

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の健康人および マウスの腸内細菌叢に及ぼす影響

沢 赫代・沢村治樹・山岡一清・関口和夫
小林とよ子・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

健康な男性の志願者 5 例に Cefuroxime axetil (CXM-AX) の 250 mg を 1 日 3 回、16 日間連続して経口投与し、腸管内細菌叢に対する影響を糞便中の細菌数の変動を検索することにより検討した。各種の嫌気性菌群の減少と *Enterococcus faecalis*, *Bacillus* の増加がみとめられた。しかし、これらの変化は薬剤投与終了後、比較的速やかに回復した。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、3 例において少数の *Clostridium difficile* が検出された。

Cefuroxime axetil (CXM-AX) は英国 Glaxo 社で開発された経口用セファロスポリン剤で、経口投与によりほとんど吸収されなかった Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl ester 誘導体である。

本剤はそれ自体にはほとんど抗菌活性はないが、経口投与された CXM-AX は腸管壁内で脱エステル化されて CXM として吸収され、抗菌力を発揮する。CXM は好気性菌の β -lactamase に安定なため、広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対しても従来の経口用セファロスポリン剤に比して強い抗菌力を有するが、*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris* に対しては抗菌活性を示さない¹⁾。

近年、抗菌剤の投与によりヒトおよび動物の腸内細菌叢が変化し、そのことが抗菌剤性の下痢、腸炎発症の一因であることが報告されている^{2,3)}。そこで著者らは CXM-AX の経口投与による腸内細菌叢の変動をマウスおよび健康人について検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. マウスにおける検討

ICR 系マウス、20 匹(雄、18g \pm 1g)に CXM-AX を 1 mg/マウス/日、7 日間経口投与した。CXM-AX の経口投与後 4 日目、7 日目および投与中止 10 日後のマウス 5 匹宛を屠殺、盲腸内容物を取り出して、後述するヒトにおける検討と同様な培地を用いて菌数測定した。対照として薬剤を投与しない健康マウスの盲腸内細菌数を測定した。

2. 健康人における検討

(1) 対象

試験開始前の 3 ヶ月前より如何なる抗菌剤の投与を

も受けていない健康な男性志願者 5 名を対象とした。Table 1 に志願者 5 名の年齢、体重を示した。

(2) 使用薬剤および投与方法

英国 Glaxo 社で合成された CXM-AX 250 mg 1 日 3 回、46 回食後連続経口投与した。

(3) 糞便中細菌数の測定方法

CXM-AX 服用開始後、連日便の性状を観察、また服用前および服用 3、8 日目、服用終了後 1、7、21 日目に自然排泄した糞便を全量採取した (Table 2)。これらの糞便は、脱気したビニール袋内でよく混合後定量培養を実施した。糞便試料は約 1 g を秤量して上野の希釈液⁴⁾にて 10 倍希釈し、さらに 10 倍段階希釈により 10⁻⁷ 倍まで希釈した。夫々の希釈液を Table 3、4 に示した非選択培地および選択培地に塗抹、好気性菌は 37°C、24~48 時間、嫌気性菌は Anaerobic chamber (N₂, CO₂, H₂=80:10:10) 内で 37°C、48~168 時間培養した。培養後、各培地ごとに異なった形態の集落ごとに計算し、各々の形態の代表的な集落を同定するために釣菌した。好気性菌の同定は、通性嫌気性グラム陰性桿菌は API 20 E と Enterotube, *Streptococci* は API Strepto, *Staphylococci* は API Staph, 糖非発酵グラム陰性桿菌は API 20 NE を用い、必要に応じて追加試験を加えた。

Table 1 List of healthy human volunteers

Volunteer		Age (years)	Weight (kg)
A	H.N.	25	75
B	S.Y.	32	63
C	K.A.	31	64
D	H.K.	26	52
E	K.Y.	30	60

Table 2 Experimental schedule of CXM-AX administration and sampling of fecal samples

Schedule	Day of study							
	1	0	3	8	16	1	7	21
Item	Before	CXM-AX administration 250 mg × 3 /day, (46 times)			After			
Microflora	○		○	○		○	○	○
<i>C. difficile</i> and toxins	○		○	○		○	○	○
Drug conc. (CXM-AX & CXM)			○	○		○	○	

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

Medium	Dilutions of feces *	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>
<i>Candida</i> 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

