

新キノロン系抗菌薬grepafloxacin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)

新キノロン薬であるgrepafloxacin (GPFX)の偏性嫌気性菌及び一部の通性嫌気性菌に対する*in vitro*抗菌力を検討した。比較薬剤としてlomefloxacin (LFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX)及びnorfloxacin (NFLX)を用い比較検討した。参考菌株を用いた検討において接種菌量によるMICの変化はほとんど認められなかった。GPFXは嫌気性菌のグラム陽性およびグラム陰性の球菌、桿菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを示した。*Bacteroides fragilis* groupの菌種に対してGPFXはCPFX, OFLXと同等の強い抗菌力を示し、LFLX及びNFLXより強い抗菌力であった。また他の*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. 及び*Fusobacterium* spp. ではGPFXはCPFX, OFLXと同等かやや弱く、LFLX, NFLXより強い抗菌力であった。グラム陽性菌に対するGPFXの抗菌力は強く、*Mobiluncus* spp. では比較薬剤の中で最も強い抗菌力を示した。臨床分離株でも同等の成績であり、*Bacteroides fragilis*に対するGPFXの抗菌力は、MIC₅₀で1.56 µg/ml, MIC₉₀では25 µg/mlであった。*Bacteroides thetaiotaomicron*を始め他の*B. fragilis* groupの菌種に対し、GPFXは比較薬剤の中で最も強い抗菌力を示しMIC₅₀は3.13 µg/ml以下であった。グラム陽性菌では*Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*に対し、GPFXは、OFLX, CPFXと同等の抗菌力を示した。また*Clostridium perfringens*, *Mobiluncus* spp., *Gardnerella vaginalis*の臨床分離株に対し比較薬剤中最も強い抗菌力を示し、そのMIC₉₀はそれぞれ0.39, 0.10及び3.13 µg/mlであった。

Key words : grepafloxacin, OPC-17116, ニューキノロン, 嫌気性菌

Grepafloxacin (GPFX)は大塚製薬(株)で開発された経口新キノロン薬である。化学名は(±)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-5-methyl-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid monohydrochlorideであり、キノリン環の1位にシクロプロピル基、5位にメチル基、7位に3-メチルピペラジニル基を有する特徴を有する。本剤は幅広い抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陽性菌に対し強い抗菌力を示す特徴を有している¹⁾。

著者らは偏性嫌気性菌さらにbacterial vaginosisの原因微生物と考えられている通性嫌気性菌である*Gardnerella vaginalis*に対するGPFXの抗菌力を、既存のキノロン薬と比較検討した。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

Grepafloxacin (GPFX, 大塚製薬)及び比較薬剤としてlomefloxacin (LFLX, 北陸製薬), ciprofloxacin (CPFX, バイエル薬品), ofloxacin (OFLX, 第一製薬), norfloxacin (NFLX, 杏林製薬)を用いた。

2. 使用菌株

1) 抗菌スペクトラム

当教室が保存しているATCC (American Type Culture

Collection), DSM (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen), JCM (Japan Collection of Microorganisms), NCTC (National Collection of Type Cultures), VPI (Virginia Polytechnic Institute and State University), WAL (Wadsworth Anaerobic Laboratory) 及びGAI (Gifu Anaerobic Institute)由来の49参考菌株(15菌属, 46菌種)を用いた。

2) 臨床分離株

新鮮分離の*Bacteroides fragilis* 66株, *Bacteroides ovatus* 8株, *Bacteroides thetaiotaomicron* 28株, *Bacteroides distasonis* 4株, *Prevotella intermedia* 24株, *Prevotella bivia* 25株, *Porphyromonas gingivalis* 20株, *Peptostreptococcus anaerobius* 20株, *Peptostreptococcus magnus* 38株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 27株, *Clostridium difficile* 26株, *Clostridium perfringens* 14株, *Mobiluncus* spp. 18株, *Gardnerella vaginalis* 20株を用いた。

