

新キノロン系抗菌剤 sparfloxacin (SPFX) の嫌気性菌に対する抗菌作用

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

新キノロン系薬剤である sparfloxacin (SPFX) の嫌気性菌 (偏性嫌気性菌および一部の通性嫌気性菌) に対する *in vitro* 抗菌作用を検討した。

SPFX は, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Prevotella oris*, *Prevotella oralis*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Veillonella parvula*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus magnus*, *Propionibacterium acnes*, *Eubacterium lentum* などの嫌気性菌の参考菌株の発育を $1.56 \mu\text{g/ml}$ で阻止した。SPFX $1.56 \mu\text{g/ml}$ で発育阻止を受けなかった菌種は、試験した 33 菌種中 *Bacterioides eggerthii*, *Prevotella bivia*, *Fusobacterium varium*, *Clostridium sordellii* および *Clostridium difficile* の 5 菌種のみであった。*Mobiluncus* spp. および *Gardnerella vaginalis* を含む臨床分離株に対しても優れた抗菌作用を示した。また SPFX の *B. fragilis* に対する作用は、殺菌的であった。SPFX の抗菌作用は、tosufloxacin に匹敵し、ofloxacin (OFLX) や norfloxacin よりも優れた。

本薬剤の参考菌株を含む *C. difficile* に対する MIC_{90} は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり、また本薬剤の 100 mg/kg , 1 日 1 回経口 7 日間投与におけるマウス盲腸内 *C. difficile* 異常増殖惹起能は低く、OFLX と同程度であった。

Key words : Sparfloxacin, Quinolone, 嫌気性菌, *B. fragilis*

Sparfloxacin (SPFX) は、大日本製薬㈱で開発された経口新キノロン系薬剤である。本薬剤は、偏性嫌気性菌およびグラム陽性、陰性の通性および偏性好気性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有する薬剤であることが報告された^{1, 2)}。

私共は偏性嫌気性菌の菌種および菌株数を拡大、さらに bacterial vaginosis 原因微生物のひとつである通性嫌気性菌である *Gardnerella vaginalis* を加えて、SPFX のこれらの細菌に対する抗菌作用を検討した。また本薬剤のマウス盲腸内 *Clostridium difficile* 異常増殖惹起能を検討した。

I. 材料および方法

1. 供試菌株

Table 1, 2 に示す研究室保存の代表参考菌株および American Type Culture Collection (ATCC) 由来株と当研究室で臨床材料から分離した嫌気性菌を用いた。臨床分離株は、原則として PRAS II media

(Scott Laboratories, Inc.) を用いる生化学的性状とガスクロマトグラフィーによる代謝産物中の低級脂肪酸の分析から VPI manual 第 4 版に基づき同定された³⁾。一部は Rap ID ANA system (Innovative Diagnostic Systems, Inc.) を用いた数値同定とガスクロマトグラフィーによる代謝産物中の低級脂肪酸の分析結果から同定した。これらは 20% スキムミルクを保護剤として -80°C で保存された。

2. 供試験薬剤

Sparfloxacin (SPFX) を用いた。対照薬剤として tosufloxacin (TFLX), ofloxacin (OFLX) および norfloxacin (NFLX) を用いた。いずれも力価の明らかなものを用いた。

3. 薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

寒天平板希釈法によって測定した。寒天平板希釈法は、日本化学療法学会の推奨する方法に準じて行った⁴⁾。抗菌スペクトラムを検討するためには感受性測定用培地として 5% 家兔溶血血液添加 Brucella HK 寒天

*〒500 岐阜市司町 40

Table 1. Antibacterial spectrum of sparfloxacin against Gram-negative anaerobic bacteria compared with those of other agents

