

抗酸菌を含む呼吸器由来の各種病原細菌に対する DU-6859a の *in vitro* 抗菌力

渡辺 彰・庄司 聡・高橋 洋・菊地 暢・藤村 茂・貫和 敏博

東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科*

(平成 8 年 7 月 26 日受付・平成 8 年 9 月 26 日受理)

新しいキノロン薬の DU-6859a の呼吸器由来の 9 菌種、計 201 株に対する抗菌力を測定し、ofloxacin (OFLX), sparfloxacin (SPFX), ciprofloxacin (CPFX) および rifampicin (RFP) と比較した。Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* および *Pseudomonas aeruginosa* に対する本薬の MIC₉₀ は各々 ≤ 0.06 , 1, ≤ 0.06 , ≤ 0.06 , 0.12, 0.12, 0.25, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。対照薬との比較で本薬は *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* に対しては OFLX や CPFX と同等の抗菌力を示したが、その他の菌種に対して 2~16 倍強い抗菌力を示し、検討薬剤のなかではもっとも強い抗菌力を示した。RFP 感受性 *Mycobacterium tuberculosis* に対する本薬の抗菌力は RFP と同等で OFLX, CPFX より 4~8 倍強く、RFP 耐性 *Mycobacterium tuberculosis* および *Mycobacterium avium* に対しても対照薬の 4~64 倍強い抗菌力を示し、検討薬剤のなかではもっとも強い抗菌力を示した。抗酸菌を含む各種呼吸器病原細菌に強い抗菌力を有する DU-6859a は、種々の呼吸器感染症に対する有力な第一次選択薬の 1 つと考えられる。

Key words: 呼吸器分離株, 抗酸菌, 抗菌力, DU-6859a

1988 年に第一製薬が合成した DU-6859a は、好気性、偏性嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌、クラミジア属、マイコプラズマ属、ウレアプラズマ属にまで抗菌スペクトラムを有するだけでなく、*Streptococcus pneumoniae* やキノロン耐性の methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), 同 *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* にも強い抗菌力を示すとされる^{1,2)}。また、ヒトに 100 mg を単回経口投与した場合、1.2 時間後に 1.00 $\mu\text{g/ml}$ の最高血中濃度が得られ、5.02 時間の半減期で主に尿中に排泄される³⁾。臨床での有効性が期待されるが、今回我々は、抗酸菌を含む呼吸器由来の各種病原細菌に対する本薬の抗菌力を測定し、他のキノロン薬および抗結核薬と比較検討した。

MIC 2000 システムによる微量液体希釈法を用いて、1992 年および 1993 年の呼吸器分離株に対する *in vitro* 抗菌力を検討した。Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), MRSA, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa* の各々 20 株と *Klebsiella pneumoniae* の 19 株, *Haemophilus influenzae* 7 株, rifampicin (RFP)-susceptible *Mycobacterium tuberculosis* 21 株, RFP-resistant *Mycobacterium tuberculosis* 15 株およ

び *Mycobacterium avium* 19 株の合計 201 株に対する本薬, ofloxacin (OFLX), sparfloxacin (SPFX), ciprofloxacin (CPFX) および rifampicin (RFP) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。一般細菌では Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) で作成した RFP を除く各薬剤の倍数希釈系列をマイクロプレートに 0.1 ml ずつ分注し、MHB で 37 °C, 20 時間培養した被検菌の 10 倍希釈液を 0.0015 ml ずつ接種した。37 °C で 20 時間培養後 MIC を判定した。なお、*H. influenzae* では培地に 5 % Fildes enrichment (Difco) を加えた。抗酸菌では、同じマイクロプレート法を用いて本薬, OFLX, CPFX, RFP の MIC を測定した。感受性測定には 0.2 % Glycerin および 10 % Middlebrook ADC enrichment を加えた Middlebrook 7 H 9 液体培地を用い、Dubos 液体培地で 37 °C, 28 日間前培養した被検菌の 10 倍希釈液を接種した。モイストチャンバーを用いて、37 °C, 28 日間培養後に MIC を判定した。

Table 1 に一般細菌に対する被験薬の MIC の分布範囲と MIC₅₀, MIC₉₀ を示した。DU-6859a の MSSA, MRSA, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対する MIC₉₀ は、各々 ≤ 0.06 , 1, ≤ 0.06 , ≤ 0.06 , 0.12, 0.12,

Table 1. MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of DU-6859a, ofloxacin, sparfloxacin and ciprofloxacin for seven different species of respiratory pathogens