3. 薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)の測定

日本化学療法学会の推奨する方法に準じて、寒天平板希釈法によりMICを測定した²⁾。*G. vaginalis*以外の菌株に対する抗菌力の測定には5%溶血羊血液添加ブルセラHK寒天培地(極東製薬)を用いた。*G. vaginalis*に対する

抗菌力は5% 羊血液及び1% proteose peptone No. 3 (Difco) 添加コロンビア寒天平板(Oxoid)を用いた。嫌気培養はanaerobic chamber(平沢製作所) (82% N₂, 10% CO₂, 8% H₂)内で、37℃ 48時間培養した。*Porphyromonas gingivalis*及び*Mobiluncus* spp. は72時間培養した。

4. *B. fragilis* NCTC 10581の増殖曲線に及ぼす影響

B. fragilis NCTC 10581の増殖曲線に及ぼすGPFXの影響をOFLXを対照薬として比較検討した。0, 1/4, 1及び4MIC濃度の各薬剤を含むanaerobic broth (Difco) に*B. fragilis* NCTC 10581を接種し、2, 4, 6及び24時間培養後に培地中の生菌数の変動を測定した。*B. fragilis* NCTC 10581に対するGPFX及びOFLXのMICはいずれも6.25µg/mlであった。

II. 結 果

1. 抗菌スペクトラム

GPFX及び比較薬剤であるLFLX, CPF, OFLX及びNFLXの嫌気性グラム陰性菌の参考菌株に対するMICをTable 1, 2に示した。接種菌量によるMICの変化はほとんど認められなかった。*B. fragilis* groupの菌種に対してGPFXはCPF, OFLXと同等の強い抗菌力を示し、LFLX及びNFLXより強い抗菌力であった。また他の*Bacteroides* spp. に対してはGPFXはCPF, OFLXと同等かやや弱い抗菌力であった。*Prevotella* spp. 及び*Fusobacterium* spp. の菌種に対するGPFXの抗菌力は、CPF,

OFLXよりやや弱く、LFLX, NFLXより強かった。グラム陽性菌に対するGPFXの抗菌力は強く、*Mobiluncus* spp. では比較薬剤の中で最も強い抗菌力を示した(Table 3, 4)。*Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Gardnerella* spp. などの菌種に対し、GPFXはCPF, OFLXと同等もしくはやや強い抗菌力があり、LFLX, NFLXより強い抗菌力を示した。*Clostridium* spp. に対する抗菌力はLFLXと同等であった。*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. に対するGPFX及び比較薬剤の抗菌力は比較的弱く、GPFXの*Bifidobacterium* spp. に対する抗菌力はCPF, OFLXより弱く、LFLX, NFLXよりやや強い抗菌力であった(Table 5, 6)。

2. 新鮮臨床分離株に対する抗菌力

新鮮臨床分離株に対する抗菌力はTable 7, 8に示す様に、参考菌株に対する抗菌スペクトラムの成績をよく反映した成績であった。*B. fragilis* 66株に対するGPFXの抗菌力は、MIC₅₀で1.56µg/ml, MIC₉₀では25µg/mlを示し、OFLXと同等の最も強い抗菌力を示した。*B. thetaiotaomicron*を始め他の*B. fragilis* groupの菌種に対し、GPFXは比較薬剤の中で最も強い抗菌力を示し、3.13 µg/ml以下の濃度で50%の菌株の増殖を抑制し、MIC₉₀は3.13~50µg/mlであった。*P. intermedia*に対する抗菌力はCPF, OFLXよりやや弱く、LFLX, NFLXと同等であった。*P. gingivalis*に対して、GPFXは良好な感受性

Table 1. Comparative *in vitro* activity of grepafloxacin and other quinolones against gram-negative reference strains of anaerobic bacteria

