

Cefamandole の細菌学的検討

今村 博務・小林 とよ子・渡辺 泉・江崎 孝行・甲畑 俊郎

渡辺 邦友・二宮 敬宇・上野 一恵・鈴木 祥一郎

岐阜大学医学部微生物学教室

Cefamandole の抗菌力を好気性菌および嫌気性菌について検討した。好気性菌では ATCC 由来株、嫌気性菌では標準菌株および臨床分離菌株を用いた。好気性菌では、*P. vulgaris*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* に対しては 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、その他の菌株に対しては 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値であった。*K. pneumoniae*, *S. typhimurium*, *P. vulgaris* の MIC 値は接種菌量によって変動した。Cefamandole の抗菌力は CEZ より若干優れていた。嫌気性菌に対しては、*B. fragilis* group には 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上、それ以外の *Bacteroides*, *Fusobacterium* には 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC 値を示した。*Clostridium*, *Eubacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* に対しては強い抗菌力を示した。その抗菌力は CET, CEZ と同程度で、CEX より優れていた。Cefamandole と EM との併用により *B. fragilis* group に対し併用効果をもとめた。本薬は *B. fragilis* に対して殺菌作用を示した。本薬に対する *B. fragilis* の β -lactamase 活性は、CEZ と同等で、CET より低い値を示した。*F. necrophorum* 感染マウスに対する治療実験では、大量投与で明らかな効果をもとめた。

1972年に開発された Cephalosporin 系抗生物質である Cefamandole (CMD) は、多くの好気性グラム陰性桿菌に強い抗菌作用を有する。特に、*H. influenzae*, *Proteus*, *Enterobacter* に対し、従来の Cephalosporin 系薬よりきわめて優れた抗菌作用がある¹⁻⁴⁾。

一方、嫌気性菌に対しては、従来の Cephalosporin 系抗生物質と同程度の抗菌作用がある^{1,7)}。

著者らは本薬についての種々細菌学的検討を行なったので、報告する。

I. 実験材料および方法

1. 供試菌株

好気性菌：アメリカで発売されている ATCC の標準菌株である BACT-CHEK (ROCHE) の菌株、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *E. cloacae*, *S. sonnei*, *S. typhimurium*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* の計 10 株、および臨床材料から分離された *E. coli* 32 株、*K. pneumoniae* 18 株、*S. marcescens* 40 株、*Proteus* 45 株を用いた。

嫌気性菌：*B. fragilis* group 58 株、*Fusobacterium* 9 株、嫌気性グラム陽性桿菌 18 株およびグラム陽性球菌 20 株を用いた。これらの嫌気性菌は教室保存株および最近臨床材料から分離、同定された菌株である。

2. 供試薬

Cefamandole (CMD), Cephalothin (CET), Cephalixin (CEX), Cephaloridine (CER), Erythromycin (EM) [いずれも塩塩義], Cefazolin (CEZ) [藤沢] Cefoxitin (CFX) [第一・メルク] 他を使用した。

3. 使用培地

GAM 寒天培地 (ニッスイ), TEP 寒天培地 (栄研), Brain heart infusion agar (BBL) および Brucella agar (BBL) の 4 種類の培地を使用した。なお、Brain heart infusion agar および Brucella agar は 5% 家兎血液を加えたものを用いた。

4. 抗菌薬感受性測定

渡辺により標準化された方法で行なった^{8,9)}。

5. EM との併用効果

B. fragilis group 26 株について、*in vitro* での CMD と EM との併用効果を box 法により検討した。

6. 接種菌量の MIC におよぼす影響

接種菌量による MIC の変動を上記の 4 種類の培地を用いて検討した。接種菌量は、被検菌株を GAM ブイヨンで 24 時間嫌気性培養した後、教室処方希釈液¹⁰⁾ で、1 ml あたりの生菌数が 10^7 個、 10^5 個および 10^3 個になるように調製した。

7. 基礎培地の種類と MIC

上記の 4 種類の培地による MIC の変動を検討した。

8. 培地 pH の MIC におよぼす影響

高圧滅菌後の pH が 5.7, 7.2 および 8.6 の GAM 寒天培地を用いて MIC を測定した。

9. 殺菌作用

B. fragilis の 18 時間培養菌を、MIC 濃度の 1 倍、2 倍、4 倍、8 倍および 16 倍の CMD を含有する GAM ブイヨンに、培地 1 ml あたり 10^7 個になるように接種した。Anaerobic chamber 内で、6, 12, 24, 48 時間培養後に、各濃度の薬剤含有培地中の生菌数を定量培養法で測定した。さらに、各濃度の試験薬含有培地中での *B. fragilis* の形態変化を経時的に観察した。

10. 耐性上昇

望月ら¹³⁾により報告されている方法に準じて行なった。

11. β -lactamase 活性

臨床材料から分離された *B. fragilis* 15 株の CMD に対する β -lactamase 活性を, Benzylpenicillin (PCG), Ampicillin (ABPC), Sulbenicillin (SBPC), CET, CEZ, および CFX に対する β -lactamase 活性と比較した。 β -lactamase 活性は PERRET の Macroiodometric 法で¹²⁾測定した。

