

Temafloracinの *in vitro* および *in vivo* 抗菌力

西野武志・芝田和夫・川井真好・汐月紀子・大槻雅子
京都薬科大学微生物学教室*

新化学療法剤 temafloracin(TMFX)の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について ciprofloxacin(CPFX), ofloxacin(OFLX)および enoxacin(ENX)を比較薬剤として検討した。

TMFXはグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有していた。臨床分離株に対する抗菌力をMIC₉₀で比較するとメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus*, メチシリン耐性 *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* および *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Haemophilus influenzae* および *Moraxella catarrhalis* に対してTMFXは比較薬剤中最も優れていた。しかし, *Proteus*属には他剤よりやや劣っていた。その他の菌種ではENXより優れOFLXと同等でCPFXより劣っていた。また, 嫌気性菌に対して比較薬剤中最も優れていた。

TMFXの抗菌力は培地の種類, 馬血清添加, 接種菌量の影響は認められず, 培地pHの影響では酸性側やアルカリ性側で若干抗菌力が低下した。

増殖曲線に及ぼす影響は, 比較薬剤と同様に作用濃度に応じた殺菌作用が認められた。

TMFX作用時の形態変化を位相差顕微鏡で観察した結果, *Escherichia coli*では菌体が伸長化して溶菌し, *Pseudomonas aeruginosa*および *A. calcoaceticus*では菌体はほとんど伸長化せずに溶菌していた。なお, いずれの溶菌像も1/2 MIC以上の作用で観察された。また, TMFXを作用させ伸長化した *E. coli*の核構造を光学顕微鏡で観察した結果, 核は単核でありTMFXは核の複製を阻害していた。

マウス実験の全身感染症に対する治療効果は, 使用した6菌株に対するMICがOFLXと同等でCPFXより劣っていたにもかかわらず, 全菌株に対してTMFXは最も優れた治療効果を示した。

Key words : temafloracin, MIC, 殺菌作用, 形態変化, 感染治療効果

Temafloracin(TMFX)は, ABBOTT社で合成された新しい化学療法剤である。TMFXは, 化学名を(±)-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid monohydrochlorideといい, 分子式 $C_{21}H_{18}F_3N_3O_3 \cdot HCl$, 分子量453.85で, 白色または微黄白色の粉末である¹⁾。

今回, われわれはTMFXの *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について, ciprofloxacin(CPFX), ofloxacin(OFLX)および enoxacin(ENX)を比較薬剤として検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

Temafloracin (TMFX: 田辺製薬), ciprofloxacin (CPFX: バイエル薬品), ofloxacin (OFLX: 第一製薬)および enoxacin (ENX: 大日本製薬)のいずれも力価が明らかなものを使用した。

2. 使用菌株

標準菌株として教室保存のグラム陽性菌20株, グラム陰性菌37株および嫌気性菌11株を使用した。臨床分離株として, 1986~1988年に分離されたメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA) 37株, メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) 38株, キノロン耐性 MRSA 24株, *Staphylococcus epidermidis* 35株, *Streptococcus pneumoniae* 31株, *Streptococcus pyogenes* 34株, *Enterococcus faecalis* 40株, *Enterococcus faecium* 30株, *Enterococcus avium* 14株, *Escherichia coli* 42株, *Citrobacter freundii* 34株, *Klebsiella pneumoniae* 43株, *Enterobacter cloacae* 42株, *Enterobacter aerogenes* 43株, *Serratia marcescens* 43株, *Proteus vulgaris* 43株, *Proteus mirabilis* 41株, *Morganella morganii* 42株, *Providencia rettgeri* 25株, *Pseudomonas aeruginosa* 42株, *Acinetobacter calcoaceticus* 38株, *Haemophilus influenzae* 47株, *Moraxella*

*〒607 京都市山科区御陵中内町5

catarrhalis 10株および*Helicobacter pylori* 27株を使用した。

3. 薬剤感受性測定

前培養にTryptosoya broth(TSB:ニッスイ), 感受性測定にHeart infusion agar(HIA:ニッスイ)を用いて, 日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定法²⁾に準じて行なった。なお, *Streptococcus* 属, *Corynebacterium diphtheriae* および *M. catarrhalis* には10%馬血液添加HIAを用い, *Neisseria* 属は前培養および測定用培地として10%馬血液添加HIAを用いて37℃にてローソク培養した。*H. influenzae* は前培養および測定用培地に5% Fildes enrichment(Difco)添加TSBおよびHIAを用いた。嫌気性菌はGAM broth(ニッスイ)およびGAM agar(ニッスイ)をそれぞれ前培養および測定用培地として用い, 日本化学療法学会嫌気性菌MIC測定法³⁾に準じて感受性を測定した。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地の種類, 培地pH, 馬血清添加および接種菌量の影響について, *S. aureus* Smith, *E. coli* KC-14, *P. aeruginosa* E-2および*A. calcoaceticus* Ac-54を試験菌として検討した。培地の種類の影響について, HIA, Sensitivity test agar (STA:栄研), Tryptosoya agar (TSA:ニッスイ)およびNutrient agar (NA:ニッスイ)を用いた。培地pHはpH5.5, 7.0および8.5のHIAを用い, 血清添加には10, 25および50%馬血清添加HIAを用いた。接種菌量の影響には約 10^5 , 10^6 , 10^7 および 10^8 cells/mlの菌を接種して検討した。

5. 増殖曲線に及ぼす影響

TSBで前培養した*S. aureus* 209P JC, *E. coli* KC-14, *P. aeruginosa* E-2および*A. calcoaceticus* Ac-54をHeart infusion broth(HIB:ニッスイ)に1%接種し, 37℃で対数期中期まで振盪培養した。所定の濃度になるように薬剤を添加し, 以後経時的に混釈法により生菌数を測定した。

6. 位相差顕微鏡による菌の形態変化の観察

E. coli KC-14, *P. aeruginosa* E-2および*A. calcoaceticus* NCTC 7844にTMFXを3時間作用させた時の形態変化を位相差顕微鏡を用いて観察した。すなわち, スライドガラス上に薬剤含有の薄層寒天を作製し, その上にTSBにて調製した対数期中期の菌液を塗抹したカバーガラスをかぶせパラフィンで封入した試料を37℃恒温装置付きの位相差顕微鏡(日本光学)を用いて菌の形態変化を観察した。

7. 光学顕微鏡による核構造の観察

E. coli NIHJ JC-2にTMFXを3時間作用させた時の菌体の核構造をRobinowの方法⁴⁾に準じて試料を作製し,

光学顕微鏡にて観察した。なお, 比較薬剤として β -ラクタム剤であるcefaclor(CCL:塩野義製薬)を用いた。

8. マウス実験的全身感染症に対する治療効果

S. aureus Smith, *S. pneumoniae* type III, *S. pyogenes* C-203, *E. coli* KC-14, *P. aeruginosa* E-2および*A. calcoaceticus* Ac-54を用いて検討した。なお, *S. pneumoniae* Type III および *S. pyogenes* C-203は, 10%馬血清添加HIBにて37℃, 14時間培養後HIBにて接種菌液を調製し, その他の菌株はNutrient broth(NB:ニッスイ)にて37℃, 18時間培養後同培地で適宜希釈し, 6% gastric mucin(Nutritional Biochemicals Corporation)と等量混合し, 接種菌液を調製した。この菌液を1群10匹のddY系雄マウス(18±1g)の腹腔内に接種し, 感染2時間後に1回各薬剤を経口投与した。なお, TMFXおよびCPFXは水で溶解し, OFLXおよびENXは0.5% carboxy methylcellulose(CMC:和光純薬)に懸濁して用いた。その後, 7日間生死観察を行ないその生存率よりProbit法によりED₅₀値を算出した。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対する感受性について検討した結果をTable 1~6に示した。TMFXは, すべてのグラム陽性菌に対して感受性を示し, その抗菌力はENXより優れ, CPFXおよびOFLXとほぼ同等であった(Table 1, 2)。グラム陰性菌に対して, TMFXの抗菌力はENXより優れ, OFLXと同等でCPFXより劣っていた(Table 3, 4)。嫌気性菌に対してTMFXは比較薬剤中最も優れた抗菌力を示した(Table 5, 6)。