Species () ¹⁾	Agent	MIC (μ g/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> [MSSA] ²⁾ (20)	DU-6859a	$\leq 0.06 \sim 0.25$	≤ 0.06	≤ 0.06
	ofloxacin	$0.12 \sim 0.5$	0.25	0.5
	sparfloxacin	$\leq 0.06 \sim 0.25$	≤ 0.06	0.12
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 1$	0.25	1
<i>S. aureus</i> [MRSA] ³⁾ (20)	DU-6859a	$\leq 0.06 \sim 2$	0.25	1
	ofloxacin	$0.12 \sim 64$	4	16
	sparfloxacin	$\leq 0.06 \sim 32$	8	16
	ciprofloxacin	$0.25 \sim 128$	16	64
<i>H. influenzae</i> (7)	DU-6859a	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	ofloxacin	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	sparfloxacin	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	ciprofloxacin	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>E. coli</i> (20)	DU-6859a	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	ofloxacin	$\leq 0.06 \sim 0.12$	≤ 0.06	≤ 0.06
	sparfloxacin	$\leq 0.06 \sim 0.12$	≤ 0.06	≤ 0.06
	ciprofloxacin	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>K. pneumoniae</i> (19)	DU-6859a	$\leq 0.06 \sim 0.25$	≤ 0.06	0.12
	ofloxacin	$\leq 0.06 \sim 1$	≤ 0.06	0.25
	sparfloxacin	$\leq 0.06 \sim 0.5$	0.12	0.5
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 0.25$	≤ 0.06	0.25
<i>E. cloacae</i> (20)	DU-6859a	$\leq 0.06 \sim 0.5$	≤ 0.06	0.12
	ofloxacin	$\leq 0.06 \sim 8$	≤ 0.06	0.5
	sparfloxacin	$\leq 0.06 \sim 8$	≤ 0.06	0.5
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 16$	≤ 0.06	0.12
<i>S. marcescens</i> (20)	DU-6859a	$\leq 0.06 \sim 2$	0.12	0.25
	ofloxacin	$0.12 \sim 32$	0.25	2
	sparfloxacin	$0.5 \sim 64$	1	2
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 16$	0.12	2
<i>P. aeruginosa</i> (20)	DU-6859a	$\leq 0.06 \sim 8$	0.12	0.5
	ofloxacin	$\leq 0.06 \sim >128$	0.5	4
	sparfloxacin	$\leq 0.06 \sim >128$	1	2
	ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim 128$	0.12	2

¹⁾ Number of strains tested²⁾ Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*³⁾ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

0.25, 0.5 μ g/ml であり, 検討薬剤のなかでもっとも強い抗菌力を示した。対照薬との比較では, 本薬は *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* に対して OFLX や CPFX と同等の抗菌力を示したが, MSSA に対しては 2~8 倍, MRSA には約 16 倍, *S. marcescens* には 4~8 倍, *P. aeruginosa* に対しても 2~8 倍強い抗菌力を示した。Table 2 に抗酸菌に対する成績を示した。RFP に感受性を示す *M. tuberculosis* に対する本薬の抗菌力は RFP と同等で, OFLX や

CPFEX より 4~8 倍強い抗菌力を示した。RFP に耐性の *M. tuberculosis* および *Mycobacterium avium* に対しては, RFP を含む対照薬の 4~64 倍というもっとも強い抗菌力を示した。

DU-6859a は既存のキノロン薬を凌駕する抗菌力を有するとされる^{1,2)} が, 今回の我々の検討でもこれが裏付けられた。すなわち, MRSA を含めた黄色ブドウ球菌に対して OFLX や SPFX, CPFEX の 4~16 倍強い抗菌力を示し, *S. marcescens* や *P. aeruginosa* に対し

Table 2. MIC range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of DU-6859a, ofloxacin, ciprofloxacin and rifampicin for a total of 55 isolates of *Mycobacteriaceae*

Species () ¹⁾	Agent	MIC (μg/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>M. tuberculosis</i> [RFP] ²⁾ (21)	DU-6859a	≤0.06 ~ 0.5	0.12	0.25
	ofloxacin	0.5 ~ 2	0.5	1
	ciprofloxacin	0.5 ~ 2	1	2
	rifampicin	0.12 ~ 0.5	0.12	0.25
<i>M. tuberculosis</i> [RFP] ³⁾ (15)	DU-6859a	≤0.06 ~ >64	0.25	4
	ofloxacin	0.25 ~ >64	1	8
	ciprofloxacin	0.5 ~ >64	2	8
	rifampicin	8 ~ >64	64	>64
<i>M. avium</i> (19)	DU-6859a	0.12 ~ 16	2	8
	ofloxacin	2 ~ 64	16	64
	ciprofloxacin	1 ~ 64	8	32
	rifampicin	0.5 ~ > 64	64	>64

¹⁾ Number of strains tested²⁾ Rifampicin-susceptible *Mycobacterium tuberculosis*³⁾ Rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*

