ニューキノロン系抗菌薬grepafloxacinのin vitro, in vivo抗菌作用

今田拓磨・五島瑳智子・宮崎修一・山口惠三・桑原章吾 東邦大学医学部微生物学教室*

ニューキノロン系抗菌薬grepafloxacin (GPFX)のin vitro, in vivo抗菌作用をofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX), およびtosufloxacin (TFLX)と比較検討し,以下の結果を得た。

GPFXは広範囲な抗菌スペクトラムを有し、methicillin耐性Staphylococcus aureus (MRSA)を含むStaphylococcus属, Enterococcus属およびStreptococcus属に対する抗菌力は、TFLXと同等の強い抗菌力を示した。腸内細菌科の菌種に対する抗菌力は、CPFX、TFLXに比べやや弱いが、Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae等のグラム陰性菌に対しては、試験薬剤中もっとも強い抗菌力を示した。

マウス全身感染モデルに対するGPFXの治療効果は、S. aureus Smith, S. aureus TMS 33, Streptococcus pneumoniaeでは、TFLXよりやや劣り、Escherichia coli C-11, Klebsiella pneumoniae 3K25, Pseudomonas aeruginosa E7に対しては、対照薬剤より優れた治療効果を示した。K. pneumoniae 3K25, S. pneumoniae TMS 3, S. aureus Smithを感染菌とする経鼻肺感染モデルにおけるGPFXの治療効果はTFLXより優れていた。尿路感染モデル(P. aeruginosa KU-1)においては、GPFXはCPFXと同等の優れた治療効果を示した。

GPFXのマウス血清中、肺内および腎内濃度を測定したところ、血清中濃度は他剤に比べ低いが、肺内、腎内濃度は、他剤に比べ高濃度で分布することが分かった。

Key words: 抗菌力, ニューキノロン, grepafloxacin

Grepafloxacin (GPFX) は,大塚製薬(株)で合成された経口用キノロン系合成抗菌薬で1位にシクロプロピル基,5位にメチル基,6位にフッ素および7位に3-メチルピペラジニル基を有する化合物である。本剤はグラム陽性菌,グラム陰性菌および嫌気性菌に対して,広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し,殺菌的に作用する。特に Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzaeなどに対し,既存の同系薬剤よりも優れた抗菌力を有する 10 。

今回, GPFXのin vitroおよびin vivo抗菌活性をofloxacin (OFLX)²⁾, enoxacin (ENX)³⁾, ciprofloxacin (CPFX)⁴⁾ およびtosufloxacin (TFLX)⁵⁾と比較したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用菌株

教室保存の標準菌株および1981~1991年の間に臨床 材料から分離した28菌種,823株を使用した。

2. 使用薬剤

GPFX(大塚製薬)

OFLX(第一製薬)

ENX(大日本製薬)

CPFX(バイエル薬品)

TFLX(富山化学)

3. 薬剤感受性測定

MICの測定は、日本化学療法学会の定める方法^{6~8)}に 準じ寒天平板希釈法ならびに微量液体希釈法にて行っ た。

Neisseria gonorrhoeae, 嫌気性菌およびマウス感染治療 実験に使用した菌株は寒天平板希釈法により, その他の 菌株は微量液体希釈法によりMICを測定した。

寒天平板法による感受性測定培地はMueller-Hinton medium (MHM: Difco), 微量液体希釈法による感受性測定培地はMueller-Hinton broth (Difco)を使用した。

Streptococcus属および H. influenzae の感受性測定は, NCCLS に準じ, S. pneumoniae, Streptococcus pyogenesでは馬脱繊維血液を, H. influenzaeではFildes enrichment (Difco)をそれぞれ培地に5%添加した。N. gonorrhoeaeの場合にはGC medium base (Difco) に supplement としてcocarboxylase 0.001g, glucose 20g, glutamine 0.5gを蒸留水100mlに溶解して,その2%を加え,ローソク培養にて測定した。

嫌気性菌は、標準法に準じ、培地には、GAM寒天培地(日水)を用い、嫌気培養装置内で37℃、48時間培養 した。

4. マウス全身感染治療実験

マウスはICR系, 4週齡, 雄マウス, 体重19±1gを1群6匹として用い, S. aureus Smith, S. aureus TMS 33 (methicillin 耐性; MRSA), S. pneumoniae TMS 3, Escherichia coli C-11, Klebsiella pneumoniae 3K25, Pseudomonas aeruginosa E7を感染菌とした。

各菌株をHeart infusion agar (Difco) で37℃, 18時間 培養後, 所定の菌量に生理食塩水で懸濁および希釈し, 菌液を調製した。調製した菌液に10%のgastric mucin (Difco)を等量加え, 腹腔内に接種した。感染1時間後に GPFX, OFLX, ENX, CPFX, TFLXを経口投与した。 観察は感染後5日間行い, マウスの生死によりED₅₀を Van der Waerden methodにより算出した。

5. マウス呼吸器感染治療実験

マウスは、全身感染治療実験と同一条件のものを用いた。 K. pneumoniae 3K25, S. aureus Smith, S. pneumoniae TMS 3を感染菌として、生理食塩水に所定の菌量となるように懸濁し、その菌液0.02mlをマウスに経鼻接種した⁹⁾。 なお、S. pneumoniae TMS 3, S. aureus

Smithを感染菌とした群では、あらかじめcyclophosphamideを感染4日前に250 mg/kgを腹腔内投与した。感染6時間後よりGPFXおよびTFLXを各々1mg/mouse,1日1回4日間経口投与した。感染1,2,3,5,および7日後に肺を摘出し、生理食塩水を加えてホモジナイズし、重量1g当たりの生菌数を求めた。

6. マウス尿路感染実験

マウスは、ICR系、4週齢、雌マウス、体重19±1gを1群6匹として用いた。感染菌として、P. aeruginosa KU-1を用いた。マウスは、感染前日に一夜絶水させ、生理食塩水に所定の菌量となるように懸濁した菌液0.05mlを、ポリエチレンカテーテルを用いて経尿道的に膀胱内に接種した100。菌接種後に外尿道口を小型クリップで閉塞、1時間後にこれを解除し、感染2時間後より給水を再開した。治療は、感染2時間後、薬剤0.5mg/mouseを1回、経口投与した。24時間後に両側腎を摘出し、生理食塩水を加えてホモジナイズし、混釈法により腎当りの生菌数を求めた。

Table 1. Antibacterial spectrum of grepafloxacin and other drugs against gram-positive and -negative bacteria

