

Cefixime (CFIX) の健康成人の腸内細菌叢に対する影響

沢 赫代・小林とよ子・神野英毅

渡辺邦友・上野一恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

中島光好

浜松医科大学薬理学教室

健康な男性の志願者 5 例に Cefixime (CFIX) の 200mg を 1 日 2 回、14 日間連続して経口投与し、腸内細菌叢に対する影響を糞便中の細菌を検索することにより検討した。志願者によって糞便の β -lactamase 活性が異なり、活性の低い例では薬剤は高濃度に糞便中に排泄され、菌叢の変化も顕著であった。すなわち各種の嫌気性菌群の減少と *Enterococcus faecalis* および *Enterococcus faecium* の増加が認められた。しかしこれらの変化は投与終了後、比較的速やかに回復した。糞便内 β -lactamase 活性の高い例では、糞便中から CFIX は検出されず、細菌叢に対する影響は軽微であった。薬剤を内服した 5 名の志願者は、全例とも下痢は認められなかった。しかし投与中または投与終了後、2 例において比較的少数の *Clostridium difficile* およびその毒素が検出された。これらの例では何れも *Clostridium difficile* 毒素に対する抗体が血清から証明された。また他の 1 例では、投与前すでに毒素非産生の *Clostridium difficile* が検出された。薬剤投与前および投与終了後、5 例の糞便より分離した *Bacteroides* および *E. coli* などの糞便内の優勢菌種の CFIX に対する感受性値には変化は認められなかった。

はじめに

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品中央研究所で開発された新経口セファロスポリン剤で、広い抗菌スペクトラムを示し、ブドウ球菌、緑膿菌を除く主要なグラム陽性・陰性菌に注射用第三世代セフェム剤に類似した抗菌力を示す^{1,2)}。また本剤はラット、イヌに経口投与した場合、Cefaclor, Cephalexin, Amoxicillin に比べ半減期が長いという特徴を示している³⁾。

抗菌剤の経口投与によりヒトおよび実験動物の腸内細菌叢が変化し、そのことが経口抗菌剤の下痢発症の一因であることは種々報告されている⁴⁻⁶⁾。我々は、今回上記の特徴を有する CFIX についての第一相試験⁷⁾において、腸内細菌叢の変化を検索する機会を得たので、以下報告する。

対象および方法

1. 対象

試験を開始する 4 ヶ月前より如何なる抗生物質の投与もしていない健康な男性志願者 5 名を対象とした (Table 1)。

2. 使用薬剤

藤沢薬品中央研究所において合成された新規経口セファロスポリン剤、CFIX 100mg (力価) カプセル

(Lot.248027K) を使用した。

3. 投与量および投与方法

各志願者に CFIX 200mg (100mg カプセル, 2 個) を 1 日 2 回 (午前 8 時半および午後 8 時半) 14 日間連続して経口投与した。

4. 糞便中細菌数の測定方法

CFIX 投与開始後、連日便の性状を観察し、また投与前および投与第 2, 5, 10 日目、投与終了後第 1, 7, 14, 21, 28 日目に自然排泄した糞便を全量採取した (Table 2)。これらの試料は採取後、よく攪拌後その一

Table 1 List of healthy volunteers

Subject No.	Name	Age	Sex	Weight (kg)
1	T.F.	43	Male	53.0
2	S.K.	28	Male	54.3
3	K.W.	47	Male	57.8
4	T.K.	39	Male	52.4
5	K.N.	31	Male	52.4

部を速やかに所定の容器に入れ、アネロメイト®にて嫌気状態を維持した。試料、約1gを上野の希釈液⁸⁾にて適宜希釈し、それぞれ0.01mlをTable 3, 4に示した非選択および選択寒天平板培地に塗抹し、好気性菌は37°C, 24~48時間、嫌気性菌はAnaerobic chamber (N₂, CO₂, H₂=80:10:10)にて37°C, 48~96時間培養した。培養後、異なった形態の集落ごとに計数し、各々の形態の代表的な集落を同定するために釣菌した。細菌の同定はTable 2に示した時点(投与前, 投与第5日目, 投与終了後第1日及び21日目)に分離した菌についてのみ行なった。偏性嫌気性菌は、各種生化学性状, ガスクロマトグラフィーによる脂肪酸の分析結果より^{9,10)}、通性嫌気性グラム陰性桿菌, Streptococci および Staphylococci は API 20E, API strepto. および API staph. を用いて、他の好気性および通性嫌気性菌は Bergey's manual (8th ed.) に従って、各々同定した。

5. 薬剤感受性測定方法

CFIXの各種細菌に対する抗菌活性は、日本化学療法学会の定める寒天平板希釈法を用いて測定した¹¹⁾。

6. β-Lactamase 活性測定方法

糞便中β-lactamase 活性はFR18419 (chromogenic cephalosporin, 藤沢薬品中央研究所)を基質として測定した。糞便試料を1/15Mリン酸緩衝液で適宜希釈し、その10μlをFR18419, 0.5mg/mlを浸した口紙にスポットして、15分後に赤色を呈する最高希釈倍数を求め、β-lactamase 活性の指標とした。

7. Clostridium difficile の毒素および抗毒素の検出方法^{12,13)}

糞便中毒素は latex immunoassay によりスライド凝集反応を用いて検出した。Latex immunoassay 用試薬は C. difficile の培養液から精製した毒素を Toxoid 化して家兎を免疫し、その抗毒素血清は IgG 分画または F(ab) 2 分画とし 0.2~0.9μm の polystyrene latex particle に coat したものをを用いた。糞便試料に 0.1M Tris-HCl 緩衝液 (pH 8.0) を数滴加え、よく混合したのち、10,000G 30分遠心 (4°C) し、その上清 50μl と latex 試薬 25μl をスライド上で混和し、1分以内の凝集を(++)、2分以内の凝集を(+), 2分以内に凝集しない場合を(-)と肉眼判定した。

