

Cefixime (CFIX) に関する細菌学的評価

西野武志・尾花芳樹・後藤季美

国安朋子・谷野輝雄

京都薬科大学微生物学教室

新しい経口用 cephem 系抗生物質 Cefixime (CFIX) に関する細菌学的評価を、Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL) および Amoxicillin (AMPC) を比較薬物として検討を行い、以下のような成績を得た。

CFIX はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを示した。CFIX は *Staphylococcus* に対して、CEX, CCL, AMPC より抗菌力が劣るが、*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* には優れた抗菌力を示した。またグラム陰性菌に対して、CFIX は CEX, CCL, AMPC より優れた抗菌力を有しており、*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* などの腸内細菌科の各菌種に対しても優れた抗菌力を示し、ブドウ糖非発酵菌にも弱いながらも活性を示した。

抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加, 接種菌量の影響について検討したところ、若干影響が認められたが、CEX, CCL より小さいものであった。

殺菌作用について検討したところ、顕著な殺菌効果が認められた。

マウス実験の腹腔内感染症に対する効果では、*S. aureus* の場合、CFIX の効果は CEX, CCL より劣っていたが、*S. pyogenes* では CCL より劣るものの CEX より優れ、*S. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. cloacae*, *Proteus mirabilis*, *S. marcescens* 感染では CEX および CCL よりも優れた治療効果であった。

結 言

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品工業 K.K. 中央研究所で合成された経口用 cephem 系抗生物質である。化学名は (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(carboxymethoxyimino)acetamido]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo-[4, 2, 0]oct-2-ene-2-carboxylic acid で、分子式 $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$ 、分子量 453.44 の白色ないし淡黄色の結晶または結晶性粉末であり、その構造を Fig. 1 に示した。本物質はグラム陽性菌および陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し、さらに各種細菌の産生する β -lactamase に安定であり、第 3 世代 cephem 系抗生物質と同等の良好な抗菌力を示すと言われている¹⁻³⁾。

今回、我々は既知の経口用 β -lactam 剤である Cephalexin, Cefaclor および Amoxicillin を比較薬として、CFIX に関する細菌学的評価について検討を行ったので報告する。

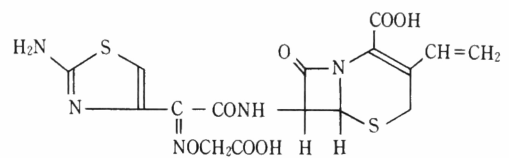
実験材料および実験方法

1. 使用菌株

教室保存株および臨床材料より分離されたグラム陽性菌 3 菌種、グラム陰性菌 12 菌種を用いた。

2. 使用薬物

Fig. 1 Structure of Cefixime



Cefixime (CFIX: 力価 879 $\mu\text{g}/\text{mg}$), Cephalexin (CEX: 力価 975 $\mu\text{g}/\text{mg}$), Cefaclor (CCL: 力価 960.6 $\mu\text{g}/\text{mg}$) および Amoxicillin (AMPC: 力価 825 $\mu\text{g}/\text{mg}$) のいずれも標準品を使用した。

3. 感受性測定法

前培養に感受性ブイヨン培地 (栄研), 測定用に感受性ディスク用培地 (栄研) を用い、日本化学療法学会感受性測定法⁴⁾ に準じて行った。なお *Streptococcus* 属は 10% 馬脱繊維血液を、*Haemophilus influenzae* は 3% Bacto-Fildes enrichment (Difco) を含んだ感受性ディスク用培地を用いた。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加および接種菌量の影響について, *Staphylococcus aureus* および *Escherichia coli* を被験菌種として, 感受性ディスク用培地を用いた寒天平板希釈法により検討を行った。

5. 殺菌作用

普通ブイヨン(ニッスイ)で前培養した *S. aureus* SMITH, *E. coli* 444, *Klebsiella pneumoniae* KC-1および *Serratia marcescens* T-55を同新鮮培地に接種し, 培養した。菌数が 10^6 cells/mlになった時に, 所定の濃度になるように薬物を添加し, 以後37°Cで培養を続け, 経時的に生菌数を測定した。

6. マウス実験の腹腔内感染症に対する効果

S. aureus SMITH, *E. coli* ST 0198, *E. coli* 444, *K. pneumoniae* KC-1, *Enterobacter cloacae* 113, *Proteus mirabilis* 434および *S. marcescens* T-55は, いずれも普通ブイヨンで37°C 18時間培養後, 同培地で希釈し, 6%hog gastric mucin (Orthana Kemisk Fabrik A/

S) と等量混合した。また *S. pyogenes* C-203 および *S. pneumoniae* IIIは10%馬血清含普通ブイヨンで37°C 18時間培養後, 生理的食塩水で希釈した。この菌液を1群8匹の Std-ddY 系雄性マウス(体重17~18g)の腹腔内に接種し, 感染2時間後に1回薬物を経口投与した。その後7日間生死観察を行い, LITCHFIELD-WILCOXON法⁵⁾によりED₅₀値を算出した。なお薬物は0.5%carboxymethylcelluloseに溶解または懸濁して用いた。

実験結果

1. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌群および陰性菌群に対する感受性について検討した結果を Table 1~4 に示した。接種菌量 10^6 cells/mlにおいて, グラム陽性菌群に対するCFIXの抗菌力は, *S. aureus*ではCEX, CCLおよびAMPCに比べ劣っており, その最小発育阻止濃度(MIC)は3.13~12.5 μ g/mlを示すが, *S. pyogenes*,

Table 1 Antibacterial spectrum of gram-positive bacteria (10^6 cells/ml)

Organism	MIC(μ g/ml)			
	CFIX	CEX	CCL	AMPC
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	12.5	3.13	0.78	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	6.25	1.56	0.78	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	12.5	12.5	3.13	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	3.13	1.56	0.78	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> No.80	6.25	1.56	1.56	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	100	6.25	1.56	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.1	0.78	0.2	0.012
<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK	0.1	0.78	0.2	0.012
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	0.1	0.2	0.1	≤ 0.006
<i>Streptococcus faecalis</i>	>100	>100	25	0.39
Viridans group <i>Streptococcus</i>	>100	>100	25	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.2	3.13	0.39	0.012
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.2	1.56	0.39	0.025
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	0.2	3.13	0.39	0.012
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	25	0.78	0.39	0.2
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	0.78	0.05	0.025	≤ 0.006
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	25	0.78	0.1	0.012
<i>Bacillus anthracis</i>	100	1.56	0.39	0.05

S. pneumoniae では、0.1~0.2 μ g/ml の MIC であり、AMPC より劣るが CEX, CCL より優れていた。しかしながら *S. faecalis*, viridans group *Streptococcus* には無効であった。グラム陰性菌群では、腸内細菌科の各菌種に対して CFIX は CEX, CCL および AMPC より強い抗菌力を示し、*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* に対する接種菌量 10⁶cells/ml の MIC は、0.1~1.56 μ g/ml であり、他剤が無効の菌種にも優れた抗菌力を有していた。また、*Pseudomonas aeruginosa* を含むブドウ糖非発酵菌に対して、1.56~25 μ g/ml の MIC を示し、多くの cephem 剤では抗菌力の低い菌種に対しても抗菌力を示した。

2. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離した *S. aureus* 41 株, *S. epidermidis* 13 株, *S. pyogenes* 26 株, *E. coli* 42 株, *K. pneumoniae* 42 株, *E. cloacae* 22 株, *E. aerogenes* 22

