

Gatifloxacinの*Chlamydia trachomatis*に対する*in vitro*抗菌力

永山在明

福岡大学医学部微生物学教室\*

新しいフルオロキノロン系合成抗菌薬 gatifloxacin の *Chlamydia trachomatis* に対する *in vitro* 抗菌力を検討し、他の3種類のフルオロキノロン系抗菌薬および minocycline との抗菌力を比較し次のような成績を得た。

*C. trachomatis* 標準株ならびに臨床分離株に対する MIC 値は、gatifloxacin ; 0.06 ~ 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , tosufloxacin ; 0.125 ~ 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , ofloxacin ; 0.5 ~ 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , levofloxacin ; 0.25 ~ 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , minocycline ; 0.03 ~ 0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。比較した5薬剤の中では、テトラサイクリン系抗菌薬の minocycline の MIC 値が最も小さくクラミジア感染症の治療薬として優れていることが、抗菌力の面からも証明された。

Gatifloxacin は tosufloxacin より若干優れた抗菌力を有し、ofloxacin, levofloxacin より優れていた。既に ofloxacin, levofloxacin, tosufloxacin はクラミジア性尿道炎、性器感染症に対しての治療効果が確認されており、本薬剤の MIC 値を考えるとクラミジアによる非淋菌性尿道炎、性器感染症の治療薬として十分期待できるものと考えられる。

**Key words:** AM-1155, Quinolone, Chlamydia, Gatifloxacin

Gatifloxacin (GFLX) は杏林製薬で開発されたフルオロキノロン系抗菌薬であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌などに対して幅広い抗菌スペクトルを有している。近年開発されてきたフルオロキノロン系抗菌薬は *Chlamydia* 属に対しても抗菌力を示すことが知られており<sup>1,2</sup>、今回われわれは tosufloxacin (TFLX), ofloxacin (OFLX), levofloxacin (LVFX) の3種類のフルオロキノロン系抗菌薬と、クラミジア感染症に有効とされるテトラサイクリン系抗菌薬の minocycline (MINO) の4薬剤を対照薬として GFLX の抗菌力を検討した結果を報告する。

## 材料と方法

### 1. 使用薬剤

GFLX は杏林製薬 (株), TFLX は富山化学 (株), LVFX, OFLX は第一製薬(株), MINO は日本レダグリー (株) から分与されたいずれも力価の明らかな原末を用いた。

### 2. 対象菌株

*C. trachomatis* の標準株である D/UW-3/Cx (D株) および F/UW-6/Cx (F株) の2株と、昭和63年1月から平成3年12月までの間に当教室において、非淋菌性尿道炎から分離・同定された *C. trachomatis* 臨床分離株40株を用いて抗菌力を測定した。

### 3. 抗菌力の測定及び *C. trachomatis* D株の増殖曲線

感受性試験は HeLa 229細胞を用い、日本化学療法学

会クラミジア MIC 測定法<sup>3)</sup> に準じて測定した。13mm のカバーガラスを入れた24穴カルチャープレート (コーニング 25820) に、 $3 \sim 5 \times 10^6$  cells の HeLa 229細胞を接種し単層培養細胞を準備した。

$5 \times 10^6$  IFU/mL の *C. trachomatis* 各株の保存液を 0.2mL 加えて 2400rpm, 40分遠心して吸着感染後、上清を除き、2倍希釈系列の各種薬剤を添加した DMEM 維持培地 [Dulbecco's minimum essential medium (DMEM), 2% fetal calf serum (FCS), 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  cycloheximide] を 1.0mL 加え、炭酸ガス培養器を用いて 37°C で培養した。72時間後にカバーガラスを取り出し、メタノールで固定し蛍光標識モノクローナル抗体 (anti-chlamydial MOMP monoclonal antibody, Syva) で染色、封入体の形成の有無を蛍光顕微鏡下に観察し、封入体の形成を阻止する各薬剤の最小濃度を MIC (minimal inhibitory concentration) とした。また、約  $2 \times 10^6$  IFU/mL の *C. trachomatis* D株を HeLa 細胞に感染後、GFLX 存在、非存在下で培養し、10時間、24時間、34時間、50時間後に細胞をラバーポリスマンで剥離採取し、凍結融解後、新しい HeLa 細胞に感染させてそれぞれのサンプルの封入体形成数を測定しクラミジアの増殖を観察した。

