

新経口セファロsporin系抗生物質 Cefdinir の嫌気性菌に対する抗菌力

加藤直樹・武藤吉徳・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*

新経口用セファロsporin系抗生物質, cefdinir (CFDN) の嫌気性菌に対する抗菌力を検討するとともに, マウス盲腸内における *Clostridium difficile* の異常増殖誘発実験を行った。Cefixime, cefuroxime, cefaclor および amoxicillin を対照薬剤とした抗菌スペクトラムの検討では, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron* を除くグラム陰性菌全般に比較的強い抗菌力を有し, amoxicillin とほぼ同等で他の3剤より上回る成績であった。*Eubacterium lentum*, *C. difficile*, *Clostridium septicum* を除くグラム陽性菌に対しては $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下の低い MIC を示し, amoxicillin よりやや劣るものの, cefuroxime よりやや優れ, cefixime, cefaclor よりは明らかに優れていた。臨床分離株を用いた検討では, *B. fragilis* に対する MIC は cefixime や amoxicillin とほぼ同等で, MIC₅₀ が $25\mu\text{g/ml}$ と高く, β -lactamase 高度産生株に対してはほとんど抗菌力を示さなかった。しかし, *Bacteroides bivius* に対する CFDN の抗菌力は強く, cefixime と同等で他の3剤より優れ, また, pigmented *Bacteroides* には使用薬剤中最も強い抗菌力を示した。グラム陽性球菌の *Peptostreptococcus* に対しては, amoxicillin よりはやや劣るものの, cefixime, cefaclor よりは優れた抗菌力であった。*C. difficile* に対する MIC 分布は $25\sim 100\mu\text{g/ml}$ であった。使用培地による MIC の変動はほとんど認められなかった。殺菌の効果は *Peptostreptococcus anaerobius*, *Fusobacterium varium*, *Propionibacterium acnes* や *Clostridium perfringens* などで顕著であった。*B. fragilis* の産生する β -lactamase に対しては cefixime よりやや不安定で分解されやすかった。マウス盲腸内での *C. difficile* の異常増殖は薬剤投与終了後1日目と5日目の2回とも認められた。

Key words : Cefdinir, Oral cephalosporin, Anaerobic bacteria, *Bacteroides fragilis*, β -lactamase

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された経口用セファロsporin系抗生物質である。化学名は(-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyiminoacetamido]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid であり, 7-アミノセファロsporin酸の3位にビニル基を, 7位にアミノチアゾール基とヒドロキシイミノ基を有する特徴を持つ。構造式は Fig. 1 に示した。

著者らは, CFDN の嫌気性菌に対する抗菌力を cefixime, cefuroxime, cefaclor, amoxicillin を対照薬剤として比較検討した。また, 本剤の *Bacteroides fragilis* の産生する β -lactamase に対する安定性とマウス盲腸内における *Clostridium difficile* の異常増殖誘発能¹⁾ に関しても検討を行った。

1. 材料と方法

1. 使用薬剤

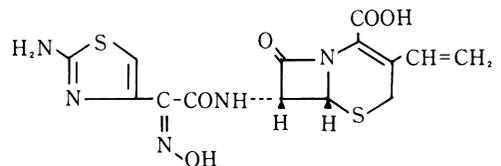


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

力価の明らかな CFDN (藤沢薬品), cefixime (CFIX, 藤沢薬品), cefuroxime (CXM, 日本グラクソ), cefaclor (CCL, 塩野義製薬), amoxicillin (AMPC, 協和発酵), cefazolin (CEZ, 藤沢薬品), cefotaxime (CTX, ヘキスト・ジャパン), cefotetan (CTT, 山之内製薬) を用いた。

2. 使用菌株

Reference strain として, American Type Culture Collection (ATCC), National Collection of Type

*〒500 岐阜県岐阜市司町40

Cultures (NCTC), Wadsworth Anaerobic Laboratory (WAL) および Gifu Anaerobic Institute (GAI) 由来の *Bacteroides* 属11菌種12菌株, *Fusobacterium* 属3菌種3菌株, *Veillonella* 属1菌株, *Capnocytophaga* 属1菌株, *Peptostreptococcus* 属4菌種4菌株, *Streptococcus* 属1菌株, *Staphylococcus* 属1菌株, *Propionibacterium* 属1菌株, *Bifidobacterium* 属1菌株, *Eubacterium* 属1菌株および *Clostridium* 属4菌種5菌株の合計11菌属29菌種31菌株を用いた。

臨床分離株としては1983年から1988年に分離された *Bacteroides fragilis* 38株, *Bacteroides uniformis* 13株, *Bacteroides thetaiotaomicron* 11株, *Bacteroides bivius* 19株, pigmented *Bacteroides* (*Bacteroides intermedius* 11株, *Bacteroides corporis* 7株) 18株, *Peptostreptococcus anaerobius* 20株, *Peptostreptococcus magnus* 40株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 30株および *Clostridium difficile* 26株を用いた。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

原則として日本化学療法学会の推奨する方法に準じた²⁾。ただし、菌液は GAM 寒天培地 (ニッスイ製薬) もしくは *Brucella* HK (RS) 寒天培地 (極東製薬) で48時間培養した菌を0.03%イースト・エキストラクト水溶液に McFarland 3 になるように懸濁し、作製した。MIC 測定用の培地としては、reference strain を用いた抗菌スペクトラムと *B. bivius* に対する抗菌力の検討にはヒツジ溶血血液加 *Brucella* HK 寒天培地 (極東製薬) を、その他の臨床分離株に対する抗菌力測定には GAM 寒天培地をそれぞれ使用した。菌の接種はマイクロプランター (佐久間製作所) を用いて行った。培養は Anaerobic Chamber (Forma Scientific) により N₂ 82%, CO₂ 10%, H₂ 8% の嫌気環境下で37°C, 48時間行い、その後菌の発育の見られない最小薬剤濃度を MIC として求めた。

4. 使用培地による MIC の変動

GAM 寒天培地, 溶血血液加 *Brucella* 寒天培地, Wilkins-Chalgren 寒天培地 (BBI) の3種類の培地を用いて *B. fragilis* GAI 5562 および GAI 0558, *Bacteroides vulgatus* ATCC 8482, *B. thetaiotaomicron* ATCC 29741, *Bacteroides ureolyticus* NCTC 10941, *B. bivius* ATCC 29303, *P. magnus* ATCC 29328, *Streptococcus intermedius* ATCC 27335, *C. difficile* GAI 10038, *Clostridium perfringens* GAI 5526 に対する FK482 の MIC の変動を検討した。

