

最近臨床材料から分離された各種病原細菌に対する Cefroxadine (CGP-9000)の抗菌力について

小 酒 井 望

順天堂大学医学部臨床病理学教室

小 栗 豊 子

同附属順天堂医院中央臨床検査室

1978年に各種臨床材料から分離された *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, Group G streptococci, *S. faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*, *Salmonella*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *V. parahaemolyticus*, 合計520株について, Cefroxadine (CGP-9000, CXD) と Cephalexin (CEX), Cefatrizine (CFT), Cefaclor (CCL) の抗菌力を比較した。

(1) 多くの菌種において CXD は CEX とほぼ同じか, やや優れた抗菌力を示したが, CFT に比べてはやや劣り, CCL に比べるとグラム陰性桿菌で劣る場合が多かった。

(2) CXD と CEX, CFT または CCL の間には, 多くの菌種で交差耐性が認められた。

(3) CXD の MIC は 10^8 /ml 菌液を用いた場合に比べて, 10^9 /ml 菌液の場合には $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ となり, 菌種によって差がみられた。

(4) 大腸菌を用いた実験で, CXD と CEX では, MIC 値の4倍濃度で殺菌作用が顕著であったが, CCL の4倍濃度での殺菌作用は CXD, CEX に比べて劣っていた。なお CXD は CEX と比べて, 僅かに殺菌作用が優れていた。

緒 言

最近セファロsporin剤の開発が盛んに行われ, つぎつぎに特徴のある薬剤が実用化されつつある。経口用セファロsporin剤としては Cephalexin (CEX) が今日広く用いられているが, 最近経口剤として Cefroxadine (CGP-9000, CXD) が開発された。そこで私どもは, 本剤と CEX および既に日本化学療法学会で検討を終った経口剤 Cefatrizine (CFT), Cefaclor (CCL) の抗菌力を, 各種臨床材料から分離された病原細菌について比較検討したので報告する。

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で1978年に各種臨床材料から分離された下記菌株を供試した。ただし *Salmonella* のみは1976~1978年の分離株である。

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7株
<i>Streptococcus pyogenes</i>	64株
<i>Streptococcus agalactiae</i>	59株

<i>Group G streptococci</i>	11株
<i>Streptococcus faecalis</i>	20株
<i>Staphylococcus aureus</i>	27株
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	25株
<i>Haemophilus influenzae</i>	118株
<i>Salmonella</i>	30株
<i>Escherichia coli</i>	23株
<i>Klebsiella</i>	28株
<i>Citrobacter diversus</i>	20株
<i>Proteus rettgeri</i>	28株
<i>Proteus inconstans</i>	27株
<i>Aeromonas</i>	27株
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	6株
合計520株である。	

2) 抗菌力測定

日本化学療法学会標準法に準じて MIC を測定した。使用培地は, *Streptococcus* 属は5%に羊脱線維素血液を加えた heart infusion agar (栄研) を用い, *Haemophilus influenzae* はこれをチョコレート寒天としたものを用いた。その他の菌種には heart infusion agar を

用いた。菌の接種はマイクロプランターにより行い、CXD と他の3剤の比較は 10^8 /ml 菌液を用いた。なお CXD の場合は、 10^8 /ml 菌液と 10^6 /ml 菌液について MIC 値を比較した。

3) 殺菌力の比較実験

臨床材料より分離した大腸菌 (*E. coli* J-45) を用いて、CXD の殺菌力を CEX, CCL のそれと比較した。100 ml の三角フラスコに trypticase soy broth (BBL) 100 ml を入れ、本菌の trypticase soy broth 37°C, 18時間培養を同培地で100倍に希釈し、その0.1 ml を加え、このフラスコを37°C恒温水槽に置き、1時間後に上記薬剤を所定濃度になるように100倍濃度溶液を1 ml 加え、1時間ごとに9時間までと、24時間後にその1 ml をとり出し生菌数を測定するため定量培養を行った。薬剤濃度は CXD と CEX は25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56 μ g/ml と薬剤を含まぬ対照、CCL は6.25, 3.13, 1.56, 0.78, 0.39 μ g/ml と薬剤を含まぬ対照とした。なお供試した *E. coli* J-45 株の MIC は、 10^8 /ml 菌液を用いた場合 CXD は6.25 μ g/ml, CEX は6.25 μ g/ml, CCL は1.56 μ g/ml であった。

