

Cephalexin の嫌気性菌に対する抗菌力

二宮 敬 宇・野村 春子・渡辺 邦 友

上 野 一 恵・鈴木 祥 一郎

岐阜大学医学部微生物学教室

望 月 泉・清水 保 夫・西浦 常 雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(昭和 50 年 6 月 12 日受付)

近年、化学療法剤などの発展により感染症の様相は変ぼうしつつあり、その起炎菌にも推移がみられてきた。嫌気性菌、とくに無芽胞嫌気性菌による感染症もこれに包括される。しかしながら本菌群に対する各種化学療法剤の抗菌力に関する報告は好気性菌に比べてまだまだ内外ともに少なく、Cephalosporin 系抗生物質のうち経口剤として使用されている Cephalexin (CEX) のそれは、我が国では小酒井らの報告があるにすぎない¹⁾。今回、著者らは本剤の嫌気性菌に対する抗菌力を検討した。

実 験 方 法

1. 供試菌株

教室保育の reference strain および臨床材料から分離同定した 274 株を用いた。これらの菌株は GAM 半流動高層培地に継代され、実験に供された。

2. 薬剤感受性測定

GAM 半流動高層培地に 1 夜培養された被検菌株を各希釈段階薬剤含有の GAM 寒天培地に塗抹し、24 時間嫌気培養(CO₂ 10%, N₂ 90% ガス環境)後に判定した。

3. 試験管内耐性獲得

被検菌株の 1 白金耳量を、各段階希釈濃度 CEX 含有 GAM 半流動高層培地に接種、24 時間培養後、最高濃度薬剤含有培地発育菌の 1 白金耳を新たな CEX 含有 GAM 半流動高層培地に移植する、いわゆる増量の継代法²⁾によった。

4. 実験的嫌気性菌感染に対する治療効果

感染菌株は *Fusobacterium necrophorum* (*Sphaerophorus necrophorus*) の MIC の異なる 2 株を用いた。これらの菌株は dd-N 系マウスに生菌数 10⁵ コ以上の皮下接種により、2~3 日後、局所に厚い被膜をもつ膿瘍を形成する³⁾。*F. necrophorum* 2377 (旧名, *Sphaerophorus funduliformis*) と 2347 (旧名 *Sphaerophorus necrophorus*) の MIC はそれぞれ 100 µg/ml および 3.13 µg/ml である。

dd-N 系マウス (4 週♂) に生菌数 10⁸~10⁹ コを皮下接種直後、および 2 日後に確実に膿瘍形成を認めたもの

について CEX 50 mg/kg を 1 日 1 回経口投与した。生菌攻撃直後からの CEX 投与群では膿瘍の形成阻止を、また膿瘍形成群では膿瘍の消失および縮小をもって治療効果を判定した。

実 験 成 績

1. 抗菌スペクトラム

Table 1 に CEX および Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cephazolin (CEZ) の嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムを示した。

Peptococcus, *Veillonella*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Clostridium* の全株が CEX に対して 12.5 µg/ml 以下、多くの株は 3.13 µg/ml 以下の MIC を示した。

Peptostreptococcus では *Ps. anaerobius* の 2 株, *Ps. productus* の 1 株は 100 µg/ml, 25 µg/ml の MIC をそれぞれ示したが, *Ps. micros*, *Ps. parvulus* は 0.19 µg/ml の MIC であった。

Bacteroides では *B. hypermegas*, *B. fucosus*, *B. praecutis* などが 0.78 µg/ml 以下の MIC を示したが, *B. fragilis* ss. *thetaiotaomicron*, *B. fragilis* ss. *distasonis*, *B. melaninogenicus* ss. *intermedius* など は 25~50 µg/ml の MIC を示した。

また, *Fusobacterium* では *F. necrophorum*, *F. nucleatum* が 0.19 µg/ml 以下, *F. varium*, *F. freundii*, *F. rediculosum* が 100 µg/ml の MIC を示した。

嫌気性菌の CEX に対する感受性は菌種により著明な差異がみられた。

CEX は *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* の数に対し CET, CER, CEZ に比し弱い抗菌力を示したが、他の菌種に対しては他のセファロsporin 系抗生剤とはほぼ同等に近い抗菌力を示した。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

各種臨床材料から分離された嫌気性菌 274 株の CEX に対する感受性成績を Table 2 に示し、また, *Peptococcus* 81 株, *Peptostreptococcus* 47 株, *Eubacterium*,

