

## Cefuroxime の嫌気性菌に対する抗菌作用

沢 赫代・沢村治樹・山岡一清・関口和夫  
加藤直樹・渡辺邦友・上野一恵  
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

参考菌株の *Peptostreptococcus* 5 菌種 6 株, *Streptococcus* 3 菌種 3 株, *Veillonella* 1 菌種 1 株, *Eubacterium* 5 菌種 7 株, *Propionibacterium* 2 菌種 4 株, *Bifidobacterium* 2 菌種 2 株, *Lactobacillus* 1 菌種 1 株, *Clostridium* 11 菌種 14 株, *Bacteroides* 13 菌種 20 株, *Fusobacterium* 6 菌種 13 株を用いて Cefuroxime (CXM) の抗菌作用を Cefaclor (CCL), Cephalexin (CEX) と比較検討した。CXM は *Peptostreptococcus*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bacteroides melaninogenicus* group, *Fusobacterium* に強い抗菌作用を示した。しかし, *Eubacterium lentum*,  $\beta$ -lactamase 産生性の *Bacteroides fragilis* group の菌株, *Fusobacterium mortiferum* に対する抗菌力は弱いことが示唆された。

Cefuroxime (CXM) の嫌気性菌に対する抗菌作用は、渡辺ら<sup>1)</sup>, NORRBY ら<sup>2)</sup>, JONES ら<sup>3)</sup> の報告の如く、 $\beta$ -lactamase 産生性の *Bacteroides* 以外の嫌気性菌に対して強いことが知られている。

今回、英国 Glaxo 社は経口用セファロスポリン剤 Cefuroxime axetil を開発した。本剤は、それ自体には抗菌作用はないが、腸管壁で脱エステル化されて Cefuroxime として吸収されて抗菌作用を発揮する。

そこで、CXM の嫌気性菌に対する抗菌スペクトラムを ATCC, VPI より分与された参考菌株を用いて検討したので報告する。

## I. 実験方法

## 1. 使用菌株

Table 1 および 2 に示す参考菌株 71 株を用いた。*Peptostreptococcus* は 5 菌種 6 株, 嫌気性の *Streptococcus* 3 菌種 3 株, *Veillonella* 1 菌種 1 株, *Eubacterium* 5 菌種 7 株, *Propionibacterium* 2 菌種 4 株, *Bifidobacterium* 2 菌種 2 株, *Lactobacillus* 1 菌種 1 株, *Clostridium* 11 菌種 14 株, *Bacteroides* 13 菌種 20 株, *Fusobacterium* 6 菌種 13 株を用いた。これらの参考菌株

は ATCC (American Type Culture Collection, アメリカ), VPI (Virginia Polytechnic Institute, Department of Anaerobic Bacteriology, アメリカ), WAL (Wadsworth Anaerobic Bacteriology Laboratory, アメリカ), GAI (岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設), パスツール研究所 (フランス) 由来株で 20% スキムミルクを保護剤として  $-80^{\circ}\text{C}$  に保存された。

## 2. 使用薬剤

Cefuroxime : CXM (915.7  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , 新日本実業), Cefaclor : CCL (994  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , 塩野義), Cephalexin : CEX (963.1  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , 塩野義) を用いた。

## 3. 抗菌力測定法

日本化学療法学会により定められた、最小発育阻止濃度測定標準法に準じて MIC を測定した。

増菌用培地には GAM ブイヨン (ニッスイ) を用い、メナディオンを 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に添加して用いた。薬剤感受性測定用培地には GAM 寒天 (ニッスイ) を用い、メナディオンを 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に添加して用いた。

接種用菌液は、*Bacteroides fragilis* など発育の良好な菌群の場合には  $37^{\circ}\text{C}$  24 時間培養菌液を、*Bacteroides melaninogenicus* など発育の遅い菌群の場合には 48 時間培養した菌液を GAM ブイヨンで希釈して  $10^8$  cfu/ml および  $10^6$  cfu/ml の二段階に調整した。すなわち、*Clostridium* 以外で前培養菌液が充分混濁している場合には 10 倍希釈液と 1000 倍希釈菌液を、一方、発育菌液が充分混濁していない場合には原液と 100 倍希釈液をそれぞれ使用した。各種濃度の薬剤含有 GAM 寒天の作製、菌液の希釈から感受性測定平板培地への塗抹まで

