

嫌気性菌に対する metronidazole の *in vitro* 抗菌作用

—各種細菌に対する metronidazole の抗菌力と他剤との併用効果—

宮崎 修一・向山 和代・金子 康子・五島 瑛智子

東邦大学医学部微生物学教室

(昭和 59 年 5 月 4 日受付)

Metronidazole の *in vitro* 抗菌作用を検討し、次の成績を得た。

Metronidazole は好気性菌には活性をもたないが、各種の嫌気性菌には広範な抗菌活性を示す。

臨床分離の *B. fragilis* 27 株に対する MIC₉₀ は 0.20 µg/ml で、clindamycin の抗菌活性よりやや強い。また metronidazole は clindamycin 耐性 *B. fragilis* に対しても感受性菌と同様、強い抗菌作用をもち、metronidazole と clindamycin の間に交叉耐性は認められなかった。4 株の臨床分離 *C. difficile* に対する MIC は ≤0.20~0.39 µg/ml で、vancomycin と同様に有効であった。Cefoperazone または cefazolin と metronidazole の併用は *B. fragilis* 27 株と *E. coli* C-11 (cefazolin 感受性) または *E. coli* HI-54 (cefazolin 耐性) との混合菌の増殖をいずれも相乗的に抑制した。

Metronidazole は嫌気性の *Trichomonas vaginalis* などに対する抗原虫作用を有することが知られているが、嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示し、*Bacteroides fragilis* などによる感染症に有効である。

近年嫌気性菌による感染症が増加し、中でも *B. fragilis*、*Clostridium difficile* などによる感染が注目されている。

著者らは、臨床材料からの分離菌および標準株を用いて metronidazole の *in vitro* 抗菌力を clindamycin、ペニシリン剤、セフェム剤および vancomycin などと比較すると共に、2 種の菌の混合培養における他剤との併用効果について検討した。

I. 材料と方法

1. 被検菌株

嫌気性菌として臨床分離株および標準株 18 菌種 61 株を使用した。なお、clindamycin 耐性の *B. fragilis* の多くは、順天堂大学病院中央検査室より分与を受けた。好気および通性嫌気性菌は当教室保存の標準株 26 菌種 29 株を用いた。

2. 使用薬剤

Metronidazole (1,000 µg/mg, 日本ローディア)

Clindamycin (864 µg/mg, 日本アップジョン)

Piperacillin (915 µg/mg, 富山化学)

Cefazolin (931 µg/mg, 藤沢薬品)

Cefoperazone (933 µg/mg, 台糖ファイザー)

Ceftizoxime (857 µg/mg, 藤沢薬品)

Cefmenoxime (945 µg/mg, 武田薬品)

Cefotaxime (925 µg/mg, ヘキストジャパン)

Latamoxef (912 µg/mg, 塩野義製薬)

Cefmetazole (935 µg/mg, 三共)

Gentamicin (565 µg/mg, 塩野義製薬)

Vancomycin (932 µg/mg, 塩野義製薬)

以上 12 薬剤を使用した。

3. 培地

GAM ブイヨン (日水), GAM 寒天 (日水), Mueller Hinton 寒天 (Difco) を用いた。

4. MIC 測定

日本化学療法学会標準法に従って行なった¹⁶⁻¹⁷⁾。なお、嫌気性菌の培養には、Forma 社製の嫌気培養装置を用いた。

Metronidazole と他剤の併用時の MIC は、metronidazole と併用薬をそれぞれ 1:2 の割合で混合して、1,000 µg/ml の薬剤液を調製し、2 倍階段に希釈し、これを検液として日本化学療法学会法に準じて測定した。なお、CEZ に感受性の *E. coli* C-11 または CEZ に耐性の *E. coli* HI-54 と *B. fragilis* 27 菌株をそれぞれ GAM ブイヨンで 10⁶ cells/ml になるよう調製し、薬剤含有 GAM 平板にスタンプ法にて接種し、37°C, 24 時間嫌気培養して MIC を求めた。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトラム

嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムを Table 1, 2 に

Table 1 Antibacterial spectra of metronidazole and other antibiotics (anaerobic bacteria)