## 結 果

### 1. 各種薬剤の MIC 値

Table 1 にフルオロキノロン系抗菌薬4薬剤、および

MINOの *C. trachomatis* DおよびFの標準株に対するMIC値を示す。検討した4つのフルオロキノロン系抗菌薬のなかでは、GFLXが最も優れた抗菌力 (MIC; 0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を示した。OFLXのMIC値は0.5~1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ でこれまで報告された値<sup>4)</sup>と同じであった。LVFXはラセミ化合物であるOFLXの活性本体S-ofloxacinを光学分割した化合物であり、クラミジアに対するMIC値もOFLXの2倍良好な0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ という値を示した。クラミジア感染症に有効なMINOのMICは、これまでの報告<sup>4,5)</sup>と変わらず0.03~0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

Table 2に非淋菌性尿道炎から分離された *C. trachomatis* 40株に対するMIC値を示す。臨床分離株に対する抗菌力も標準株に対するそれとほぼ同等であった。

## 2. *C. trachomatis* D株の増殖曲線

Fig. 1に薬剤存在下での *C. trachomatis* D株の増殖カーブを示す。0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (2MIC) のGFLXは感染後50時間にわたってD株の増殖を完全に阻害しているが、0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (1/2MIC) では増殖を完全に抑止できないことが判明した。

Table 1. Activity of four fluoroquinolones and minocycline against *C. trachomatis* D and F strain

Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	
	D/UW-3/Cx	F/UW-6/Cx
gatifloxacin	0.06	0.06
tosufloxacin	0.125	0.125
levofloxacin	0.25	0.25
ofloxacin	1.0	0.5
minocycline	0.06	0.03

Table 2. Activity of four fluoroquinolones and minocycline against 40 clinical isolates of *C. trachomatis*

Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
	range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
gatifloxacin	0.06 - 0.25	0.125	0.25
tosufloxacin	0.125 - 0.25	0.125	0.25
levofloxacin	0.25 - 0.5	0.25	0.5
ofloxacin	0.5 - 1.0	0.5	1.0
minocycline	0.03 - 0.06	0.03	0.06

