

新規ニューキノロン系抗菌薬pazufloxacinの嫌気性菌に対する抗菌力

加藤直樹・加藤はる・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*

新規ニューキノロン系抗菌薬pazufloxacin (PZFX)の嫌気性菌と一部の通性嫌気性菌に対する抗菌力を既存のニューキノロン薬であるtosufloxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX)およびnorfloxacin (NFLX)と比較検討した。参考菌株を用いた検討においてPZFXはグラム陰性菌, グラム陽性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示し, 多くの菌種に対してMICは $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下であったが, *Peptostreptococcus*属の一部, *Clostridium*属の一部, *Lactobacillus*属の多く, および*Bacteroides fragilis* groupには抗菌力が弱かった。接種菌量の増加に伴うMICの上昇は認められなかった。新鮮臨床分離株を用いた検討においては, 全般にPZFXはTFLXより劣るものの, CPFX, OFLXとはほぼ同程度で, NFLXより優れた抗菌力を示した。PZFXはimipenem (IPM)耐性*B. fragilis* group株にはIPM感受性株と同程度の抗菌力を示したが, OFLX高度耐性*B. fragilis*には抗菌力を示さなかった。以上の成績をまとめると, PZFXは*Peptostreptococcus*属の多くの菌種, *Clostridium*属の一部, *Prevotella*属と*Porphyromonas*属の多くの菌種に対し臨床効果が期待できる抗菌力を有していたものの, *B. fragilis* groupや*Prevotella bivia*などには臨床効果があまり期待できない抗菌力であった。

Key words : PZFX, 嫌気性菌, *Bacteroides fragilis*, ニューキノロン

Pazufloxacin (PZFX)は富山化学工業株式会社で新たに創製されたニューキノロン系抗菌薬である。本抗菌薬の構造的特徴は光学活性なofloxacin (OFLX)骨格の10位に1-アミノシクロプロピル基を有することであり, 薬理学的にはマウスを用いた実験で明らかになったように同系他剤と比較して痙攣誘発機能が低いことを一つの特徴としている¹⁾。分子量は318.3である。

PZFXの好気性菌に対する抗菌力はすでに報告されているが, 嫌気性菌に対する情報は非常に少ない^{2,3)}。著者らは多数の嫌気性菌に対するPZFXの*in vitro*抗菌力を他のニューキノロン系抗菌薬と比較検討した。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

抗菌薬はすべて力価の明らかなものを用いた。抗菌力の検討にはPZFXの他に, 対照薬剤としてtosufloxacin (TFLX, 富山化学), ciprofloxacin (CPFX, バイエル薬品), OFLX (第一製薬), およびnorfloxacin (NFLX, 杏林製薬)の4薬剤を用いた。

2. 使用菌株

参考菌株としては当施設 (Gifu Anaerobic Institute, GAI)由来株に加え, American Type Culture Collection (ATCC, 米国), Deutsche Sammlung von Mikroorganismen (DSM, ドイツ), 理化学研究所 (Japan Collection of Microorganisms, JCM), National Collection of Type Cultures (NCTC, 英国), Virginia Polytechnic Institute and

State University (VPI, 米国) およびWadsworth Anaerobic Laboratory (WAL, 米国)から分与を受けた菌株を使用した。この中にはcefuroximase (CXase) I型かII型 (metallo- β -lactamase)を産生することにより各種 β -ラクタム系抗菌薬に高度耐性を示す*Bacteroides fragilis* 5株も含まれる。新鮮臨床分離株としては1989年以降に分離された嫌気性菌 339株と*Gardnerella vaginalis* 20株を使用した。また, 今までに当施設で蓄積されたimipenem (IPM)耐性 (MIC, $\geq 6.25\mu\text{g/ml}$) *B. fragilis* groupの菌 (*B. fragilis* 10株, *Bacteroides thetaiotaomicron* 6株, *Bacteroides distasonis* 4株)に対するMICも測定した。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定方法