Antibiotics Test strain	MIC: $\mu\text{g/ml}$										
	MNZ	CLDM	PIPC	CMZ	CPZ	CZX	CTX	CMX	LMOX	GM	VCM
<i>B. fragilis</i> GM7004	≤ 0.20	≤ 0.20	50	12.5	>100	25	100	>100	6.25	>100	12.5
<i>B. fragilis</i> TMS26	0.39	≤ 0.20	100	12.5	50	12.5	25	50	6.25	>100	12.5
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL3304	1.56	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78	0.39	0.39	0.78	12.5	25
<i>B. thetaiotaomicron</i> TMS126	6.25	>100	>100	25	>100	100	100	100	25	>100	100
<i>B. distasonis</i> TMS58	0.39	≤ 0.20	6.25	6.25	50	6.25	25	25	0.39	>100	50
<i>B. distasonis</i> TMS128	0.39	0.78	3.13	3.13	6.25	1.56	3.13	6.25	≤ 0.20	>100	50
<i>B. vulgatus</i> ATCC29327	0.78	≤ 0.20	0.78	0.78	50	≤ 0.20					
<i>B. vulgatus</i> TMS129	0.39	0.78	3.13	3.13	3.13	3.13	3.13	3.13	≤ 0.20	>100	>100
<i>F. necrophorum</i> TMS82	6.25	3.13	3.13	1.56	3.13	1.56	6.25	3.13	3.13	100	0.39
<i>F. varium</i> TMS112	0.78	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78	12.5	25	0.78
<i>F. nucleatum</i> TMS110	0.78	≤ 0.20	0.78	6.25	0.78	0.39	1.56	1.56	12.5	50	≤ 0.20
<i>P. prevotii</i> GM1001	1.56	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39	≤ 0.20	0.78	0.39	0.78	0.78	12.5	0.78
<i>P. variabilis</i> GM1002	0.78	0.78	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78	1.56	1.56	1.56	0.78	12.5	1.56
<i>P. asaccharolyticus</i> GM1003	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78	0.39	3.13	≤ 0.20	≤ 0.20	3.13	>100	≤ 0.20
<i>P. asaccharolyticus</i> TMS83	0.39	≤ 0.20	6.25	≤ 0.20							
<i>P. magnus</i> ATCC14956	0.39	0.78	≤ 0.20	0.39	0.39	3.13	1.56	0.78	0.78	25	≤ 0.20
<i>E. linosum</i> GM1005	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78	0.39	6.25	≤ 0.20	≤ 0.20	6.25	>100	≤ 0.20
<i>E. aerofaciens</i> TMS121	0.39	≤ 0.20	0.78	6.25	0.78	0.39	1.56	0.78	12.5	25	≤ 0.20
<i>C. sporogenes</i> TMS118	0.78	0.78	≤ 0.20	0.39	0.39	3.13	1.56	1.56	0.78	25	0.78
<i>C. botulinum</i> type A	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78	0.39	1.56	100	3.13	1.56	0.39	>100	3.13
<i>C. botulinum</i> type B	≤ 0.20	0.39	0.78	0.39	1.56	100	3.13	1.56	0.39	>100	3.13
<i>C. botulinum</i> type E	≤ 0.20	0.39	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	12.5	0.39	0.39	≤ 0.20	>100	0.39
<i>C. botulinum</i> type F	≤ 0.20	0.78	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78	25	1.56	≤ 0.20	≤ 0.20	>100	3.13
<i>C. perfringens</i> ATCC13123	0.78	≤ 0.20	0.78	6.25	0.78	0.39	0.78	1.56	6.25	50	0.78
<i>C. perfringens</i> GM1006	0.78	≤ 0.20	0.39	0.39	1.56	0.78	1.56	1.56	≤ 0.20	>100	0.78
<i>C. difficile</i> no. 11011	≤ 0.20	1.56	6.25	50	25	>100	50	25	50	>100	0.39
<i>C. tetani</i> TMS89	1.56	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39	12.5	≤ 0.20	0.39	0.39	1.56	100	0.39

Inoculum size: 10^6 cells/ml

示した。接種菌量 10^6 cells/ml において、metronidazole に対する各菌種の MIC は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、clindamycin に対応する優れた抗嫌気性菌作用を示した。一方 piperacillin, cefmetazole, cefoperazone, ceftizoxime, cefotaxime, cefmenoxime, latamoxef などの *B. fragilis* および *C. difficile* に対する抗菌力は metronidazole および clindamycin よりも明らかに弱かった。また vancomycin は *C. difficile* および *C. perfringens* に優れた活性を示したが、*Bacteroides* spp. の大部分に対して metronidazole よりも活性は弱かった。

好気菌に対する metronidazole と他の比較 10 薬剤の抗菌スペクトルを Table 3 に示した。 10^6 cells/ml において、metronidazole および clindamycin は各種の β -ラクタム剤, gentamicin および vancomycin と異なり、好気菌に対し全く抗菌力を示さなかった。

2. 臨床分離 *B. fragilis* に対する metronidazole の抗菌力

B. fragilis 27 株の metronidazole および比較薬剤に対

する感受性を Fig. 1 に示した。 10^6 cells/ml 接種における MIC_{90} をみると、metronidazole では $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、clindamycin では $0.39 \mu\text{g/ml}$ と臨床分離株も標準株と同様、両薬剤に高い感受性を示した。その他の比較薬剤の MIC_{90} は cefmetazole および latamoxef が共に $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、vancomycin $25 \mu\text{g/ml}$ 、piperacillin および cefotaxime $50 \mu\text{g/ml}$ 、その他の薬剤は $100 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 1-a)。また metronidazole と clindamycin の MIC 値は、接種菌量が 10^8 cells/ml に増加してもほとんど変化しなかった (Fig. 1-b)。