Organism	MIC(μ g/ml)			
	sparfloxacin	tosufloxacin	ofloxacin	norfloxacin
<i>Bacteroides</i>				
<i>B. fragilis</i> GM 7000	0.78	0.78	3.13	25
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	0.78	0.39	1.56	25
<i>B. vulgatus</i> ATCC 8482	0.78	0.78	3.13	100
<i>B. distasonis</i> ATCC 8503	1.56	0.78	3.13	12.5
<i>B. ovatus</i> ATCC 8483	1.56	1.56	12.5	100
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	1.56	3.13	12.5	200
<i>B. uniformis</i> GAI 5466	1.56	1.56	6.25	25
<i>B. eggerthii</i> ATCC 27754	6.25	3.13	6.25	100
<i>B. gracilis</i> GAI 10428	0.39	0.39	0.78	1.56
<i>B. ureolyticus</i> NCTC 10941	0.10	≤ 0.05	0.10	0.20
<i>Prevotella</i>				
<i>P. oris</i> ATCC 33573	0.78	0.39	0.78	3.13
<i>P. oralis</i> ATCC 33269	1.56	1.56	3.13	6.25
<i>P. bivia</i> ATCC 29303	6.25	12.5	12.5	100
<i>P. intermedia</i> ATCC 25611	0.78	0.39	0.78	1.56
<i>Fusobacterium</i>				
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	0.20	0.39	0.78	6.25
<i>F. varium</i> ATCC 8501	6.25	3.13	6.25	50
<i>Veillonella</i>				
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	0.20	0.39	0.39	0.78

(極東製薬)を用いた。臨床分離株に対する MIC 測定は、変法 GAM 寒天培地(日水製薬)を用いて測定した。

嫌気性培養は、anaerobic glovebox (Forma 社および平沢製作所) (N₂ 80%, CO₂ 10%, H₂ 10%) で 48 時間行った。

4. 臨床分離株に対する抗菌作用

最近 3 年間に、ヒト臨床材料から著者らが分離同定した株および当研究室に同定を依頼された次の菌株を実験に供した。

Bacteroides fragilis 91 株, *Bacteroides vulgatus* 11 株, *Bacteroides distasonis* 6 株, *Bacteroides thetaiotaomicron* 18 株, *Bacteroides ovatus* 22 株, *Bacteroides uniformis* 20 株, *Prevotella bivia* 28 株, *Prevotella intermedia* 23 株, *Porphyromonas gingivalis* 20 株, *Clostridium perfringens* 14 株, *Clostridium difficile* 26 株, *Peptostreptococcus*

magnus 40 株, *Peptostreptococcus anaerobius* 19 株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 29 株および *Mobiluncus* spp. 15 株の偏性嫌気性菌 382 株を用いた。Bacterial vaginosis 患者由来の通性嫌気性菌である *G. vaginalis* 25 株も用いた。

5. SPFX の *B. fragilis* GAI5562 の増殖曲線に与える影響

B. fragilis GAI5562 に対する影響を, OFLX を対照薬剤として検討した。GAM broth (日水製薬)を用いて、菌接種後、使用菌株に対する 1/16, 1/4, 1, 4 および 16 MIC の濃度の薬剤を加えて、嫌気性培養を実施した。その後、経時的に GAM broth 中の生菌数の変動を変法 GAM 寒天培地を用いる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* の異常増殖惹起能

Table 2. Antibacterial spectrum of sparfloxacin against Gram-positive anaerobic bacteria compared with those of other agents

Organism	inoculum size : 10 ⁸ CFU/ml MIC(μg/ml)			
	sparfloxacin	tosufloxacin	ofloxacin	norfloxacin
<i>Peptostreptococcus</i>				
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	0.39	0.10	0.39	1.56
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL 3218	0.10	0.20	3.13	3.13
<i>P. indolicus</i> GAI 0915	0.10	0.10	3.13	3.13
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	≤0.05	0.10	0.20	0.78
<i>Streptococcus</i>				
<i>S. intermedius</i> ATCC 27335	0.39	0.39	1.56	6.25
<i>S. parvulus</i> VPI 0546	0.20	0.39	0.78	6.25
<i>Staphylococcus</i>				
<i>S. saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.10	0.10	0.39	0.78
<i>Propionibacterium</i>				
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	0.20	0.78	0.78	3.13
<i>P. granulosum</i> ATCC 25564	≤0.05	0.39	0.20	1.56
<i>Eubacterium</i>				
<i>E. lentum</i> ATCC 25559	0.78	0.39	0.78	6.25
<i>Clostridium</i>				
<i>C. botulinum</i> ATCC 19398	0.39	0.20	0.78	3.13
<i>C. difficile</i> GAI 10029	6.25	1.56	6.25	25
<i>C. histolyticum</i> GAI 19401	0.10	0.10	0.78	0.78
<i>C. perfringens</i> GAI 5526	0.20	0.10	0.78	0.78
<i>C. septicum</i> ATCC 12464	0.20	0.20	0.39	0.78
<i>C. sordellii</i> ATCC 9714	3.13	0.39	1.56	12.5