Organism	$MIC (\mu g/ml)$					
Organism	Grepafloxacin	Ofloxacin	Enoxacin	Ciprofloxacin	Tosufloxacir	
Staphylococcus aureus 209P	≦0.063	0.25	0.5	≦0.063	≦0.063	
Staphylococcus epidermidis ATCC 13228	0.25	0.50	1.0	0.25	0.125	
Streptococcus pneumoniae Type II	≦0.063	0.50	1.0	0.125	≦0.063	
Streptococcus pneumoniae Type III	0.125	2.0	8.0	2.0	0.125	
Streptococcus pyogenes ATCC 10389	0.125	1.0	2.0	0.125	≦0.063	
Micrococcus luteus ATCC 9341	2.0	4.0	16.0	2.0	2.0	
Enterococcus faecalis 64	0.25	2.0	4.0	0.5	0.25	
Enterococcus faecium 1	0.5	1.0	4.0	0.5	0.25	
Enterococcus avium 2	0.25	2.0	8.0	1.0	0.25	
Bacillus subtilis ATCC 6633	≦0.063	0.125	0.5	≦ 0.063	≤0.063	
Escherichia coli NIHJ JC-2	≦0.063	0.125	0.25	≦0.063	≦0.063	
Klebsiella pneumoniae IFO 3512	≦0.063	0.125	0.25	≦0.063	≤0.063	
Klebsiella oxytoca 1	≦0.063	0.125	0.125	≤0.063	≤0.063	
Salmonella flexneri 103 R4	≦0.063	≤0.063	≤0.063	≤0.063	≦0.063	
Salmonella sonnei 4	≤0.063	≤0.063	≤0.063	≤0.063	≤0.063	
Salmonella typhi S60	≦0.063	≤0.063	≤0.063	≤0.063	≦0.063	
Salmonella typhimurium ATCC 13311	≦0.063	≤0.063	≦ 0.063	≤0.063	≦0.063	
Vibrio cholerae WLL	≦0.063	≦0.063	≦ 0.063	≤0.063	≦ 0.063	
Enterobacter cloacae ATCC 13047	≤0.063	0.125	0.125	≤0.063	≦0.063	
Proteus mirabilis 1287	0.125	≦0.063	0.125	±0.063	0.125	
Proteus vulgaris IFO 3851	0.25	≤0.063	0.125	≝ 0.063 ≦ 0.063	0.125	
Morganella morganii IFO 3848	≤ 0.063	≤0.063	≤0.063	≡ 0.063 ≦ 0.063	≤0.063	
Providencia rettgeri IFO 13501	≦0.063	0.125	0.25	≦ 0.063	≦0.063	
Proteus inconstans IFO 12930	0.25	0.25	0.25	= 0.063 ≤ 0.063	0.25	
Providencia stuartii FP 1528	≦0.063	0.125	≤0.063	≦0.063	≤0.063	
Serratia marcescens IFO 12648	0.25	0.25	0.25	≦0.063	0.25	
Citrobacter freundii 2	≤0.063	0.125	0.25	≡ 0.063 ≤ 0.063	≤0.063	
Pseudomonas aeruginosa IFO 3445	0.5	4.0	4.0	0.5	0.5	
Xanthomonas maltophilia IID 1167	0.125	1.0	2.0	1.0	0.25	
Alcaligenes faecalis NCTC 655	4.0	2.0	4.0	1.0	4.0	
Alcaligenes xylosoxidans TMS 73	4.0	8.0	16.0	4.0	8.0	

Broth dilution method Inoculum size: 10⁴ cells/well

7. マウス血清中濃度, 腎および肺内濃度

感染実験に用いた同条件のマウスを、1群6匹としGPFX、OFLX、ENX、CPFX、TFLXを1および2mg/mouseを経口投与した。15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間後に血液、肺、腎を採取した。血液は、血清分離後、肺および腎は、生理食塩水を加えてホモジナイズした後、遠心分離した上清中の薬剤濃度を薄層ディスク法により測定した。

GPFX は Bacillus subtilis ATCC6633, OFLX, ENX, CPFX, およびTFLXはE. coli Kpを検定菌とした。

Ⅱ. 実験成績

1. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌,腸内細菌科およびブドウ糖 非発酵グラム陰性菌,嫌気性菌42菌種45菌株の感受性 をGPFX,OFLX,ENX,CPFX,TFLXについて比較し た成績をTable $1 \sim 3$ に示した。GPFXはグラム陽性菌, 陰性菌に対し広域スペクトラムを示し,グラム陽性菌に 対して $\leq 0.063 \sim 2.0 \mu g/ml$ のMIC値を示し,その抗菌力 はTFLXと同等,OFLX,ENX,CPFXより強かった。一 方グラム陰性菌に対しては, $\leq 0.063 \sim 4.0 \mu g/ml$ のMIC を示し,Proteus属ではCPFXに劣るが,他の菌種では同 等かあるいは他剤より強い抗菌力を示した。嫌気性菌に 対するGPFXの抗菌力は,TFLXとほぼ同等であるが, CPFX,OFLX,ENXより優れていた。

2. 臨床分離株の感受性分布

各種臨床分離株に対するGPFX, OFLX, ENX, CPFX およびTFLXの抗菌力を検討し、その成績をTable 4-1~4-3に示した。

S. aureus (41株) に対するGPFXのMIC値は≦0.063~32μg/mlに分布し、90%の被験菌の発育を阻害する

Table 2. Antibacterial spectrum of grepafloxacin and other drugs against anaerobic bacteria

Organism			MIC (μg/ml)			
Organism -	Grepafloxacin	Ofloxacin	Enoxacin	Ciprofloxacin	Tosufloxacin	
Bacteroides fragilis GM 7004	1.56	3.13	25	6.25	3.13	
Bacteroides distasonis TMS 58	0.78	0.39	6.25	0.78	0.20	
Bacteroides vulgatus ATCC 29327	1.56	1.56	25	1.56	0.39	
Fusobacterium necrophorum TMS 82	0.39	0.39	1.56	0.39	0.39	
Peptostreptococcus variavilis GM 1002	0.78	1.56	6.25	0.78	0.78	
Peptostreptococcus magnus ATCC 14959	0.78	1.56	6.25	0.78	0.78	
Clostridium sporogenes TMS 118	0.10	0.39	0.78	0.20	0.10	
Clostridium botulinum Type A	0.10	0.20	0.78	0.20	0.10	
Clostridium botulinum Type E	0.10	0.39	0.78	0.20	0.10	
Clostridium botulinum Type F	0.20	0.39	0.39	0.39	0.05	
Clostridium perfringens ATCC 13123	0.78	1.56	1.56	0.78	0.20	
Clostridium difficile TMS 29	0.05	0.20	0.39	0.05	0.025	
Clostridium tetani TMS 89	0.10	0.20	0.78	0.10	0.05	

Medium: GAM agar Incubation: 37°C, 48 h Inoculum size: 10⁶ cells/ml

Table 3. Antibacterial spectrum of grepafloxacin and other drugs against anaerobic bacteria