株, *S. marcescens* 43 株, *P. mirabilis* 27 株, *P. vulgaris* 37 株, *P. rettgeri* 16 株, *Morganella morganii* 28 株, *H. influenzae* 41 株, *P. aeruginosa* 17 株 および *Acinetobacter calcoaceticus* 21 株の感受性について測定し、その成績を累積分布とし、Fig. 2~16 に示した。

a) *S. aureus* の場合

CFIX の抗菌力は CEX, CCL および AMPC よりも劣っており、6.25 μ g/ml に MIC のピークがあり、0.39~25 μ g/ml に分布していた。

b) *S. epidermidis* の場合

CFIX の MIC は 3.13~>100 μ g/ml に幅広く分布し、CEX, CCL および AMPC より劣っていた。

c) *S. pyogenes* の場合

CFIX の MIC は 0.1~0.39 μ g/ml に分布し、そのピーク値は 0.1 μ g/ml であり、AMPC に比べ劣るが、CEX, CCL より若干優れていた。

Table 2 Antibacterial spectrum of gram-positive bacteria (10⁸ cells/ml)

Organism	MIC(μ g/ml)			
	CFIX	CEX	CCL	AMPC
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	12.5	3.13	0.78	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	6.25	1.56	0.78	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	12.5	12.5	3.13	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	6.25	3.13	1.56	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> No.80	6.25	3.13	1.56	25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>100	6.25	1.56	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.1	0.78	0.2	0.012
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.1	0.78	0.2	0.012
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	0.1	0.39	0.1	0.012
<i>Streptococcus faecalis</i>	>100	>100	25	0.39
Viridans group <i>Streptococcus</i>	>100	>100	25	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.2	3.13	0.39	0.012
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.2	1.56	0.39	0.012
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	0.2	3.13	0.78	0.012
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	25	0.78	0.39	0.2
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	1.56	0.2	0.2	\leq 0.006
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	>100	0.78	0.1	0.39
<i>Bacillus anthracis</i>	>100	6.25	0.78	0.78

Table 3 Antibacterial spectrum of gram-negative bacteria (10^6 cells/ml)

Organism	MIC($\mu\text{g/ml}$)			
	CFIX	CEX	CCL	AMPC
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.2	6.25	1.56	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.2	6.25	1.56	3.13
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.2	6.25	1.56	3.13
<i>Citrobacter freundii</i> NIH10018-68	1.56	>100	25	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.012	1.56	0.2	0.2
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.012	3.13	0.78	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> A	≤ 0.006	6.25	0.78	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.012	3.13	0.39	0.39
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.05	3.13	0.78	0.39
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.2	6.25	1.56	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.39	6.25	0.78	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.39	6.25	1.56	3.13
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.2	3.13	1.56	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC9632	0.025	25	0.78	50
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC9394	1.56	>100	50	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC10006	1.56	>100	100	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC9540	0.78	>100	25	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO3736	0.1	>100	>100	50
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	≤ 0.006	6.25	0.78	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	≤ 0.006	12.5	12.5	6.25
<i>Proteus rettgeri</i> NIH96	0.78	>100	>100	>100
<i>Proteus inconstans</i> NIH118	≤ 0.006	6.25	0.78	0.2
<i>Morganella morganii</i> KONO	≤ 0.006	12.5	1.56	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC10490	3.13	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM1095	12.5	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC25416	1.56	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas maltophilia</i> ATCC13637	25	>100	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO12552	25	100	100	100

Table 4 Antibacterial spectrum of gram-negative bacteria (10^8 cells/ml)

Organism	MIC($\mu\text{g/ml}$)			
	CFIX	CEX	CCL	AMPC
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.39	12.5	12.5	12.5
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.78	25	6.25	6.25
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.39	12.5	3.13	6.25
<i>Citrobacter freundii</i> NIH10018-68	>100	>100	>100	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.05	3.13	0.39	0.2
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.025	3.13	0.78	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.012	6.25	0.78	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.05	6.25	0.78	0.39
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.2	6.25	0.78	0.78
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.2	6.25	1.56	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.78	6.25	1.56	3.13
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.78	12.5	6.25	6.25
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.39	6.25	3.13	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC9632	1.56	>100	50	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC9394	12.5	>100	>100	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC10006	6.25	>100	>100	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC9540	6.25	>100	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO3736	0.78	>100	>100	50
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.012	25	6.25	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.2	100	>100	>100
<i>Proteus rettgeri</i> NIH96	3.13	>100	>100	>100
<i>Proteus inconstans</i> NIH118	≤ 0.006	>100	>100	12.5
<i>Morganella morganii</i> KONO	0.05	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC10490	50	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM1095	100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC25416	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas maltophilia</i> ATCC13637	50	>100	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO12552	50	100	>100	>100

d) *E. coli* の場合
 CFIX は0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、
 CCL に比べ4倍、CEX の16倍優れていた。

e) *K. pneumoniae* の場合
 CFIX の抗菌力はCEX、CCL、AMPC より優れて
 おり、そのMIC は0.025~0.2 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。

f) *E. cloacae* の場合
 CEX、CCL、AMPC では $\geq 100\mu\text{g/ml}$ の耐性株が多
 く認められたが、CFIX は優れた抗菌力を示し、その
 MIC は0.1~ $>100\mu\text{g/ml}$ に分布していた。

g) *E. aerogenes* の場合
E. cloacae と同様、CFIX のMIC は0.2~ $>100\mu\text{g/ml}$

Fig. 2 Sensitivity distribution of 41 strains of *Staphylococcus aureus* (10^6 cells/ml)

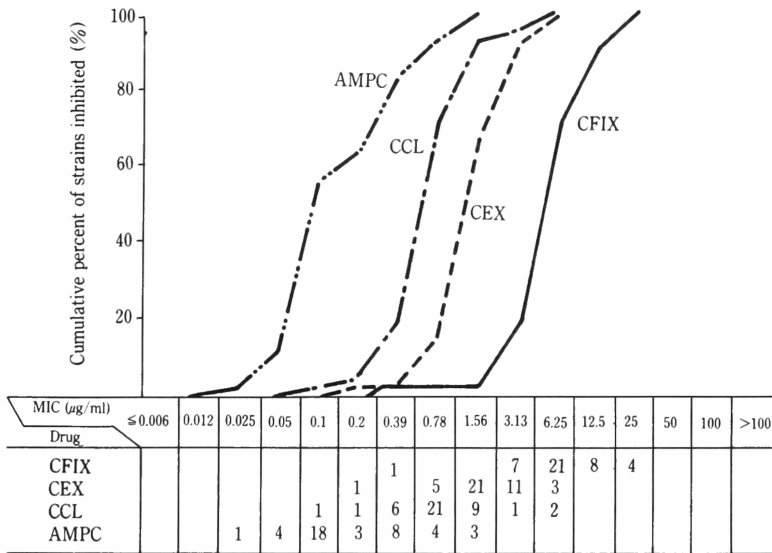
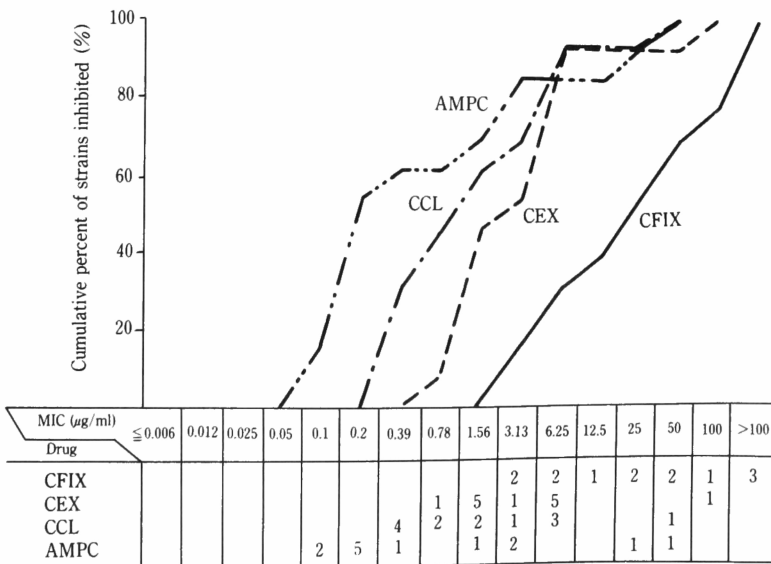