C. difficile の血中の抗毒素は、C. difficile 毒素の中和試験によって検出した。血清試料を 0.1M Tris-HCl 緩衝液 (pH 8.0) にて 2 倍希釈法で希釈し、その 100μl と C. difficile の培養液の 100 単位量を混和し 37°C で 30 分間放置した。混合液 50μl と latex 試薬 25μl をスライド上で混和し、2分以内に凝集が生じない最高希釈倍数を求め、その数値を 4 未満:(-), 4:(+), 16:(++), 32:(++) と示した。

8. CFIX 濃度の測定方法

糞便中 CFIX 濃度は、便を第 2, 5, 10 日と投与終了翌日および 7 日後全量採取し、よく攪拌後その一部を -20°C で測定まで凍結保存した。便はエタノールを加えてホモジネートし、遠心分離 (5,000G, 15分間) 後の上清を用いて E. coli ATCC 39188 を検定菌とする microbioassay にて CFIX の糞便中濃度を測定した。検量線は CFIX 標品 (lot No.100125 G) をエタノール水溶液 (エタノール-水; 2:1) で希釈して作成した。本法による測定限界は約 1.5μg/g であった。

Table 2 Experimental schedule of CFIX administration and sampling of fecal specimens

Day of study								
0	2	5	10	1	7	14	21	28
Before	During medication *1			After				
☆*2		☆		☆			☆	
Microflora in feces								
☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
Clostridium difficile and their toxins in feces								
	☆	☆	☆	☆	☆			
CFIX concentration in feces								
☆		☆		☆			☆	
β-Lactamase activity of feces								

*1. All volunteers received CFIX, 200mg twice daily, for 14 days.

*2. ☆; Sampling

Table 3 Procedure for the isolation of aerobic bacteria from fecal flora

Medium	Dilutions of feces *1				Incubation period (Days)	Selection
PEA blood agar	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻⁶	2	Gram positive cocci
No. 110 Egg york agar	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻⁶	2	<i>Staphylococcus</i>
SF agar	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻⁶	2	<i>Streptococcus</i>
DHL agar	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻⁶	2	<i>Enterobacteriaceae</i>
NAC agar	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻⁶	2	<i>Pseudomonas</i>
Candida GE agar	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻⁶	2	<i>Candida</i>
GAM agar	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻⁶	2	Non-selective

*1. 0.01ml of each dilution was plated on each medium used.

Table 4 Procedure for the isolation of anaerobic bacteria from fecal flora

Medium	Dilutions of feces *1				Incubation period (Days)	Selection
Vancomycin modified FM agar	10 ⁻¹	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	4	<i>Fusobacterium</i>
Gentamicin-Vancomycin Brucella blood agar	10 ⁻¹	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	4	<i>Bacteroidaceae</i>
Bacteroides bile esculin agar	10 ⁻¹	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	4	<i>B. fragilis</i> group
Gentamicin-Vancomycin Brucella laked blood agar	10 ⁻¹	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	7	<i>B. melaninogenicus</i>
Rifampicin Brucella blood agar	10 ⁻¹	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	4	<i>Clostridium</i> <i>Eubacterium</i>
Kanamycin CW Egg york agar	10 ⁻¹	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	4	<i>Clostridium</i>
CW Egg york agar	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻⁴	10 ⁻⁶	4	<i>Clostridium</i>
CCFA agar	10 ⁻¹	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	2	<i>C. difficile</i>
Bifidobacterium agar	10 ⁻¹	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	4	<i>Bifidobacterium</i>
Lactobacillus selective medium	10 ⁻¹	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	4	<i>Lactobacillus</i>
PMS agar	10 ⁻¹	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	4	<i>Peptococcaceae</i>
Vancomycin-Oleandomycin Veillonella agar	10 ⁻¹	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	4	<i>Veillonella</i>
GAM agar	10 ⁻¹	10 ⁻³	10 ⁻⁵	10 ⁻⁷	4	Non-selective

*1. 0.01ml of each dilution was plated on each medium used.

結 果

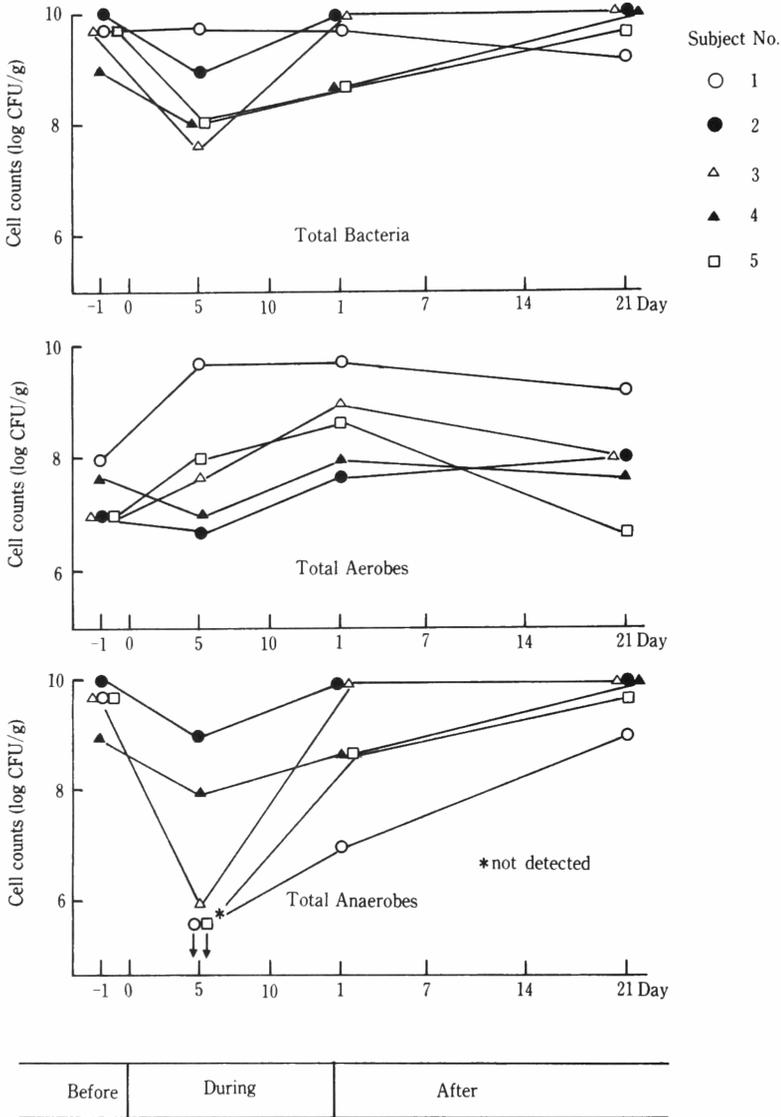
1. 糞便細菌叢に対する影響

1) 総菌数

前述の実験スケジュールに従い、薬剤投与前およびCFIX投与第5日目、投与終了後第1日および21日目の試料について、それぞれ総菌数を測定した (Fig. 1)。5例中1例を除きCFIXの投与によって総生菌数の減

