

Ceftizoxime (CZX) の嫌気性菌に対する抗菌力

渡辺邦友・上野一恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

甲畑俊郎・村田加寿美・二宮敬宇・鈴木祥一郎

岐阜大学医学部微生物学教室

Ceftizoxime (CZX) の嫌気性菌に対する抗菌力について検討した。本剤は、嫌気性グラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を示した。とくに臨床材料からもっともよく分離され、 β -lactamase を産生する *Bacteroides fragilis* に対しては、CEZ の4~16倍強い抗菌力を示し、CFX のそれと匹敵した。そしてその作用は殺菌的であった。また本剤は、*B. distasonis* に対して CFX より強い抗菌力を示した。

いっぽう、本剤は嫌気性グラム陽性菌に対しては CEZ と同等あるいはそれ以下の抗菌力しか示さなかった。

本剤は、*B. fragilis* 由来の β -lactamase に対し安定で、CFX と同様ほとんど分解を受けなかった。また *B. fragilis* によるマウス実験的皮下膿瘍に対しては、著明な治療効果を示さなかった。

Ceftizoxime (CZX) は、藤沢薬品中央研究所で開発された新しいセファロsporin系抗生物質である。7-アミノセファロsporin酸の3位に置換基がない特徴的な構造をもち、その化学名は Sodium (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate である。本剤の好気性菌に対する抗菌力は、グラム陰性菌に対して強く、従来のセファロsporin系の薬剤では無効であったインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *H. influenzae* にも有効であるという¹⁾。

著者らは、本剤の嫌気性菌に対する抗菌作用について検討した。

I. 実験材料と方法

1. 供試菌株

嫌気性菌 167 株を用いた。*Bacteroides* 属 (*Bacteroides fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. distasonis*, *B. vulgatus*, *B. praecutis*, *B. melaninogenicus*, *B. asaccharolyticus*) 120 株, *Fusobacterium* 属 (*Fusobacterium necrophorum*, *F. nucleatum*, *F. varium*, *F. freundii*) 4 株, *Veillonella parvula* 1 株, *Megasphaera elsdenii* 1 株, *Clostridium perfringens* 1 株, *Bifidobacterium adolescentis* 2 株, *Eubacterium* 属 (*Eubacterium aerofaciens*, *E. lentum*) 2 株, *Propionibacterium* 属 (*Propionibacterium acnes*, *P. granulosum*, *P. avidum*) 3 株, *Peptococcus* 属 (*Peptococcus variabilis*, *P. magnus*, *P.*

aerogenes, *P. saccharolyticus*, *P. asaccharolyticus*) 20 株, *Peptostreptococcus* 属 (*Peptostreptococcus anaerobius*, *Ps. micros*, *Peptostreptococcus* sp.) 8 株, *Gaffkya anaerobia* 3 株, *Streptococcus intermedius* 2 株が含まれる。

2. 供試薬剤

Ceftizoxime (CZX), Cefazolin (CEZ) [以上藤沢薬品] Cefamandole (CMD), Cephalothin (CET) [以上塩野義製薬], Cefoxitin (CFX) [メルク万有] 他を使用した。

3. 薬剤感受性試験法

著者らにより標準化された方法で行なった^{2,3)}。

すなわち薬剤含有平板は GAM 寒天培地 (ニッスイ) を用いて作成し、接種菌液は GAM ブイヨン (ニッスイ) での24時間培養菌を 0.05 % の滅菌 Yeast extract 水で McFARLAND #1 の半分の濁度に調整したもの (生菌数は 1 ml あたり約 10^8 個に相当) を用いた。判定時間は24時間とし、嫌気培養は、アネロボックス (平沢製作所) 内で行なった。アネロボックス内は、3種混合ガス (CO_2 10 %, H_2 10 %, N_2 80 %) と、室温で働く触媒によって嫌氣的にされた。

