

Cefetamet pivoxil の嫌気性菌に対する抗菌作用

渡辺 邦友・加藤 直樹・武藤 吉徳・板東香お里・上野 一恵

岐阜大学医学部付属嫌気性菌実験施設*

新経口セフェム cefetamet pivoxil (CEMT-PI) の活性体 cefetamet (CEMT) の抗菌作用を cefaclor (CCL) と cefixime (CFIX) を比較薬剤として、28 種 30 菌株の参考菌株および最近の臨床分離株 274 株の合計 304 株の嫌気性菌 (一部通性嫌気性菌を含む) を用いて検討した。寒天平板希釈法により求めた MIC で比較したところ、CEMT は *Bacteroides fragilis* 2 株のうち β -lactamase 産生能の強い *B. fragilis* GAI 0558, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron* など一部の *Bacteroides* と *Eubacterium lentum* および *Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum*, *Clostridium difficile* の *Clostridium* 3 種 4 菌株に対し MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上と抗菌力が劣ったが、その他の嫌気性菌全般には良好な抗菌力を示し、そのスペクトラムは CFIX, CCL と類似した。しかし CEMT は *B. fragilis* の産生する β -lactamase に対して CCL よりかなり安定であった。CEMT の臨床分離の *B. fragilis* に対する成績は CCL より優れ、CFIX に匹敵するものであった。また CEMT は臨床分離の *Peptostreptococcus magnus* や *Peptostreptococcus asaccharolyticus* に対しても CFIX, CCL より優れた抗菌作用を示した。CEMT の *Gardnerella vaginalis* に対する MIC は 0.78 から 200 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、CCL とほぼ同等の分布であった。また *Mobiluncus* spp. に対する MIC は 0.39 から 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。CEMT-PI のマウス経口投与 (100 mg/kg, 1 日 1 回 5 日間投与) 中止直後にマウス腸管内の *C. difficile* の異常増殖が認められた。

Key words : Cefetamet pivoxil, 嫌気性菌, *B. fragilis*, *C. difficile*, 抗菌力

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は、日本ロシュで開発された経口用セファロsporin 薬剤である¹⁾。私共は本薬剤の活性体である cefetamet (CEMT) の嫌気性菌に対する抗菌作用および CEMT-PI のマウス盲腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。また偏性嫌気性菌である *Mobiluncus* spp. および bacterial vaginosis の病原微生物と考えられている通性嫌気性菌である *Gardnerella vaginalis* に対する検討も加えた。

I 材料と方法

1. 供試菌株

Table 1 に示す研究室保存の代表供試菌株および American Type Culture Collection (ATCC) 由来株と当研究室で臨床材料から分離した偏性嫌気性菌を主に用いた。偏性嫌気性菌ではないが嫌気性条件下でよく発育する *Capnocytophaga* spp. や *Streptococcus* spp. および *G. vaginalis* も実験に用いた。嫌気性菌の臨床分離株は原則として PRAS II media (Scott Laboratories, Inc.) を用いた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 Manual of clinical microbiology 第 4 版を参考にして同定された²⁾。また一部は Rap ID ANA system (Innovative Diagnostic Systems, Inc.) 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。*G. vaginalis* は、API Strepto (アスカ純薬扱い) を用いて同定した。これらの菌株は 10% スキムミルクを保護剤として -80°C で保存された。

2. 供試薬剤

CEMT-PI および CEMT を用いた。対照薬剤として cefixime (CFIX) と cefaclor (CCL) と ceftibuten (CETB) を用いた。いずれもその力価の明らかなものを用いた。

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に準じて行った³⁾。抗菌スペクトラムを検討するためには感受性測定用培地として 5% ウサギ溶血血液添加 Brucella HK 寒天 (極東製

*〒500 岐阜市司町 40

Table 1. Antibacterial spectrum of cefetamet, cefixime and cefaclor against anaerobes

