

原 著

ミノサイクリンとシプロフロキサシンの
抗酸菌に対する抗菌活性

新井俊彦・小松貞男

慶応義塾大学医学部微生物学教室

青 柳 昭 雄

国立療養所東埼玉病院

受付 昭和 60 年 2 月 18 日

ANTIMYCOBACTERIAL ACTIVITIES OF MINOCYCLINE AND CIPROFLOXACIN

Toshihiko ARAI*, Sadao KOMATSU, and Teruo AOYAGI

(Received for publication February 18, 1985)

We determined the minimal inhibitory concentrations (MIC) of minocycline and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. xenopi* and *M. nonchromogenicum* in Dubos' medium in comparison with those of the commonly used antibiotics; streptomycin, amikacin, ampicillin, cephalexin, erythromycin, tetracycline, chloramphenicol and pipemidic acid. Taking MIC of streptomycin, one of the first choice drugs for tuberculosis, as the effective standard, streptomycin, amikacin, minocycline and ciprofloxacin were thought to be effective against *M. tuberculosis* and *M. bovis*. And amikacin and minocycline were effective for their high antibacterial activities, and ciprofloxacin was effective for the absence of the resistant strains. Ampicillin, minocycline and ciprofloxacin were thought to be effective against *M. intracellulare*, *M. gordonae* and *M. xenopi*. And ciprofloxacin had the highest antibacterial activity. Amikacin, minocycline and ciprofloxacin were thought to be effective against *M. kansasii*, *M. fortuitum* and *M. nonchromogenicum*. And minocycline and ciprofloxacin had higher antibacterial activities than other drugs.

Since mycobacteria grow intracellularly and cause granulomatous inflammation, *in vitro* results may not directly agree with the clinical effectiveness. But we found at least *in vitro* that minocycline and ciprofloxacin could be effective against mycobacteria located extracellularly, and that minocycline could be a little more effective than streptomycin.

Keywords: Mycobacteria, Antibiotic susceptibility, Minocycline, Ciprofloxacin

キーワード: 抗酸菌, 薬剤感受性, ミノサイクリン, シプロフロキサシン

* From the Department of Microbiology, Keio University, School of Medicine, Shinjuku-ku, Tokyo 160 Japan.

緒 言

ミノサイクリンはベータ・ラクタム剤の多用によって耐性化傾向の著しい一般細菌に広く抗菌活性をもつ薬剤として注目されつつある^{1) 2)}。一方、シプロフロキサシンは最近開発されたピリドン・カルボン酸系の合成抗菌剤で、本系統の薬剤の中では一般細菌に対して、*in vitro*の抗菌活性が最も強い。

我々は、既に抗結核剤以外の主要抗生物質の非定型抗酸菌臨床分離株に対する *in vitro* での抗菌活性を調べて報告したが³⁾、今報では、被験菌として結核菌も加え、臨床分離株数も増やして、前試験に使用した薬剤に加えて、テトラサイクリンに代って繁用されるようになったミノサイクリン、抗菌活性が大きく改善されたピリドン・カルボン酸系抗菌剤シプロフロキサシンと同系統の常用剤ピペミド酸、アミノ配糖体抗生物質で一般細菌感染に繁用されているアミカシンの抗菌活性を調べた。

材料および方法

菌株：*Mycobacterium tuberculosis* および *M. intracellulare* の臨床分離株は国立療養所東埼玉病院で患者喀痰から分離されたものである。*M. kansasii* は国立療養所東京病院より分与を受けた。また、*M. bovis* は国立予防衛生研究所結核室より分与を受けたものである。*M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. xenopi* および *M. nonchromogenicum* は東埼玉病院、東京病院および千葉県衛生研究所で分離された菌株である。これらの臨床分離株は、小川培地で増殖し、 -80°C で保存したか、小川培地で継代保存したものである。