4. MIC に影響を及ぼす因子についての検討

1) 接種菌量; GAM ブイヨンでの24時間嫌気培養菌液を原液とし、0.05 % Yeast extract 水で10倍希釈法にて4段階希釈し、それぞれの希釈液を接種菌液とした。この時の原液を 1 ml あたりの生菌数は、*B. distasonis*

B. thetaiotaomicron では約 10^9 個で, McFarland # 1 の半分の濁度は, 1,000 倍希釈液のそれに一致した。また *F. varium*, *P. variabilis*, *V. parvula*, *E. lentum* では約 10^8 個で, McFarland # 1 の半分の濁度は, 100 倍希釈液のそれと一致した。

2) 基礎培地; 薬剤含有平板作製のための基礎培地として, brain heart infusion 寒天 (Difco), *Brucella* 寒天 (BBL), Wilkins-chalgren 寒天 (Difco) および GAM 寒天の 4 種類を比較した。Brain heart infusion 寒天と *Brucella* 寒天には 5% に家兔血液を, またメナディオ・ヘミン溶液を培地 100 ml あたり 1 ml 添加して用いた。メナディオ・ヘミン溶液にはメナディオ (100 μ g/ml) とヘミン (500 μ g/ml) が含まれている。なお供試菌株は *B. fragilis* 12 株である。

3) 培地 pH; 薬剤含有平板作製のための基礎培地である GAM 寒天の pH を滅菌後, 6.5, 7.0, 7.5 と変化させ, MIC の変動を調べた。*B. fragilis* 10 株を実験に供した。

4) 嫌気培養法; GAM ブイヨンでの 24 時間培養菌液を 0.05% Yeast extract 水で McFarland # 1 の半分の濁度に調整した菌液を用い, 3 系列の薬剤感受性測定用平板に接種した。1 系列はアネロボックス (平沢製作所) (N_2 80%, CO_2 10%, H_2 10% の 3 種混合ガス使用) 内で, もう 1 系列は gaspak ジャー (CO_2 5%, H_2 95% のガス環境) 内で, 残りの 1 系列は岐大式ジャー (CO_2 5%, N_2 95% ガス環境, スチールクール法) 内で培養し, それぞれの方法で求めた MIC を比較した。

5. MIC と MBC

あらかじめ作製した pre-reduced anaerobically sterilized (PRAS)³⁾ の GAM ブイヨン (4.5 ml ずつ分注) に 0.5 ml の薬剤希釈液を加え, 最終的にブイヨン 1 ml あたり 200 μ g, 100 μ g, 50 μ g, 20 μ g, 12.5 μ g, 6.25 μ g, 3.13 μ g の薬剤を含むようにした³⁾。これらの薬剤含有ブイヨンに, GAM ブイヨンでの 24 時間培養菌を用い, 試験管あたり約 10^4 個となるようにガス噴射下で移植し, 24 時間後に broth dilution MIC を求めた。判定後, 各試験管の 1 白金耳量を GAM 寒天培地に面線塗抹し, 菌の発育の有無を次の 24 時間後に判定し, MBC を求めた。

6. 殺菌作用

B. fragilis の 18 時間培養菌を MIC 濃度の $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 8, 16 倍の Ceftizoxime を含有する GAM ブイヨンに培地 1 ml あたり 10^8 個となるように接種した。アネロボックス内で, 1, 2, 4, 7 時間培養後に, 各濃度の薬剤含有培地中の生菌数を GAM 平板を用いて定

量培養法で求めた。

7. β -Lactamase 活性

教室保存の *B. fragilis* 5 株由来の β -lactamase の Ceftizoxime に対する活性を PCG, ABPC, CET, CEZ, CMD, CFX に対する活性と比較した。 β -Lactamase 活性は Perret の macroiodometric 法により測定した⁴⁾。酵素は, *B. fragilis* のブドウ糖不含 GAM ブイヨンでの 18 時間培養菌液から抽出した。

