

SY5555 の嫌気性菌に対する抗菌作用

永平 和広・加藤 直樹・田中香お里・渡辺 邦友・上野 一忠

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設*

新規経口ペネム系抗生物質 SY5555 の嫌気性菌 (一部通性嫌気性菌を含む) に対する *in vitro* および *in vivo* 抗菌力を他剤と比較するとともに, その *Bacteroides fragilis* 由来 β -lactamase に対する安定性および *Clostridium difficile* の異常増殖誘発性についても検討した。

SY5555 の嫌気性菌の参考菌株に対する抗菌スペクトラムは imipenem (IPM) と同様幅広く, 接種菌量 10^6 CFU/ml における MIC は, *C. difficile* を除きすべて $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。臨床分離株に対しても SY5555 は優れた抗菌力を示した。特に *B. fragilis* を含む *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Mobiluncus* spp. および *Gardnerella vaginalis* に対する本薬の抗菌力は, 対照として用いた flomoxef, cefotiam, cefixime (CFIX) および cefaclor より優れており IPM とほぼ同等であった。

SY5555 の *B. fragilis* に対する MBC は MIC と同値であり, 本薬の優れた殺菌力が示された。

SY5555 は IPM 高度耐性株を除く各種 β -lactamase 産生 *B. fragilis* に対し優れた抗菌力を示した。

また, SY5555 は IPM 高度耐性株以外の菌株の β -lactamase に対して非常に安定であった。

SY5555 はラットパウチ内 *B. fragilis* 感染モデルにおいて, CFIX より優れた治療効果を示した。

マウス盲腸内 *C. difficile* の異常増殖誘発性について検討した結果, SY5555 投与群において, 対照に用いた CFIX, clavulanic acid/amoxicillin と同様, 薬剤投与中止後 1 日目に異常増殖が認められた。

Key words : SY5555, 嫌気性菌, *Bacteroides fragilis*, β -lactamase, rat pouch

SY5555 はサントリー生物医学研究所で合成された新規経口用ペネム薬であり, *Pseudomonas aeruginosa* を除く好気性菌や通性および偏性嫌気性菌に幅広い抗菌力を示すことが報告されている¹⁾。

著者らは偏性嫌気性菌の菌種および菌株数を拡大し, さらに通性嫌気性菌の *Capnocytophaga ochracea* および *Gardnerella vaginalis* を加えて, SY5555 のこれらの菌に対する抗菌作用を検討した。また, 本薬の *Bacteroides fragilis* 由来 β -lactamase に対する安定性, ラットパウチ内 *B. fragilis* 感染モデルに対する治療効果およびマウス盲腸内での *Clostridium difficile* の異常増殖誘発性についても検討した。

I. 材料および方法

1. 使用菌株

参考菌株として研究室保存の代表供試菌 (GAI) 株, ATCC, NCTC, WAL, JCM, VPI および DSM 由来

株計 67 株を用いた。臨床分離株としては, 1988 年から 1991 年の間に各種臨床材料より分離された *B. fragilis* 66 株, *Bacteroides thetaiotaomicron* 45 株, *Bacteroides vulgatus* 2 株, *Bacteroides distasonis* 4 株, *Bacteroides ovatus* 8 株, other *B. fragilis* group 5 株, imipenem-resistant *B. fragilis* group (*B. fragilis* 10 株, *B. thetaiotaomicron* 6 株, *B. distasonis* 4 株), *Prevotella bivia* 28 株, *Prevotella intermedia* 23 株, *Porphyromonas gingivalis* 20 株, *Peptostreptococcus anaerobius* 20 株, *Peptostreptococcus magnus* 38 株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 27 株, *Mobiluncus* spp. 9 株, *C. difficile* 26 株, *Clostridium perfringens* 14 株および *G. vaginalis* 22 株を用いた。各種 β -lactamase を産生する *B. fragilis* としては, 研究室保存の GAI 0558, GAI 10150, GAI 7955, GAI 30079 および GAI 30144 の 5 株を使用した。また, ラットパウチ内 *B.*

* 〒500 岐阜県岐阜市司町 40

fragilis 感染モデルには *B. fragilis* GAI 92023 を用いた。

2. 使用薬剤

薬剤はすべて力価の明らかなものを用いた。*In vitro* での検討にはSY5555 (サントリー) の他に、対照薬として imipenem (IPM; 萬有製薬), flomoxef (FMOX; 塩野義製薬), cefotiam (CTM; 武田薬品工業), cefixime (CFIX; 藤沢薬品工業) および cefaclor (CCL; 塩野義製薬) を用いた。 β -lactamase に対する安定性の検討には上記の薬剤に加え cefpodoxime (CPDX; 三共), ceftoram (CFTM; 富山化学工業), cefuzonam (CZON; 日本レダリー), ceftazidime (CAZ; 日本グラクソ) および cephaloridine (CER; 塩野義製薬) を使用した。また, *in vivo* での検討には CFIX および clavulanic acid / amoxicillin (CVA / AMPC; 明治製薬) を対照薬として用いた。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

日本化学療法学会の推奨する方法に準じて²⁾, 寒天平板希釈法により測定した。接種用菌液は, Brucella HK (RS) 寒天培地 (極東製薬) で48時間前培養した菌を 10^8 CFU/ml となるように Anaerobe Broth MIC (Difco) に懸濁, さらに100倍希釈することにより (10^6 CFU/ml 相当) 調製した。MIC測定用培地には5%羊溶血血液 (日本生物材料センター) 加 Brucella HK 寒天培地 (極東製薬) を用い, 菌液の接種はマイクロプランター (佐久間製作所) を用いて行った。培養は嫌気チャンバー (ANX-1; 平沢製作所) により N_2 82%, CO_2 10%, H_2 8% の嫌気環境下で行い, $37^\circ C$ で48時間培養後に MIC 値を測定した。なお, *Mobiluncus* spp. においては72時間前培養し, *Mobiluncus* spp. および *P. gingivalis* における判定は72時間培養後に行った。*Clostridium* spp. では, 前培養を24時間, MIC測定用培地の寒天濃度を3%として実施した。また, *G. vaginalis* においては, 前培養, MIC測定ともに Columbia agar base (Oxoid) に1% proteose peptone No.3 (Difco) および5%羊血液を添加した培地を用い, CO_2 インキュベーター (Forma) により5% CO_2 環境下で48時間培養した。

4. MIC と最小殺菌濃度 (MBC) の比較

B. fragilis GAI 5562 および GAI 0558 に対する MIC と MBC を Anaerobe Broth MIC を試験培地に用い, 液体培地希釈法により比較した。変法 GAM 寒天培地 (日水製薬) で24時間前培養した試験菌を McFarland #1 の濁度となるよう試験培地に懸濁し, その $10\mu l$ を2倍希釈系列の各薬剤を含む試験培地2ml に接種した。24時間嫌気培養後, 肉眼的に菌の増殖が認められ

なかった最小薬剤濃度を MIC とした。さらに, 各培養液を薬剤を含まない寒天培地に塗抹し, 48時間嫌気培養後に生菌数を測定した。MBC は接種菌量の99.9%以上の菌が殺菌された最小薬剤濃度として求めた。