Organism	Inoculum size : 10 ⁶ cfu/ml		
	Cefetamet	Cefixime	Cefaclor
<i>Bacteroides fragilis</i> GM7000	6.25	12.5	100
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI0558	>200	>200	>200
<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC8503	12.5	0.39	3.13
<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC8483	200	50	>200
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC29741	50	100	200
<i>Bacteroides uniformis</i> GAI5456	12.5	3.13	6.25
<i>Bacteroides oris</i> ATCC33573	6.25	0.39	0.78
<i>Bacteroides oralis</i> ATCC33269	12.5	0.39	1.56
<i>Bacteroides bivius</i> ATCC29303	0.78	1.56	1.56
<i>Bacteroides intermedius</i> ATCC25611	0.78	0.20	0.20
<i>Bacteroides gracilis</i> GAI10428	3.13	0.20	0.39
<i>Bacteroides ureolyticus</i> NCTC10941	0.78	≤0.025	0.39
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC25586	1.56	1.56	1.56
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC8501	3.13	3.13	50
<i>Fusobacterium mortiferum</i> GAI5576	0.39	0.78	12.5
<i>Veillonella parvula</i> ATCC10790	0.39	0.78	0.20
<i>Capnocytophaga ochracea</i> Losche	12.5	0.05	1.56
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC27337	12.5	3.13	0.39
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC29328	6.25	6.25	1.56
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> WAL3218	0.78	0.78	1.56
<i>Peptostreptococcus prevotii</i> ATCC9321	0.10	0.78	0.39
<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC27335	3.13	3.13	1.56
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC13953	6.25	3.13	0.10
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC11828	0.78	1.56	3.13
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC15703	3.13	6.25	3.13
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC25559	>200	>200	50
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC14124	50	6.25	1.56
<i>Clostridium septicum</i> ATCC12464	>200	>200	0.05
<i>Clostridium difficile</i> GAI10029	>200	25	50
<i>Clostridium difficile</i> GAI10038	>200	>200	50

薬)を用いた。臨床分離株に対する MIC 測定は菌種により測定用培地を変化させて測定した。すなわち *Bacteroides intermedius*, *Bacteroides corporis*, *Bacteroides asaccharolyticus*, *Mobiluncus* spp. では, Brucella HK 寒天培地に血液を添加して, *G. vaginalis* では Columbia 寒天培地に Proteose Peptone と血液を添加して, その他の菌群では変法 GAM 寒天培地 (ニッスイ)を用いた。また *Mobiluncus* spp. および Pigmented *Bacteroides* では 3 日培養, その他は 2 日培養を行った。嫌気性培養は anaerobic glove box (Forma 社) (N₂ 80%, CO₂ 10%, H₂ 10%) で, また炭酸ガス培養は炭酸ガス培養器 (Forma 社) で行った。

4. 臨床分離株に対する抗菌作用

最近数年間に, 当研究室で扱った次の菌株を実験に供した。*Bacteroides fragilis* 38 株, *Bacteroides vulgatus* 2 株, *Bacteroides distasonis* 2 株, *Bacteroides thetaiotaomicron* 9 株, *Bacteroides ovatus* 5 株, *Bacteroides uniformis* 12 株, *B. intermedius* 11 株, *B. cor-*

poris 7 株, *Porphyromonas asaccharolyticus* 3 株, *Bacteroides bivius* 26 株, *Mobiluncus* spp. 9 株, *G. vaginalis* 22 株, *Peptostreptococcus magnus* 39 株, *Peptostreptococcus anaerobius* 19 株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 30 株, *Clostridium difficile* 26 株, *Clostridium perfringens* 14 株を用いた。

5. *B. fragilis* の増殖曲線に及ぼす影響

B. fragilis GAI 5562 を用いて, *B. fragilis* の増殖に及ぼす CEMT の影響を CETB のそれと比較検討した。GAM broth を用い, 菌接種後, 使用菌株に対する 1/2, 1, 2 および 4 MIC の濃度の薬剤を加え, 嫌気培養を行った。その後, 経時的にブイオン中の生菌数を寒天平板塗抹培養法にて測定した。