5. MIC と最小殺菌濃度 (MBC) の比較

CFDN と CFIX の *B. fragilis* GAI 5562, *Fusobacterium varium* ATCC 8501, *P. magnus* ATCC 29328,

Propionibacterium acnes ATCC 11828, *Eubacterium lentum* ATCC 25559, *C. perfringens* GAI 5526 に対する MIC と MBC を比較検討した。この際、MIC は GAM broth (ニッスイ製薬) を用いた broth dilution method³⁾ で求め、その一部を GAM 寒天培地にさらに塗抹することにより99.9%以上の菌が死滅した最小薬剤濃度を MBC として求めた⁴⁾。

6. 増殖曲線に及ぼす影響

CFDN とともに対照薬剤として CFIX を用いた。菌は *B. fragilis* GAI 5562 と *P. anaerobius* GAI 5506 を使用した。増菌培地は GAM broth を用い、この中にそれぞれの菌に対する1/2, 1, 2 および4MIC の薬剤を含むように調製した。使用菌株は GAM 寒天培地に24時間培養し、これを0.03%イースト・エキストラクトに懸濁後、約10⁶CFU/ml になるように上記の薬剤含有 GAM broth に接種した。その後経時的に生菌数を測定し、両薬剤の殺菌効果を検討した。なお、*B. fragilis* GAI 5562 と *P. anaerobius* GAI 5506 に対する CFDN の MIC はともに0.78μg/ml で、CFIX の MIC はともに3.13μg/ml であった。

7. *B. fragilis* の産生する β-lactamase に対する安定性

B. fragilis GAI 0558, GAI 7955 (cefoxitin 高度耐性株) および GAI 10150 (ampicillin 高度耐性株) の3株から抽出した β-lactamase を用いた。β-lactamase による薬剤の加水分解速度は spectrophotometric assay⁵⁾ により検討した。対照薬剤には CFIX, CCL, CEZ を用い、CEZ の加水分解率を100とした相対加水分解率を求めた。

8. マウス盲腸内における *C. difficile* の異常増殖誘発能

マウスは ddy 系, 4週齢, 雄, 体重20±1g を用いた。薬剤は CFDN の他に、陽性対照用として CTX と CTT を使用した。また、薬剤を投与していないマウスを陰性対照として用いた。薬剤の投与は CFDN では0.5% carboxymethyl cellulose (半井化学) に乳剤とした後、経口的に、他の2剤では生食水に溶解後、皮下に行った。投与量は100mg/kg とし、1日、1回7日間投与した。マウス盲腸内容物の定量培養は、Anaerobic Chamber 内で嫌気環境下で行った。*C. difficile* の選択培地としては Cycloserine Cefoxitin Mannose agar (CCMA, ニッスイ製薬) を用いた。

II. 結 果

1. 抗菌スペクトラム

CFDN はグラム陰性菌のうち (Table 1, 2), *B.*

Table 1. Antibacterial spectrum of CFDN against Gram-negative anaerobic bacteria
Inoculum size:10⁸CFU/ml

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CFDN	CFIX	CXM	CCL	AMPC
<i>Bacteroides</i>					
<i>B.fragilis</i> GAI 0558	>200	>200	>200	>200	>200
<i>B.fragilis</i> GAI 5562	6.25	12.5	12.5	100	25
<i>B.distasonis</i> ATCC 8503	0.1	0.39	0.39	3.13	0.78
<i>B.ovatus</i> ATCC 8483	25	50	>200	>200	50
<i>B.thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	25	100	100	200	25
<i>B.uniformis</i> GAI 5466	1.56	3.13	1.56	6.25	3.13
<i>B.oris</i> ATCC 33573	0.1	0.39	0.78	0.78	0.1
<i>B.oralis</i> ATCC 33269	0.1	0.39	0.39	1.56	0.1
<i>B.melaninogenicus</i> ATCC 29147	≤ 0.025	0.1	0.05	0.39	0.05
<i>B.bivius</i> ATCC 29303	0.2	1.56	0.39	1.56	0.39
<i>B.intermedius</i> ATCC 25611	0.05	0.2	0.2	0.2	0.1
<i>B.ureolyticus</i> NCTC 10941	0.2	≤ 0.025	0.1	0.39	0.05
<i>Fusobacterium</i>					
<i>F.nucleatum</i> ATCC 25586	0.39	1.56	1.56	1.56	0.1
<i>F.varium</i> ATCC 8501	1.56	3.13	6.25	50	1.56
<i>F.mortiferum</i> GAI 5576	3.13	0.78	12.5	12.5	0.78
<i>Veillonella</i>					
<i>V.parvula</i> ATCC 10790	0.2	0.78	0.39	0.2	0.1
<i>Capnocytophaga</i>					
<i>C.ochracea</i> * Lo-ori	0.1	0.05	0.39	1.56	0.2

* *C. ochracea* is a capnophilic bacterium, which was previously designated as *Bacteroides ochraceus*.
CFIX : cefixime, CXM : cefuroxime, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

Table 2. Antibacterial spectrum of CFDN against Gram-negative anaerobic bacteria
Inoculum size:10⁸CFU/ml

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CFDN	CFIX	CXM	CCL	AMPC
<i>Bacteroides</i>					
<i>B.fragilis</i> GAI 0558	>200	>200	>200	>200	>200
<i>B.fragilis</i> GAI 5562	12.5	100	100	>200	50
<i>B.distasonis</i> ATCC 8503	0.39	1.56	1.56	6.25	3.13
<i>B.ovatus</i> ATCC 8483	100	200	>200	>200	100
<i>B.thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	50	200	>200	>200	50
<i>B.uniformis</i> GAI 5466	12.5	>200	50	100	25
<i>B.oris</i> ATCC 33573	0.1	1.56	1.56	1.56	0.1
<i>B.oralis</i> ATCC 33269	0.39	3.13	1.56	6.25	0.39
<i>B.melaninogenicus</i> ATCC 29147	0.78	3.13	1.56	0.78	0.05
<i>B.bivius</i> ATCC 29303	0.39	1.56	0.78	6.25	0.39
<i>B.intermedius</i> ATCC 25611	0.1	0.78	0.78	0.39	0.1
<i>B.ureolyticus</i> NCTC 10941	0.39	0.39	0.1	0.78	0.05
<i>Fusobacterium</i>					
<i>F.nucleatum</i> ATCC 25586	0.39	3.13	1.56	6.25	0.2
<i>F.varium</i> ATCC 8501	3.13	200	25	200	1.56
<i>F.mortiferum</i> GAI 5576	50	>200	>200	100	1.56
<i>Veillonella</i>					
<i>V.parvula</i> ATCC 10790	0.2	1.56	0.78	0.78	0.39
<i>Capnocytophaga</i>					
<i>C.ochracea</i> * Lo-ori	0.39	1.56	1.56	1.56	0.2

