

血中分離主要グラム陰性桿菌に対する新抗生剤 Cefepime と Ceftazidime および Imipenem の抗菌力の比較検討

小林 芳夫・内 田 博

慶應義塾大学中央臨床検査部*

小 川 哲 平

慶應義塾大学内科学教室

新しく開発されたセファロスポリン系抗生剤である cefepime (CFPM) の 1987 年から 1988 年にかけての血中由来主要グラム陰性桿菌に対する最小発育阻止濃度を測定した。比較対照薬剤として ceftazidime (CAZ) および imipenem (IPM) を使用した。その結果 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* の各々 29 株および 19 株に対する本剤の抗菌力は CAZ および IPM より優れていた。*Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* の各々 10 株および 17 株に対する抗菌力は CAZ より優れていて IPM とはほぼ同等であった。以上の結果より、各種 β -ラクタム系抗生剤が汎用されている現況の中では CFPM は特に *E. coli* および *K. pneumoniae* を起因菌とする敗血症の第一選択薬剤のひとつに加えられる可能性が示唆された。

Key words : Cefepime, 抗菌力, 血中由来株

新しく開発された注射用セファロスポリン系抗生剤 cefepime (CFPM) は、グラム陽性球菌からグラム陰性桿菌にわたる幅広い抗菌スペクトルを有する薬剤であり、特にグラム陰性桿菌に対する抗菌力は菌種にもよるがおおむね既存の β -ラクタム系抗生剤に比較して優れている¹⁾。

今回我々は、本剤の血中由来グラム陰性桿菌の主要菌種に対する最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) を測定し、数ある β -ラクタム系抗生剤が使用されている本邦²⁻⁴⁾において、本剤の敗血症治療薬剤としての位置付けを検討したのでその成績を報告する。

I. 材料と方法

CFPM の標準品はプリストル・マイヤーズ研究所株式会社より提供をうけ使用した。比較対照薬剤のセファロスポリン系抗生剤としては ceftazidime (CAZ) を、カルバペネム系抗生剤としては imipenem (IPM) を使用した。各薬剤の標準品は日本グラクソ株式会社および萬有製薬株式会社から各々提供を受けて使用した。

被検菌株として 1987 年から 1988 年にかけて慶應義塾大学病院中央臨床検査部微生物において血中から分離したグラム陰性桿菌のうち主要菌種であった⁵⁾ *Es-*

cherichia coli 29 株, *Klebsiella pneumoniae* 19 株, *Enterobacter cloacae* 10 株および *Pseudomonas aeruginosa* 17 株を使用した。

MIC の測定は日本化学療法学会標準法に従い平板倍数希釈法⁶⁾で行った。ただし接種菌液は Mueller Hinton broth (BBL) による一昼夜培養菌液の 100 倍希釈菌液を使用した。平板培地の作成には Mueller Hinton agar (BBL) を使用した。

II. 結 果

E. coli, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* および *P. aeruginosa* に対する各薬剤の MIC の幅, MIC₅₀ および MIC₉₀ を Table 1 に示した。*E. coli* 29 株に対しては CFPM の MIC は 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 以下から 0.1 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀ は 0.02 $\mu\text{g/ml}$ かつ MIC₉₀ は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。また最も多数株に対する MIC (modal MIC) は 0.02 $\mu\text{g/ml}$ で 12 株であった。これら 29 株に対する CAZ および IPM の MIC は 0.02 $\mu\text{g/ml}$ から 0.39 $\mu\text{g/ml}$ および 0.05 $\mu\text{g/ml}$ から 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で, MIC₅₀ はいずれも 0.1 $\mu\text{g/ml}$, また MIC₉₀ は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ および 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり, modal MIC はいずれも 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で各々 9 株および 24 株であった。すなわち CFPM は *E. coli* に対して CAZ および IPM より優れた抗菌力を示していた。

*〒160 東京都新宿区信濃町 35

Table 1. MICrange, MIC₅₀ and MIC₉₀ of cefepime, ceftazidime and imipenem against Gram negative rods

