

新経口カルバセフェムloracarbefの嫌気性菌 および好気性菌に対する抗菌作用

渡辺邦友・加藤直樹・武藤吉徳・田中香お里
田中保知・加藤はる・上野一恵
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設*

Carbacephem系の薬剤loracarbef(LCBF)の嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムを32菌種33株を用いて寒天平板希釈法により検討した。また好気性および嫌気性菌の臨床分離株243株に対する抗菌力をも検討した。

LCBFは、*Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides uniformis*のいわゆる*B. fragilis* groupと*Prevotella bivia*, *Clostridium difficile*の7菌種8株を除く、共試した嫌気性菌のすべての菌種の発育を3.13 μ g/mlの濃度で抑制する良好で幅広い抗菌作用を示し、cefaclor(CCL)と類似の抗菌スペクトラムであった。LCBFは新鮮臨床分離株についてもCCLと同程度の優れた抗菌力を示した。特に*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Peptostreptococcus* spp. および*Propionibacterium acnes*に対しCCLよりも優れた成績であった。

またLCBFは*B. fragilis*由来の β -lactamaseの加水分解を受け、その安定性はcefiximeよりは劣るが、CCL, cefazolinと同等かやや優れる成績であった。また、本薬剤の*Bacteroides distasonis*に対する殺菌力はCCLよりも強力であった。本剤の100mg/kgを1日2回5日間経口投与したマウス盲腸内における*C. difficile*の増殖は認められなかった。

Key words : carbacephem, 嫌気性菌, 抗菌作用, β -lactamase

Loracarbef(LCBF)は協和醸酵工業株式会社東京研究所で開発された新しい経口用carbacephemである¹⁾。著者らは本剤の嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムおよび新鮮臨床分離株に対する抗菌力を検討した。また本剤の*Bacteroides fragilis*由来の β -lactamaseに対する安定性およびマウス盲腸内細菌叢への影響についても検討した。

I. 材料および方法

1. 供試菌株

Table 1に示す研究室保存の代表供試菌株およびAmerican Type Culture Collection(ATCC), National Collection of Type Culture(NCTC), Virginia Polytechnic Institute(VPI)由来の嫌気性菌株と当研究室で最近扱った臨床材料から分離した嫌気性菌および好気性菌を用いた。臨床分離の嫌気性菌は、原則としてPRAS II media (Scott Laboratories, Inc.)を用いる生化学的性状とガスクロマトグラフィーによる代謝産物中の低級脂肪酸の分析からVPI manual 第4版に基づき同定した²⁾。一部の菌株はRap ID ANA system(Innovative Di-

agnostic Systems, Inc.)を用いた数値同定とガスクロマトグラフィーによる代謝産物中の低級脂肪酸の分析結果から同定した。好気性菌はAPIシステムを用いて同定した。これらはMIC測定まで20%スキムミルクを保護剤として-80 $^{\circ}$ Cで保存した。

2. 供試験薬剤

LCBFの原末を用いた。対照薬剤としてcefteram pivoxilの活性体cefteram(CFTM), cefixime(CFIX), cefaclor(CCL)を用いた。いずれも力価の明らかなものを用いた。

3. 薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)の測定

寒天平板希釈法によって測定した。寒天平板希釈法は、日本化学療法学会の推奨する方法に準じて行った^{3,4)}。嫌気性菌の抗菌スペクトラムの検討には感受性測定用培地として5%羊血液添加Brucella HK寒天(極東製薬)を、臨床分離株に対するMIC測定には、変法GAM寒天培地(日水製薬)を用いた。好気性菌の感受性測定はMueller Hinton II 寒天培地(BBL)を用いて、ただし*Proteus*など、この培地で遊走性を示す菌種につ

*〒500 岐阜市司町40

いては、寒天を3%になるように添加したMueller Hinton寒天培地を、*Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*の感受性測定用培地にはBrain heart infusion寒天培地(BBL)を基礎培地として作製したチョコレート寒天培地を用いた。

好気性培養およびCO₂培養はすべて24時間培養、嫌気性培養は、anaerobic glove box(Forma社, 平沢製作所)(N₂80%, CO₂10%, H₂10%)で48時間培養を行った。

