

Fleroxacinの嫌気性菌に対する抗菌力について

加藤直樹・沢 赫代・板東香お里・田中保知
 武藤吉徳・渡辺邦友・上野一恵
 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設*

ニューキノロン系合成抗菌剤であるfleroxacinの嫌気性菌に対する抗菌力を検討するとともに、マウス盲腸内における*Clostridium difficile*の異常増殖誘発実験を行った。

Ofloxacin (OFLX), norfloxacin (NFLX), pipemidic acid (PPA) および tosusfloxacina (TFLX) を比較薬剤として検討した。抗菌スペクトラムの検討では11属菌, 34菌種, 35菌株の参考菌株 (reference strain) を用い、新鮮臨床分離株に対する抗菌力測定には、1983年～1986年に各種臨床材料から分離された228株 (11菌種) を用いた。

Fleroxacin は *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides oralis*, *Bacteroides uniformis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Fusobacterium mortiferum* を除く、嫌気性グラム陰性菌全般に強い抗菌力を有し、OFLX よりはやや劣るがNFLX やPPA より著しく優れていた。嫌気性グラム陽性菌に対しては *Peptostreptococcus prevotii*, *Streptococcus intermedius*, *Clostridium difficile*, *Clostridium sordellii* 以外の菌種に対して強い抗菌力を示した。

Fleroxacin は新鮮臨床分離株の *Bacteroides fragilis* group をはじめ殆どの嫌気性菌に対して強い抗菌力を有し、その程度はOFLX より少し劣るがNFLX やPPA より優れていた。Fleroxacin は *B. fragilis* に対して、2 MIC 以上の濃度で殺菌的に作用するが、1 MIC では静菌的であった。

Fleroxacin を7日間連続投与した後のマウス盲腸内における *C. difficile* の異常増殖は全く認められなかった。

Key words : Fleroxacin, ニューキノロン系合成抗菌剤, 嫌気性菌, *B. fragilis*, 嫌気性球菌

Fleroxacin は杏林製薬 (株) 中央研究所で新たに開発されたニューキノロン系の合成抗菌剤で、化学構造上の特徴はキノロンカルボン酸を基本骨格として、1位の側鎖及び6位と8位にフッ素を導入したものである。

本剤は好気性のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有している¹⁾。著者らは、本剤の嫌気性菌に対する *in vitro* における抗菌力と本剤投与後、マウス盲腸内で *Clostridium difficile* が異常増殖するか否かを検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

Fleroxacin (杏林製薬) と比較薬剤として ofloxacin (OFLX, 第一製薬), norfloxacin (NFLX, 杏林製薬), pipemidic acid (PPA, 大日本製薬) 及び tosusfloxacina (TFLX, 富山化学工業) を用いた。

2. MIC (Minimum Inhibitory Concentration) の測定法

原則として日本化学療法学会標準法²⁾に準じて行った。ただし、接種菌液の作製は、5% ヒツジ血液加 *Brucella* 寒天培地 (極東製薬) を用いて、*Clostridium* 属の菌種では18時間、その他の菌種では48時間嫌気性培養した集落

を0.03% イースト・エキストラクト水溶液中に 10^8 CFU/ml と 10^6 CFU/ml になるように懸濁した。 *Gardnerella vaginalis* のMIC測定法の詳細は沢らの方法³⁾に従った。また、MIC測定用の寒天培地は、抗菌スペクトラムと臨床分離株のうちのpigmented *Bacteroides* spp. に対する抗菌力の検討においては5% ウサギ溶血血液加 *Brucella* HK 寒天培地を、その他の臨床分離株に対する抗菌力の検討においてはGAM寒天培地 (日水製薬) を用いた。嫌気性チェンバー内 (N_2 82%, CO_2 10%, H_2 8%) で37℃, 3日間嫌気培養後MICを判定した。なお、*G. vaginalis* においてはproteose peptone (BBL) 1% とヒツジ血液5% 添加のColumbia寒天培地 (BBL) をMIC測定用培地として使用し、37℃, 5% CO_2 環境下で48時間培養した後、MICを判定した。

なお、新鮮臨床分離株に対する抗菌力の検討においては、接種菌量が 10^6 CFU/ml における成績のみを示した。

3. 抗菌スペクトラムの検討

ATCC (American Type Culture Collection), NCTC (National Collection of Type Culture), WAL (Wadsworth Anaerobic Laboratory), GAI (Gifu Anaerobic Institute) 及び