* 0.01 ml 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 *	Incubation period (Days)	Selection
Vancomycin modified FM agar	10 ⁻¹ 10 ⁻³ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁷	4	<i>Fusobacterium</i>
Gentamicin-Vancomycin <i>Brucella</i> blood agar	10 ⁻¹ 10 ⁻³ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁷	4	<i>Bacteroidaceae</i>
<i>Bacteroides</i> bile esculin agar	10 ⁻¹ 10 ⁻³ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁷	4	<i>B. fragilis</i> group
Gentamicin-Vancomycin <i>Brucella</i> laked blood agar	10 ⁻¹ 10 ⁻³ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁷	7	<i>B. melaninogenicus</i>
Rifampicin <i>Brucella</i> 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>
<i>Bifidobacterium</i> agar	10 ⁻¹ 10 ⁻³ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁷	4	<i>Bifidobacterium</i>
<i>Lactobacillus</i> 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 <i>Veillonella</i> 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

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

嫌気性菌の同定は、各種生化学的性状とガスクロマトグラフィーによる脂肪酸の分析結果より VPI マニュアルを用いて実施した⁵⁾。他の好気性菌および通性嫌気性菌の同定には、Bergey's manual (8 版および 9 版) を用いて実施した^{6,7)}。使用した培地、糞便希釈倍数、培養日数等については Table 3, 4 に示した。

(4) *Clostridium difficile* および毒素の検出³⁾

糞便中の *C. difficile* の分離には CCFA 培地を用いた。CCFA 培地は Anaerobic chamber 内に 24 時間保管して十分還元された状態のものを用いた。糞便の秤量、希釈、培地への接種、培養等のすべての操作は Anaerobic chamber 内で実施した。48 時間嫌気培養後、疑わしい集落を計算、釣菌後同定した。

糞便中の *C. difficile* 毒素は latex immunoassay 法により定量した。

(5) 糞中 CXM および CXM-AX 濃度測定

糞の 10 倍希釈液を 3000rpm 15 分遠沈し、上清中の薬剤濃度を測定した。CXM-AX 濃度の測定は試料液を Silica gel 60 F-254 上に 5 μ l スポットし、エタノール：酢酸エチル：水=4:2:1 の溶媒で展開後、ラット小腸エステラーゼ (ラット小腸 4 倍ホモジネートの遠沈上清) を噴霧し 37°C 30 分反応後、別に調整した培地 (ペプトン 0.5%, 肉エキス 0.3%, クエン酸ナトリウム 1.0%, 塩化トリフェニルテトラゾリウム 0.01%, カンテン 1.5%) にプレートを埋めこみ、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌として 37°C 18 時間培養後阻止円径を測定した。本法での検出限界は 31.3 μ g/g である。CXM 濃度測定は薄層ディスク法で行なった。本法での検出限界は 3.90 μ g/g である。

II. 実験結果

1. マウス盲腸内細菌叢に対する影響

上記の実験スケジュールに従い、CXM-AX 投与 4 日目、7 日目、投与中止後 10 日目および CXM-AX 無投与マウスの盲腸内細菌叢を測定し、各群 5 匹のマウスの成績を Fig. 1 に示した。

通性嫌気性グラム陰性桿菌である *Enterobacteriaceae* と偏性嫌気性菌である *Eubacterium* は CXM-AX の投与により菌数が著しく減少した。しかし、投与中止後 10 日目では、投与前の菌数にまで回復した。一方、通性嫌気性グラム陽性球菌である *Enterococcus* は CXM-AX の投与により菌数は 100~1000 倍に増加したが、投与中止により減少した。*Bacteroides* の菌数には変化はみられなかった。5 匹のマウスにおける盲腸内細菌叢の CXM-AX による変動は、ほぼ同様な傾向がみられたが、そのうちの 1 例について菌種レベルでの変動を Fig. 2, 3 に示した。CXM-AX 投与により *Escherichia coli* と *Eubacterium aerofaciens* は著しく減少し、*Enterococcus faecalis* は著しく増加したが、投与中止後 10 日目では、ほぼ薬剤無投与マウスの菌数と同様である。

CXM-AX の 7 日間経口投与による盲腸内の *C. difficile* の異常増殖は Table 5 に示す如く、5 匹中 1 匹に 10² cfu/g の菌数が検出されたのみで、他の 4 匹からは *C. difficile* は検出されなかった。

2. 人の糞便内細菌叢に対する影響

健康な男性志願者 5 名における CXM-AX の服用前、服用 3 日目、8 日目、服用中止後 1 日目、7 日目および 21 日目の糞便性状、便中の CXM, CXM-AX 濃度、嫌気性菌総菌数、好気性菌総菌数および各菌種の菌数変動

