

## 【原著・基礎】

## 種々の臨床分離株の cefditoren に対する感受性サーベイランス

横澤 光博<sup>1)</sup>・池野 廣幸<sup>2)</sup>・佐野 和三<sup>3)</sup><sup>1)</sup>国家公務員共済組合連合会東京共済病院中央臨床検査科\*<sup>2)</sup>日本医科大学付属第二病院中央検査室

現: 日本医科大学付属多摩永山病院中央検査室

<sup>3)</sup>駿河台日本大学病院臨床検査部

(平成 10 年 11 月 25 日受付・平成 11 年 2 月 22 日受理)

Cefditoren (CDTR) に関する臨床分離株の感受性の推移を、2 次 にわたる収集により検討した。被験菌は第 1 次調査の測定用として、1995 年 4 月より 6 月までの 3 か月間に臨床材料より分離された 23 菌種 805 株を収集した。さらに 1996 年 7 月より 1997 年 6 月までの 1 年間に収集した 24 菌種 803 株を第 2 次調査の被験菌とした。CDTR に対する第 2 次調査時に分離された各種の被験菌の MIC 分布は、第 1 次調査時に分離された被験菌のそれらとほぼ同様な傾向を示した。しかし、一部の菌種、*Streptococcus pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii* の第 2 次調査時の MIC<sub>80</sub> 値は、第一次調査時のそれらに比べ、4 から 8 倍高かった。第 2 次調査時に収集した菌種のうち、呼吸器感染症の主要な 5 菌種 (methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*) に対し CDTR は強い抗菌力を示し、*H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* および *M. (B.) catarrhalis* に対してそれぞれ 0.05, 0.10, 0.39, 0.78 および 0.78  $\mu\text{g/ml}$  で試験したすべての株の発育を阻止した。以上の成績は、開発時に各施設から報告された結果と同様であった。

**Key words:** cefditoren, 市販後調査, CDTR, 感受性

多くの抗菌薬の進歩・発展は、感染症の治療を飛躍的に向上させ、乳幼児の死亡率を低下させた。また新抗菌薬は開発時、対象疾患に対し有効率 90% を超す好成績を示し承認されるが、使用量の増加により耐性菌が増え、いずれは役に立たなくなってしまう。このように抗菌薬は耐性菌の出現という宿命が幾度となく繰り返されてきた。たとえばメチシリン耐性ブドウ球菌およびペニシリン耐性肺炎球菌の出現である。抗菌薬を長く使用するためには、臨床の場での適正使用のための薬剤選択、複数の薬剤の併用による相互作用の問題も重要視されており、薬剤の市販後の安全性・有効性に対する調査の重要性が指摘されている<sup>1)</sup>。

Cefditoren pivoxil (販売名メイクト®) は明治製薬株式会社総合研究所で合成された cefditoren (CDTR) の 2 位にピボキシル基をエステル結合させ経口吸収を高めたエステル型プロドラッグの経口セフェム系抗生物質である<sup>2-4)</sup>。CDTR はグラム陽性菌および陰性菌に対して強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを示した<sup>5-11)</sup>が、動物での経口吸収性に問題を残した。経口吸収性の改善に一連のプロドラッグ型の誘導体が合成され、本剤がもっとも優れていると判断し、1984 年経口薬として開発された。1987 年本剤の臨床第 I 相試験が開始され、さらに臨床第 II 相、第 III 相試験が続けられ高い臨床効果と高い安全性が得られた<sup>12-15)</sup>。これらの成績により

1994 年 6 月经口セフェム薬として上市され現在に至っている。これまでも外来における小児呼吸器感染症の治療に使用し、高い治療成績と高い安全性および良い服用性の報告が数多くされている<sup>16-19)</sup>。

今回、われわれは、第 1 次調査 1995 年 4 月より 6 月までの 3 か月間および第 2 次調査を 1996 年 7 月より 1997 年 6 月までの 1 年間とし、臨床由来の被験菌を収集、CDTR の各種分離菌に対する抗菌力を比較検討したので報告する。

## I. 実験材料および方法

## 1. 使用菌株

今回、第 1 次調査として 1995 年 4 月から 6 月までの 3 か月間にわれわれの施設で臨床材料より収集した 23 菌種 805 株と第 2 次調査として 1996 年 7 月から 1997 年 6 月までの 1 年間に収集した 24 菌種 803 株を被験菌とした。

## 2. 使用薬剤

検討した抗菌薬は、cefditoren (CDTR, 明治製薬), cefaclor (CCL, 塩野義製薬), cefpodoxime (CPDX, 三共), cefixime, cefdinir (CFIX, CFDN, 藤沢薬品), ceftoram (CFTM, 富山化学) である。それぞれ力価の明らかな試験用原末の分与を受けた。

