

Carumonam の嫌気性菌に対する抗菌作用

渡辺邦友・沢 赫代・青木 誠・山岡一清
 沢村治樹・小林とよ子・上野一恵
 岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

新しいモノバクタム系の化学療法剤である carumonam の嫌気性菌に対する抗菌作用を、同系統の aztreonam とその他の β -lactam 剤 (cefmenoxime, latamoxef, cefoxitin, ceftazidime など) と比較した。

Carumonam は、aztreonam と非常に類似の抗菌スペクトルおよび抗菌力を示した。すなわち、carumonam は嫌気性菌の多くの菌種の中で、*Bacteroides ureolyticus*, *B. melaninogenicus* group, *Fusobacterium nucleatum*, *F. gonidiaformans* などいずれも 20%胆汁に感受性を示すグラム陰性桿菌には、ある程度の抗菌力を発揮したが、*B. fragilis* などその他の嫌気性菌には、抗菌作用を示さなかった。Carumonam は、aztreonam, cefoxitin, latamoxef などと同様に *B. fragilis* 由来の β -lactamase には安定であった。*B. fragilis* GAI-6221 に 2 倍 MIC の濃度を作用させた時、carumonam は、aztreonam と同様の殺菌作用を示した。また、carumonam は、*B. fragilis* に対し、cefoxitin とは協力作用を示したが、clindamycin とは協力作用を示さなかった。

Carumonam (1 mg/mouse, 1 日 2 回 7 日間) を投与されたマウス 5 匹中 1 匹の盲腸内容物から、薬剤投与終了時に、*Clostridium difficile* が検出された。一方対照とした cefoxitin (2 mg/mouse, 1 日 2 回 7 日間) 投与群では 5 匹中 5 匹から *C. difficile* が検出された。

はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は、武田薬品工業株式会社・中央研究所で開発された新しいモノバクタム系の抗菌剤である。

著者らは、本剤の嫌気性菌に対する抗菌力を検討した。また *Bacteroides fragilis* の産生する β -lactamase に対する本剤の安定性、マウス盲腸内の *Clostridium difficile* 菌数への影響、本剤と cefoxitin, clindamycin との併用効果の有無についても検討した。

実験材料および方法

1. 供試菌株

研究室保存の嫌気性菌の参考菌株および臨床分離株を用いた。参考菌株は、American Type Culture Collection (ATCC), National Collection of Type Culture (NCTC), Wadsworth Anaerobe Laboratory (WAL), Virginia Polytechnique Institute (VPI) などから分与を受けたものである。臨床分離

株は、岐阜大学医学部附属病院にて分離されたものおよび全国各地の国公立病院から当施設に送付された臨床材料から著者らが分離し、同定したものである。同定は、Virginia Polytechnique Institute of the Anaerobe Laboratory Manual 4 ed. に基づいて行われた。

2. 供試薬剤

力価の明白な原末を用いた。

CRMN, 900 μ g/mg, 武田薬品;
 aztreonam (AZT), 960 μ g/mg, スクイブ;
 cefmenoxime (CMX), 962 μ g/mg, 武田薬品;
 cefoxitin (CFX), 936.5 μ g/mg, メルク;
 ceftazidime (CAZ), 830.5 μ g/mg, 新日本実業;
 cephaloridine (CER), 971 μ g/mg, 塩野義;
 latamoxef (LMOX), 933 μ g/mg, 塩野義;
 cefotaxime (CTX), 912.8 μ g/mg, ヘキスト;
 clindamycin (CLDM), 859 μ g/mg, アップジョン;

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

日本化学療法学会の推奨する方法に従って行っ

Table 1 Antibacterial spectra of carumonam and other cepheids against anaerobes

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CRMN	AZT	CMX	CFX	CAZ
<i>Bacteroides</i>					
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	>100	>100	100	6.25	50
<i>B. fragilis</i> ATCC 0004	>100	100	25	12.5	12.5
<i>B. distasonis</i> GM 7007	>100	>100	50	12.5	100
<i>B. vulgatus</i> ATCC 8482	100	>100	50	6.25	12.5
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	12.5	12.5	1.56	0.78	12.5
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	>100	>100	100	25	>100
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 2926	>100	>100	100	25	>100
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304	>100	>100	>100	25	>100
<i>B. uniformis</i> ATCC 8492	>100	>100	50	1.56	>100
<i>B. ovatus</i> ATCC 8483	>100	>100	>100	25	>100
<i>B. eggerthii</i> ATCC 27754	6.25	6.25	3.13	3.13	12.5
<i>B. asaccharolyticus</i> GAI 5499	3.13	6.25	0.1	0.39	0.2
<i>B. asaccharolyticus</i> GAI 5498	3.13	6.25	0.1	0.39	0.39
<i>B. asaccharolyticus</i> GAI 5502	12.5	6.25	0.05	0.39	0.2
<i>B. asaccharolyticus</i> ATCC 25260	>100	100	0.2	0.39	0.2
<i>B. melaninogenicus</i> GAI 5492	>100	>100	0.05	3.13	3.13
<i>B. melaninogenicus</i> GAI 5496	3.13	6.25	0.1	0.39	0.39
<i>B. melaninogenicus</i> GM 6001	3.13	6.25	0.1	0.39	0.2
<i>B. intermedius</i> ATCC 25611	3.13	3.13	0.05	0.39	0.2
<i>B. intermedius</i> JKI-8	1.56	1.56	0.05	0.2	0.39
<i>B. bivius</i> ATCC 29303	12.5	12.5	50	6.25	25
<i>B. capillosus</i> ATCC 29799	>100	>100	6.25	12.5	12.5
<i>B. disiens</i> ATCC 29426	3.13	6.25	0.1	0.39	0.78
<i>B. ureolyticus</i> NCTC 10941	0.2	0.1	<0.025	3.13	0.1

Inoculum size : 10^8 CFU/ml

たり。感受性測定用培地としては、GAM 寒天(ニッスイ)を用い、接種菌液は、GAM ブイオン中に 10^6 cfu/ml または 10^8 cfu/ml とした。嫌気培養は N_2 80%、 CO_2 10%、 H_2 10% の三種混合ガスと room temperature catalyst を用いて嫌氣的にされた嫌気性グローブボックス内で行った。37°C で 24~48 時間のインキュベーション後に MIC を判定した。

4. CRMN の *B. fragilis* の増殖曲線に及ぼす影響

CRMN の *B. fragilis* GAI-6221 株の増殖曲線に及ぼす影響を AZT のそれと比較した。*B. fragilis* GAI-6221 株に対する CRMN、AZT の MIC は、 10^6 、 10^8 cfu/ml 接種時ともに $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。GAM ブイオンでの一夜培養菌を、新鮮 GAM ブイオン中で希釈、継続培養し、それぞれ、 10^8 cfu/ml、 10^6 cfu/ml となったところで、CRMN、AZT の 1/2、1 および 2MIC 量を培地中に加え、継続的に培地中の菌数を GAM 寒天を用いる定量培養法によ

り求めた。

5. CRMN の *B. fragilis* 由来 β -lactamase に対する安定性の検討

粗酵素液の調製および β -lactamase の assay は前報に従った²⁾。対照薬剤には、CER、CFX、AZT、LMOX、CMX を選んだ。また粗酵素液は、*B. fragilis* GAI-0558 と GAI-0543 の 2 株から調製した。

5. CRMN のマウス盲腸内 *Clostridium difficile* 菌数に及ぼす影響

ICR 系マウス (♂、体重 20 ± 1 g) を 1 群 5 匹とし、CRMN、AZT、CTX、CMX、CFX の $1 \text{ mg}/\text{mouse}/\text{day}$ を 2 回に分けて 7 日間皮下投与した。投与中止後 1 日および 7 日目にマウスを屠殺し、盲腸内容物中の *C. difficile* の菌数を CCMA 培地を用いる定量培養法により測定した。CCMA 培地は CCFA 培地の果糖の代りにマンニトールを用い