2. 臨床分離株に対する感受性分布

臨床的に分離された各菌種に対する感受性分布, MIC₅₀およびMIC₉₀値を 10^6 cells/mlの接種菌量で検討した結果をTable 7-1, 7-2に示した。

1) メチシリン感受性*S. aureus* (MSSA)の場合

TMFXは0.10~0.78 $\mu\text{g/ml}$ の感受性分布を示し, MIC₅₀およびMIC₉₀はそれぞれ0.20および0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり, 使用薬剤中最も優れていた。

2) メチシリン耐性*S. aureus* (MRSA)の場合

TMFXは0.20~25 $\mu\text{g/ml}$ と他剤と同様に幅広い感受性分布を示したが, MIC₅₀およびMIC₉₀はそれぞれ0.20および3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり, MSSAの場合と同様に使用薬剤中最も優れた抗菌力を示した。

3) キノロン耐性MRSAの場合

TMFXは6.25~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのMIC₅₀およびMIC₉₀はそれぞれ12.5および50 $\mu\text{g/ml}$ であり, MSSAおよびMRSAに比べて耐性側にシフトしていた。

Table 1. Antibacterial spectrum of gram-positive bacteria (10^8 cells/ml)

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	temafloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	enoxacin
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC	0.39	0.20	0.39	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.20	0.39	0.39	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.20	0.20	0.39	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann	0.20	0.39	0.39	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	0.20	0.39	0.39	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80	0.39	1.56	0.78	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.56	1.56	1.56	3.13
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23*	0.78	0.78	1.56	6.25
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook*	0.39	0.78	0.78	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203*	0.78	0.78	1.56	6.25
<i>Enterococcus faecalis</i> *	0.78	0.78	1.56	6.25
Viridans group <i>Streptococcus</i> *	0.78	0.78	1.56	6.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I*	0.78	0.78	1.56	3.13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II*	0.39	0.39	0.78	3.13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III*	0.39	0.78	1.56	3.13
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> *	0.39	0.39	0.78	0.78
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> Toronto*	0.20	0.10	0.20	0.78
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	3.13	1.56	3.13	25
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.20	0.39	1.56
<i>Bacillus anthracis</i>	0.10	0.10	0.20	0.39

* Supplemented with 10% horse blood

Table 2. Antibacterial spectrum of gram-positive bacteria (10^6 cells/ml)

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	temafloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	enoxacin
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC	0.20	0.10	0.39	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.10	0.20	0.20	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.20	0.20	0.39	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann	0.10	0.39	0.20	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	0.10	0.39	0.39	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80	0.10	0.78	0.39	1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.56	0.78	1.56	3.13
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23*	0.39	0.39	0.78	3.13
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook*	0.20	0.39	0.78	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203*	0.39	0.39	0.78	3.13
<i>Enterococcus faecalis</i> *	0.78	0.78	1.56	6.25
Viridans group <i>Streptococcus</i> *	0.78	0.78	1.56	6.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I*	0.39	0.39	0.78	3.13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II*	0.20	0.39	0.78	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III*	0.39	0.39	0.78	3.13
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> *	0.20	0.10	0.20	0.78
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> Toronto*	0.10	0.05	0.10	0.39
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	3.13	1.56	1.56	12.5
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.025	0.012	0.05	0.20
<i>Bacillus anthracis</i>	0.05	0.025	0.10	0.39

* Supplemented with 10% horse blood

4) *S. epidermidis*の場合
 TMFXは0.39 μ g/ml以下の濃度ですべての菌の発育を阻止し、その抗菌力はCPFXTと同等で他の比較薬剤より優れていた。

5) *S. pneumoniae*の場合
 TMFXのMIC₉₀は1.56 μ g/mlであり、使用薬剤中最も優れた抗菌力を示した。

6) *S. pyogenes*の場合
 TMFXは0.20~0.78 μ g/mlに感受性分布を示し、その抗菌力はCPFXTと同等で他の比較薬剤より優れてい

た。

7) *E. faecalis*の場合
 TMFXのMIC₅₀はCPFXTと同様に0.78 μ g/mlであり、OFLXおよびENXより優れた抗菌力を示した。

8) *E. faecium*の場合
 TMFXのMIC₉₀は3.13 μ g/mlであり、その抗菌力はCPFXTとほぼ同等であった。

9) *E. avium*の場合
 TMFXは0.78~1.56 μ g/mlに感受性分布を示し、その抗菌力はCPFXTとほぼ同等であった。

Table 3. Antibacterial spectrum of gram-negative bacteria (10⁸ cells/ml)

Organism	MIC (μ g/ml)			
	temafloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	enoxacin
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	0.012	0.012	0.05	0.20
<i>Neisseria meningitidis</i> *	0.012	0.025	0.05	0.20
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.10	0.012	0.10	0.20
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.05	<0.006	0.025	0.10
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.10	0.012	0.05	0.20
<i>Escherichia coli</i> KC-14	0.10	0.012	0.05	0.20
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-60	0.78	0.10	0.39	0.39
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.05	0.012	0.025	0.20
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.05	<0.006	0.012	0.10
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.10	<0.006	0.05	0.20
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.10	0.012	0.05	0.20
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.10	0.012	0.10	0.20
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.05	0.012	0.10	0.20
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.05	0.012	0.05	0.20
<i>Shigella flexneri</i> Komagome	0.05	0.012	0.05	0.20
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.05	0.012	0.05	0.20
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.05	0.012	0.05	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.20	0.05	0.10	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	0.20	0.025	0.10	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DT-S	0.20	0.05	0.10	0.39
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.39	0.10	0.39	0.78
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.39	0.10	0.39	0.78
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.20	0.05	0.20	0.39
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.39	0.012	0.10	0.20
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	3.13	0.20	0.78	0.78
<i>Serratia marcescens</i> T-55	1.56	0.20	0.39	0.78
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.39	0.10	0.05	0.20
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.78	0.10	0.10	0.39
<i>Proteus mirabilis</i> 181	0.78	0.05	0.20	0.78
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	0.39	0.025	0.20	0.39
<i>Morganella morganii</i> Kono	1.56	0.10	0.39	0.78
<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	0.39	0.10	0.20	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	3.13	0.78	3.13	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NC-5	0.39	0.05	0.39	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E-2	3.13	0.39	3.13	3.13
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54	3.13	1.56	1.56	25
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211**	0.05	0.05	0.20	0.20

* Supplemented with 10% horse blood (chocolate agar)

** Supplemented with 5% Fildes' enrichment

- 10) *E. coli*の場合
TMFXは0.012~0.78 μ g/mlに分布し、その抗菌力はCPFXとほぼ同等でOFLXおよびENXより優れていた。
- 11) *C. freundii*の場合
TMFXは他剤と同様に幅広い分布を示し、抗菌力はCPFXより劣りOFLXと同等であった。
- 12) *K. pneumoniae*の場合
TMFXのMIC₅₀は0.10 μ g/mlであり、CPFXと同等の優れた抗菌力を示した。
- 13) *E. cloacae*の場合
TMFXのMIC₅₀は0.10 μ g/mlであり、その抗菌力はCPFXより劣りOFLXと同等であった。
- 14) *E. aerogenes*の場合
TMFXのMIC₅₀は0.10 μ g/mlであり、その抗菌力はCPFXより若干劣りOFLXと同等であった。
- 15) *S. marcescens*の場合
TMFXは比較薬剤と同様に幅広い感受性分布を示し、その抗菌力はENXと同等でCPFXおよびOFLXより劣っていた。

Table 4. Antibacterial spectrum of gram-negative bacteria (10⁶ cells/ml)

