

新セファロスポリン系抗生剤 Cefepime (BMY-28142) の嫌気性菌に対する抗菌力

加藤直樹, 板東香お里, 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*

新セファロスポリン系抗生剤 cefepime (BMY-28142, CFPM) の各種嫌気性菌に対する抗菌力を検討した。CFPM は *Bacteroides fragilis* group を除く *Bacteroides* 属, *Fusobacterium varium* を除く *Fusobacterium* 属, グラム陽性球菌, *Clostridium difficile* と *Clostridium septicum* を除く *Clostridium* 属には抗菌力が比較的強かった。これらの抗菌力は ceftazidime (CAZ) とほぼ同等であった。*B. fragilis* の産生する β -lactamase に対しては CAZ よりやや不安定であったが, cefpiramide, cefotiam, cefotaxime および cefazolin より安定であった。CFPM の投与によるマウス盲腸内の *C. difficile* の異常増殖は, 投与中止 1 日後には 40 % に認められたが, 投与中止 7 日目には *C. difficile* はまったく検出されなかった。

Key words : Cefepime, BMY-28142, 嫌気性菌, *Bacteroides fragilis*, β -lactamase

Cefepime (BMY-28142, CFPM) は, ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社東京研究所において合成された新注射用セファロスポリン系抗生剤である。

CFPM の化学名は (6*R*, 7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(1-methylpyrrolidinomethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate dihydrochloride monohydrate で, 7 位側鎖に α -methoxyimino-aminothiazole 基を持ち, 3 位側鎖の N-methylpyrrolidinium 基と 2 位の carboxyl 基との間で分子内塩を作るベタイン構造を有することが特徴である。分子量は 571.50 である。

著者らは, CFPM の各種嫌気性菌に対する抗菌力と *Bacteroides fragilis* の産生する β -lactamase に対する安定性を検討した。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

薬剤はすべて力価の明らかなものを用いた。CFPM (ブリストル・マイヤーズ研究所株式会社) の外に, 対照薬剤として, imipenem (IPM : 万有製薬), flomoxef (FMOX : 塩野義製薬), cefuzonam (CZON : 日本レダリー), ceftazidime (CAZ : 日本グラクソ), および cefotaxime (CTX : 日本ルセル) の 5 剤を使用した。

2. 使用菌株

Reference strain として嫌気性グラム陰性無芽胞桿菌 17 菌種 18 株, グラム陰性球菌 1 菌種 1 株, グラム

陽性球菌 6 菌種 6 株, グラム陽性無芽胞桿菌 3 菌種 3 株, および *Clostridium* 属 6 菌種 7 株の合計 33 菌種 35 株を使用した。

臨床分離株は *B. fragilis* β -lactamase 低度産生株 70 株と高度産生株 21 株, *Bacteroides vulgatus* 12 株, *Bacteroides distasonis* 8 株, *Bacteroides ovatus* 23 株, *Bacteroides thetaiotaomicron* 19 株, *Bacteroides uniformis* 23 株, *Bacteroides bivius* 28 株, *Bacteroides intermedius* 22 株, *Porphyromonas gingivalis*¹⁾ 19 株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 30 株, *Peptostreptococcus magnus* 41 株, *Peptostreptococcus anaerobius* 20 株, *Clostridium difficile* 25 株, および *Clostridium perfringens* 14 株を用いた。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法

日本化学療法学会の推奨する方法²⁾に準じて測定した。方法の詳細は先に報告した³⁾。ただし, 培地は reference strains と臨床分離株の *B. bivius*, *B. intermedius*, および *P. gingivalis* ではウサギ溶血血液 (日本生物材料センター) 加ブルセラ HK 寒天培地 (極東製薬) を, その他の菌種では変法 GAM 寒天培地 (ニッスイ製薬) を用いた。

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

β -lactamase は *B. fragilis* GAI 0558, GAI 7955 (cefoxitin 高度耐性株, MIC : 100 μ g/ml), および GAI 10150 (ampicillin 高度耐性株, MIC : 1600 μ g/

