

## 下痢起因菌に対する Cefixime (CFIX) の 試験管内抗菌力

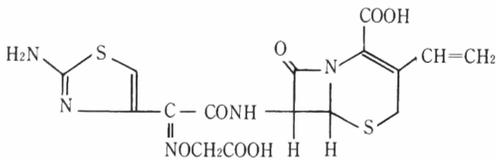
後藤延一・堀内三吉・岡村 登  
千田俊雄・留奥はるみ・長谷川 潔  
中谷林太郎・小川正之\*・中村武雄\*  
東京医科歯科大学医学部微生物学教室  
(\*川崎市立衛生研究所)

下痢症患者より分離された赤痢菌169株, サルモネラ122株, 病原大腸菌54株, カンピロバクター98株に対する Cefixime (CFIX) の MIC を測定して ABPC, NA, KM, PPA の MIC と比較した。

CFIX は赤痢菌, サルモネラ, 病原大腸菌らに対しては, 他のどの薬剤と比べてもはるかに低い MIC を示し, 耐性菌と見られるものは *S. sonnei* にわずか1株 (MIC=25 $\mu$ g/ml) のみであった。カンピロバクターに対しては, 他のいずれの薬剤よりも高い MIC を示した。

Cefixime (CFIX) は, Fig. 1 のような化学構造をもつ経口セフェム系抗生剤である。従来の経口セフェム系抗生剤と異なって  $\beta$ -lactamase に安定であり注射用第三世代セフェム系抗生剤と類似した抗菌力を一般細菌に対して示す。そこで我々は, 赤痢菌, サルモネラ, 病原大腸菌, カンピロバクター等の下痢起因菌に対する CFIX の試験管内抗菌力を試験し, 現在これらの感染症の治療に使用されている抗生剤, ABPC, KM, NA, PPA などと比較した。

Fig.1 Structural formula of Cefixime



### I. 材料および方法

#### 1. 供試菌株

Table 1 に示す菌株を用いた。菌株はいずれも各地の都市立伝染病院, 東京都立衛生研究所 (サルモネラのみ), 川崎市立衛生研究所 (病原大腸菌のみ) で分離された下痢症患者由来菌である。赤痢菌の内訳は, *S. dysenteriae* 9株, *S. flexneri* 60株, *S. boydii* 12株, *S. sonnei* 88株であった。また, 病原大腸菌は毒素原性大腸菌 (ETEC) 26株, その他28株であった。

Table 1 Bacterial strains tested

Bacteria	No. of strains	Year of isolation
<i>Shigella</i> sp.	169	1983-84
<i>Salmonella</i> sp.	122	1981-84
<i>Campylobacter jejuni</i>	98	1983-84
<i>Escherichia coli</i>	54	1982-84

#### 2. 薬 剤

CFIX (藤沢薬品, Lot No.406038K, 879 $\mu$ g 力価/mg), ABPC (明治製菓, Lot No.PAMC-3, 909 $\mu$ g 力価/mg), KM (明治製菓, Lot No.KMMC-2, 680 $\mu$ g 力価/mg), NA (第一製薬, Lot No.D 5395, 1,000 $\mu$ g 力価/mg), PPA (大日本製薬, Lot No.不詳, 849 $\mu$ g 力価/mg) 等, いずれも試験用の標準原末を用いた。CFIX は 5% の滅菌炭酸水素ナトリウム溶液に, ABPC と KM は滅菌精製水に 1,000 $\mu$ g 力価/ml となるように溶かし, NA と PPA は最終容積の 1/10 量の 0.05M NaOH に溶解後, 滅菌水を加えて 1,000 $\mu$ g 力価/ml として, それぞれ原液とした。

#### 3. 培 地

菌の前培養には Heart Infusion Broth (Difco) を, 感受性測定には感受性ディスク用培地 (栄研) を使用した。ただしカンピロバクターの感受性測定用培地には, ウマ脱線維血液を 5% 加えた。

#### 4. 菌 の 接 種

1 夜培養菌液を 10<sup>6</sup>/ml に希釈し, ミクロプランター

(佐久間製作所)で接種した。ただし、カンピロバクターについては、2日培養菌液(およそ $10^8$ /ml)をそのまま接種した。

### 5. 培養

カンピロバクターは、プロス、平板とも GasPak Jar (BBL) 内で、CampyPak (BBL) と指定の触媒を用い微好気条件として、 $37^{\circ}\text{C}$ で、44~48時間培養した。その他の菌は、好気条件で $37^{\circ}\text{C}$ 、18時間培養した。