* 〒500 岐阜市市町40番地

Loesche研究室(アメリカ, ミシガン大学)由来株で当研究室保有のreference strain 11属菌, 34菌種, 35菌株に対するMICを測定することにより, fleroxacin及び比較抗菌剤の嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムを検討した。

4. 新鮮臨床分離株に対する抗菌力

1983年～1986年に各種臨床材料から分離された*Bacteroides fragilis* 38株, *Bacteroides uniformis* 13株, *Bacteroides thetaiotaomicron* 11株, *Bacteroides bivius* 24株, pigmented *Bacteroides* spp. (*Bacteroides intermedius* 14株, *Bacteroides corporis* 6株) 20株, *Peptostreptococcus anaerobius* 20株, *Peptostreptococcus magnus* 42株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 11株, *Clostridium difficile* 26株, *G. vaginalis* 23株を用いた。

5. *B. fragilis*の増殖曲線に及ぼす薬剤の影響

B. fragilis GAI 5562に対する効果をNFLXを比較薬剤として検討した。培地はGAM broth(日水製薬)を用い, 菌接種後, 使用菌株に対する1/2, 1, 2, 4 MICの濃度の薬剤を加えて嫌気培養を行った。その後, 経時的にブイヨン中の生菌数の変動をGAM寒天培地を用いた定量培養法により測定した。

6. マウス盲腸内における*C. difficile*の異常増殖実験¹⁾

マウスはICR系, 雄, 4週齢, 体重20±1gを用いた。薬剤はfloxacinの他に, 比較薬剤としてTFLXを用いた。また, マウス盲腸内で*C. difficile*の異常増殖をひき起こすことが知られているcefotaxime (CTX)とcefotetan (CTT)を陽性コントロールの薬剤として用いた。薬剤の投与量, 投与回数は100mg/kg, 1日1回, 7日間連続投与とした。投与方法に関しては, fleroxacinとTFLXは経口投与, CTXとCTTは皮下投与とした。盲腸内容物中の*C. difficile*の菌数は, 薬剤投与終了後, 1日目と5日目に定量培養法により測定した。培養操作は, cycloserine cefoxitin mannitol agar (CCMA, 日水製薬)を用い, 嫌気性チェンバー内で行った。いずれの薬剤も1回の培養に5匹ずつのマウスを用いた。対照として薬剤を投与しないマウスの盲腸内容物についても, 1回5匹ずつ培養を行った。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトラム

Fleroxacinおよび比較薬剤であるOFLX, NFLX, PPAの嫌気性グラム陰性菌に対するMICはTable 1と2に示した。

接種菌量によるMICの変動は殆ど見られなかった。

Fleroxacinの*B. fragilis* group (*B. fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *B. thetaiotaomicron*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides distasonis*, *B. uniformis*)に対するMICは, 10⁶ CFU/ml接種において3.13～25 µg/mlで, 比較薬剤であ

るOFLXよりは少し劣るがNFLXやPPAより著しく優れていた。また, 他の*Bacteroides*属菌に対してもfloxacinはOFLXより多少劣るが, NFLXと同様にPPAより優れた強い抗菌力を示した。*Fusobacterium*属菌に対してもNFLXやPPAより優れた抗菌力を示した。グラム陰性球菌である*Veillonella parvula*に対しても強い抗菌力を示した。なお, 厳密な定義による嫌気性菌ではないが, *Capnocytophaga ochracea*に対しても優れた抗菌力を示した。

嫌気性グラム陽性菌に対するfloxacinのMICの成績はTable 3と4に示した。グラム陰性菌と同様に接種菌量によるMIC値の変動はあまりみられなかった。

Fleroxacinの嫌気性グラム陽性球菌, 桿菌, 有芽胞菌に対する抗菌力はPPAより著しく優れており低いMIC値を示したが, OFLXよりは多少劣っていた。

2. 新鮮臨床分離株に対する抗菌力

臨床分離株に対する抗菌力は, Table 5と6に示すごとく, reference strainに対する抗菌スペクトラムの成績をよく反映した結果が得られた。

*B. fragilis*に対しては, fleroxacinのMIC値は6.25～12.5 µg/mlの狭い範囲に分布し, MIC₅₀とMIC₉₀の値がいずれも6.25 µg/mlを示して, OFLXより少し劣るが, NFLXとPPAよりは明らかに優れていた。その他の*B. uniformis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. bivius*, pigmented *Bacteroides* spp.に対しても, fleroxacinはOFLXよりは少し劣るがNFLXとPPAよりは著しく優れたMIC値を示した。