Organism	MIC (µg/ml)				10 ⁶ cfu/ml
	Grepafloxacin	Lomefloxacin	Ciprofloxacin	Ofloxacin	Norfloxacin
<i>Bacteroides</i>					
<i>B. fragilis</i> GAI5562	3.13	6.25	3.13	3.13	25
<i>B. fragilis</i> GAI0558	3.13	6.25	3.13	1.56	25
<i>B. vulgatus</i> ATCC8482	3.13	12.5	25	6.25	200
<i>B. distasomus</i> ATCC8503	6.25	12.5	3.13	3.13	12.5
<i>B. ovatus</i> ATCC8483	3.13	25	12.5	12.5	100
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC29741	6.25	25	25	12.5	200
<i>B. uniformis</i> GAI5466	6.25	12.5	6.25	6.25	50
<i>B. eggerthii</i> ATCC27754	25	50	25	12.5	100
<i>B. gracilis</i> GAI0428	1.56	1.56	0.39	0.78	1.56
<i>B. ureolyticus</i> GAI5544	0.20	0.39	≤0.05	0.20	0.20
<i>Prevotella</i>					
<i>P. oris</i> ATCC33573	6.25	6.25	1.56	1.56	6.25
<i>P. oralis</i> ATCC33269	3.13	12.5	3.13	3.13	12.5
<i>P. bivia</i> ATCC29303	50	100	25	12.5	100
<i>P. intermedia</i> ATCC25611	6.25	12.5	0.78	1.56	3.13
<i>Fusobacterium</i>					
<i>F. nucleatum</i> ATCC25586	3.13	6.25	1.56	1.56	12.5
<i>F. varium</i> ATCC8501	25	50	6.25	6.25	50
<i>Desulfomonas</i>					
<i>D. pigra</i> DSM749	0.20	0.78	0.39	0.39	3.13
<i>Veillonella</i>					
<i>V. parvula</i> ATCC10790	0.39	1.56	0.20	0.78	0.78

Table 2. Comparative *in vitro* activity of grepafloxacin and other quinolones against gram-negative reference strains of anaerobic bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				10 ⁸ cfu/ml
	Grepafloxacin	Lomefloxacin	Ciprofloxacin	Ofloxacin	Norfloxacin
<i>Bacteroides</i>					
<i>B. fragilis</i> GAI5562	6.25	12.5	6.25	3.13	50
<i>B. fragilis</i> GAI0558	3.13	12.5	6.25	3.13	50
<i>B. vulgatus</i> ATCC8482	6.25	12.5	25	6.25	200
<i>B. distasonis</i> ATCC8503	6.25	12.5	3.13	3.13	25
<i>B. ovatus</i> ATCC8483	6.25	50	25	25	100
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC29741	12.5	25	25	25	200
<i>B. uniformis</i> GAI5466	12.5	12.5	12.5	12.5	50
<i>B. eggerthii</i> ATCC27754	25	50	25	12.5	100
<i>B. gracilis</i> GAI10428	3.13	1.56	0.39	0.78	1.56
<i>B. ureolyticus</i> GAI5544	0.39	0.39	0.10	0.20	0.39
<i>Prevotella</i>					
<i>P. oris</i> ATCC33573	6.25	12.5	1.56	1.56	6.25
<i>P. oralis</i> ATCC33269	6.25	25	6.25	3.13	25
<i>P. bivia</i> ATCC29303	50	100	50	12.5	200
<i>P. intermedia</i> ATCC25611	12.5	25	1.56	1.56	6.25
<i>Fusobacterium</i>					
<i>F. nucleatum</i> ATCC25586	12.5	25	3.13	3.13	25
<i>F. varium</i> ATCC8501	25	50	12.5	12.5	100
<i>Desulfomonas</i>					
<i>D. pigra</i> DSM749	0.20	0.78	0.39	0.39	3.13
<i>Veillonella</i>					
<i>V. parvula</i> ATCC10790	0.78	1.56	0.39	0.78	1.56

Table 3. Comparative *in vitro* activity of grepafloxacin and other quinolones against gram-positive reference strains of anaerobic bacteria and *Gardnerella vaginalis*

