

Fosfomycin の嫌気性菌に対する抗菌力

二宮 敬宇・渡辺 邦友・甲畑 俊郎・今村 博務

三和 敏夫・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

Streptomyces fradiae, *S. viridochromogenes*, *S. wedmorensis* などが産生する新抗生物質 Fosfomycin (FOM) は極めて単純な化学構造を持ち、細菌細胞壁合成の初期の段階を阻害して、抗菌作用を示すといわれている¹⁾。本剤は広い抗菌スペクトラムを持ち、現存の化学療法剤との間に交差耐性を示さないといわれている¹⁾。本剤の嫌気性菌に対する抗菌力、これにおよぼす諸因子の影響、本剤投与による腸管内嫌気性菌叢の変動について検討した。

実験方法

1. 供試菌株

Peptococcus variabilis (ATCC 14956), *P. saccharolyticus* (ATCC 14953), *P. aerogenes* (ATCC 14963), *P. prevotii* (ATCC 9321), *P. anaerobius* (Pasteur 研究所, Lille), *P. constellatus* (ATCC 27513), *Peptostreptococcus anaerobius* (Pasteur 研究所, Lille), *Ps. productus* (ATCC 27340), *Ps. intermedius* (ATCC 27527), *Ps. parvulus* (Virginia Polytechnic Institute, 5229), *Ps. micros* (Virginia Polytechnic Institute, 5462), *Veillonella parvula* (ATCC 10790), *Acidaminococcus fermentans* (ATCC 25088), *Bacteroides fragilis* ss. *fragilis* (Ju 13), *B. fragilis* ss. *distasonis* (BS 17), *B. fragilis* ss. *thetaiotaomicron* (Ju 43), *B. hypermegas* (ATCC 25560), *B. furcosus* (ATCC 25662), *B. praeacutus* (ATCC 25539), *B. melaninogenicus* ss. *intermedius* (Virginia Polytechnic Institute, 1045), *Fusobacterium russii* (ATCC 25533), *F. varium* (ATCC 8501), *F. freundii* (ATCC 9817), *F. rediculosum* (Virginia Polytechnic Institute), *F. nucleatum* (G 2 132), *Eubacterium aerofaciens* (ATCC 25986), *E. limosum* (ATCC 8486), *Propionibacterium acnes* (ATCC 11828), *P. avidum* (ATCC 25577), *P. granulolum* (ATCC 25564), *Clostridium perfringens* (Sakai) などの教室保育株を用いた。また、最近、臨床材料から分離、同定された嫌気性菌97株も用いた。

2. 薬剤感受性試験法

GAM 寒天培地 (日水) を基礎培地とした平板希釈法

を用いた。被検菌株は GAM 半流動高層培地に1夜培養後、GAM ブイオンにバスタールビベットにより接種、6時間嫌気培養 (スチールウール法, CO₂ 10%, N₂ 90% ガス環境) された。これを各段階希釈された薬剤含有平板に多目的アパラツス (武藤製作所) により接種し、24時間嫌気培養後、MIC を判定した。

3. 自然耐性 mutants の分布

GAM 寒天培地, 24時間嫌気培養後、濃厚浮遊させた被検菌の 0.1ml を FOM 各濃度含有平板 (100μg, 50μg, 10μg, 1μg/ml) に接種、48時間嫌気培養後、各濃度の薬剤含有培地の集落数によりその自然耐性 mutant の分布を調べた。

4. 耐性の上昇

上野らにより報告されている方法に準じて行なった²⁾。

5. FOM 服用による腸管内嫌気性菌叢の変動

岐阜大学医学部泌尿器科に入院、治療中の患者1名に FOM 2,000mg を1日量として4日間服用させ、服用前、服用終了後の腸管内嫌気性菌の変動を調べた。自然排便を試料とし、これを、採集、即座に O₂ free CO₂ ガスを充填した容器に入れ、秤量する。O₂ free CO₂ ガス噴射下、希釈液により10倍段階希釈して、10⁻⁹まで希釈する。予め作製しておいた、各種培地にそれぞれ所定濃度の糞便希釈液 0.1ml を接種、48時間嫌気培養後、総菌数、構成菌種を調べた。嫌気性菌の同定は VPI manual³⁾ および著者らの方法に準じて行なった。

成績

1. 抗菌スペクトラム

Table 1 は FOM のナトリウム塩 (FOM-Na) および FOM フェネチールアンモニウム塩 (FOM-NH₃) の嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムを ABPC, DOTC, CP と比較した成績である。

