

Gatifloxacin 投与による健康成人糞便内細菌叢の変動

上野一恵*・渡辺邦友・加藤直樹

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*)

渡部恂子・水谷 潤

カルピス (株)

基盤技術研究所

新しく開発されたニューキノロン系抗菌薬の経口剤である gatifloxacin (GFLX) を、健康成人6例に対し、1回300mg、1日2回、連続7日間(合計13回)、朝、夕食後に服用させ、各被験者の糞便内細菌叢への影響を検討したところ、次のような結果を得た。

服用期間中6例中2例に総菌数の減少が認められた。これは糞便内最優勢菌である *Bacteroidaceae* の菌数が服用前の十分の一から百分の一に減少したことによる。*Bacteroides* 以外の主要な嫌気性菌では、服用3日目に全例で bifidobacteria, eubacteria, 嫌気性 Gram (+) 球菌の減少が、また6例中5例で lecithinase (-) clostridia の減少が観察された。

Enterobacteriaceae の菌数は服用期間中すべての被験者で激減し、検出限界以下になった。また、*Enterococcus* spp. は服用前6例中5例から検出されたが、うち3例では服用3日目に検出限界以下の菌数になった。

しかし、すべての被験者で服用終了後14日目には、服用3日目で減少した菌属の菌数は服用前のレベルに回復した。

GFLX の連続服用により *Clostridium difficile* の出現が、服用3日目に1例で、服用終了後14日目に他の1例で認められたが、その後の検査では検出限界以下となり、毒素も検出されなかった。

Key words : gatifloxacin, ニューキノロン, 糞便内細菌叢

Gatifloxacin (GFLX) は杏林製薬株式会社で新しく開発されたニューキノロン系の経口用抗菌薬である。ニューキノロン系抗菌薬は広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有しており臨床での使用頻度の高い重要な薬剤である。GFLX は消化管から吸収された後、その大部分は未変化体として尿中に排泄されるが、一部は胆汁などを介して糞便中に排泄されることが報告されている¹⁾。本剤の基礎的検討および成人での臨床評価は1995年の第43回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムですでに論じられている²⁾。

今回、著者らは健康成人男子6名の被験者を対象としてGFLXを経口投与し、その糞便内細菌叢の量的、質的变化および服用終了後の糞便内細菌叢の回復経過を検討したので、その成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 被験者

臨床第I相試験(連続投与)の参加同意が得られた健康成人男子6名(年齢20~44歳、体重53.4~69.1Kg)を対象とした。なお、この試験は平成3年10月から11月に実施された。

2. 使用薬剤および投与方法

GFLX を1日2回、朝食後と夕食後に、1回300mg、7日間連続(ただし、最終投与日は朝食後の1回投与とし、計13回)経口投与した。

3. 糞便内細菌数測定日

糞便内細菌叢数の測定は服用開始前日、服用開始3~4日目および服用終了後14~15日目(以下、14日目とする)の計3回実施した。

また、服用終了後30~31日目(以下、30日目とする)には、*Clostridium difficile*の検索のみ実施した。

4. 糞便内細菌数検査法

1) 培地

好気性菌用培地

好気性菌の総菌数算定用としてTrypticase Soy (TS) 血液寒天培地¹⁾を用いた。*Enterobacteriaceae*, *Streptococcus/Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*の菌数算定には、それぞれDHL寒天培地(栄研化学), TATAC寒天培地²⁾, PEES寒天培地³⁾, NAC寒天培地(栄研化学)を、Yeast, *Candida* spp.選択培地としてポテトデキストロース(P)寒天培地⁴⁾, カンジダ培地(日水製薬)を、また*Lactobacillus*の選択培地として変法LBS寒天培地を用いた。

嫌気性菌用培地

嫌気性菌の総菌数の算定にはEG寒天培地(栄研化学)およびBL寒天培地(日水製薬)を用いた。*Bifidobacterium*, *Bacteroidaceae*, *Bacteroides fragilis* group, *Eubacterium*, *Fusobacterium*の算定にはBS-2寒天培地⁵⁾, NBGT寒天培地⁶⁾, BBE寒天培地(極東製薬), ES寒天培地⁷⁾, 変法FM培地(日水製薬)をそれぞれ用い、*Veillonella*と*Megasphaera*の菌数の算定にはVS寒天培地⁸⁾を、lecithinase (+) *Clostridium*の菌数の算定にNeomycin Naglar (NN)寒天培地⁹⁾を、また*Clostridium difficile*の菌数の算定にはCCMA培地(日水製薬)を用いた。