グラム陽性球菌の*Peptostreptococcus*属菌のうち*P. anaerobius*に対しては, fleroxacinのMICは3.13 µg/ml以下で, OFLXよりは少し劣るがNFLXとPPAよりは優れた抗菌力を示した。*P. magnus*と*P. asaccharolyticus*に対しても, fleroxacinは比較薬剤であるOFLXよりは劣るが, NFLXとPPAよりは優れた抗菌力を示した。*C. difficile*に対しては, fleroxacinは他の比較薬剤と同様に抗菌力は弱いですが, NFLXとPPAよりは優れたMIC値を示した。

*G. vaginalis*に対しても, fleroxacinは比較薬剤であるOFLXよりは少し劣るがNFLXとPPAよりは優れたMIC値を示した。

3. *B. fragilis*の増殖曲線に及ぼす影響

Fleroxacinは*B. fragilis* GAI 5562の増殖に対して, 2～4 MIC濃度では殺菌的效果を示したが, 1 MIC濃度では静菌的效果, 1/2 MIC濃度ではいかなる影響も認められなかった。この本剤の殺菌効果は, 比較薬剤としたNFLXとほぼ同等もしくは多少優れていた(Fig. 1)。

4. マウス盲腸内の*C. difficile*の異常増殖誘発能

Table 7に示すごとく, 陽性コントロール薬剤として用いたCTTとCTXでは薬剤投与中または中止後に*C. difficile*の異常増殖が見られるのに対して, fleroxacinでは

Table 1. Antibacterial spectrum of fleroxacin, ofloxacin, norfloxacin and pipemidic acid against Gram-negative anaerobic bacteria

Organism	inoculum size: 10 ⁶ CFU/ml			
	Fleroxacin	Ofloxacin	Norfloxacin	Pipemidic acid
<i>Bacteroides</i>				
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	3.13	1.56	25	200
<i>B. fragilis</i> GM 7000	6.25	3.13	25	200
<i>B. vulgatus</i> ATCC 8482	6.25	3.13	200	100
<i>B. distasonis</i> ATCC 8503	6.25	3.13	12.5	100
<i>B. ovatus</i> ATCC 8483	25	12.5	100	200
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	25	6.25	200	200
<i>B. uniformis</i> GAI 5466	12.5	6.25	25	100
<i>B. oris</i> ATCC 33573	3.13	0.78	3.13	50
<i>B. oralis</i> ATCC 33269	12.5	3.13	12.5	50
<i>B. bivius</i> ATCC 29303	3.13	0.78	3.13	100
<i>B. intermedius</i> ATCC 25611	3.13	0.78	1.56	25
<i>B. asaccharolyticus</i> ATCC 25260	3.13	0.78	3.13	12.5
<i>B. gracilis</i> GAI 10428	0.39	0.39	1.56	12.5
<i>B. ureolyticus</i> NCTC 10941	0.39	0.20	0.20	12.5
<i>Fusobacterium</i>				
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	6.25	1.56	12.5	100
<i>F. varium</i> ATCC 8501	25	6.25	50	200
<i>F. necrophorum</i> ATCC 25286	12.5	1.56	3.13	100
<i>F. mortiferum</i> GAI 5576	6.25	1.56	12.5	200
<i>Veillonella</i>				
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	0.78	0.39	0.78	25
<i>Capnocytophaga</i>				
<i>C. ochracea</i> * Lo-ori	0.78	0.20	0.39	25

* *C. ochracea* is a capnophilic bacterium, which was previously designated *Bacteroides ochraceus*.

