

新キノロン薬temafloxacinのpostantibiotic effect(PAE)についての検討

戸塚恭一・柴田雄介・菊池 賢・江成唯子

長谷川裕美・清水喜八郎

東京女子医科大学内科, 臨床中央検査部*

黄色ブドウ球菌Smith株, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)TK784P, 大腸菌ATCC25922株, 肺炎桿菌BK株, 緑膿菌ATCC27853株に対するtemafloxacin(TMFX), ofloxacin(OFLX)の*in vitro*におけるpostantibiotic effect(PAE)を求めた。4MIC, 1時間の接触で黄色ブドウ球菌Smith株にはそれぞれ0.8h, 0.3h, MRSA TK784Pに対して1.7h, 2.0h, 緑膿菌ATCC27853株に対して2.8h, 1.2hのPAEを示した。白血球減少マウス大腿感染モデルにおいて両剤2mg/kg, 4mg/kg投与時の最大殺菌($\Delta \log_{10}$)はTMFXでそれぞれ-0.66, -1.13, OFLXで-0.7, -1.67であった。Effective regrowth timeはTMFXでそれぞれ4.6h, 8.1h, OFLXでそれぞれ4.4h, 7.2hであった。

Key words : temafloxacin, PAE, ERT

抗菌薬の投与間隔の設定には体内動態とともにsub-MICの影響やpostantibiotic effect (PAE)が重要である。アミノ配糖体薬やキノロン薬にはグラム陽性菌, グラム陰性菌に対してPAEが認められている。新しく開発されたキノロン薬temafloxacin(TMFX)の*in vitro*における抗菌力は既存のキノロン薬と比較するとグラム陽性菌には抗菌力が強く, グラム陰性菌にはほぼ同等であるとの結果が示されている^{1,2)}。今回TMFXの黄色ブドウ球菌とグラム陰性桿菌3菌種に対する*in vitro* PAEと*in vivo* effective regrowth time(ERT)について検討した。

*In vitro*での検討: 最小発育阻止濃度(MIC)の測定はMueller Hinton Brothを用いた微量液体希釈法にて行った。使用菌株は黄色ブドウ球菌Smith株, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)TK784P株, 大腸菌ATCC25922株, 肺炎桿菌BK株, 緑膿菌ATCC27853株を用いた。それぞれの菌株についてTMFX, ofloxacin (OFLX)の4MICを1時間接触させた後, メンブランフィルター(0.23 μ m)にて洗浄ろ過して薬剤を除去した。除去後の生菌数が1 \log_{10} 増殖する時間からコントロールが1 \log_{10} 増殖する時間を差し引いた値をPAEとした。

*In vivo*の検討: 5週齢の雌ICRマウスを使用した。感染4日前, 1日前にcyclophosphamide 150mg/kg, 100mg/kgをそれぞれ腹腔内へ投与して白血球数を減少させた。肺炎桿菌BK株の約 10^6 CFUを両大腿に接種し, 2時間後にTMFX, OFLXの2mg/kg, 4mg/kgを背

部皮下に投与し, 経時的に両大腿を除去してホモジネートを作成し, 10倍希釈系列を作成し, 一部を寒天平板上に塗布して, 37°Cで18時間培養後のコロニー数を算定して残存生菌数を求めた。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をERTとして求めた。

TMFX, OFLXの使用菌株に対するMICはTable 1に示すごとくである。*In vitro*のPAEは黄色ブドウ球菌に対してそれぞれ0.8h, 0.3h, MRSA TK784Pに対しては1.7h, 2.0h, 大腸菌ATCC25922に対しては0.7h, 1.1h, 肺炎桿菌BK株に対しては1.4h, 1.3h, 緑膿菌ATCC27853に対しては2.8h, 1.2hであった(Table 1)。*In vivo*における検討ではTMFXとOFLXの2mg/kg, 4mg/kg投与時の最大殺菌数($\Delta \log_{10}$)はTMFXでそれぞれ-0.66, -1.13, OFLXでそれぞれ-0.7, -1.67であった(Table 2, Fig. 1)。ERTはTMFXでそれぞれ4.6h, 8.1h, OFLXでそれぞれ4.4h, 7.2hであった(Table 2, Fig.1)。

アミノ配糖体薬やキノロン薬ではグラム陽性菌やグラム陰性菌に対してPAEが認められている。アミノ配糖体薬では長いPAEからonce a dayの投与方法で十分な効果が示されることが明らかとなっている。キノロン薬でも血中濃度半減期が長い薬剤にて有効である可能性が示されている。しかしキノロン薬の投与方法に与えるPAEの影響は明らかではない。*In vitro*での検討ではTMFXの各菌種に対するPAEはOFLXとほとんど同等であったが, 緑膿菌に対しては2.8時間とOFLXの2倍

