

新経口カルバセフェム系抗菌薬loracarbefの ヒト糞便内フローラに及ぼす影響

加藤直樹・加藤はる・田中保知
田中香お里・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*

新カルバセフェム系経口抗菌薬であるloracarbef(LCBF)の連続投与がヒト糞便内フローラに及ぼす影響を検討した。LCBFは成人男性に200mg(6名)もしくは400mg(5名), 1日3回, 7日間投与された。また, コントロールとして抗菌薬を含まないプラセボ群も同時にフローラの検討をした。いずれの投与量においてもLCBFの連続投与は糞便内フローラにほとんど影響をもたらさなかった。すなわち, 糞便内の総菌数には変動がなく, 200mg投与群でレシチナーゼ陽性*Clostridium*属, 400mg投与群で*Fusobacterium*属が一時増加した。また, いずれの投与群でも*Enterococcus*属が増加し, 200mg投与群で*Lactobacillus*属が一過性に減少した。菌種レベルでの検討においては, *Bacteroides fragilis* groupでは明らかな変動は認められず, 一部の被験者で*Escherichia coli*が減少し, *Klebsiella pneumoniae*と*Enterococcus avium*が消失し, 替わって*Enterobacter cloacae*などの他の*Enterobacteriaceae*が出現した。これらのフローラの変化は一過性で, LCBF投与終了3~4週間後には元の状態に復した。*Clostridium difficile*の出現はLCBF投与群で1例ずつ認められた。今回の検討により, LCBFの連続投与はヒト腸内フローラにほとんど影響を与えないものと思われた。

Key words : loracarbef, 腸内フローラ, 嫌気性菌, *Clostridium difficile*, カルバセフェム系抗菌薬

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業株式会社において新規に創製された経口カルバセフェム系抗菌薬である。本抗菌薬は*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*などの好気性グラム陽性球菌, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*などの好気性グラム陰性桿菌および*Propionibacterium acnes*などの嫌気性菌に抗菌力を持つことを特徴とする¹⁾。

本研究においてはLCBFの連続投与がヒトの糞便内細菌フローラに及ぼす影響を2種類の投与量を用いて検討した。

I. 材料と方法

1. 被験者

検討1(1回, 200mg投与)においては健常成人男性9名を対象とし, 6名にLCBFを, 3名に抗菌薬を含まない乳糖を主成分とするプラセボ製剤を投与した。被験者の年齢は20~24歳(平均21.7歳)で, 体重は50~76kg(平均60.7kg)であった。検討2(1回, 400mg投

与)においては健常成人男性7名を対象とし, 5名にLCBFを, 2名にプラセボを投与した。対象の年齢分布は20~26歳(平均22.0歳)で, 体重は54~76kg(平均63.1kg)であった。なお, 本検討は事前に被験者に十分な説明を行い, 試験参加の同意を得て実施した。

2. LCBFの投与

検討1においてはLCBFの200mgを, 検討2においてはLCBFの400mgをそれぞれ1日3回, 7日間連続経口投与した。

3. 糞便検体, 培地および培養

糞便検体は薬剤投与1週間前, 薬剤投与開始後3日目, 薬剤投与終了1日後, 1週間後, 3週間後, 4週間後の計6回採取した。

糞便培養は先の報告に準じた²⁾。すなわち, Table 1に示すごとく目的とする菌の種類に応じて嫌気性菌用には8種類の培地を, 好気性菌用には7種類の培地を, 真菌用には1種類の培地を用い, 採取日と同じ日に嫌気的および好氣的に培養を行った。嫌気培養は嫌気チ

*〒500 岐阜市司町40番地

エンバー (Hirasawa) を用いて 82%N₂, 10%CO₂, 8%H₂の条件下で行った。定量培養に先立ち、糞便はガラスビーズを用いて嫌気性希釈液A³⁾中で懸濁した後、同じく嫌気性希釈液Aで10倍段階希釈した。各培地の培養日数はTable 1に示した。菌数は糞便の乾燥重量あたりのコロニー形成単位(CFU)として求めた。なお、この方法における菌の検出感度は3 log₁₀ CFU/g dry fecesである。

4. 菌の同定

属レベルの同定は各培地ごとにコロニーの形態、染色性状から行った⁴⁾。菌種レベルの同定は、*Bacteroides fragilis* groupと*Fusobacterium*属ではRapID/ANA (アムコ)を、腸内細菌科ではAPI 20E(アスカ純薬)とVitek system GNI card(アムコ)を、*Enterococcus*属ではAPI Strept(アスカ純薬)とVitek system GPI card(アムコ)を用いて行った。

