

Balofloxacin (BLFX) の感染性腸炎起因菌

臨床分離株に対する抗菌力

麻布大学環境保健学部環境微生物学講座

福山 正文 川上久美子 須田 織江 今川 八束

(平成7年6月14日受付)

(平成7年8月4日受理)

Key words: balofloxacin, *in vitro* activity, enteric pathogens

要 旨

新規キノロン薬 Balofloxacin (BLFX) の臨床試験において分離、送付された新鮮分離株 *Shigella* spp. 43株, *Salmonella* spp. 13株, *Escherichia coli* 9株, *Vibrio cholerae* O1 4株, *Campylobacter* sp. 1株, *Aeromonas* spp. 4株, *Plesiomonas shigelloides* 3株, *Vibrio mimicus* 1株, *Vibrio cholerae* non-O1 1株の計79株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) の MIC 値と比較した。

BLFX の MIC₉₀ は, *Shigella* spp. と *Salmonella* spp. に対し 0.39 μg/ml, *E. coli* に対し 0.2 μg/ml, *Vibrio cholerae* O1 に対し 0.10 μg/ml であった。株数の少なかった *Aeromonas* spp. および *P. shigelloides* に対しそれぞれ 0.39 μg/ml, 0.05 μg/ml 以下の濃度で全株の発育を阻止した。また, *Campylobacter* sp. を除く菌株に対するニューキノロン系薬剤の抗菌力 (MIC₉₀) は CPFX が最も強く, 次いで OFLX, NFLX がほぼ同等で, 続いて BLFX であった。全ての感染性腸炎患者から分離された各薬剤の MIC₉₀ は BLFX : 0.39, CPFX : 0.05, OFLX : 0.2 および NFLX : 0.2 μg/ml であった。

序 文

balofloxacin (BLFX, 治験略号 Q-35) は中外製薬株式会社で創製されたニューキノロン系合成抗菌薬である。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し, かつ強い殺菌作用を示すことが報告されている¹⁾。また, 本剤は動物実験では腎毒性, 光毒性, 他剤併用時のけいれん誘発などの副作用を認めず, 既存類薬と比較して安全性が高いとされている²⁾。これらのことから, BLFX は感染性腸炎に対して, CPFX, NFLX や OFLX と同様にその臨床応用が期待される。

今回, 著者らは BLFX の感染性腸炎に対する有用性評価の一環として, 腸炎患者および保菌者からの新鮮分離菌³⁾ (*Shigella* spp., *Salmonella* spp.,

Escherichia coli, *Vibrio cholerae* O1, *Campylobacter jejuni*, *Aeromonas* spp., *Plesiomonas shigelloides*, *Vibrio mimicus*, *Vibrio cholerae* non-O1) に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し, すでに臨床応用されているニューキノロン剤の ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) の MIC と比較した。

材料と方法

1. 供試菌株

供試菌株は, 平成4年5月から平成6年9月までの間に全国の指定都市立伝染病院を中心として17の国公立病院において感染性腸炎患者および保菌者の糞便から分離された *Shigella* spp. 43株, *Salmonella* spp. 13株, *E. coli* 9株, *V. cholerae* O1 4株, *C. jejuni* 1株, *Aeromonas* spp. 4株, *P. shigelloides* 3株, *V. mimicus* 1株, *V. cholerae*

別刷請求先: (〒229) 相模原市淵野辺1-17-71

麻布大学循環微生物学講座 福山 正文

平成7年9月20日

ae non-O1 1株の計79株を用いた。

2. 供試薬剤

BLFX(中外製薬), CPFX(バイエルジャパン), NFLX(杏林製薬), OFLX(第一製薬)の計4薬剤を用いた。

3. MICの測定

MICの測定は原則として日本化学療法学会制定の標準法⁴⁾に準拠し,平成5年1月,2月,11月および平成6年3月の計4回に分けて行った。

1) 培地:前培養にはMueller-Hinton broth(Difco)を, MICの測定にはMueller-Hinton medium(Difco)を用いた。ただし, *Vibrio* 用にはNaClを0.5%添加し, また *Campylobacter* の測定用培地にはウマ脱繊維素血液を5%添加して用いた。

