臨床分離株のcefditorenに対する感受性サーベイランス

佐野　和三[1]・池野　廣幸[2]・横澤　光博[3]

[1]駿河台日本大学病院臨床検査部*

[2]日本医科大学付属多摩永山病院中央検査室

[3]前 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

（平成11年12月14日受付・平成12年4月4日受理）

Cefditoren（CDTR）に対する各種臨床分離株の感受性推移を3次にわたる収集期間で検討した。被験菌は第1次調査として，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，第2次調査として1996年7月より1997年6月までの1年間に分離された23菌種769株を，第3次調査として1998年7月より1999年6月までの1年間に分離された22菌種821株をそれぞれ収集した。第2次，3次調査時に収集した各種の被験菌の感受性は，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，*Streptococcus pneumoniae* の感受性は第2次調査時に収集した菌が低い傾向にあった。*Haemophilus influenzae* に対する抗菌力は各抗菌薬とも，3回を通じて大きな変動はなく，MIC_{90}でCDTRの0.025–0.05 μg/mLがもっとも優れていた。しかし，第3次調査では0.20 μg/mLのMIC値を示す菌が1株分離された。腸内細菌科の菌種に対する各抗菌薬の抗菌力は第1次，2次，3次の調査でほぼ同様で良好であったが，第3次調査時には*Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae* でcefixime（CFIX）を除く他の抗菌薬に対して25 μg/mL以上のMIC値を示す株が数株ずつ分離された。嫌気性菌の各抗菌薬に対する感受性に変動は見られなかった。以上，3次にわたる調査において収集した各種菌株に対する経口β–ラクタム薬の抗菌力に大きな変動は認められなかった。CDTRはグラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを有し優れた抗菌力を示し，各菌種に対する発売後の感受性の低下は少なかった。特に呼吸器感染症起因菌に対してCDTRは強い抗菌力とバランスのよい抗菌力を示した。

Key words: cefditoren，セフェム系薬，感受性

抗菌薬の進歩・発展は著しく，多くの抗菌薬が医療の現場で使用され，感染症の治療に大きく貢献している。しかし，使用量の増加などによる耐性菌の出現，増加も危惧されるところである。たとえばグラム陽性菌のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌およびペニシリン耐性肺炎球菌の出現であり，グラム陰性菌での各種β–ラクタマーゼ，特に近年その伝播が危惧されている基質の範囲の広がったextended–spectrum β–lactamases（ESBLs）産生菌の出現などである[1]。抗菌薬を長く使用するためには，臨床の場での適正使用が重要である。このためには，常に臨床より分離される菌の抗菌薬に対する感受性の変化を調査し，耐性化の状況を把握することが重要である。

Cefditoren pivoxil（販売名: メイアクト®）は1994年6月に明治製菓（株）より発売された経口セフェム薬である[2]。これまでに小児呼吸器感染症をはじめ多くの感染症治療に使用され，優れた治療成績と高い安全性が報告されている[3~6]。

今回，われわれは，メイアクト®発売後1995年4月より6月までの3か月間，1996年7月より1997年6月までの1年間，および1998年7月より1999年6月までの1年間の3期に各種臨床由来の被験菌を収集，cefditoren pivoxilの活性本体であるcefditoren（CDTR）および各種経口β–ラクタム薬の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

1995年4月から6月までの3か月間に臨床材料より収集した23菌種805株（第1次），1996年7月から1997年6月までの1年間に収集した23菌種769株（第2次）と1998年7月から1999年6月までに収集した22菌種821株（第3次）を被験菌とした。

2. 使用抗菌薬

検討した抗菌薬は，cefaclor（CCL，塩野義製薬），cefditoren（CDTR，明治製菓），cefdinirおよびcefixime（CFDNおよびCFIX，藤沢薬品），cefteram（CFTM，富山化学），cefpodoxime（CPDX，三共）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

*東京都千代田区神田駿河台1–8–13

じて行った[7]。

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) を，*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および *Bordetella pertussis* には Bordet–Gengou (Difco) 培地を使用し，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 35℃ で一夜培養した。培養した菌液は，それぞれの液体培地で 10^6CFU/mL の菌浮遊液を調整した。被験菌の MIC は，2 倍希釈系列の抗菌薬を含むそれぞれの寒天培地 (*Streptococcus* 属および *M.* (*B.*) *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，*B. pertussis* は 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 5 μL 接種して，35℃ 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，35℃ 20 時間培養した。

II. 結　　果

1. 第 1 次収集株の各抗菌薬に対する感受性の比較

1) グラム陽性菌

グラム陽性菌に対する各抗菌薬の MICrange，MIC_{50} 値および MIC_{90} 値を Table 1 に示した。Methicillin–susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 60 株，*Streptococcus pyogenes* 51 株および *Streptoccoccus agalactiae* 47 株に対する抗菌力は MIC_{90} 比較では CFDN がもっとも優れ (MIC_{90}: 0.0125–0.39 μg/mL)，次いで CDTR (MIC_{90}: 0.0125–0.78 μg/mL) であった。coagulase–negative Staphylococci (CNS) に対しては MIC_{90} で CCL の 25 μg/mL がもっとも良好であり，その他の抗菌薬は 50–>100 μg/mL と抗菌力は低かった。*Streptococcus pneumoniae* 40 株に対する MIC_{90} 比較では CDTR が 0.10 μg/mL ともっとも優れ，次いで CFTM，CFDN と CPDX，CFIX と CCL の順であった。

Table 1. Antibacterial activities against gram–positive organisms (1 st survey)

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μg/mL)		
		range	50%	90%
Methicillin–susceptible *Staphylococcus aureus* (60)	cefaclor	0.78–12.5	1.56	1.56
	cefditoren	0.39–1.56	0.78	0.78
	cefdinir	0.20–0.78	0.39	0.39
	cefixime	6.25–25	12.5	12.5
	cefteram	1.56–6.25	3.13	3.13
	cefpodoxime	0.78–6.25	3.13	3.13
Coagulase–negative Staphylococci (60)	cefaclor	0.39–100	3.13	25
	cefditoren	0.10–100	1.56	50
	cefdinir	≦0.006–>100	1.56	>100
	cefixime	1.56–>100	25	>100
	cefteram	0.39–>100	6.25	>100
	cefpodoxime	0.39–>100	6.25	>100
Streptococcus pyogenes (51)	cefaclor	0.05–1.56	0.10	0.10
	cefditoren	≦0.006–0.10	0.006	0.0125
	cefdinir	≦0.006–0.39	0.0125	0.0125
	cefixime	0.05–6.25	0.10	0.10
	cefteram	≦0.006–0.39	0.006	0.006
	cefpodoxime	≦0.006–0.39	0.0125	0.025
Streptococcus pneumoniae (40)	cefaclor	0.20–50	0.39	1.56
	cefditoren	≦0.006–0.78	0.05	0.10
	cefdinir	0.05–6.25	0.10	0.39
	cefixime	0.10–12.5	0.39	1.56
	cefteram	≦0.006–0.78	0.05	0.20
	cefpodoxime	0.0125–3.13	0.10	0.39
Streptococcus agalactiae (47)	cefaclor	0.39–25	0.78	0.78
	cefditoren	0.025–1.56	0.025	0.05
	cefdinir	0.025–6.25	0.025	0.05
	cefixime	0.20–50	0.39	0.39
	cefteram	0.025–1.56	0.025	0.05
	cefpodoxime	0.025–3.13	0.05	0.05