2) 採便および定量培養

検査当日の自然排泄便をポリ袋に採取し、形状を記録した後よく混和した。1gを秤量し、直ちに9mLの嫌気性希釈液を含む中試験管に移し、酸素不含、無菌炭酸ガス通気下で良く混和し、その1mLを新しい希釈液9mLに加えて良く混和し、同様に 10^6 倍まで10倍階段希釈し、順次、希釈液の0.05mLを嫌気性用平板10種類、好気性用平板8種類に一樣に塗抹した。嫌気性用平板は還元スチールウールと共に嫌気性ジャーに入れ、ジャー内を炭酸ガスで置換して37℃、72時間嫌気培養した。また、DHL, TS培地は、37℃、24時間好気培養、TATAC, PEES, NAC, Pおよびカンジダ培地は37℃、72時間好気培養した。LBS培地は、嫌気性ジャーに入れ、還元スチールウールを入れずに、ジャー内を炭酸ガスで置換して37℃、72時間微好気培養した。培養終了後、集落の形状、グラム染色性、細胞の形態によって菌群を決定して集計した。検出限界菌数(常用対数)は1g当たり2.3である。DHL, TATACおよびNBGT培地に発育した集落については、後ほど菌種同定を行うため各集落形態ごとに計数した後、それぞれバイオテスト一号(栄研化学)、アピストレップ(API system S.A.)およびアピ20A(API system S.A.)を用いて同定した。NN培地上でlecithinase (+)の性状を示した集落については、乾燥ウエルシュ菌A型

抗毒素濾紙(日水製薬)を用いてCW寒天培地上でlecithinase中和試験を行い、陽性の株を*Clostridium perfringens*として集計した。

3) 糞便中の*Clostridium difficile*の検索

服用終了後30日目の糞便について、CCMA培地を用いて*C. difficile*の定量培養を行い、検出された株に対してPCR法により毒素産生性を検索した⁴⁾。また、糞便を材料として毒素産生性*C. difficile*をPCR法により直接検索した⁵⁾。さらに細胞培養法により、糞便中の毒素を検索した⁶⁾。

II. 成 績

1. 便の性状

便性状はすべて肉眼的に見て正常便で、下痢、軟便は認められなかった。

2. 糞便内細菌叢の変動

被験者6名の糞便1g当たりの総菌数と各菌群の検出率および経時変動を被験者ごとにTable1~6に示した。

GFLXの経口投与による糞便内細菌叢の変化を各被験者ごとに検討した。

1) 被験者I. Tの腸内細菌叢の変動

本例では腸内最優勢菌である*Bacteroides*の菌数が服用前の十分の一以下に減少し、fusobacteria, bifidobacteria, eubacteria, 嫌気性Gram (+)球菌, lecithinase (-)のclostridia等主要な嫌気性菌の著しい減少がみられた。好気性菌では*Enterobacteriaceae*およびstreptococci (enterococciを含む)およびstaphylococciが服用3日目で検出限界以下に減少した。*C. difficile*は投与前に $10^{3.2}$ CFU/g検出されたが、服用3日目および服用終了後14日目には検出されなかった。服用終了後14日目には、服用3日目で減少した菌属はほとんど回復し、*Veillonella*の出現が見られた。

2) 被験者It. Mの腸内細菌叢の変動

本例では、服用3日目でbifidobacteria, fusobacteriaおよび嫌気性Gram (+)球菌が激減したが、それ以外の嫌気性菌の大きな減少はなく、嫌気性菌の総菌数も大きく変動しなかった。好気性菌では*Enterobacteriaceae*, streptococci (enterococciを含む)および*Candida albicans*が服用3日目で検出限界以下に減少した。服用3日目で減少した菌属は服用終了後14日目には、bifidobacteriaを除き菌数の回復が確認された。本剤では服用終了後14日目で*C. difficile*が $10^{3.6}$ CFU/g検出されたが、下痢、軟便等の症状は認められなかった。

3) 被験者K. Kの腸内細菌叢の変動

本例では服用中、多くの嫌気性菌が激減したが、最優勢菌の*Bacteroides*はやや減少したにとどまった。好気性菌では*Enterobacteriaceae*, streptococci (enterococciを含む)およびlactobacilliの菌数が投与3日目で激減した

