

新経口 Cephem 系抗生物質, CS-807 の臨床分離菌に対する *in vitro* 抗菌作用

永山在明・田縁晴子

佐賀医科大学微生物学教室

新経口 cephem 系抗生物質 CS-807 の *in vitro* 抗菌作用を, cephalixin (CEX), cefaclor (CCL), amoxicillin (AMPC), cefixime (CFIX) および T-2525 の 5 薬剤と比較した。

CS-807 は *S. aureus* に対しては, AMPC, CCL, および T-2525 とほぼ同程度の抗菌作用を示し CEX, CFIX よりやや優れていた。

グラム陰性菌に対する抗菌スペクトルは, 従来の経口剤 CEX, CCL あるいは AMPC より広く, CFIX, T-2525 と同様, 幅広い抗菌スペクトルを有し, 抗菌力も優れていた。特に, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属, *Enterobacter* 属に対して優れた抗菌力を有し, CEX, CCL, AMPC がほとんど無効である *C. freundii*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus* に対しても良好な抗菌作用を示した。

経口 cephem 剤として, 新たに開発された CS-807 は, R-3763 のエステル型の prodrug で経口吸収性を高めた薬剤である。したがって CS-807 は体内に吸収され抗菌活性の高い脱エステル体, R-3763 となる。この R-3763 はグラム陽性菌および陰性菌に対して, 広い抗菌スペクトルを有し, 特にグラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す。この薬剤の臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌作用を, 同じく経口剤である cephalixin, cefaclor, T-2525, cefixime および amoxicillin の 5 薬剤と比較検討したので, その成績を報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用菌株

この 2 年間に, 当教室で分離同定され, 複雑性尿路感染症の起炎菌であると判定された, *S. aureus* 50 株, *E. coli* 70 株, *K. pneumoniae* 57 株, *P. vulgaris* 31 株, *P. mirabilis* 32 株, *M. morgani* 13 株, *C. freundii* 66 株, *E. cloacae* 42 株, *E. aerogenes* 53 株, *S. marcescens* 60 株, *A. calcoaceticus* 55 株の 11 菌種, 合計 529 株の臨床分離株を用いた。

これらの株は, 昭和 59 年 7 月から昭和 60 年 12 月までに, 日本各地区における尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症患者のなかで, UTI 薬効評価基準 (第 2 版およびその補遺)¹⁾ に準じて, 16 歳以上の男女, 薬剤投与まえの尿中細菌数 10^4 個/ml 以上, および尿中白血球数 5 個/hpf 以上の 3 条件を満たした症例から分

離された株である。

2. 使用薬剤

CS-807

cephalexin (CEX)

cefaclor (CCL)

T-2525 (富山化学)

cefixime (CFIX)

amoxicillin (AMPC)

の 6 薬剤を用いた。CS-807 の *in vitro* 抗菌力の測定には, 脱エステル体である R-3763 の Na 塩の R-3746 を用いた。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

R-3746 および各薬剤の MIC は, 日本化学療法学会の MIC 測定法^{2),3)} に準じ, 平板希釈法により測定した。

II. 実験結果

1. *S. aureus*

S. aureus 50 株に対する抗菌力を Fig. 1 に示す。R-3746 は AMPC よりわずかに劣るものの, CCL, T-2525 と同等の抗菌力を有し, CEX, CFIX よりやや優れていた。CEX ならびに CCL に対する R-3746 の MIC 相関を Fig. 2 および Fig. 3 に示す。Fig. 1 に示した感受性の累積度数, MIC₅₀ から得られた結果と一致し, R-3746 は相関図からも, CEX より優れており (Fig. 2), CCL と同等である (Fig. 3) ことが判明した。