2. 実験結果

1) CXD と CEX, CFT, CCL の抗菌力の比較

(1) *Streptococcus*

S. pneumoniae は Table 1 のごとく、被検株7株すべて4剤に感性であるが、4剤中 CFT が最も抗菌力が強く、CCL がこれにつき、CXD と CEX はこれら2剤にやや劣った。*S. pyogenes* は Table 2 のごとく、4剤に極めて感性で、0.10 μ g/ml 以下の濃度を検査しなかったので4剤の正確な比較はできないが、4剤中 CEX が抗菌力はやや劣るようである。*S. agalactiae* は Table 3 のごとく、4剤すべてに感性であるが、抗菌力は CFT が最も強く、CXD, CCL がこれにつき、CEX は最も劣る。*Group G Streptococci* は Table 4 のごとく、0.1 μ g/ml 以下の濃度を検査しなかったので正確な比較はできないが、CFT の抗菌力が最も強く、CXD, CCL がこれにつき、CEX が最も劣るようである。*S. faecalis* は以上の菌種と異なり、Table 5 のごとく、4剤に比較的耐性であった。4剤中、CFT の抗菌力が最も強く、CXD, CCL がこれにつき、CEX が最も劣った。

(2) *Staphylococcus*

S. aureus を Table 6に、*S. epidermidis* を Table 7に示した。そして両菌種について、CXD と CEX, CFT, または CCL の MIC の相関を Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3 にそれぞれ示した。

4剤中、最も抗菌力の強いのは CFT で、CXD, CEX,

Table 1 Susceptibility of 7 strains of *Streptococcus pneumoniae*

Drug	MIC (μ g/ml)									
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	
CXD			1	5		1				
CEX				1	5	1				
CFT	4	3								
CCL			7							

Table 2 Susceptibility of 64 strains of *Streptococcus pyogenes*

Drug	MIC (μ g/ml)						
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
CXD	62	2					
CEX	15	38	11				
CFT	63	1					
CCL	62	2					

Table 3 Susceptibility of 59 strains of *Streptococcus agalactiae*

Drug	MIC (μ g/ml)									
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	
CXD		1	7	51						
CEX				2	41	16				
CFT	1	52	6							
CCL		1	9	48	1					

Table 4 Susceptibility of 11 strains of *Group G streptococci*

Drug	MIC (μ g/ml)						
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
CXD	9	2					
CEX	1	8	2				
CFT	11						
CCL	6	5					

Table 5 Susceptibility of 20 strains of *Streptococcus faecalis*

Drug	MIC (μ g/ml)											
	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100
CXD							1		115		1	2
CEX							1				13	6
CFT				1				2	16			1
CCL					1					17		1

CCL の抗菌力には大差はない。そして CXD と CEX, CFT, または CCL の間には Fig. 1, 2, 3 に見られるように交差耐性が成り立つ。

(3) *Haemophilus influenzae*

H. influenzae 118株の成績は Table 8 に示すごとく, CCL, CFT の抗菌力が最も強く, CXD, CEX のそれはかなり劣った。そして Fig. 4 に示すように CXD と CEX の間には交差耐性が認められた。なお図は省略するが, CXD と CFT または CCL の間にも交差耐性が認められた。

(4) *Salmonella*

Salmonella の各種類30株の成績は Table 9 のごとく, CXD と CEX は CFT, CCL と比べて抗菌力は劣った。なお *S. typhi* 3株, *S. paratyphi* A 1株は, CXD と CEX の 6.25 $\mu\text{g/ml}$, CFT, CCL の 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止された。