Table 2. Antibacterial spectrum of fleroxacin, ofloxacin, norfloxacin and pipemidic acid against Gram-negative anaerobic bacteria

Organism	inoculum size: 10 ⁸ CFU/ml			
	Fleroxacin	Ofloxacin	Norfloxacin	Pipemidic acid
<i>Bacteroides</i>				
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	3.13	1.56	25	200
<i>B. fragilis</i> GM 7000	6.25	3.13	25	200
<i>B. vulgatus</i> ATCC 8482	6.25	6.25	200	200
<i>B. distasonis</i> ATCC 8503	12.5	3.13	12.5	100
<i>B. ovatus</i> ATCC 8483	25	12.5	200	200
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	25	12.5	200	>200
<i>B. uniformis</i> GAI 5466	12.5	6.25	50	100
<i>B. oris</i> ATCC 33573	3.13	1.56	3.13	50
<i>B. oralis</i> ATCC 33269	12.5	3.13	25	50
<i>B. bivius</i> ATCC 29303	3.13	1.56	6.25	200
<i>B. intermedius</i> ATCC 25611	3.13	0.78	3.13	50
<i>B. asaccharolyticus</i> ATCC 25260	6.25	0.78	6.25	25
<i>B. gracilis</i> GAI 10428	1.56	0.78	1.56	25
<i>B. ureolyticus</i> NCTC 10941	0.39	0.20	0.39	12.5
<i>Fusobacterium</i>				
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	6.25	1.56	25	200
<i>F. varium</i> ATCC 8501	25	12.5	50	200
<i>F. necrophorum</i> ATCC 25286	12.5	1.56	6.25	100
<i>F. mortiferum</i> GAI 5576	12.5	3.13	25	200
<i>Veillonella</i>				
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	1.56	0.78	0.78	50
<i>Capnocytophaga</i>				
<i>C. ochracea</i> * Lo-ori	0.78	0.20	0.78	25

* *C. ochracea* is a capnophilic bacterium, which was previously designated *Bacteroides ochraceus*.

Table 3. Antibacterial spectrum of fleroxacin, ofloxacin, norfloxacin and pipemidic acid against Gram-positive anaerobic bacteria

Organism	inoculum size: 10 ⁶ CFU/ml			
	Fleroxacin	Ofloxacin	Norfloxacin	Pipemidic acid
<i>Peptostreptococcus</i>				
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	1.56	0.39	1.56	100
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	1.56	0.39	0.78	200
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL 3218	6.25	3.13	3.13	100
<i>P. prevotii</i> ATCC 29328	12.5	6.25	1.56	100
<i>Streptococcus</i>				
<i>S. intermedius</i> ATCC 27335	6.25	1.56	6.25	200
<i>Staphylococcus</i>				
<i>S. saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.78	0.78	0.78	25
<i>Propionibacterium</i>				
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	3.13	0.78	3.13	50
<i>Bifidobacterium</i>				
<i>B. adolescentis</i> ATCC 15703	6.25	3.13	12.5	200
<i>Eubacterium</i>				
<i>E. lentum</i> ATCC 25559	3.13	0.78	3.13	50
<i>Clostridium</i>				
<i>C. botulinum</i> ATCC 19398	1.56	0.78	3.13	100
<i>C. difficile</i> GAI 10038	25	6.25	50	>200
<i>C. histolyticum</i> ATCC 19401	1.56	0.78	0.78	25
<i>C. perfringens</i> GAI 5526	1.56	0.78	1.56	25
<i>C. septicum</i> ATCC 12464	0.39	0.39	0.78	25
<i>C. sordellii</i> ATCC 9714	6.25	3.13	12.5	>200

Table 4. Antibacterial spectrum of fleroxacin, ofloxacin, norfloxacin and pipemidic acid against Gram-positive anaerobic bacteria

Organism	inoculum size: 10 ⁸ CFU/ml			
	Fleroxacin	Ofloxacin	Norfloxacin	Pipemidic acid
<i>Peptostreptococcus</i>				
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	1.56	0.78	3.13	100
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	1.56	0.39	1.56	200
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL 3218	6.25	6.25	6.25	100
<i>P. prevotii</i> ATCC 29328	12.5	6.25	3.13	100
<i>Streptococcus</i>				
<i>S. intermedius</i> ATCC 27335	12.5	3.13	12.5	200
<i>Staphylococcus</i>				
<i>S. saccharolyticus</i> ATCC 14953	1.56	0.78	0.78	25
<i>Propionibacterium</i>				
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	3.13	0.78	6.25	100
<i>Bifidobacterium</i>				
<i>B. adolescentis</i> ATCC 15703	6.25	3.13	12.5	>200
<i>Eubacterium</i>				
<i>E. lentum</i> ATCC 25559	3.13	0.78	3.13	100
<i>Clostridium</i>				
<i>C. botulinum</i> ATCC 19398	3.13	1.56	12.5	200
<i>C. difficile</i> GAI 10038	25	12.5	100	>200
<i>C. histolyticum</i> ATCC 19401	6.25	1.56	6.25	50
<i>C. perfringens</i> GAI 5526	3.13	1.56	6.25	100
<i>C. septicum</i> ATCC 12464	0.78	0.39	1.56	25
<i>C. sordellii</i> ATCC 9714	12.5	3.13	25	>200