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

B. fragilis GAI 0558 (β -lactamase 高度産生株), GAI 10150 (ampicillin (ABPC) 高度耐性株), GAI 7955 (cefoxitin (CFX) 耐性株) および GAI 30144 (IPM 耐性株) 由来の β -lactamase を用いた。粗酵素液の調製は以下のように実施した。ヘミン, メナジオン加 GAM プイヨン (日水製薬) で嫌気培養した試験菌を集菌後, リン酸緩衝液または MOPS 緩衝液で洗浄した。超音波処理により菌体を破壊した後, 遠心分離 ($10,000$ rpm, 15min, $4^\circ C$) し, その上清を粗酵素液とした。 β -lactamase による各薬剤の加水分解速度は spectrophotometric assay により測定し, CER の加水分解速度を100とした相対値を求めた。

6. ラットパウチ内 *B. fragilis* 感染モデルに対する治療効果

Granuloma pouch は Wistar 系, 雄, 4週齢のラットを用い, 背部皮下に空気10ml を注入後, 1% クロトン油含有オリーブ油1ml を注入し1週間放置することにより作製した。試験菌株としては *B. fragilis* GAI 92023 を用い, パウチ当たり 8.15×10^6 CFU を接種した。菌接種18時間後より薬剤の経口投与を開始し, 以後経時的にパウチ内生菌数を測定した。薬剤の投与量は1回100mg/kg とし, 1日2回, 2日間投与した。

7. 薬剤投与によるマウス盲腸内 *C. difficile* の異常増殖誘発性

マウスは ddY 系, 雄, 4週齢を用いた。薬剤を1回100mg/kg, 1日2回, 5日間経口投与し, 投与終了後1日目と7日目にマウスはエーテル麻酔下で屠殺して盲腸を摘出し, 内容物中の *C. difficile* の生菌数を定量培養により測定した。*C. difficile* の定量培養には Cycloserine Cefoxitin Mannitol 寒天培地を用い, 盲腸摘出以後の操作は嫌気チャンバー内で行った。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトラム

SY5555 の主要な嫌気性菌の参考菌株に対する 10^6 CFU/ml および 10^8 CFU/ml 接種時の MIC を Table 1 ~4 に示す。 10^6 CFU/ml 接種において SY5555 はグラム陰性, 陽性, 有芽胞の嫌気性菌に及ぶ広範囲な抗菌スペクトラムを有し, その MIC は *C. difficile* に対して $6.25\mu g/ml$ である以外は, すべて $1.56\mu g/ml$ 以下の低い値を示した。この抗菌力は IPM とほぼ同等であ

り、FMOX, CTM, CFIX および CCL より優れていた。特に、対照として用いた経口セフェム薬の MIC が $12.5\mu\text{g/ml}$ 以上を示す β -lactamase 産生の *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron* および *P. bivia* に対し、SY5555 の MIC は各々 0.05 , 1.56 および $0.10\mu\text{g/ml}$ と低い値を示した。また、*Fusobacterium varium*, *Bilophilus wadsworthia*, *Propionibacterium acnes* および *Eubacterium lentum* に対しても、本薬は試験薬中で最も優れた抗菌力を示した。

10^8CFU/ml 接種においては、*Bacteroides gracilis*, *F. varium*, *B. wadsworthia* に対し、SY5555 は対照薬と同様の高い MIC ($>200\mu\text{g/ml}$) を示した。しかし、他の菌に対しては 10^8CFU/ml 接種時と同様、良好な抗菌力を示した。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

SY5555 の臨床分離株に対する抗菌力を接種菌量 10^8CFU/ml で検討した結果を Table 5, 6 に示す。臨床で最も分離頻度の高い嫌気性菌である *B. fragilis* に対する SY5555 の MIC₅₀ および MIC₉₀ は各々 0.20 , $3.13\mu\text{g/ml}$ であり、IPM とほぼ同等の値であった。これに対して、対照セフェム薬である FMOX, CTM, CFIX および CCL の本菌種に対する MIC₅₀ および MIC₉₀ は各々 $1.56\sim 200$, $100\sim >200\mu\text{g/ml}$ であり、SY5555 の抗菌力は既存のセフェム薬と比べて明らかに優れていた。

B. thetaiotaomicron およびその他の *B. fragilis* group においても、SY5555 の MIC₉₀ は各々 6.25 , $3.13\mu\text{g/ml}$ であり、本薬は IPM には若干劣るものの対照セフェム薬より優れた抗菌力を示した。

Prevotella spp. の *P. bivia*, *P. intermedia* に対する SY5555 の MIC は、全株において $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下であり、これらの菌種に存在するセフェム高度耐性株に対しても本薬は良好な抗菌力を示した。

P. gingivalis に対する SY5555 の MIC は $\leq 0.025\sim 0.1\mu\text{g/ml}$ に分布し、本薬の抗菌力は試験薬中で最も優れていた。

Peptostreptococcus spp. の *P. magnus* および *P. asaccharolyticus* に対して、SY5555 の MIC₉₀ は各々 0.20 , $0.05\mu\text{g/ml}$ であった。この値は IPM と同等で、FMOX より若干優れ、CTM, CFIX および CCL より明らかに優れていた。*P. anaerobius* に対する SY5555 の MIC₉₀ は $0.78\mu\text{g/ml}$ であり、本菌種に対する SY5555 の抗菌力は IPM, FMOX より劣るものの、CCL と同等であり、CTM, CFIX より優れていた。

Mobiluncus spp. および *G. vaginalis* に対し、SY5555 は各々 $0.20\mu\text{g/ml}$, $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度ですべての

菌の増殖を阻止し、IPM, FMOX とほぼ同等の良好な抗菌力を示した。一方、既存の経口セフェム薬である CTM, CFIX, CCL の抗菌力は比較的弱く、MIC₉₀ は $3.13\sim 50\mu\text{g/ml}$ であった。

C. difficile に対する SY5555 の MIC₉₀ は $6.25\mu\text{g/ml}$ であり、本薬の抗菌力は試験薬中で最も優れていた。

C. perfringens に対して、SY5555 は $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度ですべての菌の増殖を阻止した。この成績は CFIX には優るものの、他の 4 薬剤より劣っていた。

3. *B. fragilis* に対する MIC と MBC の比較

B. fragilis GAI 5562 および GAI 0558 に対する SY5555 の MIC および MBC を Table 7 に示す。両株に対する SY5555 の MBC は各々 0.05 , $0.20\mu\text{g/ml}$ であり、MBC は MIC と同値であった。この結果は IPM と同様であり、SY5555 は β -lactamase 高度産生株を含む *B. fragilis* に対し、殺菌的に作用することが示された。

4. β -lactamase 産生 *B. fragilis* に対する抗菌力

各種の β -lactamase を産生し、 β -lactam 薬の耐性パターンが異なる *B. fragilis* に対する SY5555 の MIC を Table 8 に示す。 β -lactamase 高度産生株の *B. fragilis* GAI 0558 に対する SY5555 の MIC は $0.20\mu\text{g/ml}$ であり、本薬は試験薬中で最も強い抗菌力を示した。ABPC 高度耐性株である GAI 10150 および CFX 耐性株である GAI 7955 に対し、FMOX およびその他のセフェム薬は $200\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示したが、SY5555 の MIC は $6.25\mu\text{g/ml}$ であり、本薬は IPM より劣るものの比較的優れた抗菌力を示した。IPM 耐性の GAI 30079 株および GAI 30144 株においては、他剤がすべて $200\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示すのに対し、SY5555 の MIC は $25\sim 50\mu\text{g/ml}$ と比較的 low 値であった。