## 3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は、日本化学療法学会標準法 (寒天平板希釈法) による MIC 測定法に準じて行った<sup>20)</sup>。なお MIC 測定は東京共済病院中央臨床検査科にて一括して測定した。

被験菌の前培養培地として、*Streptococcus* 属および *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* には、5% ウマ脱線維素血液添加 Sensitivity Disk Agar (SDA, ニッスイ) および *Haemophilus influenzae* には、5% ウマ脱線維素血液を添加後加熱処理した SDA チョコレート寒天培地を用いた。*Bordetella pertussis* には 20% ウマ脱線維素血液添加 Bordet-Gengou (Difco) 培地にそれぞれ被験菌を塗布後、一夜培養を行った。発育したコロニーを Sensitivity Test Broth (STB, ニッスイ) に McFarland 0.5 の濃度になるように懸濁し、菌浮遊液を調整した。

その他の好気性菌は STB で前培養した。また嫌気性菌は GAM broth (ニッスイ) に接種後、嫌気ジャーに入れ AnaeroPack®・ケンキ (三菱ガス化学) で嫌気性にし、35°C で一夜培養した。培養した菌液は、それぞれの液体培地で 10<sup>6</sup>CFU/ml の菌浮遊液を調整した。被験菌の MIC は、2 倍希釈系列の薬剤を含むそれぞれの寒天培地 (*Streptococcus* 属および *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* は、5% ウマ脱線維素血液添加 SDA, *H. influenzae* は、5% ウマ脱線維素血液を添加後加熱処理した SDA チョコレート寒天培地, *Bordetella pertussis* は 20% ウマ脱線維素血液添加 Bordet-Gengou 培地, 嫌気性菌は GAM 寒天, その他は SDA) に調整した菌浮遊液をマイクロプランター (佐久間製作所) で 5  $\mu$ l 接種して、35°C, 20 時間培養後、菌の発育を阻止したもっとも低い濃度とした。なお、嫌気性菌は嫌気

ジャーに入れ、AnaeroPack®・ケンキ (三菱ガス化学) で嫌気性にし、35°C 20 時間培養した。

## II. 結 果

1. 第 1 次および第 2 次調査における CDTR に対する 5 菌種の fastidious bacteria の感受性の比較

Fastidious bacteria に対する CDTR の各濃度における被験菌の生育阻止株数 (MIC 分布), MIC<sub>50</sub> 値および MIC<sub>80</sub> 値を Table 1 に示した。第 1 次および第 2 次調査における *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* および *H. influenzae* に対する MIC<sub>80</sub> 値は、それぞれ 0.0125  $\mu$ g/ml, 0.025  $\mu$ g/ml および 0.025 ~ 0.0125  $\mu$ g/ml を示し、同等か 2 倍の範囲以内の値であった。また、*M. (B.) catarrhalis* に対する MIC は幅広く分布していたが、MIC<sub>50</sub> 値および MIC<sub>80</sub> 値は、第 1 次および第 2 次調査ともにはほぼ同様であった。*S. pneumoniae* に対する MIC は幅広く二峰性に分布しており、第 1 次調査の MIC 分布のピークは、0.0125  $\mu$ g/ml と 0.1  $\mu$ g/ml であったが、第 2 次調査では 0.05  $\mu$ g/ml と 0.39  $\mu$ g/ml となり、MIC<sub>80</sub> 値が 4 倍高い値を示した。

2. 第 1 次および第 2 次調査における CDTR のブドウ球菌およびグラム陰性桿菌に対する抗菌力の比較

ブドウ球菌およびグラム陰性桿菌に対する CDTR の各濃度における被験菌の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> 値および MIC<sub>80</sub> 値を Table 2 に示した。第 1 次および第 2 次調査における MSSA, CNS, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter diversus* および *Enterobacter cloacae* に対する MIC<sub>80</sub> 値は、それぞれ 0.78  $\mu$ g/ml, 25–12.5  $\mu$ g/ml, 0.39  $\mu$ g/ml, 0.39–0.2  $\mu$ g/ml, 0.78–0.39  $\mu$ g/ml, 50–100

Table 1. Antibacterial activity of cefditoren against fastidious bacteria clinical isolates

