

Cefuroxime の嫌気性菌に対する抗菌作用について

奥村 和 夫・中嶋 大三郎・難波 希三子・大橋 康 宏

新日本実業株式会社東京研究所

光 岡 知 足

理化学研究所動物薬理研究室

嫌気性菌に対する Cefuroxime の試験管内抗菌活性を他の β -lactam 系抗菌薬を比較対照として検討した。

Cefuroxime の嫌気性グラム陽性菌に対する MIC は 6.25 μ g/ml 以下の株が多かったが, Ampicillin および Cephaloridine よりやや劣った。しかし, Cefazolin および Cephalothin とは同等かややすぐれており, Cefoxitin よりは明らかにすぐれていた。

グラム陰性菌に対しては *Bacteroides fragilis* で接種菌量による影響が強く認められ, 特に Cefuroxime で変動が大きく, 10^8 cells/ml 接種では 6.25 μ g/ml 以下の株が多く Cefoxitin, Cephaloridine, Cefazolin, Cephalothin および Ampicillin よりもすぐれていたが 10^8 cells/ml 接種した場合には MIC が 100 μ g/ml となる株がみられ, Cefoxitin, Cefazolin および Cephalothin よりも大きくなる傾向を示した。

他の菌種では感受性の株が多くいずれの試験薬も強い抗菌力を示していた。

以上の結果より Cefuroxime は嫌気性菌感染症に対しても現用の β -lactam 抗菌薬と同等以上の臨床効果を期待できると思われる。

Cefuroxime は Glaxo 社により開発された Cephalosporin 系誘導体 sodium (6R, 7R)-3-carbamoyloxy-methyl-7-[(2z)-2-methoxyimino (fur-2-yl) acetamido]-ceph-3-em-4-carboxylate で分子量 446.4 の白色ないし乳白色, 水に溶けやすい結晶性粉末である。Fig. 1 に構造式を示した。本薬はグラム陽性および陰性菌が産生する β -lactamase に対して極めて抵抗性であり, Penicillin, Cephalosporin 耐性菌に強い抗菌作用を示す広域抗生物質¹⁾²⁾である。

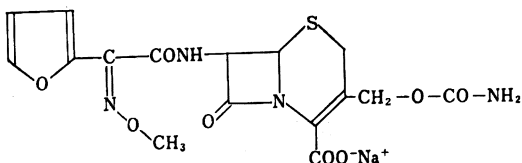
本報告は, 嫌気性菌に対する Cefuroxime の細菌学的評価を他の β -lactam 系抗生物質を比較薬として検討したものである。

I. 実験材料および方法

1. 供試菌株

抗菌スペクトル供試菌株は, 理化学研究所動物薬理研究室保存の標準株 10 菌種, 63 株を使用した。すなわち,

Fig. 1 Structure of cefuroxime



Eubacterium 6 株, *Propionibacterium* 2 株, *Clostridium* 10 株, *Bifidobacterium* 15 株, *Fusobacterium* 6 株, *Bacteroides* 15 株, *Peptococcus* 1 株, *Peptostreptococcus* 5 株, *Acidaminococcus* 1 株および *Veillonella* 2 株である。

臨床分離株は, 昭和 52 年 1 月から同 8 月までの間に東京医科歯科大学医学部外科の患者より分離した。

分離株は, 理化学研究所動物薬理研究室で同定し, そのうち 9 菌種, 64 株を使用した。

上記, 供試菌株は, 実験に際し EG agar³⁾ または BL agar³⁾ 平板培地 (BL 平板培地は *Bifidobacterium*, EG 平板培地はその他の菌株) を用い再分離した。得られた単一集落を EG-FILDES 液体培地⁴⁾ に接種し, 37°C, 24 時間 CO₂ 100% スチールウールジャー法⁵⁾⁶⁾ により培養した。さらに同様の EG-FILDES 液体培地で希釈したものを供試菌液とした。希釈は, MCFARLAND No. 1 に調整した (菌数約 10^8 cells/ml)。

2. 使用薬

Cefuroxime (CXM : Glaxo 社)

Cephaloridine (CER : Glaxo 社)

Cephalothin (CET : Glaxo 社)

Cefazolin (CEZ : 藤沢薬品工業(株))

Cefoxitin (CFX : Merck Sharp and Dohme 社)

Ampicillin (ABPC: 明治製菓(株))

