

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 共存下における *Haemophilus influenzae* に対するメトキシイミノ型経口セフェム剤の抗菌作用

山田 俊彦

山梨医科大学, 微生物学講座\*

横田 好子<sup>1)</sup>・池田 文昭<sup>1)</sup>・峯 靖弘<sup>1)</sup>・北田 孝秀<sup>2)</sup>

藤沢薬品開発研究所<sup>1)</sup>, 医薬事業本部<sup>2)</sup>

(平成3年5月7日受付・平成3年7月23日受理)

*Haemophilus influenzae* に対する各種経口セフェム剤の抗菌作用が  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* が共存した場合, どのような影響を受けるかを検討した。Amoxicillin (AMPC) 耐性株を含む *H. influenzae* 120株に対する各薬剤の MIC<sub>80</sub> が cefixime (CFIX); 0.05  $\mu$ g/ml, ceftoram (CFTM); 0.05  $\mu$ g/ml, cefpodoxime (CPDX); 0.1  $\mu$ g/ml, cefuroxime (CXM); 1.56  $\mu$ g/ml および cefotiam (CTM); 1.56  $\mu$ g/ml であるのに対し, *M. (B.) catarrhalis* 40株に対してはそれぞれ 0.39, 1.56, 1.56, 3.13 および 1.56  $\mu$ g/ml であった。寒天重層平板法 [*M. (B.) catarrhalis* (下層), *H. influenzae* (上層)] の *H. influenzae* に対するディスク感受性を *H. influenzae* 単独の場合と比較した結果, *M. (B.) catarrhalis* の共存によって最も感受性が低下する薬剤は CXM で, 最も影響を受けにくい薬剤は CFIX であった。また, *M. (B.) catarrhalis* および *H. influenzae* の混合培養液中でも CFIX は分解されにくく最も安定であった。すなわち, 寒天重層平板法によるディスク阻止円の縮小は抗菌活性と培養液中での薬剤の安定性の成績を反映した結果であった。

**Key words:** *M. (B.) catarrhalis*, *H. influenzae*, 寒天重層平板法, 抗菌作用, cefixime

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の急増の直接的原因については不明であるが, 臨床材料から分離される *M. (B.) catarrhalis* の 80% 以上は  $\beta$ -ラクタマーゼを産生する<sup>1-3)</sup>。本菌の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼは ampicillin, amoxicillin (AMPC), carbenicillin および methicillin 等のペニシリン類や cefaclor を高率に加水分解する特異な酵素で, 等電点電気泳動のプロフィールから BRO-1 ないしは BRO-2 に分類されているが, その由来が染色体性<sup>4,5)</sup>かプラスミド性<sup>6-9)</sup>かはそれぞれを示唆する報告があり, 正確なところは明らかではない。また *Moraxella* 属の数菌種でも同様の  $\beta$ -ラクタマーゼが見出されている<sup>9)</sup>。我々は前報において *Streptococcus pneumoniae* と *M. (B.) catarrhalis* の混合培養系において AMPC の *S. pneumoniae* に対する抗菌活性が著しく低下することを報告した<sup>10)</sup>。本報では  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *Haemophilus influenzae* に強い抗菌作用を有する経口セフェム剤の中, cefixime, ceftoram-pivoxil および cefpodoxime proxetil が, *M. (B.) catarrhalis* が共存し

た場合, *H. influenzae* に対する抗菌作用がどのような影響を受けるかを検討した。

## I. 実験材料および方法

### 1. 菌株

1987~1989年に臨床材料から分離された *H. influenzae* および *M. (B.) catarrhalis* を用いた。 $\beta$ -ラクタマーゼの産生の有無は chromogenic nitrocefin を基質として判定した。

### 2. 薬剤および試薬

抗菌剤として amoxicillin (AMPC, 藤沢薬品), cefixime (CFIX, 藤沢薬品), ceftoram および cefpodoxime (CFTM および CPDX, 藤沢薬品, 開発研究所にて合成), cefuroxime (CXM, 日本グラクソ) および cefotiam (CTM, 武田薬品) を用いた。

Bacitracin (BC, Sigma Chemical Company), hemin (Sigma) および  $\beta$ -nicotinamide adenine dinucleotide (NAD, Sigma) は *H. influenzae* の選択増菌培地に添加した。