II. 結 果

1. 属および菌群レベルでの影響

LCBFの1回200mg投与群6名、400mg投与群5名およびプラセボ投与群5名(内、3名は200mg投与群と同時に測定し、2名は400mg投与群と同時に測定)に

おける属および菌群レベルでの菌数の平均値をTable 2に示した。

200mg投与群では投与前に比べ投与終了翌日に糞便フローラにほとんど変動は見られなかった。その中で、LCBFの投与中に好気性菌である*Enterococcus*属が4 log CFU/g以上の菌数上昇を示し、その後もやや高い菌数を維持した。しかし、投与終了後のこの*Enterococcus*属の菌数はコントロール群であるプラセボ投与群における同属の菌数と比べると、とくに高い値では無かった。その他、レシチナーゼ陽性*Clostridium*属が投与終了3週間後に一過性にやや高い菌数を示した。また、*Lactobacillus*属が投与終了3および4週間後にやや低い菌数を示したが、コントロール群との比較ではその菌数は1 log CFU/g以内の小さな差であった。

400mg投与群でも同様に菌群、属のレベルではほとんど変動は見られなかった。その中で、LCBF投与開始3日目と投与終了翌日の検体で*Fusobacterium*属と*Enterococcus*属の菌数の上昇が見られたが、いずれもその後の検査では菌数はほぼ元の値に戻っていた。

200mg投与群、400mg投与群およびプラセボ投与コントロール群の代表例を1例ずつそれぞれFig. 1,

Table 1. Media used for the stool culture

Culture for:	Media
Anaerobic bacteria	
All anaerobes	BL agar (Nissui ^a) supplemented with 5% horse blood: nonselective medium
<i>Bacteroides fragilis</i> group	BBE medium (Kyokuto ^b)
<i>Fusobacterium</i> spp.	modified FM agar (Nissui)
<i>Bifidobacterium</i> spp.	BS agar (base: BL agar, Nissui)
<i>Eubacterium</i> spp. and lecithinase-negative <i>Clostridium</i> spp.	Rifampicin-Brucella blood agar (base: Brucella agar, BBL ^c)
Lecithinase-positive <i>Clostridium</i> spp.	CW egg yolk agar (base: CW agar, Nissui)
<i>Clostridium difficile</i>	CCMA medium (Nissui)
Aerobic bacteria	
All aerobes	TSA blood agar (base: TSA, BBL): nonselective medium
<i>Enterobacteriaceae</i>	MacConkey agar (Nissui)
<i>Pseudomonas</i> spp.	NAC agar (Eiken ^d)
<i>Staphylococcus</i> spp.	Staphylococcus No. 110 agar (Nissui)
<i>Enterococcus</i> spp.	EF agar (Nissui)
<i>Lactobacillus</i> spp.	Modified LBS agar (base: LBS agar, BBL)
Yeast	
<i>Candida</i> spp.	Candida GE agar (Nissui)

^aNissui Pharmaceutical Co.

^bKyokuto Pharmaceutical Co.

^cBecton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD., U.S.A.

^dEiken Chemical Co., LTD.

Fig. 2, Fig. 3に示した。

200mg投与例ではLCBFの投与により嫌気性菌の *Megasphaera*属が2 log CFU/g以上大きく減少したが、これらの菌数は薬剤投与終了後まもなく元の菌数にま

で戻った(Fig. 1)。また、レシチナーゼ陽性*Clostridium*属が2 log CFU/g増加し、*Fusobacterium*属の一過性の増加が薬剤投与により認められた。好気性菌では *Enterococcus*属が一時、最優位菌として検出された以