を用いた。

3. 感受性測定用培地の調製⁷⁾⁸⁾

各薬剤を正確に秤量し、滅菌蒸留水を4,000 µg/ml になるように加え、さらに、2倍希釈法で14段階の希釈系列を作った。それぞれの濃度の各1 mlを、約50°CのBrucella寒天培地(BBL)に、ウマ血液を5%および塩酸システイン0.05%を加えた培地19 mlと混和し平板とした。

4. 感受性測定法

上記ウマ血液および塩酸システイン加Brucella寒天培地を用いた寒天平板希釈法により求めた。

菌液接種には、多目的タイピングアパラーツ(武藤器械)を用い、接種後直ちにCO₂100%スチールウールジャー法により、37°C、48時間培養した。

培養後、肉眼で完全に発育を阻止した薬物最低濃度をminimum inhibitory concentration (MIC)とした。

5. 諸因子の影響

CXM, CFX, CEZ, CER, CETおよびABPCの抗菌力に及ぼす影響を培地の種類、培地pH、ガス条件および接

種菌量について検討した。

培地は、血液添加培地として、5%ウマ血液および0.05%に塩酸システインを加えたBrucella agar (BBL) Brain heart infusion agar (Difco) および EG agar を用いた。他に、GAM agar (ニッスイ) および TEP agar (栄研) を用いた。

pHの影響は、Brucella agar を用い、pH 6.0~8.0まで、5段階について検討した。

上記、寒天平板に菌接種後、直ちにCO₂100%およびCO₂10%、N₂90%スチールウールジャー法により、37°C、48時間培養し、MICを求め、ガス条件についても検討した。

接種菌量によるMICの検討は、被検菌をEG-FILDES液体培地で、37°C、48時間CO₂100%スチールウールジャー法により培養し、同様の液体培地で1 ml当り10⁸、10⁶および10⁴に希釈したものを接種した。

感受性測定培地には、前記、Brucella agar を使用し、CO₂100%スチールウールジャー法により検討した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

Table 1 Antibacterial spectrum against anaerobic rod

Organism	MIC (µg/ml)*					
	CXM	CFX	CEZ	CER	CET	ABPC
<i>Bacteroides fragilis</i>						
ss. <i>fragilis</i> 2271 (Werner)	3.13	12.5	6.25	12.5	12.5	12.5
ss. <i>fragilis</i> 3676 (Werner)	1.56	12.5	3.13	12.5	12.5	25
ss. <i>fragilis</i> 6869 (Werner)	1.56	6.25	12.5	25	12.5	25
ss. <i>fragilis</i> NCTC 9343	3.13	6.25	6.25	12.5	12.5	50
ss. <i>fragilis</i> NCTC 9344	1.56	12.5	12.5	12.5	12.5	25
ss. <i>thetaitotaomicron</i> As-126 (Werner)	25	50	12.5	50	50	50
ss. <i>thetaitotaomicron</i> E ₁ (7) (Werner)	12.5	12.5	3.13	25	12.5	12.5
ss. <i>thetaitotaomicron</i> E ₂ (13) (Werner)	12.5	12.5	6.25	25	25	50
ss. <i>distasonis</i> E 32 (Werner)	3.13	12.5	12.5	6.25	25	3.13
ss. <i>vulgatus</i> E ₁ (1) (Werner)	3.13	6.25	3.13	12.5	12.5	12.5
ss. <i>vulgatus</i> Am-45a (Werner)	0.78	1.56	0.39	3.13	3.13	6.25
<i>B. melaninogenicus</i>						
ss. <i>intermedius</i> ATCC 25611	0.19	0.39	<0.025	0.10	0.05	0.10
<i>B. hypermegas</i> EBF 58/74 (Barnes)	6.25	12.5	0.78	1.56	1.56	3.13
<i>B. multiacidus</i> ATCC 27723	1.56	1.56	0.10	0.19	0.78	0.39
<i>B. oralis</i> ATCC 15930	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	0.05	0.05
<i>Fusobacterium necrophorum</i> VPI 2891	0.10	0.19	0.10	0.10	0.10	0.39
<i>F. necrophorum</i> VPI 6161	0.05	0.39	0.05	0.10	0.05	0.19
<i>F. gonidiaformans</i> ATCC 25563	3.13	6.25	0.78	6.25	1.56	1.56
<i>F. prausnitzii</i> ATCC 25535	3.13	6.25	0.78	3.13	1.56	1.56
<i>F. varium</i> ATCC 8501	1.56	6.25	3.13	—	6.25	—
<i>F. nucleatum</i> IPP 5508	3.13	0.39	0.05	0.19	0.19	0.05