* *C. ochracea* is a capnophilic bacterium, which was previously designated as *Bacteroides ochraceus*.
CFIX : cefixime, CXM : cefuroxime, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

Table 3. Antibacterial spectrum of CFDN against Gram-positive anaerobic bacteria
Inoculum size:10⁶CFU/ml

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CFDN	CFIX	CXM	CCL	AMPC
<i>Peptostreptococcus</i>					
<i>P.anaerobius</i> ATCC 27337	0.78	3.13	0.2	0.39	0.39
<i>P.magnus</i> ATCC 29328	0.2	6.25	0.78	1.56	0.2
<i>P.asaccharolyticus</i> WAL 3218	0.1	0.78	0.39	1.56	0.2
<i>P.prevotii</i> ATCC 9321	0.05	0.78	≤ 0.025	0.39	≤ 0.025
<i>Streptococcus</i>					
<i>S.intermedius</i> ATCC 27335	0.39	3.13	0.2	1.56	0.39
<i>Staphylococcus</i>					
<i>S.saccharolyticus</i> ATCC 13953	≤ 0.025	3.13	0.39	0.1	≤ 0.025
<i>Propionibacterium</i>					
<i>P.acnes</i> ATCC 11828	0.39	1.56	0.78	3.13	0.78
<i>Bifidobacterium</i>					
<i>B.adolescentis</i> ATCC 15703	0.39	6.25	0.78	3.13	0.2
<i>Eubacterium</i>					
<i>E.lentum</i> ATCC 25559	25	>200	100	50	3.13
<i>Clostridium</i>					
<i>C.perfringens</i> GAI 5526	0.78	6.25	1.56	1.56	0.2
<i>C.ramosum</i> ATCC 25582	0.39	0.78	0.05	0.1	≤ 0.025
<i>C.septicum</i> ATCC 12464	3.13	>200	3.13	0.05	0.05
<i>C.difficile</i> GAI 10029	6.25	25	6.25	50	25
<i>C.difficile</i> GAI 10038	25	>200	200	50	0.78

CFIX : cefixime, CXM : cefuroxime, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

Table 4. Antibacterial spectrum of CFDN against Gram-positive anaerobic bacteria
Inoculum size:10⁶CFU/ml

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CFDN	CFIX	CXM	CCL	AMPC
<i>Peptostreptococcus</i>					
<i>P.anaerobius</i> ATCC 27337	0.78	3.13	0.39	0.78	0.39
<i>P.magnus</i> ATCC 29328	0.78	25	1.56	6.25	0.39
<i>P.asaccharolyticus</i> WAL 3218	0.2	3.13	0.39	6.25	0.39
<i>P.prevotii</i> ATCC 9321	0.2	3.13	0.1	0.39	0.05
<i>Streptococcus</i>					
<i>S.intermedius</i> ATCC 27335	0.39	3.13	0.39	6.25	0.39
<i>Staphylococcus</i>					
<i>S.saccharolyticus</i> ATCC 13953	≤ 0.025	6.25	0.39	0.39	0.05
<i>Propionibacterium</i>					
<i>P.acnes</i> ATCC 11828	0.39	3.13	1.56	12.5	1.56
<i>Bifidobacterium</i>					
<i>B.adolescentis</i> ATCC 15703	0.78	25	0.78	6.25	0.39
<i>Eubacterium</i>					
<i>E.lentum</i> ATCC 25559	25	>200	>200	50	1.56
<i>Clostridium</i>					
<i>C.perfringens</i> GAI 5526	0.78	6.25	3.13	3.13	0.39
<i>C.ramosum</i> ATCC 25582	0.39	3.13	0.78	0.39	0.05
<i>C.septicum</i> ATCC 12464	3.13	>200	6.25	0.39	0.05
<i>C.difficile</i> GAI 10029	12.5	100	50	100	25
<i>C.difficile</i> GAI 10038	25	>200	>200	200	1.56

CFIX : cefixime, CXM : cefuroxime, CCL : cefaclor, AMPC : amoxicillin

fragilis group の菌には全般にあまり強い抗菌力を示さず、 β -lactamase 高度産生性の *B.fragilis* GAI 0558 に対する MIC は $>200\mu\text{g/ml}$ であった。しかし、その他の *Bacteroides* 属菌に対しては MIC は低値であった。*Fusobacterium* 属菌のうち、*Fusobacterium nucleatum* には比較的優れた抗菌力を示し、グラム陰性球菌の *Veillonella parvula* にも低い MIC 値を示した。

既存の経口 β -lactam 系抗生剤との比較では、CFDN は全般に AMPC と同等で CFIX, CXM, CCL より優れた抗菌力を示していた。

グラム陽性菌に対して (Table 3, 4), CFDN はグラム陰性菌に対するよりも、さらに MIC が低い傾向が見られたが、*E.lentum* や *C.difficile*, *Clostridium septicum* には MIC がやや高くなっていった。

他剤との比較では、*E.lentum* と *Clostridium* 属の菌を除けば、AMPC にやや劣るものの、CFIX, CXM, CCL より優れた抗菌力であった。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

1) *B.fragilis* (Fig. 2)

CFDN は CFIX や AMPC とほぼ同等で、MIC のピークは $12.5\sim 25\mu\text{g/ml}$ とやや高く、明らかな二峰性分布を示した。なお、MIC が $\geq 100\mu\text{g/ml}$ の 13 株中 9 株 (69%) はニトロセフィンおよびアシドメトリー陽性の β -lactamase 高度産生株であった。

2) *B.uniformis* (Fig. 3)