Fig. 3 Sensitivity distribution of 13 strains of *Staphylococcus epidermidis* (10^6 cells/ml)



mlに幅広く分布したが、他の3剤より優れていた。

h) *S. marcescens* の場合

CEX, CCL, AMPCが本菌に対してほとんど抗菌力を示さないが、CFIXは0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示した。

i) *P. mirabilis* の場合

CFIXの抗菌力は、他の3剤より優れており、0.012 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育を抑制した。

j) *P. vulgaris* の場合

CFIXのMICは $\leq 0.006 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布し、他の3剤より優れた抗菌力を示し、また他剤耐性菌にも強い抗菌力を示した。

Fig. 4 Sensitivity distribution of 26 strains of *Streptococcus pyogenes* (10^6 cells/ml)

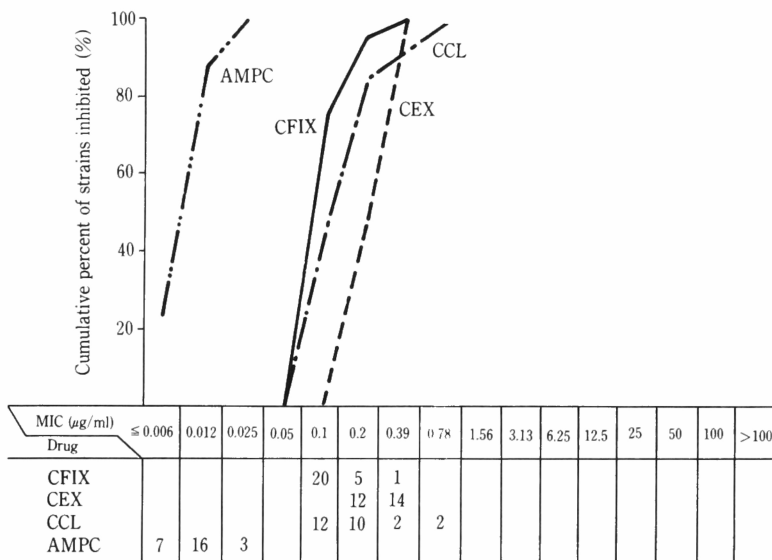
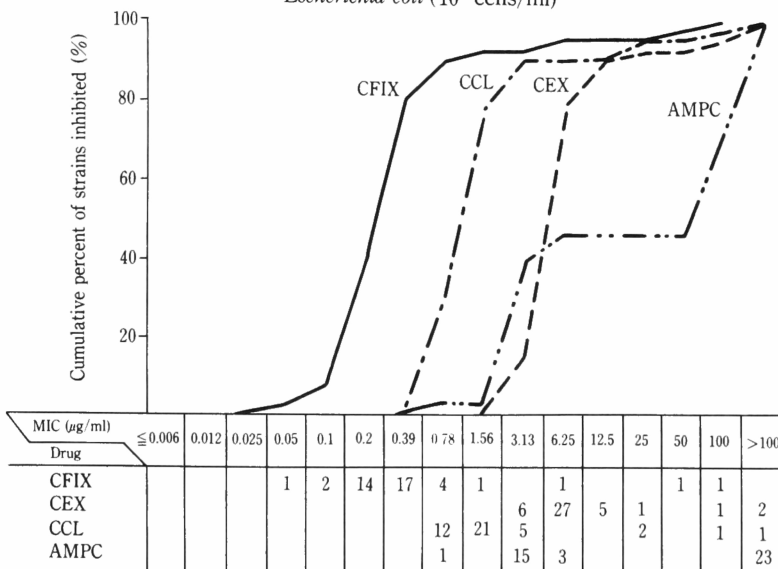


Fig. 5 Sensitivity distribution of 42 strains of *Escherichia coli* (10^6 cells/ml)



k) *P. rettgeri* の場合
 CFIX の MIC は $\leq 0.006 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、高感受性の株、中等感受性の株、および耐性株が存在していたが、他の 3 剤よりは優れていた。
 l) *M. morgani* の場合
 CEX, CCL および AMPC では 80~90% が耐性で

あったが、CFIX は他の 3 剤より優れた抗菌力を示し、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示した。
 m) *H. influenzae* の場合
 CFIX の MIC は $\leq 0.006 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピーク値は $0.025 \mu\text{g/ml}$ であり、他の 3 剤より 16~256 倍優れていた。

Fig. 6 Sensitivity distribution of 42 strains of *Klebsiella pneumoniae* (10^6 cells/ml)

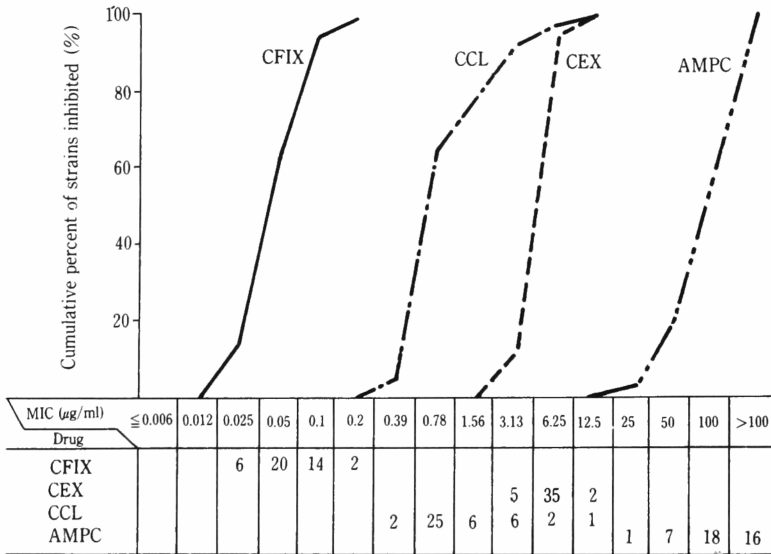
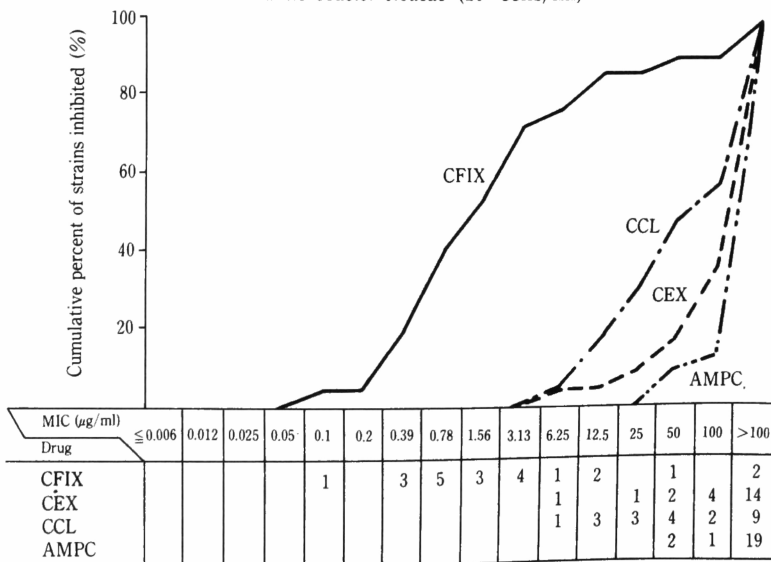


Fig. 7 Sensitivity distribution of 22 strains of *Enterobacter cloacae* (10^6 cells/ml)



n) *P.aeruginosa* の場合
 CEX, CCL, AMPC では本菌に全く抗菌力を示さないが, CFIX では若干の抗菌力を有しており, 12.5 ~ >100 μ g/ml の MIC を示した。
 o) *A.calcoaceticus* の場合
 CFIX の MIC は 0.78~50 μ g/ml に分布し, そのピー

ク値は 12.5 μ g/ml であり, AMPC とほぼ同等の抗菌力を示したが, CEX, CCL より優れていた。
 3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響
 CFIX の抗菌力に及ぼす諸因子の影響について検討した結果を Fig.17~22 に示した。
 a) 培地 pH の影響