Table 2. Impact of 7-day administration of loracarbef on human fecal flora

Species	Mean bacterial count (log CFU/g of dry feces)														
	200 mg × 3 per day (n=6)						400 mg × 3 per day (n=5)						Placebo (n=5)		
	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 after	Week 3 after	Week 4 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 after	Week 3 after	Week 4 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after
Total anaerobes	10.99±0.62	10.55±0.55	9.63±0.47	10.49±0.67	10.61±0.55	10.23±0.61	10.54±0.28	10.25±0.47	10.71±0.55	10.63±0.20	10.60±0.20	10.81±0.27	10.56±0.23	10.77±0.22	10.61±0.83
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10.18±0.46	9.29±0.45	8.94±0.64	9.47±0.78	9.81±0.74	9.37±0.65	9.95±0.49	8.45±1.64	9.29±0.99	9.96±0.38	10.04±0.47	10.05±0.46	10.07±0.12	9.61±0.54	9.58±0.99
<i>B. fragilis</i> group	10.30±0.62	9.92±0.54	8.65±0.43	9.80±0.66	9.87±0.51	9.58±1.13	10.13±0.45	9.99±0.52	10.40±0.76	10.06±0.51	10.07±0.36	10.34±0.12	9.96±0.36	10.11±0.54	9.78±1.42
<i>Megasphaera</i> spp.	4.89±3.94	4.82±3.90	<3	4.15±4.55	4.11±4.53	<3±4.24	3.13±4.33	<3±4.07	<3	<3	<3±3.61	<3±3.51	3.30±4.55	3.36±4.62	3.12±4.29
<i>Fusobacterium</i> spp.	3.49±3.82	3.52±3.98	3.43±3.77	3.21±3.54	4.23±3.49	4.19±3.45	<3±4.00	5.65±3.61	6.24±3.61	3.93±3.65	3.94±3.68	4.45±4.13	3.24±4.48	3.06±4.26	<3±4.06
<i>Eubacterium</i> and Lecithinase-negative <i>Clostridium</i> spp.	8.01±0.41	8.49±7.21	8.45±0.48	7.63±0.64	8.10±0.57	7.67±1.47	8.43±0.44	7.98±0.59	8.33±0.31	8.04±0.99	7.68±0.43	7.59±1.28	8.44±0.65	8.12±0.62	8.29±0.35
Lecithinase-positive <i>Clostridium</i> spp.	<3±2.37	3.59±2.87	<3±1.96	3.89±2.36	5.05±1.02	3.63±3.05	<3±1.83	<3±2.19	<3±2.80	<3±2.32	<3±1.48	<3	3.94±2.36	3.36±3.24	4.60±2.73
Total aerobes	8.00±0.66	7.49±0.62	8.47±2.88	8.24±0.44	7.43±0.74	7.38±1.02	7.82±0.50	7.77±1.47	8.69±0.82	7.73±0.63	7.14±0.55	8.16±0.75	8.04±0.50	8.45±0.69	7.97±1.14
<i>Enterobacteriaceae</i>	7.37±0.87	7.35±0.73	6.92±0.94	7.44±0.49	7.20±0.68	7.06±0.80	7.69±0.57	7.41±1.49	7.37±1.25	7.31±0.48	6.87±0.85	7.63±0.93	7.85±0.39	8.31±0.72	7.65±1.09
<i>Enterococcus</i> spp.	3.88±3.13	6.27±0.68	8.29±0.43	6.87±1.29	5.58±1.68	5.67±2.18	4.92±2.85	6.87±2.31	8.48±0.38	5.97±3.42	5.51±0.79	4.97±2.90	5.96±1.55	6.05±1.74	6.92±1.08
<i>Pseudomonas</i> spp.	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3±2.40	<3	<3	<3	<3±1.34	<3±1.34
<i>Staphylococcus</i> spp.	<3±1.30	<3±1.22	<3±2.06	<3±2.17	<3±1.55	<3±1.33	<3±1.94	<3±1.65	<3±1.64	<3±1.76	<3±1.34	<3±1.81	<3±1.79	<3±2.02	<3±1.04
<i>Lactobacillus</i> spp.	5.19±2.91	4.63±3.76	4.47±3.37	4.74±3.76	3.84±2.06	3.24±2.81	<3±2.62	3.51±2.10	4.30±2.52	4.38±2.79	3.26±3.08	4.19±2.97	<3±3.26	<3±3.52	3.19±3.13
<i>Candida</i> spp.	2.59±2.08	<3±2.29	<3±3.02	3.17±2.70	3.69±1.98	3.04±2.63	3.16±1.94	3.34±2.01	<3±2.40	2.59±2.39	3.03±2.98	<3±2.59	<3±2.04	<3±2.01	<3±2.23

All values are means ±SE.

