

臨床材料より分離した各種病原細菌に対する cefozopran の抗菌力について

小栗 豊子・三澤 成毅・上杉 文子

順天堂大学付属病院 臨床検査部*

猪 狩 淳

順天堂大学医学部 臨床病理学教室

最近開発された新セファロsporin 剤 cefozopran の抗菌力を 1989 年より 1991 年分離の臨床材料分離株 1939 株について測定し、同時に測定した cefpirome (CPR), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), flomoxef (FMOX), latamoxef (LMOX), ceftriaxone (CTRX), cefotaxime (CTX), imipenem (IPM) の抗菌力と比較検討した。

Cefozopran はグラム陽性菌、陰性菌に対し強い抗菌力を示し、その抗菌スペクトルは CPR および IPM に類似していた。特に *Staphylococcus aureus* (メチシリン感性株, MSSA), コアグラウゼ陰性 *Staphylococci*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Alcaligenes faecalis* に対しては、CPR と同等ないし、より強力であった。

Cefozopran は対照薬剤として用いた CAZ, FMOX, LMOX, CTRX, CTX 耐性株にも強い感受性を示した。

Cefozopran の抗菌力は MRSA, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus avium*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Xanthomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* には弱かった。

Key words: cefozopran, 臨床分離株, 抗菌力

はじめに

Cefozopran は最近我が国で開発された注射用セフェム系抗生物質で、従来の第三世代セフェム剤に比べ、グラム陽性菌および陰性菌に対する抗菌スペクトルが拡大された薬剤であるとされている。特に従来の第三世代セフェム剤の抗菌力が弱い *Staphylococcus* 属 (メチシリン感性株) や *Enterococcus faecalis*, それに *Pseudomonas aeruginosa* にも強い抗菌力を示すとされている。そこで私どもは最近、各種臨床材料より分離したグラム陽性菌および陰性菌 1939 株を用いて、既存の注射用第三世代セフェム剤を対照薬として cefozopran の抗菌力を比較検討した。

I. 実験材料および方法

使用菌株は 1989 年 1 月より 1991 年 12 月までに当院患者の各種臨床材料より分離した好気性グラム陽性球菌 790 株、腸内細菌科 496 株、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 331 株、このほか *Haemophilus influenzae* 134 株、炭酸ガス要求性の *Gardnerella vaginalis* 125 株、嫌気性菌では *Mobiluncus* 属 63 株、合計 1939 株を用いた。

薬剤感受性測定は MIC 2000 システムを用いる微量液体希釈法により行った。使用培地は *Streptococcus* 属, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* は 2 % 馬溶血血液加 Trypticase soy broth (BBL) を用い、*H. influenzae* は馬血清 (2 %), β -nicotine amide adenine dinucleotide (NAD, 15 mg/l), hemin (15 mg/l), Isovitale X (BBL, 1 %) を添加した Trypticase soy broth を用いた。*Staphylococcus* 属, *Enterococcus* 属, 腸内細菌科, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌については Mueller Hinton broth (Difco) の二価イオン (Ca, Mg イオン) を調整して用いた¹⁾。*G. vaginalis* は馬溶血血液 (2 %), Isovitale X (1 %) を添加した Trypticase soy broth を用いた。これらの細菌のうち *G. vaginalis* はアネロカルト C (メルク) により 37°C, 48 時間炭酸ガス培養を行い、判定した。その他の菌種については 37°C, 20~24 時間培養後判定した。

Mobiluncus 属は馬溶血血液 (5 %), Isovitale X (1 %) を添加したブルセラ寒天 (BBL) を用い、アネロカルト A (メルク) により 72 時間嫌気培養を行い、判

定した。

使用薬剤は cefozopran (武田薬品), cefpirome (CPR, ヘキストジャパン, 日本ルセル), ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), cefuzonam (CZON, 日本レダリー), latamoxef (LMOX, 塩野義製薬), flomoxef (FMOX, 塩野義製薬), cefpiramide (CPM, 山之内製薬), imipenem (IPM, 万有製薬), cefotaxime (CTX, ヘキストジャパン), ceftriaxone (CTRX, ロッシュ), benzylpenicillin (PCG, 万有製薬), ampicillin (ABPC, 武田薬品), oxacillin (MPIPC, 万有製薬) を菌種により適宜選択して用いた。

対照菌株として用いた *Staphylococcus aureus* 209 P 株の MIC 値は次の通りである (Mueller Hinton broth, 微量液体希釈法)。Cefozopran, CPR, CZON, FMOX, IPM, PCG, ABPC, MPIPC はすべて $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$, CTX, CPM は $0.78 \mu\text{g/ml}$, LMOX, CTRX は $1.56 \mu\text{g/ml}$, CAZ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ である。

なお、各薬剤の感性のブレイクポイントは NCCLS 文書²⁾を参考に以下のように設定した。CPR, CAZ, CZON, FMOX, CPM, CTX, CTRX, LMOX は $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$, IPM ($\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$, *H. influenzae* - $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$), PCG ($\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$), ABPC (*H. influenzae* - $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$, enterococci - $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$)。Cefozopran は本剤をヒトに投与した場合の体内動態は CAZ に類似していることが報告されており³⁾, また、ほとんどの第三世代セフェム剤の感性のブレイクポイントが $8 \mu\text{g/ml}$ とされている²⁾ことから、 $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ を感性と考えた。

