF GRAM-POSITIVE AND NEGATIVE BACTERIA

ARIAKI NAGAYAMA, KYOKO IIDA and TOSHINORI SOEJIMA

Department of Microbiology, Saga Medical School

The *in vitro* activity of DL-8280 was compared with the activities of norfloxacin (NFLX), pipemidic acid (PPA), piromidic acid (PA) and nalidixic acid (NA) against clinical bacterial isolates. DL-8280 was found to be 10~100 times more active than PPA, PA or NA against *S. aureus* and *S. faecalis*. NFLX was also active, but slightly less active than DL-8280.

Against *E. coli*, *P. aeruginosa* and *S. marcescens*, DL-8280 was more active than PPA, PA or NA, but slightly less active than NFLX. The growth of *N. gonorrhoeae* including penicillin resistant strains were completely inhibited by $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ of DL-8280.