

新経口セフェム 7432-S (Ceftibuten) の嫌気性菌に対する抗菌作用

渡辺邦友・加藤直樹・沢 赫代・武藤吉徳・上野一恵

岐阜大学医学部付属嫌気性菌実験施設*

新しい経口用セファロsporin 剤である ceftibuten (CETB) の嫌気性菌に対する細菌学的評価を, cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), amoxycillin (AMPC) などと比較薬剤として行い, 以下のような成績を得た。CETB は, 嫌気性グラム陽性および陰性菌に広い抗菌スペクトラムを有した。しかし, *Bacteroides fragilis* をはじめとする *B. fragilis* group に属する菌種の多くに対して弱い抗菌作用しか示さなかった。グラム陽性菌には, CCL より劣り CFIX と同等, グラム陰性菌には, CCL よりすぐれ CFIX と同等の抗菌作用であった。CETB は, *B. fragilis* の産生する β -lactamase に加水分解された。しかし, その程度は CFIX と同程度で CCL よりははるかに安定であった。

ラットのパウチでの *B. fragilis* 感染モデルに対し, CETB は 200 mg/kg 経口投与により, 対数増殖期後期の菌にわずかに静菌的作用を示すに止まった。このモデルで, 8 時間後のパウチ内薬剤濃度が, *B. fragilis* の 10^8 cfu/ml での MIC を上回る $1.7 \sim 2.2 \mu\text{g/ml}$ (3 匹での平均値) の濃度に達していた。

本薬剤をマウスに 100 mg/kg 経口投与した所, 中止後 1 日目と 7 日目に盲腸内容物から *Clostridium difficile* が分離された。中止後 1 日目の菌数が, 7 日目の菌数より高かった。

Key words: ceftibuten, 経口セフェム, 嫌気性菌, 抗菌作用, *Clostridium difficile*

7432-S (Ceftibuten : CETB) は, シオノギ製薬株式会社研究所で開発された新しい経口用セファロsporin 薬剤である。著者らは CETB の嫌気性菌に対する *in vitro* および *in vivo* における抗菌作用および CETB をマウスに経口投与した場合のマウス盲腸内 *Clostridium difficile* の異常増殖惹起能を検討した。

I. 材料および方法

1. 供試菌株

研究室保存の代表供試菌 (GAI) 株および ATCC および NCTC 由来株と当研究室で最近 3 年間に臨床材料から分離した嫌気性菌を用いた。臨床分離株は, 原則として PRAS II media (スコット) をもちいる生化学的性状とガスクロマトグラフィーによる代謝産物中の低級脂肪酸の分析から VPI manual 第 4 版¹⁾ に基づき同定された。一部 Rap ID ANA system (アムコ取り扱い) を用いた数値同定とガスクロマトグラフィーによる代謝産物中の低級脂肪酸の分析結果から同定した。これらの菌株は, 10% スキムミルクを保護剤として -80°C で保存されていた。

2. 供試薬剤

ceftibuten (CETB, シオノギ製薬) を用いた。抗菌作用検討用の対照薬剤として cefixime (CFIX), cefaclor (CCL) および amoxycillin (AMPC) を用いた。いずれも力価の明らかなものを用いた。*Bacteroides fragilis* 2 株の β -lactamase 試験の対照薬剤には, cephaloridine (CER), cephalixin (CEX), cefaclor (CCL) および cefoxitin (CFX) も用いた。

3. 薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

寒天希釈法によって測定した。寒天希釈法は, 日本化学療法学会の推奨する方法²⁾ に準じて行った。すなわち, 感受性測定用培地には *Brucella* HK 寒天 (極東) を基礎とし, ウサギ血液を 5% に加えた。接種菌液は, 2 日間嫌気性培養した *Brucella* HK 血液寒天培地上の集落を用い, 使用前 1 日嫌気性環境下に置いて, 十分還元した 0.03% Yeast extract 水溶液中に Mc Farland #0.5 の濁度になるように調整した (10^8 cfu/ml 相当) 菌液とその 100 倍希釈 (10^6 cfu/ml 相当) 菌液である。菌の接種には, ミクロプランター (佐久間製作所) を用いた。 37°C で 48 時間 anaerobic glove box (Forma 社) ($\text{N}_2 80\%$, $\text{CO}_2 10\%$, $\text{H}_2 10\%$) で嫌気性培養後に MIC を求めた。

