

T-2588 の嫌気性菌に対する抗菌作用について

沢 赫代・神野英毅・青木 誠

小林とよ子・渡辺邦友・上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

新しく開発された経口用エステル型セフェム系抗生剤 T-2588 の嫌気性菌に対する抗菌力を、経口剤である cephalixin (CEX), cefaclor (CCL), ampicillin (ABPC) を対照薬剤として *in vitro* および *in vivo* で検討した。

参考菌株を用いた検討では、T-2525 の嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムは CEX, CCL より若干優れ、ABPC とは菌種により異なるが、ほぼ同等か若干劣った。

臨床分離株に対する感受性分布は、参考菌株での成績を反映し、T-2525 の優れた抗菌力が認められた。

T-2525 は、*B. fragilis* の産生する β -lactamase に対し CCL, CER より安定であるが、若干加水分解された。

T-2525 は、*B. fragilis* に対して殺菌作用のあることが示唆された。

T-2588 は、*E. coli* と *B. fragilis* との皮下混合感染マウスに対して治療効果が認められた。

T-2588 投与マウスでは *C. difficile* の異常増殖は認められなかった。

T-2588 は、富山化学工業株式会社で開発された経口用エステル型セフェム系抗生物質で、経口投与後、腸管から吸収され、エステラーゼによって抗菌活性を示す T-2525 に加水分解される。したがって、T-2588 は抗菌活性をもたないが、T-2525 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、強い抗菌力を示す。T-2588 と T-2525 の化学構造ならびに T-2588 から T-2525 への代謝経路は Fig. 1 のごとくである。

著者らは、本剤の嫌気性菌に対する *in vitro*, *in vivo* 抗菌力について検討した。

I. 材料と方法

1. 抗菌スペクトラム

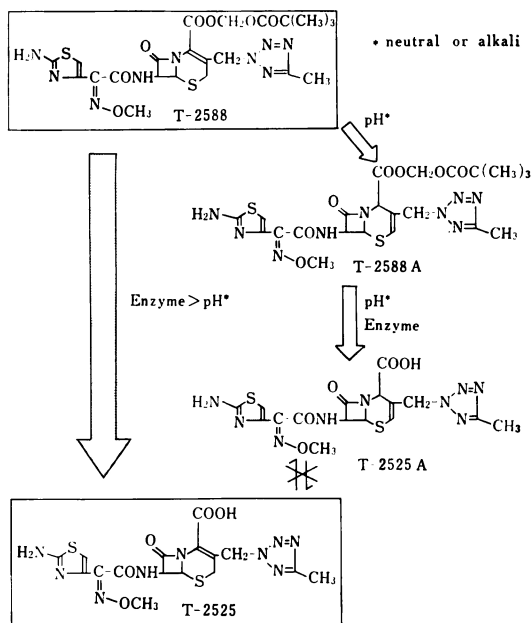
研究室保有の参考菌株 (ATCC ; American Type Culture Collection, VPI ; Virginia Polytechnic Institute, WAL ; Wadsworth Anaerobic Bacteriology Laboratory) 45 株を用いて T-2525 の抗菌力を測定した。比較薬剤として cephalixin (CEX), cefaclor (CCL) および ampicillin (ABPC) を用いた。

2. 臨床分離株の感受性分布

最近 2 年間 (1983~1984 年) に各種臨床材料から分離され、PRAS II 培地 (Scott Lab., U. S. A.) とガスクロマトグラフィーを用いて同定された *Bacteroides fragilis* 53 株, Indole-positive *B. fragilis* group 36 株 (*B. thetaiotaomicron* 23 株, *B. ovatus* 5 株, *B. uniformis* 8 株), Indole-negative *B. fragilis* group 12 株 (*B. dista-*

sonis 8 株, *B. vulgatus* 4 株), *Bacteroides melaninogenicus* 8 株, *Bacteroides bivius* 13 株, 嫌気性の球菌 19 株 (*Peptostreptococcus magnus* 11 株, *Peptostreptococcus prevotii* 5 株, *Peptostreptococcus anaerobius* 3 株), *Clostridium perfringens* 14 株, *Clostridium difficile* 16 株を用いて検討した。比較薬剤として CEX, CCL およ

Fig. 1 Metabolism of T-2588



び ABPC を用いた。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

寒天希釈法とブイオン希釈法によった。寒天希釈法は日本化学療法学会の推奨する方法に準じたり。C. difficile に対しては、薬剤含有 GAM 平板培地を Anaerobic chamber (Forma 社) の孵卵室外に1夜保存、培地表面を十分還元 (prereduced) して用いたが、他の菌種については作製当日に freshly prepared media として使用した。

接種菌量は 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml の菌液を用いる二点法を使用した。

嫌気培養は、Anaerobic chamber (Forma 社) を用いた。混合ガスは $\text{CO}_2 : \text{H}_2 : \text{N}_2 = 10 : 10 : 80$ を用いた。抗菌スペクトラムの検討では 48 時間培養後、その他の場合には 24 時間培養後に判定を行なった。

液体希釈法は GAM ブイオンを基礎培地として常法に従った。

4. 最小殺菌薬剤濃度 (MBC) の測定

B. fragilis GAI 6251, GAI 6268, GAI 6297, GAI 6299 の 4 株を用い、GAM ブイオンを用いたブイオン希釈法で MIC 値を測定したあと、その 1 白金耳量を GAM 寒天培地に塗抹した。24 時間培養後の発育の有無を判定し、MBC を決定した。対照薬剤として CCL を用いた。

