

臨床分離菌に対する Cefotetan (YM09330) と他の Cephem 系抗生物質の 抗菌力の比較

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

要 旨

私どもは1980～1981年に臨床材料から分離した黄色ブドウ球菌27株、表皮ブドウ球菌27株、B群溶血連鎖球菌200株、インフルエンザ菌134株、大腸菌234株、*Klebsiella* 27株、*E. cloacae* 27株、*C. freundii* 27株、*Serratia* 27株、緑膿菌81株を用いて、Cefotetan (CTT, YM09330)の抗菌力を他のCephem系抗生物質と比較した。

- 1) グラム陽性球菌に対する本剤の抗菌力は比較的弱かった。
- 2) グラム陰性桿菌のうち大腸菌、*Klebsiella* には強い抗菌力を示した。
- 3) *E. cloacae*、*C. freundii*、*Serratia* には CTX、CPZ、CZX とともに幅広い MIC 分布を示し、MIC の小さい菌株もかなり認められた。
- 4) インフルエンザ菌に対しては、本剤は CTX、CPZ、CZX より抗菌力は劣るが、CTM、CXM に近い抗菌力を示した。
- 5) 緑膿菌に対する抗菌力は比較的弱かった。

緒 言

最近 Cephem 系抗生物質の開発が著しく進展し、つぎつぎに新しい薬剤が開発され、とくに β -lactamase 抵抗性のものの開発が盛んである。Cefotetan (CTT, YM09330) もその一つで、現在増加しつつある β -lactamase 産生菌にも抗菌力が強いといわれる。そこで私どもは最近臨床材料から分離された10種の菌に対する本剤の抗菌力を、他の Cephem 系抗生物質のそれと比較したので報告する。

実験材料および方法

1. 供試菌株

1980～1981年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した黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、B群溶血連鎖球菌 (*S. agalactiae*)、インフルエンザ菌、大腸菌、*Klebsiella*、*E. cloacae*、*C. freundii*、*Serratia*、緑膿菌を供試した。

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、薬剤の濃度段階は菌種によって 1,600 μ g/ml から 2倍希釈としたものと、100 μ g/ml から 2倍希釈としたものとが

ある。培地は変法 Mueller Hinton 寒天(ニッスイ)を用い、B群溶血連鎖球菌では5%にウマ脱線維素血液を加えたものを、インフルエンザ菌ではこれをチョコレート寒天としたものを用いた。接種菌液は 10⁸/ml と 10⁹/ml を用い、ミクロプランターで接種し、37 $^{\circ}$ C、24時間で結果を判定した。なお培地に加えた抗菌薬は力価の明らかな粉末を用いた。

対照に用いた *S. aureus* 209P 株の MIC は下記のごとくであった。

	10 ⁸ /ml 菌液	10 ⁹ /ml 菌液
CTT	6.25 μ g/ml	3.13 μ g/ml
CTX	0.78	0.78
CPZ	0.78	0.39
CZX	1.56	0.78
CMZ	0.78	0.39
CFX	0.78	0.78
CXM	0.39	0.39
CEZ	0.10	0.10
CTM	0.20	0.10

Table 1 Susceptibility of 27 strains of *S. aureus*

Drug	Inoculum* size	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	>100
CTT	10^8								12	2	8	3	2	
	10^6							3	9	9	5	1		
CTX	10^8					6	6	1	7	4	3			
	10^6					4	9	2	11	1				
CPZ	10^8					9	3			3	3	3	3	3
	10^6					12				3	7	1	1	2
CZX	10^8					5	5	3		1		4	3	6
	10^6					5	8			1	2	5	4	2
CMZ	10^8					7	5	4	8	3				
	10^6					11	3	6	7					
CFX	10^8					1	6	5	2	9	4			
	10^6					1	9	2	1	12	2			
CXM	10^8				4	8	1	1	4	4	2	1	2	
	10^6				4	8	2	1	10	1	1			
CEZ	10^8		1		6	5			3	1	3	3	5	
	10^6		1	1	10		1	4	5	2	1	1	1	
CTM	10^8			1	3	8		1	6	4	1	1	2	
	10^6			1	11		7	4	1	1		1	1	

* One loopful of $10^8/\text{ml}$ or $10^6/\text{ml}$ Table 2 Susceptibility of 27 strains of *S. epidermidis*