0	MIC (μg/ml)					
Organism -	Grepafloxacin	Ofloxacin	Enoxacin	Ciprofloxacin	Tosufloxacin	
Bacteroides fragilis GM 7004	1.56	3.13	25	6.25	3.13	
Bacteroides distasonis TMS 58	1.56	3.13	12.5	0.78	0.39	
Bacteroides vulgatus ATCC 29327	6.25	6.25	50	3.13	1.56	
Fusobacterium necrophorum TMS 82	1.56	3.13	12.5	0.78	1.56	
Peptostreptococcus variavilis GM 1002	1.56	3.13	12.5	1.56	1.56	
Peptostreptococcus magnus ATCC 14959	1.56	3.13	12.5	1.56	1.56	
Clostridium sporogenes TMS 118	0.20	3.13	12.5	0.78	0.39	
Clostridium botulinum Type A	0.20	3.13	6.25	1.56	0.39	
Clostridium botulinum Type E	0.20	0.78	3.13	0.78	0.39	
Clostridium botulinum Type F	0.20	0.39	0.78	0.39	0.05	
Clostridium perfringens ATCC 13123	1.56	1.56	12.5	1.56	0.39	
Clostridium difficile TMS 29	0.10	0.20	3.13	0.10	0.025	
Clostridium tetani TMS 89	0.39	0.78	3.13	0.78	0.39	

Medium: GAM agar Incubation: 37°C, 48 h Inoculum size: 108 cells/ml MIC_{90} 値は,GPFX; $0.25\mu g/ml$,OFLX; $1.0\mu g/ml$,ENX; $8.0\mu g/ml$,CPFX; $2.0\mu g/ml$,TFLX; $0.5\mu g/ml$ であり,GPFXが試験薬剤中もっとも強い抗菌力を示した。 MRSA (methicillinのMIC $12.5\mu g/ml$ 以上,31株)に対する各抗菌薬のMIC $_{90}$ 値はGPFX; $0.125\mu g/ml$,OFLX; $0.5\mu g/ml$,ENX; $2.0\mu g/ml$,CPFX; $0.5\mu g/ml$,TFLX; $0.125\mu g/ml$ であり,GPFXはTFLXと同等であり,他剤より強い抗菌力を示した。

Staphylococcus epidermidis (33株) に対する GPFX の

 MIC_{90} 値は、 $0.25 \mu g/ml$ であり、OFLX、ENX および CPFXより強く、TFLXより若干弱かった。

S. pneumoniae (31株) に対する MIC_{90} 値はそれぞれGPFX; $0.125\mu g/ml$, OFLX; $2.0\mu g/ml$, ENX; $8.0\mu g/ml$, CPFX; $1.0\mu g/ml$, TFLX; $0.125\mu g/ml$ を示し、GPFXはTFLXと共に強い抗菌力を示した。

S. pyogenes (35株) に対するGPFXのMIC90値は0.25μg/mlであり、TFLXより若干弱いものの、OFLX、ENXおよびCPFXに比べ強い抗菌力を示した。

Table 4-1. Comparative in vitro activity of grepafloxacin and other drugs against clinical isolates

Organism	MIC (μg/ml)		IC (μg/ml)		
(No. of isolates)	Drug	Range	50%	90%	
Staphylococcus aureus (MSSA)	Grepafloxacin	≦0.063 ~ 32	0.125	0.25	
(41)	Ofloxacin	$0.25 \sim > 128$	0.5	1.0	
	Enoxacin	$0.25 \sim > 128$	1.0	8.0	
	Ciprofloxacin	$0.125 \sim > 128$	0.25	2.0	
	Tosufloxacin	≤0.063 ~ > 128	≦ 0.063	0.5	
Staphylococcus aureus (MRSA)	Grepafloxacin	≤0.063 ~ 0.25	≦0.063	0.125	
(31)	Ofloxacin	$0.25 \sim 0.5$	0.5	0.5	
	Enoxacin	$1.0 \sim 4.0$	1.0	2.0	
	Ciprofloxacin	$0.25 \sim 1.0$	0.25	0.5	
	Tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≦ 0.063	0.125	
Staphylococcus epidermidis	Grepafloxacin	≦0.063~0.5	0.125	0.25	
(33)	Ofloxacin	$0.125 \sim 1.0$	0.5	0.5	
	Enoxacin	$0.125 \sim 8.0$	1.0	1.0	
	Ciprofloxacin	0.125~1.0	0.25	0.5	
	Tosufloxacin	≤0.063~0.25	≤0.063	0.125	
Streptococcus pneumoniae	Grepafloxacin	≤0.063 ~ 0.25	≦0.063	0.125	
(31)	Ofloxacin	≤0.063~4.0	1.0	2.0	
•	Enoxacin	≤0.063~16	2.0	8.0	
	Ciprofloxacin	≦0.063 ~ 2.0	0.25	1.0	
	Tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≤0.063	0.125	
Streptococcus pyogenes	Grepafloxacin	≤0.063~0.25	0.125	0.25	
(35)	Ofloxacin	$0.5 \sim 2.0$	1.0	2.0	
	Enoxacin	$0.5 \sim 4.0$	2.0	4.0	
	Ciprofloxacin	≤0.063~0.5	0.25	0.5	
	Tosufloxacin	≤0.063~2.0	≤0.063	0.125	
Enterococcus faecalis	Grepafloxacin	≦0.063∼16	0.25	0.5	
(25)	Ofloxacin	$0.25 \sim 64$	2.0	2.0	
	Enoxacin	$1.0 \sim 32$	4.0	8.0	
	Ciprofloxacin	$0.25 \sim 32$	1.0	2.0	
	Tosufloxacin	≤0.063~16	0.25	0.5	
Enterococcus faecium	Grepafloxacin	≦0.063∼16	2.0	8.0	
(30)	Ofloxacin	0.25~16	4.0	16	
	Enoxacin	0.5~128	8.0	32	
	Ciprofloxacin	$0.125 \sim 8.0$	2.0	4.0	
	Tosufloxacin	≤0.063~8.0	2.0	8.0	
Enterococcus avium	Grepafloxacin	≤0.063~2.0	0.5	1.0	
(28)	Ofloxacin	$0.125 \sim 4.0$	4.0		
. ,	Enoxacin	$0.123 \sim 4.0$ $2.0 \sim 32$	8.0	4.0	
	Ciprofloxacin	$0.125 \sim 32$	1.0	16	
	Tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 4.0$	0.5	$\frac{1.0}{1.0}$	

MSSA: methicillin-susceptible S. aureus MRSA: methicillin-resistant S. aureus

Table 4-2. Comparative in vitro activity of grepafloxacin and other drugs against clinical isolates