5. 増殖曲線に及ぼす影響

B. fragilis GAI 4999 の増殖曲線に及ぼす影響を接種菌量を変えて検討した。対照薬剤として CCL を用いた。*B. fragilis* GAI 4999 株に対する T-2525 と CCL の MIC は、 $50 \mu\text{g/ml}$ と $400 \mu\text{g/ml}$ である。T-2525 または CCL の 1/2 MIC, 1 MIC, 2 MIC 含有の GAM ブイオン 10 ml に、*B. fragilis* GAI 4999 の GAM ブイオン 24 時間培養菌を 5×10^7 cfu および 7×10^8 cfu に接種し、1, 3, 5 時間後の生菌数の変動を定量培養法によって測定した。薬剤含有培地への菌接種は、あらかじめ 37°C の恒温槽で嫌氣的に静置して、 37°C に保ったブイオンに行なった。

6. *B. fragilis* の不活化酵素に対する安定性

β -lactamase 産生株の *B. fragilis* GAI 0558, および GAI 0543 の 2 株を用い、GAM ブイオンで 37°C 、1 夜培養した菌体を超音波で破壊し、遠心上清を粗酵素液とした。

薬剤は cephaloridine (CER), CEX, CCL および ABPC を比較薬剤として用いた。T-2525 の粗酵素液に対する安定性は UV 法により測定した。

7. *B. fragilis* と *E. coli* の混合感染マウスに対する治療効果

β -lactamase 産生の *B. fragilis* GAI 0543 と β -lactamase 非産生の *E. coli* 01 株を用いた。*B. fragilis* GAI 0543 に対する T-2525 および CCL の MIC は、T-2525 は $50 \mu\text{g/ml}$, CCL は $400 \mu\text{g/ml}$ である。*E. coli* 01 に対する MIC は、T-2525 は $0.1 \mu\text{g/ml}$, CCL は $1.56 \mu\text{g/ml}$ である。GAM 寒天培地 1 夜培養菌から嫌気性希釈液で濃厚菌液を作製し、*B. fragilis* および *E. coli* をそれぞれ 10^8 cfu と 10^6 cfu マウスの皮下に接種した。マウスは ICR 系雄マウス (18 ± 2 g) で、1 群 20 匹を用い、9 群に分けた。菌接種 2 時間後から T-2588 または CCL を 4 mg, 2 mg, 1 mg, 0.5 mg, 1 日 1 回 7 日間、経口投与し、7 日目の生残率を比較した。本混合感染マウスは 7 日目までに 100% 死亡する実験系であり、本実験においても非治療の対照群は、菌接種後 4 日目で全例 (20 匹) が死亡した。

8. マウス盲腸内の *C. difficile* の異常増殖に及ぼす影響

ICR 系雄マウス (18 ± 2 g) に T-2588, CCL, amoxicillin (AMPC) の 1 mg を 1 日 2 回 6 日間投与した。薬剤投与中止後 2 日目に半数を屠殺、7 日目に残りのマウスを屠殺し、盲腸内容物中の *C. difficile* の検出を試みた。分離培地は CCMA 寒天培地を用い、すべての培養操作は Anaerobic chamber (Forma 社) 内で行なった。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトラム

参考菌株 45 株に対する T-2525 の抗菌力を CEX, CCL および ABPC を用いて、接種菌量を 10^8 cfu/ml と 10^6 cfu/ml で比較検討した成績を Table 1, 2 に示した。Table 1 には *Bacteroides* 属, *Fusobacterium* 属, *Veillonella* 属, Table 2 には *Peptostreptococcus* 属, *Streptococcus* 属, *Eubacterium* 属, *Clostridium* 属の成績を示した。

Bacteroides fragilis group に対して T-2525 は CEX, CCL より優れた抗菌力を示し、ABPC より若干劣った。 β -lactamase を産生しない *B. asaccharolyticus* に対しては T-2525 は CCL, CEX, ABPC と同様に優れた抗菌力を示した。

Fusobacterium mortiferum に対して T-2525 は CEX, CCL より優れた抗菌力を示し、ABPC より若干劣った。*F. varium* に対しては T-2525 は *F. mortiferum* と同様に CEX, CCL より優れた抗菌力を示した。*F. nucleatum*, *F. gonidiaformans* に対しては T-2525 は CEX, CCL, ABPC と同様に優れた抗菌力を示した。*Veillonella parvula* に対して T-2525 は CEX, CCL, ABPC と同様に優れた抗菌力を示した。

