

Cefditoren pivoxil 粒剤の腸内細菌叢におよぼす影響

岩田 敏・川原 和彦

国立霞ヶ浦病院小児科*

磯畑 栄一・金 慶彰・横田 隆夫・楠本 裕

佐藤 吉壮・秋田 博伸・老川 忠雄

慶應義塾大学医学部小児科学教室

砂川 慶介

国立東京第二病院小児科

市橋 保雄

国立小児病院

(平成4年8月17日受付・平成4年11月18日受理)

新しい経口用セフェム系抗生物質である cefditoren pivoxil 粒剤について 4 菌種感染マウスおよび小児臨床例の腸内細菌叢におよぼす影響を検討した。*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium breve* の 4 菌種を腸管内に定着させた 4 菌種感染マウスに, cefditoren pivoxil 粒剤 15 mg/kg を 1 日 1 回, 連続 5 日間経口投与した結果, 糞便中の生菌数は 4 菌種いずれも投与開始 5 日目に軽度の減少が認められた。小児臨床例における検討は細菌感染症の小児 4 例 (男児 2 例, 女児 2 例, 年齢 2 歳 6 か月~8 歳 6 か月, 体重 15.0~24.0 kg) に対し, cefditoren pivoxil 粒剤 1 回 3.33~5.56 mg/kg を 1 日 3 回, 5~19 日間経口投与を行った。その結果, 1 例で主要な好気性菌, 嫌気性菌が減少し, 嫌気性菌総数の著明な減少がみられたが, 他の 3 例においては Enterobacteriaceae の減少傾向が認められた以外に, 主要菌種の大きな変動はなく, 好気性菌総数および嫌気性菌総数に大きな変動は認められなかった。ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌は本剤の投与に伴い一時的に増加する場合が認められたが優勢菌とはならなかった。真菌に関しては, 他の菌種が著明に減少した 1 例で *Candida* が最優勢菌種となった。他の症例では 2 例で本剤の投与中もしくは投与後に *Candida* が増加する傾向がみられたが, 優勢菌種とはならなかった。本剤投与中の糞便中 cefditoren pivoxil はいずれの症例においても検出されなかったが, その活性型である cefditoren は 3 例より検出され, その濃度は, 3.78~1,389 $\mu\text{g/g}$ であった。主要な好気性菌および嫌気性菌が減少した 8 歳 6 か月の男児例では, 投与中の糞便から 1,172~1,389 $\mu\text{g/g}$ と高濃度の cefditoren が検出された。糞便中 β -lactamase 活性は全例で陽性を示した。以上の成績から, cefditoren pivoxil 粒剤は, 他の新経口セフェム剤と同様に小児の腸内細菌叢におよぼす影響が少ない薬剤と考えられるが, 症例によっては高濃度の薬剤が糞便中に検出され腸内細菌叢が大きく変動する場合もあり, 注意が必要である。

Key words: cefditoren pivoxil, セフェム系抗生物質, 腸内細菌叢, 小児科領域

最近の抗生物質の開発には目覚ましいものがあり, 感染症治療の強力な手段となっているが, 反面では抗生物質が常在細菌叢にも影響をおよぼし, 菌交代や副作用の発現などの予期せぬ結果を引き起こすこともまれではない。こうした問題に関連して我々は抗生物質の投与に伴う腸内細菌

叢の変動に注目し, これまで種々の薬剤について検討してきたが¹⁻¹¹⁾, 今回新しい経口用エステル型セフェム系抗生物質である cefditoren pivoxil (Fig. 1) について, 4 菌種感染マウスおよび小児臨床例における検討を行ったので報告する。

* 茨城県土浦市下高津 2-7-14

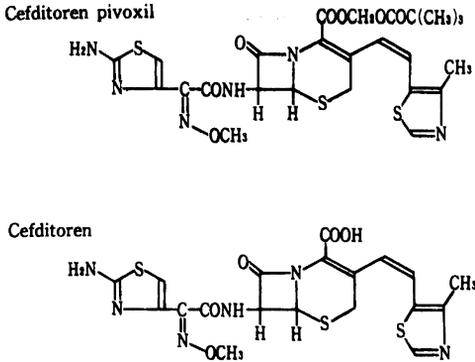


Fig. 1. Chemical structure of cefditoren pivoxil and cefditoren.

I. 対象および方法

1. 4菌種感染マウスにおける検討

(1) 対象および投与方法

日本クレア社から購入した生後4~6週齢の雄のICR系IQI無菌マウスを用いて、*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium breve*を経口投与し腸管内に定着させた4菌種感染マウスを作製し、cefditoren pivoxil粒剤15 mg/kgを1日1回、5日間ゾンデを用いて投与し、連日糞便中の生菌数を測定した。また本剤最終投与後4時間目にマウスを屠殺して、消化管各部（胃、小腸上部、小腸中部、小腸下部、大腸）の内容物中の生菌数を測定した。

糞便の希釈および4菌種の分離、同定、菌数測定は、光岡の方法¹²⁾に従って行った。使用した培地はTrypticase soy agar (BBL), DHL agar (Nissui), EF agar (Nissui), ウマ脱繊維血5%加BL agar (Nissui), ウマ脱繊維血5%加EG agar (Nissui), BBE agar (Kyokuto)であった。消化管各部の細菌数の測定は、消化管各部を約1 cm切除し、内容物を無菌的に絞り出し、糞便中の細菌数の測定と同様に光岡の方法に従って行った。

マウスの飼育はTREXLER¹³⁾型に多少改良を加えた(株)ニッコー社製のアイソレーター内で、佐々木ら¹⁴⁾の方法と同様に行った。マウス無菌試験はWAGNERの方法¹⁵⁾に従って行った。

使用した各菌株は、*E. coli*, *E. faecalis*は北里研究所から、*B. fragilis*は岐阜大学微生物学教室から、*B. breve*はヤクルト本社研究所から、それぞれ分与を受けたものである。

(2) 糞便および消化管内内容物中のcefditoren濃度の測定

Cefditoren pivoxilの活性型であるcefditoren濃度の測定は*E. coli* NIHJを検定菌とするBioassay法で行った。

1) 測定法

検定菌を接種した測定培地を滅菌シャーレに10 ml分注し、固化させ、十分に乾燥したものにステンレスカップを4つ置き、2つは検体または標準希釈液を、他の2つにはリファレンス溶液*をそれぞれ250 μ l正確に注入し、このシャーレを2枚作成した。標準希釈液の4個の阻止円径の平均値をリファレンス補正して、標準曲線を作成した。検体も同様に補正した後、標準曲線より濃度を算出した。標準曲線の作成には0.1 Mリン酸緩衝液(pH 7.0) (以下P.B.)を希釈液として用いた。また、糞便試料および消化管内容物については30%メタノールP.B. (以下MeOH P.B.)を用いて希釈系列を作製した。

* リファレンス溶液: MeOH P.B. 0.05 μ g/ml

(3) 糞便中 β -lactamase活性の測定

糞便を秤量し、9倍量の0.05 M P.B. (pH 7.0)を加えてよく攪拌し、4°C, 10,000 r.p.m., 20分間遠心分離後、上清を0.45 μ mのMillexフィルターHA(ミリポア)で濾過し、その濾液を検液として用いた。検液とニトロセフィン溶液(500 μ g/ml)を反応させ、60分間で黄色から赤色に変化したものを陽性とした。

2. 小児臨床例における検討

(1) 対象および投与方法

平成3年10月から平成4年3月までの6か月間に、国立霞ヶ浦病院小児科に細菌感染症で入院もしくは通院した小児のうち、cefditoren pivoxil粒剤が適応と思われる4例を対象とした。性別は男児2例、女児2例、年齢は2歳6か月~8歳6か月、体重は15.0~24.0 kgであった。疾患の内訳は咽頭炎2例、腎盂腎炎1例、尿路感染症1例であった。投与方法はcefditoren pivoxil粒剤1回3.33~5.56 mg/kgを1日3回経口投与し、投与期間は5~19日間とした。各症例の性、年齢、体重、疾患名、1日投与量、および投与期間をTable 1に示した。

なおcefditoren pivoxil粒剤の使用にあたっては、保護者および患者(年長児の場合)に治験の内容を説明し、同意を得た。

(2) 検体および検査方法

Cefditoren pivoxil粒剤投与開始後、連日糞便の性状を観察し、投与前、投与中、投与後の糞便1g中に含まれる各種細菌の分離・同定および菌数計算を行った。同時に糞便中の薬剤濃度、 β -lactamase活性、

Table 1. Background of the patients and administration method of cefditoren pivoxil

| Case no. | Sex | Age | Body weight (kg) | Diagnosis | Daily dose (mg/kg×times) | Duration (days) |
|----------|-----|--------|------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------|
| 1 | ♂ | 8 y 6m | 24.0 | Pharyngitis | 5.56×3 | 5 |
| 2 | ♀ | 4 y 9m | 15.1 | Pyelonephritis | 5.52×3 | 19 |
| 3 | ♂ | 2 y 6m | 15.0 | Pharyngitis | 5.56×3 | 10 |
| 4 | ♀ | 5 y 3m | 15.0 | Urinary tract infection | 3.33×3 | 7 |

