

## 新ニューキノロン系抗菌剤temafloxacinの嫌気性菌に対する抗菌力

加藤直樹・加藤はる・田中保知・田中香お里・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\*

(\*現 岐阜医療技術短期大学)

新規ニューキノロン系抗菌剤, temafloxacin (TMFX:TA-167)の嫌気性菌に対する*in vitro* 抗菌力を検討すると共に, 本剤のマウス盲腸内での*Clostridium difficile*異常増殖誘発能についても検討した。比較薬剤にはciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacinを用いた。参考菌株44菌種, 45株を用いた検討ではTMFXは使用した嫌気性菌菌種に対し幅広く最も強い抗菌力を示した。一方, 薬剤投与による腸内フローラの変動は好ましくないことから, 腸内フローラの重要な構成菌として知られている*Bifidobacterium*属や*Lactobacillus*属の菌には抗菌力をあまり持たない方が良いわけであるが, 本剤は一部の*Lactobacillus*属の菌種に対して弱い抗菌力を示した。臨床分離株359株を用いた検討では, TMFXは使用したすべての菌種に対し検討薬剤中最も強い抗菌力を持ち, *Bacteroides fragilis*の90%の株は3.13 $\mu$ g/mlの濃度で発育を阻止された。TMFXは*B. fragilis*に強い殺菌的効果を示した。マウスを用いた検討では, TMFXの連続投与は盲腸内の*C. difficile*の異常増殖を誘発しなかった。

**Key words** : temafloxacin, TA-167, 嫌気性菌, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*

Temafloxacin (TMFX:TA-167)は米国, アボット社により新規に合成され, 本邦では田辺製薬とダイナボット社により共同開発中のニューキノロン系抗菌剤である。本剤の化学構造的特徴はキノロン環の1位に2, 4-ジフロロフェニル基, 6位にフッ素原子, 7位に3-メチルピペラジニル基を持つアリルフロロキノロン誘導体であることである。分子量は453.85である。

近年, 開発されているニューキノロン剤は好気性のグラム陽性菌, グラム陰性菌を問わず幅広く強い抗菌力を示し, 入院加療が必要な患者において外来治療を可能にしうる抗菌薬として注目を集めている。

著者は*Bacteroides fragilis* groupの菌種をはじめとして, 多種類の嫌気性菌に対するTMFXの*in vitro* 抗菌力を測定した。また, 本剤の連続投与によりマウス盲腸内で*Clostridium difficile*の異常増殖が起きるか否かを検討した。

## I. 材料と方法

## 1. 使用薬剤

抗菌薬はすべて力価の明かなものを用いた。抗菌力の検討にはTMFX(田辺製薬)の他に, 対照薬としてciprofloxacin (CPFX, バイエル), ofloxacin (OFLX, 第一製薬), norfloxacin (NFLX, 杏林製薬)の3剤を用いた。また, マウス盲腸内での*C. difficile*の異常増殖実験では, TMFXの他にOFLX, cefixime (CFIX, 藤沢薬品), cefo-

taxime (CTX, ヘキストジャパン)を使用した。

## 2. 使用菌株

参考菌株として45菌株(12属, 44菌種), 新鮮臨床分離株として359菌株(嫌気性菌ではないが*Gardnerella vaginalis*も含む)を使用した。臨床分離株の*B. fragilis*は $\beta$ -lactamase産生性の程度により高度産生株と低度産生株に分けて検討した。すなわち, ニトロセフィン法(Nitrocefin, Oxoid)とアシッドメトリー法( $\beta$ -lactamase Detection paper, Oxoid)とともに陽性ならば高度産生株, ニトロセフィン法でのみ陽性のものを低度産生株とした。

## 3. 最小発育阻止濃度(MIC)の測定方法

MICは日本化学療法学会の推奨する方法に準じて測定した<sup>1)</sup>。

ただし, 菌株の前培養はBrucella HK RS blood agar(極東製薬)を用いて行い, 接種菌液はAnaerobe broth MIC (Difco)を使用して調整した。