MICの測定は原則として日本化学療法学会の推奨する方法⁴⁾に準じて行った。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培地 (Difco)を使用して調整した。菌は 10^6CFU/ml の菌液をマイクロプランター (佐久間製作所)を用いて $5\mu\text{l}$ 接種した。MICの測定用培地は*G. vaginalis*では5%ヒツジ血液 (日本材料センター)および1% proteose peptone No. 3 (Difco)添加Columbia agar (Oxoid), その他の菌種では5%ヒツジ溶血血液添加Brucella HK寒天培地 (極東製薬)を用いたが, *Clostridium* spp. では寒天濃度を3%にして使用した。

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 37°C , 48時間行った。ただし,

*〒500 岐阜市司町40番地

*Porphyromonas gingivalis*と*Mobiluncus* spp. では培養を3日間行った。

4. 接種菌量によるMICの変動

参考菌株5株 (*Peptostreptococcus magnus* ATCC 29328, *B. fragilis* GAI 5562, *P. gingivalis* ATCC 33277, *Fusobacterium nucleatum* ATCC 25586, *Veillonella parvula* ATCC 10790)を用いて, 10⁶, 10⁷, および10⁸CFU/ml菌液接種におけるMICの変動を調べた。

5. *B. fragilis* NCTC10581に対する殺菌曲線

B. fragilis NCTC10581に対する殺菌曲線をPZFXとOFLXを用いて検討した。培地はヘミン5μg/ml, ビタミンK₁ 0.1μg/mlを添加したGAM broth(ニッスイ)を用い, 薬剤は1/4, 1, 4MICの濃度を用いた。接種菌量は10⁵CFU/mlとした。なお, 試験に先立ち*B. fragilis* NCTC 10581に対する同培地を用いた時のMICを測定

し, PZFXのMICは6.25μg/ml, OFLXのMICは3.13μg/mlという値を得た。

II. 結 果

1. 抗菌スペクトル

嫌気性菌の参考菌株に対するPZFXの抗菌スペクトルはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広がったが, グラム陽性球菌の*Peptostreptococcus* spp. やグラム陽性桿菌の*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. (通性嫌気性菌)の中にはMICは12.5μg/ml以上と感受性の低い株が見られた(Table 1, 2)。対照薬剤との比較では, PZFXは全般にNFLXより優れ, TFLXよりは劣っていた。

また, CPFYとOFLXとの比較では, PZFXの抗菌力は全般的にグラム陽性菌に対してはやや劣り, グラム陰性菌に対してはほぼ同等であった。

CXase I型かII型を高度に産生することにより各種β-

Table 1. Antimicrobial activity of pazufloxacin and other related agents against gram-positive anaerobic bacteria and facultative anaerobic bacteria