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				10 ⁶ cfu/ml
	Grepafloxacin	Lomefloxacin	Ciprofloxacin	Ofloxacin	Norfloxacin
<i>Peptostreptococcus</i>					
<i>P. anaerobius</i> ATCC27337	1.56	3.13	0.78	0.78	3.13
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL3218	0.78	12.5	1.56	6.25	6.25
<i>P. indolicus</i> GAI0915	0.20	12.5	0.78	6.25	6.25
<i>P. magnus</i> ATCC29328	0.39	1.56	0.20	0.39	1.56
<i>Streptococcus</i>					
<i>S. intermedius</i> ATCC27735	0.78	6.25	1.56	3.13	6.25
<i>S. parvulus</i> VPI0546	1.56	3.13	0.78	0.78	6.25
<i>Staphylococcus</i>					
<i>S. saccharolyticus</i> ATCC14953	0.20	1.56	0.39	0.78	1.56
<i>Propionibacterium</i>					
<i>P. acnes</i> ATCC11828	3.13	3.13	0.78	1.56	6.25
<i>P. granulosum</i> ATCC25564	0.39	1.56	0.39	0.39	3.13
<i>Eubacterium</i>					
<i>E. lentum</i> ATCC25559	1.56	6.25	0.78	0.78	6.25
<i>Mobiluncus</i>					
<i>M. mulieris</i> ATCC35240	0.10	3.13	0.39	0.78	3.13
<i>M. mulieris</i> ATCC35243	0.10	1.56	0.39	0.78	3.13
<i>M. curtisii</i> subsp. <i>curtisii</i> ATCC35241	0.10	3.13	0.78	0.78	6.25
<i>M. curtisii</i> subsp. <i>holmesii</i> ATCC35242	0.10	3.13	0.78	0.78	6.25
<i>Clostridium</i>					
<i>C. difficile</i> GAI10029	25	25	12.5	12.5	50
<i>C. sordellii</i> ATCC9714	6.25	6.25	3.13	3.13	12.5
<i>Gardnerella</i> *					
<i>G. vaginalis</i> NCTC10915	3.13	12.5	3.13	3.13	50
<i>G. vaginalis</i> NCTC10207	3.13	12.5	3.13	3.13	50

*Fastidious facultative anaerobic bacteria

Table 4. Comparative *in vitro* activity of grepafloxacin and other quinolones against gram-positive reference strains of anaerobic bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				10 ⁸ cfu/ml
	Grepafloxacin	Lomefloxacin	Ciprofloxacin	Ofloxacin	Norfloxacin
<i>Peptostreptococcus</i>					
<i>P. anaerobius</i> ATCC27337	3.13	3.13	0.78	0.78	3.13
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL3218	1.56	12.5	3.13	6.25	6.25
<i>P. indelicus</i> GAI0915	0.20	12.5	1.56	6.25	6.25
<i>P. magnus</i> ATCC29328	1.56	1.56	0.39	0.39	1.56
<i>Streptococcus</i>					
<i>S. intermedius</i> ATCC27735	1.56	12.5	3.13	3.13	25
<i>S. parvulus</i> VPI0546	3.13	6.25	1.56	1.56	12.5
<i>Staphylococcus</i>					
<i>S. saccharolyticus</i> ATCC14953	0.39	1.56	0.39	0.78	1.56
<i>Propionibacterium</i>					
<i>P. acnes</i> ATCC11828	3.13	6.25	1.56	1.56	6.25
<i>P. granulosum</i> ATCC25564	0.78	1.56	0.39	0.39	3.13
<i>Eubacterium</i>					
<i>E. lentum</i> ATCC25559	1.56	6.25	0.78	0.78	6.25
<i>Clostridium</i>					
<i>C. difficile</i> GAI10029	25	50	12.5	12.5	100
<i>C. sordellii</i> ATCC9714	12.5	12.5	3.13	3.13	25

Table 5. Comparative *in vitro* activity of grepafloxacin and other quinolones against reference strains of *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus* spp.