12. *F. necrophorum* 感染マウスに対する治療効果

感染菌株として教室保存の *F. necrophorum* (S-45) を用いた^{13,14)}。本菌株の GAM 半流動高層培地での 24 時間培養菌液を 0.2 ml マウスの右側腹皮下に接種した。3 日後触診により膿瘍形成を確認したあと治療を開始した。マウスは体重約 20 g の dd-N 系の雄を用いた。CMD の投与量を 1 日 1 回 1 mg, 5 mg, 10 mg マウス, 筋注として, 各群 6 匹用いた。なお, 本菌株の CMD に対する MIC は 0.39 μ g/ml であった。投与期間は 7 日間とし, 8 日目に屠殺剖検し, 菌接種部位, 肺, 肝, 脾および腎を培養した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトラム

CMD の好気性菌に対する抗菌スペクトラムを Table 1 に, 嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムを Table 2, 3 に示した。

好気性菌では, *P. vulgaris*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* には 100 μ g/ml 以上, その他の菌株には 12.5 μ g/ml 以下の MIC であった。また, *K. pneumoniae*, *S. typhi-*

murium, *P. vulgaris* の MIC は接種菌量によって差を認めた。

嫌気性菌に対しては, *B. fragilis* group では 12.5 μ g/ml 以上の MIC, それ以外の *Bacteroides* および *Fusobacterium* では 12.5 μ g/ml 以下の MIC であった。

さらに, 嫌気性グラム陽性桿菌および球菌には強い抗菌力を示した。

Fig. 1, 2, 3, 4 に, *E. coli* 32 株, *K. pneumoniae* 18 株, *S. marcescens* 40 株, *Proteus* 45 株に対する MIC の分布を累積百分率で示した。*E. coli* については, その約半数が 25 μ g/ml 以下の MIC で, CMD は CEZ より若干優れた成績であった。*K. pneumoniae* でも約半数が 25 μ g/ml 以下の MIC 分布を示したが, CEZ と差を認めなかった。*S. marcescens* では CMD, CEZ ともに, 全株が 100 μ g/ml 以上の MIC 分布であった。*Proteus* については CEZ より若干優れているが, 感性株が少なかった。

CMD の各種嫌気性菌に対する MIC 分布を Table 4, 5 に示した。*B. fragilis* group は 58 株中 54 株 (93%) が 25 μ g/ml 以上の MIC 分布を示した。一方, *Fusobacterium* は全株 25 μ g/ml 以下の MIC 分布であった。嫌気性グラム陽性桿菌 18 株, 陽性球菌 20 株に対しては, 強い抗菌力を示した。

また, *B. fragilis* 58 株, *Fusobacterium* 9 株, 嫌気性グラム陽性桿菌 18 株および陽性球菌 20 株に対する MIC を CET, CEX, CER, CEZ と比較した (Fig. 5, 6, 7, 8)。CMD の嫌気性菌に対する抗菌力は CET, CEZ とほぼ同程度で, CEX より優れている。CER と比較すると, *Fusobacterium* に対しては若干優るが, 嫌気性グラム陽性桿菌および陽性球菌に対しては CER に劣る。

Table 1 Activity of cefamandole and cefazolin against standard strains

Organism	MIC (μ g/ml)			
	CMD		CEZ	
	10 ^{8*}	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶
<i>E. coli</i> ATCC 25922	3.13	1.56	3.13	1.56
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 27736	12.5	1.56	12.5	1.56
<i>P. vulgaris</i> ATCC 6380	>100	6.25	>100	>100
<i>E. cloacae</i> ATCC 13047	>100	>100	>100	>100
<i>S. sonnei</i> ATCC 11060	6.25	12.5	12.5	25
<i>S. typhimurium</i> ATCC 13311	3.13	0.19	1.56	1.56
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9721	>100	>100	>100	>100
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0.78	0.19	6.25	0.19
<i>S. epidermidis</i> ATCC 14990	0.39	0.19	0.39	0.39
<i>S. pyogenes</i> ATCC 10389	0.19	0.19	0.19	0.39

* : Inoculum size, 10⁸ microbial cell units/ml

Table 2 Activity of cefamandole and other cephalosporins against anaerobic gram-negative bacteria

Organism		MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
		CMD	CET	CEX	CER	CEZ
<i>B. fragilis</i> ss						
<i>fragilis</i>	2582	12.5	25	50	12.5	12.5
<i>fragilis</i>	2552	50	50	50	50	25
<i>ovatus</i>	Ju-6-1	100	>100	100	100	100
<i>thetaitoamicon</i>	2530	50	50	12.5	25	25
<i>distasonis</i>	1448	25	50	25	25	12.5
<i>vulgatus</i>	2515	25	25	25	12.5	12.5
<i>B. praeaquatus</i>	ATCC 25539	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
<i>B. furcosus</i>	ATCC 25662	0.19	0.39	0.78	0.19	0.39
<i>F. varium</i>	ATCC 8501	12.5	6.25	>100	12.5	12.5
<i>F. varium</i>	1004	3.13	3.13	>100	12.5	3.13
<i>F. necrophorum</i>	S-45	0.39	1.56	3.13	6.25	1.56
<i>V. alcalescens</i>	NH-5	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19

Inoculum size, 10^6 microbial cell units/ml

Table 3 Activity of cefamandole and other cephalosporins against anaerobic gram-positive bacteria