Table 1 Susceptibility of anaerobes to 4 cephalosporin antibiotics

Organism	CEX	CET	CER	CEZ	Organism	CEX	CET	CER	CEZ
<i>P. variabilis</i> ATCC 14955	0.39	0.39	0.19	0.19	<i>B. melaninogenicus</i> ss. <i>asaccharolyticus</i>	0.19	0.19	0.19	0.19
<i>P. variabilis</i> ATCC 14956	12.5	12.5	0.78	1.56	<i>B. melaninogenicus</i> ss. <i>intermedius</i>	50	50	50	100
<i>P. variabilis</i> PL 7(PIL) ^a	3.13	0.19	1.56	0.19	<i>B. hypermegas</i> ATCC 25560	0.19	3.13	0.78	1.56
<i>P. prevotii</i> ATCC 9321	0.78	0.78	0.19	0.78	<i>B. furcosus</i> ATCC 25662	0.78	0.19	0.19	0.39
<i>P. saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.19	0.19	0.19	0.19	<i>B. praecutis</i> ATCC 25539	0.19	0.19	0.19	0.19
<i>P. aerogenes</i> ATCC 14963	0.19	0.19	0.19	0.19	<i>F. necrophorum</i> S 45	0.19	0.19	0.19	0.19
<i>P. constellatus</i> ATCC 27513	3.13	0.39	0.19	0.78	<i>F. varium</i> ATCC 8501	100	0.13	25	0.19
<i>P. morbillorum</i> ATCC 27527	3.13	0.19	0.78	0.19	<i>F. freundii</i> ATCC 9817	100	6.25	6.25	100
<i>P. anaerobius</i> B 40(PIL)	0.78	0.19	0.19	0.19	<i>F. nucleatum</i>	0.19	0.19	0.39	0.19
<i>Ps. anaerobius</i> B 30(PIL)	100	0.19	0.39	0.78	<i>F. rediculosum</i>	100	25	6.25	12.5
<i>Ps. anaerobius</i> B 38(PIL)	100	0.19	0.38	0.78	<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986	3.13	1.56	0.39	6.25
<i>Ps. anaerobius</i> PL 9(PIL)	3.13	0.19	0.39	0.78	<i>E. limosum</i> ATCC 8486	3.13	6.25	1.56	6.25
<i>Ps. productus</i> ATCC 27340	25	0.19	1.56	25	<i>P. acnes</i> ATCC 11828	0.78	0.19	0.19	0.39
<i>Ps. micros</i> 5462(VPI) ^b	0.19	0.19	0.19	0.19	<i>P. avidum</i> ATCC 25577	1.56	0.19	0.19	0.39
<i>Ps. parvulus</i> 5229(VPI)	0.19	0.19	0.19	0.19	<i>P. granulosum</i> ATCC 25564	0.78	0.19	0.39	0.78
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	0.39	0.19	0.19	0.19	<i>C. perfringens</i>	1.56	3.13	0.78	0.19
<i>V. parvula</i> ATCC 17745	0.39	0.19	0.19	0.19	<i>C. novyi</i>	6.25		0.19	0.19
<i>A. fermentans</i> ATCC 25088	0.39	0.19	0.19	0.19	<i>C. tetani</i>	0.78		0.19	
<i>B. fragilis</i> ss. <i>fragilis</i>	0.19	12.5		0.19	<i>C. histolyticum</i>	12.5		0.78	1.56
<i>B. fragilis</i> ss. <i>thetaiotaomicron</i>	25	12.5	25	50					
<i>B. fragilis</i> ss. <i>distasonis</i>	50	25	50	100					

P.: *Peptococcus*, *Ps.*: *Peptostreptococcus*, *V.*: *Veillonella*, *A.*: *Acidaminococcus*, *B.*: *Bacteroides*,

F.: *Fusobacterium*, *E.*: *Eubacterium*, *P.*: *Propionibacterium*, *C.*: *Clostridium*

CEX : cephalixin, CET : cephalothin, CER : cephaloridine, CEZ : cefazolin

a : Pasteur Institute, Lille. b : Virginia Polytechnic Institute.