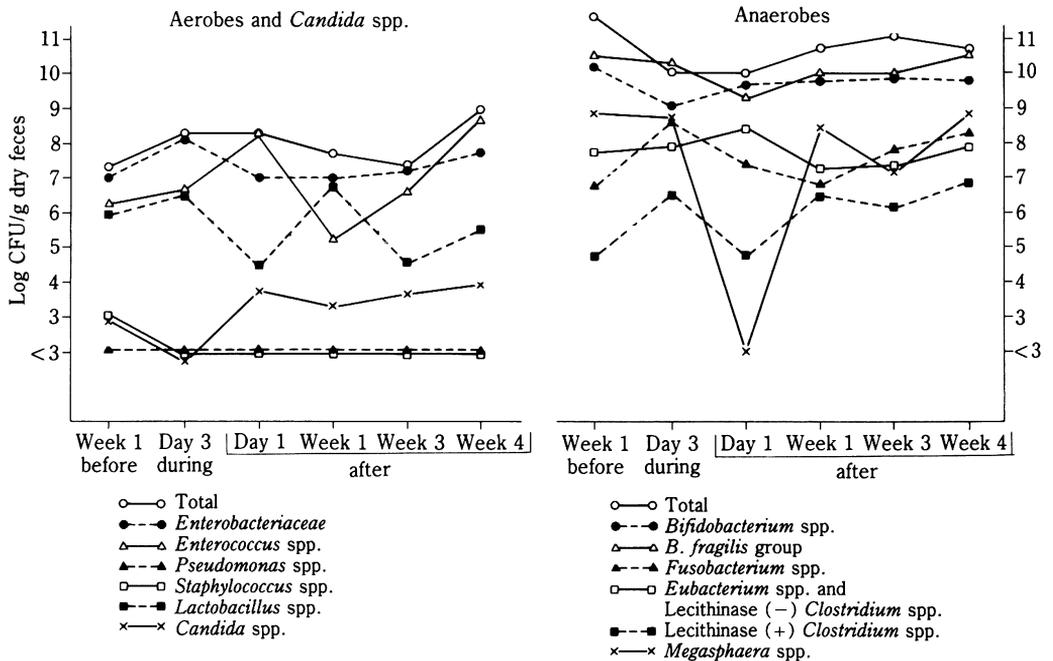


Fig. 1. Impact of 7-day administration of loracarbef on fecal flora of volunteer 4: 200 mg, 3 times per day.

外は大きな変動は認められなかった。

400mg投与例ではLCBFの投与により嫌気性菌の *Bifidobacterium* 属と *Eubacterium*・レシチナーゼ陰性 *Clostridium* 群が減少したのに替わって、*Fusobacterium* 属とレシチナーゼ陽性 *Clostridium* 属が増加していた (Fig. 1)。しかし、これらの菌数変動は薬剤投与終了後間もなくして元に復帰した。好気性菌総菌数は薬剤投与により 2 log CFU/g 近く減少し、*Enterobacteriaceae*, *Lactobacillus* 属, *Enterococcus* 属が減少したが、薬剤投与終了翌日には *Enterococcus* 属が好気性菌の最優位菌として復活し、3週間後には他の菌群も含めほぼ元の菌数に戻った。

プラセボ投与例では変化は認められなかった (Fig. 3)。

2. 400mg投与群およびプラセボ投与群における *B. fragilis* group と *Fusobacterium* 属の菌種別変動

結果はTable 3-1と3-2に示した。コントロールであるプラセボ投与群においてどの被験者、どの検体でも検出された共通の菌種はなかったが、被験者ごとに見ると、3回の検査でいずれも検出された菌種は *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides unifor-*

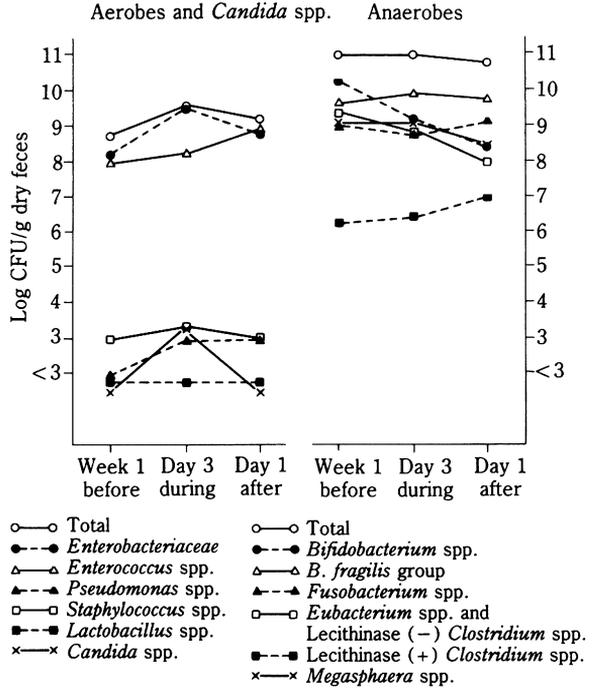


Fig. 3. Fecal flora of volunteer 5 (placebo group).