8. *B. fragilis* 感染マウスに対する治療効果

感染菌株として, 最近ヒトのゲグラス窩膿瘍から分離した, 厚い英膜を有する *B. fragilis* (0544 株) を用いた。GAM 平板での 24 時間培養菌を用い, 約 10^8 個/ml の菌液を作成した。その 0.3 ml を 20 g の dd-N 系マウス (♂) の右側腹皮下に接種し, 3 日後に触診により膿瘍形成を確認したあと治療を開始した。Ceftizoxime の投与量は 1 日 1 回 125, 250, 500 mg/kg の皮下注とし, 各群 5 匹のマウスを用いた。対照薬剤には CEZ を用いた。Ceftizoxime と CEZ の本菌株に対する MIC はおのおの 12.5, 50 μ g/ml であった。7 日間の治療の後, 屠殺剖検し菌接種部位, 心, 肺, 肝, 脾, 腎をホモジネートし培養した。

I. 成績

1. 抗菌スペクトラム

Table 1, 2 に Ceftizoxime の嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムを, グラム陰性菌とグラム陽性菌に分けて示した。

グラム陰性菌に対して, 本剤は CEZ と同等ないし 2~16 倍優れた抗菌力を示した。とくに臨床材料からもっともよく分離される *B. fragilis* に対しては CEZ の 4~16 倍強い抗菌力を示し, 対照とした CFX のそれと匹敵した。*B. fragilis* 以外の菌種では, *B. distasonis* に対する抗菌力が優れ, CEZ, CFX の 16 倍であった。*B. thetaiotaomicron* に対する抗菌力も CEZ, CFX の 2~4 倍と優れた。その他 *F. varium*, *F. freundii* などに対しても CEZ, CFX の 2~4 倍の抗菌力を示した。

グラム陽性菌に対して本剤は, *E. lentum* を除き低い MIC を示した。しかし *C. perfringens*, *P. variabilis*, *G. anaerobia* に対しては CEZ より劣る抗菌力であった。

2. 臨床分離株および糞便由来株に対する抗菌作用

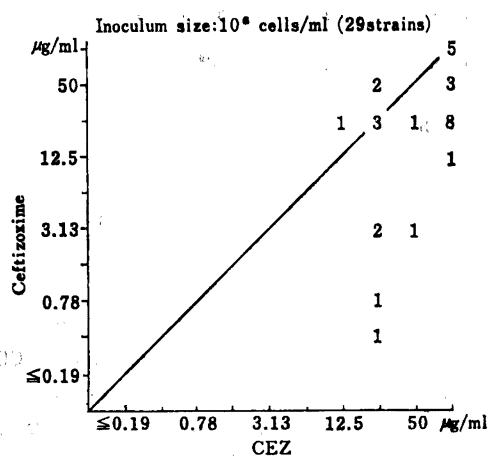
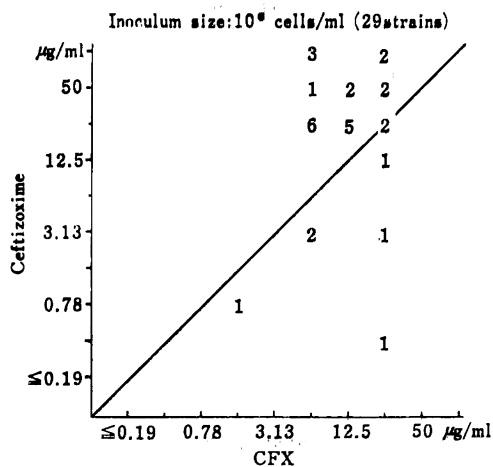
Fig. 1-1, Fig. 1-2 に *B. fragilis* (全株臨床分離株) の Ceftizoxime に対する抗菌力を CFX, CEZ と比較した成績を示した。*B. fragilis* に対して本剤は最小 0.39 μ g/ml という低い MIC を示し, CFX のそれより