\* 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1110

また感受性は1濃度法で実施し、30 µg含有の昭和ディスク(昭和薬品)を用い判定した。

### 3. MICの測定

日本化学療法学会標準法に従い寒天平板希釈法を用いた。すなわち、*M. (B.) catarrhalis*はMueller Hinton Broth (MHB) で一夜培養した菌液の100倍希釈液をMH Agar (MHA) 上に接種し、37°C 18時間培養した。*H. influenzae*は5% フィルデス加 Trypticase soy broth (TSB) で37°C、20時間10% CO<sub>2</sub> 下で前培養した菌液の100倍希釈液をhemin (10 µg/ml) およびNAD (10 µg/ml) 加MHA上に接種し、37°C 18時間、10% CO<sub>2</sub> 培養した。

### 4. 寒天重層平板法によるディスク感受性

β-ラクタマーゼ非産生および産生 *H. influenzae* 各20株、およびβ-ラクタマーゼ産生 *M. (B.) catarrhalis* No.6017を用いた。*M. (B.) catarrhalis*を10<sup>7</sup> cfu/mlとなるよう接種したMHA 5mlをシャーレに分注し固め、6時間前培養した。この培地上にhemin およびNAD加Brain Heart Infusion Agar (BHIA) の5mlを重層し表面を乾燥した。*H. influenzae*のMcFaland 0.5に調整した菌液0.1mlを滴下し、コンラージ棒で表面塗抹した後、昭和ディスクをのせ、37°C 18時間、10% CO<sub>2</sub> 下で培養した。Controlとして *M. (B.) catarrhalis*を下層に含まない *H. influenzae* 単独の寒天重層平板法についても実施し阻止円を測定した。ディスク感受性は以下のごとく昭和ディスクの判定基準に従い、+, #, #に区分した。

AMPC; 9~14 mm: -, 15~24 mm: +, 25~34 mm: #, ≥35 mm: #, CFIX; 9~10 mm: -, 11~15 mm: +, 16~22 mm: #, ≥23 mm: #, CFTM; 9~10 mm: -, 11~15 mm: +, 16~21 mm: #, ≥22 mm: #, CPDX; ≤9: -, 10~15 mm: +, 16~22 mm: #, ≥23 mm: #, CXM; ≤8: -, 9~14 mm: +, 15~21 mm: #, ≥22 mm: #, CTM; ≤8: -, 9~13 mm: +, 14~20 mm: #, ≥21 mm: #。

### 5. 培養液中での薬剤の安定性

β-ラクタマーゼ産生 *H. influenzae* No.9001 および *M. (B.) catarrhalis* No.6017の一夜培養菌をhemin およびNAD加MHBに10<sup>8</sup> cfu/mlになるように懸濁し、薬剤の100 µg/ml (final conc.) を添加し、37°C、3時間静置した。反応液に等量のエタノールを加え反応を阻止した後、遠心上清液を *Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌としてbioassayし、培養液中の薬剤の残存活性を測定した。0時点の活性を100として相対活性値を求めた。

### 6. 殺菌作用

β-ラクタマーゼ非産生 *H. influenzae* No.7015 (5.0×10<sup>8</sup> cfu/ml) および *M. (B.) catarrhalis* No.6017 (1.0×10<sup>8</sup> cfu/ml) を用いた。hemin およびNAD加MHBを用い、*H. influenzae*に対して1 MIC および10 MICとなる濃度の薬剤を菌液に加え、10% CO<sub>2</sub> 下で静置培養した。生菌数の測定には薬剤に対する感受性の差を利用し、*H. influenzae*の測定にはBC (12.5 µg/ml)、hemin およびNAD加BHIA plateを、*M. (B.) catarrhalis*の測定にはAMPC (1 µg/ml) 加MHA plateを選択培地として用いた。すなわち経時的にサンプリングした培養液の希釈菌液0.1 mlを上記培地上にコンラージ棒で表面塗抹し、37°C、24時間、10% CO<sub>2</sub> 下で培養後、生菌数を測定した。