Table 1. Effect of gatifloxacin on fecal flora of volunteer I.T

	Before	During 3 days	After 14th days
<i>Enterobacteriaceae</i>	8.1 ^a (0%) ^b		8.8 (6%)
<i>Streptococcus</i>	6.4 (0%)		6.6 (0%)
<i>Staphylococcus</i>	2.3 (0%)		3.0 (0%)
Yeasts	3.3 (0%)	5.3 (0%)	
<i>Candida albicans</i>	3.3 (0%)	5.1 (0%)	
<i>Corynebacterium</i>			
<i>Bacillus</i>			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			2.3 (0%)
<i>Lactobacillus</i>	3.4 (0%)		
<i>Bifidobacterium</i>	9.5 (11%)	4.0 (0%)	9.1 (14%)
<i>Eubacterium</i>	9.6 (15%)	5.3 (0%)	9.6 (37%)
<i>Bacteroidaceae</i>	10.2 (61%)	9.1 (100%)	9.5 (33%)
<i>B. fragilis</i> group	9.8 (27%)	8.8 (50%)	9.2 (16%)
<i>Fusobacterium</i>	7.6 (0%)		4.6 (0%)
<i>Megamonas hypermegas</i>	9.4 (10%)	8.0 (8%)	
<i>Mitsuokella</i>			
Anaerobic Gram(+) cocci	9.3 (8%)		8.9 (8%)
<i>Clostridium</i>	9.0 (4%)	2.1 (0%)	8.3 (2%)
Lecithinase (-)	9.0 (4%)	2.1 (0%)	8.3 (2%)
<i>C. difficile</i>	5.2 (0%)		
Lecithinase (+)	2.6 (0%)		
<i>C. perfringens</i>	2.6 (0%)		
<i>Veillonella</i>			5.8 (0%)
<i>Megasphaera</i>			
Total aerobes	8.1 (0%)	5.3 (0%)	8.8 (6%)
Total anaerobes	10.4 (100%)	9.1 (100%)	10.0 (94%)
Total bacteria	10.4 (100%)	9.1 (100%)	10.0 (100%)

a : Log of CFU/g wet feces
b : Percentage of total bacteria

Table 2. Effect of gatifloxacin on fecal flora of volunteer It.M

	Before	During 3 days	After 14th days
<i>Enterobacteriaceae</i>	7.0 ^a (0%) ^b		8.6 (3%)
<i>Streptococcus</i>	6.8 (0%)		7.6 (0%)
<i>Staphylococcus</i>			3.2 (0%)
Yeasts			3.3 (0%)
<i>Candida albicans</i>	5.8 (0%)		3.5 (0%)
<i>Corynebacterium</i>			
<i>Bacillus</i>	8.4 (0%)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5.5 (0%)	3.8 (0%)	
<i>Lactobacillus</i>	5.5 (0%)	3.7 (0%)	4.2 (0%)
<i>Bifidobacterium</i>	10.0 (12%)	7.1 (0%)	
<i>Eubacterium</i>	10.3 (23%)	9.6 (20%)	9.1 (8%)
<i>Bacteroidaceae</i>	10.7 (64%)	10.2 (78%)	10.1 (82%)
<i>B. fragilis</i> group	9.5 (4%)	9.6 (19%)	9.4 (16%)
<i>Fusobacterium</i>	7.5 (0%)		
<i>Megamonas hypermegas</i>			9.2 (11%)
<i>Mitsuokella</i>			
Anaerobic Gram(+) cocci	8.3 (0%)		8.8 (4%)
<i>Clostridium</i>	6.9 (0%)	8.6 (2%)	8.6 (3%)
Lecithinase (-)	6.9 (0%)	8.6 (2%)	8.6 (3%)
<i>C. difficile</i>			3.6 (0%)
Lecithinase (+)			
<i>C. perfringens</i>			
<i>Veillonella</i>	2.6 (0%)		
<i>Megasphaera</i>			
Total aerobes	8.5 (0%)	4.0 (0%)	8.7 (3%)
Total anaerobes	10.9 (100%)	10.3 (100%)	10.2 (97%)
Total bacteria	10.9 (100%)	10.3 (100%)	10.2 (100%)