マウスは、ICR 系、雄、4 週齢、体重 30 ± 1 g を用い、1 群 5 匹とした。薬剤は、SPFX のほか対照薬剤として OFLX, cefixime (CFIX) および cefotaxime (CTX) を用いた。投与方法は、1 日 1 回 100mg/kg を 5 日間とし、皮下投与した CTX を除きすべて経口投与とした。投与終了後、1 日目と 7 日目に、マウス盲腸内容物 1 g 中の *C. difficile* の生菌数を、CCMA 寒天培地（日水製薬）を用いた定量培養法で測定した。培養操作および嫌気性培養は、anaerobic glovebox（平沢製作所）内で実施した。なお、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 匹ずつ培養を実施した。

II. 成績

1. 抗菌スペクトラム

SPFX の ATCC 由来の標準菌株を含む主要な嫌気性菌に対する 10⁸CFU/ml および 10⁸CFU/ml 接種種の MIC 値をグラム陰性菌とグラム陽性菌に分けて、それぞれ Table 1, 2 と Table 3, 4 に示した。

10⁸CFU/ml の接種菌液を使用の成績でみた場合、SPFX は、*B. fragilis* GM7000 および GAI0558 に対して 0.78 μg/ml の MIC を示し、TFLX はそれぞれ 0.78, 0.39 μg/ml と同等の抗菌力を示し、OFLX および NFLX より強い抗菌力であった。本薬剤は、*B. fragilis* 以外の *B. fragilis* group の菌種に対しても TFLX とほぼ同等の抗菌作用を示し、OFLX や NFLX より優れた。また SPFX は、*Prevotella oris*, *Prevotella oralis*, *P. intermedia*, *Bacteroides ureolyticus*, *Bacteroides gracilis* などの bile sensitive な *Prevotella* および一部の *Bacteroides* に対し、0.10

Table 3. Antibacterial spectrum of sparfloxacin against Gram-negative anaerobic bacteria compared with those of other agents

Organism	inoculum size : 10 ⁸ CFU/ml MIC (μg/ml)			
	sparfloxacin	tosufloxacin	ofloxacin	norfloxacin
<i>Bacteroides</i>				
<i>B. fragilis</i> GM 7000	0.78	0.78	3.13	25
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	0.78	0.78	1.56	25
<i>B. vulgatus</i> ATCC 8482	0.78	1.56	6.25	200
<i>B. distasonis</i> ATCC 8503	1.56	0.78	3.13	25
<i>B. ovatus</i> ATCC 8483	3.13	3.13	12.5	100
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	3.13	3.13	25	200
<i>B. uniformis</i> GAI 5466	1.56	3.13	6.25	50
<i>B. eggerthii</i> ATCC 27754	6.25	3.13	12.5	100
<i>B. gracilis</i> GAI 10428	0.39	0.39	0.78	3.13
<i>B. ureolyticus</i> NCTC 10941	0.10	≤0.05	0.10	0.20
<i>Prevotella</i>				
<i>P. oris</i> ATCC 33573	1.56	0.78	1.56	6.25
<i>P. oralis</i> ATCC 33269	3.13	1.56	3.13	12.5
<i>P. bivia</i> ATCC 29303	12.5	12.5	12.5	200
<i>P. intermedia</i> ATCC 25611	3.13	0.78	1.56	3.13
<i>Fusobacterium</i>				
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	0.39	1.56	0.78	12.5
<i>F. varium</i> ATCC 8501	12.5	3.13	12.5	50
<i>Veillonella</i>				
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	0.39	3.13	0.78	0.78

～1.56 μg/ml の MIC を示し、TFLX、OFLX、NFLX とほぼ同等の成績を示した。ただ本薬剤の *P. bivia* に対する抗菌力は、比較薬剤と同様に 6.25 μg/ml とやや高かった。*Fusobacterium* に対しては、*Fusobacterium nucleatum* には強いが、*Fusobacterium varium* には弱く比較薬剤と類似の抗菌力を示した。*Veillonella* に対しては、0.20 μg/ml と最も優れた抗菌力を示した。