* The inoculum was approximately 10⁶ cells/ml in all cases

Table 2 Antibacterial spectrum against anaerobic rod

Organism		MIC ($\mu\text{g/ml}$)*					
		CXM	CFX	CEZ	CER	CET	ABPC
<i>Eubacterium limosum</i>	ATCC 8486	1.56	1.56	3.13	0.78	3.13	0.19
<i>E. lentum</i>	515 (Beerens)	6.25	6.25	12.5	3.13	3.13	1.56
<i>E. alactolyticum</i>	VPI 0416	0.39	<0.025	<0.025	0.10	0.05	<0.025
<i>E. moniliforme</i>	VPI 5518	0.78	1.56	0.19	0.19	0.39	0.19
<i>E. bifforme</i>	VPI 1110-1B	0.78	3.13	0.78	0.39	0.39	0.78
<i>E. aerofaciens</i>	ATCC 25986	0.05	3.13	<0.025	<0.025	0.05	0.05
<i>Propionibacterium acnes</i>	ATCC 6919	0.10	1.56	0.19	0.19	0.19	0.19
<i>P. freudenreichii</i>	ISL 101	1.56	6.25	1.56	0.39	3.13	1.56
<i>Clostridium indolis</i>	ATCC 25771	>200	100	12.5	12.5	50	1.56
<i>C. ramosum</i>	VPI 0679	3.13	25	3.13	0.19	3.13	0.10
<i>C. ramosum</i>	VPI 4496 A	1.56	3.13	1.56	0.19	1.56	0.10
<i>C. butyricum</i>	ATCC 19398	0.78	1.56	0.05	0.39	0.19	0.39
<i>C. paraputrificum</i>	VPI 1586	0.19	1.56	0.10	0.78	0.19	0.78
<i>C. sphenoides</i>	ATCC 19403	>200	100	12.5	12.5	50	3.13
<i>C. innocuum</i>	ATCC 14501	12.5	50	12.5	0.78	6.25	0.19
<i>C. perfringens</i>	M-Ac-5-21	1.56	1.56	0.78	3.13	3.13	0.39
<i>C. clostridiiforme</i>	ATCC 25537	100	50	12.5	6.25	50	0.78
<i>C. symbiosum</i>	ATCC 14940	100	25	12.5	12.5	50	3.13
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	D 319	0.78	1.56	1.56	3.13	6.25	0.10
<i>B. infantis</i>	I-66-1	1.56	1.56	0.78	0.78	1.56	0.10
<i>B. breve</i>	S 1	3.13	12.5	50	6.25	25	0.39
<i>B. parvulorum</i>	S 50	6.25	6.25	12.5	6.25	12.5	0.39
<i>B. longum</i>	E 194 b	0.78	6.25	6.25	0.78	6.25	0.39
<i>B. liberorum</i>	s 76 e	0.78	1.56	3.13	1.56	1.56	0.19
<i>B. lactentis</i>	659	1.56	6.25	6.25	1.56	3.13	0.39
<i>B. thermophilum</i>	14-44	6.25	3.13	50	6.25	25	0.19
<i>B. thermophilum</i>	P16-6	3.13	3.13	25	6.25	12.5	0.19
<i>B. thermophilum</i>	Nissin	3.13	3.13	50	6.25	25	0.19
<i>B. thermophilum</i>	J 18 P 2-91	0.78	1.56	3.13	0.78	3.13	0.19
<i>B. pseudolongum</i>	Mo 2-10	3.13	6.25	6.25	6.25	12.5	0.78
<i>B. pseudolongum</i>	H 1729	6.25	12.5	50	12.5	50	0.78
<i>B. animalis</i>	R 101-8	0.78	0.78	3.13	0.78	3.13	0.19
<i>B. animalis</i>	C 10-45	3.13	25	12.5	6.25	25	0.39

* The inoculum was approximately 10^8 cells/ml in all cases

各菌株に対する CXM の抗菌作用について CFX, CEZ, CER, CET および ABPC と比較した成績を Table 1, 2 および 3 に示した。

グラム陰性桿菌に対する CXM の抗菌活性は, *Bacteroides fragilis* ss. *fragilis* の 5 株で, 3.13~1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示し, *B. fragilis* ss. *distasonis* の 1 株で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ を示した。また, *B. fragilis* ss. *vulgatus* の 2 株では, 1 株に 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 他の 1 株に 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示した。一方, CFX, CEZ, CER, CET および ABPC では, それらの値より 1~4 管程度高く, CXM の抗菌活性がすぐれていた。