Table 2 Susceptibility of anaerobes isolated from clinical specimens to CEX

Organism	No. of strains	MIC (μ g/ml)									
		0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	250	50	100
<i>Peptococcus</i>	81	3	6	17	10	19	10	9	4	3	
<i>Peptostreptococcus</i>	47		1	3	3	15	10	7	6	1	1
<i>Veillonella</i>	9		3	1	1			3	1		
<i>Eubacterium</i> and <i>Propionibacterium</i>	20	1	1		2	2	1	2	2		9
		1.9	3.9	7.8	15.6	3.13	62.5	125	250		500
<i>Bacteroides</i>	60	10	6	14	7	1	9	4	1		8
<i>Fusobacterium</i>	57	15	6	12	2	2	3	14			3

Propionibacterium 20 株の累積百分率を Fig. 1 に、*Bacteroides* 60 株、*Fusobacterium* 57 株のそれを Fig. 2 にそれぞれ示した。

供試した *Peptococcus* 81 株中 65 株 (80.2%) が 6.25 μ g/ml 以下の MIC を示し、また、*Peptostreptococcus* 47 株中 32 株 (68%) が 3.13~12.5 μ g/ml の MIC

Fig. 1 Accumulation rate of susceptibility of anaerobes to CEX

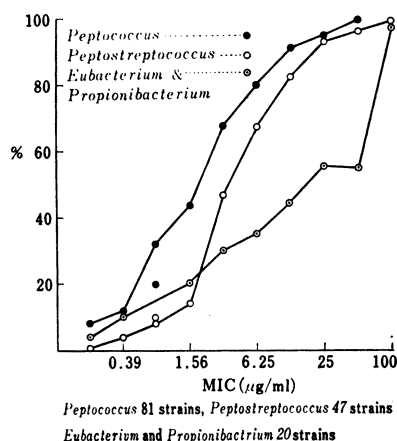
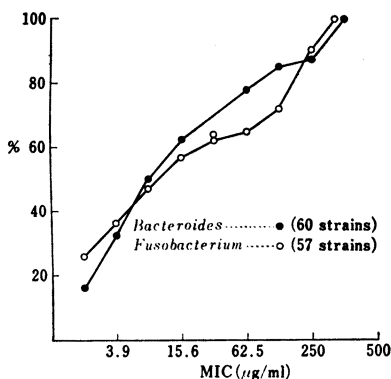


Fig. 2 Accumulation rate of susceptibility of anaerobes to CEX



を示し、1株が100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

Eubacterium, *Propionibacterium* 20 株中 7 株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であったが、9 株 (45%) が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。

Bacteroides 60 株中 30 株 (50%) が 7.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC であったが、約 20% の菌株は 62.5~500 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。

Fusobacterium では 57 株中 35 株 (61.4%) が 15.6 $\mu\text{g/ml}$ 以下、17 株 (30%) は 125 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC をそれぞれ示した。

Table 3 は CEX と CET の抗菌力を 62 株の嫌気性菌について比較した成績であり、その感受性相関を Fig. 3 に示した。

Peptococcus, *Peptostreptococcus* の多くの菌株は CET に CEX の 4~16 倍強い感受性を示した。

CEX は *Bacteroides* に対し CET とほぼ同等の抗菌力を示したが、*Fusobacterium* には CET より弱い抗菌力であった。また、*Fusobacterium* の中で 4 株は両剤に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。

Fig. 4 は嫌気性菌 35 株に対する CEX の抗菌力を

Fig. 3 Correlation of susceptibility of anaerobes from clinical specimens to CEX with CET

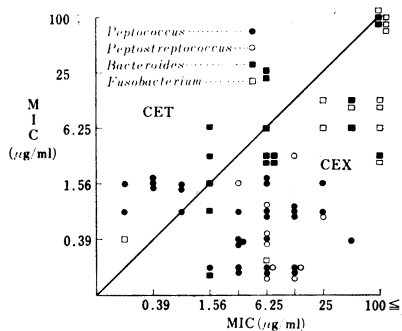


Table 3 Antibacterial activity of CEX and CET against anaerobes from clinical specimens

Organism	No. of strains	Drug	MIC (μg/ml)									
			0. 19	0. 39	0. 78	1. 56	3. 13	6. 25	12. 5	25	50	100≤
<i>Peptococcus</i>	30	CEX CET	2 8	3 4	2 9	1 9	7	7	5	2	1	
<i>Peptostreptococcus</i>	10	CEX CET	 4	 2	 2	 1	1 1	5	3	1		
<i>Bacteroides</i>	15	CEX CET	 1	 	 1	4 1	 5	6 2	 1	 2	2	3 2
<i>Fusobacterium</i>	17	CEX CET	1 1	 1	 	3 2	 2	2 3	 4	2	1	8 4

Fig. 4 Accumulative percentage of susceptibility of 34 anaerobic clinical isolates to CEX, CER, CEG and CEZ