Table 2 Antibacterial spectra of carumonam and other cepheps against anaerobes

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CRMN	AZT	CMX	CFX	CAZ
<i>Bacteroides</i>					
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	12.5	25	3.13	6.25	12.5
<i>B. fragilis</i> ATCC 0004	6.25	12.5	1.56	6.25	12.5
<i>B. distasonis</i> GM 7007	25	50	3.13	12.5	25
<i>B. vulgatus</i> ATCC 8482	3.13	1.56	3.13	3.13	12.5
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	1.56	0.39	0.39	0.78	1.56
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	50	100	25	25	>100
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 2926	50	100	25	25	>100
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304	50	100	25	25	>100
<i>B. uniformis</i> ATCC 8492	>100	>100	12.5	0.78	100
<i>B. ovatus</i> ATCC 8483	100	>100	25	25	>100
<i>B. eggerthii</i> ATCC 27754	3.13	0.78	0.2	0.78	6.25
<i>B. asaccharolyticus</i> GAI 5499	3.13	3.13	0.05	0.2	0.2
<i>B. asaccharolyticus</i> GAI 5498	3.13	6.25	0.1	0.39	0.2
<i>B. asaccharolyticus</i> GAI 5502	6.25	0.05	<0.025	0.1	0.2
<i>B. asaccharolyticus</i> ATCC 25260	6.25	3.13	0.05	0.1	0.1
<i>B. melaninogenicus</i> GAI 5492	>100	>100	0.05	3.13	1.56
<i>B. melaninogenicus</i> GAI 5496	3.13	3.13	0.1	0.39	0.2
<i>B. melaninogenicus</i> GM 6001	1.56	3.13	0.05	0.2	0.2
<i>B. intermedius</i> ATCC 25611	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
<i>B. intermedius</i> JKI-8	1.56	0.78	<0.025	<0.025	0.1
<i>B. bivius</i> ATCC 29303	3.13	3.13	6.25	3.13	25
<i>B. capillosus</i> ATCC 29799	>100	12.5	3.13	<0.025	6.25
<i>B. disiens</i> ATCC 29426	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
<i>B. ureolyticus</i> NCTC 10941	0.2	0.1	<0.025	1.56	0.1

Inoculum size: 10^6 CFU/ml

た培地である。盲腸内容物は、採取後直ちに嫌気性グローブボックス中(CO₂ 10%, H₂ 10%, N₂ 80%)に搬入し、内容物の希釈、CCMA培地への塗抹は、すべてこのグローブボックスの中で行った。

希釈液には、0.3% Yeast extract 水溶液を用いた。

6. *B. fragilis* に対する CRMN と CFX または CLDM との併用効果の有無の検討

B. fragilis 14 株 (GAI-6202, 6203, 6204, 6208, 6209, 6210, 6211, 6217, 6218, 6219, 6221, 6222, 6223 および ATCC 25285) を用いて、CRMN と CFX の併用効果を、*B. fragilis* 14 株 (GAI-6203, 6208, 6209, 6219, 6222, 6226, 6264, 6266, 6225, 6235, 6243, 6250, 6286 および ATCC 25285) を用いて CRMN と CLDM の併用効果を checkerboard 法にて検討した。GAI-6225, 6235, 6243, 6250, 6286 の 5 株は CLDM 耐性菌で

ある。FIC index は、Antibiotics in Laboratory Medicine に記載されている方法に従って求めた³⁾。

7. CRMN の *in vivo* 抗菌力

CRMN の *B. fragilis* によるマウス皮下膿瘍形成阻止効果の有無を、CMX を対照薬として検討した。

1 群 10 匹の ddy 系マウス (♂, 18 ± 2 g) を用い、*B. fragilis* GAI-0558 の 6.4×10^7 cfu/mouse を autoclaved caecal contents とともにマウス皮下に接種した。菌液接種後 2 時間, 24 時間, および 48 時間に 5 mg, 10 mg/mouse の CRMN または CMX を皮下注射し, 5 日目にマウスを屠殺し, 皮下の菌液接種部位の腫瘍の有無および腫瘍中の膿汁の有無を切開して検査した。Autoclaved caecal contents は, マウス盲腸内容物と PYG broth (SCOTT) を 1:4 の割合に混合し, ガーゼで粗粒子を除去した後, 121°C で 30 分間高圧滅菌したものである。

なお, CRMN の *B. fragilis* GAI-0558 に対する

Table 3 Antibacterial spectra of carumonam and other cepheps against anaerobes

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CRMN	AZT	CMX	CFX	CAZ
<i>Fusobacterium</i>					
<i>F. necrophorum</i> SPH-1	>100	3.13	<0.025	0.2	0.39
<i>F. nucleatum</i> ATCC 10953	3.13	3.13	0.2	0.2	3.13
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	6.25	1.56	0.39	0.78	6.25
<i>F. nucleatum</i> FEV-1	3.13	3.13	0.2	0.2	3.13
<i>F. nucleatum</i> F-1	3.13	1.56	0.39	0.78	3.13
<i>F. naviforme</i> VPI 4877	3.13	0.78	<0.025	0.2	0.2
<i>F. gonidiaformans</i> VPI 4381	12.5	3.13	<0.025	0.2	0.39
<i>F. gonidiaformans</i> VPI 0482-A	12.5	0.78	<0.025	0.2	0.39
<i>F. varium</i> ATCC 8501	>100	>100	12.5	12.5	>100
<i>F. mortiferum</i> VPI 4249	>100	>100	100	6.25	>100
<i>F. mortiferum</i> VPI 5696	>100	>100	50	3.13	>100
<i>F. mortiferum</i> B-1083	>100	>100	6.25	6.25	100
<i>F. mortiferum</i> 9817	>100	>100	>100	12.5	>100

Inoculum size : 10^8 CFU/ml

Table 4 Antibacterial spectra of carumonam and other cepheps against anaerobes

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CRMN	AZT	CMX	CFX	CAZ
<i>Fusobacterium</i>					
<i>F. necrophorum</i> SPH-1	>100	0.39	<0.025	0.1	0.2
<i>F. nucleatum</i> ATCC 10953	3.13	1.56	0.2	0.2	3.13
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	1.56	1.56	0.2	0.2	3.13
<i>F. nucleatum</i> FEV-1	1.56	1.56	0.1	0.1	1.56
<i>F. nucleatum</i> F-1	0.78	0.39	0.05	0.1	1.56
<i>F. naviforme</i> VPI 4877	1.56	0.1	<0.025	0.1	0.2
<i>F. gonidiaformans</i> VPI 4381	1.56	0.2	<0.025	0.1	0.2
<i>F. gonidiaformans</i> VPI 0482-A	1.56	0.39	<0.025	0.1	0.2
<i>F. varium</i> ATCC 8501	50	50	0.39	3.13	100
<i>F. mortiferum</i> VPI 4249	>100	100	12.5	3.13	3.13
<i>F. mortiferum</i> VPI 5696	>100	>100	50	1.56	>100
<i>F. mortiferum</i> B-1083	50	25	0.78	3.13	100
<i>F. mortiferum</i> 9817	>100	>100	100	6.25	>100

Inoculum size : 10^6 CFU/ml

MIC (10^8 cfu/ml)は $100 \mu\text{g/ml}$, CMX のそれは $>100 \mu\text{g/ml}$ である。

成 績

1. CRMN の抗菌スペクトル

Table 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 および 10 に CRMN の嫌気性菌に対する抗菌スペクトルを示した。Table 1, 3, 5, 7 および 9 は, 10^8 cfu/ml, Table 2, 4, 6, 8 および 10 は, 10^6 cfu/ml 菌液接種時の成

績である。対照薬剤としては, AZT, CMX, CFX および CAZ を用いている。CRMN の 10^8 cfu/ml 接種時の *Bacteroides* に対する抗菌力をみると, *B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. ovatus* など 20% 胆汁に耐性の *Bacteroides* の多くは, CRMN の $100 \mu\text{g/ml}$ に耐性を示した。