3. Clindamycin 耐性 *B. fragilis* に対する metronidazole の抗菌力

Clindamycin 耐性 *B. fragilis* (MIC: $50 \sim >100 \mu\text{g/ml}$) に対する各種薬剤の抗菌力を Table 4 に示した。 10^6 および 10^8 cells/ml の両接種条件において metronidazole の MIC は $\leq 0.20 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ と clindamycin との交叉耐性は認められなかった。両接種条件で cefmetazole の MIC は $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、耐性

Table 2 Antibacterial spectra of metronidazole and other antibiotics (anaerobic bacteria)

Antibiotics	MIC: $\mu\text{g/ml}$										
	MNZ	CLDM	PIPC	CMZ	CPZ	CZX	CTX	CMX	LMOX	GM	VCM
<i>B. fragilis</i> GM7004	0.39	≤ 0.20	>100	12.5	>100	>100	>100	>100	6.25	>100	25
<i>B. fragilis</i> TMS26	0.78	≤ 0.20	>100	12.5	>100	>100	100	>100	6.25	>100	100
<i>B. thetaiotaomicron</i> WA L3304	12.5	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78	1.56	3.13	0.78	0.39	1.56	25	50
<i>B. thetaiotaomicron</i> TMS126	25	>100	>100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>B. distasonis</i> TMS58	12.5	≤ 0.20	50	12.5	>100	100	100	50	6.25	>100	>100
<i>B. distasonis</i> TMS128	12.5	0.78	>100	100	>100	50	>100	>100	>100	>100	>100
<i>B. vulgatus</i> ATCC29327	12.5	≤ 0.20	1.56	0.39	0.39	0.39	0.78	0.78	1.56	100	0.78
<i>B. vulgatus</i> TMS129	3.13	0.78	12.5	12.5	50	50	>100	25	50	>100	>100
<i>F. necrophorum</i> TMS82	25	6.25	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100	0.78
<i>F. varium</i> TMS112	6.25	≤ 0.20	0.78	0.39	0.78	0.39	0.78	0.78	3.13	100	1.56
<i>F. nucleatum</i> TMS110	6.25	≤ 0.20	3.13	6.25	3.13	1.56	6.25	6.25	25	100	0.78
<i>P. prevotii</i> GM1001	3.13	≤ 0.20	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	12.5	1.56
<i>P. variabilis</i> GM1002	1.56	0.78	≤ 0.20	0.39	3.13	50	6.25	3.13	0.78	12.5	3.13
<i>P. asaccharolyticus</i> GM1003	0.39	0.39	≤ 0.20	0.78	0.78	6.25	≤ 0.20	0.39	3.13	>100	≤ 0.20
<i>P. asaccharolyticus</i> TMS83	0.78	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	12.5	≤ 0.20
<i>P. magnus</i> ATCC14956	0.78	0.78	≤ 0.20	0.39	1.56	6.25	6.25	1.56	0.78	25	1.56
<i>E. linosum</i> GM1005	≤ 0.20	0.20	0.39	0.78	1.56	6.25	0.39	0.39	6.25	>100	0.39
<i>E. gerofaciens</i> TMS121	1.56	≤ 0.20	1.56	6.25	1.56	3.13	3.13	1.56	25	>100	≤ 0.20
<i>C. sporogenes</i> TMS118	1.56	0.78	≤ 0.20	0.39	3.13	50	6.25	3.13	0.78	25	1.56
<i>C. botulinum</i> type A	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78	0.39	3.13	100	6.25	1.56	0.78	>100	3.13
<i>C. botulinum</i> type B	≤ 0.20	3.13	0.78	0.39	3.13	100	12.5	1.56	0.39	>100	3.13
<i>C. botulinum</i> type E	0.39	0.78	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39	25	1.56	0.78	≤ 0.20	>100	0.39
<i>C. botulinum</i> type F	0.39	0.39	0.39	≤ 0.20	≤ 0.20	25	1.56	≤ 0.20	12.5	>100	3.13
<i>C. jeikeium</i> ATCC13123	6.25	≤ 0.20	0.78	6.25	1.56	0.39	1.56	1.56	12.5	>100	0.78
<i>C. jeikeium</i> GM1006	6.25	≤ 0.20	0.78	3.13	3.13	6.25	3.13	3.13	0.78	>100	0.78
<i>C. difficile</i> no. 11011	0.78	3.13	6.25	100	50	>100	50	25	50	>100	0.78
<i>C. letani</i> TMS89	3.13	≤ 0.20	0.39	0.78	25	0.78	0.39	0.78	3.13	100	0.78

Inoculum size: 10^8 cells/ml

株はみられなかった。また vancomycin の MIC は 25~100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4. 臨床分離 *C. difficile* に対する metronidazole の抗菌力