Fig. 1 Chemical structure of CXM-AX

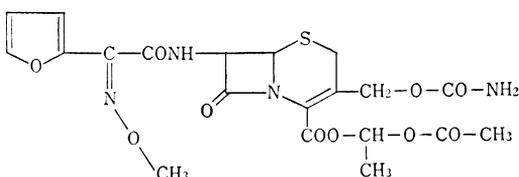


Table 1 Antimicrobial spectra of cefuroxime, cephalixin and cefaclor against gram positive anaerobes

Organism		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					
		CXM		CCL		CEX	
		$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$
<i>P. magnus</i>	ATCC-14956	3.13	1.56	50	25	50	6.25
<i>P. asaccharolyticus</i>	WAL-3218	0.20	0.20	6.25	3.13	6.25	3.13
<i>P. asaccharolyticus</i>	ATCC-13953	0.39	0.20	0.39	0.39	0.20	$\leq 0.025$
<i>P. micros</i>	VPI-5464-1	0.39	0.05	3.13	1.56	1.56	0.05
<i>P. prevotii</i>	ATCC-9321	0.39	0.20	6.25	3.13	1.56	1.56
<i>P. anaerobius</i>	ATCC-27337	0.20	0.20	12.5	3.13	3.13	1.56
<i>S. intermedius</i>	ATCC-27335	0.20	0.20	25	25	3.13	3.13
<i>S. morbillorum</i>	ATCC-27824	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	3.13	3.13	1.56	0.39
<i>S. constellatus</i>	ATCC-27823	0.39	0.39	50	1.56	6.25	0.39
<i>V. parvula</i>	ATCC-10790	0.39	0.39	1.56	1.56	0.39	0.20
<i>E. plautii</i>	VPI-0310	3.13	1.56	>100	>100	>100	50
<i>E. plautii</i>	VPI-0311	3.13	1.56	>100	>100	100	50
<i>E. cylindroides</i>	ATCC-27803	0.39	$\leq 0.025$				
<i>E. aerofaciens</i>	ATCC-25986	1.56	1.56	50	50	1.56	1.56
<i>E. limosum</i>	ATCC-8486	1.56	1.56	25	25	3.13	3.13
<i>E. lentum</i>	H-1	50	25	>100	>100	6.25	3.13
<i>E. lentum</i>	ATCC-25559	100	50	100	>100	6.25	3.13
<i>P. acnes</i>	ATCC-11828	0.78	0.10	3.13	3.13	1.56	0.78
<i>P. acnes</i>	ATCC-11827	0.05	0.025	1.56	0.78	0.39	0.20
<i>P. acnes</i>	ATCC-6919	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.78	0.39	0.20	$\leq 0.025$
<i>P. granulosum</i>	ATCC-25564	0.39	0.39	3.13	3.13	1.56	0.78
<i>B. bifidum</i>	ATCC-14301	1.56	0.39	50	25	6.25	3.13
<i>B. adolescentis</i>	ATCC-15703	0.39	0.39	25	25	6.25	1.56
<i>L. calenaforme</i>	ATCC-25536	0.39	0.05	25	25	25	3.13
<i>C. sordellii</i>	ATCC-9714	0.39	0.39	25	12.5	6.25	3.13
<i>C. septicum</i>	ATCC-12464	6.25	$\leq 0.025$	0.20	$\leq 0.025$	0.20	$\leq 0.025$
<i>C. butyricum</i>	ATCC-19398	12.5	6.25	25	25	6.25	3.13
<i>C. innocuum</i>	ATCC-14501	12.5	12.5	>100	>100	50	50
<i>C. histolyticum</i>	ATCC-19401	1.56	1.56	100	50	6.25	6.25
<i>C. tetani</i>	ATCC-19406	0.78	0.20	12.5	1.56	0.78	0.39
<i>C. tetani</i>	ATCC-10779	0.78	0.05	6.25	6.25	1.56	0.78
<i>C. perfringens</i>	ATCC-13123	3.13	0.05	6.25	1.56	6.25	0.39
<i>C. perfringens</i>	ATCC-E-3624	>100	0.05	>100	0.78	>100	0.39
<i>C. ramosum</i>	ATCC-25582	1.56	1.56	>100	>100	>100	100
<i>C. sporogenes</i>	ATCC-3-19404	6.25	3.13	100	50	6.25	3.13
<i>C. sporogenes</i>	ATCC-1-3584	50	3.13	50	50	6.25	6.25
<i>C. novyi</i>	ATCC-19402	0.20	0.10	3.13	0.78	0.20	0.20
<i>C. tertium</i>	ATCC-2-19405	12.5	3.13	>100	>100	25	25

