

臨床分離菌の第一, 第二, 第三世代セフェム系抗生物質に対する感受性の推移

田 窪 孝 行

大阪医科大学病態検査学教室

現: 大阪市立大学医学部臨床検査医学教室*

(平成5年1月11日受付・平成5年5月20日受理)

細菌感染症の治療では、起炎菌の抗生物質に対する感受性の結果をもとに有効な抗生物質を選択することが重要である。そこで我々は臨床材料から高頻度に分離された *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* のセフェム系抗生物質 cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), latamoxef (LMOX) に対する感受性の現状および経年的推移について検討した。菌種の主要な由来材料は喀痰, 尿, 膿である。感受性検査には1濃度拡散法を用い, 主として菌の抗生物質に対する感受性(≡)と(一)に注目して検討した。CEZは20年間の臨床使用後も *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* に対してなお適度な抗菌力を示した。CTMは *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. mirabilis* に対してバランスのとれた強い抗菌力を示した。LMOXは *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. mirabilis* に対して強い抗菌力を示した。またLMOXは *E. cloacae* と *S. marcescens* に対しても適度な抗菌力を示した。

Key words: セフェム系抗生物質, 感受性, 1濃度拡散法

細菌感染症の治療に際して分離頻度の高い細菌の主要な抗生物質に対する感受性の現状を知っておくことが必要である。そこで我々は臨床材料から分離された各種菌株の第一, 第二, 第三世代セフェム系抗生物質に対する感受性の現状および経年的動向を調査したので報告する。

セフェム系抗生物質としては第一世代の cefazolin (CEZ), 第二世代の cefotiam (CTM), 第三世代の latamoxef (LMOX) を用いた。1990年~1991年の2年間に大阪医科大学附属病院中央検査部で臨床材料から高頻度に分離されたグラム陽性菌の *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, グラム陰性菌の *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* を対象菌種とした。これら臨床分離菌のセフェム系抗生物質 CEZ, CTM, LMOX に対する感受性検査を実施した。菌種の由来材料は主に喀痰, 尿, 膿である。感受性検査には, 感受性の結果を(≡), (≡), (+), (一)の4段階に区分する1濃度拡散法を用いた。このうち主として菌の抗生物質に対する感受性(≡)と(一)の成績に注目して検討した。また上記の各種菌

のセフェム系抗生物質に対する感受性の経年的推移の調査には, ofloxacin 感受性測定研究会が5年前に実施した1985年~1986年の2年間の各種臨床分離菌の各種抗菌薬に対する感受性の成績^{1,2)}をも用いた。

1. CEZ (Table 1)

S. aureus の CEZ に対する感受性(≡)は5年前63%が現在69%とほぼ同じ感受性が認められた。*S. epidermidis* の CEZ に対する感受性(≡)は5年前71%が現在40%, 感受性(一)は5年前9%が現在26%と感受性の一段の低下と耐性菌の増加が認められた。また *H. influenzae* の CEZ に対する感受性(≡)は5年前34%が現在20%, 感受性(一)は5年前5%が現在11%, *P. mirabilis* の CEZ に対する感受性(≡)は5年前58%が現在14%, 感受性(一)は5年前11%が現在17%とこれらの菌の CEZ に対する感受性の低下が認められた。しかし *E. coli* の CEZ に対する感受性(≡)は5年前69%が現在50%とまた *K. pneumoniae* の CEZ に対する感受性(≡)は5年前72%が現在58%と5年前よりこれらの菌の CEZ に対する感受性の低下は認められたが, CEZ はこれらの菌に対してなお適度な抗菌力を示した。

* 大阪市阿倍野区旭町1丁目5-7

Table 1. Annual changes in the susceptibility of clinical isolates to cefazolin

Clinical isolates	1985		1986		1990		1991	
	(#)	(-)	(#)	(-)	(#)	(-)	(#)	(-)
<i>S. aureus</i>	65.4	17.6	59.8	13.7	71.0	8.0	69.0	2.9
<i>S. epidermidis</i>	78.1	7.7	61.7	10.1	37.5	28.7	41.1	25.5
<i>E. coli</i>	75.9	4.3	59.0	6.5	47.2	17.7	51.2	11.1
<i>K. pneumoniae</i>	77.7	6.3	60.7	7.8	56.9	11.1	58.4	7.4
<i>H. influenzae</i>	39.2	4.6	30.2	5.8	25.6	25.6	17.4	5.5
<i>P. mirabilis</i>	66.6	8.8	42.1	14.3	9.1	23.6	15.6	14.8
<i>P. aeruginosa</i>	1.7	87.7	5.5	73.2	0	96.7	0	99.4
<i>S. marcescens</i>	1.8	93.5	4.9	81.4	0	99.1	0.5	99.5
<i>E. cloacae</i>	6.6	81.2	6.4	71.9	6.9	88.2	5.6	87.9

Values are expressed as percent.

