

各種臨床分離菌に対する FK037 の抗菌力について

菅野 治重

千葉大学医学部臨床検査医学講座*

各種臨床分離菌に対する FK037 の抗菌力を測定し、さらに ceftazidime (CAZ), cefazolin (CEZ) を含めた従来の β -ラクタム剤, アミノ配糖体剤, キノロン剤との比較を行い、以下の成績を得た。

1) FK037 は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* に対し、今回検討したセフェム剤の中で最も優れた抗菌力を示した。

2) *Pseudomonas aeruginosa* には CAZ より 1 管程度劣る MIC を示した。

3) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* は全ての株が $\leq 32 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

4) *Xanthomonas maltophilia*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus faecium* に対する抗菌力は弱かった。

Key words : FK037, antibacterial activity, MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*

FK037 は藤沢薬品工業株式会社において開発された注射用セフェム剤であり、ブドウ球菌を含むグラム陽性球菌から緑膿菌を含むグラム陰性桿菌まで、広範な抗菌域を示す抗菌剤である。今回各種臨床分離菌に対する FK037 の抗菌力を測定し、 β -ラクタム剤を中心に従来の抗菌剤との抗菌力の比較を行った。この成績を報告し、さらに FK037 の臨床適応について考察を加えた。

I 実験材料および方法

1. 供試菌株

1993 年 1 月より 12 月までの 1 年間に、千葉大学医学部附属病院検査部において各種臨床材料より分離した新鮮臨床分離株 19 菌種 440 株と、感受性検査精度管理用標準菌株 4 菌種 4 株を実験に用いた。

2. 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法

日本化学療法学会 MIC 測定標準法 (微量液体希釈法) に従い、MIC-2000 system (Dynatec 社) を用い、以下の条件により MIC を測定した。

測定用培地: Ca^{2+} 25 mg/l, Mg^{2+} 12.5 mg/l を添加した Mueller-Hinton Broth (MHB) (Difco 社) (cation adjusted MHB: CAMHB と略す)^{1,2)} を用いた。また CAMHB では発育が不良な streptococci, enterococci, *Haemophilus influenzae* には CAMHB に、馬溶血液 (3%), 酵母エキス (5 mg/ml),

Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) (15 μg /ml) を添加した培地³⁾を用いた。

接種菌量: 5×10^6 CFU/ml (5×10^4 CFU/well)

培養条件: 35°C, 18~24 時間好気培養

使用抗菌剤: FK037, cefazolin (CEZ), ceftazidime (CAZ), piperacillin (PIPC), imipenem (IPM), gentamicin (GM), astromicin (ASTM), ofloxacin (OFLX) の 8 剤を用いた。これらの抗菌剤は以下の製薬会社から力価の明らかな純末の提供を受けた。

FK037, CEZ (藤沢薬品), CAZ (日本グラクソ), PIPC (富山化学), IPM (萬有製薬), GM (日本エセックス), ASTM (協和発酵), OFLX (第一製薬)

β -ラクタマーゼ産生性試験: nitrocefin 法 (cefinase disk: BBL 社) を用いて測定した。

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の判定: 2% NaCl 添加 CAMHB で oxacillin に対する MIC が $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ の株を MRSA, $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ の株を methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) とした^{1,2)}。

検定菌: *Escherichia coli* ATCC 25922

Staphylococcus aureus ATCC 29213

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853

Enterococcus faecalis ATCC 29212

* 〒260 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

これらの検定菌の各種抗菌剤に対する MIC を Table 1 に示した。

II. 成績

1 各菌種の MIC

今回検討した各臨床分離菌種に対する各種抗菌剤の MIC を Table 2~4 に示した。

Table 2 に示した腸内細菌科の菌種では, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* が, 今回検討した β -ラクタム剤の中で FK037 に対し最も低い MIC を示した。また *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii* では, 50%の株の発育を阻止する最小抗菌剤濃度 (MIC₅₀) は FK037 が最も低かったが, 90%の株の発育を阻止する最小抗菌剤濃度 (MIC₉₀) は IPM が最も低かった。