接種菌量 10^6 cells/ml において、4株中3株に対する metronidazole の MIC は ≤ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 、他の1株は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、検討した 11 薬剤のうちでは本剤の抗菌活性が最も強かった (Table 5)。次いで vancomycin (≤ 0.20 ~0.39 $\mu\text{g/ml}$) および clindamycin (≤ 0.20 ~1.56 $\mu\text{g/ml}$) が優れた抗菌活性を示した。 β -ラクタム剤のうちでは piperacillin (3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$) が最も抗菌力が強かったが、他の薬剤にはいずれも中等度または高度耐性であった。

5. Metronidazole と他剤の併用効果

Metronidazole と他剤の併用時の *E. coli* および *B. fragilis* に対する抗菌力を Fig. 2 に示した。

E. coli に対して metronidazole は全く活性を示さないことから、*E. coli* 27 株に対する各抗菌薬の MIC は

metronidazole の共存 (1:2) によっても全く影響を受けなかった。しかし *B. fragilis* に対する各抗菌薬の活性は metronidazole との併用によって変化し、併用時の MIC 分布は metronidazole 単剤の場合に接近した。

次に臨床分離の *B. fragilis* 27 株と cefazolin 感受性 *E. coli* C-11 または cefazolin 耐性 *E. coli* HI-54 とをそれぞれ混合接種し、混合菌に対する 4 種のセフェム剤、gentamicin 各単剤およびこれらの薬剤と metronidazole との併用時の MIC を測定した (Fig. 3)。これらの併用作用は次の 3 群に分けられる。

1) Cefoperazone および cefazolin は、単剤と比較して metronidazole との併用によって、*B. fragilis* 27 株と CEZ 感受性または耐性 *E. coli* 両菌株との混合菌の増殖を共に相乗的に阻止する (Fig. 4-a, b)。

2) Gentamicin は metronidazole との併用により、*B. fragilis* と CEZ 感受性 *E. coli* C-11 株の混合菌の増殖のみを相乗的に阻止する (Fig. 4-e)。

3) Latamoxef および cefmetazole は共に metroni-

Table 3 Antibacterial spectra of metronidazole and other antibiotics (aerobic bacteria)

Test strain	Antibiotics										
	MIC : $\mu\text{g/ml}$										
	MNZ	CLDM	PIPC	CMZ	CPZ	CZX	CMX	LMOX	CTX	GM	VCM
<i>S. aureus</i> 209P	>100	≤ 0.20	0.39	3.13	1.56	12.5	0.78	6.25	1.56	0.39	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	50	0.39	≤ 0.20	0.78	0.78	0.78	0.78	3.12	1.56	≤ 0.20	0.39
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	>100	>100	1.56	3.13	≤ 0.20	1.56	>100				
<i>K. pneumoniae</i> IFO3512	>100	12.5	1.56	0.39	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39	≤ 0.20	0.39	12.5
<i>K. oxytoca</i> no. I	>100	>100	3.13	1.56	0.78	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39	0.39	1.56	>100
<i>S. flexneri</i> 2a2	>100	>100	0.78	3.13	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39	0.39	1.56	>100
<i>S. typhi</i> S-60	>100	>100	1.56	1.56	0.39	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39	0.39	1.56	>100
<i>S. paratyphi</i> P.B.	>100	>100	0.78	0.78	0.39	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39	6.25	0.78	>100
<i>P. mirabilis</i> 1287	>100	>100	≤ 0.20	1.56	0.78	≤ 0.20	12.5	≤ 0.20	1.56	1.56	>100
<i>P. vulgaris</i> IFO3851	>100	25	≤ 0.20	0.78	1.56	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39	≤ 0.20	0.78	25
<i>P. Morganii</i> IFO3848	>100	>100	≤ 0.20	3.13	1.56	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39	≤ 0.20	1.56	>100
<i>P. rettgeri</i> IFO13501	>100	>100	≤ 0.20	1.56	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39	≤ 0.20	0.78	>100
<i>P. inconstans</i> IFO12930	>100	>100	≤ 0.20	1.56	0.39	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78	>100
<i>S. marcescens</i> IFO12648	>100	>100	6.25	12.5	0.78	≤ 0.20	0.39	≤ 0.20	≤ 0.20	0.78	>100
<i>C. freundii</i> 2	>100	>100	>100	>100	0.39	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	≤ 0.20	1.56	>100
<i>E. cloacae</i> 1	>100	>100	1.56	>100	3.13	12.5	1.56	6.25	1.56	1.56	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO3445	>100	>100	6.25	>100	25	100	12.5	25	25	6.25	>100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	>100	>100	3.13	>100	6.25	25	50	25	50	1.56	>100
<i>P. fluorescens</i> IFO3081	>100	>100	1.56	12.5	0.39	50	1.56	0.39	12.5	≤ 0.20	>100
<i>P. putida</i> ATCC17464	>100	>100	25	>100	100	100	100	100	50	3.13	>100
<i>P. maltophilia</i> IID1167	>100	>100	>100	>100	12.5	100	>100	6.25	>100	25	25
<i>P. cepacia</i> ATCC17759	>100	>100	25	100	>100	12.5	50	25	50	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC7844	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100	100	100	3.13	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC655	>100	>100	0.78	1.56	6.25	25	>100	100	100	12.5	>100
<i>A. xylosoxydans</i> TMS73	>100	>100	0.78	>100	3.13	25	50	12.5	50	>100	>100
<i>F. meningosepticum</i> TMS4	>100	0.78	3.13	12.5	>100	>100	50	>100	>100	50	6.25
<i>M. luteus</i> ATCC9341	>100	≤ 0.20	≤ 0.20	0.39	≤ 0.20	≤ 0.20	50	0.78	≤ 0.20	1.56	≤ 0.20