*P.* : *Peptostreptococcus*      *S.* : *Streptococcus*

*V.* : *Veillonella*              *E.* : *Eubacterium*

*P.* : *Propionibacterium*      *B.* : *Bifidobacterium*

*L.* : *Lactobacillus*            *C.* : *Clostridium*

は、すべて好氣的条件下で行われた。嫌気培養は Anaerobic glove box (N<sub>2</sub>80%, H<sub>2</sub>10%, CO<sub>2</sub>10%) の中で行い、37°C で 24 時間培養後に MIC の判定を行った。

## II. 実験成績

*Peptostreptococcus*, 嫌気性 *Streptococcus*, *Veillonella*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium* に対する CXM の抗菌スペクトラムを Table 1 に示した。

*P. asaccharolyticus*, *P. prevotii*, *P. micros*, *P. anaerobius* に対して CXM は 0.20~0.39 µg/ml (接種菌量 10<sup>8</sup> cfu/ml) の MIC を示し極めて抗菌力の強いことが示

唆された。*P. magnus* には 4 菌種より劣るが MIC は 3.13 µg/ml の低い値を示した。*S. intermedius*, *S. morbillorum*, *S. constellatus* の嫌気性の *Streptococcus* に対しては ≤0.025~0.39 µg/ml の MIC で強い抗菌作用を示した。CXM は *Peptostreptococcus*, *Streptococcus* に対して比較薬剤である CCL, CEX より優れた MIC を示した。とくに *P. magnus*, *P. anaerobius*, *S. intermedius* に対しては CXM は CCL, CEX より著しく優れていた。

*Veillonella parvula* の 1 株では CXM は CEX と同様に優れた抗菌力を示した。

Table 2 Antimicrobial spectra of cefuroxime, cephalixin and cefaclor against gram negative anaerobes

Organism		MIC (µg/ml)					
		CXM		CCL		CEX	
		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>B. fragilis</i>	GAI-558	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>B. fragilis</i>	GM-7000	>100	6.25	>100	100	>100	25
<i>B. vulgatus</i>	ATCC-29327	0.78	0.10	12.5	6.25	1.56	0.78
<i>B. vulgatus</i>	ATCC-8482	12.5	0.39	25	25	25	3.13
<i>B. distasonis</i>	ATCC-8503	12.5	0.39	25	12.5	50	25
<i>B. thetaiotaomicron</i>	ATCC-29741	>100	1.56	>100	>100	100	3.13
<i>B. thetaiotaomicron</i>	WAL-3304	>100	6.25	>100	>100	100	12.5
<i>B. uniformis</i>	ATCC-8492	25	0.78	>100	25	25	3.13
<i>B. ovatus</i>	ATCC-8483	>100	6.25	>100	>100	100	>100
<i>B. eggertheii</i>	ATCC-27754	0.78	≤0.025	6.25	3.13	3.13	0.78
<i>B. intermedium</i>	GAI-461	0.39	0.10	1.56	0.10	12.5	0.05
<i>B. intermedium</i>	JKI-8	0.20	0.05	0.20	0.20	0.78	0.39
<i>B. melaninogenicus</i>	GAI-413	>100	50	>100	>100	>100	>100
<i>B. melaninogenicus</i>	GAI-411	0.10	0.05	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>B. asaccharolyticus</i>	OM-427	0.20	0.05	0.20	0.10	0.39	0.10
<i>B. asaccharolyticus</i>	GAI-415	0.10	≤0.025	0.05	≤0.025	0.20	≤0.025
<i>B. asaccharolyticus</i>	ATCC-25260	0.78	0.39	6.25	0.20	50	0.20
<i>B. bivius</i>	ATCC-29303	100	25	>100	100	12.5	3.13
<i>B. disiens</i>	ATCC-29426	≤0.025	≤0.025	3.13	3.13	1.56	1.56
<i>B. buccae</i>	ATCC-33574	3.13	0.05	6.25	3.13	6.25	0.78
<i>F. necrophorum</i>	ATCC-25286	≤0.025	≤0.025	≤0.025	0.05	≤0.025	≤0.025
<i>F. necrophorum</i>	SPH-1	≤0.025	≤0.025	≤0.025	0.20	≤0.025	≤0.025
<i>F. nucleatum</i>	F-1	0.39	0.10	3.13	3.13	0.78	0.20
<i>F. nucleatum</i>	ATCC-10953	0.20	0.20	3.13	25	0.39	0.78
<i>F. nucleatum</i>	FEV-1	0.39	0.39	3.13	3.13	1.56	0.39
<i>F. nucleatum</i>	ATCC-25586	0.78	0.78	25	25	1.56	0.78
<i>F. mortiferum</i>	VPI-4249	50	50	>100	100	100	25
<i>F. mortiferum</i>	VPI-5696	50	50	100	100	100	6.25
<i>F. mortiferum</i>	9817	50	6.25	>100	100	100	12.5
<i>F. varium</i>	ATCC-8501	50	6.25	>100	>100	>100	>100
<i>F. gonidiaformans</i>	VPI-0482 A	≤0.025	0.025	0.78	0.39	0.39	0.05
<i>F. gonidiaformans</i>	VPI-4381	≤0.025	≤0.025	0.78	1.56	0.39	0.05
<i>F. naviforme</i>	VPI-4877	≤0.025	≤0.025	3.13	1.56	1.56	0.20