Table 2. Annual changes in the susceptibility of clinical isolates to cefotiam

Clinical isolates	1985		1986		1990		1991	
	(#)	(-)	(#)	(-)	(#)	(-)	(#)	(-)
<i>S. aureus</i>	62.9	9.8	57.0	14.6	75.7	4.7	73.2	1.2
<i>S. epidermidis</i>	77.5	2.8	69.7	9.8	56.7	18.7	57.5	13.8
<i>E. coli</i>	82.8	1.2	75.8	1.6	78.8	6.2	82.4	3.0
<i>K. pneumoniae</i>	75.0	1.5	80.3	2.7	79.4	4.3	83.9	3.2
<i>H. influenzae</i>	70.1	0.7	57.7	0.5	71.1	2.6	71.6	0
<i>P. mirabilis</i>	74.8	3.8	76.5	7.0	64.8	20.3	72.6	8.1
<i>P. aeruginosa</i>	0.7	82.1	15.0	66.9	0	95.2	0	99.8
<i>S. marcescens</i>	9.0	74.0	19.4	55.0	6.4	71.8	6.6	74.2
<i>E. cloacae</i>	39.6	32.7	43.0	21.1	10.8	67.1	16.5	62.9

Values are expressed as percent.

2. CTM (Table 2)

S. aureus の CTM に対する感受性 (#) は 5 年前 59% が現在 74%, *E. coli* の CTM に対する感受性 (#) は 5 年前 79% が現在 81%, *K. pneumoniae* の CTM に対する感受性 (#) は 5 年前 79% が現在 83%, *H. influenzae* の CTM に対する感受性 (#) は 5 年前 63% が現在 71%, *P. mirabilis* の CTM に対する感受性 (#) は 5 年前 76% が現在 70% と 5 年前と同様にこれらの菌の CTM に対する感受性が認められた。しかし *S. epidermidis* の CTM に対する感

受性 (#) は 5 年前 72% が現在 57%, 感受性 (-) は 5 年前 7% が現在 15% と感受性の低下と耐性菌の増加が認められた。

3. LMOX (Table 3)

S. epidermidis の LMOX に対する感受性 (#) は 5 年前 33% が現在 33%, 感受性 (-) は 5 年前 12% が現在 22% と低い感受性と耐性菌の増加が認められた。*E. coli* の LMOX に対する感受性 (#) は 5 年前 70% が現在 94%, *K. pneumoniae* の LMOX に対する感受性 (#) は 5 年前 69% が現在 85%, *H. in-*

Table 3. Annual changes in the susceptibility of clinical isolates to latamoxef

Clinical isolates	1985		1986		1990		1991	
	(卅)	(-)	(卅)	(-)	(卅)	(-)	(卅)	(-)
<i>S. aureus</i>	47.3	8.0	30.6	14.3	NT		NT	
<i>S. epidermidis</i>	33.5	17.6	31.3	11.6	28.9	28.9	35.6	23.2
<i>E. coli</i>	86.5	0.9	60.5	1.9	95.7	0.4	94.0	0.4
<i>K. pneumoniae</i>	76.9	1.3	61.0	12.7	85.0	0.4	85.6	0.3
<i>H. influenzae</i>	65.7	2.2	53.6	2.0	80.0	0	79.2	0
<i>P. mirabilis</i>	80.6	0.9	68.8	6.9	90.9	3.7	76.9	3.0
<i>P. aeruginosa</i>	15.2	33.1	11.0	19.3	15.0	27.7	15.9	23.6
<i>S. marcescens</i>	41.1	31.5	35.3	26.1	72.2	12.0	67.2	8.9
<i>E. cloacae</i>	55.5	8.4	51.4	10.3	56.7	6.7	56.3	6.1

Values are expressed as percent.