Fig. 8 Sensitivity distribution of 22 strains of *Enterobacter aerogenes* (10^6 cells/ml)

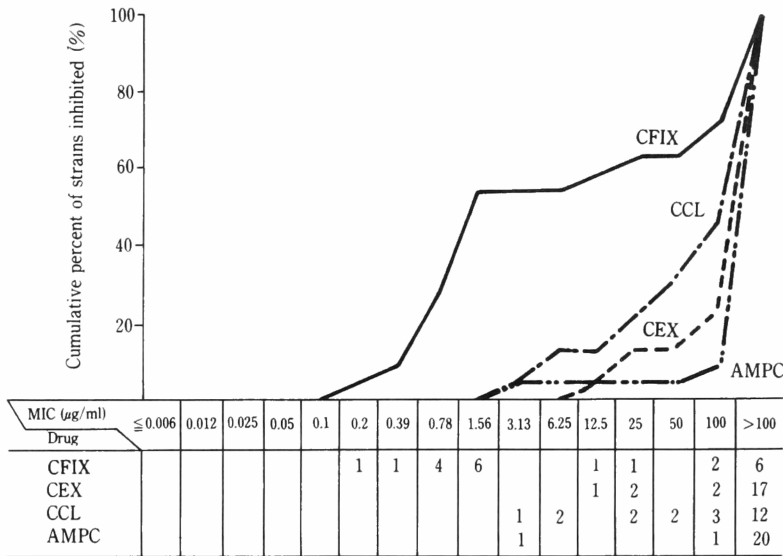
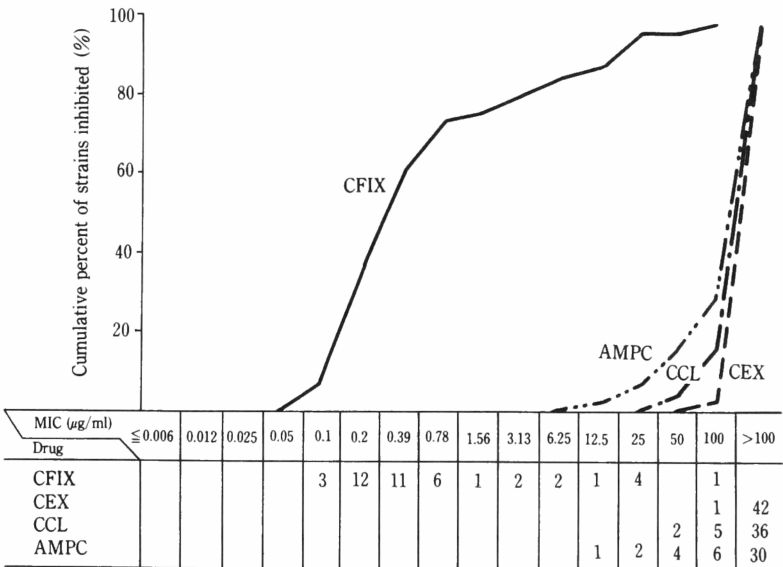


Fig. 9 Sensitivity distribution of 43 strains of *Serratia marcescens* (10^8 cells/ml)



S. aureus 10株では、CFIXのMICのピークはpH7.0では6.25 μ g/mlに認められるが、pH6.0では3.13 μ g/ml、pH8.0では12.5 μ g/mlであり、若干酸性側で抗菌力が上昇した。*E. coli* 9株ではアルカリ側で若干抗菌力の低下が認められたが、大きいものではなく、ほとん

ど影響されないものと考えられた。

b) 馬血清添加の影響

*S. aureus*ではCFIXの抗菌力は血清添加(10~25%)により2~4倍低下することが認められ、この傾向はCEX、CCLでも認められた。また*E. coli*では

Fig. 10 Sensitivity distribution of 27 strains of *Proteus mirabilis* (10^6 cells/ml)

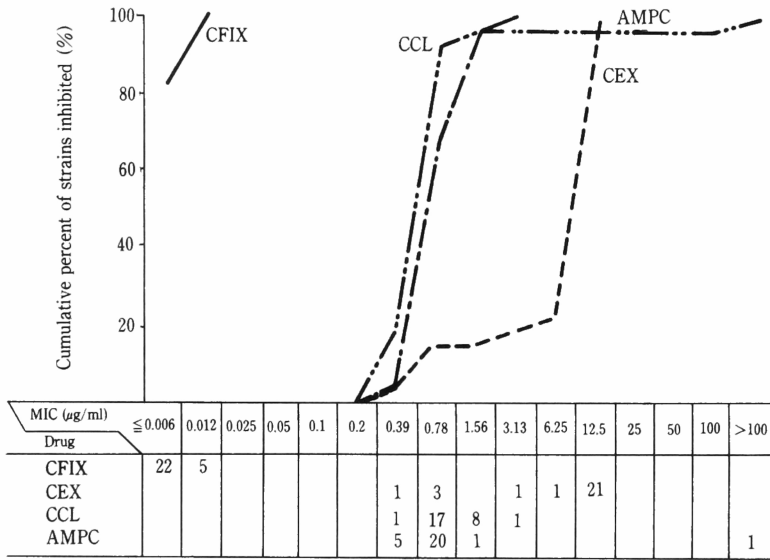
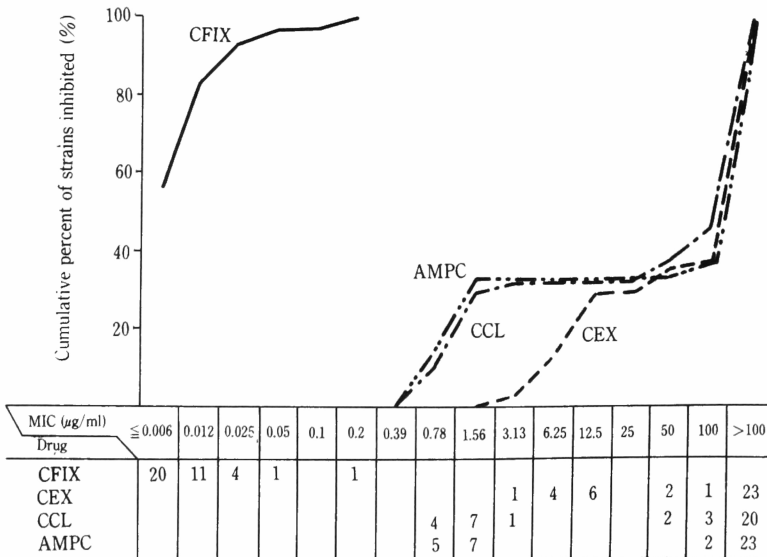


Fig. 11 Sensitivity distribution of 37 strains of *Proteus vulgaris* (10^6 cells/ml)



CEX, CCL が若干影響を受けるのに対して, CFIX の抗菌力はほとんど影響を受けなかった。

c) 接種菌量の影響

S. aureus ではCFIX の抗菌力は若干影響を受け, 菌量の増加により2倍程度低下することが認められたが, CEX ほど顕著なものではなかった。*E. coli* では

CEX, CCL と同様, CFIX の抗菌力は影響を受け, 接種菌量の増加に伴い, 感受性は低下した。

4. 殺菌作用

S. aureus, *E. coli*, *K. pneumoniae* および *S. marcescens* に対する殺菌効果について検討した結果を Fig. 23~26 に示した。

Fig. 12 Sensitivity distribution of 16 strains of *Proteus rettgeri* (10^6 cells/ml)