B.: *Bacteroides*

F.: *Fusobacterium*

*Eubacterium* に対する CXM の抗菌作用は菌種により異なっていた。*E. aerofaciens*, *E. plautii*, *E. cylindroides*, *E. limosum* に対して CXM は 0.39~3.13  $\mu\text{g/ml}$  の MIC で, CCL および CEX より優れていた。とくに *E. plautii* に対する CCL と CEX の MIC は 100~>100  $\mu\text{g/ml}$  であったが, CXM の MIC は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。*E. limosum* と *E. aerofaciens* に対する CCL の MIC は 25~50  $\mu\text{g/ml}$  であったが, CXM の MIC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。しかし, *E. lentum* 2株 に対する CXM の抗菌力は弱く 50~100  $\mu\text{g/ml}$  の MIC であった。CCL の *E. lentum* に対する抗菌力は弱く 100~>100  $\mu\text{g/ml}$  の MIC であるが, CEX の MIC は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。

*Propionibacterium acnes*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus cateniformis* に対して CXM は CCL, CEX より強い抗菌力を示し, MIC は  $\leq 0.025$ ~1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。

*Clostridium* に対して CXM は CCL, CEX より優れた抗菌力を示した。*C. innocuum* に対して CCL, CEX の MIC は 50~>100  $\mu\text{g/ml}$  であるのに対し, CXM の MIC は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。*C. histolyticum* では CCL, CEX の MIC が夫々 100 および 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であったが, CXM の MIC は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。*C. ramosum* に対して CCL, CEX の MIC が >100  $\mu\text{g/ml}$  であったが, CXM の MIC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。その他の菌種に対しても CXM は CCL, CEX より明らかに強い抗菌力を示し, CXM の MIC は 0.20~>100  $\mu\text{g/ml}$  であった。

*Bacteroides* および *Fusobacterium* の各菌種の参考菌株に対する CXM の抗菌スペクトラムを CCL, CEX と比較した成績を Table 2 に示した。

*Bacteroides* では  $\beta$ -lactamase の強産生株である *B. fragilis* GAI 558, GM 7000, *B. thetaiotaomicron* ATCC 29741, WAL-3304, *B. ovatus* ATCC 8483, *B. melaninogenicus* GAI 413, *B. bivius* ATCC 29303 株に対して CXM は CCL, CEX と同様に 100~>100  $\mu\text{g/ml}$  以上の悪い MIC を示した。しかし, その他の *Bacteroides* に対しては CCL, CEX と同様に強い抗菌力を示した。

*Fusobacterium* に対しては *F. mortiferum*, *F. varium* 以外の *F. necrophorum*, *F. gonidiaformans*, *F. naviforme* に対しては比較薬剤と同様に強い抗菌力を示した。*F. mortiferum*, *F. varium* は  $\beta$ -lactamase を産生しないが CXM の抗菌力は弱く, MIC は 50  $\mu\text{g/ml}$  であるが CCL および CEX も 100~>100  $\mu\text{g/ml}$  であった。