Table 1 Antibacterial spectrum
Gram negative anaerobic bacteria

Organism	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Ceftizoxime	CFX	CEZ
<i>B. fragilis</i> (GM 7004)		25	6.25	100
<i>B. fragilis</i> (GM 7001)		0.78	6.25	12.5
<i>B. thetaiotaomicron</i> (GM 7005)		12.5	25	50
<i>B. thetaiotaomicron</i> (GM 7006)		6.25	25	25
<i>B. distasonis</i> (GM 7007)		0.78	12.5	12.5
<i>B. praecutis</i> (ATCC 25539)		≤ 0.19	3.13	≤ 0.19
<i>B. melaninogenicus</i> ss. <i>intermedius</i> (O-33)		≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
<i>B. melaninogenicus</i> ss. <i>melaninogenicus</i> (GUI 1011)		≤ 0.19	≤ 0.19	0.78
<i>B. asaccharolyticus</i> (Gy-2)		≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
<i>F. necrophorum</i> (S-45)		≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
<i>F. nucleatum</i> (U-5)		≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
<i>F. varium</i> (ATCC 8501)		0.78	3.13	3.13
<i>F. freundii</i> (ATCC 9817)		0.39	1.56	0.78
<i>V. parvula</i> (NH-5)		≤ 0.19	0.19	≤ 0.19
<i>M. elsdenii</i> (ATCC 25940)		≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19

Table 2 Antibacterial spectrum
Gram positive anaerobic bacteria

Organism	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Ceftizoxime	CFX	CEZ
<i>C. perfringens</i> (SAKAI)		0.78	0.78	≤ 0.19
<i>B. adolescentis</i> (ATCC 15706)		≤ 0.19	1.56	0.78
<i>B. adolescentis</i> (ATCC 15705)		0.39	0.39	0.39
<i>E. aerofaciens</i> (ATCC 25986)		0.78	6.25	1.56
<i>E. lentum</i> (H-1)		6.25	3.13	12.5
<i>P. acnes</i> (ATCC 11828)		≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
<i>P. avidum</i> (ATCC 25577)		≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
<i>P. granulosum</i> (ATCC 25564)		≤ 0.19	0.78	0.78
<i>P. variabilis</i> (ATCC 14956)		0.39	≤ 0.19	0.78
<i>P. variabilis</i> (ATCC 14955)		1.56	≤ 0.19	0.78
<i>P. variabilis</i> (B-40)		0.78	≤ 0.19	≤ 0.19
<i>P. aerogenes</i> (ATCC 14963)		≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
<i>P. saccharolyticus</i> (ATCC 14953)		≤ 0.19	0.39	≤ 0.19
<i>P. asaccharolyticus</i> (TCH-2)		≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
<i>Ps. anaerobius</i> (O-82)		≤ 0.19	0.78	≤ 0.19
<i>Ps. anaerobius</i> (B-38)		0.39	0.78	0.39
<i>Ps. micros</i> (Moore 5462)		≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
<i>G. anaerobia</i> (5253)		0.78	0.39	0.39

Fig. 1-1 Correlogram of MIC of Ceftizoxime and CEZ to *B. fragilis*Fig. 1-2 Correlogram of MIC of Ceftizoxime and CFX to *B. fragilis*Table 3-1 Distribution of MIC of Ceftizoxime, CFX and CEZ to *B. thetaiotaomicron*

Drug	No. of strains	M I C ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Ceftizoxime	15						3	2	2	4	4
CFX	15				1			1	10	3	
CEZ	15							1	1	4	9

Table 3-2 Distribution of MIC of Ceftizoxime, CFX and CEZ to *B. distasonis*

Drug	No. of strains	M I C ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Ceftizoxime	40		4	2	17	15		1	1		
CFX	40						1	22	15	2	
CEZ	40							1	22	15	2

Table 3-3 Distribution of MIC of Ceftizoxime, CFX and CEZ to *B. vulgatus*

Drug	No. of strains	M I C ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Ceftizoxime	19					4	4	11			
CFX	19			1		9	9				
CEZ	19					1	8	1	5	3	1