Fig.1 Susceptibility of 50 *S.aureus* strains

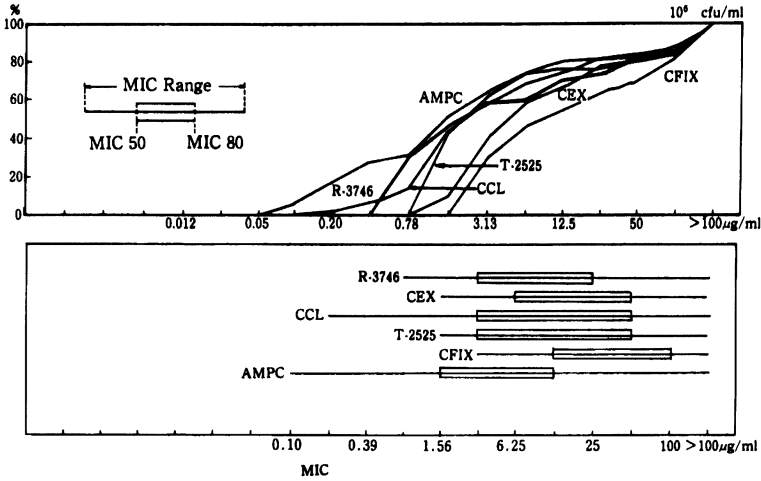


Fig.2 Correlation of MICs between R-3746 and CEX *S.aureus* : 50 strains

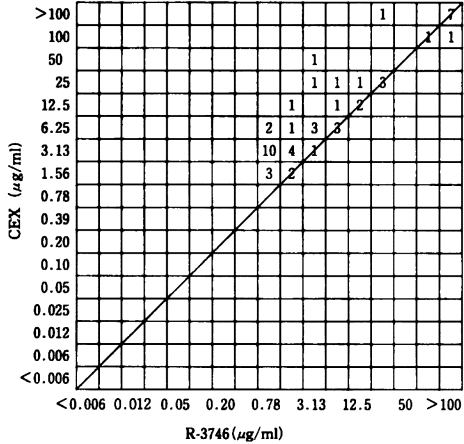
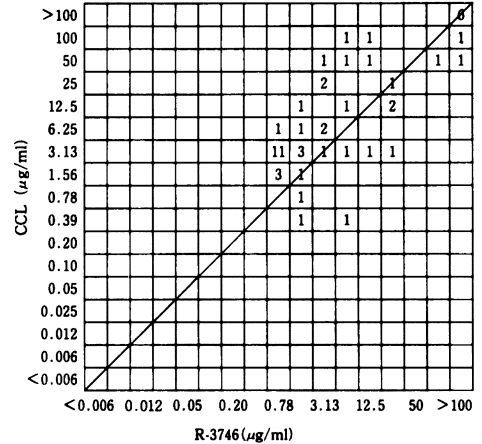


Fig.3 Correlation of MICs between R-3746 and CCL *S.aureus* : 50 strains



2. *E. coli*

E. coli 70株に対する R-3746の MIC₈₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、T-2525、CFIXと同等の抗菌力を示し、CCL、CEXおよびAMPCより優れた抗菌力を有していた(Fig.4)。 *E. coli*に対するR-3746の優れた抗菌力は、CEX、CCLそれぞれに対するMIC相関からも明らかであった(Fig.5、Fig.6)。

3. *K. pneumoniae*

K. pneumoniae 57株の成績を Fig.7に、R-3746の CEXとCCLに対するMIC相関を Fig.8および Fig.9に示した。R-3746はCFIXより劣っていたが、T-2525とは同程度であり、MIC₈₀は0.39 $\mu\text{g/ml}$ の良好な

値を示しCCL、CEX、AMPCと比較するときわめて優れた抗菌力を有していた。

4. *P. mirabilis*

P. mirabilis 32株に対する各種薬剤の抗菌力を Fig.10に示した。R-3746、T-2525、CFIXの3薬剤は同等の抗菌力を *P. mirabilis* に対して示し、3者ともCCL、AMPC、CEXより優れていた。R-3746のCEXとCCLに対するMIC相関を Fig.11、Fig.12に示した。検討した32株のうち30株については、CEX、CCLの両薬剤よりR-3746が勝っており、わずかに2株は3薬剤すべてに対し、MIC値100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。