MIC測定用培地は参考菌株と臨床分離株の*Prevotella bivia*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*では5%ウサギ溶血血液(日本生物材料センター)加Brucella HK寒天培地(極東製薬), *Mobiluncus* spp.では5%ヒツジ(日本生物材料センター)血液加Brucella HK寒天培地, *G. vaginalis*では5%ヒツジ血液および1% proteose peptone No. 3 (Difco)添加Columbia agar (BBL), その

\*〒500 岐阜市司町40番地

他の菌種では変法GAM寒天培地(ニッスイ)を用いた。

接種菌量は $10^6$  CFU/mlとした。

菌接種後の培養は嫌気チェンバー(ヒラサワ)内で $N_2$  82%,  $CO_2$  10%,  $H_2$  8%の環境下で48時間行ったが, *Mobiluncus* spp.では72時間培養した。また, *G. vaginalis*は5% $CO_2$ 環境下で48時間培養した。

#### 4. *B. fragilis*の増殖曲線に及ぼす影響

菌株は*B. fragilis* GAI 5562を用い, 対照薬剤にはCPFXを使用した。増菌用培地はGAM broth(ニッスイ)を用い, 使用菌株に対する1/32, 1/16, 1/8, 1/4, 1/2, 1, 2, 4 MICのTMFXかCPFXを含むよう培地を調整し, 菌は最終的に約 $10^6$  CFU/ml接種した。培養は前述の嫌気条件下で嫌気チェンバー中で行い, 経時的に定量培養を行った。なお, *B. fragilis* GAI 5562に対するTMFXとCPFXのMICはそれぞれ12.5 $\mu$ g/mlと25 $\mu$ g/mlであった。

#### 5. 抗菌薬連続投与によるマウス盲腸内の*C. difficile*の異常増殖

マウスはddY系, 雄, 5週齢, 体重約30gを各薬剤につき10匹使用した。薬剤はTMFX以外に対照薬としてOFLX, CFIX, CTXを用いた。投与量は100mg/kg, 1日, 1回とし, 5日間連続投与した。なお, TMFX,

OFLX, CFIXは経口投与し, CTXは皮下投与した。マウス盲腸内容物の*C. difficile*の菌数測定は投薬終了後, 1日目(各薬剤5匹)と7日目(各薬剤5匹)に*C. difficile*の選択培地であるCCMA培地を用いて行った。なお, *C. difficile*の定量培養の操作はすべて嫌気チェンバー内で行った。

## II. 結 果

### 1. 抗菌スペクトラム

参考菌株を用いた検討においてTMFXはグラム陰性菌のうち*B. fragilis* groupの一部の菌種や*Prevotella bivia*, *Fusobacterium varium*にはMICが6.25 $\mu$ g/mlと中低度の抗菌力であったが, その他のグラム陰性桿菌やグラム陰性球菌に対してはMICが1.56 $\mu$ g/ml以下と比較的強い抗菌力が認められた(Table 1)。*Clostridium*属も含めたグラム陽性桿菌, 陽性球菌には*C. difficile*と*C. sordellii*を除きMICが0.78 $\mu$ g/ml以下で優れた抗菌力を示した(Table 2)。腸内フローラの構成菌として良く知られている*Bifidobacterium*属や*Lactobacillus*属の菌種に対してはTMFXのMICは0.39~50 $\mu$ g/mlに分布し, とくに*Lactobacillus*属には中低度の抗菌力しかさなかった(Table 3)。