Organism	MIC (μ g/ml)			
	temafloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	enoxacin
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	0.012	0.012	0.025	0.10
<i>Neisseria meningitidis</i> *	<0.006	0.025	0.05	0.10
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.10	0.012	0.10	0.20
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.025	<0.006	0.025	0.10
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.05	<0.006	0.05	0.10
<i>Escherichia coli</i> KC-14	0.05	0.012	0.05	0.20
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-60	0.78	0.05	0.20	0.20
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.025	0.012	0.025	0.20
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.012	<0.006	0.012	0.10
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.05	<0.006	0.05	0.10
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.10	0.012	0.05	0.20
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.10	<0.006	0.05	0.20
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.05	0.012	0.10	0.20
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.05	0.012	0.05	0.20
<i>Shigella flexneri</i> Komagome	0.05	0.012	0.05	0.20
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.20	<0.006	0.05	0.20
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.025	<0.006	0.05	0.10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.05	0.012	0.05	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	0.10	0.012	0.05	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DT-S	0.20	0.025	0.05	0.20
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.20	0.025	0.10	0.39
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.39	0.05	0.39	0.78
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.20	0.05	0.10	0.39
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.39	<0.006	0.05	0.10
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	1.56	0.10	0.39	0.39
<i>Serratia marcescens</i> T-55	0.78	0.10	0.20	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.78	0.10	0.05	0.20
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.39	0.025	0.10	0.20
<i>Proteus mirabilis</i> 181	0.78	0.025	0.20	0.39
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	0.39	0.025	0.20	0.39
<i>Morganella morgani</i> Kono	0.39	0.025	0.20	0.39
<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	0.78	0.10	0.05	0.10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	0.78	0.20	0.78	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NC-5	0.20	0.025	0.20	0.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E-2	0.78	0.20	0.78	1.56
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54	0.39	0.78	0.39	3.13
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211**	0.025	0.012	0.05	0.10

* Supplemented with 10% horse blood (chocolate agar)

** Supplemented with 5% Filde's enrichment

16) *P. vulgaris*の場合
TMFXのMIC₉₀は0.78 μ g/mlであり、その抗菌力はENXと同等で、CPFXおよびOFLXより劣っていた。

17) *P. mirabilis*の場合

TMFXの抗菌力はENXと同等で、CPFXおよびOFLXより劣っていた。

18) *M. morgani*の場合

TMFXは0.025~12.5 μ g/mlと幅広い分布を示し、その抗菌力はENXと同等で、CPFXおよびOFLXより劣っていた。

19) *P. rettgeri*の場合

TMFXは0.20~12.5 μ g/mlと幅広い分布を示し、その抗菌力は他の比較薬剤より劣っていた。

20) *P. aeruginosa*の場合

TMFXのMIC₉₀は1.56 μ g/mlであり、その抗菌力は、CPFXより劣りOFLXおよびENXと同等であった。

21) *A. calcoaceticus*の場合

TMFXは0.05~0.39 μ g/mlに分布し、MIC₉₀は0.39 μ g/mlであり、最も優れた抗菌力を示した。

22) *H. influenzae*の場合

TMFXのMIC₅₀は0.012 μ g/mlであり、その抗菌力はCPFXと同等で、他の比較薬剤より優れていた。

23) *M. catarrhalis*の場合

TMFXのMIC₅₀は0.05 μ g/mlであり、その抗菌力はCPFXより若干優れ、OFLXおよびENXより優れていた。

24) *H. pylori*の場合

TMFXのMIC₅₀は0.39 μ g/mlであり、その抗菌力はCPFXより若干劣り、OFLXとほぼ同等でENXよりはるかに優れていた。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

TMFXの抗菌力に及ぼす培地の種類、培地pH、馬血清添加および接種菌量の影響について検討した結果をTable 8~11に示した。

Table 5. Antibacterial spectrum of anaerobic bacteria (10⁸ cells/ml)

Organism	MIC (μ g/ml)			
	temafloracin	ciprofloxacin	ofloxacin	enoxacin
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC 14953	0.025	0.10	0.05	0.78
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14952	1.56	3.13	3.13	6.25
<i>Clostridium tetani</i>	0.10	0.20	0.39	1.56
<i>Clostridium perfringens</i>	0.78	0.78	1.56	6.25
<i>Clostridium sporogenes</i> GAI 0005	0.05	0.10	0.20	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	0.78	6.25	3.13	25
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.78	3.13	1.56	25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 5600	3.13	25	12.5	25
<i>Bacteroides distasonis</i> clin-99-3	3.13	12.5	12.5	25
<i>Bacteroides vulgatus</i> ES-14	0.78	25	3.13	50
<i>Bacteroides ovatus</i> JU-6-1	12.5	100	25	50

Table 6. Antibacterial spectrum of anaerobic bacteria (10⁶ cells/ml)

Organism	MIC (μ g/ml)			
	temafloracin	ciprofloxacin	ofloxacin	enoxacin
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC 14953	0.025	0.025	0.05	0.39
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14952	0.78	1.56	1.56	6.25
<i>Clostridium tetani</i>	0.05	0.10	0.10	0.78
<i>Clostridium perfringens</i>	0.39	0.78	0.78	3.13
<i>Clostridium sporogenes</i> GAI 0005	0.05	0.10	0.10	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	0.78	3.13	0.78	12.5
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.39	3.13	0.78	25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 5600	1.56	12.5	6.25	25
<i>Bacteroides distasonis</i> clin-99-3	1.56	6.25	6.25	12.5
<i>Bacteroides vulgatus</i> ES-14	0.39	12.5	1.56	25
<i>Bacteroides ovatus</i> JU-6-1	12.5	50	50	50

Table 7-1. *In vitro* activity of temafloxacin and other fluoroquinolones against clinical isolates

Organism	Drug	Range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
			50%	90%
methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (37)	temafloxacin	0.10 ~ 0.78	0.20	0.39
	ciprofloxacin	0.39 ~ 6.25	0.39	1.56
	ofloxacin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	enoxacin	0.78 ~ 12.5	1.56	3.13
methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (38)	temafloxacin	0.20 ~ 25	0.20	3.13
	ciprofloxacin	0.78 ~ 100	1.56	25
	ofloxacin	0.39 ~ 25	0.78	6.25
	enoxacin	1.56 ~ 100	3.13	50
quinolone-resistant <i>S. aureus</i> (24)	temafloxacin	6.25 ~ >100	12.5	50
	ciprofloxacin	12.5 ~ >100	50	>100
	ofloxacin	12.5 ~ >100	25	>100
	enoxacin	25 ~ >100	100	>100
<i>S. epidermidis</i> (35)	temafloxacin	0.20 ~ 0.39	0.20	0.39
	ciprofloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.39
	ofloxacin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
	enoxacin	0.78 ~ 6.25	1.56	1.56
<i>S. pneumoniae</i> (31)	temafloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	ciprofloxacin	0.39 ~ 6.25	0.78	3.13
	ofloxacin	0.20 ~ 6.25	1.56	3.13
	enoxacin	3.13 ~ 25	6.25	12.5
<i>S. pyogenes</i> (34)	temafloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.39	0.78
	ofloxacin	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56
	enoxacin	3.13 ~ 12.5	3.13	12.5
<i>E. faecalis</i> (40)	temafloxacin	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	ciprofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	ofloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	enoxacin	3.13 ~ 25	6.25	12.5
<i>E. faecium</i> (30)	temafloxacin	0.39 ~ 12.5	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.20 ~ 12.5	0.78	3.13
	ofloxacin	0.78 ~ 12.5	3.13	6.25
	enoxacin	3.13 ~ 50	25	25
<i>E. avium</i> (14)	temafloxacin	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56
	ciprofloxacin	0.78 ~ 0.78	0.78	0.78
	ofloxacin	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13
	enoxacin	6.25 ~ 12.5	6.25	12.5
<i>E. coli</i> (42)	temafloxacin	0.012 ~ 0.78	0.05	0.10
	ciprofloxacin	0.025 ~ 0.39	0.05	0.05
	ofloxacin	0.10 ~ 0.78	0.10	0.20
	enoxacin	0.39 ~ 3.13	0.39	0.39
<i>C. freundii</i> (34)	temafloxacin	0.10 ~ 6.25	0.78	1.56
	ciprofloxacin	0.012 ~ 0.78	0.10	0.39
	ofloxacin	0.10 ~ 6.25	0.39	1.56
	enoxacin	0.10 ~ 1.56	0.39	0.78
<i>K. pneumoniae</i> (43)	temafloxacin	0.025 ~ 1.56	0.10	0.39
	ciprofloxacin	<0.006 ~ 0.39	0.10	0.39
	ofloxacin	0.10 ~ 1.56	0.20	0.78
	enoxacin	<0.006 ~ 3.13	0.78	1.56

