

最近臨床材料から分離したグラム陰性桿菌類に対する  
Cefsulodin (SCE-129) の抗菌力について

小酒井 望・岡田 淳

順天堂大学医学部臨床病理学教室

小栗豊子・吉村千秋

順天堂大学附属病院中央臨床検査室

武田薬品中央研究所で創製された半合成セファロsporin剤である Cefsulodin (SCE-129, CFS) は、従来のセファロsporin剤と相違して抗菌スペクトルが比較的狭く、緑膿菌に強い抗菌力を示すが、他のグラム陰性桿菌に対する抗菌力は弱いといわれる。

そこで私どもは緑膿菌を主としてその抗菌力を従来の抗緑膿菌性抗生剤、セファロsporin剤と比較した。また緑膿菌以外のドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群、プロテウス属、などのグラム陰性桿菌についても、本剤の抗菌力を検討した。

1. 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において、1975年から1977年の3年間に、各種臨床材料から分離された下記の菌株を用いた。

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	157株
<i>P. maltophilia</i>	45株
<i>P. putida</i>	41株
<i>P. stutzeri</i>	14株
<i>P. fluorescens</i>	12株
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	25株

<i>Flavobacterium spp.</i>	13株
<i>Alcaligenes</i>	17株
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	16株
<i>Klebsiella</i>	106株
<i>Proteus mirabilis</i>	25株
<i>P. vulgaris</i>	23株
<i>P. morgani</i>	33株
<i>P. rettgeri</i>	17株
<i>P. inconstans</i>	19株
<i>Bacteroides</i>	91株

合計654株である。

2) 実験方法

MIC の測定は日本化学療法学会の標準法に準拠し、薬剤の濃度段階は1.600 µg/ml より2倍希釈とした。培地は *Bacteroides* 以外は heart infusion 寒天を用い、*Proteus* 属では遊走を防ぐため、寒天濃度が3%になるよう寒天を加えて使用した。*Bacteroides* では5%にヒツジ血液を加えた liver veal 寒天を用い、ステールウール法で嫌気性とし、48時間後に判定した。

接種菌液は、緑膿菌を含むドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群については、10<sup>8</sup>/ml 菌液のほかに10<sup>6</sup>/ml 菌液も使用し、接種菌量による CFS の抗菌力の差を検討し

Table 1 Susceptibility of 157 strains of *Pseudomonas aeruginosa*

Drug	MIC (µg/ml)															
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600	>1600
CFS				8	32	61	25	10	2	1	2	9	2	1	1	3
CEZ										1*			1		1	154
SBPC				2	1	1	6	10	58	33	17	8	1	1	19**	
CBPC					3		2	3	3	46	48	10	19	3	1	19
GM	1		9	38	43	33	10	4	1		3	12	2	1		
DKB	1		17	57	38	23	2	1			1	3	3	11		
AMK		1***		4	40	40	33	32	7							

\*≤50µg/ml \*\*≥1600µg/ml \*\*\*≤0.20µg/ml

Fig. 1 Correlation of MICs between CFS and GM against *Pseudomonas aeruginosa*

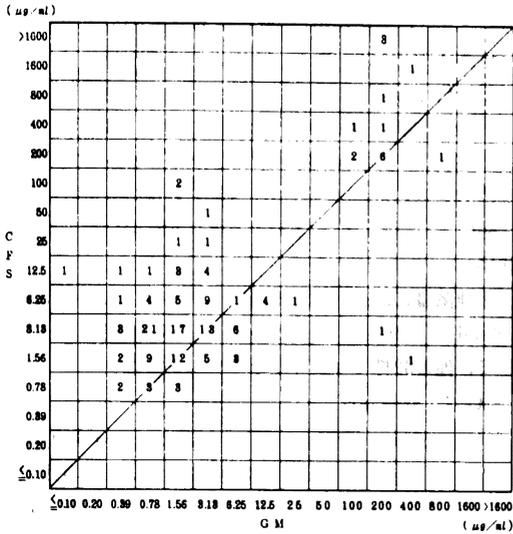


Fig. 2 Influence of inoculum size on MICs of CFS against *Pseudomonas aeruginosa*