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				10 ⁶ cfu/ml
	Grepafloxacin	Lomefloxacin	Ciprofloxacin	Ofloxacin	Norfloxacin
<i>Bifidobacterium</i>					
<i>B. bifidum</i> JCM 1255	25	100	6.25	12.5	200
<i>B. adolescentis</i> JCM 1275	3.13	12.5	1.56	3.13	25
<i>B. breve</i> JCM 1192	12.5	25	12.5	6.25	100
<i>B. longum</i> JCM 1217	12.5	50	12.5	6.25	100
<i>B. pseudolongum</i> JCM 1205	12.5	50	6.25	12.5	100
<i>Lactobacillus</i>					
<i>L. acidophilus</i> JCM 1132	50	200	100	100	200
<i>L. brevis</i> subsp. <i>brevis</i> JCM 1059	6.25	50	50	12.5	200
<i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> JCM 1134	0.78	6.25	1.56	3.13	6.25
<i>L. fermentum</i> JCM 1173	6.25	100	25	25	200
<i>L. plantarum</i> JCM 1149	12.5	100	50	25	200 <
<i>L. reuteri</i> JCM 1112	3.13	200	25	25	200
<i>L. salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i> JCM 1231	3.13	25	3.13	6.25	25

Table 6. Comparative *in vitro* activity of grepafloxacin and other quinolones against reference strains of *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus* spp.

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				10 ⁸ cfu/ml
	Grepafloxacin	Lomefloxacin	Ciprofloxacin	Ofloxacin	Norfloxacin
<i>Bifidobacterium</i>					
<i>B. bifidum</i> JCM 1255	25	200	12.5	25	200
<i>B. adolescentis</i> JCM 1275	12.5	25	1.56	3.13	25
<i>B. breve</i> JCM 1192	25	100	25	12.5	100
<i>B. longum</i> JCM 1217	25	50	12.5	12.5	100
<i>B. pseudolongum</i> JCM 1205	12.5	50	6.25	50	100
<i>Lactobacillus</i>					
<i>L. acidophilus</i> JCM 1132	50	200 <	200	200	200
<i>L. brevis</i> subsp. <i>brevis</i> JCM 1059	12.5	200	100	50	200
<i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> JCM 1134	0.78	12.5	1.56	3.13	6.25
<i>L. fermentum</i> JCM 1173	12.5	200	25	25	200 <
<i>L. plantarum</i> JCM 1149	25	200	100	25	200 <
<i>L. reuteri</i> JCM 1112	12.5	200	25	25	200
<i>L. salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i> JCM 1231	6.25	25	3.13	12.5	25

を示し、MIC₉₀は0.78 μ g/mlであった。また*P. bivia*に対する抗菌力はやや弱くMIC₉₀は25 μ g/mlであった。グラム陽性菌である*Peptostreptococcus* spp. (*P. anaerobius*, *P. magnus*, *P. asaccharolyticus*)に対するMIC₉₀は0.78~3.13 μ g/mlであり、CPFX及びOFLXと同等の比較的強い抗菌力を示した。*C. difficile*に対する抗菌力はやや弱く、そのMIC₉₀は25 μ g/mlであった。しかし、*C. perfringens*, *Mobiluncus* spp., *G. vaginalis*に対するGPFXの抗菌力は強く、MIC₉₀はそれぞれ0.39, 0.10, 3.13 μ g/mlであった。

3. *B. fragilis*の増殖曲線に及ぼす影響

GPFXの*B. fragilis* NCTC 10581に対する殺菌的作用をFig. 1に示した。GPFXの*B. fragilis* NCTC 10581に対する殺菌作用は1MIC以上の濃度で見られ、24時間後で