Organism		MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
		CMD	CET	CEX	CER	CEZ
<i>C. perfringens</i>	JAM-3-1	0.78	1.56	0.78	0.78	0.19
<i>C. botulinum</i>		0.19	0.39	3.13	0.39	0.19
<i>C. tetani</i>		0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
<i>Bif. adolescentis</i>	ATCC 15705	0.39	0.39	0.39	0.19	0.39
<i>E. lentum</i>	E-13-1-4	25	12.5	0.78	3.13	25
<i>E. limosum</i>	ATCC 8486	3.13	3.13	3.13	0.78	6.25
<i>P. acnes</i>	3960	0.19	0.19	0.39	0.19	0.19
<i>P. anaerobius</i>	1351	0.19	0.19	1.56	0.19	0.19
<i>P. asaccharolyticus</i>	PL-4-1	0.19	0.19	0.78	0.19	0.19
<i>P. magnus</i>	ATCC 14956	0.39	0.78	12.5	0.19	1.56
<i>P. prevotii</i>	ATCC 9321	0.39	0.19	1.56	0.19	0.78
<i>Pst. micros</i>	1194	1.56	0.39	12.5	0.39	0.78
<i>Pst. anaerobius</i>	B-38	3.13	0.39	100	0.39	0.39
<i>Pst. productus</i>	ATCC 27340	3.13	3.13	25	0.19	3.13

Inoculum size, 10^6 microbial cell units/ml

Fig. 1 Comparison of susceptibility of 32 strains of *E. coli* to cefamandole and cefazolin

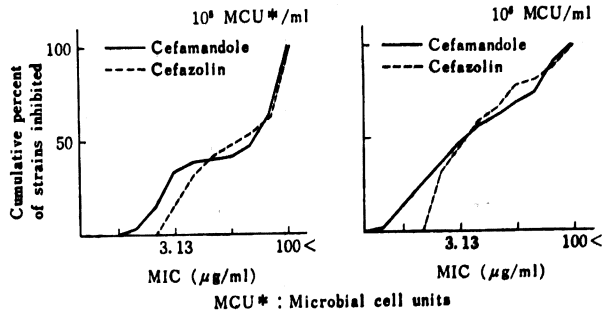


Fig. 2 Comparison of susceptibility of 18 strains of *K. pneumoniae* to cefamandole and cefazolin

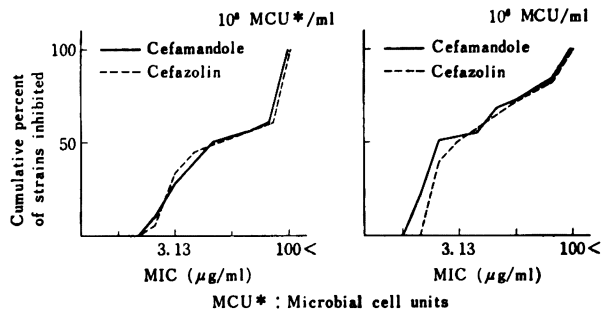
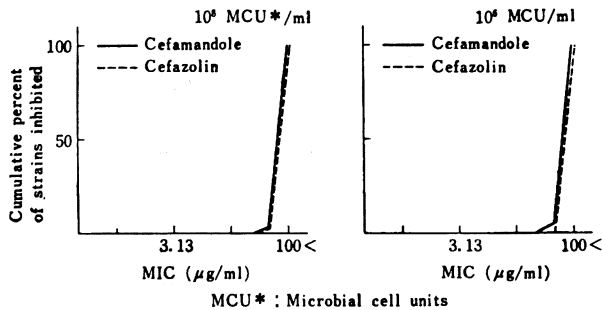


Fig. 3 Comparison of susceptibility of 40 strains of *S. marcescens* to cefamandole and cefazolin



なお、*B. fragilis* group は、これらの Cephalosporin 系薬に対していずれも低い感受性であった。

2. EM との併用効果

B. fragilis 26 株中 8 株に種々の程度の併用効果を認めた。*B. fragilis* ss. *vulgatus* (ES-26) についてその成績を Fig. 9 に示した。

3. 接種菌量の MIC におよぼす影響

各種培地を用いての接種菌量による MIC の変動を、Fig. 10, 11, 12, 13 に示した。GAM 培地と TEP 培地の場合、*F. varium* および *P. anaerobius* の MIC に若干接種菌量による MIC の変動が認められた。一方、5% 家兎血液加 Brucella agar および Brain heart infusion agar の場合、*F. varium*、*C. perfringens*、*P. anaerobius* に対する MIC は接種菌量により変動し、

Fig. 4 Comparison of susceptibility of 45 strains of *Proteus* to cefamandole and cefazolin

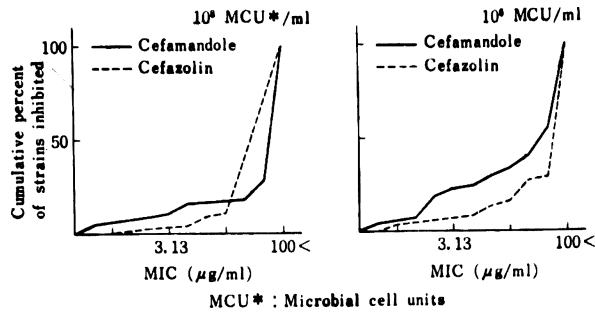


Table 4 Susceptibility of anaerobic gram-negative rods to cefamandole

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											No. of strains
	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>B. fragilis</i> ss												
<i>fragilis</i>							1	6	8			15
<i>ovatus</i>										1		1
<i>thetaiotaomicron</i>									2			2
<i>distasonis</i>						1	1	1	1	4	13	21
<i>vulgatus</i>				1				15	1		1	18
<i>B. fragilis</i> ssp.								1				1
<i>F. varium</i>				2	1	2	1					6
<i>F. necrophorum</i>		1										1
<i>Fusobacterium</i> sp.		1		1								2