*〒500 岐阜市司町40番地

ml) の3菌株から抽出したものをを用いた。対照薬剤としては、CAZ, cefpiramide (CPM), cefotiam (CTM), CTX, および cefazolin (CEZ) をを用いた。 β -lactamase による薬剤の加水分解速度は spectrophotometric assay⁴⁾により測定した。10 mM phosphate buffer (pH 7.0) 中の 100 μ M の薬剤に対する分解を測定し、CEZ の加水分解率を 100 とした各薬剤の相対加水分解率を求めることにより β -lactamase に対する安定性を比較検討した。

5. 抗菌薬投与によるマウス盲腸内における *C. difficile* の異常増殖誘発性

マウスは ddY 系, 雄, 4 週齢, 体重 20 $\pm$ 1 g をを用いた。抗菌薬は CFPM のほかに, この実験系では *C. difficile* の異常増殖が薬剤投与中止直後に見られることが分かっている CTX と薬剤投与中止直後は認められないが, 投与中止後しばらくしてから異常増殖が見られる cefotetan (CTT) の2剤を使用した。抗菌薬は

1 日 1 回 100 mg/kg, 5 日間, 皮下投与した。

マウス盲腸内の *C. difficile* の定量培養は CCMA 培地 (ニッスイ製薬) をを用いて, 嫌気チェンバー内 (N₂ 82 %, CO₂ 10 %, H₂ 8 %) で行った。

II. 結 果

1. 抗菌スペクトラム

10⁶ CFU/ml 接種において, CFPM はグラム陰性桿菌の内, *B. fragilis* group の菌種に対しては CAZ とほぼ同様に, やや抗菌力が弱く, その他の4剤よりは劣っていた (Table 1)。また, *B. fragilis* でよく見られる cefroximase 型の β -lactamase 産生菌である *B. fragilis* GAI 0558 に対しては CFPM の MIC は >200 μ g/ml で, 抗菌力は認められなかった。その他の *Bacteroides* 属の菌種に対しては, IPM, FMOX, CTX より劣り, CAZ とはほぼ同様であったが, MIC は比較的低い値であった。*Fusobacterium* に対しては, *F. varium* (MIC : 50 μ g/ml) を除けば, 強い抗菌力が認

Table 1. Antibacterial spectrum of cefepime against Gram-negative anaerobic bacteria compared with other agents
inoculum size : 10⁶ CFU/ml

Organism	Cefepime	Imipenem	Flomoxef	Cefuzonam	Ceftazidime	Cefotaxime
<i>Bacteroides</i>						
<i>B. fragilis</i> GM 7000	25	0.10	0.39	6.25	25	3.13
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	200<	0.78	3.13	100	200<	200
<i>B. vulgatus</i> ATCC 8482	25	0.78	0.78	3.13	12.5	0.39
<i>B. distasonis</i> ATCC 8503	6.25	0.78	0.78	0.39	6.25	0.10
<i>B. ovatus</i> ATCC 8483	200	0.39	25	50	200<	50
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	200<	0.39	12.5	50	200<	50
<i>B. uniformis</i> GAI 5466	25	0.39	0.39	3.13	50	0.78
<i>B. eggerthii</i> ATCC 27754	6.25	0.20	0.10	3.13	6.25	$\leq$ 0.05
<i>B. oris</i> ATCC 33573	3.13	$\leq$ 0.05	0.39	1.56	3.13	0.20
<i>B. oralis</i> ATCC 33269	3.13	$\leq$ 0.05	0.78	1.56	3.13	0.20
<i>B. bivius</i> ATCC 29303	200<	0.10	50	6.25	50	3.13
<i>B. intermedius</i> ATCC 25611	0.39	$\leq$ 0.05	0.10	0.39	0.39	0.10
<i>B. gracilis</i> GAI 10428	1.56	0.78	0.39	12.5	6.25	0.78
<i>B. ureolyticus</i> NCTC 10941	$\leq$ 0.05	0.10	0.10	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05
<i>Fusobacterium</i>						
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	0.78	$\leq$ 0.05	0.10	0.78	3.13	$\leq$ 0.05
<i>F. varium</i> ATCC 8501	50	1.56	1.56	6.25	200	1.56
<i>F. necrophorum</i> ATCC 25286	0.20	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05
<i>F. mortiferum</i> GAI 5576	0.39	0.78	0.78	0.20	1.56	0.10
<i>Veillonella</i>						
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	0.78	0.10	$\leq$ 0.05	0.39	3.13	0.20