Peptostreptococcus 属, *Streptococcus* 属, *Eubacte-*

Table 1 Antibacterial activity of T-2525, CEX, CCL and ABPC to gram-negative anaerobes

| Organisms | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------|--------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | T-2525 | | CEX | | CCL | | ABPC | |
| | 10^8 | 10^6 | 10^8 | 10^6 | 10^8 | 10^6 | 10^8 | 10^6 |
| <i>B. fragilis</i> ATCC 25285 | 25 | 6.25 | >100 | 25 | >100 | 100 | 12.5 | 12.5 |
| <i>B. fragilis</i> GM 7000 | 6.25 | 3.13 | 50 | 25 | 200 | 50 | 12.5 | 6.25 |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 2741 | 25 | 25 | 25 | 12.5 | 200 | 100 | 12.5 | 12.5 |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741 | 50 | 25 | 25 | 12.5 | 200 | 100 | 12.5 | 12.5 |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304 | 50 | 50 | 50 | 25 | >100 | 100 | 25 | 12.5 |
| <i>B. distasonis</i> ATCC 8503 | 0.39 | ≤ 0.025 | 25 | 6.25 | 3.13 | ≤ 0.025 | 0.78 | ≤ 0.025 |
| <i>B. distasonis</i> GM 7007 | 6.25 | 6.25 | 12.5 | 6.25 | 100 | 50 | 0.78 | ≤ 0.025 |
| <i>B. vulgatus</i> ATCC 29327 | 0.39 | 0.20 | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 1.56 | 0.39 | 0.39 |
| <i>B. uniformis</i> ATCC 8492 | 12.5 | 1.56 | 12.5 | 3.13 | 50 | 6.25 | 12.5 | 1.56 |
| <i>B. ovatus</i> ATCC 8483 | 50 | 25 | 100 | 50 | 200 | 200 | 25 | 25 |
| <i>B. capillosus</i> ATCC 29799 | 6.25 | 6.25 | 1:56 | ≤ 0.025 | 12.5 | 0.78 | 1.56 | 0.20 |
| <i>B. asaccharolyticus</i> ATCC 25260 | 0.20 | ≤ 0.025 | 0.20 | ≤ 0.025 | 0.05 | ≤ 0.025 | 0.05 | ≤ 0.025 |
| <i>B. asaccharolyticus</i> GAI 0412 | 0.10 | ≤ 0.025 | 0.39 | 0.20 | 0.20 | 0.05 | 0.05 | ≤ 0.025 |
| <i>B. asaccharolyticus</i> GAI 0415 | 0.10 | ≤ 0.025 | 0.20 | ≤ 0.025 | 0.05 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| <i>F. mortiferum</i> VPI 4249 | 6.25 | 0.78 | 50 | 6.25 | 50 | 12.5 | 3.13 | 0.39 |
| <i>F. mortiferum</i> VPI 5696 | 100 | 0.39 | 25 | 3.13 | 12.5 | 6.25 | 3.13 | 0.39 |
| <i>F. mortiferum</i> B-1083 | 12.5 | 6.25 | >100 | 100 | 25 | 25 | 1.56 | 0.78 |
| <i>F. varium</i> ATCC 8501 | 25 | 6.25 | >100 | >100 | 25 | 25 | 1.56 | 1.56 |
| <i>F. nucleatum</i> ATCC 10953 | 0.39 | ≤ 0.025 | 0.39 | 0.20 | 0.39 | 0.10 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| <i>F. nucleatum</i> ATCC 25586 | 0.39 | ≤ 0.025 | 0.10 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| <i>F. nucleatum</i> Fev-1 | 0.39 | 0.20 | 0.39 | 0.20 | 0.78 | 0.20 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| <i>F. nucleatum</i> F-1 | 0.39 | 0.05 | 0.39 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.05 | ≤ 0.025 |
| <i>F. gonidiaformans</i> VPI 0487-A | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.39 | 0.10 | 0.20 | 0.05 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| <i>V. parvula</i> ATCC 10790 | 0.39 | 0.39 | 0.20 | 0.20 | 0.05 | 0.05 | 0.10 | ≤ 0.025 |
| <i>V. parvula</i> VPI 0546 | 0.39 | 0.20 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.20 | 0.05 | 0.05 |

rium 属, Clostridium 属に対して T-2525 は CEX, CCL と同様に優れた抗菌力を示したが, ABPC はさらに優れた抗菌力を示した。

2. 臨床分離株の感受性分布

T-2525 の臨床分離株に対する 10^8 cells/ml, と 10^6 cells/ml 接種での感受性分布を比較した成績を Fig. 2~9 に示した。比較薬剤として CEX, CCL, ABPC を用いた。*B. fragilis* 53 株に対する感受性分布は Fig. 2 に示すごとく, T-2525 は CEX, CCL, ABPC より優れ, とくに 10^6 cell/ml 接種で明らかに認められた。

Indole 陽性の *B. fragilis* group (*B. thetaiotaomicron* 25 株, *B. ovatus* 3 株, *B. uniformis* 8 株) の 36 株に

対する感受性分布は Fig. 3 に示すごとく, T-2525 は ABPC より若干劣るが, CCL よりは明らかに優れ, CEX とほぼ同様な分布を示した。

Indole 陰性 *B. fragilis* group (*B. distasonis* 8 株, *B. vulgatus* 4 株) の 12 株に対する感受性分布は Fig. 4 に示すごとく, T-2525 は CEX, CCL, ABPC より優れた分布を示した。