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

B. fragilis 4 株由来の各種 β -lactamase に対する各薬剤の安定性を Table 9 に示す。SY5555 は GAI 0558, GAI 10150 および GAI 7955 の産生する β -lactamase に対し極めて安定であった。一方、本薬は GAI 30144 の産生する β -lactamase により加水分解されたが、IPM より優れた安定性を示した。

6. ラットパウチ内 *B. fragilis* 感染モデルに対する治療効果

パウチ内生菌数に及ぼす各薬剤の効果を図 1 に示す。SY5555 投与群では薬剤投与開始より 48 時間後まで *B. fragilis* の増殖は抑制され、静菌的な作用が認

Table 1. Antibacterial spectrum of SY5555 against gram-negative anaerobic bacteria and *Capnocytophaga ochracea*

| Organism | Inoculum size : 10 ⁶ CFU/ml | | | | | |
|--------------------------------------|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | |
| | SY5555 | imipenem | flomoxef | cefotiam | cefixime | cefaclor |
| <i>Bacteroides</i> | | | | | | |
| <i>B. fragilis</i> GAI5562 | 0.05 | 0.10 | 0.39 | 25 | 12.5 | 200 |
| <i>B. fragilis</i> ATCC25285 | 0.05 | 0.10 | 0.78 | 100 | 25 | 200 |
| <i>B. vulgatus</i> ATCC8482 | 0.20 | 0.78 | 0.78 | 12.5 | 0.10 | 6.25 |
| <i>B. distasonis</i> ATCC8503 | 0.20 | 0.78 | 0.78 | 12.5 | 0.10 | 6.25 |
| <i>B. ovatus</i> ATCC8483 | 1.56 | 0.39 | 12.5 | 200 | 50 | >200 |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC29741 | 1.56 | 0.39 | 6.25 | 50 | 50 | 100 |
| <i>B. uniformis</i> ATCC8492 | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 12.5 | 6.25 | 12.5 |
| <i>B. eggerthii</i> ATCC27754 | 0.05 | 0.20 | 0.20 | 0.39 | 0.05 | 0.78 |
| <i>B. gracilis</i> GAI10428 | 0.20 | 0.78 | 0.39 | 3.13 | 0.39 | 0.78 |
| <i>B. ureolyticus</i> NCTC10941 | 0.10 | 0.20 | 0.10 | 0.78 | ≤ 0.025 | 0.20 |
| <i>Prevotella</i> | | | | | | |
| <i>P. oris</i> ATCC33573 | 0.10 | 0.05 | 0.78 | 0.78 | 0.20 | 0.39 |
| <i>P. oralis</i> ATCC33269 | 0.05 | ≤ 0.025 | 0.78 | 1.56 | 0.10 | 0.39 |
| <i>P. bivia</i> ATCC29303 | 0.10 | 0.10 | 50 | >200 | 25 | 25 |
| <i>P. intermedia</i> ATCC25611 | 0.05 | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.10 | 0.20 |
| <i>P. corporis</i> GAI91000 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.78 | 1.56 | 0.05 | 0.05 |
| <i>P. buccae</i> ATCC33574 | 0.20 | 0.10 | 0.78 | 1.56 | 0.78 | 1.56 |
| <i>P. heparinolytica</i> ATCC35895 | 0.05 | 0.20 | 0.39 | 0.39 | 0.10 | 0.39 |
| <i>P. melaninogenica</i> GAI5490 | 0.05 | ≤ 0.025 | 0.10 | 0.39 | 0.10 | 0.39 |
| <i>Porphyromonas</i> | | | | | | |
| <i>P. gingivalis</i> ATCC33277 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.05 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| <i>P. asaccharolytica</i> GAI91001 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| <i>Fusobacterium</i> | | | | | | |
| <i>F. nucleatum</i> ATCC25586 | ≤ 0.025 | 0.10 | 0.10 | 0.39 | 0.39 | 1.56 |
| <i>F. varium</i> ATCC8501 | 0.20 | 1.56 | 1.56 | 12.5 | 1.56 | 50 |
| <i>F. necrophorum</i> ATCC25286 | ≤ 0.025 | 0.05 | ≤ 0.025 | 0.39 | 0.20 | 1.56 |
| <i>Desulfomonas</i> | | | | | | |
| <i>D. pigra</i> DSM749 | 0.05 | 0.10 | ≤ 0.025 | 25 | 3.13 | 200 |
| <i>Bilophila</i> | | | | | | |
| <i>B. wadsworthia</i> VA-7959 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 6.25 | 3.13 | 6.25 |
| <i>Veillonella</i> | | | | | | |
| <i>V. parvula</i> ATCC10790 | 0.20 | 0.20 | 0.10 | 0.78 | 0.78 | 0.10 |
| <i>V. atypica</i> ATCC17748 | 0.20 | 0.05 | 0.20 | 0.39 | 0.39 | 0.05 |
| <i>Capnocytophaga</i> | | | | | | |
| <i>C. ochracea</i> GAI5586 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 3.13 | 0.05 | 0.78 |

Table 2. Antibacterial spectrum of SY5555 against gram-positive anaerobic bacteria and *Gardnerella vaginalis*