Fig.4 Susceptibility of 70 *E.coli* strains

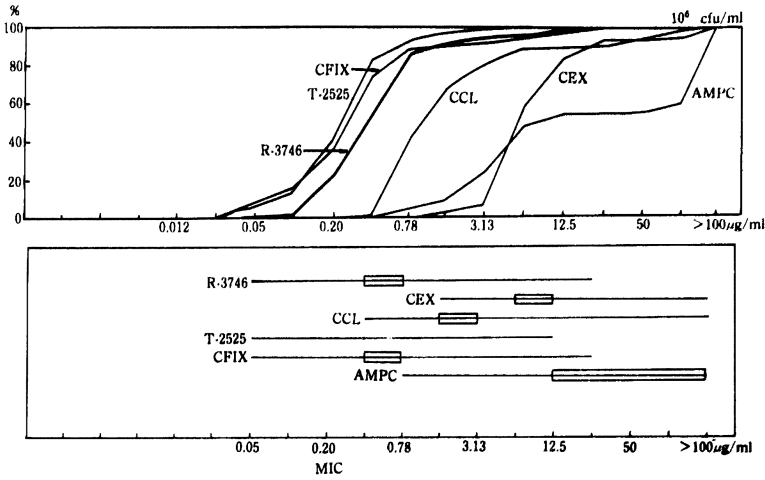


Fig.5 Correlation of MICs between R-3746 and CEX *E.coli* : 70 strains

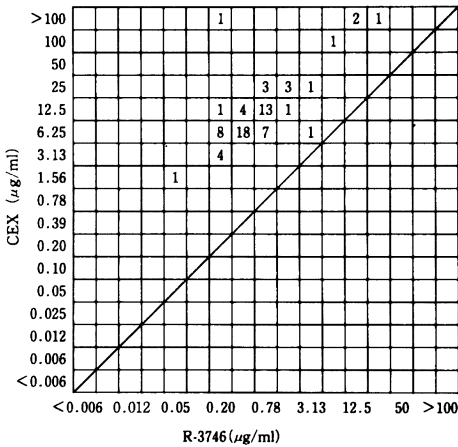


Fig.6 Correlation of MICs between R-3746 and CCL *E.coli* : 70 strains

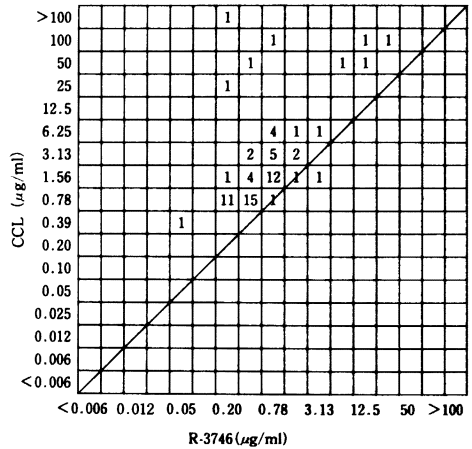


Fig.7 Susceptibility of 57 *K.pneumoniae* strains

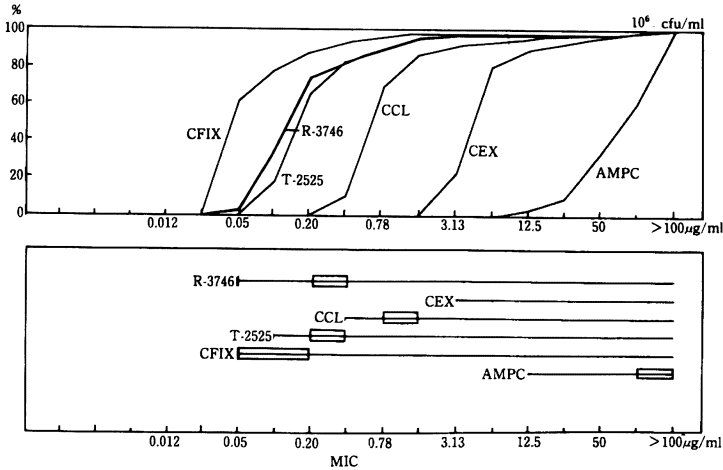


Fig.8 Correlation of MICs between R-3746 and CEX
K.pneumoniae : 57 strains

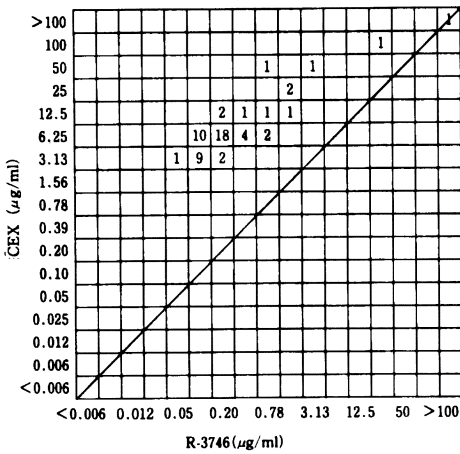


Fig.9 Correlation of MICs between R-3746 and CCL
K.pneumoniae : 57 strains

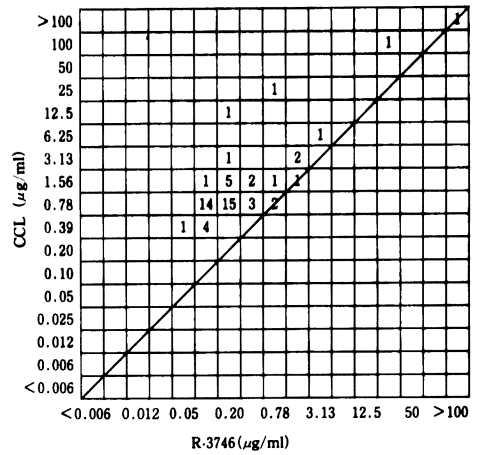


Fig.10 Susceptibility of 32 *P.mirabilis* strains

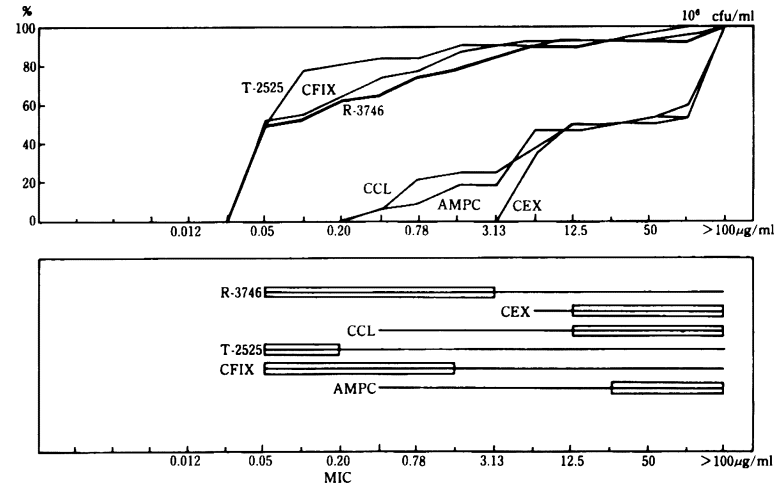


Fig. 11 Correlation of MICs between R-3746 and CEX
P.mirabilis : 32 strains

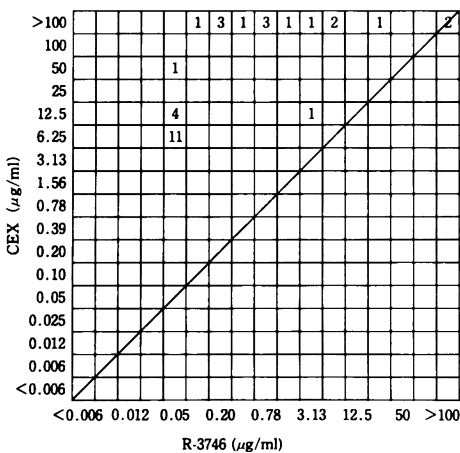
