

臨床材料分離株に対する Cefixime (CFIX) の抗菌力について

(経口セファロスポリン剤との比較)

小栗豊子

順天堂大学付属病院中央臨床検査室

林 康之

順天堂大学医学部臨床病理学教室

私共は、臨床材料分離株を用いて Cefixime (CFIX) の抗菌力を測定し、主として既存の経口セファロスポリン剤と比較した。成績を要約すると下記のとおりである。

1. CFIX は *N.gonorrhoeae*, *H.influenzae*, *P.vulgaris* に対し最も強い抗菌力を示し、それは CZX とほぼ同等であり、CEX, CCL よりも優れていた。また、*C.diversus*, *S.marcescens*, *M.morganii* に対しても優れた抗菌力を示した。

2. A群およびB群溶血レンサ球菌, *S.pneumoniae* に対しても CFIX の抗菌力は優れており、その強さは CCL とほぼ同等であり、CEX よりも優れていた。

3. CFIX の抗菌力は *S.faecium*, *Staphylococcus*, *E.cloacae*, *A.anitratus*, *Flavobacterium* に対しては弱かった。

4. 嫌気性グラム陽性菌および *Veillonella* に対する CFIX の抗菌力は菌株により相違しており、これらの MIC 分布域は広く、対照薬剤でも同様の傾向が認められた。

はじめに

Cefixime (CFIX) は最近藤沢薬品で開発された経口セファロスポリン剤であり、その抗菌力は従来の同系統の薬剤に比べ、著しく優れた特徴を有している。すなわち、CFIX は既存の経口セファロスポリン剤が無効とされているインドール陽性 *Proteus* 群, *Serratia*, *Enterobacter*, *C.freundii* にも強い抗菌力を発揮し、また、一部の菌種に対しては注射用第3世代セファロスポリン剤に匹敵する強力な抗菌力を示すとされている。そこで私共は、臨床材料分離株を用いて CFIX の抗菌力を測定し、主として既存の経口セファロスポリン剤と比較検討した。

I. 実験材料および方法

1. 供試菌株

1983年より1984年に当院中央臨床検査室にて各種臨床材料より分離された下記の菌株を用いた。

<i>Staphylococcus aureus</i>	21株
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	22株
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Group A streptococci)	107株
<i>Streptococcus agalactiae</i> (Group B streptococci)	54株

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	161株
<i>Streptococcus faecium</i>	25株
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	45株
<i>Haemophilus influenzae</i>	77株
<i>Proteus vulgaris</i>	26株
<i>Morganella morganii</i>	20株
<i>Serratia marcescens</i>	26株
<i>Enterobacter cloacae</i>	31株
<i>Citrobacter diversus</i>	9株
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	53株
<i>Flavobacterium odoratum</i>	12株
<i>Flavobacterium indologenes</i>	30株
<i>Acinetobacter anitratus</i>	20株
<i>Peptococcus</i> sp.	20株
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	41株
<i>Veillonella</i> sp.	12株
<i>Lactobacillus</i> sp.	7株

合計819株である。

2. 抗菌力測定法

S.pyogenes, *S.agalactiae*, *S.pneumoniae*, *N.gonorrhoeae*, *H.influenzae*, 嫌気性菌については本学

会標準法を用いた。なお、これらの薬剤含有培地は好気性レンサ球菌類は5%ウマ血液加 MUELLER-HINTON agar (Difco), *H. influenzae* および *N. gonorrhoeae* はチョコレート寒天 (基礎培地は Trypticase soy agar (BBL), 嫌気性菌は5%ウマ血液加 Brucella agar (BBL) を使用した。これら薬剤含有培地の菌接種は10⁶/mlの菌液をマイクロプランターにて接種した。培養は *N. gonorrhoeae* はガスパック CO₂ システムにより37°C, 24時間培養し, 嫌気性菌はガスキット法により37°C, 48時間嫌気培養した。

