

短 報

新たに開発されたニューキノロン系薬剤 Fleroxacin,
Lomefloxacin および Sparfloxacin の結核菌に
対する *in vitro* 抗菌活性

河原 伸 ・ 神坂 謙 ・ 多田 敦彦
仲田 浩之 ・ 三島 康男 ・ 吉本 静雄
松山 恒男 ・ 木畑 正義

国立療養所南岡山病院内科

永 礼 旬

同 研究検査科

受付 平成2年10月25日

IN VITRO ACTIVITIES OF NEWLY DEVELOPED QUINOLONES,
FLEROXACIN, LOMEFLOXACIN AND SPARFLOXACIN
AGAINST *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Shin KAWAHARA*, Ken KAMISAKA, Atsuhiko TADA, Hiroshi NAKADA,
Yasuo MISHIMA, Shizuo YOSHIMOTO, Tsuneo MATSUYAMA,
Masayoshi KIBATA and Jun NAGARE

(Received for publication October 25, 1990)

In vitro antituberculous activities of three newly developed quinolones, fleroxacin (FLRX, AM-833), lomefloxacin (LFLX) and sparfloxacin (SPFX, AT-4140) were evaluated in comparison to that of ofloxacin (OFLX) using *M. tuberculosis* strains isolated from patients and the Ogawa egg medium.

SPFX was apparently more active than OFLX, but both FLRX and LFLX were less active. SPFX inhibited completely the growth of all 20 strains of *M. tuberculosis* isolated from patients who were not previously treated with OFLX in a concentration of 1.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$. However, this agent inhibited the growth of only 4 strains (28.6%) of 14 OFLX-resistant *M. tuberculosis* in a concentration of 1.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, suggesting a partial cross-resistance between SPFX and OFLX.

Key words : New quinolones, Ofloxacin,
Fleroxacin, Lomefloxacin, Sparfloxacin, *In vitro* antituberculous activity

キーワードズ : ニューキノロン系薬剤, オフロキサシン,
フレロキサシン, ロメフロキサシン, スパルフロキサシン, 試験管内抗結核菌作用

* From the National Sanatorium Minami Okayama Hospital, Department of Internal Medicine, Tsukubo-gun, Okayama 701-03 Japan.

ニューキノロン系薬剤は、幅広い抗菌スペクトル、強力な抗菌活性、代謝安定性、良好な組織移行性などの特徴を有し臨床的に有用性が確認されているが、近年その研究開発の進歩は目ざましく、多くのニューキノロン系薬剤が誕生しつつある。現在市販されているニューキノロン系薬剤 norfloxacin, ofloxacin (OFLX), enoxacin, ciprofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFLX), tosfloxacin のうち OFLX, CPFX は一般細菌のみならず種々の病原抗酸菌に対しても強い *in vitro* 抗菌活性を有することがすでに報告されている¹⁾⁻⁵⁾。そこで、今回われわれは新たに開発された3種のニューキノロン系薬剤 fleroxacin (FLRX, AM-833), LFLX および sparfloxacin (SPFX, AT-4140) の結核菌に対する *in vitro* 抗菌活性を OFLX のそれと比較検討したので報告する。

FLRX, LFLX および SPFX の化学構造式は Fig. に示す。OFLX は第一製薬, FLRX は杏林製薬, LFLX は塩野義製薬, SPFX は大日本製薬よりそれぞれ純末の形で受領し薬剤感受性試験に使用した。