Inoculum size : 10^6 cells/ml

Fig. 1 Sensitivity of 27 clinical isolates of *B. fragilis* to metronidazole and other antibiotics

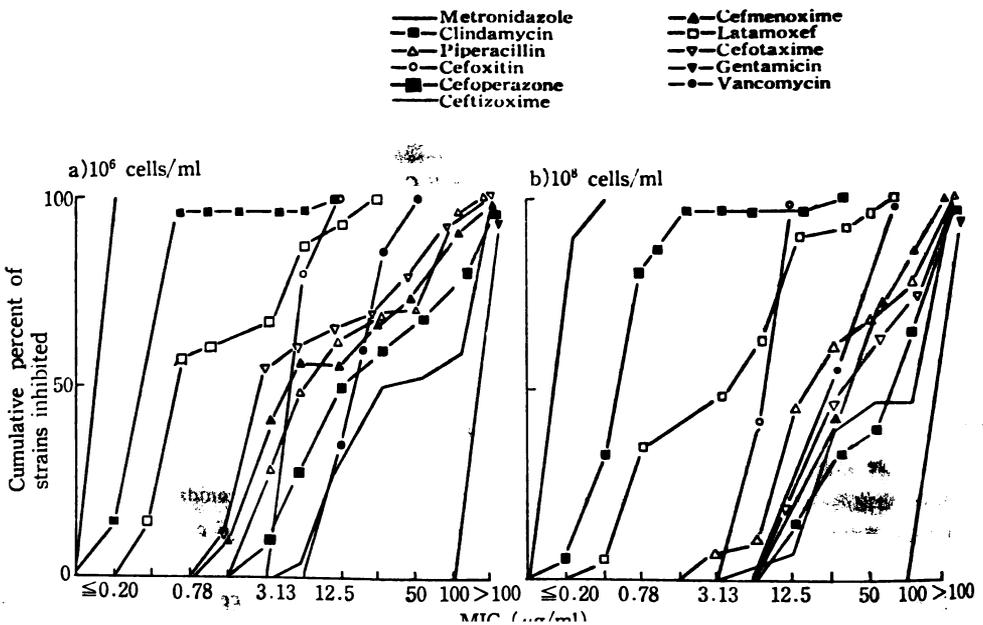


Table 4 Antibacterial activity of metronidazole and other antibiotics against clindamycin-resistant *B. fragilis*

Antibiotics	MIC : $\mu\text{g/ml}$										
	MNZ	CLDM	PIPC	CMZ	CPZ	CZX	CMX	LMOX	CTX	GM	VCM
Test strain											
$\cdot(10^6)$											
<i>B. fragilis</i> TMS151	≤ 0.20	>100	3.13	3.13	3.13	0.78	1.56	0.39	1.56	>100	25
<i>B. fragilis</i> TMS152	≤ 0.20	>100	3.13	3.13	3.13	0.78	1.56	0.39	1.56	>100	25
<i>B. fragilis</i> TMS153	≤ 0.20	>100	3.13	3.13	3.13	0.78	1.56	0.39	1.56	>100	25
<i>B. fragilis</i> TMS154	≤ 0.20	>100	>100	3.13	>100	100	>100	12.5	>100	>100	12.5
<i>B. fragilis</i> TMS155	≤ 0.20	>100	>100	6.25	>100	100	>100	50	>100	>100	25
<i>B. fragilis</i> TMS156	≤ 0.20	50	3.13	3.13	50	1.56	3.13	0.39	3.13	>100	100
$\cdot(10^8)$											
<i>B. fragilis</i> TMS151	0.39	>100	50	3.13	50	100	100	1.56	12.5	>100	25
<i>B. fragilis</i> TMS152	0.39	>100	100	6.25	50	100	50	0.39	25	>100	25
<i>B. fragilis</i> TMS153	0.39	>100	12.5	3.13	50	100	50	1.56	25	>100	25
<i>B. fragilis</i> TMS154	≤ 0.20	>100	>100	3.13	>100	>100	>100	12.5	>100	>100	25
<i>B. fragilis</i> TMS155	≤ 0.20	>100	>100	12.5	>100	>100	>100	50	>100	>100	100
<i>B. fragilis</i> TMS156	≤ 0.20	50	12.5	3.13	100	100	>100	1.56	25	>100	100