グラム陽性の *Peptostreptococcus*、嫌気性の *Streptococcus*、嫌気性の *Staphylococcus* に対しては、強い抗菌作用を示し、OFLX と NFLX より優れ、TFLX とほぼ同等の抗菌力を示した。*Propionibacterium* spp., *Eubacterium lentum* にも、低い MIC を示し、*Clostridium* spp. に対しては MIC が 6.25 μg/ml であった *C. difficile* と *Clostridium sordellii* を除き優れた抗菌力を示した。

2. 臨床分離株に対する抗菌作用

10⁸CFU/ml 接種での成績を Table 5 に示した。

アシドメトリ法とニトロセフィン法の両方が陽性の β-lactamase high producer の MIC₉₀ は、ニトロセフィン法のみ陽性の low producer の MIC₉₀ より高かった。Low producer である *B. fragilis* 70 株に対する SPFX の MIC₅₀ は、0.78 μg/ml であり、TFLX より 1 管劣るが、OFLX や NFLX よりは優れた抗菌力を示した。

B. fragilis group である *B. vulgatus*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. distasonis* に対しては TFLX とほぼ同等で、OFLX や NFLX より優れた成績であった。

P. gingivalis, *P. intermedia* には MIC₅₀ が 0.39～1.56 μg/ml と良好な抗菌作用を、*P. bivia* に対しては MIC₅₀ が 6.25 μg/ml とやや弱い抗菌作用を示した。

Table 4. Antibacterial spectrum of sparfloxacin against Gram-positive anaerobic bacteria compared with those of other agents

Organism	inoculum size : 10 ⁸ CFU/ml			
	MIC(μ g/ml)			
	sparfloxacin	tosufloxacin	ofloxacin	norfloxacin
<i>Peptostreptococcus</i>				
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	0.78	0.20	0.78	3.13
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL 3218	0.20	0.39	6.25	6.25
<i>P. indolicus</i> GAI 0915	0.10	0.20	6.25	6.25
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	0.10	0.20	0.39	1.56
<i>Streptococcus</i>				
<i>S. intermedius</i> ATCC 27335	0.39	0.39	1.56	12.5
<i>S. parvulus</i> VPI 0546	0.39	0.39	1.56	12.5
<i>Staphylococcus</i>				
<i>S. saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.20	0.20	0.78	1.56
<i>Propionibacterium</i>				
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	0.39	1.56	0.78	6.25
<i>P. granulosum</i> ATCC 25564	0.10	0.39	0.39	3.13
<i>Eubacterium</i>				
<i>E. lentum</i> ATCC 25559	0.78	0.39	0.78	6.25
<i>Clostridium</i>				
<i>C. botulinum</i> ATCC 19398	0.39	0.39	1.56	3.13
<i>C. difficile</i> GAI 10029	6.25	1.56	12.5	50
<i>C. histolyticum</i> GAI 19401	0.39	0.20	0.78	3.13
<i>C. perfringens</i> GAI 5526	0.78	0.39	1.56	3.13
<i>C. septicum</i> ATCC 12464	0.39	0.39	0.78	3.13
<i>C. sordellii</i> ATCC 9714	6.25	1.56	3.13	12.5

が、その抗菌力は、TFLX 及び OFLX とほぼ同等であった。*C. difficile* に対する MIC₅₀ は 6.25 μ g/ml と TFLX の 1.56 μ g/ml よりは劣った。

Peptostreptococcus spp. には、TFLX より 2 管劣った *P. anaerobius* を除く他の 2 菌種では、TFLX と同等で、OFLX や NFLX よりやや優れた。

さらに、SPFX は、*Mobiluncus* spp. や *G. vaginalis* にも強い抗菌作用を示した。

3. *B. fragilis* の増殖曲線に及ぼす影響
SPFX は、*B. fragilis* の増殖に対し、1/4～16 MIC の濃度で殺菌的に作用した。1/16 MIC 濃度でも、2～6 時間静菌的に作用した。本薬剤の殺菌効果は、対照とした OFLX とほぼ同等であった (Fig. 1)。

4. マウス盲腸内 *C. difficile* 異常増殖惹起能
Table 6 に示すごとく、陽性対照として用いた CTX

および CFIX では、投薬中止後 1 日目および 7 日目で *C. difficile* の異常増殖が 100% でしかもかなりの菌数の *C. difficile* が認められるに比し、SPFX では、1 日目に 5 匹中 1 匹、7 日目に 5 匹中 3 匹とより低率で、その菌数も 10²CFU/g 程度とより少なかった。この *C. difficile* 異常増殖惹起能は、OFLX のそれと同程度であった。

