

## 臨床材料分離株に対するBMY-28100の抗菌力について

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

1987年1月より1988年12月までに分離された臨床分離株1011株を用いて、BMY-28100の抗菌力を測定し、cephalexin(CEX), cefaclor(CCL), cefixime(CFIX), cefteteram(CFTM), ampicillin(ABPC)と比較検討し、次の成績が得られた。

BMY-28100は*Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium perfringens*に対し最も強い抗菌力を示した。*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*に対しても優れた抗菌力を示した。これらに比べ*Clostridium difficile*, *Enterococcus faecalis*に対してはやや弱い抗菌力を示した。一方、*Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Bacteroides fragilis*グループに対する抗菌力は弱かった。

BMY-28100の抗菌力は多くの菌種でCEXより優れていた。グラム陽性菌に対してはCCL, CFIXよりも優れていたが、ABPCに比べるとやや弱かった。*H. influenzae*や腸内細菌科の菌種に対するBMY-28100の抗菌力はCCLのそれに近いものであり、CEX, ABPCよりも優れていたが、CFIX, CFTMに比べると劣っていた。

**Key words** : BMY-28100, 臨床分離株, 薬剤感受性, 経口 $\beta$ -ラクタム剤

BMY-28100(以下BMYと記す)はブリストル・マイヤーズ研究所株式会社(東京研究所)にて開発された非エステル型のセフェム系経口抗菌剤である。本剤の抗菌力はグラム陽性、陰性菌と幅広く、また、安全性の高い薬剤であるとされており、臨床面での有用性が期待される。そこで私共は臨床分離株を用いてBMYの抗菌力を測定し、既存の経口 $\beta$ -ラクタム系薬剤と比較検討した。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 供試菌株

1987年1月より1988年12月までに当院患者の各種臨床材料より分離した下記の菌株を用いた。

*Staphylococcus aureus*160株, *Streptococcus agalactiae*275株, *Streptococcus pneumoniae*26株, *Enterococcus faecalis*27株, *Neisseria gonorrhoeae*20株, *Haemophilus influenzae*155株, *Escherichia coli*27株, *Klebsiella pneumoniae*27株, *Enterobacter cloacae*27株, *Serratia marcescens*26株, *Proteus mirabilis*26株, *Proteus vulgaris*26株, *Providencia rettgeri*27株, *Citrobacter freundii*26株, *Bacteroides fragilis*62株, *Bacteroides thetaiotaomicron*24株, *Bacteroides distasonis*10株, *Clostridium perfringens*15株, *Clostridium difficile*25株, 合計1011株である。

#### 2. 抗菌力測定法

*N. gonorrhoeae*は5%ウマ血液加チョコレート寒天[trypticase soy agar(BBL)]を用いる寒天平板希釈法により行った。その他の菌種はMIC2000システムを用いる微量液体希釈法により測定した。使用培地は*S. agalactiae*, *S. pneumoniae*は2%ウマ溶血血液加trypticase soy broth(BBL), *H. influenzae*は5% Fieldes消化血液加trypticase soy broth[isovital X(BBL), nicotinamide adenine dinucleotide(NAD)を添加]を用いた。*E. faecalis*はtrypticase soy broth, *Bacteroides*と*Clostridium*はGAMブイヨン(日水), その他の好気性菌はMueller-Hinton broth(Difco)を使用した。培養は*N. gonorrhoeae*はローソク法により約48時間培養した。*C. difficile*はガスケット法により、その他の嫌気性菌は嫌気チャンバーを用いて約48時間培養した。

使用薬剤はBMYのほかcephalexin(CEX 塩野義製薬), cefaclor(CCL 塩野義製薬), cefixime(CFIX 藤沢薬品工業), cefteteram(CFTM 富山化学工業), ampicillin(ABPC 富山化学工業)を用いた。これらの薬剤はいずれも力価が明らかな原末を用いた。対照菌株として*S. aureus*209P株を用いたが、そのMIC値はTable 1のとおりである。

\* 東京都文京区本郷3-1-3

## II. 成 績

### 1. *S. aureus*

160株の成績をFig. 1に示した。BMYおよび対照薬ともMIC分布は2峰性であった。MIC値が6.25以下の株ではBMYは他剤よりも優れたMIC値を示したが、それ以上のMIC値の株ではBMYの抗菌力はCEX, CFIXよりは優れていたが、ABPC, CCLに比べると劣っていた。

### 2. *S. agalactiae*

275株の成績をFig. 2に示した。BMYの抗菌力はCFIXに比べ約1管(2倍), CCLに比べると約4管優れていた。Cefazolin(CEZ)耐性株が1株含まれているが、BMYには0.39 $\mu$ g/mlで発育が阻止され感性であった。

### 3. *S. pneumoniae*

26株の成績をFig. 3に示した。なおペニシリン耐性株2株は故意に入れたものである。BMYのMICは0.10 $\mu$ g/mlにピークを有し、ABPCやCFTMに比べるとやや劣るが、CFIX, CCL, CEXよりも優れていた。ペニシリン耐性の2株はBMY, 他剤とも大きいMICを示した。

### 4. *E. faecalis*

27株の成績をFig. 4に示した。BMYのMIC分布のピークは12.5 $\mu$ g/mlで、CEX, CCL, CFIX, CFTMに比べると優れていたが、ABPCに比べると劣っていた。

### 5. *N. gonorrhoeae*

Fig. 5に20株の成績を示した。5剤中CFIXの抗菌力が最も優れ次いでABPC, CCLの順であった。BMYの抗菌力はCEXに比べやや優れていたがその他の薬剤に比べると劣っていた。

### 6. *H. influenzae*

Fig. 6はBMYを含む3薬剤のMIC分布を155株についてみたものである。なお、ABPCに1.56 $\mu$ g/ml以上の

MIC値の株は $\beta$ -ラクタマーゼ産生株であり、これらの株は故意に加えたものである。BMYの抗菌力はほぼCCLと同等であると考えられた。Fig. 7は155株を用いてBMYとCCLとの相関をみたものであるが、BMYの抗菌力が若干優れている株が目立った。Fig. 8はBMYとABPCとの相関をみたものであるが、相関は悪く、ABPC耐性株でもBMYに小さいMICを示した株が多く認められた。

### 7. *E. coli*

Fig. 9に27株の成績を示した。BMYの抗菌力はほぼCCLと同等であり、CEXやABPCに比べ優れているものの、CFIX, CFTMに比べると劣っていた。

### 8. *K. pneumoniae*

Fig. 10に27株の成績を示したが、BMYの抗菌力はCFIX, CFTMに次いで優れており、CEX, CCL, ABPCに比べ優れていた。

### 9. *E. cloacae*

27株の成績をFig. 11に示した。BMYの抗菌力はCCL, ABPC, CEXよりも優れてはいるものの、比較的弱く、CFIXやCFTMの方が優れていた。

### 10. *S. marcescens*

26株の成績をFig. 12に示したが、BMYのMIC値は100 $\mu$ g/ml以上のものが殆どであり、CEX, CCL, ABPCと大差を認めなかった。CFIX, CFTMの方が優れていた。

### 11. *P. mirabilis*

26株の成績をFig. 13に示した。BMYの抗菌力はCFIX, CFTMに次いで優れていた。CCLとの比較ではBMYの方が約2倍感性側に分布した。CEXの抗菌力はこれらに比べ弱かった。ABPC耐性株は3株含まれていたが、これらの2株はBMYには感性であった。