上記以外の菌種については MUELLER-HINTON broth (Difco) を用いる MIC 2000 システムによるマイクロ液体希釈法を用いた。

供試した薬剤は CFIX のほか Cefaclor (CCL), Cephalexin (CEX), Ceftizoxime (CZX), Ampicillin (ABPC), Piperacillin (PIPC), Sulfamethoxazole-Trimethoprim (ST), Minocycline (MINO) である。これらの薬剤はいずれも力価の明らかな原末を用いた。対照薬のうち CCL, CEX はすべての菌種に用いた。

対照菌株としては *S. aureus* 209P 株を用いたが、その MIC 値は下記のとおりである。

	治療標準法 (10 ⁶ /ml 菌液接種)	MIC 2000 (MUELLER-HINTON broth)
CFIX	25 µg/ml	25 µg/ml
CCL	0.39 µg/ml	0.78 µg/ml
CEX	1.56 µg/ml	1.56 µg/ml
CZX	3.13 µg/ml	6.25 µg/ml
ABPC	≤0.10 µg/ml	≤0.10 µg/ml
PIPC	0.20 µg/ml	0.20 µg/ml
MINO	≤0.10 µg/ml	≤0.10 µg/ml
ST	0.78 µg/ml	0.78 µg/ml

II. 成績

1. *Staphylococcus*

S. aureus の MIC 分布を Table 1 に, *S. epidermidis* の MIC 分布を Table 2 に示した。

CFIX の抗菌力は弱く, 2 菌種とも 25 µg/ml 以上の MIC 値の株が多かった。*S. epidermidis* では対照薬剤の方が優れた抗菌力であった。

2. 好気性レンサ球菌

1) *S. pyogenes*, *S. agalactiae*

2 菌種とも CFIX の抗菌力は CCL とほぼ同等であり, これは ABPC に比べると劣るが, CEX および ST 合剤よりは優れていた (Table 3, Table 4)。なお,

S. agalactiae では CFIX の抗菌力は CCL よりもやや優れていた。

Table 1 MIC distributions of clinically isolated *Staphylococcus aureus* 21 strains

Drug	MIC (µg/ml)										
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200		
CFIX	1					4				16	
CCL	1		1			1		5	11	2	
CEX	1			1		1		1			17

Table 2 MIC distributions of clinically isolated *Staphylococcus epidermidis* 22 strains

Drug	MIC (µg/ml)												
	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200	
CFIX	1					1		2		1	2	15	
CCL	1		1		3		3		1	1	6	5	1
CEX	1			1		5		2		2	3	8	

Table 3 MIC distributions of clinically isolated *Streptococcus pyogenes* (Group A streptococcus) 107 strains

Drug	MIC (µg/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
CFIX	74				33							
CCL	19		85			3						
CEX	27			78		2						
ABPC	25	82										
ST	18				30		44		11		4	

Table 4 MIC distributions of clinically isolated *Streptococcus agalactiae* (Group B streptococcus) 54 strains

Drug	MIC (µg/ml)										
	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	
CFIX	2		51			1					
CCL	11					43					
CEX	2						52				
ABPC	3		51								
ST	1							23		30	

2) *S. pneumoniae*

CFIX の MIC 分布のピークは 0.05 μ g/ml に認められ、CCL, CEX に比べ優れていた (Table 5)。なお、MIC 分布域は 3 剤ともかなり広い範囲であった。

3) *S. faecium*

CFIX, CCL, CEX ともに 200 μ g/ml 以上の MIC の株が殆どであった (Table 6)。

3. *N. gonorrhoeae*

MIC 分布を Fig. 1 に、CCL との相関を Fig. 2、

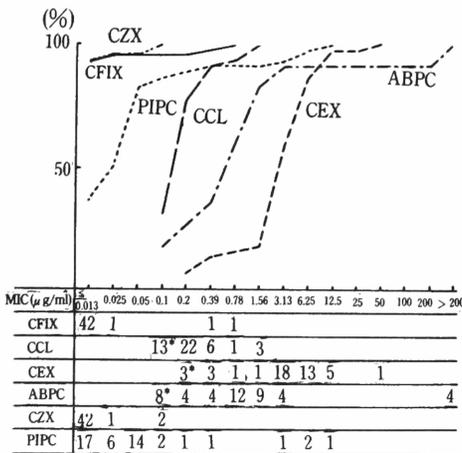
Table 5 MIC distributions of clinically isolated *Streptococcus pneumoniae* 161 strains