2) 腸内細菌科

腸内細菌科の菌種に対する各抗菌薬の成績をTable 2に示した。*Escherichia coli* 65株に対するMIC_{90}はCCLの3.13 μg/mLを除きすべて0.39–0.78 μg/mLであった。*Klebsiella pneumoniae* 53株および*Klebsiella oxytoca* 36株に対するMIC_{90}比較ではCFIXが両菌種とも0.20 μg/mLともっとも優れ，次いでCFDN（MIC_{90}: 0.39, 1.56 μg/mL），CDTR（0.78, 1.56 μg/mL）であった。*K. pneumoniae*ではCFIXを除く抗菌薬に12.5–100 μg/mLの高いMIC値を示す株が2株分離された。*K. oxytoca*にはCCLに対して＞100 μg/mLのMIC値を示す株が3株分離され，これらの菌株は他の抗菌薬に対しても感受性が低かった。*Proteus mirabilis* 24株に対するMIC_{90}はCFIXが≦0.025 μg/mLともっとも優れ，CFTM, CDTR, CFDNおよびCPDXは0.05–0.10 μg/mL，CCLは1.56 μg/mLであった。*Proteus vulgaris* 24株に対しCFIX，CDTR，CFTMでMIC_{90}はそれぞれ0.10，1.56，3.13 μg/mLであった。しかし，CCLの抗菌力はMIC_{90}が＞100 μg/mLと弱いものであった。*Providencia rettgeri* 11株に対する抗菌力はCFIXがもっとも強くMIC_{90}が0.78 μg/mLであった。一方，CCLはMIC_{90}が＞100 μg/mLと弱いものであった。

Morganella morganii 34株に対するMIC_{90}はCDTRが6.25 μg/mL，CFTMが12.5 μg/mLと低い値で，他の抗菌薬は50–＞100 μg/mLであった。*Serratia marcescens* 43株に対するMIC_{90}ではCFIXが12.5 μg/mL，CDTRが25 μg/mLであったが，検討したいずれの抗菌薬に対しても感受性分布域は広く分布していた。*Citrobacter freundii* 36株に対する抗菌力はMIC_{90}ではいずれの抗菌薬も＞100 μg/mLであったが，MIC値は2峰性を示した。*M. morganii, S. marcescens, C. freundii*はMIC_{50}とMIC_{90}の値が大きく異なり菌株により感受性の相違があることが認められた。*Citrobacter diversus* 16株に対するMIC_{90}はいずれの抗菌薬もMIC_{90}が0.20–1.56 μg/mLであり，CFIXを除く抗菌薬に6.25 μg/mLのMIC値を示す株が1株認められた。*Enterobacter cloacae* 49株，*Enterobacter aerogenes* 33株に対する各抗菌薬のMIC_{90}は25–100 μg/mL以上であり，MICが広く分布していた。

3) *Haemophilus influenzae*, *Moraxella*（*Branhamella*）*catarrhalis*

H. influenzae 48株に対するMIC_{90}比較ではCFTM, CDTRがそれぞれ0.025，0.05 μg/mLで優れていた。次いでCFIXとCPDX，CFDN，CCLの順であった（Table 3）。なかでもCDTR，CFTMは0.10 μg/mLですべての菌株の発育を抑え，強い抗菌力を示した。*M.*（*B.*）*catarrhalis* 20株に対する各抗菌薬のMIC_{90}はCCLの6.25 μg/mLを除いて≦0.78 μg/mLであった。CDTR, CFDN, CFIXは0.39 μg/mLですべての菌株の発育を抑えた。

4) 嫌気性菌

嫌気性菌は*Bacteroides* spp. 31株，*Propionibacterium acnes* 4株および*Peptostreptococcus* spp. 17株について検討し，その結果をTable 4に示した。*Bacteroides* spp.の感受性はどの抗菌薬に対しても低く，MIC_{90}はすべて＞100 μg/mLであった。*P. acnes*に対する抗菌力はCCLを除き0.39 μg/mL以下であった。*Peptostreptococcus* spp.に対する抗菌力はMIC_{90}でCFDNの3.13 μg/mLがもっとも低い値であった。

5) *Bordetella pertussis*

*B. pertussis*は3株分離された。CDTR，CFDN，CFIX，CPDXは3株ともそれぞれ0.39，25，6.25，12.5 μg/mLでありCDTRがもっとも優れていた。

2. 第2次収集株の各抗菌薬に対する感受性の比較

1) グラム陽性菌

グラム陽性菌に対する各抗菌薬のMICrange，MIC_{50}値およびMIC_{90}値をTable 5に示した。MSSA 59株に対するMIC_{90}ではCFIXが12.5 μg/mLであるほかは0.39–3.13 μg/mLであった。CNS 52株に対してはいずれの抗菌薬もMIC_{90}が50 μg/mL以上であった。*S. pyogenes* 35株および*S. agalactiae* 30株のMIC_{90}はCDTRを含め検討抗菌薬すべてが0.78 μg/mL以下であった。*S. pneumoniae* 57株に対するMIC_{90}の比較ではCDTRが0.39 μg/mLともっとも優れ，次いでCFTM，CPDX，CFDN，CFIXの順であった。CCLのMIC_{50}は0.78 μg/mLであったが，MIC_{90}は100 μg/mLであり，感受性の低い株が認められた。

2) 腸内細菌科

腸内細菌科の菌種に対する各抗菌薬の成績をTable 6に示した。*E. coli* 60株に対するMIC_{90}はCCLの12.5 μg/mLを除きすべて0.39–0.78 μg/mLであった。*K. pneumoniae* 57株および*K. oxytoca* 30株に対するMIC_{90}比較ではCFIXが0.10，0.20 μg/mLでもっとも優れ，次いでCFDN, CFTMおよびCPDX（MIC_{90}値: 0.20, 1.56 μg/mL），CDTR（0.39, 1.56 μg/mL），CCL（0.78, 25 μg/mL）の順であった。*K. pneumoniae*のなかにCCLに50 μg/mL，その他の抗菌薬に12.5 μg/mL以上のMIC値を示す株が1株分離された。*K. oxytoca*ではCCLに対して≧100 μg/mLのMIC値を示す株が3株検出され，これらの菌株は他の抗菌薬に対しても比較的感受性が低かった。*P. mirabilis* 26株に対するMIC_{90}はCFIXの0.20 μg/mLがもっとも優れ，その他の抗菌薬は≧25 μg/mLと高く，MICが広く分布していた。*P. vulgaris* 23株に対するMIC_{90}はCFIX, CDTRでそれぞれ0.10，1.56 μg/mLであったが，その他は12.5 μg/mL以上であった。CCLの抗菌力はMIC_{90}が＞100 μg/mLと他に比較し弱いものであった。*P. rettgeri* 9株および*M. morganii* 31株に対する抗菌力

Table 2. Antibacterial activities against family Enterobacteriacoae (1 st survey)

