

Bifidobacterium 属および *Clostridium difficile* に対する 経口キノロン系抗菌薬の抗菌活性

木村匡男¹⁾・山岸由佳¹⁾・寺田道徳¹⁾・大木恵美子¹⁾・

田中香お里²⁾・渡邊邦友²⁾・三嶋廣繁^{1,2)}

¹⁾ 愛知医科大学病院感染制御部

²⁾ 岐阜大学生命科学総合研究支援センター嫌気性菌研究分野

(2009年6月1日受付)

抗菌薬の投与は腸内細菌叢に影響を与え、*Clostridium difficile* 腸炎を誘発しやすい。*C. difficile* 腸炎 (*C. difficile* colitis: CDC) を誘発しやすい抗菌薬として、クリンダマイシン、ペニシリン系抗菌薬アンピシリン、セフェム系抗菌薬が知られているが、近年、キノロン系抗菌薬もその一つにあげられている。そこで、*Bifidobacterium* 属および *C. difficile* に対する経口キノロン系抗菌薬の抗菌活性について検討した。2004年～2006年の健康人から分離された *Bifidobacterium* 属 47 株に対する抗菌活性は、ガレノキサシン (GRNX) 0.5～16 μg/mL (MIC₅₀: 2 μg/mL, MIC₉₀: 8 μg/mL), モキシフロキサシン (MFLX) 0.06～2 μg/mL (MIC₅₀: 0.5 μg/mL, MIC₉₀: 2 μg/mL), レボフロキサシン (LVFX) 0.5～8 μg/mL (MIC₅₀: 4 μg/mL, MIC₉₀: 8 μg/mL) であった。2004年～2006年の CDC 患者から分離された *C. difficile* 51 株に対する抗菌活性は、GRNX 0.5～>64 μg/mL (MIC₅₀: 2 μg/mL, MIC₉₀: 64 μg/mL), MFLX 1～64 μg/mL (MIC₅₀: 2 μg/mL, MIC₉₀: 16 μg/mL), LVFX 0.125～32 μg/mL (MIC₅₀: 0.5 μg/mL, MIC₉₀: 8 μg/mL) であった。今回の結果から、LVFX は、*Bifidobacterium* 属などの善玉菌を殺菌しないで保持するが、*C. difficile* に対しては殺菌的に作用することから、腸内細菌叢に影響を与えにくい薬剤であると考えられる。GRNX は、*Bifidobacterium* 属などの善玉菌に対しては影響を与えにくい、*C. difficile* に対しては LVFX より抗菌活性が弱いため、CDC 発症のリスクが残ることに留意する必要がある。MFLX は、*Bifidobacterium* 属などの善玉菌を殺菌し、*C. difficile* に対しては LVFX より抗菌活性が弱いため、正常腸内細菌叢を乱す可能性が高いと推察される。

抗菌薬は感染症治療に大きく貢献している一方で、菌交代現象などにより下痢、軟便などの有害事象を引き起こし、ときには抗菌薬関連下痢症/腸炎としての偽膜性大腸炎や出血性大腸炎などの重篤な疾患を引き起こすことが報告されている¹⁻³⁾。また、抗菌薬の投与は、ヒトの腸内細菌叢にも影響を及ぼし、*Clostridium difficile* 腸炎の

誘発につながることもある。*C. difficile* 腸炎 (*C. difficile* colitis: CDC) は、ほとんどすべての抗菌薬により惹起される可能性があるが、誘発頻度の高い抗菌薬として、スルバクタム・アンピシリン (SBT/ABPC)、クリンダマイシン (CLDM)、第3世代セフェム系抗菌薬などが知られていたが⁴⁻⁷⁾、近年、キノロン系抗菌薬使用による CDC の発症