Table 1. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* 209P to various media

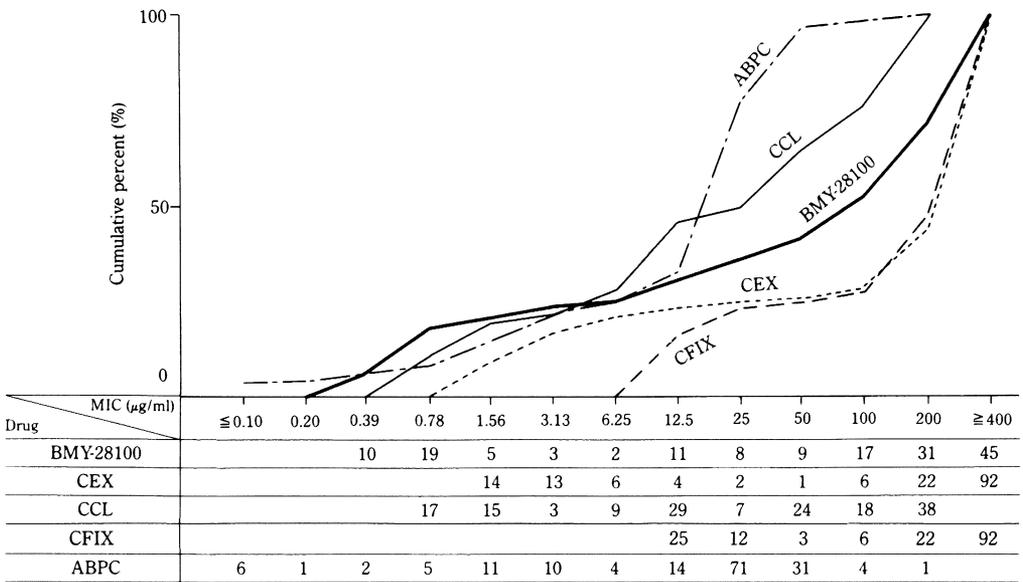
Drug	Medium 1	Medium 2	Medium 3
BMY-28100	$\leq 0.10$ ( $\mu$ g/ml)	0.20 ( $\mu$ g/ml)	0.10 ( $\mu$ g/ml)
CEX	1.56	1.56	0.20
CCL	0.78	0.78	0.20
CFIX	6.25	6.25	1.56
CFTM	0.78	1.56	—
ABPC	$\leq 0.10$	$\leq 0.013$	$\leq 0.013$

CEX : cephalixin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram ABPC : ampicillin

Medium 1 : Mueller-Hinton agar

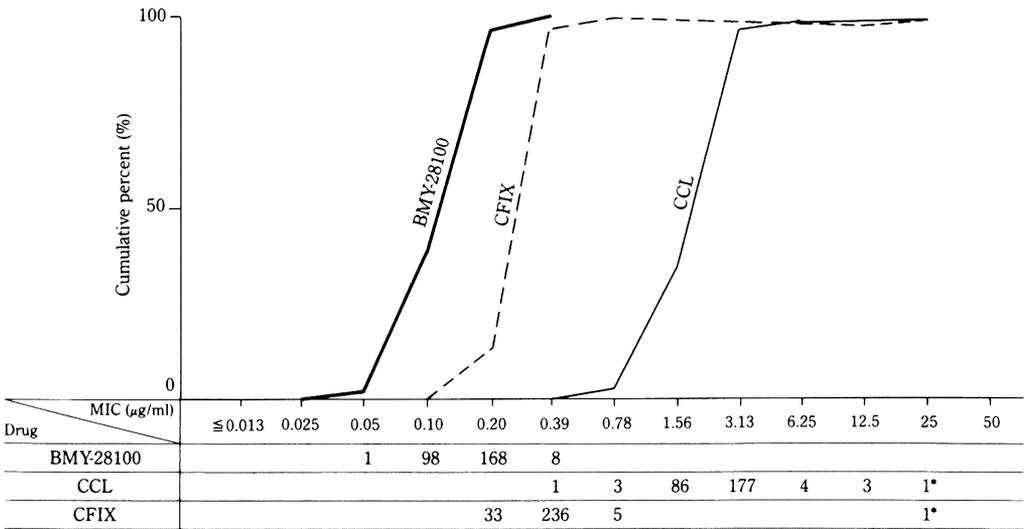
Medium 2 : trypticase soy broth supplemented with 2% lysed horse blood

Medium 3 : chocolate agar (trypticase soy agar supplemented with 5% defibrinated horse blood)



CEX : cephalexin    CCL : cefaclor    CFIX : cefixime    ABPC : ampicillin

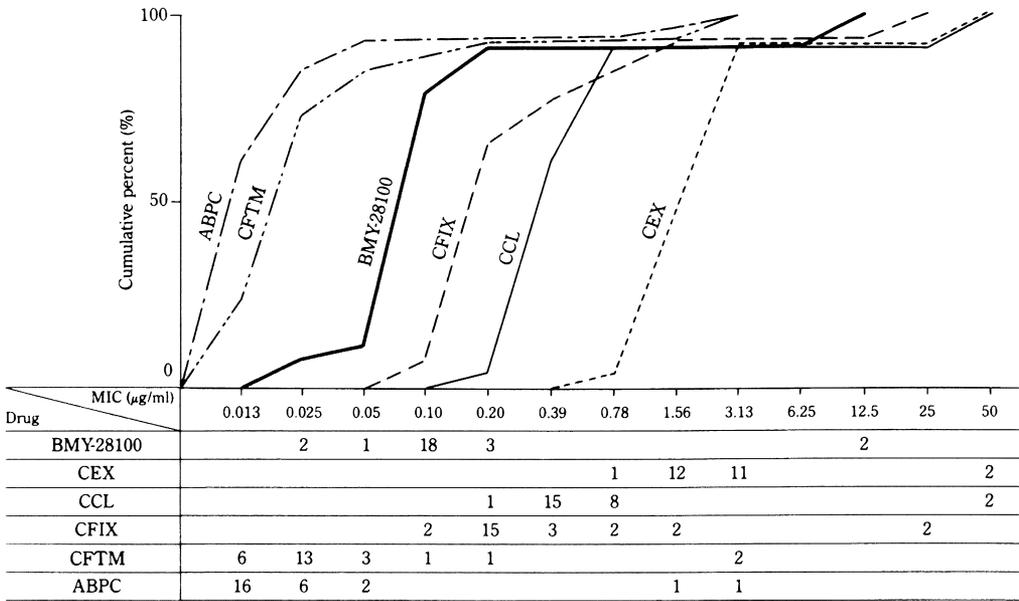
Fig. 1. MIC distribution of clinically isolated *Staphylococcus aureus*, 160 strains.