Inoculum: 10^6 cells/ml

Table 7-2. *In vitro* activity of temafloracin and other fluoroquinolones against clinical isolates

Organism	Drug	Range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
			50%	90%
<i>E. cloacae</i> (42)	temafloracin	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	ciprofloxacin	< 0.006 ~ 0.05	0.025	0.05
	ofloxacin	0.025 ~ 0.20	0.10	0.10
	enoxacin	0.10 ~ 0.78	0.20	0.39
<i>E. aerogenes</i> (43)	temafloracin	0.012 ~ 0.20	0.10	0.20
	ciprofloxacin	< 0.006 ~ 0.10	0.05	0.05
	ofloxacin	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	enoxacin	0.05 ~ 0.39	0.20	0.39
<i>S. marcescens</i> (43)	temafloracin	0.39 ~ 25	3.13	25
	ciprofloxacin	0.10 ~ 12.5	0.39	6.25
	ofloxacin	0.20 ~ 12.5	1.56	12.5
	enoxacin	0.20 ~ 50	3.13	25
<i>P. vulgaris</i> (43)	temafloracin	0.20 ~ 3.13	0.78	0.78
	ciprofloxacin	0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	ofloxacin	0.10 ~ 0.78	0.20	0.39
	enoxacin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
<i>P. mirabilis</i> (41)	temafloracin	0.39 ~ 6.25	0.78	1.56
	ciprofloxacin	0.05 ~ 0.39	0.10	0.39
	ofloxacin	0.20 ~ 1.56	0.20	0.39
	enoxacin	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
<i>M. morgani</i> (42)	temafloracin	0.025 ~ 12.5	0.39	1.56
	ciprofloxacin	0.012 ~ 1.56	0.05	0.39
	ofloxacin	0.025 ~ 6.25	0.20	0.78
	enoxacin	0.10 ~ 6.25	0.39	1.56
<i>P. rettgeri</i> (25)	temafloracin	0.20 ~ 12.5	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.025 ~ 1.56	0.10	0.78
	ofloxacin	0.10 ~ 6.25	0.39	6.25
	enoxacin	0.20 ~ 6.25	0.39	6.25
<i>P. aeruginosa</i> (42)	temafloracin	0.39 ~ 6.25	1.56	1.56
	ciprofloxacin	0.10 ~ 1.56	0.20	0.39
	ofloxacin	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
	enoxacin	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
<i>A. calcoaceticus</i> (38)	temafloracin	0.05 ~ 0.39	0.20	0.39
	ciprofloxacin	0.10 ~ 1.56	0.20	0.78
	ofloxacin	0.10 ~ 0.78	0.39	0.78
	enoxacin	0.78 ~ 6.25	3.13	6.25
<i>H. influenzae</i> (47)	temafloracin	< 0.006 ~ 0.025	0.012	0.025
	ciprofloxacin	< 0.006 ~ 0.05	0.012	0.025
	ofloxacin	0.025 ~ 0.10	0.025	0.05
	enoxacin	0.10 ~ 0.20	0.10	0.20
<i>M. catarrhalis</i> (10)	temafloracin	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
	ciprofloxacin	0.05 ~ 0.10	0.10	0.10
	ofloxacin	0.10 ~ 0.20	0.10	0.20
	enoxacin	0.20 ~ 0.39	0.20	0.20
<i>H. pylori</i> (27)	temafloracin	0.20 ~ 3.13	0.39	1.56
	ciprofloxacin	0.10 ~ 0.78	0.20	0.39
	ofloxacin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	enoxacin	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25

Inoculum: 10^6 cells/ml

1) 培地の種類の影響

Table 8に示したように、いずれの培地を用いてもTMFXの抗菌力はほとんど影響を受けなかった。

2) 培地pHの影響

TMFXの抗菌力は、培地pHが酸性側やアルカリ性側で若干低下した (Table 9)。

3) 馬血清添加の影響

Table 10に示したように、TMFXのMICの変動幅はすべての使用菌株において4倍以内であり、馬血清添

加による大きな影響はほとんど受けなかった。

4) 接種菌量の影響

Table 11に示したように、TMFXのMICの変動幅は2倍以内であり、接種菌量による影響はほとんど受けなかった。

4. 増殖曲線に及ぼす影響

TMFXの増殖曲線に及ぼす影響を検討した結果を Fig. 1~4に示した。

Table 8. Influence of various media on antibacterial activity

Organism	Medium	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		temafloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	enoxacin
<i>S. aureus</i> Smith	HIA	0.05	0.10	0.20	0.78
	STA	0.05	0.10	0.20	0.78
	TSA	0.05	0.20	0.20	0.78
	NA	0.05	0.10	0.20	0.39
<i>E. coli</i> KC-14	HIA	0.05	0.012	0.05	0.20
	STA	0.05	0.012	0.05	0.20
	TSA	0.05	0.025	0.10	0.20
	NA	0.05	0.012	0.05	0.20
<i>P. aeruginosa</i> E-2	HIA	0.78	0.20	0.78	0.78
	STA	1.56	0.20	1.56	0.78
	TSA	0.78	0.39	1.56	1.56
	NA	0.78	0.20	0.78	0.78
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	HIA	0.20	0.20	0.39	1.56
	STA	0.20	0.39	0.39	1.56
	TSA	0.20	0.39	0.39	3.13
	NA	0.20	0.39	0.39	3.13

Inoculum: 10^6 cells/ml

HIA: Heart infusion agar, STA: Sensitivity test agar, TSA: Tryptosoya agar, NA: Nutrient agar

Table 9. Influence of medium pH on antibacterial activity

Organism	pH	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		temafloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	enoxacin
<i>S. aureus</i> Smith	5.5	0.20	0.39	0.78	1.56
	7.0	0.05	0.20	0.20	0.39
	8.5	0.10	0.20	0.20	0.39
<i>E. coli</i> KC-14	5.5	0.78	0.39	0.78	1.56
	7.0	0.05	0.012	0.10	0.10
	8.5	0.10	0.012	0.10	0.10
<i>P. aeruginosa</i> E-2	5.5	3.13	1.56	6.25	6.25
	7.0	0.78	0.20	1.56	0.78
	8.5	1.56	0.20	1.56	0.78
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	5.5	1.56	6.25	3.13	25
	7.0	0.20	0.39	0.78	3.13
	8.5	0.78	0.39	0.78	3.13

Inoculum: 10^6 cells/ml

1) *S. aureus* 209P JCの場合
TMFXは他の比較薬剤と同様に2MIC以上で強い殺菌作用が認められた(Fig. 1)。

2) *E. coli* KC-14の場合
Fig. 2に示したように、TMFXは2MIC以上で強い殺菌作用を示し、その作用はCPFXおよびOFLXより若干強かった。

