

## 新エステル型経口セファロスポリン系抗菌薬 S-1108 の活性体 S-1006 の嫌気性菌に対する抗菌力

加藤直樹・加藤はる・田中保知  
板東香お里・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\*

新エステル型経口セファロスポリン系抗菌薬 S-1108 の活性体である S-1006 の嫌気性菌に対する抗菌力を他の経口セファロスポリン剤 (cefteram, cefotiam, cefaclor) と比較検討した。S-1006 は参考菌株を用いた検討において幅広い抗菌スペクトラムを示し、多くの菌種に対して  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC であった。しかし、*Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides ovatus*, *Bilophila wadsworthia*, *Eubacterium lentum*, *Clostridium difficile* には MIC が  $25 \mu\text{g/ml}$  以上で抗菌力がやや弱かった。新鮮臨床分離株を用いた検討においては、S-1006 は使用薬剤中最も強い抗菌力を示した。ことに *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Peptostreptococcus* 属, *Clostridium perfringens*, *Mobiluncus* spp., *Gardnerella vaginalis* に対しては MIC<sub>50</sub> は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下で、優れた抗菌力を示した。また、*Bacteroides fragilis* に対する MIC<sub>50</sub> 値は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  で比較的強い抗菌力が認められた。*B. fragilis* の産生するベクターラクタメースに対しては cefteram より不安定で cefaclor よりは安定であった。本剤連続投与によるマウス盲腸内での *C. difficile* の異常増殖実験では、投与終了 1 日目に高菌量の *C. difficile* が検出されたが、7 日目にはほとんど検出されなくなった。

key wads : S-1108, S-1006, 嫌気性菌, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*

S-1108 は塩野義製薬株式会社研究所で新たに合成された経口用セファロスポリン系抗菌薬である。本薬はプロドラッグで、抗菌活性体である S-1006 の 4 位カルボン酸にピバロイルオキシメチルをエステル結合させた化合物である。S-1108 は経口投与されると主に小腸上部から吸収され、腸管壁のエステラーゼにより加水分解され S-1006 になる。活性体の S-1006 の化学名は (+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-pentenamido]-3-carbamoyloxy-methyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo(4.2.0)oct-2-ene-2-carboxylic acid で、分子量は 453.50 である。

今回、S-1006 の嫌気性菌に対する *in vitro* 抗菌力を検討すると同時に、*Bacteroides fragilis* の産生する各種ベクターラクタメースに対する安定性と本薬連続投与によるマウス盲腸内での *Clostridium difficile* の異常増殖の有無を検討した。

### I. 材料と方法

#### 1. 使用薬剤

抗菌薬はすべて力価の明らかなものを用いた。抗菌力の検討には S-1006 の他に、対照薬として cefteram (CFTM, 富山化学), cefotiam (CTM, 武田), cefaclor (CCL, 塩野義) の 3 薬剤を用いた。なお、動物実験においては S-1006 のかわりに S-1108, CFTM のかわりに cefteram pivoxil (CFTM-PI) を用いた。

#### 2. 使用菌株

参考菌株としては当教室保有の嫌気性菌 18 属、61 菌種、65 株および fastidious aerobe の *Gardnerella vaginalis* の 2 株と *Capnocytophaga ochracea* 1 株、新鮮臨床分離株としては嫌気性菌 376 菌株と *G. vaginalis* 23 株を使用した。

#### 3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定方法

MIC の測定は日本化学療法学会の推奨する方法に準じて行った<sup>1)</sup>。ただし、菌株の前培養は Brucella HK RS blood agar (極東製薬) を用いて行ない、接種菌液は Anaerobe broth MIC (Difco) を使用して調整した。MIC の測定用培地は *G. vaginalis* では 5%

\*〒500 岐阜市司町40番地

ヒツジ血液（日本材料センター）および 1% proteose peptone No. 3 (Difco) 添加 Columbia agar (Oxoid), その他の菌種では 5% ヒツジ溶血血液加 Brucella HK 寒天培地（極東製薬）を用いたが、*Clostridium* 属では寒天濃度を 3% にして使用した。