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μg/mL)		
		range	50%	90%
Escherichia coli (65)	cefaclor	0.10–50	0.78	3.13
	cefditoren	≦0.025–3.13	0.39	0.78
	cefdinir	≦0.025–12.5	0.20	0.39
	cefixime	≦0.025–25	0.20	0.78
	cefteram	≦0.025–3.13	0.39	0.78
	cefpodoxime	≦0.025–12.5	0.39	0.78
Klebsiella pneumoniae (53)	cefaclor	0.39–100	0.78	0.78
	cefditoren	≦0.025–12.5	0.20	0.78
	cefdinir	0.05–50	0.10	0.39
	cefixime	≦0.025–0.78	≦0.025	0.20
	cefteram	≦0.025–25	0.20	0.39
	cefpodoxime	0.05–50	0.10	0.39
Klebsiella oxytoca (36)	cefaclor	0.39–>100	0.78	100
	cefditoren	0.05–6.25	0.10	1.56
	cefdinir	0.05–6.25	0.10	1.56
	cefixime	≦0.025–0.78	≦0.025	0.20
	cefteram	0.05–12.5	0.10	3.13
	cefpodoxime	0.05–12.5	0.10	3.13
Proteus mirabilis (24)	cefaclor	0.39–>100	0.78	1.56
	cefditoren	0.05–50	0.10	0.10
	cefdinir	0.05–25	0.05	0.10
	cefixime	≦0.025–0.20	≦0.025	≦0.025
	cefteram	≦0.025–100	≦0.025	0.05
	cefpodoxime	≦0.025–50	0.05	0.10
Proteus vulgaris (24)	cefaclor	12.5–>100	>100	>100
	cefditoren	0.05–6.25	0.10	1.56
	cefdinir	0.10–50	3.13	12.5
	cefixime	≦0.025–0.20	≦0.025	0.10
	cefteram	≦0.025–6.25	0.05	3.13
	cefpodoxime	0.05–12.5	0.10	6.25
Providencia rettgeri (11)	cefaclor	0.39–>100	50	>100
	cefditoren	0.05–6.25	0.78	6.25
	cefdinir	≦0.025–25	0.20	3.13
	cefixime	≦0.025–6.25	0.05	0.78
	cefteram	≦0.025–25	0.39	6.25
	cefpodoxime	≦0.025–6.25	0.20	3.13
Morganella morganii (34)	cefaclor	50–>100	>100	>100
	cefditoren	0.10–12.5	0.20	6.25
	cefdinir	3.13–50	6.25	50
	cefixime	0.10–>100	0.78	50
	cefteram	0.05–25	0.10	12.5
	cefpodoxime	0.20–100	3.13	100
Serratia marcescens (43)	cefaclor	12.5–>100	>100	>100
	cefditoren	0.78–>100	3.13	25
	cefdinir	0.78–>100	12.5	>100
	cefixime	0.10–>100	0.78	12.5
	cefteram	0.78–>100	3.13	50
	cefpodoxime	0.39–>100	3.13	50
Citrobactar freundii (36)	cefaclor	0.78–>100	25	>100
	cefditoren	0.39–>100	0.78	>100
	cefdinir	0.20–>100	0.78	>100
	cefixime	0.20–>100	1.56	>100
	cefteram	0.20–>100	0.78	>100
	cefpodoxime	0.39–>100	3.13	>100
Citrobacter diversus (16)	cefaclor	0.39–6.25	0.39	1.56
	cefditoren	0.20–6.25	0.39	1.56
	cefdinir	0.10–6.25	0.10	0.78
	cefixime	≦0.025–1.56	≦0.025	0.20
	cefteram	0.20–6.25	0.20	1.56
	cefpodoxime	0.20–6.25	0.20	1.56
Enterobacter cloacae (49)	cefaclor	0.78–>100	>100	>100
	cefditoren	0.10–>100	1.56	>100
	cefdinir	0.20–>100	100	>100
	cefixime	0.10–>100	12.5	>100
	cefteram	0.10–>100	3.13	>100
	cefpodoxime	0.20–>100	25	>100
Enterobacter aerogenes (33)	cefaclor	6.25–>100	50	>100
	cefditoren	0.20–50	0.78	25
	cefdinir	0.20–>100	1.56	>100
	cefixime	0.10–>100	0.78	>100
	cefteram	0.20–100	0.39	50
	cefpodoxime	0.20–>100	0.78	>100

Table 3. Antibacterial activities against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* (1 st survey)

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μg/mL)		
		range	50%	90%
Haemophilus influenzae (48)	cefaclor	0.78–25	3.13	12.5
	cefditoren	0.006–0.10	0.0125	0.05
	cefdinir	0.20–1.56	0.39	0.78
	cefixime	0.0125–0.20	0.025	0.20
	cefteram	0.006–0.10	0.0125	0.025
	cefpodoxime	0.025–0.39	0.05	0.20
Moraxella (*Branhamella*) *catarrhalis* (20)	cefaclor	0.20–6.25	0.78	6.25
	cefditoren	≦0.003–0.39	0.10	0.39
	cefdinir	0.10–0.39	0.10	0.20
	cefixime	≦0.003–0.39	0.20	0.20
	cefteram	≦0.003–3.13	0.78	0.78
	cefpodoxime	0.10–1.56	0.39	0.78

Table 4. Antibacterial activities against anaerobes (1 st survey)

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μg/mL)		
		range	50%	90%
Bacteroides spp. (31)	cefaclor	25–>100	>100	>100
	cefditoren	0.78–>100	6.25	>100
	cefdinir	0.78–>100	25	>100
	cefixime	0.78–>100	25	>100
	cefteram	3.13–>100	25	>100
	cefpodoxime	1.56–>100	25	>100
Propionibacterium acnes (4)	cefaclor	3.13		
	cefditoren	0.05–0.20		
	cefdinir	≦0.025–0.10		
	cefixime	0.10–0.39		
	cefteram	0.05–0.20		
	cefpodoxime	0.05–0.39		
Peptostreptococcus spp. (17)	cefaclor	0.10–25	3.13	25
	cefditoren	≦0.025–12.5	0.39	6.25
	cefdinir	0.05–3.13	0.20	3.13
	cefixime	0.39–>100	6.25	>100
	cefteram	0.05–12.5	0.39	6.25
	cefpodoxime	0.10–25	1.56	12.5

はMIC_{90}がすべての抗菌薬で25 μg/mLであった。*S. marcescens* 33株に対するMIC_{90}はCDTR, CFIXが12.5 μg/mL, その他は25 μg/mL以上でMICが広く分布していた。*C. freundii* 29株に対する抗菌力はどの抗菌薬も感受性領域が広く分布し, MIC_{90}で比較するとすべて>100 μg/mLであった。一方, *C. diversus* 16株に対する抗菌力はMIC_{90}が0.20–3.13 μg/mLであり, どの抗菌薬も*C. freundii*より強かった。*E. cloacae* 33株, *E. aerogenes* 31株に対する各抗菌薬のMIC_{90}は6.25 μg/mL以上であり, MICrangeが広く分布していた。