*〒500 岐阜市司町40

3. 抗菌スペクトラムの検討

教室保存の参考菌株を用い、対照薬剤として CFIX, CCL および AMPC を用いて、CETB の抗菌スペクトラムを 10^8 cfu/ml および 10^6 cfu/ml 接種時で比較検討した。

4. 臨床分離株に対する抗菌作用

最近3年間に、当研究室で扱った次の菌株を実験に供した。*Bacteroides fragilis* 34 株, Indole positive *B. fragilis* group 28 株 (*Bacteroides thetaiotaomicron* 12 株, *Bacteroides uniformis* 12 株, *Bacteroides ovatus* 4 株), *Bacteroides* spp. 4 株, *pigmenting Bacteroides* spp. 22 株, *Bacteroides bivius* 23 株, *Peptostreptococcus magnus* 37 株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 29 株, *Peptostreptococcus anaerobius* 19 株 および *Clostridium difficile* 21 株である。

5. *B. fragilis* 産生の β -lactamase に対する安定性

B. fragilis #1 株と #2 株の2株を用い、本薬剤の安定性を CER, CCL, CEX, および CFIX を比較薬剤として検討した。被験菌株を GAM ブイヨンにて 37°C 4時間嫌気性培養した後、 4°C にて遠心分離 (5000 rpm, 20分) して集菌後、超音波処理にて菌体を破壊し、再び 4°C にて遠心 (12000 rpm, 60分) した。この上清を粗酵素液として用いた。 β -lactamase 活性は photometric assay³⁾ にて測定した。

5. ラットパウチ内で増殖する *B. fragilis* に及ぼす影響

ラットパウチの作製は加藤ら^{4, 5)} の方法に準じた。すなわち、Wister 系、雄、4週令ラットの背部皮下に 20 ml の空気を注入後、1% にクロトン油を添加したオリーブ油を 1 ml 注入し、1週間放置して作製した。

B. fragilis GAI-5562 をパウチ当たり 10^8 個を接種し、12時間後から薬剤の経口投与を開始した。投与量は $200 \text{ mg/kg} \times 2$ /日 で3日間とし、CETB は 0.5% Carboxymethyl cellulose (CMC) 中に乳剤としたものを用いた。経時的にパウチ内容物を吸引採取し菌数の変動を測定し、パウチ内で増殖する *B. fragilis* に対する影響を観察した。また初回投与時のパウチ内の薬剤濃度を *Escherichia coli* を検定菌としたペーパーディスク法で測定した。ペーパーディスク法に用いた培地は BHI 寒天 (BBL) で、検量線作製のための薬剤希釈は $1/15$ Mリン酸緩衝液 (pH 7.4) で行った。尚感染に用いた *B. fragilis* GAI-5562 株に対する CETB の MIC は 10^8 CFU/ml 接種で $3.13 \mu\text{g/ml}$, 10^6 CFU/ml 接種で $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

6. 薬剤投与とマウス盲腸内容物中に於ける *C. difficile*

の出現

DDY 系マウス、7週令 ($30 \pm 1 \text{ g}$)、1群5匹を用い、CETB の 100 mg/kg 、1日1回、5日間の経口投与を行い、投薬中止1日、および7日後に下記のごとく盲腸内容物中の *C. difficile* の菌数を定量培養した。尚対照薬剤として同じく経口薬剤である CFIX を用いた。さらに中止一日後の陽性コントロールとして注射薬剤の cefotaxime (CTX) を用いた。CETB と CFIX は、0.5% CMC で乳剤として経口投与し、CTX は滅菌蒸留水に溶解し皮下投与した。マウスの屠殺後、盲腸を切り出し、anaerobic glove box 内に搬入した。chamber 内で内容物を押し出し、試験管に収め重量を測定した後、10倍量の嫌気性希釈液を加え十分混合したものを原液とした。嫌気性希釈液にて、10倍希釈系列を作成し、*C. difficile* の定量培養を実施した。*C. difficile* の選択培地には、CCMA 培地を用いた。