Table 3 にはグルコース非発酵性グラム陰性桿菌, *H. influenzae* などの MIC を示した。*P. aeruginosa* の MIC は β -ラクタム剤では CAZ が最も低く, 次いで IPM, PIPC, FK037 の順であった。*Xanthomonas maltophilia* は OFLX を除く全ての抗菌剤に高い MIC を示した。*Acinetobacter calcoaceticus* は β -ラクタム剤では IPM に最も低い MIC を示し, 次いで FK037, CAZ に低い MIC を示した。 β -ラクタム剤以外では OFLX に低い MIC を示した。

Moraxella catarrhalis は CEZ を除く全ての抗菌剤に低い MIC を示した。 β -ラクタム剤では IPM, CAZ, PIPC の順で低い MIC を示し, FK037 には CEZ に次いで高い MIC を示した。*H. influenzae* は, β -ラクタマーゼ産生株, 非産生株のいずれも, β -ラクタム剤では FK037 に最も低い MIC を示し, 次いで CAZ に低い MIC を示した。PIPC では β -ラクタマーゼ産生株の MIC が高く, IPM には FK037 や CAZ に比べて高い MIC を示した。 β -ラクタム剤以外では OFLX に低い MIC を示した。

Table 4 にはグラム陽性球菌の MIC を示した。MSSA は IPM, CEZ, FK037, CAZ, PIPC の順で低い MIC を示し, OFLX にも低い MIC を示した。MRSA はいずれの β -ラクタム剤に対しても MSSA に比べて高い MIC を示したが, FK037 は $\leq 32 \mu\text{g/ml}$ で全株の発育を阻止し, 今回検討した抗菌剤中最も低い MIC を示した。*Streptococcus pneumoniae* は IPM, FK037, PIPC には $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ の低い MIC を示したが, CEZ, CAZ には $4 \sim 32 \mu\text{g/ml}$ と高い MIC を示す株がみられた。*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* はいずれの β -ラクタム剤にも低い MIC を示した。しかし, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae* に対しては GM, ASTM, OFLX は高い MIC を示した。*E. faecalis* は IPM に最も低い MIC を示し, 次いで PIPC に低い MIC を示した。*E. faecalis* は CEZ, CAZ などには $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ の高い MIC を示したが, FK037 には $2 \sim 4 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示す株がみられた。*Enterococcus avium*, *Enterococcus faecium* は全ての β -ラクタム剤に高い MIC を示し, さらに GM, ASTM, OFLX にも高い MIC を示す株が多くみられた。

2. 交差耐性の検討

耐性菌として重要な *E. cloacae* (Fig. 1), *S. marcescens* (Fig. 2), および *P. aeruginosa* (Fig. 3) について, FK037 と IPM または CAZ との MIC の相関性を示した。3 菌種とも FK037 と CAZ の間には MIC に相関性が認められるが, IPM とは相関性が認められなかった。

III. 考察

β -ラクタム剤には, ペニシリン系, セフェム系, モノバクタム系, カルバペネム系などが含まれるが, 特にセフェム系とカルバペネム系においては抗菌剤の種類が著しく増加している。このような β -ラクタム剤の多様化は一方で感染症治療において抗菌剤の使い分け

Table 1. MICs of 8 antibiotics against standard strains

Medium	Species	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		FK037	cefazolin	ceftazidime	piperacillin	imipenem	gentamicin	astromicin	ofloxacin
CAMHB ¹⁾	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	≤ 0.06	2	0.25	2	0.13	1	8	0.25
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	1	0.5	8	2	≤ 0.06	0.5	2	0.5
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	2	>128	2	4	4	2	32	4
	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	8	8	62	2	1	16	64	4
CAMHB ¹⁾ + supplement ²⁾	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.13	2	0.5	4	0.13	4	16	0.25
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	2	0.5	8	4	≤ 0.06	2	4	0.5
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1	>128	2	4	4	4	32	4
	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	4	16	32	2	1	2	16	2

¹⁾ CAMHB: cation adjusted Mueller-Hinton Broth

²⁾ supplement: Horse lysed blood (3%) + Yeast extract (5mg/ml) + Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) (15 $\mu\text{g/ml}$)