しかし, *B. asaccharolyticus*, *B. melaninogenicus*, *B. intermedius*, *B. bivius*, *B. disiens*, *B.*

Table 5 Antibacterial spectra of carumonam and other cepheps against anaerobes

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CRMN	AZT	CMX	CFX	CAZ
<i>Eubacterium</i>					
<i>E. limosum</i> ATCC 8486	>100	>100	<0.025	0.78	1.56
<i>E. plauti</i> VPI 0310	>100	>100	1.56	12.5	12.5
<i>E. plauti</i> VPI 0311	>100	>100	1.56	12.5	25
<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986	>100	50	1.56	6.25	12.5
<i>Propionibacterium</i>					
<i>P. acnes</i> ATCC 6919	50	0.78	<0.05	0.2	0.78
<i>P. acnes</i> ATCC 11827	50	0.78	<0.025	0.2	0.39
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	>100	3.13	0.2	0.39	6.25
<i>P. granulosum</i> ATCC 25564	>100	25	0.2	6.25	6.25
<i>Bifidobacterium</i>					
<i>B. adolescentis</i> ATCC 15703	>100	>100	0.05	3.13	1.56
<i>Actinomyces</i>					
<i>A. bovis</i> ATCC 13683	>100	>100	0.2	0.39	25

Inoculum size : 10^8 CFU/ml

Table 6 Antibacterial spectra of carumonam and other cepheps against anaerobes

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CRMN	AZT	CMX	CFX	CAZ
<i>Eubacterium</i>					
<i>E. limosum</i> ATCC 8486	>100	>100	<0.025	0.78	1.56
<i>E. plauti</i> VPI 0310	>100	>100	1.56	6.25	12.5
<i>E. plauti</i> VPI 0311	>100	>100	1.56	12.5	12.5
<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986	100	50	1.56	6.25	12.5
<i>Propionibacterium</i>					
<i>P. acnes</i> ATCC 6919	50	0.39	<0.025	0.1	0.78
<i>P. acnes</i> ATCC 11827	50	0.39	<0.025	0.1	0.78
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	>100	1.56	0.2	0.39	3.13
<i>P. granulosum</i> ATCC 25564	>100	25	0.2	0.78	6.25
<i>Bifidobacterium</i>					
<i>B. adolescentis</i> ATCC 15703	>100	>100	0.05	3.13	1.56
<i>Actinomyces</i>					
<i>A. bovis</i> ATCC 13683	>100	100	0.1	0.2	3.13

Inoculum size : 10^8 CFU/ml

ureolyticus など胆汁に感受性の *Bacteroides* の多くは、 $0.20\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ 程度の CRMN で発育を阻止された。

Fusobacterium に対する抗菌力をみると、*F. varium*, *F. mortiferum* など胆汁に耐性の *Fusobacterium* は、CRMN の $100\mu\text{g/ml}$ 以上に耐性を示したが、*F. necrophorum* を除く *F. nucleatum*, *F. naviforme*, *F. gonidiaformans* な

ど胆汁に感受性の *Fusobacterium* は、 $3.13\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ の CRMN で発育を阻止された。

Eubacterium の 4 菌種、*Propionibacterium* の 2 菌種、*Bifidobacterium*, *Actinomyces* などの無芽胞グラム陽性桿菌は *P. acnes* の一部を除き、CRMN の $100\mu\text{g/ml}$ に耐性であった。

Peptostreptococcus の 4 菌種、嫌気性の *Streptococcus* 4 菌種および *Veillonella* の嫌気性球菌では、

Table 7 Antibacterial spectra of carumonam and other cepheams against anaerobes

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CRMN	AZT	CMX	CFX	CAZ
<i>Peptostreptococcus</i>					
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL 3218	6.25	3.13	0.39	0.39	1.56
<i>P. magnus</i> ATCC 14956	>100	>100	12.5	0.39	50
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	>100	>100	0.78	0.39	50
<i>P. micros</i> VPI 5464-1	50	25	0.1	0.39	0.78
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	>100	>100	0.05	3.13	1.56
<i>Streptococcus</i>					
<i>S. intermedius</i> ATCC 27335	>100	>100	0.39	6.25	25
<i>S. morbillorum</i> ATCC 27824	6.25	3.13	<0.025	0.78	0.2
<i>S. constellatus</i> ATCC 27823	>100	>100	0.39	6.25	25
<i>S. parvulus</i> VPI 0546	>100	>100	0.39	3.13	25
<i>Veillonella</i>					
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	12.5	12.5	0.39	0.39	12.5

Inoculum size : 10^8 CFU/ml

Table 8 Antibacterial spectra of carumonam and other cepheams against anaerobes

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CRMN	AZT	CMX	CFX	CAZ
<i>Peptostreptococcus</i>					
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL 3218	6.25	1.56	0.2	0.2	0.39
<i>P. magnus</i> ATCC 14956	50	3.13	1.56	0.39	3.13
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	12.5	1.56	0.39	0.1	1.56
<i>P. micros</i> VPI 5464-1	12.5	6.25	0.05	0.2	0.39
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	100	100	0.05	1.56	1.56
<i>Streptococcus</i>					
<i>S. intermedius</i> ATCC 27335	>100	>100	0.1	6.25	3.13
<i>S. morbillorum</i> ATCC 27824	6.25	3.13	<0.025	0.39	0.2
<i>S. constellatus</i> ATCC 27823	>100	>100	0.2	6.25	6.25
<i>S. parvulus</i> VPI 0546	>100	100	0.2	1.56	12.5
<i>Veillonella</i>					
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	12.5	12.5	0.39	0.2	6.25

Inoculum size : 10^6 CFU/ml

P. asaccharolyticus, *P. micros*, *S. morbillorum*, *V. parvula*を除き, CRMNの100 $\mu\text{g/ml}$ に耐性を示した。

*Clostridium*の11菌種は, *C. novyi* type Aと*C. sordellii*の2株を除き, CRMNの100 $\mu\text{g/ml}$ に耐性を示した。*Capnocytophaga*の3菌種は, *C. gingivalis*の1株を除き, 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止され, *C. gingivalis*は12.5 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止された。

10^6 cfu/mlでのMICと 10^8 cfu/mlでのMICに

は, 多くの場合顕著な差は認められなかったが, *B. fragilis*, *B. distasonis*, *B. vulgatus*などで3管あるいはそれ以上の差を認めた。またCRMNの抗菌力は, 対照薬として用いたAZT, CMX, CFX, およびCAZの4剤のうちCRMNと類似した構造を有するAZTと非常に類似した抗菌スペクトル, 抗菌力を示した。しかしCMX, CFX, CAZよりはやや劣った。

2. 臨床分離株に対するMIC分布

Table 11, 12, 13, 14, 15, 16およびFig. 1, 2,

Table 9 Antibacterial spectra of carumonam and other cepheids against anaerobes

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CRMN	AZT	CMX	CFX	CAZ
<i>Clostridium</i>					
<i>C. perfringens</i> ATCC 13123	>100	>100	1.56	3.13	
<i>C. perfringens</i> ATCC-E-3624	>100	>100	6.25	50	
<i>C. sordellii</i> ATCC 9714	12.5	1.56	0.2	0.39	0.78
<i>C. novyi</i> type A ATCC 19402	25	3.13	0.1	0.2	1.56
<i>C. sporogenes</i> ATCC-1-3584	>100	>100	25	0.78	100
<i>C. sporogenes</i> ATCC-3-19404	>100	>100	12.5	0.78	100
<i>C. innocuum</i> ATCC 14501	>100	>100	6.25	100	50
<i>C. tetani</i> ATCC-E-19406	>100	>100	0.39	0.2	12.5
<i>C. histolyticum</i> ATCC 19401	>100	100	1.56	0.78	12.5
<i>C. tertium</i> ATCC-2-19405	>100	>100	6.25	0.78	>100
<i>C. clostridiiforme</i> ATCC 25537	>100	>100	3.13	12.5	3.13
<i>C. symbiosum</i> ATCC 14940	>100	>100	1.56	6.25	1.56
<i>C. ramosum</i> ATCC 25582	>100	>100	0.2	6.25	3.13
<i>Capnocytophaga</i>					
<i>C. ochracea</i> OM 143	3.13	0.2	0.1	3.13	0.2
<i>C. ochracea</i> Lo # 6	1.56	0.05	<0.025	1.56	0.05
<i>C. gingivalis</i> Lo # 27	12.5	3.13	1.56	3.13	1.56
<i>C. loescheii</i> GAI 5586	1.56	0.1	0.05	1.56	0.1

