

新経口セファロスポリン系抗生物質 Cefdinir の腸球菌に対する抗菌力

山口恵三・菅原和行・餅田親子

松田淳一・林智恵子

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室*

新しい経口セファロスポリン系抗生物質である cefdinir (CFDN) の腸球菌に対する抗菌力を、既存の経口セファロスポリン系抗生物質である cefixime (CFIX), cefaclor (CCL) およびペニシリン系抗生物質である amoxicillin (AMPC) と比較検討した。

腸球菌に対しては AMPC がもっとも強い抗菌力を示した。一方セファロスポリン系抗生物質は CFIX, CCL とともに腸球菌に対してほとんど抗菌活性を有していなかったが, CFDN は腸球菌の中でもっとも検出頻度の高い *Enterococcus faecalis* に対して AMPC に次ぐ優れた抗菌活性を示した。

Key words : Cefdinir, 経口セファロスポリン剤, 腸球菌, 抗菌力

腸球菌は、ヒトの腸内細菌叢の一部を構成している代表的な常在菌の一つであり、自然環境にも幅広く分布している。本菌は現在 9 菌種に分類されているが、臨床材料から分離される菌種は *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus avium* が主なもので、*Enterococcus durans* も稀ではあるが分離される¹⁾。腸球菌の病因的意義については、感染性心内膜炎など一部の疾患における起炎菌の一つとして知られてはいたが²⁻⁴⁾、その病原性は極めて低く、临床上ほとんど問題にはされていなかった。しかし、近年尿や通常は無菌的とされている血液、髄液、胸水、腹水などの臨床材料からも本菌属が分離されるようになった。その中で特に尿路感染症分離菌では、グラム陽性菌の中で半分以上をしめることが報告されている⁵⁾。

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された新しい経口セファロスポリン系抗生物質でグラム陽性菌および陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有する。特にブドウ球菌、腸球菌に対しては、既存の同系薬剤に比べ強い抗菌力を示すとされている⁶⁾。

そこで、今回我々は CFDN の腸球菌に対する抗菌力を既存のセファロスポリン系およびペニシリン系抗生物質と比較検討したので、その結果を報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用菌株

今回使用した試験菌株は 1986 年～1988 年にかけて長崎大学医学部附属病院検査部で臨床材料より分離され、当教室に保存していた *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium* それぞれ 50 株とした。

2. 使用薬剤

CFDN (力価: 979 μ g/mg) および対照薬剤として cefixime (CFIX, 力価: 872 μ g/mg), cefaclor (CCL, 力価: 1018 μ g/mg), amoxicillin (AMPC, 力価: 852 μ g/mg) を使用した。

3. 薬剤感受性測定

測定方法は、日本化学療法学会規定の方法に準じ⁷⁾、最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。測定用平板培地はミュラー・ヒントン (BBL) 寒天培地に 5% 羊血液を

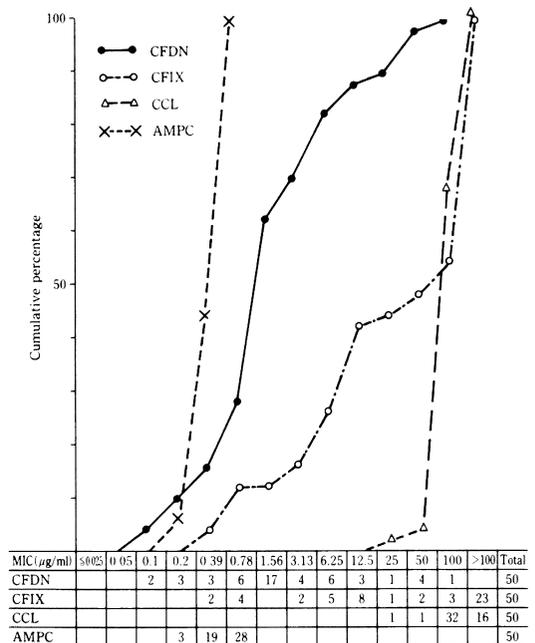


Fig. 1. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Enterococcus faecalis*.