| Organism | Inoculum size : 10 ⁶ CFU/ml | | | | | |
|---|--|----------|----------|----------|----------|----------|
| | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | |
| | SY5555 | imipenem | flomoxef | cefotiam | cefixime | cefaclor |
| <i>Peptostreptococcus</i> | | | | | | |
| <i>P. anaerobius</i> ATCC27337 | 0.78 | 0.10 | 0.20 | 1.56 | 1.56 | 0.39 |
| <i>P. asaccharolyticus</i> WAL3218 | 0.10 | 0.05 | 0.20 | 0.78 | 0.78 | 0.78 |
| <i>P. indolicus</i> GAI0915 | 0.10 | 0.05 | ≤0.025 | 0.10 | ≤0.025 | 0.10 |
| <i>P. magnus</i> ATCC29328 | 0.20 | 0.10 | 0.39 | 3.13 | 25 | 6.25 |
| <i>P. prevotii</i> ATCC9321 | 0.20 | 0.10 | 0.10 | 3.13 | 6.25 | 0.39 |
| <i>P. micros</i> VPI5464-1 | 0.05 | 0.10 | 0.05 | 0.20 | 0.78 | 1.56 |
| <i>Streptococcus</i> | | | | | | |
| <i>S. intermedius</i> ATCC27735 | 0.05 | 0.10 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | 3.13 |
| <i>S. parvulus</i> VPI0546 | 0.20 | 0.20 | 0.78 | 3.13 | 1.56 | 1.56 |
| <i>S. constellatus</i> ATCC27823 | 0.10 | 0.20 | 1.56 | 6.25 | 6.25 | 6.25 |
| <i>Gemella</i> | | | | | | |
| <i>G. morbillorum</i> ATCC27824 | ≤0.025 | ≤0.025 | ≤0.025 | ≤0.025 | 0.10 | 0.78 |
| <i>Staphylococcus</i> | | | | | | |
| <i>S. saccharolyticus</i> ATCC14953 | 0.05 | ≤0.025 | 0.10 | 0.20 | 3.13 | 0.10 |
| <i>Propionibacterium</i> | | | | | | |
| <i>P. acnes</i> ATCC11828 | 0.05 | 0.10 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 1.56 |
| <i>P. granulosum</i> ATCC25564 | 0.05 | 0.10 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 0.39 |
| <i>Eubacterium</i> | | | | | | |
| <i>E. lentum</i> ATCC25559 | 0.78 | 1.56 | 6.25 | 50 | >200 | 25 |
| <i>Mobiluncus</i> | | | | | | |
| <i>M. mulieris</i> ATCC35240 | 0.05 | 0.05 | 0.10 | 0.39 | 1.56 | 1.56 |
| <i>M. mulieris</i> ATCC35243 | 0.10 | 0.10 | 0.10 | 0.39 | 1.56 | 1.56 |
| <i>M. curtisii</i> subsp. <i>curtisii</i> ATCC35241 | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 1.56 | 3.13 | 3.13 |
| <i>M. curtisii</i> subsp. <i>holmesii</i> ATCC35242 | 0.20 | 0.20 | 0.39 | 3.13 | 3.13 | 3.13 |
| <i>Bifidobacterium</i> | | | | | | |
| <i>B. bifidum</i> JCM1255 | 0.10 | 0.10 | 0.05 | 3.13 | 3.13 | 3.13 |
| <i>B. adolescentis</i> ATCC15703 | 0.10 | 0.10 | 0.10 | 1.56 | 3.13 | 0.78 |
| <i>B. breve</i> ATCC15700 | 0.20 | 0.20 | 0.10 | 3.13 | 25 | 0.78 |
| <i>B. longum</i> ATCC15707 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 6.25 | 25 | 0.78 |
| <i>B. pseudolongum</i> ATCC25526 | 0.39 | 0.39 | 0.20 | 6.25 | 12.5 | 0.78 |
| <i>Lactobacillus</i> | | | | | | |
| <i>L. acidophilus</i> JCM1132 | 0.39 | 0.20 | 6.25 | 6.25 | 1.56 | 25 |
| <i>L. brevis</i> subsp. <i>brevis</i> JCM1059 | 0.39 | 0.05 | 25 | 25 | 100 | 25 |
| <i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> JCM1134 | 0.78 | 0.39 | 25 | 3.13 | 50 | 100 |
| <i>L. fermentum</i> JCM1173 | 0.10 | 0.05 | 12.5 | 12.5 | >200 | 100 |
| <i>L. plantarum</i> JCM1149 | 0.20 | 0.05 | 50 | 25 | 6.25 | 25 |
| <i>L. reuteri</i> JCM1112 | 0.20 | 0.05 | 25 | 50 | 200 | 200 |
| <i>L. salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i> JCM1231 | 0.20 | 0.10 | 3.13 | 6.25 | 6.25 | 100 |
| <i>Clostridium</i> | | | | | | |
| <i>C. difficile</i> GAI10029 | 6.25 | 6.25 | 6.25 | >200 | >200 | 50 |
| <i>C. histolyticum</i> ATCC19401 | 0.10 | 0.05 | ≤0.025 | 0.78 | 1.56 | 0.20 |
| <i>C. sordellii</i> ATCC9714 | 0.10 | 0.05 | 0.10 | 1.56 | 0.39 | 1.56 |
| <i>C. clostridioforme</i> NCTC11224 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | >200 | 100 | 100 |
| <i>C. septicum</i> ATCC1264 | 0.05 | 0.10 | 0.10 | 3.13 | >200 | 0.39 |
| <i>C. perfringens</i> ATCC13124 | 0.39 | 0.10 | ≤0.025 | 0.20 | 3.13 | 0.10 |
| <i>C. ramosum</i> ATCC25582 | 0.20 | 1.56 | 0.39 | 3.13 | >200 | 100 |
| <i>Gardnerella</i> | | | | | | |
| <i>G. vaginalis</i> NCTC10287 | 0.20 | 0.20 | 0.05 | 3.13 | 1.56 | 0.78 |
| <i>G. vaginalis</i> NCTC10915 | 0.20 | 0.39 | 0.10 | 3.13 | 3.13 | 0.78 |

Table 3. Antibacterial spectrum of SY5555 against gram-negative anaerobic bacteria and *Capnocytophaga ochracea*

| Organism | Inoculum size : 10 ⁸ CFU/ml | | | | | |
|--------------------------------------|--|----------|----------|----------|----------|----------|
| | MIC (μg/ml) | | | | | |
| | SY5555 | imipenem | flomoxef | cefotiam | cefixime | cefactor |
| <i>Bacteroides</i> | | | | | | |
| <i>B. fragilis</i> GAI5562 | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 100 | 50 | >200 |
| <i>B. fragilis</i> ATCC25285 | 0.39 | 0.39 | 0.78 | 200 | 100 | >200 |
| <i>B. vulgatus</i> ATCC8482 | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 12.5 | 0.20 | 6.25 |
| <i>B. distasonis</i> ATCC8503 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 12.5 | 0.20 | 3.13 |
| <i>B. ovatus</i> ATCC8483 | 3.13 | 0.78 | 50 | >200 | 100 | >200 |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC29741 | 3.13 | 0.78 | 50 | 200 | 100 | >200 |
| <i>B. uniformis</i> ATCC8492 | 0.78 | 0.39 | 0.78 | 50 | 25 | 50 |
| <i>B. eggerthii</i> ATCC27754 | 0.78 | 0.20 | 0.78 | 3.13 | 0.39 | 0.78 |
| <i>B. gracilis</i> GAI10428 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| <i>B. ureolyticus</i> NCTC10941 | 0.20 | 0.39 | 0.10 | 0.78 | 0.39 | 0.78 |
| <i>Prevotella</i> | | | | | | |
| <i>P. oris</i> ATCC33573 | 0.10 | 0.10 | 0.78 | 0.78 | 0.39 | 0.78 |
| <i>P. oralis</i> ATCC33269 | 0.05 | 0.05 | 0.78 | 3.13 | 0.39 | 0.78 |
| <i>P. bivia</i> ATCC29303 | 0.20 | 0.10 | 100 | >200 | 12.5 | 100 |
| <i>P. intermedia</i> ATCC25611 | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.20 | 0.39 |
| <i>P. corporis</i> GAI91000 | 0.10 | 0.05 | 6.25 | 25 | 1.56 | 3.13 |
| <i>P. buccae</i> ATCC33574 | 0.39 | 0.20 | 1.56 | 1.56 | 6.25 | 3.13 |
| <i>P. heparinolytica</i> ATCC35895 | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.39 | 0.20 | 0.78 |
| <i>P. melaninogenica</i> GAI5490 | 0.05 | 0.05 | 0.20 | 0.39 | 0.20 | 0.39 |
| <i>Porphyromonas</i> | | | | | | |
| <i>P. gingivalis</i> ATCC33277 | ≤0.025 | ≤0.025 | 0.05 | 0.20 | ≤0.025 | 0.05 |
| <i>P. asaccharolytica</i> GAI91001 | ≤0.025 | ≤0.025 | ≤0.025 | 0.05 | ≤0.025 | ≤0.025 |
| <i>Fusobacterium</i> | | | | | | |
| <i>F. nucleatum</i> ATCC25586 | 0.05 | 1.56 | 0.20 | 0.78 | 1.56 | 3.13 |
| <i>F. varium</i> ATCC8501 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| <i>F. necrophorum</i> ATCC25286 | ≤0.025 | 0.05 | 0.05 | 0.39 | 0.20 | 3.13 |
| <i>Desulfomonas</i> | | | | | | |
| <i>D. pigra</i> DSM749 | 0.78 | 0.10 | 3.13 | >200 | 50 | >200 |
| <i>Bilophila</i> | | | | | | |
| <i>B. wadsworthia</i> VA-7959 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 |
| <i>Veillonella</i> | | | | | | |
| <i>V. parvula</i> ATCC10790 | 0.20 | 0.20 | 0.78 | 0.78 | 0.78 | 0.20 |
| <i>V. atypica</i> ATCC17748 | 0.20 | 0.10 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 0.10 |
| <i>Capnocytophaga</i> | | | | | | |
| <i>C. ochracea</i> GAI5586 | 0.39 | 0.39 | 0.20 | 3.13 | 0.10 | 1.56 |