CCL : cefaclor    CFIX : cefixime

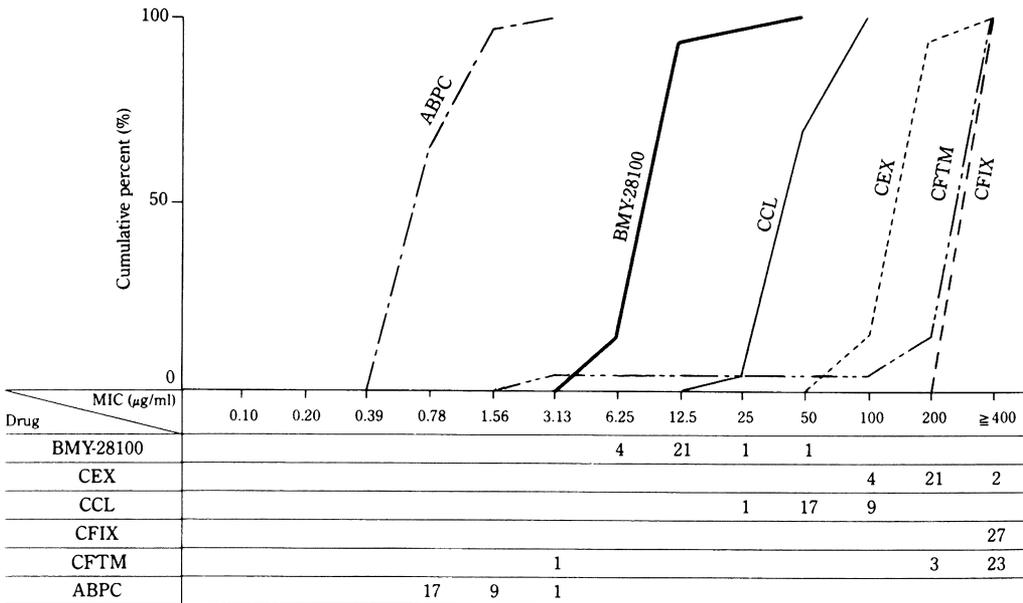
\*serotype III/-, cefazolin : 3.13μg/ml

Fig. 2. MIC distribution of clinically isolated *Streptococcus agalactiae*, 275 strains.



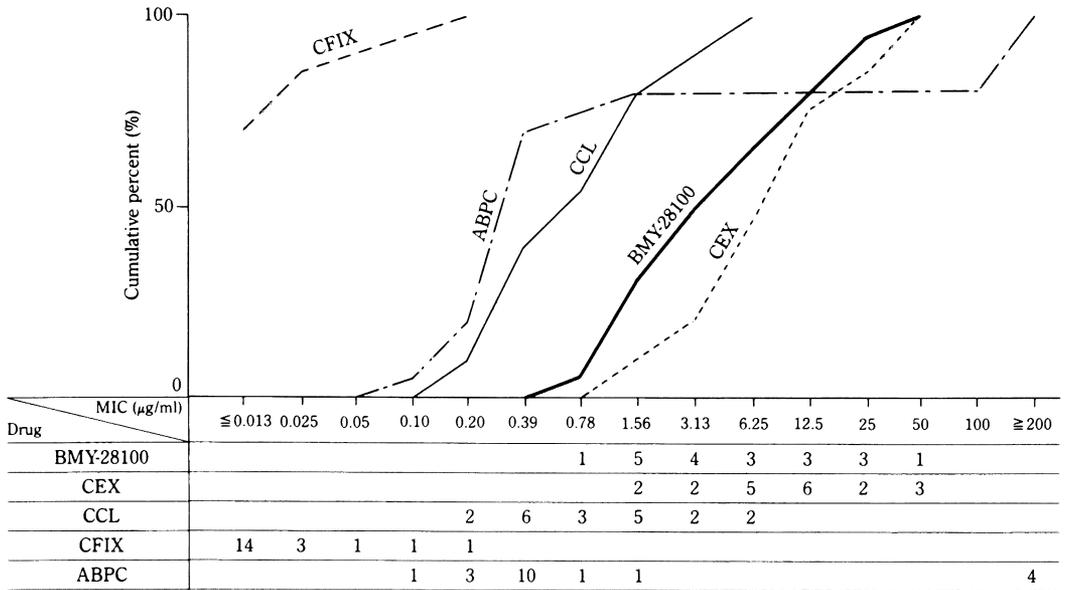
CEX : cephalixin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram ABPC : ampicillin

Fig. 3. MIC distribution of clinically isolated *Streptococcus pneumoniae*, 26 strains.



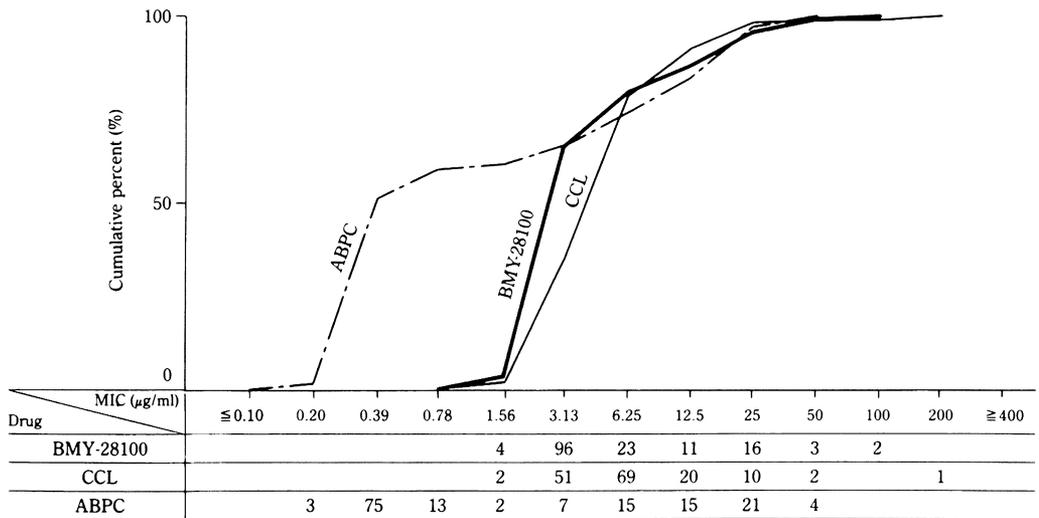
CEX : cephalixin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram ABPC : ampicillin

Fig. 4. MIC distribution of clinically isolated *Enterococcus faecalis*, 27 strains.



CEX : cephalixin CCL : cefaclor CFIX : cefixime ABPC : ampicillin

Fig. 5. MIC distribution of clinically isolated *Neisseria gonorrhoeae*, 20 strains.



CCL : cefaclor ABPC : ampicillin

Fig. 6. MIC distribution of clinically isolated *Haemophilus influenzae*, 155 strains.

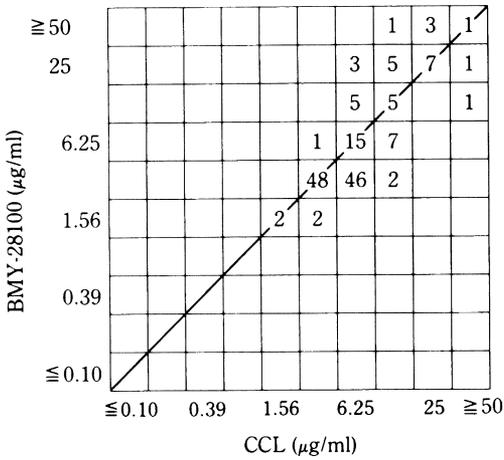


Fig. 7. Correlation between BMY-28100 and cefaclor (CCL) MIC values against 155 strains of *Haemophilus influenzae*.

