

## 最近分離された臨床材料由来株のCefotaxime及び他のセフェム系抗生剤に対する薬剤感受性

著者	藤田 信一, 吉田 知孝, 尾角 信夫, 松原 藤継
雑誌名	Japanese Journal of Antibiotics 36 (10), pp. 2887-2892
巻	36
号	10
ページ	2887-2892
発行年	1983-10-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7541">http://hdl.handle.net/2297/7541</a>

## 最近分離された臨床材料由来株の Cefotaxime 及び他のセフェム系 抗生剤に対する薬剤感受性

藤田 信一・吉田 知孝・尾角 信夫・松原 藤 継

金沢大学医学部附属病院検査部

(1983 年 4 月 28 日受付)

近年、従来の抗生剤よりも抗菌力が強く、広い抗菌スペクトルを有する薬剤が多数開発され使用されつつある。特に、最近市販された Cefotaxime (CTX Claforan®) は *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, 嫌気性菌等にも強い抗菌力<sup>1)</sup>を有している。一方、CTX 耐性菌の分離頻度は同一菌種であつても報告者により著しく異なる<sup>2)</sup>ことから、各々の施設において薬剤感受性の動向を把握しておくことが感染症の治療に極めて重要である。又、臨床検査室ではディスク法により感受性試験が行われていることから、ディスク法による感受性結果と最小発育阻止濃度 (MIC) との関係性を明らかにしておく必要がある。

今回は臨床材料からの主要分離菌に対する CTX とその他のセフェム系抗生剤 (CEPs) の抗菌力を MIC の測定とディスク法により検討したのでその結果を報告する。

### 材料及び方法

対象とした菌株は 1981 年 10 月から 1982 年 12 月までに各種の臨床材料から分離された *Escherichia coli* 101 株, *Citrobacter* 23 株 (*Citrobacter freundii* 21 株, *Citrobacter diversus* 2 株), *Klebsiella* 67 株, *Enterobacter* 65 株, (*Enterobacter cloacae* 50 株, *Enterobacter aerogenes* 15 株), *Serratia* 65 株, *Proteus mirabilis* 31 株, Indole-positive *Proteus* (*Morganella*, *Providencia* を含む) 65 株, *P. aeruginosa* 57 株, *Haemophilus influenzae* 50 株, *Staphylococcus aureus* 60 株, A 群  $\beta$ -*Streptococcus* 35 株, B 群  $\beta$ -*Streptococcus* 33 株, *Streptococcus pneumoniae* 30 株, *Bacteroides fragilis* 21 株の計 703 株である。

抗生剤は Cefazolin (CEZ), Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM), Cefoperazone (CPZ), Latamoxef (LMOX), CTX の計 6 剤を使用した。

MIC の測定は日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>により接種菌量を約  $10^9$  cells/ml に調整して行つた。なお、腸内細菌と *P. aeruginosa* の計 462 株については MIC 測定と同時に 1 濃度ディスク (昭和) 法により感受性試験を行つた。ディスク法は MUELLER-HINTON (MH) ブイヨンにて 18~20 時間培養した菌液を滅菌生理食塩水で希釈し、綿棒にて MH 寒天培地 (BBL) に接種して行つた。この場合、寒天平板  $1\text{ cm}^2$  あたり  $10^4$  個になるように接種菌液を希釈した。感受性試験には標準菌株として *E. coli* NIHJ 株, *S. aureus* 209 P 株, *P. aeruginosa* ATCC 27853 株の 3 株を使用した。

### 結 果

*E. coli* NIHJ, *S. aureus* 209 P, *P. aeruginosa* ATCC に対する CTX の MIC はそれぞれ  $0.05\sim 0.1\ \mu\text{g/ml}$ ,  $1.56\sim 3.13\ \mu\text{g/ml}$ ,  $6.25\sim 12.5\ \mu\text{g/ml}$  であり、ディスク法による阻止円直径はそれぞれ  $33\sim 37\ \text{mm}$ ,  $26\sim 30\ \text{mm}$ ,  $21\sim 22\ \text{mm}$  であつた。