Fig. 1 Effect of CXM-AX on caecal flora of mice (ICR mouse, ♂, n=5) 1 mg/day

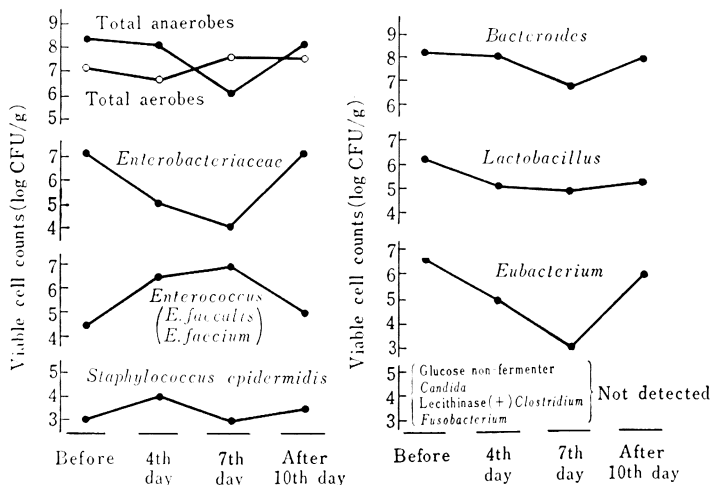


Fig. 2 The changes of anaerobic bacterial population of mouse caecal flora given CXM-AX (1 mg/day)

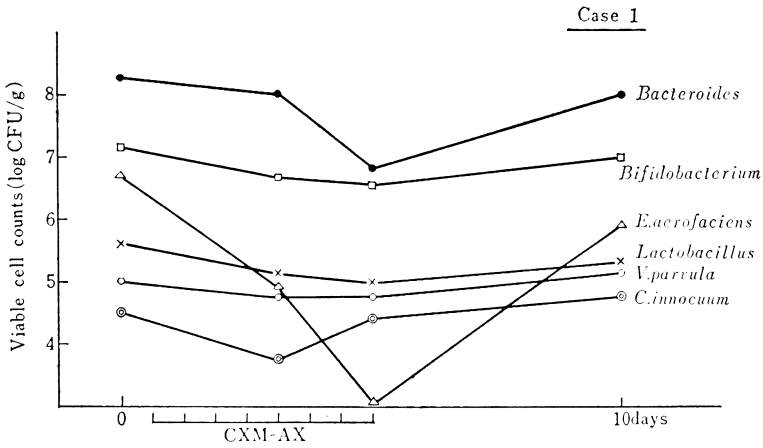


Fig. 3 The changes of aerobic bacterial population of mouse caecal flora given CXM-AX (1 mg/day)

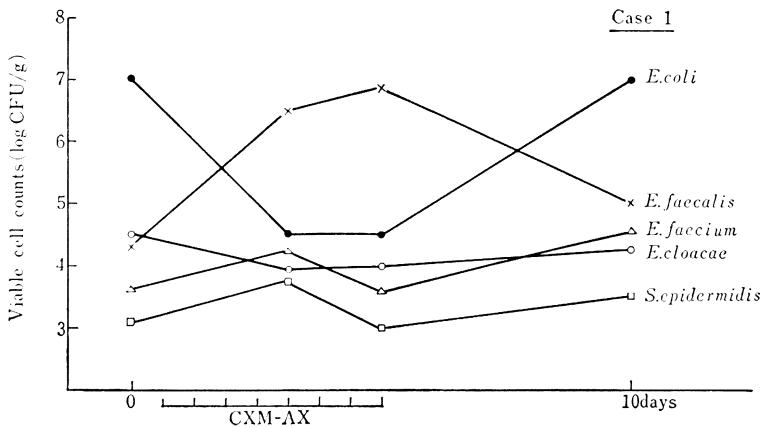


Table 5 Detection of *C. difficile* in caecal contents of mice given CXM-AX for 7 days

C. difficile		Detection of <i>C. difficile</i> (CFU/g)					
		0	10	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵
No. of mice	1	●					
	2	●					
	3	●					
	4	●					
	5			●			
CXM-AX (1 mg/day)	1	●					
	2	●					
	3	●					
Control	1	●					
	2	●					
	3	●					