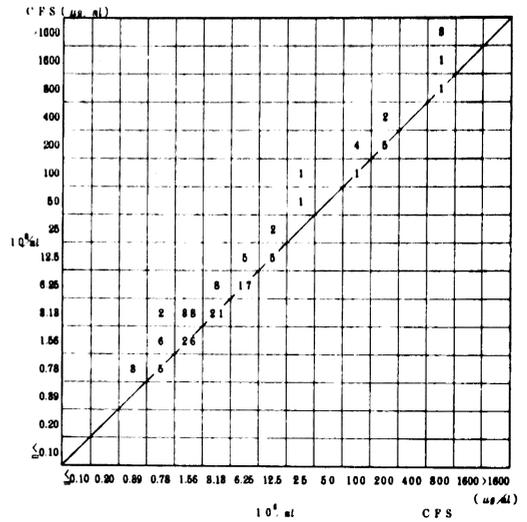


Table 2 Susceptibility of 45 strains of *Pseudomonas maltophilia*

Drug	MIC (μg/ml)															
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600	>1600
CFS					1	3	2	4	4	14	6	1	6	4		
CEZ														3	22	20
SBPC							3	3	1	6	11	16	4	1		
CBPC							1	4	1	2	10	15	12			
GM				1	4	3	1	3	2	1	14	4	2	6		4
DKB				1		6	2		1	3	16	1		1	4	10
AMK				1			8			5	2	17	4	7		1

た。その他の菌種については10<sup>8</sup>/ml 菌液を用いた。

薬剤は、緑膿菌を含むブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌群では、CFS のほか Cefazolin (CEZ), Sulbenicillin (SBPC), Carbenicillin (CBPC), Gentamicin (GM), Dibekacin (DKB), Amikacin (AMK) を用い、CFS と抗菌力を比較した。他の菌種については CEZ その他セファロsporin 剤と CFS の抗菌力を比較した。

2. 実験結果

1) 緑膿菌

緑膿菌157株についての成績は Table 1 に示すごとく、CFS は SBPC, CBPC よりも強い抗菌力を持ち、GM, DKB には劣るが、感受性分布からみると AMK とほぼ同程度と考えられる。

供試菌株の約87%は CFS の12.5 μg/ml で発育を阻止されたが、MIC が100 μg/ml 以上の株が18株 (11.5

%) 認められた。たまたま GM と DKB にも MIC が100~800 μg/ml の耐性株が18株認められたので、CFS と GM の MIC の相関をしらべたところ、Fig. 1 のごとく18株中16株は両剤に対してともに耐性であったが、CFS の MIC が100 μg/ml の2株、GM の MIC が200 および400 μg/ml の2株は、それぞれ他方の薬剤には感性であった。しかし、Fig. 1 にみられるように、CFS と GM の間には必ずしも明確な交差耐性は成立しないようである。なお GM の MIC が100 μg/ml 以上の18株は、すべて DKB の MIC も100 μg/ml 以上であった。

次に接種菌量と MIC の関係をしらべると、Fig. 2 の如くで、接種菌量が1/100となると、MIC は同じか1/2程度となった。

2) *P. maltophilia*

本菌種45株の成績は Table 2 に示す如く、緑膿菌と比べて GM, DKB, AMK の本菌種に対する抗菌力は著



Table 5 Susceptibility of 12 strains of *Pseudomonas fluorescens*

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	200	400	800	1600	>1600
CFS								1	3	2	2		1		2	1
CEZ														3	1	8
SBPC										1				6	5*	
CBPC												1		2	7	2
GM	5	3	1		2		1									
DKB		6	3	1				1	1							
AMK			11		1											

\* $\geq 1600\mu\text{g/ml}$ Table 6 Susceptibility of 25 strains of *Flavobacterium meningosepticum*

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	200	400	800	1600	>1600
CFS				1					1		3	10	9			1
CEZ						1				1	3	16	2	2		
SBPC										1	1	3	13	6		1
CBPC									1		2	10	11	1		
GM						1		1	5	7	6	5				
DKB											1		4	6	3	11
AMK								1		5	17	2				

Table 7 Susceptibility of 13 strains of *Flavobacterium* spp.