Organism	MIC (μg/ml)				
	pazufloxacin	tosufloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	norfloxacin
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	0.39	0.20	0.78	0.78	3.13
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> WAL 3218	3.13	0.39	1.56	6.25	6.25
<i>Peptostreptococcus indolicus</i> GAI 0915	12.5	0.20	0.78	6.25	6.25
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 29328	0.78	0.20	0.20	0.39	1.56
<i>Peptostreptococcus micros</i> VPI 5464-1	0.78	0.20	0.78	0.78	12.5
<i>Peptostreptococcus prevotii</i> ATCC 9321	12.5	0.39	0.78	6.25	3.13
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.78	0.10	0.39	0.78	0.78
<i>Streptococcus constellatus</i> ATCC 27823	1.56	0.39	0.78	1.56	6.25
<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27735	1.56	0.39	0.78	1.56	6.25
<i>Streptococcus parvulus</i> VPI 0546	0.78	0.39	1.56	0.78	6.25
<i>Gemella morbillorum</i> ATCC 27824	1.56	0.78	0.78	1.56	3.13
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828	1.56	1.56	0.78	1.56	6.25
<i>Propionibacterium granulosum</i> ATCC 25564	0.78	0.78	0.39	0.39	3.13
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 25559	0.78	0.39	0.39	0.78	3.13
<i>Mobiluncus mulieris</i> ATCC 35240	1.56	0.20	0.39	0.78	3.13
<i>Mobiluncus mulieris</i> ATCC 35243	0.78	0.20	0.39	0.78	3.13
<i>Mobiluncus curtisii</i> subsp. <i>curtisii</i> ATCC 35241	1.56	0.20	0.78	0.78	6.25
<i>Mobiluncus curtisii</i> subsp. <i>holmesii</i> ATCC 35242	3.13	0.20	0.78	0.78	6.25
<i>Clostridium clostridioforme</i> NCTC 11224	6.25	6.25	25	50	50
<i>Clostridium difficile</i> GAI 10029	3.13	1.56	3.13	6.25	12.5
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124	0.10	0.20	0.20	0.39	0.78
<i>Clostridium ramosum</i> ATCC 25582	6.25	1.56	12.5	12.5	100
<i>Clostridium septicum</i> ATCC 12464	0.10	0.20	0.20	0.20	0.78
<i>Clostridium sordellii</i> ATCC 9714	0.78	0.78	1.56	1.56	12.5
<i>Bifidobacterium bifidum</i> JCM 1255	25	6.25	6.25	6.25	50
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> JCM 1275	3.13	1.56	1.56	3.13	12.5
<i>Bifidobacterium breve</i> JCM 1192	0.20	0.39	0.20	0.78	100
<i>Bifidobacterium longum</i> JCM 1217	6.25	6.25	6.25	6.25	50
<i>Bifidobacterium pseudolongum</i> JCM 1205	6.25	3.13	3.13	6.25	25
<i>Lactobacillus acidophilus</i> JCM 1132 ^{a)}	100	6.25	25	50	50
<i>Lactobacillus brevis</i> subsp. <i>brevis</i> JCM 1059 ^{a)}	25	1.56	25	12.5	200
<i>Lactobacillus casei</i> subsp. <i>casei</i> JCM 1134 ^{a)}	6.25	0.20	0.78	1.56	6.25
<i>Lactobacillus fermentum</i> JCM 1173 ^{a)}	25	1.56	25	25	100
<i>Lactobacillus plantarum</i> JCM 1149 ^{a)}	50	12.5	100	25	>200
<i>Lactobacillus reuteri</i> JCM 1112 ^{a)}	50	1.56	12.5	25	100
<i>Lactobacillus salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i> JCM 1231 ^{a)}	3.13	0.39	1.56	3.13	6.25
<i>Gardnerella vaginalis</i> NCTC 10915 ^{a)}	6.25	1.56	3.13	3.13	50
<i>Gardnerella vaginalis</i> NCTC 10287 ^{a)}	0.39	0.20	0.78	0.78	3.13

^{a)} Facultative anaerobic bacteria.

ラクタム薬に高度耐性を示す *B. fragilis* 5菌株に対して PZFX はこれらを産生しない *B. fragilis* GAI5562, ATCC25285, NCTC10581 と同じ MIC を示した (Table 2, 3)。OFLX も PZFX と同様の成績であったが, TFLX, CPF, NFLX では CXase I 型産生菌で cefoxitin 高度耐性の GAI7955 株と CXase II 型産生菌に対しては MIC が高くなった。

2. 接種菌量による MIC の変動

Table 4 に示すごとく, PZFX は対照薬剤と同様に接種

菌量により MIC が変動することはなかった。

3. 新鮮臨床分離株に対する抗菌力

PZFX はグラム陽性菌の *Peptostreptococcus anaerobius*, *P. magnus* および *Clostridium perfringens* に対しては 90% の株を発育阻止する濃度 (MIC₉₀) が 0.78 µg/ml 以下で, TFLX と同等かそれに次ぎ強い抗菌力を有していた (Table 5-1)。 *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Clostridium difficile*, *G. vaginalis* に対しては前述の菌に対するよりは抗菌力が弱くなり, MIC₉₀ は 6.25 µg/ml かそれ以

Table 2. Antimicrobial activity of pazufloxacin and other related agents against gram-negative anaerobic bacteria and facultative anaerobic bacteria