を Fig. 4~8 に示した。

(1) 総菌数の変動

Fig. 4~8 にみられる如く、志願者A、BおよびDで CXM-AX 服用中に若干嫌気性菌の総菌数の一過性の減少がみられたのみで、他の志願者では CXM-AX 服用中および中止後でも著しい総菌数の変動はみられなかった。

(2) 菌種、菌群レベルでの変動

Bacteroides は 4 例 (志願者A、B、C、D) において服薬中または中止翌日の糞便では一過性に 1/10~1/1000 の菌数減少をみとめた。*Fusobacterium*、*Bifidobacterium*、*Lactobacillus* も服薬中に一過性の菌数減少をみとめたが、服薬中止後 7 日目以後では服薬前の細菌数にまで回復した。*Eubacterium*、*Clostridium*、嫌気性

Fig. 4 Effect of CXM-AX on fecal flora in a healthy volunteer

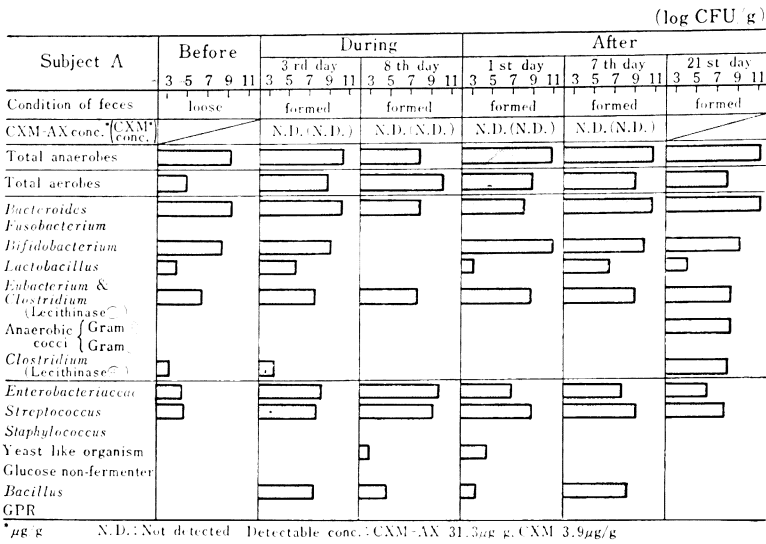
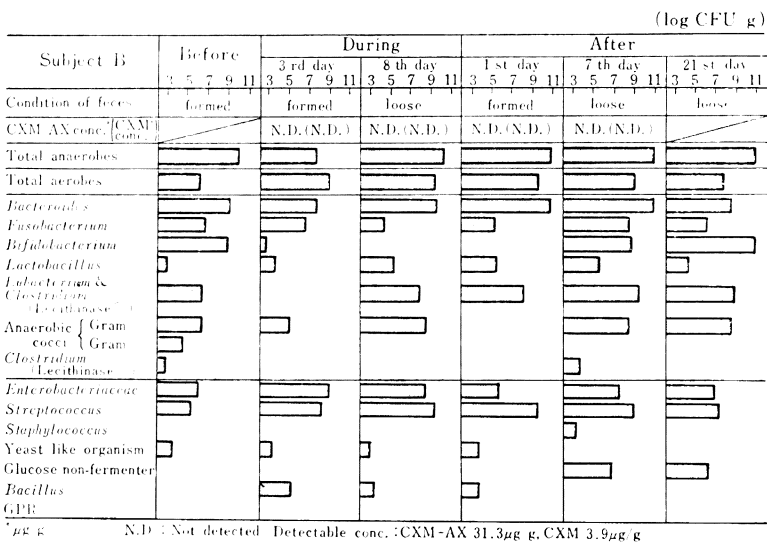


Fig. 5 Effect of CXM-AX on fecal flora in a healthy volunteer



球菌の菌数には顕著な変動はみとめられなかった。

Enterobacteriaceae は4例(志願者 A, B, C, E)に1/10~1/100の一過性の菌数減少がみとめられた。*Streptococcus* は5例(志願者A, B, C, D, E)ともに服薬中に一過性の菌数増加をみとめた。*Bacillus* も4例(志願者A, B, C, D)において服薬中に一過性の菌数増加がみとめられた。しかし、*Streptococcus*, *Bacillus* は服薬中止後21日目までに服用前の細菌数にまで減少した。