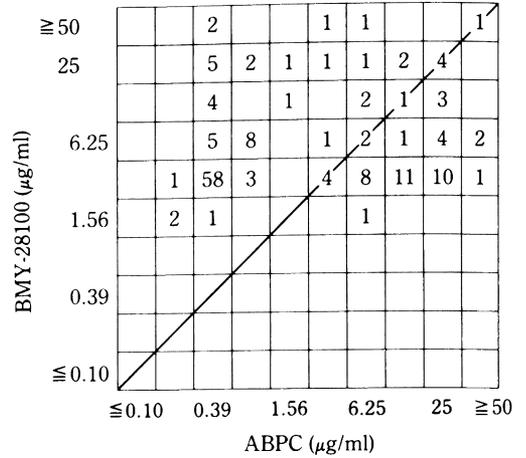


Fig. 8. Correlation between BMY-28100 and ampicillin (ABPC) MIC values against 155 strains of *Haemophilus influenzae*.

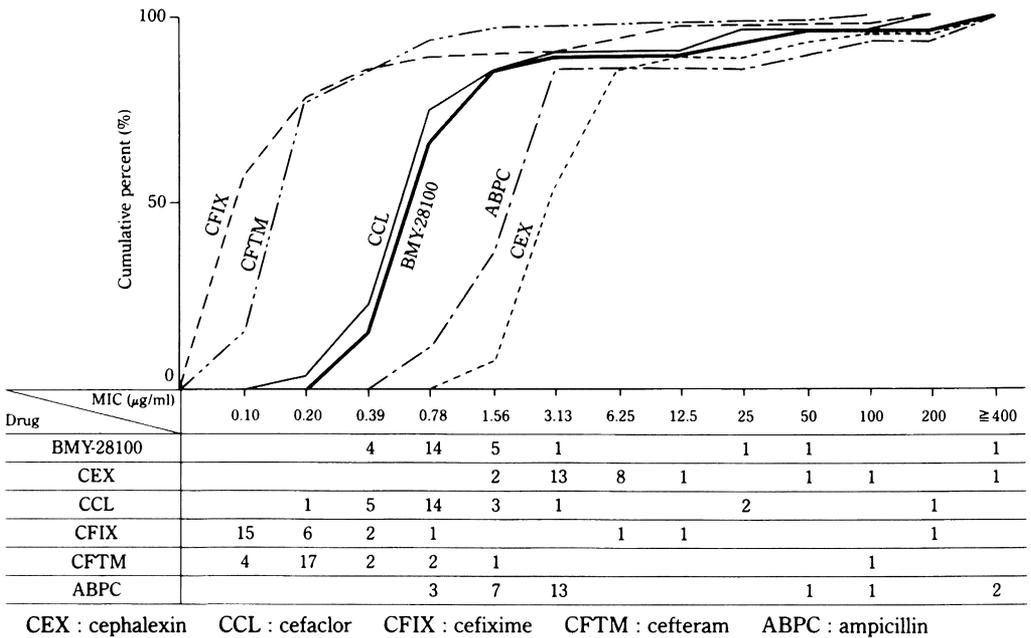
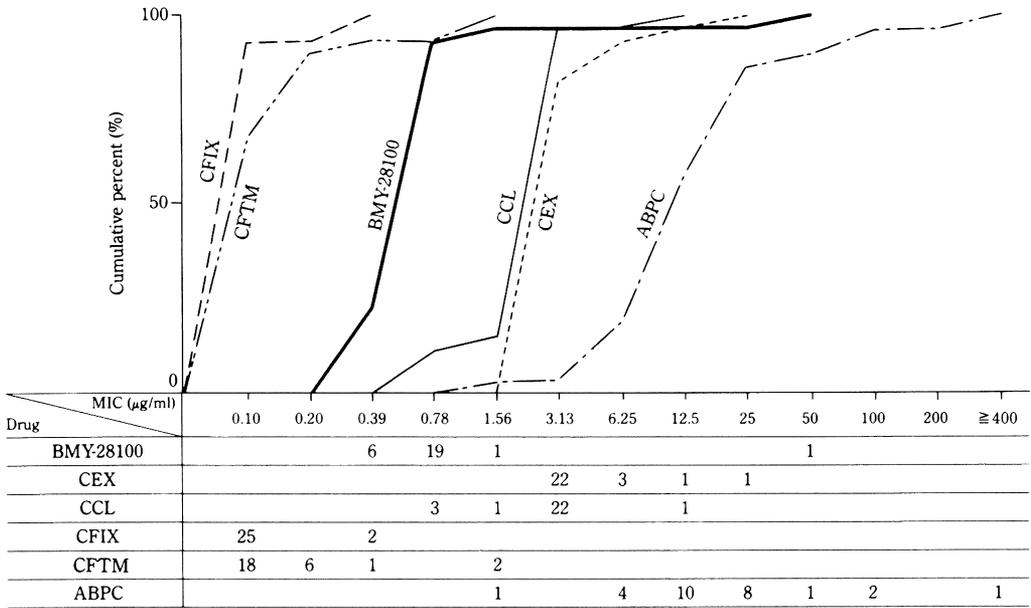
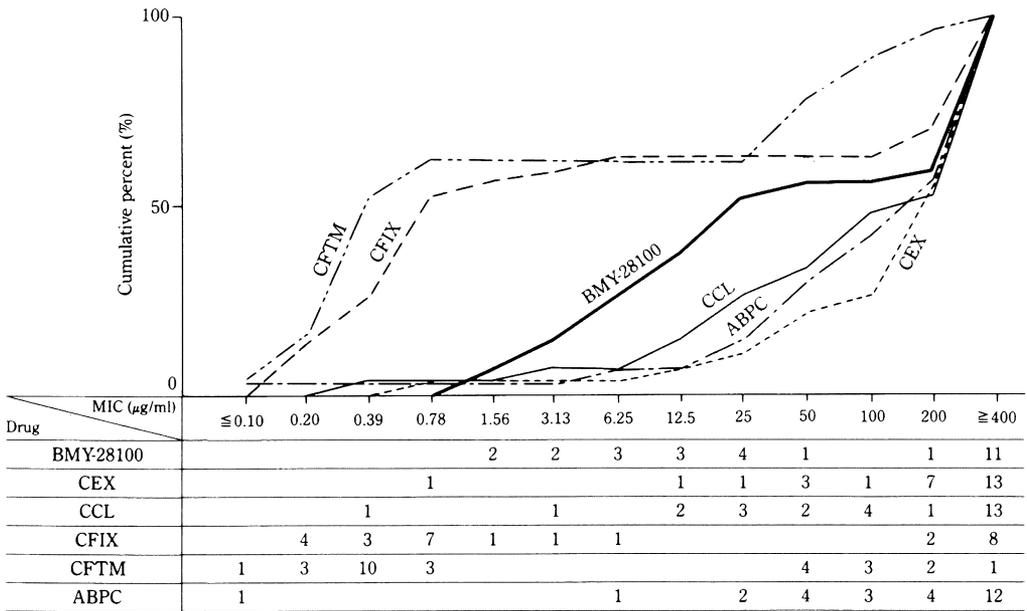


Fig. 9. MIC distribution of clinically isolated *Escherichia coli*, 27 strains.