Table 2. Antibacterial spectrum of cefepime against Gram-negative anaerobic bacteria compared with other agents
inoculum size : 10⁸ CFU/ml

Organism	Cefepime	Imipenem	Flomoxef	Cefuzonam	Ceftazidime	Cefotaxime
<i>Bacteroides</i>						
<i>B. fragilis</i> GM 7000	50	0.20	0.78	25	50	25
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	200<	1.56	6.25	200<	200<	200<
<i>B. vulgatus</i> ATCC 8482	25	1.56	1.56	6.25	25	3.13
<i>B. distasonis</i> ATCC 8503	12.5	1.56	1.56	0.39	6.25	0.39
<i>B. ovatus</i> ATCC 8483	200<	0.78	50	100	200<	100
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	200<	0.78	50	50	200<	100
<i>B. uniformis</i> GAI 5466	50	0.39	0.78	6.25	200	6.25
<i>B. eggerthii</i> ATCC 27754	50	0.39	0.78	6.25	25	0.39
<i>B. oris</i> ATCC 33573	3.13	≦0.05	0.78	1.56	3.13	0.39
<i>B. oralis</i> ATCC 33269	3.13	≦0.05	1.56	3.13	6.25	0.39
<i>B. bivius</i> ATCC 29303	200<	0.20	100	12.5	100	12.5
<i>B. intermedius</i> ATCC 25611	0.78	0.10	0.10	0.39	0.78	0.20
<i>B. gracilis</i> GAI 10428	6.25	1.56	1.56	12.5	12.5	1.56
<i>B. ureolyticus</i> NCTC 10941	0.20	0.39	0.10	≦0.05	0.10	≦0.05
<i>Fusobacterium</i>						
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	3.13	0.20	0.10	1.56	12.5	≦0.05
<i>F. varium</i> ATCC 8501	200	3.13	1.56	25	200<	12.5
<i>F. necrophorum</i> ATCC 25286	0.39	≦0.05	≦0.05	≦0.05	0.20	≦0.05
<i>F. mortiferum</i> GAI 5576	1.56	1.56	0.78	0.39	6.25	0.39
<i>Veillonella</i>						
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	1.56	0.20	0.20	0.39	6.25	0.39

められた。また、グラム陰性球菌の *Veillonella parvula* には CAZ より強い抗菌力が見られた。

10⁸ CFU/ml 接種においては CFPM の MIC は 10⁶ CFU/ml 接種の成績と同じか、2～4 倍上昇したが、CTX で見られるような 8 倍の MIC 上昇は認められなかった。他の抗菌薬との抗菌力比較の成績は 10⁶ CFU/ml 接種時とほぼ同様であった (Table 2)。

10⁶ CFU/ml 接種において、グラム陽性菌の内、グラム陽性球菌に対しては、CFPM は IPM, FMOX, CZON, CTX よりは劣るが、CAZ よりは多くの菌種で優れていた (Table 3)。グラム陽性無芽胞桿菌に対してもほぼ同様の成績であった。*Clostridium* 属の菌種においては、*C. difficile* と *Clostridium septicum* に対しては抗菌力が弱かったものの、他の菌種に対しては MIC が 0.78 μg/ml 以下で、強い抗菌力が認められた。