酵母様真菌は3例(志願者A, C, E)が CXM-AX

服用により検出陽性となったが、服薬中止により培養陰性となった。

糞便内細菌叢の優勢菌種の CXM-AX 服用による変動を菌種、生物型(コード番号)のレベルで詳細に検討した成績を Table 6 に示した。

志願者Aでは服薬前と服薬3日目までの糞便内最優勢腸内細菌は *E. coli* 生物型 71340 であったが、服薬8日目、服薬中止後1日目には *Serratia liquefaciens* 生物型 64361 に菌交代した。しかし、服薬中止後7日目以後では服薬前と全く同じ菌種、生物型である *E. coli* 生物型

Fig. 6 Effect of CXM-AX on fecal flora in a healthy volunteer

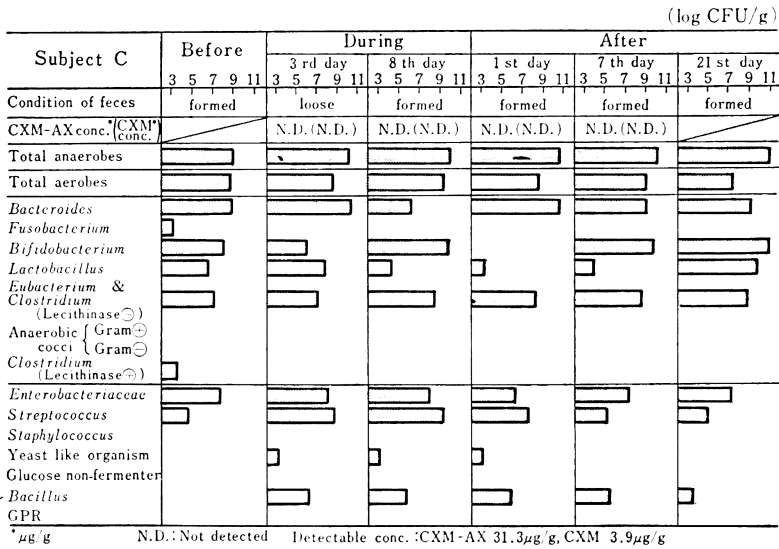
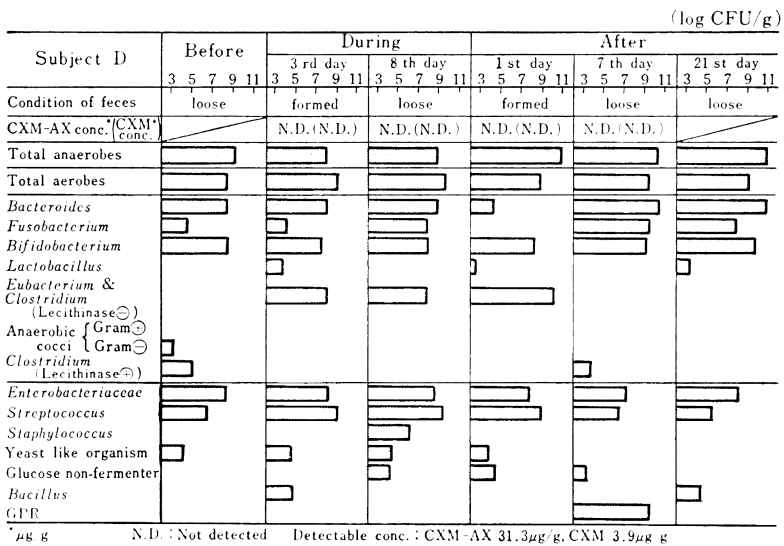


Fig. 7 Effect of CXM-AX on fecal flora in a healthy volunteer



71340 に回復した。

志願者 B, C では服薬により *E. coli* から *Enterobacter cloacae* に菌交代し, 服薬中止により *E. coli* が再出現したが, 生物型は服薬前の *E. coli* と異なり (志願者 B: *E. coli* 生物型 75300 → *E. coli* 生物型 71100, 75340, 75340, 75340; 志願者 C: *E. coli* 生物型 71340 → *E. coli* 生物型 75340, 75340), 完全に服薬前の細菌叢に回復したと判定するには困難である。

