

## 臨床材料から分離した各種病原細菌の Ceftezole (CTZ) 感受性について

小酒井 望

順天堂大学医学部臨床病理学教室

小栗 豊子

順天堂大学医学部附属順天堂医院中央臨床検査室

Cephalosporin 剤は抗菌スペクトラムが広いこと、比較的副作用が少ないことなどの理由から、新しい本剤の開発が最近盛んである。Ceftezole (CTZ) もその1つで、毒性が弱く、亜急性、慢性毒性試験で異常所見は認められず、催奇形性もないといわれている。

私どもは最近臨床材料から分離した各種病原細菌に対する CTZ の抗菌力を、既に広く使用されている Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET) と比較したので、その成績を報告する。

## 実験材料および方法

## 1. 供試菌株

順天堂医院中央臨床検査室へ送られた各種臨床材料から分離した下記菌株を供試した。このうち *Haemophilus* 属は1975年前半に分離したもので、他はすべて1974年に分離したものである。

黄色ブドウ球菌 53株、表皮ブドウ球菌 40株、溶血連鎖球菌 27株、腸球菌 78株、*Corynebacterium* (ジフテリア菌は除く) 27株、*Haemophilus* 属 173株、大腸菌 32株、*Klebsiella* 26株、*Enterobacter* 27株、*Serratia* 47株、*Citrobacter* 25株、*Proteus* 属 157株、緑膿菌 160株、計872株である。

## 2. 感受性測定法

日本化学療法学会標準法の改訂案<sup>1)</sup>に準拠した寒天平板希釈法によって MIC を測定した。菌の平板への接種は多目的タイピングアパラーツによって行なった。被検

菌のうち溶血連鎖球菌、腸球菌の場合は、5%ヒツジ脱線維素血液加 Heart Infusion Agar (栄研)、*Haemophilus* 属の場合は、上記を Chocolate Agar としたものを使用した。その他の菌では Heart Infusion Agar (栄研) を使用した。対照菌株として用いた *Staph. aureus* 209 P 株の MIC は、CTZ 0.20  $\mu$ g/ml, CEZ 0.20  $\mu$ g/ml, CET 0.39  $\mu$ g/ml であった。

## 実験結果

## 1. ブドウ球菌

黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌の感受性を Table 1 に示し、CTZ と CEZ, CTZ と CET の MIC の相関を Fig. 1, 2 に示した。

黄色ブドウ球菌では8株 (15.1%)、表皮ブドウ球菌では6株 (15.0%) が Cephalosporin 剤耐性と考えられ、Fig. 1, 2 でみられるように、これら3剤間には交差耐性が認められる。なおこれら3剤の抗菌力は、測定誤差を考慮すれば、ほぼ同程度とみなすことができよう。

## 2. 溶血連鎖球菌

CET との比較しか行なわなかったが、Table 2 に示すように、本菌は両剤にきわめて感性で、MIC 分布の幅も狭い。両剤の抗菌力の差はみられない。

## 3. 腸球菌

腸球菌の CTZ, CET 感受性と両剤の MIC の相関を Table 3, Fig. 3 に示す。両剤の腸球菌に対する抗

Table 1 Sensitivity of genus *Staphylococcus* to CTZ, CEZ and CET

Species	No. of strains	Drug	MIC ( $\mu$ g/ml)														
			0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staph. aureus</i>	53	CTZ				6	23	16				2	4	2			
		CEZ				5	17	23					1	5		2	
		CET				1	26	17	1				1	2	5		
<i>Staph. epidermidis</i>	40	CTZ			4	13	6	6	5				3	3			
		CEZ			1	14	5	6	7	1			1	1	4		
		CET		1	1	8	8	6	9	1		2		1	3		

菌力は、ブドウ球菌、溶血連鎖球菌に対する抗菌力に比べると著しく弱い。CTZ と CET の抗菌力の比較では、MIC がかなりくい違ふ菌株もあるが、大部分の菌株ではほぼ同程度とみてよいであろう。

4. *Corynebacterium*

ジフテリア菌以外の *Corynebacterium* の CTZ, CET 感受性は Table 4 のとおりで、2 株 (7.4%) 以

外は両剤にきわめて感性である。そして両剤の抗菌力には大差はない。

Fig. 2 Correlation of antibacterial activity between CTZ and CET on genus *Staphylococcus*