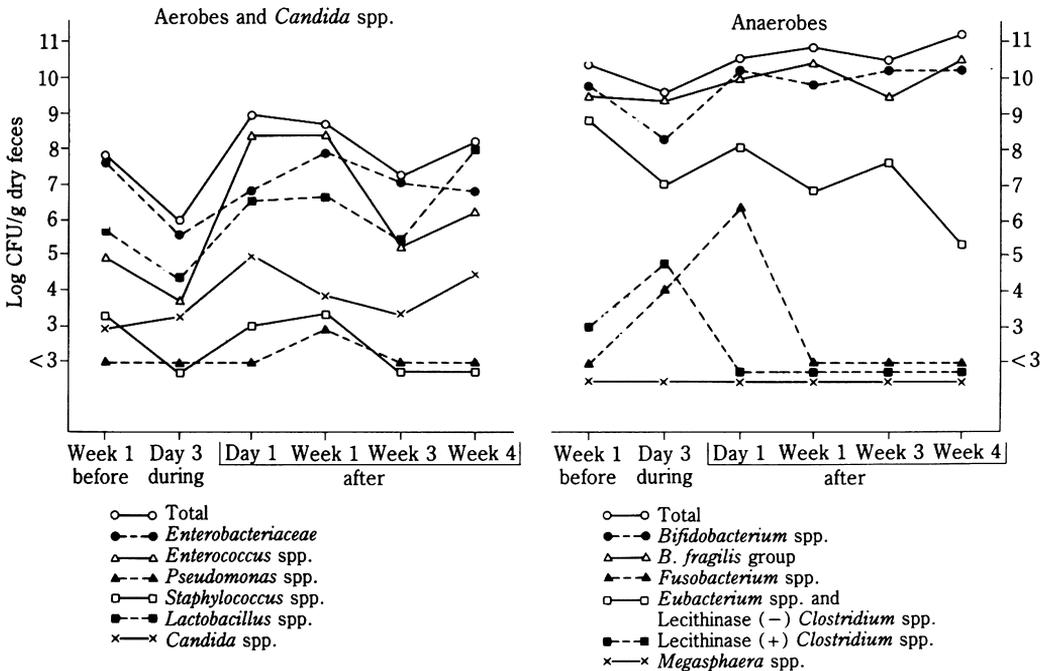


Fig. 2. Impact of 7-day administration of loracarbef on fecal flora of volunteer 4: 400 mg, 3 times per day.

misであった。被験者2においては3回とも検出された菌種はなかった。また、*Fusobacterium*属は1例で検出されたのみで、菌種は3回とも*Fusobacterium varium*であった。

これに対してLCBF投与例ではコントロール群と同様に被験者ごとに検出された菌種は異なったが、検討した5例全例で薬剤投与前、投与中、投与終了後とも検出された菌種がそれぞれあり、それらは*B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. distasonis*, *B. uniformis*であった。

全体としてLCBF投与に関連した菌種の変動に一定の傾向は認められなかった。また、検出された*Fusobacterium*属はすべて*F. varium*であった。

3. 400mg投与群およびプラセボ投与群における *Enterobacteriaceae* と *Enterococcus* 属の菌種別変動

Enterobacteriaceae に関してはプラセボ投与群では

5例中4例で*E. coli*がいずれの検体でも検出され、また、最優位菌であった(Table 4-1, 4-2)。残りの1例は*Klebsiella oxytoca*がいつも検出されたが、3回の検査中1回でのみ最優位菌として検出された。また、1例で*K. pneumoniae*が3回とも検出された。一方、LCBF投与例では5例全例で*E. coli*がいつも検出されたが、一時的な菌数低下が4例でみられた。薬剤投与時および薬剤投与終了直後に*K. pneumoniae*が一過性に検出されなくなった例は3例あり、この時期替って*Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*などが検出された例が4例認められた。

Enterococcus 属に関しては、プラセボ投与例5例中4例で*Enterococcus faecium*がいつもほぼ優位に検出され、*Enterococcus faecalis*は散発的に検出されたのみであった。LCBFの400mg投与例では2例で*E. faecium*が、

Table 3-1. Impact of 7-day administration of 400 mg dosage of loracarbef on human fecal *Bacteroides fragilis* group organisms and *Fusobacterium* spp.