および *Clostridium difficile* D-1 抗原の測定も行った。

糞便は排泄後ただちにケンキポーター（クリニカルサブライ社）に採取し、嫌気状態で4°Cで保存した。糞便中細菌の分離・同定および菌数計算は検体採取後24時間以内に行った。また、薬剤濃度測定用の検体は採取後-20°C以下で冷凍保存し測定に供した。

各検査法の詳細は下記のとおりである。

1) 糞便中細菌の分離・同定、および菌数測定方法
採取した糞便の希釈および分離、同定、菌数測定は、光岡の方法¹²⁾に従って行った。使用した培地をTable 2に示した。

一部の分離株については cefditoren の最小発育阻止濃度（以下 MIC と略す）を日本化学療法学会標準法¹⁶⁾により測定し、本剤投与前、中、後の変動を検討した。

2) 糞便中薬剤濃度の測定

糞便1に対して3倍量の80%メタノールを加えホモジナイズして、遠心分離後の上清をミリポアフィルター（0.45 μm）で濾過し、これを測定検体として、高速液体クロマトグラフィー（以下 HPLC と略す）法により、cefditoren pivoxil, cefditoren 濃度を測定した。

Cefditoren pivoxil 測定条件は下記のとおりである。

装置; 島津製 HPLC LC-6 A

カラム; TSK gel ODS-80 TM (φ 4.6×150 mm)

ガードカラム; Nucleosil 10 C 18 (φ 4.6×50 mm)

移動相; 25 mM HCOONH₄: CH₃OH: CH₃CN

= 45: 27.5: 27.5 (V/V)

検出波長; 270 nm

流量; 1.0 ml/min

Table 2. Bacteriological medium

| Aerobes |
|--|
| Trypticase soy agar (BBL) |
| CLED medium (OXOID) |
| Mannitol salt agar (Nissui) |
| EF agar (Nissui) |
| NAC agar (Eiken) |
| Candida agar (Nissui) |
| Anaerobes |
| BL agar (Nissui) |
| EG agar (Nissui) |
| BBE agar (Kyokuto) |
| FM modified agar (Nissui) |
| Kanamycin CW agar (Nissui) |
| Vancomycin <i>Veillonella</i> agar (Difco) |
| CCFA (OXOID) |
| LBS modified agar (BBL) |

Cefditoren 測定条件は下記のとおりである。

装置; 島津製 HPLC LC-6 A

カラム; YMC-PACK AM-312 S-5 120 A ODS (φ 6.0×150 mm)

ガードカラム; YMC-PACK AM-312 S-5 120 A ODS (φ 4.6×10 mm)

移動相; 0.5% CH₃COONH₄: CH₃OH: CH₃CN
= 20: 3: 2 (V/V), 5 mM 1-ヘキサンスルホン酸ナトリウム含む。

検出波長; 295 nm

流量; 0.7 ml/min

3) 糞便中 β -lactamase 活性の測定

4 菌種感染マウスで行った糞便中 β -lactamase 活性の測定方法と同一の方法で行った。

4) *C. difficile* D-1 抗原の検出

C. difficile D-1 抗原検出用試験 (C.D. CHECK - D-1, 三菱化成) を用いたラテックス凝集法により行った。判定は精製した Enterotoxin D-1; 0, 125, 250, 500, 1,000, 2,000 ng/ml をそれぞれ抗原として作製したコントロールと比較し, 0 ng/ml および 125 ng/ml を (-), 250 ng/ml を (\pm), 500 ng/ml を (+), 1,000 ng/ml および 2,000 ng/ml を (++) とした。

II. 成 績

1. 4 菌種感染マウスにおける検討

Cefditoren pivoxil 粒剤投与中の糞便中の菌数はいずれの菌種についても投与開始後 5 日目に軽度の減少が認められた (Fig. 2)。また, 5 日間投与後の消化管各部の菌数はコントロールと比較し, 4 菌種ともに胃, 小腸下部, 大腸で減少し, 小腸中部で増加する傾向が認められたが, いずれも大きな差ではなかった (Fig. 3)。

糞便および消化管内容物中の cefditoren 濃度は Table 3 に示したとおりで, 4 日目までの糞便中からは検出されなかったが消化管内容物からは検出され,

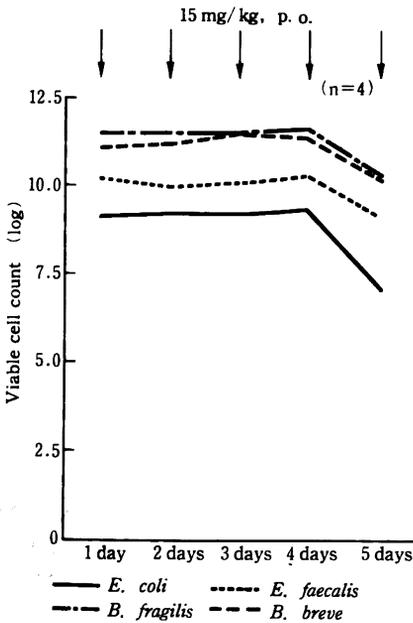


Fig. 2. Changes of viable cells in feces following administration of cefditoren pivoxil.

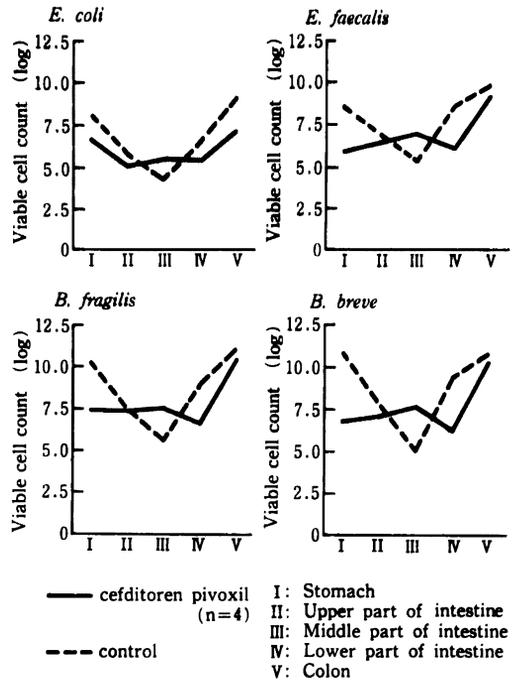


Fig. 3. Distribution of intestinal bacterial flora of mice following administration of cefditoren pivoxil.

小腸上部から下部にかけての内容物では平均で 189~317 $\mu\text{g/g}$ と比較的高濃度の cefditoren が検出された。大腸内容物中の濃度は検出限界以下~87.9 $\mu\text{g/g}$ (平均 32.0 $\mu\text{g/g}$) であった。

さらに 4 日目までの糞便中および消化管内容物中の β -lactamase 活性は, すべて陽性であった。

2. 小児臨床例における検討

(1) 便性および消化器症状

いずれの症例においても cefditoren pivoxil 粒剤投薬中に便性の変化は認められなかった。また嘔吐, 腹痛などの消化器症状は認められず, 服薬を嫌がる症例もなかった。

(2) 腸内細菌叢の変動

4 例の糞便中 1 g 中の細菌数の変動を Tables 4~7 および Figs. 4~7 に示した。症例により, 菌種, 菌数の変動に若干のばらつきがみられたが, 各症例の総菌数 (好気性菌総菌数と嫌気性菌総菌数の総計) についてみると, 症例 1 で投与中に軽度の減少傾向がみられたのみで, 他の症例においては検査期間を通してほとんど変動が認められなかった。

菌種群別に菌数の変動をみると, 症例 1 で主要な好

Table 3. Concentration of cefditoren in feces and digestive tracts (tetra-contaminated mice n=4)

| mouse no. | 1 day (pre) | 2 days | 3 days | 4 days | 5 days | | | | |
|-----------|-------------|--------|--------|--------|---------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------|
| | Feces | | | | stomach | upper part of intestine | middle part of intestine | lower part of intestine | colon |
| 1 | ND | ND | ND | ND | 11.5 | 142 | 108 | 94.8 | ND |
| 2 | ND | ND | ND | ND | 1.52 | 138 | 688 | 690 | 87.9 |
| 3 | ND | ND | ND | ND | 0.40 | 4.76 | 7.60 | 44.0 | 0.24 |
| 4 | ND | ND | ND | ND | 76.0 | 473 | 464 | 329 | 7.71 |
| Mean | - | - | - | - | 22.4 | 189 | 317 | 289 | 32.0 |
| Control | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |

ND: not detected

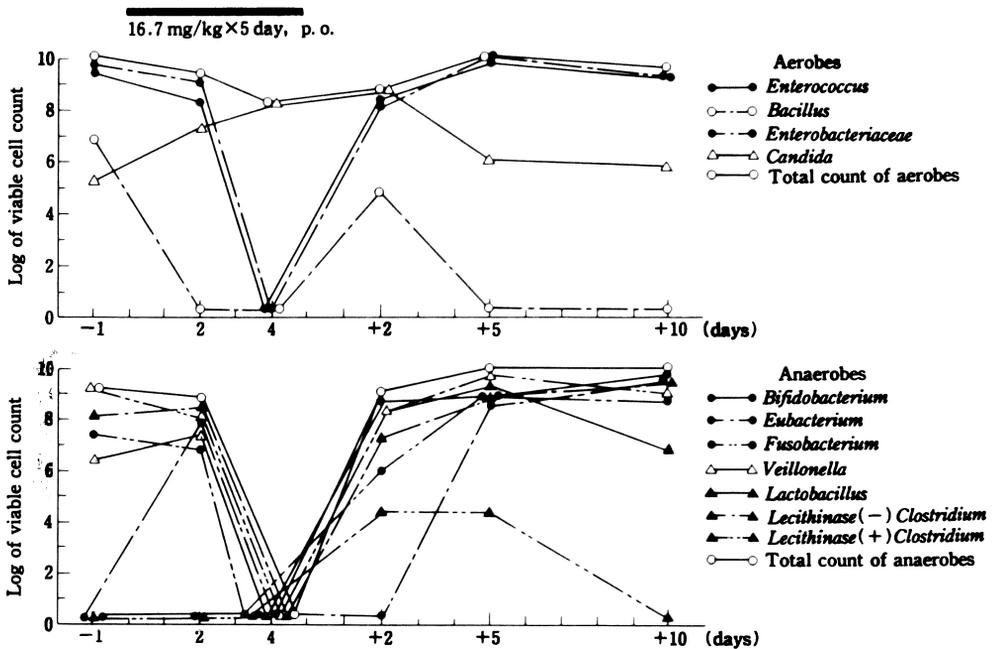


Fig. 4. Changes of viable cells in feces following administration of cefditoren pivoxil (Case 1, 8 y 6 m).

気性菌および嫌気性菌が薬剤投与期間中に減少し、好気性菌総数の軽度の減少と嫌気性菌総数の著明な減少が認められたが、他の症例においては好気性菌総数、嫌気性菌総数に大きな変動は認められなかった。

菌種別の変動をみると、好気性菌の主要菌種である *E. coli* をはじめとする Enterobacteriaceae では、症例 1, 2 で *E. coli* と *Klebsiella pneumoniae* の著明な

減少が、症例 3 で *E. coli* の軽度の減少がそれぞれ認められ、一部の症例で *Enterobacter cloacae* が増加する傾向がみられたが、症例 2 では一過性の変動のみであった。*Klebsiella oxytoca* は投与前および投与中には検出されなかったが、症例 1, 2, 3 において投与終了後に検出された。Enterococci については、症例 2, 4 で *E. faecalis* の減少と *Enterococcus faecium* の増

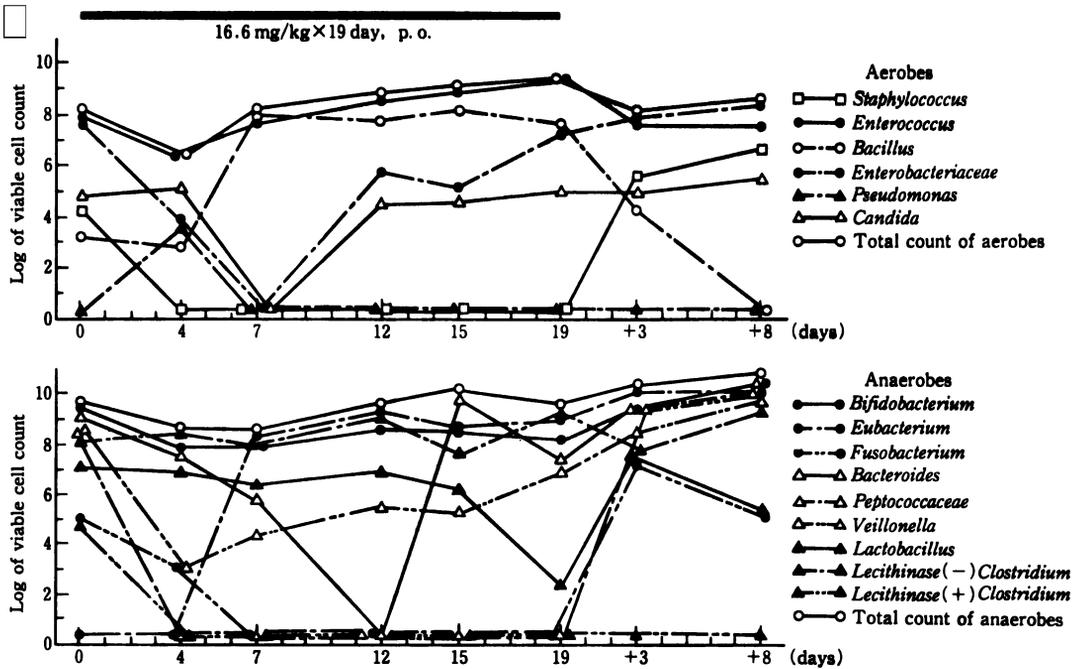


Fig. 5. Changes of viable cells in feces following administration of cefditoren pivoxil (Case 2, 4 y 9 m).

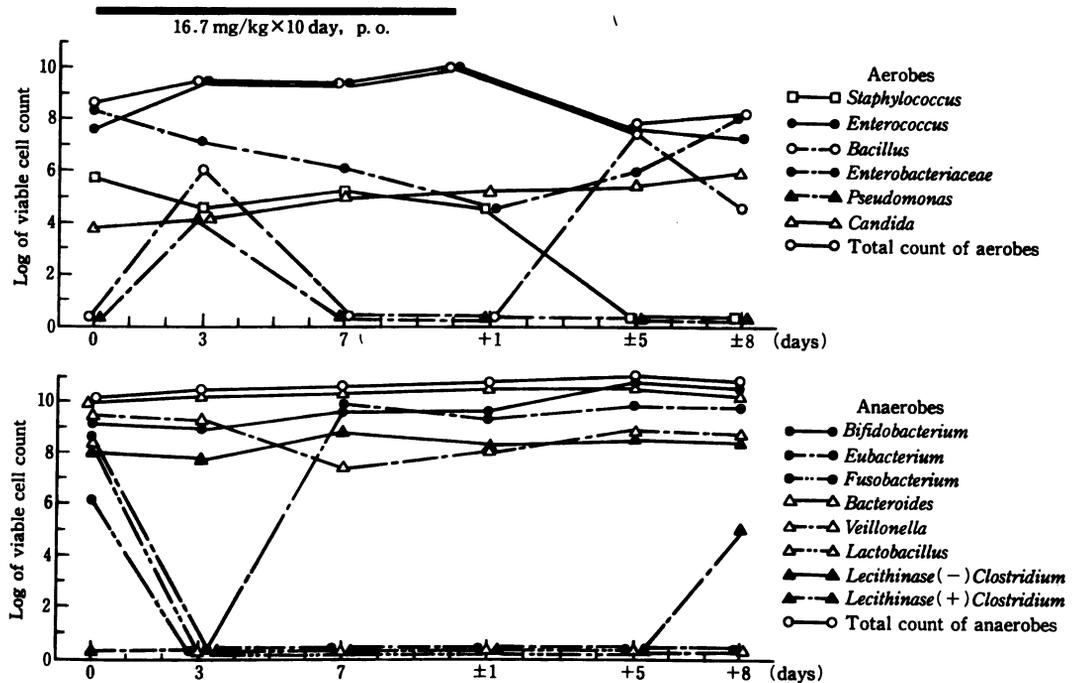


Fig. 6. Changes of viable cells in feces following administration of cefditoren pivoxil (Case 3, 2 y 6 m).

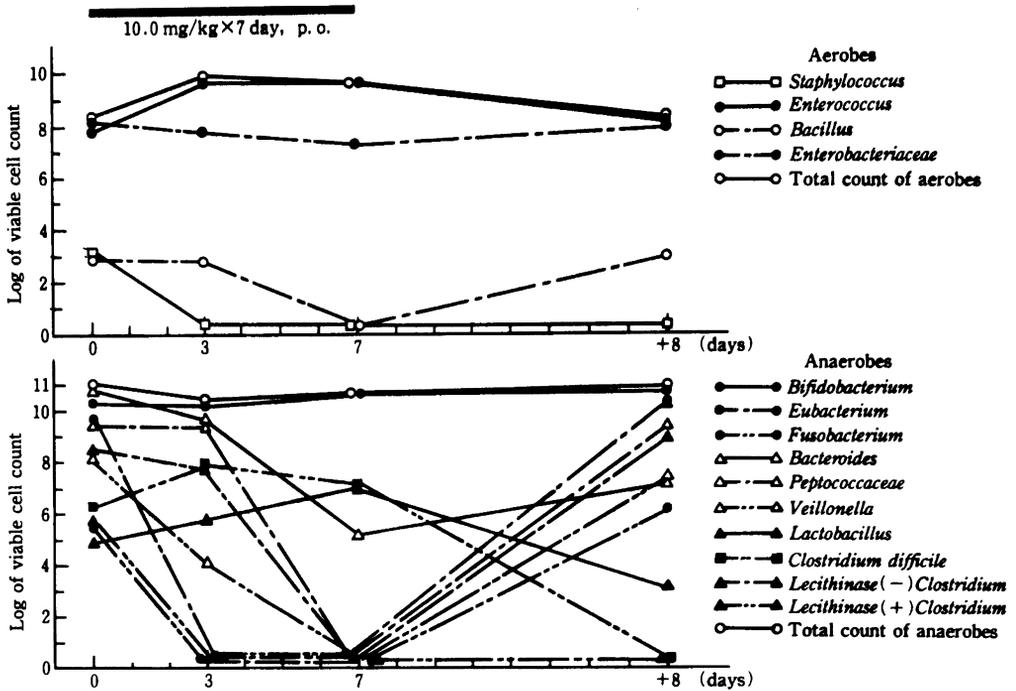


Fig. 7. Changes of viable cells in feces following administration of cefditoren pivoxil (Case 4, 5 y 3 m).