少が認められたが、いずれも10⁷個/g以上の菌数は残存した。また総菌数の減少がみられた4例中2例は、薬剤の投与終了後第1日目、他の2例も21日目に菌数は投与前の水準に回復した。CFIX投与による総生菌数の減少は、嫌気性菌数の減少によるものであった。また嫌気性菌数が著明に減少した3例では、投与5日目で10⁶個/g以下に減少したが、これら症例では好気性菌が逆に増加し、総菌数の減少を補完する傾向が認められた。

Fig.1 Effect of orally administered CFIX on fecal flora



2) 好気性菌

各志願者の好気性菌の変化を Fig 2. a)~e) に示した。

E. coli および *K. pneumoniae* が最も強く CFIX 投与の影響を受け、*E. coli* では、5 例中 4 例 (No.1, 3, 4, 5), *K. pneumoniae* では、投与前の菌叢中に本菌が認められた 3 例 (No.1, 4, 5) は何れも投与中または投与終了後 1 日目に菌数は検出限界 (10^3 C.F.U./g) 以下に低下した。しかし、投与終了 21 日目には No.1 を除きほぼ投与前の菌数に回復した。*E. faecalis* および *E. faecium* の菌数変化のパターンは、志願者によって

異なるが、両者の菌数の和は、投与前に比べ投与中はむしろ増加し、投与終了後も持続する傾向が認められた。

3) 嫌気性菌

各志願者の嫌気性菌の変化を Fig. 3 a)~e) に示した。*Bacteroides fragilis* group の菌数が薬剤投与中、4 例 (No.1, 3, 4, 5) において一過性に減少し、non *B. fragilis* group では 2 例 (No.1, 3) に減少が認められた。*E. aerofaciens* は 4 例 (No.1, 2, 3, 5) に薬剤投与による顕著な菌数減少がみられ、うち No.3, 5 の 2 例では、投与終了後 21 日目でも検出されなかった。なお、その他の菌種で薬剤投与前には糞便から検出され

Fig. 2 - a) Effect of orally administered CFIX on aerobic organisms of fecal flora in a healthy volunteer

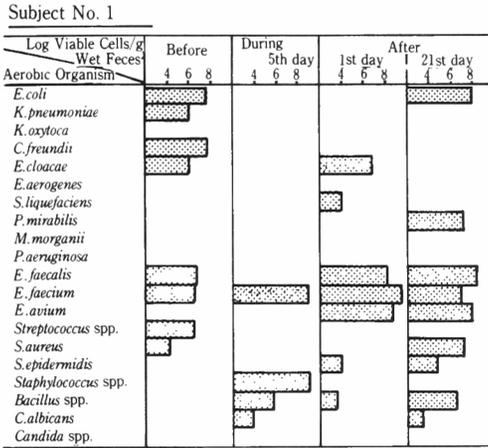


Fig. 2 - b) Effect of orally administered CFIX on aerobic organisms of fecal flora in a healthy volunteer

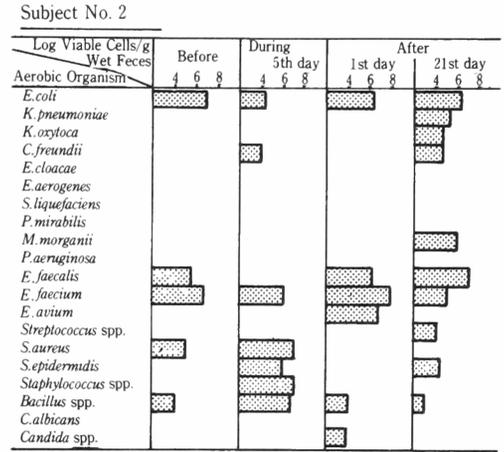


Fig. 2 - c) Effect of orally administered CFIX on aerobic organisms of fecal flora in a healthy volunteer

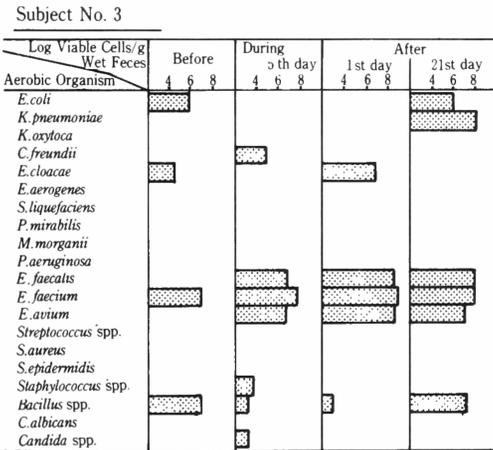
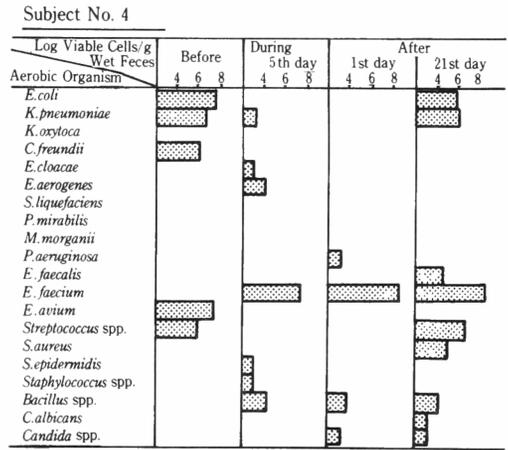