Table 5. Comparative *in vitro* activity of fleroxacin against anaerobic Gram-negative rods

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)*		
		range	50%	90%
<i>Bacteroides</i>				
<i>B. fragilis</i> (38)	floxacin	6.25 ~ 12.5	6.25	6.25
	ofloxacin	1.56 ~ 6.25	3.13	3.13
	norfloxacin	25 ~ 200	50	100
	pipemidic acid	100 ~ >200	200	>200
<i>B. uniformis</i> (13)	floxacin	3.13 ~ 50	12.5	12.5
	ofloxacin	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25
	norfloxacin	12.5 ~ 200	50	200
	pipemidic acid	100 ~ 200	100	200
<i>B. thetaiotaomicron</i> (11)	floxacin	12.5 ~ 25	25	25
	ofloxacin	6.25 ~ 12.5	12.5	12.5
	norfloxacin	100 ~ >200	>200	>200
	pipemidic acid	200 ~ >200	>200	>200
<i>B. bivius</i> (24)	floxacin	6.25	6.25	6.25
	ofloxacin	3.13 ~ 12.5	6.25	6.25
	norfloxacin	25 ~ 100	50	100
	pipemidic acid	50 ~ 100	50	100
Pigmented <i>Bacteroides</i> spp. (20)				
<i>B. intermedius</i> (14) &	floxacin	1.56 ~ 6.25	3.13	3.13
	ofloxacin	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
<i>B. corporis</i> (6)	norfloxacin	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25
	pipemidic acid	25 ~ 200	50	100

* 50% and 90%, MIC for 50 and 90% of isolates.

Table 6. Comparative *in vitro* activity of fleroxacin against *Peptostreptococcus*, *Clostridium* and *Gardnerella*

Organism (no. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)*		
		range	50%	90%
<i>Peptostreptococcus</i>				
<i>P. anaerobius</i> (20)	floxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	ofloxacin	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56
	norfloxacin	3.13 ~ 6.25	3.13	6.25
	pipemidic acid	100 ~ 200	200	200
<i>P. magnus</i> (42)	floxacin	1.56 ~ 12.5	1.56	12.5
	ofloxacin	0.39 ~ 3.13	0.39	1.56
	norfloxacin	1.56 ~ 12.5	3.13	12.5
	pipemidic acid	50 ~ 200	200	200
<i>P. asaccharolyticus</i> (11)	floxacin	0.78 ~ 100	12.5	50
	ofloxacin	0.39 ~ 50	12.5	25
	norfloxacin	0.39 ~ 25	12.5	25
	pipemidic acid	25 ~ 200	100	100
<i>Clostridium</i>				
<i>C. difficile</i> (26)	floxacin	25 ~ 50	25	50
	ofloxacin	12.5	12.5	12.5
	norfloxacin	50 ~ 100	100	100
	pipemidic acid	>200	>200	>200
<i>Gardnerella</i>				
<i>G. vaginalis</i> (23)	floxacin	6.25	6.25	6.25
	ofloxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	norfloxacin	25 ~ 50	50	50
	pipemidic acid	100 ~ 200	200	200

* 50% and 90%, MIC for 50 and 90% of isolates.

比較薬剤であるTFLXと同様に薬剤投与中はもちろんのこと中止後、1日目及び5日目においても盲腸内の*C. difficile*の異常増殖は全く認められなかった。

Ⅲ. 考 察

Fleroxacinはキノロンカルボン酸を基本骨格として、1位の側鎖及び6位と8位にフッ素を導入したニューキノロン系合成抗菌剤である。類似のニューキノロン系合成抗菌剤にはNFLX, OFLX, ciprofloxacin(CPFX), TFLX,

lomefloxacin(LFLX)などがある。これらの新合成抗菌剤は、好気性菌に対して従来の合成抗菌剤にない幅広い強い抗菌力が認められている⁵⁾。嫌気性菌においても、*B. fragilis* groupをはじめとする*Bacteroides*属菌、*Fusobacterium*属菌、*Peptostreptococcus*属菌、*Propionibacterium*属菌や*Clostridium*属菌などに対してPPAなどの従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤よりもはるかに強い抗菌力が認められている⁶⁻¹¹⁾。