対照薬剤との比較では全般にすべての菌種に対しTMFXが最も強い抗菌力を示していた。

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

Organism	MIC ( $\mu$ g/ml)			
	temafloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	norfloxacin
Inoculum size: $10^6$ CFU/ml				
<i>Bacteroides</i>				
<i>B. fragilis</i> GAI 5562	1.56	3.13	3.13	25
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	1.56	3.13	1.56	25
<i>B. vulgatus</i> ATCC 8482	1.56	25	6.25	200
<i>B. distasonis</i> ATCC 8503	3.13	3.13	3.13	12.5
<i>B. ovatus</i> ATCC 8483	6.25	12.5	25	200
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	6.25	25	50	200
<i>B. uniformis</i> GAI 5466	6.25	12.5	12.5	50
<i>B. eggerthii</i> ATCC 27754	6.25	12.5	6.25	100
<i>B. oris</i> ATCC 33573	1.56	0.78	0.78	3.13
<i>B. oralis</i> ATCC 33269	1.56	3.13	3.13	6.25
<i>B. gracilis</i> GAI 10428	0.39	0.20	0.39	1.56
<i>B. ureolyticus</i> NCTC 10941	0.10	$\leq 0.05$	0.10	0.20
<i>Prevotella</i>				
<i>P. bivia</i> ATCC 29303	6.25	25	12.5	100
<i>P. intermedia</i> ATCC 25611	0.78	0.78	0.78	3.13
<i>Fusobacterium</i>				
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	0.39	0.78	0.78	12.5
<i>F. varium</i> ATCC 8501	6.25	6.25	6.25	50
<i>Veillonella</i>				
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	1.56	0.10	0.39	0.78

2. 臨床分離株に対する抗菌力  
各抗菌薬の新鮮臨床分離株に対するMICの範囲、MIC<sub>50</sub>(50%の菌株の発育を阻止するのに要する最小薬剤濃度)、MIC<sub>90</sub>(90%の菌株の発育を阻止するのに要する最小薬剤濃度)はTable 4-1と4-2に示した。

*B. fragilis* に対してTMFXは比較薬剤中最も強い抗菌力を示し、MIC<sub>50</sub>とMIC<sub>90</sub>はそれぞれ1.56 $\mu$ g/mlと3.13 $\mu$ g/mlであった。 $\beta$ -lactamase産生性の程度により菌株を分けてMICを比較したところ、MIC<sub>50</sub>は高度産生株と低度産生株に差は見られなかったが、MIC<sub>90</sub>は

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

Organism	MIC ( $\mu$ g/ml)			
	temafloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	norfloxacin
Inoculum size: 10 <sup>6</sup> CFU/ml				
<i>Peptostreptococcus</i>				
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	0.39	0.78	0.39	3.13
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL 3218	0.78	1.56	3.13	3.13
<i>P. indolicus</i> GAI 0915	0.39	0.39	3.13	3.13
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	0.20	0.10	0.20	0.78
<i>Streptococcus</i>				
<i>S. intermedius</i> ATCC 27335	0.78	1.56	1.56	12.5
<i>S. parvulus</i> VPI 0546	0.20	0.39	0.78	6.25
<i>Staphylococcus</i>				
<i>S. saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.20	0.39	0.78	0.78
<i>Propionibacterium</i>				
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	0.78	0.39	0.78	6.25
<i>P. granulosum</i> ATCC 25564	0.20	0.20	0.20	1.56
<i>Eubacterium</i>				
<i>E. lentum</i> ATCC 25564	0.78	0.78	0.78	6.25
<i>Clostridium</i>				
<i>C. butyricum</i> ATCC 19398	0.78	0.78	0.78	6.25
<i>C. difficile</i> GAI 10029	3.13	6.25	6.25	50
<i>C. histolyticum</i> ATCC 19401	0.20	0.20	0.39	0.78
<i>C. perfringens</i> GAI 5526	0.20	0.20	0.39	0.78
<i>C. septicum</i> ATCC 12464	0.39	0.20	0.39	0.78
<i>C. sordellii</i> ATCC 9714	1.56	1.56	1.56	12.5

Table 3. Antibacterial spectrum of temafloxacin against gram-positive anaerobic bacteria compared with those of other agents