## II. 結 果

### 1. *M. (B.) catarrhalis* および *H. influenzae* の薬剤感受性

臨床分離の *M. (B.) catarrhalis* 40株について薬剤感受性を測定した (Fig. 1)。このうちβ-ラクタマーゼ産生株は29株を含む。*M. (B.) catarrhalis*はCFIXに対し最も感受性が高かったが、他の薬剤に対してはいずれも近似の感受性分布を示した。本菌に対するそれぞれの薬剤のMIC<sub>50</sub>はCFIX: 0.39 µg/ml, CFTM: 1.56 µg/ml, CPDX: 1.56 µg/ml, CXM: 3.13 µg/ml, CTM: 1.56 µg/mlであった。

*H. influenzae* 120株の薬剤感受性をFig. 2に示す。CFIX, CFTM およびCPDXに対し感受性が高く、これらの菌に対する上記薬剤のMIC<sub>50</sub>はそれぞれ0.05, 0.05, および0.1 µg/mlであった。しかし、CTM (1.56 µg/ml) およびCXM (1.56 µg/ml) は上記3剤より抗菌活性は低かった。なおβ-ラクタマーゼ産生株は62株に認められた。

### 2. *M. (B.) catarrhalis* 共存下における *H. influenzae* のディスク感受性

寒天重層平板法を用いβ-ラクタマーゼ非産生および産生 *H. influenzae* の各20株について *M. (B.) catarrhalis* No.6017が下層に共存した時の *H. influenzae* に対するディスク阻止円を、*M. (B.) catarrhalis* 非共存時の成績と比較した (Fig. 3)。

β-ラクタマーゼ非産生 *H. influenzae* 単独はいずれの薬剤に対しても#の感受性を示したが、*M. (B.) catarrhalis* の共存下ではCFIXを除く他の薬剤に対する感受性がそれぞれに低下した。すなわち、AMPC およびCXM に対して95% および60%の株が+以下の感受性に低下し、CFTM, CPDX および

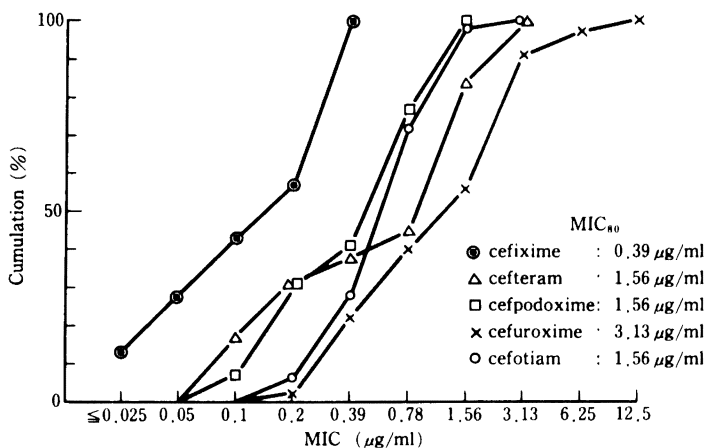


Fig. 1. Susceptibility of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (40 strains) to cefixime, ceferam, cefpodoxime, cefuroxime and cefotiam.

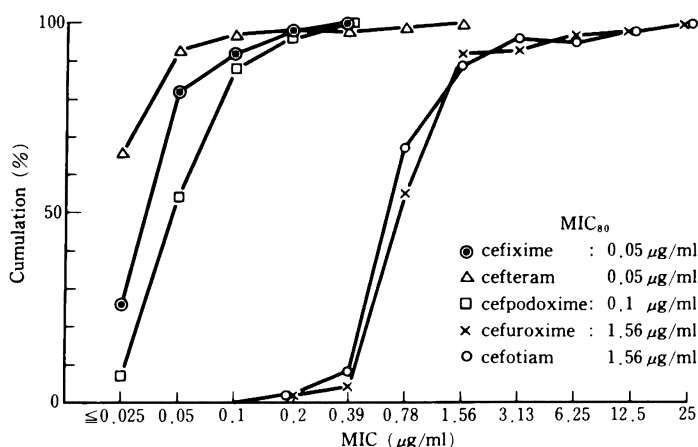


Fig. 2. Susceptibility of *Haemophilus influenzae* (120 strains) to cefixime, ceferam, cefpodoxime, cefuroxime and cefotiam.