Organism	Period	No. of strains	MIC ( $\mu$ g/ml) <sup>a)</sup>											MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	
			$\leq 0.003$	0.006	0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13			>3.13
<i>S. pyogenes</i>	1 st <sup>b)</sup>	51	1	36	12	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0.006	0.0125
	2 nd <sup>c)</sup>	35	0	20	14	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0.006	0.0125
<i>S. pneumoniae</i>	1 st	40	0	2	14	2	9	10	2	0	1	0	0	0	0.05	0.10
	2 nd	57	0	3	7	4	13	8	10	12	0	0	0	0	0.10	0.39
<i>S. agalactiae</i>	1 st	47	0	0	0	38	8	0	0	0	0	1	0	0	0.025	0.025
	2 nd	30	0	0	3	26	1	0	0	0	0	0	0	0	0.025	0.025
<i>H. influenzae</i>	1 st	48	0	5	28	6	8	1	0	0	0	0	0	0	0.0125	0.025
	2 nd	51	3	22	16	7	3	0	0	0	0	0	0	0	0.0125	0.0125
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	1 st	20	- <sup>d)</sup>	-	-	4 <sup>e)</sup>	2	6	5	3	0	0	0	0	0.10	0.20
	2 nd	52	-	-	-	10	2	10	14	15	1	0	0	0	0.20	0.39

<sup>a)</sup> Medium: Sensitivity Disk Agar (SDA, Nissui) containing 5% defibrinated horse blood for *Streptococci* and *M. (B.) catarrhalis*  
SDA containing 5% defibrinated horse blood (chocolate agar) for *H. influenzae*  
Inoculum size: 10<sup>6</sup> CFU/ml

<sup>b)</sup> April to June 1995

<sup>c)</sup> July 1996 to June 1997

<sup>d)</sup> -: Not tested

<sup>e)</sup> Concentration of cefditoren showed less than or equal to 0.025  $\mu$ g/ml

$\mu\text{g/ml}$ , 1.56–0.78  $\mu\text{g/ml}$  および  $>100$ –100  $\mu\text{g/ml}$  であり, 同等か2倍の範囲以内であった。その他, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii* に対する第2次調査の MIC<sub>90</sub> 値は, 第1次調査のそれより4~8倍高い値を示した。

一方, *Serratia marcescens* および *Enterobacter aerogenes* の第2次調査の MIC<sub>90</sub> 値は, 第1次調査のそれより1/8–1/16の低い値を示した。また, 第1および第2次調査において分離された *Bordetella pertussis* は, それぞれ3株および1株であった。これらの菌株に対する CDTR の MIC 値はすべて 0.39  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### 3. 第1次および第2次調査における CDTR の嫌気性菌に対する抗菌力の比較

嫌気性菌に対する CDTR の各濃度における被験菌の MIC 分布, MIC<sub>50</sub> 値および MIC<sub>90</sub> 値を Table 3 に示した。*Peptostreptococcus* spp., *P. acnes* および *Bacteroi-*

*des* spp. に対する MIC<sub>50</sub> 値は, 第1次および第2次調査ともにほとんど同様であり, MIC の変動は認められなかった。

### 4. 第2次調査における呼吸器感染症主要起炎菌に対する CDTR と他剤との抗菌力の比較

*Staphylococcus aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. (B.) catarrhalis* に対する CDTR および他剤の抗菌力を, Figs. 1~5 に示した。*S. aureus* 59 株に対する CDTR の抗菌力は CFDM のそれより若干劣るものの CFTM, CPDX, CFIX, CCL のそれより優れていた (Fig. 1)。CDTR および CFDM の MIC<sub>90</sub> 値はそれぞれ 0.78  $\mu\text{g/ml}$  および 0.39  $\mu\text{g/ml}$  であったが, その他の抗菌薬の MIC<sub>90</sub> 値は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。*S. aureus* に対して, CFDM, CDTR, CCL, CPDX, CFTM および CFIX の順に強い抗菌力を示した。

*S. pyogenes* 35 株に対する CDTR の抗菌力は強く,

Table 2. Antibacterial activity of cefditoren against gram-positive and gram-negative bacteria clinical isolates