Drug	MIC (μ 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
CFIX	1	13	59	35	41	3	3	3	3					
CCL	1	3	6	20	105	22	2	2						
CEX		1			9	9	32	90	18	1	1			
ABPC	28	119	12	2										
ST							1	18	48	30	59	4	1	

Table 6 MIC distributions of clinically isolated *Streptococcus faecium* 25 strains

Drug	MIC (μ g/ml)							
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200
CFIX								25
CCL		1			1		2	21
CEX					1			24

Fig. 1 MIC distributions of clinically isolated *Neisseria gonorrhoeae* 45 strains



CEX との相関を Fig. 3 に、ABPC との相関を Fig. 4 に、CZX との相関を Fig. 5 に示した。CFIX の抗菌力は非常に強く、CZX とほぼ同等と考えられた。ABPC 耐性株が 4 株あり、これらは β -ラクタマーゼ産生株であったが、CFIX には感性株と同等の MIC 値を示していた。

4. *H. influenzae*

MIC 分布を Fig. 6 に、他剤との相関を Fig. 7~10 に示した。CFIX の抗菌力は非常に優れており、0.10 μ g/ml で全ての株が発育を阻止された。なお、ABPC の MIC を測定した 76 株中 65 株は MIC 3.13 μ g/ml 以上の

Fig. 2 Correlation between CFIX and CCL MIC values against 45 strains of *N. gonorrhoeae*

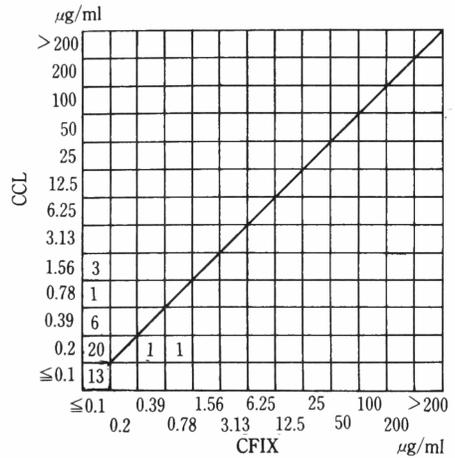


Fig. 3 Correlation between CFIX and CEX MIC values against 45 strains of *N. gonorrhoeae*

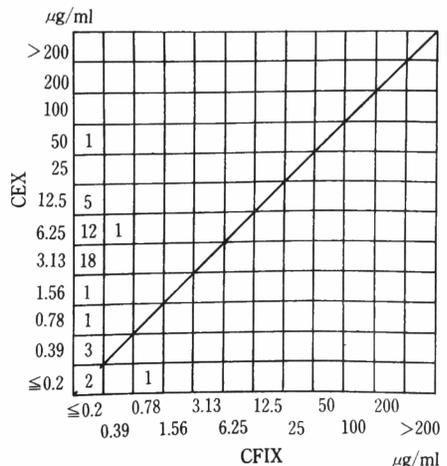


Fig. 4 Correlation between CFIX and ABPC MIC values against 45 strains of *N. gonorrhoeae*