B. fragilis ss. *thetaiotaomicron* の 3 株では, CXM で 25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し, CFX, CER, CET および ABPC とほぼ同様の活性を示した。一方, CEZ では, 12.5~3.13 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 他の抗菌薬よりも高い活性を示した。

その他の *Bacteroides* では, *B. oralis*, *B. melaninogenicus* ss. *intermedius* および *B. multiacidus* の 3 株に対して, すべての薬剤で 1.56~0.025 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示し高活性であった。*B. hypermegas* では, CEZ, CER, CET および ABPC で 3.13~0.78 $\mu\text{g/ml}$ の高い活性を示したのに対し, CXM で 6.25 $\mu\text{g/ml}$, また CFX

Table 3 Antibacterial spectrum against anaerobic cocci

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)*					
	CXM	CFX	CEZ	CER	CET	ABPC
<i>Peptostreptococcus magnus</i> VPI 5427	1.56	3.13	0.78	0.39	0.78	0.78
<i>P. intermedius</i> VPI 3372 A	0.19	1.56	0.19	0.05	0.19	0.19
<i>P. parvulus</i> Takeda 1612	0.39	3.13	0.39	0.78	0.78	0.05
<i>P. anaerobius</i> VPI 4330	<0.025	0.19	0.10	<0.025	0.05	0.10
<i>P. productus</i> VPI 4299-2 A	12.5	12.5	6.25	1.56	25	0.39
<i>Peptococcus asaccharolyticus</i> VPI 5045 A	0.78	0.78	0.39	0.19	0.10	<0.025
<i>Acidaminococcus fermentans</i> ATCC 25085	0.19	1.56	0.19	0.39	0.10	0.39
<i>Veillonella parvula</i>						
<i>ss. parvula</i> ATCC 10790	0.19	0.78	0.10	0.10	0.10	0.39
<i>V. alcalescens</i> ATCC 17745	0.19	0.78	0.19	0.10	0.19	0.39

* The inoculum was approximately 10^6 cells/ml in all cases

Table 4 Antibacterial activity of CXM against anaerobes from clinical specimens

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)*										
	≤ 0.1	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>Eubacterium limosum</i> (2)**						2					
<i>Bifidobacterium breve</i> (2)						1	1				
<i>B. longum</i> (2)				1	1						
<i>Clostridium innocuum</i> (3)							3				
<i>C. clostridiforme</i> (1)					1						
<i>Ruminococcus</i> sp. (1)	1										
<i>Peptostreptococcus intermedius</i> (6)	1		2	3							
<i>P. anaerobius</i> (2)		2									
<i>P. micros</i> (1)	1										
<i>Peptococcus asaccharolyticus</i> (5)	3	1	1								
<i>P. variabilis</i> (2)		1	1								
<i>Peptococcus</i> sp. (1)						1					
<i>Bacteroides fragilis</i>											
<i>ss. fragilis</i> (8)				2	1	2	2	1			
<i>ss. thetaiotaomicron</i> (4)									2	1	1
<i>ss. vulgatus</i> (2)					1			1			
<i>ss. distasonis</i> (2)						1					1
<i>B. ruminicola</i> (6)	2							2	1		1
<i>B. melaninogenicus intermedius</i> (3)								1	2		
<i>B. eggertheri</i> (1)											1
<i>Bacteroides</i> spp. (7)						1	2	2	1	1	
<i>Fusobacterium varium</i> (1)											1
<i>Megasphaera elsdenii</i> (2)	1										1

* The inoculum was approximately 10^6 cells/ml in all cases

** (): No. of strain

で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、前者よりやや低い活性であった。

Fusobacterium spp. の 6 株に対して、CXM および対照薬は、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の高い活性を示した。

グラム陽性桿菌に対する CXM の抗菌活性は、無芽胞

菌である *Eubacterium*, *Propionibacterium* および *Bifidobacterium* のすべてに 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の高い活性を示した。

有芽胞菌である *Clostridium* では、10 株のうち、*C. sphenoides*, *C. indolis*, *C. clostridiforme* および

C. symbiosum の4株が100 µg/ml以上を示し、耐性の傾向がみられた。他の6株では、*C. innocuum* で12.5 µg/mlを示し、*C. perfringens*, *C. butyricum*, *C. ramosum* および *C. paraputrificum* で3.13~0.19 µg/mlを示し、感受性であった。

一方、対照薬では、ABPCがすべての菌株に3.13~0.10 µg/ml以下の高い活性を示したが、CFX, CEZ, CER および CET は、*C. sphenoides*, *C. indolis*, *C. clostridiforme* および *C. symbiosum* に100~12.5 µg/mlを示し、耐性の傾向がみられた。