III. 考 察

SPFX は、新しく開発された経口用新キノロン系薬剤である。

本薬剤の嫌気性菌に対する抗菌作用の検討は、すでに Nakamura ら、Kojima らにより行われているが、使用菌株数や使用菌種など、十分とは言えない^{1, 2)}。著者らは、SPFX の嫌気性菌に対する *in vitro* 抗菌作用を

Table 5. *In vitro* activity of sparfloxacin against clinical isolates compared with those of three other fluoroquinolones tested

Organism (n)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>B. fragilis</i> (70) β -lactamase low producer	sparfloxacin	0.39~12.5	0.78	1.56
	tosufloxacin	0.39~25	0.39	0.78
	ofloxacin	0.78~50	1.56	3.13
	norfloxacin	12.5~>200	50	100
<i>B. fragilis</i> (21) β -lactamase high producer	sparfloxacin	0.78~25	0.78	12.5
	tosufloxacin	0.39~200<	0.39	25
	ofloxacin	1.56~200	3.13	50
	norfloxacin	25~200<	50	200
<i>B. uniformis</i> (20)	sparfloxacin	0.39~3.13	0.78	1.56
	tosufloxacin	0.20~25	0.39	1.56
	ofloxacin	1.56~25	1.56	3.13
	norfloxacin	12.5~200	50	200
<i>B. vulgatus</i> (11)	sparfloxacin	0.39~1.56	0.78	1.56
	tosufloxacin	0.39~3.13	0.39	1.56
	ofloxacin	1.56~12.5	3.13	12.5
	norfloxacin	25~200<	200	>200
<i>B. thetaiotaomicron</i> (18)	sparfloxacin	0.78~3.13	1.56	1.56
	tosufloxacin	0.39~3.13	0.78	1.56
	ofloxacin	6.25~25	12.5	12.5
	norfloxacin	100~200<	200	>200
<i>B. distasonis</i> (6)	sparfloxacin	0.78~3.13	0.78	3.13
	tosufloxacin	0.20~6.25	0.39	6.25
	ofloxacin	1.56~12.5	3.13	12.5
	norfloxacin	25~200	25	>200
<i>B. ovatus</i> (22)	sparfloxacin	0.78~25	1.56	6.25
	tosufloxacin	0.78~25	1.56	6.25
	ofloxacin	3.13~200	12.5	50
	norfloxacin	50~200<	200	>200
<i>P. gingivalis</i> (20)	sparfloxacin	0.2~0.78	0.39	0.78
	tosufloxacin	0.1~0.39	0.20	0.39
	ofloxacin	0.2~0.78	0.39	0.78
	norfloxacin	3.13~6.25	3.13	6.25
<i>P. bivia</i> (28)	sparfloxacin	3.13~12.5	6.25	12.5
	tosufloxacin	3.13~25	6.25	25
	ofloxacin	3.13~25	6.25	12.5
	norfloxacin	50~200	50	200
<i>P. intermedia</i> (23)	sparfloxacin	0.78~3.13	1.56	3.13
	tosufloxacin	0.39~0.78	0.78	0.78
	ofloxacin	0.78~1.56	1.56	1.56
	norfloxacin	1.56~6.25	3.13	3.13
<i>C. difficile</i> (26)	sparfloxacin	6.25	6.25	6.25
	tosufloxacin	0.78~1.56	1.56	1.56
	ofloxacin	6.25~12.5	12.5	12.5
	norfloxacin	25	25	25
<i>C. perfringens</i> (14)	sparfloxacin	0.05~0.39	0.20	0.20
	tosufloxacin	NA	0.10	0.20
	ofloxacin	0.05~0.20	0.10	0.20
	norfloxacin	0.39~0.78	0.39	0.78
<i>P. magnus</i> (40)	sparfloxacin	0.78~1.56	0.78	1.56
	tosufloxacin	NA	0.10	0.39
	ofloxacin	0.05~0.39	0.10	0.39
	norfloxacin	0.20~1.56	0.39	1.56
<i>P. anaerobius</i> (19)	sparfloxacin	0.78~6.25	0.78	6.25
	tosufloxacin	0.39~0.78	0.78	0.78
	ofloxacin	0.10~0.20	0.20	0.20
	norfloxacin	0.39~0.78	0.78	0.78
<i>P. asaccharolyticus</i> (29)	sparfloxacin	1.56~3.13	3.13	3.13
	tosufloxacin	NA	0.20	3.13
	ofloxacin	0.05~6.25	0.20	3.13
	norfloxacin	0.05~0.78	0.39	0.78
<i>Mobiluncus</i> spp. (15)	sparfloxacin	0.20~25	6.25	25
	tosufloxacin	0.20~12.5	6.25	12.5
	ofloxacin	0.20~12.5	6.25	12.5
	norfloxacin	0.20~12.5	6.25	12.5
<i>G. vaginalis</i> (25)	sparfloxacin	0.10~0.78	0.20	0.20
	tosufloxacin	0.20~0.78	0.20	0.20
	ofloxacin	0.78~3.13	1.56	1.56
	norfloxacin	1.56~12.5	6.25	12.5
<i>G. vaginalis</i> (25)	sparfloxacin	0.39~0.78	0.78	0.78
	tosufloxacin	0.39~1.56	1.56	1.56
	ofloxacin	1.56~3.13	3.13	3.13
	norfloxacin	12.5~50	25	50