臨床分離株 703 株に対する CEPs の MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> を Table 1 に示した。*E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, A 群  $\beta$ -*Streptococcus*, B 群  $\beta$ -*Streptococcus*, *S. pneumoniae* に対する CTX の MIC<sub>90</sub> は  $0.39\ \mu\text{g/ml}$  以下で他の抗生剤よりも 1 段階以上低かつた。*S. aureus* に対しては CEZ, CTM の抗菌力が強く、CTX よりも MIC 値で 1~2 段階低かつた。一方、*Serratia* に対する CTX の MIC<sub>90</sub> は  $12.5\ \mu\text{g/ml}$  で CTX 以外の薬剤の MIC<sub>90</sub> は  $100\ \mu\text{g/ml}$  以上であつた。CTX の MIC<sub>90</sub> が  $25\ \mu\text{g/ml}$  以上の菌株は *Citrobacter*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, *B. fragilis* の 4 菌種であつたが、*Citrobacter*, *Enterobacter* の半数は CTX 濃度  $0.39\ \mu\text{g/ml}$  で発育が阻止された。なお、*E. cloacae* と *E. aerogenes* とでは MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> に有意の差はみられなかつた。

今回検討した 6 種類の CEPs における交叉耐性を Table 2 に示した。表から明らかなように、CPZ 又は CTX に耐性 (MIC  $\geq 50\ \mu\text{g/ml}$ ) である *Citrobacter* の 75~100% の菌株は LMOX に感性 (MIC  $\leq 12.5\ \mu\text{g/ml}$ ) であり、逆に、CPZ や LMOX に耐性である *Serratia* の 86~91% は CTX に感性であつた。又、LMOX 耐性 *S. aureus* 7 株のうち 6 株は LMOX 以外の薬剤に感性であつた。CTX 耐性 *S. aureus* の 1 株は Oxacillin

Table 1. Antimicrobial activity of cefotaxime and other several cepheims against 703 isolates

Organism (No. of strains)	MIC <sub>50</sub> (μg/ml)*						MIC <sub>90</sub> (μg/ml)*					
	CEZ	CMZ	CTM	CPZ	LMOX	CTX	CEZ	CMZ	CTM	CPZ	LMOX	CTX
<i>E. coli</i> (101)	1.56	0.78	0.2	0.2	0.1	0.05	12.5	1.56	0.39	6.25	0.2	0.1
<i>Citrobacter</i> (23)	>100	50	0.78	0.78	0.2	0.2	>100	>100	>100	100	12.5	50
<i>Klebsiella</i> (67)	1.56	0.78	0.2	0.39	0.1	0.05	50	12.5	12.5	25	0.78	0.39
<i>Enterobacter</i> (65)	>100	>100	6.25	0.39	0.2	0.39	>100	>100	>100	25	12.5	25
<i>Serratia</i> (65)	>100	50	>100	50	3.13	1.56	>100	>100	>100	>100	100	12.5
<i>P. mirabilis</i> (31)	3.13	1.56	0.39	0.78	0.1	≤0.024	>100	3.13	1.56	1.56	0.2	0.05
Indole-positive <i>Proteus</i> (65)	>100	3.13	3.13	1.56	0.2	0.1	>100	>100	>100	25	0.78	6.25
<i>P. aeruginosa</i> (57)	>100	>100	>100	6.25	12.5	25	>100	>100	>100	50	100	>100
<i>H. influenzae</i> (50)	12.5	3.13	1.56	≤0.024	0.1	≤0.024	12.5	6.25	3.13	0.2	0.2	0.05
<i>S. aureus</i> (60)	0.39	1.56	0.78	3.13	6.25	1.56	1.56	6.25	1.56	12.5	25	3.13
<i>β-Streptococcus</i> group A (35)	0.2	0.39	0.05	0.2	6.25	0.05	0.2	3.13	0.1	0.39	12.5	0.1
<i>β-Streptococcus</i> group B (33)	0.1	1.56	0.39	0.2	6.25	0.05	0.2	3.13	0.39	0.39	12.5	0.1
<i>S. pneumoniae</i> (30)	0.1	0.39	0.2	0.05	1.56	≤0.024	0.2	0.39	0.2	0.05	1.56	≤0.024
<i>B. fragilis</i> (21)	25	6.25	50	25	6.25	12.5	>100	50	>100	>100	50	50

\*: The MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> are the lowest concentrations inhibiting growth of 50% and 90% of tested strains, respectively.