CFDN は CFIX や CXM とほぼ同等の抗菌力で、AMPC や CCL よりは明らかに優れていた。MIC が \geq

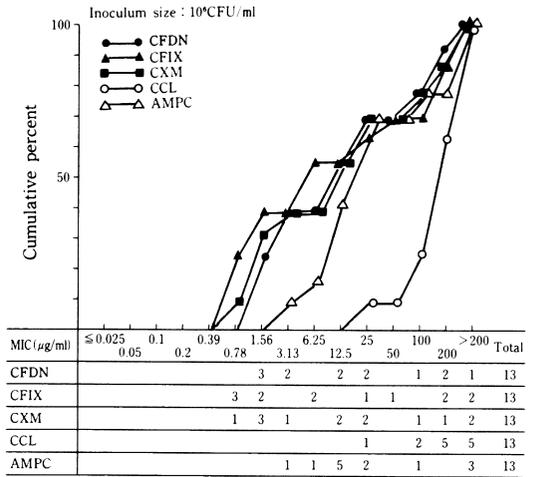
$100\mu\text{g/ml}$ の高度耐性株は 4 株 (31%) 認められ、うち 3 株は β -lactamase 高度産生株であった。

3) *B.thetaiotaomicron* (Fig. 4)

CFDN は CFIX, CXM, AMPC とほぼ同様の MIC 分布を示し、CCL よりは明らかに優れていたが、MIC はすべて $\geq 25\mu\text{g/ml}$ であり、抗菌力は弱かった。

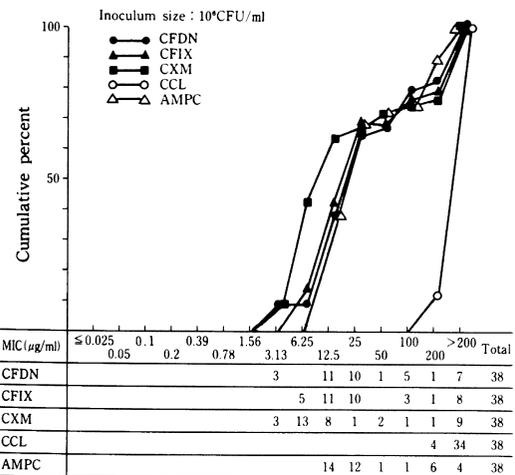
4) *B.bivius* (Fig. 5)

CFDN は CFIX と同様に最も優れた抗菌力を示し、す



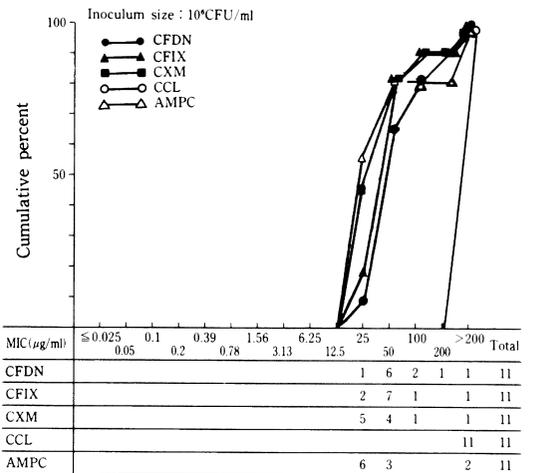
CFIX: cefixime, CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, AMPC: amoxicillin

Fig. 3. Comparative activity of CFDN, cefixime, cefuroxime, cefaclor and amoxicillin against clinical isolates of *Bacteroides uniformis*.



CFIX: cefixime, CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, AMPC: amoxicillin

Fig. 2. Comparative activity of CFDN, cefixime, cefuroxime, cefaclor and amoxicillin against clinical isolates of *Bacteroides fragilis*.



CFIX: cefixime, CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, AMPC: amoxicillin

Fig. 4. Comparative activity of CFDN, cefixime, cefuroxime, cefaclor and amoxicillin against clinical isolates of *Bacteroides thetaiotaomicron*.

すべての株は25 μ g/ml以下の薬剤濃度で発育が阻止された。なお、MICが \geq 12.5 μ g/mlの3株はいずれも β -lactamase非産生株であった。

5) Pigmented *Bacteroides* (Fig. 6)

本剤は pigmented *Bacteroids* に対して検討薬剤中最も優れた抗菌力を有し、全株3.13 μ g/ml以下の薬剤濃度で発育を阻止した。

6) *P.anaerobius* (Fig. 7)

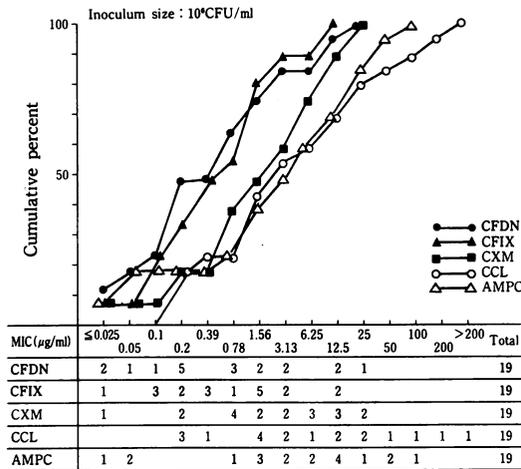
グラム陽性球菌である本菌に対し、CFDNはCXMや

AMPCよりはやや劣っていたが、CCLやCFIXよりは優れた抗菌力を有していた。また、MICのピークおよびMIC₉₀は共に0.78 μ g/mlで比較的低値であった。

7) *P.magnus* (Fig. 8)

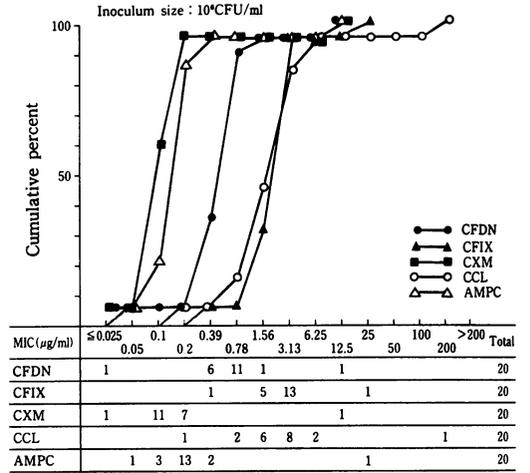
CFDNはAMPCよりは劣るものの、他剤よりは優れた抗菌力を有し、MICのピークおよびMIC₉₀はそれぞれ0.2 μ g/mlおよび0.39 μ g/mlで*P.anaerobius*に対するよりも低かった。

