

## 新キノロン剤FleroxacinのPostantibiotic effect

戸塚恭一<sup>1)</sup>・柴田雄介<sup>2)</sup>・菊地 賢<sup>1)</sup>・長谷川裕美<sup>2)</sup>渡辺忠洋<sup>2)</sup>・片平潤一<sup>1)</sup>・清水喜八郎<sup>1)</sup>東京女子医科大学内科<sup>1)</sup>、臨床中央検査部<sup>2)</sup>\*

キノロン系薬fleroxacinの黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌に対する*in vitro*のpostantibiotic effectは2MICでそれぞれ1.7h, 0.6h, 1.5h, 2.7hであった。Ofloxacinでは2MICで1.6h, 1.7h, 2.1h, 1.5hであった。ERTは肺炎桿菌でfleroxacinで4.9時間、ofloxacinで6.6時間であった。大腸菌に対してfleroxacinで16時間以上、norfloxacinで7時間であった。

**Key words** : Fleroxacin, Postantibiotic effect, Effective regrowth time

近年投与法の検討から薬剤投与後の細菌の再増殖に関心が高まっている。β-ラクタム剤ではグラム陰性菌との接触が断たれると細菌は直ちに再増殖を来すことが知られている。一方、アミノ配糖体剤ではグラム陰性菌との接触が断たれた後でも一定期間細菌は再増殖を来さないことが知られている。この現象はpostantibiotic effect (PAE)として種々の抗菌剤で検討されている<sup>1)</sup>。新キノロン剤においてもPAEの存在が示唆されている<sup>2)</sup>。新たに開発された新キノロン剤のfleroxacinについて*in vitro*のPAEを検討した。*In vivo*については殺菌作用とPAEの両要素を含んだeffective regrowth time (ERT)について検討した。

最小発育阻止濃度(MIC)はMueller Hinton Broth (MHB)を使用し、10<sup>6</sup>CFU/mlの細菌を用いた微量液体希釈法にて行った。

*In vitro*のPAEにはfleroxacin(杏林製薬)、ofloxacin (OFLX: 第一製薬)を使用した。使用細菌は黄色ブドウ球菌Smith株、大腸菌ATCC25922株、肺炎桿菌BK株、緑膿菌ATCC27853株を使用した。測定法はMHB中に10<sup>6</sup>CFU/mlの細菌と薬剤の2MICおよび4MICを1時間振とう培養した後、メンブランフィルターを使用して3回洗浄して薬剤を除去した。その後1, 2, 3, 4, 6, 8, 10時間にサンプリングし、10倍希釈系列を作製し、それぞれを寒天平板上に培養して生菌数を測定した。

*In vitro* PAEは薬剤除去後の細菌が1log増殖する時間(T)からコントロールが1log増殖する時間(C)を差し引いた値T-Cとした。

*In vivo*のERTには、肺炎桿菌BK株、大腸菌ATCC 25922株を使用した。薬剤はfleroxacin, OFLX, norfloxacin(杏林製薬: NFLX)を使用した。体重23-26gの雌ICRマウスを使用し、サイクロフォスファミド150 mg/kg, 100mg/kgを感染4日前、1日前に腹腔内へ投与

した。対数増殖期の約10<sup>6</sup>CFUの細菌を両大腿に接種し、2時間後に薬剤を背部皮下に投与した。その後1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16時間に頸椎脱臼にて屠殺し、両大腿を除去して、10%のホモジェネートを作製し、10倍希釈系列を作製し、寒天平板上に培養して生菌数を求めた。

*In vivo*のERTは薬剤投与後の生菌数が薬剤投与直前の生菌数に回復するまでの時間とした。

黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌に対するfleroxacinのMICはそれぞれ0.2 μg/ml, 0.025 μg/ml, 0.2 μg/ml, 6.25 μg/ml, OFLXでは0.2 μg/ml, 0.025 μg/ml, 0.4 μg/ml, 6.25 μg/mlであった。NFLXの大腸菌、肺炎桿菌に対するMICはそれぞれ0.1 μg/ml, 0.2 μg/mlであった(Table 1)。

Fleroxacinの黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌に対する2MICでのPAEは1.7h, 0.6h, 1.5h, 2.7hで、4MICでは1.7h, 1.1h, 1.8h, 3.0hであった。OFLXの2MICでのPAEは1.6h, 1.7h, 2.1h, 1.5hで4MICでは1.7h, 0.7h, 一、2.6hであった(Table 2)。

肺炎桿菌BKに対してfleroxacin, OFLXの最大殺菌は0.9log<sub>10</sub>, 1.6log<sub>10</sub>であり、ERTはそれぞれ4.9h, 6.6hであった。大腸菌ATCC25922に対して最大殺菌はfleroxacin, NFLXでそれぞれ1.4log<sub>10</sub>, 0.8log<sub>10</sub>であり、ERTはそれぞれ>16h, 7hであった(Table 3)。