薬剤感受性試験を行うにあたって、まずそれぞれの薬剤力価 100mg を 0.1N NaOH 3ml・滅菌精製水 7ml で溶解した後、滅菌精製水で希釈し、1%小川培地に添加し、5, 2.5, 1.25, 0.63 μ g/ml 含有小川培地を作製した。患者の喀痰より分離された結核菌株は小川培地において 37°C, 2~3 週間培養した後、発育した集落を採取しガラス玉入りコルペン中で振盪均一化し、これに滅菌精製水を加え 2mg/ml 濃度の浮遊液を作製した。そしてマイクロピペットを用いて浮遊液 0.025ml (菌量 0.05mg) ずつを種々の濃度の薬剤を含む小川培地に接種した。抗菌力の評価は菌株接種 3~4 週間後、薬剤を含まない小川培地での発育を対照として発育阻止状況を観察して行った。すなわち、5個以下の集落しか観察されなかった場合は菌の発育は完全に阻止されたと判定

し、対照と同様の菌の発育が観察された場合は感受性なしと判定した。

まず、長期間のニューキノロン系薬剤投与がなされていない患者の喀痰より分離された結核菌に対する OFLX, FLRX, LFLX および SPFX の *in vitro* 抗菌活性を完全発育阻止濃度と比較したものを Table 1. に示す。OFLX は 2.5 μ g/ml 以上の濃度において 20 株中 20 株 (100%), 1.25 μ g/ml の濃度においては 20 株中 10 株 (50%) の発育を完全に阻止したが、0.63 μ g/ml の濃度では発育を完全に阻止するには至らなかった。これに対し、FLRX は 5 μ g/ml の濃度において 20 株中 14 株 (70%) の発育を完全に阻止したが、2.5 μ g/ml の濃度においては 20 株中わずかに 1 株 (5%) の発育を阻止しえたにすぎず、また LFLX は 5 μ g/ml の濃度においてさえ菌の発育を完全に阻止することはなく、両剤の結核菌に対する *in vitro* 抗菌活性は OFLX に比しかなり劣るものと思われた。

一方、SPFX は 1.25 μ g/ml 以上の濃度において 20 株中 20 株 (100%), 0.63 μ g/ml の濃度においても 20 株中 17 株 (85.0%) の発育を完全に阻止しており、SPFX の結核菌に対する *in vitro* 抗菌活性は OFLX よりもさらに良好なものと思われた。

次に、OFLX の投与が長期間なされたにもかかわらず持続的に排菌停止が得られなかった難治性肺結核患者の喀痰から分離された菌株のうち OFLX 2.5 μ g/ml に感受性を示さない菌株を OFLX 耐性株と定義し、これに対する FLRX, LFLX および SPFX の *in vitro* 抗菌活性について検討した (Table 2.)。

OFLX 耐性株は FLRX および LFLX に対しては 5 μ g/ml の濃度においてさえ感受性を示さなかったが、SPFX は 5, 2.5, 1.25 μ g/ml の濃度で 14 株中それぞれ 11 株 (78.6%), 7 株 (50%), 4 株 (28.6%) の発育を完全に阻止した。しかし、SPFX は前述のごと

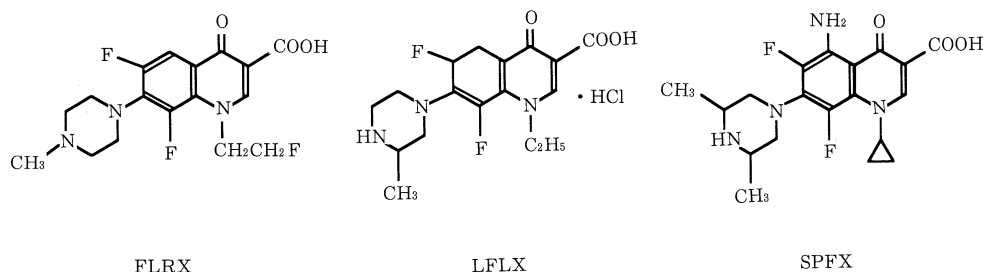


Fig. Chemical structure of fleroxacin (FLRX), lomefloxacin (LFLX) and sparfloxacin (SPFX)

Table 1. Comparison of *In Vitro* Antituberculous Activities of Ofloxacin (OFLX), Fleroxacin (FLRX), Lomefloxacin (LFLX) and Sparfloxacin (SPFX)