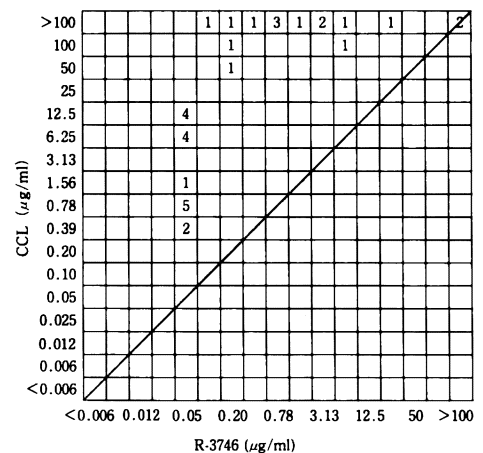


Fig. 12 Correlation of MICs between R-3746 and CCL
P.mirabilis : 32 strains



5. Indole positive *Proteus*

P. vulgaris 31株, *P. rettgeri* 50株, *M.morganii* 13株の Indole(+) *Proteus* 関連のグラム陰性桿菌に対する抗菌力を Fig. 13~15に示した。 *P. vulgaris* に対しては CFIX が最も優れた抗菌力を示し, R-3746は T-2525とほぼ同等の抗菌力を有し, MIC₉₀は0.78μg/mlであった (Fig.13)。

P. rettgeri に対しては CFIX が最も優れ, R-3746がこれに次ぎ, T-2525はやや劣っていたが, 3薬剤ともに従来の CCL, CEX あるいは AMPC より, きわめて優れた抗菌力を示した (Fig.14)。

M. morganii に対しては, T-2525と CFIX がほぼ

同等の抗菌力を有し, R-3746はやや劣っていた。しかし, CCL, CEX, AMPCよりは優れていた (Fig.15)。以上の結果から従来の経口セフェム剤である CEX, CCL, またペニシリン系経口剤である AMPC がほとんど抗菌力を示さないこれら Indole(+)菌に対しても, R-3746は良好な抗菌力を有することが明らかである。さらに, *P. vulgaris* の R-3746と CEX, CCL との MIC 相関 (Fig.16, 17)ならびに *P. rettgeri* の MIC 相関 (Fig.18, 19)からもこの結果は確認され, この両菌種81株すべてについて, R-3746が CEX, CCL の両薬剤より優れた MIC 値を有していることが証明した。

