

最近臨床材料から分離した各種病原細菌の Cefatrizine (S-640P) 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

同 附属医院中央臨床検査室

Cephalosporin 剤は抗菌スペクトルが広く、副作用が比較的少ないため、最近細菌感染症に広く使用されるようになった。そして cephalosporin 剤の新しい誘導体が、つぎつぎに開発され、実用化されつつある。

Cefatrizine (CFT) は新しく開発された内服用 cephalosporin 剤であるので、私どもは臨床材料からの新鮮分離株に対する本剤の抗菌力を、内服用 cephalosporin 剤として広く使用されている Cephalexin (CEX), およびすでに広く用いられている注射剤 Cephalothin (CET), Cefazolin (CEZ) と比較した。そして抗菌力からみた本剤の cephalosporin 剤内における位置を考察した。

実験材料および方法

1) 供試菌株

1974 年および 1975 年の 2 年間に、順天堂医院中央臨床検査室において、各種臨床材料から分離された下記菌株を供試した。

黄色ブドウ球菌	106 株
溶血連鎖球菌	
A 群	45 株
B 群	26 株
C 群	2 株
G 群	13 株
腸球菌	103 株
肺炎球菌	18 株
<i>Haemophilus</i>	
インフルエンザ菌	67 株
<i>H. parainfluenzae</i>	83 株
<i>H. parahaemolyticus</i>	23 株
大腸菌	99 株
<i>Klebsiella</i>	30 株
<i>Citrobacter</i>	26 株
<i>Serratia</i>	33 株
<i>Proteus</i>	
<i>Pr. vulgaris</i>	26 株
<i>Pr. mirabilis</i>	27 株
<i>Pr. morgani</i>	27 株

<i>Pr. rettgeri</i>	15 株
<i>Pr. inconstans</i>	13 株
嫌気性菌	
<i>Peptococcus</i>	10 株
<i>Peptostreptococcus</i>	6 株
<i>Clostridium</i>	4 株
無芽胞グラム陽性桿菌	5 株
<i>Bacteroides</i>	70 株
<i>Fusobacterium</i>	5 株

以上、合計 882 株である。

2) 感受性測定法

MIC は日本化学療法学会標準法に準拠した。使用培地は、溶血連鎖球菌、腸球菌、肺炎球菌では 5% に馬脱線維素血液を加えた heart infusion agar, *Haemophilus* ではチョコレート寒天 (heart infusion agar に 5% に馬脱線維素血液を加え、「チョコレート」にしたもの) を用いた。その他の好気性菌は heart infusion agar を用い、*Proteus* では遊走を防ぐため、寒天濃度が 3% になるように市販の heart infusion agar に寒天を加えた。嫌気性菌では 5% に馬脱線維素血液を加えた liver veal agar を用い、スチールウール法で嫌気性とし、37°C、48 時間後に結果を判定した。

黄色ブドウ球菌 209P 株に対する CFT, CEX, CET, CEZ の MIC は、それぞれ 0.39, 1.56, 0.10, 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。ただし嫌気性菌の場合の対照として用いたときの MIC は、それぞれ 1.56, 6.25, 0.20, 0.20 $\mu\text{g/ml}$ と、好気性菌の対照とした場合の 2~4 倍であった。

結 果

1) 黄色ブドウ球菌

106 株についての成績は Table 1 のとおりで、CET の抗菌力が最も強く、ついで CEZ, CFT, CEX の順である。CFT と CEX の抗菌力の比較は Fig. 1 に示すように、大部分の菌株で CFT のほうが抗菌力が強く、CFT の MIC が CEX の $1/2 \sim 1/4$ のものが多い。

なお 106 株中には cephalosporin 耐性と考えられる株が少数認められる。

Table 1 Susceptibility of 106 strains of *Staphylococcus aureus*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFT	1	3	16	37	31	6	3	7		2	
CEX	1		15	15	22	34	6	1	1	9	2
CET	22	70	2	2	6	2				2*	
CEZ	7	33	39	15		2	3	5			2

* MIC of these 2 strains are $\geq 100 \mu\text{g/ml}$.