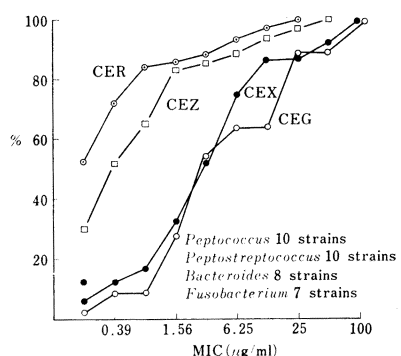
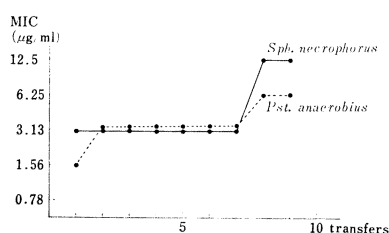


Fig. 5 Development of resistance *in vitro* to CEX of *Sphaerophorus necrophorus* and *Peptostreptococcus anaerobius*



CER, CEZ, Cephaloglycin (CEG) のそれと累積百分率で比較した成績である。

CEX は CEG よりわずかに優れ, CER, CEZ より弱い抗菌力を示した。

Fig. 5 は *F. necrophorum* (2347), *Ps. anaerobius* (PL-9) を用い, CEX に対する試験管内耐性獲得を検討した成績で, この方法による耐性獲得はいずれも緩慢であった。すなわち, *F. necrophorum* は 8 代継代後 12.5 μg/ml に, また *Ps. anaerobius* は 8 代継代後 6.25 μg/ml にそれぞれ, 4 倍耐性の上昇がみられただけであった。

Table 4 に *F. necrophorum* による実験的マウス感染症に対する CEX の感染予防および治療効果を検討した成績を示した。CEX に対し 100 μg/ml の MIC を示す *F. necrophorum* 2377 株 (旧名, *Sphaerophorus funduliformis*) を攻撃菌株とした場合には, CEX の感染防御効果および治療効果は認められなかった。しかし, 3.13 μg/ml の MIC を示す *F. necrophorum* 2347 株 (旧名, *Sphaerophorus necrophorus*) では 5 匹中 4 匹に膿瘍が形成されず感染防御効果が認められ, また膿瘍形成後の治療実験でも 5 匹中 4 匹に膿瘍の消失あるいは著明な膿瘍縮小が認められ, 治療効果がみられた。

考 察

CEX の嫌気性菌に対する抗菌力は小酒井ら, 鈴木ら⁴⁾により報告されているにすぎない。小酒井らは臨床材料由来の嫌気性菌 109 株の CEX に対する感受性を調べ, *Peptococcus* 28 株中 25 株 (90%) が 6.25 μg/ml 以下, *Peptostreptococcus* 12 株全株が 12.5 μg/ml 以下, 無芽胞グラム陽性桿菌 29 株中 14 株が 6.25 μg/ml 以下の MIC を示したが, *Bacteroides* 27 株は 1.56~50 μg/ml, そのうち 11 株が 50 μg/ml 以上の MIC であったと報告している。この成績は *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, 無芽胞グラム陽性桿菌において著者らのそれと類似している。*Bacteroides* において, 著者らの成績では 10 株 (16.7%) が 1.9 μg/ml 以下の MIC を示したが, 小酒井らの成績では 2 株 (7%) が 1.56 μg/ml 以下の MIC を示したにすぎない。50 μg/ml 以上の耐性を示す *Bacteroides* が著者らでは 22 株 (36.7%), 小酒井らでは 11 株 (40%) みられ, 近似した成績であった。

CEX と他の Cephalosporin 系薬剤との抗菌力の比較では, 小酒井らが CEX の抗菌力は CER より 4 倍程度弱いと報告している。著者らも同様の成績を得ている。

Cephalosporin 系抗生剤の嫌気性菌に対する抗菌力を平板希釈法により検討した報告では, 小酒井ら⁵⁾, 上野ら⁶⁾が CER を, KEUSCH ら⁷⁾, MARTIN ら⁸⁾が CET をそれぞれ報告している。MARTIN らは臨床由来の嫌気性菌 605 株の CET に対する感受性を調べ, *Pepto-*

Table 4 Treatment of cephalixin to subcutaneous infections by *Fusobacterium necrophorum*

Organism	MIC (μg/ml)	Inoculum size	Treatment ^a	Recovery (%)
<i>F. necrophorum</i> (<i>Sphaerophorus funduliformis</i>)	100	3×10 ⁹	for 7 days after challenge for 5 days after forming subcutaneous abscess	0 0
<i>F. necrophorum</i> (<i>Sphaerophorus necrophorus</i>)	3.13	5×10 ⁸	for 5 days after challenge for 3 days after forming subcutaneous abscess	80 80

a : Mice were administrated cephalixin 50 mg/kg/day.