Table 4. Antibacterial spectrum of SY5555 against gram-positive anaerobic bacteria

Inoculum size : 10⁸ CFU/ml

| Organism | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | |
|---|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|----------|
| | SY5555 | imipenem | flomoxef | cefotiam | cefixime | cefaclor |
| <i>Peptostreptococcus</i> | | | | | | |
| <i>P. anaerobius</i> ATCC27337 | 0.78 | 0.10 | 0.39 | 1.56 | 3.13 | 0.78 |
| <i>P. asaccharolyticus</i> WAL3218 | 0.20 | 0.10 | 0.20 | 1.56 | 1.56 | 3.13 |
| <i>P. indolicus</i> GAI0915 | 0.20 | 0.10 | 0.05 | 0.39 | ≤ 0.025 | 0.20 |
| <i>P. magnus</i> ATCC29328 | 0.20 | 0.20 | 0.39 | 3.13 | 25 | 12.5 |
| <i>P. prevotii</i> ATCC9321 | 0.78 | 0.20 | 0.20 | 3.13 | 12.5 | 1.56 |
| <i>P. micros</i> VPI5464-1 | 0.05 | 0.10 | 0.10 | 0.39 | 1.56 | 1.56 |
| <i>Streptococcus</i> | | | | | | |
| <i>S. intermedius</i> ATCC27735 | 0.10 | 0.20 | 1.56 | 6.25 | 3.13 | 6.25 |
| <i>S. parvulus</i> VPI0546 | 0.20 | 0.20 | 0.78 | 3.13 | 3.13 | 1.56 |
| <i>S. constellatus</i> ATCC27823 | 0.10 | 0.20 | 3.13 | 12.5 | 6.25 | 12.5 |
| <i>Gemella</i> | | | | | | |
| <i>G. morbillorum</i> ATCC27824 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.20 | 0.78 |
| <i>Staphylococcus</i> | | | | | | |
| <i>S. saccharolyticus</i> ATCC14953 | 0.05 | ≤ 0.025 | 0.20 | 0.20 | 3.13 | 0.10 |
| <i>Propionibacterium</i> | | | | | | |
| <i>P. acnes</i> ATCC11828 | 0.10 | 0.10 | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 1.56 |
| <i>P. granulosum</i> ATCC25564 | 0.10 | 0.10 | 0.78 | 1.56 | 6.25 | 0.78 |
| <i>Eubacterium</i> | | | | | | |
| <i>E. lentum</i> ATCC25559 | 3.13 | 1.56 | 12.5 | 200 | >200 | 50 |
| <i>Bifidobacterium</i> | | | | | | |
| <i>B. bifidum</i> JCM1255 | 0.20 | 0.10 | 0.10 | 6.25 | 25 | 6.25 |
| <i>B. adolescentis</i> ATCC15703 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 12.5 | 6.25 | 1.56 |
| <i>B. breve</i> ATCC15700 | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 25 | 200 | 12.5 |
| <i>B. longum</i> ATCC15707 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 25 | 100 | 6.25 |
| <i>B. pseudolongum</i> ATCC25526 | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 25 | 25 | 6.25 |
| <i>Lactobacillus</i> | | | | | | |
| <i>L. acidophilus</i> JCM1132 | 0.39 | 0.39 | 6.25 | 12.5 | 6.25 | 25 |
| <i>L. brevis</i> subsp. <i>brevis</i> JCM1059 | 0.39 | 0.10 | 50 | 25 | >200 | 50 |
| <i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> JCM1134 | 1.56 | 0.78 | 50 | 25 | 200 | 200 |
| <i>L. fermentum</i> JCM1173 | 0.10 | 0.05 | 25 | 50 | >200 | 100 |
| <i>L. plantarum</i> JCM1149 | 0.39 | 0.10 | 50 | 25 | >200 | 25 |
| <i>L. reuteri</i> JCM1112 | 0.39 | 0.20 | 25 | 25 | >200 | >200 |
| <i>L. salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i> JCM1231 | 0.20 | 0.20 | 6.25 | 12.5 | 6.25 | 100 |
| <i>Clostridium</i> | | | | | | |
| <i>C. difficile</i> GAI10029 | 6.25 | 25 | 6.25 | >200 | >200 | 200 |
| <i>C. histolyticum</i> ATCC19401 | 0.20 | 0.10 | 0.10 | 3.13 | 3.13 | 0.78 |
| <i>C. sordellii</i> ATCC9714 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 3.13 | 0.39 | 6.25 |
| <i>C. clostridioforme</i> NCTC11224 | 1.56 | 1.56 | 3.13 | >200 | 100 | 200 |
| <i>C. septicum</i> ATCC1264 | 0.10 | 0.20 | 0.10 | 3.13 | >200 | 0.78 |
| <i>C. perfringens</i> ATCC13124 | 0.39 | 0.10 | 0.39 | 6.25 | 6.25 | 1.56 |
| <i>C. ramosum</i> ATCC25582 | 0.20 | 3.13 | 0.78 | 6.25 | >200 | 100 |