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC (μg/ml)		
		Range	50%	90%
<i>E. coli</i> (29)	Cefepime	≤0.01~0.1	0.02	0.05
	Ceftazidime	0.02~0.39	0.1	0.39
	Imipenem	0.05~0.78	0.1	0.2
<i>K. pneumoniae</i> (19)	Cefepime	0.02~3.13	0.02	0.1
	Ceftazidime	0.1~6.25	0.1	0.2
	Imipenem	0.1~0.78	0.2	0.2
<i>E. cloacae</i> (10)	Cefepime	0.02~3.13	0.05	0.78
	Ceftazidime	0.1~100	0.39	100
	Imipenem	0.1~3.13	0.2	0.39
<i>P. aeruginosa</i> (17)	Cefepime	0.78~25	1.56	25
	Ceftazidime	0.78~100	1.56	50
	Imipenem	1.56~25	3.13	6.25

All strains were isolated from blood of patients admitted to Keio University Hospital between 1987 and 1988.
MICs were determined by the agar plate two fold dilution method. Mueller Hinton Broth was used for culture media.
Inoculum was 5μl of a 100 dilution Mueller Hinton broth by overnight culture.

K. pneumoniae 19 株に対しては本剤の MIC は 0.02 μg/ml から 3.13 μg/ml に分布しており, MIC₅₀ は 0.02 μg/ml, MIC₉₀ は 0.1 μg/ml であった。また modal MIC は 0.02 μg/ml で 12 株であった。CAZ ではこれら 19 株に対する MIC は 0.1 μg/ml から 6.25 μg/ml に分布し, MIC₅₀ は 0.1 μg/ml, MIC₉₀ は 0.2 μg/ml であり, また modal MIC は 0.1 μg/ml で 11 株であった。IPM では MIC は 0.1 μg/ml から 0.78 μg/ml に分布し, MIC₅₀ は 0.2 μg/ml, また MIC₉₀ も 0.2 μg/ml でありさらに modal MIC も 0.2 μg/ml で 11 株であった。すなわち CFPM えずは *K. pneumoniae* に対しても CAZ および IPM に比較して優れた抗菌力を示していた。

E. cloacae 10 株に対する CFPM の MIC は 0.02 μg/ml から 3.13 μg/ml に幅広く分布しており, MIC₅₀ は 0.05 μg/ml, MIC₉₀ は 0.78 μg/ml であり, modal MIC は 0.02 μg/ml および 0.05 μg/ml で各々 3 株であった。CAZ の MIC は 0.1 μg/ml から 100 μg/ml に分布し, MIC₅₀ は 0.39 μg/ml, MIC₉₀ は 100 μg/ml であり, modal MIC は 0.2 μg/ml, 0.39 μg/ml および 100 μg/ml で各々 2 株であった。IPM ではその MIC は 0.1 μg/ml から 3.13 μg/ml に分布し, MIC₅₀ は 0.2 μg/ml, MIC₉₀ は 0.39 μg/ml であった。したがって少数株

ではあるが CFPM の抗菌力は *E. cloacae* に対しては CAZ より優れ IPM とほぼ同等の成績であった。

P. aeruginosa 17 株に対しては CFPM の MIC は 0.78 μg/ml から 25 μg/ml に分布し, MIC₅₀ は 1.56 μg/ml, MIC₉₀ は 25 μg/ml であり, modal MIC は 1.56 μg/ml で 7 株であった。CAZ の MIC は 0.78 μg/ml から 100 μg/ml に分布し, MIC₅₀ は 1.56 μg/ml, MIC₉₀ が 50 μg/ml であり, modal MIC は 0.78 μg/ml および 1.56 μg/ml で各々 6 株であった。また IPM の MIC は 1.56 μg/ml から 25 μg/ml に分布し, MIC₅₀ が 3.13 μg/ml, MIC₉₀ が 6.25 μg/ml であり, modal MIC は 3.13 μg/ml で 11 株であった。すなわち *P. aeruginosa* に対しては CFPM の抗菌力は CAZ より優れ IPM とほぼ同等であった。

III. 考 察

最近の血中分離菌の主要菌種はグラム陽性球菌であるが, グラム陰性桿菌も重要な地位をしめていることには変わりがない^{5,7,8)}。慶應病院における 1987 年から 1988 年にかけて血中から分離したグラム陰性桿菌の主要菌種の上位 4 位までを占めていたのは, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* および *E. cloacae* の順位で 4 菌種であった⁵⁾。今回新しく開発されたセファロスポリン系抗生剤である CFPM が, 今日のごと