Table 4. Influence of inoculum size on MIC of Ceftizoxime

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Organism	Dilution rate of inoculum				
	10^0	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}
<i>B. distasonis</i> (GM 7007)	12.5	12.5	1.56	1.56*	1.56
<i>B. thetaiotaomicron</i> (GM 7006)	25	25	3.13	3.13*	3.13
<i>F. varium</i> (ATCC 8501)	25	6.25	0.78*	≤ 0.19	≤ 0.19
<i>P. variabilis</i> (ATCC 14956)	25	3.13	0.78*	0.39	≤ 0.19
<i>V. parvula</i> (NH-5)	0.39	≤ 0.19	≤ 0.19 *	≤ 0.19	≤ 0.19
<i>E. lentum</i> (H-1)	25	25	6.25*	6.25	3.13

*McFARLAND # $\frac{1}{2}$

も2管程度上まわったが、CFX ではみられなかった 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株も存在した。

Table 3-1, 3-2, 3-3 に *B. thetaiotaomicron* (一部臨床分離株), *B. distasonis*, *B. vulgatus* の Ceftizoxime に対する抗菌力を CFX, CEZ と比較して表わした。*B. thetaiotaomicron* に対し, Ceftizoxime を含む3剤は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。CFX では 50 $\mu\text{g/ml}$ で全株の発育を阻止したが, Ceftizoxime, CEZ では一部阻止できない株があった。*B. distasonis* に対し, Ceftizoxime は 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC にその大部分が分布し, CFX の 6.25~50 $\mu\text{g/ml}$, CEZ の 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上と比し, 明らかに優れていた。*B. vulgatus* に対し本剤は 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示

し, CFX の 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ よりやや劣った。

Fig. 2 には嫌気性球菌に対する Ceftizoxime と CEZ の抗菌力を比較した成績を示した。Ceftizoxime はグラム陽性の *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* などに対しては, CEZ よりも劣る抗菌力しか示さなかった。

3. MIC に影響を及ぼす因子 (Table 4~7)

1) 接種菌量; 本剤の MIC 接種菌量により大きな影響をうけた。*B. distasonis*, *B. thetaiotaomicron* では 10^8 個/ml の菌液を用いた場合と 10^6 個/ml の菌液を用いた場合で8倍の MIC の差が認められた。また *F. varium*, *P. variabilis*, *V. parvula*, *E. lentum* などの菌種でも, 4~32 倍という大きな MIC の差が認められた。

2) 基礎培地; *B. fragilis* 12 株中8株の MIC は,

Fig. 2 Correlorgram of MIC of Ceftizoxime and CEZ to anaerobic gram positive cocci

- *Peptococcus* (14 st.),
- *Gaffkya* (2 st.),
- △ *Peptostreptococcus* (5 st.),
- × *Streptococcus* (2 st.),

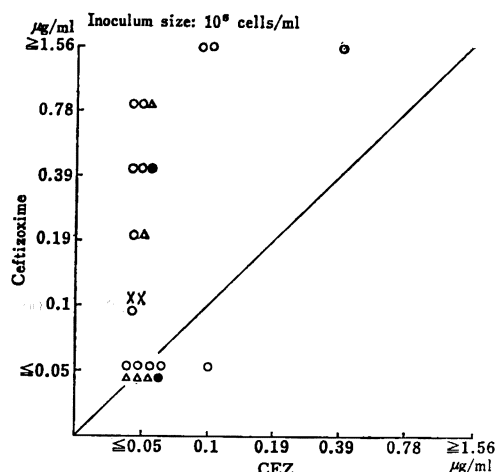


Table 5 Influence of basal media on MIC of Ceftizoxime

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Strain	Media			
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	BHI*	Brucella**	Wilkins chalgren	GAM
1	≤ 0.39	≤ 0.39	≤ 0.39	≤ 0.39
2	0.78	≤ 0.39	0.78	≤ 0.39
3	0.78	1.56	1.56	1.56
4	6.25	6.25	12.5	12.5
5	≤ 0.39	≤ 0.39	≤ 0.39	0.78
6	≤ 0.39	0.78	1.56	≤ 0.39
7	0.78	0.78	1.56	0.78
8	1.56	1.56	1.56	3.13
9	12.5	12.5	1.56	1.56
10	25	12.5	3.13	1.56
11	6.25	0.78	0.78	≤ 0.39
12	12.5	0.78	≤ 0.39	≤ 0.39