Table 2 Susceptibility of 4 groups of hemolytic streptococci

Group	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
A	45	CFT		10	35									
		CEX					15	30						
		CET			5	39	1							
		CEZ			5	39	1							
B	26	CFT				1	20	5						
		CEX								15	9		2	
		CET				14	10	2						
		CEZ			5	21								
C	2	CFT			1				1					
		CEX						1			1			
		CET			1		1							
		CEZ				1	1							
G	13	CFT			10	2	1							
		CEX						10	3					
		CET				12	1							
		CEZ				13								

Table 3 Susceptibility of 103 strains of enterococci

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFT	2		2	4	1	1	90	2		1
CEX					3	4	2		48	46
CET	1			2	6	1	77	13	1	2
CEZ	1			3	1	8	82	3	3	2

Table 4 Susceptibility of 18 strains of *Streptococcus pneumoniae*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
CFT			1	1	14	2				
CEX						2	3	10	3	
CET		1	1	12	4					
CEZ		1	6	11						

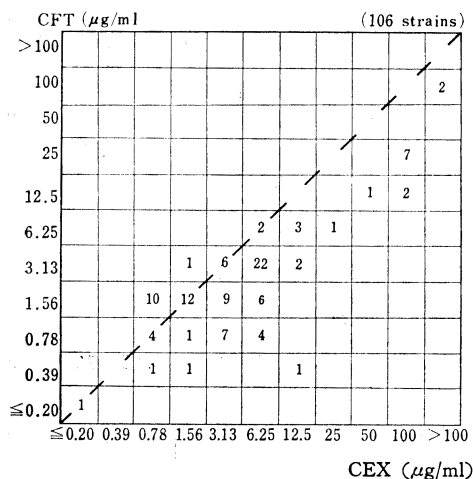
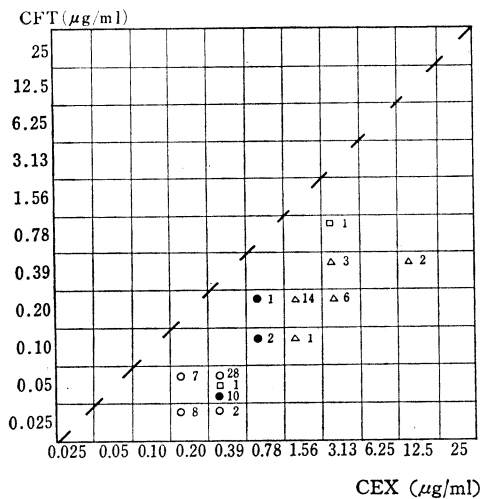
Fig. 1 Relationship of MICs of *Staphylococcus aureus* between CFT and CEX

Fig. 2 Relationship of MICs of hemolytic streptococci between CFT and CEX



- : Group A (45 strains)
 △ : Group B (26 strains)
 □ : Group C (2 strains)
 ● : Group G (13 strains)

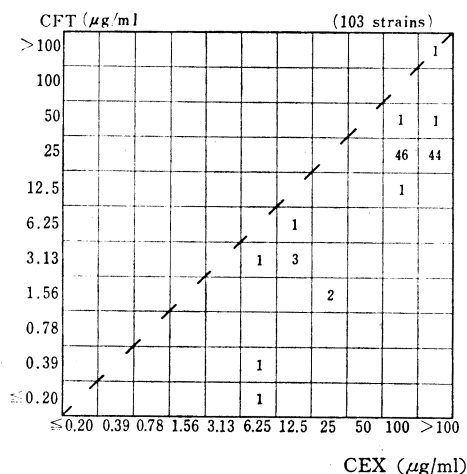
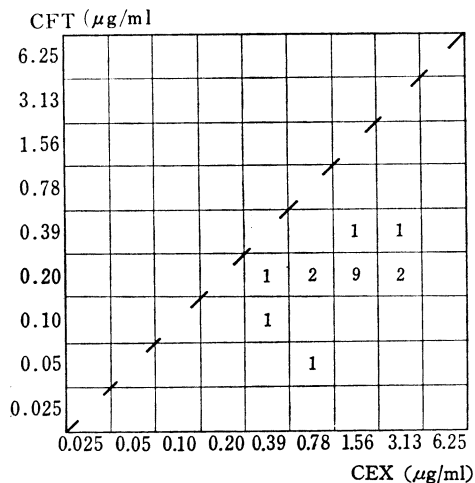
2) 溶血連鎖球菌

A, B, C, G 群別々に感受性を測定した結果を Table 2 に示す。検査株数の少ない C 群は別として、B 群は A, G 群と比べて一般に 4 剤に対する感受性がやや低い。4 剤のうち CEX の抗菌力が最も弱く、A 群, G 群では CFT が CET, CEZ よりもやや強いようである。