B. melaninogenicus group 8 株に対する感受性分布は Fig. 5 に示すごとく, T-2525 は ABPC より若干劣るが CCL, CEX より優れた分布を示した。

B. bivius 13 株に対する感受性分布は Fig. 6 に示すごとく, T-2525 は CEX より若干劣るが, CCL, ABPC

Table 2 Antibacterial activity of T-2525, CEX, CCL and ABPC to gram-positive anaerobes

| Organisms | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|--------------|--------------|
| | T-2525 | | CEX | | CCL | | ABPC | |
| | 10^8 | 10^6 | 10^8 | 10^6 | 10^8 | 10^6 | 10^8 | 10^6 |
| <i>P. asaccharolyticus</i> WAL 3218 | 0.78 | 0.39 | 3.13 | 3.13 | 0.78 | 0.39 | 0.39 | 0.20 |
| <i>P. asaccharolyticus</i> ATCC 13953 | 0.78 | ≤ 0.025 | 0.05 | ≤ 0.025 | 0.05 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| <i>P. anaerobius</i> ATCC 27337 | 1.56 | 0.20 | 3.13 | 1.56 | 6.25 | 0.78 | 0.20 | 0.10 |
| <i>P. magnus</i> ATCC 29328 | 1.56 | 0.05 | 3.13 | 0.39 | 12.5 | 0.10 | 0.20 | ≤ 0.025 |
| <i>P. granulorum</i> ATCC 25564 | 0.78 | 0.05 | 3.13 | 0.39 | 0.78 | 0.20 | 0.05 | ≤ 0.025 |
| <i>S. intermedius</i> ATCC 27735 | 0.10 | ≤ 0.025 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 0.20 | 0.20 |
| <i>S. constellatus</i> ATCC 27823 | 0.20 | 0.10 | 6.25 | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 0.20 | 0.20 |
| <i>S. mutans</i> ATCC 25175 | 0.10 | ≤ 0.025 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 0.39 | 0.20 | 0.10 |
| <i>E. limosum</i> ATCC 8486 | 0.20 | 0.10 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 0.10 | 0.05 |
| <i>E. plauti</i> VPI 0311 | 12.5 | 3.13 | 25 | 6.25 | 100 | 25 | 0.78 | ≤ 0.025 |
| <i>E. cylindroides</i> ATCC 27803 | 3.13 | ≤ 0.025 | 1.56 | ≤ 0.025 | 0.78 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| <i>C. perfringens</i> ATCC 3624 | 25 | 3.13 | 50 | 6.25 | 25 | 6.25 | 0.78 | ≤ 0.025 |
| <i>C. perfringens</i> ATCC 13123 | 3.13 | 1.56 | 12.5 | 0.39 | 1.56 | 0.10 | 0.39 | ≤ 0.025 |
| <i>C. sordellii</i> ATCC 9714 | 0.20 | 0.20 | 3.13 | 3.13 | 6.25 | 0.78 | 0.05 | 0.05 |
| <i>C. tertium</i> ATCC 19405 | 50 | 25 | 25 | 12.5 | 100 | 25 | 0.39 | 0.39 |
| <i>C. sporogenes</i> ATCC 3584 | 25 | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 1.56 | 0.39 | 0.20 |
| <i>C. sporogenes</i> ATCC 19404 | 25 | 6.25 | 3.13 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 0.20 | 0.20 |
| <i>C. histolyticum</i> ATCC 19401 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 3.13 | 1.56 | 0.10 | 0.10 |
| <i>C. ramosum</i> ATCC 25582 | 12.5 | 6.25 | 100 | 50 | 50 | 12.5 | 0.10 | 0.10 |
| <i>C. novyi</i> type A ATCC 19402 | 0.10 | 0.05 | 0.10 | 0.10 | 0.10 | ≤ 0.025 | 0.05 | ≤ 0.025 |

とほぼ同様な分布を示した。

嫌気性球菌 (*Peptostreptococcus magnus* 11 株, *Peptostreptococcus prevotii* 5 株, *Peptostreptococcus anaerobius* 3 株) の 19 株に対する感受性分布は Fig. 7 に示すごとく, T-2525 は ABPC には若干劣るが, CEX, CCL より優れた分布を示した。

C. perfringens 14 株に対しても T-2525 は優れた抗菌力を示し, 感受性分布は Fig. 8 に示すごとく, ABPC より若干劣るが CEX, CCL より優れた分布を示した。

C. difficile 16 株に対して T-2525 は CEX, CCL と同様に抗菌力は期待できず, 感受性分布は Fig. 9 に示すごとく ABPC より劣っていた。

3. MIC と MBC の比較

B. fragilis GAI 6251, 6268, 6297, 6299 の 4 株に対する MIC と MBC の比較を CCL を比較薬剤として検討した成績を Table 3 に示した。

T-2525 の *B. fragilis* に対する MIC と MBC の値は近似し, CCL の値より低いことが認められた。

4. *B. fragilis* の増殖曲線に及ぼす影響

B. fragilis GAI 4999 株の増殖曲線に及ぼす T-2525 の影響を接種菌量を変えて検討した成績を Fig. 10~13 に示した。比較薬剤として CCL を用いて比較検討した。T-2525 は CCL とほぼ同様な発育阻止作用を示したが, 接種菌量が少ない場合 (7×10^8 cfu) には T-2525 は CCL より強い殺菌効果を示した。すなわち, T-2525 は 1 MIC 濃度で 5 時間培養後でも再増殖がみられないが, CCL では 1 MIC で 5 時間培養後には再増殖が認められた。

5. *B. fragilis* の不活化酵素に対する安定性

β -lactamase 産生性の *B. fragilis* 2 株から得られた粗酵素液に対する T-2525 の安定性を検討した成績を Fig. 14 に示した。比較薬剤として CER, CEX, CCL, ABPC を用いて比較検討した。T-2525 は *B. fragilis* の粗酵素液に対して CER, CCL より安定であるが, CEX, ABPC より不安定であることが認められた。