Bifidobacterium では、CEZ および CET に50~25 µg/mlの低い活性を示すものがあつた。

グラム陽性球菌およびグラム陰性球菌に対する CXM

の抗菌活性は、*Peptostreptococcus productus* で12.5 µg/mlを示したが、その他の菌株では、1.56~0.19 µg/mlの高い活性を示した。

一方、対照薬では、ABPC および CER で CXM より高い活性を示した。また、他の試験薬では、CEZ および CET で、CXM と同様の活性を示し、CFX でやや劣つた。

2. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離された嫌気性菌に対する CXM の抗菌活性を Table 4 に示し、*Bacteroides* spp. 33 株およびグラム陽性球菌 18 株に対する CXM および対照薬の抗菌活性を Table 5 に示した。また、感受性相関を CFX および CEZ を対照として、Fig. 2, 3, 4 および 5 に示

Table 5 Comparative *in vitro* activity of CXM and other antibiotics against anaerobes from clinical specimens

Organism	Antibiotic	MIC (µg/ml)*										
		≤0.1	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
<i>Bacteroides</i> spp. (33 strains)	CXM	2			2	2	4	4	7	6	2	4
	CFX					1	7	5	10	4	5	1
	CEZ			2			2	8	11	3	4	3
	CER	2					1	2	6	13	4	5
	CET	1	1				1	1	6	10	7	6
	ABPC	1		1				2	1	1	8	19
Gram positive anaerobic cocci (18 strains)	CXM	6	4	4	3		1					
	CFX	4	1	3	1	2	2	5				
	CEZ	5	4	6	1	2						
	CER	8	4	4	1	1						
	CET	3	5	6	2	1						
	ABPC	7	6	5				1				

* The inoculum was approximately 10⁶ cells/ml in all cases

Fig. 2 Cross sensitivity of CXM and CFX *Bacteroides* spp. 33 strains

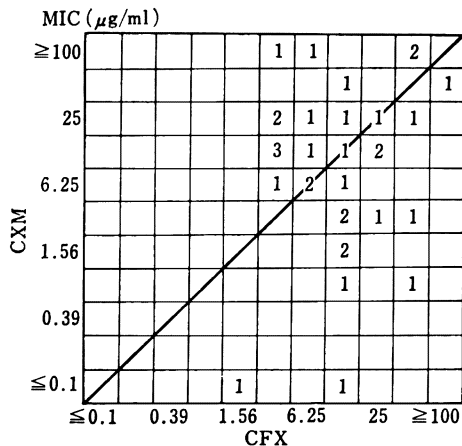


Fig. 3 Cross sensitivity of CXM and CEZ *Bacteroides* spp. 33 strains

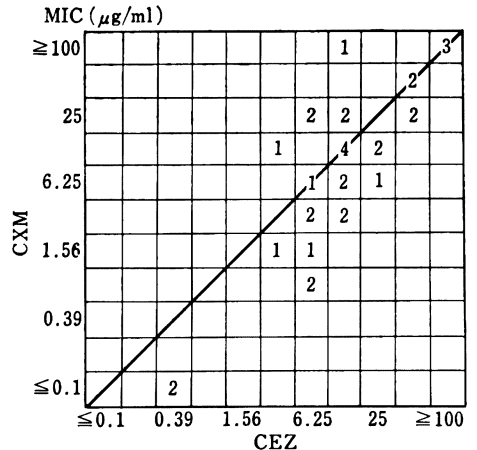


Fig. 4 Cross sensitivity of CXM and CFX gram positive anaerobic cocci 18 strains

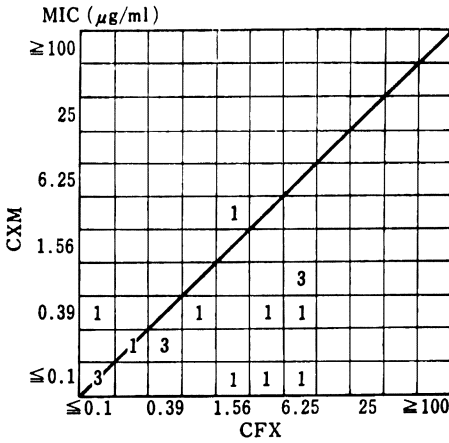
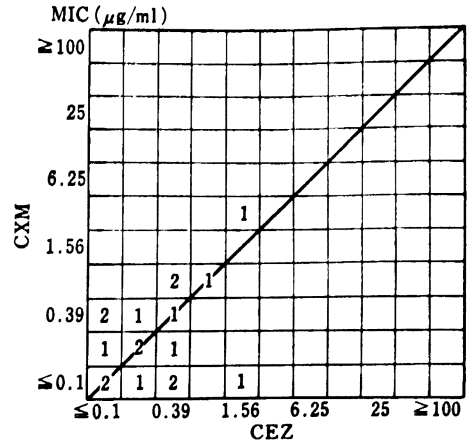