*BHI: Brain heart infusion agar

**5% rabbit blood+hemin-menadione

Table 6 Influence of pH on MIC of Ceftizoxime

Strain	pH	MIC (μg/ml)		
		6.5	7.0	7.5
1		≤0.39	≤0.39	≤0.39
2		0.78	1.56	1.56
3		3.13	12.5	12.5
4		≤0.39	≤0.39	≤0.39
5		0.78	≤0.39	0.78
6		0.78	0.78	0.78
7		0.78	3.13	0.78
8		0.78	1.56	1.56
9		0.78	1.56	1.56
10		0.78	0.39	0.39

Table 7 Influence of anaerobiosis on MIC of Ceftizoxime (μg/ml)

Organism	Anaerobox CO ₂ 10%	Gaspak CO ₂ 5%	Steelwool CO ₂ 5%
<i>B. fragilis</i> (GM 7004)	25	50	50
<i>B. distasonis</i> (GM 7007)	0.78	0.78	0.78
<i>B. thetaiotaomicron</i>	6.25	50	25
<i>F. varium</i> (ATCC 8501)	0.78	3.13	3.13
<i>E. lentum</i> (H-1)	6.25	12.5	50
<i>C. perfringens</i>	0.78	0.39	1.56
<i>P. variabilis</i> (ATCC 14956)	0.38	0.78	1.56
<i>Ps. anaerobius</i> (O-82)	≤0.19	≤0.19	≤0.19
<i>V. parvula</i> (NH-5)	≤0.19	≤0.19	≤0.19

brain heart infusion 寒天, Brucella 寒天, Wilkins-chalgren 寒天および GAM 寒天での MIC に, 10⁶ 個接種でほとんど差を認めなかった。しかし 4 株は brain heart infusion 寒天および Brucella 寒天で他の培地より 8~32 倍高い MIC を示した。

3) 培地 pH; *B. fragilis* の MIC は, 基礎培地の pH が 6.5~7.5 の間ではほとんど影響を受けることがなかった。

4) 嫌気培養法; 成績を Table 7 に示した。スチールウール法, gaspak 法, アネロボックス法で測定した MIC は, 9 株中 3 株でまったく同一の値を示した。しかし 9 株中 5 株までがアネロボックス法でもっとも低い MIC を示した。しかしその差異は 2~4 管程度のものが

ほとんどであった。

4. MIC と MBC

成績を Table 8 に示した。*B. vulgatus*, *B. distasonis*, *B. thetaiotaomicron* では, MIC と MBC の値がほぼ一致した。 β -Lactamase 活性の低い *B. fra-*

Table 8 MIC and MBC of Ceftizoxime against *B. fragilis* group
Inoculum size: 10⁴ cells/tube

Organism	MIC	MBC	β -lactamase activity (μM/h/ml) Substrate: CET
<i>Bacteroides fragilis</i> (GM 7000)	<3.13	3.13	0.2
" (GM 7001)	<3.13	12.5	4.4
" (GM 7002)	>200	>200	104.6
" (GM 7004)	>200	>200	67.0
<i>B. thetaiotaomicron</i> (GM 7005)	100	100	
" (GM 7006)	50	50	
<i>B. vulgatus</i> (GM 7007)	<3.13	<3.13	
<i>B. distasonis</i> (GM 7008)	<3.13	<3.13	

Fig. 3 Bactericidal effect of Ceftizoxime against *B. fragilis* (GM 7000) (MIC: 12.5 μg/ml)