II. 成績

1) グラム陽性球菌

グラム陽性球菌の成績は Table 1 より Table 3 に示した。

Table 1 は *Staphylococcus* 属と *Enterococcus* 属の成績である。*Staphylococcus* 属のうち、*S. aureus* は MPIPC の MIC (MIC が $\geq 3.13 \mu\text{g/ml}$ を耐性) より MRSA (Methicillin - resistant *S. aureus*), MSSA (Methicillin-susceptible *S. aureus*) に分け、また、コアグラゼ陰性菌についても同様に 2 群に分けて検討した。Cefozopran の抗菌力は MSSA では非常に優れており、IPM と同等で、他の 5 薬剤よりも強かったが、MRSA では他剤と同様抗菌力は弱かった。

コアグラゼ陰性 staphylococci の MPIPC 感性株では cefozopran は IPM に次ぎ優れており、CAZ を除く他の薬剤とほぼ同等の抗菌力と考えられた。MPIPC 耐性株でも cefozopran の抗菌力はかなり優

れており、MIC₈₀ は IPM と同等で他剤に比べ優れていた。

コアグラゼ陰性 staphylococci の主な 4 菌種について菌種別に比較すると Table 2 のとおりである。*Staphylococcus saprophyticus* はいずれの薬剤においても耐性株は認められなかった。*Staphylococcus epidermidis* においても高度耐性株は少なく、cefazopran, CPR, CZON, IPM が他剤に比べ優れていた。CPM, FMOX は MIC 分布のピーク値が夫々 3.13 , $6.25 \mu\text{g/ml}$ と比較的大きい値であったが、感性率は高かった。*Staphylococcus haemolyticus* は多剤耐性の傾向が強い菌種であるが、cefazopran の抗菌力が最も優れており、IPM を含む他の薬剤で大きい MIC を示した株も $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ で全ての株の発育が阻止された。*Staphylococcus caprae* も耐性株が多く、*S. haemolyticus* の場合と傾向が類似しており、cefazopran の抗菌力は IPM と同等で、他剤に比べ優れていた。

Enterococcus 属 3 菌種についての成績は Table 1 に示した。*E. faecalis* は cefazopran の抗菌力は IPM, ABPC とともに他剤に比べ非常に優れていた。Cefazopran に比較的大きい MIC を示した株は $6.25 \mu\text{g/ml}$ のものが 2 株, $12.5 \mu\text{g/ml}$ のものが 1 株である。*Enterococcus faecium* では cefazopran, 他剤とも抗菌力は弱かった。*Enterococcus avium* でも MIC の大きい株が多かったが、各薬剤の感性率でみると、IPM では 66%, ABPC では約 40%, cefazopran には約 30% が感性であった。

Streptococcus 属の成績は Table 3 に示した。*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, Group C および Group G streptococci とともに PCG 耐性株は認められず、cefazopran および対照薬とも強い抗菌力を示した。なお、Group C streptococci のなかに FMOX に $\geq 1.56 \mu\text{g/ml}$ の MIC (この濃度以上の MIC は測定していない) の株が認められるが、このような株は 20 株中 5 株に認められた。

Streptococcus pneumoniae においても cefazopran は強い抗菌力を示したが、その程度は IPM, CZON, PCG に比べるとやや弱く、ほぼ CTX と同等であると考えられた。また、PCG 軽度耐性株 (MIC: $0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$) は 103 株中 9 株, PCG 耐性株 (MIC: $\geq 1.56 \mu\text{g/ml}$) は 2 株含まれていたが、これら PCG 軽度耐性ないし耐性株は対照薬にもやや大きい MIC を示し、cefazopran では $0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。

Table 1. Antimicrobial activity of cefozopran and other β -lactam antibiotics against staphylococci and enterococci