10⁸ CFU/ml 接種時のグラム陽性菌に対する MIC は 2 株を除き、10⁶ CFU/ml の成績と同じか 2 倍の上

昇に止まり、大きな変化は認められなかった (Table 4)。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

CFPM の臨床分離株に対する抗菌力を Table 5 に示した。 β -lactamase 低度産生 *B. fragilis* に対するピーク MIC 値は 12.5 μg/ml と 25 μg/ml で、MIC₅₀ は 25 μg/ml と、やや高い値であった。他剤との比較では本剤が最も弱い抗菌力を示した。CFPM の β -lactamase 高度産生 *B. fragilis* に対する MIC は 21 株中 18 株 (86 %) が >200 μg/ml で、ほとんど抗菌力は認められなかった。他の抗菌薬との比較でも CFPM は最も抗菌力が弱かった。*B. vulgatus* に対して CFPM は、CAZ とほぼ同様の抗菌力を示したが、他の 4 剤よりは劣る成績であった。*B. distasonis* に対して CFPM は、CAZ よりはやや劣る成績で、他の 4 剤よりは明らかに劣っていた。*B. ovatus* に対する CFPM の MIC は、23 株中 22 株が 100 μg/ml かそれ以上で、ほ

Table 3. Antibacterial spectrum of cefepime against Gram-positive anaerobic bacteria compared with other agents
inoculum size: 10^6 CFU/ml

Organism	Cefepime	Imipenem	Flomoxef	Cefuzonam	Ceftazidime	Cefotaxime
<i>Peptostreptococcus</i>						
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	0.39	≤ 0.05	0.20	0.20	0.78	0.20
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	1.56	≤ 0.05	0.10	0.39	3.13	0.39
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL 3218	0.78	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20	0.39	0.10
<i>Streptococcus</i>						
<i>S. intermedius</i> ATCC 27335	0.39	≤ 0.05	0.39	0.10	3.13	0.10
<i>S. parvulus</i> GAI 5542	3.13	≤ 0.05	0.39	0.78	25	0.10
<i>Staphylococcus</i>						
<i>S. saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.39	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39	3.13	0.39
<i>Propionibacterium</i>						
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	3.13	≤ 0.05	0.10	0.39	6.25	0.39
<i>P. granulosum</i> ATCC 25564	3.13	≤ 0.05	0.20	0.39	6.25	0.20
<i>Eubacterium</i>						
<i>E. lentum</i> ATCC 25559	200	0.78	6.25	200	200<	200
<i>Clostridium</i>						
<i>C. difficile</i> GAI 10029	100	6.25	3.13	50	50	100
<i>C. difficile</i> GAI 10038	200	6.25	6.25	100	100	100
<i>C. histolyticum</i> ATCC 19401	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>C. novyi</i> ATCC 19402	0.39	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20	≤ 0.05
<i>C. septicum</i> ATCC 12464	12.5	≤ 0.05	≤ 0.05	6.25	200	12.5
<i>C. sordillii</i> ATCC 9714	0.39	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20	0.78	0.20
<i>C. tetani</i> ATCC 10779	0.78	0.10	≤ 0.05	0.39	6.25	0.78

とんど抗菌力は認められず、CAZよりはやや劣る成績であった。*B. thetaiotaomicron* に対して CFPM は、CAZ とほぼ同様に、ほとんど抗菌力が認められなかった。*B. uniformis* に対して CFPM は、CAZ とほぼ同様の抗菌力が認められたが、やはり他の 4 剤よりは劣る成績であった。*B. bivius* に対する CFPM の MIC は、0.78 $\mu\text{g/ml}$ から >200 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、MIC₅₀ は 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。他の薬剤との比較では最も弱い抗菌力であった。Black pigmented *Bacteroides* の *B. intermedius* に対する CFPM の MIC 分布は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ から 50 $\mu\text{g/ml}$ で、MIC₅₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と低値であったが、5 剤の比較薬剤よりは弱い抗菌力であった。同じく色素産生性の *P. gingivalis* において、0.78 $\mu\text{g/ml}$ の CFPM ですべての菌株は発育を阻止されたが、CFPM は使用薬剤中最も弱い抗菌力であった。グラム陽性球菌の *P. asaccharolyticus* に対し、CFPM の MIC₅₀ は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、CAZ と同じであっ