Inoculum size, 10^6 microbial cell units/ml

Table 5 Susceptibility of anaerobic gram-positive rods and cocci to cefamandole

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											No. of strains
	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>Clostridium</i>	6		1							1		8
<i>Bifidobacterium</i>		2										2
<i>Eubacterium</i>					1			1	1			3
<i>P. acnes</i>	2	1		2								5
<i>Peptococcus</i>	7	4	3			1						15
<i>Peptostreptococcus</i>		1		1	3							5

Inoculum size, 10^6 microbial cell units/ml

その幅も GAM, TEP 培地の場合より大きい。

4. 基礎培地の種類と MIC

5% 家兔血液加 Brucella agar を用いて測定した MIC は, GAM 培地, TEP 培地および 5% 家兔血液加 Brain heart infusion agar を用いた MIC の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ の値を示した (Fig. 14)。

5. 培地 pH の MIC におよぼす影響

一部の菌株で, 培地 pH を酸性側およびアルカリ性側に調整すると, MIC に一段階ぐらゐの変動を認めたが, ほとんどの菌株で培地 pH による MIC の変動を認めなかった (Fig. 15)。

Fig. 5 Comparison of antibacterial activity of cefamandole and cephalothin

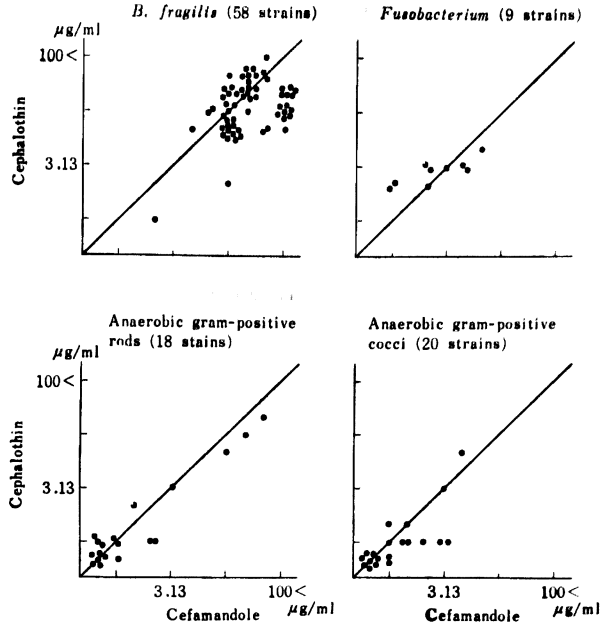


Fig. 6 Comparison of antibacterial activity of cefamandole and cephalalexin

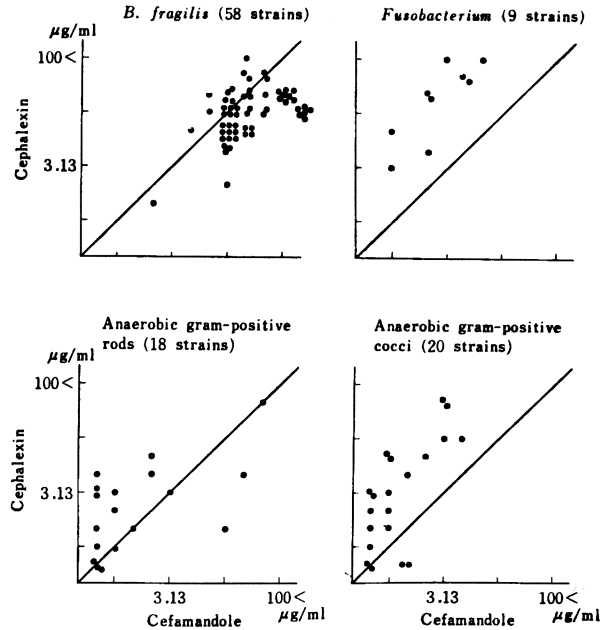


Fig. 7 Comparison of antibacterial activity of cefamandole and cephaloridine

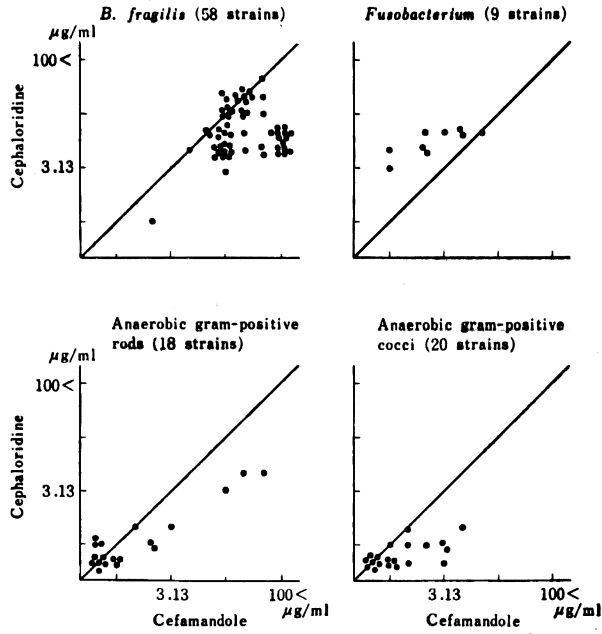