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	200	400	800	1600	>1600
CFS					1					1		1	2	2	4	2
CEZ								1			1	6	2	1	1	1
SBPC											1		1	6	1	4
CBPC											1	1	2	4	2	3
GM				1		1		2		5	2					2
DKB				1		1								2	6	3
AMK				1				1		1	8					2

に比べると CFS など 4 剤の抗菌力は著しく劣る。しかし 4 剤中では CFS の抗菌力は最も強い。接種菌量が  $10^8/\text{ml}$  と  $10^6/\text{ml}$  の場合を CFS で比較すると、MIC には差が認められなかった。

#### 6) *Flavobacterium*

*Flavobacterium meningosepticum* の場合を Table 6, その他の *Flavobacterium* の場合を Table 7 に示す。7 剤いずれも抗菌力は弱い、GM, AMK が 7 剤中ではやや強いようである。

接種菌量が  $10^8/\text{ml}$  と  $10^6/\text{ml}$  の場合を CFS で比較す

ると、MIC は同じか、 $10^6/\text{ml}$  で  $1/2$  となる株が殆どであった。

#### 7) *Alcaligenes*

17 株の成績は Table 8 に示すごとく、MIC は広範囲に分布している。GM, DKB, AMK に比べると CFS の抗菌力はやや弱く、CEZ, SBPC, CBPC よりはやや強い。接種菌量が  $10^8/\text{ml}$  と  $10^6/\text{ml}$  の場合を CFS で比較すると、MIC は同じか、 $10^6/\text{ml}$  で  $1/2$  となる株が大部分であった。

Table 8 Susceptibility of 17 strains of *Alcaligenes*

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	200	400	800	1600	>1600
CFS							4	6	2	1		2		2		
CEZ								2	3	4	4	2	1		1	
SBPC						1	1		1	6	1	1			1	5
CBPC					1	1		1	6		2			1		5
GM					1	8		3		1	1		1	1	1	
DKB						8	3				2	2		2		
AMK					1	1	10	2				1		2		

Table 9 Susceptibility of 16 strains of *Acromobacter xylooxidans*

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	200	400	800	1600	>1600
CFS							1	7	5	2				1		
CEZ								1	1	6	2				3	3
SBPC					2		3	3	2	5						1
CBPC					5	3		5	2							1
GM							1		2		2	2	5			4
DKB								1	1	1	2	1	2	5		3
AMK							2		1		1	1	4			7

Table 10 Susceptibility of 106 strains of *Klebsiella* to Cephalosporins

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													
	$\leq 0.39$	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600	>1600
CFS								25	46	13	5	7	6	4
CEZ		1	19	33	8	11	8	7	3	5	1	4	2	4
CET			5	21	31	8	11	8	5	6	3	3		5
CFX		1	5	14	51	26	4	4			1			

8) *Achromobacter xylooxidans*

16株の成績は Table 9 のごとく、7剤とも抗菌力は比較的弱い。とくにアミノグリコシッド剤3剤と CEZ の抗菌力は著しく弱い。7剤中では CBPC が最も強く、SBPC がこれにつき、CFS がこれに続く。

接種菌量が $10^8/\text{ml}$ と $10^6/\text{ml}$ の場合で、CFS の MIC には殆ど差はみられなかった。

9) *Klebsiella*

*Klebsiella* 106株に対する抗菌力を、CEZ, Cephalothin (CET), Cefoxitin (CFX) と比較すると Table 10 のごとくである。CFS の抗菌力が最も弱く、MIC はすべて

50  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。

10) *Proteus*

*Proteus* 属5菌種について、CFS の抗菌力を CEZ と比較した結果が Table 11 である。CFS の抗菌力はどの菌種に対しても弱い。

*P. mirabilis* に対して CEZ は強い抗菌力を示したが、CFS は著しく劣った。他の4菌種に対しては、CFS は CEZ よりもやや優れた抗菌力を示した。

11) *Bacteroides*

91株について Cephaloridine (CER) と比較した成績は Table 12 のごとく、両剤ともに抗菌力は弱い、

Table 11 Susceptibility of *Proteus* to CFS and CEZ

Species	No. of strains	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )												
			$\leq 0.78$	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600	>1600
<i>P. mirabilis</i>	25	CFS							13	9	3				
		CEZ		20	3		2								
<i>P. vulgaris</i>	23	CFS								1	6	9	6	1	
		CEZ										1		2	20
<i>P. morgani</i>	33	CFS								6	22	2	1	2	
		CEZ							1		3	5	13	3	8
<i>P. rettgeri</i>	17	CFS					1	7	8	1					
		CEZ					3	3		1	6	1	1	2	
<i>P. inconstans</i>	19	CFS					1	3	13	1	1				
		CEZ			1			2		1	2	4	5	3	1

Table 12 Susceptibility of 91 strains of *Bacteroides*

Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	$\leq 1.56$	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
CFS		1		2	1	3	7	10	19	48
CER		1	3	2	7	10	38	20	3	7