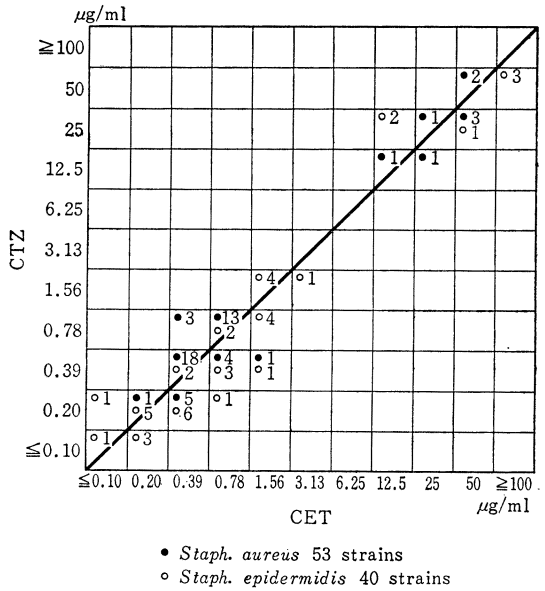


Fig. 3 Correlation of antibacterial activity between CTZ and CET on *Enterococci*

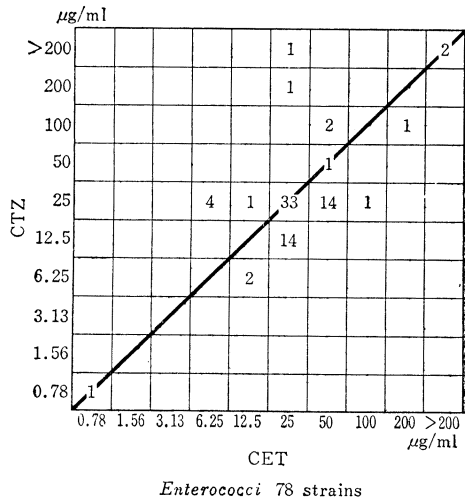


Fig. 1 Correlation of antibacterial activity between CTZ and CEZ on genus *Staphylococcus*

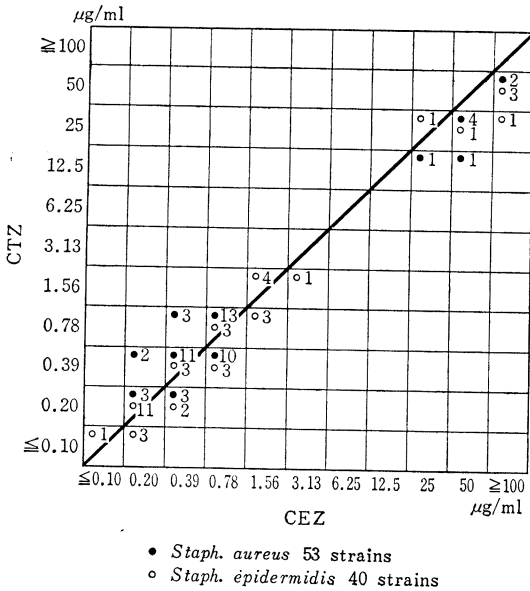


Table 2 Sensitivity of 27 strains of beta haemolytic streptococci to CTZ and CET

Drug	MIC (µg/ml)					
	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78
CTZ		11	12	4		
CET		13	11	3		

Table 3 Sensitivity of 78 strains of *Enterococci* to CTZ and CET

Drug	MIC (µg/ml)										
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CTZ		1			2	14	53	1	3	1	3
CET		1			4	3	49	17	1	1	2

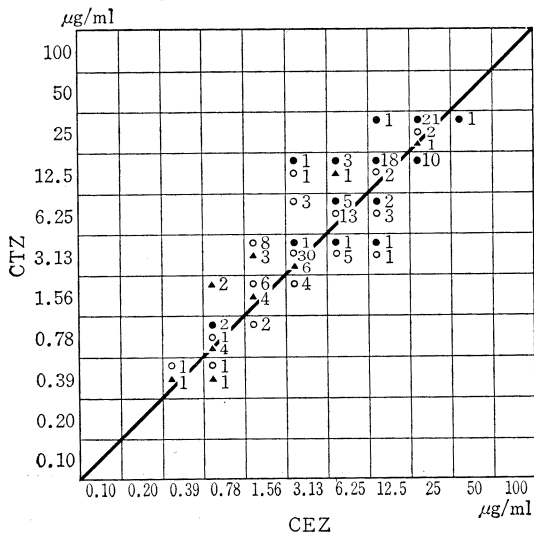
Table 4 Sensitivity of 27 strains of *Corynebacterium* to CTZ and CET