Table 2. Antibacterial activities of FK037 and reference compounds against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Escherichia coli</i> (116)	FK037	$\leq 0.06 \sim 4$	≤ 0.06	0.13
	Cefazolin	$0.5 \sim >128$	2	8
	Ceftazidime	$\leq 0.06 \sim 8$	0.25	0.5
	Imipenem	$\leq 0.06 \sim 2$	0.13	0.5
	Piperacillin	$\leq 0.13 \sim >128$	2	>128
	Gentamicin	$0.25 \sim 32$	2	4
	Astromicin	$2 \sim 32$	8	16
	Ofloxacin	$\leq 0.06 \sim 2$	0.25	0.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (38)	FK037	$\leq 0.06 \sim 0.5$	≤ 0.06	0.25
	Cefazolin	$1 \sim 128$	2	8
	Ceftazidime	$\leq 0.06 \sim 1$	0.5	1
	Imipenem	$0.13 \sim 1$	0.25	1
	Piperacillin	$2 \sim >128$	16	>128
	Gentamicin	$\leq 0.06 \sim 2$	1	1
	Astromicin	$0.5 \sim 16$	4	8
	Ofloxacin	$\leq 0.06 \sim 2$	0.5	1
<i>Klebsiella oxytoca</i> (12)	FK037	$\leq 0.06 \sim 0.13$	≤ 0.06	0.13
	Cefazolin	$2 \sim 128$	4	16
	Ceftazidime	$0.13 \sim 0.5$	0.25	0.25
	Imipenem	$0.13 \sim 1$	0.25	0.25
	Piperacillin	$8 \sim >128$	8	16
	Gentamicin	$1 \sim 8$	1	2
	Astromicin	$4 \sim 16$	8	16
	Ofloxacin	$0.25 \sim 0.5$	0.25	0.5
<i>Serratia marcescens</i> (16)	FK037	$0.13 \sim >128$	0.13	64
	Cefazolin	>128	>128	>128
	Ceftazidime	$0.25 \sim 64$	0.5	16
	Imipenem	$0.25 \sim 4$	0.5	2
	Piperacillin	$2 \sim >128$	8	>128
	Gentamicin	$1 \sim 16$	2	8
	Astromicin	$4 \sim 32$	8	16
	Ofloxacin	$0.5 \sim 64$	1	32
<i>Enterobacter cloacae</i> (49)	FK037	$\leq 0.06 \sim >128$	0.5	32
	Cefazolin	$1 \sim >128$	>128	>128
	Ceftazidime	$\leq 0.06 \sim >128$	16	128
	Imipenem	$0.13 \sim 4$	0.5	2
	Piperacillin	$0.5 \sim >128$	16	>128
	Gentamicin	$0.5 \sim 64$	1	4
	Astromicin	$1 \sim 32$	8	8
	Ofloxacin	$\leq 0.06 \sim 32$	0.25	1
<i>Enterobacter aerogenes</i> (11)	FK037	$\leq 0.06 \sim 4$	0.5	4
	Cefazolin	$32 \sim >128$	>128	>128
	Ceftazidime	$0.25 \sim 128$	16	64
	Imipenem	$0.25 \sim 1$	1	1
	Piperacillin	$0.25 \sim >128$	64	>128
	Gentamicin	$0.5 \sim 128$	1	8
	Astromicin	$4 \sim 16$	8	16
	Ofloxacin	$\leq 0.06 \sim 0.5$	0.25	0.5
<i>Citrobacter freundii</i> (8)	FK037	$\leq 0.06 \sim 64$	0.13	64
	Cefazolin	$8 \sim >128$	>128	>128
	Ceftazidime	$0.25 \sim >128$	0.5	>128
	Imipenem	$0.5 \sim 1$	1	1
	Piperacillin	$2 \sim >128$	64	>128
	Gentamicin	$0.25 \sim 8$	0.5	8
	Astromicin	$1 \sim 16$	4	16
	Ofloxacin	$\leq 0.06 \sim 1$	0.25	1