添加したものを使用し、使用薬剤の濃度系列は100 μ g/mlからの13系列を作製した。接種菌量は10⁶cells/mlとし、37 $^{\circ}$ C18~20時間培養後判定した。

II. 実験成績

1. *E. faecalis* に対する抗菌力

E. faecalis 50株に対する抗菌活性を Fig.1に示した。もっとも優れた抗菌力を示したのは AMPC で、すべての株が0.78 μ g/ml以下の濃度で発育が阻止された。CFDNの MIC ピークは1.56 μ g/mlに認められ、AMPCに次ぐ優れた抗菌力を示したが AMPC に比べ分布幅は広がった。なお、CFIX は感性株が若干認められたものの、CCL とともに *E. faecalis* に対してはほとんど抗菌活性を示さなかった。

2. *E. faecium* に対する抗菌力

E. faecium 50株に対する抗菌活性を Fig.2に示した。4剤中もっとも優れた抗菌活性を示したのは AMPC であったが、MIC は0.2~50 μ g/mlと幅広く分布し半数以上の株の MIC が25 μ g/ml以上であった。CFDN, CFIX および CCL の MIC₉₀はいずれも \geq 100 μ g/mlで、本菌に対する抗菌力は殆ど認められなかった。

3. *E. avium* に対する抗菌力

*E. avium*50株に対する抗菌活性を Fig.3に示した。もっとも優れた抗菌力を示したのは AMPC で、MIC のピーク値は0.39~0.78 μ g/mlであったが、6.25~12.5 μ g/ml

にも小さな集結が認められ、二峰性を示した。CFDNと CCL の MIC も AMPC と同じく二峰性を示したが、AMPC より4管程度耐性側へ傾いていた。CFIX はほとんど抗菌活性を示さなかった。

III. 考察

腸球菌は感染性心内膜炎の原因菌の一つとして従来より重要な役割を果たしてきたが、ヒトの腸内細菌叢の一部を構成している代表的な常在菌の一つであり、その病原性は極めて低く臨床にあまり問題にはされていなかった。しかし、近年臨床場においてセファロスポリン系抗生剤が多用されるようになって以来、それと並行して臨床材料、特に複雑性尿路感染症患者の尿などから本菌が高頻度に分離されるようになってきた。

一般的にセファロスポリン系抗生物質は腸球菌に対してほとんど抗菌活性を有しておらず、このことが最近の臨床材料からの腸球菌の増加と密接な関わり合いを有しているのではないかと考えられている。そこで、今回、新しく開発された経口セファロスポリン系抗生物質 CFDN の腸球菌に対する抗菌力を既存のセファロスポリン系およびペニシリン系抗生物質と比較検討した。

その結果、*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium* いずれに対してもペニシリン系抗生物質である AMPC がもっとも優れた抗菌力を示した。一方、セファロスポリン系抗生物質のうち CFIX および CCL は *E. faecalis*, *E.*

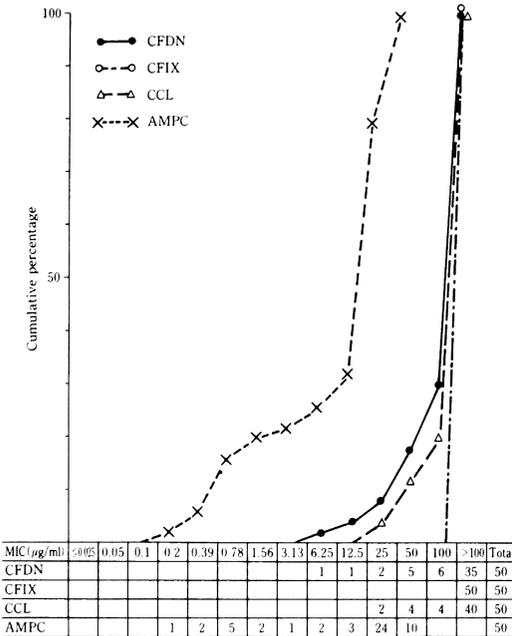


Fig. 2. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Enterococcus faecium*.