菌種数および菌株数を増加させて検討を加えた。

Nakamura らは、嫌気性菌 16 菌種を用いて嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムを検討し、*C. perfringens*

や *B. fragilis* を 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止できたと報告した^{1, 2)}。著者らは、菌種数を 33 菌種と増加し SPFX の嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムを検討し

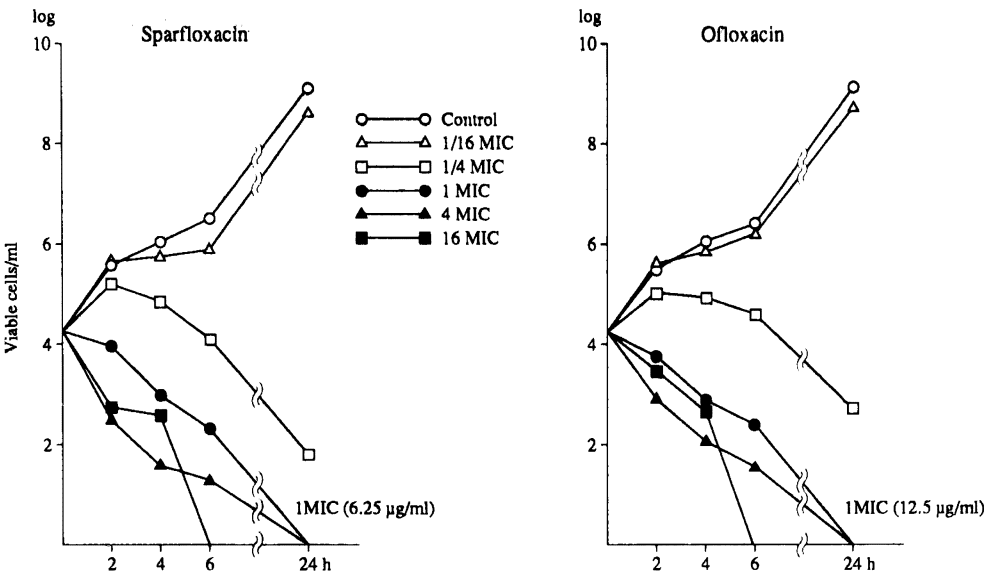


Fig. 1. Killing kinetics of sparfloxacin against *B. fragilis* GAI 5562

Table 6. Appearance of *Clostridium difficile* in murine caecum contents after the 5 days dosing of sparfloxacin, ofloxacin, cefixime and cefotaxime

Antimicrobial ^a	Route	Days after finishing the administration	No. of <i>C. difficile</i> (colony forming units/g) in caecum contents						
			<10 ²	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷
sparfloxacin	p.o.	1 day	4		1**				
		7 days	2	3					
ofloxacin	p.o.	1 day	4			1			
		7 days	5						
cefixime	p.o.	1 day		1	2		2		
		7 days				1	4		
cefotaxime	s.c.	1 day		1		1	1	2	
		7 days			5				