も再増殖は見られなかった。OFLXでも同様の成績であった。

Ⅲ. 考 察

GPFXはキノリンカルボン酸を基本骨格とし、1位にシクロプロピル基、5位にメチル基、7位に3-メチルピペラジニル基を有するニューキノロン薬である。本剤は好気性グラム陽性菌に抗菌力が強まったのみならず、マイコプラズマ、クラミジアに対しても強い抗菌力を示すようになった¹⁾。今回嫌気性菌に対するGPFXの抗菌力を検討したところ、GPFXは幅広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力は、CPFX, OFLXに匹敵する強い抗菌力を示し、LFLX, NFLXより強い抗菌力をもっていることが認められた。*B. fragilis* groupの菌種は嫌気性菌

Table 7. Comparative *in vitro* activity of grepafloxacin and four other quinolones against clinical isolates of gram-negative anaerobic bacteria

Organism (No. tested)	Drug	MIC (μ g/ml)		
		range	50%	90%
<i>B. fragilis</i> (66)	grepafloxacin	0.78~50	1.56	25
	lomefloxacin	6.25~200	6.25	50
	ciprofloxacin	1.56~100	3.13	25
	ofloxacin	0.78~100	1.56	25
	norfloxacin	12.5~200<	25	100
<i>B. ovatus</i> (8)	grepafloxacin	3.13~50	3.13	50
	lomefloxacin	25~200	25	200
	ciprofloxacin	12.5~200	25	200
	ofloxacin	6.25~200	12.5	200
	norfloxacin	100~200<	200	200<
<i>B. thetaiotaomicron</i> (28)	grepafloxacin	1.56~25	3.13	6.25
	lomefloxacin	6.25~100	12.5	25
	ciprofloxacin	3.13~100	12.5	50
	ofloxacin	1.56~100	6.25	12.5
	norfloxacin	50~200	200	200
<i>B. distasonis</i> (4)	grepafloxacin	1.56~3.13	1.56	3.13
	lomefloxacin	6.25~25	6.25	25
	ciprofloxacin	3.13~12.5	3.13	12.5
	ofloxacin	1.56~12.5	1.56	12.5
	norfloxacin	25~100	25	100
<i>P. intermedia</i> (24)	grepafloxacin	0.78~3.13	1.56	3.13
	lomefloxacin	0.10~6.25	3.13	3.13
	ciprofloxacin	0.39~0.78	0.78	0.78
	ofloxacin	0.78~1.56	0.78	1.56
	norfloxacin	0.78~6.25	1.56	3.13
<i>P. bivia</i> (25)	grepafloxacin	6.25~50	12.5	25
	lomefloxacin	12.5~100	25	100
	ciprofloxacin	6.25~50	12.5	25
	ofloxacin	3.13~25	6.25	12.5
	norfloxacin	50~100	100	100
<i>P. gingivalis</i> (20)	grepafloxacin	0.20~1.56	0.39	0.78
	lomefloxacin	0.78~3.13	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.39~0.78	0.78	0.78
	ofloxacin	0.20~0.78	0.39	0.39
	norfloxacin	1.56~6.25	3.13	3.13

感染症材料から高頻度に分離され、臨床上最も重要な菌種である³⁾。 *B. fragilis* に対しGPFXはMIC₅₀で1.56 μ g/mlを示し、OFLXと同等の最も強い抗菌力を示した。また *B. fragilis* groupの菌種に対しては比較薬剤の中で最も強い抗菌力を示した。また、GPFXは *P. anaerobius*, *P. asaccharolyticus*, *C. perfringens*, *Mobiluncus* spp., *G. vaginalis*などの臨床分離株に対し、3.13 μ g/ml以下の濃度で90%の菌株の増殖を阻止した。本剤は嫌気性菌に対して接種菌量の影響をほとんど受けないことが今回の試験で確認された。またGPFXは優れた組織移行性を示し^{4,5)}、胆汁を介して腸管内へ主に排泄される⁶⁾ことが報告されている。これらのことを総合的に考えれば、嫌気性菌が高頻