3) *P. aeruginosa* E-2の場合

Fig. 3に示したように、TMFXはOFLXと同様に2MIC以上で殺菌的に作用し、MICでは静菌的作用を示した。

4) *A. calcoaceticus* Ac-54の場合

Fig. 4に示したように、TMFXは、MIC以上で殺菌的な作用を示し、1/2 MICで静菌的作用を示した。

Table 10. Influence of horse serum on antibacterial activity

Organism	Horse serum (%)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		temafloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	enoxacin
<i>S. aureus</i> Smith	0	0.05	0.20	0.20	0.78
	10	0.05	0.20	0.20	0.78
	25	0.10	0.20	0.20	0.78
	50	0.10	0.20	0.39	0.78
<i>E. coli</i> KC-14	0	0.05	0.012	0.10	0.20
	10	0.05	0.012	0.05	0.20
	25	0.05	0.012	0.10	0.10
	50	0.20	0.012	0.20	0.20
<i>P. aeruginosa</i> E-2	0	0.78	0.20	1.56	0.78
	10	1.56	0.20	1.56	0.78
	25	1.56	0.20	1.56	0.78
	50	1.56	0.20	3.13	1.56
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	0	0.20	0.39	0.39	3.13
	10	0.20	0.20	0.39	1.56
	25	0.39	0.39	0.78	1.56
	50	0.78	0.39	1.56	3.13

Inoculum: 10^6 cells/ml

Table 11. Influence of inoculum size on antibacterial activity

Organism	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		temafloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	enoxacin
<i>S. aureus</i> Smith	4.2×10^8	0.10	0.20	0.39	0.78
	4.2×10^7	0.10	0.20	0.20	0.78
	4.2×10^6	0.05	0.20	0.20	0.78
	4.2×10^5	0.05	0.10	0.20	0.39
<i>E. coli</i> KC-14	6.0×10^8	0.10	0.025	0.10	0.20
	6.0×10^7	0.05	0.025	0.10	0.20
	6.0×10^6	0.05	0.012	0.10	0.20
	6.0×10^5	0.05	0.012	0.05	0.10
<i>P. aeruginosa</i> E-2	1.7×10^8	1.56	0.39	1.56	1.56
	1.7×10^7	1.56	0.39	1.56	1.56
	1.7×10^6	0.78	0.20	1.56	0.78
	1.7×10^5	0.78	0.20	0.78	0.78
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	1.0×10^8	0.39	0.78	0.78	3.13
	1.0×10^7	0.20	0.39	0.39	3.13
	1.0×10^6	0.20	0.39	0.39	3.13
	1.0×10^5	0.20	0.20	0.39	1.56

5. 位相差顕微鏡による形態変化の観察

TMFXを対数増殖期の菌に3時間作用させた時の形態変化を位相差顕微鏡で観察した結果をFig. 5~7に示した。

1) *E. coli* KC-14の場合

Fig. 5に示したように、TMFXの1/8 MIC(0.006 $\mu\text{g}/\text{ml}$)作用で菌体は伸長し、1/2 MICおよび1 MIC作用では伸長化した菌体とともに溶菌像が観察された。

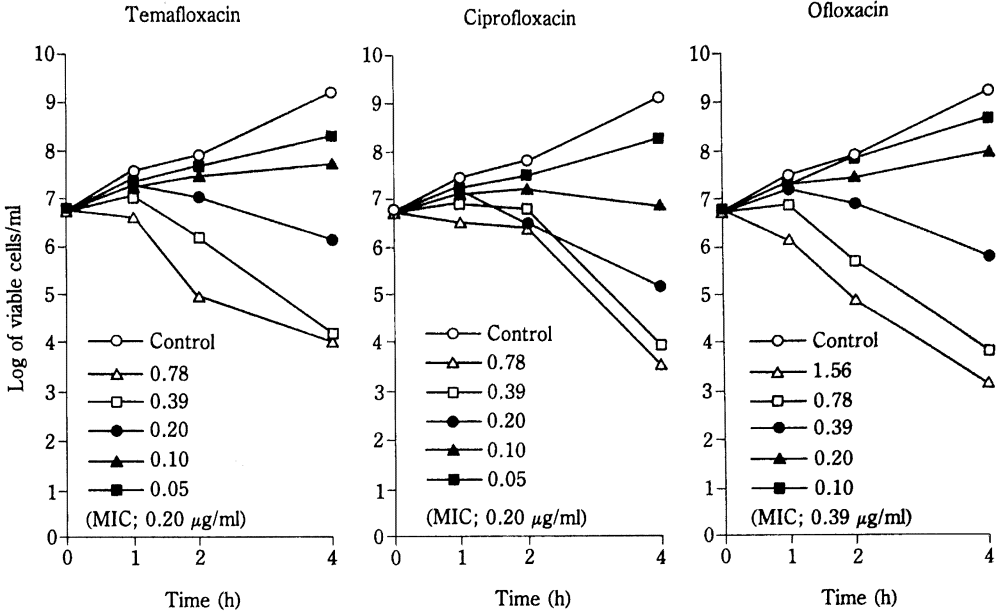


Fig. 1. Bactericidal effect of temafloxacin on the viability of *Staphylococcus aureus* 209P JC.

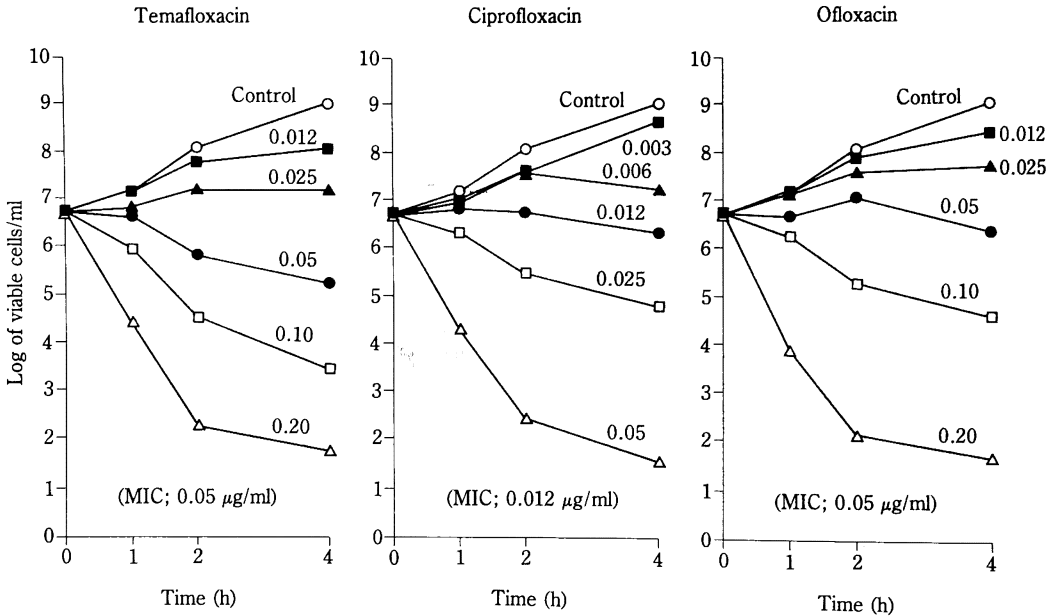


Fig. 2. Bactericidal effect of temafloxacin on the viability of *Escherichia coli* KC-14.