も報告されてきている⁸⁾。

キノロン系抗菌薬には、グラム陽性球菌、グラム陰性菌、嫌気性菌、非定型菌など幅広い抗菌スペクトルを有するとともに、優れた抗菌力を示す薬剤が存在する。従来のキノロン系抗菌薬と比較すると、近年開発されたいわゆるレスピラトリーキノロン系抗菌薬、特に、モキシフロキサシン (MFLX) やガレノキサシン (GRNX) は、肺炎球菌・インフルエンザ菌といった細菌性呼吸器感染症の原因微生物は言うまでもなく、クラミドフィラ、マイコプラズマといった非定型微生物による呼吸器感染症、さらには嫌気性菌に対しても強い抗菌活性を示す。また、最近では、GRNX、MFLX、シタフロキサシン (STFX)、ガチフロキサシン (GFLX) は、抗嫌気性キノロン薬として分類可能であるとも提唱されている⁹⁾。しかし、これらのキノロン系抗菌薬が腸内細菌叢に存在する *Lactobacillus* 属や *Bifidobacterium* 属などヒトにとってのいわゆる善玉菌や *C. difficile* に対する薬剤感受性を検討した報告は少ない。そこで、我々は、*Bifidobacterium* 属および *C. difficile* に対する各種経口キノロン系抗菌薬の抗菌活性について検討したので報告する。

材料と方法

1. 被験菌株

岐阜大学生命科学総合研究支援センターに保有の指標菌株3株 (*Bifidobacterium breve* ATCC15700, *Bifidobacterium infantis* ATCC15697, *Bifidobacterium longum* ATCC15707) および2004年1月~2006年12月に健常成人の便から分離された *Bifidobacterium* 属47株、臨床的にCDCと診断された2004年~2006年の患者便から分離された *C. difficile* 51株を対象とした。

2. 被験薬剤

被験薬剤は、GRNX (アステラス製薬株式会社, 東京), MFLX (塩野義製薬株式会社, 大阪), レボフロキサシン (LVFX) (第一三共株式会社, 東京) から供与された力価が明らかな標品を用いた。

3. 感受性測定

感受性測定は、米国 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の推奨する方法に準じた寒天平板希釈法で実施した¹⁰⁾。

感受性測定培地としては、羊溶血血液を5%になるように添加したブルセラ HK 寒天培地 (極東製薬工業, 東京) を用いた。被験菌株を、5%羊溶血血液加ブルセラ HK 寒天培地に前培養した後、予備還元済みの Anaerobe broth MIC (Difco Laboratories, Becton Dickinson Microbiology Systems, Franklin Lakes, NJ, USA) に懸濁し、段階希釈した被験薬を含む感受性測定培地に 10^5 CFU/spot ずつ接種した。菌を接種した平板は、嫌気チェンバー内 (窒素 約82%, 水素 約8%, 炭酸ガス 約10%) で、37°C、*Bifidobacterium* 属では48時間、*C. difficile* では18時間培養し、判定に供した。また、毎回の感受性測定は、精度管理菌株として、*Bacteroides fragilis* ATCC25282 と *B. fragilis* GAI5562 を加えて行った。

結果

指標菌株3株 *Bifidobacterium breve* ATCC15700, *Bifidobacterium infantis* ATCC15697, *Bifidobacterium longum* ATCC15707 に対する各抗菌薬の抗菌活性はそれぞれ GRNX 4 μ g/mL, MFLX 1 μ g/mL, LVFX 2 μ g/mL であった (Table 1)。

2004年~2006年の健常人から分離された株において、*Bifidobacterium* 属47株に対する各種抗菌薬の抗菌活性は、GRNX 0.5~16 μ g/mL,

Table 1. Antimicrobial activity of quinolones against reference strains of *Bifidobacterium* species.

Bacterial strains/antimicrobial agents	GRNX	MFLX	LVFX
<i>Bifidobacterium breve</i> ATCC15700	4	1	2
<i>Bifidobacterium infantis</i> ATCC15697	4	1	2
<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC15707	4	1	2

(μg/mL)

Table 2. Antimicrobial activity of quinolones against 47 clinical isolates of *Bifidobacterium* species.

Antimicrobials (μg/mL)	0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	MIC ₅₀	MIC ₉₀
GRNX				1	7	15	11	12	1	2	8
MFLX	2	5	8	10	12	10				0.5	2
LVFX				1	4	20	17	6		4	8

Table 3. Antimicrobial activity of quinolones against 51 clinical isolates of *Clostridium difficile*.