Organism	MIC (µg/ml)				
	pazufloxacin	tosufloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	norfloxacin
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 5562	3.13	0.39	3.13	1.56	12.5
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	3.13	0.78	3.13	1.56	12.5
<i>Bacteroides fragilis</i> NCTC 10581	6.25	0.78	3.13	3.13	25
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	6.25	1.56	3.13	3.13	12.5
<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC 8503	6.25	1.56	3.13	3.13	12.5
<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC 8483	6.25	1.56	6.25	6.25	100
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	6.25	1.56	12.5	6.25	200
<i>Bacteroides uniformis</i> ATCC 8492	6.25	1.56	6.25	6.25	25
<i>Bacteroides eggerthii</i> ATCC 27754	3.13	1.56	12.5	6.25	100
<i>Bacteroides gracilis</i> GAI 10428	0.20	0.39	0.20	0.39	1.56
<i>Bacteroides ureolyticus</i> NCTC 10941	0.20	0.05	0.05	0.20	0.20
<i>Prevotella bivia</i> ATCC 29303	6.25	6.25	25	12.5	100
<i>Prevotella buccae</i> ATCC 33574	1.56	0.78	1.56	1.56	6.25
<i>Prevotella corporis</i> GAI 91000	0.39	0.78	0.20	0.78	3.13
<i>Prevotella heparinolytica</i> ATCC 35895	1.56	0.78	1.56	1.56	12.5
<i>Prevotella intermedia</i> ATCC 25611	1.56	0.78	0.78	1.56	3.13
<i>Prevotella melaninogenica</i> GAI 5490	1.56	1.56	1.56	1.56	6.25
<i>Prevotella oralis</i> ATCC 33269	3.13	3.13	3.13	3.13	12.5
<i>Prevotella oris</i> ATCC 33573	1.56	0.78	0.78	1.56	3.13
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> ATCC 25260	0.39	0.39	0.10	0.78	6.25
<i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC 33277	0.39	0.10	0.39	0.20	1.56
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586	1.56	0.78	1.56	1.56	12.5
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC 8501	1.56	3.13	6.25	6.25	50
<i>Fusobacterium necrophorum</i> ATCC 25286	1.56	0.20	0.78	3.13	6.25
<i>Bilophila wadsworthia</i> WAL 7959	0.39	0.39	0.39	1.56	3.13
<i>Desulfomonas pigra</i> DSM 749	0.20	0.10	0.20	0.39	1.56
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	0.20	0.39	0.10	0.39	0.78
<i>Veillonella atypica</i> ATCC 17748	0.39	0.20	0.20	0.78	1.56
<i>Capnocytophaga ochracea</i> GAI 5586 ^{a)}	0.20	0.10	0.10	0.20	0.78

^{a)} Facultative anaerobic bacteria.

Table 3. Antimicrobial activity of pazufloxacin and other related agents against β-lactamase-highly-producing *Bacteroides fragilis* strains

Organism	Character of organisms	MIC (µg/ml)				
		pazufloxacin	tosufloxacin	ciprofloxacin	ofloxacin	norfloxacin
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	Cefuroximase type I producer, cephalosporin-resistant (Cefoperazone MIC, >200 µg/ml)	3.13	0.39	3.13	1.56	12.5
<i>B. fragilis</i> GAI 7955	Cefuroximase type I producer, cefoxitin-resistant (MIC, 100 µg/ml)	6.25	1.56	12.5	6.25	100
<i>B. fragilis</i> GAI 10150	Cefuroximase type I producer, ampicillin-resistant (MIC, 1600 µg/ml)	6.25	0.78	3.13	3.13	25
<i>B. fragilis</i> GAI 30079	Cefuroximase type II producer, imipenem-resistant (MIC, 50 µg/ml)	6.25	3.13	25	6.25	200
<i>B. fragilis</i> GAI 30144	Cefuroximase type II producer, imipenem-resistant (MIC, 100 µg/ml)	6.25	1.56	12.5	6.25	100

Table 4. Effect of inoculum size on *in vitro* activity of pazufloxacin and other related agents