2 MICではほとんど伸長化せず溶菌している像が観察された。

2) *P. aeruginosa* E-2の場合

Fig. 6に示したように、1/2 MIC(0.39 μ g/ml)以上の

作用で菌体は伸長化せずに溶菌している像が観察された。

3) *A. calcoaceticus* NCTC 7844の場合

Fig. 7に示したように、1/4 MIC(0.05 μ g/ml)以上の

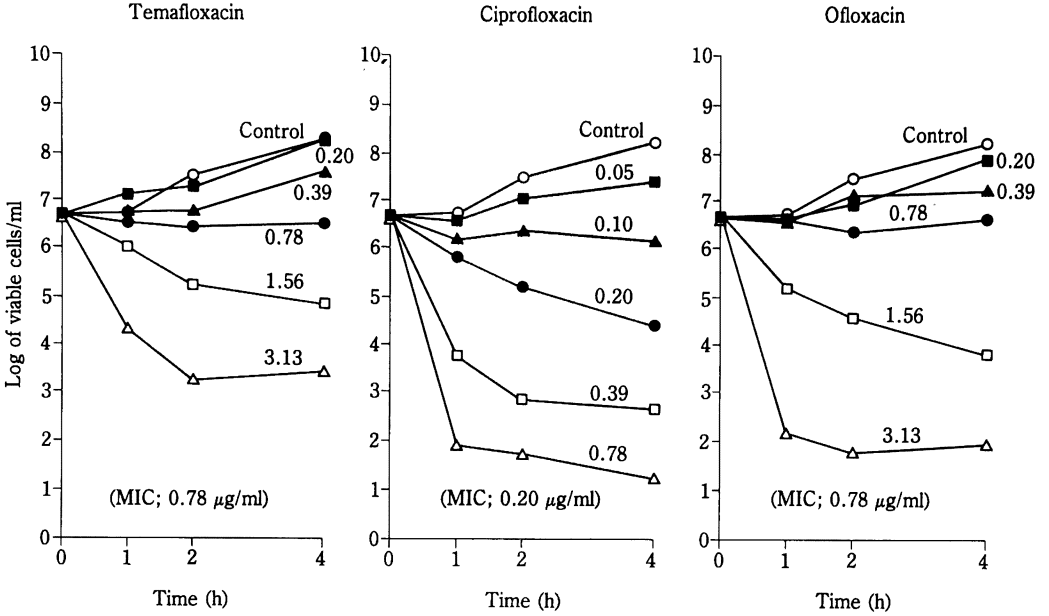


Fig. 3. Bactericidal effect of temafloxacin on the viability of *Pseudomonas aeruginosa* E-2.

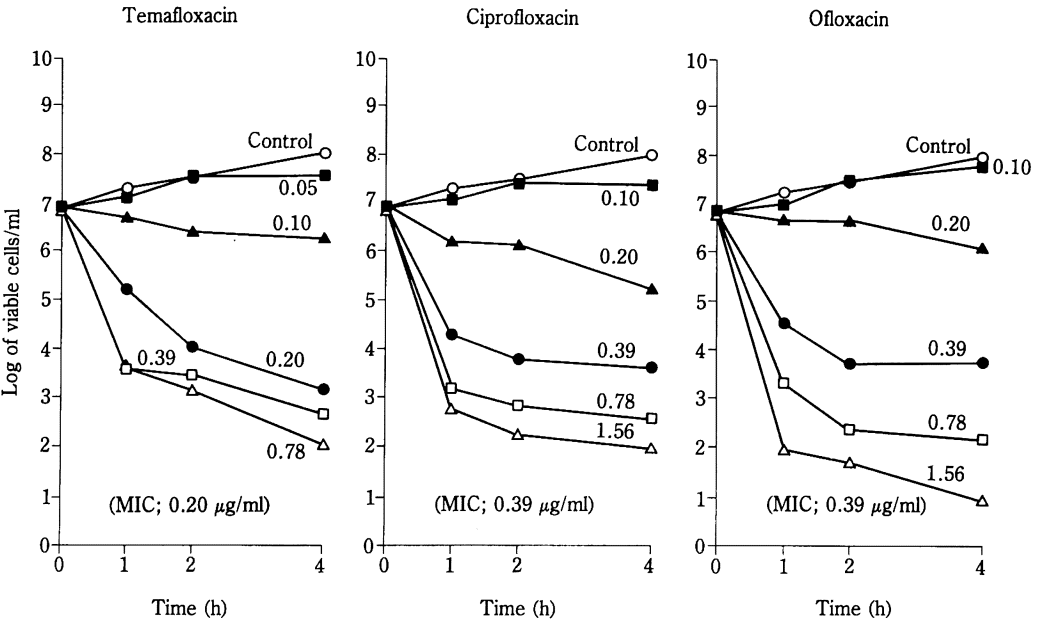


Fig. 4. Bactericidal effect of temafloxacin on the viability of *Acinetobacter calcoaceticus* Ac-54.

作用で伸長化せず溶菌している像が観察された。また、32 MICの作用で著しく膨化した像が観察された。

6. 光学顕微鏡による核構造の観察

E. coli NIHJ JC-2にTMFXおよびCCLを3時間作用させた時の核構造を観察した結果をFig. 8, 9に示した。TMFXおよびCCLとも作用濃度に応じて菌体は伸長化した。TMFXの場合(Fig. 8), 1/8 MIC(0.012 μ g/ml)作

用により伸長化した菌体内の核は単核なものおよび多核なもの両者が混在していた。作用濃度に応じて単核で伸長化した菌体が優位に観察され、1 MIC以上の作用では伸長化した菌体の核はほとんど単核であった。一方、比較薬剤として使用したCCLの場合(Fig. 9), いずれの作用濃度においても伸長化した菌体内の核はすべて多核であった。

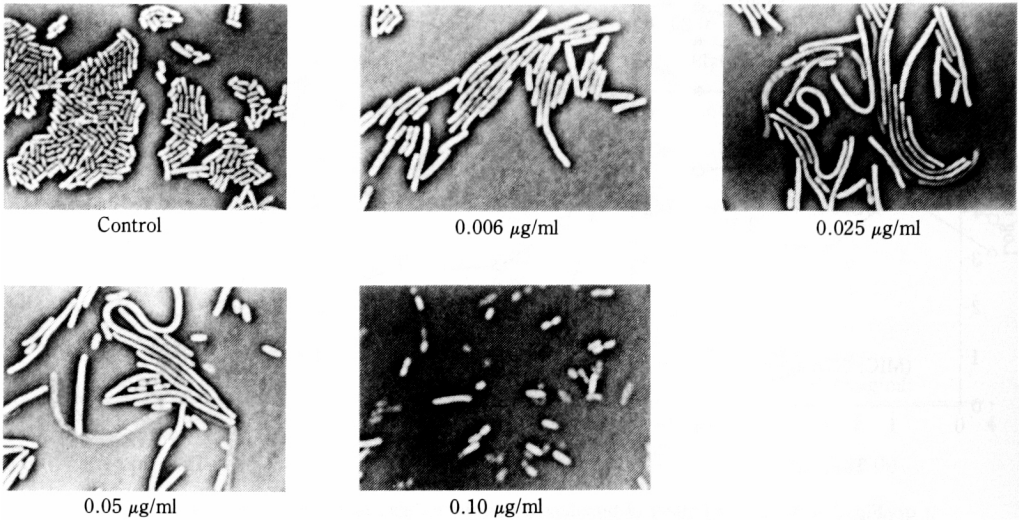


Fig. 5. Phase-contrast micrographs of *Escherichia coli* KC-14 exposed to temafloxacin for 3 hours.

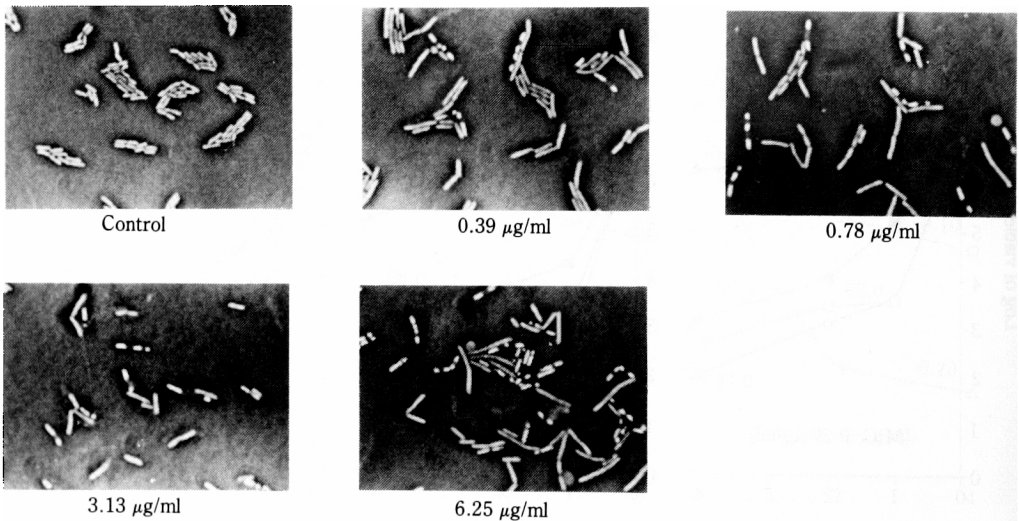


Fig. 6. Phase-contrast micrographs of *Pseudomonas aeruginosa* E-2 exposed to temafloxacin for 3 hours.