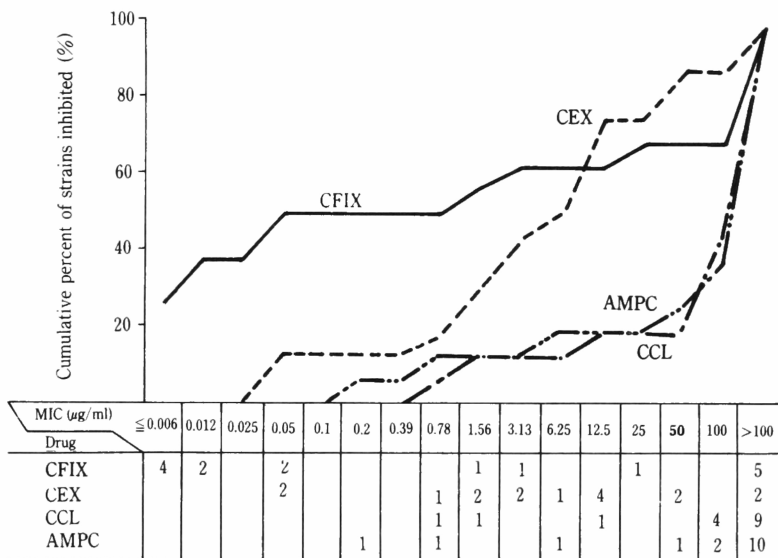
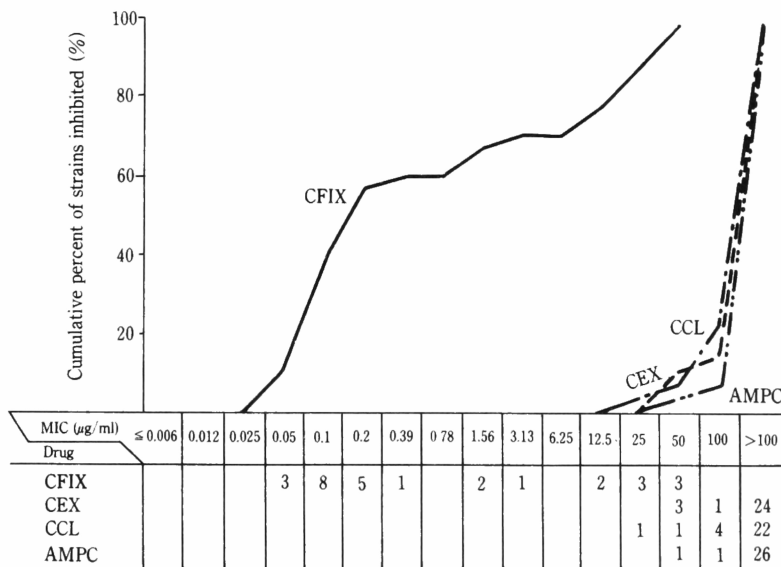


Fig. 13 Sensitivity distribution of 28 strains of *Morganella morganii* (10^6 cells/ml)



たが、作用後短時間内（0～2時間）での菌数の減少率はCCLが優れていた。

c) *K. pneumoniae* KC-1の場合

CFIXは本菌に対して強い抗菌力を有する為、0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以上の低い濃度においても殺菌作用が認められた。またCEXでは6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上、CCLでは0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以上において殺菌作用が認められた。

d) *S. marcescens* T-55の場合

CEX, CCLは本菌に対する抗菌力が非常に弱いため、50～100 $\mu\text{g/ml}$ 作用においても殺菌効果はほとんど認められなかった。またCFIXでは0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度において殺菌性が認められた。

5. マウス実験的腹腔内感染症に対する効果

8菌種9菌株を用いた腹腔内感染症に対するCFIX

Fig. 16 Sensitivity distribution of 21 strains of *Acinetobacter calcoaceticus* (10^6 cells/ml)

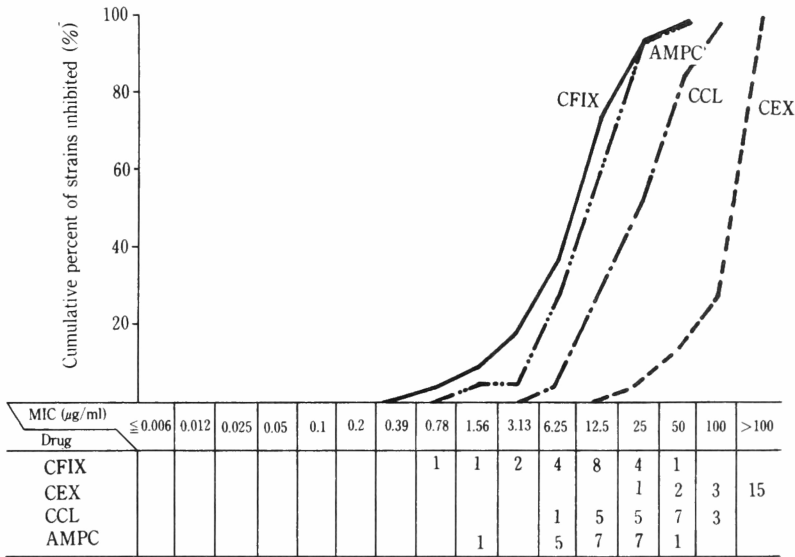
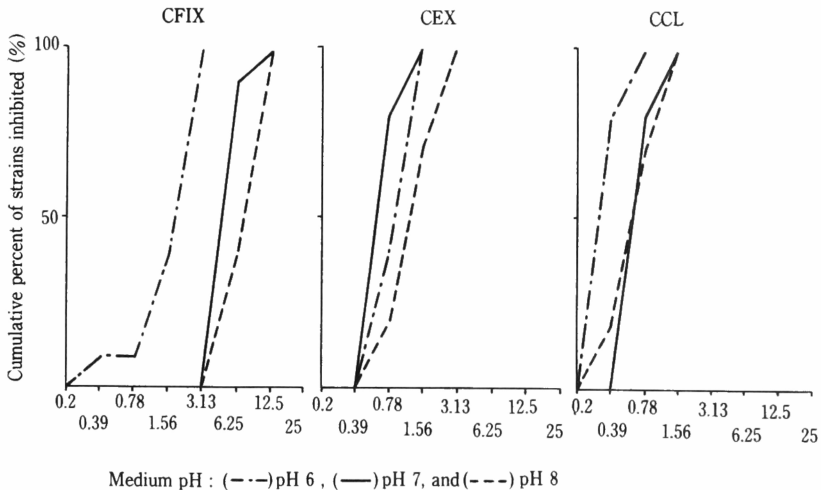


Fig. 17 Effect of medium pH on the antibacterial activity of CFIX, CEX, and CCL *Staphylococcus aureus* 10 strains (10^6 cells/ml)



の効果についての結果を Table 5～13に示した。

a) *S. aureus* SMITH 感染症の場合

CFIX の治療効果 (ED₅₀ 値) は >2mg/mouse であり, CEX, CCL の ED₅₀ 値が 0.0025～0.005mg/mouse であるのに対して, 本菌感染症において CFIX の効果は明らかに劣っていた。

b) *S. pyogenes* C-203 感染症の場合

CFIX の ED₅₀ 値は 0.050mg/mouse であり, CEX より若干優れ, CCL より劣っていた。

c) *S. pneumoniae* III 感染症の場合

CFIX の ED₅₀ 値は 0.26mg/mouse であり, CEX, CCL より優れ, *in vitro* 抗菌力に対応した効果が得ら

Fig. 18 Effect of medium pH on the antibacterial activity of CFIX, CEX, and CCL *Escherichia coli* 9 strains (10⁶ cells/ml)