Organism	MIC ( $\mu$ g/ml)			
	temafloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	norfloxacin
Inoculum size: 10 <sup>6</sup> CFU/ml				
<i>Bifidobacterium</i>				
<i>B. bifidum</i> JCM 1255	1.56	6.25	6.25	50
<i>B. adolescentis</i> JCM 1275	0.78	0.78	1.56	12.5
<i>B. breve</i> JCM 1192	1.56	6.25	6.25	50
<i>B. longum</i> JCM 1217	3.13	12.5	6.25	50
<i>B. pseudolongum</i> JCM 1205	6.25	12.5	12.5	25
<i>Lactobacillus</i>				
<i>L. acidophilus</i> JCM 1132	50	25	50	100
<i>L. brevis</i> subsp. <i>brevis</i> JCM 1059	6.25	100	12.5	>200
<i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> JCM 1134	0.39	0.78	1.56	6.25
<i>L. fermentum</i> JCM 1173	3.13	25	25	200
<i>L. plantarum</i> JCM 1149	12.5	100	25	>200
<i>L. reuteri</i> JCM 1112	3.13	12.5	12.5	100
<i>L. salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i> JCM 1231	1.56	3.13	6.25	12.5

$\beta$ -lactamase低度産生株で3.13  $\mu\text{g/ml}$ であったのに対し、高度産生株では25  $\mu\text{g/ml}$ と低度産生株より8倍高い値であった。同様の $\beta$ -lactamase産生能によるMICの変化は対照薬剤でも見られた。

他の*B. fragilis* groupの菌種に対してもTMFXが使用薬剤中最も強い抗菌力を示し、*B. fragilis*に対するのとはほぼ同様のMIC<sub>50</sub>(1.56と3.13  $\mu\text{g/ml}$ )とMIC<sub>90</sub>(3.13  $\mu\text{g/ml}$ )であったが、*Bacteroides ovalus*に対してはMIC<sub>90</sub>が50  $\mu\text{g/ml}$ とやや高かった。

また、TMFXは*Prevotella intermedia*などの他のグラム陰性桿菌にも比較的良好な抗菌力を示した。

グラム陽性球菌の*Peptostreptococcus*属の菌種やグラム陽性桿菌の*Clostridium*属、*Mobiluncus* spp., *G. vagina*に対してはTMFXは検討薬剤中最も優れた抗菌力を示し、とくに*Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus magnus*, *Clostridium perfringens*, *Mobiluncus* spp.に対してはMIC<sub>90</sub>が $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下と強い抗菌力が認められた。

### 3. *B. fragilis*の増殖曲線に及ぼす影響

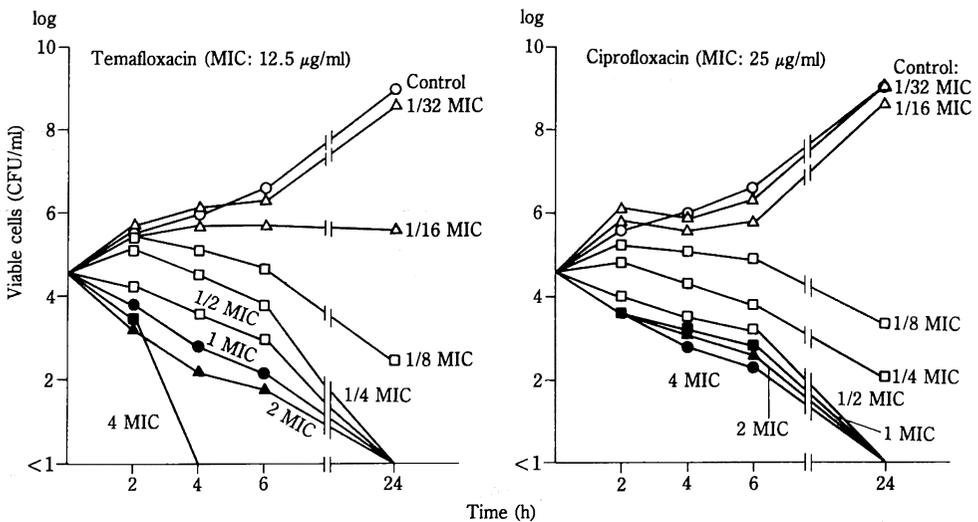
TMFXはFig. 1に示すように*B. fragilis*に対し強い殺菌の効果が認められ、その効果は対照薬としたCPFXよりも強かった。

Table 4-1. Antimicrobial activity of temafloxacin and three other quinolones against clinical isolates of gram-negative anaerobic bacteria