Organism	Pazufloxacin			Tosufloxacin			Ciprofloxacin			Ofloxacin			Norfloxacin		
	10 ⁸ ^{a)}	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁷	10 ⁶
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC29328	0.78 ^{b)}	0.78	0.78	0.78	0.10	0.10	0.20	0.20	0.20	0.39	0.39	0.39	1.56	0.78	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI5562	3.13	3.13	3.13	0.78	0.78	0.39	3.13	3.13	3.13	3.13	1.56	1.56	25	25	25
<i>Porphyromonas gingivalis</i> ATCC33277	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39	0.10	0.39	0.39	0.39	0.39	0.20	0.20	3.13	1.56	1.56
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC25586	1.56	1.56	1.56	0.78	0.78	0.39	3.13	1.56	1.56	3.13	1.56	1.56	25	25	12.5
<i>Veillonella parvula</i> ATCC10790	0.39	0.20	0.20	0.78	0.78	0.39	0.20	0.10	0.10	0.78	0.78	0.39	1.56	0.78	0.78

^{a)} Inoculum size (CFU/ml) ^{b)} MIC (μ g/ml)

Table 5-1. Antimicrobial activity of pazufloxacin and other related agents against clinical isolates of gram-positive anaerobic bacteria

Organism	Agent	MIC (μ g/ml)		
		Range	50%	90%
<i>P. anaerobius</i> (20)	pazufloxacin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
	tosufloxacin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.39
	ciprofloxacin	0.20 ~ 1.56	0.78	0.78
	ofloxacin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
	norfloxacin	0.78 ~ 6.25	3.13	3.13
<i>P. asaccharolyticus</i> (27)	pazufloxacin	3.13 ~ 25	6.25	25
	tosufloxacin	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	ciprofloxacin	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25
	ofloxacin	3.13 ~ 25	6.25	25
	norfloxacin	3.13 ~ 25	6.25	12.5
<i>P. magnus</i> (38)	pazufloxacin	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
	tosufloxacin	0.10 ~ 0.39	0.10	0.39
	ciprofloxacin	0.20 ~ 0.78	0.20	0.78
	ofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.39	1.56
	norfloxacin	0.78 ~ 12.5	0.78	6.25
<i>C. difficile</i> (26)	pazufloxacin	3.13 ~ 6.25	6.25	6.25
	tosufloxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	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)	pazufloxacin	0.10 ~ 0.20	0.20	0.20
	tosufloxacin	0.10 ~ 0.20	0.20	0.20
	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)	pazufloxacin	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	tosufloxacin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.20
	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)	pazufloxacin	3.13 ~ 6.25	6.25	6.25
	tosufloxacin	1.56	1.56	1.56
	ciprofloxacin	1.56 ~ 3.13	1.56	3.13
	ofloxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	norfloxacin	12.5 ~ 25	25	25

Inoculum size: 10⁶CFU/ml

上であった。

グラム陰性菌に対してはPZFXは*P. gingivalis*を除きTFLXに次ぐ抗菌力を示した(Table 5-2)。MIC₉₀をみると*Prevotella intermedia*と*P. gingivalis*に対しては1.56μg/mlで比較的低い値であったが、*B. fragilis* groupの菌や*Prevotella bivia*に対してはMIC₉₀が6.25μg/ml以上と高くなった。*B. fragilis*の中にOFLXのMICが50μg/ml以上の株が5株見られたが、これらの株に対してはPZFXも50μg/ml以上のMICを示し、交差耐性が認められた。PZFXのIPM耐性*B. fragilis* groupに対する抗菌力はIPM感性*B. fragilis* groupの菌に対する抗菌力と同等であった。IPM耐性株の中にはmetallo-β-lactamaseを産生する*B. fragilis*が5株存在し、この高度耐性株に対するCPFXのMICは、

3.13μg/mlの株が1株、12.5μg/mlが1株、25μg/mlが3株で、NFLXのMICが25μg/mlの株が1株、100μg/mlの株が1株、200μg/mlの株が3株であった。これらの成績はCPFXとNFLXではIPM耐性株に対するMICがIPM感性株に対するMICより高くなる傾向を示す結果であった。