4. 臨床分離株に対する抗菌作用

1989年当実験施設および附属病院細菌検査室および岐阜県立岐阜病院にて臨床材料から分離同定された次の243菌株を実験に供した。*Staphylococcus aureus* (7株), *Staphylococcus epidermidis* (13株), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (6株), *Streptococcus pneumo-*

niae (21株), *Streptococcus pyogenes* (22株), *Peptostreptococcus* spp. (14株), *Propionibacterium acnes* (22株), *Klebsiella oxytoca* (22株), *Klebsiella pneumoniae* (22株), *Escherichia coli* (21株), *Proteus vulgaris* (7株), *Proteus mirabilis* (21株), *Morganella morganii* (6株), *Providencia rettgeri* (7株), *Neisseria gonorrhoeae* (13株), *Haemophilus influenzae* (19株)を用いた。

5. *B. fragilis*産生のβ-lactamaseに対する安定性

B. fragilis GAI-0558株, GAI-7955株およびGAI-10150の3株を用い、本薬剤の安定性をCCL, CFIXおよびcefazolin(CEZ)を比較薬剤として検討した。被験菌株をGAMブイヨンにて37℃, 4時間嫌気性培養した後、4℃にて遠心分離(5000rpm, 20分)して集菌後、超音波処理にて菌体を破壊し、再び4℃にて遠心分離(12000rpm, 60分)した。この上清を粗酵素液と

Table 1. Antibacterial spectrum of loracarbef and reference antimicrobial agents to anaerobes

Organism	Antimicrobial agents			
	loracarbef	cefaclor	cefteram	cefixime
<i>Bacteroides fragilis</i> GM7000	100	100	12.5	12.5
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI0558	>200	>200	>200	>200
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC8482	3.13	3.13	6.25	3.13
<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC8503	1.56	3.13	0.20	0.10
<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC8483	>200	>200	100	200
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC29741	100	200	100	200
<i>Bacteroides uniformis</i> GAI-5466	50	25	6.25	25
<i>Bacteroides eggerthii</i> ATCC27754	0.78	0.39	1.56	0.10
<i>Prevotella oris</i> ATCC33573	0.10	0.39	0.78	0.39
<i>Prevotella oralis</i> ATCC33269	0.10	0.20	0.78	0.20
<i>Prevotella bivia</i> ATCC29303	12.5	12.5	25	3.13
<i>Prevotella intermedia</i> ATCC25611	0.20	0.20	0.78	0.20
<i>Bacteroides gracilis</i> GAI10428	0.20	0.20	6.25	0.39
<i>Bacteroides ureolyticus</i> NCTC10941	0.20	0.20	≤0.05	≤0.05
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC25586	0.78	1.56	3.13	1.56
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC8501	100	25	12.5	1.56
<i>Veillonella parvula</i> ATCC10790	0.10	≤0.05	0.39	0.78
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC27337	1.56	0.39	0.39	3.13
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> WAL3218	0.78	0.78	0.78	0.78
<i>Peptostreptococcus indolicus</i> GAI-0915	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC29328	1.56	0.78	1.56	12.5
" <i>Streptococcus intermedius</i> ATCC27735"	1.56	1.56	0.20	3.13
<i>Streptococcus parvulus</i> VPI0546	0.20	0.10	0.78	1.56
<i>Staphyrococcus saccharolyticus</i> ATCC14953	≤0.05	≤0.05	0.78	6.25
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC11828	0.39	0.78	0.78	0.78
<i>Propionibacterium granulosum</i> ATCC25564	0.20	0.20	0.39	3.13
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC25559	3.13	6.25	100	>200
<i>Clostridium difficile</i> GAI-10029	12.5	12.5	100	>200
<i>Clostridium histolyticum</i> ATCC19401	≤0.05	≤0.05	≤0.05	0.78
<i>Clostridium sordellii</i> ATCC9714	1.56	0.78	0.20	0.39
<i>Clostridium butyricum</i> ATCC19398	0.39	0.20	6.25	25
<i>Clostridium perfringens</i> GAI5526	0.78	0.20	0.78	6.25
<i>Clostridium septicum</i> ATCC12464	≤0.05	≤0.05	3.13	>200