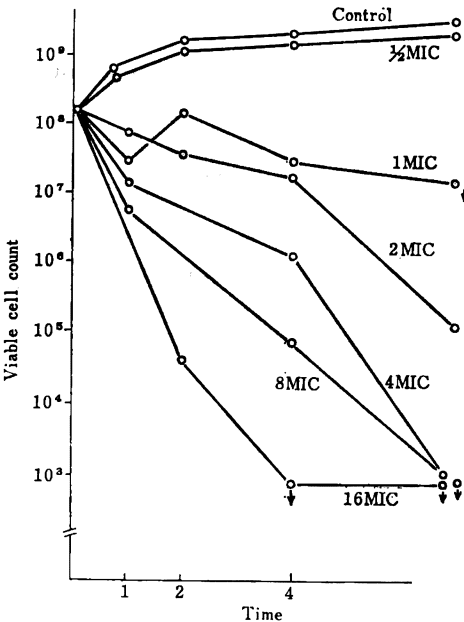


Table 9 Stability of Ceftizoxime against β -lactamase produced from *B. fragilis*

Strain	Substrate	Relative rate of hydrolysis						Ceftizoxime
		PCG	ABPC	CET	CEZ	CMD	CFX	
V-284-3		100	37	5,675	1,095	1,537	3	0
V-261-2		100	48	24,900	3,054	3,419	0	0
V-240-2		100	43	52,857	4,436	4,150	4	25
V-328-1		100	18	218	2,254	609	9	51
V-158. 1. 2. 2		100	13	10,900	34,925	150	0	0

Table 10 Therapeutic effect of Ceftizoxime on experimental subcutaneous abscess of mouse due to *B. fragilis*

Drug	Dosis mg/kg/day	Microscopic finding		Recovery of <i>B. fragilis</i> from					
		Injection site	Splenomegaly	Injection site	Heart	Lung	Liver	Spleen	Kidney
Ceftizoxime	125	U	5/5	5/5	1/5	4/5	3/5	2/5	2/5
	250	U, A	5/5	5/5	2/5	2/5	4/5	3/5	4/5
	500	U, A	4/5	5/5	2/5	1/5	2/5	3/5	3/5
GEZ	250	U, A	5/5	5/5	4/5	3/5	2/5	2/5	4/5
Control	0	U	5/5	5/5	2/5	3/5	5/5	4/5	4/5

Note U: Ulcer, A: Abscess

5/5: No. of mice (positive) / No. of mice tested

gilis では、MIC と MBC の間に 2～4 倍の差が認められた。また β -lactamase 産生能の強い *B. fragilis* 2 株は、broth dilution method での MIC が 200 μ g/ml 以上となり agar dilution MIC を大きく上まわり、MBC を求めることができなかった。

5. 殺菌作用

Fig. 3 に示したとおり、*B. fragilis* は MIC の 1/2 の濃度では対照（薬剤不含）と同様の増殖曲線を示した。1～2 MIC の濃度では静菌的であった。しかし 4～8 MIC の濃度の Ceftizoxime は、*B. fragilis* に殺菌的に作用した。

6. β -Lactamase 活性

本剤は *B. fragilis* 由来の β -lactamase に対し著しく安定で、CFX とほぼ同等であった (Table 9)。

7. *B. fragilis* 感染マウスに対する治療効果

Ceftizoxime は 125, 250 および 500 mg/kg/日、7 日間の皮下注射でも、*B. fragilis* によるマウス皮下膿瘍を治癒させることはできなかった。すなわち局所所見は対照群（未治療群）と異ならず、マウス各臓器からの菌の消失効果も認められなかった (Table 10)。