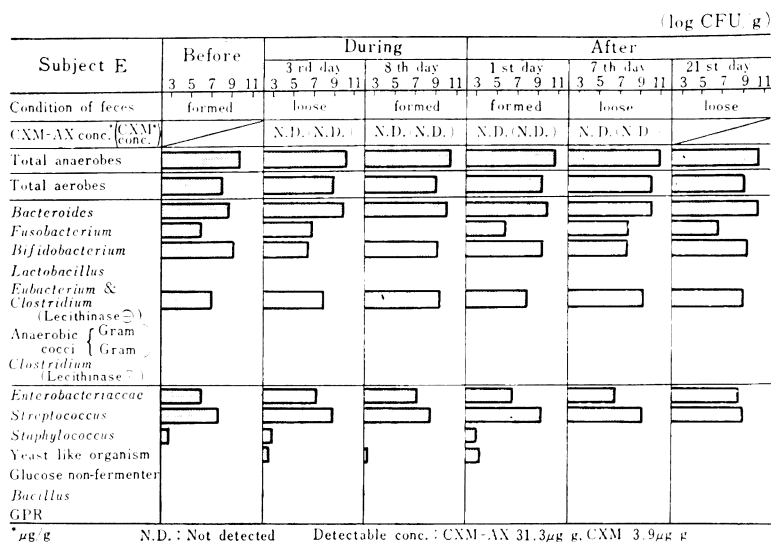
志願者 D, E では服薬前の糞便は *Klebsiella pneumoniae* が最優勢菌種であったが, 服薬により *E. coli* に菌

交代し, 中止後 21 日目においても *E. coli* が最優勢菌種で *K. pneumoniae* は回復していない。

(3) *C. difficile* と毒素の検出

CXM-AX 服用後の *C. difficile* と毒素の検出は Table 7 に示した。志願者 B, D, E では服薬中および中止後に一過性に *C. difficile* と少量の毒素が検出された。*C. difficile* および毒素の検出と下痢には特別な関係は認められなかった。*C. difficile* が検出された志願者 B, D, E の便性状は Fig. 5, 7, 8 にみられる如く, 志願者 D, E では無形便であったが, 志願者 B では有形便であった。

Fig. 8 Effect of CXM-AX on fecal flora in a healthy volunteer

Table 6 Changing patterns of predominant *Enterobacteriaceae* in feces after orally administered CXM-AX (250mg×3/day, 46 times)

Medication Subject	Before	During		After		
		3rd	8th	1st	7th	21st
A	<i>E. coli</i> 71340*	<i>E. coli</i> 71340	<i>S. liquefaciens</i> 64361	<i>S. liquefaciens</i> 64361	<i>E. coli</i> 41740	<i>E. coli</i> 71340
B	<i>E. coli</i> 75300	<i>E. cloacae</i> 64361	<i>E. cloacae</i> 64161	<i>E. coli</i> 71100 75340	<i>E. coli</i> 75340	<i>E. coli</i> 75340
C	<i>E. coli</i> 71340	<i>E. cloacae</i> 64361	<i>E. cloacae</i> 64361	<i>E. coli</i> 75340	<i>E. coli</i> ?	<i>E. coli</i> 75340
D	<i>K. pneumoniae</i> 64740 70763	<i>C. amaloniticus</i> 65341	<i>E. coli</i> 75340	<i>E. coli</i> 75350	<i>E. coli</i> 75340	<i>E. coli</i> 75350
E	<i>K. pneumoniae</i> 70763	<i>K. pneumoniae</i> 70763 <i>E. coli</i> 71350	<i>E. coli</i> 75340	<i>E. coli</i> 71340	Unidentified species	<i>E. coli</i> 71340 71740

* Biotype

しかし、*C. difficile* が検出されなかった志願者Cでも無形便がみとめられ、さらに志願者A、Dでは服薬前の糞便でも無形便であり、とくに志願者Aでは水様便であった。したがって、無形便から*C. difficile* が検出された志願者D、Eは*C. difficile* が軟便の原因と推定することは困難である。しかし、*C. difficile* が検出された前後の糞便が無形便であることは、*C. difficile* の関与を全く否定

することもできない。

(4) 糞便中の CXM-AX 濃度

志願者5名(A, B, C, D, E)の糞便中の CXM-AX 濃度を測定した成績は Fig. 4~8 に示す如く、すべて検出限界濃度以下であった。

(5) *C. difficile* 保菌者での CXM-AX 服用による *C. difficile* の異常増殖

Table 7 Detection of *C. difficile* in fecal contents of healthy volunteers

Subject	Medication Organism	Before	During		After		
			3 rd	8 th	1 st	7 th	21st
A	<i>C. difficile</i> <i>C. difficile</i> D-1 toxin	—	—	—	—	—	—
B	<i>C. difficile</i> <i>C. difficile</i> D-1 toxin	—	—	—	10 ⁵ 100 ng/ml	—	—
C	<i>C. difficile</i> <i>C. difficile</i> D-1 toxin	—	—	—	—	—	—
D	<i>C. difficile</i> <i>C. difficile</i> D-1 toxin	—	—	10 ⁵ <100 ng/ml	10 ⁵ <26 ng/ml	—	—
E	<i>C. difficile</i> <i>C. difficile</i> D-1 toxin	—	10 ⁵ <26 ng/ml	10 ⁵ 620 ng/ml	10 ⁵ <26 ng/ml	—	—