4. *B. fragilis* NCTC10581に対する殺菌曲線

PZFXおよびOFLXはともに1MICと4MICの濃度において*B. fragilis* NCTC10581に対し殺菌的に作用し、24時間後においても菌の再増殖は認められなかった(Fig. 1)。両薬剤の殺菌作用に差は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

1980年以降、NFLXの開発から始まるニューキノロン薬の開発は目覚ましいものがあり、注射用抗菌薬にも匹

Table 5-2. Antimicrobial activity of pazufloxacin and other related agents against clinical isolates of gram-negative anaerobic bacteria

Organism	Agent	MIC (μg/ml)		
		Range	50%	90%
<i>B. fragilis</i> (66)	pazufloxacin	1.56~200	6.25	12.5
	tosufloxacin	0.39~25	0.78	6.25
	ciprofloxacin	3.13~200	6.25	25
	ofloxacin	0.78~100	3.13	25
	norfloxacin	12.5~>200	25	100
<i>B. thetaiotaomicron</i> (34)	pazufloxacin	3.13~100	6.25	6.25
	tosufloxacin	0.39~25	1.56	3.13
	ciprofloxacin	3.13~200	12.5	50
	ofloxacin	1.56~100	6.25	12.5
	norfloxacin	12.5~>200	200	>200
<i>B. ovatus</i> (8)	pazufloxacin	6.25~100	6.25	100
	tosufloxacin	0.39~25	1.56	25
	ciprofloxacin	12.5~200	25	200
	ofloxacin	6.25~200	12.5	200
	norfloxacin	100~>200	200	>200
Imipenem-resistant <i>B. fragilis</i> group organisms ^{a)} (20)	pazufloxacin	3.13~50	6.25	6.25
	tosufloxacin	0.39~6.25	1.56	6.25
	ciprofloxacin	3.13~50	12.5	25
	ofloxacin	1.56~50	6.25	6.25
	norfloxacin	12.5~200	100	200
<i>P. bivia</i> (25)	pazufloxacin	3.13~12.5	6.25	12.5
	tosufloxacin	3.13~12.5	6.25	6.25
	ciprofloxacin	3.13~50	25	25
	ofloxacin	3.13~25	6.25	12.5
	norfloxacin	25~200	50	100
<i>P. intermedia</i> (23)	pazufloxacin	0.20~1.56	0.78	1.56
	tosufloxacin	0.10~0.78	0.78	0.78
	ciprofloxacin	0.39~0.78	0.78	0.78
	ofloxacin	0.78	0.78	0.78
	norfloxacin	0.39~3.13	1.56	3.13
<i>P. gingivalis</i> (20)	pazufloxacin	≤0.025~3.13	0.78	1.56
	tosufloxacin	0.10~0.39	0.20	0.39
	ciprofloxacin	0.10~1.56	0.39	0.78
	ofloxacin	≤0.025~0.39	0.20	0.39
	norfloxacin	≤0.025~3.13	1.56	3.13

^{a)} MICs of imipenem are ≥6.25 μg/ml.

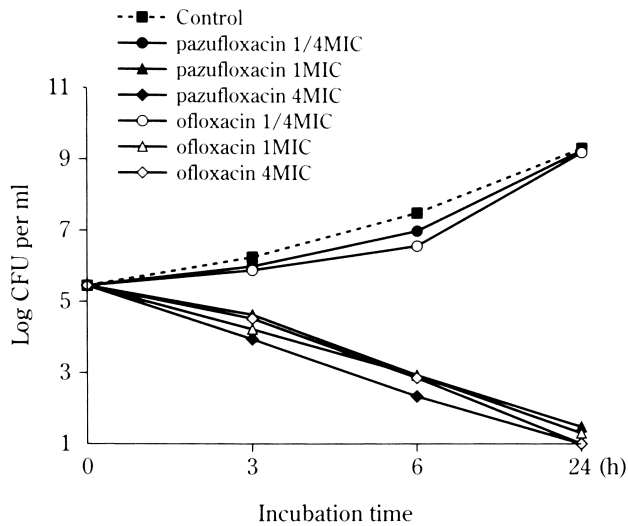


Fig. 1. Killing curves of pazufloxacin and ofloxacin against *Bacteroides fragilis* NCTC 10581.