6. *B. fragilis* 生産の β -lactamase に対する安定性

B. fragilis GAI 0558 株, GAI 7955 株 および GAI 10150 株の 3 株を用い, 本薬剤の安定性を cefazolin (CEZ), CCL, CFIX を比較薬剤として検討し

Table 2. Antibacterial spectrum of cefetamet, cefixime and cefaclor against anaerobes
Inoculum size : 10^8 cfu/ml

Organism	Cefetamet	Cefixime	Cefaclor
<i>Bacteroides fragilis</i> GM7000	25	100	>200
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI0558	>200	>200	>200
<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC8503	12.5	1.56	6.25
<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC8483	>200	200	>200
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC29741	200	200	>200
<i>Bacteroides uniformis</i> GAI5456	25	50	100
<i>Bacteroides oris</i> ATCC33573	12.5	1.56	1.56
<i>Bacteroides oralis</i> ATCC33269	25	3.13	6.25
<i>Bacteroides bivius</i> ATCC29303	1.56	1.56	6.25
<i>Bacteroides intermedius</i> ATCC25611	6.25	0.78	0.39
<i>Bacteroides gracilis</i> GAI10428	>200	>200	200
<i>Bacteroides ureolyticus</i> NCTC10941	1.56	0.39	0.78
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC25586	3.13	3.13	6.25
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC8501	—	—	—
<i>Fusobacterium mortiferum</i> GAI5576	—	—	—
<i>Veillonella parvula</i> ATCC10790	0.78	1.56	0.78
<i>Capnocytophaga ochracea</i> Losche	12.5	1.56	1.56
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC27337	12.5	3.13	0.78
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC29328	50	25	6.25
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> WAL3218	6.25	3.13	6.25
<i>Peptostreptococcus prevotii</i> ATCC9321	0.78	3.13	0.39
<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC27335	6.25	3.13	6.25
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC13953	6.25	6.25	0.39
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC11828	0.78	3.13	12.5
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC15703	6.25	25	6.25
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC25559	>200	>200	50
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC14124	200	6.25	3.13
<i>Clostridium septicum</i> ATCC12464	>200	>200	0.39
<i>Clostridium difficile</i> GAI10029	>200	100	100
<i>Clostridium difficile</i> GAI10038	>200	>200	200

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 (12,000 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 assay にて測定した。CEZ の分解活性を 100 とする相対率で表した。

7. 薬剤投与マウス盲腸内容物中における *C. difficile* の出現

ICR マウス、 20 ± 1 g, 1 群 5 匹を用い、1 日 1 回 CEMT-PI を 5 日間経口投与した。投与中止 1 日および 7 日後にマウスを屠殺し、盲腸内容物中の総菌数と *C. difficile* の菌数を定量培養した。なお対照薬剤として経口薬剤の CCL, 中止 1 日後の陽性コントロールとして注射薬剤の cefotaxime (CTX), さらに中止 7 日目の陽性コントロールとして注射薬剤の cefotetan (CTT) を用いた。総菌数測定用には変法 GAM 寒天培地 (ニッスイ) を、*C. difficile* の選択培地には CCMA

生培地 (ニッスイ) を用いた。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充分混合したものを原液とした。ブチルゴム栓をし、chamber 外に搬出した後、同希釈液にて 10 倍希釈系列を作成した。薬剤の 1 回投与量は 100 mg/kg とした。

II. 成 績

1. CEMT の抗菌スペクトラム

CEMT の ATCC 由来の標準菌株を含む主要な嫌気性菌に対する 10^6 cfu/ml および 10^8 cfu/ml 接種での MIC 値を Table 1 と Table 2 に示した。 10^6 cfu/ml の接種菌液を使用の成績でみた場合、CEMT は、*B. fragilis* GM 7000 に対して $6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、CFIX の $12.5 \mu\text{g/ml}$ とともに CCL の $100 \mu\text{g/ml}$ より優れた。しかし *B. fragilis* GAI 0558 に対しては、CEMT は CFIX や CCL と同様 $200 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示すにとどまった。CEMT は *B. fragilis* 以外

Table 3. Sensitivity of clinical isolates to cefetamet, cefixime and cefaclor.