Table 5. *In vitro* activity of SY5555 against clinical isolates of gram-negative anaerobic bacteria

| Organism (no. of isolates) | Antibiotic | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | |
|---|------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|------|------|
| | | Range | Inoculum size : 10^6 CFU/ml | | |
| | | | 50% | 90% | |
| <i>B. fragilis</i> (66) | SY5555 | 0.05 - >200 | 0.20 | 3.13 | |
| | imipenem | 0.10 - >200 | 0.39 | 3.13 | |
| | flomoxef | 0.39 - >200 | 1.56 | 100 | |
| | cefotiam | 6.25 - >200 | 100 | >200 | |
| | cefixime | 0.20 - >200 | 50 | >200 | |
| | cefaclor | 6.25 - >200 | 200 | >200 | |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> (45) | SY5555 | 0.20 - 12.5 | 3.13 | 6.25 | |
| | imipenem | 0.20 - 12.5 | 0.78 | 1.56 | |
| | flomoxef | 1.56 - >200 | 50 | 100 | |
| | cefotiam | 25 - >200 | 200 | >200 | |
| | cefixime | 25 - >200 | 200 | >200 | |
| | cefaclor | 50 - >200 | 200 | >200 | |
| other <i>B. fragilis</i> group (19) | SY5555 | 0.20 - 3.13 | 1.56 | 3.13 | |
| | imipenem | 0.20 - 12.5 | 0.39 | 1.56 | |
| | <i>B. vulgatus</i> (2) | flomoxef | 0.78 - 200 | 25 | 100 |
| | <i>B. distasonis</i> (4) | cefotiam | 12.5 - >200 | 100 | >200 |
| | <i>B. ovatus</i> (8) | cefixime | 0.39 - >200 | 50 | >200 |
| | other <i>B. fragilis</i> group (5) | cefaclor | 6.25 - >200 | 100 | >200 |
| imipenem-resistant <i>B. fragilis</i> group (20) | SY5555 | 0.78 - >200 | 3.13 | 100 | |
| | imipenem | 3.13 - >200 | 6.25 | 200 | |
| | <i>B. fragilis</i> (10) | flomoxef | 3.13 - >200 | 50 | >200 |
| | <i>B. thetaiotaomicron</i> (6) | cefotiam | 100 - >200 | >200 | >200 |
| | <i>B. distasonis</i> (4) | cefixime | 6.25 - >200 | 200 | >200 |
| | | cefaclor | >200 | >200 | >200 |
| <i>P. bivia</i> (28) | SY5555 | 0.05 - 0.39 | 0.10 | 0.20 | |
| | imipenem | ≤ 0.025 - 0.10 | 0.05 | 0.10 | |
| | flomoxef | 0.39 - 50 | 6.25 | 50 | |
| | cefotiam | 0.78 - 200 | 100 | 200 | |
| | cefixime | ≤ 0.025 - 25 | 1.56 | 12.5 | |
| | cefaclor | 0.10 - >200 | 6.25 | 200 | |
| <i>P. intermedia</i> (23) | SY5555 | 0.05 - 0.20 | 0.05 | 0.10 | |
| | imipenem | 0.05 - 0.20 | 0.10 | 0.10 | |
| | flomoxef | 0.05 - 12.5 | 0.20 | 6.25 | |
| | cefotiam | 0.20 - 100 | 0.39 | 50 | |
| | cefixime | ≤ 0.025 - 12.5 | 0.20 | 3.13 | |
| | cefaclor | 0.05 - 200 | 0.39 | 6.25 | |
| <i>P. gingivalis</i> (20) | SY5555 | ≤ 0.025 - 0.10 | ≤ 0.025 | 0.10 | |
| | imipenem | ≤ 0.025 - 0.20 | 0.05 | 0.20 | |
| | flomoxef | ≤ 0.025 - 0.39 | 0.10 | 0.20 | |
| | cefotiam | 0.05 - 0.78 | 0.39 | 0.78 | |
| | cefixime | ≤ 0.025 - 0.10 | 0.05 | 0.10 | |
| | cefaclor | ≤ 0.025 - 0.39 | 0.20 | 0.39 | |

Table 6. *In vitro* activity of SY5555 against clinical isolates of gram-positive anaerobic bacteria and *Gardnerella vaginalis*

| Organism (no. of isolates) | Antibiotic | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | |
|---------------------------------|------------|--------------------------|---|------|--------------|------|
| | | Range | | 50% | 90% | |
| <i>P. anaerobius</i> (20) | SY5555 | 0.20 | – | 12.5 | 0.39 | 0.78 |
| | imipenem | 0.05 | – | 3.13 | 0.05 | 0.10 |
| | flomoxef | 0.10 | – | 6.25 | 0.20 | 0.39 |
| | cefotiam | 0.39 | – | 50 | 0.78 | 1.56 |
| | cefixime | 1.56 | – | 50 | 3.13 | 3.13 |
| | cefaclor | 0.20 | – | 25 | 0.39 | 0.78 |
| <i>P. magnus</i> (38) | SY5555 | 0.05 | – | 0.20 | 0.10 | 0.20 |
| | imipenem | ≤ 0.025 | – | 0.39 | 0.05 | 0.20 |
| | flomoxef | 0.05 | – | 0.39 | 0.20 | 0.39 |
| | cefotiam | 0.39 | – | 3.13 | 1.56 | 3.13 |
| | cefixime | 6.25 | – | 50 | 25 | 50 |
| | cefaclor | 0.20 | – | 6.25 | 1.56 | 6.25 |
| <i>P. asaccharolyticus</i> (27) | SY5555 | ≤ 0.025 | – | 0.10 | ≤ 0.025 | 0.05 |
| | imipenem | ≤ 0.025 | – | 0.10 | ≤ 0.025 | 0.05 |
| | flomoxef | ≤ 0.025 | – | 0.20 | 0.05 | 0.10 |
| | cefotiam | 0.20 | – | 3.13 | 0.78 | 1.56 |
| | cefixime | 0.20 | – | 12.5 | 0.78 | 3.13 |
| | cefaclor | ≤ 0.025 | – | 6.25 | 0.20 | 1.56 |
| <i>Mobiluncus</i> spp. (9) | SY5555 | ≤ 0.025 | – | 0.20 | 0.20 | 0.20 |
| | imipenem | ≤ 0.025 | – | 0.39 | 0.20 | 0.39 |
| | flomoxef | 0.05 | – | 0.78 | 0.39 | 0.78 |
| | cefotiam | 0.20 | – | 3.13 | 1.56 | 3.13 |
| | cefixime | 0.78 | – | 3.13 | 3.13 | 3.13 |
| | cefaclor | 0.20 | – | 6.25 | 1.56 | 6.25 |
| <i>C. difficile</i> (26) | SY5555 | 3.13 | – | 6.25 | 6.25 | 6.25 |
| | imipenem | 6.25 | – | 25 | 12.5 | 25 |
| | flomoxef | 3.13 | – | 12.5 | 6.25 | 12.5 |
| | cefotiam | >200 | | | >200 | >200 |
| | cefixime | >200 | | | >200 | >200 |
| | cefaclor | 25 | – | >200 | 200 | 200 |
| <i>C. perfringens</i> (14) | SY5555 | 0.20 | – | 0.78 | 0.20 | 0.39 |
| | imipenem | ≤ 0.025 | – | 0.10 | 0.05 | 0.10 |
| | flomoxef | ≤ 0.025 | – | 0.05 | ≤ 0.025 | 0.05 |
| | cefotiam | 0.05 | – | 0.78 | 0.10 | 0.39 |
| | cefixime | 0.78 | – | 6.25 | 1.56 | 6.25 |
| | cefaclor | 0.05 | – | 0.20 | 0.05 | 0.20 |
| <i>G. vaginalis</i> (22) | SY5555 | 0.20 | – | 0.78 | 0.20 | 0.39 |
| | imipenem | 0.05 | – | 0.39 | 0.20 | 0.39 |
| | flomoxef | 0.05 | – | 0.78 | 0.10 | 0.20 |
| | cefotiam | 1.56 | – | 12.5 | 3.13 | 6.25 |
| | cefixime | 0.78 | – | 200 | 3.13 | 50 |
| | cefaclor | 0.39 | – | 50 | 3.13 | 12.5 |