Inoculum size: 10⁶ cfu/ml

して用いた。 β -lactamase活性はphotometric assayにて測定した。

6. *Bacteroides distasonis*の増殖曲線に及ぼす影響

B. distasonis GAI-5562の増殖に及ぼすLCBFの影響を、CCLを比較薬剤として検討した。*B. distasonis* GAI-5562のBrucella HK血液寒天培地上の集落を用いて、GAMブイオン中に適当な濃度の菌液を作製した。それを薬剤を種々の濃度を含むGAMブイオン中に 10^6 cfu/mlとなるように接種し、2, 4, 6および24時間後の生菌数を測定した。

7. マウス盲腸内細菌叢におよぼす影響

マウスddY, 雄, 体重20g前後を1群5匹として用い検討した。LCBFの100mg/kgを1日2回, 5日間経口投与し, 投与中止1日後および7日後に, 盲腸内容物中の*Clostridium difficile*をCCMA培地(日水製薬)を用い

て定量培養した。対照に経口剤であるCCLを用いた。またこの実験系で薬剤中止直後に*C. difficile*の増殖が見られる薬剤としてcefotaximeを, 中止一週間後に*C. difficile*の異常増殖が見られる薬剤としてcefotetan(いずれも皮下投与)を用いた⁵⁾。

II. 成 績

1. LCBFの嫌気性菌に対する抗菌スペクトラム

LCBFのATCC由来の参考菌株を含む主要嫌気性菌に対する 10^6 cfu/mlおよび 10^8 cfu/ml接種でのMIC値をTable 1および2に示した。 10^6 cfu/mlの接種菌液を使用した検討では, LCBFは*B. fragilis* group (*Bacteroides vulgatus*, *B. distasonis*, *Bacteroides eggerthii*を除く), *Prevotella bivia*, *Fusobacterium varium*および*C. difficile*には, 弱い抗菌作用しか示さなかったが, その他の嫌気性菌の菌種に対して幅広い優れた抗菌作用を示し

Table 2. Antibacterial spectrum of loracarbef and reference antimicrobial agents to anaerobes

Organism	Antimicrobial agents			
	loracarbef	cefaclor	cefteram	cefixime
<i>Bacteroides fragilis</i> GM7000	200	200	50	100
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI0558	>200	>200	>200	>200
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC8482	12.5	12.5	25	12.5
<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC8503	3.13	3.13	0.39	0.78
<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC8483	>200	>200	200	200
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC29741	>200	>200	>200	>200
<i>Bacteroides uniformis</i> GAI-5466	200	>200	50	100
<i>Bacteroides eggerthii</i> ATCC27754	0.78	0.78	6.25	1.56
<i>Prevotella oris</i> ATCC33573	0.39	0.39	0.78	0.20
<i>Prevotella oralis</i> ATCC33269	0.20	0.39	0.78	0.20
<i>Prevotella bivia</i> ATCC29303	100	50	100	50
<i>Prevotella intermedia</i> ATCC25611	0.78	0.20	0.78	0.78
<i>Bacteroides gracilis</i> GAI10428	0.39	12.5	50	200
<i>Bacteroides ureolyticus</i> NCTC10941	0.20	0.39	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC25586	1.56	3.13	6.25	3.13
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC8501	200	50	25	25
<i>Veillonella parvula</i> ATCC10790	0.20	0.10	0.39	0.78
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC27337	3.13	1.56	0.39	3.13
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> WAL3218	1.56	0.78	1.56	1.56
<i>Peptostreptococcus indolicus</i> GAI0915	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC29328	3.13	1.56	3.13	12.5
" <i>Streptococcus intermedius</i> ATCC27335"	3.13	1.56	0.20	3.13
<i>Streptococcus parvulus</i> VPI0546	0.20	0.10	0.78	1.56
<i>Staphyrococcus saccharolyticus</i> ATCC14953	0.10	0.10	0.78	6.25
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC11828	0.39	0.78	0.78	1.56
<i>Propionibacterium granulosum</i> ATCC25564	0.20	0.20	0.39	3.13
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC25559	3.13	6.25	100	>200
<i>Clostridium difficile</i> GAI-10029	50	50	200	>200
<i>Clostridium histolyticum</i> ATCC19401	0.39	0.20	0.78	1.56
<i>Clostridium sordellii</i> ATCC9714	1.56	0.78	0.39	0.39
<i>Clostridium butyricum</i> ATCC19398	0.78	1.56	25	100
<i>Clostridium perfringens</i> GAI5526	3.13	0.78	3.13	6.25
<i>Clostridium septicum</i> ATCC12464	≤ 0.05	0.10	6.25	>200