Inoculum size : 10^6 cfu/ml

Organism	Drug	MIC (μ g/ml)														
		<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	200<
<i>Bacteroides fragilis</i> (38)	cefetamet								1	4	8	13	2	3	2	5
	cefixime								2	4	15	5	3	1	2	6
	cefaclor													1	4	33
<i>Bacteroides vulgatus</i> (2)	cefetamet								1							1
	cefixime								1							1
	cefaclor													1		1
<i>Bacteroides distasonis</i> (2)	cefetamet								1							1
	cefixime								1							1
	cefaclor											1				1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (9)	cefetamet											5	3	1		
	cefixime												8	1		
	cefaclor															9
<i>Bacteroides ovatus</i> (5)	cefetamet												1	1	1	2
	cefixime												2			3
	cefaclor												1		1	3
<i>Bacteroides uniformis</i> (12)	cefetamet								1		1	2	1	1	1	5
	cefixime						1		1	1	2	3		1	1	2
	cefaclor											1		2	4	5
<i>Bacteroides intermedius</i> (11)	cefetamet							5	9	1	2	1				
	cefixime		1	4	1	5	3	1	1	2						
	cefaclor				5	1	2	2	2		2	2	1	1		
<i>Bacteroides corporis</i> (7)	cefetamet								3							
	cefixime			1				2								
	cefaclor				1						2					
<i>Porphyromonas asaccharolyticus</i> (3)	cefetamet															
	cefixime			1				2								
	cefaclor				1						2					
<i>Bacteroides bivius</i> (26)	cefetamet	3	1	6	3	1	8	2		1	1					
	cefixime	3	2	1	4	1	2	5	5	2		1				
	cefaclor	1		2	6		3	8	1	3	2					
<i>Peptostreptococcus magnus</i> (39)	cefetamet			1	7	11	5	2	3	6	3		1			
	cefixime						3	7	13	6	8	1	1			
	cefaclor							2	12	13	11	1				
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (19)	cefetamet							1		3	13	2				
	cefixime						1	1	12	5						
	cefaclor						2	1	4	4	4	3	1			
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (30)	cefetamet			4	3	8	2	2	9	2						
	cefixime				1	9	7	3	2	8						
	cefaclor				3	2		2	7	5	7	1	3			
<i>Clostridium difficile</i> (26)	cefetamet															26
	cefixime															26
	cefaclor													2	1	23
<i>Clostridium perfringens</i> (14)	cefetamet							1	9	3	1					
	cefixime							5	7	2						
	cefaclor															

non test

Table 4. Sensitivity of clinical isolates to cefetamet, cefixime and cefaclor

Inoculum size : 10⁸ cfu/ml

Organism	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														
		<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	200<
<i>Bacteroides fragilis</i> (38)	cefetamet										2	2	4	17	5	8
	cefixime										1	3	4	15	6	9
	cefaclor															38
<i>Bacteroides vulgatus</i> (2)	cefetamet											1				1
	cefixime											1				1
	cefaclor															2
<i>Bacteroides distasonis</i> (2)	cefetamet											1				1
	cefixime							1								1
	cefaclor												1			1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (9)	cefetamet												2	7		
	cefixime													7	2	
	cefaclor															9
<i>Bacteroides ovatus</i> (5)	cefetamet													2		3
	cefixime												2			3
	cefaclor														1	4
<i>Bacteroides uniformis</i> (12)	cefetamet											1	1	3	1	6
	cefixime						1				3		2		2	4
	cefaclor													1	1	10
<i>Bacteroides bivius</i> (26)	cefetamet		1	2	7	1	4	3	3	1	2	1	1			
	cefixime		2	2		4	2	3	4	3	3	2		1		
	cefaclor		1	1	1	4	3	1	4	4	3	2	2			
<i>Peptostreptococcus magnus</i> (39)	cefetamet						4	5	2	8	8	4	8			
	cefixime							2	2	12	10	7	5	1		
	cefaclor									1	11	21	5	1		
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (19)	cefetamet									1	9	9				
	cefixime							1	9	9						
	cefaclor								1	4	2	10	2			
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (30)	cefetamet				3	6	5	3	9	2	1		1			
	cefixime					1	8	5	7	8			1			
	cefaclor								1	1	10	3	8	7		
<i>Clostridium difficile</i> (26)	cefetamet															26
	cefixime															26
	cefaclor															26
<i>Clostridium perfringens</i> (14)	cefetamet								1		3	4	4	2		
	cefixime								8	5	1					
	cefaclor															