CFT と CEX の抗菌力の比較は Fig. 2 に示すとおり、CFT の MIC は CEX の $\frac{1}{8}$ の菌株が多い。

3) 腸球菌

Fig. 3 Relationship of MICs of enterococci between CFT and CEX

Fig. 4 Relationship of MICs of *Streptococcus pneumoniae* between CFT and CEX

103 株の成績は Table 3 に示した。4 剤とも腸球菌に対する抗菌力は弱く、とくに CEX は弱い。感受性分布の山は CFT, CET, CEZ とともに 25 μg/ml にある。CFT と CEX の抗菌力の比較は Fig. 3 のとおり、CEX の抗菌力は CFT の $\frac{1}{4}$ 以下である。

4) 肺炎球菌

18 株の成績は Table 4 に示した。抗菌力は CEZ, CET, CFT, CEX の順に弱くなる。CFT と CEX の抗菌力の比較は Fig. 4 に示したが、CEX の抗菌力は CFT の $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{8}$ くらいである。

5) *Haemophilus*

Haemophilus 属 3 種の成績は Table 5 に示し、CFT と CEX の抗菌力の比較は Fig. 5 に示した。4 剤とも *H. parahaemolyticus* に最も強い抗菌力を示し、どの菌

Table 5 Susceptibility of 3 species of *Haemophilus*

Species	No. of Strains	Drug	MIC (μg/ml)										
			≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>H. influenzae</i>	67	CFT		1	1	6	40	16	3				
		CEX				1	1	11	35	14	3	2	
		CET	1	1		6	9	28	20	2			
		CEZ			2		2	9	22	31	1		
<i>H. parainfluenzae</i>	83	CFT			3	34	67	7	1	1			
		CEX				4	2	40	31	6			
		CET	2	3	14	38	15	6	5				
		CEZ		1	2	16	36	19	6	3			
<i>H. parahaemolyticus</i>	23	CFT	11	6	2	2	2						
		CEX			5	10	1	6	1				
		CET	7	4	3	6	2	1					
		CEZ		1	6	8	6	1		1			

Table 6 Susceptibility of 99 strains of *Escherichia coli*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFT		3	37	26	13	5	8	3	2	2
CEX					25	61	11	1		1
CET					9	46	22	13	6	3
CEZ		1	41	21	14	7	8	4	3	

Table 7 Susceptibility of 30 strains of *Klebsiella*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFT	5	1	5	3	2	3	5	2	1	3
CEX		1		4	13	6	4	1		1
CET		2	3	2	3	4	4	2	5	5
CEZ		3	6	3	4	2	4	6	1	1

種に対しても CEX の抗菌力が最も弱い。また CFT は CEZ よりも抗菌力が強い。

CFT と CEX では、CFT の抗菌力が CEX の $1/2 \sim 1/4$ の菌株が多い。

6) 腸内細菌

大腸菌, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Serratia* の感受性は Table 6, 7, 8, 9 に示した。*Serratia* は 4 剤に高耐性を示し、 $100 \mu\text{g/ml}$ で発育を阻止される株は認められなかった。

大腸菌では CEX と CET の抗菌力が CFT, CEZ に著しく劣っていた。そして CFT と CEZ では感受性分布の山が、 $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に認められるが、耐性と

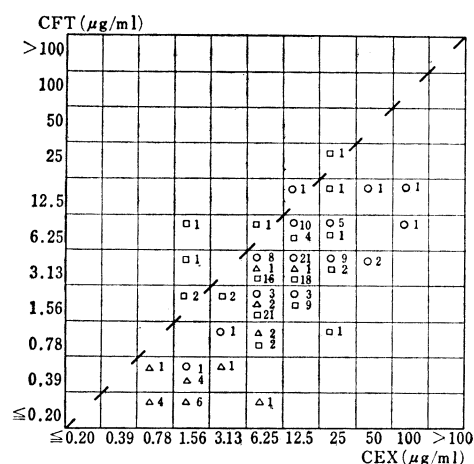
考えられる株もかなり見られる。

Klebsiella では感受性が広範囲に分布し、耐性株も少ない。

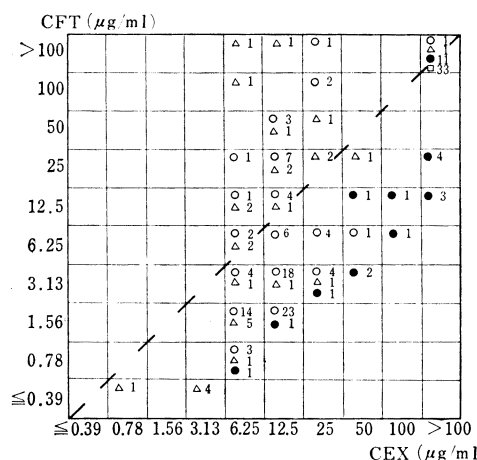
Citrobacter では CFT が他の 3 剤よりも抗菌力が強いが、高耐性株が多数認められた。