Inoculum size: 10^8 cfu/ml

Table 3-1. Antimicrobial activity of loracarbef and reference antimicrobial agents against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			Range
		50%	80%	90%	
<i>Staphylococcus aureus</i> (7)	loracarbef	3.13	100	200	1.56 ~ 200
	cefaclor	3.13	100	200	1.56 ~ 200
	cefteram	3.13	100	>200	3.13 ~ >200
	cefixime	12.5	200	>200	12.5 ~ 200
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (13)	loracarbef	0.78	25	25	0.78 ~ 50
	cefaclor	1.56	25	25	0.78 ~ 25
	cefteram	1.56	50	100	0.39 ~ 200
	cefixime	12.5	200	200	1.56 ~ >200
<i>Moraxella catarrhalis</i> (6)	loracarbef	0.78	0.78	6.25	0.39 ~ 6.25
	cefaclor	0.78	0.78	6.25	0.39 ~ 6.25
	cefteram	0.1	1.56	1.56	\leq 0.05 ~ 1.56
	cefixime	0.1	0.2	0.39	\leq 0.05 ~ 0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (21)	loracarbef	0.78	1.56	1.56	0.78 ~ 1.56
	cefaclor	0.39	0.78	0.78	0.39 ~ 0.78
	cefteram	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05 ~ 0.1
	cefixime	0.2	0.2	0.39	\leq 0.05 ~ 1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> (22)	loracarbef	0.1	0.2	0.2	0.1 ~ 0.2
	cefaclor	0.1	0.2	0.39	0.1 ~ 0.39
	cefteram	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05
	cefixime	\leq 0.05	0.1	0.2	\leq 0.05 ~ 0.2
<i>Peptostreptococcus</i> spp. (14)	loracarbef	0.78	1.56	3.13	\leq 0.05 ~ 3.13
	cefaclor	3.13	12.5	25	0.2 ~ 100?
	cefteram	0.39	0.78	1.56	0.10 ~ 3.13
	cefixime	0.39	3.13	25	0.39 ~ 50
<i>Propionibacterium acnes</i> (22)	loracarbef	\leq 0.05	\leq 0.05	0.1	\leq 0.05 ~ 0.1
	cefaclor	0.78	0.78	0.78	0.2 ~ 1.56
	cefteram	\leq 0.05	0.1	0.1	\leq 0.05 ~ 0.1
	cefixime	0.2	0.2	0.2	\leq 0.05 ~ 0.2
<i>Klebsiella oxytoca</i> (22)	loracarbef	0.39	0.78	0.78	0.39 ~ 1.56
	cefaclor	0.39	0.78	0.78	0.39 ~ 1.56
	cefteram	0.1	0.1	0.2	0.1 ~ 1.56
	cefixime	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05 ~ 0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (22)	loracarbef	0.39	0.39	0.78	0.39 ~ 3.13
	cefaclor	0.78	0.78	1.56	0.39 ~ 12.5
	cefteram	0.2	0.2	0.2	0.1 ~ 0.39
	cefixime	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05 ~ 0.2
<i>Escherichia coli</i> (21)	loracarbef	0.78	0.78	1.56	0.39 ~ 50
	cefaclor	1.56	1.56	3.13	0.78 ~ 200
	cefteram	0.20	0.20	0.39	0.1 ~ 6.25
	cefixime	0.20	0.39	0.78	\leq 0.05 ~ 100
<i>Proteus vulgaris</i> (7)	loracarbef	>200	>200	>200	>200
	cefaclor	>200	>200	>200	200 ~ >200
	cefteram	0.2	1.56	1.56	0.1 ~ 1.56
	cefixime	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05
<i>Proteus mirabilis</i> (21)	loracarbef	3.13	3.13	3.13	1.56 ~ 3.13
	cefaclor	1.56	1.56	1.56	1.56 ~ 6.25
	cefteram	0.1	0.1	0.1	\leq 0.05 ~ 0.1
	cefixime	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05
<i>Morganella morganii</i> (6)	loracarbef	200	200	200	50 ~ 200
	cefaclor	>200	>200	>200	100 ~ >200
	cefteram	0.39	1.56	6.25	0.1 ~ 6.25
	cefixime	1.56	12.5	12.5	0.2 ~ 12.5