Organism (no. of strains)	β -lactam antibiotics	range	MIC (μ g/ml)			percentage of susceptible strains
			50 %	80 %	90 %	
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (50)	cefazopran	$\leq 0.1 \sim 0.2$	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	100
	ceftazidime	$0.39 \sim 6.25$	0.78	0.78	0.78	100
	cefazopran	$0.39 \sim 25$	6.25	12.5	12.5	60.0
	cefazopran	$0.39 \sim 1.56$	0.78	0.78	0.78	100
	flomoxef	$0.39 \sim 3.13$	0.39	0.39	0.78	100
	ceftazidime	$1.56 \sim 12.5$	3.13	3.13	3.13	98.0
	imipenem	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	100
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (82)	cefazopran	$\leq 0.39 \sim 100$	25	50	50	31.7
	ceftazidime	$\leq 0.39 \sim \geq 400$	50	50	100	26.8
	cefazopran	$3.13 \sim \geq 400$	200	≥ 400	≥ 400	18.3
	cefazopran	$\leq 0.39 \sim \geq 400$	100	200	≥ 400	28.0
	flomoxef	$\leq 0.39 \sim \geq 400$	50	100	100	26.8
	ceftazidime	$1.56 \sim \geq 400$	100	200	≥ 400	25.6
	imipenem	$\leq 0.39 \sim \geq 400$	12.5	50	50	31.7
Coagulase-negative staphylococci (oxacillin-susceptible) (75)	cefazopran	$0.2 \sim 6.25$	0.78	1.56	1.56	100
	ceftazidime	$\leq 0.1 \sim 3.13$	0.39	0.78	0.78	100
	cefazopran	$\leq 0.1 \sim 50$	3.13	12.5	25	57.3
	cefazopran	$\leq 0.1 \sim 25$	0.39	0.78	1.56	98.7
	flomoxef	$\leq 0.1 \sim 6.25$	0.78	3.13	3.13	100
	ceftazidime	$\leq 0.1 \sim 12.5$	3.13	3.13	3.13	97.3
	imipenem	$\leq 0.1 \sim 0.39$	0.1	0.2	0.2	100
Coagulase-negative staphylococci (oxacillin-resistant) (51)	cefazopran	$0.78 \sim 25$	1.56	3.13	12.5	88.2
	ceftazidime	$0.39 \sim 50$	0.78	50	25	84.3
	cefazopran	$0.2 \sim 200$	25	100	200	7.8
	cefazopran	$0.78 \sim 200$	1.56	6.25	25	82.4
	flomoxef	$3.13 \sim 50$	6.25	12.5	25	75.4
	ceftazidime	$3.13 \sim 100$	6.25	12.5	50	74.5
	imipenem	$\leq 0.1 \sim 25$	0.39	3.13	3.13	90.2
<i>Enterococcus faecalis</i> (51)	cefazopran	$0.39 \sim 12.5$	1.56	1.56	3.13	98.1
	ceftazidime	$0.78 \sim \geq 400$	12.5	25	50	45.1
	cefazopran	$25 \sim \geq 400$	≥ 400	≥ 400	≥ 400	0
	cefazopran	$0.78 \sim \geq 400$	25	100	200	27.5
	flomoxef	$50 \sim \geq 400$	200	≥ 400	≥ 400	0
	ceftazidime	$12.5 \sim \geq 400$	25	50	100	0
	imipenem	$0.39 \sim 3.13$	0.78	1.56	3.13	100
<i>Enterococcus faecium</i> (50)	ampicillin	$0.78 \sim 3.13$	1.56	3.13	3.13	100
	cefazopran	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	≥ 400	≥ 400	≥ 400	10.0
	ceftazidime	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	≥ 400	≥ 400	≥ 400	6.0
	cefazopran	$6.25 \sim \geq 400$	≥ 400	≥ 400	≥ 400	2.0
	cefazopran	$0.2 \sim \geq 400$	≥ 400	≥ 400	≥ 400	6.0
	flomoxef	$6.25 \sim \geq 400$	≥ 400	≥ 400	≥ 400	4.0
	ceftazidime	$1.56 \sim \geq 400$	≥ 400	≥ 400	≥ 400	4.0
<i>Enterococcus avium</i> (38)	imipenem	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	200	≥ 400	≥ 400	20.0
	ampicillin	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	100	100	200	20.0
	cefazopran	$0.39 \sim 200$	50	100	200	31.6
	ceftazidime	$1.56 \sim \geq 400$	≥ 400	≥ 400	≥ 400	5.3
	cefazopran	$50 \sim \geq 400$	≥ 400	≥ 400	≥ 400	0
	cefazopran	$3.13 \sim \geq 400$	≥ 400	≥ 400	≥ 400	21.1
	flomoxef	$6.25 \sim 100$	50	100	100	2.6
	ceftazidime	$12.5 \sim \geq 400$	≥ 400	≥ 400	≥ 400	0
	imipenem	$0.39 \sim 100$	50	100	100	65.8
	ampicillin	$0.39 \sim 50$	25	50	50	39.5

2) グラム陰性桿菌

(1) *Haemophilus* 属, *Gardnerella* 属, *Mobiluncus* 属

H. influenzae, *G. vaginalis*, *Mobiluncus* spp.の成績は Table 4 に示した。*H. influenzae* では cefozo-

pran, CAZ, CZON, CTX の MIC はいずれも ≤ 0.78 μ g/ml に分布し、他剤に比べ強い抗菌力を示した。ABPC 耐性株は 134 株中 36 株含まれているが、先の薬剤ではいずれも感性株の MIC と同等であった。IPM は NCCLS の勧告と異なる処方地の培地を用いた

Table 2. Antimicrobial activity of cefozopran and other β -lactam antibiotics against Coagulase negative staphylococci

Organism (no. of strains)	β -lactam antibiotics	range		MIC ($\mu\text{g/ml}$)			percentage of susceptible strains
				50 %	80 %	90 %	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (72)	cefzopran	0.2 ~	6.25	0.78	1.56	1.56	100
	cefprome	≤ 0.1 ~	3.13	0.78	1.56	1.56	100
	ceftazidime	0.2 ~	50	12.5	25	25	38.9
	cefuzonam	≤ 0.1 ~	3.13	0.78	1.56	1.56	100
	flomoxef	0.39 ~	12.5	3.13	6.25	6.25	97.2
	cefpiramide	0.78 ~	6.25	3.13	3.13	6.25	100
	imipenem	≤ 0.1 ~	25	0.2	0.39	0.78	97.2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (18)	cefzopran	0.2 ~	0.78	0.2	0.39	0.39	100
	cefprome	0.39 ~	25	1.56	12.5	25	77.8
	ceftazidime	0.2 ~	200	25	200	200	11.1
	cefuzonam	0.78 ~	50	1.56	12.5	100	77.8
	flomoxef	0.39 ~	50	3.13	12.5	25	77.8
	cefpiramide	6.25 ~	50	6.25	25	50	50.0
	imipenem	≤ 0.1 ~	25	≤ 0.1	0.78	3.13	94.4
<i>Staphylococcus caprae</i> (13)	cefzopran	0.2 ~	12.5	1.56	6.25	12.5	84.6
	cefprome	≤ 0.1 ~	50	1.56	25	50	76.9
	ceftazidime	≤ 0.1 ~	200	25	100	200	30.8
	cefuzonam	≤ 0.1 ~	200	3.13	25	200	76.9
	flomoxef	≤ 0.1 ~	100	6.25	25	25	69.2
	cefpiramide	≤ 0.1 ~	50	6.25	12.5	50	69.2
	imipenem	≤ 0.1 ~	25	0.2	3.13	25	84.6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (8)	cefzopran	0.39 ~	0.78	0.78	0.78	0.78	100
	cefprome	0.39		0.39	0.39	0.39	100
	ceftazidime	≤ 0.1 ~	0.2	0.2	0.2	0.2	100
	cefuzonam	0.2		0.2	0.2	0.2	100
	flomoxef	0.39		0.39	0.39	0.39	100
	cefpiramide	0.39 ~	3.13	3.13	3.13	3.13	100
	imipenem	≤ 0.1		≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	100