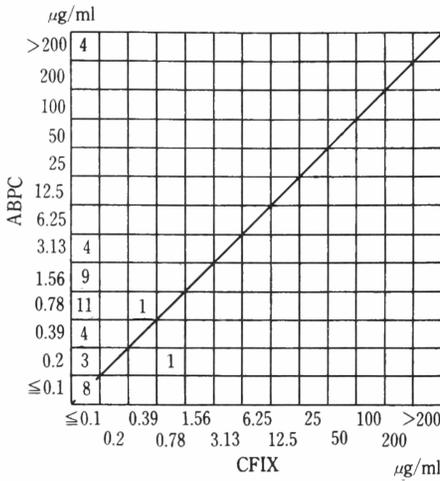
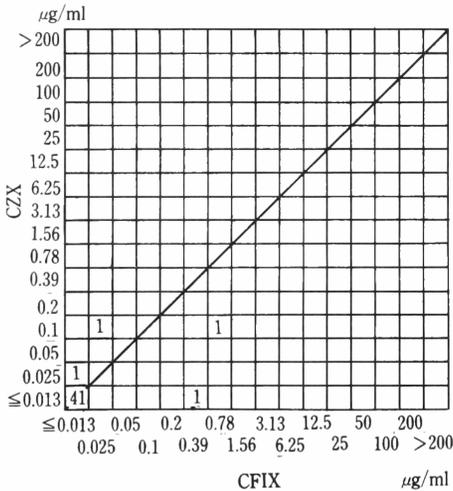


Fig. 5 Correlation between CFIX and CZX MIC values against 45 strains of *N. gonorrhoeae*



ABPC 耐性株であるが、これらは特に耐性株を選んで検討するため、故意に用いたものである。ABPC 耐性株は全てが β-ラクタマーゼ産生株であるが、CFIX には非常に小さい MIC 値を示していた。

5. *P. vulgaris*

MIC 分布とその累積曲線を Fig. 11 に示した。CFIX の抗菌力は非常に優れており、0.10 μg/ml 以下で殆ど全ての株の発育が阻止された。これはほぼ CZX と同等の抗菌力であると考えられた。

6. *M. morgani*

Fig. 6 MIC distributions of clinically isolated *Haemophilus influenzae*

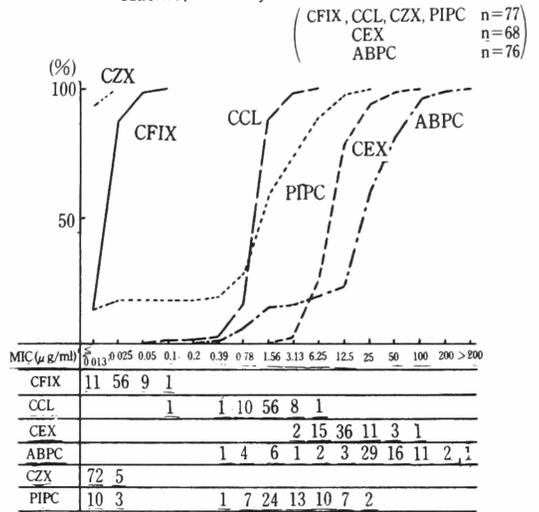
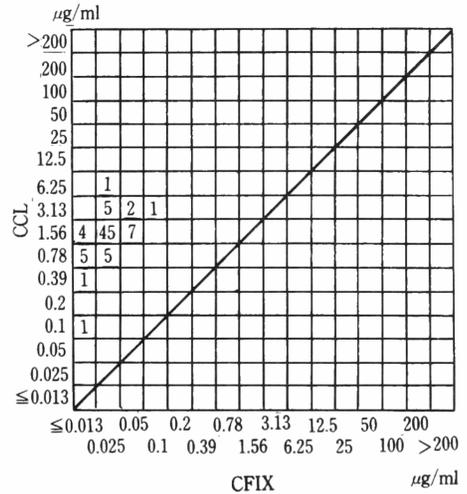


Fig. 7 Correlation between CFIX and CCL MIC values against 77 strains of *H. influenzae*



MIC 分布およびその累積曲線を Fig. 12 に示した。CFIX の抗菌力は CZX と比べるとやや劣るものの、他の経口剤に比べ優れていた。

7. *C. diversus*

Table 7 に示したが、CFIX は極めて強い抗菌力を示した。

8. *S. marcescens*

MIC 分布とその累積曲線を Fig. 13 に示した。CFIX では約 70% の株が 1.56 μg/ml 以下で発育を阻止され、この抗菌力は CZX に次いでおり、他の経口セファロス

