キノロン感性抗酸菌に対する諸種キノロン剤 の最小発育阻止濃度の比較

¹⁾国立療養所南岡山病院内科, ²⁾同 臨床検査科

河原 伸¹⁾ 永礼 旬²⁾ 北野 裕子²⁾

(平成6年1月24日受付)

(平成6年3月8日受理)

Key words: mycobacteria, quinolones, MIC

本邦においてキノロン剤は各種感染症治療薬の中で重要な位置を占めているが, ofloxacin (OFLX)をはじめとする一部のキノロン剤が諸種抗酸菌に対して良好な *in vitro* 抗菌活性を有する^{1)~3)}ことが知られており, またその臨床効果についてもすでに一定の評価がなされている⁴⁾⁵⁾。そこで, 今回著者らは現在市販されている8種のキノロン剤のうちのいずれが臨床的に抗酸菌治療薬として有用であるかを推測すべく *in vitro* 抗酸菌活性について比較検討した。

検討薬剤は norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX), fleroxacin (FLRX), sparfloxacin (SPFX) の8剤で, 抗酸菌のうちキノロン感性と考えられている *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum*^{1)~3)} の基準株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を東村の“actual count 法”⁶⁾を用いて測定した。すなわち, まずそれぞれの薬剤力価100mg を0.1N NaOH で溶解し, 滅菌精製水で希釈した後, 1%小川培地に添加し, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.32, 0.16, 0.08 μ g/ml 含有小川培地を作製した。次に, 小川培地で発育した集落を採取し, ディスパーサチューブでミキシング後1時間静置し, 粗大菌塊を沈澱させ上清2mg/ml 濃度の浮遊液を作製した。そして, この菌

液を10倍希釈し $10^0 \sim 10^{-6}$ までの菌液を作製し, マイクロビペットを用いて各菌液0.02ml を種々の濃度の薬剤含有小川培地に接種した。MIC の判定は *M. tuberculosis* では28日後, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum* では14日後, *M. fortuitum* では7日後に行ったが, MIC は薬剤を含有しない対照培地で集落数が10~100を示す菌液濃度系列で決定した。

その結果を Table 1 に示す。NFLX, ENX, OFLX, CPFX, LFLX, TFLX, FLRX, SPFX の *M. tuberculosis* H37Rv に対する MIC はそれぞれ, 5, 5, 1.25, 0.63, 2.5, >10, 2.5, 0.32 μ g/ml, *M. kansasii* ATCC 12478 に対する MIC はそれぞれ, 1.25, 2.5, 0.32, 0.32, 1.25, 5,

Table 1 Comparison of minimal inhibitory concentrations (MICs) of various quinolones against quinolone-sensitive mycobacteria

Agents	MICs(μ g/ml) against			
	<i>M. tuberc.</i>	<i>M. kans.</i>	<i>M. fort.</i>	<i>M. scro.</i>
NFLX	5	1.25	0.63	0.63
ENX	5	2.5	0.63	5
OFLX	1.25	0.32	0.16	0.32
CPFX	0.63	0.32	≤ 0.08	0.32
LFLX	2.5	1.25	0.63	1.25
TFLX	>10	5	0.16	0.63
FLRX	2.5	1.25	0.63	0.63
SPFX	0.32	≤ 0.08	≤ 0.08	≤ 0.08

M. tuberc. : *Mycobacterium tuberculosis*

M. kans. : *Mycobacterium kansasii*

M. fort. : *Mycobacterium fortuitum*

M. scro. : *Mycobacterium scrofulaceum*

別刷請求先: (〒701-03) 岡山県都窪郡早島町大字早島4066

国立療養所南岡山病院内科 河原 伸

1.25, $\leq 0.08 \mu\text{g/ml}$, *M. fortuitum* ATCC 6841 に対する MIC はそれぞれ, 0.63, 0.63, 0.16, $\leq 0.08 \mu\text{g/ml}$, *M. scrofulaceum* ATCC 15987 に対する MIC はそれぞれ, 0.63, 5, 0.32, 0.32, 1.25, 0.63, 0.63, $\leq 0.08 \mu\text{g/ml}$ であり, いずれの薬剤もこれら 4 菌種に対して優れた *in vitro* 抗菌活性を有していたが, 今回検討した 8 剤の中では特に OFLX, CPFX, SPFX の抗菌活性が他の 5 剤に比し優れていた。

臨床効果を推測するには *in vitro* 抗菌活性に加えて体内動態等を考慮しなければならない。そこで, キノロン剤の単回標準使用量である 200mg (TFLX は 150mg) 投与における最高血中濃度 (C_{max}) を NFLX $0.78 \mu\text{g/ml}$, ENX $1.44 \mu\text{g/ml}$, OFLX $2.07 \mu\text{g/ml}$, CPFX $1.09 \mu\text{g/ml}$, LFLX $1.89 \mu\text{g/ml}$, TFLX $0.54 \mu\text{g/ml}$, FLRX $2.46 \mu\text{g/ml}$, SPFX $0.65 \mu\text{g/ml}$ ⁷⁾ として, 便宜的に $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 比で臨床効果を推測するとすれば, *M. tuberculosis* に対しては OFLX, CPFX, SPFX が, *M. kansasii* に対しては OFLX, CPFX, LFLX, FLRX, SPFX が, *M. fortuitum* に対しては 8 剤すべてが, *M. scrofulaceum* に対しては ENX, TFLX を除く 6 剤が, $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 比が 1 を越えており, これら薬剤の臨床的有用性が期待される。しかしながら, 実際には C_{max} 以外の多くの因子が臨床効果には関与している。例えば, 肺抗酸菌症の治療においては喀痰中移行⁷⁾が重要であり, 他剤に比し移行率の低い NFLX, CPFX

の臨床効果は $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 比で予想されるより低い可能性があり, 逆に移行率の高い FLRX, SPFX の臨床効果は $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ 比で予想されるよりさらに良好である可能性が想定される。

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) 齊藤 肇, 佐藤勝昌, 富岡治明, 渡辺隆司: 諸種抗酸菌に対する norfloxacin, ofloxacin 及び ciprofloxacin の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌活性. 結核, 62: 287—294, 1987.
- 3) 河原 伸, 神坂 謙, 仲田浩之, 多田敦彦, 三島康男, 江尻東伍, 吉本静雄, 松山恒男, 木畑正義, 永礼 旬: new quinolone 系薬剤 ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin の抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌力. 日胸, 49: 954—959, 1990.
- 4) Ichiyama, S. & Tsukamura, M.: Ofloxacin and the treatment of pulmonary disease due to *mycobacterium fortuitum*. Chest, 92: 1110—1122, 1985.
- 5) 河原 伸, 永礼 旬: 第 67 回総会シンポジウム. 難治性肺結核の治療, 新抗結核剤—ニューキノロン系薬剤について. 結核, 67: 679—682, 1992.
- 6) Tsukamura, M.: 'Actual count method' for the resistance test of tubercle bacilli. J. J. Tuberc., 12: 46—54, 1964.
- 7) 松本文夫, 柴 孝也: キノロン薬の薬動力学. キノロン薬 (上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫 編), p. 107—120, (株) ライフサイエンス, 東京, 1991.

Comparison of MICs of Various Quinolones against Quinolone-Sensitive Mycobacteria

Shin KAWAHARA¹⁾, Hitoshi NAGARE²⁾ & Yuko KITANO²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, ²⁾Department of Clinical Laboratory,
National Sanatorium Minami-Okayama Hospital