加が、症例3で *E. faecium* の減少と *Enterococcus avium* の増加がみられるなど、菌属内での菌種の変動が認められたが、本菌属全体の菌数は症例1で薬剤投与中に著明な減少が認められた以外には、あまり大きな変動は認められなかった。*Pseudomonas aeruginosa* やその他のブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌は、症例2, 3で投与中に一過性の増加を示したが、優勢菌種とはならなかった。また、真菌に関しては、1, 2, 3で、投与中あるいは投与後に *Candida* が増加する傾向が認められたが、優勢菌種となったのは他の菌種が著明に減少した症例1のみであった。

一方、嫌気性菌では、主要菌種のうち *Bacteroides* が症例2, 4で減少したが、その減少は軽度もしくは一過性であった。*Bifidobacterium* は症例2, 3, 4で検出されたがいずれの症例においても cefditoren pivoxil 粒剤投与前, 中, 後を通じて大きな変動はみられなかった。*Eubacterium* は症例1, 2で投与中および投与後に増加、症例3, 4では投与中に減少するなど一定の傾向が認められなかった。*Peptococcaceae* については症例2, 4で投与中に減少する傾向が認められた。症例1では cefditoren pivoxil 粒剤投与前に

検出された嫌気性菌は *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Clostridium* のみであったが、これらの菌種はいずれも薬剤投与中には検出限界以下に減少した。なお本剤投与中に減少した細菌の多くは、投与終了後比較的速やかに菌数が増加し、回復する傾向が認められた。

C. difficile は症例4の cefditoren pivoxil 粒剤投与前および投与中の糞便のみから分離され、*C. difficile* D-1抗原は症例1, 3, 4で薬剤投与中および投与後の糞便から検出されたが、便性に変化を認めた症例はなく、消化器症状と *C. difficile*, *C. difficile* D-1抗原との間に一定の関係は認められなかった。

(3) 糞便中薬剤濃度および β -lactamase 活性

Cefditoren pivoxil 粒剤投与前, 中, 後の糞便中薬剤濃度および β -lactamase 活性を Tables 4~7 に示した。糞便中薬剤濃度は個体間の差が大きかったが、cefditoren pivoxil は4症例とも糞便中から、検出されず、活性のある cefditoren は3症例で検出され、その濃度は、 $3.78 \mu\text{g/g}$ ~ $1,389 \mu\text{g/g}$ であった。糞便中細菌叢の変動が大きかった症例1では投与2日目 $1,172 \mu\text{g/g}$, 4日目 $1,389 \mu\text{g/g}$ と高濃度の cefditoren

Table 4-1. Fecal microflora, concentration of cefditoren and cefditoren pivoxil and β -lactamase activity in feces before, during and after administration of cefditoren pivoxil (case 1)

| | Day of study | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| | -1 (10/21) | 2 (10/24) | 4 (10/26) | +2 (10/28) | +5 (10/31) | +10 (11/5) |
| Total count of organisms | 1.2×10 ¹⁰ | 2.7×10 ⁹ | 1.6×10 ⁸ | 1.6×10 ⁸ | 2.4×10 ¹⁰ | 2.0×10 ¹⁰ |
| <i>Staphylococcus</i> | | | | | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | | | | | | |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | | | | | | |
| CNS | | | | | | |
| <i>Enterococcus</i> | | | | | | |
| <i>E. faecalis</i> | 3.1×10 ⁸ | 2.1×10 ⁸ | (-) | 2.0×10 ⁸ | 8.8×10 ⁸ | 1.8×10 ⁸ |
| <i>E. faecium</i> | 8.0×10 ⁷ | 1.6×10 ⁸ | (-) | 4.0×10 ⁸ | 8.0×10 ⁸ | 1.6×10 ⁸ |
| <i>E. avium</i> | (-) | (-) | (-) | 2.0×10 ⁸ | 4.0×10 ⁷ | (-) |
| <i>Bacillus</i> | 3.0×10 ⁸ | 5.0×10 ⁷ | (-) | (-) | 4.4×10 ⁷ | 2.4×10 ⁸ |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 6.0×10 ⁸ | (-) | (-) | 6.0×10 ⁸ | (-) | (-) |
| <i>E. coli</i> | 6.4×10 ⁸ | 1.9×10 ⁸ | (-) | 1.5×10 ⁸ | 1.4×10 ¹⁰ | 2.4×10 ⁸ |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 2.6×10 ⁸ | 6.6×10 ⁸ | (-) | (-) | 6.8×10 ⁸ | 1.4×10 ⁸ |
| <i>Citrobacter diversus</i> | 2.0×10 ⁸ | 2.0×10 ⁸ | (-) | 1.0×10 ⁸ | 1.0×10 ⁸ | 6.0×10 ⁷ |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | 6.0×10 ⁸ | (-) |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 2.8×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | 2.0×10 ⁸ | 4.0×10 ⁸ |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.4×10 ⁸ |
| <i>Proteus vulgaris</i> | (-) | (-) | (-) | 1.5×10 ⁸ | (-) | (-) |
| <i>Morganella morganii</i> | 4.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | (-) | 4.0×10 ⁸ |
| <i>Enterobacter</i> sp. | 4.0×10 ⁸ | 8.0×10 ⁸ | (-) | (-) | 3.2×10 ⁸ | 4.0×10 ⁷ |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | (-) | 2.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>Pseudomonas putida</i> | | | | | | |
| <i>Pseudomonas</i> sp. | | | | | | |
| <i>Candida</i> | | | | | | |
| <i>Candida albicans</i> | 1.6×10 ⁵ | 1.8×10 ⁷ | 1.6×10 ⁸ | 2.4×10 ⁸ | 1.4×10 ⁸ | 6.0×10 ⁵ |
| <i>Candida glabrata</i> | 1.6×10 ⁵ | 1.8×10 ⁷ | 1.0×10 ⁸ | (-) | 1.0×10 ⁸ | 6.0×10 ⁵ |
| <i>Candida</i> sp. | (-) | (-) | 6.0×10 ⁷ | 1.1×10 ⁸ | 4.0×10 ⁵ | (-) |
| | (-) | (-) | (-) | 1.3×10 ⁸ | (-) | (-) |
| Total count of aerobes | 9.5×10 ⁸ | 2.1×10 ⁹ | 1.6×10 ⁸ | 6.0×10 ⁸ | 1.4×10 ⁸ | 4.3×10 ⁸ |

Table 4-2. Fecal microflora, concentration of cefditoren and cefditoren pivoxil and β -lactamase activity in feces before, during and after administration of cefditoren pivoxil (case 1)

| | Day of study | | | | | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|--|
| | -1 (10/21) | 2 (10/24) | 4 (10/26) | +2 (10/28) | +5 (10/31) | +10 (11/5) | | |
| <i>Bifidobacterium</i> | (-) | (-) | (-) | 4.0 × 10 ⁸ | 6.0 × 10 ⁸ | 6.6 × 10 ⁸ | | |
| <i>Eubacterium</i> | (-) | 8.0 × 10 ⁷ | (-) | (-) | 4.0 × 10 ⁸ | 3.2 × 10 ⁸ | | |
| <i>Fusobacterium</i> | 3.4 × 10 ⁷ | 6.0 × 10 ⁸ | (-) | 9.4 × 10 ⁸ | 6.0 × 10 ⁸ | 6.0 × 10 ⁸ | | |
| <i>Bacteroides</i> | | | | | | | | |
| <i>B. fragilis</i> | | | | | | | | |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> | | | | | | | | |
| <i>B. distasonis</i> | | | | | | | | |
| <i>B. vulgatus</i> | | | | | | | | |
| <i>Peptococcaceae</i> | | | | | | | | |
| <i>Veillonella</i> | 2.0 × 10 ⁸ | 1.3 × 10 ⁸ | (-) | 3.3 × 10 ⁸ | 5.4 × 10 ⁸ | 1.4 × 10 ⁸ | | |
| <i>Lactobacillus</i> | 3.7 × 10 ⁸ | 2.4 × 10 ⁷ | (-) | 2.8 × 10 ⁸ | 2.2 × 10 ⁸ | 6.0 × 10 ⁸ | | |
| <i>Clostridium difficile</i> | | | | | | | | |
| Lecithinase (-) <i>Clostridium</i> | 1.6 × 10 ⁸ | 4.0 × 10 ⁸ | (-) | 2.4 × 10 ⁷ | 6.0 × 10 ⁸ | 3.8 × 10 ⁸ | | |
| Lecithinase (+) <i>Clostridium</i> | (-) | (-) | (-) | 2.0 × 10 ⁸ | 2.0 × 10 ⁸ | (-) | | |
| Total count of anaerobes | 2.2 × 10 ⁸ | 6.4 × 10 ⁸ | (-) | 1.0 × 10 ⁸ | 9.8 × 10 ⁸ | 1.6 × 10 ⁸ | | |
| Concentration of cefditoren pivoxil in feces (μg/g) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | | |
| Concentration of cefditoren in feces (μg/g) | ND | 1,172 | 1,389 | 40.5 | ND | ND | | |
| β -lactamase activity in feces | + | - | + | + | + | + | | |
| <i>C. difficile</i> D-1 antigen | - | - | + | - | + | ± | | |