II. 考 按

新しいセファロsporin系の薬剤である Ceftizoxime について、嫌気性菌に対する抗菌力を検討した。Ceftizoxime など近年おもに開発されているセファロsporin系の薬剤は、グラム陰性菌に対する抗菌力が優れている点に特徴があるが、グラム陽性菌に対する抗菌力はむしろ減弱する傾向を示すことが好気性菌で明らかとなっている。Ceftizoxime は嫌気性グラム陰性桿菌に対して、従来のセファロsporin剤よりも強い抗菌力を示す一方、嫌気性グラム陽性桿菌および球菌の一部に対してはやや弱い抗菌力を示し、好気性菌におけるのと同様の傾向を示した。とくに臨床材料からもっともよく分離される *B. fragilis* に対しては、CFX に匹敵する抗菌力を示し、*B. distasonis* に対しては、CFX よりも数倍強い抗菌力を示した点が注目に値する。なお CFX は現有するセファロsporin系の薬剤の中で、*B. fragilis* に対しもっとも強い抗菌力を有するセファマイシン系の薬剤である⁵⁾。

Ceftizoxime の嫌気性菌に対する MIC は、他のセファロsporin剤と同様、接種菌量により大きく異なることが知られた。アネロボックス内で求めた MIC がメチールグリーン法や gaspak 法で求めた MIC より小さく出

る傾向を示した。今日よく用いられるこれらの培養法は、ガス分圧がおのおの非常に異なっている。MIC 測定上、この培養法の問題は今後じゅうぶんに検討されねばならないと思われる。

Ceftizoxime の *B. fragilis* の増殖曲線に及ぼす効果は殺菌的であったが、MIC と MBC の値の間には 2~4 倍の差異があり、その切れはやや劣った。また本剤は *B. fragilis* 由来の β -lactamase に対して非常に安定であることが認められたが、 β -lactamase 産生菌に対する MIC は必ずしも低くなく、本菌のセファロスポリン剤に対する耐性が β -lactamase による薬剤の不活化以外の機構によるところが大きいことを示唆した。

B. fragilis による実験的皮下膿瘍に対する治療効果は認められなかった。Ceftizoxime の本菌株に対する MIC からみても、また *B. fragilis* による膿瘍が厚い capsule により被われる性質があり¹⁾、薬剤が膿瘍内部に到達しにくい点からみても、ある意味では当然のことであり、他のセファロスポリン剤に共通の現象と考えられる。

文 献

- 1) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MINE, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Ceftizoxime (FK 749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 540~548, 1979
- 2) 渡辺邦友: 嫌気性菌の薬剤感受性試験の標準化について, 1, MIC に影響する因子. *Chemotherapy* 22: 1459~1465, 1974
- 3) 渡辺邦友: 嫌気性菌の薬剤感受性試験の標準化について, 2, 再現性について. *Chemotherapy* 22: 1495~1501, 1974
- 4) PERRET, C.: Iodometric assay of penicillinase. *Nature (London)* 174: 1012~1013, 1954
- 5) 三和敏夫, 他: Cefoxitin の嫌気性菌に対する抗菌作用. *Chemotherapy* 26 (S-1): 71~77, 1978
- 6) ONDERDONK, A. B.; D. L. KASPER, R. L. CISNEROS & J. G. BARTLETT: The capsular polysaccharide of *B. fragilis* as a virulence factor: Comparison of the pathogenic potential of encapsulated and unencapsulated strains. *J. Infect. Dis.* 136: 82~89, 1977

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFTIZOXIME (CZX) AGAINST STRICT ANAEROBES

KUNITOMO WATANABE and KAZUE UENO

Institute of Anaerobe Bacteriology, Gifu University, School of Medicine

SHUNRO KOBATA, KAZUMI MURATA, KEIU NINOMIYA and SHOICHIRO SUZUKI

Department of Bacteriology, Gifu University, School of Medicine

The *in vitro* antibacterial activity of ceftizoxime (CZX) against anaerobes was measured. CZX was found to have a powerful antibacterial activity against anaerobic gram-negative bacilli, especially against *Bacteroides fragilis* which is most frequently isolated from clinical materials and yields the β -lactamase. The activity of CZX was bactericidal. CZX was stable to the β -lactamase given from *B. fragilis* and was not hydrolyzed by it. CZX was found not to show a distinct effectiveness on the experimental mice infection caused by *B. fragilis*.