Organism (no. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	50%	90%
<i>Bacteroides fragilis</i> $\beta$ -lactamase low-producing (70)	temafloxacin	0.39 ~ 25	1.56	3.13
	ciprofloxacin	1.56 ~ 50	3.13	6.25
	ofloxacin	0.78 ~ 50	3.13	6.25
	norfloxacin	12.5 ~ 200	50	100
<i>Bacteroides fragilis</i> $\beta$ -lactamase high-producing (21)	temafloxacin	0.78 ~ 50	1.56	25
	ciprofloxacin	3.13 ~ 200 <	6.25	50
	ofloxacin	0.78 ~ 100	3.13	50
	norfloxacin	25 ~ 200 <	50	200
<i>Bacteroides ovalus</i> (8)	temafloxacin	0.78 ~ 50	3.13	50
	ciprofloxacin	12.5 ~ 200	25	200
	ofloxacin	6.25 ~ 200	12.5	200
	norfloxacin	100 ~ 200 <	200	200 <
<i>Bacteroides distasonis</i> (4)	temafloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	ciprofloxacin	3.13 ~ 12.5	3.13	12.5
	ofloxacin	1.56 ~ 12.5	1.56	12.5
	norfloxacin	25 ~ 100	25	100
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (19)	temafloxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	ciprofloxacin	6.25 ~ 50	12.5	25
	ofloxacin	6.25 ~ 12.5	6.25	12.5
	norfloxacin	100 ~ 200 <	200	200 <
<i>Prevotella bivia</i> (26)	temafloxacin	3.13 ~ 12.5	6.25	6.25
	ciprofloxacin	6.25 ~ 50	25	25
	ofloxacin	3.13 ~ 25	6.25	12.5
	norfloxacin	25 ~ 200	100	100
<i>Prevotella intermedia</i> (23)	temafloxacin	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56
	ciprofloxacin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
	ofloxacin	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
	norfloxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
<i>Porphyromonas gingivalis</i> (20)	temafloxacin	$\leq 0.05$ ~ 0.39	0.20	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.05$ ~ 0.39	0.39	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.05$ ~ 0.39	0.20	0.39
	norfloxacin	$\leq 0.05$ ~ 3.13	1.56	3.13

Table 4-2. Antimicrobial activity of temafloxacin and three other quinolones against clinical isolates of gram-positive anaerobic bacteria and *Gardnerella vaginalis*

Organism (no. tested)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		range	50%	90%
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (19)	temafloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
	ofloxacin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
	norfloxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (29)	temafloxacin	0.10 ~ 3.13	0.78	3.13
	ciprofloxacin	0.10 ~ 3.13	3.13	3.13
	ofloxacin	0.20 ~ 25	6.25	12.5
	norfloxacin	0.39 ~ 12.5	6.25	6.25
<i>Peptostreptococcus magnus</i> (40)	temafloxacin	$\leq 0.05$ ~ 0.78	0.20	0.78
	ciprofloxacin	0.10 ~ 0.78	0.20	0.78
	ofloxacin	0.20 ~ 3.13	0.39	1.56
	norfloxacin	0.39 ~ 6.25	0.78	6.25
<i>Clostridium difficile</i> (26)	temafloxacin	3.13 ~ 6.25	6.25	6.25
	ciprofloxacin	6.25 ~ 12.5	12.5	12.5
	ofloxacin	6.25 ~ 12.5	12.5	12.5
	norfloxacin	25 ~ 50	50	50
<i>Clostridium perfringens</i> (14)	temafloxacin	0.10 ~ 0.78	0.39	0.39
	ciprofloxacin	0.20 ~ 0.39	0.39	0.39
	ofloxacin	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78
	norfloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56
<i>Mobiluncus</i> spp. (15)	temafloxacin	0.39 ~ 1.56	0.39	0.39
	ciprofloxacin	0.39 ~ 3.13	0.78	0.78
	ofloxacin	0.78 ~ 6.25	1.56	1.56
	norfloxacin	0.78 ~ 12.5	6.25	12.5
<i>Gardnerella vaginalis</i> (25)	temafloxacin	0.39 ~ 1.56	1.56	1.56
	ciprofloxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	ofloxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	norfloxacin	12.5 ~ 50	50	50

Fig. 1. Bactericidal activity of temafloxacin and ciprofloxacin against *Bacteroides fragilis* GAI 5562.