non test

の *B. fragilis* group の菌種に対しては CFIX より劣った。また本剤は *Bacteroides oris* や *Bacteroides oralis*, *B. intermedius*, *Bacteroides ureolyticus* などの Bile sensitive *Bacteroides* に対し他の 2 薬剤よりやや劣る成績であった。*Fusobacterium*, *Veillonella* に対しては、CEMT は CFIX とほぼ同等の成績を示したが、*Campylobacter* spp. に対しては CFIX と CCL よりも

劣った。*Peptostreptococcus*, 嫌気性の *Streptococcus*, 嫌気性の *Staphylococcus* に対しては CFIX と同等の抗菌力を示した。*Eubacterium lentum*, *C. perfringens*, *Clostridium septicum* などに対しては CCL より劣り、CFIX とほぼ同等であった。

2. 臨床分離株に対する抗菌作用

成績を 10⁶cfu/ml と 10⁸cfu/ml 接種別に

Table 5. Sensitivity of bacterial vaginosis associated bacteria to cefetamet, cefixime and cefaclor

Inoculum size: 10^6 cfu/ml

Organism	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															
		<0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	200<	
<i>Mobiluncus</i> spp. (9)	cefetamet					3				6							
	cefixime			3					6								
	cefaclor	2		1		4	2										
<i>Gardnerella vaginalis</i> (22)	cefetamet						2	2	10	4	1	2				1	
	cefixime						3	9	6			1	2			1	
	cefaclor						2	5	7	5	2			1			

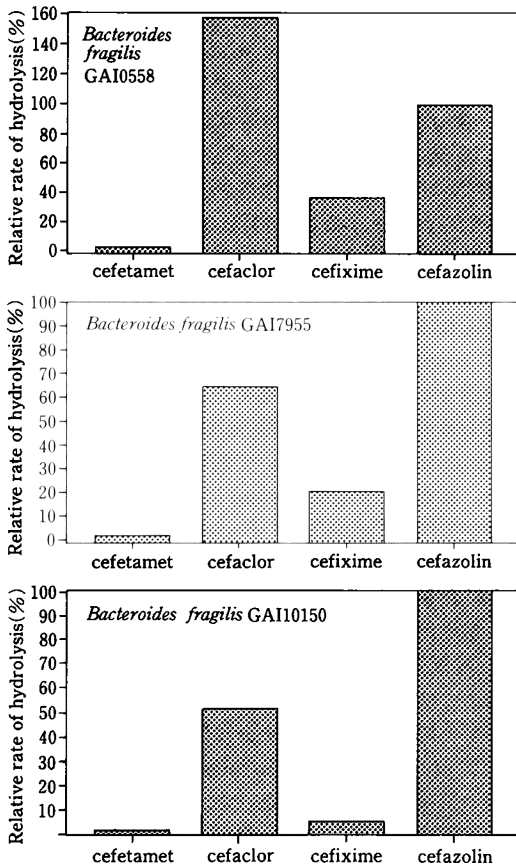
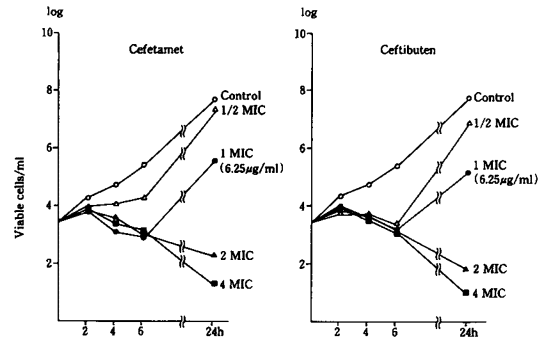
Fig. 1. Stability of cefetamet to various β -lactamases from *Bacteroides fragilis*