Drug	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
		≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
CTT	10^8							5	6	5	2	3	2	4	
	10^6							5	6	7	3	2	1	3	
CPZ	10^8				2	7	6	5	2		1		1		3
	10^6				5	7	8	1	1	1			1	3	
CZX	10^8		2	6	1	2	2			1	3	2	1	1	6
	10^6		6	5	1	1				2	4	1		2	1

実験結果

1. グラム陽性球菌

1) 黄色ブドウ球菌

黄色ブドウ球菌27株の成績は Table 1 のごとく、CTT の抗菌力は他に比べて著しく劣っている。なお CEZ, CTM には著しく感性のものもあるが、耐性と考えられる菌株がかなり認められた。CXM, CZX, CPZ にも耐性株が多く認められた。CTT は CTX, CMZ, CFX とともに感受性分布の幅は比較的狭いが、MIC は大きい。なお $10^8/\text{ml}$ と $10^6/\text{ml}$ 菌液接種を比較すると、 $10^8/\text{ml}$ の場合 MIC が 2 倍となった株が多かった。

2) 表皮ブドウ球菌

表皮ブドウ球菌27株の成績は Table 2 のごとく、CTT

と比較した薬剤は CPZ と CZX のみであるが、黄色ブドウ球菌の場合と同様、CTT の抗菌力が最も劣っていた。

3) B群溶血連鎖球菌

B群溶血連鎖球菌 200 株の成績は Table 3 のごとくである。この場合 $10^8/\text{ml}$ 菌液接種のみを行った。供試した Cephem 系抗生物質の中では CTT が最も抗菌力が劣っていた。同時に PCG, ABPC, TC, EM の抗菌力も比較したが、PCG は供試した Cephem 系抗生物質よりも強い抗菌力を示し、ABPC は CTX, CXM と同程度の抗菌力であった。EM も強い抗菌力を示したが、4 株 (2%) の耐性株が認められ、TC には耐性株が多かった。

2. グラム陰性桿菌

1) インフルエンザ菌

インフルエンザ菌134株の成績は Table 4 のごとく、

Table 3 Susceptibility of 200 strains of *S. agalactiae*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTT									1	74	124		1			
CTX	1	98	100	1												
CPZ					79	117	4									
CZX			7	153	39	1										
CMZ								53	146	1						
CFX								4	74	120	2					
CXM		35	163	2												
CEZ			4	133	63											
CTM					165	35										
PCG	9	126	65													
ABPC		5	103	92												
TC				41	70	2					3	63	17	4		
EM		168	25	3				1		2						1

Inoculum size: One loopful of $10^8/\text{ml}$

Table 4 Susceptibility of 134 strains of *H. influenzae*

Drug	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															
		≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CTT	10^8							1	27	91	8	1	3	3			
	10^6							2	41	77	7	3	3	1			
CTX	10^8	6	90	26	4	2	5	1									
	10^6	10	88	26	4	2	3	1									
CPZ	10^8	4	65	32	12	5	6	5	1	1	3						
	10^6	8	67	29	10	10	3	2	2	2	1						
CZX	10^8	7	101	16	1	6	2		1								
	10^6	10	105	11	1	4	2		1								
CMZ	10^8									3	50	66	9	3	1	1	
	10^6									3	70	53	3	4	1		
CFX	10^8									4	29	71	24	5		1	
	10^6									6	63	54	8	2	1		
CXM	10^8							16	103	6	2	2	1	2	2		
	10^6							19	103	3	2	4	1	2			
CEZ	10^8										4	17	51	55	2	1	
	10^6									1	7	20	63	37	1	3	
CTM	10^8						2	37	80	7	3	1	1	3			
	10^6						3	46	75	3	3	1	1	3		2	
ABPC	10^8						1	85	29	2	3	1	4	1	2	2	
	10^6						3	98	16	1	3	6	6		1	4	