#### 4. 抗菌薬連続投与によるマウス盲腸内での*C. difficile*の異常増殖

TMFXは同じニューキノロン系抗菌剤であるOFLXと同様に*C. difficile*の異常増殖は薬剤投与終了翌日および7日後ともほとんど見られなかった (Table 5)。それに対し、セフェム系抗菌薬であるCFIXやCTXにおいては検討したいずれの日においても $10^2$  CFU/mg以上の*C. difficile*が認められた。

### Ⅲ. 考 案

NFLXに始まるニューキノロン系抗菌剤の登場以来、現在までに8種類以上の同系統の抗菌剤が開発されている。これらの抗菌剤はキノロン骨格の6位にフッ素を導入することを基本とし種々の置換基を導入することにより幅広い菌種に強い抗菌力を有するようになり、緑膿菌も含む好気性菌のみならずクラミジアやマイコプラズマに到るまで抗菌力を広げている<sup>2)</sup>。嫌気性菌に対しても例外ではなく、OFLX以降開発されたニューキノロン剤では幅広い嫌気性菌種に強い抗菌力を持つようになってきた。この幅広い抗菌スペクトラムは従来嫌気性菌感染症に有効な薬剤として知られているセファマイシン系やカルバペネム系抗菌薬<sup>3)</sup>に匹敵するもので最近のニューキノロン系抗菌剤の大きな特徴と言える。

*B. fragilis* groupの菌種は多くの嫌気性菌感染症材料から分離され、ことに*B. fragilis*はその分離頻度が高く、嫌気性菌感染症を治療する上で極めて重要である<sup>3,4)</sup>。

TMFXは全般にOFLXに勝る抗菌力を示し、中でも*B. fragilis*に対するMIC<sub>90</sub>は3.13 μg/mlとlatamoxef (LMOX)に匹敵するものであった<sup>5)</sup>。最近開発されてい

る経口β-lactam剤のMIC<sub>90</sub>は>200 μg/mlであるのと比較すると格段の差が見られる<sup>6,7)</sup>。

今回、*B. fragilis*をβ-lactamase産生性の程度により高度産生株と低度産生株に分けて感受性を検討したが、TMFXに対し高度産生株は低度産生株に比し、感受性が悪い結果であった。このβ-lactamase高度産生株21株中10株に対してはLMOXのMICは $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ であり、以前報告したようにβ-lactam剤とニューキノロン剤との交差耐性<sup>8)</sup>がTMFXでも認められた。キノロン耐性機構は*Escherichia coli*や*Pseudomonas aeruginosa*などで検討されており、キノロン剤の作用点であるDNA gyraseの変異や膜透過性の変化などがあげられている<sup>9)</sup>。しかし、*B. fragilis*に見られるようなβ-lactamase産生能とキノロン耐性との因果関係は現在までのところ不明である。

抗菌薬の臨床上で効果を予測するにはその薬剤の持つ抗菌力の他に組織内移行が重要である。TMFXは常用1回投与量が150~300mgで使用されているが、300mg、1日2回連続投与時の血中ピーク値は3.02~3.11 μg/mlで<sup>10)</sup>、*B. fragilis*に対するMIC<sub>90</sub>値3.13 μg/mlにはほぼ等しかった。また、300mg投与時における胆汁中濃度のピークは10~15 μg/ml、胆嚢組織内濃度は9.3 μg/mlで<sup>10)</sup>、やはりMIC<sub>90</sub>値を上回っていた。今回示されたような強い殺菌の効果と考え合わせるとTMFXは嫌気性菌感染症で最も検出頻度の高い*B. fragilis*を含む*B. fragilis* groupの菌に優れた臨床効果が期待できるものと思われる。さらに、*B. fragilis*以外の*Bacteroides* spp., *Porphyromonas gingivalis*, *Peptostreptococcus* spp.などのグラム陽性球菌, *Mobiluncus* spp.そして多くの*Clostridium* spp.にも優れた臨床効果が期

Table 5. Appearance of *Clostridium difficile* in murine cecum contents after 5 days of dosing with temafloxacin, ofloxacin, cefixime and cefotaxime

Antimicrobial*	Route	Days after finishing the administration	No. of <i>C. difficile</i> (colony forming units/g) in cecum contents						
			<10 <sup>2</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>
Temafloxacin	p.o.	1 day	4**	1					
		7 days	1	4					
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				

\* All mice (30 ± 1 g) received antimicrobials at a dose of 100 mg/kg once a day for 5 days.