Organism	Period	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>													MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>		
			$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100	
MSSA <sup>b</sup>	1 st <sup>c</sup>	60	0	0	0	0	10	49	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.78	0.78
	2 nd <sup>d</sup>	59	0	0	0	0	31	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.39	0.78
CNS <sup>e</sup>	1 st	60	0	0	5	8	3	12	4	8	3	3	4	7	3	0	1.56	25	
	2 nd	52	0	0	6	10	3	6	6	4	3	4	4	3	3	0	1.56	12.5	
<i>E. coli</i>	1 st	65	1	1	1	24	27	7	2	2	0	0	0	0	0	0	0.39	0.39	
	2 nd	60	1	1	2	35	13	5	1	2	0	0	0	0	0	0	0.20	0.39	
<i>K. pneumoniae</i>	1 st	53	1	2	2	27	14	3	1	1	0	2	0	0	0	0	0.20	0.39	
	2 nd	57	1	1	13	33	5	0	3	0	0	0	0	1	0	0	0.20	0.20	
<i>K. oxytoca</i>	1 st	36	0	1	21	2	1	7	1	1	2	0	0	0	0	0	0.10	0.78	
	2 nd	30	0	3	16	5	1	1	2	0	0	0	1	0	1	0	0.10	0.39	
<i>P. mirabilis</i>	1 st	24	0	9	13	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0.10	0.10	
	2 nd	26	0	5	7	5	1	3	0	0	0	0	4	1	0	0	0.20	0.78	
<i>P. rettgeri</i>	1 st	11	0	1	2	0	2	1	3	0	2	0	0	0	0	0	0.78	1.56	
	2 nd	9	1	2	1	0	1	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0.39	6.25	
<i>M. morganii</i>	1 st	34	0	0	4	16	4	0	4	0	3	3	0	0	0	0	0.20	1.56	
	2 nd	31	0	1	5	7	4	2	1	0	1	5	3	2	0	0	0.39	12.5	
<i>S. marcescens</i>	1 st	43	0	0	0	0	0	9	12	9	2	6	2	0	1	2	3.13	12.5	
	2 nd	33	0	0	0	0	1	17	10	0	0	2	1	0	0	2	0.78	1.56	
<i>C. freundii</i>	1 st	36	0	0	0	0	7	12	2	1	1	1	1	5	2	4	0.78	50	
	2 nd	29	0	0	0	0	3	12	3	4	0	0	1	0	3	3	0.78	100	
<i>C. diversus</i>	1 st	16	0	0	0	5	6	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0.39	1.56	
	2 nd	16	0	0	1	8	0	4	1	2	0	0	0	0	0	0	0.20	0.78	
<i>E. cloacae</i>	1 st	49	0	0	1	2	11	7	4	1	6	1	0	6	0	10	1.56	>100	
	2 nd	33	0	0	0	2	8	10	1	0	0	1	2	2	4	3	0.78	100	
<i>E. aerogenes</i>	1 st	33	0	0	0	2	14	2	1	2	0	3	6	3	0	0	0.78	25	
	2 nd	31	0	0	1	2	11	8	3	1	3	1	1	0	0	0	0.78	1.56	

<sup>a</sup> Medium ; Sensitivity Disk Agar (SDA, Nissui) Inoculum size :10<sup>8</sup> CFU/ml

<sup>b</sup> Methicillin susceptible *S. aureus*

<sup>c</sup> April to June 1995

<sup>d</sup> July 1996 to June 1997

<sup>e</sup> Coagulase negative Staphylococci

Table 3. Antibacterial activity of cefditoren against gram-positive and gram-negative anaerobic bacteria clinical isolates

Organism	Period	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )														MIC <sup>50</sup>	MIC <sup>90</sup>
			$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1 st	17	2	1	3	0	4	2	0	3	1	1	0	0	0	0	0.39	3.13
	2 nd	13	0	2	3	1	2	3	0	0	2	0	0	0	0	0	0.39	0.78
<i>P. acnes</i>	1 st	4	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.05	0.20	
	2 nd	17	5	7	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.05	0.10	
<i>Bacteroides</i> spp.	1 st	31	0	0	0	0	0	1	9	4	3	5	1	1	1	6	6.25	100
	2 nd	24	0	0	0	0	0	1	7	7	0	1	1	0	4	3	3.13	100

<sup>a</sup> Medium: Gifu Anaerobic Medium (GAM, Nissui)

Inoculum size:  $10^6$  CFU/ml

Bacteria were incubated for 20 hours in an anaerobic jar.

<sup>b</sup> April to June 1995

<sup>c</sup> July 1996 to June 1997

#### *S. aureus*

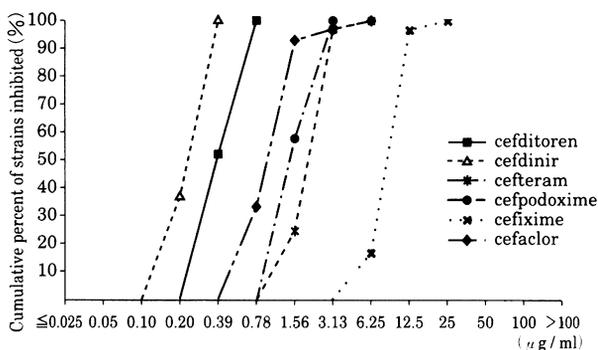


Fig. 1. Susceptibility distribution of 59 clinical isolates *Staphylococcus aureus*.