Abbreviation: NT, not tested.

fluensae の LMOX に対する感受性 (卅) が 5 年前 57% が現在 79%, *P. mirabilis* の LMOX に対する感受性 (卅) は 5 年前 73% が現在 81% と 5 年前と同様にこれらの菌の LMOX に対する感受性が認められた。*E. cloacae* の LMOX に対する感受性 (卅) は 5 年前 53% が現在 56%, *S. marcescens* の LMOX に対する感受性 (卅) は 5 年前 38% が現在 69% と LMOX はこれらの菌に対して適度な抗菌力を示した。しかし *P. aeruginosa* の LMOX に対する感受性 (卅) は低かった。

感受性検査では、米国の NCCLS の標準法が先進国では用いられているが、我が国では大部分の検査施設で従来法が用いられている¹⁾ので 1 濃度拡散法により菌の抗生物質に対する感受性を (卅), (卍), (+), (-) の 4 段階に分ける従来の方法によった。本論文では主として感受性 (卅) と (-) について検討した。(卅) と (-) だけの検討では明らかに感性のもの、明らかに耐性のもをとりあげることになるが、菌種間あるいは薬剤間の比較は可能と考えた¹⁾。

CEZ は 20 年前から細菌感染症の治療に用いられているが、現在 CEZ に対する *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* の感受性 (卅) はそれぞれ 69%, 50%, 58% とこれらの菌に対してなお適度な抗菌力を示した。CTM は現在 CTM に対する *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. mirabilis* の感受性 (卅) はそれぞれ 74%, 57%, 81%, 83%, 71%, 70% とグラム陽性菌, グラム陰性

菌に対して 5 年前と大きな変化はなくバランスのとれた強い抗菌力を示した^{3,5)}。LMOX は現在 LMOX に対する *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. mirabilis* の感受性 (卅) はそれぞれ 94%, 85%, 79%, 81% とこれらグラム陰性菌に対して 5 年前と同様に強い抗菌力を示した⁴⁾。また LMOX に対する *E. cloacae*, *S. marcescens* の感受性 (卅) はそれぞれ 56%, 69% と LMOX はこれらグラム陰性菌に対しても適度な抗菌力を示した。なお CEZ, CTM, LMOX の抗生物質に対して *S. epidermidis* の感受性 (-) が増加した原因は現在のところ不明である。

1 年間に *S. aureus* (約 1,300 株), *S. epidermidis* (約 1,800 株), *E. coli* (約 1,700 株), *K. pneumoniae* (約 1,500 株), *E. cloacae* (約 1,000 株), *P. aeruginosa* (約 2,400 株) とこのように多くの菌株の抗生物質に対する感受性の成績についての報告は少ないと思われる。

感受性の経年的推移を知るとは、細菌感染症に際して細菌学的検査の実施前の empiric therapy の一助として、さらに耐性菌 (特に MRSA) の増加を防止するためにもきわめて重要である。

なお、本論文の要旨は第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会 (1992 年 12 月) にて発表した。

本稿を終えるにあたり、御指導いただいた本学教室清水 章教授、およびご協力下さった当院細菌検査室の前川幸男技師長補佐、和田 巧主任に深謝致します。

文 献

- 1) 小酒井望: 各種臨床材料分離菌の各種抗菌剤感受性について。Ofloxacinを中心に(第1報)。Jap. J. Antibiotics 41: 71~104, 1988
- 2) 小酒井望: 各種臨床材料分離菌の各種抗菌剤感受性について。Ofloxacinを中心に(第2報)。Jap. J. Antibiotics 42: 1125~1165, 1989
- 3) 植手鉄男, 大隈章平, 桑原正雄, 古澤太郎: 臨床分離菌の各種抗菌剤に対する感受性の推移。新薬と臨床 38: 735~753, 1989
- 4) 松尾清光, 津崎幸枝, 古川節子, 植手鉄男: 臨床材料から分離した各種細菌の第1, 第2, 第3世代セフェム系抗菌剤への感受性の比較(1983)。Jap. J. Antibiotics 37: 1040~1057, 1984
- 5) 植手鉄男, 大隈章平, 桑原正雄, 古澤太郎: 臨床分離菌に対する各種の抗生・抗菌剤とくに第1, 第2, 第3世代セファロsporinへの感受性分布(1984年度)。化学療法の領域 2: 421~435, 1986

Annual changes in the susceptibility of clinical isolates to first,
second and third generation cephalosporins

Takayuki Takubo*

Department of Clinical Pathology, Osaka Medical College

*Department of Laboratory Medicine, Osaka City University Medical School Abeno, Osaka 545, Japan

It is very important to select effective antibiotic against a bacterial infection. Therefore, we studied annual changes in the susceptibility of various clinical isolates including *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis* from the sputum, urine and pus cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM) and latamoxef (LMOX) to the cepheems. Susceptibility testing was performed by the 1-dilution disc method, and we mainly studied the susceptibility ratings of (++) and (-). CEZ still had moderate antibacterial activity against *S. aureus*, *E. coli* and *K. pneumoniae* after 20 years of clinical use. CTM had well-balanced high antibacterial activity against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* and *P. mirabilis*. LMOX had high antibacterial activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* and *P. mirabilis*, and moderate antibacterial activity against *E. cloacae* and *S. marcescens*.