ND: not detected

Table 5-1. Fecal microflora, concentration of cefditoren and cefditoren pivoxil and β -lactamase activity in feces before, during and after administration of cefditoren pivoxil (case 2)

| | Day of study | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|--|
| | 0 (10/24) | 4 (10/28) | 7 (10/31) | 12 (11/5) | 15 (11/8) | 19 (11/12) | +3 (11/15) | +8 (11/20) | | |
| Total count of organisms | 5.0×10 ⁸ | 3.7×10 ⁸ | 4.6×10 ⁸ | 4.1×10 ⁸ | 1.8×10 ⁸ | 5.5×10 ⁸ | 2.0×10 ⁸ | 7.7×10 ⁸ | | |
| <i>Staphylococcus</i> | 1.6×10 ⁴ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 3.6×10 ⁵ | 4.0×10 ⁵ | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1.6×10 ⁴ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 3.6×10 ⁵ | 4.0×10 ⁵ | | |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | | | | | | | | | | |
| CNS | | | | | | | | | | |
| <i>Enterococcus</i> | 7.4×10 ⁷ | 2.1×10 ⁸ | 4.4×10 ⁷ | 4.1×10 ⁸ | 8.0×10 ⁸ | 2.6×10 ⁸ | 5.2×10 ⁷ | 5.6×10 ⁷ | | |
| <i>E. faecalis</i> | 4.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 2.0×10 ⁷ | | |
| <i>E. faecium</i> | (-) | 2.0×10 ⁸ | 3.4×10 ⁷ | 4.0×10 ⁸ | 8.0×10 ⁸ | 2.6×10 ⁸ | 4.0×10 ⁸ | 6.0×10 ⁸ | | |
| <i>E. avium</i> | 7.0×10 ⁷ | 1.2×10 ⁸ | 1.0×10 ⁷ | 1.0×10 ⁷ | (-) | (-) | 4.8×10 ⁷ | 3.0×10 ⁷ | | |
| <i>Bacillus</i> | 2.0×10 ⁸ | 6.0×10 ⁸ | 8.0×10 ⁷ | 6.0×10 ⁷ | 1.2×10 ⁸ | 5.0×10 ⁷ | 2.0×10 ⁸ | (-) | | |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 4.6×10 ⁷ | 8.0×10 ⁸ | (-) | 5.2×10 ⁸ | 1.4×10 ⁸ | 1.6×10 ⁷ | 8.3×10 ⁷ | 2.5×10 ⁸ | | |
| <i>E. coli</i> | 4.6×10 ⁷ | 8.0×10 ⁸ | (-) | 2.0×10 ⁸ | (-) | 1.4×10 ⁷ | 5.6×10 ⁷ | 2.4×10 ⁸ | | |
| <i>Citrobacter freundii</i> | | | | | | | | | | |
| <i>Citrobacter diversus</i> | | | | | | | | | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 6.0×10 ⁵ | (-) | | |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.2×10 ⁷ | | |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | (-) | (-) | (-) | 5.0×10 ⁵ | 1.4×10 ⁵ | 2.0×10 ⁸ | 2.6×10 ⁷ | (-) | | |
| <i>Proteus vulgaris</i> | | | | | | | | | | |
| <i>Morganella morganii</i> | | | | | | | | | | |
| <i>Enterobacter</i> sp. | (-) | 4.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | |
| <i>Pseudomonas putida</i> | (-) | 2.0×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | |
| <i>Pseudomonas</i> sp. | 6.0×10 ⁴ | 1.2×10 ⁵ | (-) | 3.0×10 ⁴ | 4.0×10 ⁴ | 1.0×10 ⁵ | 1.0×10 ⁵ | 4.0×10 ⁵ | | |
| <i>Candida</i> | (-) | (-) | (-) | 3.0×10 ⁴ | 4.0×10 ⁴ | 1.0×10 ⁵ | 1.0×10 ⁵ | 4.0×10 ⁵ | | |
| <i>Candida albicans</i> | | | | | | | | | | |
| <i>Candida glabrata</i> | | | | | | | | | | |
| <i>Candida</i> sp. | 6.0×10 ⁴ | 1.2×10 ⁵ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | |
| Total count of aerobes | 1.2×10 ⁸ | 2.2×10 ⁸ | 1.2×10 ⁸ | 4.7×10 ⁸ | 9.2×10 ⁸ | 2.7×10 ⁸ | 1.4×10 ⁸ | 3.1×10 ⁸ | | |

Table 5-2. Fecal microflora, concentration of ceftidoren and ceftidoren pivoxil and β -lactamase activity in feces before, during and after administration of ceftidoren pivoxil (case 2)

| | Day of study | | | | | | | | | |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|----------------------|----------------------|--|--|
| | 0 (10/24) | 4 (10/28) | 7 (10/31) | 12 (11/5) | 15 (11/8) | 19 (11/12) | +3 (11/15) | +8 (11/20) | | |
| <i>Bifidobacterium</i> | 2.9×10^8 | 8.0×10^7 | 6.0×10^7 | 4.0×10^8 | 2.6×10^8 | 1.4×10^8 | 2.6×10^8 | 2.0×10^{10} | | |
| <i>Eubacterium</i> | (-) | (-) | 2.0×10^8 | 2.2×10^8 | 4.0×10^8 | 1.0×10^8 | 1.2×10^8 | 1.0×10^{10} | | |
| <i>Fusobacterium</i> | 1.0×10^8 | 1.4×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | 2.2×10^7 | 1.8×10^8 | | |
| <i>Bacteroides</i> | 1.2×10^8 | 4.0×10^7 | 5.4×10^5 | (-) | 1.7×10^{10} | 2.4×10^7 | 2.6×10^8 | 2.5×10^{10} | | |
| <i>B. fragilis</i> | 4.8×10^7 | (-) | (-) | (-) | 1.6×10^8 | 2.4×10^7 | 2.6×10^8 | 3.8×10^8 | | |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> | 4.0×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.2×10^{10} | | |
| <i>B. distasonis</i> | 2.0×10^8 | 4.0×10^7 | 5.4×10^5 | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.4×10^8 | | |
| <i>B. vulgatus</i> | 6.0×10^8 | (-) | (-) | (-) | 1.5×10^{10} | (-) | (-) | 8.0×10^8 | | |
| <i>Peptococcaceae</i> | 2.6×10^8 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.4×10^{10} | | |
| <i>Veillonella</i> | 2.9×10^8 | 1.4×10^8 | 2.0×10^4 | 2.6×10^8 | 1.2×10^8 | 8.0×10^8 | 2.2×10^8 | 5.2×10^8 | | |
| <i>Lactobacillus</i> | 1.4×10^7 | 8.0×10^8 | 2.3×10^8 | 8.0×10^8 | 1.4×10^8 | 2.4×10^8 | 5.2×10^7 | 2.4×10^8 | | |
| <i>Clostridium difficile</i> | | | | | | | | | | |
| Lectinase (-) <i>Clostridium</i> | 1.4×10^8 | 2.4×10^8 | 7.8×10^7 | 1.0×10^8 | 3.6×10^7 | 1.6×10^8 | 8.0×10^7 | 2.4×10^8 | | |
| Lectinase (+) <i>Clostridium</i> | 6.0×10^4 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | |
| Total count of anaerobes | 4.9×10^8 | 3.7×10^8 | 3.4×10^8 | 3.6×10^8 | 1.7×10^{10} | 2.8×10^8 | 2.0×10^{10} | 7.7×10^{10} | | |
| Concentration of ceftidoren pivoxil in feces ($\mu\text{g/g}$) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | | |
| Concentration of ceftidoren in feces ($\mu\text{g/g}$) | ND | 29.9 | 3.78 | 24.5 | 18.5 | 11.6 | ND | ND | | |
| β -lactamase activity in feces | + | + | + | + | + | + | + | + | | |
| <i>C. difficile</i> D-1 antigen | - | - | - | - | - | - | - | - | | |