II. 成績

1. CETB の抗菌スペクトラム

CETB の ATCC 由来の標準菌株を含む主要な嫌気性菌に対する 10^8 cfu/ml 接種時および 10^6 cfu/ml 接種時での MIC 値を Table 1 と Table 2 に示した。比較薬剤に、CFIX, CCL と AMPC を用いた。CETB は 10^8 CFU/ml 接種に於いて *B. fragilis* GAI-0558, *Bacteroides ovatus* ATCC 8483, *B. thetaiotaomicron* ATCC 29741, *Fusobacterium varium* ATCC 8501, *P. magnus* ATCC 29328, *Streptococcus intermedius* ATCC 27335, *Staphylococcus saccharolyticus* ATCC 13953, *Bifidobacterium adolescentis* ATCC 15703, *Eubacterium lentum* ATCC 25559, *Clostridium septicum* ATCC 12464 では、 $12.5 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ と比較的高い MIC を示した。その他の菌種では $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下とかなり低い MIC を示した。CETB の抗菌作用は、嫌気性グラム陰性菌に対し、CFIX より劣るが、CCL とほぼ同等であり、嫌気性グラム陽性菌に対しては CCL より劣り、CFIX とほぼ同等であった。尚接種菌量として 10^8 CFU/ml と 10^6 CFU/ml を用いた時の MIC の変動は *B. ovatus*, *B. uniformis*, *B. oris*, *B. oralis*, *B. gracilis* など著しく顕著であった。その他の菌種でも 10^8 cfu/ml 接種時の MIC が、 10^6 cfu/ml 接種時より 1~3 管程度高くなる傾向を示した。

2. 臨床分離株に対する抗菌作用

B. fragilis, Indole 陽性 *B. fragilis* group, *pigmenting Bacteroides*, *B. bivius*, *P. magnus*, *P. asaccharolyticus*, *P. anaerobius*, *C. difficile* の新鮮

Table 1. Antimicrobial spectrum of 7432-S against Gram-negative anaerobic bacteria

Organism	7432-S		cefixime		cefaclor		amoxicillin	
	10 ⁸ ¹⁾	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶
<i>Bacteroides</i>								
<i>B. fragilis</i> GAI0558	200 < ²⁾	200 <	200 <	200 <	200 <	200 <	200 <	200 <
<i>B. vulgatus</i> ATCC8482	1.56	0.20	0.39	0.20	6.25	3.13	1.56	1.56
<i>B. distasonis</i> ATCC8503	0.78	0.39	0.39	0.10	3.13	3.13	0.78	0.78
<i>B. ovatus</i> ATCC8483	200	200	200	50	200 <	200	50	50
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC29741	50	50	25	25	200	100	25	25
<i>B. uniformis</i> GAI5466	200	3.13	50	1.56	50	12.5	25	3.13
<i>B. oris</i> ATCC33573	6.25	0.39	3.13	0.20	0.78	0.39	0.10	0.05
<i>B. oralis</i> ATCC33269	6.25	0.20	3.13	0.10	0.39	0.39	0.05	0.05
<i>B. melaninogenicus</i> ATCC29147	0.10	0.05	0.05	0.05	0.39	0.20	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>B. bivius</i> ATCC29303	3.13	1.56	1.56	0.78	1.56	0.78	0.39	0.20
<i>B. intermedius</i> ATCC25611	3.13	0.39	0.39	0.20	0.39	0.20	0.05	0.05
<i>B. gracilis</i> GAI10428	200 <	0.20	25	0.20	50	0.78	3.13	1.56
<i>B. ureolyticus</i> NCTC10941	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	0.20	0.10	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Fusobacterium</i>								
<i>F. nucleatum</i> ATCC25586	6.25	0.78	1.56	0.78	3.13	0.78	6.25	0.05
<i>F. varium</i> ATCC8501	50	25	3.13	1.56	100	25	6.25	1.56
<i>F. mortiferum</i> GAI5576	6.25	3.13	0.78	0.39	25	3.13	0.78	0.20
<i>Capnocytophaga</i> ³⁾								
<i>C. ochracea</i> GAI5586	0.20	0.05	0.20	≤ 0.025	1.56	0.78	0.20	0.10
<i>Porphyromonas</i>								
<i>P. asaccharolytica</i> ATCC25260	0.20	≤ 0.025	0.10	≤ 0.025	0.05	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>Veillonella</i>								
<i>V. parvula</i> ATCC10790	3.13	3.13	0.78	0.78	0.20	0.10	0.20	0.10

¹⁾ Inoculum size ²⁾ MIC³⁾ *Capnocytophaga* (capnophilic bacteria)