Antimicrobials (μg/mL)	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	MIC ₅₀	MIC ₉₀
GRNX			1	7	30	3	2	1		2	5	2	64
MFLX				2	25	10	6	3	4	1		2	16
LVFX	1	12	22	7	1	1	2	4	1			0.5	8

MFLX 0.06~2 μg/mL, LVFX 0.5~8 μg/mLであった (Table 2)。2004年~2006年のCDC患者から分離された *C. difficile* 51株に対する各種抗菌薬の抗菌活性は、GRNX 0.5~>64 μg/mL, MFLX 2~64 μg/mL, LVFX 0.125~32 μg/mLであった (Table 3)。

考察

抗菌薬の投与により腸内細菌叢に変化を起しやすいたる薬剤として、広域スペクトラム抗菌薬、経口抗菌薬、胆汁排泄型注射用抗菌薬などがある。

抗菌薬を投与された際に、腸内細菌叢が乱れ、*C. difficile*が異常増殖し、腸管内での増殖を経て多量の毒素を産生し下痢を誘発する。CDCを誘発しやすい抗菌薬として、リンコマイシン系薬のCLDMやリンコマイシン、ペニシリン系抗菌薬であるアンピシリン、セフェム系抗菌薬が知られているが⁴⁻⁷⁾、最近では、キノロン系抗菌薬によるCDCも注目されてきている。McCuskerらは、各抗菌薬投与時のCDC発症のリスクファクターについて検討しているが、抗菌薬のなかでもキノロン系抗菌薬のオッズ比が13.5、次いでCLDMが3.1と高くCDCが発症しやすいことを報告してい

Table 4. Adverse events of various quinolones for diarrhea and soft stool.

	Garenoxacin (GRNX) 400mg, once a day	Moxifloxacin (MFLX) 400mg, once a day	Sitafloxacin (STFX) 50mg, b. i. d.	Levofloxacin (LVFX) 500mg, once a day	Gatifloxacin (GFLX) 200mg, b. i. d.
Diarrhea	3.28%	4.80%	5.80%	<1~5%	1.00%
Soft stool	1.42%	—	7.40%	—	—

(produced by each Drug Information:DI)

る⁸⁾。最近上市された各種キノロン系薬の有害事象としての下痢・軟便の発症頻度を各薬剤の添付文書の記載を参考にしてTable 4にまとめたが、嫌気性菌に対する抗菌活性が優れた薬剤ほど下痢・軟便の頻度が高くなる傾向がある。また、キノロン系抗菌薬の使用により*C. difficile*によるアウトブレイクのリスクが拡大するとの報告もある^{11~12)}。そこで、今回各キノロン系抗菌薬が*Bifidobacterium*属および*C. difficile*に対してどのような影響があるか検討した。

2004年から2006年の健常人から得られた*Bifidobacterium*属47株の分離株に対するGRNXのMIC値はMFLXと比較して高い傾向にあり、LVFXにおいても高い傾向が認められた。嫌気性グラム陽性菌である*Bifidobacterium breve*や*Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*に対するGRNXやLVFXのMIC値(3.13 µg/mL)はMFLX(0.78 µg/mL)やGFLX(1.56 µg/mL)と比較すると高い傾向であることが報告されている¹³⁾。また、田中らの報告では、MFLXの*Bifidobacterium adolescentis*や*Bifidobacterium bifidum*などの*Bifidobacterium*属に対するMIC値は0.5 µg/mL以下と低く善玉菌に対して抗菌作用を示しているが、*Lactobacillus brevis*や*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*に対するMIC値が2~8 µg/mLと高いこと、LVFXに関しては、*Bifidobacterium*属や*Lactobacillus*属のMIC値は高いことが報告されている¹⁴⁾。一方、大西ら

は、MFLX 400 mgを1日1回7日間反復投与した時の腸内細菌叢に対する影響について検討しているが、嫌気性菌では主に*Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*の減少が認められたものの総菌数に影響はほとんどなく、嫌気性菌に大きな影響を及ぼさないことを報告している¹⁵⁾。今回の結果と様々な報告から、報告にばらつきはあるもののGRNXは*Bifidobacterium*属である善玉菌に影響を与えず腸内細菌叢を保持できるが、MFLXやGFLXは善玉菌にある程度影響を与える可能性が考えられる。また、LVFXに関しては善玉菌への影響は比較的少ないことが推察され、腸内細菌叢のバランスを比較的保持できる薬剤であると考えられる。