Fig. 5 Cross sensitivity of CXM and CEZ gram positive anaerobic cocci 18 strains



した。

CXM のグラム陽性菌に対する抗菌活性は、すべての菌株で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示した。

グラム陰性菌では、*Bacteroides fragilis* 16 株中、*B. fragilis* ss. *fragilis* 8 株、*B. fragilis* ss. *vulgatus* 2 株および *B. fragilis* ss. *distasonis* 1 株の 11 株に

Table 6 Influence of basal medium on MIC of CXM

Organism		Gas* conc.	MIC ($\mu\text{g/ml}$)**				
			EGA	BA	BHIA	GAMA	TEPA
<i>Eubacterium limosum</i>	ATCC 8486	a	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78
		b	1.56	3.13	3.13	1.56	1.56
<i>Clostridium perfringens</i>	M-Ac-5-21	a	0.78	1.56	0.19	0.78	0.19
		b	0.39	1.56	3.13	1.56	0.19
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	D 319	a	0.10	0.19	0.19	0.39	0.19
		b	0.10	0.19	0.19	0.19	0.19
<i>Bacteroides fragilis</i> ss. <i>fragilis</i>	2271 (Werner)	a	3.13	3.13	6.25	6.25	3.13
		b	3.13	6.25	6.25	6.25	3.13
<i>B. fragilis</i> ss. <i>thetataoomicron</i>	As-126	a	25	25	25	25	25
		b	25	25	25	25	25
<i>B. fragilis</i> ss. <i>distasonis</i>	E32	a	1.56	3.13	6.25	3.13	1.56
		b	6.25	6.25	6.25	6.25	3.13
<i>B. fragilis</i> ss. <i>vulgatus</i>	E ₁ (1)	a	3.13	3.13	50	0.78	1.56
		b	6.25	6.25	6.25	3.13	3.13
<i>Peptostreptococcus intermedius</i>	VPI 3372 A	a	0.19	0.19	0.39	0.19	0.39
		b	0.19	0.39	0.19	0.19	0.39
<i>P. productus</i>	VPI 4299-2A	a	6.25	6.25	12.5	1.56	—
		b	3.13	6.25	6.25	1.56	0.10
<i>Acidaminoccus fermentans</i>	ATCC 25085	a	0.39	0.39	0.39	0.39	3.13
		b	0.19	0.39	0.19	0.19	3.13
<i>Veillonella alcalescens</i>	ATCC 17745	a	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
		b	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39

* a : 100% CO₂ in jar

b : 10% CO₂ and 90% N₂ in jar

** The inoculum was approximately 10⁸ cells/ml in all cases

Table 7 Influence of medium pH on MIC of CXM

Organism		Gas* conc.	MIC ($\mu\text{g/ml}$)**				
			6.0	6.5	7.0	7.5	8.0
<i>Eubacterium limosum</i>	ATCC 8486	a	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78
		b	0.39	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>Clostridium perfringens</i>	M-Ac-5-21	a	1.56	1.56	1.56	1.56	0.19
		b	1.56	1.56	1.56	3.13	1.56
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	D 319	a	0.10	0.10	0.10	0.19	0.19
		b	0.39	0.78	0.78	0.19	0.19
<i>Bacteroides fragilis</i> ss. <i>fragilis</i>	2271 (Werner)	a	3.13	3.13	3.13	6.25	6.25
		b	6.25	12.5	6.25	12.5	6.25
<i>B. fragilis</i> ss. <i>thetaitaomicron</i>	As-126	a	12.5	12.5	25	12.5	12.5
		b	25	25	25	25	6.25
<i>B. fragilis</i> ss. <i>distasonis</i>	E 32	a	0.78	1.56	3.13	3.13	3.13
		b	6.25	3.13	6.25	6.25	6.25
<i>B. fragilis</i> ss. <i>vulgatus</i>	E ₁ (1)	a	0.78	1.56	3.13	3.13	—
		b	3.13	6.25	12.5	6.25	3.13
<i>Peptostreptococcus intermedius</i>	VPI 3372 A	a	0.10	0.19	0.19	0.19	0.39
		b	0.39	0.39	0.19	0.19	0.19
<i>P. productus</i>	VPI 4299-2A	a	6.25	12.5	6.25	12.5	12.5
		b	12.5	6.25	6.25	6.25	6.25
<i>Acidaminococcus fermentans</i>	ATCC 25085	a	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
		b	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>Veillonella alcalescens</i>	ATCC 17745	a	—	0.39	0.39	0.39	0.39
		b	0.39	0.39	0.39	0.39	0.39