Species	Bacterial count (log CFU/g of dry feces)																																		
	Volunteer 1							Volunteer 2							Volunteer 3							Volunteer 4							Volunteer 5						
	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 after	Week 3 after	Week 4 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 after	Week 3 after	Week 4 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 after	Week 3 after	Week 4 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 after	Week 3 after	Week 4 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 after	Week 3 after	Week 4 after					
<i>Bacteroides</i>																																			
<i>B. fragilis</i>	9.88	8.63		9.18	9.40		10.04	10.34	11.63	8.60	9.76	9.85	10.20	9.38	9.11	10.11	9.58	9.38	8.95	8.53				8.70	9.67	9.64	9.84		10.08	9.83	9.90				
<i>B. vulgatus</i>		8.63		9.36		9.97	10.23				9.58							8.95	9.00	9.94	10.60	9.00	9.97	9.34											
<i>B. distasonis</i>	9.48	8.93	10.23		9.40	9.97				8.60				9.68	9.11			8.48	8.53	9.34							10.18	10.23	9.53	9.30					
<i>B. ovatus</i>			9.38	9.18	9.40		10.23	9.98		8.90	9.76		9.60		8.80	9.42																			
<i>B. thetaiotaomicron</i>			9.38				9.75		10.72	8.30		9.67		10.23	9.11	9.72	9.70	10.28		8.53							9.04								
<i>B. uniformis</i>	9.48	9.11		8.88	10.11	9.36				8.30	9.28	9.97						8.95			9.66	9.18	10.15	9.34	9.96	9.42	9.76	9.83	9.60						
<i>B. eggerthii</i>	9.18				9.70												9.11		8.53	9.66									9.30						
<i>Fusobacterium</i>																																			
<i>F. varium</i>	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	8.38	8.81	7.48	7.48	7.95	6.74	7.60	7.48	5.60	5.30	6.20	<3	4.08	6.45	<3	<3	<3	7.78	8.18	8.45	6.59	6.90	8.08					

Table 3-2. Impact of 7-day administration of placebo on human fecal *Bacteroides fragilis* group organisms and *Fusobacterium* spp.

Species	Bacterial count (log CFU/g of dry feces)														
	Placebo: volunteer 1			Placebo: volunteer 2			Placebo: volunteer 3			Placebo: volunteer 4			Placebo: volunteer 5		
	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after
<i>Bacteroides</i>															
<i>B. fragilis</i>						9.86						8.78	8.30		
<i>B. vulgatus</i>		10.48		9.60			9.60		7.64	9.26	8.60	10.08	9.38	9.72	9.58
<i>B. distasonis</i>			11.23		9.86	8.15	9.11	10.15	8.26	8.78				8.94	
<i>B. ovatus</i>										8.78	8.78	10.68	8.60		8.80
<i>B. thetaiotaomicron</i>					9.86					9.08	8.78	10.38	8.60	8.94	8.80
<i>B. uniformis</i>	10.52	10.18	10.74	9.48		7.30	9.72	10.04		9.08	8.30	10.56			
<i>B. eggerthii</i>				9.00			9.11		8.26				8.60		
<i>Fusobacterium</i>															
<i>F. varium</i>	7.20	6.60	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	9.00	8.70	9.08

2例で*Enterococcus avium*が投与前より検出され、これらの菌は投与中もしくは投与終了後に一時的に陰性になった。これらの菌が陰性の時には、替わって*E. faecalis*もしくは*E. faecalis*と*E. faecium*や*Enterococcus durans*が検出された。

4. *Clostridium difficile*の検出

*C. difficile*はLCBFの200mg投与群の6例中1例、LCBFの400mg投与群の5例中1例で培養陽性であり、*C. difficile*は薬剤投与終了後も菌数は減少したが検出された。しかし、*C. difficile*が検出された被験者に下痢はなく、糞便性状は正常の範囲であった。なお、プ

ラセーボ投与群では*C. difficile*はいずれの検体からも検出されなかった(Table 5)。

Ⅲ. 考 案

カルバセフェム系経口抗菌薬としてはじめて創製されたLCBFは全般にcefaclor(CCL)と似た抗菌力を示す¹⁾。本薬は吸収が良く、投与量の90%以上が尿中に排泄される¹⁾。このことから、糞便内へのLCBFの移行は極めて僅かであると思われる。

今回のLCBF連続投与によるヒト糞便内フローラの変動に関する検討においてはLCBFの投与量を1回200mg、1日3回、7日間投与および1回400mg、1日3

Table 4-1. Impact of 7-day administration of 400 mg dosage of loracarbef on human fecal *Enterobacteriaceae* and *Enterococcus* spp.