*〒162 東京都新宿区河田町8-1

Table 1. *In vitro* PAEs of temafloxacin and ofloxacin

| Organism | Temafloxacin (MIC: $\mu\text{g/ml}$) | Ofloxacin (MIC: $\mu\text{g/ml}$) |
|--------------------------------|--|---------------------------------------|
| <i>S. aureus</i> Smith | 0.8 h (0.05) | 0.3 h (0.1) |
| <i>S. aureus</i> TK784P (MRSA) | 1.7 h (0.05) | 2.0 h (0.2) |
| <i>E. coli</i> ATCC25922 | 0.7 h (0.025) | 1.1 h (0.0125) |
| <i>K. pneumoniae</i> BK | 1.4 h (0.1) | 1.3 h (0.1) |
| <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853 | 2.8 h (0.39) | 1.2 h (0.78) |

MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*

Table 2. Effective regrowth time for temafloxacin and ofloxacin in a neutropenic mouse thigh-infection model

| Drug | Dose* (mg/kg) | Maximum killing ($\Delta\log_{10}$) | ERT (h) |
|--------------|------------------|--|------------|
| Temafloxacin | 2 | -0.66 | 4.6 |
| | 4 | -1.13 | 8.1 |
| Ofloxacin | 2 | -0.7 | 4.4 |
| | 4 | -1.67 | 7.2 |

ERT: effective regrowth time

* administered subcutaneously

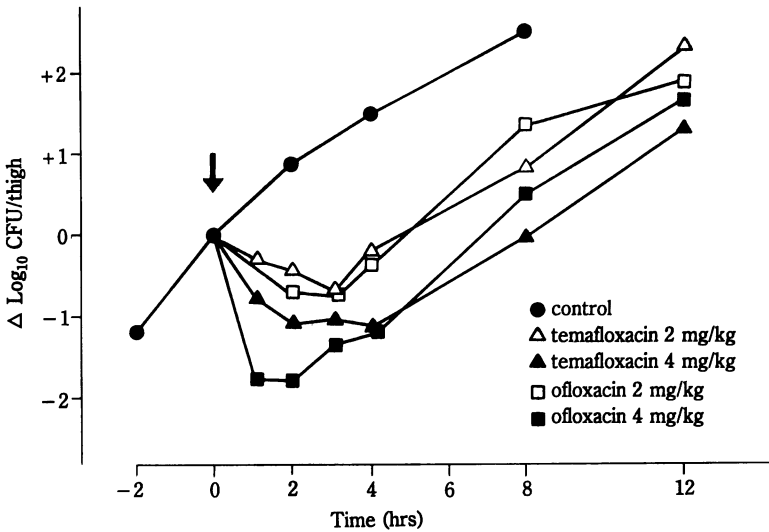


Fig. 1. *In vivo* time kill curve of temafloxacin and ofloxacin against *Klebsiella pneumoniae* BK in a neutropenic mouse thigh-infection model.

以上のPAEを示した。*In vivo*においてはキノロン薬は組織移行性が優れ、体細胞内への移行も認められ、短時間においてはsubMIC濃度でも殺菌が見られていることから低濃度での薬剤の影響も強く、PAEとの区別が困難な面があり、その意義は必ずしも明らかではない。従って*in vivo*においては殺菌力とともにsubMIC、PAEの影響も含めた概念であるERTとして求めた。TMFXは殺菌力、ERTともOFLXとほぼ同等の値が得られた。我々が従来より検討している他のキノロン薬に比べても同等か良い値を示していると考えられる。TMFXのラットにおける血中濃度半減期はOFLXに比べて長いことが示されている。今回マウスにおける血中濃度の測定は行わなかったためTMFXのERTに対する血中濃度やPAEの影響については明らかではないのでさらに検討が必要と考える。

文 献

- 1) Chin NX, Figueredo VM, Novelli A and Neu HC: *In vitro* activity of temafloxacin, a new difluoro quinolone antimicrobial agent. *Eur J Microbiol Infect Dis* 7: 58~63, 1988
- 2) Swanson RN, Hardy DJ, Chu DTW, Shipkowitz NL and Clement JJ: Activity of temafloxacin against respiratory pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 423~429, 1991
- 3) Hardy DJ, Swanson RN, Hensey DM, Ramer NR, Bower RR, Hanson CW, Chu DTW and Fernandes PB: Comparative antimicrobial activities of temafloxacin hydrochloride (A-62254) and two reference fluoro quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1768~1774, 1987

Studies on the postantibiotic effect (PAE) of a new quinolone,
temafloxacin

Kyoichi Totsuka, Yusuke Shibata, Ken Kikuchi, Tadaki Enari, Hiromi Hasegawa and
Kihachiro Simizu

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

The postantibiotic effects (PAEs) of the quinolones temafloxacin (TMFX) and ofloxacin (OFLX), were investigated. The durations of the PAE of TMFX and OFLX against *Staphylococcus aureus* Smith were 0.8 h and 0.3 h, respectively, against methicillin-resistant *S. aureus* TK784P, 1.7 h and 2.0 h, respectively, against *Escherichia coli* ATCC25922, 0.7 h and 1.1 h, respectively, against *Klebsiella pneumoniae* BK, 1.4 h and 1.3 h, respectively, and against *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853, 2.8 h and 1.2 h, respectively.

The effective regrowth times for TMFX and OFLX at a dose of 4 mg/kg were 8.1 h and 7.2 h, respectively, in a neutropenic mouse thigh-infection model.