たが、CFPM は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ ですべての菌株の発育を阻止したため、CAZよりは優れた成績となった。CFPM の *P. magnus* に対する MIC₅₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、CAZ より 2 倍低い値であり、全体の MIC 分布においても CAZ より優れた抗菌力を示した。*P. anaerobius* に対し CFPM は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で 20 株中 19 株 (95%) の発育を阻止し、本菌に対しても、CFPM は CAZ より優れた抗菌力を示した。CFPM の *C. difficile* に対する MIC 分布は CTX と同じ 50 $\mu\text{g/ml}$ から 200 $\mu\text{g/ml}$ であったが、CTX よりわずかに劣る成績であった。CFPM は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で *C. perfringens* 全株の発育を阻止したが、FMOX、CZON、CAZ、CTX の MIC がすべて ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であったため、使用薬剤中最も弱い抗菌力であった。

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

B. fragilis GAI 0558 の産生する β -lactamase に対

Table 4. Antibacterial spectrum of cefepime against Gram-positive anaerobic bacteria compared with other agents
inoculum size · 10⁸ CFU/ml

Organism	Cefepime	Imipenem	Flomoxef	Cefuzonam	Ceftazidime	Cefotaxime
<i>Peptostreptococcus</i>						
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	0.39	0.10	0.20	0.20	0.78	0.20
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	3.13	0.10	0.20	0.78	6.25	0.78
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL 3218	1.56	≦0.05	0.20	0.20	0.78	0.20
<i>Streptococcus</i>						
<i>S. intermedius</i> ATCC 27335	0.39	0.20	0.78	0.10	3.13	0.20
<i>S. parvulus</i> GAI 5542	3.13	0.10	0.39	0.78	25	0.10
<i>Staphylococcus</i>						
<i>S. saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.78	≦0.05	0.10	0.39	3.13	0.78
<i>Propionibacterium</i>						
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	6.25	0.10	0.39	0.39	6.25	0.39
<i>P. granulosum</i> ATCC 25564	3.13	≦0.05	0.39	0.78	12.5	0.39
<i>Eubacterium</i>						
<i>E. lentum</i> ATCC 25559	200	1.56	6.25	200	200<	200
<i>Clostridium</i>						
<i>C. difficile</i> GAI 10029	200	12.5	6.25	100	200<	100
<i>C. difficile</i> GAI 10038	200	12.5	6.25	100	200<	100
<i>C. histolyticum</i> ATCC 19401	0.39	0.10	≦0.05	0.39	0.39	0.20
<i>C. novyii</i> ATCC 19402	1.56	≦0.05	≦0.05	≦0.05	1.56	0.10
<i>C. septicum</i> ATCC 12464	12.5	0.10	0.10	6.25	200	12.5
<i>C. sordillii</i> ATCC 9714	0.39	0.10	0.10	0.20	0.78	0.20
<i>C. tetani</i> ATCC 10779	1.56	0.20	0.20	3.13	6.25	3.13

して CPM, CTM が CEZ と同様に加水分解を受けやすかったのに対し, CFPM は CAZ に次いで安定であった。*B. fragilis* GAI 7955 と GAI 10150 の産生する β -lactamase によっては, CPM, CTM, CTX と同じ程度に分解されたが、やはり, CAZ に次いで安定な成績であった。

4. 抗菌薬投与によるマウス盲腸内 *C. difficile* の異常増殖誘発性 (Table 7)

CFPM の投与中止後 1 日目に 5 匹中 2 匹において 10⁶ CFU/g と高い菌数に *C. difficile* が検出されたが、投与中止 7 日後では 5 匹全部が *C. difficile* 陰性であり、対照薬剤の CTX や CTT より明らかに *C. difficile* の増殖を誘発しにくい成績であった。