接種菌量は  $10^8$  CFU/ml とした。

培養は嫌気チェンバー（ヒラサワ）内で  $N_2$  82%,  $CO_2$  10%,  $H_2$  8% の環境下で 48 時間行なった。ただし、*Porphyromonas gingivalis* と *Mobiluncus* spp. では 3 日間培養を行なった。

#### 4. *B. fragilis* の産生するベクターラクタメースに対する安定性

菌株は oxyiminocephalosporinase type I 産生菌として GAI 0558, GAI 7955 (cefoxitin 高度耐性株; MIC,  $100 \mu\text{g/ml}$ ), GAI 10150 (ampicillin 高度耐性株; MIC,  $1,600 \mu\text{g/ml}$ ), oxyiminocephalosporinase type II 産生菌として GAI 30144 (imipenem 高度耐性株, MIC,  $100 \mu\text{g/ml}$ ) の合計 4 株を用いた。被験菌株は GAM broth (ニッスイ) で  $37^\circ\text{C}$ , 6 時間嫌気培養後、 $4^\circ\text{C}$  で冷却遠心 ( $7,000 \text{rpm}$ , 15 分) し、集菌した。ついで、超音波にて細胞を破碎後、 $4^\circ\text{C}$  で  $10,000 \text{rpm}$ , 10 分遠心し、その上清を粗酵素液として用いた。ベクターラクタメースによる薬剤の加水分解速度は基質量を  $100 \mu\text{M}$  として分光光度法により測定し、cephaloridine (CER) 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た。

#### 5. 抗菌薬連続投与によるマウス盲腸内での *C. difficile* の異常増殖

マウスは ddY 系、雄、4 週齢、体重約 20 g を各薬剤につき 10 ずつ使用した。薬剤投与量は  $20 \text{mg/kg}$ , 1 日 2 回とし、5 日間連続経口投与した。マウス盲腸内容物中の *C. difficile* の菌数測定は投薬終了後、1 日目と 7 日目に *C. difficile* の選択培地である Cycloserine-cefoxitin mannitol agar (CCMA) 培地を用いて行なった。なお、この定量培養の操作はすべて嫌気チェンバー内で行なった。

## II. 結 果

### 1. 抗菌スペクトラム

参考菌株に対する S-1006 のスペクトラムはグラム陰性桿菌、グラム陰性球菌、グラム陽性球菌、グラム陽性無芽胞桿菌および *Clostridium* 属まで幅広く、多くの菌種に対して  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示した。しかし、indole 陽性の *B. fragilis* group の菌種

である *Bacteroides thetaiotaomicron* と *Bacteroides ovatus*, *Bilophila wodsworthia*, *Eubacterium lentum*, *C. difficile* には MIC が  $25 \mu\text{g/ml}$  以上で抗菌力がやや弱かった (Table 1~4)。

他剤との比較では、S-1006 はほとんどの菌種で比較薬剤を上回る抗菌力を有していた。

ベクターラクタメースを産生することにより各種の  $\beta$ -lactam 剤に高度耐性を示す *B. fragilis* 5 株に対する抗菌力を検討したところ、本剤を含め、使用した薬剤は抗菌力がほとんど認められなかった (Table 5)。

### 2. 培地 pH による MIC の変動

9 菌種 14 株を用いて検討した (Table 6)。S-1006 を含めいづれの薬剤においても、わずかな例を除き、pH の低下にともない MIC も低下した。ことに *B. thetaiotaomicron*, *B. wodsworthia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus magnus* においては pH が 7 から 5 に変わることにより MIC が 16 倍以上低下し、顕著な変動が認められた。

### 3. 新鮮臨床分離株に対する抗菌力

成績は Table 7 に示した。*B. fragilis* に対しては S-1006 の  $MIC_{50}$  (50% の菌株の発育を阻止する薬剤濃度) は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  で、感受性分布のピークも同様に  $3.13 \mu\text{g/ml}$  であった。これは検討薬剤中最も低い値であった。しかし、S-1006 の  $MIC_{90}$  (90% の菌株の発育を阻止する薬剤濃度) は  $100 \mu\text{g/ml}$  と高い値であった。indole 陽性の *B. fragilis* group の菌種である *B. ovatus* および *B. thetaiotaomicron* に対する S-1006 の  $MIC_{50}$  はともに  $50 \mu\text{g/ml}$  で、抗菌力は弱かった。また、imipenem 耐性 *B. fragilis* group の菌に対してはいづれの薬剤もほとんど抗菌力は認められなかった。