2004年~2006年のCDC患者から分離された*C. difficile* 51株に対する各種抗菌薬の抗菌活性は、LVFXは0.125~32 µg/mLとMIC分布は低い傾向であった一方で、GRNXは0.5~64 µg/mL以上、MFLXは2~64 µg/mLと比較的MIC分布が高い傾向であった。1日1回LVFXを500 mg7日間投与した時の腸内細菌に対する影響を検討した報告では、*Bifidobacteria*や*Lactobacilli*に対しては細菌数に影響を与えなかったが、*clostridia*に対しては菌数の減少が認められている¹⁶⁾。また、村田らはLVFXの腸内細菌叢への影響について検討しているが、*Bifidobacterium*などの菌量の減少は認められず、主要構成菌であるBacteroidaceaeなどの菌数に与える影響は少なく、総菌数の変動はほと

んど認められず、*C. difficile*の検出もされなかったことを報告している¹⁷⁾。さらに、他の報告でも同様の結果が得られている¹⁸⁾。*C. difficile*に対する各種抗菌薬のMIC分布についての検討では、MFLX、CLDMなどの*C. difficile*に対するMIC値はメトロニダゾールのMIC値と比較すると高いことから、CDCの発現リスクが高くなることが示されている¹⁹⁾。また、田中らは*C. difficile*に対するMFLXのMIC₉₀は8~16 µg/mLと高値であることを報告している¹⁴⁾。さらに、HOSHINOらやHECHTらはキノロン系抗菌薬であるGFLX、MFLXなどはCDCのリスクファクターとなりやすいと報告している^{20~21)}。また、LooらやPEPINらは、*C. difficile*感染のリスクファクターとしてセファロスポリンやCLDMのみならずMFLXやGFLXであるキノロン系抗菌薬も注意が必要であると報告している^{22~23)}。これらのことから、同じキノロン系抗菌薬においてもCDCを引き起こす可能性が低い抗菌薬が存在することが推察される。

今回の結果と様々な報告から総合的に判断すると、LVFXは、*Bifidobacterium*属などの善玉菌を殺菌しないで保持するが、*C. difficile*に対しては殺菌的に作用することから、腸内細菌叢に影響を与えにくい薬剤であると考えられる。GRNXに関しては、*Bifidobacterium*属などの善玉菌に対しては影響を与えにくい、*C. difficile*に対してはLVFXより抗菌活性が弱い、CDC発症のリスクが残ることに留意する必要がある。一方、MFLXは、*Bifidobacterium*属などの善玉菌を殺菌し、*C. difficile*に対してはLVFXよりは抗菌活性が弱い、正常腸内細菌叢を乱す可能性が高いと推察されることから臨床現場では十分に注意する必要がある。薬剤感受性試験成績からみる限り、同じキノロン系抗菌薬でも腸内細菌叢に対する影響が異なるが、今後は詳細な臨床的検討が必要である。しかしながら、抗菌薬関連下痢症/腸炎の発症には、MIC値の差だけではなく、抗菌薬

の消化管吸収率の差や消化管における残存薬剤濃度の差も影響している可能性があることも忘れてはならない。例えば、各種キノロン系薬の添付文書の記載によれば、LVFX水和物200 mgを食後投与した場合、投与後72時間で3.9%だけが未変化体として排泄されるが、¹⁴C-標識STFX 100 mgを投与した場合には、投与後72時間までに放射能の約20%が糞中に排泄され、MFLX 400 mgを単回経口投与した場合には、投与後96時間までに投与量の約61%（未変化体：25%、硫酸抱合体：約36%）が糞中に排泄される。これらのデータから明らかのように、MFLXは糞便中濃度から考えると腸内細菌叢へ与える影響が他のキノロン薬と比較すると大きいことが予想され、抗菌薬関連下痢症/腸炎の発症頻度は抗菌薬の消化管吸収率の差や消化管における残存薬剤濃度の差にも大きく関係しているかもしれない。