ため、 $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を耐性としたが、約 4 % が耐性株と判定された。

G. vaginalis では cefzopran, 対照薬ともに優れた抗菌力を示した。なお, cefzopran の MIC 分布の最大値は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であるが、この MIC 値の株は 125 株中 1 株のみで、他の株はすべて $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

Mobiluncus spp. は対照薬の MIC がすべて $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ であったのに対し、cefzopran は $6.25 \mu\text{g/ml}$ の MIC の株が認められたが、このような株は 1 株のみで、他の株は全て $1.56 \mu\text{g/ml}$ で発育が阻止された。

(2) 腸内細菌科

腸内細菌科については主な 9 菌種の成績を Table 5 に示した。

Escherichia coli では cefzopran の抗菌力は IPM, CPR に類似しており、非常に強く、耐性株は全く認められなかった。また, LMOX, CTRX, FMOX, CZON 耐性株に対しても強い抗菌力を示した。*Klebsiella pneumoniae* については cefzopran の抗菌力は IPM に次いで強く、耐性株も 4 % と少なかった。

Enterobacter cloacae では cefzopran 耐性株は約 14 % に認められたが、抗菌力は IPM に次いで強く、

CAZ, CZON, FMOX, LMOX に比べ非常に優れていた。*Enterobacter aerogenes* においても各薬剤に対する傾向は *E. cloacae* の場合と同様であったが、耐性株はそれよりも少なく、特に cefzopran, CPR, IPM では耐性株は認められず、また, FMOX, CAZ, CZON, CTRX 耐性株に対しても強い抗菌力を示した。

Serratia marcescens に対しては cefzopran の抗菌力は IPM に比べると劣るものの CPR, CAZ, CZON に類似しており、その他の薬剤に比べ優れていた。本菌種では IPM 耐性株は認められず、その他の 7 薬剤では各々約 20 ~ 30 % の耐性株が認められた。

Citrobacter freundii では cefzopran の抗菌力は IPM に次いで強く、CPR と同等で、その他の 5 薬剤に比べ非常に優れていた。

Proteus mirabilis では cefzopran の抗菌力は IPM をのぞく 6 薬剤とともに、MIC₉₀ は $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、非常に優れていた。なお, IPM の抗菌力は他剤に比べるとやや弱かった。*Proteus vulgaris* では cefzopran の抗菌力は CTRX を除く 6 薬剤と同様、MIC₉₀ 値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下と非常に優れており、耐性株は認められなかった。CTRX には約 6 % に耐性株が

Table 3. Antimicrobial activity of cefozopran and other β -lactam antibiotics against streptococci.

Organism (no. of strains)	β -lactam antibiotics	range	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			percentage of susceptible strains
			50 %	80 %	90 %	
<i>Streptococcus pyogenes</i> (183)	cefazopran	$\leq 0.013 \sim 0.1$	0.025	0.025	0.025	100
	cefuzonam	$\leq 0.013 \sim 0.025$	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	100
	flomoxef	$0.1 \sim 0.39$	0.2	0.2	0.2	100
	cefotaxime	$\leq 0.013 \sim 0.025$	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	100
	ceftriaxone	$\leq 0.013 \sim 0.05$	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	100
	imipenem	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	100
	benzylpenicillin	$\leq 0.013 \sim 0.025$	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	100
<i>Streptococcus agalactiae</i> (35)	cefazopran	$0.05 \sim 0.2$	0.1	0.1	0.1	100
	cefuzonam	$\leq 0.013 \sim 0.05$	0.025	0.025	0.025	100
	cefotaxime	$0.025 \sim 0.1$	0.05	0.05	0.05	100
	imipenem	$\leq 0.013 \sim 0.025$	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	100
	benzylpenicillin	$0.025 \sim 0.05$	0.025	0.05	0.05	100
Group C streptococci (20)	cefazopran	$\leq 0.013 \sim 0.39$	0.025	0.39	0.39	100
	ceftazidime	$0.025 \sim 0.2$	0.05	0.2	0.2	100
	cefuzonam	$\leq 0.013 \sim 0.1$	≤ 0.013	0.05	0.1	100
	flomoxef	$0.1 \sim \geq 1.56$	0.2	≥ 1.56	≥ 1.56	
	cefotaxime	$\leq 0.013 \sim 0.2$	0.025	0.2	0.2	100
	ceftriaxone	$0.025 \sim 0.39$	0.05	0.2	0.2	100
	benzylpenicillin	$\leq 0.013 \sim 0.05$	≤ 0.013	0.05	0.05	100
Group G streptococci (52)	cefazopran	$\leq 0.013 \sim 0.39$	0.025	0.025	0.1	100
	cefuzonam	$\leq 0.013 \sim 0.2$	≤ 0.013	≤ 0.013	0.05	100
	flomoxef	$0.1 \sim 3.13$	0.2	0.2	0.2	100
	cefotaxime	$\leq 0.013 \sim 0.2$	≤ 0.013	0.025	0.025	100
	ceftriaxone	$0.025 \sim 0.2$	0.025	0.05	0.05	100
	imipenem	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	100
	benzylpenicillin	$\leq 0.013 \sim 0.05$	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (103)	cefazopran	$\leq 0.013 \sim 1.56$	0.025	0.1	0.2	100
	cefuzonam	$\leq 0.013 \sim 0.39$	≤ 0.013	0.05	0.05	100
	cefotaxime	$\leq 0.013 \sim 0.78$	≤ 0.013	0.1	0.2	100
	imipenem	$\leq 0.013 \sim 0.1$	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	100
	benzylpenicillin	$\leq 0.013 \sim 1.56$	≤ 0.013	0.025	0.1	91.3