Peptococcus, *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Acidaminococcus* などの嫌気性球菌は FOM-Na に比較的感受性を示し、多くの菌株は 0.39~3.13μg/ml の MIC を示した。

Bacteroides では、*B. hypermegas*, *B. furcosus*, *B. praeacutus* などが 6.25μg/ml 以下の MIC を示したが、

Table 1 Antibacterial spectrum of fosfomycin and other antibiotics

Organisms	FOM Na	FOM NH ₃	ABPC	DOTC	CP
<i>P. variabilis</i> ATCC 14955	3.13	50	0.19	0.39	3.13
<i>P. saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.78	—	0.19	0.19	0.39
<i>P. aerogenes</i> ATCC 14963	12.5	6.25	0.19	0.19	0.39
<i>P. prevotii</i> ATCC 9321	6.25	6.25	0.19	0.39	3.13
<i>P. anaerobius</i> Pasteur Institute Lille	1.56	25	0.19	0.39	3.13
<i>P. constellatus</i> ATCC 27513	50	50	0.39	3.13	3.13
<i>Ps. anaerobius</i> Pasteur Institute Lille	50	50	0.39	0.19	3.13
<i>Ps. parvulus</i> VPI 5229	6.25	12.5	0.19	0.78	1.56
<i>Ps. productus</i> ATCC 27340	0.39	100	0.78	0.19	1.56
<i>Ps. intermedius</i> ATCC 27527	12.5	0.39	0.19	12.5	3.13
<i>Ps. micros</i> VPI 5462	1.56	—	0.19	12.5	1.56
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	1.56	25	0.19	1.56	
<i>A. fermentans</i> ATCC 25088	6.25	25	0.19	0.39	3.13
<i>B. fragilis</i>					1.56
ss. <i>fragilis</i> Ju 13	100	100	3.13	0.39	3.13
ss. <i>distasonis</i> BS 17	100	100	1.56	0.19	0.39
ss. <i>thetaiotaomicron</i> Ju 43	12.5	25	1.56	0.19	3.13
<i>B. hypermegas</i> ATCC 25560	6.25	12.5	0.78	0.78	0.78
<i>B. furcosus</i> ATCC 25662	1.56	100	0.19	0.19	0.78
<i>B. melaninogenicus</i> ss. <i>intermedius</i> VPI 1045	100	100	50	0.19	0.78
<i>B. praeacutus</i> ATCC 25539	0.39	50	0.19	0.19	0.19
<i>F. russii</i> ATCC 25533	0.39	1.56	0.19	0.19	0.78
<i>F. varium</i> ATCC 8501	25	100	3.13	0.39	3.13
<i>F. freundii</i> ATCC 9817	50	25	3.13	0.39	3.13
<i>F. rediculosum</i> VPI 1042	3.13	100	0.19	0.19	0.78
<i>F. nucleatum</i> G 2132	0.39	12.5	0.19	0.19	0.78
<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986	25	100	0.39	0.19	1.56
<i>E. limosum</i> ATCC 8486	12.5	3.13	0.19	0.19	1.56
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	100	12.5	0.19	0.19	0.19
<i>P. avidum</i> ATCC 25577	100	100	0.19	0.19	0.19
<i>P. granulosum</i> ATCC 25564	6.25	100	0.19	0.19	0.19
<i>C. perfringens</i> Sakai	25	25	0.39	3.13	3.13

P. : *Peptococcus*, *Ps.* : *Peptostreptococcus*, *V.* : *Veillonella*, *A.* : *Acidaminococcus*, *B.* : *Bacteroides*,
F. : *Fusobacterium*, *E.* : *Eubacterium*, *P.* : *Propionibacterium*, *C.* : *Clostridium*

B. fragilis ss. *fragilis*, *B. fragilis* ss. *distasonis*,
B. melaninogenicus ss. *intermedius* は 100 µg/ml の
MIC であった。

Fusobacterium では *F. russii*, *F. rediculosum*, *F.*
nucleatum が 3.13 µg/ml 以下の MIC を示し, *F. va-*
rium, *F. freundii* はそれぞれ 25 µg/ml, 50 µg/ml の
MIC であった。

無芽胞グラム陽性桿菌では, *Eubacterium aerofacie-*
ns, *E. limosum*, *propionibacterium granulosum* が
6.25~25 µg/ml の MIC を示し, *P. avidum*, *P. acnes*
は 100 µg/ml の MIC であった。