ND: not detected

Table 6-1. Fecal microflora, concentration of cefditoren and cefditoren pivoxil and β -lactamase activity in feces before, during and after administration of cefditoren pivoxil (case 3)

| | Day of study | | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| | 0 (1/10) | 3 (1/13) | 7 (1/17) | +1 (1/20) | +5 (1/24) | +8 (1/27) | |
| Total count of organisms | 1.7×10 ¹⁰ | 3.3×10 ¹⁰ | 3.9×10 ¹⁰ | 7.5×10 ¹⁰ | 9.7×10 ¹⁰ | 6.3×10 ¹⁰ | |
| <i>Staphylococcus</i> | 4.8×10 ⁸ | 4.0×10 ⁴ | 1.6×10 ⁶ | 4.0×10 ⁴ | (-) | (-) | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | | | | | | | |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | | | | | | | |
| CNS | | | | | | | |
| <i>Enterococcus</i> | 4.8×10 ⁵ | 4.0×10 ⁴ | 1.6×10 ⁵ | 4.0×10 ⁴ | (-) | (-) | |
| <i>E. faecalis</i> | 4.4×10 ⁷ | 3.6×10 ⁹ | 2.0×10 ⁹ | 1.1×10 ¹⁰ | 4.0×10 ⁷ | 2.1×10 ⁷ | |
| <i>E. faecium</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | 2.0×10 ⁷ | (-) | |
| <i>E. avium</i> | 1.6×10 ⁵ | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.0×10 ⁶ | |
| <i>Bacillus</i> | 4.4×10 ⁷ | 3.6×10 ⁹ | 2.0×10 ⁹ | 1.1×10 ¹⁰ | 2.0×10 ⁷ | 2.0×10 ⁷ | |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | (-) | 9.2×10 ⁵ | (-) | (-) | 3.0×10 ⁷ | 4.0×10 ⁴ | |
| <i>E. coli</i> | 2.2×10 ⁸ | 1.4×10 ⁷ | 1.2×10 ⁶ | 4.0×10 ⁴ | 1.1×10 ⁶ | 1.3×10 ⁶ | |
| <i>Citrobacter freundii</i> | 2.2×10 ⁸ | 1.4×10 ⁷ | 1.2×10 ⁶ | 4.0×10 ⁴ | 2.4×10 ⁵ | 1.3×10 ⁶ | |
| <i>Citrobacter diversus</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | | | |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.6×10 ⁵ | 6.0×10 ⁴ | |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | 7.0×10 ⁵ | (-) | |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | | | | | | | |
| <i>Proteus vulgaris</i> | | | | | | | |
| <i>Morganella morganii</i> | | | | | | | |
| <i>Enterobacter</i> sp. | | | | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | (-) | 1.4×10 ⁴ | (-) | (-) | (-) | (-) | |
| <i>Pseudomonas putida</i> | | | | | | | |
| <i>Pseudomonas</i> sp. | | | | | | | |
| <i>Candida</i> | 6.6×10 ³ | 1.4×10 ⁴ | 1.0×10 ⁵ | 1.6×10 ⁵ | 3.2×10 ⁵ | 1.1×10 ⁶ | |
| <i>Candida albicans</i> | 6.6×10 ³ | 1.4×10 ⁴ | 1.0×10 ⁵ | 1.6×10 ⁵ | 3.2×10 ⁵ | 1.1×10 ⁶ | |
| <i>Candida glabrata</i> | | | | | | | |
| <i>Candida</i> sp. | | | | | | | |
| Total count of aerobes | 2.6×10 ⁸ | 3.6×10 ⁹ | 2.0×10 ⁹ | 1.1×10 ¹⁰ | 7.1×10 ⁷ | 1.5×10 ⁸ | |

Table 6-2. Fecal microflora, concentration of cefditoren and cefditoren pivoxil and β -lactamase activity in feces before, during and after administration of cefditoren pivoxil (case 3)

| | Day of study | | | | | | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--|--|
| | 0 (1/10) | 3 (1/13) | 7 (1/17) | +1 (1/20) | +5 (1/24) | +8 (1/27) | | |
| <i>Bifidobacterium</i> | 1.6×10 ⁸ | 9.2×10 ⁸ | 4.0×10 ⁸ | 5.2×10 ⁸ | 4.6×10 ⁸ | 3.6×10 ⁸ | | |
| <i>Escherichia coli</i> | 4.0×10 ⁸ | (-) | 6.0×10 ⁸ | 2.6×10 ⁸ | 8.0×10 ⁸ | 6.0×10 ⁸ | | |
| <i>Fusobacterium</i> | 1.5×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | |
| <i>Bacteroides</i> | 1.2×10 ⁸ | 2.6×10 ⁸ | 2.6×10 ⁸ | 5.6×10 ⁸ | 4.2×10 ⁸ | 2.0×10 ⁸ | | |
| <i>B. fragilis</i> | 4.0×10 ⁸ | 1.2×10 ⁸ | 1.0×10 ⁸ | 1.0×10 ⁸ | 1.2×10 ⁸ | 1.2×10 ⁸ | | |
| <i>B. thetaioleum</i> | (-) | (-) | (-) | 4.6×10 ⁸ | (-) | 4.0×10 ⁸ | | |
| <i>B. distasonis</i> | 8.0×10 ⁸ | 1.4×10 ⁸ | 1.6×10 ⁸ | (-) | 3.0×10 ⁸ | 4.0×10 ⁸ | | |
| <i>Peptococcaceae</i> | | | | | | | | |
| <i>Veillonella</i> | 2.4×10 ⁸ | 1.8×10 ⁸ | 2.4×10 ⁷ | 1.2×10 ⁸ | 8.0×10 ⁸ | 6.0×10 ⁸ | | |
| <i>Lactobacillus</i> | 2.7×10 ⁸ | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | | |
| <i>Clostridium difficile</i> | | | | | | | | |
| Lectinase (-) <i>Clostridium</i> | 1.4×10 ⁸ | 6.8×10 ⁷ | 6.0×10 ⁸ | 1.6×10 ⁸ | 6.4×10 ⁸ | 5.4×10 ⁸ | | |
| Lectinase (+) <i>Clostridium</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.0×10 ⁸ | | |
| Total count of anaerobes | 1.7×10 ¹⁰ | 2.9×10 ¹⁰ | 3.7×10 ¹⁰ | 6.4×10 ¹⁰ | 9.7×10 ¹⁰ | 6.3×10 ¹⁰ | | |
| Concentration of cefditoren pivoxil in feces (μ g/g) | ND | ND | ND | ND | ND | ND | | |
| Concentration of cefditoren in feces (μ g/g) | ND | 57.9 | 19.1 | 41.6 | ND | ND | | |
| β -lactamase activity in feces | + | + | + | + | + | + | | |
| <i>C. difficile</i> D-1 antigen | - | - | - | + | - | - | | |

ND: not detected

Table 7. Fecal microflora, concentration of cefditoren and cefditoren pivoxil and β -lactamase activity in feces before, during and after administration of cefditoren pivoxil (case 4)

| | | Day of study | | | |
|--|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 0 (3/2) | 3 (3/5) | 7 (3/9) | +8 (3/17) |
| Total count of organisms | | 9.3×10^{10} | 2.4×10^{10} | 4.0×10^{10} | 7.7×10^{10} |
| Aerobes | <i>Staphylococcus</i> | 1.4×10^8 | (-) | (-) | (-) |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> | | | | |
| | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1.4×10^8 | (-) | (-) | (-) |
| | CNS | | | | |
| | <i>Enterococcus</i> | 6.2×10^7 | 5.6×10^8 | 3.6×10^8 | 1.7×10^8 |
| | <i>E. faecalis</i> | 6.0×10^7 | (-) | (-) | 1.4×10^7 |
| | <i>E. faecium</i> | 2.0×10^8 | 5.6×10^8 | 3.6×10^8 | 1.6×10^8 |
| | <i>E. avium</i> | | | | |
| | <i>Bacillus</i> | 8.0×10^8 | 6.0×10^8 | (-) | 1.0×10^8 |
| | <i>Enterobacteriaceae</i> | 1.6×10^8 | 6.0×10^7 | 2.2×10^7 | 1.0×10^8 |
| | <i>E. coli</i> | 1.6×10^8 | 6.0×10^7 | 2.2×10^7 | 1.0×10^8 |
| | <i>Citrobacter freundii</i> | | | | |
| | <i>Citrobacter diversus</i> | | | | |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | | | | |
| | <i>Klebsiella oxytoca</i> | | | | |
| | <i>Enterobacter cloacae</i> | | | | |
| | <i>Proteus vulgaris</i> | | | | |
| | <i>Morganella morganii</i> | | | | |
| | <i>Enterobacter</i> sp. | | | | |
| | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | | | |
| | <i>Pseudomonas putida</i> | | | | |
| | <i>Pseudomonas</i> sp. | | | | |
| | <i>Candida</i> | | | | |
| | <i>Candida albicans</i> | | | | |
| | <i>Candida glabrata</i> | | | | |
| <i>Candida</i> sp. | | | | | |
| Total count of aerobes | | 2.2×10^8 | 5.7×10^8 | 3.6×10^8 | 2.7×10^8 |
| Anaerobes | <i>Bifidobacterium</i> | 2.2×10^{10} | 1.2×10^{10} | 3.6×10^{10} | 5.6×10^{10} |
| | <i>Eubacterium</i> | 5.6×10^8 | (-) | (-) | 1.8×10^{10} |
| | <i>Fusobacterium</i> | 3.2×10^5 | (-) | (-) | 1.2×10^8 |
| | <i>Bacteroides</i> | 6.2×10^{10} | 4.3×10^8 | 1.4×10^8 | 1.3×10^7 |
| | <i>B. fragilis</i> | | | | |
| | <i>B. thetaiotaomicron</i> | | | | |
| | <i>B. distasonis</i> | 6.2×10^{10} | 4.3×10^8 | 1.4×10^8 | 1.3×10^7 |
| | <i>B. vulgatus</i> | | | | |
| | <i>Peptococcaceae</i> | 2.6×10^8 | 2.0×10^8 | (-) | 2.6×10^8 |
| | <i>Veillonella</i> | 1.5×10^8 | 1.1×10^4 | (-) | 2.6×10^7 |
| | <i>Lactobacillus</i> | 8.0×10^4 | 4.8×10^5 | 8.0×10^6 | 1.4×10^8 |
| | <i>Clostridium difficile</i> | 2.0×10^6 | 8.6×10^7 | 1.4×10^7 | (-) |
| | <i>Lecithinase</i> (-) <i>Clostridium</i> | 3.6×10^8 | 6.0×10^7 | (-) | 8.0×10^8 |
| <i>Lecithinase</i> (+) <i>Clostridium</i> | 4.6×10^5 | (-) | (-) | (-) | |
| Total count of anaerobes | | 9.3×10^{10} | 1.8×10^{10} | 3.6×10^{10} | 7.7×10^{10} |
| Concentration of cefditoren pivoxil in feces ($\mu\text{g/g}$) | | ND | ND | ND | ND |
| Concentration of cefditoren in feces ($\mu\text{g/g}$) | | ND | ND | ND | ND |
| β -lactamase activity in feces | | + | + | + | + |
| <i>C. difficile</i> D-1 antigen | | - | † | + | - |