*Prevotella bivia* に対しては S-1006 の  $MIC_{50}$  は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  で、最も低い値であった。黒色色素産生菌種の *Prevotella intermedia* と *Porphyromonas gingivalis* に対しては S-1006 の  $MIC_{50}$  はそれぞれ  $3.13 \mu\text{g/ml}$  と  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  で、強い抗菌力が認められた。

グラム陽性球菌の *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *P. magnus* に対しては S-1006 の  $MIC_{50}$  はそれぞれ  $0.39 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.10 \mu\text{g/ml}$ ,  $1.56 \mu\text{g/ml}$  で使用薬剤中最も強い抗菌力であった。S-1006 は *Clostridium* 属のうち、*Clostridium perfringens* に対しては極めて強い抗菌力が認められたが ( $MIC_{50}$ ,  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ ), *C.*

Table 1. Comparative *in vitro* activity of S-1006 and other agents against reference strains of gram-negative anaerobic rods and cocci

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	S-1006	Ceferam	Cefotiam	Cefaclor
<i>Bacteroides</i>				
<i>B. fragilis</i> GAI 5562	3.13	12.5	200	100
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	12.5	25	>200	100
<i>B. fragilis</i> NCTC 10581	3.13	12.5	100	50
<i>B. vulgatus</i> ATCC 8482	0.05	0.10	3.13	12.5
<i>B. distasonis</i> ATCC 8503	0.05	0.10	3.13	100
<i>B. ovatus</i> ATCC 8483	50	50	200	100
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	25	50	100	100
<i>B. uniformis</i> ATCC 8492	1.56	3.13	6.25	12.5
<i>B. eggerthii</i> ATCC 27754	0.05	0.20	0.78	0.39
<i>B. gracilis</i> GAI 10428	0.39	6.25	0.39	3.13
<i>B. ureolyticus</i> NCTC 10941	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.20	0.78
<i>Prevotella</i>				
<i>P. melaninogenica</i> GAI 5490	0.05	0.10	0.20	0.39
<i>P. bivia</i> ATCC 29303	12.5	25	25	200
<i>P. buccae</i> ATCC 33574	0.78	0.78	0.78	1.56
<i>P. corporis</i> GAI 91000	0.20	0.39	0.05	$\leq 0.025$
<i>P. heparinolytica</i> ATCC 35895	0.10	0.39	0.39	0.39
<i>P. intermedia</i> ATCC 25611	0.10	0.20	0.20	0.39
<i>P. oralis</i> ATCC 33269	0.20	0.78	0.39	1.56
<i>P. oris</i> ATCC 33573	0.10	0.78	0.39	0.78
<i>Porphyromonas</i>				
<i>P. asaccharolytica</i> ATCC 25260	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>P. gingivalis</i> ATCC 33277	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>Fusobacterium</i>				
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	0.78	1.56	1.56	0.39
<i>F. varium</i> ATCC 8501	6.25	12.5	25	6.25
<i>F. necrophorum</i> ATCC 25286	0.10	0.10	1.56	0.39
<i>Desulfomonas pigra</i> DSM 749	1.56	6.25	$\leq 0.025$	0.78
<i>Bilophila wadsworthia</i> WAL 7959	25	25	6.25	6.25
<i>Veillonella</i>				
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	0.20	0.39	0.05	0.39
<i>V. atypica</i> ATCC 17748	0.20	0.39	0.10	0.39

Table 2. Comparative *in vitro* activity of S-1006 and other agents against reference strains of gram-positive anaerobic cocci