Species	Bacterial count (log CFU/g of dry feces)																																		
	Volunteer 1							Volunteer 2							Volunteer 3							Volunteer 4							Volunteer 5						
	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 after	Week 3 after	Week 4 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 after	Week 3 after	Week 4 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 after	Week 3 after	Week 4 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 after	Week 3 after	Week 4 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 after	Week 3 after	Week 4 after					
<i>Escherichia coli</i>	8.28	8.51	6.51	7.40	7.28	8.45	7.11	8.15	7.58	6.04	6.95	8.18	7.18	6.30	5.60	6.77	4.86	8.76	7.70	5.60	6.57	7.60	7.11	6.79	6.92	6.89	8.20	7.08	6.96	6.70					
<i>Citrobacter freundii</i>				6.70			7.89				6.23	6.48					4.98													7.89					
<i>Klebsiella oxytoca</i>				6.20								6.48																							
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7.70		6.90	7.30			7.59			6.23	6.18	7.23					4.86					7.60			5.08	8.59	6.71	5.59	6.40						
<i>Enterobacter aerogenes</i>																														8.20					
<i>Enterobacter cloacae</i>		7.72						8.85	7.58	6.04				6.30	5.00	6.60		7.80								5.99				5.92					
<i>Hafnia alvei</i>									7.58																5.08										
<i>Morganella morganii</i>		8.20	6.51					8.75	7.88																	5.99									
<i>Enterococcus</i>																																			
<i>E. faecalis</i>		8.64	8.43	6.90				9.15						5.30	6.81		4.34					8.43	8.30	5.08	5.64	7.20	8.52	6.32		4.83					
<i>E. faecium</i>			8.04	8.26				8.53	9.30						6.81					5.00	3.78	8.60	7.81		6.00	5.82	6.60	8.70		5.78	4.52				
<i>E. durans</i>																																			
<i>E. avium</i>	7.00				7.51	5.60	6.20	6.54			7.51	6.51	7.40																						

Table 4-2. Impact of 7-day administration of placebo on human fecal *Enterobacteriaceae* and *Enterococcus* spp.

Species	Bacterial count (log UFU/g of dry feces)																
	Placebo: volunteer 1			Placebo: volunteer 2			Placebo: volunteer 3			Placebo: volunteer 4			Placebo: volunteer 5				
	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after	Week 1 before	Day 3 during	Day 1 after		
<i>Escherichia coli</i>	8.20	7.75	7.32	7.36	7.23	6.53	7.62	7.86	6.60	7.60	8.40	8.70			8.95		
<i>Citrobacter freundii</i>			7.20				6.93			7.15	7.38			7.80	8.48	8.26	
<i>Klebsiella oxytoca</i>														8.15	8.48	7.77	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7.26	6.90	6.95		6.93	5.92	7.15	7.08					7.80		8.78	8.38	
<i>Enterobacter aerogenes</i>							6.93			7.08					7.20		
<i>Enterobacter cloacae</i>													7.45			8.95	8.08
<i>Hafnia alvei</i>																	
<i>Morganella morganii</i>																	
<i>Enterococcus</i>																	
<i>E. faecalis</i>	6.69	6.30			3.75					4.30					5.64	8.00	8.43
<i>E. faecium</i>		6.90	6.67	3.92	6.34	5.68	4.48	4.72	5.60	6.26	3.85	6.26	8.00	7.83		8.61	
<i>E. durans</i>				6.08						6.20							
<i>E. avium</i>										4.11							

回、7日間投与の2群と抗菌薬を含まないプラセボ投与群の計3群について検討した。本来、抗菌薬投与がヒトに及ぼす影響を調べる意味では直接腸管内の細菌フローラを検討する必要があるが、方法論的に極めて困難であるため、今回は糞便内の細菌フローラを検討した。ただし、できる限り腸内の状態を反映できるよう、検体は採取後すぐに嫌気状態にして封じた後、冷蔵保存し、その日の内に培養に供した。また、培養検体は空気に直接晒されていない中心部の糞便を用いた。

LCBFの7日間連続投与はいずれの投与量においても全体的に糞便内フローラに軽微な影響しかもたらさなかった。すなわち、糞便内の総菌数に変動はなく、嫌気性菌では200mg投与群でレシチナーゼ陽性*Clostridium*属、400mg投与群で*Fusobacterium*属が一過性に増加した。また、好気性菌ではいずれの投与群でも*Enterococcus*属が増加し、200mg投与群で*Lactobacillus*属が一過性に減少した。菌種レベルでの検討においては、嫌気性菌ではコロニー性状のみで種々菌種を釣菌することが困難であることを考慮に入れなければならないが、*B. fragilis* groupで薬剤投与によると思われる明らかな変動は認められなかった。好気性菌においては一部の被験者で*E. coli*が減少し、*K. pneumoniae*,