Agent	No. of strains tested	No. of strains showing growth				
		Concentration of agent ($\mu\text{g/ml}$)				
		5	2.5	1.25	0.63	0
OFLX	20	0	0	10	20	20
FLRX	20	6	19	20	20	20
LFLX	20	20	20	20	20	20
SPFX	20	0	0	0	3	20

く $1.25\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度において長期間のニューキノロン系薬剤投与がなされていない肺結核患者から分離されたすべての菌の発育を完全に阻止したことより、OFLX と SPFX の間には部分的ながら交叉耐性が存在するものと思われた。

SPFX の臨床第一相試験の成績⁶⁾によれば、100, 200 および 400mg の空腹時単回投与時の血中濃度は投与4時間後にそれぞれ 0.38, 0.63, $1.27\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し、消失半減期は約16時間であるが、血中濃度曲線下面積は OFLX のそれにほぼ匹敵する結果と思われる。また、200mg 1日2回連続経口投与で得られる血中濃度は約 $1.2\sim 1.8\mu\text{g/ml}$ である⁶⁾⁷⁾。したがって、慢性気道感染症患者を対象とした SPFX の喀痰濃度が血中濃度のほぼ $1\sim 1.8$ 倍である⁸⁾⁹⁾ ことを考慮すると、OFLX との間には部分的な交叉耐性があるとはいえ、SPFX は OFLX 耐性難治性肺結核に対しても臨床効果がかなり期待出来るように思われる。

文 献

- 1) Tsukamura, M. : *In vitro* antimycobacterial activity of a new antibacterial substance DL-8280—Differentiation between some species of mycobacteria and related organisms by the DL-8280 susceptibility test, *Microbiol Immunol*, 27 : 1129–1132, 1983.
- 2) 新井俊彦, 小松貞男, 青柳昭男 : ミノサイクリンとシプロキサンの抗酸菌に対する抗菌活性, *結核*, 60 : 293–297, 1985.

Table 2. *In Vitro* Activities of Fleroxacin (FLRX), Lomefloxacin (LFLX) and Sparfloxacin (SPFX) Against Ofloxacin-Resistant Strains of *Mycobacterium tuberculosis*

Agent	No. of strains tested	No. of strains showing growth				
		Concentration of agent ($\mu\text{g/ml}$)				
		5	2.5	1.25	0.63	0
FLRX	14	14	14	14	14	14
LFLX	14	14	14	14	14	14
SPFX	14	3	7	10	14	14

- 3) 東村道雄, 水野松司, 外山春雄 : Ofloxacin, Ciprofloxacin および Norfloxacin の抗酸菌発育阻止作用の比較, *結核*, 61 : 453–459, 1986.
- 4) 斎藤 肇, 佐藤勝昌, 富岡治明他 : 諸種抗酸菌に対する norfloxacin, ofloxacin および ciprofloxacin の *in vivo* 並びに *in vitro* 抗菌活性, *結核*, 61 : 287–294, 1987.
- 5) 河原 伸, 神坂 謙, 多田敦彦他 : new quinolone 系薬剤 ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin の抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌力, *日胸*, 94 : 954–959, 1990.
- 6) AT-4140 概要, 大日本製薬株式会社.
- 7) Kanamaru, M., Nakashima, M., Uematsu, T. et al. : Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140 in healthy volunteers. 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Los Angeles, Oct 23–26, 1988.
- 8) Hara, K., Kaku, M., Koga, H. et al. : *In vitro* activity of sparfloxacin (AT-4140) against major clinical pathogens and its penetration into sputum. 30th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Atlanta, Oct 21–24, 1990.
- 9) Oishi, K., Matsumoto, K., Nagatake, T. et al. : *In vitro* activity and pharmacokinetics of sparfloxacin : A therapeutic potential in the lower respiratory tract infections. 30th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Atlanta, Oct 21–24, 1990.