これら 5 種類の菌における CFT と CEX の抗菌力の比較は Fig. 6 のとおりで、*Citrobacter* では CFT の抗菌力がすべて CEX に勝っているが、大腸菌, *Klebsiella* では必ずしもそうではない。しかし CFT の MIC が CEX のそれに勝る菌株が多いことはいうまでもない。

Proteus 属 5 菌種の成績は Table 10 に示すとおり、

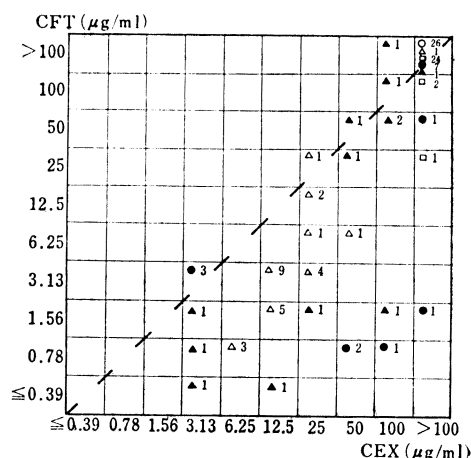
Fig. 5 Relationship of MICs of *Haemophilus* between CFT and CEX

- : *H. influenzae* 67 strains
 △ : *H. parainfluenzae* 23 strains
 □ : *H. parahaemolyticus* 83 strains

Fig. 6 Relationship of MICs of *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter* and *Serratia* between CFT and CEX

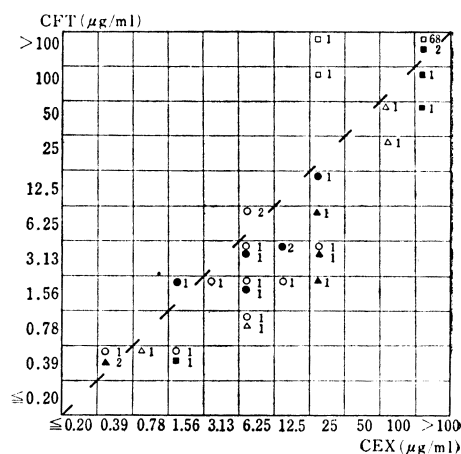
- : *E. coli* 99 strains
 ▲ : *Klebsiella* 30 strains
 ● : *Citrobacter* 26 strains
 □ : *Serratia* 33 strains

Proteus vulgaris と *Proteus morganii* はほとんどすべて 4 剤に高耐性である。*Proteus rettgeri* と *Proteus inconstans* では感性のものと耐性のものに大別されるが、耐性のものが多い。そして CEX, CET の抗菌力は CFT, CEZ に劣っている。*Proteus mirabilis* では耐性株は少なく、CFT の抗菌力が最もすぐれ、CEX が最も劣っている。

Fig. 7 Relationship of MICs of *Proteus* between CFT and CEX

- : *Pr. vulgaris* 26 strains
 △ : *Pr. mirabilis* 27 strains
 □ : *Pr. morganii* 27 strains
 ● : *Pr. rettgeri* 15 strains
 ▲ : *Pr. inconstans* 13 strains

Fig. 8 Relationship of MICs of Anaerobes between CFT and CEX



- : *Peptococcus* 10 strains
 ● : *Peptostreptococcus* 6 strains
 △ : *Clostridium* 4 strains
 ▲ : non-sporulating gram-positive bacilli 5 strains
 □ : *Bacteroides* 70 strains
 ■ : *Fusobacterium* 5 strains

Proteus 属について CFT と CEX の抗菌力を比較すると、Fig. 7 のとおりで、大部分の菌株で CEX の抗菌力が CFT に劣っている。

Table 8 Susceptibility of 26 strains of *Citrobacter*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFT		1	1	3	1	5	4			11
CEX					1	1	1	3	2	18
CET				1		1		2	4	18
CEZ			1		2			1	3	19