CTM に対してはそれぞれ 30%, 100% および 95% の株が  $\#$  の感受性に低下した。一方, CFIX に対しては *M. (B.) catarrhalis* が共存しても全株が  $\#$  の感受性が維持された。

一方,  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *H. influenzae* は AMPC に対しすでに 40% の株が  $\text{—}$  で, 60% の株が  $\#$  以下となった。これに対し他の薬剤に対してはすべての株が  $\#$  の感受性を維持していた。しかし  $\beta$ -ラクタマーゼ産生の *M. (B.) catarrhalis* 共存下では CFIX に対しては 10% の株が  $\#$ , CFTM には 75% の株が  $\#$  以下, さらに CFPD, CXM および CTM に

は 100% の株がそれぞれに  $\#$  以下の感受性に低下した。すなわち, *M. (B.) catarrhalis* が関与すると  $\beta$ -ラクタマーゼ非産生 *H. influenzae* の場合と同様に感受性の低下が認められた。

3.  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *H. influenzae* および *M. (B.) catarrhalis* の培養液中における薬剤の安定性  
3 時間反応後の薬剤の残存活性 (%) を Fig. 4 に示す。

*H. influenzae* 単独培養液中の残存活性は CFIX: 92%, CFTM: 88%, CPDX: 93%, CXM: 79% および CTM: 50% であるのに対し *M. (B.) catarrhalis* 単独

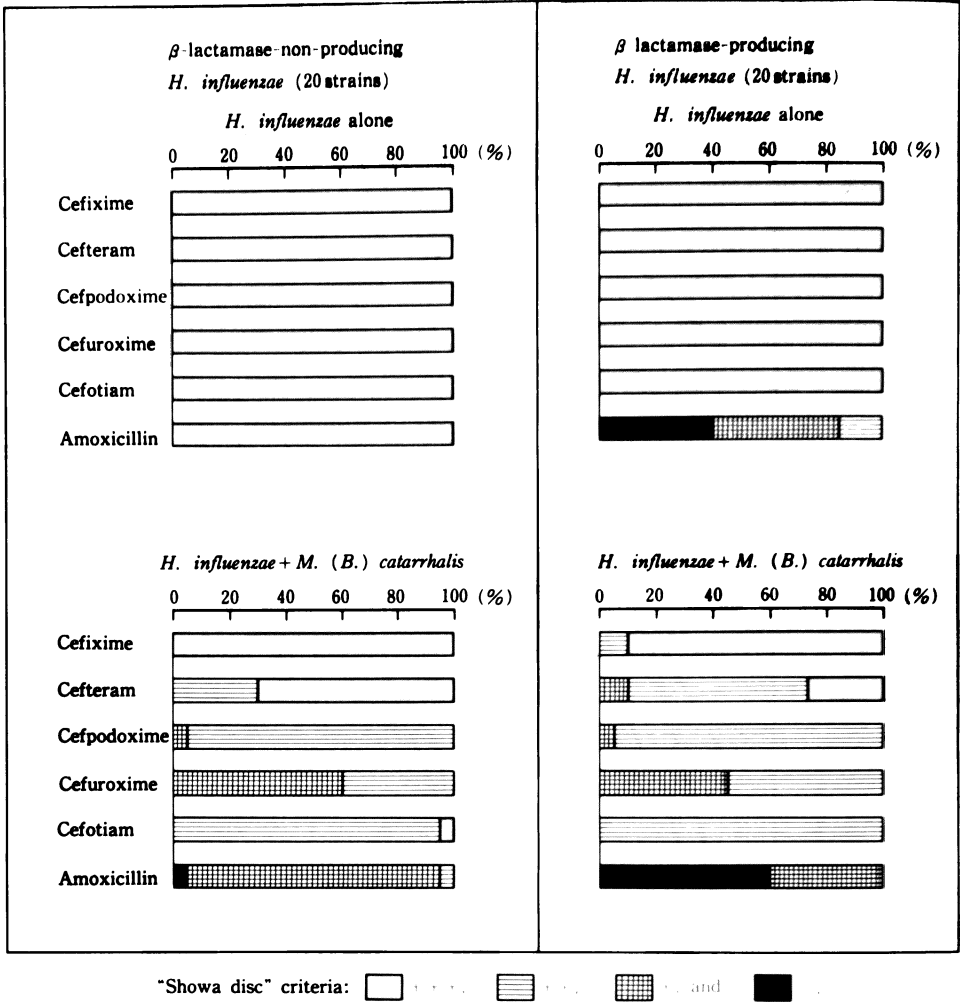


Fig. 3. Disc susceptibility of clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the presence of  $\beta$ -lactamase-producing *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* No.6017.