3) *H. influenzae*, *M.* (*B.*) *catarrhalis*

H. influenzae 51株に対するMIC_{90}はCDTRが0.025 μg/mLともっとも優れ, 次いでCFTM, CFIX, CPDX, CFDN, CCLであった(Table 7)。CDTRは0.05 μg/mLですべての菌株の発育を抑え, もっとも強い抗菌力を示した。*M.* (*B.*) *catarrhalis* 52株に対する各抗菌薬の抗菌力はCCLを除いてMIC_{90}は≦1.56 μg/mLであった。

4) 嫌気性菌

嫌気性菌は*Bacteroides* spp. 24株, *P. acnes* 17株および*Peptostreptococcus* spp. 13株について検討し, その結果をTable 8に示した。*Bacteroides* spp.のMIC_{90}はすべての抗菌薬で>100 μg/mLであった。しかし, MIC_{50}で比較するとCDTRが3.13 μg/mLともっとも優れていた。*P. acnes*に対する抗菌力はいずれの抗菌薬も優れていた。*Peptostreptococcus* spp.に対する抗菌力はMIC_{90}でCFDN, CFTMが1.56, 3.13 μg/mLであったが, その他の抗菌薬のMIC値は高いものであった。

Table 5. Antibacterial activities against gram-positive organisms (2 nd survey)

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μg/mL)		
		range	50%	90%
Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (59)	cefaclor	0.78–6.25	1.56	1.56
	cefditoren	0.39–0.78	0.39	0.78
	cefdinir	0.20–0.39	0.39	0.39
	cefixime	6.25–25	12.5	12.5
	cefteram	1.56–6.25	3.13	3.13
	cefpodoxime	1.56–3.13	1.56	3.13
Coagulase-negative Staphylococci (52)	cefaclor	≦0.006–100	3.13	50
	cefditoren	0.10–100	1.56	50
	cefdinir	≦0.006–>100	1.56	>100
	cefixime	1.56–>100	25	>100
	cefteram	0.39–>100	6.25	>100
	cefpodoxime	0.39–>100	3.13	>100
Streptococcus pyogenes (35)	cefaclor	0.10–0.78	0.10	0.20
	cefditoren	≦0.006–0.10	0.006	0.0125
	cefdinir	≦0.006–0.20	0.006	0.0125
	cefixime	0.05–1.56	0.10	0.10
	cefteram	≦0.006–0.10	0.006	0.006
	cefpodoxime	0.0125–0.20	0.0125	0.0125
Streptococcus pneumoniae (57)	cefaclor	0.20–100	0.78	100
	cefditoren	≦0.006–0.39	0.10	0.39
	cefdinir	0.025–6.25	0.20	6.25
	cefixime	0.10–25	1.56	12.5
	cefteram	≦0.006–0.78	0.20	0.78
	cefpodoxime	0.0125–3.13	0.20	1.56
Streptococcus agalactias (30)	cefaclor	0.39–3.13	0.78	0.78
	cefditoren	0.0125–0.05	0.025	0.025
	cefdinir	0.025–0.10	0.025	0.05
	cefixime	0.20–1.56	0.39	0.39
	cefteram	0.0125–0.10	0.025	0.025
	cefpodoxime	0.025–0.10	0.05	0.05

5) *Bordetella pertussis*

今回分離された*B. pertussis* は1株のみであり，MICはCDTRが0.39 μg/mLでありもっとも優れていた。

3. 第3次収集株の各抗菌薬に対する感受性の比較

1) グラム陽性菌

グラム陽性菌に対する各抗菌薬のMICrange，MIC_{50}値およびMIC_{90}値をTable 9に示した。MSSA 71株に対するMIC_{90}ではCFIXが25 μg/mLであるほかは0.39–3.13 μg/mLと優れた抗菌力を示した。CNS 57株に対するMIC_{90}はすべての抗菌薬で≧50 μg/mLであり，MICが広く分布していた。*S. pyogenes* 47株および*S. agalactiae* 49株に対してMIC_{90}比較ではCFTMが0.006，0.025 μg/mL，CDTRが0.0125，0.025 μg/mLと優れ，次いでCFDNとCPDX，CFIX，CCLであった。*S. pneumoniae* 52株に対するMIC_{90}の比較ではCDTR，CFTMが0.10 μg/mLともっとも優れ，次いでCFDN，CPDX，CFIX，CCLの順であった。特にCDTRは0.20 μg/mLですべての菌株の発育を抑制した。CFTMのそれは0.78 μg/mLであった。

2) 腸内細菌科

腸内細菌科の菌種に対する各抗菌薬の成績をTable 10に示した。*E. coli* 69株に対する抗菌力はMIC_{90}ではCFTMが0.78 μg/mLと優れ，次いでCDTRの1.56 μg/mLであった。各抗菌薬に6.25 μg/mL以上の菌株が数株存在した。*K. pneumoniae* 64株，*K. oxytoca* 29株に対する抗菌力はCCLを除きMIC_{90}が≦0.39 μg/mLであった。*K. pneumoniae* ではすべての抗菌薬に25 μg/mL以上のMIC値を示す菌株が4株存在した。*K. oxytoca* ではCCLに対して100 μg/mL以上のMIC値を示す株が2株検出され，これらの菌株は他の抗菌薬に対しても感受性が低かった。*P. mirabilis* 23株に対する抗菌力はMIC_{90}でCFIXが≦0.025 μg/mLでもっとも強くその他は0.10–1.56 μg/mLであった。*P. vulgaris* 20株に対するMIC_{90}はCFIX，CFTM，CDTR，CPDXで0.05–0.78 μg/mLであったが，MICrangeは広いものであった。CCLの抗菌力は20株中16株のMICが>100 μg/mLと弱いものであった。*P. rettgeri* 8株に対する抗菌力はMIC_{90}で検討するとすべての抗菌薬で≧25 μg/mLであったが，6株はCCLを除きMICが0.05 μg/mL以下であった。*M. morganii* 30株に対

Table 6. Antibacterial activities against family Enterobacteriaceae (2 nd survey)