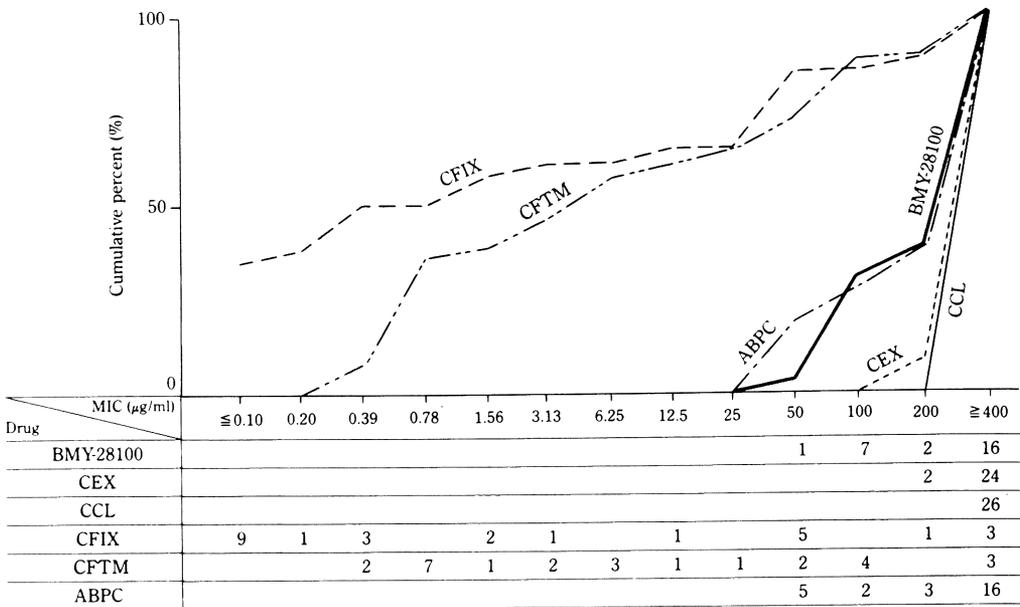
CEX : cephalixin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : ceftoram ABPC : ampicillin

Fig. 10. MIC distribution of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae*, 27 strains.



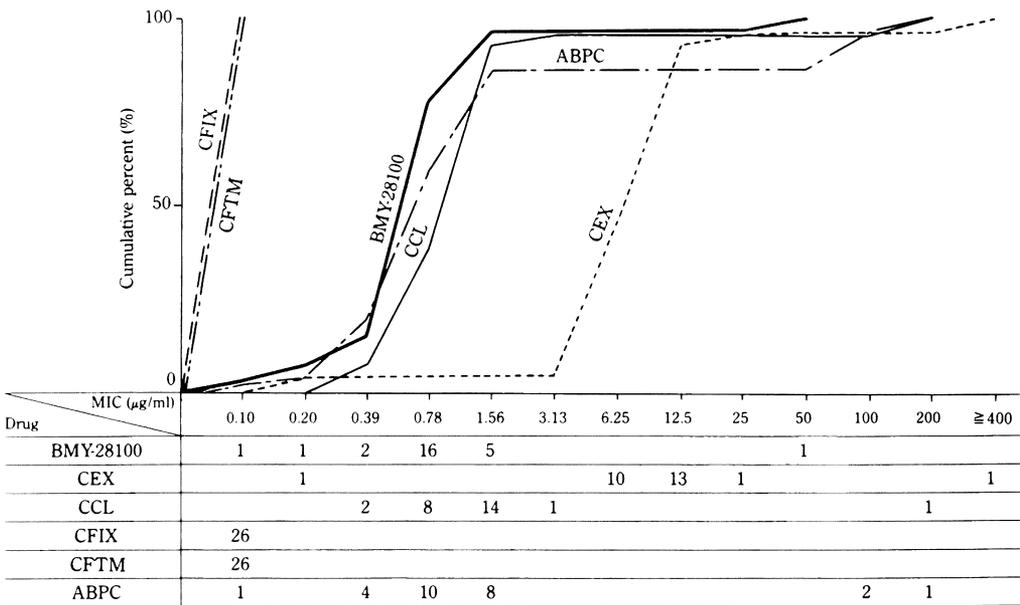
CEX : cephalixin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : ceftoram ABPC : ampicillin

Fig. 11. MIC distribution of clinically isolated *Enterobacter cloacae*, 27 strains.



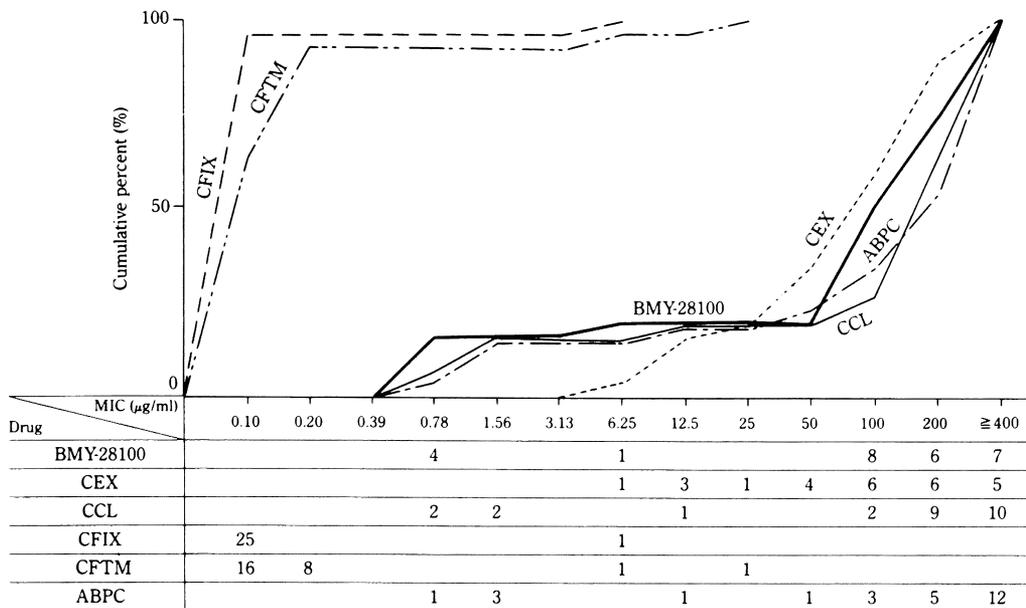
CEX : cephalixin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : ceftoram ABPC : ampicillin

Fig. 12. MIC distribution of clinically isolated *Serratia marcescens*, 26 strains.



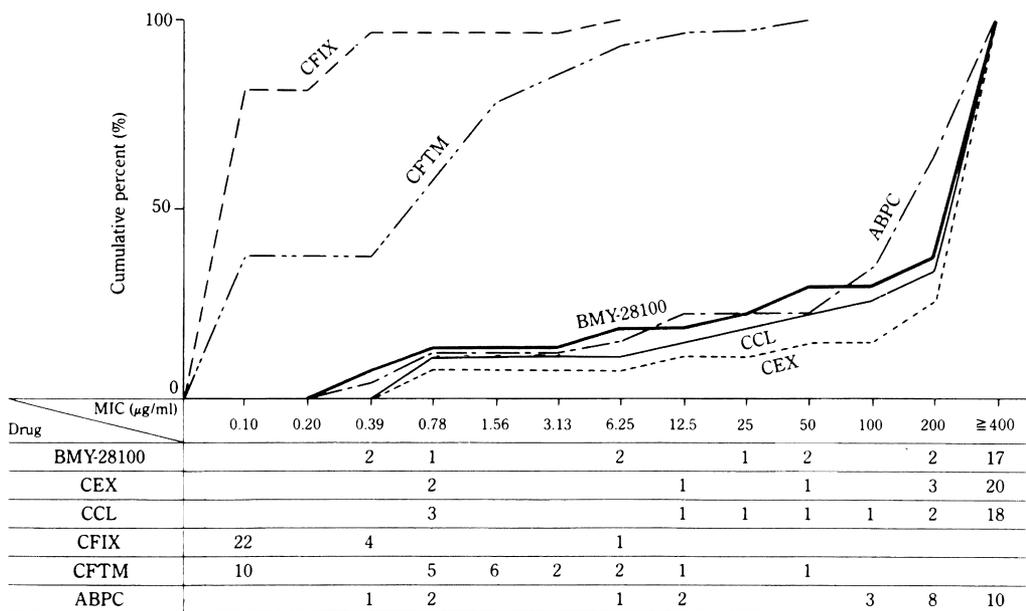
CEX : cephalixin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : ceftoram ABPC : ampicillin

Fig. 13. MIC distribution of clinically isolated *Proteus mirabilis*, 26 strains.