Table 5 Susceptibility of 27 strains of *E. coli*

Drug	Inoculum size	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	>100
CTT	10^8		12*	12	2			1						
	10^6		24*	2			1							
CTX	10^8	10	14	3										
	10^6	18	9											
CPZ	10^8		4	7	5	3	2				2	1	3	
	10^6	5	6	6	4	1	1	2	1	1				
CZX	10^8	17	9		1									
	10^6	26			1									
CMZ	10^8				6	16	4	1						
	10^6			1	15	8	3							
CFX	10^8						1	5	12	8	1			
	10^6						4	10	11	2				
CXM	10^8							3	7	16	1			
	10^6						2	9	10	6				
CEZ	10^8					1	15	5	2	1	2		1	
	10^6					10	10	4	2		1			
CTM	10^8	1	11	10	4									
	10^6	12	11	2	2									

* $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ Table 6 Susceptibility of 207 strains of *E. coli*

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																	
	≤ 0.006	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
CTT				12	59	92	27	10	5				1	1				
CTX		1	13	83	87	15	3	1	3			1						
CPZ			1	2	30	47	15	8	9	17	16	8	10	4	9	21*		
CZX	2	7	24	93	62	11	2	1	3		2							
CMZ							16	111	61	12	3	2		1	1			
CFX									15	75	82	29	3	3				
CXM							1	3	18	89	71	14	10	1				
CEZ								10	86	27	15	18	21	18	7	5		

* $\geq 200 \mu\text{g/ml}$ Inoculum size : One loopful of $10^8/\text{ml}$

CTTは、CMZ、CFX、CEZよりも勝り、CXM、CTMよりもやや劣り、CTX、CZX、CPZよりも著しく劣った。同時にABPCの抗菌力も比較したが、CTTはABPCにもやや劣っていた。なおABPCには耐性株が認められたが、CTTにはその感受性分布からみて耐性株はないと考えられる。

2) 大腸菌

大腸菌27株の成績はTable 5のごとく、CTTは強い抗菌力を示し、CTMとはほぼ同程度で、CTXにはわずかに

劣り、CZXにはやや劣った。しかし他のCephem系抗生物質には勝っていた。次に別の大腸菌207株について $10^8/\text{ml}$ 菌液接種でさらに低濃度段階まで測定したところ、Table 6のごとくCTX、CZXには抗菌力はやや劣るが、他の薬剤には勝っていた。なおCTTにはややMICが大きい菌株が2株認められた。

3) *Klebsiella*

Klebsiella 27株の成績はTable 7のごとく、CTTは強い抗菌力を示し、CPZ、CMZ、CFX、CXM、CEZより

Table 7 Susceptibility of 27 strains of *Klebsiella*

Drug	Inoculum size	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	>100
CTT	10^8		25*	1			1							
	10^6		26*				1							
CTX	10^8	17	8	1		1								
	10^6	25		1	1									
CPZ	10^8	2		8	5	1		1	5	1	1			3
	10^6	3	8	5		1	2	4	1	2	1			
CZX	10^8	26		1										
	10^6	26	1											
CMZ	10^8				6	15	2	3	1					
	10^6				21	4	1	1						
CFX	10^8						13	11	1	1	1			
	10^6						12	13		1	1			
CXM	10^8				1	7	13	3	2	1				
	10^6			1	9	15		1		1				
CEZ	10^8					15	1	1	3		1	4	2	
	10^6				5	15	3	3			1			
CTM	10^8		3	14	6	1	1	2						
	10^6	2	16	7	1	1								

* $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ Table 8 Susceptibility of 27 strains of *E. cloacae*

Drug	Inoculum size	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	>100
CTT	10^8				2		1	1	1	4		8	2	8*
	10^6			4		2	2	1			5	7	2	4**
CTX	10^8		1	4	5	1		4		1	1	2	2	6
	10^6	2	5	2	2	3	1			1	2	1	4	4
CPZ	10^8	1		3	5	1	2	1	1		2	1	2	8
	10^6	5	2	1	4	2			2	1	2	3	4	1
CZX	10^8		1	6	2	2		2	1		1	3	2	7
	10^6	7	1	2	1	3		1		1	2	3	3	3
CMZ	10^8											1	9	17
	10^6										1	7	6	13
CFX	10^8												6	21
	10^6											3	7	17
CXM	10^8								2	3	4	1		17
	10^6						2		6	2	2	1	1	13
CEZ	10^8													27
	10^6											1		26
CTM	10^8								2		2		2	21
	10^6			3	3	3			1		1	3	2	11

* 200 $\mu\text{g/ml}$ (4 strains), >400 $\mu\text{g/ml}$ (4 strains)** $\geq 400 \mu\text{g/ml}$