Table 3, 4, 5 に示した。 10^6 cfu/ml 接種で観察すると、*B. fragilis* 38 株に対する CEMT, CFIX および CCL の MIC₅₀ はそれぞれ 25, 12.5 および 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、CEMT は CFIX とほぼ同等の抗菌力を示した。その他今回用いた臨床分離株のうち、CEMT は *B. thetaiotaomicron*, *B. bivius*, *P. magnus*, *P. asacchar-*

Fig. 2. Killing kinetics of cefetamet against *Bacteroides fragilis* GAI 5562

olyticus に対して他薬剤より低い MIC₅₀ を示した。*B. uniformis*, *B. intermedius*, *B. corporis*, *B. asaccharolyticus*, *P. anaerobius* に対しては、CFIX の方が CEMT より低い MIC₅₀ を示した。また、本薬剤の *Mobiluncus* spp. に対する抗菌力は CFIX, CCL より若干劣ったが、*G. vaginalis* に対する抗菌力は CCL, CFIX とほぼ同等であった。

3. β -lactamase に対する CEMT の安定性

CEMT は、*B. fragilis* の 3 株 (GAI 0558, GAI 7955 および GAI 10150) の産生する酵素にわずかに分解された。しかし対照薬剤である CFIX, CCL よりもかなり安定であった (Fig. 1)。

4. *B. fragilis* の増殖曲線に及ぼす影響

B. fragilis GAI 5562 の増殖曲線に及ぼす影響を、CETB を対照薬剤として検討した (Fig. 2)。*B. fragilis* GAI 5562 に対する CEMT および CETB の寒天平板希釈法での MIC はいずれも 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。CEMT の 6.25 $\mu\text{g/ml}$ は 6 時間まで *B. fragilis* の増殖を押さえたが、24 時間後の再増殖を許した。しかし 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度は *B. fragilis* に対し比較的緩やかではあるが殺菌的に作用し、24 時間での再増殖を許さなかった。対照とした CETB とほぼ類似の成績で

Table 6. Appearance of *Clostridium difficile* in murine caecum contents after 5 days' dosing with cefetamet pivoxil, cefaclor, cefotaxime or cefotetan

Antimicrobial*	Route	Days after finishing the administration	No. of <i>Clostridium difficile</i> in caecum contents (colony forming units/g)						
			<10 ²	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷
cefetamet pivoxil	p.o.	1 day	2**	2			1		
		7 days	5						
cefaclor	p.o.	1 day	5						
		7 days	5						
cefotaxime	s.c.	1 day		2		1		1	1
		7 days	3	2					
cefotetan	s.c.	1 day	5						
		7 days	2			1	2		

* : All mice (20 ± 1g) received antimicrobials at 100 mg/kg once a day for 5 days

** : Number of mice

あった。

5. ラット盲腸内の *C. difficile* 異常増殖

CEMT-PI 経口投与 1 日後, 5 匹中 3 匹のマウス盲腸内容物に *C. difficile* が検出された。投与終了 7 日目では 5 匹中 5 匹とも *C. difficile* は検出されなかった。なお対照とした CCL では投与中止翌日と 7 日目のいずれの場合も *C. difficile* は検出されなかった。また CTX 投与マウスでは投与中止翌日に 5 匹中 5 匹, CTT 投与マウスでは投与中止 7 日目に 5 匹中 3 匹に *C. difficile* が検出された (Table 6)。

III. 考 察

CEMT-PI は, 新しく開発された経口用 iminomethoxy aminothiazoyl cephalosporin である。

CEMT の嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムは, *B. fragilis* の β -lactamase 大量産生株, *B. thetaiotaomicron* や *B. ovatus* の indole 産生 *B. fragilis* group, *E. lentum*, *Clostridium* の 3 菌種に対しては 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の比較的高い MIC を示したが, その他の菌種には, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。