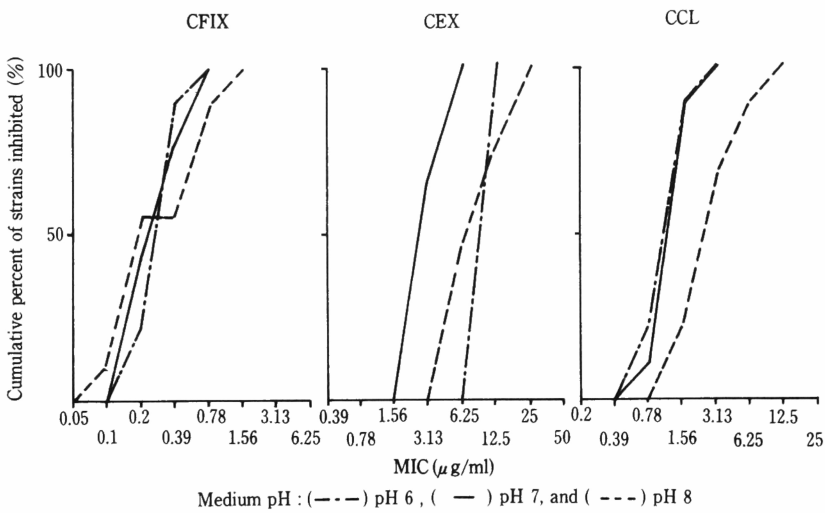
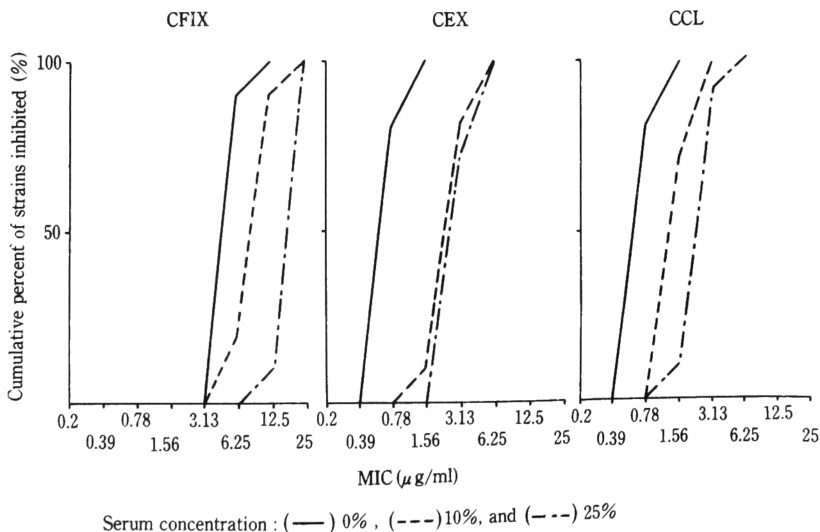


Fig. 19 Effect of serum concentration on the antibacterial activity of CFIX, CEX, and CCL *Staphylococcus aureus* 10 strains (10⁶ cells/ml)



れた。

d) *E. coli* ST0198 感染症の場合

CFIX の ED₅₀ 値は 0.0032 mg/mouse で、CEX は 0.34 mg/mouse、CCL は 0.026 mg/mouse であり、CFIX は CEX、CCL に比べ約 8~100 倍優れた効果を示した。

e) *E. coli* 444 感染症の場合

CFIX の ED₅₀ 値は 0.038mg/mouse であり、MIC 値がほぼ同等である CCL の治療効果と同等であり、CEX より優れていた。

f) *K. pneumoniae* KC-1 感染症の場合

CFIX の ED₅₀ 値は 0.018mg/mouse であり、CEX、CCL より約 12~110 倍優れていた。本菌に対する CFIX の MIC 値は、CEX、CCL より小さく、その結果が治

Fig. 20 Effect of serum concentration on the antibacterial activity of CFIX, CEX, and CCL *Escherichia coli* 9 strains (10⁶ cells/ml)

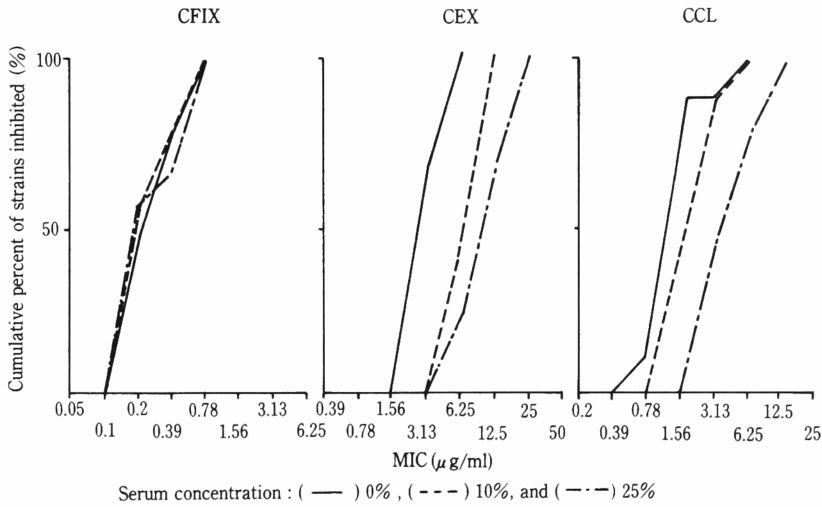
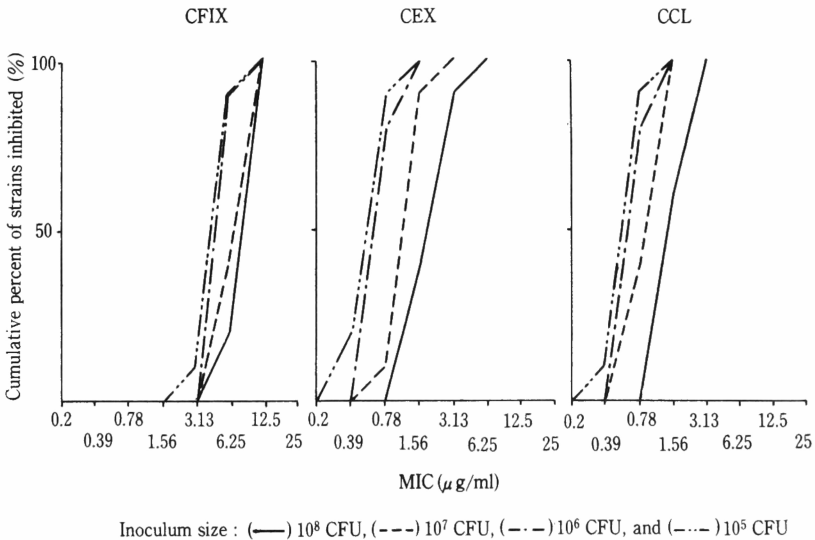


Fig. 21 Effect of inoculum size on the antibacterial activity of CFIX, CEX, and CCL *Staphylococcus aureus* 10 strains



療効果に反映されたものと思われた。

g) *E. cloacae* 113 感染症の場合

CEX, CCL の ED₅₀ 値はそれぞれ 1.00, 0.93mg/mouse で、CFIX の ED₅₀ 値は 0.021mg/mouse であ

り、CFIX の治療効果は他の 2 剤に比べ優れていた。

h) *P. mirabilis* 434 感染症の場合

CFIX の ED₅₀ 値は 0.012mg/mouse であり、CEX, CCL に比べ約 3~80 倍優れていた。

Fig. 22 Effect of inoculum size on the antibacterial activity of CFIX, CEX, and CCL *Escherichia coli* 9 strains