*Inoculum size(cells/ml)

Table 5 Antibacterial activity of metronidazole and other antibiotics against *C. difficile*

Antibiotics	MIC : $\mu\text{g/ml}$										
	MNZ	CLDM	PIPC	CMZ	CPZ	CZX	CMX	LMOX	CTX	GM	VCM
Test strain											
$\cdot(10^6)$											
<i>C. difficile</i> No.11011	≤ 0.20	1.56	6.25	50	25	>100	25	50	50	>100	0.39
<i>C. difficile</i> TMS29	0.39	1.56	6.25	50	25	>100	25	50	50	100	0.39
<i>C. difficile</i> 1	≤ 0.20	≤ 0.20	3.13	25	12.5	>100	25	25	25	100	0.39
<i>C. difficile</i> 2	≤ 0.20	≤ 0.20	3.13	50	12.5	>100	25	25	25	100	≤ 0.20
$\cdot(10^8)$											
<i>C. difficile</i> No.11011	0.78	3.13	6.25	100	50	>100	25	50	50	>100	0.78
<i>C. difficile</i> TMS29	0.39	3.13	6.25	100	25	>100	25	100	50	100	0.39
<i>C. difficile</i> 1	≤ 0.20	≤ 0.20	6.25	50	25	>100	25	50	50	100	0.78
<i>C. difficile</i> 2	≤ 0.20	≤ 0.20	6.25	100	25	>100	25	50	50	100	0.78

*Inoculum size(cells/ml)

dazole との併用による相乗効果が認められない (Fig. 4-c, d).

III. 考 察

現在、嫌気性菌感染症の主要原因菌である *B. fragilis* に対し強い抗菌活性を示す抗菌薬として cefmetazole, cefotetan などの cephamycin 系抗菌薬と clindamycin が知られている。しかし最近、clindamycin 耐性の *B. fragilis* が増加し、clindamycin 無効の臨床例が報告されている^{5,10)}。近年わが国における clindamycin 耐性 *B. fragilis* の分離頻度は約 18% であり、外国では 8~20% と報告されている^{6,10)}。

Metronidazole は本実験において clindamycin 耐性 *B. fragilis* に対しても強い抗菌力を示したことから、*B.*

fragilis 感染に対する metronidazole の臨床での有用性が期待できるものと考えられる。また各種の抗菌薬の投与により、多くの抗菌薬に耐性の *C. difficile* が増殖し、その産生毒素によって惹起される pseudomembranous colitis が注目されるが、metronidazole は *C. difficile* に対しても強い抗菌力を示し、本菌に対する唯一の抗菌薬とされている vancomycin と同程度またはそれ以上の MIC を示した。したがって、本症に対して少なくとも vancomycin と同等の効果が期待される。一方、本剤投与による pseudomembranous colitis 発症報告例があるが、この原因は今後に残された問題である^{19,20)}。

Metronidazole は前述のとおり、嫌気性菌に対してのみ抗菌作用があり、いわゆる狭域スペクトル薬剤であ

Fig. 2 Sensitivity of clinical isolates of *E. coli* to antibiotics alone and in combination with metronidazole