敵しうる強力な経口抗菌薬として臨床上大いに期待されている。しかし、薬物体内動態の成績を考え合わせると、ニューキノロン薬の多くは嫌気性菌に対して *in vitro* 抗菌力がまだ不十分なのが現状である。

PZFXは化学構造としてOFLXの骨格を有している。今回の嫌気性菌に対する *in vitro* 抗菌力の検討においては、PZFXは *P. anaerobius*, *P. magnus*, *C. perfringens*, *P. intermedia*, *P. gingivalis* に対する MIC_{90} が $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ で比較的強い抗菌力を示した。しかし、嫌気性菌感染症で高頻度に検出される *B. fragilis* に対しては、PZFXの MIC_{90} は $12.5 \mu\text{g/ml}$ で TFLX (MIC_{90} , $6.25 \mu\text{g/ml}$) と OFLX (MIC_{90} , $25 \mu\text{g/ml}$) の中間の抗菌力であり、殺菌曲線の実験から得られた *B. fragilis* に対する殺菌曲線は OFLX を上回る成績ではなかった。PZFXの嫌気性菌に対する *in vitro* 抗菌力は全般的には OFLX とほぼ同等であり、TFLX に見られるような嫌気性菌に対する抗菌力の大きな改善は認め

られなかった。

一方、PZFXのヒトにおける血中濃度のピーク値に関しては 200mg 単回投与時、平均 $2.96 \pm 0.86 \mu\text{g/ml}$ で、OFLXの $2.25 \pm 0.31 \mu\text{g/ml}$ をやや上回っていると報告されている¹⁾。このことよりPZFXはニューキノロン薬の中では血中ピーク濃度が高くなる薬剤で、その血中濃度は前述の *P. anaerobius*, *P. magnus*, *C. perfringens*, *P. intermedia*, *P. gingivalis* の MIC_{90} 値を十分上回ることができるものの、*B. fragilis* の MIC_{50} ($6.25 \mu\text{g/ml}$) や MIC_{90} の値には達しないものと思われる。

以上の臨床分離株に対する成績と参考菌株に対する成績を合わせると、PZFXは *Peptostreptococcus* 属の多くの菌種、*Clostridium* 属の一部、*Prevotella* 属と *Porphyromonas* 属の多くの菌種による嫌気性菌感染症に対しては臨床効果が期待できるものの、*B. fragilis* group や *P. bivia* などの感染症にはあまり効果が期待できないことが示唆された。

文 献

- 1) 熊澤浄一, 小林宏行: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-3761, 福岡, 1994
- 2) Muratani T, Inoue M and Mitsuhashi S: *In vitro* activity of T-3761, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2293 ~ 2303, 1992
- 3) Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Todo Y and Narita H: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of T-3761, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 384 ~ 392, 1993
- 4) 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: 559 ~ 560, 1979

The *in vitro* activity of pazufloxacin, a new orally quinolone, against anaerobic bacteria

Naoki Kato, Haru Kato, Kaori Bandoh-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 pazufloxacin (PZFX), a new quinolone, was compared with those of tosufloxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX) and norfloxacin (NFLX) against a variety of anaerobic bacteria and small number of facultative anaerobic bacteria.

PZFX had broad spectrum against gram-positive and gram-negative reference strains of anaerobes, inhibiting many anaerobic bacterial strains at 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less. However, PZFX showed weak activity against some of *Peptostreptococcus* spp. and *Clostridium* spp., and *Bacteroides fragilis* group organisms. No influence of inoculum size upon antimicrobial activity was seen in PZFX. In the study against fresh clinical isolates, generally PZFX was less active than TFLX, as active as CPFX and OFLX, and more active than NFLX. PZFX was as active against imipenem-resistant *B. fragilis* group organisms as against imipenem-sensitive *B. fragilis* group organisms but not active against OFLX-resistant *B. fragilis*. These results suggested that PZFX treatment may be effective against infections with many of *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp. and *Porphyromonas* spp., and some of *Clostridium* spp. but not *B. fragilis* group organisms and *Prevotella bivia*.