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μg/mL)		
		range	50%	90%
Escherichia coli (60)	cefaclor	0.39–>100	0.78	12.5
	cefditoren	≦0.025–3.13	0.20	0.78
	cefdinir	0.05–12.5	0.20	0.39
	cefixime	≦0.025–50	0.20	0.39
	cefteram	≦0.025–3.13	0.20	0.39
	cefpodoxime	0.05–25	0.39	0.78
Klebsiella pneumoniae (57)	cefaclor	0.20–50	0.39	0.78
	cefditoren	≦0.025–50	0.20	0.39
	cefdinir	≦0.025–6.25	0.10	0.20
	cefixime	≦0.025–12.5	≦0.025	0.10
	cefteram	≦0.025–50	0.20	0.20
	cefpodoxime	≦0.025–25	0.10	0.20
Klebsiella oxytoca (30)	cefaclor	0.10–>100	0.78	25
	cefditoren	0.05–100	0.10	1.56
	cefdinir	≦0.025–>100	0.05	1.56
	cefixime	≦0.025–>100	≦0.025	0.20
	cefteram	≦0.025–50	0.10	1.56
	cefpodoxime	≦0.025–100	0.10	1.56
Proteus mirabilis (26)	cefaclor	0.39–>100	0.78	>100
	cefditoren	0.05–50	0.20	25
	cefdinir	0.05–50	0.10	25
	cefixime	≦0.025–0.39	≦0.025	0.20
	cefteram	≦0.025–>100	0.10	100
	cefpodoxime	≦0.025–50	0.10	50
Proteus vulgaris (23)	cefaclor	50–>100	>100	>100
	cefditoren	0.05–12.5	0.20	1.56
	cefdinir	1.56–50	6.25	12.5
	cefixime	≦0.025–0.39	≦0.025	0.10
	cefteram	≦0.025–50	0.20	12.5
	cefpodoxime	0.05–50	0.39	12.5
Providencia rettgeri (9)	cefaclor	0.20–>100	12.5	>100
	cefditoren	≦0.025–50	0.39	50
	cefdinir	≦0.025–100	0.05	100
	cefixime	≦0.025–25	≦0.025	25
	cefteram	≦0.025–100	0.10	100
	cefpodoxime	≦0.025–>100	0.05	>100
Morganella morganii (31)	cefaclor	1.56–>100	>100	>100
	cefditoren	0.05–50	0.39	25
	cefdinir	0.10–>100	25	100
	cefixime	0.10–>100	1.56	100
	cefteram	0.05–100	0.20	50
	cefpodoxime	0.10–>100	6.25	>100
Serratia marcescens (33)	cefaclor	50–>100	>100	>100
	cefditoren	0.39–>100	0.78	12.5
	cefdinir	0.78–>100	6.25	100
	cefixime	0.10–>100	0.39	12.5
	cefteram	0.10–>100	0.78	25
	cefpodoxime	0.30–>100	0.78	25
Citrobacter freundii (29)	cefaclor	1.56–>100	25	>100
	cefditoren	0.39–>100	0.78	>100
	cefdinir	0.20–100	0.78	100
	cefixime	0.39–>100	1.56	>100
	cefteram	0.39–>100	0.78	>100
	cefpodoxime	0.39–>100	3.13	>100
Citrobacter diversus (16)	cefaclor	0.39–6.25	0.78	1.56
	cefditoren	0.10–3.13	0.20	3.13
	cefdinir	0.10–12.5	0.10	1.56
	cefixime	≦0.025–0.39	0.05	0.20
	cefteram	0.10–12.5	0.20	3.13
	cefpodoxime	0.10–3.13	0.20	3.13
Enterobacter cloacae (33)	cefaclor	0.39–>100	>100	>100
	cefditoren	0.20–>100	0.78	100
	cefdinir	0.10–>100	6.25	>100
	cefixime	≦0.025–>100	1.56	>100
	cefteram	0.20–>100	0.78	>100
	cefpodoxime	0.10–>100	1.56	>100
Enterobacter aerogenes (31)	cefaclor	0.39–>100	100	>100
	cefditoren	0.10–25	0.78	6.25
	cefdinir	0.10–>100	1.56	100
	cefixime	0.05–>100	0.39	100
	cefteram	0.10–50	0.39	6.25
	cefpodoxime	0.20–>100	0.78	50

Table 7. Antibacterial activities against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* (2 nd survey)

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μg/mL)		
		range	50%	90%
Haemophilus influenzae (51)	cefaclor	0.39–25	1.56	12.5
	cefditoren	≦0.003–0.05	0.0125	0.025
	cefdinir	0.05–3.13	0.20	0.78
	cefixime	≦0.003–1.56	0.025	0.20
	cefteram	≦0.003–0.10	0.0125	0.05
	cefpodoxime	0.0125–0.78	0.05	0.20
Moraxella (*Branhamella*) *catarrhalis* (52)	cefaclor	0.39–12.5	1.56	6.25
	cefditoren	≦0.003–0.78	0.20	0.39
	cefdinir	0.05–0.78	0.20	0.20
	cefixime	≦0.003–0.39	0.20	0.20
	cefteram	0.10–1.56	0.78	1.56
	cefpodoxime	0.20–1.56	0.78	0.78

Table 8. Antibacterial activities against anaerobes (2 nd survey)

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μg/mL)		
		range	50%	90%
Bacteroides spp. (24)	cefaclor	50–>100	>100	>100
	cefditoren	0.78–>100	3.13	>100
	cefdinir	3.13–>100	12.5	>100
	cefixime	0.39–>100	25	>100
	cefteram	6.25–>100	12.5	>100
	cefpodoxime	6.25–>100	12.5	>100
Propionibacterium acnes (17)	cefaclor	0.39–3.13	0.78	3.13
	cefditoren	≦0.025–0.20	0.05	0.20
	cefdinir	≦0.025–0.20	≦0.025	0.10
	cefixime	≦0.025–3.13	0.10	0.78
	cefteram	≦0.025–0.39	0.10	0.39
	cefpodoxime	≦0.025–0.39	0.05	0.39
Peptostreptococcus spp. (13)	cefaclor	0.78–50	12.5	25
	cefditoren	0.05–6.25	0.39	6.25
	cefdinir	0.10–3.13	0.20	1.56
	cefixime	0.78–100	3.13	25
	cefteram	0.10–6.25	0.39	3.13
	cefpodoxime	0.39–12.5	1.56	12.5

する抗菌力は MIC_{90} でみるとCFTM, CDTR, CFIXがそれぞれ0.10, 0.20, 0.78 μg/mLであった。CFDN, CCLではそれぞれ25, >100 μg/mLと高い値であった。*S. marcescens* 30株, *C. freundii* 30株に対する MIC_{90} はすべての抗菌薬で12.5 μg/mL以上であった。*C. diversus* 14株に対する MIC_{90} はCFDNとCFIXで0.78 μg/mL, CDTRは1.56 μg/mL, CCL, CFTMおよびCPDXは3.13 μg/mLであった。CCLとCFIXにそれぞれ50, 12.5 μg/mLのMIC値を示す株が1株分離された。*E. cloacae* 30株, *E. aerogenes* 33株に対する各抗菌薬の MIC_{90} は25–>100 μg/mLと高い値であったが, MIC_{50} はCCLを除き0.39–1.56 μg/mLであり, MICは広く分布し, かつ2峰性であった。

3) *H. influenzae*, *M.* (*B.*) *catarrhalis*

H. influenzae 65株に対する MIC_{90} 比較ではCDTRが0.025 μg/mLともっとも優れ, 次いでCFTMが0.05 μg/mL, CFIXとCPDX 0.20 μg/mL, CFDN 0.78 μg/mL, CCL 12.5 μg/mLであった。CDTRは0.20 μg/mLですべての菌株の発育を抑え, 強い抗菌力を示した (Table 11)。*M.* (*B.*) *catarrhalis* 51株に対する MIC_{90} はCFDN, CFIXがそれぞれ0.10, 0.20 μg/mLで優れ, 次いでCDTRとCPDX, CFTM, CCLであった。

4) 嫌気性菌

嫌気性菌は*Bacteroides* spp. 26株, *P. acnes* 10株および*Peptostreptococcus* spp. 13株について検討し, その結果をTable 12に示した。*Bacteroides* spp. の MIC_{90} はすべての抗菌薬で>100 μg/mLであった。*P. acnes* に対する MIC_{90} はCCLを除き≦0.39 μg/mLであった。*Peptostreptococcus* spp. に対する抗菌力は MIC_{90} でCDTR, CFDN, CFTMが6.25 μg/mL, その