coccus (145 株), *Peptostreptococcus* (72 株), *Clostridium perfringens* (34 株), *Propionibacterium* (14 株), *Veillonella* (13 株) の全株が 12.5 μ g/ml 以下の MIC を示したが, *B. fragilis* (195 株) では 9% が 25 μ g/ml 以下の MIC を示すにとどまったと報告している。また, KEUSCH らは高層希釈法により 9 株の *Bacteroides* は CET に対し全株が 5.0 μ g/ml 以下の MIC を示したと報告している。著者らの成績に比し, MARTIN らでは CET の *Bacteroides* に対する抗菌力は弱く, KEUSCH らのそれでは強い。

この理由については不詳であるが, 著者らは MIC 測定法の差異を最も大きな因子と考えたい。渡辺ら⁹⁾は抗菌剤の嫌気性菌に対する MIC 値は使用培地, 接種菌量, 嫌気性培養などによって著しく異なることを報告している。MIC の測定法は現在のところ, 各研究者¹⁰⁻¹²⁾によりそれぞれ異なっており, MIC 測定法の標準化を早急に確立する必要が望まれる。

結 論

CEX の嫌気性菌に対する抗菌作用を平板希釈法を用いて CEZ, CER, CEG と比較した。菌種により感受性成績は若干異なるが, 概して, CEX は嫌気性菌に良好な抗菌作用をもっている。比較に用いた Cephalosporin 系薬剤では CER>CEZ>CEX>CEG の順であった。

感受性菌による実験的マウス嫌気性菌感染症において, 治療効果および感染防御効果も認められた。しかし, 耐性株によるそれでは治療効果はみとめられなかった。

文 献

- 1) 小酒井 望, 他: 現代の臨床 3: 517~523, 1969
- 2) 上野一恵, 他: Chemotherapy 19: 875~880, 1971
- 3) 上野一恵, 他: Chemotherapy 19: 111~114, 1971
- 4) 鈴木祥一郎, 他: 感染, 炎症, 免疫 2: 189~194, 1972
- 5) 小酒井 望, 鈴木祥一郎編: 嫌気性菌と嫌気性菌症 262~264, 1969
- 6) 小酒井 望, 鈴木祥一郎編: 嫌気性菌と嫌気性菌症 264~266, 1969
- 7) KEUSCH, T. G. et al.: Amer. J. Med. Sci. April: 86~90, 1966
- 8) MARTIN, W. J. et al.: Antimicrob. Agents & Chemoth. 1: 148~158, 1972
- 9) 渡辺邦友, 他: 第3回嫌気性菌感染症研究会講演記録, 36~43, 1973
- 10) 二宮敬宇, 他: Chemotherapy 19: 106~110, 1971
- 11) SUTTER, V. L. et al.: Antimicrob. Agents & Chemoth. 3: 188~193, 1973
- 12) WILKINS, T. O. et al.: Antimicrob. Agents & Chemoth. 1: 451~459, 1971

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEPHALEXIN AGAINST ANAEROBES

KEIU NINOMIYA, HARUKO NOMURA, KUNITOMO WATANABE, KAZUE UENO
and SHOICHIRO SUZUKI

Department of Bacteriology, Gifu University School of Medicine

IZUMI MOCHIZUKI, YASUO SHIMIZU and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

Antibacterial activity of cephalexin and other cephalosporin antibiotics against anaerobic bacteria isolated from various clinical specimens was studied by agar plate dilution technique. In addition, treatment of cephalexin to experimental subcutaneous abscess of mice caused by *Fusobacterium necrophorum* was examined.

Sixty-five strains (80%) of *Peptococcus* and 32 strains (70%) of *Peptostreptococcus* were susceptible to a concentration of 12.5 μ g/ml of cephalexin. However, 9 strains (45%) of *Eubacterium* and *Propionibacterium* were resistant to a concentration of 100 μ g/ml or more of this drug.

Antimicrobial activity of the drug against 30 strains (50%) of *Bacteroides* was so strong that they were unable to grow on the plate including 7.8 μ g/ml. Whereas there were 20 strains of *Bacteroides* that grew on the plate including 62.5 to 500 μ g/ml. In *Fusobacterium*, 35 strains were sensitive to 15.6 μ g/ml but 17 strains resistant to 125 μ g/ml.

Among cephalosporin antibiotics used in this study, cephalexin has antibacterial activity against anaerobic bacteria more than cephaloglycin, less than cephaloridine, cephalozin and cephalothin.

In vivo, this drug was effective to subcutaneous abscess caused by *F. necrophorum* susceptible to the drug *in vitro*.