Organism	Deur	N	MIC (μg/ml)	
(No. of isolates)	Drug	Range	50%	90%
Escherichia coli	Grepafloxacin	≤0.063~1.0	≦ 0.063	≤ 0.063
(34)	Ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 8.0$	≦ 0.063	0.125
	Enoxacin	≦ 0.063∼32	0.125	0.125
	Ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 4.0$	≤0.063	≤0.063
	Tosufloxacin	≤0.063~2.0	≤ 0.063	≤0.063
Citrobacter freundii	Grepafloxacin	≤0.063~8.0	≦0.063	1.0
(29)	Ofloxacin	≤0.063~8.0	0.125	1.0
(=-)	Enoxacin	$0.125 \sim 8.0$	0.25	2.0
	Ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 2.0$	≤0.063	0.5
	Tosufloxacin	≤0.063~4.0	≦ 0.063	0.5
Klebsiella pneumoniae	Grepafloxacin	≦0.063~1.0	≦0.063	0.25
(33)	Ofloxacin	≦ 0.063∼1.0	0.125	0.5
, ,	Enoxacin	$0.125 \sim 4.0$	0.25	1.0
	Ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≦0.063	0.125
	Tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤ 0.063	0.25
Enterobacter cloacae	Grepafloxacin	≤0.063~0.25	≤0.063	0.125
(30)	Ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	0.125	0.25
` '	Enoxacin	≦0.063~1.0	0.25	0.5
	Ciprofloxacin	≦0.063~0.25	≤0.063	≤0.063
	Tosufloxacin	≤0.063~0.25	≦ 0.063	≦ 0.063
Serratia marcescens	Grepafloxacin	≤0.063~8.0	0.5	4.0
(30)	Ofloxacin	≦ 0.063∼16	1.0	4.0
, ,	Enoxacin	$0.25 \sim 64$	4.0	8.0
	Ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 8.0$	0.5	2.0
	Tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 8.0$	0.5	2.0
Proteus mirabilis	Grepafloxacin	$0.125 \sim 1.0$	0.25	0.5
(35)	Ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 1.0$	0.125	0.5
	Enoxacin	$0.25 \sim 4.0$	0.25	0.5
	Ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≤0.063	0.125
	Tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 1.0$	0.25	0.5
Proteus vulgaris	Grepafloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	0.125	0.5
(33)	Ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 1.0$	≤0.063	0.25
	Enoxacin	$\leq 0.063 \sim 4.0$	0.25	0.5
	Ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≦ 0.063	≤ 0.063
	Tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	0.125	0.25
Providencia rettgeri	Grepafloxacin	≤0.063~1.0	0.125	0.5
(31)	Ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 2.0$	0.25	1.0
	Enoxacin	$0.125 \sim 2.0$	0.25	1.0
	Ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≦0.063	0.125
	Tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 1.0$	0.125	0.5
Providencia stuartii	Grepafloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≦ 0.063	0.25
(25)	Ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	0.125	0.5
	Enoxacin	$0.125 \sim 1.0$	0.5	0.5
	Ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≦0.063	0.125
	Tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≦ 0.063	0.125
Morganella morganii	Grepafloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≦0.063	0.125
(33)	Ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≤ 0.063	0.125
\/	Enoxacin	≤0.063~0.5	0.125	0.25
	Ciprofloxacin	≦0.063	≤0.063	≤0.063
	Tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≤0.063	

Table 4-3. Comparative in vitro activity of grepafloxacin and other drugs against clinical isolates

Organism	Drug		MIC (μg/ml)	
(No. of isolates)	Drug	Range	50%	90%
Pseudomonas aeruginosa	Grepafloxacin	0.25~64	1.0	8.0
(32)	Ofloxacin	$1.0 \sim > 128$	4.0	16
(02)	Enoxacin	$0.5 \sim > 128$	4.0	16
	Ciprofloxacin	$0.125 \sim 64$	0.5	8.0
	Tosufloxacin	$0.25 \sim > 128$	1.0	4.0
Pseudomonas cepacia	Grepafloxacin	≤0.063~8.0	0.25	2.0
(30)	Ofloxacin	$0.125 \sim 16$	0.5	4.0
(00)	Enoxacin	$0.25 \sim 16$	1.0	8.0
	Ciprofloxacin	$0.125 \sim 8.0$	0.5	2.0
	Tosufloxacin	≤ 0.063~16	0.25	1.0
Xanthomonas maltophilia	Grepafloxacin	≤0.063~4.0	0.25	4.0
(26)	Ofloxacin	$0.25 \sim 16$	1.0	8.0
(20)	Enoxacin	$1.0 \sim 64$	4.0	32
	Ciprofloxacin	$0.25 \sim 16$	1.0	8.0
	Tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 8.0$	0.25	4.0
Acinetobacter baumannii	Grepafloxacin	≤ 0.063	≤0.063	≤ 0.063
(13)	Ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤0.063	0.25
(10)	Enoxacin	$0.125 \sim 2.0$	0.25	2.0
	Ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≦0.063	0.25
	Tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≦ 0.063	≤ 0.063
Alcaligenes xylosoxidans	Grepafloxacin	≤0.063~16	0.5	16
(19)	Ofloxacin	$0.125 \sim 32$	1.0	32
(10)	Enoxacin	≦ 0.063 ~ 64	4.0	64
	Ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 32$	1.0	16
	Tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim > 128$	0.5	>128
Haemophilus influenzae	Grepafloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≦0.063	≦0.063
(31)	Ofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≦ 0.063	≦0.063
• ,	Enoxacin	$\leq 0.063 \sim 8.0$	0.125	0.12
	Ciprofloxacin	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≤ 0.063	≦0.063
	Tosufloxacin	$\leq 0.063 \sim 1.0$	≦0.063	≦0.063
Neisseria gonorrhoeae*	Grepafloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.012$	≦0.006	≦0.00
(non-PPNG)	Ofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.025$	0.012	0.02
(36)	Enoxacin	$0.012 \sim 0.39$	0.10	0.20
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.025$	≦0.006	0.013
	Tosufloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.025$	≦0.006	0.013
Neisseria gonorrhoeae*	Grepafloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.05$	≦0.006	0.02
(PPNG)	Ofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.39$	0.025	0.20
(17)	Enoxacin	$0.025 \sim 1.56$	0.10	0.78
	Ciprofloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.20$	0.012	0.10
	Tosufloxacin	$\leq 0.006 \sim 0.05$	0.012	0.05
Bacteroides fragilis*	Grepafloxacin	$0.39 \sim 6.25$	1.56	3.13
(30)	Ofloxacin	$0.20 \sim 3.13$	0.78	3.13
	Enoxacin	$12.5 \sim 50$	12.5	50
	Ciprofloxacin	$1.56 \sim 50$	3.13	25
	Tosufloxacin	$1.56 \sim 3.13$	1.56	1.56
Clostridium difficile*	Grepafloxacin	$0.20 \sim 25$	6.25	6.25
(15)	Ofloxacin	$0.78 \sim 6.25$	3.13	6.25
•	Enoxacin	$0.39 \sim 12.5$	6.25	12.5
	Ciprofloxacin	$0.78 \sim 12.5$	6.25	12.5
			1.56	