* a : 100% CO₂ in jarb : 10% CO₂ and 90% N₂ in jar** The inoculum was approximately 10⁸ cells/ml in all cases

対し、12.5~0.78 $\mu\text{g/ml}$ の活性を示し感受性であった。しかし、*B. fragilis* ss. *thetaitaomicron* の4株および *B. fragilis* ss. *distasonis* の1株は、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示し、やや耐性であった。

その他の *Bacteroides* では、*B. ruminicola* の2株 (MIC: 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下) を除いた15株で100~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度に多くみられた。

また、*Fusobacterium varium* 1株では、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。

グラム陰性球菌である *Megasphaera elsdenii* の2株では、1株に0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下、他の1株に100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した。

Bacteroides spp. の感受性相関について、CXMは、CEZと同様の傾向を示し相関したが、CFXとの比較では、異った傾向を示した。一方、グラム陽性球菌の感受性相関においても同様の結果が得られた。

3. 諸因子の影響

感受性測定培地の種類によるMICをTable 6に示し、

培地 pH によるMICをTable 7に示した。また、接種菌量による成績をTable 8に示した。

培地の種類によるMICは、ほとんどの菌で1~2管程度の差がみられた。それらは、Brain heart infusion agar で数株に高い値を示すものがあり、EG agar, GAM agar および TEP agar で逆に低い値を示す株がみられた。Brucella agar では、上記、培地よりもMICの変動が少なかった。

培地のpHでは、CO₂ 100% で培養した場合、酸性側で低いMICを示す株があった。

ガス条件では、CO₂ 100% よりもCO₂ 10%、N₂ 90% で高いMICを示すが、pH 7.0~pH 7.5の間では、その差は小さかった。しかし、*Peptostreptococcus productus* では、CO₂ 100% で高い値を示した。

接種菌量では、多くの *B. fragilis* に対し、CXMは著しく影響を受けた。CEZ および CET においても同様の傾向がみられたが、その差は、CXM よりも小さかった。一方、CFX では、菌数によるMICの変動は小さかった。

Table 8 Influence of inoculum size on MIC of CXM and other antibiotics

Organism	Inoculum*	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		CXM	CFX	CEZ	CET
<i>Bacteroides fragilis</i> ss. <i>fragilis</i> NCTC 9343	8	100	12.5	100	50
	6	6.25	12.5	6.25	25
	4	3.13	12.5	6.25	12.5
<i>B. fragilis</i> ss. <i>thetaiotaomicron</i> As-126	8	200	50	100	200
	6	25	50	12.5	50
	4	12.5	25	6.25	25
<i>B. fragilis</i> ss. <i>vulgatus</i> E ₁ (1) (Werner)	8	100	12.5	25	50
	6	3.13	6.25	6.25	25
	4	—	—	—	—
<i>Fusobacterium necrophorum</i> VPI 3372 A	8	<0.05	0.19	<0.05	0.19
	6	<0.05	0.19	<0.05	<0.05
	4	<0.05	0.10	<0.05	<0.05
<i>Veillonella parvula</i> ss. <i>parvula</i> ATCC 10790	8	0.39	0.39	0.10	0.10
	6	0.19	0.39	0.10	0.10
	4	0.19	0.19	0.05	—
<i>Eubacterium limosum</i> ATCC 8486	8	1.56	1.56	3.13	3.13
	6	0.39	0.78	3.13	1.56
	4	0.39	0.78	3.13	1.56
<i>Peptostreptococcus intermedius</i> VPI 3372 A	8	0.10	1.56	0.10	<0.05
	6	<0.05	1.56	<0.05	<0.05
	4	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
<i>Bifidobacterium longum</i> E-1946	8	—	—	—	—
	6	0.78	6.25	6.25	6.25
	4	0.78	3.13	3.13	6.25

* Log no. of bacteria per ml

Fusobacterium necrophorum, *Veillonella parvula* ss. *parvula* およびグラム陽性菌では、すべての試験薬で菌量による MIC の差は小さく、1 管程度であった。