a : Log of CFU/g wet feces
b : Percentage of total bacteria

Table 3. Effect of gatifloxacin on fecal flora of volunteer K.K

	Before	During 3 days	After 14th days
<i>Enterobacteriaceae</i>	7.3 ^a (0%) ^b		6.0 (0%)
<i>Streptococcus</i>	9.0 (1%)		8.7 (2%)
<i>Staphylococcus</i>	2.3 (0%)	4.6 (0%)	3.5 (0%)
Yeasts		2.3 (0%)	
<i>Candida albicans</i>			
<i>Corynebacterium</i>			
<i>Bacillus</i>	2.8 (0%)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.6 (0%)		
<i>Lactobacillus</i>	5.6 (0%)		7.2 (0%)
<i>Bifidobacterium</i>	9.5 (2%)	6.3 (0%)	9.0 (3%)
<i>Eubacterium</i>	10.6 (21%)	8.6 (1%)	10.2 (52%)
<i>Bacteroidaceae</i>	11.2 (71%)	10.6 (99%)	9.7 (16%)
<i>B. fragilis</i> group	9.0 (0%)	9.4 (6%)	8.8 (2%)
<i>Fusobacterium</i>	6.2 (0%)	6.3 (0%)	5.9 (0%)
<i>Megamonas hypermegas</i>	9.5 (2%)		
<i>Mitsuokella</i>			
Anaerobic Gram(+) cocci	10.0 (5%)		9.9 (24%)
<i>Clostridium</i>	9.3 (1%)	2.6 (0%)	9.0 (3%)
Lecithinase(-)	9.3 (1%)		9.0 (3%)
<i>C. difficile</i>			
Lecithinase(+)	4.3 (0%)	2.6 (0%)	4.1 (0%)
<i>C. perfringens</i>	4.3 (0%)	2.6 (0%)	4.1 (0%)
<i>Veillonella</i>	7.8 (0%)		3.3 (0%)
<i>Megasphaera</i>			
Total aerobes	9.0 (1%)	4.6 (0%)	8.7 (2%)
Total anaerobes	11.3 (99%)	10.6 (100%)	10.5 (98%)
Total bacteria	11.3 (100%)	10.6 (100%)	10.5 (100%)

a : Log of CFU/g wet feces

b : Percentage of total bacteria

Table 4. Effect of gatifloxacin on fecal flora of volunteer E.M

	Before	During 3 days	After 14th days
<i>Enterobacteriaceae</i>	7.4 ^a (0%) ^b		7.4 (0%)
<i>Streptococcus</i>	8.9 (1%)	3.0 (0%)	7.0 (0%)
<i>Staphylococcus</i>	4.1 (0%)		2.3 (0%)
Yeasts		3.1 (0%)	
<i>Candida albicans</i>			
<i>Corynebacterium</i>			
<i>Bacillus</i>	7.7 (0%)	3.0 (0%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
<i>Lactobacillus</i>	4.3 (0%)	2.3 (0%)	5.1 (0%)
<i>Bifidobacterium</i>	9.5 (5%)	6.6 (0%)	10.4 (24%)
<i>Eubacterium</i>	10.2 (23%)	8.9 (4%)	10.4 (22%)
<i>Bacteroidaceae</i>	10.6 (63%)	10.3 (96%)	10.7 (46%)
<i>B. fragilis</i> group	9.9 (11%)	9.4 (13%)	9.8 (5%)
<i>Fusobacterium</i>	4.3 (0%)		5.2 (0%)
<i>Megamonas hypermegas</i>	9.3 (3%)		
<i>Mitsuokella</i>			
Anaerobic Gram(+) cocci	4.8 (0%)		
<i>Clostridium</i>	9.7 (7%)	4.7 (0%)	9.9 (8%)
Lecithinase(-)	9.7 (7%)	4.7 (0%)	9.9 (8%)
<i>C. difficile</i>		4.7 (0%)	
Lecithinase(+)			4.3 (0%)
<i>C. perfringens</i>			4.3 (0%)
<i>Veillonella</i>	6.8 (0%)		7.1 (0%)
<i>Megasphaera</i>			
Total aerobes	8.9 (1%)	3.6 (0%)	7.6 (0%)
Total anaerobes	10.8 (99%)	10.3 (100%)	11.1 (100%)
Total bacteria	10.8 (100%)	10.3 (100%)	11.1 (100%)

a : Log of CFU/g wet feces

b : Percentage of total bacteria

Table 5. Effect of gatifloxacin on fecal flora of volunteer N.S

	Before	During 3 days	After 14th days
<i>Enterobacteriaceae</i>	8.6 ^a (0%) ^b		7.3 (0%)
<i>Streptococcus</i>	7.5 (0%)	7.9 (5%)	7.8 (0%)
<i>Staphylococcus</i>	5.7 (0%)		2.3 (0%)
Yeasts			3.3 (0%)
<i>Candida albicans</i>			3.3 (0%)
<i>Corynebacterium</i>			
<i>Bacillus</i>	8.9 (1%)	6.3 (0%)	7.0 (0%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			2.3 (0%)
<i>Lactobacillus</i>	4.8 (0%)	5.6 (0%)	4.4 (0%)
<i>Bifidobacterium</i>	10.6 (33%)	9.0 (69%)	9.6 (4%)
<i>Eubacterium</i>	10.6 (35%)	3.7 (0%)	10.4 (22%)
<i>Bacteroidaceae</i>	10.3 (17%)	8.1 (10%)	10.9 (66%)
<i>B. fragilis</i> group	9.5 (3%)		9.3 (2%)
<i>Fusobacterium</i>	6.9 (0%)		
<i>Megamonas hypermegas</i>			
<i>Mitsuokella</i>	9.3 (2%)	7.6 (3%)	9.6 (3%)
Anaerobic Gram (+) cocci	9.8 (6%)	8.4 (17%)	9.8 (5%)
<i>Clostridium</i>	9.9 (7%)	4.6 (0%)	9.6 (3%)
Lecithinase (-)	9.9 (7%)	4.6 (0%)	9.6 (3%)
<i>C. difficile</i>			
Lecithinase (+)	6.3 (0%)		5.0 (0%)
<i>C. perfringens</i>	6.3 (0%)		5.0 (0%)
<i>Veillonella</i>	5.2 (0%)		4.3 (0%)
<i>Megasphaera</i>	8.6 (0%)	2.8 (0%)	
Total aerobes	9.1 (1%)	7.9 (5%)	8.0 (0%)
Total anaerobes	11.0 (99%)	9.1 (95%)	11.1 (100%)
Total bacteria	11.0 (100%)	9.2 (100%)	11.1 (100%)