Table 8 Effect of CXM-AX on fecal flora in a healthy volunteer (53 years)
(1500 mg/day for 6 days)

Medication Organism	Before	During	After	
		6 th day	2 nd day	10 th day
Total	10	9.0	10	10
Total facultative and aerobic	7.0	7.0	7.9	7.0
<i>E. coli</i>	6.6	4.5	6.3	6.3
<i>Enterobacteriaceae</i>	5.0	4.0	<4.0	6.0
<i>Pseudomonas</i>	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0
<i>Streptococcus</i>	6.8	7.0	7.8	6.5
<i>Staphylococcus</i>	5.0	<3.0	4.5	4.5
<i>Bacillus</i>	4.2	6.6	4.0	3.5
<i>Candida</i>	<3.0	<3.0	3.0	<3.0
Total anaerobic	11	9.5	10	11
<i>Bacteroides</i>	11	10.5	8.5	11
<i>Fusobacterium</i>	5.0	6.0	7.0	5.7
<i>V. parvula</i>	6.0	5.5	5.0	5.0
<i>Eubacterium</i>	8.0	5.5	6.5	7.0
<i>Clostridium</i>	5.0	4.0	5.0	5.5
<i>Bifidobacterium</i>	9.7	8.7	8.7	8.7
<i>Lactobacillus</i>	6.0	8.0	6.0	6.0
Gram positive cocci	7.0	<5.0	6.0	7.0
<i>C. difficile</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0

Viable cell counts (log CFU/g)

C. difficile の少数を常時保菌していることが明らかな健康男性志願者1名に CXM-AX を1日 1500 mg, 6日間連続服用させ、糞便内細菌叢の変動と *C. difficile* および毒素の証明を検討した成績を Table 8, Fig. 9 に示した。

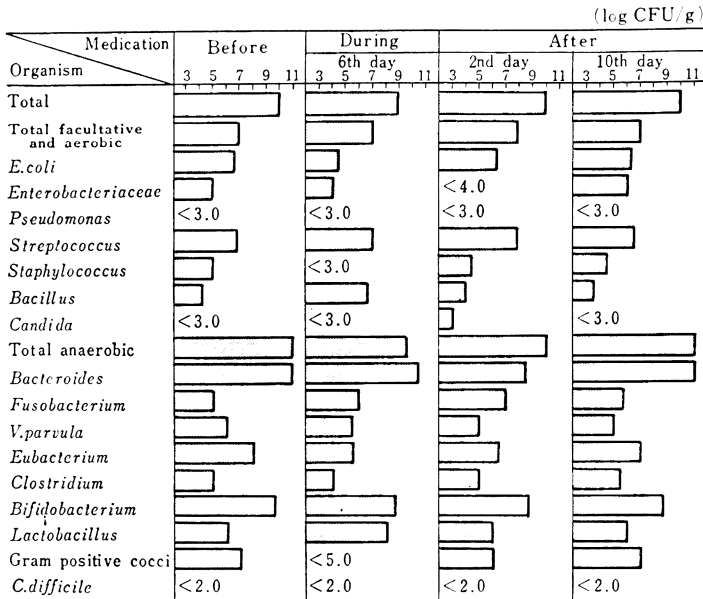
糞便内細菌叢の変動は上記の5名の志願者と同様に顕著でなかった。また、*C. difficile* と毒素は全経過を通じ

て全く陰性で、*C. difficile* の異常増殖はみとめられなかった。

III. 考 察

腸管内細菌叢に対する抗菌剤の投与の影響は、抗菌剤の投与方法(経口、注射)、注射剤では胆汁排泄量、腸管内での吸収、安定性および常在菌群に対する抗菌活性などにより異なると考えられる。CXM-AX は経口セフェム

Fig. 9 Effect of CXM-AX on fecal flora in a healthy volunteer
(53 years, 1,500 mg/day × 6 days)



剤で、それ自体には抗菌作用はないが、腸管壁内で脱エステル化されて Cefuroxime として吸収され、抗菌作用を発揮する。

CXM はグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に広く強い抗菌力を有しているが、*Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては抗菌力が弱い。一方、嫌気性菌に対しては β -lactamase 産生の *Bacteroides fragilis* group 以外の菌に強い抗菌力を有している¹⁾。