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
CTZ		6	12	6	1					1				1
CET		8	14	2	1						1			1

Table 5 Sensitivity of genus *Haemophilus* to CTZ, CEZ and CET

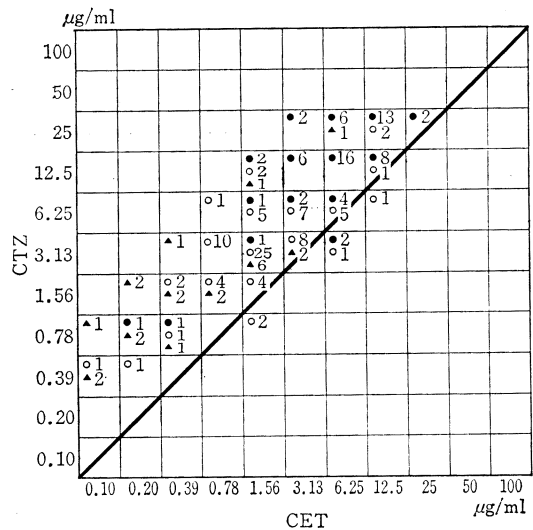
Species	No. of strains	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
			$\leq 0.10$	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>H. influenzae</i>	67	CTZ				2		3	7	32	23				
		CEZ				2		2	9	22	31	1			
		CET		1	1		4	10	28	21	2				
<i>H. parainfluenzae</i>	83	CTZ			2	3	10	44	19	3	2				
		CEZ			1	2	16	38	18	6	2				
		CET	1	1	3	15	38	15	6	4					
<i>H. parahaemolyticus</i>	23	CTZ			2	4	6	9		1	1				
		CEZ			1	7	7	6	1		1				
		CET	3	4	4	2	7	2	1						

Fig. 4 Correlation of antibacterial activity between CTZ and CEZ on genus *Haemophilus*



- *H. influenzae* 67 strains
- *H. parainfluenzae* 83 strains
- ▲ *H. parahaemolyticus* 23 strains

Fig. 5 Correlation of antibacterial activity between CTZ and CET on genus *Haemophilus*



- *H. influenzae* 67 strains
- *H. parainfluenzae* 83 strains
- ▲ *H. parahaemolyticus* 23 strains

Table 6 Sensitivity of *E. coli* to CTZ, CEZ and CET

Drug	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
CTZ	32		2	7	3	6	2	3	3	1	2	3	
CEZ	27		1	8	1	4	1	4	2	2	2	2	
CET	32				1	3	9	4	3	2	8	1	1

Table 7 Sensitivity of 26 strains of *Klebsiella* to CTZ, CEZ and CET

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400	
CTZ		2	9	2	3	2	2					1	5
CEZ		3	9	1	3	2	2					1	5
CET			2	5	6	2	1	2	2			1	5

Table 8 Sensitivity of 27 strains of *Enterobacter* to CTZ, CEZ and CET

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400	
CTZ		2		1		1		1	1	1			20
CEZ		1	1	1	1		1		1	1			20
CET		1			1			1	1	3			20

Table 9 Sensitivity of *Serratia* to CTZ, CEZ and CET

Drug	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200	
CTZ	47						1						46
CEZ	26												26
CET	47						1						46

Table 10 Sensitivity of 25 strains of *Citrobacter* to CTZ, CEZ and CET

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
CTZ		1				1		1	3	1	18
CEZ		1				1	1		1	1	20
CET				1				3	2	5	14

Fig. 6 Correlation of antibacterial activity between CTZ and CEZ on *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Citrobacter*