a : Log of CFU/g wet feces

b : Percentage of total bacteria

Table 6. Effect of gatifloxacin on fecal flora of volunteer H.H

	Before	During 3 days	After 14th days
<i>Enterobacteriaceae</i>	8.6 ^a (0%) ^b		7.0 (0%)
<i>Streptococcus</i>	6.7 (0%)	3.3 (0%)	7.0 (0%)
<i>Staphylococcus</i>	2.3 (0%)		3.0 (0%)
Yeasts	3.1 (0%)	5.1 (0%)	4.3 (0%)
<i>Candida albicans</i>	4.1 (0%)	4.9 (0%)	4.3 (0%)
<i>Corynebacterium</i>			
<i>Bacillus</i>	6.3 (0%)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
<i>Lactobacillus</i>	4.3 (0%)	4.0 (0%)	4.9 (0%)
<i>Bifidobacterium</i>	10.0 (12%)	8.6 (2%)	10.2 (23%)
<i>Eubacterium</i>	10.2 (20%)	3.3 (0%)	9.9 (12%)
<i>Bacteroidaceae</i>	10.6 (47%)	10.2 (96%)	10.6 (55%)
<i>B. fragilis</i> group	9.4 (3%)	9.9 (43%)	9.3 (3%)
<i>Fusobacterium</i>	6.6 (0%)		
<i>Megamonas hypermegas</i>			
<i>Mitsuokella</i>			
Anaerobic Gram (+) cocci	9.8 (7%)	7.3 (0%)	9.3 (3%)
<i>Clostridium</i>	10.0 (12%)	8.3 (1%)	9.7 (7%)
Lecithinase (-)	10.0 (12%)	8.3 (1%)	9.7 (7%)
<i>C. difficile</i>			
Lecithinase (+)		2.3 (0%)	3.7 (0%)
<i>C. perfringens</i>		2.3 (0%)	
<i>Veillonella</i>	5.9 (0%)	2.3 (0%)	7.5 (0%)
<i>Megasphaera</i>			
Total aerobes	8.6 (1%)	5.2 (0%)	7.3 (0%)
Total anaerobes	10.9 (99%)	10.2 (100%)	10.8 (100%)
Total bacteria	10.9 (100%)	10.2 (100%)	10.8 (100%)

a : Log of CFU/g wet feces

b : Percentage of total bacteria

が、糞便中の少数菌である staphylococci は服用3日目に若干増加した。服用終了後14日目にはすべての菌属の回復が確認された。

4) 被験者 E. M の腸内細菌叢の変動

本例でも服用3日目で、多くの嫌気性菌が激減したが、最優勢菌の *Bacteroides* はやや減少したにとどまり、嫌気性菌の総菌数に大きな変化はなかった。好気性菌については他の被験者と同様に *Enterobacteriaceae* および streptococci (enterococci を含む) の激減がみられた。本例では服用3日目に *C. difficile* が $10^{4.7}$ CFU/g 検出されたが、下痢、軟便等の症状は認められなかった。服用終了後14日目には減少した菌属の速やかな回復が見られ、*C. difficile* は検出されなかった。

5) 被験者 N. S の腸内細菌叢の変動

本例では服用3日目に嫌気性菌の *Bacteroides*, *Bacteroides fragilis* group, lecithinase (-) clostridia, *C. perfringens*, *Veillonella* および *Megasphaera* の菌数が著しく減少し、嫌気性菌の総菌数は減少した。好気性菌では *Enterobacteriaceae* および staphylococci が服用3日目で検出限界以下に減少したが、streptococci (enterococci を含む) では菌数の変化は見られなかった。服用中減少した菌属は服用終了後14日目にはほぼ回復したが、*Megasphaera* は検出できなかった。

