

## ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤といわゆる 新キノロン剤について

ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 (PCA 系薬剤) の開発は、図1のようにナリジキシ酸\*(NA, 1962年)を出発点として、オキソリン酸\*(OXA), ピロミド酸\*(PA), ピペミド酸(PPA)さらにミロキサシン(MLX)\*\*などの合成へと発展した(\*印は動物用,\*\*印は魚用として国内で承認済)。特に最近10年間の発展は目を見張るものがあり、例えばこの図の第3期にあげられたノフロキサシン(NFLX), オフロキサシン(OFLX)などが開発され、さらに続々と新しいものが発表されている。これらの新薬剤は、以下述べるように、これまでのPCA系薬剤よりいくつかのすぐれた特色を有していることから、新キノロン剤あるいはニューキノロンと呼ばれ、医学領域では現在セフェム系とならんで広く使用されるに至った。なお、動物用の新キノロン剤としては、西ドイツでエンロフロキサシン(Baytril)が開発され、世界26カ国(西独, イタリア, 米国, カナダその他)において、小動物, 牛, 豚および鶏用の製剤が承認をうけ、使用されるようになった(国により承認された剤型, 対象動物などの範囲が若干異なる)。

そこで以下に筆者の知る範囲で、PCA系薬剤と新キノロン剤について若干の解説を試みたい。

PCA系薬剤は、化学構造の上でピリドンカルボン酸(図2の中心の構造式のA環)を共通の基本構造として有するものをいう。さらにこれに付加される環状構造物の種類により、図2に示した4系統に分けられる。すなわち、1) ナフチリジン系(例: NA), 2) ピリドピリミジン系(例: PA, PPA), 3) キノリン系(例: OXA, MLX, NFLX, OFLX), 4) シンノリン系(シノキサシン)である。これらに属する各薬剤の構造式はそれぞれ図1の中に示されている。キノロン系とは、

厳密には以上のうちでキノリン環を有する化合物のことをいうが、最近では広い意味に使われ、それ以外のPCA系薬剤もあわせてキノロン系と呼んでいる場合がしばしばある。例えば新キノロン剤あるいはニューキノロンといわれるもの(図1の第3期の薬剤)の中にはナフチリジン環を有するエノキサシンも含まれている。しかし学問的には上述の通りピリドンカルボン酸系と呼ぶ方が正しい。

PCA系薬剤のうちで図1の第1~2期に属する薬剤は①グラム陰性菌に対する抗菌力は比較的強いが、グラム陽性菌に対する抗菌力は低いか、ほとんどない(例えば *S. aureus* に対する MIC は NA が  $>100 \mu\text{g/ml}$ , PA は  $25 \mu\text{g/ml}$ ), ② PPA とシノキサシン以外のものはいずれも親水性が低く、体内では代謝により不活化されやすい、などの問題があった。

ところが、第3期に属する新しい薬剤は、キノリン環の6位をフッ素で置換し、さらに7位をピペラジニル環  $\text{HN} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}$  で置換したことにより、薬剤にほどよい親水性を与えるようになった。このような物性が薬剤の細菌外膜透過性を高め、かつ次のような薬物動態上の特性などにも反映されているものと考えられている。

すなわち、新キノロン剤の特色としては、①抗菌活性が高く、グラム陰性各菌(緑膿菌を含む)はもとより、グラム陽性各菌に至る大部分の人由来病原菌に対する広い抗菌スペクトルを示し、その抗菌力は強く、殺菌的であること、さらにマイコプラズマ、クラミジアに対してもある程度の抗菌力があること、② NA とも交叉耐性を示さず、NA 耐性菌にも抗菌力を示すこと。また全般にPCA系の耐性はプラスミド性ではなく、染色体性であること、③経口投与による血中濃度は、ほぼ主