*E. avium*が消失し、替わって*E. cloacae*などの他の*Enterobacteriaceae*が出現した。しかし、これらの変動は一次的なもので、薬剤投与終了後にはフローラは元の状態に復した。一方、*C. difficile*はLCBF投与群で1例ずつ認められた。

投与期間や投与量が異なるため単純な比較はできないが、抗菌力が比較的似たCCLでは250mg、1日3回、14日間の投与で*E. coli*とD群ストレプトコッカスはほとんど変動せず、*Bifidobacterium* spp.は6例中2例で検出されなくなったと報告されている⁵⁾。また、*Enterobacteriaceae*の13菌株、*S. aureus* 2株が新たに分離され、*C. difficile*は3例で検出されている。Cefixime (CFIX)の250mg、1日3回、14日間の投与においてはCCLよりは明らかなフローラの変動がみられ、*Enterobacteriaceae*、クロストリジウムなどの減少とそれに替わって、D群ストレプトコッカスの増加が報告されている⁵⁾。また、*C. difficile*は6名中4例で分離されている⁵⁾。これらの成績との比較ではLCBF投与による糞便内フローラの変動はCFIXによる変動に近い成績であった。

以上をまとめると、LCBFの200mgもしくは400mg、1日3回、7日間の投与はヒト腸内フローラにほとんど影響を与えないものと思われた。

Table 5. Isolation of *Clostridium difficile*

Dose of loracarbef	Volunteer	Before treatment	During treatment	On day of post-treatment			
				1d	1w	3w	4w
200 mg	1	—	—	—	—	—	—
	2	—	10 ^{5 a)}	10 ⁵	10 ⁵	—	10 ³
	3	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—
	6	—	—	—	—	—	—
400 mg	1	—	10 ⁵	10 ⁶	—	10 ⁴	10 ⁴
	2	—	—	—	—	—	—
	3	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—
	5	—	—	—	—	—	—
Placebo	1	—	—	—	ND ^{b)}	ND	ND
	2	—	—	—	ND	ND	ND
	3	—	—	—	ND	ND	ND
	4	—	—	—	ND	ND	ND
	5	—	—	—	ND	ND	ND

a) CFU/g of dry feces

b) Not done

文 献

- 1) 大森弘之, 原 耕平: 第40回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。KT3777, 岡山, 1992
- 2) Kato N, Bando K, Muto Y, Watanabe K and Ueno K: Effect of parenteral cefepime on human fecal flora. *Chemotherapy* 39 (S-2): 52 ~ 58, (Tokyo), 1991
- 3) 日本細菌学会教育委員会編: 細菌学技術叢書 3. 嫌気性菌の分離と同定。菜根出版, 東京, 1982
- 4) 光岡知足: 腸内菌の世界。叢文社, 東京, 1980
- 5) Finegold S M, Ingram-Drake L, Gee R, Reinhardt J, Edelstein M A C, MacDonald K and Wexler H: Bowel flora changes in humans receiving cefixime (CL 284, 635) or cefaclor. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 443 ~ 446, 1987

Impact of loracarbef, a new oral carbacephem, on human fecal flora

Naoki Kato, Haru Kato, Yasunori Tanaka, Kaori Tanaka,
Kunitomo Watanabe and Kazue Ueno

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine,
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

The impact of 7-day doses of loracarbef (LCBF), a new oral carbacephem, was studied on human fecal flora. Dosages of 200 mg and 400 mg of LCBF were administered three times daily to 6 healthy adult volunteers and 5 volunteers, respectively. As a control, a placebo was given to 5 volunteers. Little changes in fecal flora was observed in either dosage. Total bacterial counts were not changed. A temporary increase in lecithinase positive *Clostridium* spp. and *Fusobacterium* spp. were seen in 200 mg dosage and 400 mg dosage, respectively. *Enterococcus* spp. was increased in either dosage. *Lactobacillus* spp. was temporarily decreased in 200 mg dosage. No species in the *Bacteroides fragilis* group were influenced. In some volunteers, *Escherichia coli* was somewhat decreased, *Klebsiella pneumoniae* and *Enterococcus avium* were eliminated, and alternative appearances of the family *Enterobacteriaceae* such as *Enterobacter cloacae* were recognized. These changes in fecal flora were temporary, and fecal flora returned to their former levels 3 to 4 weeks after administration. *Clostridium difficile* newly appeared in one volunteer each in the 200 mg administration group and 400 mg administration group. These results suggested that multiple doses of LCBF had little impact on human intestinal flora.