6) 被験者 H. H の腸内細菌叢の変動

本例では服用3日目に嫌気性菌の eubacteria が激減し、bifidobacteria, 嫌気性 Gram (+) 球菌, lecithinase (-) clostridia, *Veillonella* の菌数も減少したが、*Bacteroides* の菌数に大きな変動はなく、嫌気性菌の総菌数は微減したにとどまった。好気性菌では *Enterobacteriaceae* および streptococci (enterococci を含む) の菌数の激減がみられた。服用中減少した菌属も服用終了後14日目にはほぼ回復した。

2. 菌種の変動

1) *Enterobacteriaceae* の菌種の変動

各被験者の糞便1g当たりの *Enterobacteriaceae* の各菌種の菌数の経時変動を Table 7 に示した。*Enterobacteriaceae* のうち *Escherichia coli* は6例中5例で投与前、最優勢菌であったが、投与3日目では、*Enterobacteriaceae* は *E. coli* を含めて全て検出限界以下に減少した。しかし、服用終了後14日目にはこれらの菌数は投与前のレベルに回復した。薬剤服用後に出現した最優勢菌種は1例が *E. coli* で他は *Enterobacter* spp., または *Citrobacter* spp. であった。

2) *Enterococcus* spp. の菌種の変動

各被験者の *Enterococcus* spp. の菌種の変動を Table 8 に示した。

Enterococcus spp. のうち *E. faecium* が服用前に被験者 I. T, It. M および N. S から、*E. faecalis* が被験者 K. K からそれぞれ分離されたが、服用3日目には被験者 N. S から

E. faecium が分離された以外は検出限界以下に減少した。

一方、被験者 E. M および H. H では服用3日目に *E. faecalis* が出現した。服用終了後14日目には各被験者とも菌数の回復は見られたが、服用前とは異なった菌種も出現した。

3) *Bacteroidaceae* の菌種の変動

各被験者の *Bacteroidaceae* の菌種の変動を Table 9 に示した。

検出された *Bacteroides* の菌種は被験者により異なったが、*B. caccae*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis* などいくつかの菌種については服用3日目に検出限界以下となる例がみられた。服用終了後14日目で出現した菌の中には服用前とは異なる菌種も存在した。

3. 糞便中の *C. difficile* の検索

服用終了後30日目に被験者6名より採便し、*C. difficile* の検索を行った結果を Table 10 に示した。

C. difficile は被験者 I. T のみから 10^2 CFU/g 検出され、毒素産生性株の存在が認められた。しかし、糞便中の直接検査では毒素産生性 *C. difficile* は検出されず、毒素も認められなかった。

III. 考 察

GFLX はニューキノロン系の新しい抗菌薬で、嫌気性菌を含むグラム陽性菌および陰性菌に幅広く、強い抗菌力を有し、かつ経口薬であることから腸内細菌叢へ影響を及ぼす可能性が考えられる。そこで健康成人男子6例に対し、GFLX を1回300mg, 1日2回, 連続7日間経口投与し、糞便内細菌叢の変動を検討した。

まず総菌数では6例中2例が投与3日目で中程度の減少を示した。これは糞便内最優勢菌である *Bacteroidaceae* の菌数が減少したためと推定された。*Bacteroides* 以外の主要な嫌気性菌はすべての被験者で減少傾向を示したが、*Bacteroides* の菌数にあまり影響のなかった4例については、総菌数の大きな変動はみられなかった。*C. difficile* は服用前後を通じて3例から検出された。そのうち1例では服用3日目で $10^{4.7}$ CFU/g の菌数が確認されたが、服用終了後14日目で降は検出されなかった。別の1例では服用終了後14日目に、 $10^{3.6}$ CFU/g の *C. difficile* が検出されたが、服用終了後30日目には検出されなかった。また、残りの1例では服用終了後30日目に、 10^2 CFU/g の *C. difficile* が検出されたが、糞便中の毒素は検出限界以下であった。この被験者は服用前にも *C. difficile* が $10^{3.2}$ CFU/g 認められていた。健康成人でも抗菌薬の投与により *C. difficile* が出現する例が報告されているが⁹⁾、今回 *C. difficile* が出現した例では総菌数に大きな変動はなく、下痢、軟便等の症状も認められなかったことから、臨床上問題になるものとは考えられない。