^{*} Agar dilution method (Inoculum size: 10⁴ CFU/spot) PPNG: penicillinase-producing N. gonorrhoeae

Enterococcus faecalis (25株) に対するMIC $_{90}$ 値は、それぞれGPFX; $0.5\mu g/ml$, OFLX; $2.0\mu g/ml$, ENX; $8.0\mu g/ml$, CPFX; $2.0\mu g/ml$, TFLX; $0.5\mu g/ml$ であり、GPFXはTFLXと共に他の対照薬剤よりも強い抗菌力を示した。

Enterococcus faecium (30 株) および Enterococcus avium (28株) に対する各抗菌薬の MIC_{90} 値は、それぞれGPFX; 8.0, $1.0\mu g/ml$, OFLX; 16, $4.0\mu g/ml$, ENX; 32, 16 $\mu g/ml$, CPFX; 4.0, $1.0\mu g/ml$, TFLX; 8.0, $1.0\mu g/ml$ を示し、GPFXの抗菌活性はCPFX, TFLXと同等で、OFLX, ENXより強かった。

E. coli(34株)に対するGPFXのMIC₉₀値は≤0.063であり、CPFX、TFLXと同等、OFLX、ENXより小さかった。

Citrobacter freundii(29株) に対するGPFXのMIC₉₀値は 1.0μg/mlで、OFLXと同等、ENXより優れていた。

K. pneumoniae (33株) に対するGPFXのMIC₉₀値は0.25 μ g/mlで、CPFXに次いで小さい値を示した。

Enterobacter cloacae (30株) に対するGPFXのMIC₉₀値は 0.125µg/mlであり、本剤の抗菌活性はCPFX、TFLXより劣るが、OFLX、ENXより強かった。

Serratia marcescens (30株) に対するGPFXのMIC₉₀値は 4.0μg/mlであり、CPFX、TFLXにやや劣るが、OFLXと 同等、ENXより優れていた。

Proteus mirabilis (35株) に対するGPFXのMIC $_{90}$ 値は0.5 μ g/mlで、CPFXよりやや大きく、他剤と同等であった。

Proteus vulgaris (33株) に対し、GPFXのMIC₉₀値は0.5 μg/mlであり、ENXと同等、他剤より劣っていた。

Providencia rettgeri (31 株) の場合、GPFXの抗菌力 (MIC_{90} 値: $0.5\mu g/ml$) は、CPFXより弱いが、TFLXと同等、他の対照薬より強かった。

Providencia stuartii (25株) に対するGPFXのMIC₉₀値は 0.25μg/mlであり,本剤の抗菌力はCPFX,TFLXにやや劣るが,OFLX,ENXより優れていた。

Morganella morganii (33株) に対する GPFXの抗菌力 (MIC₉₀値:0.125μg/ml) は、CPFXより弱いが、ENXより強く、OFLX、TFLXと同等であった。

P.~aeruginosa(32株)に対するGPFXのMIC $_{90}$ 値は $8.0\mu g/m$ lでありTFLXよりやや劣り、CPFXと同等OFLX、ENXより優れていた。また、本剤のMICは他剤と同様幅広い分布を示した。

Pseudomonas cepacia (30株) に対する GPFX の MIC₉₀値は2.0μg/mlであり TFLX よりやや劣るが、 CPFX と同等、 OFLX、 ENX より優れていた。

Xanthomonas maltophilia (26株) ではGPFXのMIC₉₀値は 4.0μg/mlであり, 本剤はTFLXと同程度の強い抗菌力を示した。

Acinetobacter baumannii (13株) に対するGPFXのMIC₉₀ 値は≦0.063 µg/mlでありTFLXと同等, CPFX, OFLX, ENXより優れていた。

 $Alcaligenes\ xylosoxidans$ (19株) に対するGPFXの抗菌力 (MIC $_{90}$ 値: $16\mu g/ml$) は,CPFXと同等であり,他剤より強かった。

H. influenzae (31株) に対するMIC₉₀値は≤0.063µg/ml であり, 本剤はENXより優れ, 他剤同様強い抗菌力を示した。

N. gonorrhoeae (non-PPNG) (36株) およびPPNG (17株) に対するMIC₉₀値はそれぞれ≦0.006μg/ml, 0.025μg/ml であり、本剤はもっとも強い抗菌力を示した。

Bacteroides fragilis (30株) に対するGPFXのMIC₉₀値は 3.13 μg/ml であり TFLXよりやや劣り, OFLXと同等, CPFX, ENXより優れていた。

Clostridium difficile (15株) に対するGPFXのMIC $_{90}$ 値は $6.25\,\mu\text{g}/\,\text{ml}$ でありTFLXよりやや劣り、OFLXと同等 CPFX、ENXより優れていた。

3. マウス全身感染における感染防御効果

S. aureus Smith, S. aureus TMS 33, S. pneumoniae TMS 3, E. coli C-11, K. pneumoniae 3K25, P. aeruginosa E7の計6株を用いた実験感染に対する治療効果をTable 5に示した。

S. aureus Smith に対し GPFX の ED_{50} 値は 0.250mg/mouseで,TFLXに次ぐ強い効果を示した。MRSA の S. aureus TMS 33, S. pneumoniae TMS 3に対する GPFX の ED_{50} 値はそれぞれ1.260mg/mouse,0.397mg/mouseであり,TFLXと同程度,他の対照薬より優れた治療効果が認められた。

 $E.\ coli\ C-11,\ K.\ pneumoniae\ 3K25,\ P.\ aeruginosa\ E7に対する GPFX の <math>ED_{50}$ 値 は そ れ ぞ れ 0.003mg/ mouse, 0.012mg/mouse, 0.099mg/mouseであり試験抗菌薬中もっとも強い治療効果を示した。なお, $P.\ aeruginosa\ E7$ では,本剤のMIC値は,CPFX,TFLXと同じ値を示したが, $in\ vivo$ での効果は,GPFXの方が優れていた。

4. マウス呼吸器感染モデルにおける治療効果

K. pneumoniae 3K 25, S. pneumoniae TMS 3, S. aureus Smithを用いたマウス実験的呼吸器感染症に対するGPFXおよびTFLXの治療効果をFig. 1~3に示した。

K. pneumoniae 3K 25の場合,薬剤無投与群のマウス肺内生菌数は、感染7日後まで10⁷CFU/gを維持した。GPFX投与群では、経日的に肺内生菌数の減少が認められ、感染1日後には検出限界(10²CFU/g)以下となった。本剤はTFLXよりも短時間内に肺内菌数を減少させることが分った。