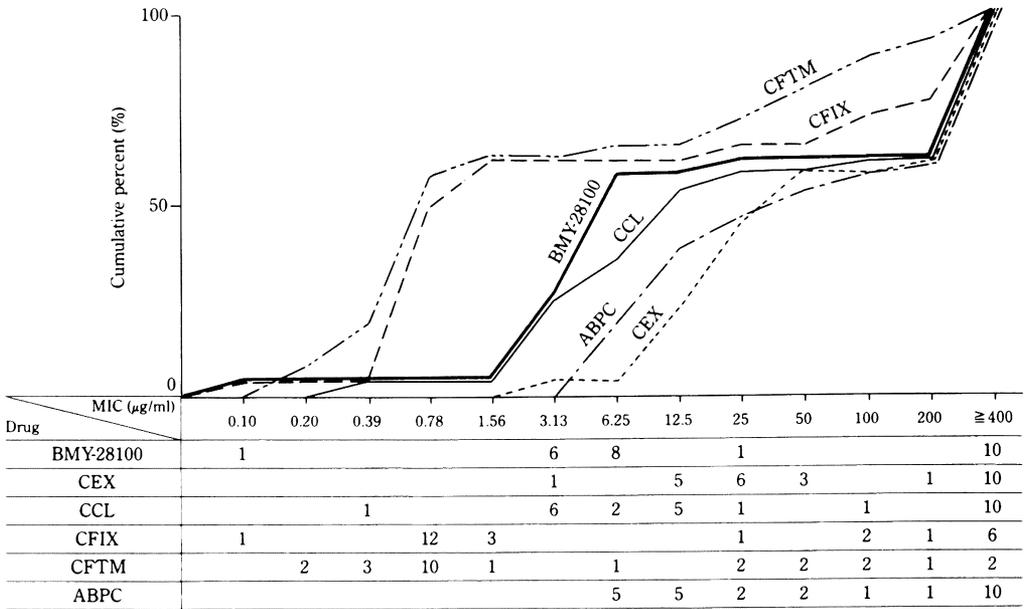
CEX : cephalixin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram ABPC : ampicillin

Fig. 14. MIC distribution of clinically isolated *Proteus vulgaris*, 26 strains.



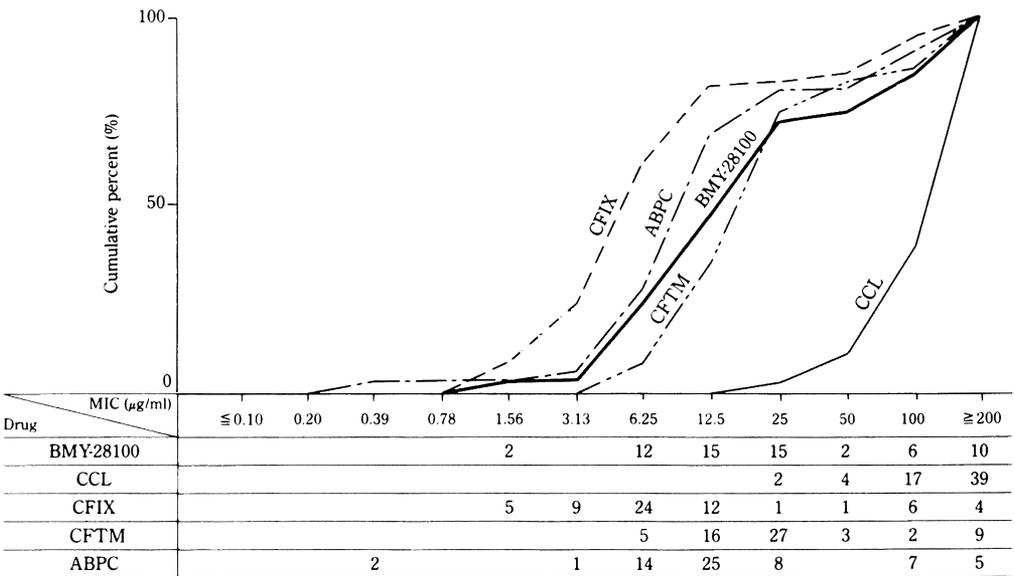
CEX : cephalixin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteram ABPC : ampicillin

Fig. 15. MIC distribution of clinically isolated *Providencia rettgeri*, 27 strains.



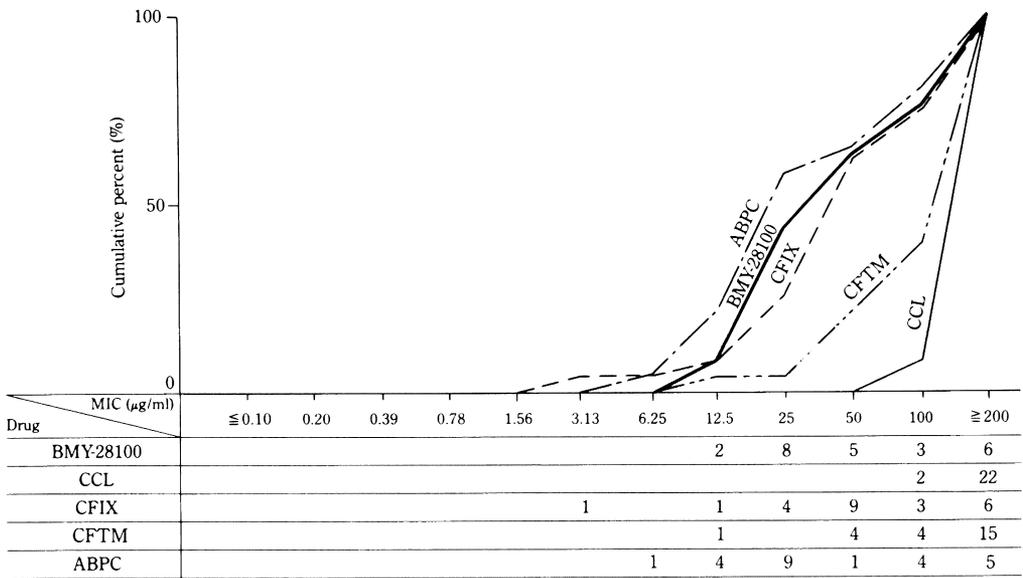
CEX : cephalaxin CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteteram ABPC : ampicillin

Fig. 16. MIC distribution of clinically isolated *Citrobacter freundii*, 26 strains.