一方、好気性菌群では *Enterobacteriaceae* の菌数が、服

Table 7. Effect of gatifloxacin on *Enterobacteriaceae* of volunteers*

Volunteers	Species	Before	During 3 days	After 14th days
I. T	<i>Escherichia coli</i>	7.9	—	7.3
	<i>Enterobacter agglomerans</i>	6.3	—	—
	<i>Enterobacter cloacae</i>	6.3	—	—
It. M	<i>E. coli</i>	6.3	—	—
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	—	—	6.8
	<i>E. agglomerans</i>	—	—	8.5
	<i>Citrobacter freundii</i>	—	—	6.8
	<i>Hafnia alvei</i>	—	—	6.8
K. K	<i>E. coli</i>	6.6	—	—
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6.0	—	—
	<i>E. agglomerans</i>	—	—	5.1
	<i>C. freundii</i>	—	—	5.6
	<i>H. alvei</i>	4.8	—	4.3
E. M	<i>E. coli</i>	—	—	4.3
	<i>K. pneumoniae</i>	7.1	—	—
	<i>K. oxytoca</i>	5.4	—	—
	<i>C. freundii</i>	—	—	7.1
N. S	<i>E. coli</i>	8.6	—	—
	<i>K. pneumoniae</i>	—	—	5.1
	<i>C. freundii</i>	—	—	7.1
	Gram (-) rod	—	—	4.8
H. H	<i>E. coli</i>	6.1	—	—
	<i>K. pneumoniae</i>	4.3	—	—
	<i>E. agglomerans</i>	—	—	6.7

* Log of CFU/g wet feces.

Table 8. Effect of gatifloxacin on fecal *Enterococcus* spp. of volunteers^a

Volunteers	Species	Before	During 3 days	After 14th days
I. T	<i>Enterococcus faecium</i>	6.4 ^b	—	3.4
	<i>Streptococcus</i> sp.	—	—	6.6
It. M	<i>E. faecium</i>	5.8	—	—
	<i>Enterococcus faecalis</i>	—	—	6.8
	<i>Enterococcus gallinarum</i>	—	—	6.9
	<i>Enterococcus avium</i>	—	—	6.9
	<i>Streptococcus</i> sp.	4.9	—	—
K. K	<i>E. faecalis</i>	7.1	—	—
	<i>Enterococcus durans</i>	—	—	4.3
	<i>Streptococcus bovis</i>	8.7	—	—
	<i>Streptococcus</i> sp.	7.6	—	8.6
E. M	<i>E. faecium</i>	—	—	7.0
	<i>E. faecalis</i>	—	2.3	—
	<i>E. gallinarum</i>	—	—	4.3
	<i>Lactococcus lactis</i>	—	2.8	—
	<i>Streptococcus</i> sp.	6.2	2.3	5.7
N. S	<i>E. faecium</i>	6.6	7.9	6.3
	<i>E. durans</i>	7.0	—	—
	<i>L. lactis</i>	—	—	6.3
	<i>S. bovis</i>	—	—	7.1
	<i>Streptococcus</i> sp.	7.3	—	7.3
H. H	<i>E. faecium</i>	—	—	4.3
	<i>E. faecalis</i>	—	2.3	—
	<i>E. gallinarum</i>	2.6	—	—
	<i>L. lactis</i>	—	2.8	—
	<i>Streptococcus</i> sp.	6.7	3.1	6.8

^a : Including *Streptococcus* and *Lactococcus*.^b : Log of CFU/g wet feces.

Table 9. Effect of gatifloxacin on *Bacteroidaceae* of volunteers*

Volunteers	Species	Before	During 3 days	After 14th days
I. T	<i>Bacteroides fragilis</i>	8.6	—	—
	<i>Bacteroides vulgatus</i>	9.9	8.3	9.0
	<i>Bacteroides distasonis</i>	9.0	8.2	7.6
	<i>Bacteroides caccae</i>	—	7.3	7.6
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	9.3	—	—
	<i>Bacteroides uniformis</i>	9.0	—	8.1
	<i>Prevotella ruminicola</i>	—	—	7.6
	<i>Fusobacterium mortiferum</i>	—	—	8.9
It. M	<i>B. vulgatus</i>	9.9	10.0	9.8
	<i>B. distasonis</i>	—	9.1	9.6
	<i>B. caccae</i>	8.6	—	—
	<i>Bacteroides ovatus</i>	—	9.6	—
	<i>Prevotella capillosus</i>	10.5	8.6	—
	<i>F. mortiferum</i>	8.9	—	—
	<i>Bacteroides</i> sp.	—	8.3	—
K. K	<i>B. vulgatus</i>	—	8.8	7.8
	<i>B. distasonis</i>	8.6	—	8.1
	<i>B. caccae</i>	11.0	8.3	—
	<i>P. capillosus</i>	—	9.6	8.6
	<i>Prevotella melaninogenica</i>	—	9.1	7.8
	<i>F. mortiferum</i>	—	7.3	7.5
	<i>Bacteroides</i> sp.	—	—	—
E. M	<i>B. vulgatus</i>	9.7	9.1	10.3
	<i>B. caccae</i>	—	8.9	—
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	9.2	—	9.9
	<i>B. uniformis</i>	9.5	8.9	9.1
	<i>P. ruminicola</i>	9.8	9.1	10.6
	<i>Bacteroides</i> sp.	—	—	—
N. S	<i>B. distasonis</i>	—	—	9.6
	<i>B. caccae</i>	9.5	6.1	9.4
	<i>B. ovatus</i>	8.6	—	—
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	9.6	—	—
	<i>B. uniformis</i>	—	—	9.3
	<i>Prevotella oralis</i>	—	—	10.8
	<i>P. capillosus</i>	9.3	7.9	—
H. H	<i>B. vulgatus</i>	—	9.6	—
	<i>B. caccae</i>	9.4	—	—
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	—	9.8	—
	<i>B. uniformis</i>	8.9	—	10.3
	<i>Bacteroides corrodens</i>	—	—	9.1
	<i>P. ruminicola</i>	10.0	—	9.0
	<i>Bacteroides</i> sp.	—	—	—