ND: not detected

Table 8. MIC of ceftidoren against isolated bacteria in the feces before, during and after administration of ceftidoren pivoxil

| Case no. | Aerobes | MIC of ceftidoren ($\mu\text{g/ml}$) 10^4 CFU/ml | | | | | | Anaerobes | MIC of ceftidoren ($\mu\text{g/ml}$) 10^4 CFU/ml | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|----------------------------|--|------|------|--------|------|--------------|-----------|--|------|------|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| | | Before | | | During | | | | Before | | | During | | | | | | | | | | |
| | | -1 | 2 | +5 | +2 | +5 | +10 | | After | 0 | 4 | 7 | 12 | 15 | 19 | 0 | 4 | 7 | 12 | 15 | 19 | After |
| 1 | <i>E. faecalis</i> | 50 | 200 | 200 | 50 | 50 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>E. faecium</i> | (-) | (-) | 200 | 200 | 200 | (-) | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>E. avium</i> | 50 | 25 | 25 | 12.5 | 12.5 | 12.5 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>E. coli</i> | 0.10 | 0.39 | (-) | 0.20 | 0.10 | 0.10 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>C. freundii</i> | 0.39 | 400 | 0.78 | 0.10 | 0.78 | 0.78 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>C. diversus</i> | (-) | (-) | (-) | 0.10 | (-) | (-) | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 0.10 | (-) | (-) | 0.10 | 0.10 | 0.10 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>K. oxyloca</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 0.05 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>E. cloacae</i> | (-) | (-) | (-) | 50 | (-) | 0.05 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>P. vulgaris</i> | 0.05 | (-) | (-) | (-) | (-) | ≤ 0.025 | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>M. morgani</i> | 0.05 | 0.10 | (-) | 0.05 | 0.05 | 0.05 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Enterobacter</i> sp. | (-) | 0.10 | (-) | (-) | (-) | (-) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | <i>E. faecalis</i> | 200 | (-) | (-) | (-) | 19 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>E. faecium</i> | (-) | 200 | 200 | 400 | 400 | 400 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>E. avium</i> | 1.56 | 12.5 | 12.5 | 25 | (-) | 3.13 | 3.13 | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>E. coli</i> | 0.20 | 0.20 | (-) | 0.05 | (-) | 0.10 | 0.05 | 0.05 | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 0.20 | (-) | (-) | (-) | (-) | 0.10 | 0.10 | 0.05 | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>K. oxyloca</i> | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 0.05 | 0.05 | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>E. cloacae</i> | (-) | (-) | (-) | 25 | 25 | 25 | 25 | 0.20 | (-) | | | | | | | | | | | | |
| | <i>B. fragilis</i> | 0 | 4 | 7 | 12 | 15 | 19 | 19 | 0 | 4 | 7 | 12 | 15 | 19 | 0 | 4 | 7 | 12 | 15 | 19 | 0 | 4 |
| | <i>B. thetaiotaomicron</i> | 0.78 | (-) | (-) | (-) | (-) | 3.13 | 3.13 | 3.13 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 3.13 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 3.13 | (-) |
| | <i>B. distasonis</i> | 3.13 | (-) | (-) | (-) | (-) | 3.13 | 3.13 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| <i>B. vulgatus</i> | 1.56 | (-) | (-) | (-) | (-) | 50 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 50 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | |
| 3 | <i>E. faecalis</i> | 0 | 3 | 4 | 7 | 7 | 7 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>E. faecium</i> | (-) | (-) | 100 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| | <i>E. avium</i> | 400 | 400 | 200 | (-) | (-) | 100 | 100 | (-) | (-) | (-) | 100 | 100 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| | <i>E. coli</i> | 6.25 | 6.25 | 12.5 | 12.5 | 12.5 | 25 | 25 | (-) | (-) | (-) | 25 | 25 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| | <i>C. freundii</i> | 400 | (-) | (-) | 200 | (-) | 400 | 200 | (-) | (-) | (-) | 200 | 200 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 0.20 | 0.20 | (-) | 0.10 | (-) | 0.10 | 0.20 | 0.10 | 0.20 | 0.39 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| | <i>K. oxyloca</i> | (-) | (-) | 0.10 | (-) | (-) | (-) | 0.10 | (-) | (-) | (-) | (-) | 0.10 | 0.39 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| | <i>E. cloacae</i> | (-) | (-) | 0.39 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 0.05 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| | <i>B. fragilis</i> | 0 | 3 | 4 | 7 | 7 | 7 | 7 | 0 | 3 | 4 | 7 | 7 | 7 | 0 | 3 | 4 | 7 | 7 | 7 | 0 | 3 |
| | <i>B. distasonis</i> | 3.13 | (-) | (-) | (-) | (-) | 3.13 | 3.13 | 3.13 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 3.13 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | 3.13 | (-) |
| <i>B. vulgatus</i> | 6.25 | (-) | (-) | (-) | (-) | 400 | 400 | (-) | (-) | (-) | 400 | 400 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | |
| 4 | <i>E. faecalis</i> | 0 | 3 | 7 | 7 | 7 | 7 | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <i>E. faecium</i> | 6.25 | (-) | (-) | (-) | (-) | 1.56 | 1.56 | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) | (-) |
| | <i>E. coli</i> | 100 | 400 | 200 | 200 | 200 | 400 | 400 | 200 | >400 | >400 | >400 | >400 | >400 | 200 | >400 | >400 | >400 | >400 | >400 | >400 | >400 |
| | | 0.20 | 0.20 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 12.5 | 12.5 | 200 | 200 | (-) | 12.5 | 200 | 200 | 200 | 200 | 200 | (-) | (-) |

enが検出された。

糞便中 β -lactamase活性は症例1の投与2日目の検体を除き、全症例において投与前、中、後を通じてすべて陽性であった。

(4) 糞便由来菌株の薬剤感受性

各症例の糞便中から分離された菌株のうち、腸内細菌叢を構成する主要菌群である *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides*, *C. difficile* につき、cefditorenのMICを測定した成績をTable 8に示した。

Cefditoren pivoxil 粒剤投与中に残存する菌株に対しては比較的高いMICを示す場合が多いようであるが、投与前後におけるcefditorenのMIC値の変化は症例1の *Citrobacter freundii* で $0.39 \mu\text{g/ml} \rightarrow 400 \mu\text{g/ml}$, 症例2の *E. avium* で $1.56 \mu\text{g/ml} \rightarrow 25 \mu\text{g/ml}$, *Bacteroides vulgatus* で $1.56 \mu\text{g/ml} \rightarrow 50 \mu\text{g/ml}$, 症例3の *B. vulgatus* で $6.25 \mu\text{g/ml} \rightarrow 400 \mu\text{g/ml}$, 症例4の *E. faecium* で $100 \mu\text{g/ml} \rightarrow 400 \mu\text{g/ml}$, *Bacteroides distasonis* で $3.13 \mu\text{g/ml} \rightarrow > 400 \mu\text{g/ml}$, *C. difficile* で $6.25 \mu\text{g/ml} \rightarrow 200 \mu\text{g/ml}$ とそれぞれMIC値の増加が認められた以外は、いずれの菌種においても大きな変化は認められなかった。

III. 考 察

Cefditoren pivoxil は明治製菓株式会社で開発された新しいエステル型経口用セフェム系抗生物質で、経口投与ではほとんど吸収されないcefditorenのpivaloyl oxymethylester誘導体である。本剤はそれ自体にはほとんど抗菌活性はないが、内服後腸管から吸収される際に腸管壁のエステラーゼによって加水分解され、体内では抗菌活性を持つcefditorenとして作用する。Cefditorenはoxyiminocephalosporinase以外の各種 β -lactamaseに安定であるため、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有している¹⁷⁾。こうした点から、cefditoren pivoxilが腸内細菌叢に対してどのような影響をおよぼすのか興味を持たれるところである。