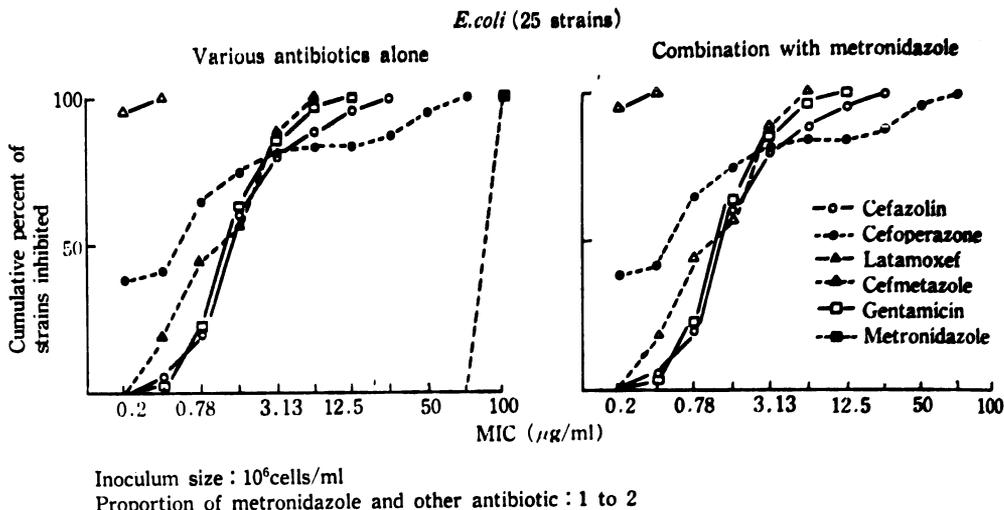
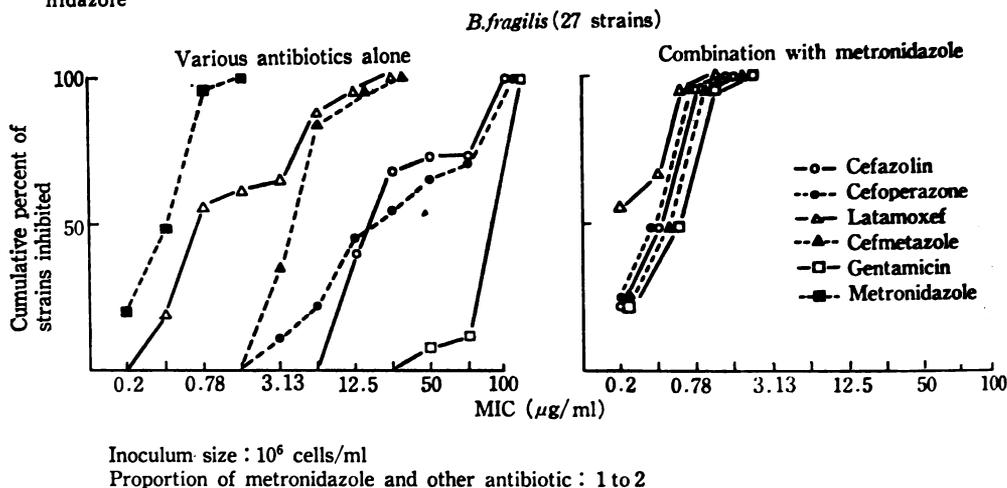


Fig. 3 Sensitivity of clinical isolates of *B. fragilis* to antibiotics alone and in combination with metronidazole

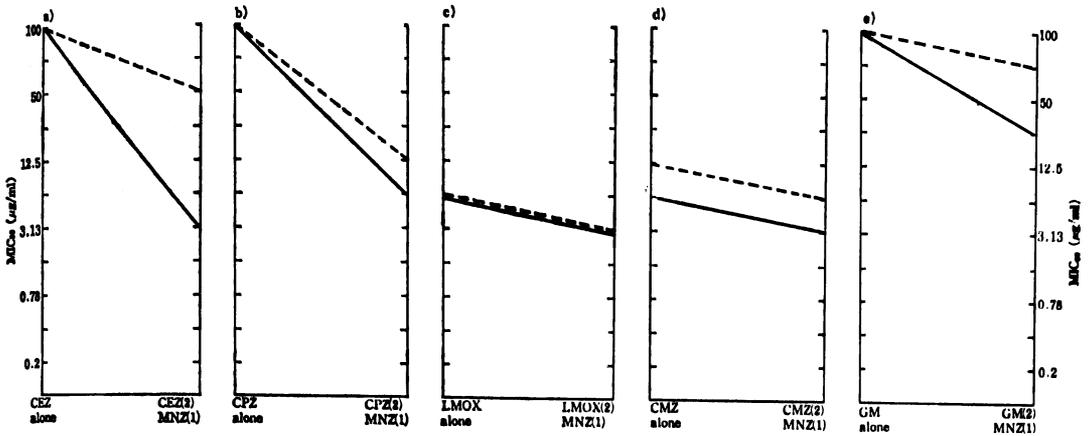


る。感染症に対する化学療法は常在菌叢の攪乱をさける意味から原因菌にのみ抗菌力を有する抗菌薬を投与するべきであるという考え方からすれば、原因菌に的を射した狭域スペクトル薬剤を使用することが望ましい。この点からみれば metronidazole は嫌気性菌感染に高い適用性をもつと思われる。しかし他方嫌気性菌感染症は一般に通性嫌気性菌などとの混合感染症が多い。そのため諸外国では、clindamycin とアミノグリコシド系抗菌薬との併用が行なわれている。しかし clindamycin 耐性 *B. fragilis* に対しては、当然有効性が期待できない。本報で metronidazole と β -lactam 剤、アミノグリコシド剤との併用により相乗効果が認められたことは、嫌気性菌と通性嫌気性菌との混合感染症に対する有用性が推察

され、かつ *C. difficile* の異常増殖を抑えることより毒素による偽膜性大腸炎の阻止に役立つと考えられる。

文 献

- 1) 五島達智子, 辻 明良, 小川正俊, 宮崎修一: Polymicrobial infection—基礎一。臨床と細菌 8 : 113~120, 1981
- 2) 五島達智子: 複数菌感染症。診断と治療 70 : 310~315, 1982
- 3) 島田 馨: 複数菌敗血症 55 例の検討。臨床と細菌 8 : 129~132, 1981
- 4) 清水保夫, 河田幸道: 臨床の立場からみた複数菌感染—嫌気性菌一。臨床と細菌 8 : 151~156, 1981
- 5) 今村博務: Clindamycin に対する *Bacteroides*