* Log of CFU/g wet feces.

Table 10. Detection of *C. difficile* in fecal specimens of healthy volunteers on day 30~31 after dosing with gatifloxacin

Volunteers	Total cell counts of <i>C. difficile</i> (CFU/g)	Toxigenicity of <i>C. difficile</i> (PCR method)	Toxigenic <i>C. difficile</i> in feces (PCR method)	<i>C. difficile</i> cytotoxin in feces (Cell culture method)
I. T	10 ²	+	—	—
It. M	—	n.t.	—	—
K. K	—	n.t.	—	—
E. M	—	n.t.	—	—
N. S	—	n.t.	—	—
H. H	—	n.t.	—	—

— : not detected, n.t. : not tested

用3日目にすべての被験者で検出限界以下になった。Enterococciでは服用前6例中5例から検出されたが、うち3例では服用3日目に検出限界以下になった。Staphylococciは服用前6例中5例から検出されたが、うち4例では服用3日目に検出限界以下になった。このようにGFLX服用により糞便内の嫌気性菌および好気性菌にかなりの変動が認められた。しかし、服用終了後14日目にはすべての被験者でほぼ服用前の腸内細菌叢の状態に回復した。

今回の検討では、GFLXの連続服用により一時的に腸内細菌叢の乱れが起こされたものの、服用終了後には速やかに腸内細菌叢は服用前の状態にほぼ回復し、下痢、軟便等の症状も観察されなかったことから、GFLXの腸内細菌叢に及ぼす影響はさほど大きなものではないと考えられた。

文 献

- 1) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single- and multiple dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2635~2640, 1995
- 2) 副島林造, 平井敬二: 第43回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。AM-1155, 東京, 1995
- 3) Watabe J, Mizutani J, Suzuki H, et al.: Effects of a new pyridone carboxylic acid antibacterial agents, sparfloxacin, on normal human intestinal microflora. *Microbial Ecology in Health and Disease* 4: 285~291, 1991
- 4) Kato N, C Y Ou, et al.: Identification of toxigenic *Clostridium difficile* by the polymerase chain reaction. *J. Clin. Microb.* 29 (1): 33~37, 1991
- 5) Kato N, C Y Ou, et al.: Detection of toxigenic *Clostridium difficile* in stool specimens by the polymerase chain reaction. *J. Infect. Dis.* 167 (2): 455~458, 1993
- 6) 渡辺邦友, 青木 誠, 小林とよ子, 他: BAYo9867の健康成人の腸内細菌叢に対する影響。 *Chemotherapy* 33 (S-6): 169~197, 1985

Effect of gatifloxacin on human fecal flora

Kazue Ueno[#], Kunitomo Watanabe, and Naoki Kato

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

40 Tukasa-machi, Gifu 500-8705, Japan

(*Present: Gifu College of Medical Technology)

Junko Watabe and Jun Mizutani

Research Laboratory Center,

Calpis Co., Ltd.

Gatifloxacin (GFLX) is a newly developed quinolone derivative. Fecal flora were studied in six healthy male volunteers after the oral administration of two doses of 300 mg of GFLX for seven days. Fecal samples were taken prior to and several times after administration, and quantitative and qualitative analyses of microorganisms in the feces were performed.

Counts of aerobic and anaerobic bacteria were depressed during the administration period. Total bacterial counts decreased in two of the six volunteers.

Fecal bacteria returned to their former levels within 14 days after administration.

Transient appearance of *Clostridium difficile* was observed in two volunteers.