度に分離される産婦人科領域感染症や胆道感染症を始めとする嫌気性菌感染症に対し、GPFXは優れた治療効果が期待される薬剤であることが考えられた。 *C. difficile* は抗菌剤関連下痢症の重要な病原体の一つと考えられている。この *C. difficile* に対するGPFXのMIC₉₀は25 μ g/mlと比較的弱い抗菌力であるが、本剤は経口投与剤であり、さらに胆汁より腸管内へ排泄される薬剤で、腸管内の薬剤濃度は *C. difficile* に対するMICよりはるかに高い濃度に保たれることから、本菌の異常増殖は起こらないものと考えられた。

以上のことからGPFXは臨床有用な薬剤であることが期待された。

Table 8. Comparative *in vitro* activity of grepafloxacin against clinical isolates of gram-positive anaerobic bacteria and *Gardnerella vaginalis*

Organism (No. tested)	Drug	MIC (μ g/ml)		
		range	50%	90%
<i>P. anaerobius</i> (20)	grepafloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56
	lomefloxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	ciprofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78
	ofloxacin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
	norfloxacin	1.56 ~ 6.25	3.13	3.13
<i>P. magnus</i> (38)	grepafloxacin	0.10 ~ 0.78	0.20	0.78
	lomefloxacin	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.20 ~ 0.39	0.20	0.39
	ofloxacin	0.20 ~ 1.56	0.39	1.56
	norfloxacin	0.78 ~ 6.25	0.78	6.25
<i>P. asaccharolyticus</i> (27)	grepafloxacin	0.39 ~ 6.25	0.78	3.13
	lomefloxacin	6.25 ~ 50	12.5	25
	ciprofloxacin	1.56 ~ 6.25	1.56	3.13
	ofloxacin	1.56 ~ 6.25	1.56	3.13
	norfloxacin	3.13 ~ 25	6.25	12.5
<i>C. difficile</i> (26)	grepafloxacin	12.5 ~ 25	25	25
	lomefloxacin	25 ~ 50	50	50
	ciprofloxacin	6.25 ~ 12.5	12.5	12.5
	ofloxacin	6.25 ~ 12.5	12.5	12.5
	norfloxacin	25 ~ 50	50	50
<i>C. perfringens</i> (14)	grepafloxacin	$\leq$ 0.05 ~ 0.39	0.20	0.39
	lomefloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	ciprofloxacin	0.20 ~ 0.39	0.20	0.39
	ofloxacin	0.20 ~ 0.78	0.39	0.39
	norfloxacin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
<i>Mobiluncus</i> spp. (18)	grepafloxacin	$\leq$ 0.05 ~ 0.10	0.10	0.10
	lomefloxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	ciprofloxacin	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78
	ofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	norfloxacin	1.56 ~ 12.5	6.25	12.5
<i>G. vaginalis</i> * (20)	grepafloxacin	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13
	lomefloxacin	6.25 ~ 12.5	12.5	12.5
	ciprofloxacin	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13
	ofloxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	norfloxacin	12.5 ~ 25	25	25