Fig. 8 Correlation between CFIX and CEX MIC values against 68 strains of *H. influenzae*

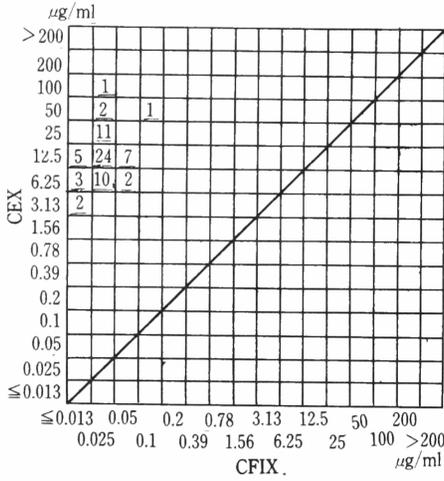


Fig. 10 Correlation between CFIX and CZX MIC values against 77 strains of *H. influenzae*

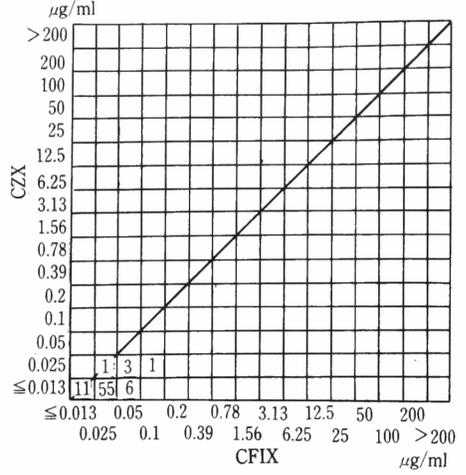


Fig. 9 Correlation between CFIX and ABPC MIC values against 76 strains of *H. influenzae*

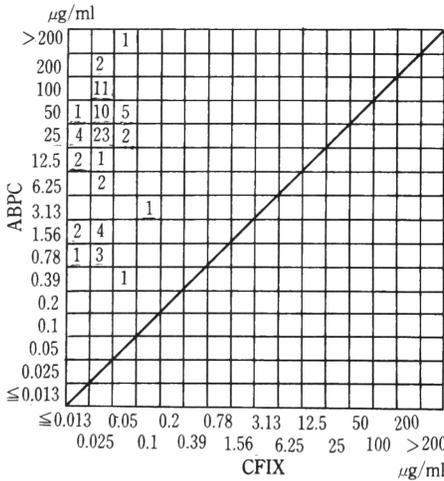
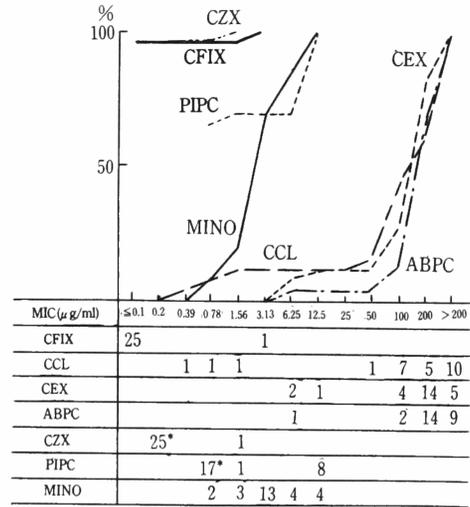


Fig. 11 MIC distributions of clinically isolated *Proteus vulgaris* 26 strains



ポリン剤に比べ著しく優れていた。

9. *E. cloacae*

Table 8 に示したが、CFIX の抗菌力は CCL、CEX に比べ優れているものの、70% は 200 μg/ml 以上の MIC 値を示した。

10. *A. anitratus*

CFIX の抗菌力は CCL、CEX に比べれば優れているものの、12.5 μg/ml 前後の中等度の MIC 値の株が多かった (Table 9)。

11. *Flavobacterium*

1) *F. meningosepticum*

MIC 分布および累積曲線を Fig. 14 に示した。CFIX の抗菌力は弱く、CCL、CEX と大差は認められなかった。

2) *F. odoratum*

CFIX には約 67% が 200 μg/ml 以上の MIC 値を示し、残りの 33% は中等度の MIC 値を示した。MINO を除いては耐性株が多かった (Fig. 15)。