Fig.13 Susceptibility of 31 *P.vulgaris* strains

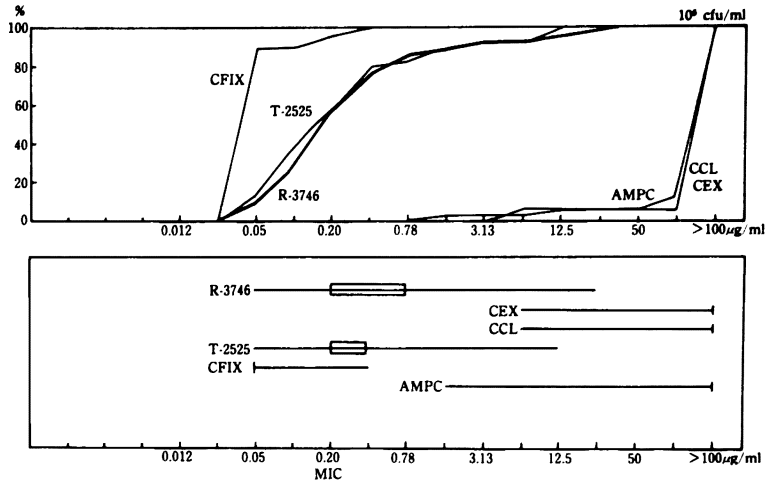


Fig.14 Susceptibility of 50 *P.rettgeri* strains

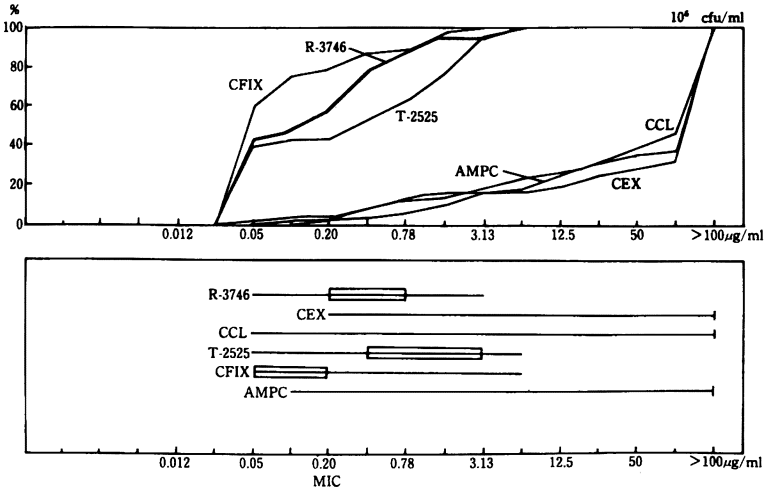


Fig.15 Susceptibility of 13 *M.morganii* strains

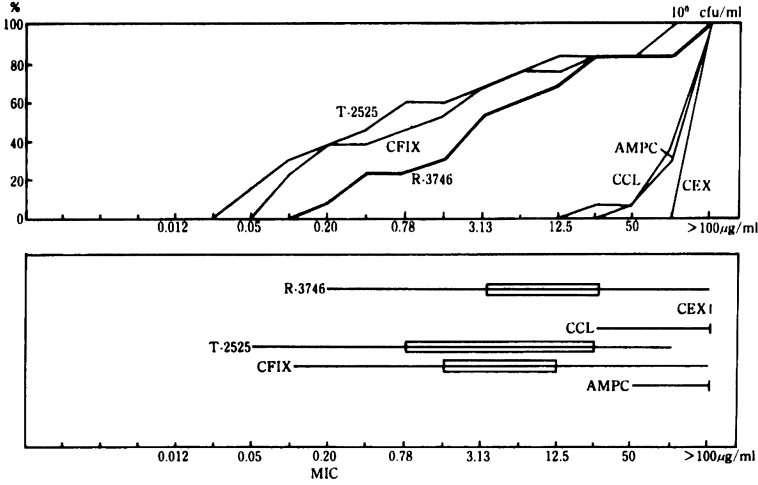


Fig. 16 Correlation of MICs between R-3746 and CEX *P.vulgaris*: 31 strains

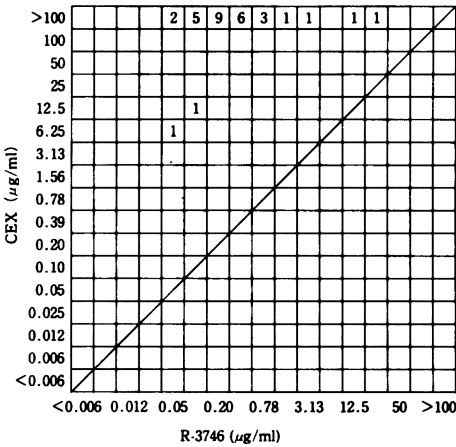


Fig. 17 Correlation of MICs between R-3746 and CCL *P.vulgaris*: 31 strains