(5) *Escherichia coli*

E. coli 23株の成績は Table 10 のごとく CXD と CEX の抗菌力はほぼ同程度で, CFT, CCL に比べるとやや劣った。なお CXD に $>100 \mu\text{g/ml}$ の2株は, CEX の MIC はそれぞれ 100, 25 $\mu\text{g/ml}$, CFT および CCL のそれはともに $>100 \mu\text{g/ml}$ で *E. coli* の場合も CXD と他の3剤の間に交差耐性がみられた。

(6) *Klebsiella*

Klebsiella 28株の成績は Table 11 のごとく, CXD と CEX は CFT, CCL に比べると抗菌力は劣った。CXD と CEX または CFT の MIC の相関は Fig. 5, 6 に示すごとく, CXD と CEX または CFT の間ではほぼ交差耐性が認められたが, CXD に $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株の中に, CEX に 25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示す株が半数認められた。CXD と CCL の MIC の相関は, CXD と CFT のそれ (Fig. 6) とほぼ同様であるので省略した。

(7) *Citrobacter diversus*

C. diversus 20株の成績は Table 12 のごとく, CXD と CEX の抗菌力は CFT, CCL のそれに劣った。なお CXD の MIC $>100 \mu\text{g/ml}$ の1株は, CEX の MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$, CFT, CCL の MIC はともに $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。

(8) *Proteus*

Proteus 属のうち *P. rettgeri* と *P. inconstans* の2菌種についての成績は Table 13, 14 のごとく, これら菌種に対して4薬剤の抗菌力は弱く, MIC が $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株が多かった。4薬剤中 CFT がやや抗菌力が強いようであるが, 他の3剤は殆ど同程度とみてよい。

(9) *Aeromonas*

Table 6 Susceptibility of 27 strains of *Staphylococcus aureus*

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	
CXD					3	1	3	3	1	8	7	1
CEX					1	6	2	1		1	7	9
CFT				3	4	4		3	13			
CCL					3	1	3	3		9	7	1

Table 7 Susceptibility of 25 strains of *Staphylococcus epidermidis*

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	
CXD					2	2	1	4	6	10		
CEX					2	1	2	1	5	4	1	9
CFT		2		3	1	3	1	6	9			
CCL				2	2	1	1	2	1	5	10	1

Table 8 Susceptibility of 118 strains of *Haemophilus influenzae*

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	
CXD				1		3	9	54	39	3		9
CEX					1	2	32	61	12	1	1	8
CFT			1	1	20	73	7	4	7	2	1	2
CCL			2	1	32	64	6	2	6	2	1	2

Table 9 Susceptibility of 30 strains of *Salmonella*

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	
CXD					2	19	4	2	3			
CEX						5	22	3				
CFT		1	3	20	1		2	1	2			
CCL		1	3	20	1	1	1	2	1			

Table 10 Susceptibility of 23 strains of *Escherichia coli*

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	
CXD					1	1	7	8	2	2		2
CEX						1	9	10	2		1	
CFT			1	2	5	3	5	1	1	1	1	3
CCL			1		4	6	4	2	1	3		2

Table 11 Susceptibility of 28 strains of *Klebsiella*

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
CXD						7	10	2			1	8
CEX						6	12	2	3	4		1
CFT			2	8	6	1	2			2		7
CCL			4	10	3	2						3

Table 12 Susceptibility of 20 strains of *Citrobacter diversus*

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
CXD						10	6	3				1
CEX						1	13	4	1	1		
CFT				17	2							1
CCL				16	1	1	1					1

Table 13 Susceptibility of 28 strains of *Proteus rettgeri*

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
CXD						1	2		2	5	3	15
CEX						2	1	2	2		2	19
CFT			1	1		1	2	1	3	3	4	12
CCL				1		1		1	3	1	1	20

Table 14 Susceptibility of 27 strains of *Proteus inconstans*

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
CXD										1	3	8
CEX										1	7	5
CFT							2	3	5	1	7	9
CCL										3	11	13

Table 15 Susceptibility of 27 strains of *Aeromonas*

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
CXD							4	1	1		10	11
CEX						1	1	2		1	3	19
CFT			1	1	2		1	1	4	1	7	9
CCL				1	3			1				2