Fig. 2 - d) Effect of orally administered CFIX on aerobic organisms of fecal flora in a healthy volunteer



ず、投与終了後1日目に 10^6 C.F.U./g以上検出された菌種としては、*F. varium* (1例)、Other *Fusobacterium* (2例)、*Propionibacterium* (1例)、*C. ramosum* (1例)、*C. clostridiiforme* (1例)、Other *Clostridium* (1例)、Gram-positive cocci (1例) などがあった。逆に投与前には 10^6 C.F.U./g以上存在しており、投与終了後1日目では検出されなかった菌種としては、*F. mortiferum* (1例)、*F. varium* (2例)、Other *Fusobacterium* (1例)、Other *Eubacterium* (2例)、*B. adolescentis* (1例)、*B. longum* (1例)、Other *Bifidobacterium* (2例)、*Propionibacterium* (1例)、*C. innocuum* (3例)、*C. ramosum*

(2例)、*C. clostridiiforme* (3例)、Other *Clostridium* (1例)があった。

2. 糞便中薬剤濃度、 β -lactamase活性および *Bacteroides* の菌数

各志願者の糞便中のCFIX濃度、 β -lactamase活性および *Bacteroides* の菌数をFig. 4に一括して示した。No.1は投与5日目で $1,220\mu\text{g/g}$ 、投与終了後1日目で $1,670\mu\text{g/g}$ のCFIXが検出された。この例の糞便中 β -lactamase活性は比較的低かった(希釈倍数:5)。*Bacteroides*属の菌数は投与中に一過性に減少(10^5 C.F.U./g未満)したが、投与終了後、速かに回復した。No.2では、No.1と異り糞便中に薬剤は検出されな

Fig. 2 - e) Effect of orally administered CFX on aerobic organisms of fecal flora in a healthy volunteer

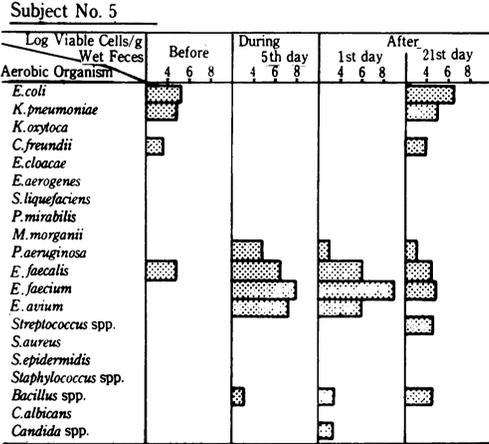


Fig. 3 - b) Effect of orally administered CFX on anaerobic organisms of fecal flora in a healthy volunteer

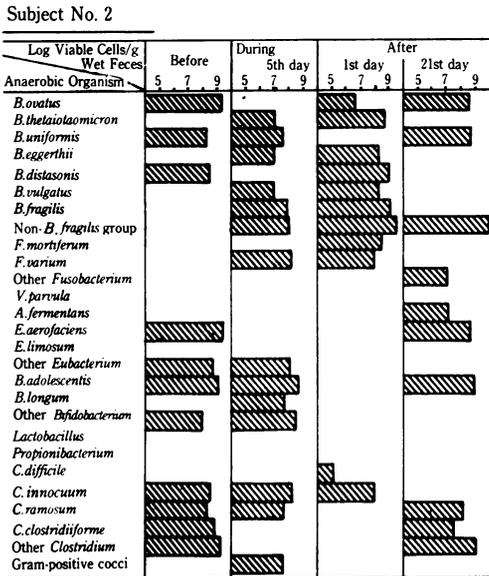


Fig. 3 - a) Effect of orally administered CFX on anaerobic organisms of fecal flora in a healthy volunteer

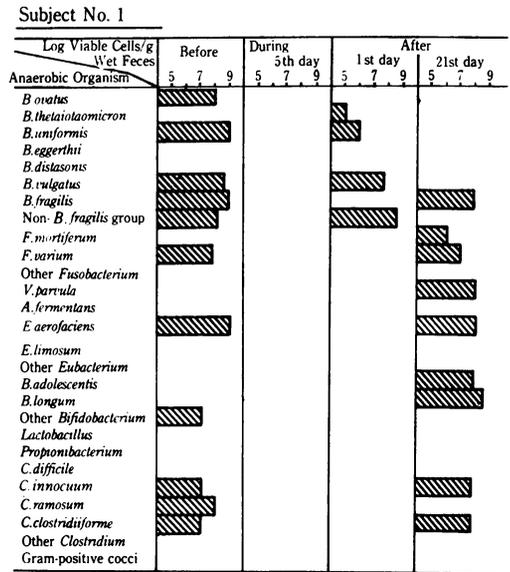
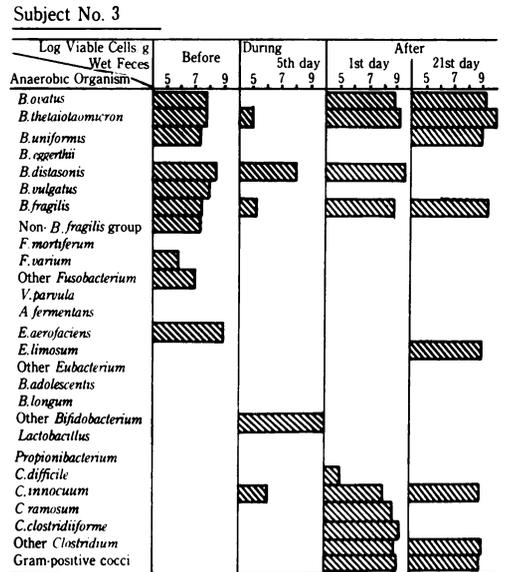


Fig. 3 - c) Effect of orally administered CFX on anaerobic organisms of fecal flora in a healthy volunteer