Table 7. Comparison between MICs and MBCs of SY5555 against *Bacteroides fragilis*

| Antibiotic | Inoculum size : 10 ⁶ CFU/ml | | | |
|------------|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | <i>B. fragilis</i> GAI5562 | | <i>B. fragilis</i> GAI0558 | |
| | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | MBC ($\mu\text{g/ml}$) | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | MBC ($\mu\text{g/ml}$) |
| SY5555 | 0.05 | 0.05 | 0.20 | 0.20 |
| imipenem | 0.05 | 0.05 | 0.20 | 0.20 |
| flomoxef | 0.78 | 1.56 | 6.25 | 6.25 |
| cefotiam | 25 | 50 | >200 | >200 |
| cefixime | 12.5 | 12.5 | >200 | >200 |
| ceftaclor | 100 | >200 | >200 | >200 |

Table 8. *In vitro* activity of SY5555 against β -lactamase producing *Bacteroides fragilis*

| Organism | Inoculum size : 10 ⁶ CFU/ml | | | | | | Comment |
|----------------------------|--|----------|----------|----------|----------|-----------|---|
| | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | |
| | SY5555 | imipenem | flomoxef | cefotiam | cefixime | ceftaclor | |
| <i>B. fragilis</i> GAI0558 | 0.20 | 0.39 | 6.25 | >200 | >200 | >200 | β -lactamase high-producer |
| GAI10150 | 6.25 | 1.56 | >200 | >200 | 200 | >200 | ampicillin-resistant (MIC:1600 $\mu\text{g/ml}$) |
| GAI7955 | 6.25 | 1.56 | >200 | >200 | >200 | >200 | cefoxitin-resistant (MIC:100 $\mu\text{g/ml}$) |
| GAI30079 | 50 | >200 | >200 | >200 | >200 | >200 | imipenem-resistant |
| GAI30144 | 25 | 200 | >200 | >200 | >200 | >200 | imipenem-resistant |
| <i>B. fragilis</i> GAI5562 | 0.05 | 0.10 | 0.39 | 25 | 12.5 | 200 | β -lactamase low-producer |

Table 9. Stability of SY5555 to hydrolysis by β -lactamases derived from *Bacteroides fragilis*

| Antibiotic | Relative rate of hydrolysis (%)* | | | |
|---------------|----------------------------------|----------|---------|----------|
| | <i>Bacteroides fragilis</i> | | | |
| | GAI0558 | GAI10150 | GAI7955 | GAI30144 |
| SY5555 | ND** | ND | ND | 23.6 |
| imipenem | ND | ND | ND | 125.2 |
| flomoxef | ND | 0.6 | 1.5 | 145.7 |
| cefotiam | 39.2 | 28.2 | 25.8 | 89.5 |
| cefopodoxime | 17.4 | 19.2 | 24.9 | 136.2 |
| cefuzonam | 13.0 | 29.9 | 33.5 | 96.9 |
| cefteram | 7.8 | 6.7 | 9.6 | 36.0 |
| cefixime | 21.3 | 7.7 | 17.4 | 162.7 |
| ceftazidime | 4.6 | 1.7 | 2.3 | 6.3 |
| ceftaclor | 65.1 | 49.2 | 54.1 | 394.3 |
| cephaloridine | 100 | 100 | 100 | 100 |

* The rate of hydrolysis was expressed using cephaloridine as 100%.

** ND : Not detectable.

められた。これに対し、CFIX 投与群ではパウチ内生菌数は、投与6時間後まで減少するものの、24時間後には薬剤無投与群と同程度まで増加した。

7. 薬剤投与によるマウス盲腸内 *C. difficile* の異常増殖誘発性

各薬剤の *C. difficile* の異常増殖誘発性を Table 10

に示す。SY5555 の投与中止後1日目には全てのマウスで異常増殖が認められた。しかし、投与中止後7日目には異常増殖は認められなかった。この結果は、対照として用いたCFIXおよびCVA/AMPCと同様であった。

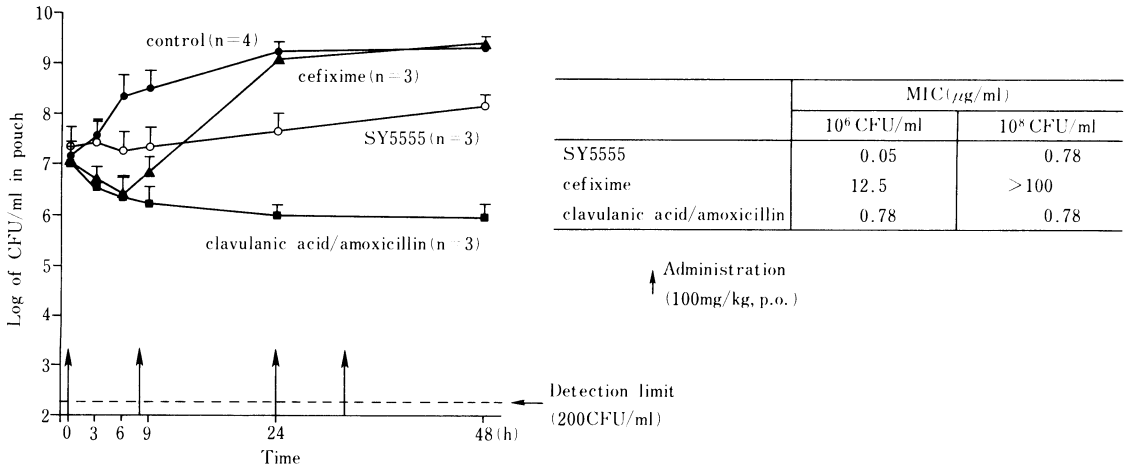


Fig. 1. Effect of SY5555 on the infection of *Bacteroides fragilis* GAI92023 in rat pouch

Table 10. Appearance of *Clostridium difficile* in murine cecum contents

| Antibiotic* | Days after final administration | Number of <i>C. difficile</i> in cecum contents (CFU/g) | | | | | | | |
|-----------------------------|---------------------------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | | <10 ² | 10 ² | 10 ³ | 10 ⁴ | 10 ⁵ | 10 ⁶ | 10 ⁷ | >10 ⁷ |
| SY5555 | 1 day | | | | 2** | | | | 3 |
| | 7 days | 4 | 1 | | | | | | |
| clavulanic acid/amoxicillin | 1 day | | | 1 | 1 | | | | 3 |
| | 7 days | 5 | | | | | | | |
| cefixime | 1 day | | 1 | 1 | | | 3 | | |
| | 7 days | 3 | 2 | | | | | | |
| control (no drug) | 1 day | 3 | 2 | | | | | | |
| | 7 days | 5 | | | | | | | |

* All mice received antibiotics perorally at a dose of 100mg/kg twice a day for 5 consecutive days.