2) 菌の接種:37°C1夜(*Campylobacter* の場合は2日)培養した菌液を100倍希釈(10⁶CFU/ml)して, ミクロプランター(佐久間製作所)を用いて平板に接種した。

3) 培養:*Campylobacter* はブロス, 平板ともGas Pak Jar(BBL)の中にCampy Pak(BBL)を入れ, 微好気条件下で37°C48時間培養した。その他の菌は好気条件下で37°C18時間培養した。

4) 判定:日本化学療法学会制定の標準法⁴⁾に基づき, 5個以内のコロニーは発育陰性と判定し, MICを求めた。

成績

1. 新鮮臨床分離株のMIC分布

感染性腸炎患者および保菌者由来新鮮臨床分離株に対する各薬剤のMIC分布をFig. 1~4に示した。

1) *Shigella* spp. (Fig. 1)

Shigella spp. は菌種間で各薬剤のMICに著明な相違が認められなかったため, *Shigella* spp. 43株(*S. sonnei* 22株, *S. dysenteriae* 13株, *S. flexneri* 5株および *S. boydii* 3株)としてまとめ, そのMIC分布を比較した。BLFXのMIC分布は0.05~1.56 μ g/mlであり, MIC₉₀値は0.39 μ g/mlであった。CPFX, NFLX, OFLXのMIC₉₀値と比較するとNFLXとOFLXは0.20 μ g/mlで1管, CPFXは0.05 μ g/mlで3管劣っていた。なお,

Fig. 1 Susceptibility distribution of *Shigella* spp. (43 isolates)

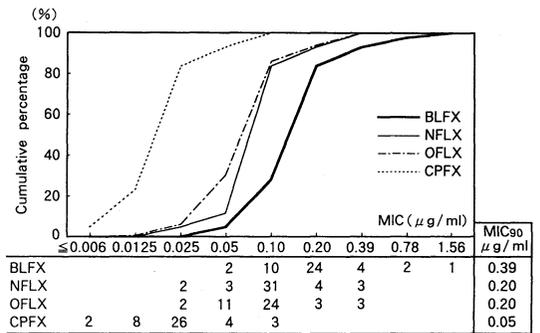
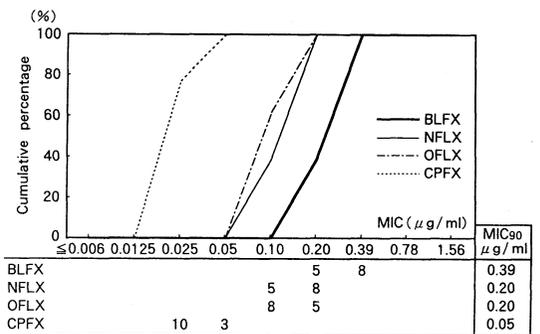


Fig. 2 Susceptibility distribution of *Salmonella* spp. (13 isolates)

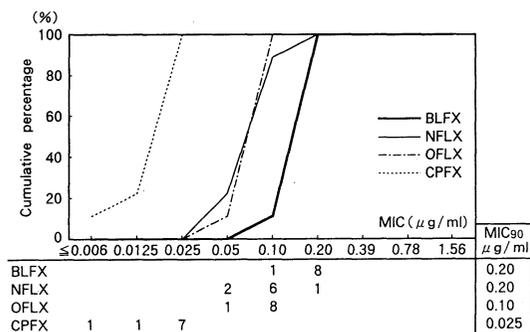


対照薬剤との比較では, MIC分布は一峰性のピークを示し, そのピーク値はBLFX:0.2, CPFX:0.025, NFLXとOFLX:0.1 μ g/mlであり, 抗菌力の強さはCPFX>NFLX・OFLX>BLFXの順であった。

2) *Salmonella* spp. (Fig. 2)

Salmonella spp. 13株に対するBLFXのMIC分布は0.20~0.39 μ g/mlであり, MIC₉₀値は0.39 μ g/mlであった。CPFX, NFLX, OFLXのMIC₉₀値と比較すると, NFLXとOFLXは0.20 μ g/mlで1管, CPFXは0.05 μ g/mlで3管劣っていた。なお, 対照薬剤との比較ではMIC分布は一峰性のピークを示し, そのピーク値はBLFX:0.39, CPFX:0.025, NFLX:0.2およびOFLX:0.1 μ g/mlであり, CPFX>OFLX>NFLX>BLFXの順であった。