Table 2. Analysis of cross-resistance of 209 organisms to various cepheims

Isolates resistant to indicated cepheims (No. of strains)	Percentage of resistant strains susceptible to						
	CEZ	CMZ	CTM	CPZ	LMOX	CTX	
<i>Citrobacter</i>	CEZ (15)		33.3	46.7	86.7	46.7	
	CMZ (16)		37.5	50	87.5	50	
	CTM (9)				44.4	88.8	
	CPZ (8)				75		
	LMOX (2)						
	CTX (5)				100		
<i>Enterobacter</i>	CEZ (62)		62.9	83.9	95.2	79	
	CMZ (61)	1.6	60.7	82	93.4	79	
	CTM (23)			43.5	74	26.1	
	CPZ (5)				20		
	LMOX (3)						
	CTX (5)				40		
<i>Serratia</i>	CEZ (65)		29.2	20	77	97	
	CMZ (39)			46.2	12.8	94.9	
	CTM (51)		13.7	29.4	70.6	94.1	
	CPZ (33)				57.6	90.9	
	LMOX (14)					85.7	
	CTX (3)						
Indole-positive <i>Proteus</i>	CEZ (59)		79.7	50.8	79.7	100	98.3
	CMZ (10)				30	100	100
	CTM (24)		66.7		70.8	100	95.8
	CPZ (8)		25	12.5		100	87.5
<i>S. aureus</i>	CEZ (1)		100				
	CPZ (1)		100				
	LMOX (7)	85.7	100	85.7	85.7		85.7
	CTX (1)		100				

Resistant: MIC  $\geq$  50  $\mu$ g/ml, Susceptible: MIC  $\leq$  12.5  $\mu$ g/ml

Table 3. Cefotaxime-resistant strains according to materials

Strain	Material						
	Urine	Sputum	Pus and exudate	Blood	Bile	Cerebrospinal fluid	Others
<i>Citrobacter</i>	*16 (3)	3	2		1 (1)	1 (1)	
<i>Enterobacter</i>	17 (3)	27 (1)	9 (1)	6	4		2
<i>Serratia</i>	31 (3)	12	4	10	5	1	2
<i>P. aeruginosa</i>	20 (6)	14 (6)	18 (9)	2 (1)	1		2 (1)
<i>B. fragilis</i>			11 (3)	7 (3)	1		2
<i>S. aureus</i>	7	12	31 (1)	10			

\*: No. of strains tested, Parentheses indicate No. of cefotaxime-resistant (MIC  $\geq$  50  $\mu$ g/ml) strains

Table 4. Relationship between MICs of various cepheids and susceptibility test results obtained with cephalosporin-disks of Showa. Horizontal lines represent MIC resistant (upper line) and susceptible (lower line) break points. The numbers represent the number of strains at indicated point.

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Disk category					
	CEZ	CMZ	CTM	CPZ	LMOX	CTX
	- + ++ \$\$\$	- + ++ \$\$\$	- + ++ \$\$\$	- + ++ \$\$\$	- + ++ \$\$\$	- + ++ \$\$\$
>100	242	106 19 1 1	98 24	21 3 1	7 1	11 1
100	15 1	30 5	14 5	8 2 1	11	5 1
50	2 2 1	24 15 4 1	14 1	15 18 5 1	10 8 2	12 4
25	5 2	1 4 3 4	2 6 2	8 13 1	1 4 5	3 12 4 1
12.5	1 3 4 2	1 4 8	5 6	8 13 3	1 3 14 10	2 22 3
6.25	1 20 5	12 15	1 10	1 13 9	15 15	1 20 9
3.13	18 32	1 6 26	3 15	15 47	3 11	1 9
1.56	14 50	48	23	7 53	11	11
0.78	4 37	73	1 36	59	28	24
$\leq 0.39$	1	50	1 195	1 136	302	306