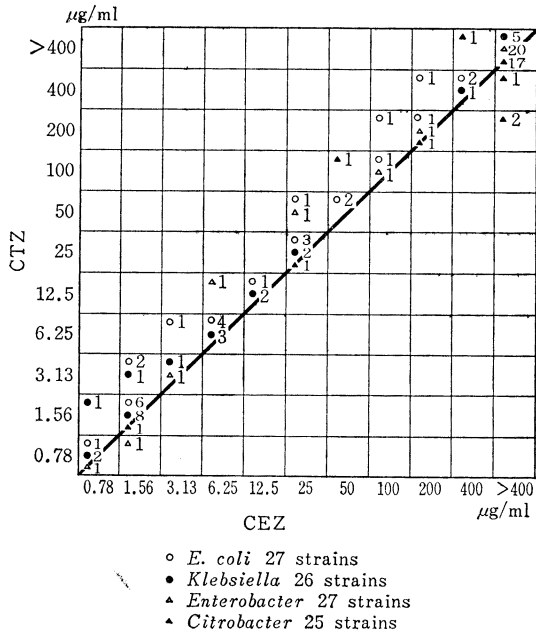


Fig. 7 Correlation of antibacterial activity between CTZ and CET on *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* and *Citrobacter*

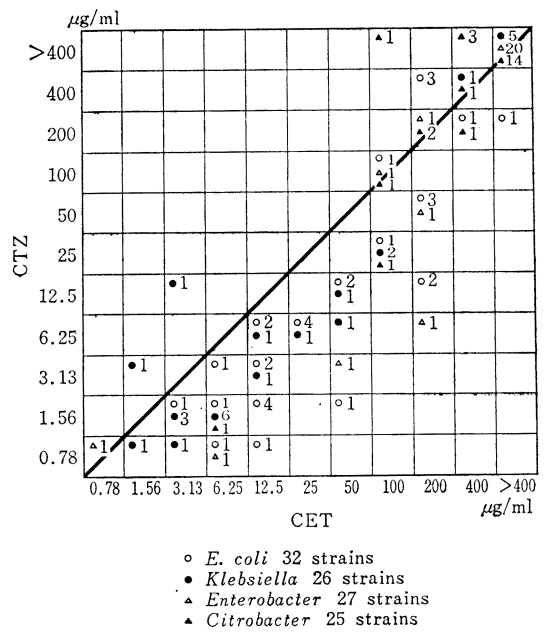


Table 11 Sensitivity of genus *Proteus* to CTZ, CEZ and CET

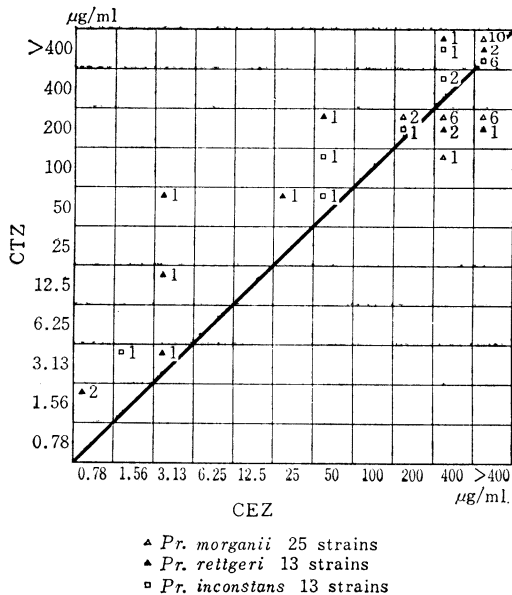
(1) *Pr. vulgaris* and *Pr. mirabilis*

Species	No. of strains	Drug	MIC (µg/ml)								
			1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
<i>Pr. vulgaris</i>	23	CTZ	2								21
		CEZ	2								21
<i>Pr. mirabilis</i>	83	CTZ	28	19	13	8	5	2			8
		CET	1	17	26	14	9	4	3	9	

(2) *Pr. morganii*, *Pr. rettgeri* and *Pr. inconstans*

Species	No. of strains	Drug	MIC (µg/ml)											
			0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400	
<i>Pr. morganii</i>	25	CTZ							1	14				10
		CEZ								2	7			16
		CET											25	
<i>Pr. rettgeri</i>	13	CTZ	2	1			1	2			4			3
		CEZ	2	3				1	1			3	3	
		CET	1	2								1	9	
<i>Pr. inconstans</i>	13	CTZ	1						1	1	1	2	7	
		CEZ	1							2	1	3	6	
		CET							2	1	5	5		

Fig. 8 Correlation of antibacterial activity between CTZ and CEZ on genus *Proteus*



##### 5. *Haemophilus*

*H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. parahaemolyticus* の CTZ, CEZ, CET 感受性を Table 5 に、CTZ と CEZ, CTZ と CET の抗菌力の相関を Fig. 4, 5 に示す。Table 5 にみられるように、*H. influenzae* は他の 2 菌種に比べると、これら 3 剤に対する感受性は低い。CTZ の抗菌力は Fig. 4 でみると、CEZ と大差はないが、CET と比べると Fig. 5 のように劣る。