また、近年、ビフィズス菌やラクトバチルス菌などのプロバイオティクスを抗菌薬と併用することによりCDCの発症を低下させることができるとの報告もあるため²⁴⁾、CDC発症リスクの高いと推察される薬剤に関しては、プロバイオティクスを併用しながら投与していくことも念頭に入れておく必要がある。

文献

- 1) KANKI, K.; Y. MIYAJI, Y. OKANO, *et al.*: The effects of cefoperazone on the intestinal bacterial flora and the incidence of diarrhea in children. *J. Jpn. Assoc. Infect. Dis.* 61: 1257~1263, 1987
- 2) NANRI, S.: Effect of antibiotics in the intestinal tract of gnotobiotic mice (author's transl). *J. Jpn. Assoc. Infect. Dis.* 54: 766~788, 1980
- 3) AKITA, H.: The change in intestinal flora by administration of antibiotics. *J. Jpn. Assoc. Infect. Dis.* 56: 1203~1215, 1982
- 4) UENO, K.; K. WATANABE, M. BUNAI, *et al.*:

- Effect of aspoxicillin on anaerobic bacteria. Jpn. J. Antibiotics 38: 1516~1528, 1985
- 5) BARTLETT, J. G.: Antimicrobial agents implicated in *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea of colitis. Johns Hopkins Med. J. 149: 6~9, 1981
 - 6) ARONSSON, B.; R. MOLLBY & C. E. NORD: *Clostridium difficile* and antibiotic associated diarrhea in Sweden. Scand. J. Infect. Dis. Suppl. 35: 53~58, 1982
 - 7) GEORGE, W. L.; R. D. ROLFE & S. M. FINEGOLD: *Clostridium difficile* and its cytotoxin in feces of patients with antimicrobial agent-associated diarrhea and miscellaneous conditions. J. Clin. Microbiol. 15: 1049~1053, 1982
 - 8) McCUSKER, M. E.; A. D. HARRIS, E. PERENCEVICH, *et al.*: Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Emerging Infect. Dis. 9: 730~733, 2003
 - 9) STEIN, G. E. & E. J. GOLDSTEIN: Fluoroquinolones and anaerobes. Clin. Infect. Dis. 42: 1598~1607, 2006
 - 10) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria, 3rd ed. Approved standard NCCLS document M11-A3. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA, 1993
 - 11) MUTO, C. A.; M. POKRYWKA, K. SHUTT, *et al.*: A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 26: 273~280, 2005
 - 12) BILLER, P.; B. SHANK, L. LIND, *et al.*: Moxifloxacin therapy as a risk factor for *Clostridium difficile*-associated disease during an outbreak: attempts to control a new epidemic strain. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 28: 198~201, 2006
 - 13) TAKAHATA, M.; Y. FUKUDA, N. FUTAKUCHI, *et al.*: *In vitro* antibacterial activity of garenoxacin. Jpn. J. Chemoth. 55(S-1): 1~20, 2007
 - 14) TANAKA, K. & K. WATANABE: *In vitro* antibacterial activity of moxifloxacin against anaerobic and facultative bacteria. Jpn. J. Chemoth. 53(S-3): 21~26, 2005
 - 15) 大西明弘, 豊城隆明, 吉川健一, 他: 塩酸モキシフロキサシン (BAY 12-8039) の第 I 相臨床試験における安全性, 薬物動態および腸内細菌叢への影響の検討。薬理と治療 33: 1029~1045, 2005
 - 16) EDLUND, C.; S. SJOSTEDT & C. E. NORD: Comparative effects levofloxacin and ofloxacin on the normal oral and intestinal microflora. Scand. J. Infect. Dis. 29: 383~386, 1997
 - 17) MURATA, M.; K. OHNISHI, S. IRIMAJIRI, *et al.*: Clinical trial of levofloxacin (DR-3355) and fecal drug concentration and change in the fecal microflora in infectious enteritis. Chemotherapy 40(S-3): 170~187, 1992
 - 18) INAGAKI, Y.; R. NAKAYA, T. CHIDA, *et al.*: The effect of levofloxacin, an optically-active isomer of ofloxacin, on fecal microflora in human volunteers. Jpn. J. Antibiotics 45: 241~252, 1992
 - 19) LIEBETRAU, A.; A. C. RODLOFF, J. BEHRA-MIELLET, *et al.*: *In vitro* activities of a new des-fluoro(6) quinolone, garenoxacin against clinical anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 47: 3667~3671, 2003
 - 20) HOSHINO, K.; K. INOUE, Y. MURAKAMI, *et al.*: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of DC-159a, a new fluoroquinolone. Antimicrob. Agents Chemother. 52: 65~76, 2008
 - 21) HECHT, D. W.; M. A. GALANG, S. P. SAMBOL, *et al.*: *In vitro* activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic *Clostridium difficile* clinical isolates collected from 1983 to 2004. Antimicrob. Agents Chemother. 51: 2716~2719, 2007
 - 22) LOO, V. G.; L. POIRIER & M. A. MILLER: A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N. Engl. J. Med. 353: 2442~2449, 2005
 - 23) PEPIN, J.; N. SAHEB, M. COULOMBE, *et al.*: Emergence of fluoroquinolones as the pre-

dominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A cohort study during an epidemic in Quebec. Clin. Infect. Dis. 41: 1254~1260, 2005

24) KLARIN, B.; M. WULLT, I. PALMQUIST, *et al.*:

Lactobacillus plantarum 299v reduces colonization of *Clostridium difficile* in critically ill patients treated with antibiotics. Acta Anaesthesiol. Scand. 52: 1096~1102, 2008

Antimicrobial activity of oral quinolones against clinical isolates of *Bifidobacterium* group and *Clostridium difficile*

MASAO KIMURA¹⁾, YUKA YAMAGISHI¹⁾, MICHINORI TERADA¹⁾, EMIKO OHKI¹⁾, KAORI TANAKA²⁾, KUNITOMO WATANABE²⁾ and HIROSHIGE MIKAMO^{1,2)}

¹⁾Department of Infection Control and Prevention, Aichi University

²⁾Division of Anaerobe Research, Life Science Research Center, Gifu University

Administrations of antimicrobial agent influence human intestinal flora, and sometimes lead to cause *Clostridium difficile* colitis (CDC). It has been well known that antimicrobial agents, such as clindamycin (CLDM), ampicillin (ABPC) and cepheims, frequently cause *C. difficile* colitis, however, recently some respiratory quinolones, such as garenoxacin (GRNX) and moxifloxacin (MFLX), have paid to attention. *Bifidobacterium* species would be highly associated with the preservation of normal intestinal flora, while *C. difficile* would be associated with diarrhea related with antibiotics administration. We investigated antimicrobial activity of GRNX, MFLX and levofloxacin (LVFX) by agar dilution methods based on CLSI recommendations. Forty-seven strains *Bifidobacterium* species isolated from healthy human intestinal flora and 51 strains of *C. difficile* isolated from *C. difficile* colitis patients between 2004 and 2006 were subjected to this study. MIC ranges of *Bifidobacterium* species for GRNX, MFLX and LVFX were 0.5–16, 0.06–2, and 0.5–8 µg/mL, respectively. MIC₅₀s of GRNX, MFLX and LVFX against *Bifidobacterium* species were 2, 0.5 and 4 µg/mL, respectively. MIC₉₀s of GRNX, MFLX and LVFX against *Bifidobacterium* species were 8, 2 and 8 µg/mL, respectively. MIC ranges of *C. difficile* for GRNX, MFLX and LVFX were 0.5–>64, 1–64, and 0.125–32 µg/mL, respectively. MIC₅₀s of GRNX, MFLX and LVFX against *C. difficile* were 2, 2 and 0.5 µg/mL, respectively. MIC₉₀s of GRNX, MFLX and LVFX against *C. difficile* were 64, 16 and 8 µg/mL, respectively. LVFX would preserve *Bifidobacterium* species, and also would be bactericidal for *C. difficile*, which might lead to the low rate of gastrointestinal disorder in LVFX. GRNX would preserve *Bifidobacterium* species, however, might be lead to CDC in some cases, since antimicrobial activity for *C. difficile* has been weak compared with LVFX. Since MFLX would be bactericidal for *Bifidobacterium* species and antibacterial activity of MFLX for *C. difficile* would be weak compared with LVFX, we have to pay attention to antibiotics associated diarrhea in MFLX treatment.