* : ≤

Fig. 12 MIC distributions of clinically isolated *Morganella morganii* 20 strains

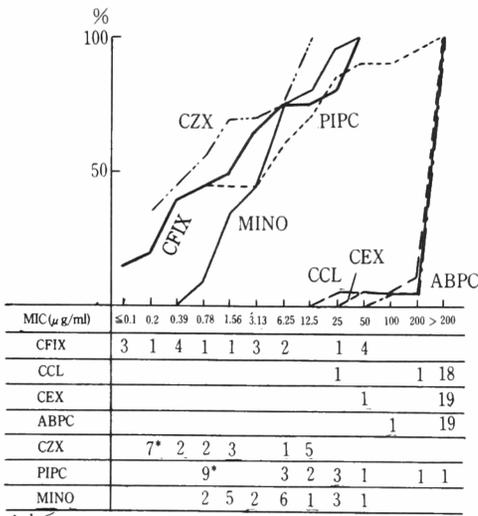


Table 7 MIC distributions of clinically isolated *Citrobacter diversus* 9 strains

Drug	MIC (μg/ml)									
	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25
CFIX	8		1							
CCL				5	2	2				
CEX							4	4	1	

Table 8 MIC distributions of clinically isolated *Enterobacter cloacae* 31 strains

Drug	MIC (μg/ml)											
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200
CFIX	1				1	1	2	2	2	1		21
CCL				1								30
CEX								1				30

Fig. 13 MIC distributions of clinically isolated *Serratia marcescens* 26 strains

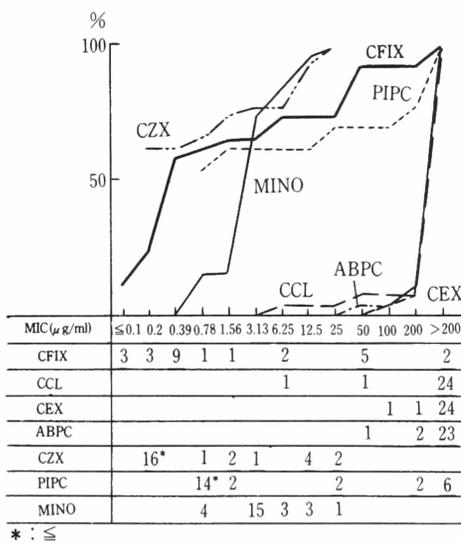
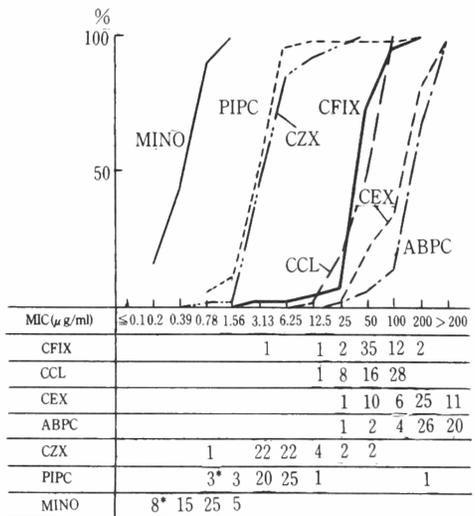


Table 9 MIC distributions of clinically isolated *Acinetobacter anitratus* 20 strains

Drug	MIC (μg/ml)								
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	≥400
CFIX		1	2	13	4				
CCL				2	9	9			
CEX							5	9	6

Fig. 14 MIC distributions of clinically isolated *Flavobacterium meningosepticum* 53 strains