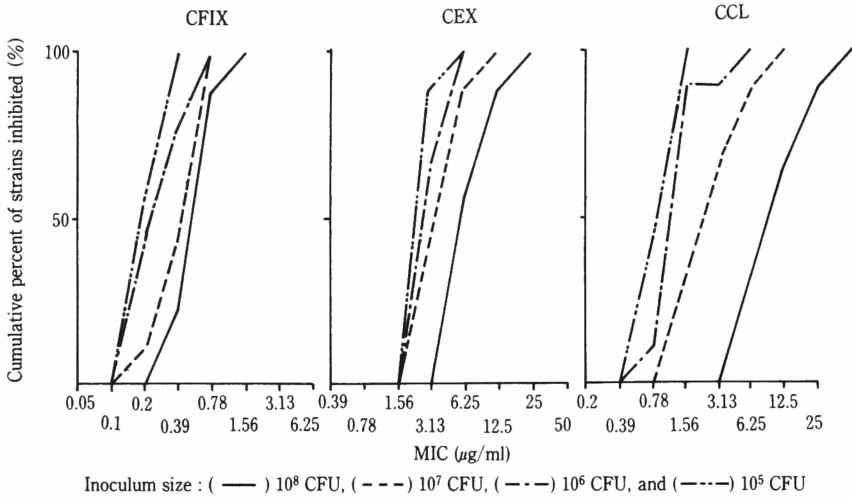
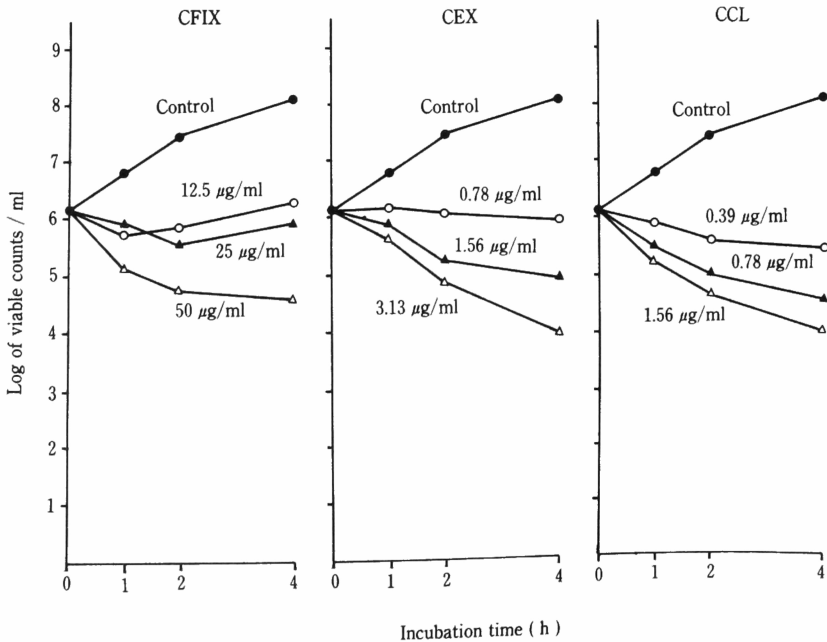


Fig. 23 Effect of CFIX, CEX, and CCL on the viability of *Staphylococcus aureus* SMITH



i) *S. marcescens* T-55感染症の場合
CFIX の ED₅₀ 値 は 0.0058mg/mouse で、 CEX,

CCL はそれぞれ > 4, 1.20mg/mouse であり、 CFIX の治療効果は他の 2 剤に比べ優れていた。

Fig. 24 Effect of CFIX, CEX, and CCL on the viability of *Escherichia coli* 444

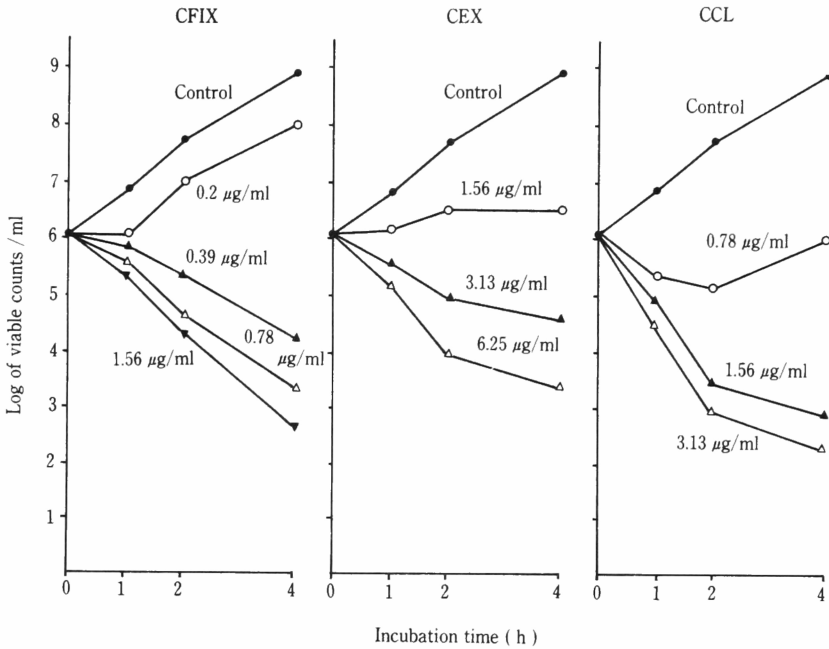


Fig. 25 Effect of CFIX, CEX, and CCL on the viability of *Klebsiella pneumoniae* KC-1

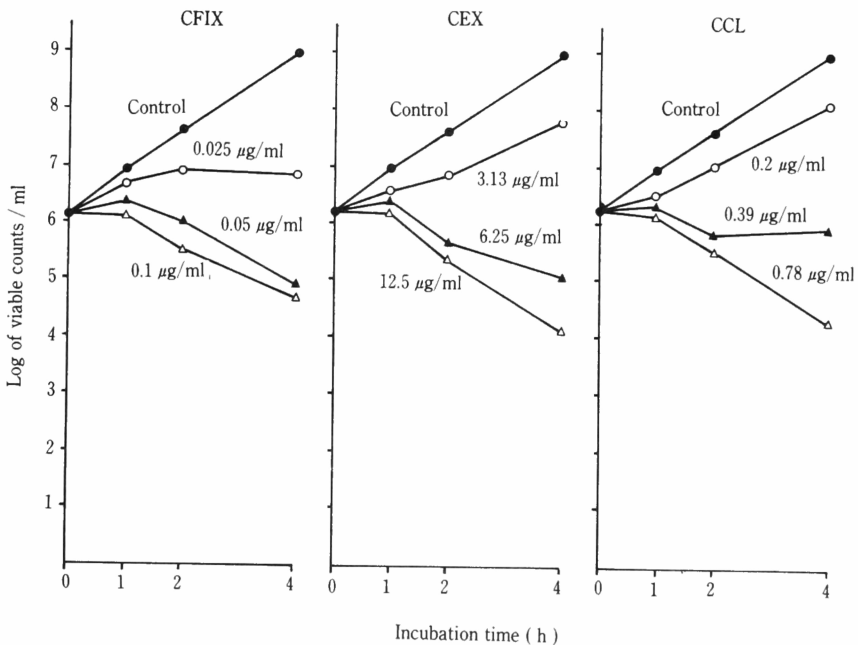


Fig. 26 Effect of CFIX, CEX, and CCL on the viability of *Serratia marcescens* T-55

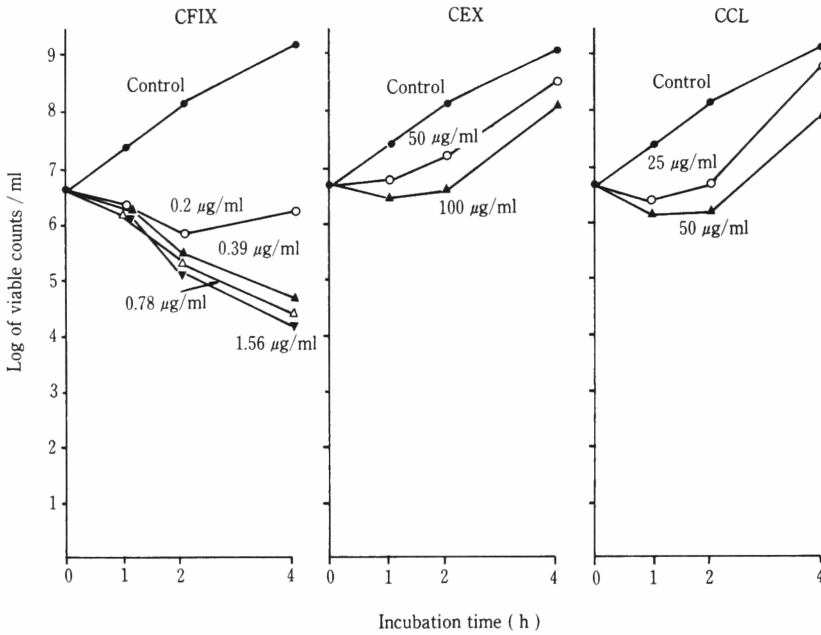


Table 5 Protective effect of CFIX, CEX, and CCL on experimental infection with *S.aureus* SMITH in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC (µg/ml)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CFIX	6.0 × 10 ⁵	12.5	> 2
CEX		0.78	0.005 (0.0037 ~ 0.0067)※
CCL	25LD ₅₀	0.39	0.0025 (0.0019 ~ 0.0032)※