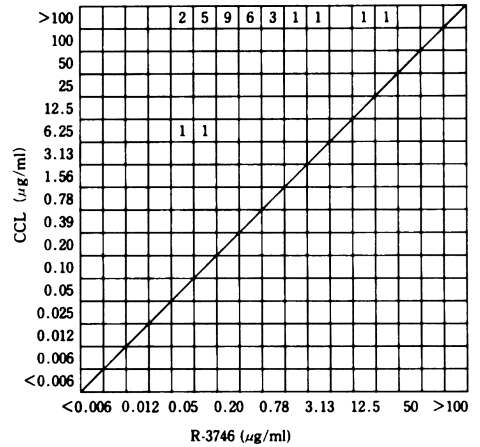


Fig. 18 Correlation of MICs between R-3746 and CEX *P.reitteri*: 50 strains

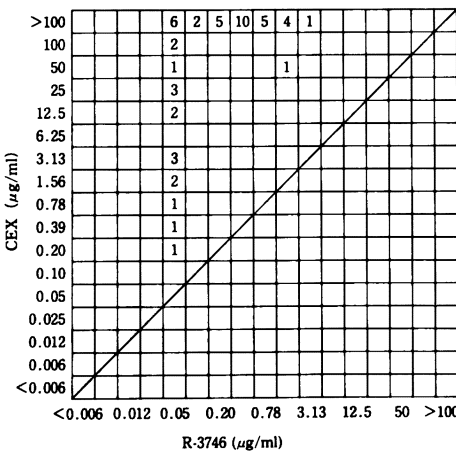


Fig. 19 Correlation of MICs between R-3746 and CCL *P.reitteri*: 50 strains

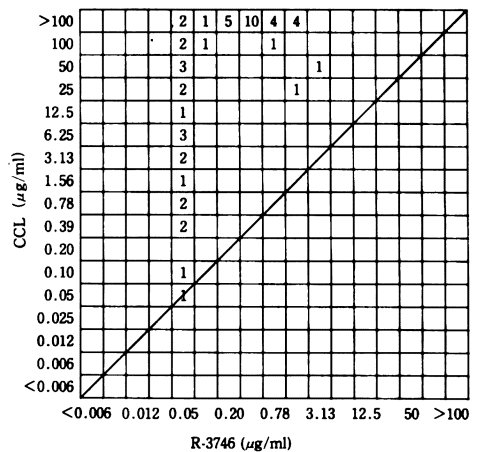
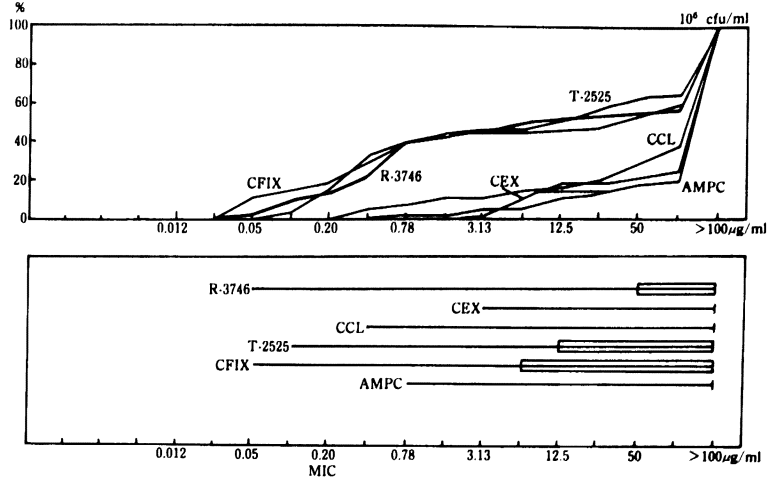
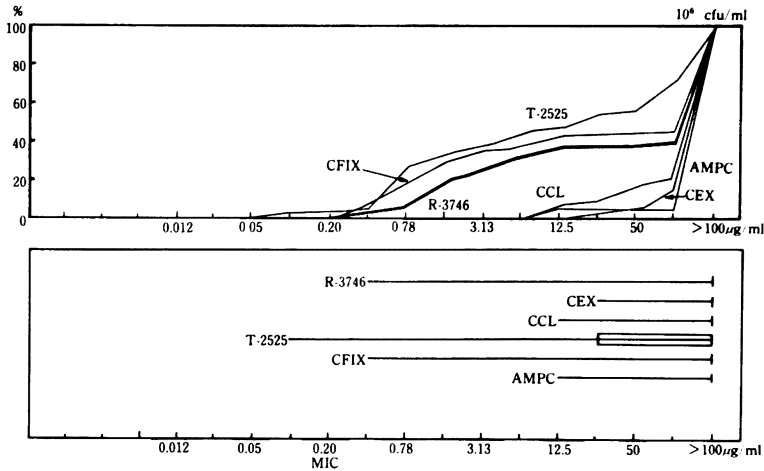


Fig.20 Susceptibility of 53 *E.aerogenes* strainsFig.21 Susceptibility of 42 *E.cloacae* strains

6. *Enterobacter* spp.