Table 9 Susceptibility of 33 strains of *Serratia*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CFT										33
CEX										33
CET										33
CEZ										33

Table 10 Susceptibility of 5 species of *Proteus*

Species	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
			≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Pr. vulgaris</i>	26	CFT										26
		CEX										26
		CET										26
		CEZ										26
<i>Pr. mirabilis</i>	27	CFT		3	5	13	2	2	1			1
		CEX					3	14	8	1		1
		CET			2	3	5	11	4		1	1
		CEZ			1	8	14	1	2			1
<i>Pr. morganii</i>	27	CFT							1		2	24
		CEX										27
		CET										27
		CEZ										27
<i>Pr. rettgeri</i>	15	CFT		3	1	3				1		7
		CEX				3				2	1	9
		CET				3			1		1	10
		CEZ		1	4					3	1	6
<i>Pr. inconstans</i>	13	CFT	2	1	3				1	3	1	2
		CEX				3		1	1	2	5	1
		CET				2	1		2	1	3	4
		CEZ	1	1	2				1	1	5	2

7) 嫌気性菌

嫌気性菌の各種についての感受性測定結果を Table 11 に, CFT と CEX の抗菌力の比較を Fig. 8 に示した。
Bacteroides は 4 剤に対して全株が耐性で, *Fusobac-*

terium も検査株数は 5 株であるが, うち 1 株を除いて感受性は低い。グラム陽性球菌である *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* に対しては, CEX の抗菌力が最も劣り, CFT の抗菌力もこれについて劣っている。グラ

Table 11 Susceptibility of *Anaerobes*

Bacteria	No. of strains	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Peptococcus</i>	10	CFT			2	1	3	2	2					
		CEX			1		1	1	5	1	1			
		CET	2		5	3								
		CEZ		2	4	3	1							
<i>Peptostreptococcus</i>	6	CFT					2	3		1				
		CEX					1		2	2	1			
		CET	1	2	2			1						
		CEZ		1	1	3		1						
<i>Clostridium</i>	4	CFT			1	1					1	1		
		CEX				1			1				2	
		CET				2								2
		CEZ				2				1				1
Non-sporulating gram-positive bacilli	5	CFT		1	1		1	1	1					
		CEX			2						3			
		CET	1		2			1	1					
		CEZ		1	1		2	1						
<i>Bacteroides</i>	70	CFT										1	69	
		CEX									2		68	
		CET											68	
		CEZ										1	69	
<i>Fusobacterium</i>	5	CFT			1							1	1	2
		CEX					1							4
		CET	1							2				2
		CEZ		1						2				2

ム陽性桿菌については、検査株数が少ないので4剤の優劣は明らかではないが、CEXの抗菌力のやや劣る株が多い。

CFTとCEXの抗菌力を比較すると、CEXの抗菌力の劣る株が多い。

考 察

私たちは臨床材料から分離した各種病原細菌について、新しく開発された内服用 cephalosporin 剤である CFT と、すでに使用されている内服用 cephalosporin 剤 CEX、および注射用 cephalosporin 剤 CET、CEZ の抗菌力を比較した。その結果 CFT は CEX に比べて、すべての菌種についてより強い抗菌力を示した。従って抗菌力の点からみれば、CFT は CEX にまさる内服用 cephalosporin 剤と言えるであろう。

CFT と CET、CEZ を比べると、菌種によって CFT の抗菌力がやや勝るものもあるが、多くはほぼ同程度かやや劣ると見るべきであろう。

Cephalosporin 剤はブドウ球菌、溶血連鎖球菌、肺炎球菌に強い抗菌力を示すが、ブドウ球菌ではすでに耐性菌の出現増加がみられる¹⁾。今回私どもが検査した黄色ブドウ球菌 106 株の中にも、感受性の低下した菌株がみられる。どこから耐性とするかについては議論のあるところであるが、CEZ で MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の 12 株は、CFT の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上で、CEX の MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、これらは耐性株というべきであろう。そうすると耐性株は 11.3% ということになる。

腸球菌は他の好気性グラム陽性球菌に比べると cephalosporin 剤に対して感受性が低い²⁾。とくに CEX は感受性が低く、CFT は CEX に比べると抗菌力はかなり強いが、CET、CEZ と同程度で、他のグラム陽性球菌に対するよりも抗菌力は著しく劣る。