3) 病原大腸菌 (Fig. 3)

Fig. 3 Susceptibility distribution of *E. coli* (9 isolates)

E. coli 9株に対するBLFXのMIC分布は0.10~0.20 $\mu\text{g/ml}$ であり、MIC₉₀値は0.20 $\mu\text{g/ml}$ であった。CPFV, NFLX, OFLXのMIC₉₀値と比較すると、NFLXとは0.20 $\mu\text{g/ml}$ で同等であったが、OFLXは0.10 $\mu\text{g/ml}$ で1管、CPFVは0.025 $\mu\text{g/ml}$ で3管劣っていた。なお、対象薬剤との比較ではMIC分布は一峰性のピークを示し、そのピーク値はBLFX:0.20, CPFV:0.025, NFLXとOFLX:0.10 $\mu\text{g/ml}$ であり、CPFV>NFLX・OFLX>BLFXの順であった。

4) *Vibrio* spp.

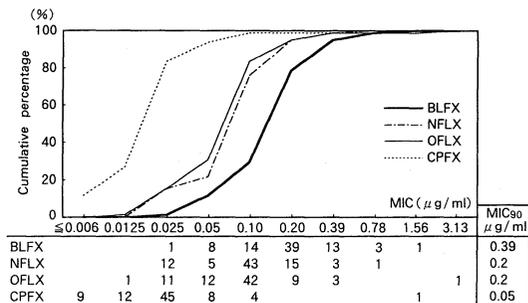
V. cholerae O1 4株に対するBLFXのMIC分布は0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$ で、MIC₉₀値は0.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC₉₀値を比較すると、NFLXとOFLXでは0.025 $\mu\text{g/ml}$ で2管、CPFVでは0.0125 $\mu\text{g/ml}$ で3管劣っていた。*V. cholerae* non-O1 1株に対するBLFXのMICは0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。OFLXとNFLXでは0.025 $\mu\text{g/ml}$ で1管、CPFVは0.0125 $\mu\text{g/ml}$ で2管劣っていた。*V. mimicus* 1株に対するBLFXのMICは0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。OFLXでは0.2 $\mu\text{g/ml}$ で2管、NFLXとCPFVは0.1 $\mu\text{g/ml}$ で3管劣っていた。

5) その他の腸炎由来菌

Aeromonas spp. 4株に対するBLFXのMIC分布は0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、MIC₉₀値は0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC₉₀値を比較すると、NFLXとOFLXでは0.20 $\mu\text{g/ml}$ で1管、CPFVでは0.05 $\mu\text{g/ml}$ で3管劣っていた。

P. shigelloides 3株に対するBLFXのMIC分

Fig. 4 Susceptibility distribution of clinical isolates (79 isolates)



布は0.025~0.05 $\mu\text{g/ml}$ であり、MIC₉₀値は0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC₉₀値を比較すると、NFLXとOFLXでは0.025 $\mu\text{g/ml}$ で1管、CPFVは0.006 $\mu\text{g/ml}$ で3管劣っていた。

2. 全菌株に対するBLFXのMIC (Fig. 4)

感染性腸炎患者、保菌者由来の新鮮分離株79株に対するMICの成績をFig. 4に示した。BLFXのMIC分布は0.025~1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、MIC₉₀値は0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。対照薬剤のMIC分布およびMIC₉₀値はそれぞれCPFV:≤0.006~1.56 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$, NFLX:0.025~0.78 $\mu\text{g/ml}$, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ およびOFLX:0.0125~3.13 $\mu\text{g/ml}$, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。BLFXの抗菌力をCPFV, NFLX, OFLXのMIC₉₀値と比較すると、NFLXとOFLXでは0.20 $\mu\text{g/ml}$ で1管、CPFVでは0.05 $\mu\text{g/ml}$ で3管劣っていた。