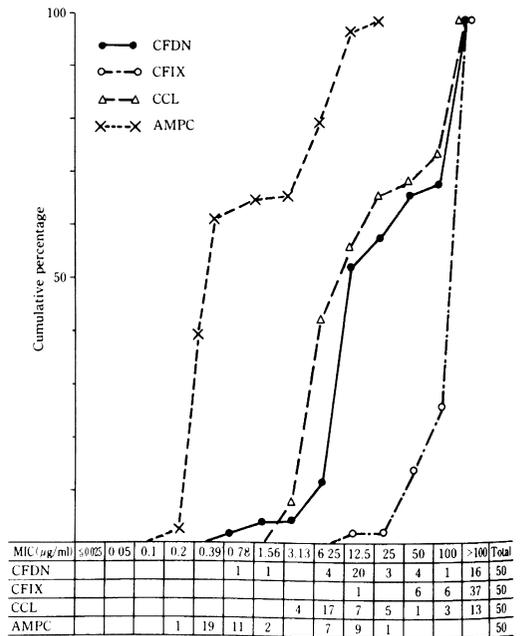


Fig. 3. MIC distribution of CFDN and other antimicrobial agents against *Enterococcus avium*.

faecium, *E. avium* のいずれの菌に対してもほとんど抗菌力を示さなかった。CFDN は *E. faecium*, *E. avium* には抗菌力を示さなかったが、腸球菌の中で最も分離頻度の高い *E. faecalis* に対して AMPC に次ぐ優れた抗菌活性が認められた。CFDN の *E. faecalis* に対する優れた抗菌力はペニシリン結合蛋白 (PBP3) に対する高い親和性とその原因の 1 つであると考えられている⁹⁾。しかし、*E. faecium*, *E. avium* に抗菌力を示さない点については、PBP に対する親和性等が未検討であるため、言及することは困難である。ペニシリン系抗生物質は、腸球菌に対する *in vitro* の抗菌活性は非常に優れているものの、腸球菌の中で分離頻度が最も高い *E. faecalis* に対して薬剤濃度が最小殺菌濃度を超えて高くなるにつれて殺菌率は逆に低下してゆくという Eagle 効果 (パラドックス効果) を示すことが知られており^{9, 10)}、尿路感染症におけるペニシリンの臨床的有用性に一部疑問が持たれている。このような現状を考慮した時、CFDN は *E. faecalis* による尿路感染症の治療薬として、ある程度の臨床的効果が期待される従来にないセファロスポリン系抗生物質と考えられた。

文 献

- 1) 山口恵三, 朝野和典, 館田一博: 腸球菌, 薬剤感受性試験. 臨床検査 Mook No.25 : 65~75, 1987
- 2) DRAKE T A, RODGERS G M, SANDE M A : Tissue factor is a major stimulus for vegetation formation in Enterococcal endocarditis in rabbits. J Clin Invest 73 : 1750~1753, 1984
- 3) WILSON W R, WILKOWSKE C J, WRIGHT A J, SANDE M A, GERACI J E : Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. Ann Intern Med 100 : 816~823, 1984
- 4) LENNETTE E H, BALOWS A, HAUSLER W J Jr, SHADOMY H J (ed.) : Manual of clinical microbiology, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1985
- 5) 河田幸道, 西浦常雄: 複雑性尿路感染症における病態と薬効との関係について. 日泌尿会誌70 : 523~533, 1979
- 6) 第36回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. FK482, 高知, 1988
- 7) 日本化学療法学会: 発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 8) 峯 靖弘, 渡辺裕二, 上村利明, 坂本 博, 波多野和男, 松本佳己, 横田好子, 若井芳美, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の腸球菌に対する抗菌作用. Chemotherapy 37(S-2) : 135~144, 1989
- 9) STILLE W, UFFELMANN H : Untersuchung über den paradoxen bakteriziden effekt von penicillinen auf Enterokokken (Eagle-Effekt) . Dtsch Med Wochenschr 98 : 611~613, 1973
- 10) YOURASSOWSKY E, VANDERLINDEN M P, SCHOUTENS E : A rapid, simple method for demonstrating synergy of amikacin and penicillin against various microorganisms. J Infec Dis 134 : 275~279, 1976

IN VITRO ACTIVITY OF CEFDINIR, A NEW ORAL CEPHALOSPORIN, AGAINST ENTEROCOCCI

KEIZO YAMAGUCHI, KAZUYUKI SUGAHARA, CHIKAKO MOCHIDA,
JUNICHI MATSUDA and CHIEKO HAYASHI
Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital,
7-1, Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

The *in vitro* activity of cefdinir (CFDN), a new oral cephalosporin, against enterococci was compared with that of cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL) of the conventional cephalosporins and that of amoxicillin (AMPC) of the penicillins.

Of all the drugs tested, AMPC was most active against all kinds of enterococci. Although CFIX and CCL had almost no activity, CFDN was most potent after AMPC against *Enterococcus faecalis*, the most frequently isolated species of enterococci.