接種菌量の MIC 値に及ぼす影響は, グラム陽性菌では  $10^3$  cfu/ml と  $10^6$  cfu/ml の接種量ともに MIC 値はほ

ぼ同等で余り変動はみられなかった。しかし, グラム陰性菌では接種菌量により MIC 値に変動がみとめられた。その理由はグラム陰性菌の産生する  $\beta$ -lactamase によるものと考えられる。

### III. 考 察

CXM は  $\beta$ -lactamase 産生性の *Bacteroides* 以外の嫌気性菌に対して強い抗菌作用をもっていることは衆知である<sup>1,2,3)</sup>。しかし, CXM は *Bacteroides* の産生する  $\beta$ -lactamase による加水分解を受けて抗菌力が不活化するためか,  $\beta$ -lactamase 産生の *Bacteroides* に対しては抗菌力は弱い。

*Bacteroides* の産生する  $\beta$ -lactamase はセファロsporin系抗生剤をよく加水分解するが, セファマイン系抗生剤を殆んど加水分解しない。三橋ら<sup>5,6)</sup>はこの  $\beta$ -lactamase をとくに CXase と呼称し, *B. fragilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas cepacia* の  $\beta$ -lactamase がこれに属するとしている。したがって, *B. fragilis* の  $\beta$ -lactamase は CXM を特異的に強く加水分解するかの如く感じられるが, 著者の成績によれば<sup>4)</sup>, Cephaloridine, Cefazolin, Cephalothin などより CXM は安定である。

今回の実験においても CXM は  $\beta$ -lactamase 産生の *Bacteroides* 以外の嫌気性菌に対しては, 2~3菌種の例外を除いて広い菌種に強い抗菌作用を示している。これらの成績は著者ら<sup>1)</sup>, NORRBY<sup>2)</sup>, JONES<sup>3)</sup>, と同様である。一方, *F. varium*, *F. mortiferum*, *E. lentum* は  $\beta$ -lactamase を産生しないが CXM に対して 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性であった。その耐性機構については不明であるが, 薬剤の膜透過性の低いことが考えられている。

### 文 献

- 1) 渡辺 泉, 江崎孝行, 今村博努, 甲畑俊郎, 渡辺邦友, 二宮敬字, 上野一恵, 鈴木祥一郎: Cefuroxime の嫌気性菌に対する抗菌作用. *Chemotherapy* 27 (Suppl. 6) : 50~56, 1979
- 2) NORRBY, R., J. E. BRORSSON and S. SEEBERG: Comparative study of the *in vitro* antibacterial activity of cefoxitin, cefuroxime and cephaloridine. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9 : 506~510, 1976
- 3) JONES, R. N and P. C. FUCHS: Cefuroxime, a new parenteral cephalosporin, collaborative *in vitro* susceptibility comparison with cephalothin against 5887 clinical bacterial isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 12 : 47~50, 1977
- 4) TAJIMA, M., K. SAWA, K. WATANBE and K. UENO: The  $\beta$ -lactamases of genus *Bacteroides*. *J. Antibiotics*, 36 : 423~428, 1983
- 5) HIRAI, K., S. IYOBE, M. INOUE and S. MITSUHASHI: Purification and properties of a new

$\beta$ -lactamase from *Pseudomonas cepacia*, Antimicrob. Agents Chemother. 17 : 355~358, 1980

6) SATO, K., M. INOUE and S. MITSUHASHI : Acti-

vity of  $\beta$ -lactamase produced by *Bacteroides fragilis* against newly introduced cephalosporins, Antimicrob. Agents Chemother. 17 : 736~737, 1980

## ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFUROXIME AGAINST REFERENCE STRAINS OF ANAEROBIC BACTERIA

KAKUYO SAWA, HARUKI SAWAMURA, KAZUKIYO YAMAOKA, KAZUO SEKIGUCHI,  
NAOKI KATOH, KUNITOMO WATANABE and KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu university, School of Medicine

Antibacterial activity of cefuroxime was tested against 71 reference strains of anaerobic bacteria (including genera *Peptostreptococcus*, anaerobic *Streptococcus*, *Veillonella*, *Eubacterium*, *Propionibacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Bacteroides* and *Fusobacterium*) in comparison with that of cefaclor and cephalixin.

Antibacterial activity of cefuroxime was superior to that of cefaclor and cephalixin against anaerobic bacteria.

Cefuroxime, however, showed relatively low activity (MIC  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ ) against beta-lactamase producing strains of *Bacteroides fragilis* group.