FOM-Na は FOM-NH₃ に比し, *P. variabilis*, *P.*
prevotii, *V. parvula*, *B. furcosus*, *B. praeacutus*, *F.*
rediculosum, *F. nucleatum*, *P. granulosum* において
16~128 倍強い抗菌力を示した。*P. acnes* を除く, 他の
株は両剤に対し近似した MIC を示した。*P. acnes* は
FOM-Na に 100 µg/ml, FOM-NH₃ に 12.5 µg/ml の
MIC を示した。

FOM-Na は ABPC, DOTC, CP に比し抗菌力が弱か
った。

In vivo において, FOM の抗菌力は培地中への血液,
glucose-6-phosphate (G-6-P) の添加により数段強めら

Table 2 Influence of G-6-phosphate or rabbit blood on antibacterial activity of fosfomycin

Organisms	GAM	GAM G-6-P ^a	GAM blood ^b
<i>P. saccharolyticus</i> ATCC 14953	6.25	6.25	12.5
<i>P. anaerobius</i> Pasteur Institute Lille	0.78	0.78	0.78
<i>P. prevotii</i> ATCC 9321	12.5	12.5	25
<i>P. constellatus</i> ATCC 27513	100	100	100
<i>Ps. parvulus</i> VPI 5229	12.5	12.5	12.5
<i>Ps. anaerobius</i> Pasteur Institute Lille	25	50	50
<i>Ps. intermedius</i> ATCC 27527	3.13	1.56	0.78
<i>Ps. micros</i> VPI 5462	0.19	0.19	0.78
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	0.39	0.39	0.19
<i>A. fermentans</i> ATCC 25088	6.25	6.25	12.5
<i>B. fragilis</i>			
ss. <i>fragilis</i> Ju 13	100	100	100
ss. <i>distasonis</i> BS 17	100	100	100
ss. <i>thetaiotaomicron</i> Ju 43	12.5	6.25	25
<i>B. melaninogenicus</i> ss. <i>intermedius</i> VPI 1045	100	100	100
<i>B. hypermegas</i> ATCC 25560	25	25	6.25
<i>B. praeacutus</i> ATCC 25539	0.78	1.56	0.39
<i>B. furcosus</i> ATCC 25662	1.56	3.13	3.13
<i>F. varium</i> ATCC 8501	12.5	25	12.5
<i>F. russii</i> TACC 25533	0.39	0.78	0.39
<i>F. freundii</i> ATCC 9817	100	100	100
<i>F. rediculosum</i> VPI 1042	12.5	6.25	6.25
<i>F. nucleatum</i> G 2132	0.19	0.19	0.39
<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986	100	100	100
<i>C. perfringens</i> Sakai	25	25	100

a : 50 µg/ml glucose-6-phosphate

b : plate agar with 5% blood (rabbit)

れると報告されている¹⁾。Table 2 は GAM 寒天培地に G-6-P, 血液をそれぞれ添加し, FOM の抗菌力の増強の有無を検討した成績である。供試した 24 株では G-6-P, 血液の添加による FOM の抗菌力増強はみられなかった。

2. MIC におよぼす諸因子の影響

Table 3 は基礎培地による MIC の変動を検討した成績である。*Ps. intermedius*, *Ps. micros*, *A. fermentans*, *E. aerofaciens*, *F. varium*, *F. nucleatum* など一部の菌種の MIC は基礎培地により差異がみられ, その MIC の差は 8~32 倍であった。

Fig. 1 は接種菌量による MIC の変動を検討した成績である。*B. fragilis* の MIC は接種菌量により変動は少

なかったが *Ps. anaerobius* の MIC は 10^8 /ml 接種時には 25 µg/ml, 10^7 /ml 接種時には 100 µg/ml と変動した。*P. aerogenes* の MIC は接種菌量によりさらに著明な変動を示し, 両者に直線的な関係がみられた。

Fig. 1 Influence of inoculum size on MIC of fosfomycin

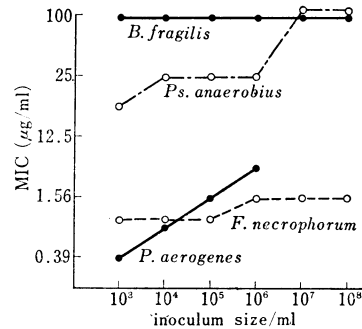


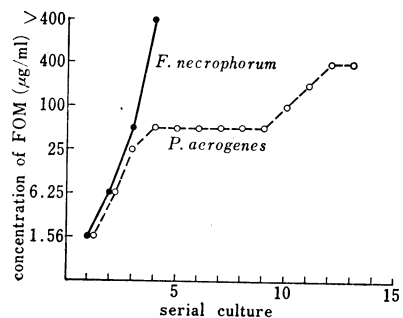
Table 4 は培地 pH による FOM の抗菌活性の変動を検討した成績である。FOM の抗菌力は酸性側で活性化し, *E. limosum*, *F. varium* において著明であった。