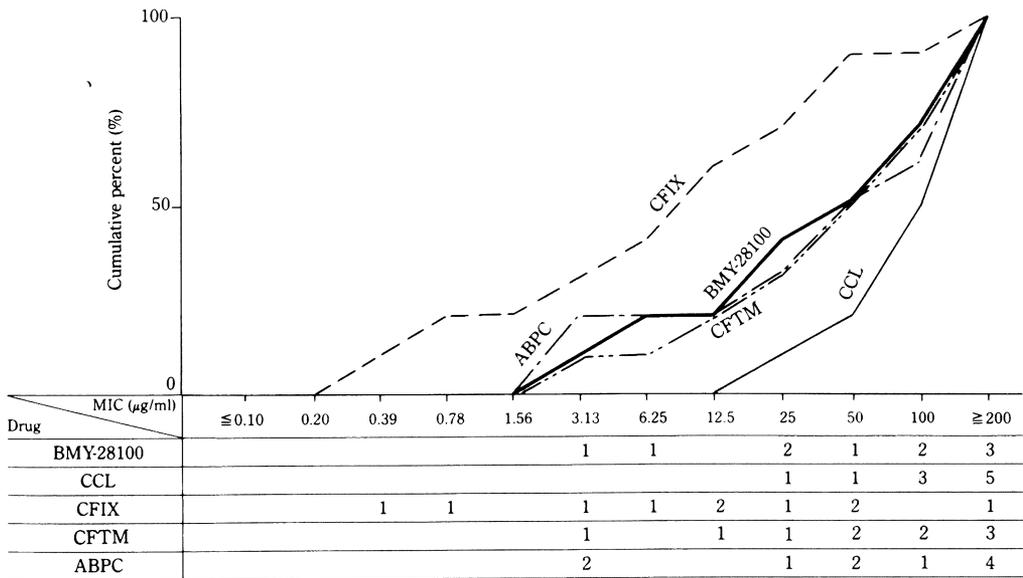
CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : cefteteram ABPC : ampicillin

Fig. 17. MIC distribution of clinically isolated *Bacteroides fragilis*, 62 strains.



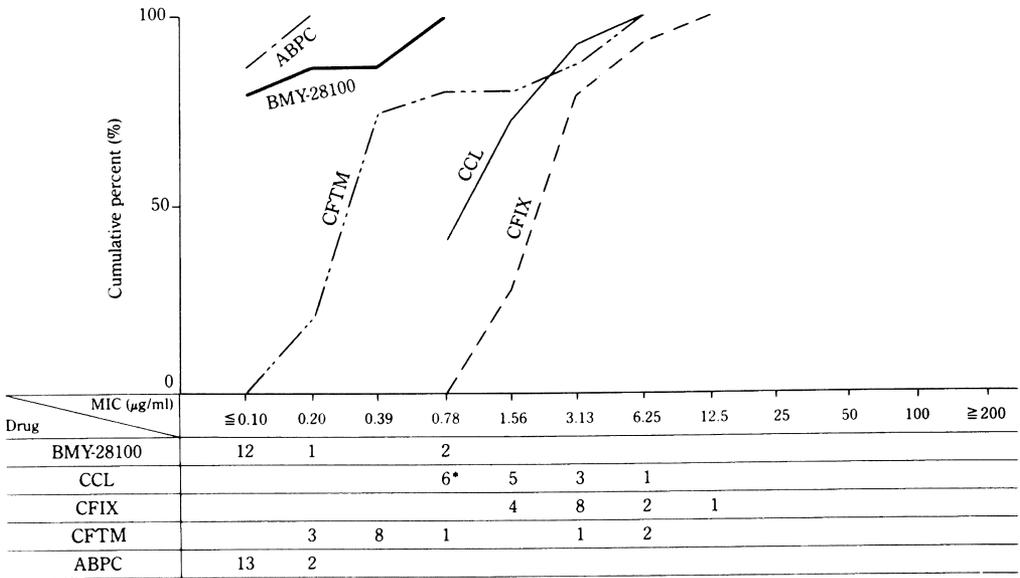
CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : ceftoram ABPC : ampicillin

Fig. 18. MIC distribution of clinically isolated *Bacteroides thetaiotaomicron*, 24 strains.



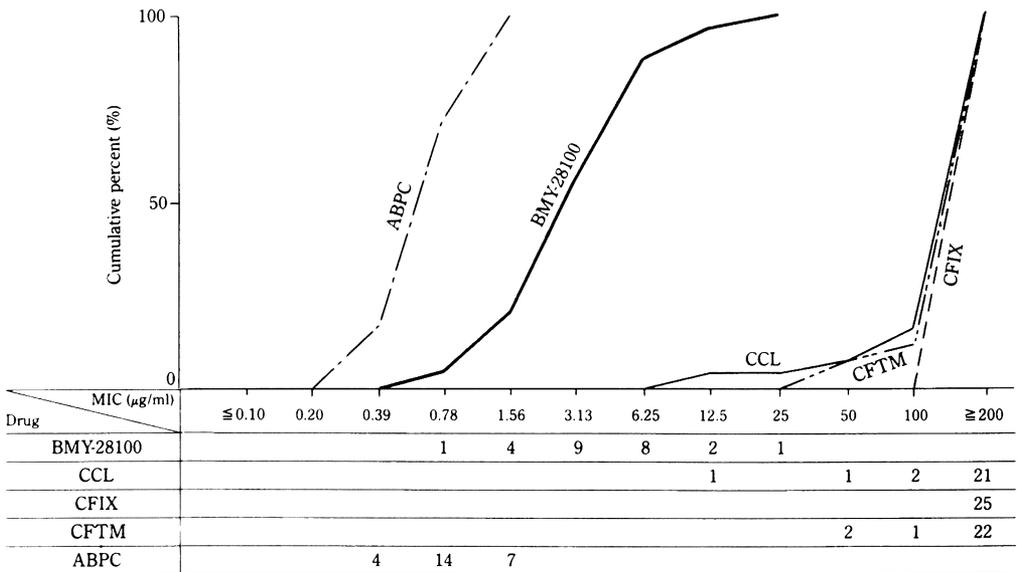
CCL : cefaclor CFIX : cefixime CFTM : ceftoram ABPC : ampicillin

Fig. 19. MIC distribution of clinically isolated *Bacteroides distasonis*, 10 strains.



CCL : cefaclor    CFIX : cefixime    CFTM : ceftoram    ABPC : ampicillin  
 \*MIC ≤ 0.78µg/ml

Fig. 20. MIC distribution of clinically isolated *Clostridium perfringens*, 15 strains.



CCL : cefaclor    CFIX : cefixime    CFTM : ceftoram    ABPC : ampicillin

Fig. 21. MIC distribution of clinically isolated *Clostridium difficile*, 25 strains.