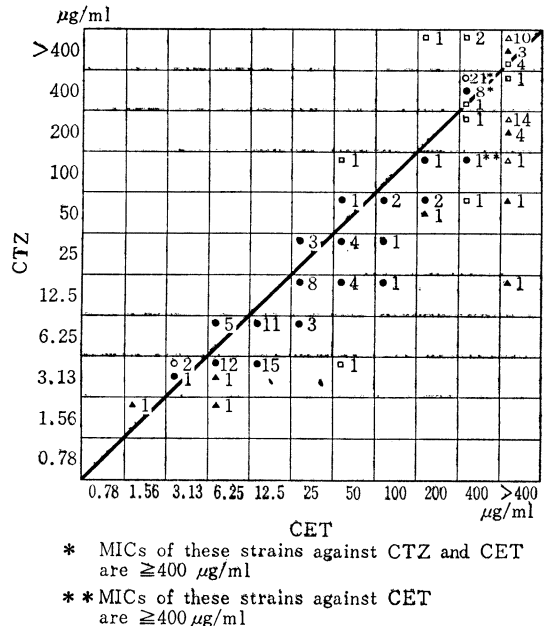
##### 6. 腸内細菌

大腸菌、*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* の感受性を、それぞれ Table 6~10 に示した。*Serratia* は 1 株を除いて 3 剤に高度耐性であったので、それ以外の菌属について CTZ と CEZ, CTZ と CET の抗菌力の相関を求めてみた。それが Fig. 6, 7 である。

*Serratia* は 1 株を除く 46 株 (97.9%) が高度耐性であるが、*Enterobacter*, *Citrobacter* も大部分が高度耐性である。大腸菌、*Klebsiella* でも MIC の大きい株が認められるが、*Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* に比べると、MIC の小さい株が多い。

Fig. 6 でみると、CTZ の抗菌力は、測定誤差を考慮すれば CEZ とほぼ同じとみてよいであろう。しかし、CET と比べると、Fig. 7 でみられるように、CTZ の抗菌力がかなりすぐれている。

Fig. 9 Correlation of antibacterial activity between CTZ and CET on genus *Proteus*



*Proteus* 属 5 菌種の感受性は Table 11 に示し、CTZ と CEZ, CTZ と CET のこれらの菌種に対する抗菌力の相関は Fig. 8, 9 に示した。Table 11 にみられるように、菌種によって Cephalosporin 剤に対する感受性に差があり、*Pr. mirabilis* には感性株が多いのに対し、*Pr. vulgaris*, *Pr. morganii*, *Pr. inconstans* の大部分は耐性株である。*Pr. rettgeri* では感受性が広範囲に分布している。

CTZ と CEZ の抗菌力の比較は、*Pr. vulgaris*, *Pr. mirabilis* については行なわず、残る 3 菌種だけについて行なったが、Fig. 8 にみられるように、低濃度のところでは CEZ のほうが抗菌力が強い。CTZ と CET の比較では、Fig. 9 のとおり CTZ の方が抗菌力が強いことは、他の腸内細菌の場合と同じである。

##### 7. 緑膿菌

緑膿菌 160 株について CTZ, CEZ の感受性を測定したが、ともに  $400 \mu\text{g/ml}$  の濃度で発育を阻止される菌株は認められなかった。

## 考 察

私どもは新しく開発された Cephalosporin 剤 CTZ の抗菌力を、現在広く使用されている CEZ, CET と比較した。供試した菌の種類は、ブドウ球菌、溶血連鎖球菌、腸球菌、*Corynebacterium*, *Haemophilus*, 腸内細菌、緑膿菌である。CTZ の抗菌力は CEZ とよく似ているが、CET とは菌の種類によって相違する。ブドウ球菌、溶血連鎖球菌、腸球菌、*Corynebacterium* のグラム陽性菌では、CTZ の抗菌力は CET によく似ているが、腸内細菌では CET は CTZ と比べて抗菌力が弱い。しかし *Haemophilus* では CTZ よりも CET のほうが抗菌力が強い。