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	S-1006	Ceferam	Cefotiam	Cefaclor
<i>Peptostreptococcus</i>				
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	0.10	0.20	0.39	0.78
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL 3218	$\leq 0.025$	0.39	0.78	0.78
<i>P. indolicus</i> GAI 0915	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.05	0.10
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	1.56	1.56	6.25	3.13
<i>P. micros</i> VPI 5464-1	0.10	0.39	0.78	0.39
<i>P. prevotii</i> ATCC 9321	0.20	0.78	0.20	3.13
<i>Staphylococcus</i>				
<i>S. saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.20	0.39	0.05	0.20
<i>Streptococcus</i>				
<i>S. constellatus</i> ATCC 27823	0.39	0.78	3.13	3.13
<i>S. intermedius</i> ATCC 27735	0.20	0.20	3.13	1.56
<i>S. parvulus</i> VPI 0546	1.56	0.78	0.78	3.13
<i>Gemella morbillorum</i> ATCC 27824	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.39	$\leq 0.025$

Table 3. Comparative *in vitro* activity of S-1006 and other agents against reference strains of gram-positive anaerobic rods

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	S-1006	Ceferam	Cefotiam	Cefaclor
<i>Propionibacterium</i>				
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	0.39	0.39	1.56	0.78
<i>P. granulosum</i> ATCC 25564	0.20	0.39	0.20	0.78
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 25559	50	100	12.5	100
<i>Mobiluncus</i>				
<i>M. mulieris</i> ATCC 35240	$\leq 0.025$	0.20	0.10	0.39
<i>M. mulieris</i> ATCC 35243	0.05	0.10	0.20	0.78
<i>M. curtisii</i> subsp. <i>curtisii</i> ATCC 35241	0.20	0.39	0.78	0.78
<i>M. curtisii</i> subsp. <i>holmesii</i> ATCC 35242	0.39	0.39	0.78	0.78
<i>Actinomyces odontolyticus</i> GAI 91002	0.10	0.39	0.20	0.78
<i>Clostridium</i>				
<i>C. clostridiiforme</i> NCTC 11224	6.25	12.5	> 200	100
<i>C. difficile</i> GAI 10029	50	100	> 200	12.5
<i>C. perfringens</i> ATCC 13124	$\leq 0.025$	0.39	0.39	0.39
<i>C. ramosum</i> ATCC 25582	0.78	12.5	0.78	12.5
<i>C. septicum</i> ATCC 12464	0.78	3.13	1.56	0.78
<i>C. sordellii</i> ATCC 19401	0.20	0.20	1.56	0.78

Table 4. Comparative *in vitro* activity of S-1006 and other agents against reference strains of *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., and fastidious aerobic bacteria, *Gardnerella vaginalis* and *Capnocytophaga ochracea*

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	S-1006	Cefteram	Cefotiam	Cefaclor
<i>Bifidobacterium</i>				
<i>B. adolescentis</i> JCM 1275	0.20	0.10	0.39	3.13
<i>B. bifidum</i> JCM 1255	0.39	0.39	1.56	3.13
<i>B. breve</i> JCM 1192	0.78	0.78	1.56	12.5
<i>B. longum</i> JCM 1217	0.39	0.78	0.78	6.25
<i>B. pseudolongum</i> JCM 1205	0.10	0.39	0.39	12.5
<i>Lactobacillus</i>				
<i>L. acidophilus</i> JCM 1132	0.78	0.20	6.25	3.13
<i>L. brevis</i> subsp. <i>brevis</i> JCM 1059	12.5	100	50	25
<i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> JCM 1134	1.56	3.13	50	3.13
<i>L. fermentum</i> JCM 1173	6.25	25	50	12.5
<i>L. plantarum</i> JCM 1149	0.20	0.78	25	25
<i>L. reuteri</i> JCM 1112	3.13	25	200	50
<i>L. salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i> JCM 1231	1.56	1.56	50	6.25
<i>Gardnerella</i>				
<i>G. vaginalis</i> NCTC 10915	0.10	0.39	3.13	0.78
<i>G. vaginalis</i> NCTC 10287	0.20	0.39	3.13	0.78
<i>Capnocytophaga ochracea</i> GAI 5586	0.05	0.05	0.78	3.13

Table 5. Antimicrobial activity of S-1006 and other agents against  $\beta$ -lactam-resistant *B. fragilis*