Inoculum size : 10^8 CFU/ml

Table 10 Antibacterial spectra of carumonam and other cepheids against anaerobes

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CRMN	AZT	CMX	CFX	CAZ
<i>Clostridium</i>					
<i>C. perfringens</i> ATCC 13123	>100	100	<0.025	0.78	
<i>C. perfringens</i> ATCC-E-3624	>100	50	<0.025	0.39	
<i>C. sordellii</i> ATCC 9714	6.25	0.78	0.2	0.39	0.78
<i>C. novyi</i> type A ATCC 19402	6.25	3.13	0.1	0.1	1.56
<i>C. sporogenes</i> ATCC-1-3584	>100	>100	1.56	0.39	25
<i>C. sporogenes</i> ATCC-3-19404	>100	>100	1.56	0.39	25
<i>C. innocuum</i> ATCC 14501	>100	>100	3.13	50	50
<i>C. tetani</i> ATCC-E-19406	100	25	0.2	0.2	1.56
<i>C. histolyticum</i> ATCC 19401	100	100	1.56	0.39	12.5
<i>C. tertium</i> ATCC-2-19405	>100	>100	3.13	0.78	>100
<i>C. clostridiiforme</i> ATCC 25537	>100	>100	3.13	12.5	3.13
<i>C. symbiosum</i> ATCC 14940	>100	>100	0.78	6.25	1.56
<i>C. ramosum</i> ATCC 25582	>100	>100	0.2	6.25	3.13
<i>Capnocytophaga</i>					
<i>C. ochracea</i> OM 143	1.56	0.1	<0.025	0.78	0.1
<i>C. ochracea</i> Lo # 6	0.78	0.05	<0.025	0.78	0.05
<i>C. gingivalis</i> Lo # 27	6.25	1.56	0.78	3.13	1.56

Inoculum size : 10^6 CFU/ml

Table 11 Susceptibility of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* to carumonam and reference antibiotics

Inoculum size (No. of strains)	Antibiotic	No. of strains inhibited at MIC ($\mu\text{g/ml}$) of												
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
10^8 CFU/ml (50)	Carumonam								8	32	3	1	4	2
	Aztreonam							1		8	25	8	1	7
	Cefoxitin							1	13	34	2			
	Latamoxef					14	28	1	3	1	1			
	Cefmenoxime					1	11	29	1	3	3	1	1	1
10^8 CFU/ml (50)	Carumonam								3	19	7	3	11	7
	Aztreonam							1		4	10	14	12	9
	Cefoxitin								9	39	2			
	Latamoxef					6	34	3	5	1	1			
	Cefmenoxime								6	18	16	3		7

Table 12 Susceptibility of clinical isolates of *Bacteroides thetaiotaomicron* to carumonam and reference antibiotics

Inoculum size (No. of strains)	Antibiotic	No. of strains inhibited at MIC ($\mu\text{g/ml}$) of												
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
10^8 CFU/ml (23)	Carumonam										2	5	11	5
	Aztreonam											4	4	15
	Cefoxitin									2	20			1
	Latamoxef						2	2	8	9	1	1	1	1
	Cefmenoxime									2	10	6	2	3
10^8 CFU/ml (23)	Carumonam										1	6	10	6
	Aztreonam											3	4	16
	Cefoxitin									2	20			1
	Latamoxef						2	1	6	12	1	1	1	1
	Cefmenoxime									1	1	11	5	5

Table 13 Susceptibility of clinical isolates of *Bacteroides* spp. to carumonam and reference antibiotics^{a)}

Inoculum size (No. of strains)	Antibiotic	No. of strains inhibited at MIC ($\mu\text{g/ml}$) of												
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
10^6 CFU/ml (39)	Carumonam					1	8	4	4	1	9	8	4	
	Aztreonam				2	2	7	2	2	4	3	1	6	12
	Cefoxitin		2	1	2	1	4	3	10	2	12	1	1	1
	Latamoxef			1	3	2	6	3	7	10	3	3	1	1
	Cefmenoxime		1	2	2	2	1	4	10	6	5	6	1	1
10^8 CFU/ml (50)	Carumonam	2				1	7	8	5	1	1	6	11	8
	Aztreonam				1	2	2	13	1	8	1	3	4	15
	Cefoxitin	2	1	1	8	3	2	4	3	8	4	11	2	1
	Latamoxef	1	2	4	6	3	4	6	4	9	7	3	3	1
	Cefmenoxime	6	3	1	2	1	1	2	1	2	15	5	9	2

a) *B. asaccharolyticus*, *B. melaninogenicus*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. vulgatus*, *B. eggerthii*, *B. uniformis*Table 14 Susceptibility of clinical isolates of anaerobic gram-positive cocci to carumonam and reference antibiotics^{a)}

Inoculum size (No. of strains)	Antibiotic	No. of strains inhibited at MIC ($\mu\text{g/ml}$) of												
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
10^6 CFU/ml (17)	Carumonam	1			1	3	3	3	1	1	2	2	4	
	Aztreonam				1	1	1	2	2	2	3	1	3	
	Cefoxitin	1	2	3	2	3	1	1	2	1	1	1	1	
	Latamoxef	1	2	4	1	1	2	2	1	1	2		1	
	Cefmenoxime	5	2	4	2	1		2	2	1				
10^8 CFU/ml (19)	Carumonam					1	2	2	2	1	5	1	7	
	Aztreonam					2	3	3	2	2	7	1	4	
	Cefoxitin	1	3	1	3	3	2	1	3	1	1	1	1	
	Latamoxef		2	2	1	2	5	2	3	3	1	1	1	
	Cefmenoxime	2	1	7	2	3	1	1	1	1	1	1	1	

a) *S. morbillorum*, *S. intermedius*, *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*, *P. asaccharolyticus*, *P. prevotii*

Table 15 Susceptibility of clinical isolates of *Clostridium perfringens* to carumonam and reference antibiotics

Inoculum size (No. of strains)	Antibiotic	No. of strains inhibited at MIC ($\mu\text{g/ml}$) of													
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 ⁸ CFU/ml (14)	Carumonam													4	10
	Aztreonam												1		13
	Cefoxitin					7	6	1							
	Latamoxef		1	1	7	2	3								
	Cefmenoxime	6	1		4	2	1								
10 ⁸ CFU/ml (14)	Carumonam														14
	Aztreonam												1		13
	Cefoxitin							1	7	1	3	2			
	Latamoxef			1		6	2	5							
	Cefmenoxime				3		2	4	3	2					

Table 16 Susceptibility of clinical isolates of *Clostridium difficile* to carumonam and reference antibiotics

Inoculum size (No. of strains)	Antibiotic	No. of strains inhibited at MIC ($\mu\text{g/ml}$) of													
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
10 ⁸ CFU/ml (16)	Carumonam													13	3
	Aztreonam													1	15
	Cefoxitin											1		15	
	Latamoxef									1	3	12			
	Cefmenoxime								1	4	11				
10 ⁸ CFU/ml (16)	Carumonam														16
	Aztreonam												1	15	16
	Cefoxitin												9	7	
	Latamoxef														
	Cefmenoxime										12	4			

Fig. 1 Cumulative percent of MICs of clinical isolates of 50 strains of *Bacteroides fragilis* to carumonam and reference antibiotics