った。この例では糞便中の β -lactamase 活性は CFX 投与前後を通じて全般に高く (希釈倍数: 125), *Bacteroides* の菌数も薬剤投与の影響をほとんど受けなかった。No. 3 では投与 5 日目の糞便中に 444 $\mu\text{g/g}$ の薬剤が検出された。この例では、投与中の β -lactamase

活性は低かった (希釈倍数: 5)。 *Bacteroides* は 10°C. F.U./g と一過性に減少したが、投与終了とともに急速に回復した。No. 4 では CFX は糞便中に検出されなかった。この例の β -lactamase 活性も No. 2 と同様高値で

Fig. 3 - d) Effect of orally administered CFIX on anaerobic organisms of fecal flora in a healthy volunteer

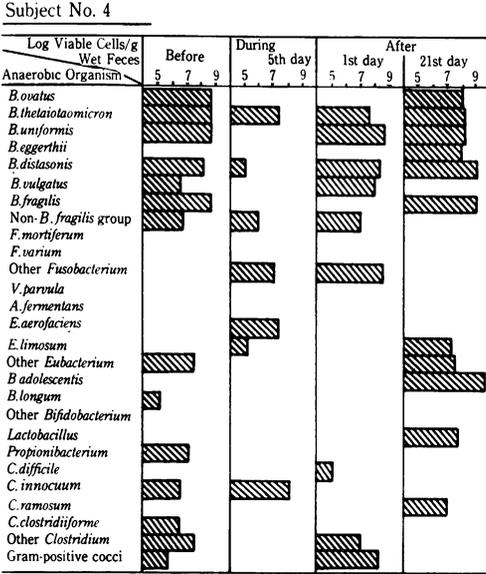


Fig. 3 - e) Effect of orally administered CFIX on anaerobic organisms of fecal flora in a healthy volunteer

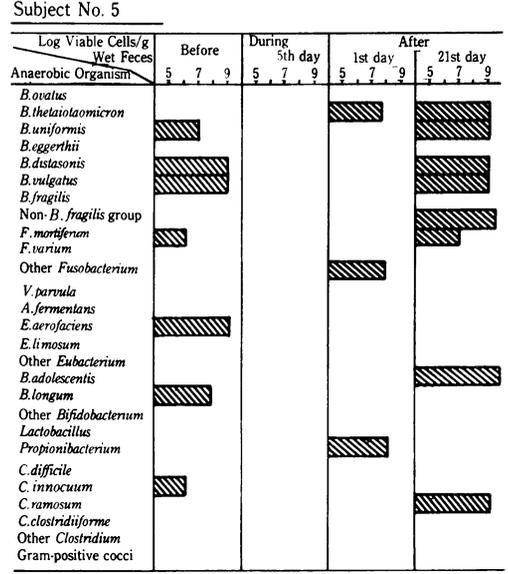


Fig 4 Fecal concentration of CFIX and total β -lactamase activity of feces

Medication	Before	During		After	
		5th day	1st day	21st day	
Subject No.					
1 Drug concent.* ¹	— * ⁴	1,220	1,670	—	
β -Lactamase * ²	$\times 5$ (9.0) * ³	$\times 5$ (<5)	$\times 5$ (7.0)	$\times 5$ (8.0)	
2 Drug concent.	—	<0.37	<0.40	—	
β -Lactamase	$\times 125$ (9.0)	$\times 125$ (8.7)	$\times 125$ (9.7)	$\times 125$ (10)	
3 Drug concent.	—	444	<0.43	—	
β -Lactamase	$\times 5$ (8.7)	$\times 5$ (6.0)	$\times 25$ (9.0)	$\times 25$ (9.7)	
4 Drug concent.	—	<0.70	<0.59	—	
β -Lactamase	$\times 25$ (9.0)	$\times 25$ (6.7)	$\times 25$ (8.7)	$\times 25$ (9.0)	
5 Drug concent.	—	943	<1.00	—	
β -Lactamase	$\times 5$ (9.7)	$\times 5$ (<3)	$\times 5$ (8.0)	$\times 5$ (9.7)	

*1. CFIX levels : micrograms per gram of wet feces.

*2. β -Lactamase activity of feces : maximum dilution of feces caused visible hydrolysis of chromogenic cephalosporin in 15 minutes.

*3. Counts of *Bacteroides* spp. : log C.F.U. per gram of wet feces.

*4. Not done

あった。No.5の場合は、No.1と類似の挙動を示した。以上の結果から明らかとなり、5名の志願者の糞便中の β -lactamase活性は個体差が大きく、糞便中薬剤濃度および*Bacteroides*の菌数との間にやや相関性が認められた。

3. *Clostridium difficile*の消長

CFIXの糞便中薬剤濃度と糞便からの*C. difficile*の出現および*Lactobacilli*、*E. faecalis*の菌数の変化をFig. 5 a)~e)に示した。糞便中にCFIXが高濃度に残留したNo.1および5は、実験期間中いずれの時点でも、

Fig. 5-a)

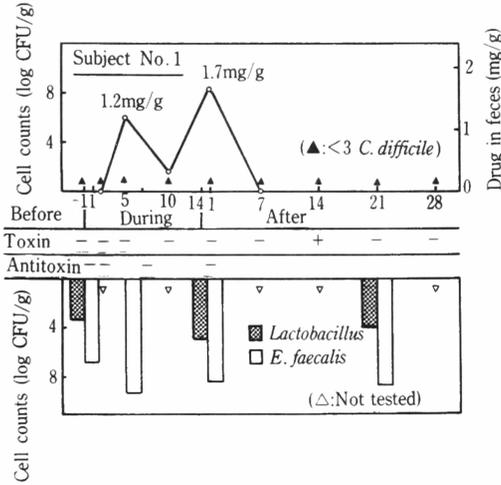


Fig. 5-b)