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	S-1006	Cefteram	Cefotiam	Cefaclor
<i>B. fragilis</i> GAI 0558 <sup>a</sup>	200	>200	>200	>200
<i>B. fragilis</i> GAI 7955 <sup>b</sup>	>200	>200	>200	>200
<i>B. fragilis</i> GAI 10150 <sup>c</sup>	200	>200	>200	>200
<i>B. fragilis</i> GAI 30079 <sup>d</sup>	>200	>200	>200	>200
<i>B. fragilis</i> GAI 30144 <sup>e</sup>	>200	>200	>200	>200

<sup>a</sup>MIC of ceftazidime, >200  $\mu\text{g/ml}$  (oxyiminocephalosporinase type I-producer, Classification of Mitsuhashi and Inoue).

<sup>b</sup>MIC of cefoxitin, 100  $\mu\text{g/ml}$  (oxyiminocephalosporinase type I-producer).

<sup>c</sup>MIC of ampicillin, 1600  $\mu\text{g/ml}$  (oxyiminocephalosporinase type I-producer).

<sup>d</sup>MIC of imipenem, 50  $\mu\text{g/ml}$  (oxyiminocephalosporinase type II-producer).

<sup>e</sup>MIC of imipenem, 100  $\mu\text{g/ml}$  (oxyiminocephalosporinase type II-producer).

*difficile* に対しては MIC<sub>90</sub> が 50  $\mu\text{g/ml}$  で、抗菌力はやや弱かった。細菌性陰症との関連が疑われている *Mobiluncus* spp. と *G. vaginalis* に対しては S-1006 は強い抗菌力 (MIC<sub>90</sub> はともに 0.39  $\mu\text{g/ml}$ ) を有し

ていた。

4. *B. fragilis* の産生するペーターラクタメースに対する安定性

GAI 0558 の産生する oxyiminocephalosporinase

Table 6. Effect of medium pH on the *in vitro* activity of S-1006 and other agents against reference strains of anaerobes

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
	S-1006			Cefteram			Cefotiam			Cefaclor		
	pH 5*	pH 6	pH 7	pH 5	pH 6	pH 7	pH 5	pH 6	pH 7	pH 5	pH 6	pH 7
<i>B. fragilis</i> GAI 5562	0.78	3.13	3.13	6.25	12.5	12.5	12.5	50	25	12.5	50	200
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	0.78	3.13	6.25	6.25	12.5	12.5	50	100	100	25	100	200
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	25	100	200	100	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>B. fragilis</i> GAI 30144	25	200	200	100	>200	>200	100	>200	>200	>200	>200	>200
<i>B. fragilis</i> GAI 7955	50	200	200	200	>200	>200	200	>200	>200	200	>200	>200
<i>B. fragilis</i> GAI 10150	50	100	200	200	>200	>200	200	>200	>200	200	>200	>200
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	1.56	25	25	12.5	100	100	25	100	50	6.25	100	200
<i>P. intermedia</i> ATCC 25611	$\leq 0.025$	0.05	0.05	$\leq 0.025$	0.20	0.20	$\leq 0.025$	0.39	0.20	$\leq 0.025$	0.20	0.20
<i>P. oralis</i> ATCC 33269	$\leq 0.025$	0.10	0.05	$\leq 0.025$	0.39	0.39	$\leq 0.025$	1.56	1.56	$\leq 0.025$	0.20	0.20
<i>B. wodsworthia</i> VA 7959	$\leq 0.025$	12.5	12.5	$\leq 0.025$	25	25	$\leq 0.025$	6.25	6.25	$\leq 0.025$	1.56	3.13
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	$\leq 0.025$	0.20	6.25	$\leq 0.025$	0.78	3.13	$\leq 0.025$	0.39	0.39	$\leq 0.025$	0.78	1.56
<i>F. varium</i> ATCC 8501	0.78	0.20	0.20	0.78	0.39	12.5	12.5	12.5	6.25	25	50	100
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	$\leq 0.025$	0.10	0.10	$\leq 0.025$	0.39	0.39	$\leq 0.025$	0.78	0.78	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.10
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	$\leq 0.025$	0.78	0.39	$\leq 0.025$	1.56	1.56	$\leq 0.025$	3.13	3.13	$\leq 0.025$	1.56	3.13

\*The pH of the medium used for susceptibility testing.