Fig. 8 Comparison of antibacterial activity of cefamandole and cefazolin

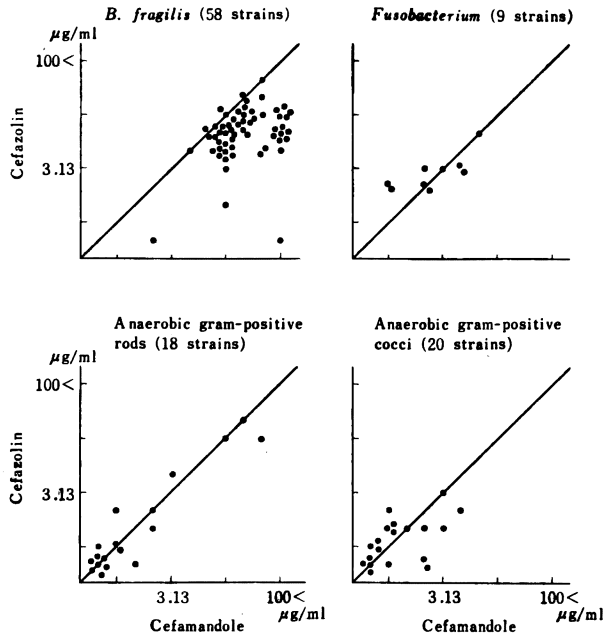


Fig. 9 Combined effect of cefamandole with erythromycin to *B. fragilis* ss. *vulgatus* ES-26

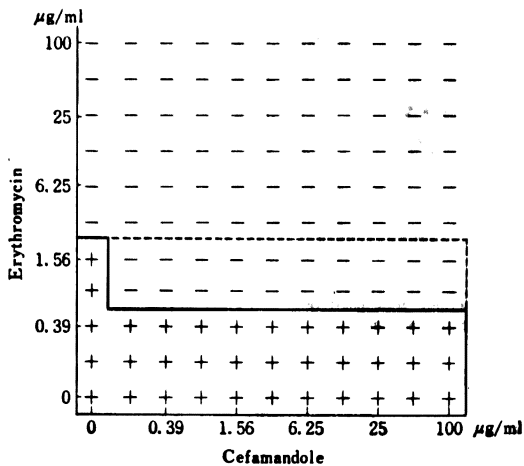


Fig. 10 Influence of inoculum size on MIC of cefamandole on GAM medium

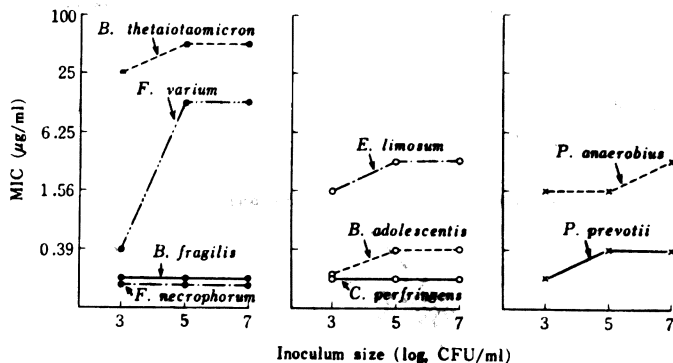
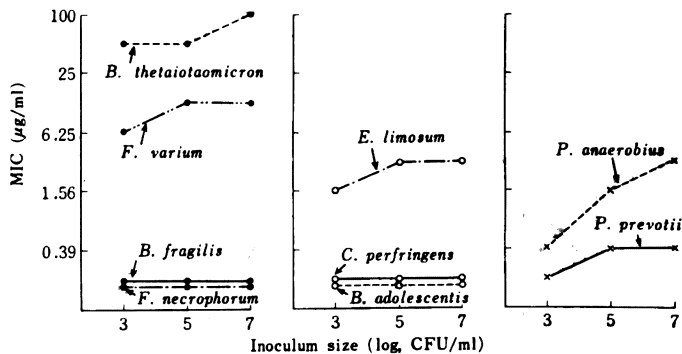


Fig. 11 Influence of inoculum size on MIC of cefamandole on TEP medium



6. 殺菌作用

CMD を各濃度に含有する培地中での生菌数の減少を Fig. 16 に、*B. fragilis* の形態変化を Fig. 17 に示した。

24 時間後に、MIC 濃度含有培地中の菌量は 10^7 個/ml から 10^4 個/ml に、MIC の 2 倍濃度含有培地中の菌量は 10^8 個/ml に減少した。MIC の 4 倍、8 倍および 16 倍濃度含有培地中の菌量は、24 時間後には 0 に減少し、あきらかに殺菌作用が認められた。

さらに、各濃度含有培地中での *B. fragilis* の形態変化では、CMD の濃度が高いほど、時間の経過とともに強い damage を受けていることが観察された。

7. 耐性の上昇

試験管内耐性上昇の成績を Fig. 18 に示した。*B. fragilis* ss. *fragilis* は 17 継代で 25 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に step by step の上昇を示した。*P. variabilis* は step by step ではあるが、20 継代でも 0.39 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 12 Influence of inoculum size on MIC of cefamandole on BRUCELLA agar medium with 5% rabbit blood

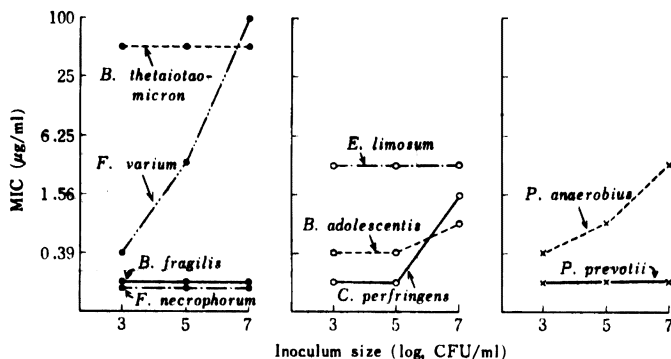


Fig. 13 Influence of inoculum size on MIC of cefamandole on BHIA medium with 5% rabbit blood

