

河野仁寿論文内容の要旨

主 論 文

In Vitro and *In Vivo* Activities of Novel Fluoroquinolones Alone and in Combination with Clarithromycin against Clinically Isolated *Mycobacterium avium* complex Strains in Japan

わが国における新規キノロン系抗菌薬およびクラリスロマイシンの試験管内および生体内での *Mycobacterium avium* complex 臨床分離株に対する単剤および併用での効果の検討

河野仁寿 大野秀明 宮崎義継 東山康仁
柳原克紀 平潟洋一 福島喜代康 河野茂

(Antimicrobial Agents and Chemotherapy • Accepted on 20 August 2007)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻
(主任指導教員：河野茂 教授)

緒 言

米国胸部学会は *Mycobacterium avium* complex (MAC)感染症の治療としてクラリスロマイシンもしくはアジスロマイシンにリファマイシンとエタンブトールを加えたレジメによる治療を推奨している。しかしながら、この推奨されている治療を用いても、しばしば治療は失敗する。近年、開発された新規キノロン系抗菌薬の中に C-8 methoxy キノロンがあり、モキシフロキサシン、ガチフロキサシンがその分類に入る。これらの新規キノロン系抗菌薬は抗酸菌に対する抗菌効果が期待されている。さて、我々は今回、新規キノロン系抗菌薬(モキシフロキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン)およびクラリスロマイシンの試験管内および生体内での MAC 株に対する単剤および併用での抗菌効果を評価した。

対象と方法

供試菌は当院および関連施設から分与された MAC 臨床分離株 76 株および結核予防会より分与された標準株 2 株を用いた。供試薬は新規キノロン系抗菌薬 (モキシフロキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン) およびクラリスロマイシンを用いた。試験管内の検討では、各薬剤の MIC は微量液体希釈法を用いて測定した。また、併用効果はチェッカーボード法を用いて測定し FIC index にて評価した。生体内の検討では、8 週齢、雌、C57/BL6J マウスを用いて検討した。1.0×10⁷CFU の MAC 株を尾静脈より投与し、各抗菌薬を菌接種後 21 日目から 28 日間連日投与した。投与薬剤および投与量はモキシフロキサシン 100mg/kg/day、ガチフロキサシン 100mg/kg/day、レ

ボフロキサシン 200mg/kg/day、クラリスロマイシン 200mg/kg/day により、新規キノロン系抗菌薬単独投与群、クラリスロマイシン単独投与群、新規キノロン系抗菌薬＋クラリスロマイシン併用投与群および対照群とした。投与終了 48 時間後にマウスを屠殺し、肺、肝、脾を摘出し、臓器の生菌数により評価した。

結 果

今回検討した新規キノロン系抗菌薬およびクラリスロマイシン単剤の試験管内での MAC 株に対する効果は MIC90 値において、モキシフロキサシン 2 μ g/ml、ガチフロキサシン 4 μ g/ml、レボフロキサシン 16 μ g/ml、クラリスロマイシン 64 μ g/ml と、C-8 methoxy キノロンであるモキシフロキサシン、ガチフロキサシンは良好な抗菌力を示した。しかしながら、試験管内での併用効果の検討では MAC の全臨床株のうち 53-57%に軽度拮抗を示す株が存在した。

生体内での検討では MAC 感染マウスモデルにおける治療後の生菌数はクラリスロマイシン単独投与群では対照群と比較して有意に生菌数の減少を認めたが、新規キノロン系抗菌薬単独投与群では対照群の生菌数と一部に有意差を認めない株も存在した。さらに、生体内での併用効果は試験管内の検討で軽度拮抗を示した株では生菌数はクラリスロマイシン単独投与群より、新規キノロン系抗菌薬＋クラリスロマイシン併用投与群において生菌数が一部に有意差をもって増加していた。一方で試験管内での検討で不関を示した株ではクラリスロマイシン単独投与群と新規キノロン系抗菌薬＋クラリスロマイシン併用投与群の間に有意な生菌数の差を認めなかった。

考 察

我々の結果から、MAC 株において試験管内、生体内ともにクラリスロマイシンの抗 MAC 効果は今回検討した新規キノロン系抗菌薬との併用により株依存性に効果を減衰させる可能性があることが示唆された。臨床において、これらの組み合わせによる抗菌化学療法を実施する際は注意が必要である。