Table 4. Antimicrobial activity of cefozopran and other β -lactam antibiotics against *Haemophilus influenzae*, *Gardnerella vaginalis* and *Mobiluncus* spp.

Organism (no. of strains)	β -lactam antibiotics	range	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			percentage of susceptible strains
			50 %	80 %	90 %	
<i>Haemophilus influenzae</i> (134)	cefazopran	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.1	0.2	0.39	100
	ceftazidime	$\leq 0.05 \sim 0.39$	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	100
	cefuzonam	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	100
	flomoxef	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.78	0.78	1.56	100
	cefotaxime	$\leq 0.05 \sim 0.78$	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	100
	imipenem	$0.2 \sim 6.25$	6.25	6.25	6.25	95.5
	ampicillin	$\leq 0.05 \sim \geq 200$	0.25	12.5	50	73.2
<i>Gardnerella vaginalis</i> (125)	cefazopran	$\leq 0.013 \sim 12.5$	0.39	0.78	1.56	99.2
	cefpirome	$0.025 \sim 6.25$	0.2	0.78	1.56	100
	cefuzonam	$\leq 0.013 \sim 1.56$	0.025	0.1	0.39	100
	flomoxef	$\leq 0.013 \sim 3.13$	0.05	0.2	0.39	100
	cefotaxime	$0.05 \sim 3.13$	0.2	0.39	0.78	100
<i>Mobiluncus</i> spp. (63)	benzylpenicillin	$\leq 0.013 \sim 1.56$	0.1	0.2	0.78	100
	cefazopran	$\leq 0.013 \sim 6.25$	1.56	1.56	1.56	100
	cefuzonam	$\leq 0.013 \sim 0.39$	0.1	0.2	0.2	100
	flomoxef	$0.025 \sim 0.78$	0.39	0.39	0.39	100
	cefotaxime	$\leq 0.013 \sim 0.78$	0.39	0.78	0.78	100
	benzylpenicillin	$\leq 0.013 \sim 0.78$	0.1	0.2	0.2	100

Table 5-1. Antimicrobial activity of cefozopran and other β -lactam antibiotics against *Enterobacteriaceae*