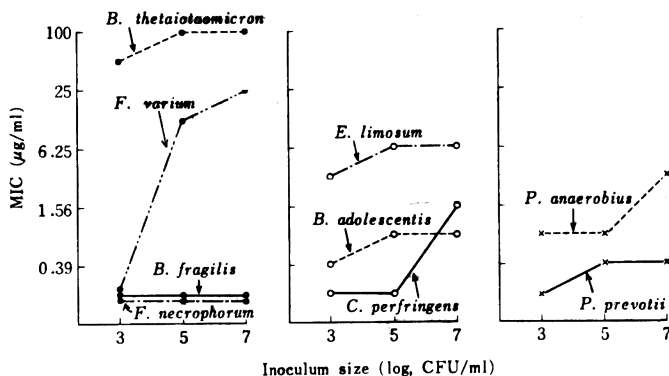
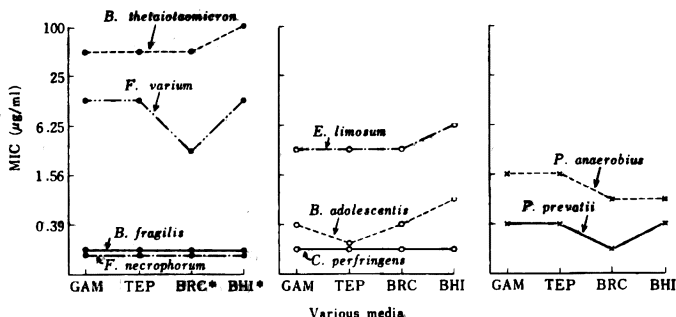


Fig. 14 MIC of cefamandole on various media



BRC* : BRUCELLA agar with 5% rabbit blood
 BHI* : Brain heart infusion agar with 5% rabbit blood

Fig. 15 Influence of medium pH on MIC of cefamandole

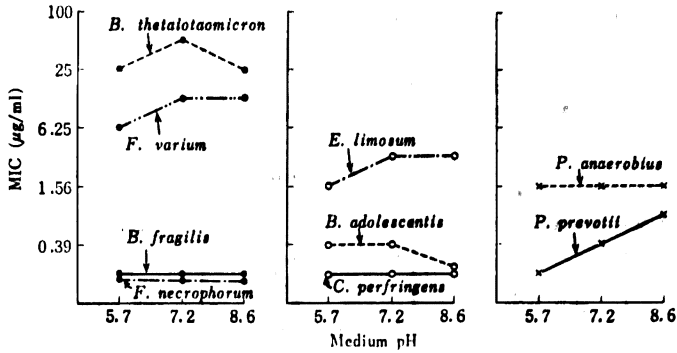


Fig. 16 Bactericidal effect of cefamandole against *B. fragilis*

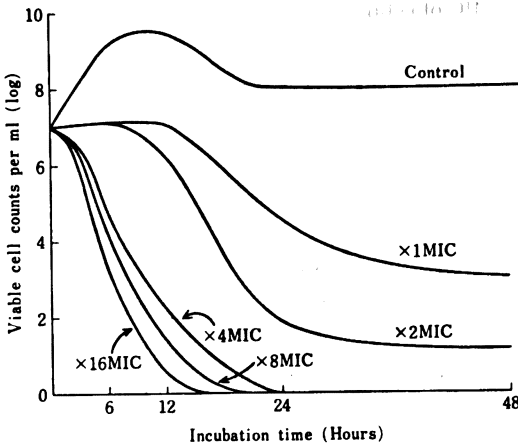
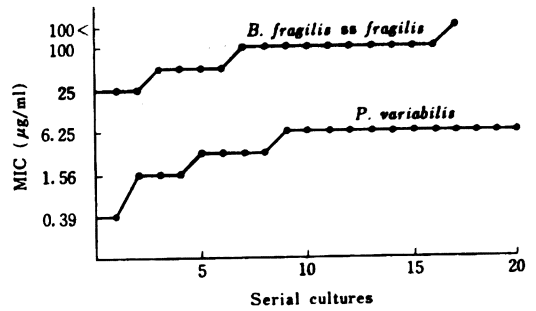


Fig. 17 Transformation of *B. fragilis* after exposure to cefamandole

Incubation time (Hours) \ Concentration of cefamandole	6	12	24	48
0				
1 MIC				
2 MIC				
4 MIC				
8 MIC				

Fig. 18 Development of resistance to cefamandole



から 6.25 µg/ml に上昇したにとどまった。

8. β-lactamase 活性

B. fragilis の各薬剤に対する β-lactamase 活性値 (µM/h/mol) を Table 6 に、PCG の β-lactamase 活性を 100 として他の薬剤の β-lactamase 活性と比較した成績を Table 7 に示した。

CMD の β-lactamase 活性は CEZ の β-lactamase 活性と同程度で、CET より低い値であった。また、Cephalosporin 系薬に対する β-lactamase 活性は、Penicillin 系薬に対する β-lactamase 活性よりかなり高い値を示した。

CMD に対する *B. fragilis* の β-lactamase 活性と MIC との関係を示した。CMD に対する β-lactamase 活性が 1.0 µM/h/ml 以上の値をもつ菌株に対する CMD の MIC はすべて 100 µg/ml 以上であった。