Table 3-2. Antimicrobial activity of loracarbef and reference antimicrobial agents against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			Range
		50%	80%	90%	
<i>Providencia rettgeri</i> (7)	loracarbef	200	>200	>200	1.56 ~ >200
	cefaclor	>200	>200	>200	1.56 ~ >200
	cefteram	0.2	1.56	1.56	\leq 0.05 ~ 1.56
	cefixime	\leq 0.05	0.1	0.2	\leq 0.05 ~ 0.2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (13)	loracarbef	0.78	3.13	6.25	0.39 ~ 6.25
	cefaclor	1.56	6.25	6.25	0.39 ~ 6.25
	cefteram	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05
	cefixime	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05
<i>Haemophilus influenzae</i> (19)	loracarbef	1.56	1.56	3.13	0.78 ~ 3.13
	cefaclor	1.56	1.56	3.13	0.78 ~ 3.13
	cefteram	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05
	cefixime	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05	\leq 0.05

Table 4. Stability of loracarbef, cefaclor, cefixime and cefazolin against *Bacteroides fragilis* β -lactamase

Drug	Activity ($\mu\text{mol/min/mg}$ of protein)		
	0558	7955	10150
Loracarbef	0.537	0.196	0.184
Cefaclor	0.965	0.238	0.463
Cefixime	0.231	0.079	0.043
Cefazolin	0.612	0.362	0.905

た。その嫌気性菌に対する抗菌作用はCCLとほぼ同等であった。*B. fragilis*に対する抗菌作用はCFTMやCFIXよりやや劣った。

10^6cfu/ml 接種の成績は、 10^6cfu/ml 接種での成績より、2~4倍耐性を示す傾向を示した。特に β -lactamaseを産生する菌種である*B. fragilis* group, *P. bivia*では、4~8倍以上と顕著に耐性側にシフトした。

2. 臨床分離株に対する抗菌作用

新鮮臨床分離株を用いてLCBFの抗菌作用を検討した。 10^6cfu/ml 接種の成績をTable 3-1, 3-2に示した。CCLと同様の抗菌スペクトルを示した。すなわち*S. aureus*, *S. epidermidis*, *M. (B.) catarrhalis*, *S. pyogenes*に対してはCCLと全く同程度の抗菌力を示した。*Peptostreptococcus* spp., *P. acnes*に対してはCCLより優れた抗菌作用を示した。*K. oxytoca*にはCCLと同程度、*K. pneumoniae*, *E. coli*に対してはCCLよりやや優れ、*P. mirabilis*にはCCLよりやや劣る成績であった。また*P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. rettgeri*にはCCLと同様に抗菌作用を示さなかった。*N. gonorrhoeae*には、CCLより1管優れ、*H. influenzae*にはCCLと同等の抗菌力であった。

3. LCBFの*B. fragilis*由来 β -lactamaseに対する安定

性

LCBFは、*B. fragilis* GAI-0558, GAI-7955およびGAI-10150由来の β -lactamaseに対し加水分解を受けた。LCBFは*B. fragilis*の産生する β -lactamaseに対し、CFIXより不安定で、CCLおよびCEZとほぼ同程度の安定性であった(Table 4)。

4. LCBFの*B. distasonis* GAI-5562の増殖曲線に及ぼす影響

LCBFは、*B. distasonis* GAI-5562に対し、MIC以上の濃度で殺菌的に作用した。さらにLCBFの1/2MIC濃度でも薬剤接触後6時間以後に殺菌的に働くことが知られ、対照に用いたCCLより優れた。LCBFおよびCCLのこの菌株に対するMICは、いずれも $12.5\mu\text{g/ml}$ 、そしてMBCは25および $200\mu\text{g/ml}$ であった(Fig. 1)。

5. LCBFのマウス盲腸内細菌叢に及ぼす影響

LCBFのマウス盲腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。LCBFはCCLと同様に投薬中止1日後あるいは中止7日後の盲腸内容物中の*C. difficile*の増殖を誘導しなかった(Table 5)。