Table 9. Antibacterial activities against gram-positive organisms (3 rd survey)

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μg/mL)		
		range	50%	90%
Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (71)	cefaclor	0.39–25	1.56	3.13
	cefditoren	0.10–6.25	0.78	0.78
	cefdinir	0.025–0.78	0.39	0.39
	cefixime	1.56–100	12.5	25
	cefteram	0.39–25	3.13	3.13
	cefpodoxime	0.20–6.25	3.13	3.13
Coagulase-negative Staphylococci (57)	cefaclor	0.20–>100	3.13	50
	cefditoren	0.10–>100	0.78	100
	cefdinir	0.05–>100	1.56	>100
	cefixime	3.13–>100	25	>100
	cefteram	0.39–>100	6.25	>100
	cefpodoxime	0.39–>100	3.13	>100
Streptococcus pyogenes (47)	cefaclor	0.05–0.20	0.10	0.20
	cefditoren	≦0.006–0.0125	0.0125	0.0125
	cefdinir	≦0.006–0.0125	0.0125	0.0125
	cefixime	0.05–0.20	0.10	0.10
	cefteram	≦0.006	≦0.006	≦0.006
	cefpodoxime	≦0.006–0.025	0.0125	0.0125
Streptococcus pneumoniae (52)	cefaclor	0.05–50	0.39	1.56
	cefditoren	≦0.006–0.20	0.025	0.10
	cefdinir	0.025–3.13	0.05	0.20
	cefixime	0.05–12.5	0.20	0.78
	cefteram	≦0.006–0.78	0.025	0.10
	cefpodoxime	≦0.006–1.56	0.05	0.20
Streptococcus agalactiae (49)	cefaclor	0.39–1.56	0.78	1.56
	cefditoren	0.0125–0.05	0.025	0.025
	cefdinir	0.0125–0.05	0.025	0.05
	cefixime	0.10–0.39	0.20	0.39
	cefteram	≦0.006–0.025	0.0125	0.025
	cefpodoxime	0.0125–0.05	0.025	0.05

他は≧25 μg/mL であった。

5) *Bordetella pertussis*

第3次調査時には*B. pertussis* は分離できなかった。

4. 第1次，2次，3次調査時に収集した主要菌種のCDTRに対する感受性の比較

S. pneumoniae, *H. influenzae*, *M.* (*B.*) *catarrhalis* に対するCDTRの抗菌力の3回の測定結果の推移を累積分布図で示した。*S. pneumoniae* の感受性は第1次調査と第3次調査は MIC_{90} では0.10 μg/mL で同等であったが，第2次調査ではMIC分布のピークが0.05 μg/mL と0.39 μg/mL であり，第1次および第3次調査より MIC_{90} が4倍高い値を示した(Fig. 1 A)。*H. influenzae* の感受性は第1次および第2次調査の分離菌はすべて0.10 μg/mL で発育が抑制されていたが，第3次調査では0.20 μg/mL のMIC値を示す1株が分離された(Fig. 1 B)。*M.* (*B.*) *catarrhalis* の感受性はほとんど変化していなかった (Fig. 1 C)。その他の菌種ではMSSAのCDTRに対する感受性は MIC_{90} で比較するといずれも0.78 μg/mL であった。しかし，第3次調査の分離菌には3.13，6.25 μg/mL のMIC値の株が存在した。*E. coli* の感受性は MIC_{90} で第1次調査および第2次調査では0.78 μg/mL と変化が認められなかったが，第3次調査では1.56 μg/mL となっていた。第1次および第2次調査では3.13 μg/mL ですべての株の発育が抑制されたが，第3次調査では6.25，25 μg/mL のMIC値の株が各1株認められた。*K. pneumoniae* の感受性は MIC_{90} で比較すると第3次調査が0.20 μg/mL と低い値を示したが，第2次調査でわずかに1株のみであった25 μg/mL 以上のMICの株が，第3次調査では4株分離された。

III. 考 察

近年の抗菌薬耐性菌の出現に伴い，臨床での抗菌薬適正使用のために抗菌薬の選択，複数の抗菌薬の併用による相互作用の問題などが重要視され，有用な抗菌薬を長期間使用するためには市販後の有効性・安全性の調査が重要である。Cefditoren pivoxil (CDTR-PI，メイアクト®) は1994年に上市され，臨床で広く使用されている[4~6]。しかし，近年のペニシリン耐性肺炎球菌の増加やESBLs産生菌の出現など病原菌の耐性化も急速に進んでいる[8,9]。このような状況のもとに，今回cefditoren

Table 10. Antibacterial activities against family Enterobacteriaceae (3 rd survey)

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μg/mL)		
		range	50%	90%
Escherichia coli (69)	cefaclor	0.39–>100	0.78	25
	cefditoren	0.10–25	0.20	1.56
	cefdinir	0.10–>100	0.20	3.13
	cefixime	≦0.025–100	0.20	12.5
	cefteram	0.10–50	0.20	0.78
	cefpodoxime	0.10–100	0.39	6.25
Klebsiella pneumoniae (64)	cefaclor	0.20–>100	0.39	0.78
	cefditoren	≦0.025–50	0.20	0.20
	cefdinir	≦0.025–>100	0.10	0.20
	cefixime	≦0.025–>100	≦0.025	0.05
	cefteram	≦0.025–100	0.10	0.20
	cefpodoxime	≦0.025–100	0.10	0.20
Klebsiella oxytoca (29)	cefaclor	0.39–>100	0.39	3.13
	cefditoren	≦0.025–12.5	0.10	0.39
	cefdinir	≦0.025–50	0.05	0.20
	cefixime	≦0.025–1.56	≦0.025	0.10
	cefteram	≦0.025–25	0.10	0.39
	cefpodoxime	≦0.025–50	0.05	0.20
Proteus mirabilis (23)	cefaclor	0.78–1.56	1.56	1.56
	cefditoren	0.05–0.39	0.20	0.39
	cefdinir	0.05–0.20	0.10	0.10
	cefixime	≦0.025	≦0.025	≦0.025
	cefteram	≦0.025–0.39	0.05	0.39
	cefpodoxime	0.05–0.39	0.10	0.20
Proteus vulgaris (20)	cefaclor	6.25–>100	>100	>100
	cefditoren	0.10–3.13	0.39	0.78
	cefdinir	0.10–25	3.13	12.5
	cefixime	≦0.025–0.39	≦0.025	0.05
	cefteram	0.05–6.25	0.20	0.20
	cefpodoxime	0.10–6.25	0.20	0.78
Providencia rettgeri (8)	cefaclor	0.20–>100	6.25	>100
	cefditoren	0.05–50	0.05	50
	cefdinir	≦0.025–100	≦0.025	100
	cefixime	≦0.025–25	≦0.025	25
	cefteram	≦0.025–100	≦0.025	100
	cefpodoxime	≦0.025–100	≦0.025	100
Morganella morganii (30)	cefaclor	50–>100	>100	>100
	cefditoren	0.05–12.5	0.10	0.20
	cefdinir	1.56–50	6.25	25
	cefixime	0.05–50	0.10	0.78
	cefteram	≦0.025–50	0.05	0.10
	cefpodoxime	0.10–>100	0.39	3.13
Serratia marcescens (30)	cefaclor	50–>100	>100	>100
	cefditoren	0.20–50	0.78	12.5
	cefdinir	0.39–>100	6.25	>100
	cefixime	≦0.025–25	0.20	12.5
	cefteram	0.20–100	0.78	25
	cefpodoxime	0.20–100	0.78	25
Citrobacter freundii (30)	cefaclor	3.13–>100	25	>100
	cefditoren	0.39–>100	0.78	25
	cefdinir	0.20–>100	0.39	100
	cefixime	0.39–>100	0.78	>100
	cefteram	0.20–>100	0.39	50
	cefpodoxime	0.78–>100	1.56	>100
Cirtobacter diversus (14)	cefaclor	0.39–50	0.78	3.13
	cefditoren	0.20–3.13	0.39	1.56
	cefdinir	0.10–1.56	0.20	0.78
	cefixime	≦0.025–12.5	0.05	0.78
	cefteram	0.20–3.13	0.39	3.13
	cefpodoxime	0.20–3.13	0.39	3.13
Enterobacter cloacae (30)	cefaclor	1.56–>100	100	>100
	cefditoren	0.10–>100	0.78	100
	cefdinir	0.10–>100	1.56	>100
	cefixime	0.05–>100	0.78	>100
	cefteram	0.05–>100	0.39	>100
	cefpodoxime	0.05–>100	0.78	>100
Enterobacter aerogenes (33)	cefaclor	0.39–>100	100	>100
	cefditoren	0.10–100	0.78	25
	cefdinir	0.10–>100	1.56	100
	cefixime	≦0.025–>100	0.39	>100
	cefteram	0.05–100	0.39	25
	cefpodoxime	0.10–>100	0.39	100