E. aerogenes 53株, *E. cloacae* 42株の抗菌力をそれぞれ Fig.20, 21に示した。

CEX, CCL, AMPCの3薬剤は *Enterobacter* 2菌種に対して, 抗菌力は強くないのに反し, R-3746, T-2525, CFIXの3薬剤は同等の抗菌力を示し, これら2菌種の30~40%はこの3薬剤に対して感受性を示した。

7. *C. freundii*

C. freundii 66株に対する抗菌力を Fig.22に示した。R-3746の抗菌力はT-2525, CFIXと同等であり, CCL, CEX, AMPCより優れていた。しかし, 累積分布が示すように, *C. freundii* については新しい3薬剤とも約30%が感受性菌ということができる。

8. *S. marcescens*

S. marcescens 60株に対する各薬剤の感受性を Fig. 23に示した。*S. marcescens* に対してCCL, CEX, AMPCはほとんど抗菌力を示さない。しかしR-3746とT-2525は同等の抗菌力を有し, $0.78\mu\text{g/ml}$ から $>100\mu\text{g/ml}$ までMIC値は広く分布した。

CFIXはR-3746に比しておよそ2管MICが優れていた。

9. *A. calcoaceticus*

A. calcoaceticus 55株に対する抗菌力を Fig.24に示した。R-3746はCFIXについて優れており, 次にT-2525, CCL, AMPCが同等の抗菌力を有し, CEXはほとんど抗菌力を示さなかった。

Fig.22 Susceptibility of 66 *C.freundii* strains

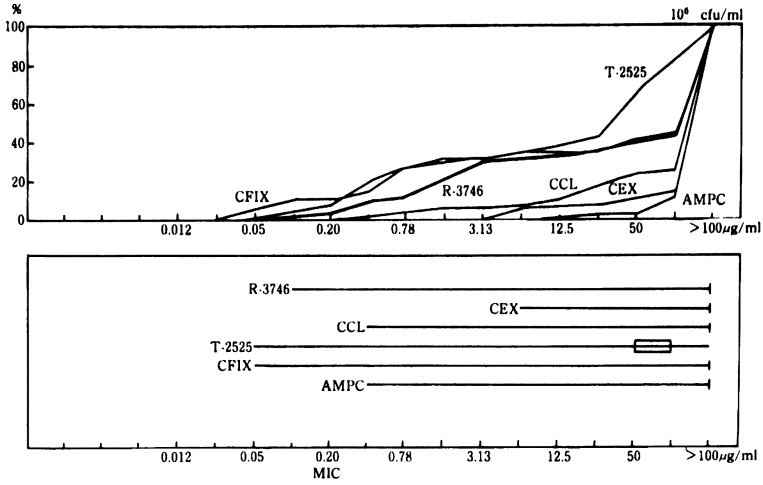


Fig.23 Susceptibility of 60 *S.marcescens* strains

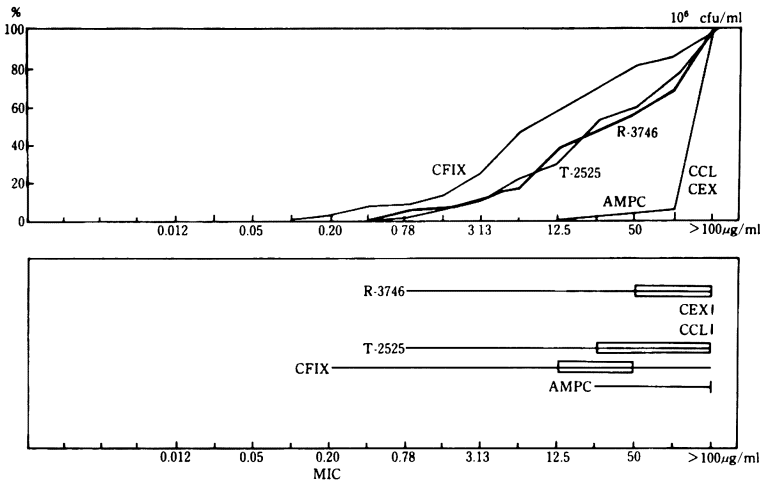
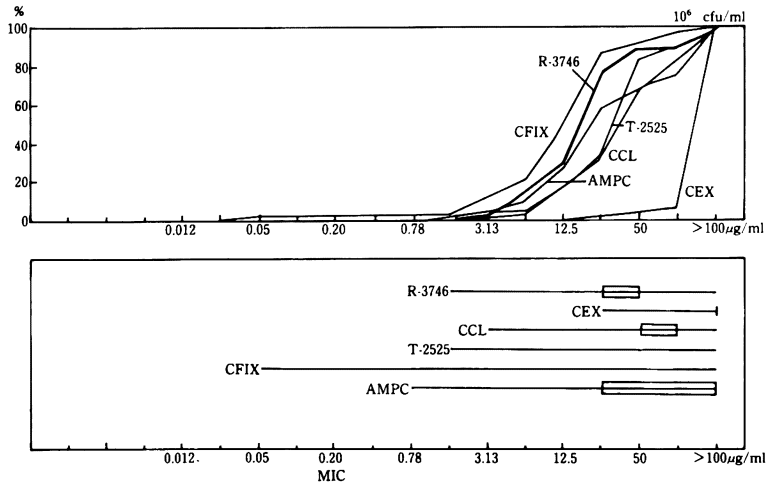