培養液中ではそれぞれ 80 %, 36 %, 50 %, 46 % および 78 % であった。また両菌の混合培養液中ではいずれかの残存活性の低い値と近似した (CFIX: 73 %, CFTM: 31 %, CPDX: 48 %, CXM: 47 %, CTM: 45 %)。

4.  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *M. (B.) catarrhalis* 共存下での *H. influenzae* に対する殺菌作用

*H. influenzae* に強い抗菌活性を持つ CFIX および CFTM について AMPC を対照として *H. influenzae* 単独培養時と比較した (Fig. 5)。

AMPC, CFIX および CFTM は *H. influenzae* 単独に対し 1 MIC で顕著な殺菌作用を示した。一方, *M. (B.) catarrhalis* が共存した場合には *H.*

*influenzae* に対するこれら薬剤の殺菌作用は低下した。すなわち AMPC は *M. (B.) catarrhalis* が共存することにより 10 MIC の添加にもかかわらず *H. influenzae* をまったく殺菌することはできなかった。CFIX および CFTM では 1 MIC で殺菌作用の抑制が認められたが, 10 MIC (0.5  $\mu$ g/ml) で殺菌作用を示した。

III. 考 察

最近の報告では呼吸器感染から分離される *H. influenzae* の約 20 % は  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株であることが報告されている<sup>3,11)</sup>。本菌の  $\beta$ -ラクタマーゼはプラスミド支配の TEM 型酵素で, ABPC および AMPC に高度耐性を示す<sup>12,13)</sup>。 *H. influenzae* の中で

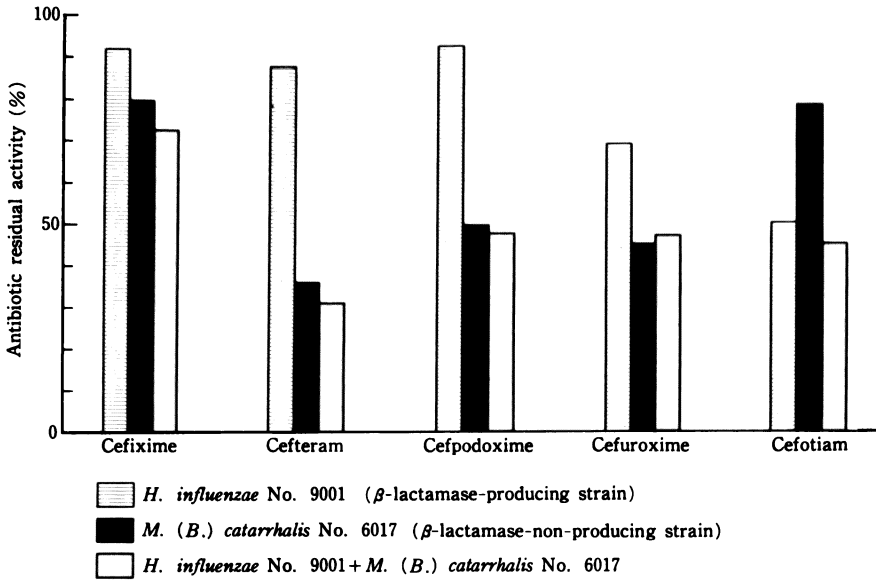
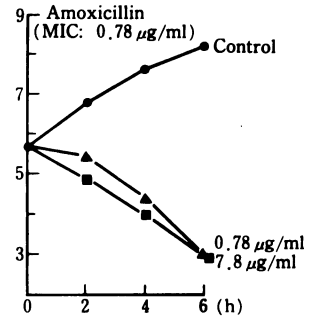
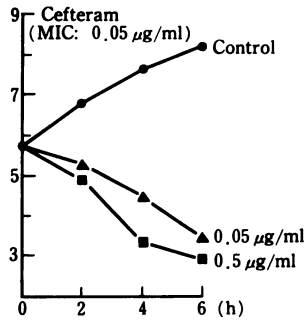
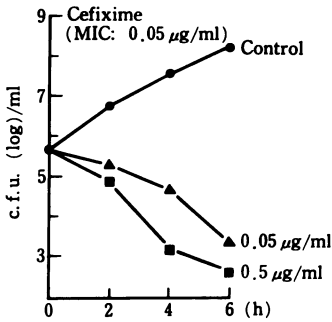


Fig. 4. Stability of cefixime, ceftoram, cefpodoxime, cefuroxime and cefotiam in a culture medium of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* alone or in combination.