*Fastidious facultative anaerobic bacteria

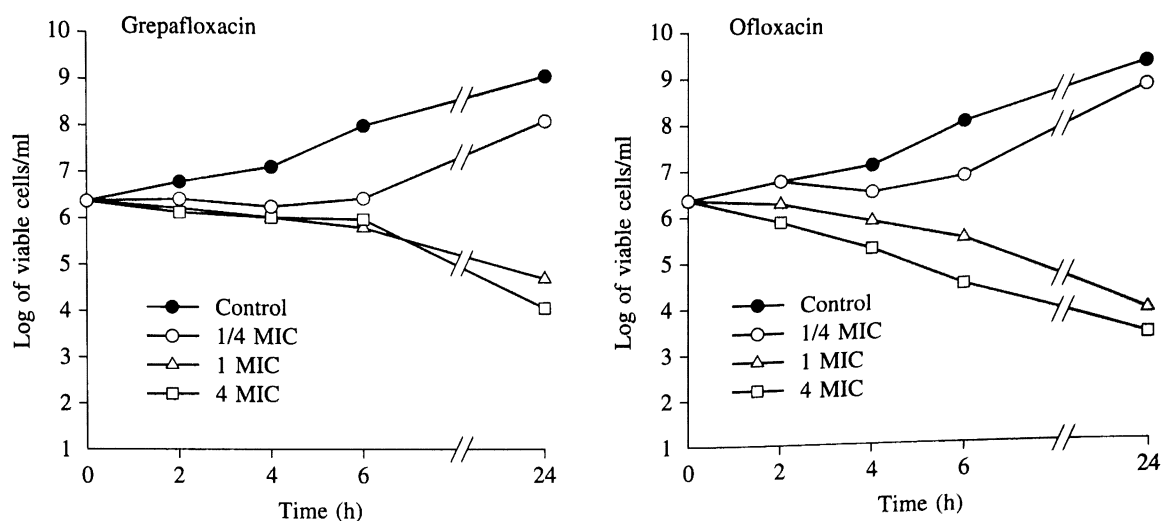


Fig. 1. Killing kinetics of grepafloxacin and ofloxacin against *Bacteroides fragilis* NCTC 10581.

文 献

- 1) 守殿貞夫, 副島林造: 第41回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Grepafloxacin (OPC-17116), 神戸, 1993
- 2) 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: 559~560, 1979
- 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, p. 665~668, 日本臨床社, 1991
- 4) 秋山 仁, 阿倍佳史, 楠本直俊, 小富正昭, Stewart FP, Hopkins R, 田野倉吉則, Thonoor MC: Grepafloxacinの体内動態(Ⅱ)ーラットにおける $[^{14}\text{C}]$ Grepafloxacinの吸収, 分布, 排泄ー。日化療会誌43(S-1): 107~124, 1995
- 5) 松田静治, 他(8施設及び関連施設): 産婦人科領域感染症に対するgrepafloxacinの組織内移行並びに臨床的研究。日化療会誌43(S-1): 481~494, 1995
- 6) 秋山 仁, 阿倍佳史, 小池正己, 急式和代, 藤尾直樹, 小富正昭, 向井典江, 大森和則: Grepafloxacinの体内動態(Ⅰ)ーHPLC法による各種動物における吸収, 分布, 排泄ー。日化療会誌43(S-1): 99~106, 1995

In vitro activity of grepafloxacin,
a new quinolone antibacterial agent,
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 Tsukasa-cho, Gifu 500, Japan

([#] Present: Gifu College of Medical Technology)

The *in vitro* activity of grepafloxacin (GPFX), a novel quinolone, was compared with that of lomefloxacin, ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX) and norfloxacin against 49 reference strains and recent clinical isolates of anaerobic bacteria and *Gardnerella vaginalis*. The MIC was determined by an agar dilution method. GPFX had broad antibacterial activity against anaerobic gram-positive and-negative cocci and gram-positive and-negative rods. Fifty and ninety percent of *Bacteroides fragilis* isolates were susceptible to 1.56 and 25 $\mu\text{g/ml}$ of GPFX, respectively; the activity of GPFX against the organism was comparable to that of OFLX and CPFX. Against *Bacteroides thetaiotaomicron* and other members of the *B. fragilis* group, GPFX was the most potent agent tested (MIC for 50% of the isolates, $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$). GPFX demonstrated activity similar to that of OFLX and CPFX against gram-positive cocci: *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus magnus* and *Peptostreptococcus asaccharolyticus*. Although GPFX showed modest activity against *Clostridium difficile*, the MIC₉₀ was 25 $\mu\text{g/ml}$. The compound was the most active agent tested against *Clostridium perfringens*, *Mobiluncus* spp. and *G. vaginalis* with MIC₉₀ of 0.39, 0.10 and 3.13 $\mu\text{g/ml}$, respectively.