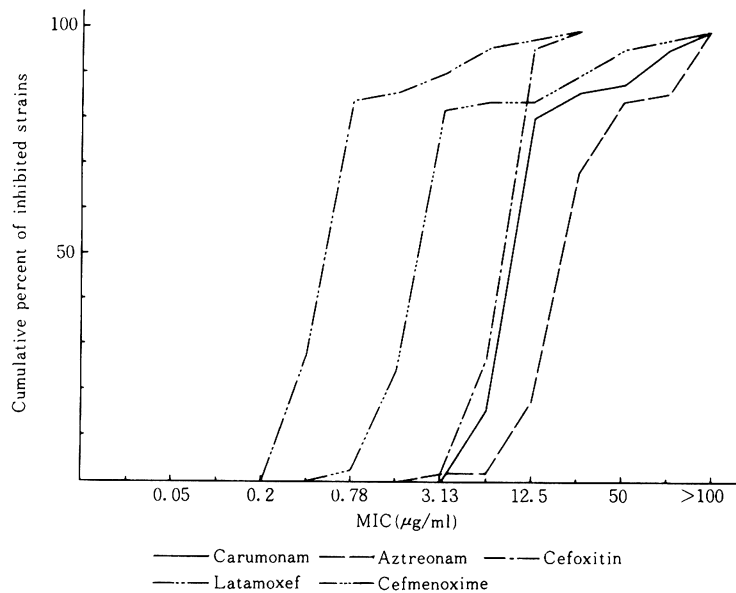
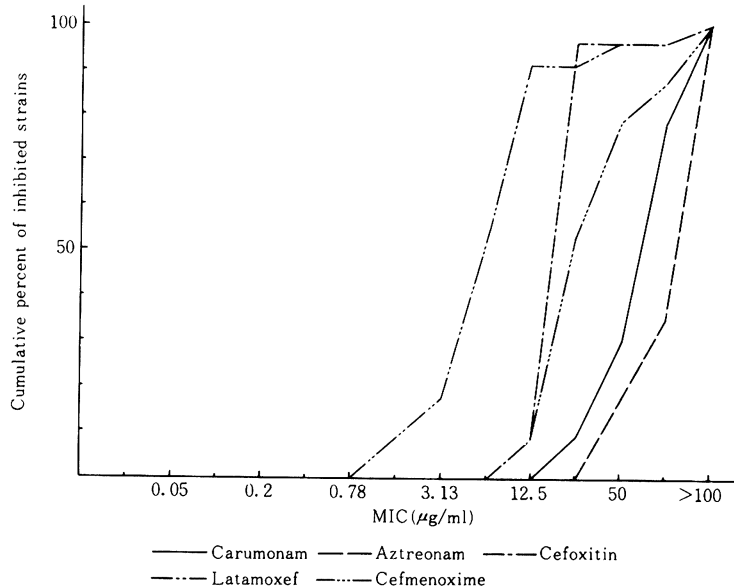


Fig. 2 Cumulative percent of MICs of clinical isolates of 23 strains of *Bacteroides thetaiotaomicron* to carumonam and reference antibiotics



3, 4, 5, 6 に臨床分離株の MIC 分布および、累積百分率を示した。

B. fragilis 50 株に対する CRMN の MIC は、 10^6 cfu/ml 接種時に、 $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピーク値は $12.5 \mu\text{g/ml}$ にあった。また 10^8 cfu/

ml 接種時に、 $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピーク値は $12.5, 100 \mu\text{g/ml}$ と 2 峰性分布を示した。これは AZT とほぼ同様の MIC 分布を示したが、そのピーク値は、CRMN の方が AZT より 1 管低い所にあった。*B. thetaiotaomicron* 23 株に対す

Fig. 3 Cumulative percent of MICs of clinical isolates of 39 strains of *Bacteroides* spp. to carumonam and reference antibiotics

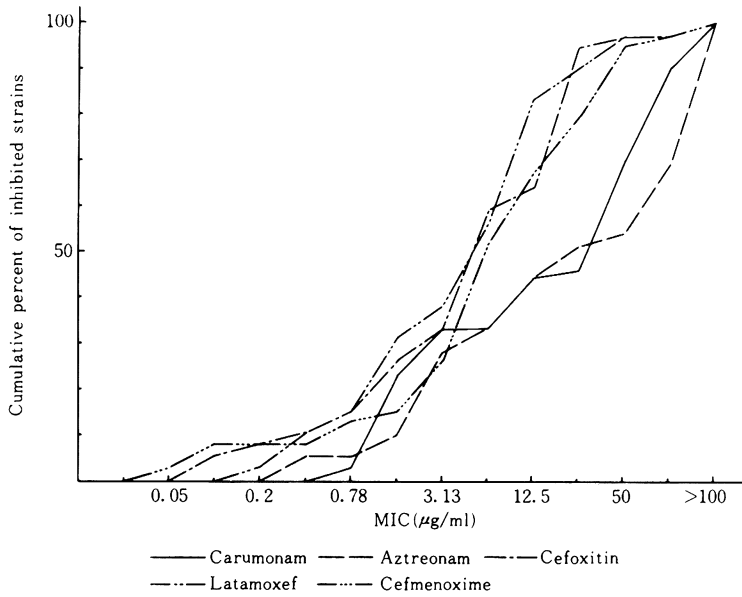
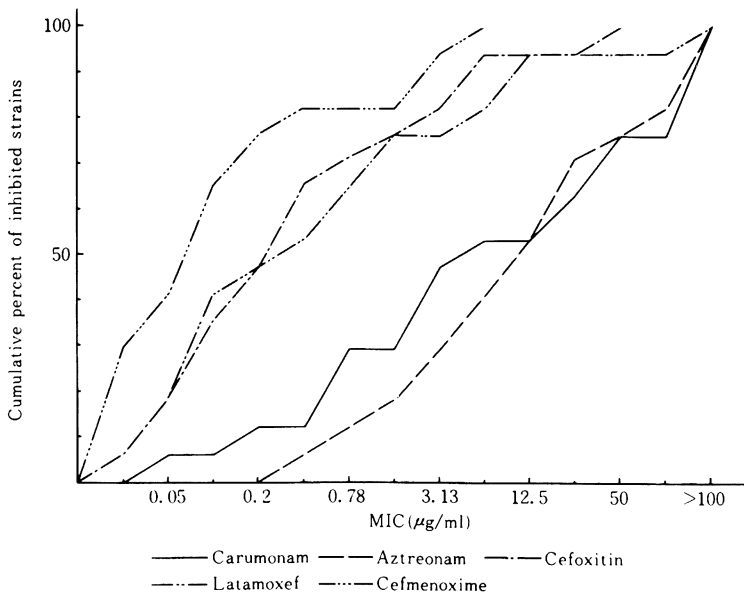


Fig. 4 Cumulative percent of MICs of clinical isolates of 17 strains of anaerobic gram -positive cocci to carumonam and reference antibiotics



る CRMN の MIC は 10^6 , 10^8 cfu/ml 接種時とも、25 ~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピーク値は 100 $\mu\text{g/ml}$ にあった。一方、AZT の MIC は、50 ~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピーク値は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のところにあった。

B. asaccharolyticus, *B. melaninogenicus*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. vulgatus*, *B. eggerthii* および *B. uniformis* など *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron* 以外の *Bacteroides* 50 株に対する MIC 分布を 10^8 cfu/ml 接種時で見ると、CRMN で

Fig. 5 Cumulative percent of MICs of clinical isolates of 14 strains of *Clostridium perfringens* to carumonam and reference antibiotics