6. *B. fragilis* と *E. coli* の混合感染マウスに対する効

Fig. 2 Antibacterial activity of T-2525, CEX, CCL and ABPC
B. fragilis (53 strains)

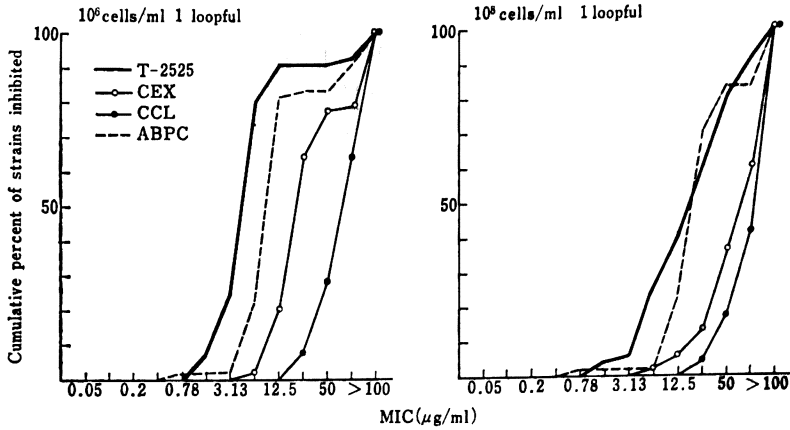


Fig. 3 Antibacterial activity of T-2525, CEX, CCL and ABPC
Indole-positive *B. fragilis* group (36 strains)

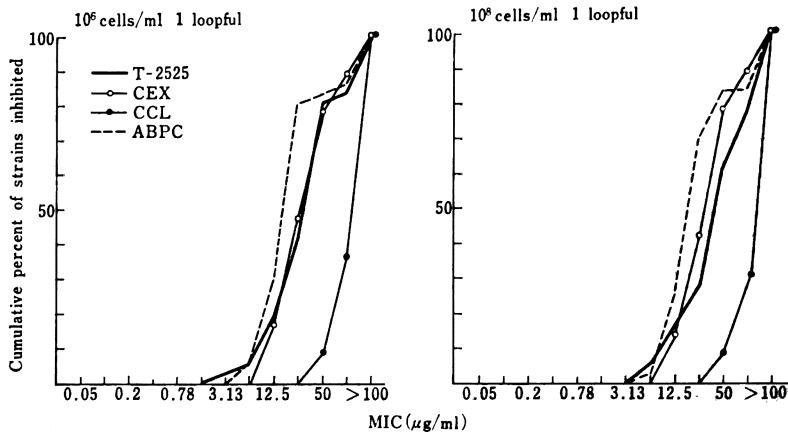


Fig. 4 Antibacterial activity of T-2525, CEX, CCL and ABPC
Indole-negative *B. fragilis* group (12 strains)

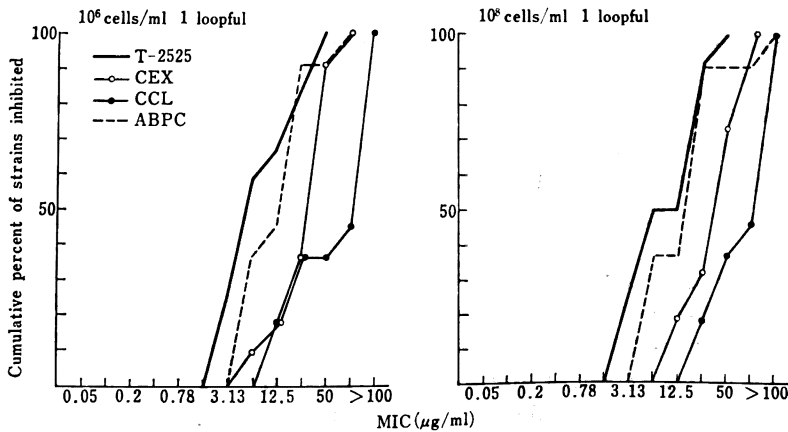


Fig. 5 Antibacterial activity of T-2525, CEX, CCL and ABPC
B. melaninogenicus group (8 strains)

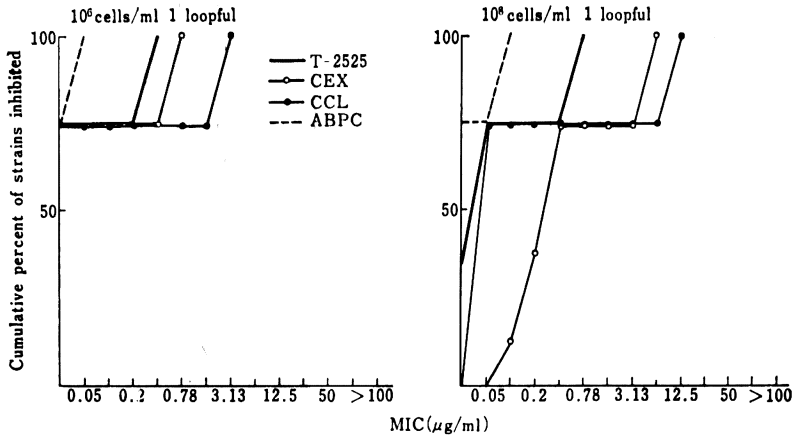


Fig. 6 Antibacterial activity of T-2525, CEX, CCL and ABPC
B. bivius (13 strains)