CXM-AX 服用の健康男性志願者の糞便内細菌叢の変動は CXM の *in vitro* の抗菌力をよく反映した。*Bacteroides* の変動は比較的少なく、また *Enterobacteriaceae* の変動も比較的少なかったが、*Enterococcus faecalis* (*Streptococcus faecalis*), *Bacillus*, 酵母様真菌が一過性に増加したが、薬剤投与を中止すると速やかに正常細菌叢に回復することがみとめられた。*Fusobacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* も薬剤服用で一過性に菌数の減少がみとめられたが、薬剤服用を中止すると速やかに正常細菌叢に回復することが示唆された。このように CXM-AX 服用による糞便内正常細菌叢の変動が最小限に留まった理由は、同時に検査した糞便内薬剤濃度が 5 名中全例が検出限界量以下にまで低下していたことが考えられる。大腸内での CXM-AX は *Bacteroidaceae* の産生する β -lactamase により分解されたものと考えられる。CXM は *Bacteroides* の β -lactamase により容易

に加水分解を受けることは明らかである^{8,9)}。CXM-AX は小腸内で脱エステル化されて CXM として吸収されることが考えられるが、*Bacteroides* は小腸には常在せず、小腸上部では分解を受けることなく吸収されるものと推察される¹⁰⁾。

近年、抗菌剤性下痢の原因菌として *C. difficile* が注目されているが²⁾、今回の実験では 5 名中 3 名から一過性に *C. difficile* が検出されたが、いずれも下痢症状はなく、他剤の成績と同様で特に問題視する必要はないと考える。即ちほとんどの薬剤投与で *C. difficile* の一過性の増加がみられるからである^{2,9)}。しかし、他剤と同様に強い抗菌力、広い抗菌スペクトラムを有する抗菌剤投与では抗菌剤性下痢には注意すべきものであろう。

文 献

- 1) Cefuroxime axetil: 第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I. Cefuroxime axetil (SN 407), 大阪, 1985
- 2) 上野一恵, 小林とよ子, 渡辺邦友: 薬剤性腸炎: 細菌学的立場から. 臨床成人病, 14: 1039~1049, 1984
- 3) 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: その診断法を中心にして. けんさ, 14: 3~19, 1984
- 4) 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
- 5) HOLDEMAN, L. V., E. P. Cato and W. E. C. Moore.: Anaerobe laboratory manual, 4th ed.,

- Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, 1977
- 6) KRIEG, N. R. and J. G. Hoet 編: Bergey's manual of Systematic Bacteriology Vol. 1, Williams & Wilkins, Baltimore, 1985
- 7) BUCHANAN, R. E. and N. E. Gibbons 編.: Bergey's manual of Determinative Bacteriology, 8 ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1974
- 8) MASAZO TAJIMA, KAKUYO SAWA, KUNITOMO WATANABE and KAZUE UENO.: The β -lactamases of Genus Bacteroides J. Antibiotics, 36 : 423~428, 1983
- 9) 上野一恵: 嫌気性菌感染症。臨床科学, 22 : 322~333, 1986
- 10) 沢 赫代, 小林とよ子, 神野英毅, 渡辺邦友, 上野一恵, 中島光好: Cefixime(CFIX) の健康人の腸内細菌叢に対する影響。Chemotherapy 33 (S-6) : 169~180, 1986

THE EFFECTS OF CEFUROXIME AXETIL ON BACTERIAL NORMAL FLORA IN THE INTESTINE OF HEALTHY MALE VOLUNTEERS AND MICE

KAKUYO SAWA, HARUKI SAWAMURA, KAZUKIYO YAMAOKA, KAZUO SEKIGUCHI,
TOYOKO KOBAYASHI, KUNITOMO WATANABE and KAZUE UENO
Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University, School of Medicine

We investigated the effects of cefuroxime axetil (CXM-AX) on bacterial normal flora in the intestine of 5 healthy male volunteers given the drug in the oral doses of 250 mg three times daily for 16 consecutive days. Some species of anaerobic bacteria decreased, and *Enterococcus faecalis* and *Bacillus* increased, however these changes returned to normal soon after the end of the dosing period.

No diarrhea occurred in any of the 5 volunteers given the drug orally. However, a small number of *Clostridium difficile* were detected in 3 volunteers either during or at the end of the dosing period.