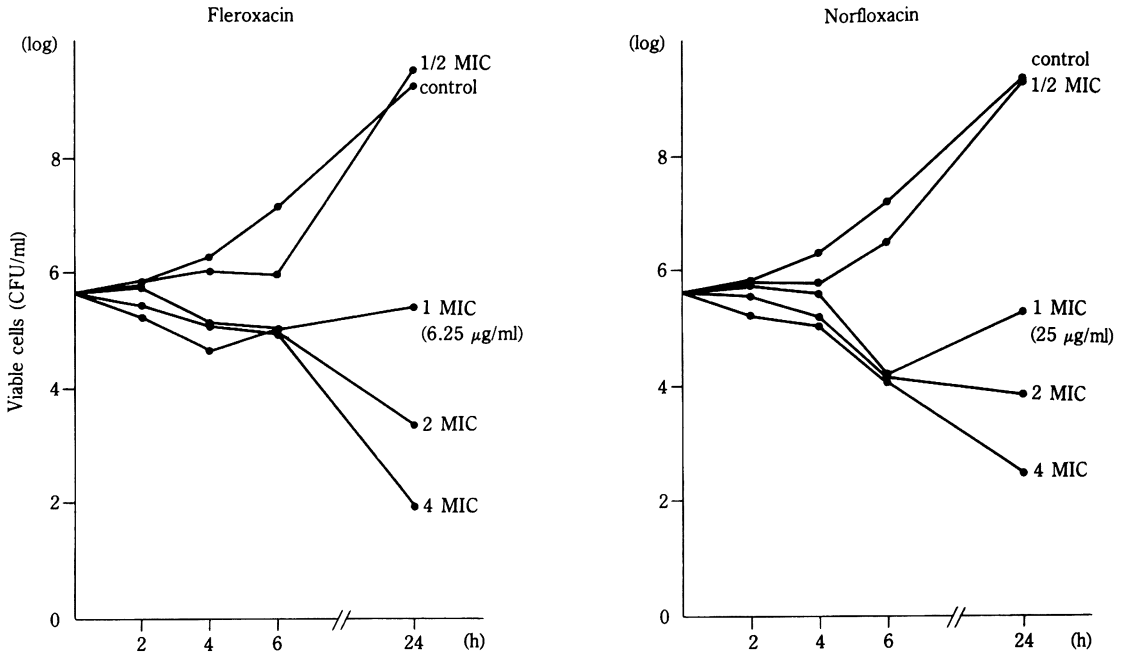


Fig. 1. Bactericidal activity of fleroxacin and norfloxacin against *Bacteroides fragilis* GAI 5562.

Table 7. Appearance of *Clostridium difficile* in mouse caecum contents after 7 days' dosing of fleroxacin, tosufloxacin, cefotaxime and cefotetan at 100 mg/kg once a day

Antimicrobial agent	Route	Days after finishing the administration	No. of <i>C. difficile</i> (CFU/g) in caecum contents						
			<10 ²	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	≥10 ⁷
Fleroxacin	p.o.	1 day	5						
		5 days	5						
Tosufloxacin	p.o.	1 day	5						
		5 days	5						
Cefotaxime	s.c.	1 day	1		1		1	2	
		5 days				NT*			
Cefotetan	s.c.	1 day				NT			
		5 days				2	2	1	
Control		1 day	5						
		5 days	5						