CFS はとくに劣っていて、90%以上が MIC 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。

### 3. 考 察

私どもは臨床材料から分離した緑膿菌、他の *Pseudomonas*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Achromobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Bacteroides* の最近注目されているいわゆる弱毒菌について、CFS の抗菌力を他のセファロスポリン剤その他の抗菌剤のそれと比較したが、CFS が強い抗菌力を示したのは緑膿菌のみであった。

緑膿菌に対しては、GM, DKB, AMK などのアミノグリコシッド剤が強い抗菌力を示すが、CFS は GM, DKB にはやや劣るが、AMK と同程度の抗菌力を示した。しかし AMK と異なって、CFS には耐性と考えられる菌株が約12%認められた。GM, DKB にも耐性株が12%約認められ、これらの大部分は CFS にも耐性であった。しかし CFS に耐性で GM, DKB 感性的株、反対に GM, DKB 耐性で CFS 感性的株も少数認められた。従って CFS と GM または DKB の間には必ずし

も交差耐性が成り立つとは限らないようである。

最近緑膿菌の GM, DKB などに対する耐性株の増加が注目されており、私どもの検査室でも1974年には耐性株は0.3%であった<sup>1)</sup>のに、今回は約12%と増加している。今後 GM, DKB などアミノグリコシッド剤耐性株の CFS 感受性を検討していく必要がある。

なお CFS は緑膿菌に対して、SBPC, CBPC の抗緑膿菌性ペニシリン剤よりも、はるかに強い抗菌力を示した。

次に最近臨床材料から分離される頻度が増加しつつある緑膿菌以外のブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌群には、現在常用されているペニシリン剤、セファロスポリン剤は殆ど抗菌力が乏しく、他の抗菌剤も抗菌力の弱いものが多い<sup>2)</sup>。緑膿菌と同じ *Pseudomonas* 属でありながら、*P. maltophilia*, *P. putida*, *P. stutzeri*, *P. fluorescens* に対し CFS の抗菌力は弱かった。また *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Achromobacter* にも本剤の抗菌力は弱い。

CFS の抗菌力の接種菌量による差を緑膿菌をはじめブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌について、 $10^8$ /ml と  $10^6$ /ml で比較したところ、菌種によって差はあるが、 $10^6$ /ml 接種で MIC が不変か  $\frac{1}{2}$  となる菌株が多かった。

#### 4. 結 論

私どもは1975年から1977年に、順天堂医院中央臨床検査室で、各種臨床材料から分離された緑膿菌、*P. maltophilia*, *P. putida*, *P. stutzeri*, *P. fluorescens*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Achromobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Bacteroides* について、Cefsulodin (SCE-129, CFS) の抗菌力を検討した。

本剤の抗菌力は緑膿菌以外の菌種に対して比較的弱か

った。緑膿菌に対しては、GM, DKB にはやや劣るが、AMK とほぼ同程度の抗菌力を示し、SBPC, CBPC よりも優れていた。しかし検査した緑膿菌の約12%は CFS に耐性で、その大多数は GM, DKB にも耐性であった。

#### 文 献

- 1) 小酒井 望, 小栗豊子: 臨床材料分離の各種病原細菌の Gentamicin 感受性について。J. J. Antibiotics 29(3): 229~237, 1976
- 2) 小栗豊子: 緑膿菌以外のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌の検出率と薬剤感受性。最新医薬 32(11): 2056~2068, 1977

## STUDIES ON THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFSULODIN (SCE-129) AGAINST VARIOUS GRAM-NEGATIVE BACILLI RECENTLY ISOLATED FROM CLINICAL MATERIALS

NOZOMU KOSAKAI and JUN OKADA

Department of Clinical Pathology, Juntendo University, School of Medicine

TOYOKO OGURI and CHIAKI YOSHIMURA

Clinical Laboratories, Juntendo University Hospital

Antibacterial activities of Cefsulodin (SCE-129, CFS) were examined against *P. maltophilia*, *P. putida*, *P. stutzeri*, *P. fluorescens*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Achromobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* and *Bacteroides*, isolated from various clinical materials at Clinical laboratories of Juntendo University Hospital in 1975 to 1977.

CFS showed a potent antibacterial activity against *P. aeruginosa*, extent of which was superior to those of Sulbenicillin and Carbenicillin, similar to that of Amikacin and a little inferior to those of Gentamicin (GM) and Dibekacin (DKB).

Twelve percent of the strains tested of *P. aeruginosa* was resistant to CFS, GM and DKB.