Table 2. Antibacterial spectrum of 7432-S against Gram-positive anaerobic bacteria

Organism	7432-S		cefixime		cefaclor		amoxycillin	
	10 ⁸	10 ⁶						
<i>Peptostreptococcus</i>								
<i>P.prevotii</i> ATCC9321	50	ND	6.25	ND	0.10	ND	≤0.025	ND
<i>P.anaerobius</i> ATCC27337	6.25	3.13	3.13	3.13	0.78	0.78	0.20	0.10
<i>P.asaccharolyticus</i> WAL3218	6.25	1.56	1.56	0.78	1.56	0.78	0.20	0.10
<i>P.magnus</i> ATC29328	100	12.5	50	12.5	3.13	0.78	0.20	0.20
<i>Streptococcus</i>								
<i>S.intermedius</i> ATCC27335	50	25	3.13	3.13	3.13	0.78	0.39	0.20
<i>Staphylococcus</i>								
<i>S.saccharolyticus</i> ATCC13953	12.5	12.5	3.13	3.13	0.39	0.10	≤0.025	≤0.025
<i>Propionibacterium</i>								
<i>P.acnes</i> ATCC11828	3.13	1.56	1.56	0.78	1.56	0.78	0.39	0.20
<i>Bifidobacterium</i>								
<i>B.adolescentis</i> ATCC15703	200	200	12.5	6.25	1.56	0.78	0.20	0.10
<i>Eubacterium</i>								
<i>E.lentum</i> ATCC25559	200<	200<	200<	200<	25	12.5	1.56	1.56
<i>Clostridium</i>								
<i>C.ramosum</i> ATCC25582	1.56	0.78	1.56	0.78	0.20	≤0.025	0.05	≤0.025
<i>C.perfringens</i> ATCC13123	6.25	1.56	6.25	1.56	1.56	0.20	0.10	≤0.025
<i>C.septicum</i> ATCC12464	200<	200<	200<	200<	0.20	0.05	≤0.025	≤0.025

分離株に対する抗菌作用を CCL および AMPC と比較検討した成績を Table 3, 4 に示した。10⁸cfu/ml 接種時の MIC 値で見ると、CETB の MIC は、*B. fragilis* に対し 3.13~>200 μg/ml に、*B. thetaiotaomicron* に対し 25 μg/ml 以上に、また *B. ovatus* に対し 50 μg/ml 以上に分布した。pigmenting *Bacteroides* に対しては、0.20~6.25 μg/ml、*B. bivius* に対しては、0.05~12.5 μg/ml に分布した。これらグラム陰性菌に対し、CETB は CCL より優れた成績であった。嫌気性グラム

陽性球菌の 3 菌種のうち *P. magnus*、*P. anaerobius* に対して、CETB は、それぞれ 0.39~50 μg/ml、3.13~6.25 μg/ml に分布した。しかし、*P. asaccharolyticus* に対しては、上記 2 菌種の場合と異なり、2 峰性分布を示し、0.20 μg/ml 以下の感性の群と 3.13~25 μg/ml の耐性の群とに分かれた。これら球菌に対して、CETB は AMPC より劣るが、*P. magnus* と *P. anaerobius* に対しては CCL より優れ、*P. asaccharolyticus* に対しては CCL よりやや劣る成績であった。

Table 3. MIC distribution of 7432-S against clinical isolates of selected Gram-negative species