* not tested

Fleroxacinの嫌気性菌に対する抗菌力は、臨床上最も問題となる*B. fragilis* groupには、比較薬剤として用いたNFLX, OFLX, PPAと比較して、MIC値はOFLXよりは1管程度弱いNFLXやPPAよりはるかに優れていた。婦人科領域の感染症から頻回に分離される*B. bivia* (*Prevotella bivia*), 呼吸器感染症から分離される*B. intermedius* (*Prevotella intermedia*), *Bacteroides asaccharolyticus* (*Prevotella asaccharolytica*), *Bacteroides gracilis*, *Bacteroides ureolyticus*, *V. parvula*, *C. ochracea*に対しても強い抗菌力を示した。さらに*B. fragilis* groupについて臨床上問題となる*Peptostreptococcus*属菌に対しても強い抗菌力が認められた。*Clostridium*属菌に対しても*C. difficile*以外の菌種には強い抗菌力を示した。*C. difficile*は抗菌剤投与に関連した下痢症の原因菌の1つとして重要視されている。本剤は腸管内で安定で、経口投与により*C. difficile*のMIC濃度よりはるかに高い腸内の薬剤濃度が保たれるので、本菌の異常増殖は起こらないものと考えられる。このことは、fleroxacinの投与によってマウス盲腸内の*C. difficile*の異常増殖が全く起こらなかったことからでも示唆される。したがって、本剤は下痢症や偽膜性大腸炎を誘発しにくい抗菌剤である可能性が示唆された。

Fleroxacinは*B. fragilis*に対してNFLXとほぼ同等か多少強い殺菌効果を示した。

以上のことからfleroxacinはヒトにおける嫌気性菌感染症に対しても臨床的な有用性が期待される。

文 献

- 1) 谷村 弘, 副島林造: 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AM-833 (Fleroxacin), 和歌山, 1989
- 2) 嫌気性菌MIC測定法検討委員会(小酒井望, 他): 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 3) 沢 赫代, 渡辺邦友, 武藤吉徳, 加藤直樹, 上野一恵, 松田静治: 帯下より分離された*Gardnerella vaginalis*と*Mobiluncus* spp. の各種化学療法剤に対する薬剤感受性。Chemotherapy 36: 706~712, 1988
- 4) 青木 誠, 小林とよ子, 渡辺邦友, 上野一恵: 化学療法剤投与によるマウス盲腸内*Clostridium difficile*の変動について。Chemotherapy 33: 617~624, 1985
- 5) 松本文夫: 合成抗菌剤, 感染症の進歩。日本臨床 P. 204~209, 日本臨床社, 東京, 1985
- 6) 甲畑俊郎, 後藤加寿美, 江崎孝行, 丸井利帆, 山田 寿, 鈴木祥一郎: AM-715の嫌気性菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 29(S-4): 45~48, 1981
- 7) 賀川和宣, 沢 赫代, 武内美登利, 梅村厚志, 渡辺邦友, 上野一恵: DL-8280の嫌気性菌に対する*in vitro*抗菌作用について。Chemotherapy 32(S-1): 52~58, 1984
- 8) 賀川和宣, 武内美登利, 沢 赫代, 山田 寿, 梅村厚志, 渡辺邦友, 上野一恵: AT-2266の嫌気性菌に対する抗菌作用について。Chemotherapy 32(S-3): 34~42, 1984
- 9) 渡辺邦友, 沢 赫代, 青木 誠, 上野一恵: BAYo 9867の嫌気性菌に対する抗菌力について。Chemotherapy 33(S-7): 31~38, 1985
- 10) 加藤直樹, 宮内正幸, 渡辺邦友, 上野一恵: 嫌気性菌に対するNY-198の抗菌力。Chemotherapy 36(S-2): 75~86, 1988
- 11) 加藤直樹, 武藤吉徳, 渡辺邦友, 上野一恵: 嫌気性菌に対する新ピリドンカルボン酸系抗菌剤T-3262の抗菌力。Chemotherapy 36(S-9): 59~67, 1988

IN VITRO ACTIVITY OF FLEROXACIN, A NEW QUINOLONE,
AGAINST ANAEROBIC BACTERIA

NAOKI KATO, KAKUYO SAWA, KAORI BANDO, YASUTOMO TANAKA,

YOSHINORI MUTO, KUNITOMO WATANABE and KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

40 Tsukasa-machi, Gifu-shi, Gifu 500, Japan

The *in vitro* activity of fleroxacin, a new quinolone, against anaerobic bacteria was evaluated in comparison with ofloxacin, norfloxacin and pipemidic acid. In antibacterial spectrum study using 35 reference anaerobic strains (34 species), fleroxacin was more potent than norfloxacin and pipemidic acid.

Against clinical isolates of anaerobic bacteria, the activity of fleroxacin was slightly less active than ofloxacin, but more so than norfloxacin, and superior to pipemidic acid. Fleroxacin had potent bactericidal activity against *Bacteroides fragilis*.

Contents of mouse caecum after ceasing oral administration of fleroxacin showed negative cultures for *Clostridium difficile*.