Cephalosporin 剤はブドウ球菌、溶血連鎖球菌に強い抗菌力を持つことは周知の事実である。溶血連鎖球菌ではまだ耐性株は見出されていないが、ブドウ球菌では私どもの成績でも明らかなように、耐性株と認めるべきものが見出されるようになった。御旅屋<sup>2)</sup>の1971年までの黄色ブドウ球菌についての全国的な調査でも CET, Cephaloridin (CER) 耐性菌が少数ながら見出されている。Cephalosporin 剤が広く使用されている現状から考えると、耐性ブドウ球菌が今後急速に増加する可能性もある。

腸球菌に対して Cephalosporin 剤は抗菌力が弱い<sup>3)</sup>。今回の成績でも1株(1.3%)を除けば、感受性は比較的低いというべきであろう。

ジフテリア菌以外の *Corynebacterium* 属は、最近膿・分泌液など臨床材料からの検出率が徐々に増加しつつある。本菌に Cephalosporin 剤が強い抗菌力を持つことは今回の成績から明らかであるが、2株(7.4%)耐性株が見出されたことは注目すべきであろう。

*Haemophilus* 属で臨床的に重要なのは、いうまでもなくインフルエンザ菌であるが、本菌が *H. parainfluenzae*, *H. parahaemolyticus* に比べて CER に対する感受性が低いことは、既に私どもの指摘したところである<sup>4)</sup>が、今回も3剤に対して同様の結果を得た。この MIC からみると、Cephalosporin 剤はインフルエンザ菌に有効な薬剤とは言えない。

腸内細菌のうち大腸菌、*Klebsiella*, *Pr. mirabilis*

には感性株が多いが、*Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Pr. mirabilis* 以外の *Proteus* 属 菌種には耐性株が多いことは周知の事実である。御旅屋<sup>2)</sup>の全国的な調査によると、1971年まで大腸菌の Cephalosporin 剤耐性株の増加が認められている。大腸菌をはじめ感性株の多い腸内細菌の菌種でも、Cephalosporin 剤の著しい使用によって、耐性株の急速な増加が予想される。

緑膿菌は Cephalosporin 剤に耐性であるが、私どもの今回の成績でも、160株全部が 400 µg/ml に発育し、高度耐性であった。

## 結 論

私どもは1974年に各種臨床材料から分離した黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、溶血連鎖球菌、腸球菌、*Corynebacterium*, 大腸菌、*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus (vulgaris, mirabilis, morganii, rettgeri, inconstans)*, 緑膿菌と1975年前半に分離した *Haemophilus (influenzae, parainfluenzae, parahaemolyticus)* 合計 872 株について、寒天平板希釈法によって CTZ の抗菌力を CEZ, CET と比較した。

1. CTZ は CEZ とよく似た抗菌力を示した。
2. CTZ はグラム陽性菌では CET とよく似た抗菌力であったが、腸内細菌では CET よりも強い抗菌力を示した。しかし *Haemophilus* に対しては CET よりも抗菌力は弱かった。

## 文 献

- 1) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22(6) : 1126~1128, 1974
- 2) OTAYA, H. : Sensitivity of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* to antibiotics. V. J. Antibiotics 27 (9) : 686~695, 1974
- 3) 小栗豊子, 小酒井望：各種臨床材料からの腸球菌の検出状態と抗生物質感受性。Jap. J. Antibiotics 25 (4) : 246~250, 1972
- 4) 小栗豊子, 小酒井望：各種臨床材料から検出された *Haemophilus* 属の分類および抗生物質感受性。Jap. J. Antibiotics 22 (4) : 299~302, 1969

## SUSCEPTIBILITY OF VARIOUS PATHOGENS ISOLATED FROM CLINICAL MATERIALS TO CEFTEZOLE

NOZOMU KOSAKAI

Department of Clinical Pathology, Juntendo University School of Medicine

TOYOKO OGURI

Clinical Laboratories, Juntendo University Hospital

We studied on the antibacterial activity of ceftazidime (CTZ) against various pathogens recently isolated from clinical materials and compared it with cefazolin (CEZ) and cephalothin (CET).

We used 699 strains of *staphylococci*, *beta* haemolytic *streptococci*, *Enterococci*, *Corynebacterium*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated during 1974 and 173 strains of *Haemophilus* isolated during 1975.

Antibacterial activity was determined by agar plate dilution method.

1) Antibacterial spectrum and activity of CTZ are similar to CEZ.

2) Antibacterial activity of CTZ against Gram-positive bacteria is similar to CET. CTZ is more active against *Enterobacteriaceae* than CET, but less active against *Haemophilus*.