Fig.24 Susceptibility of 55 *A.calcoaceticus* strains



III. 考 察

多くの経口用セフェム剤あるいはペニシリン系経口剤が臨床的に用いられている。しかし、それらは多くのグラム陰性桿菌に対する抗菌力が弱く、適応に限度があり、注射用セフェム剤と同じように、グラム陰性桿菌にも幅広く有効な経口用セフェム剤の開発が期待されていた。CS-807は経口吸収を高めたR-3763の prodrug であり、経口投与により腸管から吸収され、脱エステル化されて抗菌力の強いR-3763となる。R-3763のNa塩のR-3746の抗菌力を、新鮮臨床分離株、とくにグラム陰性桿菌に対する抗菌作用を中心に検討した。

S. aureus に対しては、従来の CEX, CCL あるいは AMPC もかなり有効であり、CS-807も同程度の抗菌力で、従来の経口剤と比べてきわだった特徴を示さなかった。しかしながら、グラム陰性桿菌に対しての抗菌作用はきわめて優れていた。*E. coli*, *K. pneumoniae*, の MIC₉₀ はそれぞれ 0.78 µg/ml, 0.39 µg/ml であり、*P. mirabilis* に対する MIC₉₀ も 3.13 µg/ml と CCL, CEX よりも優れた強い抗菌力を示した。従来の経口セフェム剤の効果が期待できなかった Indole positive *Proteus* 属、 に対しても優れた抗菌力を示した。さらに *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*

や *A. calcoaceticus* に対しても CS-807は従来の経口セフェム剤より良好な抗菌力を示し CEX や CCL の効果がほとんど期待できなかったこれらの菌種の30~40%に対しては抗菌活性が認められた。最近の2年間に複雑性尿路感染症から分離された新鮮分離菌に対する、CS-807のこのような抗菌スペクトルと抗菌作用から考えると、CS-807は従来の経口セフェム剤の効果が及ばなかった多くのグラム陰性桿菌に対しても、抗菌力を示し、したがって *E. coli* が起炎菌の大部分である急性単純性膀胱炎は勿論のこと、*Klebsiella* 属、Indole positive *Proteus* 属、*Enterobacter* 属やその他、種々のグラム陰性桿菌が起炎菌として検出される複雑性尿路感染症においてもかなりの治療効果が期待できるものと思われる。

文 献

- 1) 大越正秋ほか：UTI 薬効評価基準(第2版) Chemotherapy 28 : 321-341, 1980
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 23 : 1-2, 1975
- 3) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76-79, 1981

THE *IN VITRO* ACTIVITY OF CS-807
AGAINST CLINICAL ISOLATES OF GRAM-POSITIVE
AND GRAM-NEGATIVE BACTERIA

ARIAKI NAGAYAMA and HARUKO TAEN

Department of Microbiology, Saga Medical School

CS-807 is a new oral cephem antibiotic whose *in vitro* antibacterial activity we assessed against 529 strains of recent clinical isolates of both Gram-positive and negative bacteria.

Its activity was compared with those of cephalexin, cefaclor, T-2525, cefixime and amoxicillin. The antibacterial spectrum and activity of CS-807 were similar to T-2525 and cefixime.

Against *Staphylococcus aureus* (50 strains) it was superior to cefixime and cephalexin, and similar to AMPC, cefaclor and T-2525.

Against Gram-negative bacteria, *Escherichia coli* (70), *Klebsiella pneumoniae* (57) and *Proteus* species (76), it was very superior to cephalexin, cefaclor or amoxicillin but similar to T-2525 and cefixime.

CS-807 was also more active than cephalexin, cefaclor or amoxicillin against *Enterobacter aerogenes* (53), *Enterobacter cloacae* (42), *Citrobacter freundii* (66), *Serratia marcescens* (60), and *Acinetobacter calcoaceticus* (55).