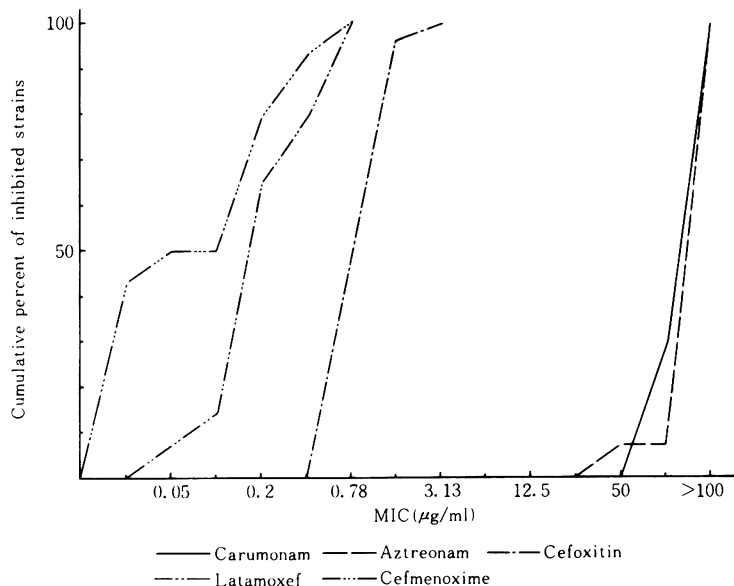
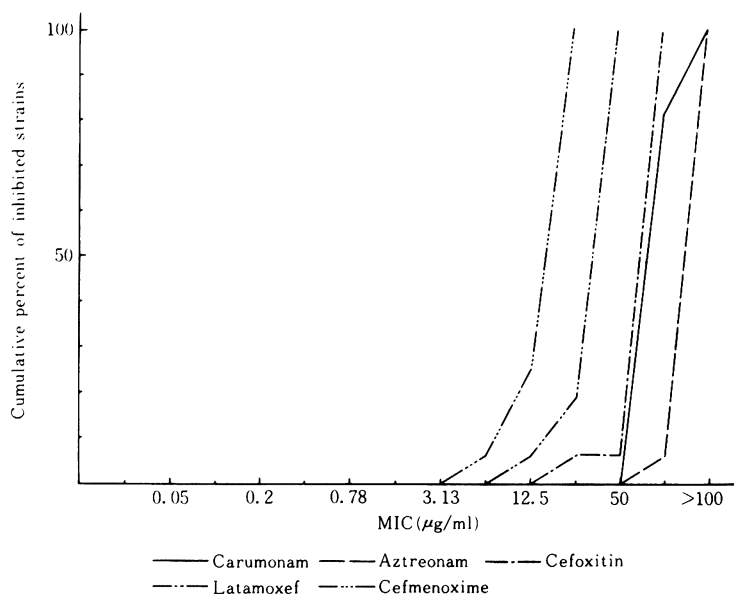


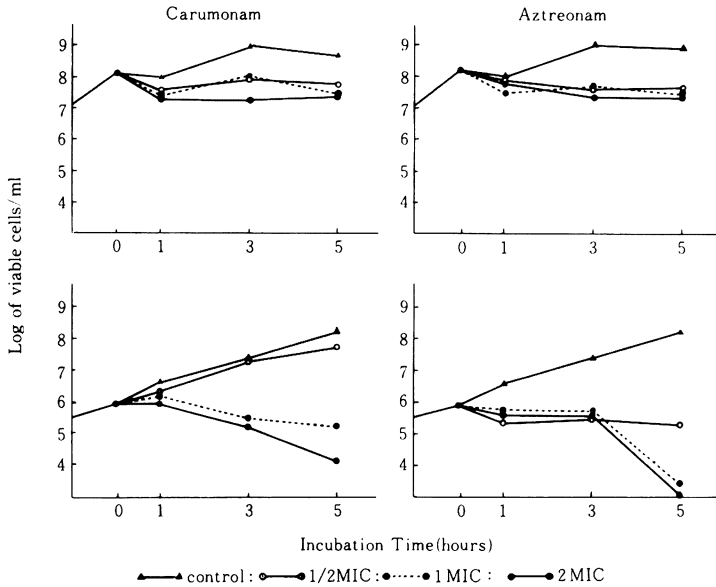
Fig. 6 Cumulative percent of MICs of clinical isolates of 16 strains of *Clostridium difficile* to carumonam and reference antibiotics



は、0.05~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、AZT では、0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。CRMN は、胆汁に感受性の *Bacteroides asaccharolyticus* および *B. melaninogenicus* に対しては、胆汁耐性の *Bacteroides* の各菌種に対するより、比較的良好な抗菌力

を示した。その抗菌力の強さは AZT と同等あるいはやや劣る程度であった。

S. morbillorum, *S. intermedius*, *P. micros*, *P. anaerobius*, *P. magnus*, *P. saccharolyticus* および *P. prevotii* など嫌気性の球菌に対する MIC 分布を

Fig. 7 Effect of carumonam and aztreonam on viability of *B. fragilis* GAI 6221

10^8 cfu/ml 接種でみると、CRMN、AZTともに0.78から100 μ g/ml以上であった。菌種別の分析でも、特に一定の傾向は認められなかった。

C. perfringens 14株に対するMIC分布は、 10^6 cfu/ml 接種でCRMNでは100 μ g/ml以上、AZTでは50 μ g/ml以上、 10^8 cfu/ml 接種でCRMNでは100 μ g/ml以上、AZTでは50 μ g/ml以上であった。

C. difficile 16株に対するMIC分布でもCRMN、AZTともに 10^6 cfu/ml 接種時で、100 μ g/ml以上であった。

3. CRMNの*B. fragilis* GAI-6221株の増殖曲線に及ぼす影響

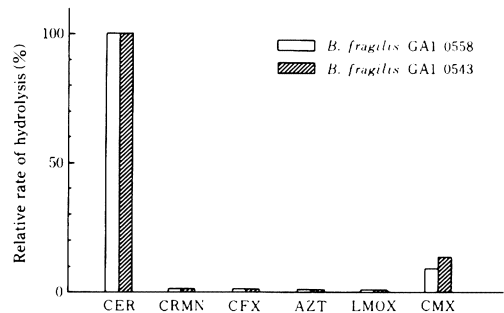
CRMNの*B. fragilis*の増殖曲線に及ぼす影響をAZTのそれと比較した。

GAMブイオン中で 10^8 cfu/mlに増殖した*B. fragilis*にCRMNの2MICを作用させた時、5時間後まで静菌的であった。しかし、 10^6 cfu/ml程度に増殖した*B. fragilis*に作用させた時には、殺菌的であった。

この*B. fragilis*に及ぼすCRMNの影響は、AZTのそれとほぼ同様であった (Fig. 7)。

4. CRMNの*B. fragilis*由来 β -lactamaseに対する安定性

CRMNの*B. fragilis* GAI-0558, GAI-0543株由

Fig. 8 Stability of carumonam and reference antibiotics to β -lactamase from *B. fragilis*

来の β -lactamaseに対する安定性をCERの加水分解率を100とする相対加水分解率で比較した。

CRMNはAZT、CFX、LMOXと同じように*B. fragilis*の産生する β -lactamaseに著しく安定であった (Fig. 8)。

5. CRMNのマウス盲腸内*C. difficile*菌数に及ぼす影響

CRMN投与中止後1日目は、5匹中1匹の盲腸内容物から*C. difficile*が 5.7×10^4 cfu/g検出されたが、投与中止後7日目には、5匹中5匹とも*C. difficile*は検出されなかった。AZTでは投与中止後1日目に、5匹中2匹から、それぞれ 2.5×10^8 cfu/g、 4×10^2 cfu/gの*C. difficile*が分離された。CTX

Table 17 No. of *C. difficile* in caecum contents of miceAdministration route: S. C. (b.i.d.)
Administration term: 7 daysNo. of mice tested: 5
Mouse: ICR, 4w, male, 20 ± 1g