Table 3. Antibacterial activities of FK037 and reference compounds against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30)	FK037	2 ~ 64	8	16
	Cefazolin	>128	>128	>128
	Ceftazidime	2 ~ 16	4	4
	Imipenem	1 ~ 64	2	32
	Piperacillin	2 ~ 64	4	16
	Gentamicin	1 ~ 16	4	8
	Astromicin	16 ~ >128	64	>128
	Ofloxacin	1 ~ 128	4	8
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (10)	FK037	2 ~ >128	128	>128
	Cefazolin	>128	>128	>128
	Ceftazidime	1 ~ 128	16	128
	Imipenem	8 ~ >128	128	>128
	Piperacillin	4 ~ >128	32	>128
	Gentamicin	1 ~ >128	32	>128
	Astromicin	16 ~ >128	128	>128
	Ofloxacin	0.5 ~ 64	4	8
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (10)	FK037	0.5 ~ 64	4	32
	Cefazolin	128 ~ >128	>128	>128
	Ceftazidime	2 ~ 32	8	32
	Imipenem	0.25 ~ 8	0.25	2
	Piperacillin	8 ~ >128	32	>128
	Gentamicin	1 ~ 64	2	32
	Astromicin	4 ~ 64	8	64
	Ofloxacin	0.25 ~ 8	0.5	8
<i>Moraxella catarrhalis</i> (10)	FK037	0.25 ~ 4	1	2
	Cefazolin	2 ~ 8	4	8
	Ceftazidime	≤ 0.06 ~ 0.25	≤ 0.06	0.13
	Imipenem	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	Piperacillin	≤ 0.13 ~ 0.5	0.25	0.5
	Gentamicin	0.25 ~ 0.5	0.25	0.5
	Astromicin	1 ~ 2	2	2
	Ofloxacin	0.13 ~ 2	0.13	0.25
<i>Haemophilus influenzae</i> β -lactamase non-producing strains (10)	FK037	≤ 0.06 ~ 0.13	≤ 0.06	≤ 0.06
	Cefazolin	2 ~ 16	8	16
	Ceftazidime	≤ 0.06 ~ 0.13	0.13	0.13
	Imipenem	0.5 ~ 1	1	1
	Piperacillin	≤ 0.13 ~ 0.5	≤ 0.13	≤ 0.13
	Gentamicin	2 ~ 4	2	4
	Astromicin	4 ~ 16	4	16
	Ofloxacin	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>Haemophilus influenzae</i> β -lactamase producing strains (10)	FK037	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	Cefazolin	2 ~ 32	16	16
	Ceftazidime	≤ 0.06 ~ 0.13	0.13	0.13
	Imipenem	0.25 ~ 2	1	2
	Piperacillin	≤ 0.13 ~ 128	4	32
	Gentamicin	2 ~ 4	4	4
	Astromicin	4 ~ 16	8	16
	Ofloxacin	≤ 0.06 ~ 4	≤ 0.06	≤ 0.06

Table 4. Antibacterial activities of FK037 and reference compounds against clinical isolates