Table 7-1. Activity of S-1006 and other agents against clinical isolates of anaerobic bacteria and *Gardnerella vaginalis*

Organism (no. of strains tested)	Agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	50%	90%
<i>Bacteroides fragilis</i> (66)	S-1006	1.56~>200	3.13	100
	Cefteram	3.13~>200	12.5	200
	Cefotiam	6.25~>200	50	>200
	Cefaclor	3.13~>200	200	>200
<i>Bacteroides ovatus</i> (8)	S-1006	25 ~>200	50	>200
	Cefteram	50 ~>200	50	>200
	Cefotiam	100 ~>200	100	>200
	Cefaclor	50 ~>200	200	>200
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (45)	S-1006	12.5 ~>200	50	>200
	Cefteram	25 ~>200	100	>200
	Cefotiam	50 ~>200	100	>200
	Cefaclor	100 ~>200	200	>200
Imipenem-resistant <i>B. fragilis</i> group organisms* (20)	S-1006	1.56~>200	100	>200
	Cefteram	25 ~>200	>200	>200
	Cefotiam	100 ~>200	>200	>200
	Cefaclor	>200	>200	>200

\* *B. fragilis* 10 strains, *B. thetaiotaomicron* 6 strains, *B. distasonis* 4 strains.

Table 7-2. The activity of S-1006 and other agents against clinical isolates of anaerobic bacteria and *Gardnerella vaginalis*

Organism (no. of strains tested)	Agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		Range		50%	90%
<i>Prevotella bivia</i> (51)	S-1006	$\leq 0.025$ ~	25	6.25	12.5
	Cefteram	0.10 ~	100	12.5	50
	Cefotiam	0.78 ~	200	100	200
	Cefaclor	0.10 ~	200	12.5	200
<i>Prevotella intermedia</i> (23)	S-1006	$\leq 0.025$ ~	6.25	0.10	3.13
	Cefteram	0.10 ~	12.5	0.20	3.13
	Cefotiam	$\leq 0.025$ ~	100	0.20	50
	Cefaclor	$\leq 0.025$ ~	200	0.10	3.13
<i>Porphyromonas gingivalis</i> (20)	S-1006	$\leq 0.025$ ~	0.05	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	Cefteram	$\leq 0.025$ ~	0.10	$\leq 0.025$	0.05
	Cefotiam	0.10 ~	0.78	0.20	0.39
	Cefaclor	$\leq 0.025$ ~	0.39	0.20	0.39
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (20)	S-1006	0.05 ~	6.25	0.10	0.39
	Cefteram	0.20 ~	6.25	0.20	0.78
	Cefotiam	0.39 ~	25	0.78	1.56
	Cefaclor	0.20 ~	12.5	0.39	0.78
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (27)	S-1006	$\leq 0.025$ ~	0.10	$\leq 0.025$	0.10
	Cefteram	0.05 ~	0.78	0.20	0.78
	Cefotiam	0.20 ~	1.56	0.78	1.56
	Cefaclor	0.05 ~	1.56	0.10	0.78
<i>Peptostreptococcus magnus</i> (38)	S-1006	0.10 ~	3.13	0.39	1.56
	Cefteram	0.78 ~	6.25	3.13	3.13
	Cefotiam	0.39 ~	3.13	1.56	3.13
	Cefaclor	0.20 ~	3.13	0.78	1.56
<i>Clostridium difficile</i> (26)	S-1006	12.5 ~	50	50	50
	Cefteram	50 ~	>200	100	>200
	Cefotiam	200 ~	>200	>200	>200
	Cefaclor	12.5 ~	100	50	50
<i>Clostridium perfringens</i> (14)	S-1006	$\leq 0.025$ ~	0.05	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	Cefteram	0.05 ~	0.20	0.10	0.20
	Cefotiam	$\leq 0.025$ ~	0.78	0.10	0.20
	Cefaclor	$\leq 0.025$ ~	0.39	0.10	0.39
<i>Mobiluncus</i> spp. (18)	S-1006	$\leq 0.025$ ~	0.78	0.20	0.39
	Cefteram	0.05 ~	1.56	0.39	1.56
	Cefotiam	0.05 ~	1.56	0.78	1.56
	Cefaclor	0.10 ~	1.56	0.78	1.56
<i>Gardnerella vaginalis</i> (23)	S-1006	0.10 ~	3.13	0.20	0.39
	Cefteram	0.20 ~	50	0.78	3.13
	Cefotiam	0.78 ~	25	3.13	6.25
	Cefaclor	0.39 ~	50	3.13	3.13