Organism	Drug inoculum	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
		≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	200<
<i>B. fragilis</i> (34 strains)																
7432-S	10^6							2	3	14	2		7	2	4	
	10^8							1			1			4	28	
CCL	10^6											1	1	15	17	
	10^8													2	11	21
<i>B. thetaiotaomicron</i> (12 strains)																
7432-S	10^6										1	1	6		4	
	10^8														1	11
CCL	10^6												1	5	6	
	10^8														3	9
<i>B. uniformis</i> (12 strains)																
7432-S	10^6					1			1		1	2	5		2	
	10^8						1			1		1	2	7		
CCL	10^6									2	3	4		3		
	10^8										3	4	2	3		
<i>B. ovatus</i> (4 strains)																
7432-S	10^6											1	1		2	
	10^8													1	3	
CCL	10^6												1		3	
	10^8												1		3	
<i>Bacteroides</i> spp. (4 strains)																
7432-S	10^6								1				1	1	1	
	10^8												1		2	
CCL	10^6									1	1				2	
	10^8									1					3	
<i>B. melaninogenicus</i> group (22 strains)																
7432-S	10^6			7	8	2	2	1	2							
	10^8				6	10	2	1	3							
CCL	10^6			6	6	1	3		1	2			3			
	10^8				9	4		1	2	1	1	1		3		
AMPC	10^6	3	10			2	2	1	1		2	1				
	10^8	2	8	3			2	2		1	2	2				
<i>B. bivius</i> (23 strains)																
7432-S	10^6		2		7	3	1	5	3	1	1					
	10^8			1		5	2	2	4	4	4	1				
CCL	10^6			2	3	3	1	3	2	4	1		1		3	
	10^8						3	2	2		1	6	2	3	4	
AMPC	10^6	3	1			3	1	3	2	5	2	1	1	1		
	10^8		3	1					3	1	3	2	6	2	2	

Table 4. MIC distribution of 7432-S against clinical isolates of selected Gram-positive species

Organism	Drug inoculum	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
		≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	200<
<i>P. magnus</i> (37 strains)																
7432-S	10^6					4	3	5	7	5	4	8	1			
	10^8							1	2		4	12	12	6		
CCL	10^6								2	8	20	7				
	10^8									1	16	16	4			
AMPC	10^6	1	1	13	22											
	10^8			5	32											
<i>P. asaccharolyticus</i> (29 strains)																
7432-S	10^6	4	3	6	3				2		2	9				
	10^8		2	4	7	2	1			2		10	1			
CCL	10^6	1	1			4		3	1	12	6	1				
	10^8						2	4	6	8	6	2	1			
AMPC	10^6	16		9	4											
	10^8	16		9	4											
<i>P. anaerobius</i> (19 strains)																
7432-S	10^6								10	9						
	10^8								1	12	6					
CCL	10^6							1		4	8	5	1			
	10^8										6	8	5			
AMPC	10^6	1		1	15	2										
	10^8			1	10	8										
<i>C. difficile</i> (21 strains)																
7432-S	10^6															21
	10^8															21
CCL	10^6													13	8	
	10^8															21
AMPC	10^6						11	9	1							
	10^8									17	4					

CETB は *C. difficile* に対して抗菌作用を示さなかった。

3. *B. fragilis* 産生の β -lactamase に対する安定性
B. fragilis 由来の β -lactamase に対する CETB の安定性を Fig. 1 に示した。

CETB は *B. fragilis* 2 株の産生する β -lactamase に CCL より安定であり、CEX とほぼ同程度の安定性を示した。

4. ラットパウチ内で増殖する *B. fragilis* に及ぼす影響
ラットパウチ内で増殖する *B. fragilis* GAI-5562 に対し、CETB の $200 \text{ mg/kg} \times 2/\text{day}$ の経口投与は薬剤

非投与群と比較すると Fig. 2 に示す如く、投薬開始後 3~6 時間でわずかに増殖抑制傾向を示したが、その後両者には全く差が見られなかった。なおこの場合のパウチ内の薬剤濃度は Table 5 に示す如く $200 \text{ mg/kg} \times 2/\text{day}$ 投与後 3 時間で $2.2 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間で $2.2 \mu\text{g/ml}$ 、9 時間で $1.7 \mu\text{g/ml}$ であった。

5. ラット盲腸内の *C. difficile* 異常増殖

CETB 経口投与 1 日後のマウス盲腸内容物の *C. difficile* 菌数は Table 6 にみられる如く 5 匹中 4 匹で内容物 1 g 当たり $10^5 \sim 10^6 \text{ cfu}$ 、残りの 1 匹で 10^2 cfu に認められた。