薬剤感受性試験：上記の菌株を Dubos 培地（栄研）に 37°C 1～2 週間培養する。これを同じ培地で 100 倍に希釈し、各種薬剤の 2 倍階段希釈液を含む Dubos 培地に 1/50 量接種し、 37°C で培養し、毎週菌の発育を調べた。最小発育阻止濃度（MIC）は、肉眼的に菌の発育がみられない最小薬剤濃度で表現した。被験薬剤としては、streptomycin sulfate (SM)（明治製薬）、amikacin sulfate (AMK)（萬有製薬）、sodium ampicillin (ABPC)（萬有製薬）、cephalexin (CEX)（萬有製薬）、erythromycin (EM)（塩野義製薬）、tetracycline (TC)（日本レダリー）、minocycline hydrochloride (MINO)（日本レダリー）、chloramphenicol (CP)（三共）、pipemidic acid trihydrate (PPA)（大日本製薬）および ciprofloxacin (CPFX)（バイエル薬品）を用いた。

成 績

被験菌株は、*M. tuberculosis*, *M. intracellulare* および *M. kansasii* 各 20 株、および *M. bovis* 5 株、

M. fortuitum 4 株、*M. gordonae* 3 株、*M. xenopi* 5 株および *M. nonchromogenicum* 3 株合せて 20 株の計 80 株である。これらの菌株に対する各薬剤の 1, 2, 3 週間培養後の MIC を求めた。このうち、成績の比較的安定している 2 週間後の MIC を各菌種ごとに表にまとめて示した。

M. tuberculosis では、CPFX の MIC は 1 峰性の分布を示したが、その他の全ての薬剤の MIC は 2 峰性の分布を示し、これらの薬剤に対する耐性菌の存在を示唆した。*M. bovis* は、菌株数が少なく傾向をみることはできなかったが、*M. tuberculosis* と同じ薬剤感受性をもつことが示唆された。

M. intracellulare では、ABPC の MIC が比較的 low かった。また、CPFX の MIC で、差は少ないが 2 峰性の分布がみられた。*M. kansasii* では、一般にどの薬剤の MIC も *M. tuberculosis* や *M. intracellulare* よりも高い傾向がみられた。また、AMK, MINO および CPFX の MIC は 1 峰性の分布であった。

この他の菌種は菌株数が少ないが、*M. fortuitum* と *M. nonchromogenicum* は *M. kansasii* と同じ薬剤感受性であることが示唆され、また、*M. gordonae* と *M. xenopi* は *M. intracellulare* と同じ薬剤感受性であることが示唆された。

MINO の MIC は、*M. tuberculosis* では $0.1 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の群と $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の群に分かれ、その他の菌種でも $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で、現在繁用されている薬剤中では比較的 low かった。また CPFX の MIC は、*M. intracellulare* で、 $0.4 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$ と $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分かれたが、後者の株は少なかった。*M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. xenopi* および *M. nonchromogenicum* では MIC が、 $3.13 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以上の株もみられたが、*M. tuberculosis* および *M. intracellulare* を含むその他の菌種では $1 \mu\text{g/ml}$ 以下の株が多かった。

考 察

抗酸菌、特に非定型抗酸菌の抗菌剤感受性は抗結核剤を中心に調べられており、一般の抗菌剤に対する感受性に関する文献は少なかった。そこで、我々は、臨床分離非定型抗酸菌に対する一般細菌に用いられている代表的抗生物質の抗菌活性を調べて報告した³⁾。しかし、最近 TC に代って MINO が特に注目されており、また、新しいピリドン・カルボン酸系の薬剤が開発されつつあるので、その代表として CPFX を取り上げて、これらの薬剤の臨床分離抗酸菌株に対する抗菌活性を調べた。

一般細菌に対する抗菌剤には化学的に不安定なものもあり、それらは作製過程に加熱操作のある小川培地に添加することができない。しかも、小川培地では肉眼的に

Table. Distribution of MICs of Various Drugs against Clinically Isolated Strains of Mycobacteria