8) *P.asaccharolyticus* (Fig. 9)



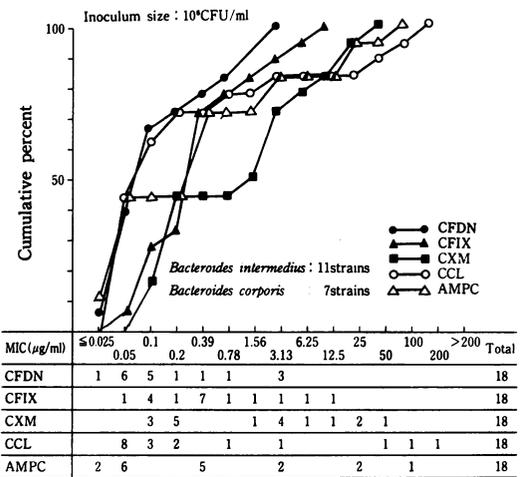
CFIX: cefixime, CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, AMPC: amoxicillin

Fig. 5. Comparative activity of CFDN, cefixime, cefuroxime, cefaclor and amoxicillin against clinical isolates of *Bacteroides bivius*.



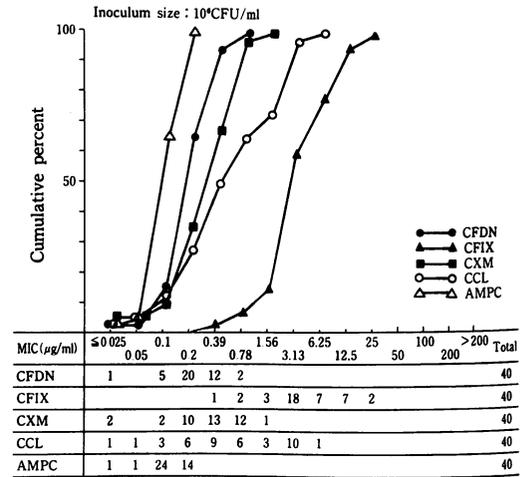
CFIX: cefixime, CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, AMPC: amoxicillin

Fig. 7. Comparative activity of CFDN, cefixime, cefuroxime, cefaclor and amoxicillin against clinical isolates of *Peptostreptococcus anaerobius*.



CFIX: cefixime, CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, AMPC: amoxicillin

Fig. 6. Comparative activity of CFDN, cefixime, cefuroxime, cefaclor and amoxicillin against clinical isolates of pigmented *Bacteroides*.



CFIX: cefixime, CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, AMPC: amoxicillin

Fig. 8. Comparative activity of CFDN, cefixime, cefuroxime, cefaclor and amoxicillin against clinical isolates of *Peptostreptococcus magnus*.

本剤は AMPC より劣るものの、CXM とほぼ同等であり、全株が 0.39 µg/ml 以下で発育を阻止され、強い抗菌力が認められた。

9) *C.difficile* (Fig.10)

CFDN は AMPC より明らかに弱く、その他の薬剤よりはやや強い抗菌力が認められたものの、MIC は 25~100 µg/ml に分布し、*C.difficile* にはあまり抗菌力は認められなかった。

3. 使用培地による MIC の変動 (Table 5)

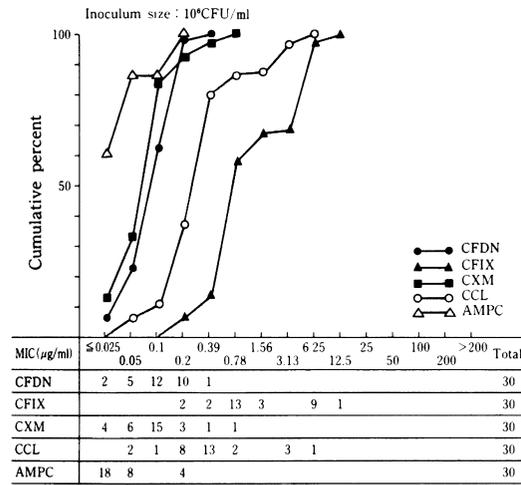
10⁶CFU/ml の接種菌量においては、4 倍を越える MIC 値の違いは見られなかった。4 倍の差が見られたのは *B.vulgatus* ATCC 8482 株および *C.perfringens*

GAI 5526 株の 2 株であり、GAM 寒天培地で高い MIC を示した。全体に Wilkins-Chalgren 寒天培地で低い MIC 値を示す傾向が認められた。

接種菌量 10⁶CFU/ml においては、*B.fragilis* GAI 5562 および *P.magnus* ATCC 29328 で 4 倍の MIC 値の開きが見られ、Brucella 溶血血液寒天培地で高値を示し、Wilkins-Chalgren 寒天培地で低かった。全体に Wilkins-Chalgren 寒天培地で低い MIC 値を示す傾向が見られた。

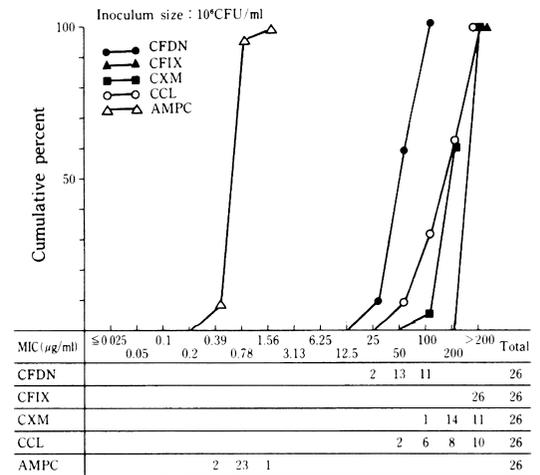
4. MIC と MBC の比較 (Fig.11)

CFDN は *F.varium*, *P.acnes*, *C.perfringens* に対しては、MIC と MBC が極めて接近していたが、*B.fragilis*,



CFIX: cefixime, CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, AMPC: amoxicillin

Fig. 9. Comparative activity of CFDN, cefixime, cefuroxime, cefaclor and amoxicillin against clinical isolates of *Peptostreptococcus asaccharolyticus*.



CFIX: cefixime, CXM: cefuroxime, CCL: cefaclor, AMPC: amoxicillin

Fig. 10. Comparative activity of CFDN, cefixime, cefuroxime, cefaclor and amoxicillin against clinical isolates of *Clostridium difficile*.