3. 自然耐性 mutant の分布および耐性の上昇

Table 5 に自然耐性 mutant の分布を示した。*Ps. anaerobius* は FOM 100 µg/ml 含有平板に耐性 mutant が無数にみられた。また, FOM 10 µg/ml 含有平板で *P. aerogenes* では 16 個, *F. necrophorum* では 17 個の耐性 mutants がそれぞれみられた。

Fig. 2 は試験管内耐性上昇の成績である。*F. necrophorum* は 1.56 µg/ml から 4 代継代後 400 µg/ml と速かな耐性上昇を示した。*P. aerogenes* は 13 代継代後 400 µg/ml の上昇を示した。

Fig. 2 Development of resistance to fosfomycin



4. 臨床分離株の FOM に対する感受性

最近, 臨床材料から分離, 同定した 97 株の嫌気性菌の FOM に対する感受性分布を Table 6 に示した。供試した 97 株中 40 株 (41.2%) が 100 µg/ml, 50 株

Table 3 MIC of fosfomycin on five media

Organisms	GAM	BHIA	BA	CA	SA
<i>Ps. anaerobius</i> Pasteur Institute Lille	25	50	25	50	50
<i>Ps. intermedius</i> ATCC 27527	3.13	0.78	6.25	0.39	3.13
<i>Ps. micros</i> VPI 5462	0.39	0.78	0.39	0.39	3.13
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	0.19	0.19	0.19	0.39	0.78
<i>A. fermentans</i> ATCC 25088	6.25	6.25	0.78	6.25	12.5
<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986	100	100	25	12.5	12.5
<i>C. perfringens</i> Sakai	25	50	25	100	50
<i>B. fragilis</i>					
<i>ss. fragilis</i> Ju 13	100	100	100	100	100
<i>ss. distasonis</i> BS 17	100	100	100	100	100
<i>ss. thetaiotaomicron</i> Ju 43	100	50	50	100	100
<i>B. praecutis</i> ATCC 25539	0.78	0.39	0.39	0.19	0.39
<i>F. varium</i> ATCC 8501	12.5	100	100	100	100
<i>F. freundii</i> ATCC 9817	100	50	25	25	100
<i>F. rediculosum</i> VPI 1042	12.5	12.5	25	100	100
<i>F. nucleatum</i> G 2132	0.19	6.25	6.25	3.13	3.13

BHIA : Brain heart infusion agar

BA : Brucella agar, SA : Schaedler agar

CA : Columbia agar

These four media were used as 5% blood agar plate, but GAM was used without blood.

Table 4 Influence of medium pH on MIC of fosfomycin

Organisms	medium pH				
	5	6	7	8	9
<i>Ps. anaerobius</i>	12.5	12.5	100	100	100
<i>E. limosum</i>	ng	3.13	12.5	12.5	25
<i>P. avidum</i>	100	100	100	100	100
<i>B. fragilis</i> <i>ss. thetaiotaomicron</i>	ng	0.78	12.5	6.25	6.25
<i>F. varium</i>	1.56	50	100	100	100
<i>F. freundii</i>	6.25	12.5	12.5	50	50
<i>F. rediculosum</i>	ng	6.25	12.5	12.5	25

ng : no visible growth on media with and without fosfomycin

Table 5 Population of resistant mutants of anaerobes to fosfomycin

Organisms	MIC	Inoculum size	No. of viable cell				
			1 ^a	5	10	50	100
<i>Ps. anaerobius</i>	50	10 ⁸	###	###	###	###	###
<i>P. aerogenes</i>	0.78	10 ¹⁰	93	58	16	—	—
<i>F. necrophorum</i>	3.13	10 ¹⁰	###	105	17	—	—

^a : concentration of fosfomycin ($\mu\text{g/ml}$) with GAM agar plate

が 6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ (51.5%) の MIC を示し, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示したのは 7 株 (7.2%) にすぎなかった。