臨床材料から最も分離率の高い嫌気性菌は *B. fragilis* group である。*B. fragilis* group には *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. vulgatus*, *B. uniformis* などが含まれるが, これらの化学療法剤に対する感受性は菌種によって異なっていることが知られている⁴⁾。また臨床材料から分離される *B. fragilis* はすべて oxyimino cephalosporinase を産生するが, その一部の酵素活性は他の大部分に比し非常に強いことが知られている^{5,6)}。そこで *B. fragilis* に対する抗菌力をみると, 感度の低いアシドメトリーでも酵素の検出が可能で *B. fragilis* GAI 0558 を代表とする high producer には, 非常に高い MIC し

ない *B. fragilis* GAI 7000 を代表とする β -lactamase low producer に対しては, CCL よりはるかに優れ, CFIX とほぼ同等の抗菌作用を示した。本実験成績からも知られるように CEMT は *B. fragilis* の産生する β -lactamase に対し, CCL よりはるかに安定であることが CCL より優れた抗菌力を示したひとつの要因と考えられる。

B. fragilis 以外の *B. fragilis* group については, 菌株が少なく明確なことは言えないが, CEMT は, いわゆる Indole positive の *B. fragilis* group に対しては, *B. uniformis* の一部を除いて弱い抗菌力しか示さなかった。また *B. fragilis* group 以外の *Bacteroides* spp. のなかでは, Pigmented *Bacteroides*, *B. oris*, *B. ureolyticus*, *Bacteroides gracilis*, *B. bivius*, *Bacteroides disiens* の分離率が高い⁷⁾。CEMT は, CFIX に比し参考菌株の *B. oris*, *B. oralis*, *B. intermedius* に対し対照薬剤よりやや高い MIC を示したが, *B. bivius* にはやや低い MIC を示した。また, CEMT は対照薬剤と同様, *B. ureolyticus* には強い抗菌力を示したが, *B. gracilis* には 10⁸cfu/ml 接種で 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上と弱い抗菌力しか示さなかった。これらの菌種はいずれも下気道感染症と関連が深いと考えられる嫌気性菌群である。これらには CEMT の 1,000 mg 1 回投与で得られる最高血中濃度 10 $\mu\text{g/ml}$ に近い MIC を示す株も含まれ, 今後多数の菌株を収集して検討する必要がある。その他の嫌気性菌に対しても CFIX や CCL と類似の幅広いスペクトラムを持ったが, 球菌の一部すなわち *P. anaerobius*, *C. perfringens*, *C. septicum* に対しては CCL よりやや弱い抗菌力しか示さなかった。特に血液培養から分離されることが知られている *Clostridium* 2 菌種に抗菌力が弱いことには注意が必要である³⁾。

さて著者らは、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⁸⁾。CEMT の *C. difficile* に対する MIC は 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。薬剤 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た結果、CEMT-PI は中止直後に *C. difficile* の異常増殖を引き越す CTX タイプの薬剤であることが知られた。

Bacterial vaginosis の原因は膣内の嫌気性菌 (特に *Mobiluncus* spp.) や *G. vaginalis* の異常増殖であると考えられている^{9,10,11)}。今回、著者らは、CEMT の bacterial vaginosis 患者あるいは帯下より分離した *Mobiluncus* spp. と *G. vaginalis* に対する抗菌力についても検討を加えた。CEMT は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で *Mobiluncus* spp. の発育を阻止した。また 25 $\mu\text{g/ml}$ で 1 株を除く *G. vaginalis* 全株を阻止した。CEMT に 200 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した *G. vaginalis* の 1 株は β -lactamase を産生しない株であった。

以上、CEMT は嫌気性菌全般に広い抗菌力を持つ薬剤であり、CFIX 同様 *B. fragilis* に対し CCL より顕著に良好な抗菌力を示した。CEMT は対照薬剤同様 *C. difficile* に対してほとんど抗菌作用を示さない。マウスを用いた著者らの実験は本薬剤投与中あるいは投与後に *C. difficile* が異常増殖する可能性があることを示唆した。

文 献

- 1) WISE R, ANDREW J M, PIDDOCK L J V : *In vitro* activity of Ro 15-8074 and Ro 19-5247, Two orally administered cephalosporin metabolites. *Antimicrob Agents Chemother* 29(6) : 1067~1072, 1986
- 2) LENNETTE E H, BALLOWS A, HAUSLER W J, SHADOMY