抗菌薬療法を行う上で細菌に対する有効濃度を必ずしも持続的に維持する必要のないことは既に知られていた<sup>3)</sup>。しかしこれらの検討はグラム陽性球菌についてであり、グラム陰性桿菌については明らかではなかった。最近、この作用はPAEとして詳細に検討され、グラム陰性桿菌に対してカルバペネムを除くほとんどのβ-ラクタム剤にはこの作用が存在せず、アミノ配糖体などの蛋白合成阻害剤に存在することが明らかとなった<sup>1)</sup>。さらに核酸合成阻害剤である新キノロン剤のciprofloxacin,

\* 〒162 東京都新宿区河田町8-1

NFLXにもこの作用が存在することが示されている<sup>2)</sup>。今回の我々の検討ではグラム陽性菌の黄色ブドウ球菌をはじめ、主なグラム陰性桿菌に対してfloxacin, OFLXにはほぼ同等のPAEが存在することが示された。PAEを有する薬剤では投与間隔の延長が可能であり、患者の負

Table 1. MICs of floxacin and ofloxacin

Drug	<i>S. aureus</i> Smith	<i>E. coli</i> ATCC25922	<i>K. pneumoniae</i> BK	<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853
Floxacin	0.2	0.025	0.2	6.25
Ofloxacin	0.2	0.025	0.4	6.25
Norfloracin	—	0.1	0.2	—

(μg/ml)

Table 2. *In vitro* postantibiotic effect of floxacin and ofloxacin

Drug	Concentration	<i>S. aureus</i> Smith	<i>E. coli</i> ATCC25922	<i>K. pneumoniae</i> BK	<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853
Floxacin	2MIC	1.7	0.6	1.5	2.7
	4MIC	1.7	1.1	1.8	3.0
Ofloxacin	2MIC	1.6	1.7	2.1	1.5
	4MIC	1.7	0.7	—	2.6

(hours)

Table 3. *In vivo* bactericidal effect and effective regrowth time (ERT) of floxacin, ofloxacin and norfloxacin

Drug	Dose	<i>K. pneumoniae</i> BK	<i>E. coli</i> ATCC25922		
		maximum <sup>a)</sup> bactericidal ERT <sup>b)</sup> effect	maximum bactericidal ERT effect		
Floxacin	4 mg/kg	0.9	4.9	1.4	>16
Ofloxacin	4 mg/kg	1.6	6.6	—	—
Norfloracin	4 mg/kg	—	—	0.8	7

a) log<sub>10</sub> b) hours

担軽減によるコンプライアンスの上昇、経済性、副作用の軽減などから投与間隔の延長が試みられている。既にアミノ配糖体では1日1回投与法が検討されている<sup>4)</sup>。新キノロン剤についてもこのような観点からの投与間隔の設定の必要があると考えられる。しかし一般に*in vitro*で認められるPAEは*in vivo*でも認められるとされているが、新キノロン剤については*in vivo*にどのように反映されるかについてはいまだ明かではない。新キノロン剤は血中半減期が長く、分布容積も大きく、組織移行性に優れている<sup>5)</sup>。また短時間においてはsub MICでも殺菌作用を示す傾向が認められている。従って組織中の薬剤の影響が長時間にわたりPAEとの区別が困難となる特殊な条件が存在する。従って新キノロン剤の*in vivo*のPAEを検討する場合はこの点を慎重に検討する必要があると考えられる。今回我々は組織中薬剤の影響を詳細に検討していないため、抗菌作用の要素も含めたERTとして検討した。FloxacinのERTは肺炎桿菌については4.9時間とOFLXに劣った成績であったが、大腸菌については16時間以上とNFLXより優れていた。Floxacinは血中半減期などを考慮すると1日2ないし1回の投与法が可能と考えられた。さらに検討を要する問題と考えられる。

#### 文 献

- 1) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗菌薬のPAE. 感染症 19: 283~288, 1989
- 2) FUURSTED K: Post-antibiotic effect of ciprofloxacin on *Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol 6: 271~274, 1987
- 3) EAGLE H, FLEISHMAN R and MUSSELMAN A, D: Effective concentrations of penicillin *in vivo* for streptococci, pneumococci and *Treponema pallidum*. J Bact 59: 625~643, 1950
- 4) STURM AW: Netilmicin in the treatment of gram-negative bacteremia: Single daily versus multiple daily dosage. J Infect Dis 159: 931~937, 1989
- 5) BERGAN T: Pharmacokinetics of fluorinated quinolones in the quinolones ed. by Audriole, VT Academic press in London: 119~145, 1988

## POSTANTIBIOTIC EFFECT OF FLEROXACIN, A NEW QUINOLONE DRUG

KYOICHI TOTSUKA, KEN KIKUCHI, JUNICHI KATAHIRA and KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College,  
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

YUSUKE SHIBATA, HIROMI HASEGAWA and TADAHIRO WATANABE

Department of Central Laboratories, Tokyo Women's Medical College,

The *in vitro* PAEs of fleroxacin against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were 1.7h, 0.6h, 1.5h and 2.7h in 2MIC and 1.7h, 1.1h, 1.8h and 3.0h in 4MIC. Those of ofloxacin (OFLX) were 1.6h, 1.7h, 2.1h and 1.5h in 2MIC and 1.7h, 0.7h and 2.6h in 4MIC. The ERT against *Klebsiella pneumoniae* was 4.9 h with fleroxacin and 6.6 h with OFLX.