く各種のβ-ラクタム系抗生剤が汎用されている状況²⁻⁴⁾のなかで、どのような臨床的評価がくだされるかの検討をおこなう目的で、血中由来主要グラム陰性桿菌に対する抗菌力の面から敗血症の治療薬剤としての可能性を検討した。

その結果、これら主要菌種に対する抗菌力は、比較対照薬剤として使用したCAZより優れ、IPMとの比較では*E. coli*, *K. pneumoniae*に対しては優れており、*E. cloacae*, *P. aeruginosa*に対してはほぼ同等と言える成績を得た。したがって、少なくともこれら4菌種に対する敗血症治療薬剤としては、抗菌力の面からは使用可能であると言えよう。ただし、*K. pneumoniae*に対するようにMIC₉₀とMICの最高値に著しい乖離のある例や*E. cloacae*や*P. aeruginosa*に対するように、MIC₅₀とMIC₉₀に著しい乖離のある例が認められた。

こうした成績に対する解釈であるが、かかる菌株は耐性株の可能性が高く、したがってこのような株を起原因菌とする場合もあり、必ずしも常に満足すべき治療効果を得ることができるか否か疑問の残るところであ

る。この点敗血症に投与して臨床効果を検討する必要があるが、少なくとも本剤は抗菌力の面からはこのような臨床的検討をする価値のある薬剤であろうと考えられる。

文 献

- 1) 第38回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Cefepime, 長崎, 1990
- 2) 八木澤守正: 感染症の化学療法II, 抗微生物薬の進歩, I. 抗菌薬, a. 抗菌薬の分類. 日本臨床46(特別号): 27~34, 1988
- 3) 伊藤昌男: 日米欧における抗菌薬の使用と開発状況. 最新医学44: 2458~2466, 1989
- 4) 橋本 一: 耐性菌との角逐はどうなるか. 総合臨床37: 2157~2164, 1988
- 5) 小林芳夫, 川上行雄, 内田 博: 血中菌の検出状況. 化学療法の領域5: 2067~2072, 1989
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. Chemotherapy 29(1): 76~79, 1981
- 7) 菅野治重: 千葉大学病院における血液分離菌の検討. 化学療法の領域 5: 2059~2066, 1989
- 8) 小林芳夫: 血液培養. 検査と技術16: 410~414, 1988

COMPARATIVE *IN VITRO* ACTIVITIES OF CEFEPIME, CEFTAZIDIME AND IMPENEM AGAINST GRAM NEGATIVE RODS ISOLATED FROM BLOOD

Yoshio Kobayashi¹⁾, Hiroshi Uchida¹⁾, Tetsuhei Ogawa²⁾

¹⁾Department of Central Laboratory, Keio University,
35 Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

²⁾Department of Hematologic Medicine, Keio University

Minimum inhibitory concentration (MIC) of cefepime (CFPM), a newly developed antibiotic, against 29 strains of *Escherichia coli*, 19 of *Klebsiella pneumoniae*, 10 of *Enterobacter cloacae*, and 17 of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from blood of patients admitted to Keio University Hospital between 1987 and 1988 were determined by the agar plate two fold dilution method. The MICs of ceftazidime (CAZ) and imipenem (IPM) were also determined against these strains. The MIC of CFPM ranged from ≤ 0.01 $\mu\text{g/ml}$ to 0.1 $\mu\text{g/ml}$ against *E. coli*, 0.02 $\mu\text{g/ml}$ to 3.13 $\mu\text{g/ml}$ against *K. pneumoniae*, 0.02 $\mu\text{g/ml}$ to 3.13 $\mu\text{g/ml}$ against *E. cloacae* and 0.78 $\mu\text{g/ml}$ to 25 $\mu\text{g/ml}$ against *P. aeruginosa*, respectively. The MIC₉₀ of CFPM against *E. coli* and *K. pneumoniae* were 0.05 $\mu\text{g/ml}$ and 0.1 $\mu\text{g/ml}$. The MIC₉₀ of CFPM was 0.78 $\mu\text{g/ml}$ against *E. cloacae* and 25 $\mu\text{g/ml}$ against *P. aeruginosa*. The antibacterial activity of CFPM against these strains was superior to that of CAZ. CFPM was more active than IPM against *E. coli* and *K. pneumoniae*. CFPM was as active as IPM against *E. cloacae* and *P. aeruginosa*. These data show that CFPM will be a drug of first choice for the treatment of *E. coli* and *K. pneumoniae* septicemia.