

## Cefluprenam に関する基礎的検討

小林 芳夫・内田 博

慶応義塾大学中央臨床検査部\*

池田 康夫

同 内科

新抗生剤 cefluprenam (CFLP) の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* ならびに *Pseudomonas aeruginosa* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。 *S. aureus* 47 株のうち 32 株は methicillin (DMPPC) の MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上で *mecA* 遺伝子陽性であった。 32 株中 31 株に対する DMPPC の MIC は 25  $\mu\text{g/ml}$  以上で、 CFLP の MIC も 25  $\mu\text{g/ml}$  以上であり比較対照薬剤の MIC も高値であった。 残る 1 株に対する DMPPC の MIC は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であったが本菌に対する CFLP の MIC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。 また *mecA* 遺伝子陽性の 2 株を含む DMPPC の MIC が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下の *S. aureus* 15 株に対する CFLP の MIC は 0.39 以下から 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布し cefpirom (CPR) より優れ cefuzonam (CZON) および flomoxef (FMOX) とほぼ同等と言える抗菌力であった。 *E. coli* 35 株に対して CFLP は 0.006  $\mu\text{g/ml}$  以下から 0.78  $\mu\text{g/ml}$  の MIC で CPR とほぼ同等 ceftazidime (CAZ) および cefclidin (CFCL) よりは優れていた。 *K. pneumoniae* 17 株に対し CFLP は 0.013  $\mu\text{g/ml}$  から 12.5  $\mu\text{g/ml}$  の MIC で CPR とほぼ同等 CFCL, CAZ よりは優れた抗菌力であった。 *E. cloacae* 11 株に対し CFLP は 0.025  $\mu\text{g/ml}$  から 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC で CPR, CFCL および CAZ より優れた抗菌力であった。 *P. aeruginosa* 17 株に対して CFLP は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  から 50  $\mu\text{g/ml}$  の MIC であり CFCL には劣るが CPR や CAZ よりは優れた抗菌力であった。

**Key words:** cefluprenam, cephalosporins, MIC

新しくエーザイ株式会社において開発されたセファロスポリン系抗生剤である cefluprenam (CFLP)<sup>1)</sup> の主要臨床材料分離菌に対する抗菌力を、 methicillin (DMPPC: 万有製薬株式会社), flomoxef (FMOX: 塩野義製薬株式会社), cefuzonam (CZON: 日本レタリー株式会社), ceftazidime (CAZ: 日本グラクソ株式会社), cefpirome (CPR: ヘキストジャパン株式会社), 並びに cefclidin (CFCL: エーザイ株式会社) を比較対照薬剤として検討した。 これら薬剤は該当各社より力価の明かな標準品を提供を受けて使用した。 供試菌株としては慶應義塾大学病院中央臨床検査部微生物において血液培養検体より 1990 年に分離同定した *Staphylococcus aureus* 47 株を、 また 1989 年から 1990 年にかけて分離同定した *Escherichia coli* 35 株, *Klebsiella pneumoniae* 17 株, *Enterobacter cloacae* 11 株ならびに 1990 年に分離同定した *Pseudomonas aeruginosa* 17 株を使用した。 なお 47 株の *S. aureus* はすべて以前報告した PCR 法<sup>2)</sup> により *mecA* 遺伝子の有無を検査済みの株を使用した。 最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) の測定は日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup> に従い寒天平

板倍数希釈法で行った。 ただし接種菌液には 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。 また寒天培地の作成には Mueller-Hinton agar (BBL) を使用した。

*S. aureus* 47 株のうち 32 株は DMPPC の MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上で *mecA* 遺伝子陽性の methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) であった。 これら 32 株中 31 株に対する DMPPC の MIC は 25.5  $\mu\text{g/ml}$  以上でありこれらに対する CFLP の MIC も 25  $\mu\text{g/ml}$  以上であり比較対照薬剤の MIC も高値であった。 残る 1 株に対する DMPPC の MIC は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であったが本菌に対する本剤の MIC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり他の比較対照薬剤の MIC は CPR および FMOX では 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であり CZON では 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。 しかし DMPPC の MIC が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下の *S. aureus* 15 株に対する CFLP の MIC は 0.39 以下から 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布し MIC<sub>50</sub> は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。 また MIC<sub>90</sub> は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり CPR より優れ CZON および FMOX とほぼ同等と言える抗菌力であった。 なおこのなかには 2 株の *mecA* 遺伝子陽性株すなわち

\* 〒160 東京都新宿区信濃町 35

Table 1. Antibacterial activities of cefluprenam against clinical isolates from blood