III. 考 察

CFPM は新規の注射用セファロsporin 系抗生剤として, CAZ と同様に, 好気性菌とくに緑膿菌に対する抗菌力が優れている薬剤として注目されている^{5,6)}。

しかし、嫌気性菌に対する CFPM の抗菌力はほとんど報告が見られない。著者らは嫌気性菌の CFPM に対する感受性を測定し、本剤の嫌気性菌に対する抗菌力の特徴を検討した。

CFPM はグラム陰性桿菌の内、*B. fragilis* group の菌種を除く *Bacteroides* 属および *Porphyromonas* 属には比較的抗菌力が強かったが、*B. fragilis* に対しては CAZ と同様に抗菌力が弱かった。また、グラム陽性菌においても、MIC は比較的低いものの、CAZ とほぼ同様に他の比較薬剤よりは抗菌力が弱かった。一方、*B. fragilis* の産生する β -lactamase に対しては、CAZ とほぼ同様に、*B. fragilis* に抗菌力が比較的強い CTX より安定であった。嫌気性菌のうち、ことに *B. fragilis* group の菌種に対する CFPM の抗菌力の弱さは細菌の産生する β -lactamase に対する安定性以上に薬剤の膜透過性や PBP に対する親和性が大きく関与していることが考えられる。

Table 5-1. Growth-inhibitory activity of cefepime and other β -lactam antibiotics

Organism (no. of strains)	Compound	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>B. fragilis</i> β -lactamase low producers (70)	Cefepime	1.56~>200	25	200
	Imipenem	0.1~12.5	0.2	0.39
	Flomoxef	0.2~50	0.39	3.13
	Cefuzonam	1.56~200	3.13	25
	Ceftazidime	6.25~>200	12.5	200
	Cefotaxime	1.56~>200	3.13	50
<i>B. fragilis</i> β -lactamase high producers (21)	Cefepime	100~>200	>200	>200
	Imipenem	0.2~3.13	0.78	3.13
	Flomoxef	1.56~>200	3.13	>200
	Cefuzonam	3.13~200	50	200
	Ceftazidime	25~>200	>200	>200
	Cefotaxime	6.25~>200	100	>200
<i>B. vulgatus</i> (12)	Cefepime	6.25~>200	100	>200
	Imipenem	0.1~6.25	0.78	1.56
	Flomoxef	0.2~>200	1.56	25
	Cefuzonam	1.56~200	25	100
	Ceftazidime	3.13~>200	200	>200
	Cefotaxime	0.78~200	12.5	50
<i>B. distasonis</i> (8)	Cefepime	12.5~>200	50	>200
	Imipenem	0.2~1.56	0.39	1.56
	Flomoxef	0.39~>200	3.13	>200
	Cefuzonam	3.13~200	6.25	200
	Ceftazidime	12.5~>200	25	>200
	Cefotaxime	0.78~>200	3.13	>200
<i>B. ovatus</i> (23)	Cefepime	25~>200	>200	>200
	Imipenem	0.39~1.56	0.39	0.78
	Flomoxef	1.56~>200	12.5	100
	Cefuzonam	3.13~200	25	200
	Ceftazidime	25~>200	>200	>200
	Cefotaxime	0.39~200	50	200
<i>B. thetaiotaomicron</i> (19)	Cefepime	50~>200	>200	>200
	Imipenem	0.39~12.5	0.78	1.56
	Flomoxef	1.56~200	6.25	50
	Cefuzonam	6.25~>200	25	>200
	Ceftazidime	100~>200	>200	>200
	Cefotaxime	12.5~>200	25	>200

Table 5-2. Growth-inhibitory activity of cefepime and other β -lactam antibiotics