#### *H. influenzae*



#### *H. influenzae* + *M. (B.) catarrhalis*

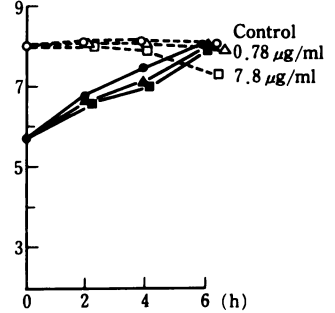
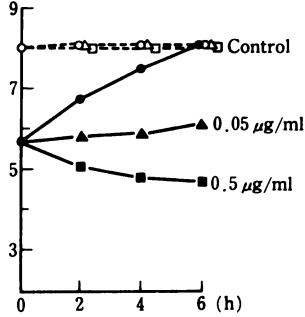
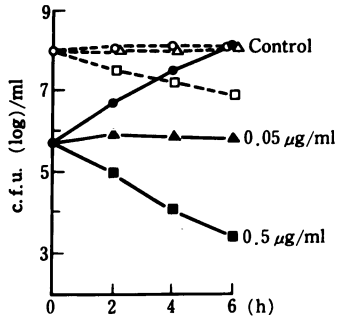


Fig. 5. Bactericidal activity of cefixime, ceftoram and amoxicillin against *Haemophilus influenzae* in the presence of *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. —; *Haemophilus influenzae* No.7015 ( $\beta$ -lactamase non-producing strain), .....; *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* No.6017 ( $\beta$ -lactamase producing strain).

も特に type b は侵襲性の病原性を有し、小児の髄膜炎等を惹起することで知られているが、type b の中に  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株が 30～40% を占め、non-type b (約 20%) より多いという注目すべき報告もある<sup>11,14)</sup>。一方、最近開発された経口セフェム剤、CFIX<sup>14,15)</sup>はじめ CFTM-PX<sup>16)</sup>および CPDX-PR<sup>17)</sup>は AMPC 耐性の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *H. influenzae* に対し強い抗菌活性を有する。なかでも CFIX および CFTM-PX の抗菌力は臨床分離の *H. influenzae* に対し MIC<sub>80</sub> が共に 0.05  $\mu$ g/ml と強く、*H. influenzae* の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼに対してもきわめて安定であることが証明されているが、本実験結果も同様であった。

我々は前報において  $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *M. (B.) catarrhalis* の共存が、*S. pneumoniae* および *Streptococcus pyogenes* に対する薬剤の治療効果を妨害する可能性を *in vitro* で証明した<sup>10)</sup>。

*H. influenzae* による慢性呼吸器感染の症例においても *M. (B.) catarrhalis* との混合検出例が多く、*H. influenzae* が感受性を示す ABPC、AMPC および CCL の治療に難治する症例が経験されている<sup>18-21)</sup>。本報では  $\beta$ -ラクタマーゼに安定とされる経口セフェム剤の抗菌作用が *M. (B.) catarrhalis* の共存によってどのような影響を受けるかを検討した。その結果、*M. (B.) catarrhalis* 共存時には  $\beta$ -ラクタマーゼ産生および非産生 *H. influenzae* のディスク感受性は薬剤によって程度に差はあるものの低下することが寒天重層平板法によって確認された。この薬剤感受性の低下は培養液中における薬剤の安定性をよく反映していた。すなわち、*M. (B.) catarrhalis* の培養液中で比較的安定な CFIX は *M. (B.) catarrhalis* 共存による *H. influenzae* のディスク感受性の低下は極少であったが、*M. (B.) catarrhalis* の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼに比較的不安定であった CFTM、CPDX および CXM はディスク阻止円の縮小が認められた。また CTM は *M. (B.) catarrhalis* の培養液中では CFIX と同様に安定であったが、*H. influenzae* の培養液中では不安定な上、両菌に対する抗菌活性が弱いことがディスク感受性の低下に反映したものと思われる。さらに *H. influenzae* に対する殺菌作用におよぼす *M. (B.) catarrhalis* の共存の影響を AMPC、CFIX および CFTM について検討した結果、AMPC の殺菌作用が著しく低下したのに対し、CFIX および CFTM は比較的安定していた。しかし、1 MIC レベルの低濃度では *M. (B.) catarrhalis* の共存によって殺菌作用の低下が観察された。