Table 16 Susceptibility of 6 strains of *Vibrio parahaemolyticus*

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
CXD						1		5				
CEX							1		5			
CFT					1	5						
CCL					1	5						

Aeromonas 27株の成績は Table 15に示すごとく、4剤とも本菌に対する抗菌力は弱かった。4剤中 CFT の抗菌力がやや優っていると考えられる。

(10) *Vibrio parahaemolyticus*

Vibrio parahaemolyticus 6株の成績は Table 16のごとく、CXD と CEX は CFT, CCL に比べると抗菌力は劣っていた。

2) 接種菌量と MIC

Staphylococcus 属について接種菌液を $10^8/\text{ml}$ とした場合と $10^6/\text{ml}$ とした場合の MIC の比較を Fig. 7 に示した。菌数が $1/100$ となると、大部分の菌株では MIC が同じか $1/2$ となった。*Salmonella*, *E. coli* でも、ほぼ同様であった。

Proteus 属では Fig. 8 にみられるように MIC の大きいところで、菌数が $1/100$ となると、MIC が $1/2 \sim 1/8$ となる菌株が多かった。*Klebsiella*, *Aeromonas* でも同様

の傾向がみられた。

3) CXD, CEX, CCL の殺菌力の比較実験成績

CXD と CEX の MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$, CCL の MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ の *E. coli* であるから、作用濃度は MIC の $1/4$, $1/2$, 1, 2, 4 倍とした。 $1/4$ 濃度では薬剤添加後、3剤とも増殖がみられた。 $1/2$ 濃度では CXD と CCL では、最初菌数の減少がみられ、薬剤添加後 4~5 時間後から増加がみられたのに対し、CEX では徐々に増加が見られた。1 MIC 濃度では CEX, CCL の場合は、最初菌数の減少がみられたが、薬剤添加後 4~5 時間後から徐々に増加がみられたのに対し、CXD では 9 時間まで減少し、その後増加がみられた。2 倍濃度の場合は、3剤とも 9 時間まで減少し、その後増加した。4 倍濃度の場合は、CXD, CEX では 24 時間まで減少がみられたが、CCL では 9 時間まで減少し、24 時間では増加した。CXD と CEX では、この場合殺菌濃度は 4 MIC, CCL