7. マウス実験的全身感染症に対する治療効果

マウス実験的全身感染症に対するTMFXの治療効果を検討した結果をTable 12に示した。

1) *S. aureus* Smithの場合

TMFXのED₅₀値は、0.024mg/mouseであり、CPF_Xの0.107mg/mouse、OFLXの0.061mg/mouseおよびENXの0.151 mg/mouseと比較して最も優れた治療効

果を示した。

2) *S. pneumoniae* Type IIIの場合

TMFXのED₅₀値は0.214mg/mouseであり、その治療効果は最も優れていた。

3) *S. pyogenes* C-203の場合

TMFX, CPF_X, OFLXおよびENXのED₅₀値は、それぞれ0.416, 2.559, 1.414および>4.0mg/mouseで

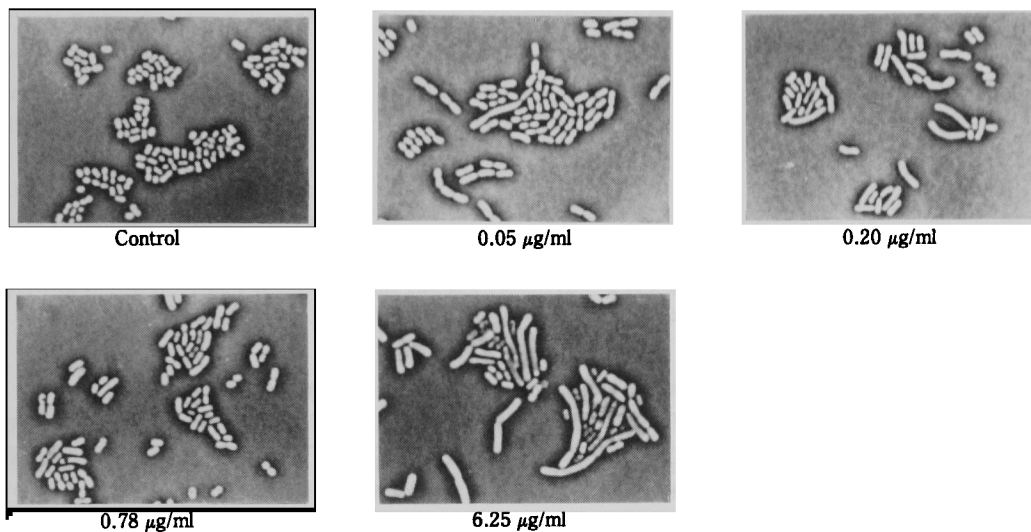


Fig. 7. Phase-contrast micrographs of *Acinetobacter calcoaceticus* NCTC 7844 exposed to temafloxacin for 3 hours.

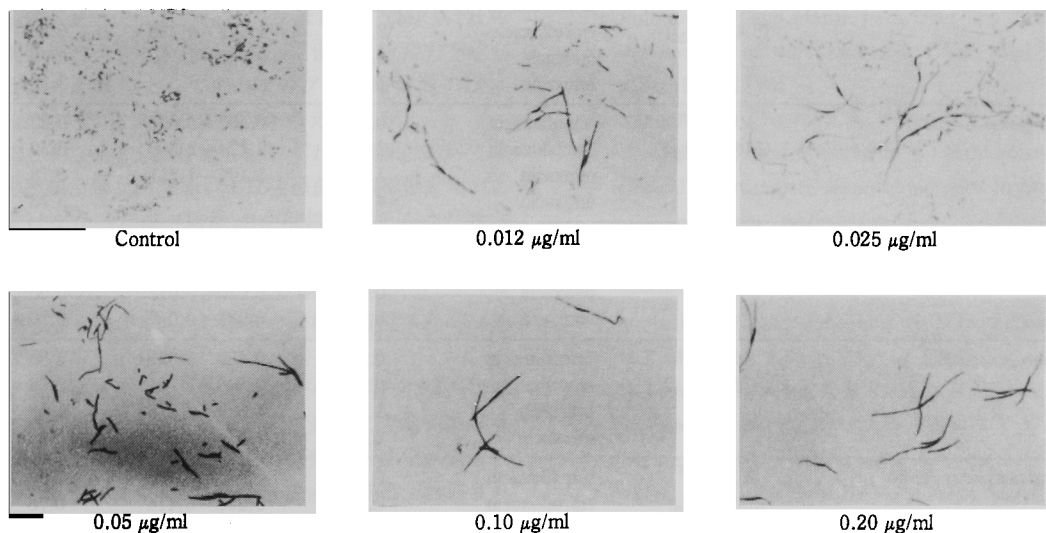


Fig. 8. Micrographs of nuclei of *Escherichia coli* NIHJ JC-2 exposed to temafloxacin for 3 hours.

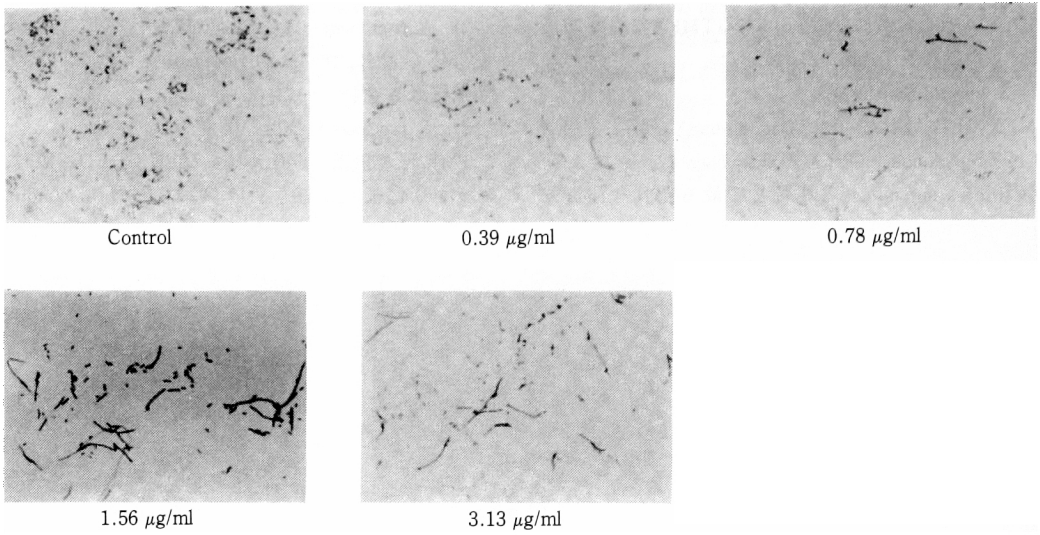


Fig. 9. Micrographs of nuclei of *Escherichia coli* NIHJ JC-2 exposed to cefaclor for 3 hours.