Antibiotic dose (mg/day/mouse)	Post administration (days)	No. of <i>C. difficile</i> (CFU/g)	Rate of appearance (%)
Carumonam 1	1	1. 5.7×10^4 2. N.D. 3. N.D. 4. N.D. 5. N.D.	20
	7	1. N.D. 2. N.D. 3. N.D. 4. N.D. 5. N.D.	0
Aztreonam 1	1	1. 2.5×10^6 2. 4×10^2 3. N.D. 4. N.D. 5. N.D.	40
	7	1. N.D. 2. N.D. 3. N.D. 4. N.D. 5. N.D.	0
Cefotaxime 1	1	1. 5.6×10^3 2. 2.4×10^3 3. N.D. 4. N.D. 5. N.D.	40
	7	1. N.D. 2. N.D. 3. N.D. 4. N.D. 5. N.D.	0
Cefmenoxime 1	1	1. N.D. 2. N.D. 3. N.D. 4. N.D. 5. N.D.	0
	7	1. N.D. 2. N.D. 3. N.D. 4. N.D. 5. N.D.	0
Cefoxitin 2	1	1. 4.8×10^8 2. 1.3×10^8 3. 6.8×10^7 4. 4.2×10^7 5. 9.5×10^6	100
	7	1. 5.8×10^7 2. 3.0×10^6 3. 1.2×10^6 4. 9.0×10^5 5. 3.6×10^4	100
Control	1	1. N.D. 2. N.D. 3. N.D. 4. N.D. 5. N.D.	0
	7	1. N.D. 2. N.D. 3. N.D. 4. N.D. 5. N.D.	0

N.D.: Not detected (less than 2×10^2 CFU/g)

では、投与中止後1日目に、5匹中2匹からそれぞれ 5.6×10^3 cfu/g, 2.4×10^3 cfu/g の *C. difficile* が分離された。CFX では、投与中止1日目、および7日目とも100% *C. difficile* が分離された。その菌数は、1日目では $9.5 \times 10^6 \sim 4.8 \times 10^8$ cfu/g, 7日目では $3.6 \times 10^4 \sim 5.8 \times 10^7$ cfu/g に及んだ。CMX と薬剤非投与群の盲腸内容物中には、*C. difficile* は検出されなかった (Table 17)。

6. *B. fragilis* に対する CRMN と CFX または CLDM との併用効果

CRMN と CFX の併用効果を FIC index (Fractional Inhibitory Concentration Index) を求めることにより評価した。

10^6 cfu/ml 接種時で、*B. fragilis* 14 株における FIC index は、0.38~0.63 に分布した。また 10^8 cfu/ml 接種時で 0.31~1.00 の間に分布した (Table 18)。

CRMN と CLDM の組み合わせでは、 10^6 cfu/ml, 10^8 cfu/ml 接種時で、FIC index はそれぞれ 0.75~4.50, 0.50~4.13 の間に分布した (Table 19)。

7. CRMN の *in vivo* 抗菌力の評価

CRMN の 0.5 mg および 1.0 mg/mouse 皮下投与は、*B. fragilis* GAI-0558 株の皮下膿瘍形成に対し阻止効果を示さなかった。また CMX の 0.5 mg 皮下投与は、皮下膿瘍形成を阻止できなかったが 1.0 mg 皮下投与では、わずかに皮下膿瘍形成阻止能が認められた。

考 按

CRMN はモノバクタム系抗生物質であり、同系統の薬剤として AZT がすでに知られている。

AZT は、ほとんどの *Enterobacteriaceae* の菌種を $0.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で、また、*Pseudomonas aeruginosa* のほとんどを $16 \mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以下の濃度で抑制することが知られている。AZT は *Haemophilus*, *Neisseria*, *Yersinia*, および *Aeromonas* などのグラム陰性菌にも強い抗菌力を示すが、グラム陽性菌と嫌気性菌に対する抗菌力は弱い^{4,5)}。

私共は、CRMN の嫌気性菌に対する抗菌作用を、同系統の AZT を含むいくつかの β -lactam 剤を主たる対照薬として検討した。

著者らの検討結果から、CRMN の嫌気性菌に対する抗菌力は、AZT のそれと非常に類似すること

が明らかとなった。すなわち、CRMN は、20%胆汁培地で発育できない主に口腔内、あるいは女性の腔内に常在するような嫌気性菌の菌種の *B. melaninogenicus*, *B. asaccharolyticus*, *B. intermedius*, *B. bivius*, *B. disiens*, *B. ureolyticus*, *F. nucleatum*, *F. gonidiaformans*, *F. naviforme* などにはある程度の抗菌力 (MIC, $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下) を示すが、その他のほとんどの菌種には、 $100 \mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以上の MIC しか有しないことが明らかにされた。

AZT の MIC は、好気性菌では、*P. aeruginosa* を除き、ほとんど接種菌量の大小に影響されないと報告されている⁶⁾。また、著者らの嫌気性菌についての検討でも、その影響は少なかった⁵⁾。CRMN の嫌気性菌に対する MIC は、AZT と同様に、*B. fragilis* group の一部の菌種を除き、接種菌量の大小にほとんど影響されなかった。

モノバクタム系の薬剤の特長の1つは、 β -lactamase に対する安定性である。cefuroximase 型の β -lactamase を産生することが知られている *B. fragilis* 由来の β -lactamase に対して、CRMN は、AZT, CFX, LMOX と同程度に安定であり、CMX よりもより安定であった。

CRMN を、対数増殖期の *B. fragilis* GAI-6221 にその 2MIC 量を用いた時、薬剤作用時の *B. fragilis* の菌数により異なる態度を示した。すなわち比較的大量菌 (10^8 cfu/ml) 存在時には、CRMN は静菌的に作用し、少量 (10^6 cfu/ml) 存在時には殺菌的に作用した。

CRMN は AZT と同様グラム陽性菌、嫌気性菌に対する抗菌力は弱いため、これらの菌が共存する感染症に対しては、これらに抗菌力を示す薬剤の併用が考えられなければならない。嫌気性菌に対して抗菌力を有し、CRMN との併用が考えられる CFX, CLDM との CRMN との相互作用の有無を box 法により、*B. fragilis* を用いて検討した。CRMN と CFX の組み合わせでは、FIC index は、0.5 付近に分布し、両者に併用効果が認められた。しかし CRMN と CLDM との組み合わせでは FIC index は 2~5 に分布するものが多く、むしろ両者に拮抗作用が認められた。

またマウス皮下を感染の場とした *B. fragilis* による皮下膿瘍形成阻止能は、CRMN を用いた今回の投与スケジュールでは観察されなかった。

Table 18 *In vitro* combination effect of carumonam and cefoxitin on the strains of *Bacteroides fragilis* by using checkerboard dilution method

Strain tested	10 ⁸ CFU/ml				10 ⁶ CFU/ml			
	FIC		FIC index	FIC		FIC index	FIC	
	Carumonam	Cefoxitin		Carumonam	Cefoxitin			
GAI 6202	0.25 (3.13/12.5) a)	0.25 (3.13/12.5)	0.50	0.13 (1.56/12.5)	0.50	0.13 (1.56/12.5)	0.63	
GAI 6203	0.25 (3.13/12.5)	0.25 (1.56/6.25)	0.50	0.13 (0.78/6.25)	0.50	0.13 (0.78/6.25)	0.63	
GAI 6204	0.25 (3.13/12.5)	0.25 (3.13/12.5)	0.50	0.13 (1.56/12.5)	0.50	0.13 (1.56/12.5)	0.63	
GAI 6208	0.50 (6.25/12.5)	0.50 (12.5/25)	1.00	0.06 (0.78/12.5)	0.50	0.50 (12.5/25)	0.56	
GAI 6209	0.50 (3.13/6.25)	0.25 (3.13/12.5)	0.75	0.25 (3.13/12.5)	0.25	0.25 (3.13/12.5)	0.50	
GAI 6210	0.13 (3.13/25)	0.25 (3.13/12.5)	0.38	0.25 (3.13/12.5)	0.25	0.25 (3.13/12.5)	0.50	
GAI 6211	0.25 (3.13/12.5)	0.25 (3.13/12.5)	0.50	0.25 (3.13/12.5)	0.25	0.25 (3.13/12.5)	0.50	
GAI 6217	0.06 (6.25/>50)	0.25 (3.13/12.5)	0.31	0.13 (12.5/>50)	0.13	0.25 (3.13/12.5)	0.38	
GAI 6218	0.25 (6.25/25)	0.13 (1.56/12.5)	0.38	0.13 (1.56/12.5)	0.25	0.13 (1.56/12.5)	0.38	
GAI 6219	0.25 (6.25/25)	0.13 (1.56/12.5)	0.38	0.13 (1.56/12.5)	0.25	0.13 (1.56/12.5)	0.38	
GAI 6221	0.50 (3.13/6.25)	0.25 (1.56/6.25)	0.75	0.25 (0.78/3.13)	0.50	0.13 (0.78/6.25)	0.63	
GAI 6222	0.25 (3.13/12.5)	0.25 (0.78/3.13)	0.50	0.25 (0.78/3.13)	0.50	0.25 (0.78/3.13)	0.50	
GAI 6223	0.25 (25/>50)	0.25 (3.13/12.5)	0.50	0.25 (25/>50)	0.50	0.25 (3.13/12.5)	0.50	
ATCC 25285				0.25 (3.13/12.5)		0.25 (1.56/6.25)	0.50	