Organism (No. of isolates)	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> methicillin-sensitive strains (20)	FK037	0.5 ~ 2	1	1
	Cefazolin	0.25 ~ 1	0.5	0.5
	Ceftazidime	4 ~ 16	8	8
	Imipenem	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	Piperacillin	0.5 ~ 32	2	16
	Gentamicin	0.25 ~ >128	0.5	64
	Astromicin	2 ~ >128	4	>128
	Ofloxacin	0.5 ~ 1	0.5	1
<i>Staphylococcus aureus</i> methicillin-resistant strains (20)	FK037	4 ~ 32	16	32
	Cefazolin	2 ~ >128	>128	>128
	Ceftazidime	32 ~ >128	128	>128
	Imipenem	≤ 0.06 ~ 128	32	128
	Piperacillin	8 ~ >128	128	>128
	Gentamicin	0.5 ~ 128	2	128
	Astromicin	4 ~ >128	8	>128
	Ofloxacin	4 ~ 128	64	128
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (20)	FK037	≤ 0.06 ~ 2	≤ 0.06	0.25
	Cefazolin	≤ 0.06 ~ 16	0.13	0.5
	Ceftazidime	0.13 ~ 32	0.25	4
	Imipenem	≤ 0.06 ~ 0.5	≤ 0.06	≤ 0.06
	Piperacillin	≤ 0.13 ~ 2	≤ 0.13	0.5
	Gentamicin	4 ~ 64	16	32
	Astromicin	16 ~ 64	32	64
	Ofloxacin	2 ~ 4	2	4
<i>Streptococcus pyogenes</i> (10)	FK037	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	Cefazolin	0.13	0.13	0.13
	Ceftazidime	0.13	0.13	0.13
	Imipenem	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	Piperacillin	≤ 0.13	≤ 0.13	≤ 0.13
	Gentamicin	8 ~ 16	16	16
	Astromicin	32	32	32
	Ofloxacin	1 ~ 4	4	4
<i>Streptococcus agalactiae</i> (10)	FK037	≤ 0.06 ~ 0.13	≤ 0.06	≤ 0.06
	Cefazolin	0.13 ~ 0.5	0.13	0.25
	Ceftazidime	0.5 ~ 1	0.5	1
	Imipenem	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	Piperacillin	0.25 ~ 1	0.25	0.5
	Gentamicin	32 ~ 128	64	64
	Astromicin	128 ~ >128	>128	>128
	Ofloxacin	2 ~ 4	2	2
<i>Enterococcus faecalis</i> (10)	FK037	2 ~ 128	4	128
	Cefazolin	16 ~ 32	32	32
	Ceftazidime	16 ~ >128	32	>128
	Imipenem	0.5 ~ 2	1	2
	Piperacillin	2 ~ 4	2	4
	Gentamicin	4 ~ >128	8	32
	Astromicin	32 ~ >128	32	128
	Ofloxacin	2 ~ 128	4	128
<i>Enterococcus avium</i> (10)	FK037	4 ~ >128	>128	>128
	Cefazolin	128 ~ >128	>128	>128
	Ceftazidime	>128	>128	>128
	Imipenem	8 ~ >128	64	128
	Piperacillin	32 ~ >128	128	>128
	Gentamicin	4 ~ >128	4	32
	Astromicin	16 ~ >128	32	64
	Ofloxacin	2 ~ 128	4	32
<i>Enterococcus faecium</i> (10)	FK037	0.13 ~ >128	>128	>128
	Cefazolin	0.13 ~ >128	>128	>128
	Ceftazidime	4 ~ >128	>128	>128
	Imipenem	≤ 0.06 ~ >128	128	>128
	Piperacillin	0.5 ~ >128	>128	>128
	Gentamicin	2 ~ >128	32	>128
	Astromicin	8 ~ >128	32	>128
	Ofloxacin	2 ~ 128	32	64

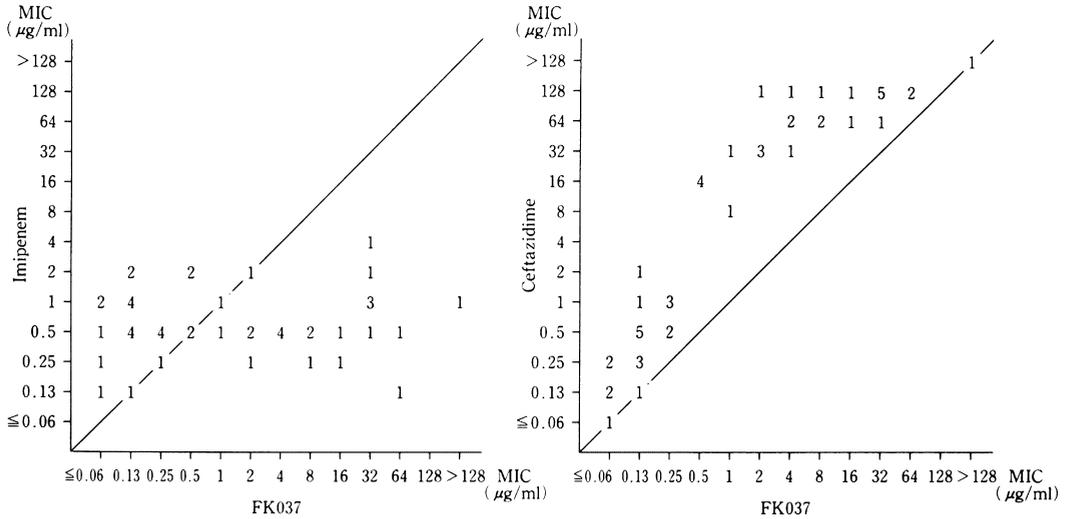


Fig. 1. Correlogram of MICs against *Enterobacter cloacae* (49 strains)