#### *S. pyogenes*

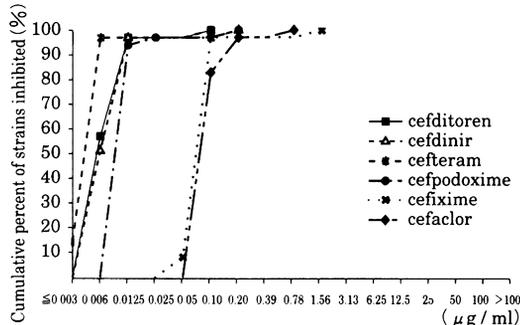


Fig. 2. Susceptibility distribution of 35 clinical isolates *Streptococcus pyogenes*.

#### *S. pneumoniae*

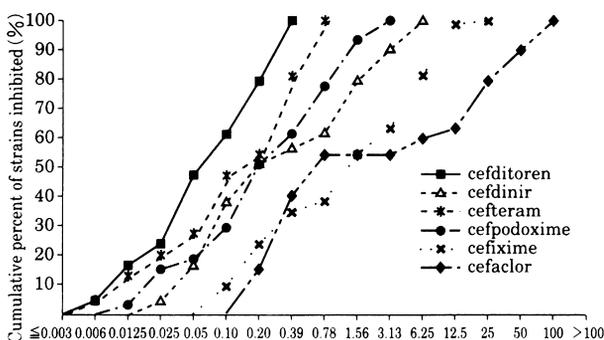


Fig. 3. Susceptibility distribution of 57 clinical isolates *Streptococcus pneumoniae*.

CFDN, CFTM および CPDX のそれらと同等であった (Fig. 2)。CDTR, CFDN, CFTM および CPDX の MIC<sub>90</sub> 値はそれぞれ 0.0125  $\mu\text{g/ml}$ , 0.0125  $\mu\text{g/ml}$ , 0.0060  $\mu\text{g/ml}$  および 0.0125  $\mu\text{g/ml}$  であった。CFIX および CCL の MIC<sub>90</sub> 値はそれぞれ 0.1  $\mu\text{g/ml}$  および 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。

CDTR は, *S. pneumoniae* 57 株に対しても強い抗菌力を示し, MIC<sub>90</sub> 値が 0.39  $\mu\text{g/ml}$  であり, CFTM は 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , その他の CPDX, CFDN, CFIX, CCL の MIC<sub>90</sub>

値は, それぞれ 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 100  $\mu\text{g/ml}$  で CDTR がもっとも強い抗菌力を示した (Fig. 3)。

CDTR の *H. influenzae* 51 株に対する抗菌力は強く, MIC<sub>90</sub> 値は 0.025  $\mu\text{g/ml}$  であった。また 0.05  $\mu\text{g/ml}$  の濃度ですべての被験菌の発育を阻止した。Fig. 4 に示しているとおおり, CDTR がもっとも優れた抗菌力を示し, 次いで CFTM, CFIX, CPDX, CFDN および CCL の順であった。

*M. (B.) catarrhalis* 52 株に対する CDTR の抗菌力は, Fig. 5 に示しているとおおり CFDN および CFIX とほぼ同等であった。また CDTR, CFDN および CFIX の MIC<sub>90</sub> 値はそれぞれ 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , 0.20  $\mu\text{g/ml}$  および 0.20  $\mu\text{g/ml}$  であった。次いで CPDX, CFTM および CCL の順であった。

### III. 考 察

わが国において, 近年の薬剤耐性菌の出現に伴い, 臨床での適正使用のための薬剤選択, 複数の薬剤の併用による相互作用の問題等が重要視され, 有用な抗菌薬を長期間使用するために市販後の有効性・安全性の確認調査が義務づけられるようになってきた。厚生省では「市販後調査の充実」を目指し, 再審査の概要 (SBR, Summary

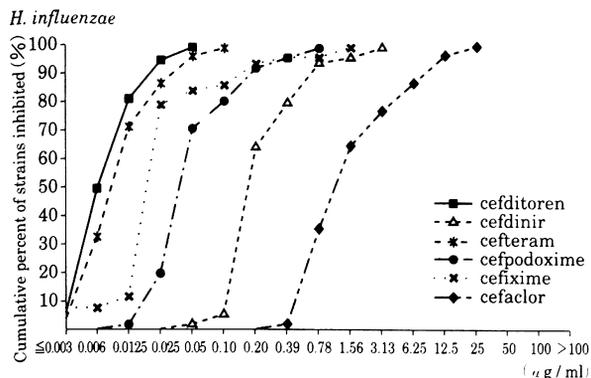


Fig. 4. Susceptibility distribution of 51 clinical isolates *Haemophilus influenzae*.