S. pneumoniae TMS 3による感染では薬剤無投与群は感染5日後まで10⁷CFU/gのマウス肺内生菌数を維持した。GPFX投与群では,経日的に肺内生菌数の減少が認められ,感染2日後には検出限界(10²CFU/g)以下となり,TFLXより早く除菌効果が認められた。

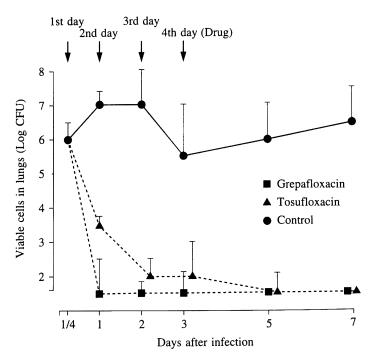
S. aureus Smithの場合,薬剤無投与群では,感染1日

Table 5. Therapeutic effect of grepafloxacin and related drugs on systemic infections in mice

Organism (challenge dose) (CFU/mouse)	Drug	MIC (μg/r 10 ⁶		ED ₅₀ (mg/mouse) (95% confidence limit)
Staphylococcus aureus Smith	Grepafloxacin	0.10	0.20	0.250 (0.250 ~ 0.250)
(4.5×10^7)	Ofloxacin	0.10	0.20	$0.794 (0.630 \sim 1.000)$
			0.33	1 587 $(1.185 \sim 2.126)$
$(6.9 \times MLD)$	Enoxacin	0.78	0.78	0.315 $(0.250 \sim 0.397)$
	Ciprofloxacin	0.39	0.78	$0.125 (0.092 \sim 0.170)$
	Tosufloxacin	0.05	0.20	0.125 (0.11)
C		0.10	0.20	1.260 (0.868 ~ 1.829)
Staphylococcus aureus TMS 33*	Grepafloxacin	0.10		1.587 (1.185~2.126)
(2.3×10^6)	Ofloxacin	0.39	0.39	3.175 (2.520 ~ 4.000)
$(10.0 \times MLD)$	Enoxacin	0.78	1.56	$2.520 \ (1.881 \sim 3.375)$
	Ciprofloxacin	0.20	0.20	1.000 (0.721 ~ 1.386)
	Tosufloxacin	0.10	0.10	1.000 (0.721 1.000)
		0.00	0.39	0.397 (0.296 ~ 0.532)
Streptococcus pneumoniae TMS 3	Grepafloxacin	0.20	1.56	3.175 (2.520 ~ 4.000)
(4.7×10^3)	Ofloxacin	1.56	12.5	3.175 (2.520 ~ 4.000)
$(3.0 \times MLD)$	Enoxacin	12.5	1.56	2.520 (1.881 ~ 3.375)
	Ciprofloxacin	1.56	0.39	$0.315 (0.250 \sim 0.397)$
	Tosufloxacin	0.39	0.39	0.515 (0.255 1.51)
Escherichia coli C-11	Grepafloxacin	0.024	0.05	0.003 (0.002 ~ 0.004)
	Ofloxacin	0.05	0.05	$0.010 (0.007 \sim 0.013)$
(2.5×10^4)	Enoxacin	0.10	0.39	$0.025 (0.017 \sim 0.037)$
$(25.0 \times MLD)$		0.10	0.10	0.012 (0.010 ~ 0.016)
	Ciprofloxacin	0.012	0.15	0.005 (0.004 ~ 0.006)
	Tosufloxacin	0.012	0.03	0.000 (0.000)
Klebsiella pneumoniae 3K25	Grepafloxacin	0.024	0.10	$0.012 (0.008 \sim 0.019)$
(1.0×10^4)	Ofloxacin	0.10	0.20	$0.157 (0.114 \sim 0.218)$
(1.0×10) $(10.0 \times MLD)$	Enoxacin	0.39	0.78	$0.125 (0.092 \sim 0.170)$
(10.0 × MLD)	Ciprofloxacin	≤0.006	0.05	$0.050 (0.039 \sim 0.063)$
	Tosufloxacin	0.024	0.20	$0.050 (0.039 \sim 0.063)$
	Tosunoxaciii	0.021	*	
Pseudomonas aeruginosa E7	Grepafloxacin	0.39	0.39	$0.099 (0.064 \sim 0.154)$
(1.0×10^4)	Ofloxacin	1.56	3.13	$0.315 (0.250 \sim 0.397)$
(1.0×10) $(18.0 \times MLD)$	Enoxacin	0.78	1.56	$0.630 (0.470 \sim 0.844)$
(10.0 ~ MLD)	Ciprofloxacin	0.20	0.39	$0.157 (0.107 \sim 0.232)$
	Tosufloxacin	0.39	0.39	$0.250 (0.250 \sim 0.250)$

MLD: minimum lethal dose

^{*} Neutropenic mice



Organism: K. pneumoniae 3K25

Mouse: ICR strain, 4 weeks, male,

19±g, 6 animals/group

Challenge dose: 2.6×10⁷cfu/mouse,

intranasal infection (20 µl)

Therapy: P.O., once a day for 4 days,

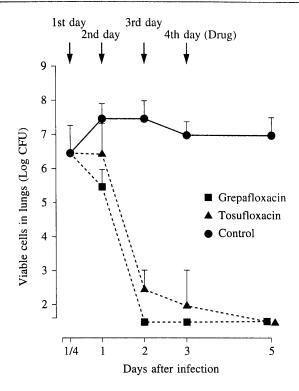
each 1 mg/mouse

MIC (106cfu/ml): grepafloxacin/tosufloxacin

(0.024/0.024 µg/ml)

Each value represents the mean ±SD of the viable cells in lungs of six mice.

Fig. 1. Therapeutic effect of grepafloxacin and tosufloxacin on respiratory tract infection due to *Klebsiella pneumoniae* 3K25 in mice.

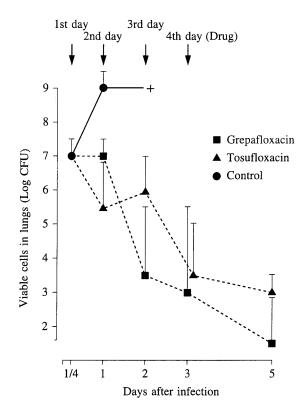


Organism: S. pneumoniae TMS 3

Mouse: ICR strain, 4 weeks, male, 19±g, 6 animals/group Challenge dose: 6.6×10⁷cfu/mouse, intranasal infection (20 μl) Therapy: P.O., once a day for 4 days, each 1 mg/mouse MIC (10⁶cfu/ml): grepafloxacin/tosufloxacin (0.20/0.39 μg/ml) Cyclophosphamide treatment: 250 mg/kg, i.p., 4 days before infection

Each value represents the mean ±SD of the viable cells in lungs of six mice.