Table 5. Effect of media on the MIC of CFDN

Organism tested	MIC (µg/ml)					
	GAM		Brucella		Wilkins-Chalgren	
	10 ⁶ *	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 5562	6.25	12.5	12.5	25	6.25	6.25
<i>B.fragilis</i> GAI 0558	>200	>200	>200	>200	200	>200
<i>B.vulgatus</i> ATCC 8482	0.78	1.56	0.20	1.56	0.39	1.56
<i>B.thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	25	50	25	50	25	100
<i>B.ureolyticus</i> NCTC 10941	0.10	0.20	0.10	0.10	0.10	0.10
<i>B.bivius</i> ATCC 29303	0.10	0.39	0.20	0.20	0.10	0.39
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 29328	0.10	0.39	0.20	0.78	0.10	0.20
<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27335	0.78	0.78	0.39	0.39	0.39	0.78
<i>Clostridium difficile</i> GAI 10038	25	50	25	50	25	25
<i>C.perfringens</i> GAI 5526	1.56	1.56	0.78	1.56	0.39	0.78

* Inoculum size (CFU/ml)

P. magnus, *E. lentum* では MIC に比べ、MBC が高値を示した。CFIX との比較では、CFDN は *F. varium* に対し殺菌的であったことを除き、ほぼ同じ成績であった。

5. 増殖曲線に及ぼす影響

CFDN は *B. fragilis* に対して 1/2~4MIC のいずれの濃度においても殺菌の効果を示し、2MIC 以上の濃度においては 24 時間目まで再増殖が認められなかった (Fig. 12)。この成績は CFIX の効果よりも殺菌的であった。

P. anaerobius に対しては、CFDN は 1/2MIC 濃度では殺菌的ではなかったが、1MIC 以上の薬剤濃度では極めて殺菌的に 24 時間目には菌は検出されなかった (Fig. 13)。この成績は CFIX とほぼ同様であった。

6. *B. fragilis* の産生する β -lactamase に対する安定性

B. fragilis の β -lactamase に対して、CFDN や CCLCEZ よりは加水分解を受けにくい、CFIX よりは不安定であった (Table 6)。

7. マウス盲腸内における *C. difficile* の異常増殖誘発能

CFDN は投与中止後、1日目より5日目の方が盲腸内容物中の *C. difficile* 菌数が少ないものの、いずれの日においても比較的高菌数認められた (Table 7)。その菌数は1日目では CTX より多く、5日目では CTT より少なかった。

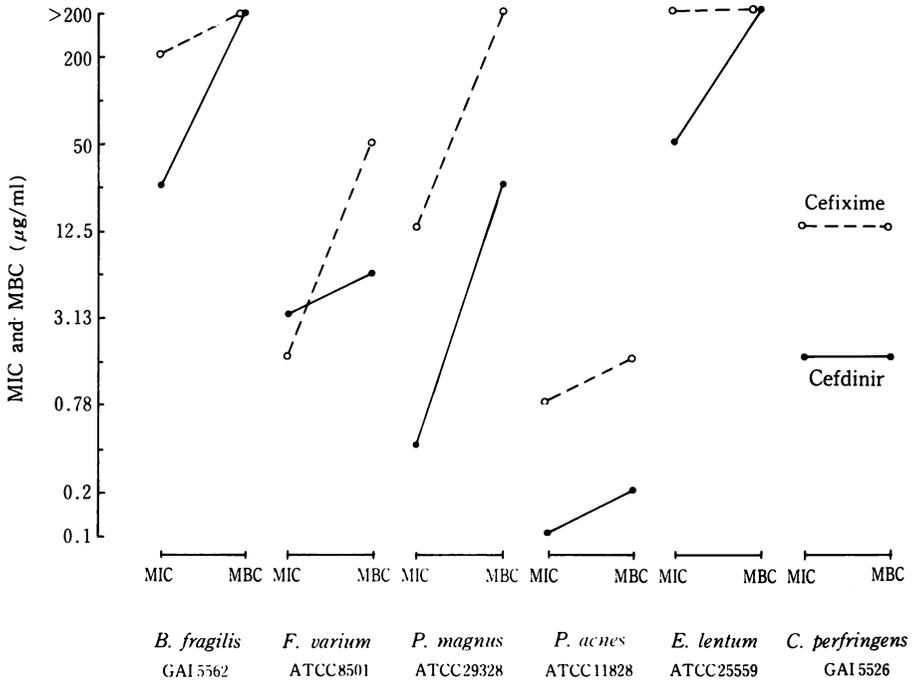


Fig. 11. Comparison between MICs and MBCs of cefdinir and those of cefixime.

Table 6. Stability of CFDN, cefixime and cefaclor relative to that of ceftazolin to β -lactamase derived from *Bacteroides fragilis* strains

Source of β -lactamase	Relative hydrolysis rate (%) *		
	cefdinir	cefixime	ceftazolin
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 0558	51	38	158
GAI 7955 **	41	22	66
GAI 10150 ***	15	5	51

* Cefazolin =100%
 ** Cefoxitin-resistant strain (MIC : 100µg/ml)
 *** Ampicillin-resistant strain (MIC : 1600µg/ml)