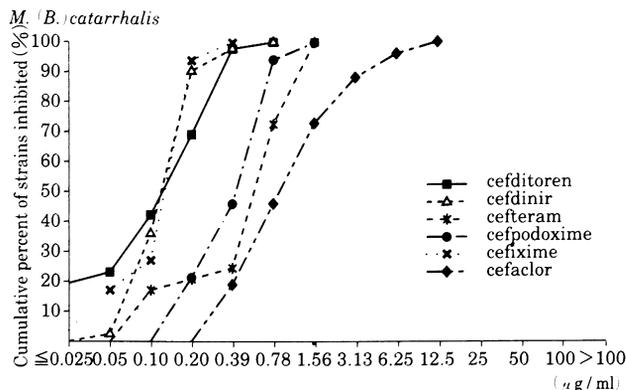


Fig. 5. Susceptibility distribution of 52 clinical isolates *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Basis of Reexamination) の公表<sup>1)</sup>、さらに「医薬品安全性確保対策検討会」等を設置し、薬事法を改正した。また、厚生省は「医薬品の市販後調査の基準に関する省令」を公布し、市販後調査を法制化した。

このような状況をもとに、今回、cefditoren pivoxil (CDTR-PI, メイアクト<sup>®</sup>) に対する市販後の臨床分離菌の感受性の推移を検討した。CDTR-PI は、活性体である cefditoren (CDTR) の 2 位カルボン酸にピバロイルオキシメチル基(ピボキシル基)をエステル結合させ、経口での吸収性を高めたエステル型プロドラッグの経口セフェム系抗生物質である<sup>2)</sup>。

CDTR が *in vitro* において、グラム陽性菌および陰性菌に対して強い抗菌力を示すことは、開発当時の論文によって多く報告されている<sup>5-10)</sup>。また、最近、小児呼吸器感染症の治療における CDTR-PI の治療成績と同時に感染症より分離された菌株に対する抗菌力が示されており、CDTR は比較抗菌薬よりも強い抗菌薬であることが報告されている<sup>16-19)</sup>。

今回、市販 1 年後および 3 年後の 2 回の調査における各種細菌に対する抗菌力推移を検討したので報告した。第 1 次および第 2 次調査した fastidious bacteria に対する CDTR の MIC<sub>80</sub> 値を比較検討したところ、*S. pneumoniae* を除いて、その他の被験菌の値は同等であったことから、市販後の感受性の低下はしていないと思われる。さらに、これらの値は、本剤の開発時に報告されている河原條ら<sup>9)</sup>の成績と同等であった。しかし、*S. pneumoniae* の第 2 次調査の MIC<sub>80</sub> 値は第 1 次調査の 4 倍を示していた。中村ら<sup>20)</sup>の報告によるとペニシリン耐性肺炎球菌 (PISP, PRSP) の分離率が 1990 年 24.0%, '91 年 29.0%, '92 年 36.2%, '93 年 55.8%, '94 年 58.6% および '95 年 59.3% と、年々増加傾向にある。CDTR の感受性の低下もこのことと関連していると思われる。これらの値は、開発時に河原條ら<sup>9)</sup>が報告している MIC<sub>80</sub> 値と比較しても上昇している傾向が伺われた。河原條らの被験菌は 1992 年以前の分離株であると

考えられるため、ペニシリン耐性菌の分離頻度が低いのであろうと考えられる。以上のように、今後もペニシリン耐性菌の増加が考えられるので、今回のような市販後調査は臨床の場で治療方針を決定する上で重要であろう。

小児呼吸器感染症、特に PISP および PRSP が起炎菌と考えられた症例に対する CDTR-PI の有効率の成績について、秋田ら<sup>16)</sup>19/36 (53%) および杉田らは、23/29 (79.3%)<sup>17)</sup> および 3 mg/kg, 5 mg/kg 投与でそれぞれ 80.0%, 83.3%<sup>18)</sup>であり、高い有効率を報告している。このことは、PISP および PRSP に対する CDTR の MIC<sub>80</sub> 値が 0.39 μg/ml でこれらを含んでいる呼吸器感染症に十分有効であることが示唆される。しかし、細菌学的効果によると、除菌率は感受性菌に比し低下することが報告されている。

グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する CDTR の第 1 次、第 2 次調査での MIC<sub>80</sub> 値は、*P. mirabilis*, *P. rettgeri* および *M. morganii* を除き、その他の被験菌においてほぼ同等であった。したがって、これらの被験菌の感受性は、市販後 3 年間の間に変動していないと考えられる。しかし、*P. mirabilis*, *P. rettgeri* および *M. morganii* では第 1 次調査に比べ、第 2 次調査の MIC<sub>80</sub> 値がそれぞれ 8, 4 および 8 倍上昇していた。河原條ら<sup>9)</sup>の成績と第 1 次調査の MIC<sub>80</sub> 値を比較すると *P. rettgeri* および *M. morganii* の MIC<sub>80</sub> 値は、上昇している傾向であった。一方、*S. marcescens* および *E. aerogenes* に対する第 2 次調査の MIC<sub>80</sub> は、第 1 次調査のそれらより 1/8-1/16 の低い値を示した。これら高い MIC の上昇あるいは低下の原因を明確にするためには、さらに多くの施設から多くの分離株を収集し、抗菌力を検討することおよび遺伝子解析等による基礎的なアプローチが必要であろう。

嫌気性菌に対する CDTR の 2 回の調査の MIC<sub>80</sub> 値は、変動がなく第 1 次調査の値と同等であった。被験菌数が少ないが *Bordetella pertussis* に対する MIC は

すべての株で同等であった。これら被験菌の CDTR に対する感受性の変動は、小さいものと考えられる。

呼吸器感染症の主要な菌種に対する CDTR の抗菌力については賀来, 嶋田によって詳細に報告されている<sup>22)</sup>。それらの成績によると, MSSA, *S. pyogenes*, PCG susceptible *S. pneumoniae*, PCG intermediate *S. pneumoniae*, *M. (B.) catarrhalis* および *H. influenzae* に対する CDTR の MIC<sub>90</sub> 値は, それぞれ 0.78 μg/ml, 0.013 μg/ml, 0.05 μg/ml, 0.39 μg/ml, 0.39 μg/ml および 0.025 μg/ml であった。今回第 2 次調査で得られたこれらの菌種に対するデータの MIC<sub>90</sub> 値を比較すると, すべてのデータにおいて同等であった。なお, 第 2 次調査の肺炎球菌の MIC<sub>90</sub> 値は, PSSP, PISP および PRSP をまとめて集計したものであるが, 賀来, 嶋田のデータと同等であった。このことは, 第 2 次調査の肺炎球菌が PISP, PRSP 株を多く含んでいるものと考えられる。

呼吸器系は, 常に直接外気にさらされているため, 数多くの微生物が呼吸器感染症の起炎菌となることが知られている。しかし, 呼吸器系から分離された微生物が direct pathogen であるか indirect pathogen であるかあくまでも相対的なことであると考えられている。臨床材料から分離される細菌も単一菌種でなく, 複数菌の検出も少なくない。したがって, その治療のためには, CDTR のような強い抗菌力と広域のスペクトルを示し, さらにバランスの良い抗菌薬による療法の重要であると考えられる。