Bacteroides は 26 株すべてが 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し, この内 16 (61.5%) が 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Fusobacterium では, *F. nucleatum*, *F. russii*, *F. glutinosum* が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示したが, *F. varium*, *Fusobacterium* 属の多くは 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Peptococcus 34 株では 5 株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下, 29 株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。

また, *Peptostreptococcus*, *Gaffkya*, *Veillonella* などは 6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。

Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5 は臨床分離株の FOM に対する感受性を Ampicillin (ABPC) と比較した成績である。供試した嫌気性菌のほとんどが FOM より ABPC に感

Table 6 Susceptibility of anaerobes isolated from clinical specimens and feces to fosfomyin

Organisms	MIC($\mu\text{g/ml}$)									
	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
<i>B. fragilis</i>										
<i>ss. fragilis</i>								1	1	2
<i>ss. thetaiotaomicron</i>							1			
<i>ss. distasonis</i>								1	1	
<i>ss. vulgatus</i>										2
<i>B. fragilis</i> ssp.							2	2	2	9
<i>B. biacutus</i>										2
<i>F. varium</i>							2	1	1	1
<i>F. nucleatum</i>						1	2			
<i>F. russii</i>		1								
<i>F. glutinosum</i>						1				
<i>Fusobacterium</i> sp.						1			1	4
<i>Peptococcus</i>	1	1	1	2		6	7	5	4	7
<i>Peptostreptococcus</i>						2	1	2		1
<i>Gaffkya anaerobia</i>		1				1				
<i>Veillonella</i>						1		1		
<i>Propionibacterium</i>								1		1

Fig. 3 Correlation of antibacterial activity of fosfomyin with ampicillin against anaerobic cocci

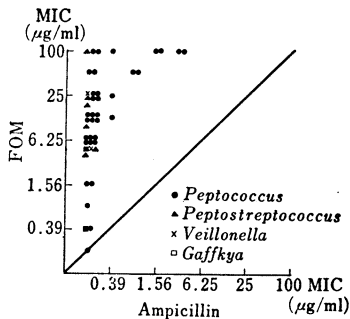


Table 7

Organism	before		after	
	viable cell	MIC	viable cell	MIC
<i>B. fragilis</i>				
<i>ss. distasonis</i>	2×10^{10}	100		
<i>ss. thetaiotaomicron</i>	1×10^9	50		
<i>F. varium</i>	1×10^9	50		
<i>Eubacterium</i> sp.	1×10^9	25		
<i>B. fragilis</i>				
<i>ss. ovatus</i>			1×10^9	100<

Fig. 4 Correlation of antibacterial activity of fosfomyin with ampicillin against *Bacteroides*

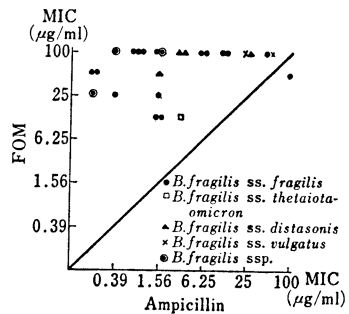


Fig. 5 Correlation of antibacterial activity of fosfomyin with ampicillin against *Fusobacterium*

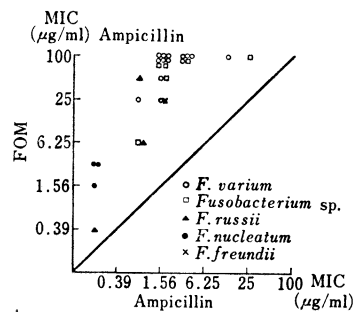
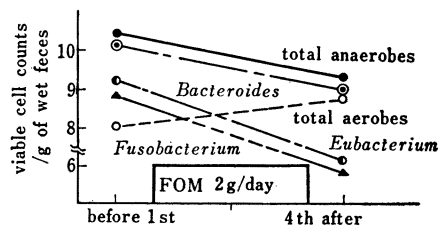


Fig. 6 Influence of FOM on anaerobes in feces



受性を示した。

5. FOM 服用による腸管内嫌気性菌の変動

Fig. 6 に菌数の変動, Table 7 に構成菌の推移を示した。菌数では, *Bacteroides* が 10^{10} 個/g から 10^9 個/g *Eubacterium*, *Fusobacterium* は 10^9 個/g から 10^6 個/g に減少した。構成菌の推移では, 服用前に最優位に存在した *B. fragilis* *ss. distasonis* が服用終了後では 10^5 /g 以下に減少, 逆に服用前 10^8 /g 以下であった *B. fragilis* *ss. ovatus* が服用終了後, 最優位菌種となった。菌種レベルでの菌交代現象がみられた。