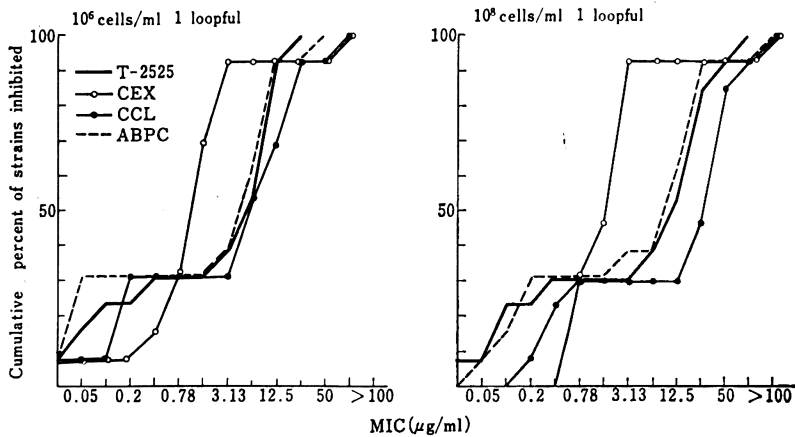


Fig. 7 Antibacterial activity of T-2525, CEX, CCL and ABPC
Anaerobic cocci (19 strains)

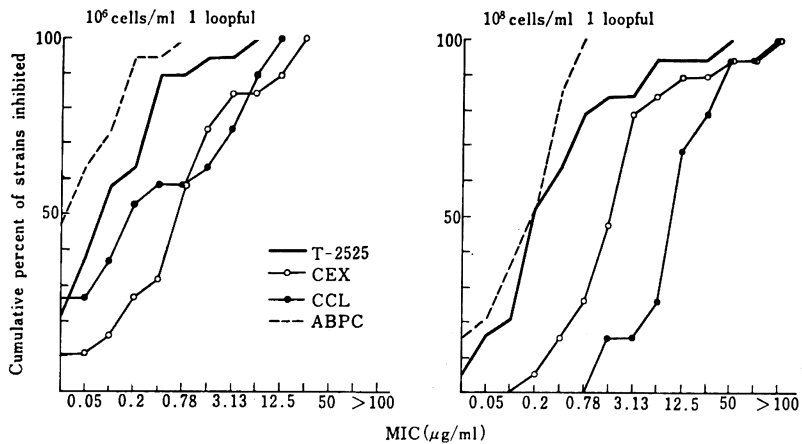


Fig. 8 Antibacterial activity of T-2525, CEX, CCL and ABPC
C. perfringens (14 strains)

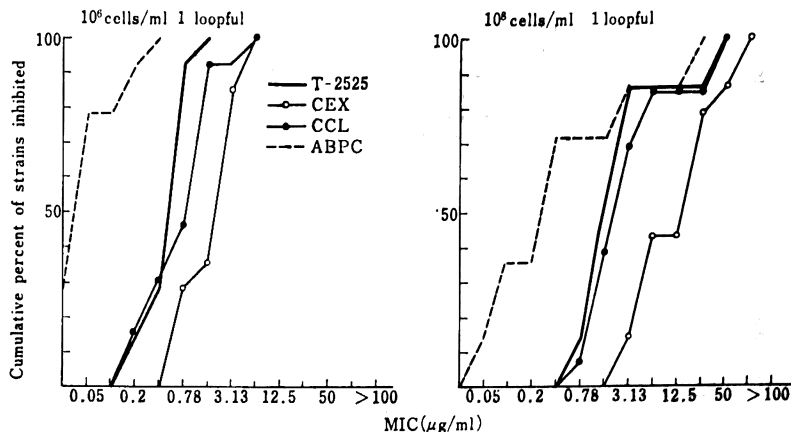


Fig. 9 Antibacterial activity of T-2525, CEX, CCL and ABPC
C. difficile (16 strains)

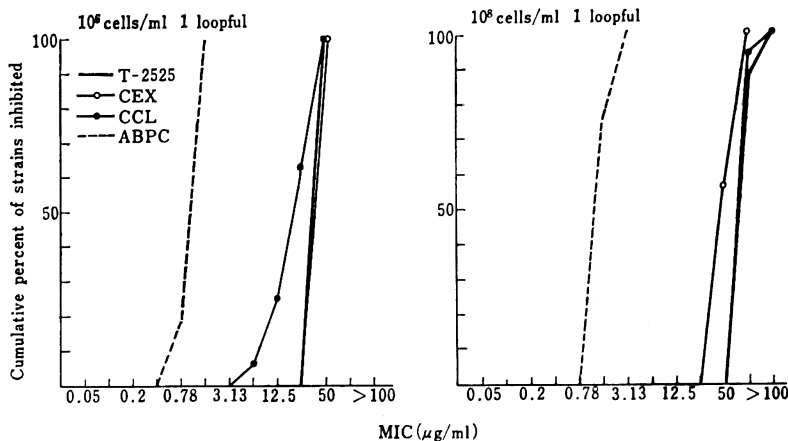


Table 3 MIC and MBC of T-2525 and CCL to *B. fragilis*

| Organism | MIC and MBC | | T-2525 | | CCL | |
|-----------------------------|-------------|-----|--------|-----|-----|-----|
| | MIC | MBC | MIC | MBC | MIC | MBC |
| <i>B. fragilis</i> GAI 6251 | 50* | 50* | 400 | 800 | | |
| <i>B. fragilis</i> GAI 6268 | 25 | 50 | 400 | 400 | | |
| <i>B. fragilis</i> GAI 6297 | 50 | 100 | 400 | 800 | | |
| <i>B. fragilis</i> GAI 6299 | 50 | 100 | 400 | 800 | | |