\*\* Number of mice.

待できるような成績であった。

経口投与剤では副作用の一つとして下痢が懸念される。*C. difficile*は抗菌薬関連下痢症の重要な病原体の一つと考えられるいるが、今回のマウスを用いた実験ではセフェム剤とは異なり、*C. difficile*の盲腸内での異常増殖はほとんど認められなかった。

### 文 献

- 1) 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 27:559~569, 1979
- 2) 松本文夫: II 抗微生物薬の進歩, I. 抗菌薬フルオロキノロン。感染症の化学療法. 最新の動向1988。日本臨床46巻特別号, 日本臨床社, pp.84~90, 1988
- 3) 上野一恵, 渡辺邦友: IV. 疾患別薬物療法, H. 感染症 嫌気性菌感染症。最新薬物療法 manual (下巻)。日本臨床49巻増刊号, pp.665~668, 1991
- 4) 宮内正幸, 石戸利貞, 加藤直樹, 渡辺邦友, 上野一恵: 嫌気性菌無芽胞グラム陰性菌の薬剤感受性分布およびその年次変遷。Chemotherapy 37:1229~1244, 1989
- 5) 加藤直樹, 板東香お里, 武藤吉徳, 渡辺邦友, 上野一恵: 新セファロスポリン系抗生剤cefepime (BMY-28142)の嫌気性菌に対する抗菌力。Chemotherapy 39(S-2): 43~51, 1991
- 6) 加藤直樹, 武藤吉徳, 渡辺邦友, 上野一恵: 新経口セファロスポリン系抗生物質cefdinirの嫌気性菌に対する抗菌力。Chemotherapy 37 (S-2): 65~76, 1989
- 7) 渡辺邦友, 武藤吉徳, 板東香お里, 加藤直樹, 田中保知, 上野一恵: 新経口cephem系抗生物質ME1207の嫌気性菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 40 (S-2): 30~36, 1992
- 8) Kato N, Miyauchi M, Muto Y, Watanabe K and Ueno K: Emergence of fluoroquinolone resistance in *Bacteroides fragilis* accompanied by resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics. Antimicrob Agent Chemother 32: 1437~1438, 1988
- 9) 平井敬二: キノロン耐性について。特集 新しいキノロン剤治療の現状と将来。化学療法の領域 7: 39~46, 1991
- 10) 那須 勝, 熊澤浄一: 第39回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Temafoxacin (TA-167), 大分, 1991

### Activity of temafloxacin, a novel fluoroquinolone, against anaerobic bacteria

Naoki Kato, Haru Kato, Yasunori Tanaka, Kaori Tanaka, Kunitomo Watanabe and Kazue Ueno

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine,  
40 Tukasa-machi, Gifu 500, Japan

The *in vitro* activity of temafloxacin (TMFX), a new fluoroquinolone, was evaluated against anaerobic bacteria, and the inducibility of *Clostridium difficile* overgrowth in murine cecum by 5-day administration of temafloxacin was also studied. The antimicrobial activity of ciprofloxacin, ofloxacin and norfloxacin were compared with that of TMFX. TMFX showed a broad spectrum, and was the most active against 45 reference strains (44 species) tested, although some species of genus *Lactobacillus* had low susceptibility to this compound. Against all recent clinical isolates tested, TMFX was the most active among antimicrobial agents used; 90% of *Bacteroides fragilis* isolates were inhibited at 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  of the compound. TMFX showed strong bactericidal activity against *B. fragilis*. A 5-day administration of TMFX did not provoke the overgrowth of *C. difficile* in murine cecum.