### 6. 判定

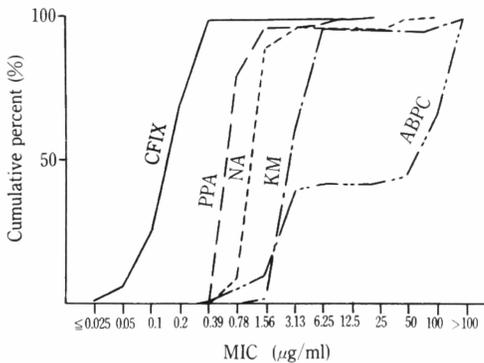
日本化学療法学会制定の標準法<sup>2)</sup>に基づき、5コ以内のコロニーは発育(-)と判定してMICを求めた。

## II. 結果

### 1. 赤痢菌に対するMIC

赤痢菌169株に対するCFIXのMICは、ほとんどの株(168株)に対して $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下であり、1株の*S. sonnei*に対してだけ $25\mu\text{g/ml}$ であった。この菌株に対するABPCのMICは、 $100\mu\text{g/ml}$ 以上であった。他薬剤は、PPA, NA, KM, ABPCの順にMICが高くなり、とくにABPCには82株(54%)の菌がMIC  $50\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌であった(Fig. 2)。

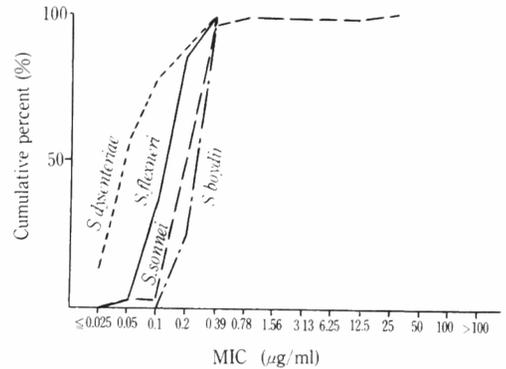
Fig.2 Cumulative percent of 169 strains of *Shigella* inhibited by CFX, ABPC, KM, NA and PPA



CFIXとABPCのMICの分布を赤痢菌の菌種別に見ると、CFIXのMICは*S. boydii*と*S. sonnei*に対するより*S. flexneri*に対する方がおよそ1/2と低く、*S. dysenteriae*に対してはさらに低かった(Fig. 3)。

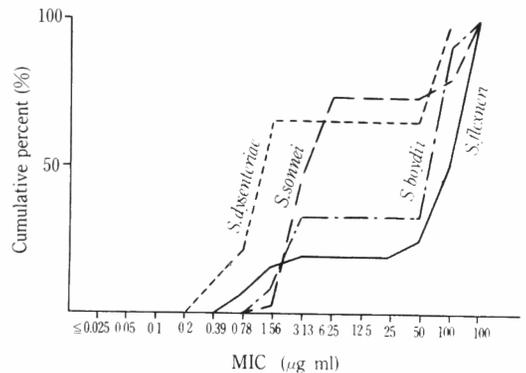
ABPCのMICは、一般に*S. sonnei*に対してやや高いとされているが、本実験では*S. flexneri*にABPC耐性菌が多かったので明瞭な差は見られない。しかし感受性菌に限れば、CFIXと同様に*S. sonnei*(=*S. boydii*)、*S. flexneri*、*S. dysenteriae*の順にMICが低

Fig.3 Susceptibility to CFX of *S. flexneri*, *S. sonnei*, *S. dysenteriae* and *S. boydii*



くなる傾向が見られた(Fig. 4)。他の薬剤については、赤痢菌の菌種間でMICに差はなかった(データ省略)。

Fig.4 Susceptibility to ABPC of *S. flexneri*, *S. sonnei*, *S. dysenteriae* and *S. boydii*



### 2. サルモネラに対するMIC

サルモネラ122株に対するCFIXのMICは1株(MIC= $1.56\mu\text{g/ml}$ )を除きすべて $0.39\mu\text{g/ml}$ 以下であり、他の4薬剤のどれよりも低く、耐性菌はなかった(Fig. 5)。

### 3. 病原大腸菌に対するMIC

54株の病原大腸菌に対するCFIXのMICは、すべての菌株に対して $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下であり、他の4薬剤に比べて明らかに低かった(Fig. 6)。ETECと他の大腸菌間には差はなかった(データ省略)。

### 4. カンピロバクターに対するMIC

*C. jejuni* 98株に対するCFIXのMICは、0.10から

100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の広範囲に分布し、50%の菌株を抑制するMICは50 $\mu\text{g/ml}$ 、90%のそれは100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。この値は他の4薬剤のいずれよりも高かった。最もMICの低い薬剤はKMであった (Fig. 7)。

Fig.5 Cumulative percent of 122 strains of *Salmonella* inhibited by CFIX, ABPC, KM, NA and PPA