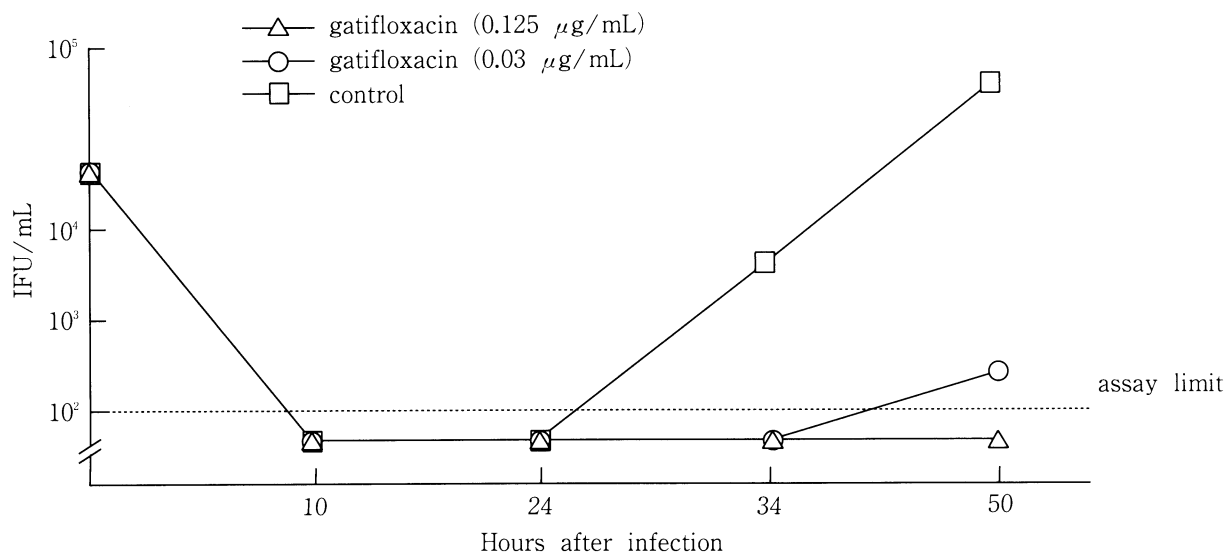


Fig. 1. Growth curve of *C. trachomatis* D strain in HeLa cells with or without gatifloxacin

## 考 察

近年, AIDS が話題を集め世界的に性行為感染症 (sexually transmitted disease, STD) に対する関心が高まって来ている。このようななかで, *C. trachomatis* は非淋菌性尿道炎, 性器感染症の病原微生物として極めて重要であることが判明し, 注目されている。

クラミジアによる上記感染症は淋病に比して症状が軽微であることが多く, 罹患が見過ごされたり, 治療が十分のうちに潜伏・慢性感染化して不妊の原因ともなる。したがって, 社会的にもクラミジア感染症の的確な診断と治療はきわめて重要である。

クラミジア感染症の治療薬として確立している MINO は MIC も優れておりその有用性が確認された。最近開発されてきたフルオロキノロン系抗菌薬は, 広くグラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を示し, 淋菌にも有効である。今回測定したフルオロキノロン系抗菌薬 GFLX の抗菌力は MINO に比べ約 4 倍弱かったが, TFLX, LVFX, OFLX の 3 薬剤との比較では最も高い活性を示した。さらに, 0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$  および 0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (2MIC 濃度) の GFLX 存在下で感染性基本小体 (elementary body: EB) の形成を時間経過とともに観察したところ 0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$  では 50 時間後にわずかに封入体の形成がみられるが, 0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  では 50 時間後まで感染性 EB の増殖は全く認められなかった。フルオロキノロン系抗菌薬のなかで, すでに OFLX, LVFX, TFLX はクラミジア

に対する有効性が確認されている。この 3 薬剤より良好な抗菌力を示した GFLX は淋菌とクラミジアの単独, 混合感染による STD の治療薬として期待される薬剤と考えられる。

## 文 献

- 1) Nagayama A, Nakao T, Taen H: *In vitro* activities of ofloxacin and four other new quinolone-carboxylic acids against *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32: 1735~1737, 1988
- 2) 永山在明, 田縁晴子, 中尾偕主, 他: キノリンカルボン酸系抗菌剤の *Chlamydia trachomatis* に対する *in vitro* 抗菌力。西日本泌尿器科 49: 537~541, 1987
- 3) 日本化学療法学会: クラミジア MIC 測定法—日本化学療法学会標準法—。Chemotherapy 40: 303~307, 1992
- 4) 永山在明: Balofloxacin の *Chlamydia trachomatis* に対する *in vitro* 抗菌力。Chemotherapy 43: 495~497, 1995
- 5) 永山在明: Azithromycin の *Chlamydia trachomatis* に対する *in vitro* 抗菌力。Chemotherapy 43: 64~67, 1995

## *In vitro* activity of gatifloxacin against *Chlamydia trachomatis*

Ariaki Nagayama

Department of Microbiology, School of Medicine, Fukuoka University

7-45-1 Nanakuma, Johnan-ku, Fukuoka 814-0180, Japan

The *in vitro* activity of gatifloxacin against two standard strains and 40 clinical isolates of *Chlamydia trachomatis* was compared with that of three other fluoroquinolones and of minocycline.

Minimal inhibitory concentrations (MICs,  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) against the isolates were as follows: gatifloxacin, 0.06 to 0.25; tosufloxacin, 0.125 to 0.25; levofloxacin, 0.25 to 0.5; ofloxacin, 0.5 to 1.0; and minocycline, 0.03 to 0.06.

Results for the two standard strains were similar.