Fig. 2. Therapeutic effect of grepafloxacin and tosufloxacin on respiratory tract infection due to *Streptococcus pneumoniae* TMS 3 in cyclophosphamide-treated mice.



Organism: S. aureus Smith

Mouse: ICR strain, 4 weeks, male, 19±g, 6 animals/group Challenge dose: 3.8×10⁸cfu/mouse, intranasal infection (20 μl) Therapy: P.O., once a day for 4 days, each 1 mg/mouse MIC (10⁶cfu/ml): grepafloxacin/tosufloxacin (0.10/0.05 μg/ml) Cyclophosphamide treatment: 250 mg/kg, i.p., 4 days before infection

Each value represents the mean ±SD of the viable cells in lungs of six mice.

+ : Death

Fig. 3. Therapeutic effect of grepafloxacin and tosufloxacin on respiratory tract infection due to *Staphylococcus aureus* Smith in cyclophosphamide-treated mice.

後でマウス肺内生菌は10℃FU/gに達し、感染2日後で全マウスが死亡した。GPFX投与群では、1日後より肺内生菌数の減少が認められ、感染5日後には検出限界(10℃FU/g)以下となった。

一方, TFLXは感染3日後で10°CFU/g, 感染5日後で10°CFU/gと肺内生菌数の減少は, 緩やかであり. GPFXの除菌効果は, TFLXより優れていた。

5. 実験的尿路感染モデルにおける治療効果

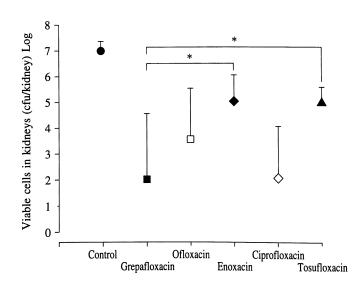
P. aeruginosa KU-1によるマウス上行性尿路感染マウスに対するGPFX, OFLX, ENX, CPFX, およびTFLXの治療効果をFig. 4に示した。薬剤無投与群における感染24時間後の腎内生菌数は10°CFU/kidneysであった。一方, GPFX投与群での腎内生菌数は10°CFU/kidneysに減少した。他の薬剤投与群は, OFLXは, 10°CFU/kidneys, ENXは10°CFU/kidneys, CPFXは10°CFU/kidneys, TFLXは10°CFU/kidneysであった。GPFXは, CPFX, OFLXと同等, ENX, TFLXより有意に腎内菌数の減少が認められた。

本菌に対して、GPFXはCPFXより抗菌力は若干劣るが、CPFXと同程度の腎内生菌数の減少が認められた。

6. マウス血清中濃度, 肺および腎内濃度

マウスにGPFX, OFLX, ENX, CPFX, TFLX, を 1mg/mouse, 2mg/mouse経口投与した時のマウス血清中 濃度, 腎および肺内濃度をFig. 5~7に示した。

GPFX 1mg/mouse投与時におけるマウス血清,肺,腎内濃度は投与後速やかに上昇し,投与後0.25時間でそれぞれ最高濃度 $(2.10\mu g/ml, 20.40\mu g/g, 27.30\mu g/g)$ に達した。特にGPFXは肺への移行性が優れ,肺内濃度は血清中濃度の約10倍の濃度を示し,他剤では $2\sim3$ 倍であった。



Ⅲ. 考 察

本報告は、経口用ニューキノロン系抗菌薬として開発されたGPFXのin vitro, in vivo抗菌作用についてOFLX, ENX, CPFX, TFLXと比較した成績である。

GPFXは、他のニューキノロン薬同様広域スペクトルを有し、グラム陽性菌、陰性菌、嫌気性菌に強い抗菌力を認めた。特にグラム陽性菌に対する抗菌力が強く、MRSA、S. pneumoniaeに対するMIC90値はいずれも0.125 μg/mlであり試験薬剤中もっとも優れていた。

グラム陽性菌によるマウス全身感染症に対しGPFXの ED_{50} 値は、 $0.250\sim1.26$ mg/mouseであり、 $in\ vivo$ でも本剤は優れた治療効果を示した。

特に現在院内感染の原因菌として問題にされている MRSAに対してもTFLXと同様もっとも優れた治療効果 を示した。

グラム陰性菌による感染モデルではTFLX, CPFXより 弱い抗菌力を示す菌に対しても*in vivo*効果では, GPFXの 方が良好または同等であった。

S. aureus Smith, S. pneumoniae TMS 3, K. pneumoniae 3K25を感染菌としたマウス呼吸器感染治療実験で, GPFX投与マウスの肺内生菌数は, TFLX投与マウスよりも速くかつ著明に減少した。

肺炎の主要起炎菌である S. pneumoniae を始めとする Streptococcus属には既存のニューキノロン薬は比較的抗菌活性が低いと言われている¹¹⁾。しかし,今回白血球減少症マウスを用いた本菌のマウス呼吸器感染モデルでは,本剤は優れた治療効果を示した。これは,GPFXが S. pneumoniaeに対して強い抗菌力を有し,良好な肺への移行性に起因するものと考えられる。

P. aeruginosa KU-1による尿路感染実験では,GPFX投

Challenge dose: 1.56×10⁵cfu/mouse Therapy: 0.5 mg/mouse, p.o., 4 h after infection Viable cells in kidneys: 24 h after administration

Drugs -	MIC (µg/ml)		
Diugs	108	10 ⁶	
Grepafloxacin	0.78	0.39	
Ofloxacin	3.13	0.78	
Enoxacin	3.13	0.78	
Ciprofloxacin	0.39	0.20	
Tosufloxacin	0.78	0.39	

Mouse: ICR strain, 4 weeks, female, 19±1 g, 6 animals

Each value represents the mean±SD of the viable cells in kidneys (Log CFU).

*: p<0.05

Fig. 4. Therapeutic effect of grepafloxacin and other drugs against experimental urinary tract infection due to *Pseudomonas aeruginosa* KU-1 in mice.

与では、ENXあるいはTFLXより有意に腎内菌数の減少が認められた。しかしその効果はCPFXあるいはOFLXとほぼ同等であった。

GPFXをマウスに経口投与した時の血清, 肺, 腎内濃度は, 投与後速やかに上昇し, 0.25時間で最高濃度に達した。特にGPFXは, 肺への移行がよく, 肺内濃度は血

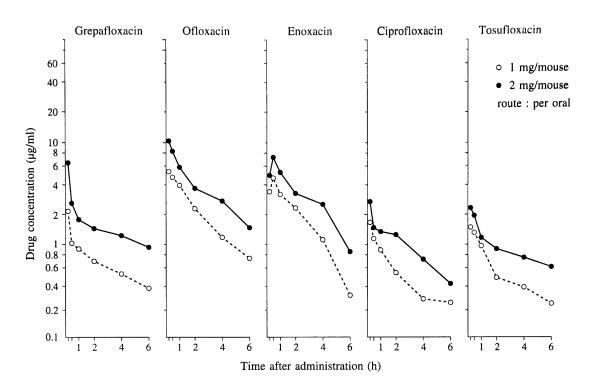


Fig. 5. Serum concentration of grepafloxacin and other drugs in mice.