(CXase) type I に対しては CFTM とほぼ同じような安定度で、CCL よりはるかに安定であった (Table 8)。同じ CXase type I でも GAI 7955 および GAI 10150 株の産生するペーターラクタメースに対しては CFTM より 2-3 倍不安定で、imipenem 高度耐性菌の GAI 30144 株の産生する酵素に対しても CFTM より明らかに不安定であった。しかし、CCL よりは遙かに安定であった。

5. 抗菌薬連続投与によるマウス盲腸内での *C. difficile* の異常増殖 (Table 9)

S-1108 の連続 5 日間の投与により、薬剤投与終了 1 日目においては  $10^7$  CFU/g 以上の高菌数の *C. difficile* が 5 匹すべてに認められたが、投与終了

7 日目においては 5 匹中 1 匹で  $10^2$  CFU/g の菌数を認め、残り 4 匹ではすべて検出限界下であった。対照として用いた CFTM-PI と CCL では、いずれの検討日においても *C. difficile* はほとんど検出されなかった。

### III. 考 察

1980 年以降発見もしくは合成された経口セファロスポリン系抗生物質は cefprozil から ME 1206 まで数えると 10 種類にのぼる。そのうち CTM, CFTM, cefdinir などの 7 種類の薬剤は 7 位の側鎖に aminothiazolyl 基を導入することにより抗菌力の増強が計られている。S-1006 も同様に 7 位側鎖に amino-

Table 8. Relative stability of S-1006 and other cephalosporins against hydrolysis by  $\beta$ -lactamases derived from *B. fragilis*

Source of $\beta$ -lactamase	Type <sup>a</sup>	Relative hydrolysis rate <sup>b</sup>			
		S-1006	Cefteram	Cefaclor	Cephaloridine
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	CXase <sup>c</sup> type I	16.88	15.64	93.69	100.00
<i>B. fragilis</i> GAI 7955	CXase type I	45.71	23.94	94.96	100.00
<i>B. fragilis</i> GAI 10150	CXase type I	23.43	8.92	61.20	100.00
<i>B. fragilis</i> GAI 30144	CXase type II	32.81	13.75	476.66	100.00

<sup>a</sup>Classification of Mitsuhashi and Inoue.

<sup>b</sup>Cephaloridine = 100.

<sup>c</sup>Oxyiminocephalosporinase.

Table 9. Emergence of *Clostridium difficile* in mouse cecum contents after the 5-day administration of S-1108 and other agents

Antimicrobial <sup>a</sup>	Route	Days after completing administration	No. of <i>C. difficile</i> (colony forming units/g of cecum content)							
			< $10^2$	$10^2$	$10^3$	$10^4$	$10^5$	$10^6$	$10^7$	> $10^7$
S-1108	p.o.	1-day								5
		7-day	4	1						
Cefteram-pivoxil	p.o.	1-day	5							
		7-day	5							
Cefaclor	p.o.	1-day	1	4						
		7-day	5							
Control (no drug administration)		1-day	5							
		7-day	5							

<sup>a</sup>Five mice each (ddY strain) received the antimicrobial agents in doses of 20 mg/kg twice a day for 5 days.

thiazolyl 基を持つ化合物として新規に作られ、1980年以前に開発された cephalexin や CCL を上回る優れた抗菌力を有することが期待される。