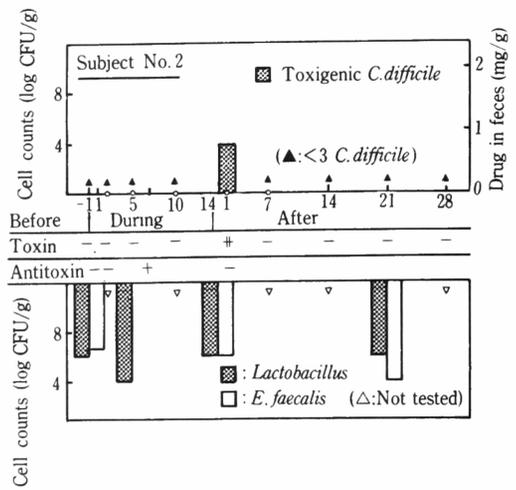


Fig. 5-c)

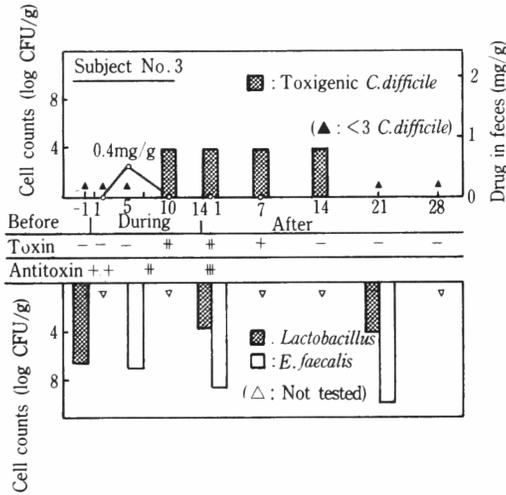
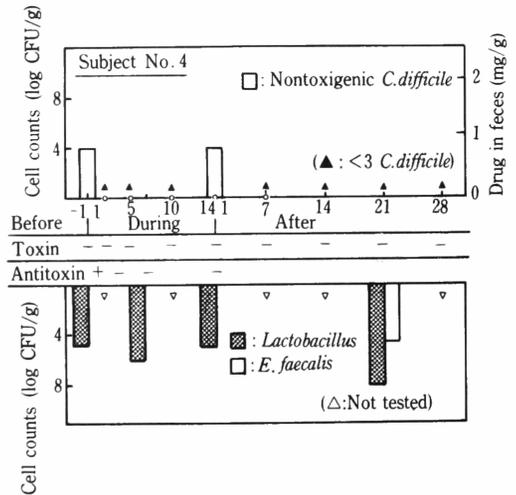


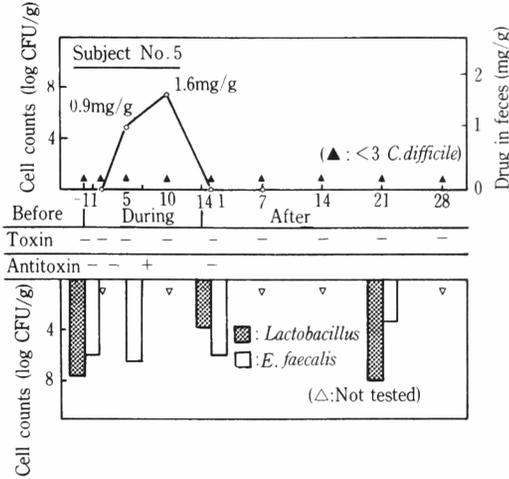
Fig. 5-d)



C. difficile は検出 (10³C.F.U./g 以下) されなかった。しかし No.1 の場合、投与終了後14日目に糞便中に毒素が検出された。これは、この時点で C. difficile が検出限界以下に存在していたことを示唆している。No.1 および 5 では投与中に、Lactobacillus は一過性に減少し、逆に E. faecalis は増加傾向を示した。No. 2 および 3 は、C. difficile の検出例である。No. 2 では、投与終了直後に10⁴C.F.U./g の C. difficile が検出され、この時の糞便中に毒素も検出された。No.3 では投与中10日目に糞便中薬剤の消失と平行して C. difficile が10⁴C.F.U./g 検出され投与終了後14日目までつづいた。この時、糞便中に毒素も検出されたが、投与終了後

21日目以後には C. difficile および毒素は検出されなかった。なおこの例では、C. difficile 毒素に対する抗毒素が検出されて、薬剤投与後に、その抗体価も上昇した。Lactobacillus と E. faecalis の薬剤投与中の菌数の変化は、No. 2 と 3 とは異なり、No. 2 では Lactobacillus の増加と E. faecalis の減少がみられたが、No. 3 では逆に Lactobacillus は減少し、E. faecalis は増加した。投与前からすでに C. difficile が検出された No. 4 では、投与前に10⁴C.F.U./g 存在していた毒素非産生株が投与終了直後も検出された。C. difficile の検出の有無に関係なく、これら5例はともに実験期間中、下痢の発症は認められなかった。

Fig. 5-e)