Organism (no. of strains)	β -lactam antibiotics	range	MIC (μ g/ml)			percentage of susceptible strains
			50 %	80 %	90 %	
<i>Escherichia coli</i> (50)	cefzopran	$\leq 0.1 \sim 0.78$	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	100
	cefprome	$\leq 0.1 \sim 3.13$	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	100
	ceftazidime	$\leq 0.1 \sim 6.25$	0.2	0.78	1.56	100
	cefuzonam	$\leq 0.1 \sim 12.5$	≤ 0.1	0.78	1.56	98.0
	flomoxef	$\leq 0.1 \sim 25$	≤ 0.1	0.39	0.78	98.0
	latamoxef	$\leq 0.1 \sim 25$	0.2	0.39	0.39	96.0
	ceftriaxone	$\leq 0.1 \sim 50$	≤ 0.1	0.2	0.78	96.0
	imipenem	$\leq 0.1 \sim 0.2$	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (50)	cefzopran	$\leq 0.1 \sim 25$	≤ 0.1	≤ 0.1	0.2	96.0
	cefprome	$\leq 0.1 \sim 25$	≤ 0.1	≤ 0.1	0.39	96.0
	ceftazidime	$\leq 0.1 \sim 25$	≤ 0.1	0.2	0.78	96.0
	cefuzonam	$\leq 0.1 \sim 50$	≤ 0.1	0.2	0.78	90.0
	flomoxef	$\leq 0.1 \sim 100$	≤ 0.1	0.2	0.78	90.0
	latamoxef	$\leq 0.1 \sim 200$	0.2	0.39	1.56	90.0
	ceftriaxone	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	≤ 0.1	≤ 0.1	0.2	90.0
	imipenem	$\leq 0.1 \sim 0.78$	≤ 0.1	0.2	0.2	100
<i>Enterobacter cloacae</i> (165)	cefzopran	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	1.56	6.25	12.5	85.5
	cefprome	$\leq 0.1 \sim 200$	1.56	6.25	12.5	83.0
	ceftazidime	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	25	50	100	38.2
	cefuzonam	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	25	100	100	32.6
	flomoxef	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	200	≥ 400	≥ 400	25.5
	latamoxef	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	12.5	50	200	35.8
	imipenem	$\leq 0.1 \sim 100$	0.2	0.39	0.39	99.4
<i>Enterobacter aerogenes</i> (35)	cefzopran	$\leq 0.1 \sim 3.13$	≤ 0.1	0.2	0.78	100
	cefprome	$\leq 0.1 \sim 3.13$	≤ 0.1	≤ 0.1	0.78	100
	ceftazidime	$\leq 0.1 \sim 200$	0.2	0.78	50	80.0
	cefuzonam	$\leq 0.1 \sim 50$	≤ 0.1	0.78	50	80.0
	flomoxef	$0.78 \sim \geq 400$	12.5	100	200	42.9
	latamoxef	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	0.2	6.25	12.5	82.9
	ceftriaxone	$\leq 0.1 \sim 200$	≤ 0.1	1.56	100	80.0
	imipenem	$0.2 \sim 0.78$	0.39	0.39	0.78	100
<i>Serratia marcescens</i> (50)	cefzopran	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	≤ 0.1	3.13	≥ 400	80.0
	cefprome	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	≤ 0.1	1.56	200	82.0
	ceftazidime	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	0.2	0.78	200	82.0
	cefuzonam	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	0.2	6.25	≥ 400	80.0
	flomoxef	$0.2 \sim \geq 400$	0.78	≥ 400	≥ 400	70.0
	latamoxef	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	0.39	200	≥ 400	78.0
	ceftriaxone	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	0.2	12.5	≥ 400	78.0
	imipenem	$\leq 0.1 \sim 3.13$	0.2	0.39	1.56	100
<i>Citrobacter freundii</i> (50)	cefzopran	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	0.2	3.13	6.25	90.0
	cefprome	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	≤ 0.1	3.13	6.25	92.0
	ceftazidime	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	1.56	100	200	52.0
	cefuzonam	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	0.2	50	50	52.0
	flomoxef	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	3.13	200	≥ 400	52.0
	latamoxef	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	1.56	25	100	64.0
	ceftriaxone	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	1.56	200	≥ 400	50.0
	imipenem	$\leq 0.1 \sim 12.5$	0.2	0.39	0.39	98.0
<i>Proteus mirabilis</i> (50)	cefzopran	$\leq 0.1 \sim 0.2$	0.2	0.2	0.2	100
	cefprome	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	100
	ceftazidime	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	100
	cefuzonam	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	100
	flomoxef	$\leq 0.1 \sim 0.39$	0.2	0.2	0.2	100
	latamoxef	$\leq 0.1 \sim 0.2$	0.2	0.2	0.2	100
	ceftriaxone	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	100
	imipenem	$0.2 \sim 3.13$	0.39	0.78	1.56	100
<i>Proteus vulgaris</i> (16)	cefzopran	$0.2 \sim 0.78$	0.2	0.39	0.39	100
	cefprome	$\leq 0.1 \sim 0.2$	≤ 0.1	0.2	0.2	100
	ceftazidime	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	100
	cefuzonam	$\leq 0.1 \sim 0.2$	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	100
	flomoxef	$\leq 0.1 \sim 0.39$	0.2	0.39	0.39	100
	latamoxef	$0.2 \sim 0.39$	0.2	0.2	0.2	100
	ceftriaxone	$\leq 0.1 \sim 100$	0.39	0.78	6.25	93.7
	imipenem	$0.2 \sim 1.56$	0.39	0.78	0.78	100

Table 5-2. Antimicrobial activity of ceftazopran and other β -lactam antibiotics against *Enterobacteriaceae*

Organism (no. of strains)	β -lactam antibiotics	range	MIC (μ g/ml)			percentage of susceptible strains
			50 %	80 %	90 %	
<i>Morganella morganii</i> (30)	ceftazopran	$\leq 0.1 \sim 6.25$	0.2	0.78	3.13	100
	ceftazidime	$\leq 0.1 \sim 0.39$	≤ 0.1	≤ 0.1	0.2	100
	cefazidime	$\leq 0.1 \sim 25$	≤ 0.1	1.56	25	86.7
	cefuzonam	$\leq 0.1 \sim 6.25$	≤ 0.1	0.39	6.25	100
	flomoxef	0.2 ~ 25	3.13	6.25	12.5	83.3
	latamoxef	$\leq 0.1 \sim 0.78$	0.2	0.2	0.39	100
	ceftriaxone	$\leq 0.1 \sim 3.13$	≤ 0.1	0.2	1.56	100
	imipenem	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56	3.13	100

Table 6. Antimicrobial activity of ceftazopran and other β -lactam antibiotics against glucose non-fermentative gram-negative bacilli