Ⅲ. 考 察

LCBFは、新しく開発された経口carbacephemである^{1,6,7)}。Carbacephem系の薬剤としては本薬剤が世界

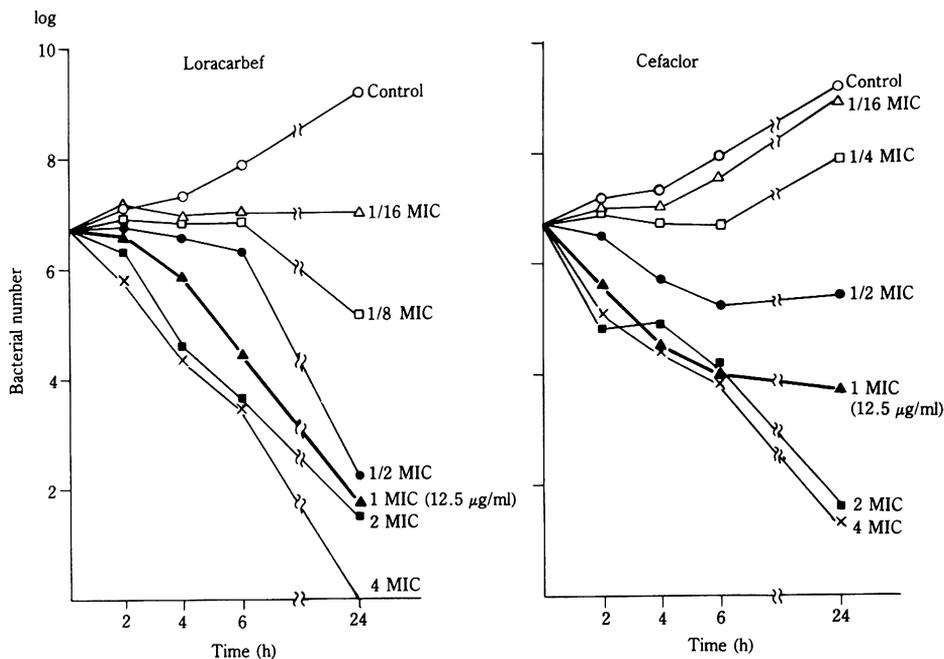


Fig. 1. Bactericidal kinetics of loracarbef against *Bacteroides distasonis* GAI-5562.

Table 5. Emergence of *Clostridium difficile* in mouse caecum contents after 5 days dosing with loracarbef and other agents

Antimicrobial*	Route	Days after completing administration	No. of <i>Clostridium difficile</i> (colony forming units/g of caecum content)						
			<10 ²	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷
Loracarbef	p.o.	1-day	5						
		7-day	5						
Cefaclor	p.o.	1-day	5						
		7-day	5						
Cefotaxime	s.c.	1-day		2		1		1	1
		7-day	3	2					
Cefotetan	s.c.	1-day	5						
		7-day	2			1	2		
Control (no drug)		1-day	5						
		7-day	5						

*Five mice (ddY strain) received each antimicrobial at a dose of 100 mg/kg twice a day for 5 days.

で初めての臨床的利用が可能である物質であり、この物質が嫌気性菌に対しどのような抗菌スペクトラムを示すのかは興味ある点である。著者らは、LCBFの32菌種33株と幅広い範囲の嫌気性菌に対する*in vitro* 抗菌作用を既存の経口cephemと比較検討した。LCBFの嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムは*B. fragilis* group, *P. bivia*および*C. difficile*に対しては25 µg/ml以上の比較的高いMICを示したが、その他の菌種には、

6.25 µg/ml以下と優れたMICを示した。その抗菌スペクトラムはCCLのそれと非常に類似していた。Satoらは本薬剤が*B. fragilis* groupには十分な抗菌作用を示さないが、嫌気性球菌には十分すぐれた抗菌作用を示すことを少数株を用いて既に報告した⁶⁾。著者らの研究は、*Peptostreptococcus* spp.のみならず*Prevotella* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Veillonella parvula*など主に横隔膜より上部の嫌気性菌感染症から分離されること

が多い菌種に対しても強い抗菌作用を有していること、また表在性化膿性疾患より分離される*P. acnes*に対しても強い抗菌作用を示すことが知られた。著者らの成績でもLCBFの*B. fragilis* groupに対する抗菌力は十分ではないと考えられたが、その理由について検討する目的で、LCBFの*B. fragilis*の産生する β -lactamaseに対する安定性を検討した。本薬剤はCCLやCEZとほぼ同程度に加水分解を受けることが明らかとなった。LCBFはCCLとほぼ同様な*B. fragilis*に対するMIC₅₀、MIC₈₀およびMIC₉₀を示したが、 β -lactamase産生性が低い菌株である*B. distasonis* GAI-5562を用いて検討した増殖曲線に及ぼす影響では、LCBFはMICあるいはそれ以上の濃度であれば殺菌的に作用すること、またその殺菌作用はCCLよりもやや強力ではなからうかと考えられる成績が得られた。 β -lactamaseを産生する菌株である*P. bivia*に対してもLCBFはやや高いMICを示した⁷⁾。*Prevotella* spp. には*P. bivia*以外にも β -lactamaseを産生する株が存在することが報告されているので、この点に注意して用いられなければならない⁹⁾。