Organism (no. of strains)	Compound	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>B. uniformis</i> (23)	Cefepime	3.13 ~ >200	50	>200
	Imipenem	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78
	Flomoxef	0.78 ~ 200	3.13	12.5
	Cefuzonam	3.13 ~ 200	6.25	50
	Ceftazidime	6.25 ~ >200	100	>200
	Cefotaxime	0.78 ~ >200	6.25	200
<i>B. bivius</i> (28)	Cefepime	0.78 ~ >200	50	200
	Imipenem	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	0.1
	Flomoxef	0.39 ~ 100	12.5	50
	Cefuzonam	0.39 ~ 25	3.13	12.5
	Ceftazidime	0.78 ~ 200	6.25	50
	Cefotaxime	$\leq 0.05 \sim 50$	1.56	6.25
<i>B. intermedius</i> (22)	Cefepime	0.2 ~ 50	0.78	50
	Imipenem	$\leq 0.05 \sim 0.1$	≤ 0.05	0.1
	Flomoxef	0.1 ~ 12.5	0.2	3.13
	Cefuzonam	0.2 ~ 12.5	0.39	3.13
	Ceftazidime	0.2 ~ 25	0.78	6.25
	Cefotaxime	$\leq 0.05 \sim 12.5$	0.1	3.13
<i>P. gingivalis</i> (19)	Cefepime	0.1 ~ 0.78	0.2	0.78
	Imipenem	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	0.2
	Flomoxef	$\leq 0.05 \sim 0.2$	0.1	0.2
	Cefuzonam	$\leq 0.05 \sim 0.1$	≤ 0.05	0.1
	Ceftazidime	0.1 ~ 0.78	0.2	0.78
	Cefotaxime	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>P. asaccharolyticus</i> (30)	Cefepime	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.39	0.78
	Imipenem	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	Flomoxef	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	0.1
	Cefuzonam	$\leq 0.05 \sim 0.78$	≤ 0.05	0.1
	Ceftazidime	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.39	6.25
	Cefotaxime	$\leq 0.05 \sim 0.78$	≤ 0.05	0.1
<i>P. magnus</i> (41)	Cefepime	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.78	1.56
	Imipenem	$\leq 0.05 \sim 0.1$	≤ 0.05	≤ 0.05
	Flomoxef	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	0.2
	Cefuzonam	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.2	0.39
	Ceftazidime	0.2 ~ 3.13	1.56	3.13
	Cefotaxime	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.39	0.78

Table 5-3. Growth-inhibitory activity of cefepime and other β -lactam antibiotics

Organism (no. of strains)	Compound	MIC (μ g/ml)		
		Range	50%	90%
<i>P. anaerobius</i> (20)	Cefepime	0.1~25	0.39	0.78
	Imipenem	$\leq$ 0.05~3.13	$\leq$ 0.05	0.2
	Flomoxef	$\leq$ 0.05~6.25	0.2	0.2
	Cefuzonam	$\leq$ 0.05~3.13	0.1	0.1
	Ceftazidime	0.39~25	0.78	1.56
	Cefotaxime	0.1~6.25	0.2	0.2
<i>C. difficile</i> (25)	Cefepime	50~200	100	200
	Imipenem	3.13~6.25	6.25	6.25
	Flomoxef	3.13~6.25	3.13	6.25
	Cefuzonam	25~100	50	100
	Ceftazidime	25~200	25	200
	Cefotaxime	50~200	100	200
<i>C. perfringens</i> (14)	Cefepime	0.1~0.78	0.1	0.39
	Imipenem	0.1~0.2	0.1	0.2
	Flomoxef	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05
	Cefuzonam	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05
	Ceftazidime	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05
	Cefotaxime	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05

Table 6. Stability of cefepime and other related agents relative to that of cefazolin against β -lactamase derived from *Bacteroides fragilis*

Antimicrobial	Relative hydrolysis rate* [%]		
	<i>B. fragilis</i>		
	GAI 0558	GAI 7955	GAI 10150
Cefepime	12.2	20.2	6.2
Imipenem	0.4	1.0	0.3
Flomoxef	ND**	0.7	ND
Cefuzonam	22.6	21.8	20.8
Ceftazidime	5.1	6.6	0.7
Cefpiramide	115.5	26.8	11.9
Cefotiam	107.5	26.8	13.9
Cefotaxime	47.2	32.9	23.0
Cefazolin	100.0	100.0	100.0

*The rate of hydrolysis was expressed in percentages of cefazolin : 0558, 0.612 μ mol/min/mg ; 7955, 0.362 μ mol/min/mg ; 10150, 0.906 μ mol/min/mg.