9. *F. necrophorum* 感染マウスに対する治療効果

CMD 7 日間投与後のマウス局所所見 (局所硬結、膿瘍、膿瘍の浸潤、肉芽形成 etc.) は、未投与群に比し、あきらかな改善を認めた。また、局所の修復の程度は投与量に応じて改善をみた。しかし、CMD 投与終了後の各臓器の培養で、1 mg および 5 mg/マウス/day 投与

Table 6 β -Lactamase activity of *B. fragilis* to β -lactam antibiotics

Strains	β -Lactamase activity (μ M/h/ml)						
	PCG	ABPC	SBPC	CET	CEZ	CMD	CFX
<i>B. fragilis</i> V-284-3	1.18	0.44	0.28	66.97	12.93	18.14	0.04
<i>B. fragilis</i> V-277	0.68	0.41	0.23	61.65	13.18	16.48	0.08
<i>B. fragilis</i> V-261-2	0.42	0.20	0.08	104.58	12.83	14.36	0
<i>B. fragilis</i> V-261-1	1.12	0.48	0.30	69.57	13.02	14.77	0.01
<i>B. fragilis</i> V-302-1	0.67	0.33	0.22	72.20	12.11	18.00	0.07
<i>B. fragilis</i> V-302-2	2.81	0.38	0.10	68.60	12.46	14.64	0.15
<i>B. fragilis</i> V-240-1	0.40	0.38	0.12	115.14	13.40	18.36	0.02
<i>B. fragilis</i> V-240-2	0.28	0.12	0.08	148.00	12.42	11.62	0.01
<i>B. fragilis</i> V-224-1	0.86	0.60	0.18	89.24	12.91	18.62	0.10
<i>B. fragilis</i> V-176	0.52	0.52	0.02	55.89	13.14	7.44	0
<i>B. fragilis</i> V-296	1.50	0.73	0.39	147.50	11.44	14.72	0
<i>B. fragilis</i> V-271-1	0.59	0.32	0.13	66.45	12.80	14.54	0
<i>B. fragilis</i> V-307-2	1.48	0.59	0.36	57.80	14.06	3.60	0
<i>B. fragilis</i> V-328-1	0.11	0.02	0	0.24	2.48	0.67	0.01
<i>B. fragilis</i> V-158-1-2-2	0.04	0.05	0	4.36	13.97	0.06	0

Table 7 β -Lactamase activity of *B. fragilis* to cefamandole and other cephalosporins

Strains	β -Lactamase activity*						
	PCG	ABPC	SBPC	CET	CEZ	CMD	CFX
<i>B. fragilis</i> V-284-3	100	37	24	5,675	1,095	1,537	3
<i>B. fragilis</i> V-277	100	60	34	9,066	1,938	2,424	12
<i>B. fragilis</i> V-261-2	100	48	19	24,900	3,054	3,419	0
<i>B. fragilis</i> V-261-1	100	43	27	6,212	1,163	1,319	1
<i>B. fragilis</i> V-302-1	100	49	33	10,776	1,807	2,687	10
<i>B. fragilis</i> V-302-2	100	14	4	2,441	443	521	5
<i>B. fragilis</i> V-240-1	100	95	30	28,785	3,350	4,590	5
<i>B. fragilis</i> V-240-2	100	43	29	52,857	4,436	4,150	4
<i>B. fragilis</i> V-224-1	100	70	21	20,753	1,501	4,330	12
<i>B. fragilis</i> V-176	100	100	4	10,748	2,527	1,431	0
<i>B. fragilis</i> V-296	100	49	26	9,833	763	1,963	0
<i>B. fragilis</i> V-271-1	100	54	22	11,263	2,169	2,464	0
<i>B. fragilis</i> V-307-2	100	40	24	3,905	950	243	0
<i>B. fragilis</i> V-328-1	100	18	0	218	2,254	609	9
<i>B. fragilis</i> V-158-1-2-2	100	125	0	10,900	34,925	150	0

* β -Lactamase activity of PCG = 100

群においては各臓器から *F. necrophorum* が分離され、感染菌の消失は認められなかった。10 mg/マウス/day の大量投与の場合には、あきらかな治療効果を認めた (Table 9)。

III. 考 察

Cephalosporin 系抗生物質 Cefamandole について、

好気性グラム陰性桿菌および嫌気性菌に対する細菌学的検討を行なった。

CMD の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* に対する抗菌力は CEZ と同程度か若干優れていた。しかし、これらの菌株が慢性複雑性尿路感染症から分離された菌株であるためか、従来報告されている成績ほど優れた抗菌作用を示さなかった。

Table 8 β -Lactamase activity and MIC of *B. fragilis* to cefamandole

		β -Lactamase activity (μ M/h/ml)					
		0.1 >	0.1 ~ 0.5	0.5 ~ 1.0	1.0 ~ 5.0	5.0 ~ 10.0	10.0 ~ 100
MIC (μ g/ml)	12.5						
	25						
	50	1*		1			
	100						
	>100				1	1	11

* No. of strains

Table 9 Chemotherapeutic effect of cefamandole on subcutaneous abscess due to *F. necrophorum*

Dose (mg/mouse/day)	No. of mouse	Recovery of organism from						
		LA	Lu	H	Li	Sp	K	
1	6	6*	0	0	1	1	4	
5	6	4	0	1	1	1	0	
10	6	1	0	0	0	0	0	
Untreated	6	6	1	0	2	0	1	