本薬剤の化学療法剤関連下痢症と密接な関係のあることが知られている*C. difficile*に対する抗菌力は弱い。本薬剤の100mg/kg、1日2回マウスに経口投与し、マウス盲腸内の*C. difficile*の異常増殖が見られるかどうかの検討が行われたが、対照として用いたCCLと同様に異常増殖は見られなかった。

以上の結果と、本薬剤の200mgの経口投与でのヒトにおけるCmaxが7.44 μ g/mlであることを考えると¹⁰⁾、LCBFは、本薬剤を加水分解できる酵素を産し、10⁶cfu/ml接種で12.5 μ g/ml以上と比較的高いMICを有する*B. fragilis* groupの菌株、*P. bivia*、*F. varium*を除く嫌気性菌に対して臨床的に有用性が期待できると考えられる。

文 献

- 1) Matsukuma I, Yoshiie S, Mochida K, Hashimoto Y, Sato K, Okachi R and Hirata T: Synthesis and biological evaluation of 3-chloro-1-carbacephem compounds. Chem Pharm Bull 37: 1239~1244, 1989
- 2) Holdeman L V, Cato E P and Moore W E C : Anaerobe laboratory Manual 4th Edition, The Virginia Polytechnic Institute and state University Anaerobe Laboratory, Blacksburg, Virginia, 1972
- 3) 嫌気性菌のMIC測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 4) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)の測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 5) 青木 誠, 小林とよ子, 渡辺邦友, 上野一恵：化学療法剤投与によるマウス盲腸内*C. difficile*の変動について。Chemotherapy 33: 617~624, 1985
- 6) Sato K, Okachi R, Matsukuma I, Mochida K and Hirata T: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KT3777, a new orally active carbacephem. J Antibiotics 42: 1844 ~ 1853, 1989
- 7) Cao C, Chen N X and Neu H C : *In-vitro* activity and β -lactamase stability of LY163892. J Antimicrob Chemother 22: 155~163, 1988
- 8) 板東香お里, 武藤吉徳, 田中保知：嫌気性菌の β -lactamaseに対するTazobactamの影響。嫌気性菌感染症研究21: 75~81, 1991
- 9) Appelbaum P C, Spangler S A and Jacobs M R : Susceptibilities of 394 *Bacteroides fragilis*, Non-*B. fragilis* Group *Bacteroides* Species, and *Fusobacterium* Species to Newer Antimicrobial Agents. Antimicrob Agents Chemother 35: 1214~1218, 1991
- 10) 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

In vitro antibacterial activity of novel carbacephem, loracarbef,
against anaerobic and aerobic bacteria

Kunitomo Watanabe, Naoki Katoh, Yoshinori Muto, Kaori Tanaka,
Yasunori Tanaka, Haru Katoh, and Kazue Ueno
Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

The *in vitro* antibacterial activity of a novel carbacephem, loracarbef (LCBF), against 33 reference anaerobic bacteria and 243 clinical isolates was evaluated and compared with that of cefaclor (CCL).

The stability of this compound against β -lactamases derived from three *Bacteroides fragilis* isolates was also determined.

LCBF showed activity similar to CCL, and inhibited the growth of almost all anaerobic reference strains tested at a concentration of 3.13 $\mu\text{g/ml}$, except for several species including *B. fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides uniformis*, *Prevotella bivia*, *Fusobacterium varium* and *Clostridium difficile*. LCBF was more active than CCL against clinical strains of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Peptostreptococcus* and *Propionibacterium*. LCBF, like CCL, was hydrolysed by β -lactamases from three isolates of *B. fragilis* (GAI-0588, GAI-10150 and GAI-7955).

LCBF did not induce the overgrowth of *C. difficile* in the cecum of mice given an oral dose of 100 mg/kg twice a day, for 5 days.