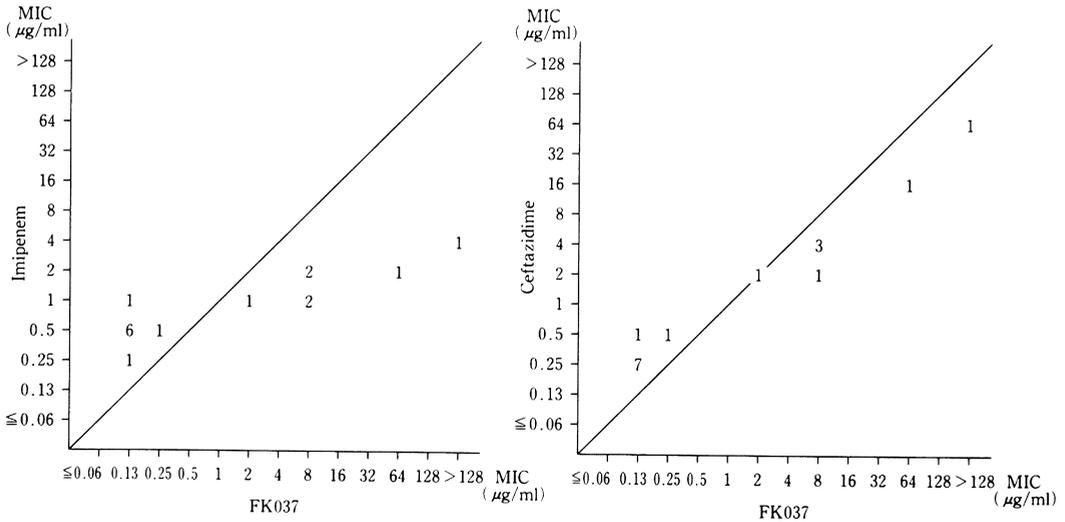


Fig. 2. Correlogram of MICs against *Serratia marcescens* (16 strains)

に混乱を生じている。抗菌剤の検討においては同系統の抗菌剤のみの比較では不十分であり、今後は各菌種の感染症治療の基準薬剤的位置にある抗菌剤を加えた検討が必要と思われる。このような理由から今回のFK037の検討では、同系のセフェム剤からはグラム陽性球菌に対し優れた抗菌力を示し、グラム陽性球菌感染症の治療剤として基準薬剤的位置を占めるCEZと、現在市販されているセフェム剤で *P. aeruginosa* や *E.*

cloacae などのグラム陰性桿菌に対し最も優れた抗菌力を示す抗菌剤の一つであるCAZと比較した⁴⁾。またβ-ラクタム剤の系統間の比較のため、広域性ペニシリン剤として汎用されているPIPC^{5,6)}及び、カルバペネム剤として最初に市販されたIPM⁷⁾と比較した。また耐性菌に対しては系統に偏らず多系統の抗菌剤から選択する必要があるため、今回の検討ではアミノ配糖体剤も加え、現在もその基準薬剤的位置にあるGM及