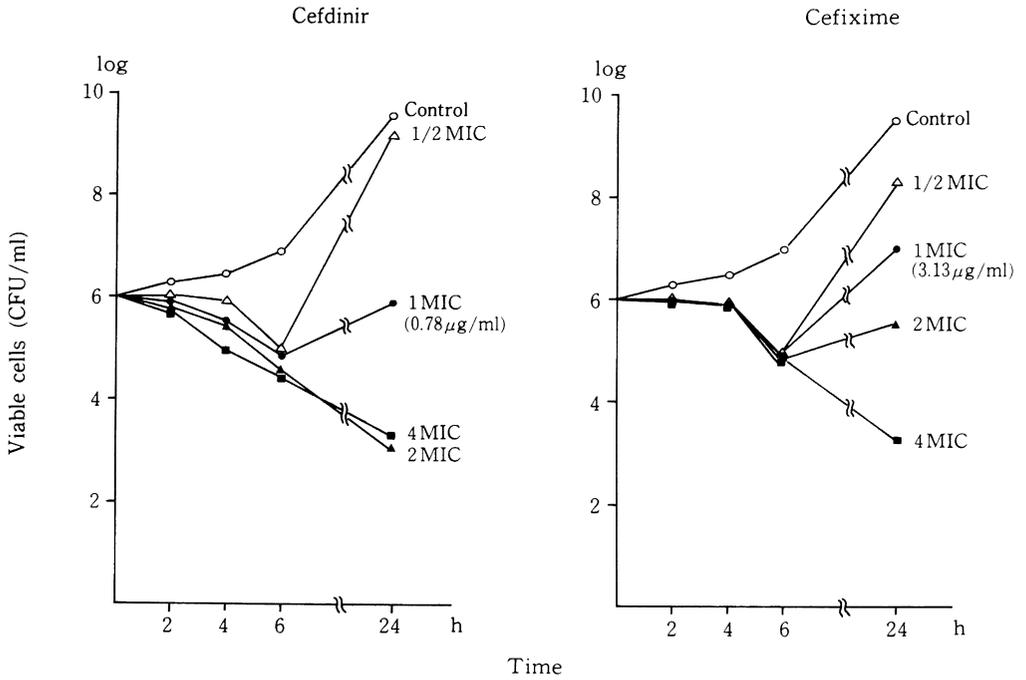


Fig. 12. Bactericidal activity of cefdinir and cefixime against *B. fragilis* GAI 5562.

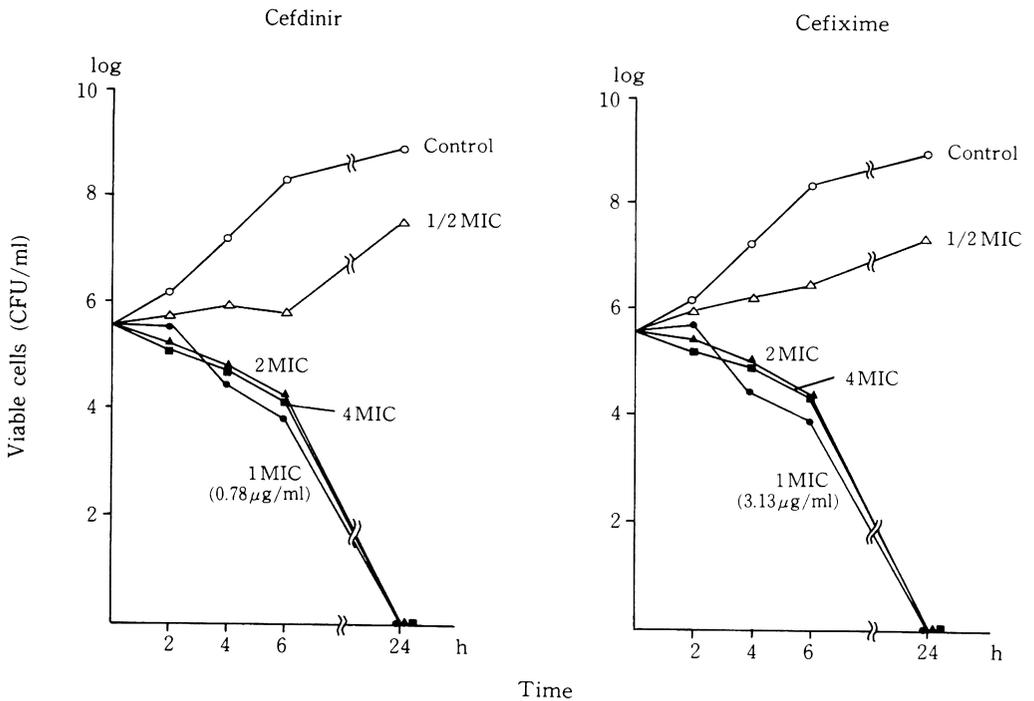


Fig. 13. Bactericidal activity of cefdinir and cefixime against *P. anaerobius* GAI 5506.

Table 7. Appearance of *Clostridium difficile* in mouse caecum contents after 7 days dosing of cefdinir, cefotaxime and cefotetan at 100mg/kg once a day

Antimicrobial agent	Route	Days after finishing the administration	No of <i>C.difficile</i> (CFU/g) in caecum contents						
			<10 ²	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	≥10 ⁷
Cefdinir	p. o.	1 day 5 days			1	1	3		5*
Cefotaxime	s. c.	1 day 5 days				2 ND**	2	1	
Cefotetan	s. c.	1 day 5 days				ND		1	4
Control		1 day 5 days	5 5						

* Number of mice

** Not done

III. 考 察

経口用セフェム系抗生剤として、近年 CFIX, ceftam pivoxil, CS-807, 7432-S などが新しく開発されている。これらの新経口セフェム剤は、好気性菌に対しては、CCL や cephalixin (CEX) などが及ばなかった *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Serratia* などにも優れた抗菌力を示すようになり、飛躍的な発展が見られている⁶⁻⁹⁾。一方、嫌気性菌に関しては、これらの新経口セフェム剤は多くの菌種に対して抗菌力の向上が見られるが、*B.fragilis* に対する MIC のピークは 6.25~25μg/ml とやや高く⁹⁻¹²⁾、*B.fragilis* group の菌種全体にも抗菌力が弱い。

CFDN は CFIX とは構造的に 7 位のカルボキシメトキシイミノ基がヒドロキシイミノ基に変換されたもので、CFIX に似た抗菌力が期待される。

著者らの嫌気性菌に関する検討では、CFIX とほぼ同等の抗菌力が *B.fragilis*, *B.uniformis*, *B.thetaiotaomicron* の *B.fragilis* group の菌種および *B.bivius* で認められ、CFIX を上回る抗菌力が pigmented *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* 属菌, *C.difficile* で得られた。ことにグラム陽性球菌の *Peptostreptococcus* 属の菌種に対しては大半が MIC 0.78μg/ml 以下で、大幅な抗菌力の増強が見られた。また、reference strain を用いた検討しか行っていないが、嫌気性 *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium* および一部の *Clostridium* などのグラム陽性菌に対しても、これらの菌に強い抗菌力を持つ CXM を上回る抗菌力が認められている。また、*P. anaerobius*, *F.varium*, *P.acnes*, *C.perfringens* においては強い殺菌効果が認められ、MIC も低いことから、臨床的な有用性が期待される。