- H J : *Manual of clinical microbiology*, 4th ed., Amer Soc Microbiol., Section VI. Anaerobic Bacteria (Allen S D) : 413~461, 1985
- 3) 嫌気性菌 MIC 測定検討委員会 (委員長 小酒井望) : 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 23(3) : 559~560, 1979
- 4) TALLY F P, CUCHURAL G J, JACOBUS N J, GORBACH S L ET AL : Susceptibility of the *Bacteroides fragilis* Group in the United States in 1981. *Antimicrobial Agents Chemother* 23(4) : 536~540, 1983
- 5) 渡辺邦友, 上野一恵 : 耐性化の現状—嫌気性菌—. *日本臨床* 44(4) : 226~230, 1986
- 6) TAJIMA M, SAWA K, WATANABE K, UENO K : The β Lactamase of Genus *Bacteroides*. *J Antibiotics* 36(4) : 423~428, 1983
- 7) KIRBY B D, GEORGE W L, SUTTER V L, CITRON D M, FINEGOLD S M : Gram negative Anaerobic Bacilli : Their role in infection and pattern of susceptibility to antimicrobial agents, *Reviews of Infectious Diseases* 2(6) : 914~951, 1980
- 8) 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
- 9) 渡辺邦友, 金沢照子, 加藤直樹他 : 膣 Candida 症の治療経過中に膣内容物から *Mobiluncus curtisii* subsp. *holmesii* が分離された一例. *感染症学雑誌* 61(12) : 1443~1446, 1987
- 10) 渡辺邦友, 沢 赫代, 松田静治, 上野一恵 : 嫌気性ヒブリアー特に *Mobiluncus* 属について—。臨床と微生物 15(5) : 25~29, 1988
- 11) 沢 赫代, 渡辺邦友, 武藤吉徳, 加藤直樹, 上野一恵, 松田静治 : 帯下より分離された *Gardnerella vaginalis* と *Mobiluncus* spp. の各種化学療法剤に対する薬剤感受性. *Chemotherapy* 36(10) : 706~712, 1988

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CEFETAMET AGAINST ANAEROBIC BACTERIA

KUNITOMO WATANABE, NAOKI KATOH, YOSHINORI MUTO, KAORI BANDO, KAZUE UENO
Institute of Anaerobic Bacteriology, School of Medicine, Gifu University,
40 Tsukasa-cho, Gifu-shi 500, Japan

Cefetamet (CEMT), the active form of a newly developed cephalosporin, cefetamet pivoxil (CEMT-PI), was microbiologically evaluated using 304 strains including an array of obligate and some facultative anaerobic bacterial species, such as *Gardnerella vaginalis* and *Capnocytophaga* spp., and was compared with cefaclor (CCL) and cefixime (CFIX). Judging from the MICs obtained by agar dilution technique, CEMT was uniformly active against a wide range of anaerobic bacterial species, with MICs of 12.5 µg/ml or less, except against six species, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Eubacterium lentum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum* and *Clostridium difficile*. The antibacterial spectrum of CEMT against anaerobic bacteria was similar to those of CCL and CFIX. CEMT was, however, as stable as CFIX and more so than CCL to β-lactamases from three representative strains of *B. fragilis* GAI0558, GAI10150 and GAI7955. The activity of CEMT against 38 clinical isolates of *B. fragilis* was comparable to that of CFIX and stronger than that of CCL. Against clinical isolates of *Peptostreptococcus magnus* and *Peptostreptococcus asaccharolyticus* it was stronger than those of either CFIX or CCL. The MICs of CEMT against *G. vaginalis* and *Mobiluncus* spp. were from 0.78~200 µg/ml and 0.39~6.25 µg/ml, respectively. The effect of CEMT-PI on the cecal flora of mice was also investigated. When mice were given 100 mg/kg of CEMT-PI for 5 days, *C. difficile* was isolated from three of five cecal specimens at a concentration of 10²~10⁵ cfu/g.