Mycobacteria	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ in Dubos' medium at 37°C for 2 weeks)												
		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>M. tuberculosis</i>	SM		1	1	3	6	1	2	1				2	3
	AMK	3		3	4	5		1			1	1		2
	ABPC				1	1		1	3	2	5	1	4	2
	CEX			2		1								17
	EM		1	2	1			1				2	2	11
	TC			3	2	1	3	6	1			1	1	
	MINO	1	2	2	4	2	3	2		2	1	1		
	CP						2		2	5	7			4
	PPA									1			2	17
	CPFX			5	6	3	3	2	1					
	<i>M. bovis</i>	SM	1			3	1							
AMK		1			2	2								
ABPC					1			2			2			
CEX			1	1				2						1
EM								1			1		1	1
TC			1					3	1					
MINO						3	2							
CP				1						1	2		1	
PPA														5
CPFX			1		2	2								
<i>M. intracellulare</i>		SM					1		3	3	3	4	6	
	AMK			1		1		2	3	1	2	7	2	1
	ABPC			2		3		4	9	1	1			
	CEX				1			1	2	1	2	1	2	8
	EM				1			1	1	2	2	1	2	10
	TC					1			2	1	12	4		
	MINO			1				1	5	3	10			
	CP									1		1	1	17
	PPA											1	3	16
	CPFX				3	11	4		1	1				
	<i>M. kansasii</i>	SM								2	10	5	2	
AMK							1	1	3	11	4			
ABPC									1		3	5	1	10
CEX							1							19
EM								1		1	3	4	10	1
TC								1			2	17		
MINO								2	7	11				
CP														20
PPA														20
CPFX					1	1	6	7	4	1				

発育を確認するのに長期間を要する。そこで、薬剤添加後に加熱操作がなく、比較的発育がやくみられるDubos培地を用いた。しかし、この液体培地では、薬剤によっては、培養日数を延ばすとMICが上昇するものがある³⁾。そこで、いずれの菌種でも判定できることで2週間培養後のMICで各菌種の菌株の薬剤感受性を比較した。したがって、この値は小川培地で求められたMICと直接比較できない。そこで、代表的抗結核剤であるSMのMICを求めて、これによって相対的に小川培地での成績と比較できるようにした。

また、SMは結核症の第一次選択剤の一つである。即ち、SM感受性*M. tuberculosis*株には有効である。したがって、我々の方法で得られたSM感受性*M. tuberculosis*株には*in vivo*でも有効であると考えられる。そこで、このSM感受性*M. tuberculosis*株に対するSMのMICを基準にして各薬剤の各種抗酸菌に対する

MICをみることになる。

M. tuberculosis および *M. bovis* は、SMおよびAMKには、耐性株もあるが多くの株は感受性であり、AMKはSMより抗菌活性がよかった。MINOはAMKと同程度に抗菌活性があり、耐性菌もあるがそのMICはかなり低かった。また、CPFXはSMと同程度の抗菌活性をもち、しかも耐性菌株はみられなかった。TCはややMINOより劣り、EMには耐性菌が多かった。ABPCおよびCEXにはごく少数の感受性株もあったが、多くは耐性株であり、CPおよびPPAのMICもかなり高かった。したがって、*in vitro*の抗菌活性のみでみる限り、SM、AMK、MINOおよびCPFXが使用可能な抗菌活性をもっており、抗菌活性ではAMKあるいはMINOが優れており、耐性菌株の無いことではCPFXが優れていると考えられた。

M. intracellulare, *M. gordonae* および *M. xe-*

Table Continued. Distribution of MICs of Various Drugs against Clinically Isolated Strains of Mycobacteria