E. coli, *E. faecalis*, *B. fragilis*, *B. breve* の4菌種感染マウスを用いた検討では、cefditoren pivoxil 粒剤の投与開始後5日目に、4菌種ともに菌数の減少が認められたが、その程度は投与前から投与4日目までの1/10~1/100程度であり、cefpodoxime proxetilの場合⁹⁾とほぼ同等の成績であった。Cefditoren pivoxil 粒剤を用いて小児臨床例の腸内細菌叢におよぼす影響を検討したところ、1例で主要な好気性菌、嫌気性菌が減少し、好気性菌総数の軽度減少、嫌気性菌総数の著明な減少と、それに伴う真菌の増加が認められた。

しかし、その他の3例では、投与中にEnterobacteriaceaeの減少がみられた以外に主要な好気性菌、嫌気性菌の菌数に大きな変動はなく、ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌や真菌、*C. difficile*が優勢菌種となる症例も認められなかった。また、投与中に減少した細菌は投与終了後比較的速やかに増加し、もとの菌数に回復する傾向が認められた。一方腸内細菌叢の変動と密接な関係があると思われるcefditoren pivoxil 粒剤投与中の糞便中の薬剤濃度に関しては、4例中3例で投与中もしくは投与直後の糞便からcefditorenが検出されたが、腸内細菌叢の変動の大きかった1例で1,172, 1,389 $\mu\text{g/g}$ と高値を示した以外は、3.78~57.9 $\mu\text{g/g}$ と高い値ではなかった。また、各症例の糞便から分離された菌株の本剤に対する薬剤感受性は、*Citrobacter*, *Enterococcus*, *Bacteroides*, *Clostridium*の一部の菌株で、投与中もしくは投与後にMIC値の上昇が認められたが、他の多くの菌株では大きな変動は認められなかった。以上の成績はcefditoren pivoxilを健康成人に投与した場合¹⁸⁾とおおむね類似した成績であり、本剤は他の新経口セフェム剤と同様に小児の腸内細菌叢におよぼす影響の少ない薬剤と考えられる。ただ、中には今回の検討でもみられたように、本剤がエステル型構造を有するプロドラッグであるにもかかわらず、糞便中に活性型のcefditorenが高い濃度で検出され腸内細菌叢が大きく変動する症例もあるので、このような場合には腸内細菌叢の変動に伴う下痢や菌交代に注意する必要がある。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御校閲頂きました慶應義塾大学医学部小児科学教室 松尾宣武教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 南里清一郎: 抗生物質経口投与の腸内細菌叢に及ぼす影響。第一編。Germ-freeマウスを用いた実験的検討。感染症学雑誌54: 766~779, 1980
- 2) 南里清一郎: 抗生物質経口投与の腸内細菌叢に及ぼす影響。第二編。腸内細菌叢の変動と尿路感染症。感染症学雑誌54: 780~788, 1980
- 3) 秋田博伸: 各種抗生物質投与による腸内細菌叢の変動。無菌動物を用いた実験。感染症学雑誌56: 1203~1215, 1982
- 4) 秋田博伸: 各種抗生物質投与による腸内細菌叢の変動。小児科領域にみられる影響について。感染症学雑誌56: 1216~1224, 1982
- 5) 岩田 敏, 横田隆夫, 楠本 裕, 城 裕之, 佐藤吉壮, 秋田博伸, 南里清一郎, 老川忠雄, 石川和夫, 熊谷 昇, 山下行雄, 浅石嵩澄, 草野正一, 砂川慶介, 斉藤伸夫, 石塚祐吾, 市橋保雄: Cefixime (CFIX)

- の腸内細菌叢に及ぼす影響。感染症学雑誌 60: 549~573, 1986
- 6) 岩田 敏, 横田隆夫, 楠本 裕, 城 裕之, 佐藤吉壮, 秋田博伸, 南里清一郎, 老川忠雄, 草野正一, 砂川慶介, 市橋保雄: Cefroxadine dry syrup の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 39: 1967~1974, 1986
 - 7) 岩田 敏, 山田健一郎, 金 慶彰, 横田隆夫, 楠本裕, 佐藤吉壮, 秋田博伸, 南里清一郎, 老川忠雄, 砂川慶介, 市橋保雄: Sultamicillin の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 41: 2012~2034, 1988
 - 8) 岩田 敏, 山田健一郎, 金 慶彰, 横田隆夫, 楠本裕, 佐藤吉壮, 秋田博伸, 南里清一郎, 老川忠雄, 砂川慶介, 市橋保雄: Cefodizime の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 44: 412~425, 1991
 - 9) 岩田 敏, 山田健一郎, 金 慶彰, 横田隆夫, 楠本裕, 佐藤吉壮, 秋田博伸, 南里清一郎, 老川忠雄, 砂川慶介, 市橋保雄: Cefpodoxime proxetil の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. antibiotics 42: 1667~1684, 1989
 - 10) 岩田 敏, 池田昌弘, 磯畑栄一, 金 慶彰, 横田隆夫, 楠本 裕, 佐藤吉壮, 秋田博伸, 老川忠雄, 砂川慶介, 市橋保雄: Norfloxacin の腸内細菌叢に及ぼす影響。Chemotherapy 38: 1206~1215, 1990
 - 11) 岩田 敏, 池田昌弘, 磯畑栄一, 金 慶彰, 横田隆夫, 楠本 裕, 佐藤吉壮, 秋田博伸, 老川忠雄, 砂川慶介, 市橋保雄: Cefpirome の腸内細菌叢に及ぼす影響。Jap. J. Antibiotics 44: 62~83, 1991
 - 12) 光岡知足: 腸内細菌叢の検査手段。感染症学雑誌 45: 406~419, 1971
 - 13) Trexler P C: The use of plastics in the design of isolator systems. Ann. N.Y. Acad. Sci. 78: 29~36, 1959
 - 14) Sasaki S, Onishi M, Nishikawa T, Suzuki R, Maeda R, Takahashi T, Usuda M: Monocontamination with bacteria in the intestines of germ-free mice. Keio J. Med. 19: 87~101, 1970
 - 15) Wagner M: Determination of germ-free status. Ann. N.Y. Acad. Sci. 78: 89~101, 1959
 - 16) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
 - 17) 第39回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム。ME 1207, 東京, 1991
 - 18) 本廣 孝, 半田祥一, 山田秀二, 沖 眞一郎, 津村直幹, 吉永陽一郎, 佐々木宏和, 織田慶子, 荒巻雅史, 川上 晃, 古賀達彦, 阪田保隆, 西山 亨, 富永薫, 山下文雄: ME 1207 のヒト糞便内細菌叢に対する影響。Chemotherapy 40 (S-2): 75~86, 1992

Effect of cefditoren pivoxil on intestinal bacterial flora

Satoshi Iwata and Kazuhiko Kawahara

Department of Pediatrics, Kasumigaura National Hospital, Ibaraki, Japan

Eiichi Isohata, Yoshiaki Kin, Takao Yokota,
Yutaka Kusumoto, Yoshitake Sato, Hironobu Akita,
and Tadao Oikawa

Department of Pediatrics, School of Medicine, Keio University

Keisuke Sunakawa

Department of Pediatrics, The Second Tokyo National Hospital

Yasuo Ichihashi

National Children Hospital

The effect of cefditoren pivoxil, a new oral cephem antibiotic, on intestinal bacterial flora was studied in tetra-contaminated mice and pediatric patients. Cefditoren pivoxil in the granule form was administered in a dose of 15 mg/kg once a day 5 consecutive days to mice infected with *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis* and *Bifidobacterium breve*. The viable fecal bacterial cell count of each of these 4 species was slightly reduced 5 days after starting the drug. Four children (2 males and 2 females, weighing 15.0 to 24.0 kg) with bacterial infections were entered into this pediatric study. Their ages ranged from 2 years 6 months to 8 years 6 month. Cefditoren pivoxil (granules) was administered in doses between 3.33 and 5.56 mg/kg, 3 times a day for 5 to 19 days. Some variations were seen in the fecal bacterial flora of these patients during the period of drug administration. Cell counts of primary aerobes, anaerobes and total anaerobic cells decreased markedly in one patient, but in the remaining three patients the total number of aerobic and anaerobic cells did not change greatly, except for a tendency for the cell counts of Enterobacteriaceae to decrease. Glucose-nonfermentating gram-negative rods tended to increase transiently, but did not become predominant during the period of cefditoren pivoxil administration. *Candida* became predominant in one patient in whom the other bacteria had markedly decreased. In the other three patients, however, *Candida* did not become predominant, although it did tend to increase in two of them during or after treatment. Cefditoren pivoxil was not detected in the feces of any of the patients, but cefditoren, the active form of cefditoren pivoxil, was detected in concentrations ranging from 3.78 to 1,389 $\mu\text{g/g}$ in the feces of three patients during treatment. A high concentration of cefditoren (1,172~1,389 $\mu\text{g/g}$) was detected in the feces of the 8-year-6-month old patient. In this patient primary aerobes and anaerobes decreased markedly. Intestinal bacteria that produce β -lactamase were present in the feces of all the patients. Based on these results, cefditoren pivoxil had relatively little effect on intestinal bacterial flora. Because of individual differences, however, the drug may excreted in the feces in high concentrations, and this would result in changes in intestinal bacterial flora. Consequently, attention must be paid to fecal drug concentrations.