3) *F. indologenes*

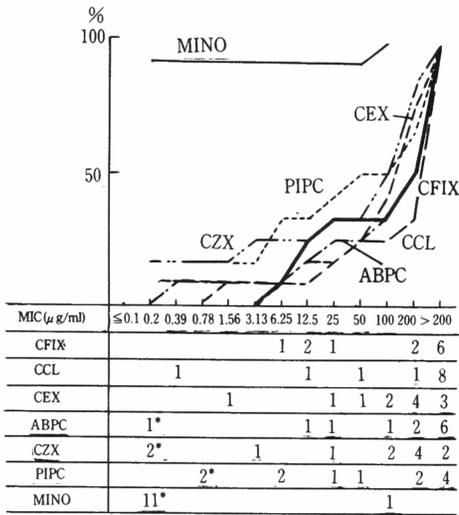
CFIX, CCL, CEX, ABPCともに中等度以上のMICを示したものが多かった。MINOの抗菌力が優れていた (Fig. 16)。

12. 嫌気性菌

1) *Peptococcus*

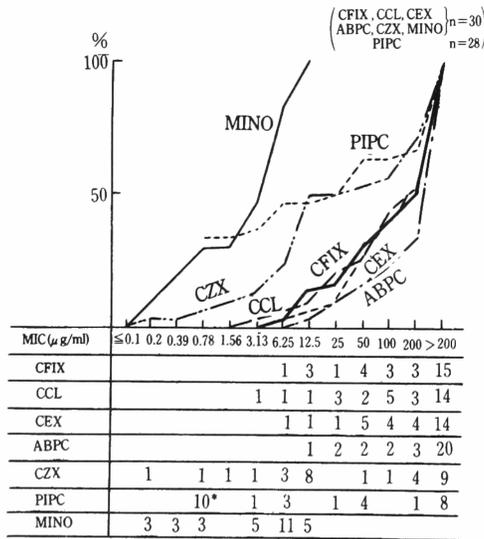
Table 10に示した如くCFIXのMICは殆どの株が

Fig. 15 MIC distributions of clinically isolated *Flavobacterium odoratum* 12 strains



* : ≤

Fig. 16 MIC distributions of clinically isolated *Flavobacterium indologenes* 30 strains



* : ≤

Table 10 MIC distributions of clinically isolated *Peptococcus* sp. 20 strains

Drug	MIC (μg/ml)							
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5
CFIX	12	3	2				3	
CCL	17			1	1	1		
CEX	17				1			2

Table 11 MIC distributions of clinically isolated *Peptostreptococcus* sp. 41 strains

Drug	MIC (μg/ml)									
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
CFIX	17	5	4	2	3	5	3	2		
CCL	11	7	8	11	2	2				
CEX	13	3	10	1	2	9	2			1

Table 12 MIC distributions of clinically isolated *Lactobacillus* sp. 7 strains

Drug	MIC (μg/ml)											
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200
CFIX	2			1	1			1				2
CCL	2	1	2				1					1
CEX	3			1	1						1	1

Table 13 MIC distributions of clinically isolated *Veillonella* sp. 12 strains

Drug	MIC (μg/ml)									
	≤0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
CFIX		2	1	3				3	3	
CCL	5	1	1	2	1			2		
CEX	4	2			1	1	2			2