でも 4~8 倍強い抗菌力を示した。当科の外来では近年 *P. aeruginosa* を中心とするグラム陰性菌が増加している^{4,5)} が、これは、従来は入院管理を余儀なくされた慢性気道感染症例が、OFLX や CIPFX などのキノロン薬によって外来管理が可能とはなったが、*P. aeruginosa* などのグラム陰性菌を分離する機会が多くなったためであり、重症、難治例ではこれらの菌種の関与する確率が高くなる。したがって、このような菌種に対して外来管理の可能な経口薬が望まれるが、本薬はその適応の高い薬剤であると考えられる。すなわち、本薬は基礎疾患を認めない急性型をも含む呼吸器感染症全般に対する有力な第一次選択薬と考えられる。

本薬の抗酸菌に対する抗菌力は既存の薬剤より強くてもっとも優れていたが、いかなる臨床適応を考えるかは今後の課題である。また現在、抗酸菌に対する薬剤感受性試験の標準法がないため、各研究者が異なる方法で測定している。本邦では近年、抗酸菌症、特に結核症の減少傾向が鈍化し、米国に続いて再増加に転ずる危険性もあるので、簡便で再現性の高い薬剤感受性測定の標準法が制定されるべきと考える。我々は一貫してマイクロプレート法による抗酸菌の薬剤感受性測定を行っており^{6~8)}、今回も同一法で測定を行ったが、その目的にかなう有用な方法であると考えられる。

文 献

1) DU-6859a 概要。第一製薬株式会社, 1993 年

- 2) Sato K, Hoshino K, Tanaka M, Hayakawa I, Osada Y: Antimicrobial activity of DU-6859a, a new potent fluoroquinolone, against clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 1491~1498, 1992
- 3) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Umemura K, Hakusui H, Tanaka M: Pharmacokinetics and tolerance of DU-6859a, a new fluoroquinolone, after single and multiple oral dose in healthy volunteer. *Antimicrob. Agents Chemother* 39: 170~174, 1995
- 4) 渡辺 彰, 菊地宏明, 庄司 聡, 高橋 洋, 藤村 茂, 貫和敏博: 当科における喀痰分離菌の動向とニューキノロン薬の臨床適応, ブレイクポイントを用いた適応判断. *化学療法の領域* 11: 968~976, 1995
- 5) 渡辺 彰: 呼吸器感染症の起炎菌の最近の動向とその治療への応用. *Medical Practice* 12: 1396~1403, 1995
- 6) 渡辺 彰, 庄司 聡, 高橋 洋, 菊地宏明, 貫和敏博, 佐藤和男, 武内健一, 平野春人, 中村俊夫: Pazufloxacin の抗酸菌を含む各種細菌に対する抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的検討. *日本化学療法学会雑誌* 43 (Suppl. 2): 208~219, 1995
- 7) 渡辺 彰, 他: Balofloxacin の抗酸菌を含む各種細菌に対する抗菌力と喀痰内移行及び呼吸器感染症に対する臨床的検討. *日本化学療法学会雑誌* 43 (Suppl. 5): 190~201, 1995
- 8) 渡辺 彰, 他: NM 441 の抗酸菌を含む各種細菌に対する抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的検討. *日本化学療法学会雑誌* 44 (Suppl. 1): 249~255, 1996

In vitro antimicrobial activity of DU-6859a against respiratory pathogens
including *Mycobacteriaceae*

Akira Watanabe, Satoru Shoji, Hiroshi Takahashi, Tohru Kikuchi,
Shigeru Fujimura and Toshihiro Nukiwa

Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University,
Seiryomachi 4-1, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-77, Japan

The *in vitro* antimicrobial activity of DU-6859a developed in Japan against a total of 201 isolates of respiratory pathogens including *Mycobacteriaceae* was determined. The minimum inhibitory concentrations (MIC's) of DU-6859a, ofloxacin, sparfloxacin, ciprofloxacin and rifampicin for 20 strains each of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*, 7 strains of *Haemophilus influenzae*, 19 strains each of *Klebsiella pneumoniae* and *Mycobacterium avium*, 21 strains of RFP-susceptible *Mycobacterium tuberculosis* and 15 strains of RFP-resistant *M. tuberculosis* were determined by the micro-broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system. The MIC₉₀'s of DU-6859a for the above species were ≤ 0.06 , 1, ≤ 0.06 , 0.12, 0.25, 0.5, ≤ 0.06 , 0.12, 8, 0.25 and 4 $\mu\text{g/ml}$ respectively. DU-6859a was 2 to 16 times as active as the other agents against the species other than *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *E. cloacae*. DU-6859a was as active as ofloxacin and ciprofloxacin against the latter four species. DU-6859a was as active as RFP and 4 to 8 times as active as ofloxacin and ciprofloxacin against RFP-susceptible *M. tuberculosis*. DU-6859a was 4 to 64 times as active as other agents against *M. avium* and RFP-resistant *M. tuberculosis*. We conclude from the above results that DU-6859a is one of the most useful quinolone agents for oral use as a drug of first choice in the treatment of respiratory infections.