** Number of mice.

III. 考 察

SY5555 は新しく開発された経口ペネム系抗生物質であり、好気性菌に加え、嫌気性菌に対しても良好な抗菌力を有することが報告されている¹⁾。今回、著者らは嫌気性菌に対するSY5555の抗菌力を、多数の参考菌株および臨床分離株を用いて検討し、さらに本薬の*B. fragilis*由来のβ-lactamaseに対する安定性、ラットパウチ内*B. fragilis*感染モデルに対する治療効果およびマウス盲腸内*C. difficile*の異常増殖誘発性についても検討した。

SY5555の嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムは臨床細菌学的に重要な*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp.を含む幅広い範囲にわたっており、対照としたセフェム薬に耐

性を示す菌種、菌株に対しても本薬は良好な抗菌力を示した。

臨床分離株を用いた検討においてもSY5555は優れた抗菌力を示した。特に、*B. fragilis*をはじめとする*B. fragilis* groupや*P. bivia*は、臨床における分離頻度の高い嫌気性菌であり、また、その多くがoxyimino-cephalosporinaseを産生することにより各種のβ-lactam薬に耐性を示すことが報告されている^{3,4)}。今回の検討においても、これらの菌種にはFMOX, CTM, CFIXおよびCCLといったセフェム薬に高度耐性を示す株が多く存在した。SY5555はこれらの耐性株に対しても、IPMと同様の優れた抗菌力を示した。しかし、近年*B. fragilis* groupの臨床分離株の一部がIPMをはじめとするカルバペネム系薬剤に耐性を示し、

さらにその一部は、カルバペネム系の薬剤をも分解する β -lactamaseを産生していることが知られている⁵⁻⁸⁾。IPM耐性(MIC \geq 3.13 μ g/ml) *B. fragilis* groupに対するSY5555の抗菌力はIPMより若干優れており、本薬は3.13 μ g/mlの濃度で50%の株の増殖を阻止した。また、臨床材料からの分離頻度の高いグラム陽性球菌の *Peptostreptococcus* spp., 歯周病の原因菌の一つである *P. gingivalis*, 細菌性膣症との関連が報告されている *Mobiluncus* spp. および *G. vaginalis*⁹⁻¹¹⁾に対しても、SY5555は良好な抗菌力を示した。さらに、SY5555は *B. fragilis* に対しIPMと同様の優れた殺菌作用を示した。

各種の β -lactamaseを産生する *B. fragilis* に対し、SY5555は良好な抗菌力を示した。ただし、IPM耐性の *B. fragilis* GAI 30144 および GAI 30079 に対してはSY5555も弱い抗菌力しか示さなかった。また、 β -lactamaseに対する安定性を検討した結果、SY5555はoxyiminocephalosporinaseに対し極めて高い安定性を示した。ただし、IPMを分解するmetallo- β -lactamaseを産生するGAI 30144のそれには若干不安定であった。

ラットを用いたパウチ内 *B. fragilis* 感染モデルにおいても、SY5555はCFIXより優れた治療効果を示した。

C. difficile は抗生物質投与により誘発される下痢症や偽膜性大腸炎の原因菌であり、各種の薬剤によりマウス盲腸内で *C. difficile* の異常増殖が誘発されることが報告されている¹²⁾。SY5555も対照薬のCFIX, CVA/AMPCと同様、マウス盲腸内 *C. difficile* の異常増殖を惹起した。しかし、本薬による異常増殖の誘発は一過性のものであり、投与中止後7日目には消失していた。

以上の結果より、SY5555はセフェム耐性株を含む嫌気性菌全般に対する優れた抗菌力を有し、臨床においても嫌気性菌の関与する感染症に優れた効果を示す薬剤であると考えられる。

文 献

1) Nishino T, Maeda Y, Ohtsu E, Koizuka S, Nishi-

- hara T, Adachi H, Okamoto K, Ishiguro M : Studies on penem antibiotics II. *in vitro* activity of SUN5555, a new oral penem. J Antibiot 42 : 977~988, 1989
- 2) 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 : 559~560, 1979
- 3) 渡辺邦友, 上野一恵 : 耐性化の現状—嫌気性菌—。日本臨牀 44 : 226~230, 1986
- 4) Tajima M, Sawa K, Watanabe K, Ueno K : The β -lactamases of Genus Bacteroides. J Antibiot 36 : 423~428, 1983
- 5) Bandoh K, Muto Y, Watanabe K, Katoh N, Ueno K : Biochemical properties and purification of metallo- β -lactamase from *Bacteroides fragilis*. Antimicrob Agents Chemother 35 : 371~372, 1991
- 6) Bandoh K, Watanabe K, Muto Y, Tanaka Y, Kato N, Ueno K : Conjugal transfer of imipenem resistance in *Bacteroides fragilis*. J Antibiot 45 : 542~547, 1992
- 7) Yang Y, Rasmussen B A, Bush K : Biochemical Characterization of the metallo- β -lactamase ccrA from *Bacteroides fragilis* TAL3636. Antimicrob Agents Chemother 36 : 1155~1157, 1992
- 8) Hedberg M, Edlund C, Lindqvist L, Rylander M, Nord C E : Purification and Characterization of an imipenem hydrolysing metallo- β -lactamase from *Bacteroides fragilis*. J Antimicrob Chemother 29 : 105~113, 1992
- 9) 渡辺邦友, 沢 赫代, 松田静治, 上野一恵 : 嫌気性ビブリオー特に *Mobiluncus* 属について—。臨床と微生物 15 : 25~29, 1988
- 10) 沢 赫代, 渡辺邦友, 武藤吉徳, 加藤直樹, 上野一恵, 松田静治 : 帯下より分離された *Gardnerella vaginalis* と *Mobiluncus* spp. の各種化学療法剤に対する薬剤感受性。Chemotherapy 36 : 706~712, 1988
- 11) 三鴨廣繁, 和泉孝治, 伊藤邦彦, 玉舎輝彦, 澤 赫代, 渡辺邦友, 上野一恵 : 細菌性膣症における *Mobiluncus* 属の検出状況について。感染症学雑誌 66 : 1090~1092, 1992
- 12) 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 *Clostridium difficile* の変動について。Chemotherapy 33 : 617~624, 1985

Antibacterial activity of SY5555,
a novel penem, against anaerobic bacteria

Kazuhiro Nagahira, Naoki Kato, Kaori Tanaka,
Kunitomo Watanabe and Kazue Ueno

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

The antibacterial activity of SY5555, a novel penem, was investigated and compared with that of other β -lactams against anaerobic bacteria, *Capnocytophaga ochracea* and *Gardnerella vaginalis*.

SY5555 showed a broad antimicrobial spectrum similar to imipenem, and the MICs of SY5555 against all reference strains were 1.56 $\mu\text{g/ml}$ or less except for *Clostridium difficile*. SY5555 was more active than flomoxef, cefotiam, cefixime and cefaclor against clinical isolates of the *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Peptostreptococcus magnus*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Mobiluncus* spp. and *G. vaginalis*.

The MBCs of SY5555 against *B. fragilis* were equal to the corresponding MICs, suggesting that this drug has potent bactericidal activity.

SY5555 showed stronger activity than the cepheems tested here against *B. fragilis* strains that produce various β -lactamases.

SY5555 was the most stable to hydrolysis by β -lactamases derived from those strains among the agents tested, including imipenem.

In a rat model, SY5555 demonstrated bacteriostatic activity against *B. fragilis* in pouch.

SY5555 was associated with the transient appearance of *C. difficile* in murine cecum.

These results suggest that SY5555 is a useful compound for the treatment of anaerobic infections.