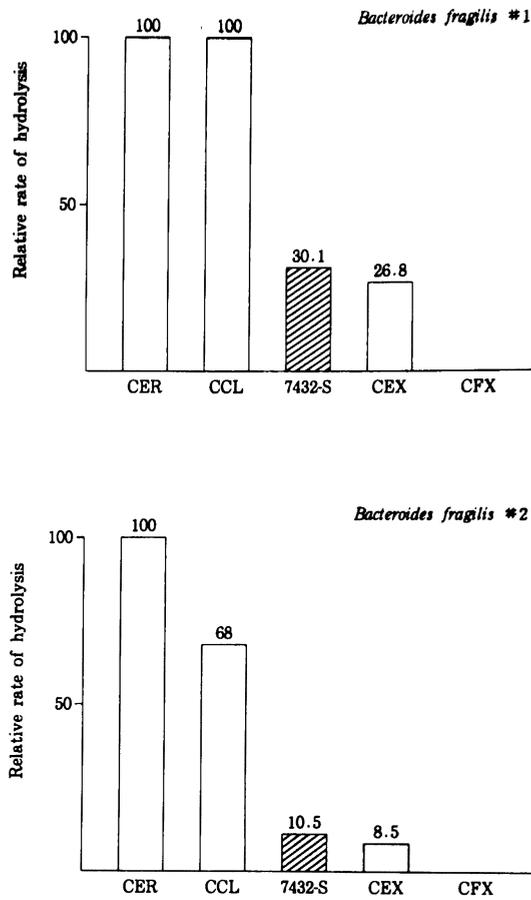


Fig. 1. β -lactamase stability of 7432-S.

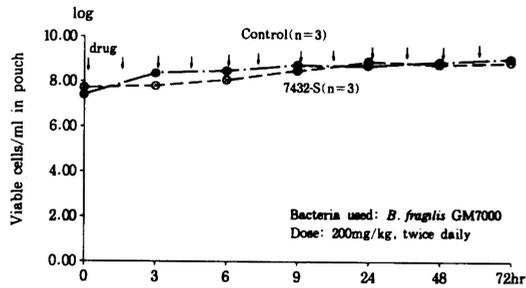


Fig. 2. Effect of oral 7432-S on *Bacteroides fragilis* infection in rat pouch.

投与終了7日目の5匹の盲腸内容物1g当たり *C. difficile* の総菌数は5匹中2匹で $10^2 \sim 10^4$ cfu, 残りの3匹では検出限界以下 (10^2 cfu 以下) であった。尚対

照としたCFIXでは、投与中止翌日盲腸内容物1gあたり $10^2 \sim 10^5$, 7日目 $10^4 \sim 10^6$ に *C. difficile* が検出された。またCTX投与マウスでは投与中止翌日に $10^2 \sim$

Table 5. Levels of 7432-S in rat pouch after oral administration at 200 mg/kg b. i. d.

Antibiotic	Mean concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$) in pouch (n=3)		
	3h	6h	9h
7432-S	2.2 (3.0~1.3)	2.2 (3.0~1.5)	1.7 (2.2~1.5)

Table 6. Appearance of *Clostridium difficile* in murine caecum contents after 5 days' dosing of 7432-S, cefixime and cefotaxime

Antimicrobial *	Route	Days after end of administration	No. of <i>C. difficile</i> (colony forming units/g) in caecum contents						
			<10 ²	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷
7432-S	p.o.	1 day		1**			2	2	
		7 days	3	1		1			
Cefixime	p.o.	1 day		1	2		2		
		7 days				1	4		
Cefotaxime	s.c.	1 day		1		1	1	2	
		7 days			5				

* : All mice (30 \pm 1 g) received antimicrobials at 100 mg/kg daily for 5 days.

** : Number of mice.

10⁵, 7日目に10³の菌数の *C. difficile* が検出された。

Ⅲ. 考 察

CETB はシオノギ製薬株式会社研究所で新しく開発された経口用セファロsporin 薬剤である。

著者らは, CETB の *in vitro*, *in vivo* での抗菌作用, およびマウスに連続経口投与した場合の盲腸内 *C. difficile* の異常増殖の有無について検討した。

CETB は *B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicon*, *F. varium*, *S. constellatus*, *P. asaccharolyticus*, *B. adolescentis*, *C. septicum* を除く供試菌株をすべて 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の濃度で発育を阻止する優れた抗菌作用を示した。CETB の抗菌作用は, 嫌気性グラム陽性菌に対し CFIX と同等, 嫌気性グラム陰性菌に対し CCL と同等であった。しかし, CETB は,

B. fragilis の産生する β -lactamase に対し, CCL よりもより安定であることが明らかになった。

CETB は, ラットパウチ内で増殖する *B. fragilis* に対しわずかに増殖阻止作用を示したのみで, 殺菌作用を示さなかった。しかし, CETB の 200 mg/kg 経口投与によりラットパウチ内に最高 2.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の薬剤移行が観察された。この濃度は, *B. fragilis* に対する MIC 濃度かそれにやや下回る濃度であった。