Table 12. Therapeutic effect of temafloxacin on experimental systemic infection with gram-positive and gram-negative bacteria in mice

Organism	Inoculum size (cells/mouse)	Drug	ED ₅₀ (mg/mouse)	95% confidence limits	MIC (µg/ml)
<i>S. aureus</i> Smith	2.4 × 10 ⁶ (32 × LD ₅₀)	temafloxacin	0.024	0.018 ~ 0.031	0.10
		ciprofloxacin	0.107	0.074 ~ 0.148	0.10
		ofloxacin	0.061	0.041 ~ 0.091	0.20
		enoxacin	0.151	0.107 ~ 0.211	0.39
<i>S. pneumoniae</i> type III	2.1 × 10 ² (5.4 × LD ₅₀)	temafloxacin	0.214	0.147 ~ 0.313	0.39
		ciprofloxacin	2.305	1.513 ~ 4.725	0.39
		ofloxacin	0.977	0.740 ~ 1.159	0.78
		enoxacin	>4		3.13
<i>S. pyogenes</i> C-203	1.4 × 10 ² (316 × LD ₅₀)	temafloxacin	0.416	0.366 ~ 0.506	0.39
		ciprofloxacin	2.559	2.124 ~ 2.889	0.39
		ofloxacin	1.414	1.104 ~ 1.811	0.78
		enoxacin	>4		3.13
<i>E. coli</i> KC-14	4.3 × 10 ⁴ (54 × LD ₅₀)	temafloxacin	0.007	0.005 ~ 0.011	0.05
		ciprofloxacin	0.009	0.007 ~ 0.012	0.012
		ofloxacin	0.011	0.010 ~ 0.012	0.05
		enoxacin	0.044	0.035 ~ 0.057	0.20
<i>P. aeruginosa</i> E-2	3.9 × 10 ⁶ (578 × LD ₅₀)	temafloxacin	0.707	0.486 ~ 1.028	1.56
		ciprofloxacin	0.930	0.800 ~ 1.194	0.39
		ofloxacin	1.860	1.599 ~ 2.388	1.56
		enoxacin	2.405	1.975 ~ 2.735	1.56
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	2.7 × 10 ⁶ (32 × LD ₅₀)	temafloxacin	0.040	0.033 ~ 0.045	0.39
		ciprofloxacin	0.285	0.208 ~ 0.414	0.78
		ofloxacin	0.094	0.070 ~ 0.127	0.39
		enoxacin	0.832	0.731 ~ 1.013	3.13

あり、TMFXは最も治療効果が優れていた。

4) *E. coli* KC-14の場合

TMFXは、MIC値がCPFYよりも4倍劣るにもかかわらず、ED₅₀値は0.007mg/mouseであり、CPFYの0.009mg/mouseよりも若干優れていた。また、OFLXおよびENXのED₅₀値はそれぞれ0.011および0.044mg/mouseであり、TMFXは最も優れた治療効果を示した。

5) *P. aeruginosa* E-2の場合

TMFXのMIC値はOFLXおよびENXと同等の1.56 µg/mlでありCPFYよりも4倍劣っていたが、そのED₅₀値は0.707mg/mouseであり、CPFY、OFLXおよびENXの0.930、1.860および2.405mg/mouseに比べて、最も優れていた。

6) *A. calcoaceticus* Ac-54の場合

TMFXのMIC値は0.39 µg/mlでOFLXと同等であったが、そのED₅₀値は0.040mg/mouseであり、OFLXより2倍以上優れており、CPFYおよびENXの0.285および0.832mg/mouseに比べて有意に優れた治療効果を示した。

III. 総括および考察

新しい合成化学療法剤TMFXの*in vitro*および*in vivo* 抗菌力を検討した結果、本剤はグラム陽性菌に対してはCPFYおよびOFLXとほぼ同等の抗菌力を示し、ENXよりも優れていた。グラム陰性菌に対してはOFLXとほぼ同等の抗菌力で、CPFYより劣るがENXよりも優れていた。また、嫌気性菌に対しては比較薬剤中最も優れた抗菌力を示し、このうち特に*Bacteroides*属に対して良好な抗菌力を示した。TMFXは比較薬剤と比べグラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示したが、その理由としてTMFXのグラム陽性菌のDNA gyraseに対する良好な親和性が考えられる⁹⁾。

TMFXの抗菌力は使用したいずれの菌株において培地の種類、馬血清添加および接種菌量の影響をほとんど受けなかったが、培地pHが酸性側やアルカリ性側で若干低下した。

TMFXの増殖曲線に及ぼす影響では、使用した4菌株に対してTMFXは比較薬剤と同様に濃度依存的に強い殺菌作用を示した。

位相差顕微鏡による形態観察ではいずれの菌株に対しても1/2 MIC以上の作用で濃度に応じて溶菌像が多数観察された。また、*E. coli*では菌の伸長化が顕著に観察されたが、これはSOS responseの結果、誘導されたものと推測される⁹⁾。

マウス実験的全身感染症に対する治療効果は、使用

したグラム陽性菌3菌株に対してTMFXのMICはCPFYおよびOFLXとほぼ同等にもかかわらず、いずれの菌株に対しても最も優れた治療効果を示した。また、これと同様にグラム陰性菌3菌株に対するTMFXのMICはOFLXとほぼ同等でCPFYよりも劣っているにもかかわらず、すべての使用菌株に対して比較薬剤中最も優れた治療効果を示した。このように、TMFXは*in vivo*において*in vitro*から期待される効果以上の治療効果が得られた。この理由としてTMFXをマウスに経口投与した場合、CPFYと比較してT_{1/2}はほぼ同値だがCmaxおよびAUCが高値を示すことが報告⁷⁾されていることより、TMFXはマウスに経口投与後速やかに吸収され、良好な体内動態が得られるためと思われる。

以上のように、TMFXは広範囲な抗菌スペクトラムを示し、その作用は殺菌的であり、マウス実験的全身感染において*in vitro*から期待される以上の治療効果を示したことより、臨床においても優れた治療効果が期待できると考えられた。

文 献

- 1) 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。Terafloxacin (TA-167), 大分, 1991
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29(1): 76~79, 1981
- 3) 日本化学療法学会嫌気性菌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(3): 559~560, 1979
- 4) Robinow C F and Marak J: A fiber apparatus in the nucleus of the yeast cell. J Cell Biol 29: 129~151, 1966
- 5) Nakanishi N, Yoshida S, Wakebe H, Inoue M, Yamaguchi T and Mitsuhashi S: Mechanisms of clinical resistance to fluoroquinolones in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 35: 2562~2567, 1991
- 6) Lewin C S, Howard B M A, Ratcliffe N T and Smith J T: 4-quinolones and the SOS response. J Med Microbiol 29: 139~144, 1989
- 7) Hardy D J, Swanson R N, Hensley D M, Ramer N R, Bower R R, Hanson C W, Chu D T W and Fernandes P B: Comparative antibacterial activities of terafloxacin hydrochloride (A-62254) and two reference fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother 31: 1768~1774, 1987

In vitro and *in vivo* antibacterial activity of temafloxacin

Takeshi Nishino, Kazuo Shibata, Mako Kawai, Noriko Shiotsuki and Masako Otsuki

Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University

5 Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607, Japan

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of temafloxacin (TMFX), a new synthetic antimicrobial agent, were compared with those of ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX) and enoxacin (ENX).

TMFX had a broad spectrum of antibacterial activity against gram-positive and gram-negative aerobes and anaerobes. In a comparison of MIC₉₀ against clinical isolates, TMFX was superior to the reference drugs against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. But TMFX was slightly inferior to those against *Proteus* sp. Against other species, TMFX was more active than ENX, almost the same as OFLX and less active than CPFX. TMFX was the most active of the reference drugs against anaerobes.

The antibacterial activity of TMFX was not affected by the kind of medium, addition of horse serum or inoculum size. The activity of TMFX was slightly reduced in acidic or alkaline pH medium.

Kinetic study of the bactericidal effect TMFX showed that the effect was dose-dependent, like those of reference drugs.

Morphological observation by phase-contrast microscope showed that TMFX induced the formation of filamentous cells and lysis of *Escherichia coli*, and also induced lysis of *Pseudomonas aeruginosa* and *A. calcoaceticus*. These effects were observed above 0.5×MIC. Observation of the nucleus of elongated *E. coli* treated with TMFX by microscope revealed that the nucleus was single, thus TMFX inhibited the nuclear reproduction of the elongated cells.

TMFX was the most effective of the reference drugs against experimental systemic infections in six test strains of mice, although the MICs of TMFX were similar to those of OFLX and inferior to those of CPFX.