4. 糞内細菌のCFIX感受性

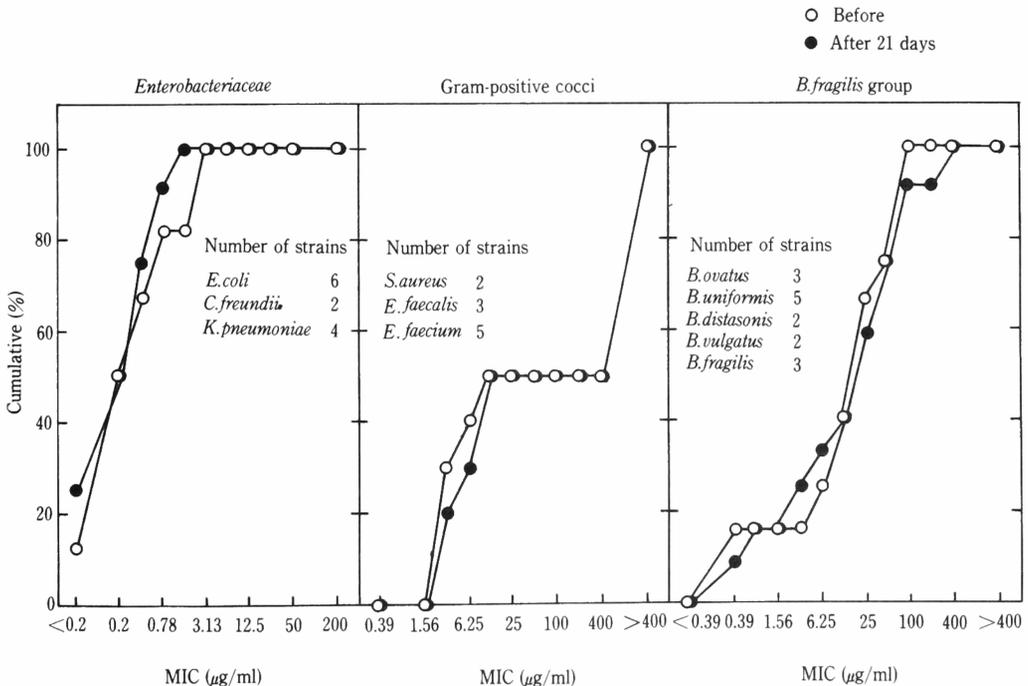
糞内細菌叢を構成する菌群として *Enterobacteriaceae*, gram-positive cocci および *Bacteroides fragilis* group の代表的菌種のCFIX投与前後の本剤に対する感受性を検討した (Fig. 6)。前述した志願者5名の薬剤投与前および投与終了後21日目の糞便より分離

した特定の菌種、数株を選び、CFIXのMICを測定し、累積分布で示した。各菌群ともCFIX投与前後で本剤に対する感受性値に変化は認められなかった。

考 察

腸内細菌叢に対する経口抗菌剤の投与の影響は、各種の常在菌群に対する薬剤の抗菌活性と消化管内における動向によって異なると考えられる。Cefixime (CFIX) は一般に通性嫌気性グラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すが^{1,2)}、経口投与後の各種実験動物における尿中排泄率は、CEXよりも低率でAMPCに比較的近い³⁾。本報の結果によれば、糞便のβ-lactamase活性は志願者によって大きく異なり糞便中のCFIX濃度および細菌叢は、β-lactamase活性の高低によって大きく影響される。CFIXは各種のβ-lactamaseに対して極めて安定であるが、例外的に *Bacteroides fragilis* の酵素によって分解をうけることが明らかにされている¹⁴⁾。糞便中のβ-lactamase活性が低く、高濃度のCFIXが糞便中に存在した例では、*Bacteroides*, *Clostridium*, *Eubacterium* および *Bifidobacterium* などの優勢菌種が減少した。このような例では、Enterococciが増加する傾向がみられた。またCFIX投与による健康志願者の腸内細菌叢の変化は一過性で薬剤投与を中止

Fig. 6 Effect of CFX treatment on the drug susceptibility of some bacteria isolated from fecal specimens



すると速かに正常細菌叢に回復することが示された。

5名の健康志願者の糞便中 β -lactamase活性と薬剤の消化管よりの吸収(血清中濃度)との相関は興味のある問題である。本試験の志願者の血清中濃度は中島⁷⁾らが第一相試験として報告しているが、両者間には全く相関が認められなかった。腸管内でのCFIXの分解はBacteroidaceaeの産生する β -lactamaseによるものと考えられるが、この菌群は小腸上部には存在しないといわれている¹⁵⁾。ラットを用いた実験によれば、CFIXは盲腸および大腸部内容によって分解され、一般に薬剤が吸収される小腸上部ではほとんど分解は認められなかった¹⁶⁾。経口抗生剤の投与による臨床的な問題として、腸内細菌叢の変化にともなう菌交代症、胆汁酸の代謝異常による下痢^{17,18)}、ビタミンK不足による出血傾向などの出現¹⁹⁾があげられる。特に近年、クリンダマイシンを含む各種の抗生物質の投与によってC. difficileの異常増殖とその毒素による下痢、偽膜性大腸炎の発症が注目され、化学療法における重要な問題となっている²⁰⁻²²⁾。今回の健康志願者に対するCFIXの投与試験では全例、下痢はみられなかったが、5例中2例において糞便中にC. difficileとその毒素が認められた。C. difficile腸炎の発症には、C. difficileの菌量および毒素生産量と血中抗毒素が問題となるが^{23,24)}これらの例では増殖時の菌数が 10^4 C.F.U./gと比較的少量であったこと、血中に毒素抗体が存在していたこと等により下痢が発症しなかったものと考えられる。一般に欧米人と異なり、日本人では腸内細菌叢にC. difficileを有する割合が高く、又、血中の毒素抗体をもつ割合も高いといわれており^{25,26)}、今回の試験において、5例中2例にC. difficileが出現したことから、CFIXがC. difficile腸炎を発生しやすいとすることは早計である。その点については様々な合併症を有する感染症に対する臨床試験において今後検討されるものと思われる。FINEGOLDらは、Lactobacilliとgroup D Streptococciがin vitroでC. difficileの増殖を強く抑制すると報告している²⁷⁾。したがって薬剤投与により、これら菌群が減少すればC. difficileが増殖する可能性があるが、我々の成績からはC. difficileの出現とLactobacilliやE. faecalisの菌数の減少とに相関性は得られなかった。

今回の実験は、少数の健康成人を対象としたもので、それらの例では腸内細菌叢の個体差が大きく、抗生剤投与による細菌叢の変化も多様であった。またCFIXの消化管内における安定性についての大きな個体差の原因についても今後解明すべき課題と考えられる。