Organism (no. of strains)	β -lactam antibiotics	range	MIC (μ g/ml)			percentage of susceptible strains
			50 %	80 %	90 %	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (129)	ceftazopran	$\leq 0.1 \sim 200$	1.56	6.25	12.5	85.0
	ceftazidime	$\leq 0.1 \sim \geq 400$	3.13	25	100	66.1
	imipenem	$\leq 0.1 \sim 25$	0.78	1.56	3.13	94.6
<i>Pseudomonas cepacia</i> (30)	ceftazopran	3.13 ~ 50	12.5	25	25	46.7
	ceftazidime	25 $\sim \geq 400$	50	100	100	0
	cefazidime	3.13 ~ 6.25	6.25	6.25	6.25	100
	cefuzonam	25 ~ 100	50	50	100	0
	flomoxef	25 $\sim \geq 400$	50	50	≥ 400	0
	ceftazidime	50 ~ 200	100	200	200	0
	imipenem	6.25 ~ 25	12.5	12.5	12.5	33.3
	ceftriaxone	1.56 $\sim \geq 400$	200	200	200	6.7
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (30)	ceftazopran	0.2 ~ 50	25	25	50	16.7
	ceftazidime	1.56 $\sim \geq 400$	100	100	100	20.0
	cefazidime	1.56 $\sim \geq 400$	100	200	200	3.3
	flomoxef	12.5 $\sim \geq 400$	200	≥ 400	≥ 400	0
	ceftazidime	1.56 $\sim \geq 400$	200	200	200	6.7
	imipenem	12.5 $\sim \geq 400$	≥ 400	≥ 400	≥ 400	0
	ceftriaxone	1.56 $\sim \geq 400$	12.5	25	100	26.0
	imipenem	$\leq 0.1 \sim 6.25$	0.2	0.2	0.39	98.0
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> var. <i>anitratus</i> (50)	ceftazopran	0.2 ~ 25	0.78	3.13	25	82.0
	ceftazidime	0.2 ~ 100	1.56	12.5	25	74.0
	cefazidime	0.78 ~ 50	6.25	6.25	12.5	80.0
	cefuzonam	0.78 ~ 100	25	50	100	6.0
	flomoxef	6.25 $\sim \geq 400$	50	100	≥ 400	2.0
	latamoxef	3.13 ~ 200	50	100	100	2.0
	ceftriaxone	1.56 $\sim \geq 400$	12.5	25	100	26.0
	imipenem	$\leq 0.1 \sim 6.25$	0.2	0.2	0.39	98.0
<i>Flavobacterium meningosepticum</i> (29)	ceftazopran	12.5 ~ 50	25	50	50	0
	ceftazidime	12.5 ~ 25	12.5	25	25	0
	cefazidime	100 ~ 200	100	200	200	0
	cefuzonam	12.5 ~ 25	12.5	25	25	0
	flomoxef	12.5 ~ 200	25	50	50	0
	latamoxef	25 ~ 100	50	50	100	0
	ceftriaxone	25 ~ 100	50	50	100	0
	imipenem	12.5 ~ 50	25	25	50	0
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (33)	ceftazopran	12.5 $\sim \geq 400$	100	≥ 400	≥ 400	0
	ceftazidime	6.25 $\sim \geq 400$	100	≥ 400	≥ 400	3.0
	cefazidime	0.78 $\sim \geq 400$	3.13	12.5	50	78.8
	cefuzonam	12.5 $\sim \geq 400$	50	50	200	0
	flomoxef	6.25 $\sim \geq 400$	12.5	25	50	12.0
	latamoxef	0.39 $\sim \geq 400$	6.25	12.5	25	63.6
	ceftriaxone	6.25 $\sim \geq 400$	50	100	≥ 400	3.0
	imipenem	0.39 ~ 25	0.78	1.56	6.25	93.9
<i>Alcaligenes faecalis</i> (30)	ceftazopran	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56	3.13	100
	ceftazidime	6.25 ~ 50	12.5	25	25	16.7
	cefazidime	0.78 ~ 50	3.13	12.5	25	70.0
	cefuzonam	0.78 ~ 100	3.13	50	100	63.7
	flomoxef	$\leq 0.1 \sim 25$	≤ 0.1	6.25	12.5	86.7
	ceftazidime	3.13 $\sim \geq 400$	12.5	200	200	46.7
	imipenem	0.2 ~ 0.39	0.2	0.39	0.39	100

認められたが、先の6薬剤はこれらの耐性株にも強い抗菌力を示した。*Morganella morganii* ではMIC₉₀値で比較するとcefazopranは、CPR、LMOXに比べるとやや大きい値であったが、耐性株は認められなかった。一方、CAZ、FMOXには少数の耐性株が認められた。

(3) ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌については主な7菌種の成績をTable 6に示した。

P. aeruginosa ではcefazopranの抗菌力はIPMに比べるとやや劣るがCAZよりも優れていた。

Pseudomonas cepacia ではCAZの抗菌力が最も優れ、耐性株は認められなかった。CefazopranはIPMの抗菌力とほぼ同等であると考えられ、CPR、CZON、FMOX、CPMに比べ優れているものの、感率は低い値であった。

Xanthomonas maltophilia, *Flavobacterium meningosepticum* ではcefazopranの抗菌力は他の対照薬と同様弱かった。

Acinetobacter calcoaceticus var. *anitratus* ではIPMの抗菌力が最も優れており、次いでcefazopran (MIC₈₀: 3.13 µg/ml), CAZ (MIC₈₀: 6.25 µg/ml), CPM (MIC₈₀: 12.5 µg/ml)と続いていた。その他の薬剤の抗菌力は弱かった。

Alcaligenes faecalis ではcefazopranの抗菌力は、IPMに次いで優れており、耐性株は認められなかった。次いでFMOXの抗菌力が優れていたが、その他の薬剤ではMIC₈₀が12.5 µg/mlを越えており、劣っていた。

Achromobacter xylosoxidans ではIPMの抗菌力が最も優れており、MIC₈₀値は1.56 µg/mlであったが、cefazopranを含むその他の薬剤では12.5 µg/ml以上であり、抗菌力は弱いものと思われた。

III. 考 察

近年、抗菌剤の開発はめざましく、ニューキノロン剤、経口セフェムや注射用セフェム剤など新しい薬剤が続々と登場している。最近の注射用セフェム剤は従来の第三世代セフェム剤の抗菌力が弱かったグラム陽性菌や*P. aeruginosa*に対し、強い抗菌力を示すものが注目されている⁴⁾。