III. 考 察

CXM は、好気性および通性嫌気性菌に幅広く抗菌活性を有することが明らかにされているが¹⁾、今回、われわれの行なった偏性嫌気性菌に対しても、グラム陽性および陰性の多くの菌に作用することを認めた。

嫌気性菌に対する抗菌力は、グラム陽性菌では、ABPC および CER よりも劣ったが、CEZ および CET と同様の高い抗菌活性を示し、CFX よりもすぐれていた。とくに *Bifidobacterium* では、ABPC よりも劣ったが、CFX, CEZ, CER および CET よりも明らかに高い活性を示した。

グラム陰性菌では、*B. fragilis* の多くの株で CXM の MIC に、菌量による変動がみられた。すなわち、CXM は、 10^6 cells/ml 以下の接種菌量で、CFX, CEZ, CER, CET および ABPC よりもすぐれていた。しかしながら、 10^8 cells/ml 以上の接種菌量では、CXM に耐性

の傾向がみられた。これらの傾向は、一部の通性嫌気性菌にも認められた⁹⁾。

以上の結果から、CXM は、グラム陽性菌による嫌気性菌感染症はもちろん、グラム陰性桿菌による感染症にも、ある程度の効果が期待でき、既知 Cephalosporin 以上に臨床効果を発揮できるものと予測される。

近年、嫌気性菌感染症の増加¹⁰⁾が問題になっている状況と、その原因菌に 2 菌種以上の混合感染による症例が少なくないことを考えると、広範囲に作用する抗生物質が要求される。

謝 辞

稿を終るにあたり、本実験に際し、御指導、御協力いただいた理化学研究所動物薬理研究室各位、また臨床材料を提供していただいた東京医科歯科大学医学部微生物学教室の中谷林太郎教授および外科の井上先生に感謝します。

文 献

- 1) O' CALLAGHAN, C. H.; R. B. SYKES, D. M. RYAN, R. D. FOORD & P. W. MUGGLETON:

- Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic. J. Antibiot. 29 : 29~37, 1976
- 2) O'CALLAGHAN, C. H. ; R. B. SYKES, A. GRIF-FITHS & J. E. THORNTON : Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic : Activity *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemother. 9 : 511~519, 1976
 - 3) MITSUOKA, T. ; T. SEGA und S. YAMAMOTO : Eine verbesserte methodik der qualitativen und quantitativen analyse der darmflora von menschen und tieren. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. 195 : 455~469, 1965
 - 4) TERADA, A. ; K. UCHIDA und T. MITSUOKA : Die bacteroidaceen flora in den faeces von schweinen. Zbl. Bakt., I. Abt. Orig. A 234 : 362~370, 1976
 - 5) 光岡知足 : 腸内細菌叢の検索手技。感染症学会雑誌 45 : 406~419, 1971
 - 6) 光岡知足 : 乳酸菌の細菌学。臨床検査 18 : 7~16 1974
 - 7) MIC測定法改定委員会 : 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 22 : 1126~1128, 1974
 - 8) SUTTER, V. L. ; V. L. VARGO & S. M. FINE-GOLD : Wadsworth anaerobic bacteriology manual, 2nd ed. University of California, Los Angeles Extension Division, Los Angeles, 1975
 - 9) EYKYN, S. ; C. JENKINS, A. KING & I. PHIL-LIPS : Antibacterial activity of cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic, compared with that of cephaloridine, cephalothin and cefamandole. Antimicrob. Agents Chemother. 9 : 690~695, 1976
 - 10) 小栗豊子, 小酒井望 : 過去 10 年間における各種臨床材料からの嫌気性菌の検出状態と抗生物質感受性。第 1 回嫌気性菌感染症研究会講演記録, 1 : 2~6, 1971

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFUROXIME AGAINST ANAEROBES

KAZUO OKUMURA, DAISABURO NAKAJIMA, KIMIKO NANBA, YASUHIRO OHASHI
Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

TOMOTARI MITSUOKA
The Institute of Physical and Chemical Research

Antibacterial activity of cefuroxime, a new cephalosporin derivative, was compared with that of other β -lactam antibiotics against stock cultures of anaerobes and strains isolated from clinical specimens.

Cefuroxime showed high activity against gram-positive anaerobe, except some *Clostridium*.

Against gram-negative anaerobes, cefuroxime was equally active as cefoxitin and more active than other cephalosporins.

For *Bacteroides fragilis*, cefuroxime showed stronger antibacterial activity at decreased inoculum size. It was especially remarkable with cefuroxime than with other cephalosporins.

As shown above, cefuroxime may be expected to be a useful antibiotic against the infections due to anaerobes.