著者らは, 化学療法剤をマウスに連続投与した際, 盲腸内容物中に *C. difficile* が異常増殖することを報告してきた⁶⁾。これらの実験では各薬剤に 1~2 mg を 1 日 1 回マウスに皮下または経口的に投与 (5~7 日) した直後に盲腸内容物の検索を実施している。この条件下で *C. difficile* 腸炎の治療薬剤として知られる Vancomycin の経口投与と cefotetan (CTT) の皮下注射の場合のみ

で *C. difficile* の異常増殖が認められなかったが、その他の薬剤では種々の程度に *C. difficile* の異常増殖が認められた。しかし、その後の研究において、投薬中止後に *C. difficile* の異常増殖が認められなかった CTT においても、投薬中止後 5 日目に *C. difficile* 異常増殖が起こることが知られた。すなわち薬剤のマウス盲腸内 *C. difficile* 異常増殖の起こし方には、中止直後に *C. difficile* の異常増殖が最高となる cefotaxime 型と中止後数日後に *C. difficile* の異常が観察される cefotetan 型があることが知られた。CETB は、cefotaxime 型であった。

以上の実験から CETB は *B. fragilis* group といくつかの菌種を除く嫌気性菌に広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌作用は CCL と CFIX のほぼ中間に位置する薬剤と考えられた。本薬剤の経口投与で、マウスの背部パウチ内に比較的良好な薬剤移行が観察されたことは人における感染症の経口薬剤として注目に値する。*B. fragilis* の β -lactamase に分解され、さらに *B. fragilis* を含めた類似の菌群および *F. mortiferum* に対する抗菌作用が弱いことから、本薬剤は、*B. fragilis* group が感染症の原因となることが多い横隔膜より下部よりも、むしろ *B. fragilis* 以外の嫌気性菌が原因となることが多い横隔膜より上部の嫌気性菌感染症に使用されるべき薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 鈴木祥一郎, 上野一恵: 臨床嫌気性菌マニュアル。ニッスイライブラリー No. 6 日水製薬 昭和 54, 東京
- 2) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会 (小酒井望, 他): 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 3) LORIAN V.: Antibiotics in Laboratory Medicine. 2nd Ed. WILLIAMS & WILKINS, 20, Antibiotic Inactivating Enzymes and Bacterial Resistance (Neu, H. C) pp 757~785, 1986
- 4) 加藤直樹, 大橋葉津希, 武藤吉徳, 渡辺邦友, 上野一恵: 嫌気性菌感染の動物モデルとしてのラットパウチ内感染の意義。嫌気性菌感染症研究 17: 94~98, 1987
- 5) 大橋葉津希, 加藤直樹, 渡辺邦友, 上野一恵: ラットパウチを用いた *Bacteroides fragilis* 感染の治療経験。嫌気性菌感染症研究 17: 99~104, 1987
- 6) 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: 617~623, 1985

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF A NEW CEPHEM, CEFTIBUTEN AGAINST ANAEROBIC BACTERIA

KUNITOMO WATANABE, NAOKI KATOH, KAKUYO SAWA,
YOSHINORI MUTO and KAZUE UENO
Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

We evaluated the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of a new cephem, ceftibuten (CETB), against anaerobes and compared it with those of cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), amoxicillin (AMPC) and others. CETB showed a relatively broad spectrum against Gram-positive and -negative anaerobes except *Bacteroides fragilis* group and a few other species. CETB was less active than CCL and as active as CFIX against Gram positive and more active than CCL and as active as CFIX against Gram-negative species. CETB was hydrolyzed by β -lactamase derived from two strains of *B. fragilis*, but was more stable than CCL. In an *in vivo* experimental infection in rat pouch, CETB 200 mg/kg had a slight effect against *B. fragilis* GAI-5562 the growth of which was inhibited by CETB at a concentration of 1.56 μ g/ml (inoculum size, 10^6 CFU/ml). The pouch concentration level of CETB was 1.7~2.2 μ g/ml at 6 h after administration.

When CETB was given orally to mice at a dose of 100 mg/kg for 5 days, growth of *Clostridium difficile* was observed on days 1 and 7 after withdrawal of the drug, with a higher concentration on day 1.