Table 9 Susceptibility of 27 strains of *C. freundii*

Drug	Inoculum size	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	>100
CTT	10^8		8 ¹⁾	4	2	1			1	3	1	1	1	5 ²⁾
	10^6		11 ¹⁾	4	1				1	2	1	1	1	5 ³⁾
CTX	10^8	3	8	6		1					1	5	2	1
	10^6	11	3	3		1				1	1	6		1
CPZ	10^8		1	6	6	1		2	1			1	1	8
	10^6	2	7	7	1					1	2	2	4	1
CZX	10^8	2	3	10	2	1						1	7	1
	10^6	10	5	2	1						2	1	5	1
CMZ	10^8					1			2	11	3	5	5	
	10^6				1	1		1	6	6	5	2	5	
CFX	10^8						1				2	5	7	12
	10^6						1				7	4	5	10
CXM	10^8						6	5	6		1		1	8
	10^6				1	9	6	1		1	1	3	5	
CEZ	10^8						1						2	24
	10^6						1	2		2	3	2	3	14
CTM	10^8			1	1	1	4	1	3	6	1			9
	10^6		3	6	7	1	1					3	6	

1) $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ 2) $400 \mu\text{g/ml}$ (4 strains), $>400 \mu\text{g/ml}$ (1 strain)3) $200 \mu\text{g/ml}$ (1 strain), $400 \mu\text{g/ml}$ (3 strains), $>400 \mu\text{g/ml}$ (1 strain)Table 10 Susceptibility of 27 strains of *Serratia*

Drug	Inoculum size	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	>100
CTT	10^8			1	5	4		1	2	2	6	3	3	
	10^6		2*	4	2	3		2	3	3	3	5		
CTX	10^8			3	2	4	2	1	2	1	4	3	5	
	10^6			6	4	1	1	2	3	1	5	4		
CPZ	10^8						4	4	2	2		2	2	11
	10^6					5	4	1	1	2	1	3	3	7
CZX	10^8		4	3	3	1	2	2	1		3	3	1	4
	10^6	5	5	1		3	2	2	2	7				
CMZ	10^8								2	7	1		7	10
	10^6								7	3	1	3	6	7
CFX	10^8									4	4	2	3	14
	10^6									8	3	2	4	10
CXM	10^8												3	24
	10^6												6	21
CEZ	10^8													27
	10^6													27
CTM	10^8										1	1	1	24
	10^6						1		4	3	1	2		16

* $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$

Table 11 Susceptibility of 81 strains of *P. aeruginosa*

Drug	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															
		≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1,600	>1,600
CTT	10^8									1		4	11	24	30	9	2
	10^6								1	1	7	22	40	9			1
CFS	10^8		1		4	22	14	13	10	10	7						
	10^6		1	2	11	24	5	16	12	8	2						
CPZ	10^8				2	1	17	20	15	12	9	5					
	10^6				2	10	26	10	19	9	5						
CZX	10^8					1	1	4	13	32	4	19	7				
	10^6					2	1	11	33	8	7	17	2				

も著しく優れ、CTM よりやや勝っていた。CTX, CZX とは低濃度を測定しなかったので正確な比較はできないが、CZX にはやや劣るかもしれない。CEZ には耐性株が認められたが、CTT にはやや MIC が大きい株が 1 株認められたけれども、耐性株かどうかはわからない。

4) *E. cloacae*

E. cloacae 27 株の成績は Table 8 のごとく、CMZ, CFX, CEZ にはほとんどが耐性で、CTM, CXM にも耐性株が多い。CTT, CTX, CPZ, CZX の 4 剤の MIC 分布は広範囲に及び、MIC の比較的小さい株も認められる。MIC の小さい菌株群についてみると、この 4 剤中 CTT は他の 3 剤に比べて抗菌力が劣っていた。

5) *C. freundii*

C. freundii 27 株の成績は Table 9 のごとく、CTT, CTX, CPZ, CZX の 4 剤では、MIC の分布が 2 群に分れた。CMZ, CFX, CXM, CEZ の抗菌力は上記の 4 剤に比べて劣り、MIC はより高濃度に分布し、ことに CEZ には大部分が耐性であった。CTM でも MIC の分布は 2 群に分れたが、接種菌量が、1/100 となると、他の薬剤と比べて著しく MIC が小さくなった。