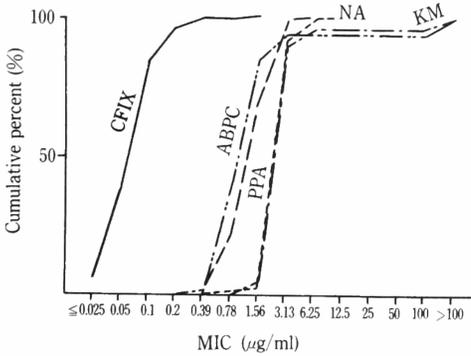


Fig.6 Cumulative percent of 54 strains of *E. coli* inhibited by CFIX, ABPC, KM, NA and PPA

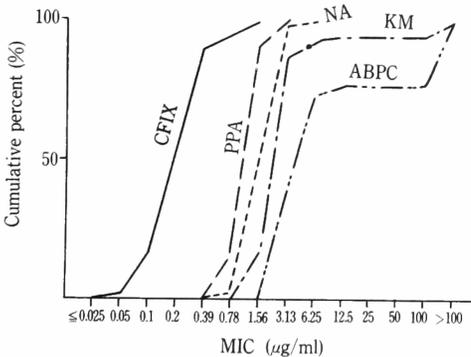
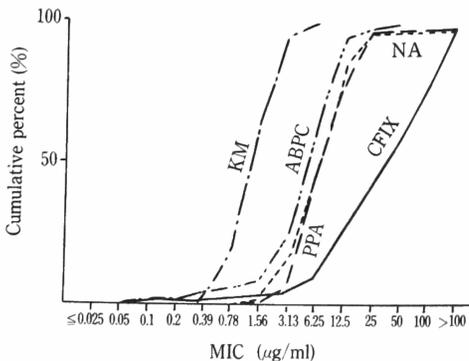


Fig.7 Cumulative percent of 98 strains of *Campylobacter jejuni* inhibited by CFIX, ABPC, KM, NA and PPA



### III. 考 察

下痢患者より分離された赤痢菌169株、サルモネラ122株、病原大腸菌54株、カンピロバクター98株に対するCefixime (CFIX) のMICを測定してABPC, NA, KM, PPAのMICと比較したところ、CFIXはカンピロバクターに対しては他のいずれの薬剤よりも高いMICを示したが、その他の3種の菌に対してははるかに低いMICを示した。CFIX耐性菌と見られるものは、*S. sonnei*にわずか1株 (MIC=25 $\mu\text{g/ml}$ )のみであった。したがってCFIXはその治療効果に関しては臨床的検討がなされる必要があるが、少なくとも試験管内では、赤痢菌、サルモネラ、病原大腸菌に対して、きわめて強い抗菌力を有するといえる。

### 〈 謝 辞 〉

菌株を供与された下記の施設に感謝する。東京都立荏原病院感染症科・小児科、同豊島病院感染症科・内科・小児科、同墨東病院感染症科・小児科、川崎市立川崎病院内科・小児科、市立札幌病院南ヶ丘分院伝染病科、浦和市立病院内科、横浜市万治病院内科、名古屋市立東市民病院伝染科、京都市立病院伝染病科、大阪市立桃山病院感染症センター、神戸市立中央市民病院感染症科、広島市立舟入病院内科、北九州市立朝日ヶ丘病院内科、福岡市立子供病院感染症センター、および東京都立衛生研究所微生物部。

(本研究は1983年9月から1984年6月にわたって実施された。)

### 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) 五島崐智子, 徐慶一郎, 河喜多竜祥, 小酒井 望, 三橋 進, 西野武志, 大沢伸孝, 田波 洋: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981

SUSCEPTIBILITY OF BACTERIA ISOLATED  
FROM PATIENTS WITH DIARRHEA TO CEFIXIME

NOBUICHI GOTO, SANKICHI HORIUCHI, NOBORU OKAMURA,  
TOSHIO CHIDA, HARUMI TOMEOKU, KIYOSHI HASEGAWA,  
RINTARO NAKAYA, MASAYUKI OGAWA\* and TAKEO NAKAMURA\*

Department of Microbiology, Tokyo Medical and Dental University School of Medicine

\*Department of Microbiology, Public Health Research Institute of City of Kawasaki

We examined minimal inhibitory concentrations (MICs) of cefixime (CFIX) against 169 strains of *Shigella*, 122 strains of *Salmonella*, 54 strains of *Escherichia coli*, and 98 strains of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with diarrhea. MICs of CFIX were higher against *Campylobacter jejuni*, but remarkably lower against *Shigella*, *Salmonella*, and *Escherichia coli* than those of ampicillin, nalidixic acid, kanamycin, and pipemidic acid. Only one strain of *Shigella sonnei* was resistant to CFIX (MIC = 25 µg/ml). MIC of ampicillin against this strain was more than 100 µg/ml.