#### 文 献

- 財団法人日本公定書協会編: SBR の目指すもの—市販後調査の充実—。株式会社ミクス 1995
- Sakagami K, Atsumi K, Tamura A, et al.: Synthesis and oral activity of ME 1207, a new orally active cephalosporin. *J. Antibiotics*, 43, 1047~1050, 1990
- 松元 隆, 岡本淳一, 斎藤光一, 他: 新経口セフェム剤, ME 1207 の実験動物における体内動態。 *Chemotherapy*, 40 (S-2), 120~130, 1992
- 吉光寺敏泰, 渡辺孝治, 石澤孝之, 他: 新規経口セフェム系抗生物質のバイオアベイラビリティに対する製剤添加物および胃内酸度の影響。 *薬剤学*, 52: 120~127, 1992
- 田村 淳, 岡本了一, 三橋 進: 新経口セフェム ME 1207 の抗菌力及び β-ラクタマーゼ安定性について。 *Chemotherapy* 40 (S-2): 1~6, 1992
- 五島瑛智子, 宮崎葉子, 宮崎修一, 他: 新経口セフェム剤 ME 1207 に関する細菌学的研究。 *Chemotherapy* 40 (S-2): 16~29, 1992
- 渡辺邦友, 武藤吉徳, 板東香お里, 他: 新経口 cephem 系抗生物質 ME 1207 の嫌気性菌に対する抗菌作用。 *Chemotherapy* 40 (S-2): 30~36, 1992
- 西野武志, 高田利彦, 大槻雅子, 他: ME 1207 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用。 *Chemotherapy* 40 (S-2): 37~49, 1992
- 河原條勝己, 宮田愛子, 柿沼和代, 他: 新経口セフェム剤 ME 1207 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。 *Chemotherapy* 40 (S-2): 51~58, 1992
- 田村 淳, 原 哲郎, 宮田愛子, 他: ME 1207 の呼吸器感染症主要起炎菌に対する抗菌力, 殺菌力及びペニシリン結合蛋白質への結合親和性。 *Chemotherapy* 40 (S-2): 59~64, 1992
- Spangler S K, Jacobs M R, Appelbaum P C: Time-kill studies on susceptibility of nine penicillin-susceptible and resistant pneumococci to cefditoren compared with nine other β-lactams. *J. Antimicrob. Chemother.* 39: 141~148, 1997
- 第 39 回日本化学療法学会: 新薬シンポジウム (II) ME 1207, 1991
- 柴 孝也, 嶋田甚五郎, 斎藤 篤, 他: 慢性気管支炎に対する ME 1207 の用量検討試験。 *Chemotherapy* 40: 459~478, 1992
- 柴 孝也, 前沢浩美, 吉田正樹, 他: 細菌性肺炎に対する cefditoren pivoxil と ceftoram pivoxil の薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 40: 1472~1498, 1992
- 柴 孝也, 前沢浩美, 吉田正樹, 他: 慢性気道感染症に対する cefditoren pivoxil と ceftoram pivoxil の薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 40: 459~478, 1992
- 秋田博伸, 加藤達夫, 五島敏郎, 他: 小児呼吸器感染症に対する cefditoren pivoxil (メイアクト®) 小児用顆粒の臨床的検討。 *小児科診療* 60: 1043~1049, 1997
- 杉田麟也, 出口浩一, 木村 繁, 他: PC 低感受性肺炎球菌による小児急性中耳炎に対する cefditoren pivoxil 粒剤の臨床効果と細菌学的検討。 *Jpn J Antibio*: 49: 386~397, 1996
- 杉田麟也, 出口浩一, 藤巻 豊, 他: 小児副鼻腔炎に対する cefditoren pivoxil 顆粒の臨床効果と細菌学的検討。 *Jpn J Antibiot* 50: 727~737, 1997
- 関 秀俊, 金田 尚, 布上孝志, 他: 小児呼吸器感染症におけるペニシリン耐性肺炎球菌の検出と cefditoren pivoxil (メイアクト) の有用性の検討。 *小児科臨床* 51: 475~483, 1998
- 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: 76~79, 1981
- 中村 明: 小児科臨床より分離された *Streptococcus pneumoniae* のペニシリン耐性および多剤耐性化状況。 *感染症学雑誌* 71: 421~429, 1997
- 賀来満夫, 嶋田甚五郎: 経口用 β-ラクタム薬の呼吸器感染症由来の主要起炎菌に対する抗菌力およびブレイクポイント MIC の観点からみた有用性の比較検討。 *基礎と臨床* 31: 145~158, 1997

## Surveillance on the sensitivity of various clinical isolates to cefditoren

Mitsuhiro Yokozawa<sup>1)</sup>, Hiroyuki Ikeno<sup>2)</sup> and Kazumitsu Sano<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Laboratory Dept., Tokyo Kyosai Hospital, Government Official Mutual Aid Association,  
2-3-8, Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup>Central Laboratory, Dai-ni Hospital, Nippon Medical School  
(currently at Tama-Nagayama Hospital, Nippon Medical School)

<sup>3)</sup>Laboratory Room, Surugadai Hospital, Nihon University School of Medicine

The change in the sensitivity of clinical isolates to cefditoren (CDTR) was investigated by collecting samples in two surveys. In the first survey, 23 species including 805 strains which were isolated from clinical materials during the 3 month period from April to June 1995 were collected for measurement as test strains. Furthermore, 24 species including 803 strains collected during the one year period from July 1996 to June 1997, were used as the test strains in the second survey. The MIC distribution of CDTR in each test strain that was isolated at the time of the second survey demonstrated a tendency similar to that observed in the test strains isolated for the first survey. However, the MIC<sub>50</sub> values in *Streptococcus pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri* and *Morganella morganii* were 4 to 8 times higher in the second survey, compared to the first survey. Of the strains collected during the second survey, CDTR demonstrated strong antibiotic action against 5 major species which cause respiratory infections (methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*). Furthermore, CDTR inhibited the growth of all the strains of *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* and *M. catarrhalis* at MICs of 0.05, 0.1, 0.39, 0.78 and 0.78 µg/ml respectively. The above results coincide with those reported by each medical institution during the development stage of this drug.