Fig. 4 MIC₉₀ of various antibiotics alone and in combination with metronidazole

27 strains of *B. fragilis* were each cultured with *E. coli* C-11 (CEZ-sensitive)
 27 strains of *B. fragilis* were each cultured with *E. coli* H154 (CEZ-resistant)

fragilis group の耐性に関する研究 第2報 健康成人の糞便内の clindamycin 耐性嫌気性菌の分布。Chemotherapy 27 : 807~811, 1979

- 6) 岡田 淳 : 嫌気性菌の各種化学療法剤に対する感受性の推移ならびに耐性についての研究。Jap. J. Antibiotics 35 : 325~360, 1982
- 7) CUCHURAL, G.; N. JACOBUS, S. L. GORBACH & F. P. TALLY : A survey of *Bacteroides* susceptibility in the United States. J. Antimicrob. Chemotherapy 8 (Suppl. D) : 27~31, 1981
- 8) 小島孝雄, 中村俊之, 吉田 貴, 青木泰然, 富田栄一, 西尾碩人, 清水 勝, 高井 哲, 武藤泰敏, 高橋善弥太, 小林とよ子, 渡辺邦友, 上野一恵 : 糞便から *Clostridium difficile* toxin を検出した潰瘍性大腸炎の一例。日本消化器病学会雑誌 78 : 122~126, 1981
- 9) 上野一恵, 渡辺邦友, 小林とよ子 : 偽膜性大腸炎と *Clostridium difficile*。モダンメディア 25 : 798~810, 1979
- 10) SUTTER, V. L. & S. M. FINEGOLD : Susceptibility of anaerobic bacteria to 23 antimicrobial agents. Antimicrob. Agents Chemotherapy 10 : 736~752, 1976
- 11) Wüster, J. : Susceptibility of anaerobic bacteria to metronidazole, ornidazole, and tinidazole and routine susceptibility testing by standardized methods. Antimicrob. Agents Chemotherapy 11 : 631~637, 1977
- 12) 上野一恵, 二宮敏字, 鈴木祥一郎 : Metronidazole (Flazyl) の嫌気性菌に対する抗菌作用について。

Chemotherapy 19 : 111~114, 1970

- 13) PERERA, M.; P. M. CHIPPING & P. NOONE : Intravenous metronidazole in the treatment and prophylaxis of anaerobic infection. J. Antimicrob. Chemotherapy 6 : 105~112, 1980
- 14) SHARP, D. J.; R. E. T. CORRINGHAM, E. B. NYE, G. R. SAGON & P. NOONE : Successful treatment of *Bacteroides* bacteraemia with metronidazole, after failure with clindamycin and lincomycin. J. Antimicrob. Chemotherapy 3 : 233~237, 1977
- 15) WHELAN, J. P. F. & J. H. HALE : Bactericidal activity of metronidazole against *Bacteroides fragilis*. J. Clin. Path. 26 : 393~395, 1973
- 16) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~99, 1981
- 17) 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会 : 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27 : 559~560, 1979
- 18) TALLY, F. P.; A. SOSA, N. V. JACOBUS & M. H. MALAMY : Clindamycin resistance in *Bacteroides fragilis*. J. Antimicrob. Chemotherapy 8 (S-D) : 43~48, 1981
- 19) JOHSON, T. A. & D. PHARM : Metronidazole : Cause as well as cure for colitis. Am. J. Hospital Pharm. 38 : 1442, 1981
- 20) DALY, J. J. & K. V. S. CHOWDARK : Pseudomembranous colitis secondary to metronidazole. Dig. Dis. Sciences 28 : 573~574, 1983

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF METRONIDAZOLE AGAINST ANAEROBIC BACTERIA

—ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF METRONIDAZOLE ALONE AND
COMBINED WITH OTHER ANTIBIOTICS AGAINST VARIOUS BACTERIA—

SHUICHI MIYAZAKI, KAZUYO MUKAIYAMA, YASUKO KANEKO and SACHIKO GOTO
Department of Microbiology, School of Medicine Toho University

Metronidazole, like clindamycin, was active against a wide variety of anaerobic bacteria. Metronidazole was more active against 27 strains of *B. fragilis* (MIC_{90} ; $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$) than clindamycin (MIC_{90} ; $0.39 \mu\text{g/ml}$) and highly susceptible to clindamycin-resistant strains.

No cross resistance was found between metronidazole and clindamycin. The antibacterial activity of metronidazole against 4 strains of *C. difficile* (MIC ; $\leq 0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$) was almost the same as that of vancomycin.

Metronidazole in combination with cefoperazone or cefazolin synergistically inhibited the growth of the mixed cultures of 27 strains of *B. fragilis* and 1 strain of cefazolin-sensitive *E. coli* C-11 or 1 strain of cefazolin-resistant *E. coli* HI-54.