考 察

FOM の嫌気性菌に対する抗菌力は報告されている既存の化学療法剤のそれに比し、中等度といえる。すなわち、アミノ配糖体系、ポリペプチド系、サルファ剤、NA、PA などよりすぐれ、cephalosporin 系、penicillin 系、tetracycline 系、chloramphenicol より劣っている。FOM は macrolide 系の SPM、OL と近似した抗菌力をもつ抗生物質といえよう。

G-6-P、血液を添加した培地での FOM に対する *E. coli* の感受性は無添加の培地に比し数倍高くなることが報告されている¹⁾。すなわち、FOM は α -glycerophosphate あるいは G-6-P の能動輸送系を介して菌体内にとり込まれ、細胞壁の UDP-N-acetylglucosamine に phosphoenolpyruvate が結合する反応を不可逆的に阻害することによって細菌を死滅させるといわれており、FOM は G-6-P、血液の添加により菌体内により多くとり込まれ、抗菌性が高められると解釈されている。しかしながら、嫌気性菌の感受性は上記添加培地でも変動しなかった。このことから、好気性菌と嫌気性菌との間には、FOM の菌体内とり込み、あるいは細胞壁合成系に何らかの差異が存在しているのかもしれない。以後の研究をまちたい。

好気性菌の場合、使用する基礎培地により MIC の差がみられている。嫌気性菌においても Brucella agar, GAM, Brain heart infusion agar, Columbia agar, Schaedler agar の間に MIC の差がみられた。供試した菌株の多くは Brucella agar 上で最も小さい MIC 値を、Schaedler agar 上で最も大きな MIC 値を示した。嫌気性菌においては、研究者各個により異なった基礎培地を用いている現在、MIC を比較する場合にはこのことを念頭に置かねばならない。

FOM の抗菌力は好気性菌の場合と同様に酸性側で活性化された。

FOM の抗菌力を測定する際、好気性菌では接種菌量が最も大きな問題となり、1,000 倍希釈菌液を用い MIC を測定した場合が *in vivo* の効果と最もよく相関すると報告された。著者らは MIC 測定の際、常に $10^5 \sim 10^6$ /ml の接種菌量を用いており、このことは渡辺ら⁴⁾が強調してきたことである。FOM の嫌気性菌に対する *in vitro* での抗菌力と *in vivo* における関連性は次の機会に報告する。

結 論

FOM 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。

臨床材料から分離した嫌気性菌の多くは FOM に対し 6.25~100 μ g/ml の MIC を示した。

FOM の嫌気性菌に対する抗菌活性は G-6-P、血液の添加によっても増強しなかった。

In vitro において、きわめて早期に耐性を獲得する株がみられた。

FOM の服用により、腸管内嫌気性菌の総数は変動しなかったが、その構成菌種は変動し、菌交代現象がみられた。

文 献

- 1) Fosfomycin 検討会記録, 1974
- 2) 上野一恵, 他: Chemotherapy 19: 875~880, 1971
- 3) HOLDEMAN, L. V. *et al.*: Anaerobe Laboratory Manual, Virginia Polytechnic Institute, Blacksburg, 1972
- 4) 渡辺邦友: 嫌気性菌の薬剤感受性試験の標準化について(第1報)。Chemotherapy 22(9): 1459~1465, 1974

SUSCEPTIBILITY OF ANAEROBES TO FOSFOMYCIN

KEIU NINOMIYA, KUNITOMO WATANABE, SHUNRO KOBATA, HIROMU IMAMURA,
TOSHIO MIWA, 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

Susceptibility of anaerobic bacteria isolated from clinical specimens to fosfomycin was studied by agar plate dilution technique.

B. fragilis (24 strains) were resistant to 12.5 μ g/ml or more of this drug. Though 5 strains of *Fusobacterium* including *F. nucleatum*, *F. russii* and *F. glutinosum* were sensitive to 12.5 μ g/ml or less of the drug, 14 strains of *F. varium* were resistant to 25 μ g/ml or more.

Five strains of *Peptococcus* were sensitive to 1.56 $\mu\text{g/ml}$ or less, 29 strains of *Peptococcus*, however, were resistant to 6.25 $\mu\text{g/ml}$ or more.

In addition, influence of this drug on anaerobes in human fecal flora was studied. By 4 days of administration of 1g per day, predominant organisms in fecal flora were changed from *B. fragilis* ss. *distasonis* to *B. fragillis* ss. *ovatus*.