今回の嫌気性菌に対する抗菌力の検討では比較薬剤として用いた CTM, CFTM, CCL を凌ぐ抗菌力が S-1006 には認められた。新鮮臨床分離株を用いた検討においては *P. intermedia*, *P. gingivalis*, *Peptostreptococcus* 属, *C. perfringens*, *Mobiluncus* spp., *G. vaginalis* に対する本剤の MIC<sub>50</sub> は 0.39 μg/ml 以下, MIC<sub>90</sub> は 3.13 μg/ml 以下で、これらの嫌気性菌にはことに優れた抗菌力を有していた。また、参考菌株を用いた検討も含めて考え合わせると、S-1006 は *Prevotella* 属 (ベクターラクタメースを産生する株の多いことが知られている *P. bivia* には強い抗菌力は認められなかった), *Porphyromonas* 属, *Veillonella* 属, グラム陽性球菌全般, *E. lentum* を除くグラム陽性無芽胞桿菌全般, *C. difficile* を除く *Clostridium* 属全般に比較的強い抗菌力を有するものと言える。

S-1006 は, *B. fragilis* に対しては MIC<sub>50</sub> が 3.13 μg/ml で感受性分布のピークも同様に 3.13 μg/ml であった。この成績は従来の経口セファロsporin 剤と比べかなり抗菌力が強くなっているが、本剤 200 mg 投与時の血中 Cmax は 2 μg/ml あまりで<sup>2)</sup>、臨床効果を期待するにはまだ不十分な抗菌力であると思われる。また、*B. fragilis* の産生するベクターラクタメースに対しては CCL より酵素学的には安定性を増してはいるが、MIC から見るとほとんど抗菌力は認め

られず、ベクターラクタメース高度産生性の *B. fragilis* には本剤の抗菌力は期待できない結果であった。

マスウ盲腸内での *C. difficile* の異常増殖は S-1108 投与終了 1 日目に認められたが、投与終了 7 日目には見られなかった。比較薬剤として用いた CFTM-PI と CCL にはこのような *C. difficile* の増殖は認められなかったが、cefepodoxime proxetil<sup>3)</sup> や cefdinir<sup>4)</sup> では同様な現象が見られている。

以上の結果から S-1006 は *B. fragilis* group の菌種などを除く多くの嫌気性菌には比較的抗菌力が強く、それらの菌種による嫌気性菌感染症には有効である可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) 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): 559~580, 1979
- 2) 由良二郎, 齋藤 篤: 第 40 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. S-1108, 名古屋, 1992
- 3) 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, 1990
- 4) 加藤直樹, 武藤吉徳, 渡辺邦友, 上野一恵: 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. *Chemotherapy* 37 (S-2): 65~76, 1989

The *in vitro* activity of S-1006, the active form of a new oral cephalosporin, S-1108, against anaerobic bacteria

Naoki Kato, Haru Kato, Yasunori Tanaka, Kaori Bandoh,  
Kunitomo Watanabe and Kazue Ueno  
Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine,  
40 Tukasa-machi, Gifu 500, Japan

The *in vitro* activity of S-1006, the active form of a new oral cephalosporin, S-1108, against anaerobic bacteria was compared with other oral cephalosporins, cefteteram, cefotiam, and cefaclor. S-1006 had broad spectrum against reference strains of anaerobes, inhibiting many anaerobic bacterial strains at 6.25  $\mu$ g/ml or less. However, S-1006 showed weak activity against *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides ovatus*, *Bilophila wadsworthia*, *Eubacterium lentum*, and *Clostridium difficile* with MICs of 25  $\mu$ g/ml or more. S-1006 was the most active against fresh clinical isolates. S-1006 exhibited especially strong activity against *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium perfringens*, *Mobiluncus* spp., and *Gardnerella vaginalis*, with MIC<sub>50</sub>s of 0.39  $\mu$ g/ml or less. S-1006 displayed comparatively strong activity against *Bacteroides fragilis*, with an MIC<sub>50</sub> of 3.13  $\mu$ g/ml. S-1006 was more stable than cefaclor and less stable than cefteteram against hydrolysis by  $\beta$ -lactamases derived from *B. fragilis*. A 5-day administration of S-1108 induced the emergence of *C. difficile* in mouse cecum 1 day after completion of administration of the compound, but no or little *C. difficile* was detected 7 days after completion.