Fig. 1 Correlogram of MIC between CXD and CEX against *Staphylococcus*

○ *S. aureus* 27 strains
 ▲ *S. epidermidis* 25 strains

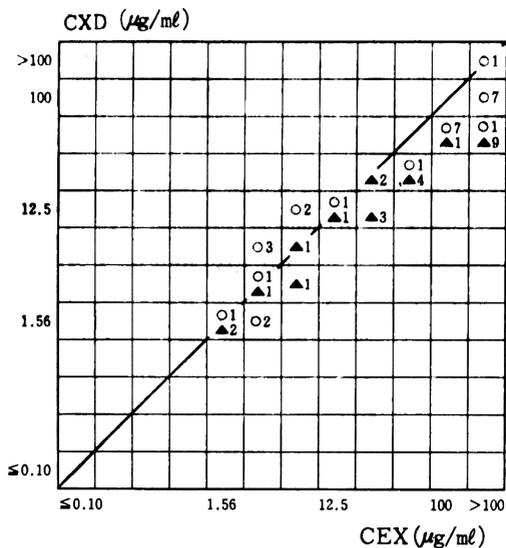


Fig. 3 Correlogram of MIC between CXD and CCL against *Staphylococcus*

○ *S. aureus* 27 strains
 ▲ *S. epidermidis* 25 strains

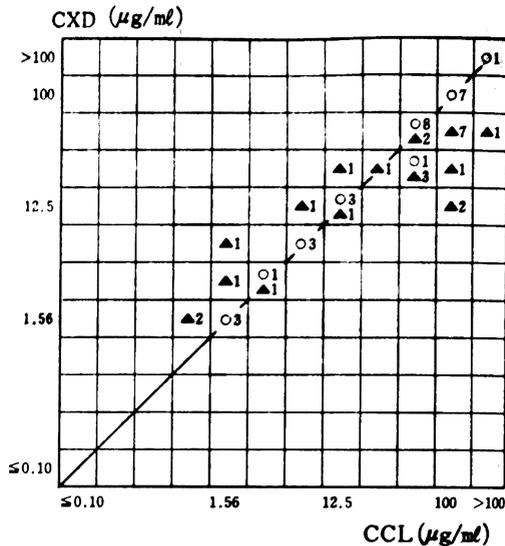


Fig. 2 Correlogram of MIC between CXD and CFT against *Staphylococcus*

○ *S. aureus* 27 strains
 ▲ *S. epidermidis* 25 strains

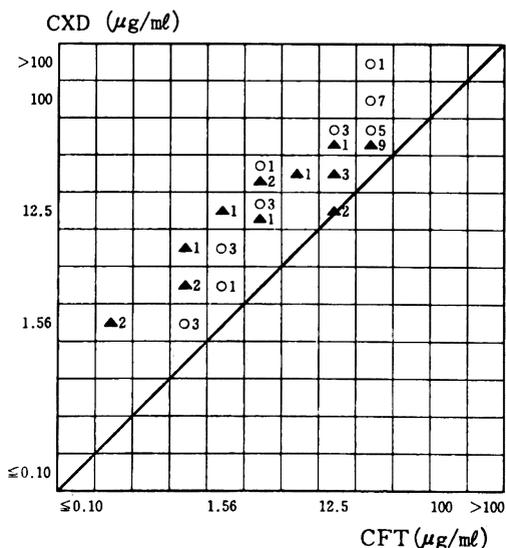


Fig. 4 Correlogram of MIC between CXD and CEX against 118 strains of *Haemophilus influenzae*

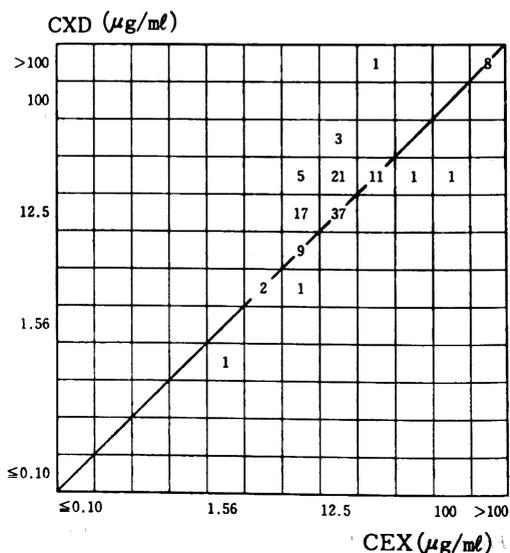
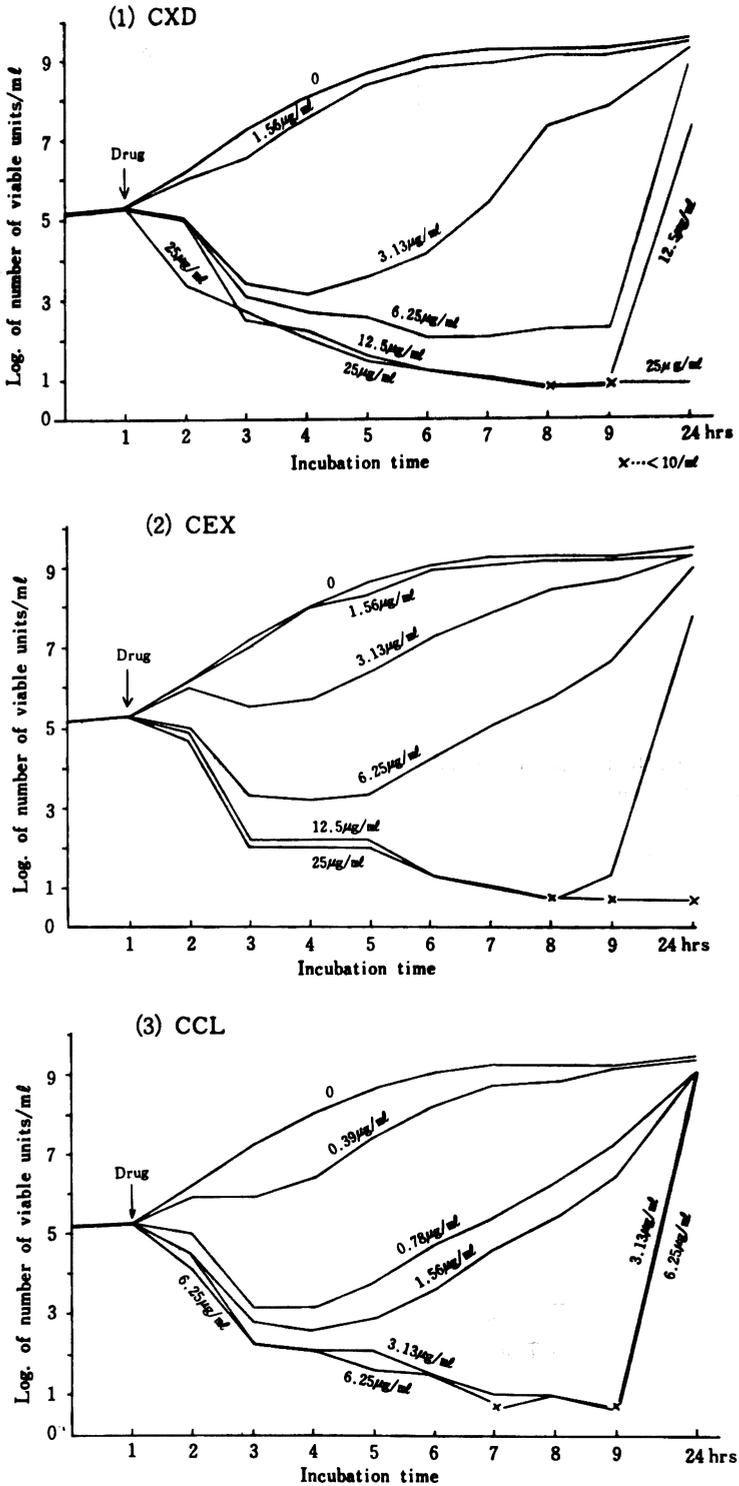