近年、*M. (B.) catarrhalis* は呼吸器感染症の起因菌として認識されている。さらに臨床分離の大部分の株が  $\beta$ -ラクタマーゼを産生することから *M. (B.) catarrhalis* が混在する感染症の治療には、従来の感染起因菌に対する抗菌作用に加えて *M. (B.) catarrhalis* の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼに安定で、かつ本菌に対しても抗菌作用の強い薬剤の選択が考慮されるべきであろう。このような条件を満たしうる薬剤の選択法として寒天重層平板法を用いたディスク感受性試験は簡便な方法であり、臨床医に対し迅速で有用な情報の提供ができるものと考えている。

稿を終えるにあたり本実験に協力いただいた横谷悦子および寺谷紀子の両氏に感謝します。

#### 文 献

- 1) 永武 毅, 力富直人, 田尾 操, 渡辺貴和雄, ムバキ・ンアラ, 松本慶蔵: 最近問題の呼吸器感染症の化学療法, a. ブランハメラ・カタラーリス. 日本臨床 45: 604～610, 1987
- 2) 小林武弘, 稲垣光昭, 馬場駿吉: ブランハメラ・カタラーリス, 耳鼻咽喉科感染症. 化学療法の領域 7: 719～725, 1991
- 3) Jourgensen J H, Doern G V, Louise A M, Howell A W, Redding J S: Antimicrobial Resistance among Respiratory Isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, and *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 34: 2075～2080, 1990
- 4) Wallace R J, Nash D R, Steingrube V A: Antibiotic Susceptibilities and Drug Resistance in *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. *American J. Med.* 88: 5 A-46 S～50 S, 1990
- 5) Wallace R J, Steingrube V A, Nash, D R, Hollis D G, Flangan C, Brown B A, Labid A, Weaver R E: BRO  $\beta$ -lactamases of *Branhamella catarrhalis* and *Moraxella subgenus Moraxella*, Including Evidence for Chromosomal  $\beta$ -lactamase Transfer by Conjugation in *M. catarrhalis*, *M. nonliquefaciens*, and *M. lacunata*. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 33: 1845～1854, 1989
- 6) Eliasson I, Kamme C: Characterization of the plasmid-mediated Beta-lactamase in *Branhamella catarrhalis* with Special Reference to Substrate Affinity. *J. Antimicrobial Chemother.* 15: 139～140, 1985
- 7) Stobbering E E, Davies B I, Boven C P A: *Branhamella catarrhalis*: Antibiotic sensitivities and  $\beta$ -lactamases. *J. Antimicrobial Chemother.* 13: 55～64, 1984
- 8) Kamme C, Eliasson I, Knutson B K, Vang M: Plasmid-Mediated  $\beta$ -lactamase in *Branhamella catarrhalis*. *Drugs* 31 (Sup 3), 55～63, 1986