0.39μg/ml以下に分布しており、CCL、CEXの抗菌力とは大差は認められなかった。

2) *Peptostreptococcus*

CFIX, 対照薬ともにMIC値の分布域は広く、3薬剤間の抗菌力には大差は認められなかった (Table 11)。

3) *Lactobacillus*

Table 12に示したが3薬剤のMIC分布は広い範囲に認められ、CCLの抗菌力がやや優れていた。

4) *Veillonella*

Table 13に示したがMIC分布は3薬剤とも2峰性であると考えられ、CFIXに比べCCL、CEXの抗菌力が優れていた。

III. 考 察

従来の経口セファロスポリン剤は、患者への投与方法が簡単である反面、注射用セファロスポリン剤に比べると抗菌力が弱いことが欠点であった^{2,3)}。この点、Cefixime (CFIX) は抗菌スペクトルが拡大され、かつ抗菌力も強化された薬剤であるといえよう。特に *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *P. vulgaris* に対しては非常に優れた抗菌力を示した。また、*S. marcescens* や *M. organii* においてもその70~75%の株はCFIXに感受性であったことも注目される。一方、*S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* ではCFIXを含めた経口セファロスポリン剤よりは、ABPCの方が優れた感受性値を示した。D群レンサ球菌の中では *S. faecium* が最も多剤耐性の傾向が強い⁴⁾が、CFIXにおいても他のセファロスポリン剤と同様耐性であった。*Flavobacterium* は主として尿、喀痰から検出され、やはり多剤耐性の傾向の強い菌種である。今回は3菌種について測定したがMINOの抗菌力が最も優れており、経口セファロスポリン剤には感受性は弱かった。*Staphylococcus* では、今回用いた菌株の多くは、セファロスポリン剤耐性株であったが、CFIXの抗菌力はCCL

に比べると弱かった。

CFIXは従来の経口セファロスポリン剤の適応菌種に加え、特にABPC耐性の *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*をはじめ、*S. marcescens* やインドール陽性 *Proteus* などの感染症の臨床応用に期待が持てる薬剤である。

引用文献

- 1) KAMIMURA, T.; H. KOJO, Y. MATSUMOTO, Y. MINE, S. GOTO & S. KUWAHARA; *In vitro* and *in vivo* antibacterial properties of FK027, a new orally active cephem antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 25: 98~104, 1984
- 2) 小酒井望, 岡田 淳, 小栗豊子, 吉村千秋: 臨床材料から分離した各種病原細菌に対する Cefaclor と Cephalexin, Cefatrizine の抗菌力の比較. *Chemotherapy* 27 (S-7): 14~28, 1979
- 3) 小酒井望ほか: 尿路感染症分離菌 *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter* 及び *Proteus* に対する経口並びに注射用抗菌・抗生剤の抗菌力比較 (第3報, 1981年) その1, 感受性分布. *Jap. J. Antibiotics.* 36: 1469~1503, 1983
- 4) 小栗豊子: 日和見病原体—臨床材料からの検出状況と薬剤感受性. *治療学* 13: 454~461, 1984

COMPARISON OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFIXIME
WITH OTHER ORAL CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS
AGAINST VARIOUS PATHOGENS ISOLATED FROM CLINICAL MATERIALS

TOYOKO OGURI

Clinical Laboratories, Juntendo University Hospital

YASUYUKI HAYASHI

Department of Clinical Pathology, Juntendo University School of Medicine

Cefixime (CFIX), a new oral cephalosporin developed in Japan, has a broad antibacterial spectrum and strong antibacterial activities which are equivalent to the third generation cephem antibiotics.

Antibacterial activity of CFIX was examined and compared with other oral cephalosporins and other antimicrobial agents against 819 strains of bacteria, including *S. aureus*, *S. epidermidis*, β -haemolytic *Streptococci* (group A and B), *S. faecium*, *S. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *C. diversus*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *Flavobacterium* (*F. meningosepticum*, *F. odoratum* and *F. indologenes*), *A. anitratus* and anaerobic bacteria (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella* and *Lactobacillus*), which were isolated from clinical materials from 1983 to 1984.

The results can be summarized as follows.

1. CFIX showed the strongest antibacterial activity against *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae* and *P. vulgaris*. Its antibacterial activity was equivalent to that of ceftizoxime and superior to that of cephalexin and cefaclor. CFIX also showed strong activities against *C. diversus*, *S. marcescens* and *M. morgani*.
2. As the antibacterial activity of CFIX to group A and B *Streptococci* and *S. pneumoniae*, was equivalent to that of cefaclor, and stronger than cephalexin.
3. CFIX showed weak antibacterial activities to *S. faecium*, *Staphylococcus*, *E. cloacae*, *A. anitratus* and *Flavobacterium*.
4. In the anaerobic gram-positive organisms and *Veillonella*, MIC values of CFIX distributed over a wide range, which was a similar situation to control drugs.