CefazopranはMSSA、コアグラウゼ陰性staphylococci、*E. faecalis*、*P. aeruginosa*など従来の第三世代セフェム剤の抗菌力が及ばなかった菌種に対し、強い抗菌力を有することが確認された。これらの点で本剤はCPRの抗菌スペクトルに近い。抗菌力からみてcefazopranがCPRと異なる点はMSSA、*E.*

faecalis、コアグラウゼ陰性staphylococci (とくに*S. haemolyticus*, *S. caprae*)、*A. faecalis*に対し、抗菌力がさらに強化された点である。*P. aeruginosa*については今回はCPRは測定していないが、先に報告した成績⁵⁾と比較すると、耐性株出現頻度はcefazopranのほうが約7%低い。Cefazopranは従来の第三世代セフェム剤の抗菌スペクトルに、さらにこのような優れた特徴が付加された薬剤であることから、臨床での有用性が期待される。

各薬剤における病原菌のMICブレイクポイント(MIC分布における『感性』、『耐性』の分岐点)を決定することは、わが国では公約に決められたものがないことから、米国のNCCLSのものが広く用いられている。これを用いる場合にはMIC測定法も決められた方法で実施しなければならない。*H. influenzae*はNCCLSで推奨する培地では発育が悪いため、今回は先に述べた培地を使用した。その結果、IPMのMICがやや耐性側にシフトしたため、NCCLSの基準が用いられなくなった。今回の ≤ 6.25 µg/mlを感性としたのは、同時にNCCLS法で測定した成績とのMICの相関をみたうえでこのように決定した。

MRSAには多剤耐性の傾向が非常に強い菌株と比較的弱い菌株がある。後者は一部のβ-ラクタム剤に感受性を示すが、最近はこのような株は激減し、他剤耐性化が進んでいることから⁶⁾、β-ラクタム剤単独ではMRSAには治療効果は期待できないとすべきであろう。

*E. faecalis*ではIPM耐性株は極めて希であると考えられるが⁷⁾、cefazopranでは少数の耐性株が出現していたことから、今後、このような株の増加に注目する必要がある。

腸内細菌科では従来の第三世代セフェム剤耐性株がcefazopranに強い感受性を示したが、*Enterobacter*属や*C. freundii*、*S. marcescens*などのように既に10~20%の耐性株が出現しているものも認められたので、やはり、耐性菌の今後の動向に注目すべきであろう。

*P. aeruginosa*は臨床材料の検出頻度が高く、化学療法に反応しにくい菌種とされているが、最近、CAZやニューキノロン剤耐性株が増加しており⁸⁾、cefazopranの有用性が期待される。

文 献

- 1) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告：微量液体希釈法によるMIC測定法(微量液体希釈法)。Chemotherapy 38: 102~105, 1990
- 2) National Committee for Clinical Laboratory

Standards: Approved Standard M7-A2, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. 2nd edn NCCLS, Villanova, Pennsylvania, 1990

- 3) 原 耕平, 守殿貞夫: Cefozopran (SCE-2787) の概要. 第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会. 新薬シンポジウム抄録: p 15, 1992
- 4) 猪狩 淳: セファロスポリン系抗生剤-cefpirome, cefepime, cefclidin-抗菌力, 臨床と微生物 19: 723~729, 1992
- 5) 小栗豊子, 林 康之: 臨床分離株に対する Cefpirome の抗菌力. Chemotherapy 39: 21~28, 1991
- 6) 小栗豊子: MRSA の検出状況と薬剤感受性の推移—東京都内および隣接地域の 26 施設, 3 年間の成績. 日本臨床 50: 952~960, 1992
- 7) 小栗豊子: 抗菌薬耐性化の問題点. 腸球菌. 耐性の現状. 日本臨床 46: 209~219, 1988
- 8) 小栗豊子, 三澤成毅, 猪狩 淳: 緑膿菌感染症. 臨床検査領域. 日本臨床 49: 2367~2372, 1991

In vitro activity of cefozopran against recent clinical isolates

Toyoko Oguri, Shigeki Misawa and Ayako Uesugi

Clinical Laboratory, Juntendo University Hospital

Jun Igari

Clinical Pathology, Juntendo University School of Medicine

The *in vitro* activity of cefozopran, a new cephalosporin, was evaluated and compared with those of cefpirome (CPR), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), flomoxef (FMOX), latamoxef (LMOX), ceftriaxone (CTRX), cefotaxime (CTX) and imipenem (IPM) against 1939 strains, including staphylococci (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. caprae*, *S. saprophyticus*), streptococci (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*, Group C and G, *S. pneumoniae*), enterococci (*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*), *Haemophilus influenzae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* (*E. cloacae*, *E. aerogenes*), *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Proteus* (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*), *Morganella morganii*, *Pseudomonas* (*P. aeruginosa*, *P. cepacia*), *Acinetobacter calcoaceticus*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Xanthomonas maltophilia* and *Alcaligenes faecalis*, which were isolated from clinical materials in the period from 1989 to 1991.

Cefozopran showed a broad spectrum of antibacterial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, and its activity was almost equal to that of CPR, similar to that of IPM, and superior to those of CAZ, CZON, FMOX, LMOX, CTRX and CTX. Especially, the activity of cefozopran was more potent against *S. aureus* other than methicillin-resistant strains, coagulase-negative staphylococci, *E. faecalis*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus* and *A. faecalis* than third generation cephem antibiotics tested.

The antibacterial activity of cefozopran was weak against *E. faecium*, *S. aureus* other than methicillin-susceptible strains, *E. faecium*, *E. avium*, *X. maltophilia*, *F. meningosepticum* and *A. xylosoxidans*.