Fig. 9 Bactericidal activity of CXD, CEX or CCL against a strain of *E. coli*



では >4 MIC ということになる。

3. 考 察

私どもは新しく開発された経口セファロスポリン剤 CXD の抗菌力を、各種新鮮分離株について、CEX, CFT, CCL の3経口セファロスポリン剤と比較した。

CEX, CFT は *Streptococcus* 属のうち *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, Group G streptococci に強い抗菌力をもつが、*S. faecalis* には抗菌力が弱いこと、CFT の方が CEX よりも抗菌力が強いことは、既に私どもが報告したところである¹⁾。今回の実験で、*S. pyogenes*, Group G streptococci では $0.10 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度を測定しなかったため、これらの菌種についての比較はできなかったが、他の菌種では CFT が最も抗菌力が強く、CXD は菌種によって差があるが、CCL とほぼ同程度かやや劣り、CEX とはやや優るかほぼ同程度であった。なお *S. faecalis* を除く菌種では、耐性株はまだ認められなかった。

Staphylococcus 属については、CFT の抗菌力が最も強く、CXD, CEX, CCL はほぼ同程度である。なお *S. aureus* では1968年には $12.5 \mu\text{g/ml}$ を越える MIC の菌株はみられなかったが²⁾、10年を経過した1978年には27株中17株 (63.0%) が CEX の $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した。なお CXD と他の3剤間には交差耐性が認められた。

H. influenzae その他グラム陰性桿菌では、CXD と CEX に比べ、CFT, CCL の方が抗菌力が強い。CXD と CEX では菌種により多少の差があり、抗菌力はほぼ同じか、CXD が僅かに優っていた。そして CXD と他の3剤間には交差耐性が認められた。