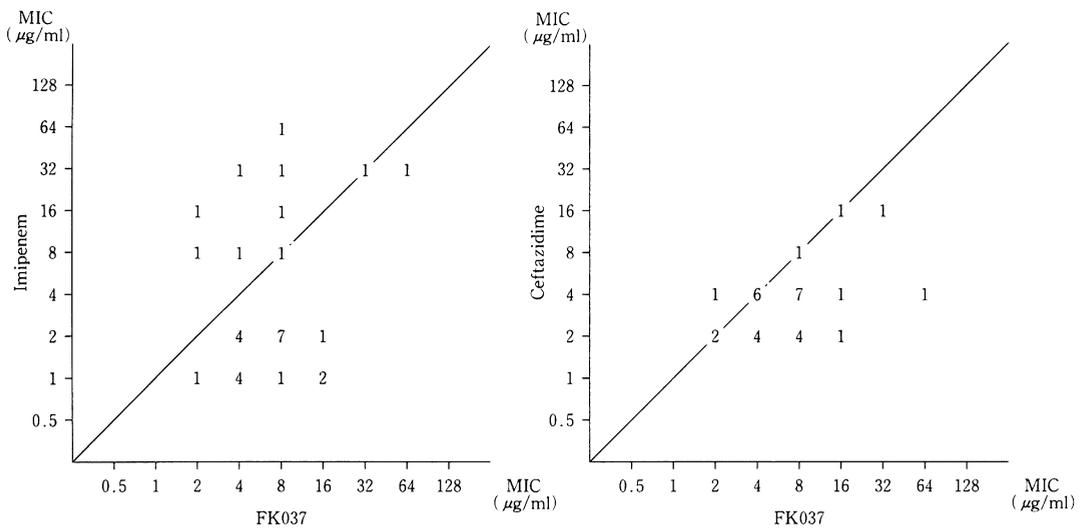


Fig. 3. Correlogram of MICs against *Pseudomonas aeruginosa* (30 strains)

び、腸内細菌科の菌種における GM 耐性株に強い抗菌力を示す ASTM[®]と比較した。さらに現在臨床で汎用されているキノロン剤から OFLX を加えて MIC を比較した。

FK037 の抗菌力の特徴は、いわゆる第三世代型セフェム剤の優れた特徴である *E. coli*, *Klebsiella* sp., *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* などに対する強い抗菌力に加え、MSSA と *P. aeruginosa* に対しても β -ラクタム剤としては上位の抗菌力を確保した点にある。

従来のセフェム剤は *E. coli*, *Klebsiella* sp. に対して強い抗菌力を示すが、これに加えて臨床的に重要な *P. aeruginosa* と *S. aureus* の 2 菌種にも十分な抗菌力を示す抗菌剤は極めて少なく、これがセフェム剤開発の一つの課題であった。この課題への回答としてはカルバペネム剤の IPM が先行したが、IPM には安定性、最大許容投与量、溶解液の種類などでセフェム剤より制約が多い。また *P. aeruginosa* の IPM 耐性は、porin を形成する外膜蛋白 D-2 の欠損にもとづく透過性の低下によるが、その耐性株が最近著しく増加している⁹⁾。IPM と FK037 との MIC の相関性を Fig. 3 に示したが、*P. aeruginosa* のセフェム剤耐性は主に β -ラクタマーゼによるため、IPM とでは耐性機構が異なり両剤の MIC には交差耐性が認められない株が多い。このような理由から *P. aeruginosa* に対してはカルバペネム剤とセフェム剤は同じ β -ラクタム剤であるが、各々異なる特徴を持つ抗菌剤として独立に扱う必要があ

る。また MRSA においても IPM に対する耐性化は著しいものがある¹⁰⁾。このように IPM においても *P. aeruginosa* と MRSA に関する問題点は解決されていない。

FK037 はセフェム剤としてこの課題に応えた抗菌剤の一つであり、*E. coli*, *Klebsiella* sp., *H. influenzae* に対しては IPM より低い MIC を示すなどの利点が見られる。しかし *Enterobacter* sp. や *S. marcescens* では、FK037 は感性株に対しては今回検討した β -ラクタム剤中最も低い MIC を示したが、耐性株に対しては IPM の抗菌力が優れていた。*P. aeruginosa* に対しては CAZ よりやや高い MIC を示した。また MRSA には ≤ 32 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で全ての株の発育を阻止し、今回検討した β -ラクタム剤では最も優れた抗菌力を示した。しかしこの MIC では FK037 単独で MRSA 感染症の治療にあたることは無理があると推測される。現在 MRSA 感染症に対しては vancomycin (VCM) が治療の基準薬として使用されているが、その臨床効果は満足できる段階にはない。MRSA 感染症では易感染要因を持つ患者が多いため、殺菌効果を高める治療法の開発が今後必要であるが、FK037 の MRSA に対する MIC の上限が 32 $\mu\text{g/ml}$ であったことは、併用療法の可能性を示唆する成績と考えられ、MRSA に対する FK037 の併用療法は今後の検討課題と思われる。また FK037 は enterococci に対しては他のセフェム剤と同様に高い MIC を示したが、enterococci はヒトの腸管常在菌であるが故に臨床材料から