B.fragilis に対する抗菌力は CCL に比べれば大幅に強くなっているが、MIC₅₀ は 25μg/ml と比較的高い。また、CFDN の常用 1 回投与量が 100mg で、その時の血中濃度のピークが約 1 μg/ml である¹³⁾ことを考え合わせると、本剤の *B.fragilis* に対する臨床的效果はやや期待しにくいものと思われる。

新経口セフェム系抗生剤は好気性菌の産生する多くの penicillinase や cephalosporinase に対して比較的安定であると報告されているが^{6,7,9,14)}、*B.fragilis* の産生する β-lactamase には不安定である¹⁰⁻¹²⁾。CFDN においても今回同様な成績が得られた。このことは、β-lactamase 高度産生性 *B.fragilis* と好気性菌とが混合感染しているような症例を本剤を用いて治療する場合には、感受性を有する好気性菌に対しても効力が及ばなくなる可能性を有することを示唆するものと思われる。

B.fragilis group 以外の *Bacteroides* 属の菌のうち、pigmented *Bacteroides* 属の菌種に対して AMPC を上回る抗菌力を有していたことは、CFDN の嫌気性菌に対する抗菌力のなかで、特筆すべき事であろう。

マウス盲腸内における *C.difficile* の異常増殖は、CFDN の投与中止 1 日後および 5 日後にも CTX や CTT とほぼ同様に比較的高菌数をともなって認められた。このことは、CFDN 経口投与が腸内フローラに及ぼす影響の特徴の一つを示唆するものと考えられるが、投与量が皮下投与の CTX や CTT と同じ 100mg/kg と極めて大量であることから、ヒトにおいてもこのようなことが起きることを必ずしも意味しないものと考えられる。

文 献

- 1) 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 *C.difficile* の変動について。

- Chemotherapy 33:617~624, 1985
- 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) LENNETTE EH, BALOWS A, HAUSLER WJ, Jr, SHADOMY HJ: Manual Clinical Microbiology. 4th Ed., American Soc. Microbiol., Susceptibility tests: Microdilution and macrodilution broth procedures (JONES RN, BARRY AL, GAVAN TL, WASHINGTON JA, II) 972~977, 1985
 - 4) LENNETTE EH, BALOWS A, HAUSLER WJ, Jr, SHADOMY HJ: Manual Clinical Microbiology. 4th Ed., American Soc. Microbiol., Susceptibility tests: Special tests (SCHOENKNECHT FD, SABATH LD, THORNSBERRY C) 1000~1008, 1985
 - 5) LORIAN V: Antibiotics in laboratory medicine, 2nd Ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 20 Antibiotic inactivating enzymes and bacterial resistance (Neu HC) 757~789, 1986
 - 6) 井上松久, 井上邦雄, 三橋 進: 新しい経口セファロスポリン系薬剤 cefixime (CFIX) に対する細菌学的検討。Chemotherapy 33 (S-6): 1~12, 1985
 - 7) 五島瑳智子, 小川正俊, 辻 明良, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 新経口 cephem 系抗生物質 T-2588 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 34 (S-2): 13~23, 1986
 - 8) 小栗豊子, 林 康之: 臨床分離株に対する CS-807 の抗菌力について。Chemotherapy 36(S-1):27-42, 1988
 - 9) 第35回日本化科療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。7432-S, 鹿児島, 1987
 - 10) 沢 赫代, 小林とよ子, 神野英毅, 渡辺邦友, 上野一恵: Cefixime (CFIX) の嫌気性菌に対する抗菌力について。Chemotherapy 33(S-6): 59~74, 1985
 - 11) 沢 赫代, 神野英毅, 青木 誠, 小林とよ子, 渡辺邦友, 上野一恵: T-2588 の嫌気性菌に対する抗菌作用について。Chemotherapy 34(S-2): 34~43, 1986
 - 12) 渡辺邦友, 加藤直樹, 沢 赫代, 青木 誠, 上野一恵: CS-807 の嫌気性菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 36(S-1): 62~71, 1988
 - 13) 第36回日本化科療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。FK482, 高知, 1988
 - 14) 西野武志, 竹之内 俊, 大槻雅子, 谷野輝雄: CS-807 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について。Chemotherapy 36(S-1): 72~93, 1988

IN VITRO ACTIVITY OF CEFDINIR, A NEW ORAL CEPHALOSPORIN, AGAINST ANAEROBIC BACTERIA

NAOKI KATO, YOSHINORI MUTO, KUNITOMO WATANABE and KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

40 Tsukasa-cho, Gifu 500, Japan

We studied the *in vitro* activity of cefdinir (CFDN), a new oral cephalosporin, against anaerobic bacteria and the inducibility of *Clostridium difficile* overgrowth in mouse caecum. We compared the bacterial spectrum of CFDN with that of cefixime, cefuroxime, cefaclor, and amoxicillin. CFDN was active against all species of reference strains of Gram-negative anaerobic bacteria, except *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus* and *Bacteroides thetaiotaomicron*, had similar activity to amoxicillin and was superior to the other antibiotics. For all the reference strains of Gram-positive anaerobes except *Eubacterium lentum*, *C. difficile* and *Clostridium septium*, the minimum inhibitory concentrations (MICs) of CFDN were as low as 0.78 µg/ml or less. Against Gram-positive organisms, CFDN was slightly less active than amoxicillin, but slightly more so than cefuroxime, and superior to cefixime and cefaclor. Against clinical isolates of *B. fragilis*, the activity of CFDN was as low as that of cefixime and amoxicillin, the MIC₅₀ for *B. fragilis* strains being 25 µg/ml. CFDN showed little or no activity against β-lactamase high-producing strains of *B. fragilis*. However, CFDN, as well as cefixime, showed higher activity against *Bacteroides bivis* than did the other drugs, and was most potent against pigmented *Bacteroides*. Against clinical isolates of Gram-positive cocci, *Peptostreptococcus*, CFDN was slightly less active than amoxicillin but more so than cefixime and cefaclor. The MICs of CFDN against *C. difficile* ranged from 25 to 100 µg/ml. The MICs of CFDN against anaerobes were little influenced by the three different media used. CFDN had potent bactericidal activity against *Peptostreptococcus anaerobius*, *Fusobacterium varium*, *Propionibacterium acnes* and *Clostridium perfringens* and so on. CFDN was relatively hydrolyzable by β-lactamase produced by some strains of *B. fragilis* and was more unstable than cefixime. CFDN caused overgrowth of *C. difficile* in mouse caecum on the 1st and 5th days after the last dose of the drug.