* $\mu\text{g/ml}$

果

β -lactamase 産生 *B. fragilis* と β -lactamase 非産生 *E. coli* の皮下混合感染マウスに対する T-2588 の治療効果を CCL を比較薬剤として比較検討した成績を Fig. 15 に示した。混合感染マウスの対照群は感染後 4 日目

までに全例死亡したが T-2588 投与群は 7 日間の観察で 4 mg, 2 mg 投与群は全例が生存, 1 mg 投与群では 90%, 0.5 mg 投与群でも 70% が生存した。一方, 比較薬剤である CCL 投与群では 4 mg 投与群で 60%, 2 mg 投与群で 40%, 1 mg 投与群で 40%, 0.5 mg 投与群では 20% のマウスが生存したのみであった。T-2588 は CCL より著しい治療効果が認められた。

7. T-2588 投与によるマウス盲腸内容物中の *C. difficile* の出現

マウスに T-2588 の 1 mg を 1 日 2 回 6 日間経口投与しても, マウス盲腸内容物中に *C. difficile* の異常増殖は認められなかった。しかし, 対照薬剤として用いた CCL 投与群では *C. difficile* の異常増殖は認めなかったが, AMPC 投与群では *C. difficile* の明らかな異常増殖が認められた (Table 4)。

Fig. 10 Bactericidal activity of T-2525 to *B. fragilis* GAI 4999 (5×10^7 cfu)

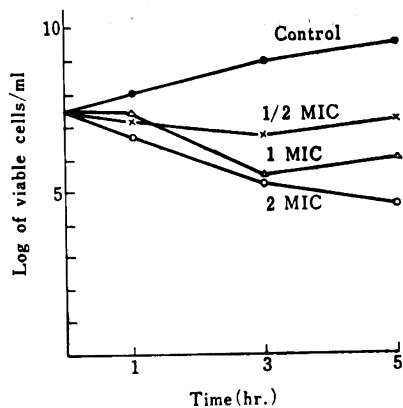


Fig. 13 Bactericidal activity of CCL to *B. fragilis* GAI 4999 (7×10^8 cfu)

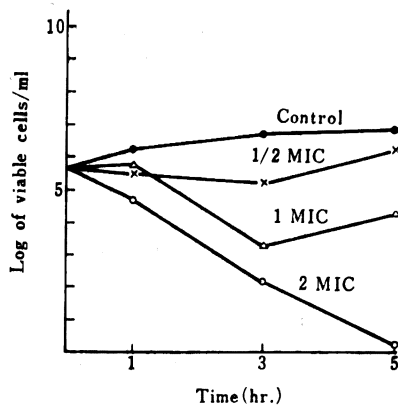


Fig. 11 Bactericidal activity of T-2525 to *B. fragilis* GAI 4999 (7×10^8 cfu)

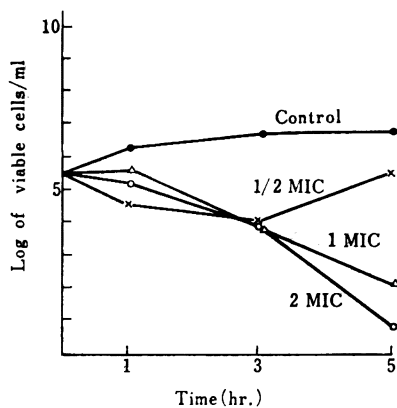


Fig. 14 Stability of T-2525 against β -lactamase of *B. fragilis*

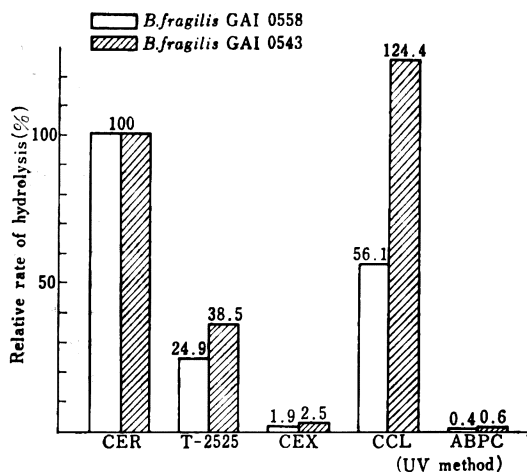


Fig. 12 Bactericidal activity of CCL to *B. fragilis* GAI 4999 (5×10^7 cfu)

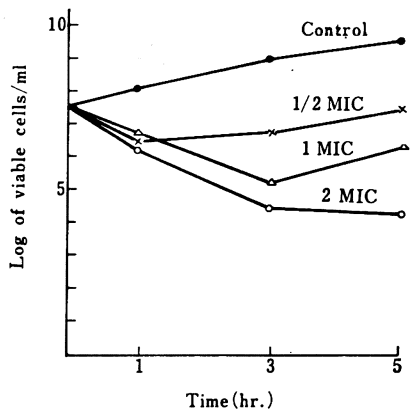


Fig. 15 Antibacterial activity of T-2588 and CCL against experimental subcutaneous mixed infections in mice due to *B. fragilis* and *E. coli* ($n=20$)