※95% confidence limits

Table 6 Protective effect of CFIX, CEX, and CCL on experimental infection with *S.pyogenes* C-203 in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC (µg/ml)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CFIX	2.1 × 10 ³	0.1	0.050 (0.039 ~ 0.065)※
CEX		0.2	0.065 (0.054 ~ 0.078)※
CCL	120LD ₅₀	0.1	0.018 (0.014 ~ 0.024)※

※95% confidence limits

Table 7 Protective effect of CFIX, CEX, and CCL on experimental infection with *S.pneumoniae* III in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CFIX	6.5 \times 10 10LD ₅₀	0.2	0.26 (0.180~0.375)*
CEX		3.13	1.30 (0.998~1.694)*
CCL		0.39	0.40 (0.255~0.627)*

*95% confidence limits

Table 8 Protective effect of CFIX, CEX, and CCL on experimental infection with *E.coli* ST0198 in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CFIX	1.5 \times 10 ⁴ 500LD ₅₀	0.05	0.0032 (0.0030~0.0040)*
CEX		3.13	0.34 (0.260~0.445)*
CCL		0.39	0.026 (0.021~0.031)*

*95% confidence limits

Table 9 Protective effect of CFIX, CEX, and CCL on experimental infection with *E.coli* 444 in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CFIX	3.0 \times 10 ⁴ 10LD ₅₀	0.78	0.038 (0.024~0.059)*
CEX		3.13	0.12 (0.086~0.167)*
CCL		1.56	0.035 (0.026~0.046)*

*95% confidence limits

Table 10 Protective effect of CFIX, CEX, and CCL on experimental infection with *K.pneumoniae* KC-1 in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CFIX	3.5 \times 10 ² 250LD ₅₀	0.025	0.018 (0.012~0.026)*
CEX		6.25	2.00 (1.66~2.40)*
CCL		0.39	0.21 (0.152~0.290)*

*95% confidence limits

Table 11 Protective effect of CFIX, CEX, and CCL on experimental infection with *E.cloacae* 113 in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CFIX	26 \times 10 ⁶ 40LD ₅₀	0.1	0.021 (0.013~0.034)*
CEX		50	1.00 (0.679~1.473)*
CCL		12.5	0.93 (0.657~1.316)*

*95% confidence limits

Table 12 Protective effect of CFIX, CEX, and CCL on experimental infection with *P.mirabilis* 434 in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CFIX	4.5 \times 10 ⁶ 8LD ₅₀	0.013	0.012 (0.006~0.025)*
CEX		12.5	0.930 (0.538~1.607)*
CCL		1.56	0.036 (0.021~0.062)*

*95% confidence limits

Table 13 Protective effect of CFIX, CEX, and CCL on experimental infection with *S.marcescens* T-55 in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CFIX	3.0 \times 10 ⁵ 15LD ₅₀	0.2	0.0058 (0.004~0.009)*
CEX		100	>4
CCL		50	1.20 (0.68~2.12)*

*95% confidence limits

総括および考察

Cefixime (CFIX) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について、CEX, CCL および AMPC を比較薬として検討した。*In vitro* 抗菌力では、CFIX はグラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌力を示した。本物質はグラム陽性の *S.aureus*, *S.epidermidis* に対して、CEX, CCL および AMPC よりも抗菌力が劣っていたが、*S.pyogenes*, *S.pneumoniae* では CEX および CCL より優れた抗菌力を有し、またグラム陰性菌に対して強い活性を有しており、特に従来の経口用 cephem 系抗生物質が無効であった *Citrobacter*, *Enterobacter*, インドール陽性 *Proteus* spp., *Serratia* などに有効であり、*P.aeruginosa* をはじめとするブドウ糖非

発酵菌に対しても弱いながらも抗菌力を示した。このように CFIX は抗菌活性の点で、第3世代 cephem 系抗生物質に分類できるものと考えられた。

また抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加および接種菌量の影響について、*S.aureus*, *E.coli* を用いて検討したところ、CFIX は CEX, CCL より影響を受けにくいことが認められた。また殺菌作用について検討したところ、強い殺菌活性を有していた。

以上のように CFIX は *in vitro* 抗菌力に優れているが、本物質の外膜透過性は CEX および CCL よりも低いため⁹⁾、不活化酵素に対する安定性、標的酵素に対する親和性などが作用発現の要因と考えられる。まず不活化酵素の点では、すでに *Bacteroides fragilis* 以外の菌種が産生する β -lactamase に対して非常に安定であるこ

とが報告されており⁶⁾、また標的酵素に対する親和性の点では、Ceftizoxime と構造類似の本物質は *E. coli* のペニシリン結合蛋白質 1 bs に強い親和性を有し⁶⁾、強い殺菌作用を示すことから、CFIX の優れた抗菌力を説明することが出来るものと思われる。

次にグラム陽性菌および陰性菌による実験的腹腔内感染症を作製し、治療効果を検討した。CFIX に対して感受性の低い *S. aureus* 感染症では、CEX, CCL に比べ治療効果が劣っていたが、*S. pyogenes* 感染症では、CCL より劣るが CEX より優れており、その他のグラム陽性菌および陰性菌による感染症では、CFIX は CEX および CCL より優れていた。このように *in vivo* においても、CFIX の効果は *in vitro* の結果を良く反映しており、非常に良好な成績であった。これは CFIX の優れた *in vitro* 抗菌活性のみならず、有効血中濃度の持続など体内動態が優れていることに起因するものと考えられた。

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) NEU, H. C.; N. CHIN & P. LABTHAVIKUL: Comparative *in vitro* activity and β -lactamase stability of FR 17027, a new orally active cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 26: 174~180, 1984
- 3) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム FK027, 1984 (横浜)
- 4) 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
- 5) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96: 99~113, 1949
- 6) SHIGI, Y.; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO: Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK027. *J. Antibiot.* 37: 790~796, 1984

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF CEFIXIME

TAKESHI NISHINO, YOSHIKI OBANA, TOSHIMI GOTO,
TOMOKO KUNYASU and TERUO TANINO
Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cefixime (CFIX), a new orally active cephalosporin, were compared with those of cephalexin (CEX), cefaclor (CCL) and amoxicillin (AMPC). The following results were obtained.

CFIX had a broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative standard organisms. The antibacterial activity of CFIX was less potent than that of CEX, CCL and AMPC against *Staphylococcus aureus*, and more potent than that of CEX and CCL against *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae*. The antibacterial activity of CFIX was more potent than that of CEX, CCL and AMPC against gram-negative bacteria including *Enterobacteriaceae* such as *Citrobacter* spp. *Enterobacter* spp. and *Serratia* spp. and glucose non-fermentative rods. The antibacterial activity of CFIX was slightly affected by the pH of the medium, the addition of horse serum, and inoculum size. Time-kill curve confirmed the bactericidal activity of CFIX.

Against the intraperitoneal infection with *S. aureus* in mice, the therapeutic efficacy of CFIX was inferior to that of CEX and CCL. Against *S. pyogenes*, the efficacy of CFIX was superior to that of CEX and inferior to that of CCL. Against *S. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* and *Serratia marcescens*, the efficacy of CFIX was superior to that of CEX and CCL.