Haemophilus 属のうち *H. parainfluenzae*, *H. parahaemolyticus* の病原性については、問題が残されてい

て、臨床的に重要なのはインフルエンザ菌であるが、インフルエンザ菌も含めて *Haemophilus* 属 3 菌種に対して、cephalosporin 剤は他の常用化学療法剤に比べて抗菌力は比較的弱い⁹⁾。インフルエンザ菌に対し、4 剤中 CFT が最も抗菌力は強いというものの、インフルエンザ菌感染に対して本剤の有用性は少ないと見るべきであろう。

腸内細菌の中で *Serratia* は cephalosporin 剤に高度耐性である⁴⁾。最近本菌による病院感染が注目されるようになったが、cephalosporin 剤が多く使用される環境では、本菌が菌交代症などを起し易いことは当然というべきであろう。CFT にも *Serratia* は高度耐性であった。大腸菌、*Klebsiella* では感受性の低下した株ないし耐性株が見られるが、まだ、それほど多くはないようである。しかし *Citrobacter* には耐性株が多い。*Proteus* 属では *Proteus vulgaris*, *Proteus morganii* ほとんどが cephalosporin 剤に耐性であり、*Proteus rettgeri*, *Proteus inconstans* にも耐性株が多いが、*Proteus mirabilis* には耐性株は比較的少ない。従って、私どもの検査した範囲内では、大腸菌、*Klebsiella*, *Proteus mirabilis* の感染症には cephalosporin 剤は有効と考えられ、CFT は CEZ と同程度で、CET よりも強い抗菌力を持つといえよう。

かつて嫌気性菌は cephalosporin 剤に感性で、耐性菌はほとんど認められなかったが、最近耐性菌の増加が見られるようになった⁹⁾。とくに *Bacteroides* では耐性菌の増加が著しく、今回検査した全株が 4 剤に耐性であった。しかしグラム陽性菌ではまだ耐性菌が少ないから、CFT も含めて cephalosporin 剤は、これらの菌に

よる感染症に有用であろう。

結 論

私どもは 1974~1975 年の 2 年間に各種臨床材料から分離した黄色ブドウ球菌、溶血連鎖球菌、腸球菌、肺炎球菌、*Haemophilus*, 大腸菌、*Klebsiella*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus*, 嫌気性菌各種の 882 株について、CFT の抗菌力を CEX, CET, CEZ のそれと、寒天平板希釈法を用いて比較検討した。

CFT はほとんどすべての菌株に対して、CEX よりも強い抗菌力を示した。CFT の抗菌力が CEX の 2~4 倍、あるいはそれ以上の場合が少なくなかった。

CFT と CET, CEZ の抗菌力を比較すると、菌の種類によって CFT がやや勝ることもあるが、多くは同じかやや劣る程度であった。

なお本試験に使用した Cefatrizine は万有製薬から提供を受けた。

文 献

- 1) 小酒井望：病原菌の化学療法剤感受性の現況。小児科 16(12)：1203~1212, 1975
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 小栗豊子，村瀬光春，小酒井望：臨床材料からの *Enterobacter-Serratia* 群の多剤耐性。Jap. J. Antibiotics 28(2)：137~142, 1975
- 5) 岡田 淳，小酒井望，小栗豊子：臨床材料から分離された嫌気性菌の薬剤感受性の推移。Jap. J. Antibiotics 28(6)：727~739, 1975

CEFATRIZINE SUSCEPTIBILITY OF VARIOUS PATHOGENS RECENTLY ISOLATED FROM CLINICAL MATERIALS

NOZOMU KOSAKAI

Department of Clinical Pathology,
Juntendo University School of Medicine

TOYOKO OGURI

Clinical Laboratories,
Juntendo University Hospital

Antibacterial activities of cefatrizine against 882 strains complied with *Staphylococcus aureus*, hemolytic *Streptococci*, *Enterococci*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus* and some anaerobic bacteria isolated from clinical materials for two years from 1974 to 1975 were compared with cephalixin, cephalothin and cefazolin by plain agar diluted method.

Cefatrizine demonstrated stronger antibacterial activities against almost all the strains than those of cephalixin, and in not a few cases antibacterial activities of cefatrizine were 2 to 4 times or more when compared with cephalixin.

In comparison with cephalothin or cefazolin antibacterial activities of cefatrizine were slightly superior in some organisms but mostly same or slightly inferior.