Organism (No. of strains)	Antibiotics	Range ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>S. aureus</i> (47)	methicillin	0.78~100 $\leq$	100 $\leq$	100 $\leq$
	cefluprenam	$\leq$ 0.39~100 $\leq$	50	100
	cefclidin	$\leq$ 0.39~100 $\leq$	100	100 $\leq$
	ceftazidime	$\leq$ 0.39~100 $\leq$	100	100 $\leq$
	cefprome	$\leq$ 0.39~100 $\leq$	50	100
<i>E. coli</i> (35)	cefluprenam	$\leq$ 0.006~0.78	0.01	0.025
	cefclidin	0.05~12.5	0.05	0.1
	ceftazidime	0.013~50 $\leq$	0.05	1.56
	cefprome	$\leq$ 0.006~6.25	0.013	0.05
<i>K. pneumoniae</i> (17)	cefluprenam	0.013~12.5	0.025	0.1
	cefclidin	0.1~6.25	0.1	0.39
	ceftazidime	0.025~50	0.1	0.78
	cefprome	0.013~3.13	0.025	0.2
<i>E. cloacae</i> (11)	cefluprenam	0.025~6.25	0.05	1.56
	cefclidin	0.1~12.5	0.1	1.56
	ceftazidime	0.1~50 $\leq$	0.2	50 $\leq$
	cefprome	0.013~25	0.05	6.25
<i>P. aeruginosa</i> (17)	cefluprenam	0.39~50	1.56	25
	cefclidin	0.39~6.25	0.78	1.56
	ceftazidime	1.56~50 $\leq$	1.56	25
	cefprome	1.56~50 $\leq$	3.13	50

occult-resistant type<sup>4)</sup>が含まれていた。

*E. coli* 35株に対してCFLPは0.006  $\mu\text{g/ml}$ 以下から0.78  $\mu\text{g/ml}$ のMICでMIC<sub>50</sub>は0.01  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>は0.025  $\mu\text{g/ml}$ でありCPRとほぼ同等CAZおよびCFCLよりは優れていた。*K. pneumoniae* 17株に対してもCFLPは0.013  $\mu\text{g/ml}$ から12.5  $\mu\text{g/ml}$ のMICでありMIC<sub>50</sub>は0.025  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>は0.1  $\mu\text{g/ml}$ であり, MICの分布が0.013  $\mu\text{g/ml}$ から3.13  $\mu\text{g/ml}$ ではあるがMIC<sub>50</sub>は0.025  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>が0.2  $\mu\text{g/ml}$ であるCPRとはほぼ同等の抗菌力を示しCAZ, CFCLよりは優れていた。

*E. cloacae* 11株に対してCFLPは0.025  $\mu\text{g/ml}$ から6.25  $\mu\text{g/ml}$ のMICでMIC<sub>50</sub>は0.05  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>は1.56  $\mu\text{g/ml}$ でありCAZ, CPRおよびCFCLよりは優れていた。*P. aeruginosa* 17株に対してはCFLPは0.39  $\mu\text{g/ml}$ から50  $\mu\text{g/ml}$ のMICであった。MIC<sub>50</sub>は1.56  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>は25  $\mu\text{g/ml}$ であり, MICが0.39  $\mu\text{g/ml}$

から6.25  $\mu\text{g/ml}$ に分布しMIC<sub>50</sub>が0.78  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>が1.56  $\mu\text{g/ml}$ であるCFCLには劣るもののCAZやCPRよりは優れた抗菌力であった (Table 1)。

以上の結果より本剤は今後はこれら菌種に対する感染症に対して臨床的検討を重ねていく価値のある薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) 熊澤浄一, 島田 馨: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムIII, E1077. 福岡, 1994
- 2) Kobayashi Y, Kizaki M, Uchida H, Ikeda Y: Assessment of oxacillin salt agar for detection of MRSA identified by presence of the *mecA* gene. J Hosp Infect 26: 71~73, 1993
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止 (MIC) 測定法改定について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 4) Hindler J A, Inderlied C B: Effect of the source of Mueller-Hinton agar and resistance frequency on the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: J Clin Microb 21: 205~210, 1985

*In vitro* activity of cefluprenam against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*,  
*Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from blood

Yoshio Kobayashi, Hiroshi Uchida, Yasuo Ikeda

Division of Microbiology, Clinical Laboratories  
& Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University  
35 Sinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

The *in vitro* activity of cefluprenam (CFLP), a newly developed cephalosporin antibiotic in Japan, was studied by determining minimum inhibitory concentration (MIC) using the agar two-fold dilution method. All the strains used for this study were isolated from blood of patients admitted to Keio University Hospital. The range of MIC of CFLP against 31 strains of *Staphylococcus aureus* with the *mecA* gene, against which the MIC of methicillin was 25  $\mu\text{g/ml}$  or more, was from 25 to 100  $\mu\text{g/ml}$  or more. The MIC of CFLP against one strain of *S. aureus*, against which the MIC of methicillin was 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , was 1.56  $\mu\text{g/ml}$ . MIC of CFLP against 15 strains of *S. aureus*, against which the MICs of methicillin were 0.78 and 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , ranged from 0.39  $\mu\text{g/ml}$  or less to 1.56  $\mu\text{g/ml}$ . Out of these 15 strains, 2 strains had the *mecA* gene. CFLP was more active than ceftazidime and equally active to flomoxef and cefuzonam against these 15 strains. The range of MIC of CFLP against 35 strains of *Escherichia coli*, 17 of *Klebsiella pneumoniae*, 11 of *Enterobacter cloacae* and 17 of *Pseudomonas aeruginosa* were 0.006 or less to 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , 0.01 to 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 0.025 to 6.25  $\mu\text{g/ml}$  and 0.39 to 50  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. CFLP was more active than not only ceftazidime but also cefclidid and equally active to ceftazidime against *E. coli* and *K. pneumoniae*. CFLP was the most active against *E. cloacae* among these antibiotics. CFLP was more active than ceftazidime and ceftazidime but was less active than cefclidid against *P. aeruginosa*.