Mycobacteria	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ in Dubos' medium at 37°C for 2 weeks)												
		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>M. fortuitum</i>	SM													4
	AMK						1			1	1	1		
	ABPC													4
	CEX													4
	EM													4
	TC										3		1	
	MINO								2	2				
	CP													4
	PPA												1	3
CPFX							2	1		1				
<i>M. gordonae</i>	SM		1				2							
	AMK		1			1	1							
	ABPC				1		1						1	
	CEX		1										2	
	EM							1		1			1	
	TC				1		1			1				
	MINO			1			1		1					
	CP						1						1	1
	PPA												1	2
CPFX				1		1		1						
<i>M. xenopi</i>	SM			1					1			2	1	
	AMK				1			1				3		
	ABPC		1					1	3					
	CEX					1								4
	EM				1						1			3
	TC				1					1	1	1	1	
	MINO		1						1	2	1			
	CP							1						4
	PPA												1	4
CPFX			1			1	3							
<i>M. nonchromogenicum</i>	SM								1	1	1			
	AMK													
	ABPC						3			1	1			1
	CEX													3
	EM										1		1	
	TC									2				1
	MINO							1		2				
	CP												1	2
	PPA													3
CPFX								1	1				1	

nopi はむしろ SM の MIC の高い株が多く ABPC の MIC はそれに比べて低かった。MINO および CPFX の MIC は *M. tuberculosis* に対するものとかかわらなかった。したがって、これらの菌種には ABPC, MINO および CPFX が使用可能な抗菌活性をもち、特に CPFX が優れていると考えられた。

M. kansasii, *M. fortuitum* および *M. nonchromogenicum* には、AMK, MINO および CPFX が使用可能な抗菌活性をもち、特に MINO および CPFX が優れていると考えられた。

抗酸菌は細胞内増殖性の細菌である。したがって、*in vitro* での薬剤の抗菌活性は必ずしも *in vivo* での有効性と直接結び付けることができない。しかし、少なくとも MINO は SM 以上に組織や動物細胞内への移行性のよい薬剤であるから、SM と同程度に有効であれば、臨床的にも充分有効であるのではないかと考えられる。一

方、ピリドン・カルボン酸系薬剤の組織・細胞内移行性については、他剤と比較できる成績はないが、この系統の薬剤の中では CPFX が最も組織移行性がよい (Zeiler, H. J., Foerster, D. 私信) と考えられている。したがって、CPFX は抗酸菌感染症に有効な可能性があり、少なくとも、開放性で、細胞外に出た菌に対しては、殆んど菌種に対して有効であると期待できることがわかった。

結 論

臨床分離抗酸菌: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. gordonae*, *M. xenopi* および *M. nonchromogenicum* 菌株に対する MINO および CPFX の MIC をいろいろな系統の繁用抗菌剤と比較しながら Dubos 培地中で調べた。結核症の第一次選択剤の一つである SM の

MICを基準にして考えると、*M. tuberculosis* と *M. bovis* には SM, AMK, MINO および CPFY が使用可能な抗菌活性をもち、抗菌活性では AMK あるいは MINO が、耐性菌の無いことでは CPFY が優れていると考えられた。*M. intracellulare*, *M. gordonae* および *M. xenopi* には ABPC, MINO および CPFY が使用可能な抗菌活性をもち、特に CPFY が優れていると考えられた。*M. kansasii*, *M. fortuitum* および *M. nonchromogenicum* には AMK, MINO および CPFY が使用可能な抗菌活性をもち、特に MINO および CPFY が優れていると考えられた。

抗酸菌は細胞内増殖性の細菌であるから、*in vitro* の結果は直接臨床上有効であることを意味しない。しか

し、CPFY は少なくとも細胞外の抗酸菌には有効であり、MINO は SM と同程度には有効である可能性が示唆された。

文 献

- 1) 新井俊彦, 鈴木恵三: 最近の尿路感染症, 特に急性膀胱炎を中心として分離される細菌とその薬剤感受性, *Jpn J Antibiotics*, 36: 2750, 1983.
- 2) 新井俊彦: 臨床分離セフェム系抗生剤耐性ブドウ球菌の薬剤感受性, *Jpn J Antibiotics*, 38: 199, 1985.
- 3) 新井俊彦, 小松貞男, 永富鳳一: 臨床分離非定型抗酸菌株の主要抗生物質感受性, *結核*, 57: 239, 1982.