12. *P. vulgaris*

26株の成績をFig. 14に示したが、BMYの抗菌力は弱く、CCL, CEX, ABPCでも同様であった。CFIX, CFTMが優れていた。

13. *P. rettgeri*

27株の成績をFig. 15に示したが、BMYの抗菌力はCEX, CCL, ABPCと大差がなく、少数の感性株を認めたものの多くは100 $\mu$ g/ml以上の耐性株であった。CFIX, CFTMが優れていた。

14. *C. freundii*

26株の成績をFig. 16に示したが、BMYのMIC分布は2峰性であり、約4割は耐性株であった。他剤との比較ではBMYの抗菌力はCCLに近いものと考えられ、CEX, ABPCよりは優れているものの、CFIX, CFTMに比べ劣っていた。

15. *Bacteroides*

*B. fragilis*62株の成績をFig. 17に、*B. thetaiotaomicron* 24株の成績をFig. 18に、*B. distasonis*10株の成績をFig. 19に示した。3菌種ともBMYのMIC値は6.25 $\mu$ g/mlないしそれ以上に分布し、抗菌力は比較的弱いものと考えられた。対照に用いた薬剤の抗菌力も弱かった。なお3菌種の中、*B. fragilis*は他の2菌種に比べると用いた5剤ともMIC値はより感性側に分布した。

16. *Clostridium*

*C. perfringens*15株の成績をFig. 20に、*C. difficile*25株の成績をFig. 21に示した。*C. perfringens*ではBMYの抗菌力は優れておりほぼABPCと同等であり、CCL, CFIX, CFTMよりも優れていた。*C. difficile*はBMYのMIC分布は3.13~6.25 $\mu$ g/mlに多くの菌株が集中し、これはABPCに比べるとやや劣るが、CCL, CFIX, CFTMよりは優れていた。

### Ⅲ. 考 察

近年新しいセフェム剤の開発は注射剤のみならず経口剤においても目ざましい。BMYの $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性はCFIXに比べると劣るものの、CCLよりも優れており、CEXに比較的近いとされている<sup>1)</sup>。従って高度の $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌である*Enterobacter*, *Serratia*, *P. vulgaris*などに対する抗菌力は弱い。また、本剤は*Pseudomonas aeruginosa*や*Acinetobacter*に対しても弱い<sup>2)</sup>。一方、*S. pneumoniae*や $\beta$ -溶血レンサ球菌には強い抗菌力を示し、CCL, CEX, CFIXに優る。近年、ペニシリン耐性ないし低感受性*S. pneumoniae*の出現が問題となっており、特に小児材料からの分離が目立っている<sup>3)</sup>。今回の検討では2株についての成績であるが、BMYにも大きいMIC値を示したことから、このような株の本剤感受性は低いことが予想される。なお、*S. agalactiae*の

CEZ低感受性株1株はBMYのMIC値は他の感受性株と区別できなかった。*S. aureus*では私共の成績ではBMY耐性株が多かった。メチシリン耐性*S. aureus*(MRSA)に対するBMYの抗菌力は弱い、メチシリン感性株(MSSA)にはCCL, CEXよりも優れた抗菌力を示すことが報告されている<sup>4)</sup>。MRSAは入院患者由来*S. aureus*に多く認められ外来患者由来株では少ない<sup>5)</sup>。

腸内細菌科の菌種では*E. coli*ではBMYの抗菌力はCCLと大差は認められなかったが、*K. pneumoniae*と*P. mirabilis*ではCCLよりもかなり優れた抗菌力を示した。今回用いた他の腸内細菌科の菌種ではBMY耐性株が多かった。なお、腸内細菌科や*H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*ではBMYの抗菌力に比べ、CFIXやCFTMの抗菌力が優れていた。CFIXの抗菌力はグラム陽性菌に対してはBMYよりも弱かった。

嫌気性菌に対するBMYの抗菌力は*C. perfringens*に対しては殆どの株が0.10 $\mu$ g/ml以下で発育が阻止され、優れた抗菌力を示した<sup>6)</sup>。*C. difficile*は3.13~6.25 $\mu$ g/mlで多くの株の発育が阻止されており、CCL, CEXに比べ優れた抗菌力とされている<sup>1,6)</sup>。しかし、*B. fragilis*に対するBMYの抗菌力は弱い<sup>2)</sup>。

BMYは*S. pneumoniae*,  $\beta$ -溶血レンサ球菌, MSSA, *E. coli*, *K. pneumoniae*などに強い抗菌力を示したことから、外来患者より多く検出される急性感染症の起炎菌に対し強い抗菌力を発揮することが考えられる<sup>7)</sup>。また、動物実験による体内動態、血清中での安定性もCCLよりも優れていたとの報告<sup>8)</sup>があり、臨床での有用性が期待される。

### 文 献

- 1) HIRAOKA M, MASUYOSHI S, TOMATSU K, INOUE M, MITSUHASHI S : In vitro activity and Beta-lactamase stability of the oral cephalosporin BMY-28100. Eur. J. Clin. Microbiol. 6 : 559~563, 1987
- 2) CHIN N X, NEU H C Comparative antibacterial activity of a new oral cephalosporin, BMY-28100. Antimicrob. Agents Chemothera. 31 : 480~483, 1987
- 3) 小栗豊子 : 肺炎球菌の臨床細菌学的研究—臨床材料からの検出状況、菌型分布、薬剤感受性の推移、特に $\beta$ -ラクタム耐性菌について。Jap. J. Antibiotics 39 : 783~806, 1986
- 4) ELIPOULOS G M, REISZNER E, WENNERSTEN C, MOELLER R C JR . In vitro activity of BMY-28100, a new oral cephalosporin. Antimicrob. Agents Chemothera. 31 : 653~656, 1987
- 5) 小栗豊子 : 順天堂医院におけるメチシリン耐性

- 黄色ブドウ球菌(MRSA)の現況。順天堂医学 34 : 323~333, 1988
- 6) LEITNER F, PURSIANO T A, BUCK R E, TSAI Y H, CHISHOLM D R, MISIEK M, DESIDERIO J V, KESSLER R E : BMY-28100, a new oral cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemothera.* 31 : 238~243, 1987
- 7) 小栗豊子：院内感染起炎菌の最近の動向。月刊薬事 29 : 2273~2277, 1987
- 8) TOMATSU K, ANDO S, MASUYOSHI S, KONDO S, HIRANO M, MIYAKI T, KAWAGUCHI H : *In vitro* and *in vivo* evaluations of BMY-28100, a new oral cephalosporin. *J. Antibiotics* 40 : 1175~1183, 1987

## IN VITRO ACTIVITY OF BMY-28100 AGAINST RECENT CLINICAL ISOLATES

TOYOKO OGURI

Clinical laboratory, Juntendo University Hospital,  
3-1-3 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

YASUYUKI HAYASHI

Department of Clinical Pathology, Juntendo University, School of Medicine

We evaluated BMY-28100, a new oral cephalosporin, in comparison with cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), cefteram (CFTM) and ampicillin (ABPC), against 1011 clinical strains isolated in the Clinical laboratory of Juntendo University Hospital from January 1987 to December 1988. The results were as follows.

BMY-28100 was more active than the reference oral cepheims against *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Clostridium perfringens*. It was also active against *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria gonorrhoeae*. Its activity was rather weak against *Clostridium difficile* and *Enterococcus faecalis*. Quite a number of *Staphylococcus aureus* were resistant to BMY-28100 and the other drugs. BMY-28100 was not active against other organisms generally resistant to first-generation cephem antibiotics, such as *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris* and *Bacteroides fragilis*.

It was, however, more active than CEX against all of the organisms tested. Against Gram-positive bacteria, BMY-28100 was superior to CCL and CFIX, but inferior to ABPC. Against *H. influenzae* and *Enterobacteriaceae*, BMY-28100 was almost comparable to CCL, but inferior to CFIX and CFTM.