文 献

- 1) KAMIMURA, T.; H. KOJO, Y. MATSUMOTO, Y. MINE, S. GOTO & S. KUWAHARA: *In vitro* and *in vivo* antibacterial properties of FK027, a new orally active cephem antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 25: 98~104, 1984
- 2) NEU, H. C.; N. X. CHIN & P. LABTHAVIKUL. Comparative *in vitro* activity and β -lactamase stability of FR17027, a new orally active cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 26: 174~180, 1984
- 3) SAKAMOTO, H.; T. HIROSE & Y. MINE: Pharmacokinetics of FK027 in rats and dogs. *J. Antibiotics* 38: 496~504, 1985
- 4) FINEGOLD, S. M.: Interaction of antimicrobial therapy and intestinal flora. *Am. J. Clin. Nutr.* 23: 1466~1471, 1970
- 5) SUTTER, V. L. & S. M. FINEGOLD: The effects of antimicrobial agents on human fecal flora: studies with cephalexin, cyclacillin and clindamycin, P.229~240. In F. A. SKINNER, and J. G. CARR (ed.), *The normal microbial flora of man. The Society of Applied Bacteriology Symposium.* Academic Press., Inc., London., 1974
- 6) 秋田博伸: 各種抗生剤投与による腸内細菌叢の変動(無菌動物を用いた実験)。感染症学雑誌 56: 1203~1215, 1982
- 7) NAKASHIMA, M.; T. UEMATSU, Y. TAKIGUCHI & M. KANAMARU: Phase I study of Cefixime, a new oral cephalosporin. *J. Clin. Pharmacol.* 投稿中
- 8) 鈴木祥一郎, 上野一恵: 臨床嫌気性菌マニュアル, ニッスイライブラリー No. 6, 97, 1979
- 9) HOLDEMAN, L. V.; E. P. CATO & W. E. C. MOORE (ed.): *Anaerobic laboratory manual*, 4th ed. Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg., 1977
- 10) SUTTRE, V. L.; D. M. CITRON & S. M. FINEGOLD.: *Wadsworth anaerobic bacteriology manual*, 3rd ed. C. V. Mosby, St. Louis., 1980
- 11) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29:76~79, 1981.
- 12) 小林とよ子, 渡辺邦友, 上野一恵: Clostridium difficileの毒素精製に関する研究, 抗毒素血清の作製と毒素の検出法について。第12回嫌気性菌感染症研究会, 1982
- 13) 上野一恵, 小林とよ子, 神野英毅, 渡辺邦友: 抗生剤性下痢症とClostridium difficile毒素。検査, 14:3~19, 1984
- 14) SHIGI, Y.; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO: Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK027. *J. Antibiotics* 37: 790~796, 1984.
- 15) 光岡知足: 腸内菌の世界(嫌気性菌の分離と同定),

- 叢文社刊, 1980
- 16) 坂本 博, 広瀬俊治, 峯 靖弘, 五島瑳智子, 西田 実, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン, Cefixime (CFIX) の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 33(S-6) : 157~168, 1985
 - 17) BOKKENHEUSER, V.: Bacterial 7-dehydroxylation of cholic acid and allocholic acid. J. Lipid. Res. 10: 421~426, 1969
 - 18) CARIN, S.: Action of intestinal microorganisms on some steroides of biological interest. Prog. Biochem. Pharmacol. 2: 62~72, 1967
 - 19) PINEO, G. F.; A. S. GALLUS & J. H. HIRSH: Unexpected vitamin K deficiency in hospitalized patients. CMA Journal 109: 880~883, 1973
 - 20) BARTLETT, J. G.; N. MOON, T. W. CHANG, N. TAYLOR & A. B. ONDERDONK: Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Gastroenterology 75: 778~782, 1978
 - 21) GEORGE, W. L.; R. D. ROLFE, V. L. SUTTER & S. M. FINEGOLD: Diarrhea and colitis associated with antimicrobial therapy in man and animals. Am. J. Clin. Nutr. 32: 251~257, 1979
 - 22) 島田馨, 稲松孝思, 井熊克仁, 浦山京子: Antibiotic-associated colitisにおける *Clostridium difficile* と *Klebsiella oxytoca* の病因的意義について。感染症学雑誌56: 769~773, 1982
 - 23) JEFFREY, M. L.; B. S. JORTNER & T. D. WILKINS: Effect of the two toxins of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated cecitis in hamsters. Infect. Immun. 36: 822~829, 1982
 - 24) EHRICH, M.; R. L. VAN TASSEL, J. M. LIBBY & T. D. WILKINS: Production of *Clostridium difficile* antitoxin. Infect. Immun. 28: 1041~1043, 1980
 - 25) HENTGES, D. J. Edit.: Human intestinal microflora in health and disease, Pseudomembranous colitis (Bartlett, J. G.) pp.447~480, Academic Press, 1983
 - 26) 小林とよ子: 抗菌剤投与と *Clostridium difficile* による下痢症に関する研究。Jap. J. Antibiotics 36: 464~476, 1983
 - 27) ROLFE, R. D.; S. HELEBIAN & S. M. FINEGOLD: Bacterial interference between *Clostridium difficile* and normal fecal flora. J. Infect. Diseases 143: 470~475, 1981

THE EFFECT OF CEFIXIME ON BACTERIAL FLORA IN
THE INTESTINAL TRACTS OF HEALTHY MALE VOLUNTEERS

KAKUYO SAWA, TOYOKO KOBAYASHI, HIDEKI KOUNO,
KUNITOMO WATANABE and KAZUE UENO
Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University, School of Medicine

MITSUYOSHI NAKASHIMA
Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

We investigated the effect of cefixime (CFIX) on bacterial flora in the intestinal tracts of 5 healthy male volunteers given the drug in oral doses of 200mg twice a day for 14 consecutive days. β -Lactamase activity against the drug in the feces differed by volunteer. In volunteers with low β -lactamase activity, the drug was detected in high concentrations in the feces and changes in the bacterial flora were marked. Various kinds of anaerobic bacteria decreased and *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* increased, however these changes returned to normal soon after the end of the dosing period. In volunteers with high β -lactamase activity, no CFIX was detected in the feces and the effect of the drug on the bacterial flora was slight. No diarrhea occurred in any of the 5 volunteers given the drug orally. However, comparatively small numbers of *Clostridium difficile* and its toxin were detected in 2 volunteers during and at the end of the dosing period. Antibody against *Clostridium difficile* toxin was detected in the sera of these volunteers and non-toxin-producing-*Clostridium difficile* was already present in the feces of another volunteer. There were no changes in susceptibility of main bacterial species such as *Bacteroides* and *E.coli* isolated from the feces of 5 volunteers before and at the end of the dosing period.