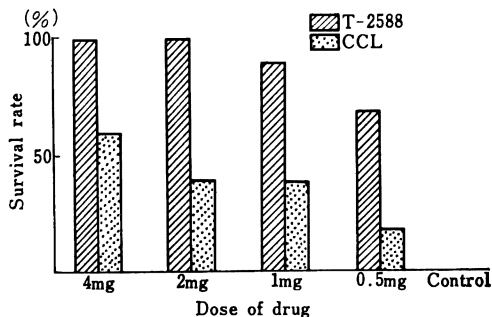


Table 4 Detection of *C. difficile* in mouse caecum contents after oral administration of T-2588, CCL or AMPC

| Drug* | Number of mouse (ICR, ♂) | Detection and viable cells of <i>C. difficile</i> in caecum contents | |
|---------|--------------------------|--|-------|
| | | 2 day | 7 day |
| T-2588 | 20 | 0/10 | 0/10 |
| CCL | 20 | 0/10 | 0/10 |
| AMPC | 10 | 10/10 (10^{4-6} cfu/g) | N.D. |
| Control | 20 | 0/10 | 0/10 |

* Oral administration (1 mg×2/day×6/mouse)

III. 考 察

T-2588 は、富山化学工業株式会社で開発された経口用エステル型セフェム系抗生物質で、経口投与後、腸管から吸収され、エステラーゼによって抗菌活性を示す T-2525 に加水分解される。T-2588 は抗菌力をもたないが、T-2525 は広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力をもっており、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性球菌にも強い抗菌力を示す。もちろん、グラム陰性桿菌に対しても強い抗菌力を示されている。

今回の検討から、T-2525 は嫌気性菌に対しても広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有することが認められた。しかし、 β -lactamase 産生性の *B. fragilis* group では接種菌量による MIC が変動し、*B. fragilis* の産生する β -lactamase により T-2525 は加水分解を受けることが示唆された。しかし、その程度は弱く、CER, CCL より著しく安定で、CEX, ABPC より若干不安定であることが示唆された。

B. fragilis の増殖曲線に及ぼす検討において、 10^8 cfu の接種菌量では菌の発育を著明に阻止したことから、T-2525 は強い殺菌作用を有することが示唆された。

新鮮臨床分離株の T-2525 に対する感受性分布は参考菌株での抗菌スペクトラムの成績をよく反映し、本剤の

優れた抗菌力が認められた。しかし、*C. difficile* は T-2525 に自然耐性菌種である。

β -lactamase 産生性 *B. fragilis* と非産生性 *E. coli* との皮下混合感染マウスでの T-2588 の治療実験においては、*in vitro* の抗菌力の成績をよく反映して、強い治療効果が認められた。

近年、抗菌剤療法と関連して *C. difficile* 性の腸炎や下痢が注目されている²⁾。著者らが開発した実験方法を用いて T-2588 による *C. difficile* 下痢の発症の可能性を検討したところ、本剤の投与により *C. difficile* 下痢症の発症の可能性は極めて低いことが示唆された³⁾。

以上の実験から、T-2588 は嫌気性菌による単独感染はもとより、通性嫌気性菌と嫌気性菌との複数菌感染の症例において、抗生剤療法を経口剤として十分期待することができる。

文 献

- 1) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27 : 559~560, 1979
- 2) 上野一恵, 小林とよ子, 渡辺邦友：抗生剤性下痢症と *Clostridium difficile* 毒素。けんさ 14 : 3~19, 1984
- 3) 青木 誠, 沢 赫代, 小林とよ子, 渡辺邦友, 上野一恵：化学療法剤投与によるマウス盲腸内 *Clostridium difficile* の変動について。Chemotherapy 33 : 617~623, 1985

**IN VITRO AND IN VIVO ACTIVITY OF T-2588
AGAINST ANAEROBIC BACTERIA**

KAKUYO SAWA, HIDEKI KOHNO, MAKOTO AOKI, TOYOKO KOBAYASHI,
KUNITOMO WATANABE and KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of T-2588, a new oral cephalosporin, against anaerobic bacteria were evaluated and compared with those of cephalexin (CEX), cefaclor (CCL) and ampicillin (ABPC). The results were as follows :

1. The antibacterial spectrum of T-2525 against reference strains of anaerobic bacteria was somewhat broader than that of CEX and CCL, and was most equal or narrower than that of ABPC. T-2525 provided potent antibacterial activity against almost all of the strains tested except strains of the *C. difficile*.

2. The susceptibility distribution of T-2525 against clinical isolates reflected the results with reference strains of anaerobic bacteria ; T-2525 provided a satisfactory antibacterial activity against these organisms.

3. T-2525 was more stable than CCL and CER to β -lactamase by *B. fragilis*.

4. The effect of T-2525 on viability suggested that the drug had a bactericidal activity against *B. fragilis*.

5. In experimental model with mice, T-2588 provided a therapeutic effect against polymicrobial subcutaneous infections with *E. coli* and β -lactamase producing *B. fragilis*.

6. T-2588, unlike amoxicillin (AMPC), caused no abnormal growth of *C. difficile* in mouse caecum contents.