1968年分離の *Haemophilus* (この時は *Haemophilus* 属の種の同定は行ってない) では、53株中1株 (1.9%) のみが CEX の $\text{MIC} \geq 100 \mu\text{g/ml}$ であったが、今回は118株中9株 (7.6%) が $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であり、セファロスポリン剤耐性株の増加が認められた。なお本菌感染症に今日広く用いられている Ampicillin, Amoxicillin

に比べると、CXD, CEX はもちろん、CFT, CCL も抗菌力は劣る³⁾。

Salmonella, *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter diversus* では、CXD に対する感受性のピークは $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に認められるが、*Salmonella* を除く3菌種では、耐性と考えられる菌株が認められ、とくに *Klebsiella* に多かった。

Proteus 属では、*Proteus mirabilis* のみが CEX, CFT に感性を示すが¹⁾、今回は検査しなかった。*Proteus rettgeri*, *Proteus inconstans* の2菌種に対しては、4剤とも抗菌力は弱い。また *Aeromonas* に対しても、4剤とも抗菌力は弱い。

次に CXD の MIC 測定に、*Staphylococcus*, およびグラム陰性桿菌で、 $10^8/\text{ml}$ 菌液と $10^9/\text{ml}$ 菌液の場合を比較したが、前者と比べて後者の方が、同じ $1/2$ 程度から $1/4$ 程度となる場合まで、菌種によっていろいろであった。とくに *Proteus*, *Klebsiella*, *Aeromonas* で、 $10^8/\text{ml}$ 接種で MIC の大きい菌株が $10^9/\text{ml}$ 接種で MIC が $1/4 \sim 1/2$ になるものが多かった。

最後の CXD と CEX, CCL の殺菌力の比較実験であるが、大腸菌を用いた液体培地での生菌数測定による実験では、24時間まで観察した限り、CXD, CEX の4倍 MIC 量で殺菌作用が認められ、CCL では4倍 MIC 量では認められなかった。なお CXD と CEX を比較すると、CXD の方がやや殺菌力が強い結果となった。

文 献

- 1) 小酒井望, 小栗豊子: 最近臨床材料から分離した各種病原細菌の Cefatrizine 感受性について. *Chemotherapy* 24, 1674~1682, 1976
- 2) 小酒井望, 小栗豊子: 臨床材料より分離した各種病原細菌の Cephalexin, Cephaloridine 感受性の比較ならびに Cephalexin 感受性値に及ぼす培地の pH, 接種菌量の影響について. 現代の臨床 3, 517~523, 1969
- 3) 小酒井望, 小栗豊子: *Haemophilus* 属の抗生物質感受性とその推移. *J.J. Antibiotics* 29, 159~166, 1976

ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF CEFROXADINE
(CGP-9000) AGAINST VARIOUS PATHOGENS
ISOLATED FROM CLINICAL MATERIALS

NOZOMU KOSAKAI

Department of Clinical Pathology, Juntendo University School of Medicine

TOYOKO OGURI

Clinical Laboratories, Juntendo University Hospital

In vitro antibacterial activities of Cefroxadine (CGP-9000, CXD) against 520 strains of *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, Group G streptococci, *S. faecalis*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. influenzae*, *Salmonella*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *V. parahaemolyticus*, which were isolated from clinical materials in 1978, were determined comparing with those of CEX, CFT, and CCL.

(1) Antibacterial activities of CXD against most organisms were almost similar or slightly superior to those of CEX. But in comparison with antibacterial activities of CFT, CXD was not so effective. Antibacterial activities of CXD were almost inferior to those of CCL against gram-negative bacteria.

(2) In most organisms tested, cross-resistance between CXD and CEX, CFT, or CCL were observed.

(3) The MIC value of CXD was affected by inoculum size. In comparison with the inoculum size of 10^8 cells/ml, CXD exhibited two to eightfold effectiveness in the case of 10^6 cells/ml. And variety of affection by inoculum size was showed among the species of organisms.

(4) In the experiment using *E. coli*, CXD and CEX exhibited marked bactericidal activities in the fourfold MIC. And bactericidal activities of CXD and CEX were superior to that of CCL in the fourfold MIC. In addition, bactericidal activity of CXD was slightly superior to that of CEX.