考 察

ニューキノロン系抗菌剤のBLFXの感染性腸炎患者、保菌者由来新鮮分離株79株(*Shigella* spp. 43株, *Salmonella* spp. 13株, *E. coli* 9株, *V. cholerae* O1 4株, *C. jejuni* 1株, *Aeromonas* spp. 4株, *P. shigelloides* 3株, *V. mimicus* 1株, *V. cholerae* non-O1 1株)に対する抗菌力を既知ニューキノロン剤CPFV, NFLX, OFLXと比較した。抗菌力の強さはCPFV>OFLX>NFLX>BLFXの順であり、1管から3管劣っていた。それを主たる腸炎起因菌と比較すると、*Shigella* spp. と *Salmonella* spp. ではCPFVより3管、NFLXとOFLXより1管劣っていた。*E. coli* ではCPFVより3管、OFLXより1管劣つ

ていたが、NFLX とは同等であった。V. cholerae O1ではCPFX より3管、NFLX とOFLX より1管劣っていた。その他の腸炎起因菌に対しても各供試薬剤に対し1管から3管劣っていた。

以上の成績からBLFXは他のニューキノロン系抗菌剤に比べMIC値は劣るものの、腸炎起因菌に対するMIC₉₀値は0.39 μ g/mlと良好な抗菌力を有している。また臨床的には他のニューキノロン系抗菌剤と同等の効果を示していることから³⁾臨床応用の期待される薬剤であると考えられる。

本研究はQ-35研究会、感染性腸炎研究班—世話人川崎市立川崎病院入交昭一郎院長—として行われた。研究班の組織は他に報告される臨床成績の論文に示す通りである。なお、本論文の要旨は第68回日本感染症学会総会(1994)で報告した。

文 献

- 1) Ito, T., Otsuki, M. & Nishino, T.: In vitro antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. Antimicrob. Agents Chemother., 36: 1708—1714, 1992.
- 2) Marutani, K., Matsumoto, M., Otabe, Y., Nagamuta, M., Tanaka, K., Miyoshi, A., Hasegawa, T., Nagano, H., Matsumoto, F. & Ueda, Y.: Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with longwavelength UV light. Antimicrob. Agents Chemother., 37: 2217—2223, 1993.
- 3) 小花光夫, 他 (17施設): 感染性腸炎に対するBalofloxacinの臨床的研究および感染性腸炎患者における糞便中薬剤濃度と腸内細菌叢の検討。感染症誌, 69: 991—1006, 1995.
- 4) 五島瑛智子, 徐慶一郎, 河喜多龍祥, 小酒井望, 三橋 進, 西野武志, 大沢伸孝, 田波 洋: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy, 29: 76—79, 1981.

In Vitro Antibacterial Activity of Balofloxacin (BLFX) against Isolates from Patients with Bacterial Enteritis

Masafumi FUKUYAMA, Kumiko KAWAKAMI, Oriie SUDA & Yatsuka IMAGAWA
College of Environmental Health, Azabu University

In vitro antibacterial activity of balofloxacin (BLFX), a newly developed fluoroquinoline, was compared with that of norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX) and ciprofloxacin (CPFX). Bacterial strains used in this experiment were freshly isolated from patients with infectious enteritis just before BLFX therapy. The isolates were 43 strains of *Shigella* spp., 13 strains of *Salmonella* spp., 9 strains of *Escherichia coli*, 4 strains of *Vibrio cholerae* O1, 1 strain of *Campylobacter* sp., 4 strains of *Aeromonas* spp., 3 strains of *Plesiomonas shigelloides*, 1 strain of *Vibrio mimicus* and 1 strain of *Vibrio cholerae* non-O1.

MIC₉₀ of BLFX against 43 strains of *Shigella* spp., 13 strains of *Salmonella* spp. and 9 strains of *E. coli* were 0.39, 0.39, 0.2 μ g/ml, respectively. All strains of *Aeromonas* spp. and *P. shigelloides* were inhibited by the concentrations under 0.39 and 0.05 μ g/ml. MIC₉₀ of BLFX, NFLX, OFLX and CPFX against a total of 79 strains were 0.39, 0.2, 0.2 and 0.05 μ g/ml, respectively.