Table 11. Antibacterial activities against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* (3 rd survey)

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μg/mL)		
		range	50%	90%
Haemophilus influenzae (65)	cefaclor	0.39–50	1.56	12.5
	cefditoren	≦0.003–0.20	0.0125	0.025
	cefdinir	0.05–3.13	0.20	0.78
	cefixime	≦0.003–0.78	0.025	0.20
	cefteram	≦0.003–0.78	0.0125	0.05
	cefpodoxime	0.006–1.56	0.05	0.20
Moraxella (*Branhamella*) *catarrhalis* (51)	cefaclor	0.10–12.5	0.39	6.25
	cefditoren	≦0.003–0.39	0.10	0.39
	cefdinir	≦0.003–0.20	0.10	0.10
	cefixime	≦0.003–0.39	0.10	0.20
	cefteram	≦0.003–1.56	0.20	0.78
	cefpodoxime	0.05–0.78	0.20	0.39

Table 12. Antibacterial activities against anaerobes (3 rd survey)

Organism (No. of strains)	Durg	MIC (μg/mL)		
		range	50%	90%
Bacteroides spp. (26)	cefaclor	3.13–>100	>100	>100
	cefditoren	0.10–>100	6.25	100
	cefdinir	0.39–>100	25	>100
	cefixime	0.39–>100	50	>100
	cefteram	0.39–>100	50	>100
	cefpodoxime	0.78–>100	50	>100
Propionibacterium acnes (10)	cefaclor	1.56–6.25	1.56	6.25
	cefditoren	≦0.025–0.20	0.05	0.10
	cefdinir	≦0.025–0.10	0.05	0.10
	cefixime	0.10–0.39	0.39	0.39
	cefteram	0.05–0.20	0.10	0.20
	cefpodoxime	≦0.025–0.20	0.10	0.20
Peptostreptococcus spp. (13)	cefaclor	6.25–100	12.5	100
	cefditoren	≦0.025–12.5	0.20	6.25
	cefdinir	0.10–6.25	0.39	6.25
	cefixime	0.78–100	3.13	50
	cefteram	0.10–6.25	0.39	6.25
	cefpodoxime	0.20–25	0.78	25

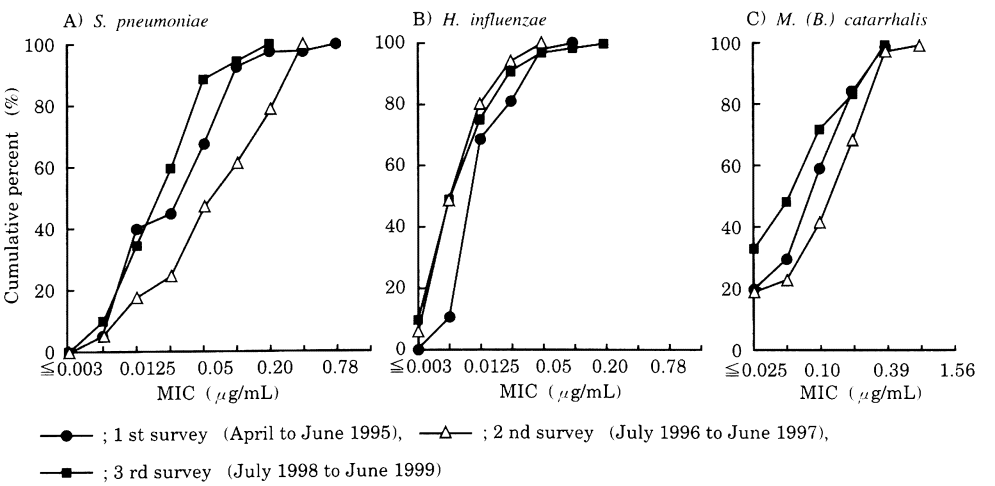

Fig. 1. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* (A), *Haemophilus influenzae* (B) and *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* (C) against cefditoren.

pivoxilの市販後の臨床分離菌の感受性の推移を検討するとともに経口β-ラクタム薬の抗菌力を比較検討した。

MSSAの各抗菌薬に対する感受性は3次にわたる調査を通して大きな変動は認められず，CFDN，CDTRで強い抗菌力を示した。一方，CFIXに対しては各回とも感受性が低かった。CNSについて，本調査ではoxacillin(MPIPC)耐性株を含む菌株について検討した。中村ら[10]は*S. epidermidis*などcoagulase-negative staphylococci（CNS）は他の菌種に比べてMPIPC耐性株が多く認められ，多剤耐性化の傾向が強いとしている。本調査ではMPIPCの抗菌力は測定していないが，耐性菌が多く含まれていると考えられ，CDTRをはじめ，その他の抗菌薬に対しても感受性が低かったのはこのためと考えられた。

腸内細菌科の菌種に対する各抗菌薬の抗菌力は3次にわたる調査でほぼ変化はなかったが，*E. coli*，*K. pneumoniae*で各抗菌薬に高いMICを示す菌が分離されるようになった。最近，class Cβ-ラクタマーゼ[11]やESBLs産生菌の分離が報告され[8]，問題となってきている。今回これらについて検討はしていないが，このような酵素を産生している菌の存在も推測され，今後の動向に注意する必要がある。