6) *Serratia*

Serratia 27 株の成績は Table 10 のごとく、CTT の MIC は CTX, CPZ, CZX とともに広範囲に分布しているが、CEZ, CXM, CFX, CMZ, CTM より著しく優れており、CPZ よりもやや勝っていた。CTT, CTX, CZX の 3 剤では、 $10^6/\text{ml}$ 菌液接種の場合には CZX の抗菌力がやや優れていた。

7) 緑膿菌

緑膿菌 81 株の成績は Table 11 のごとく、4 剤中では CTT が最も劣り、CFS が最も勝っていた。

考 察

私どもは最近臨床材料から分離したグラム陽性 3 菌種、グラム陰性桿菌 7 菌種について、CTT の抗菌力を他の Cephem 系抗生物質のそれと比較した。

グラム陽性球菌については本剤の抗菌力は比較的弱かった。

グラム陰性桿菌 7 菌種は、現在臨床材料からの分離頻度の比較的高いものを選んだが、CTT は大腸菌、*Klebsiella* に非常に強い抗菌力を示した。大腸菌に従来広く用いられている ABPC には耐性株が著しく増加しており¹⁾、また Table 6 にみられるように、CEZ に耐性と考えられる株も多い今日、CTT は CTX, CZX などとともに、大腸菌感染に有用であると考えられる。また *Klebsiella* には ABPC の抗菌力が弱く、Table 7 にみられるように、CEZ 耐性と考えられる株が出現し始めているので、CTT は CTX, CZX などとともに本菌感染に有用であろう。

インフルエンザ菌感染には ABPC が広く用いられているが、ABPC 耐性株が増加の傾向にある¹⁾。CTT は CTX, CPZ, CZX に比べて抗菌力は劣るが、CMZ, CFX, CEZ よりは勝り、CXM, CTM, ABPC と比べてやや劣る程度である。ABPC と比べて耐性と考えられる株はわずかである。

E. cloacae, *C. freundii*, *Serratia* は現在広く用いられている Penicillin 系、Cephem 系薬剤に耐性の菌種である^{2,3)}。CTT は CTX, CPZ, CZX とともに MIC の分布が広範囲に及んでいるが、MIC の小さい菌株もかなり認められる。かかる菌株の感染には十分効果が期待できるであろう。

緑膿菌に対しては CTT の抗菌力は弱い。

文 献

- 1) 小酒井 望, 岡田 淳, 小栗豊子: 各種病原細菌の抗菌薬感受性の現状と将来。日本臨床 39: 121~134, 1981
- 2) 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。Jpn. J. Antibiotics 28: 137~144, 1975
- 3) 小酒井 望, 小栗豊子: 臨床材料から分離した各種病原細菌の T-1220 感受性について。Chemotherapy 25: 710~718, 1977

COMPARISON OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFOTETAN (YM09330)
WITH OTHER CEPHEM ANTIBIOTICS AGAINST CLINICAL ISOLATES

NOZOMU KOSAKAI

Department of Clinical Pathology, Juntendo University School of Medicine

TOYOKO OGURI

Clinical Laboratories, Juntendo University Hospital

Antibacterial activities of cefotetan (CTT, YM09330) were examined in comparison with those of other cephem antibiotics against clinically isolated bacteria during 1980 and 1981 consisting of each 27 strains of *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Klebsiella*, *E. cloacae*, *C. freundii* and *Serratia*, 200 strains of *S. agalactiae*, 134 strains of *H. influenzae*, 234 strains of *E. coli* and 81 strains of *P. aeruginosa* and the results were as follows:

1. Cefotetan showed relatively weak antibacterial activities against gram positive cocci.
2. Cefotetan showed potent antibacterial activities against *E. coli* and *Klebsiella* among gram negative bacilli.
3. Cefotetan showed broad MIC distribution including some potent antibacterial activities against *E. cloacae*, *C. freundii* and *Serratia* as well as those of cefotaxime, cefoperazone and ceftizoxime.
4. Cefotetan showed similar antibacterial activity to those of cefotiam and cefuroxime but was less active than cefotaxime, cefoperazone and ceftizoxime against *H. influenzae*.
5. Cefotetan showed comparatively weak antibacterial activity against *P. aeruginosa*.