**ND : not detectable

CFPM は嫌気性菌のうち、ことに口腔内感染や呼吸器感染と関連が深い black pigmented *Bacteroides* や *Porphyromonas* 属の菌種、各種嫌気性菌感染症から分離されるグラム陽性桿菌に対しては充分な抗菌力を有するものと思われる。

抗菌薬の投与と関連のある下痢症の原因菌の一つとして問題になる *C. difficile* は、今回用いたマウス盲腸モデルにおいては比較的出現しにくい成績であった。その理由は明らかでないが、本動物実験モデルからヒトにおいても本剤の使用による抗生剤下痢症の発現は比較的少ないものと推測される。

文 献

1) Shah H N, Collins M D : Proposal for reclassification of *Bacteroides asaccharolyticus*, *Bacteroides gingivalis*, and *Bacteroides endodontalis* in a new Genus, *Porphyromonas*. Int J Syst Bacteriol 38 : 128~131, 1988

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) 加藤直樹, 武藤吉徳, 渡辺邦友, 上野一恵 : 嫌気性菌に対する新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262

Table 7. Appearance of *Clostridium difficile* in murine caecum contents after 5 days dosing of cefepime, cefotaxime and cefotetan

Antimicro- bial*	Route	Days after finishing 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
Cefepime	s.c.	1day 7days	3		2				
Cefotaxime	s.c.	1day 7days	3		1	1	1	3	1
Cefotetan	s.c.	1day 7days	5		1		4		

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

の抗菌力. Chemotherapy 36 : 59~67, 1988

4) Lorian V : Antibiotics in laboratory medicine, 2nd Ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 20 antibiotic inactivating enzymes and bacterial resistance (Neu H C) pp. 757~789, 1986

5) Kessler R E, Bies M, Buck R E, Chisholm D R, Pursiano T A, Tsai Y H, Misiek M, Price K E, Leitner F : Comparison of a new cephalosporin,

BMY 28142, with other broad-spectrum β -lactam antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 27 : 207~216, 1985

6) Conrad D A, Scribner R K, Weber A H, Marks M I : *In vitro* activity of BMY-28142 against pediatric pathogens, including isolates from cystic fibrosis sputum. Antimicrob Agents Chemother 28 : 58~63, 1985

IN VITRO ACTIVITY OF CEFEPIME, A NEW PARENTERAL CEPHALOSPORINE, AGAINST ANAEROBIC BACTERIA

Naoki Kato, Kaori Bando, Yoshinori Muto, Kunitomo Watanabe, Kazue Ueno
Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine,
40 Tsukasa-machi, Gifu city, Gifu 500, Japan

The antibacterial activity of cefepime (BMY-28142, CFPM) against anaerobic bacteria was evaluated. CFPM was relatively active against the genus *Bacteroides* with the exception of *Bacteroides fragilis* group organisms, the genus *Fusobacterium* with the exception of *Fusobacterium varium*, Gram-positive anaerobic cocci, and the genus *Clostridium* with the exception of *Clostridium difficile* and *Clostridium septicum*. The activity was almost the same as that of ceftazidime. CFPM was less stable to β -lactamase derived from *B. fragilis* than ceftazidime, but more stable than cefpiramide, cefotiam, cefotaxime and cefazolin. Although overgrowth of *C. difficile* was observed in 40% of mouse caecum one day after the last dosing of CFPM, *C. difficile* was not detected 7 days after.