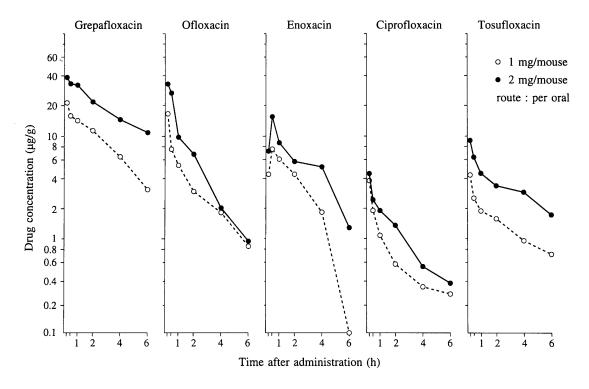


Fig. 6. Lung concentration of grepafloxacin and other drugs in mice.

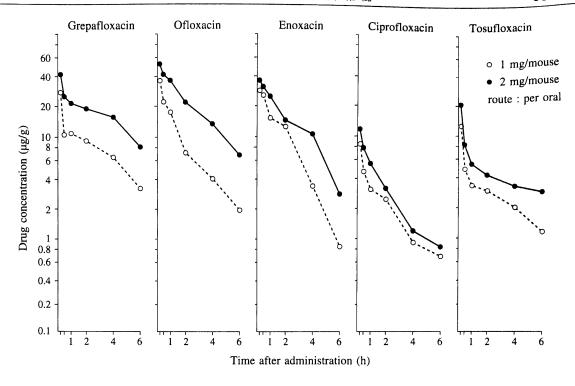


Fig. 7. Kidney concentration of grepafloxacin and other drugs in mice.

清中濃度の約10倍であり、他剤に比較し優れた肺組織移行性を示した。以上、マウス実験感染の治療効果のよい理由として、抗菌力とともにこの優れた肺移行性が関与していることが考えられた。GPFXは、従来ニューキノロン薬が弱いとされてきたS. aureus、S. pneumoniaeなどのグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を示した。また、S. pneumoniae,H. influenzae, K. pneumoniaeなどの呼吸器感染症の主要起炎菌に優れた抗菌活性を示す。さらにマウスでの動物実験で示されたように薬剤の肺内移行性がよい為、これが、人で同様の体内動態を示せば、臨床において呼吸器感染症に高い有効性が期待されると考えられた。

文 献

- Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: *In vitro* and *In vivo* antibacterial activities of a new quinolone, OPC-17116. Antimicrob Agents Chemother 36: 573~579, 1992
- 2) 五島瑳智子,藤元輝男,辻 明良,小川正俊, 宮崎修一,金子康子,桑原章吾:新ピリドンカ ルボン酸系合成抗菌剤DL-8280のin vitroおよびin vivoにおける細菌学的評価。Chemotherapy 32(S-1): 22~46, 1984
- 3) 五島瑳智子, 辻 明良, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 武藤弓子, 桑原章吾:新ピリドンカ ルボン酸系合成抗菌剤AT2266のin vitro, in vivo 抗 菌 作用。 Chemotherapy 32 (S-3): 18 ~ 33, 1984

- 4) 五島瑳智子, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾:新ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 BAYo 9867 (ciprofloxacin) の in vitro, in viw抗菌 作用。Chemotherapy 33(S-3): 18~30, 1985
- 5) 五島瑳智子, 武藤弓子, 辻 明良, 小川正俊, 金子康子, 桑原章吾:新ピリドンカルボン酸系 合成抗菌剤T-3262のin vitro, in vivo抗菌作用。 Chemotherapy 36(S-9): 36~58, 1988
- 6) 日本化学療法学会:最小発育阻止濃度 (MIC)の測 定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 7) 嫌気性菌の最小発育濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 8) 微量液体希釈によるMIC測定法(微量液体希釈法) Chemotherapy 38: 103~105, 1988
- 9) 宮崎修一, 大野 章, 北矢 進, 草地俊也, 五 島瑳智子:呼吸器感染におけるH. influenzaeおよ びS. pneumoniaeの組織親和性と発症機序に関する 実験的研究。感染症雑誌61: 310~317, 1987
- 10) 大森康男,小川正俊,宮崎修一,五島瑳智子: 各種グラム陰性菌による実験的尿路感染症に関する基礎的研究。Chemotherapy 30: 1237~ 1250,1980
- 11) 谷本善一, 守殿貞夫, 他:キノロン, ピリドンカルボン酸系薬剤。臨床と微生物14:41~56, 1987

In vitro and in vivo antimicrobial effects of a new quinolone antimicrobial drug, grepafloxacin

Takuma Imada, Sachiko Goto, Shuichi Miyazaki, Keizo Yamaguchi and Shogo Kuwahara

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

5-21-16 Omori-nishi, Ohta-ku, Tokyo 143, Japan

The *in vitro* and *in vivo* antimicrobial effects of a new quinolone antimicrobial drug, grepafloxacin (GPFX), were examined and compared with those of ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX) and tosufloxacin (TFLX) with the following results.

GPFX had a wide antimicrobial spectrum and the antimicrobial activities against *Staphylococcus*, including methicillin-resistant *Staphylococcus* aureus (MRSA), *Enterococcus* and *Streptococcus*, were almost equal to those of TFLX. The antimicrobial effects of GPFX against various strains of intestinal flora were slightly weaker than those of CPFX and TFLX but were strongest against gram-negative bacteria including *Haemophilus influenzae* and *Neisseria gonorrhoeae*.

The therapeutic effect of GPFX in a mouse systemic infection model was slightly inferior to that of TFLX against S. aureus Smith, S. aureus TMS 33 and Streptococcus pneumoniae, but superior to the control drugs against Escherichia coli C-11, Klebsiella pneumoniae 3K25 and Pseudomonas aeruginosa. In a transnasal pulmonary infection model using K. pneumoniae 3K25, S. pneumoniae TMS 3 and S. aureus Smith as infective strains, the therapeutic effect of GPFX was superior to that of TFLX. In a urinary infection model (P. aeruginosa KU-1), the therapeutic effect of GPLX was equal to that of CPFX.

When the concentrations of GPFX in mouse serum, lung and kidney were examined, the drug was found to be distributed at higher levels in the lung and kidney, although the serum concentration was lower than when other drugs were used.