の分離頻度は高いが、実際に感染症の起炎菌となることは極めて稀である。汎用抗菌剤がこのような菌種にまで無原則的に抗菌域を拡大することは、菌交代現象を引き起こす可能性からみて問題があると思われ、enterococci に対してはむしろ狭域性の抗菌剤を用意すべきと思われる。このため FK037 が enterococci に抗菌力が弱いことは汎用剤としては利点とも考えられる。なお *M. catarrhalis* に対して FK037 が比較的高い MIC を示したことは注意を要する点と思われる。

このような抗菌力の特徴から FK037 の臨床適応として以下の事項が考えられる。

(1) 腸管内グラム陰性桿菌が主に起炎菌となる、尿路感染、胆道感染、腹腔内感染など。

(2) *P. aeruginosa* を含めた多くの気道感染菌に抗菌域を持つことから、急性および慢性呼吸器感染。

(3) 広域性抗菌スペクトルを活かして、複数菌感染例および起炎菌不明例など。

(4) MSSA に抗菌力を示すことから短期間投与であれば術後感染予防にも適応があると思われる。

以上、FK037 はその優れた抗菌力の特性からみて、広範な感染症の領域において臨床効果が期待できる抗菌剤と思われた。

文 献

- 1) NCCLS: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically-Third Edition-; Approved Standard. NCCLS Document M 7-A 3, Villanova, 1993
- 2) 五島瑳智子: 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1989年)。Chemotherapy 38: 102~105, 1990
- 3) 斎藤 厚: 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告 (1992年)。Chemotherapy 41: 183~189, 1993
- 4) 小酒井望, 小栗豊子: 最近臨床材料から分離された各種細菌類に対する Ceftazidime の抗菌力と他のセフェム剤との比較。Chemotherapy 31(S-3): 31~45, 1983
- 5) 小酒井望, 小栗豊子: 臨床材料から分離した各種病原細菌の T-1220 感受性について。Chemotherapy, 25: 710~718, 1977
- 6) 出口浩一: 臨床分離菌に対する Piperacillin の抗菌力。Chemotherapy 36(S-7): 4~15, 1988
- 7) 五島瑳智子, 辻明良, 奥本泰裕, 布施愛索, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 新 Carbapenem 系誘導体 Imipenem (MK-0780) の細菌学的評価。Chemotherapy 33(S-4): 14~42, 1985
- 8) 小酒井望, 小栗豊子: 各種臨床分離菌に対する KW-1070 と他のアミノ配糖体系抗生剤の抗菌力の比較。Chemotherapy 29(S-2): 14~29, 1981
- 9) 高橋公毅, 渡辺正治, 菅野治重: Imipenem 耐性緑膿菌の分離状況および ceftazidime と imipenem または ofloxacin の併用効果。Chemotherapy 40: 1201~1207, 1992
- 10) 菅野治重: MRSA の感受性の推移。医学のあゆみ 166: 306~310, 1993

Antibacterial activities of FK037 against clinical isolates

Harushige Kanno

Department of Laboratory Medicine, Chiba University

1-8-1 Inohana, Chiba, 260, Japan

We studied the antibacterial activity of FK037 against 440 strains of 19 species clinically isolated in Chiba University hospital between January and December in 1993. The MICs of FK037 and 7 reference antibiotics such as ceftazidime (CAZ), cefazolin (CEZ), piperacillin (PIPC), imipenem (IPM), gentamicin (GM), astromicin (ASTM) and ofloxacin (OFLX) were measured by a microbroth dilution method.

1) FK037 had the strongest antimicrobial activity against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae*.

2) The MICs of FK037 against *Pseudomonas aeruginosa* were slightly higher than those of CAZ.

3) The MICs of FK037 against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* were 32 µg/ml or lower.

4) FK037 had a weak antibacterial activity against *Xanthomonas maltophilia*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus avium* and *Enterococcus faecium*.