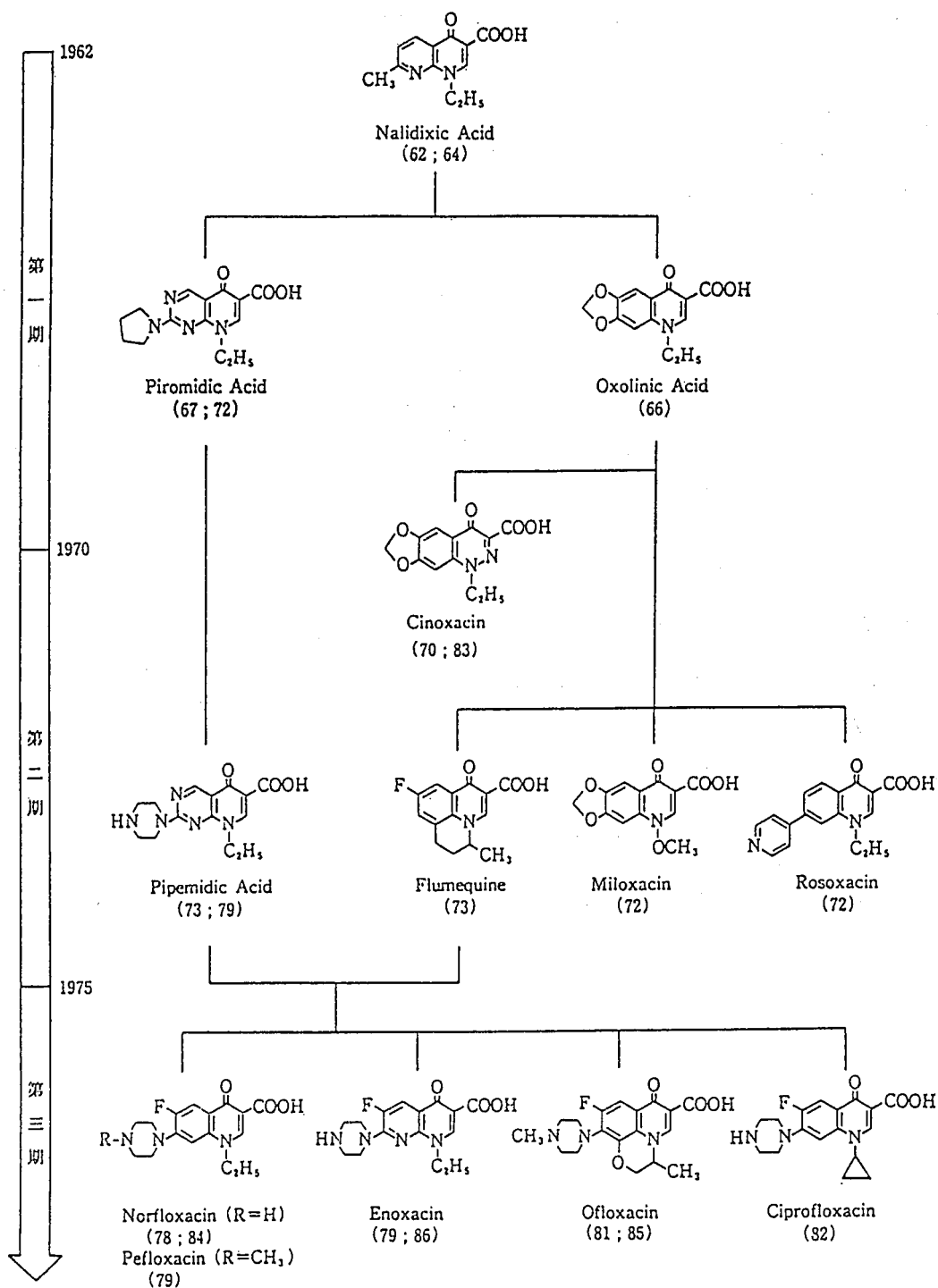


図 1 ピリドンカルボン酸系抗菌剤の化学構造と系譜 (括弧内は発表年, 但し右は本邦における発売年を示す) (松本純一, 1986による)

要菌種に対する MIC<sub>90</sub> 値を超え、半減期も 3 ~ 6 時間と比較的長いこと、④代謝的に安定でかつ組織移行性がすぐれ、肺、肝、腎などではいずれも血中濃度を上回ること、などがあげられる。これらの特性はいずれも抗菌剤として望ましい点であり、医学領域では現在広範に応用されている。なお人からの分離株では新キノロン剤の耐性菌は、緑膿菌など二、三の菌種を除き、他の薬剤より増加はむしろ少い傾向にある。

これらの新キノロン剤を含めた PCA 系薬剤の細菌に対する作用機序は DNA の合成阻害作用 (DNA gyrase の活性阻害) にあり、新キノロン剤は以前のものに比べて、この作用がはるかに強く、これが抗菌力の強い理由とされている。

筆者は家畜由来の各菌種に対する新キノロン剤の OFLX の抗菌力を検討してみた。その結果、*P. multocida* (本誌掲載)、*E. coli*、*Salmonella*、*S. aureus*<sup>2)</sup>、*H. paragallinarum*<sup>3)</sup>、*H. pleuropneumoniae*、*H. parasuis*<sup>4)</sup>、*B. bronchiseptica* (未発表)、*M. gallisepticum*<sup>5)</sup> などに対し、本剤がかなりすぐれた抗菌力を示すことを明らかにされた。

以上のように新キノロン剤はすぐれた抗菌剤であるが、わが国における家畜への応用は、今後の課題である。その際、特に耐性菌や残留の問題な

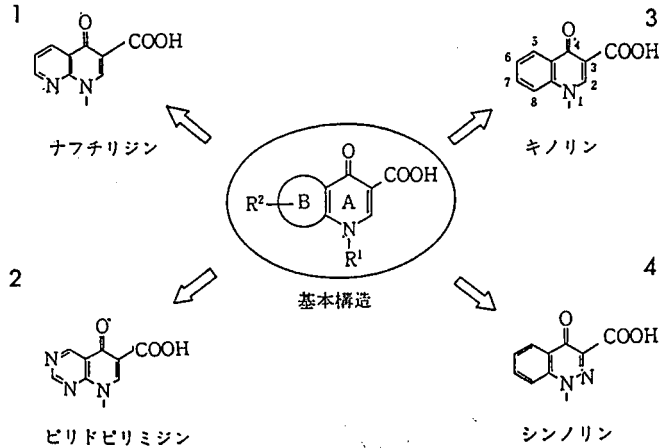


図 2 ピリドンカルボン酸系抗菌剤の基本構造と基本骨格 (A環がピリドンカルボン酸)

ど、公衆衛生への影響については十分の配慮が必要であろう。

#### 文 献

- 1) 臨床と微生物, 1987. 14 (2) 特集: キノロン, ピリドンカルボン酸系薬剤 (1987).
- 2) 高橋勇ほか, 1990. Jap. J. Antibiotics, 43, 89.
- 3) 高橋勇ほか, 1990. 日本獣医師会誌, 43 (3号掲載予定)
- 4) 高橋勇ほか, 1989. 第107回日本獣医学会講演要旨集, 123.
- 5) 高橋勇ほか, 1989. Jap. J. Antibiotics, 42, 1166.

(高橋 勇)