^a all of mice (30±1 g) received antimicrobials at a dose of 100mg/kg once a day for 5 days

**number of mice

た。その結果、*F. varium*, *P. bivia*, *C. difficile*, *C. sordellii* などごく少数の菌種に対し 3.13 µg/ml 以上の比較的高い MIC を示したものの、その他の菌種には、総て 1.56 µg/ml 以下と優れた MIC を示した。特に臨床細菌学的に重要な菌群である *B. fragilis* group, *Porphyromonas* などのグラム陰性桿菌や *Peptostreptococcus* などのグラム陽性球菌に強い抗菌作用を示す薬剤であることが明らかとなった。この

SPFX の強い抗菌作用は、臨床分離株を用いた検討でも明らかとなった。特に *B. fragilis* に対する SPFX の MIC₉₀ は、β-lactamase 産生量の多い菌株 21 株のみを対象にした場合には、12.5 µg/ml とやや高かったが、β-lactamase 産生量の低い 70 株を対象とした場合には 1.56 µg/ml と低く、TFLX に匹敵し、OFLX や NFLX よりは明らかに優れていた。これは、Kojima らの *B. fragilis* 35 株を用いた MIC₉₀ と同値

であった²⁾。また、著者らの *B. fragilis* GAI 5562 を用いた実験から SPFX は、*B. fragilis* に対し殺菌的に作用することが知られた。偏性嫌気性菌である *Mobiluncus* spp. と通性嫌気性菌である *G. vaginalis* は、bacterial vaginosis の原因微生物のひとつと考えられている³⁾。本薬剤は、これら2菌種にも相当程度の抗菌作用を示した。

また SPFX の *C. difficile* に対する MIC₉₀ は 6.25 μ g/ml と他の cephem 系の薬剤と比しかなり低い値であることが、Kojima らおよび著者らの成績から明らかとなった。この成績と本薬剤のマウス盲腸内の *C. difficile* 異常増殖惹起能の検討成績を合わせ考えると、本薬剤は、*C. difficile* による下痢発症が低い薬剤である可能性が示唆される。

以上のことから、SPFX の *in vitro* での抗菌作用の検討成績と、Kanamaru らのヒトに使用した場合400 mg の経口投与で 1.39 ± 0.10 μ g/ml の C_{max} を示すことなどその体内動態を併せて考えると⁴⁾、嫌気性菌を含む感染症に対しても臨床的に有用性が期待される薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) Nakamura S, et al.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of AT-4140, a new broad-spectrum quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1167~1173, 1989
- 2) Kojima T, Inoue M and Mitsuhashi S : *In vitro* activity of AT-4140 against clinical bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 33 : 1980~1988, 1989
- 3) *Anaerobe laboratory manual* 4th edition : Anaerobe Laboratory, Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, Virginia, 1977
- 4) 嫌気性菌の MIC 測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 27 : 559~560, 1979
- 5) 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
- 6) Kanamaru M, Nakashima M, Uematsu T and Takikuchi Y : Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Los Angeles, Oct. 23~26, 1988

IN VITRO ACTIVITIES OF A NEW QUINOLONE, SPARFLOXACIN AGAINST ANAEROBIC BACTERIA

Kunitomo Watanabe, Naoki Kato, Yoshinori Muto,
Kaori Bandoh, Yasunori Tanaka and Kazue Ueno
Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University, School of Medicine
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

The *in vitro* activity of sparfloxacin, a newly developed quinolone, was determined by an agar dilution technique against 33 selective reference strains and 382 clinical strains of anaerobic bacteria. Sparfloxacin inhibited the growth of most reference bacteria of clinical importance, such as *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Prevotella oris*, *Prevotella oralis*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Veillonella parvula*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Peptostreptococcus magnus*, *Propionibacterium acnes* and *Eubacterium lentum*, at a concentration of 1.56 $\mu\text{g/ml}$. Sparfloxacin was also very active against selective clinical isolates including *Bacteroides fragilis* group, *Mobiluncus* spp. and *Gardnerella vaginalis*. Its activity was comparable to that of tosylfloxacin, and more active than those of ofloxacin and norfloxacin.

Sparfloxacin inhibited 90% of strains of *Clostridium difficile* at a concentration of 6.25 $\mu\text{g/ml}$ and was able to induce the overgrowth of *C. difficile* in the caecum although its ability is considerably low.