a) Number in parentheses indicates MIC of first antibiotic in combination of second antibiotic/MIC of first antibiotic alone.

Table 19 *In vitro* combination effect of carumonam and clindamycin on the strains of *Bacteroides fragilis* by using checkerboard dilution method

Strain tested	10 ⁸ CFU/ml				10 ⁶ CFU/ml				FIC index
	FIC		Clindamycin	FIC index	FIC		Clindamycin	FIC index	
	Carumonam	Clindamycin			Carumonam	Clindamycin			
GAI 6203	0.50 (6.25/12.5) ^{a)}	0.50 (0.1/0.2)	1.00	1.00	1.00 (12.5/12.5)	1.00 (0.1/0.1)	2.00		
GAI 6208	0.25 (3.13/12.5)	0.25 (0.1/0.39)	0.50	0.50	0.25 (3.13/12.5)	0.50 (0.1/0.2)	0.75		
GAI 6209	0.50 (6.25/12.5)	0.25 (0.05/0.2)	0.75	0.75	1.00 (12.5/12.5)	1.00 (0.1/0.1)	2.00		
GAI 6219	0.50 (12.5/25)	0.13 (0.025/0.2)	0.63	0.63	0.50 (6.25/12.5)	2.00 (0.1/0.05)	2.50		
GAI 6222	1.00 (12.5/12.5)	1.00 (0.1/0.1)	2.00	2.00	0.50 (6.25/12.5)	4.00 (0.2/0.05)	4.50		
GAI 6226	0.25 (3.13/12.5)	2.00 (0.39/0.2)	2.25	2.25	0.25 (3.13/12.5)	0.50 (0.1/0.2)	0.75		
GAI 6264	0.50 (100/>100)	0.13 (0.05/0.39)	0.63	0.63	1.00 (100/100)	1.00 (0.2/0.2)	2.00		
GAI 6266	0.50 (3.13/6.25)	0.50 (0.39/0.78)	1.00	1.00	0.25 (1.56/6.25)	4.00 (0.78/0.2)	4.25		
GAI 6225 ^{b)}	1.00 (12.5/12.5)	1.00 (400/400)	2.00	2.00	2.00 (25/12.5)	0.25 (100/400)	2.25		
GAI 6235 ^{b)}	1.00 (12.5/12.5)	1.00 (400/400)	2.00	2.00	4.00 (50/12.5)	0.25 (100/400)	4.25		
GAI 6243 ^{b)}	4.00 (50/12.5)	0.13 (50/400)	4.13	4.13	4.00 (50/12.5)	0.25 (100/400)	4.25		
GAI 6250 ^{b)}	0.50 (6.25/12.5)	0.13 (50/400)	0.75	0.75	4.00 (25/6.25)	0.13 (50/400)	4.13		
GAI 6286 ^{b)}	0.25 (3.13/12.5)	2.00 (800/400)	2.25	2.25	2.00 (25/12.5)	0.13 (50/400)	2.13		
ATCC 25285					0.50 (6.25/12.5)	2.00 (0.2/0.1)	2.50		

a) Number in parentheses indicates MIC of first antibiotic in combination of second antibiotic/MIC of first antibiotic alone.

b) Clindamycin resistant strain

CRMN をマウスに 1 mg/mouse 2 回分割投与を 7 日間行った時の盲腸内 *C. difficile* 菌数を、他の β -lactam 剤と比較した。CRMN 投与中止直後のマウス 5 匹中 1 匹に *C. difficile* が 5.7×10^4 cfu/g 検出されたのみであった。この投与方法では、CRMN のマウス腸内細菌叢への影響は少ないものと考えられる。

青木らは、CTX は、マウス盲腸内の *C. difficile* の異常増殖を起こしやすい薬剤として報告したが、今回の実験では、*C. difficile* 出現率は 40% にとどまった⁷⁾。これは、薬剤の投与量と投与方法の差に起因するかも知れない。

以上の結果から CRMN は、嫌気性菌の中で、主に口腔内、女性性器内に常在するようなグラム陰性の桿菌、*F. nucleatum*, *F. gonidiaformans*, *B. melaninogenicus* group, *B. ureolyticus* などには、その有用性を期待できるが、下部消化管に常在する *B. fragilis* group, *F. varium-mortiferum* group などにはその直接の有用性は低いが、CFX などを併用することで治療効果の上昇が示唆された。

一方、混合感染症に対し CRMN は、適当な併用剤

とともに用いられる必要があろう。

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) の測定法。Chemotherapy 27 (3) : 559~560, 1979
- 2) TAJIMA, M.; K. SAWA, K. WATANABE & K. UENO: The β -lactamases of genus bacteroides. J. Antibiotics 36 (4) : 423~428, 1983
- 3) LORIAN, V. (ed.): Antibiotics in laboratory medicine. Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1980
- 4) MANDELL, G.L. (ed): Antiinfective therapy. John Wiley & Sons. Inc. New York, 1985
- 5) 沢 赫代, 青木 誠, 武内美登利, 賀川和宣, 渡辺邦友, 上野一恵 : Aztreonam (SQ 26, 776) の嫌気性菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 33(S-1) : 75~86, 1985
- 6) 三橋 進, 井上松久 : 臨床分離菌に対する Aztreonam (SQ 26, 776) の抗菌力。Chemotherapy 33 (S-1) : 1~13, 1985
- 7) 青木 誠, 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 (7) : 617~624, 1985

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CARUMONAM AGAINST ANAEROBIC BACTERIA

KUNITOMO WATANABE, KAKUYO SAWA, MAKOTO AOKI,
KAZUKIYO YAMAOKA, HARUKI SAWAMURA, TOYOKO KOBAYASHI
and KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University

School of Medicine, Gifu

The *in vitro* activity of carumonam, a new monobactam, was compared with that of aztreonam, cefmenoxime, latamoxef, cefoxitin, and ceftazidime against reference and clinical strains of anaerobic bacteria.

Carumonam was similar to aztreonam in its activity and spectrum.

Carumonam was active only against bile-sensitive *Bacteroides* spp. and *Fusobacterium* spp., such as *B. ureolyticus*, *B. melaninogenicus*, *F. nucleatum*, *F. gonidiaformans* etc. It was not active against the *B. fragilis* group, especially *B. fragilis*, although it proved stable to the β -lactamase derived from it. The bactericidal action of carumonam against *B. fragilis* GAI-6221 at the concentration of two times the MIC was almost equal to that of aztreonam. Carumonam was shown synergistic with cefoxitin against many strains of *B. fragilis*, but was not synergistic with clindamycin.

Administration of carumonam (1 mg/mouse, b.i.d) increased the bacterial counts of *Clostridium difficile* in only one of five mice, but cefoxitin (2 mg/mouse, b.i.d) increased the counts in all mice tested.