LA; local abscess, Lu; lung, H; heart,
Li; liver, Sp; spleen, K; kidney

* No. of mouse from which organism was detected

一方、嫌気性菌に対しては、*Fusobacterium*、嫌気性グラム陽性桿菌および陽性球菌に対し強い抗菌力を有し、CET、CEZと同程度で、CEXより優れていた。しかし、嫌気性菌感染症から高頻度に分離され、一般にPenicillin系およびCephalosporin系抗生剤に耐性である*B. fragilis* groupに対しては、本剤の場合も25 μ g/ml以上のMICであった。

GRIFFITHら¹⁵⁾の報告にもつき、CMDとEMとの併用効果を*B. fragilis* groupについて検討したところ、26株中8株に種々の程度の併用効果が認められた。これら併用効果の認められた8株は、ほとんどがEMに感受性を有する菌株であった。

殺菌作用の実験では、MICの1~4倍濃度含有培地中で、生菌数は急激に減少し、あきらかに殺菌作用を認めた。また、CMDの作用を受けた菌体は、フィラメント化やSpheroplast様構造などの形態変化が観察された。

*B. fragilis*のCephalosporin系薬に対する β -lactamase活性は、Penicillin系薬に対する β -lactamase活性よりかなり高い値を示した。したがって、*B. fragilis*の産生する β -lactamaseはCephalosporinase型であると考えられ、WEINRICHやOLSSONら¹⁷⁾の成績と類似している。

*F. necrophorum*感染マウスの治療実験では、CMDの常用量の投与により局所は改善されるが、感染菌の消失は認められない。常用量の10倍程度の大量投与によって感染菌は消失した。

文 献

- 1) ERNST, E. C.; S. BERGER, N. V. JACOBUS & F. P. TALLY: Activity of cefamandole and other cephalosporins against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9: 852~855, 1976
- 2) SHEMONSKY, N. K.; J. CARRIZOSA & M. E. LEVISON: *In vitro* activity and pharmacokinetics in patients of cefamandole, a new cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8: 679~683, 1975
- 3) YOURASSOWSKY, [E.]; E. SCHOUTENS & M. P. VANDERLINDEN: Antibacterial activity of eight cephalosporins against *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus Pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemoth.* 2: 55~59, 1976
- 4) BODEY, G. P. & S. WEAVER: *In vitro* studies of cefamandole. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9: 452~457, 1976
- 5) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6: 177~182, 1964
- 6) EICKHOFF, T. C. & J. M. EHRET: *In vitro* comparison of cefoxitin, cefamandole, cephalixin, and cephalothin. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 9: 994~999, 1976
- 7) SUTTER, V. L. & S. M. FINEGOLD: Susceptibility of anaerobic bacteria to 23 antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemoth.* 10: 736~752, 1976
- 8) 渡辺邦友: 嫌気性菌の薬剤感受性試験の標準化について、第1報、MICに影響する因子。 *Chemotherapy* 22: 1459~1465, 1974
- 9) 渡辺邦友: 嫌気性菌の薬剤感受性試験の標準化について、第2報、再現性について。 *Chemotherapy* 22: 1495~1501, 1974

- 10) 小酒井 望・鈴木祥一郎 編：嫌気性菌と嫌気性菌症。医学書院, 1968
- 11) 望月 泉: Lincomycin と Clindamycin の嫌気性菌に対する抗菌作用, 統報。Chemotherapy 22: 1052~1057, 1974
- 12) PERRET, C. J.: Iodometric assay of penicillinase. Nature (London) 174: 1012~1013, 1954
- 13) 上野一恵: *In vivo* における metronidazole (flagyl) の嫌気性菌に対する抗菌作用について。Clinical Report 5: 737~739, 1971
- 14) 上野一恵: Sulfobenzylpenicillin の嫌気性菌に対する抗菌作用について。Chemotherapy 16: 875~880, 1971
- 15) GRIFFITH, R. S.; G. L. BRIEJ & J. D. WOLNY: Synergistic action of erythromycin and cefamandole against *Bacteroides fragilis* subsp. *fragilis*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11: 813~816, 1977
- 16) WEINRICH, A. E. & V. E. D. BENE: Beta lactamase activity in anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents & Chemoth. 10: 106~111, 1976
- 17) OLSSON, B.; C. E. NORD & T. WADSTROM: Formation of beta-lactamase in *Bacteroides fragilis*: Cell bound and extracellular activity. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9: 727~735, 1976

THE *IN VITRO* AND *IN VIVO* ACTIVITY OF CEFAMANDOLE

HIROMU IMAMURA, TOYOKO KOBAYASHI, IZUMI WATANABE, TAKAYUKI EZAKI,
SHUNRO KOBATA, KUNITOMO WATANABE, KEIU NINOMIYA, KAZUE UENO and
SHOICHIRO SUZUKI

Department of Bacteriology, Gifu University School of Medicine

The *in vitro* and *in vivo* activity of cefamandole was investigated. The activity of cefamandole was comparable to those of other cephalosporins against aerobic and anaerobic bacteria. The activity of cefamandole against aerobic bacteria was as well as cefazolin, while cefamandole was very active against anaerobic bacteria except *B. fragilis* group.

Combination of erythromycin and cefamandole have exhibited synergistic activity against *B. fragilis* group.

Development of resistance *in vitro* was quite remarkable against *B. fragilis* and rather slow against *P. variabilis*.

And fifteen strains of *B. fragilis* were tested for their ability to produce beta-lactamase by microiodometric method. Strains of *B. fragilis* produced higher titer of cephalosporinase than penicillinase.