- 9) Philippon A, Riou J Y, Guibourdenche M, Sotolongo F: Detection, Distribution and Inhibition of *Branhamella catarrhalis*  $\beta$ -lactamases. *Drugs* 31 (Sup 3), 64 ~ 69, 1986
- 10) 山田俊彦, 横田好子, 池田文昭, 峯 肇弘, 北田孝秀: *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 共存下における *Streptococcus pneumoniae* および *Streptococcus pyogenes* に対する cefixime の抗菌作用. *Chemotherapy* 39: 643 ~ 650, 1991
- 11) Doern G V, Jorgensen J H, Thornsberry C, Preston D A, Tubert T, Redding J S, Maher L A: National Collaborative Study of The Prevalence of Antimicrobial Resistance among Clinical Isolates of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 32: 180 ~ 185, 1988
- 12) Mendelman P M, Chaffin D O, Stull T L, Rubens C E, Mack K D, Smith A L: Characterization of Non- $\beta$ -lactamase-mediated Ampicillin Resistance in *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 26: 235 ~ 244, 1984
- 13) Daum R S, Murphey-Corb M, Shapira E, Dipp S: Epidemiology of Rob  $\beta$ -lactamase among Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* Isolates in the United States. *J. Inf. Dis.* 157: 450 ~ 455, 1988
- 14) Mortensen J E, Himes S L: Comparative *In Vitro* Activity of Cefixime against *Haemophilus influenzae* Isolates, Including Ampicillin-Resistant, from Pediatric Patients. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 34: 1456 ~ 1458, 1990
- 15) 西野武士, 尾花芳樹, 後藤季美, 岡安朋子, 谷野輝雄: Cefixime (CFIX) に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 33 S-6: 75 ~ 96, 1985
- 16) 横田 健, 鈴木映子, 新井京子, 加藤尚代: 新経口用 Cephem T-2588: その抗菌力,  $\beta$ -lactamase に対する安定性, 作用点 PBP への結合親和性, および血清補体とマクロファージとの協力的殺菌作用. *Chemotherapy* 34 S-2: 24 ~ 33, 1986
- 17) 小栗豊子, 林 康之: 臨床分離株に対する CS-807 の抗菌力について. *Chemotherapy* 36 S-1: 27 ~ 42, 1988
- 18) 永武 毅, 松本慶蔵, 力常直人, 渡辺貴和雄: プランハメラ感染症—呼吸器感染症における  $\beta$ -lactamase 産生菌の急増とその臨床像—. *医学のあゆみ* 131: 823 ~ 826, 1984
- 19) 永武 毅: プランハメラ・カタラーリス (*Branhamella catarrhalis*) による各種呼吸器感染症—病態と起炎性に関する臨床的解析—. *感染症学雑誌* 62: 97 ~ 107, 1988
- 20) Wardle J K: *Branhamella catarrhalis* as an Indirect Pathogen. *Drugs* 31 (Sup. 3), 93 ~ 96, 1986
- 21) Shurin P A, Have G F V: Therapy of Acute Otitis Media Caused by *Branhamella catarrhalis*. Preliminary Report. *Drugs* 31 (Sup. 3), 122 ~ 124, 1986

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFIXIME AGAINST *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* IN THE PRESENCE OF *MORAXELLA (BRANHAMELLA) CATARRHALIS*

Toshihiko Yamada<sup>1)</sup>, Yoshiko Yokota<sup>2)</sup>, Fumiaki Ikeda<sup>2)</sup>,  
Yasuhiro Mine<sup>2)</sup> and Takahide Kitada<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Microbiology, Yamanashi Medical College, Yamanashi, Japan

<sup>2)</sup> Product Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

<sup>3)</sup> Product Planning and Promotion, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

The MIC<sub>80</sub>s of cefixime, ceftoram, cefpodoxime, cefuroxime and cefotiam against of 120 strains of *Haemophilus influenzae* including  $\beta$ -lactamase producing strain were 0.05, 0.05, 0.1, 1.56 and 1.56  $\mu$ g/ml, respectively and against 40 strains *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* of were 0.39, 1.56, 1.56, 3.13 and 1.56  $\mu$ g/ml, respectively. We compared the antibacterial activity of cefixime with that of ceftoram, cefpodoxime, cefuroxime and cefotiam against *H. influenzae* alone and *H. influenzae* in the presence of  $\beta$ -lactamase-producing *M. (B.) catarrhalis*. The inhibition zones of cefuroxime against *H. influenzae* on the basal layer of *M. (B.) catarrhalis* were markedly reduced among these test drugs by agar double-layer method. In contrast, the inhibition zones of cefixime against  $\beta$ -lactamase-producing and non-producing *H. influenzae* in the presence of *M. (B.) catarrhalis* were hardly affected among the test drugs with this method. Cefixime was hardly degraded in a culture broth of  $\beta$ -lactamase-producing *H. influenzae* and *M. (B.) catarrhalis* and was markedly stable. Reduction of disc inhibition zones against *H. influenzae* in the presence of *M. (B.) catarrhalis* was due to the relationship of antibacterial activity and stability to the  $\beta$ -lactamases of the drugs.