S. marcescens，*C. freundii*，*E. cloacae*，*E. aerogenes*の各抗菌薬に対する感受性は3次にわたる各調査で幅広く分布し，さまざまなβ-ラクタマーゼの産生が抗菌力に影響していると考えられるが，年次的な変化は認められなかった。

嫌気性菌に対するCDTRの3次にわたる調査ではMIC_{90}値は変動がなかった。被験菌株数が少ないが*B. pertussis*に対するMICはすべての株で同等であった。

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，開発当時に多く報告されている[12~17]。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，*S. pneumoniae*や*H. influenzae*に対して，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[3~6]。

3次にわたる調査でのCDTRのMIC_{90}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た。さらに，これらの値は，本剤の開発時に報告した河原條ら[15]の成績と同等であった。しかし，*S. pneumoniae*の第2次調査のMIC_{90}値は第1次調査の4倍を示していた。また，第3次調査では第2次調査時に比較し感受性が良好であった。第2次調査でCDTRのMIC値が0.39 μg/mLを示す株が12株(30%)存在したが，第3次調査では分離されなかった。このことの理由については明らかではないが，今後ともこのような値を示す株については注意が必要であり，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。

呼吸器感染症起因菌として*H. influenzae*は*S. pneumoniae*とともに分離頻度の高い菌種である。*H. influenzae*のABPC耐性の大部分はβ-ラクタマーゼ産生によるものと考えられていたが，最近β-ラクタマーゼ非産生にもかかわらずABPC低感受性の菌(BLNAR)の分離が報告されている[18,19]。高橋らの報告[20]ではBLNARに対してCDTRは他の経口セフェム薬に比較し優れた抗菌力であったとしている。今回の検討でABPCに対する感受性は測定していないが，第1次，第2次，第3次を通じてCDTRの*H. influenzae*に対する抗菌力は検討抗菌薬のなかでもっとも優れていた。いずれの抗菌薬に対してもMIC_{90}で比較すると第1次，2次，3次調査で感受性に変化は認められないが，MICrangeでは，上限のMIC値が次第に高くなりCDTRでは0.10 μg/mLから0.20 μg/mLと上昇していた。これはBLNAR出現の可能性が推測された。

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[21]。その成績によると，MSSA，*S. pyogenes*，PCG susceptible *S. pneumoniae*，PCG intermadiate *S. pneumoniae*，*M.*(*B.*) *catarrhalis*および*H. influenzae*に対するCDTRのMIC_{90}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であり，今回第3次調査で得られたこれらの菌種に対するデータのMIC_{90}値で比較するとほぼ同等であった。呼吸器特に小児科での中耳炎，副鼻腔炎からは，*S. pneumoniae*や*H. influenzae*，*M.*(*B.*) *catarrhalis*が単独または混在して分離される例が多い[5,22]。したがって，その治療のためには強い抗菌力と広域のスペクトルを有し，特に呼吸器感染症起因菌に対してバランスのよい抗菌力を示すCDTRは臨床的に有用であると考えられる。

文献

1) Sirot D, Sirot J, Labia R, et al.: Transferable resistance to third-generation cephalosporins in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*: identification of CTX-1, a novel β-lactamase. J. Antimicrob. Chemother. 20: 323~324, 1987
2) Sakagami K, Atsumi K, Tamura A, et al.: Synthesis and oral activity of ME 1207, a new orally active cephalosporin. J. Antibiot. 43: 1047~1050, 1990
3) 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 (6): 1043~1049, 1997
4) 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 Anti-

bio. 49: 386～397, 1996
5) 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 Antibio. 50: 727～737, 1997
6) 関 秀俊, 金田 尚, 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
7) 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
8) 石井良和: 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生大腸菌, クレブシエラ。臨床と微生物 26: 121～125, 1999
9) 桑原正雄: 一般病院におけるペニシリン耐性肺炎球菌の推移。Jpn. J. Antibiotics 52(S-B): 23～24, 1999
10) 中村文子, 三澤成毅, 小栗豊子, 他: 臨床材料より分離されたコアグラーゼ陰性ブドウ球菌の検出状況と抗菌薬感受性。日本臨床微生物学雑誌 7: 101～110, 1997
11) Willams R J, Livermore M A, Lindridge A A, et al.: Mechanisms of resistance to β-lactam antibiotics in British isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. J. Med. Microbiol. 17: 283～293, 1984
12) 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
13) 五島瑳智子, 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
14) 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
15) 西野武志, 高田利彦, 大槻雅子, 他: ME 1207の *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 40(S-2): 37～49, 1992
16) 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* 及び *in vivo* 抗菌力。Chemotherapy 40 (S-2): 51～58, 1992
17) 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
18) 廣瀬英彦: 国立療養所川棚病院における細菌性呼吸器感染症と化学療法。第9回呼吸器疾患研究会, 1992
19) Markowitz S M: Isolation of an ampicillin-resistant, non-β-lactamase-producing strain of *Haemophilus influenzae*. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 80～83, 1980
20) 高橋孝行, 辻原佳人, 志村 等, 他: インフルエンザ菌に対する経口β-ラクタム薬の *in vitro* 抗菌力の比較。Jpn. J. Antibiotics 52: 292～301, 1999
21) 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
22) 杉田麟也, 深本克彦, 小栗豊子, 他: 1歳未満の難治性急性中耳炎。日耳鼻感染症研究会誌 8: 58～63, 1990

Surveillance of the sensitivity of various clinical isolates to cefditoren

Kazumitsu Sano[1], Hiroyuki Ikeno[2] and Mitsuhiro Yokozawa[3]

[1]Laboratory Room, Surugadai Hospital, Nihon University School of Medicine, 1–8–13, Kandasurugadai, Chiyoda–ku, Tokyo, Japan

[2]Central Laboratory, Tama–Nagayama Hospital, Nippon Medical School

[3]Laboratory Dept., Tokyo Kyosai Hospital, Government Official Mutual Aid Association

Change in the sensitivity of clinical isolates to cefditoren (CDTR) and oral cephalosporin was investigated by collecting samples in surveys over three successive time periods. In the first survey, 23 species including 805 strains were isolated from clinical materials during the 3–month period from April to June 1995. Twenty–three species 769 strains were collected during the one–year period from July 1996 to June 1997 in the second survey, and 22 species 821 strains from July 1998 to June 1999 in the third survey. The MIC distributions of CDTR and other tested drugs in each test strain that was isolated at the time of the second and third surveys demonstrated tendencies similar to those observed in the test strains isolated for the first survey. The MIC_{90} values of tested drugs in *Streptococcus pneumoniae* was higher in the second survey than in the first and third surveys. The antibacterial activity of each drug to *Haemophilus influenzae* in the third survey was equivalent to those in the first and second surveys. The MIC_{90} values of CDTR against *H. influenzae* were superior, 0.025–0.05 μg/mL, in the tested drugs in all three surveys, but the MIC_{100} value rose from 0.10 μg/mL in the first survey to 0.20 μg/mL in the third survey. The susceptibility of various strains against tested antibiotics showed no change across all three surveys. CDTR had tsuperior activity against gram–positive and gram–negative bacteria. In particular, the activity of CDTR against bacteria isolated from respiratory infections was strong and balanced.