(MIPIC) ディスク (3 濃度) で + と判定された。

CTX 耐性の腸内細菌は 13 株であつた。これらの耐性株は尿由来株の 14.1%, 喀痰由来株の 2.4%, 膿・滲出液由来株の 6.7% を占めていた。尿分離株に耐性菌が多かつたが有意の差ではなかつた。CTX 耐性 *P. aeruginosa* は尿, 喀痰, 膿・滲出液からそれぞれ 30~50% の頻度で分離された。*B. fragilis* では膿・滲出液由来株の 27%, 血液由来株の 43% の菌株が CTX 耐性であつた (Table 3)。

ディスク法による CEPs の感受性結果と MIC との関係を Table 4 に示した。ディスク法で ++ と判定された菌株で MIC が 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の菌株は CEZ 38.1%, CMZ 53.3%, CTM 33.3%, CPZ 37.7%, LMOX 74.4%, CTX 87.5% であつた。又, \$\$\$ と判定された菌株の 96.4% は CTX 濃度 3.13  $\mu\text{g/ml}$  で発育が阻止された。一方, MIC が 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の菌株をディスク法で ++ ないし \$\$\$ と判定した菌株は CEZ 1 株 (0.2%), CMZ 7 株 (1.5%), CTM 1 株 (0.2%), CPZ 8 株 (1.7%), LMOX 2 株 (0.4%), CTX 1 株 (0.2%) であつた。MIC が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の菌株を - と判定した菌株は CEZ 1 株 (0.2%), CMZ 2 株 (0.4%), LMOX 1 株 (0.2%) であつた。

## 考 察

CEPs の感性和耐性の境界 MIC 値は欧米では 10  $\mu\text{g/ml}$  以下を感性菌, 32  $\mu\text{g/ml}$  以上を耐性菌<sup>8)</sup> とし, CTX では 64  $\mu\text{g/ml}$  以上を耐性菌<sup>4,5)</sup> として扱っている。本邦では抗生剤の希釈法が異なるため, 今回の集計では MIC 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下を感性菌, MIC 50  $\mu\text{g/ml}$  以上を耐性菌として扱った。

今回検討した 6 薬剤のなかで CTX は *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*, A 群  $\beta$ -*Streptococcus*, B 群  $\beta$ -*Streptococcus*, *S. pneumoniae* に対して最も強い抗菌力を示した。又, これらの菌株に対する CTX の MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> はこれまでの報告<sup>1)</sup> とほぼ一致する成績であつた。一方, *Citrobacter*, *Enterobacter*, Indole-positive *Proteus* に対する CTX の抗菌力は地域により著しく異なることが知られている。我々の成績ではこれらの菌株に対する CTX の MIC<sub>50</sub> は欧米の成績<sup>1)</sup> とほぼ一致していたが, MIC<sub>90</sub> は 1~3 段階高かつた。このような感受性の差は地域差に加えて, すでに述べたとおり分離材料も考慮する必要がある。更に, 著者らの成績では確認できなかつたが, *C. diversus* よりも *C. freundii* に, 又, *E. aerogenes* より *E. cloacae* に耐性菌が多い<sup>1,9)</sup> とされていることから菌種の差によることも考えられる。なお, 上述の 3 菌種の CTX 耐性化には  $\beta$  ラクタマーゼ産生よりも細胞膜透過性の変化による<sup>1)</sup> と考えられている。今後, これらの耐性菌の動向が注

目される。

*S. aureus* に対しては CEZ や CTM の抗菌力が強く、いわゆる第 3 世代の CEPs では MIC 値の高い菌株が多かった。特に、LMOX の抗菌力が弱く、LMOX 耐性 *S. aureus* の 85% 以上の菌株は LMOX 以外の抗生剤に感性であった。Methicillin (DMPPC) 耐性の *S. aureus* は CTX にも耐性<sup>1)</sup>と考えられているが、今回分離した CTX 耐性株も 3 濃度ディスク法により MIPIC 耐性と判定された。

CTX ディスクにおける感性和耐性の境界を示す阻止円直径ははまだ統一されていない<sup>5)</sup>。本邦における 1 濃度ディスクでは MIC 3  $\mu\text{g/ml}$  以下が極めて感受性、MIC 3~15  $\mu\text{g/ml}$  がかなり感受性、MIC 15~50  $\mu\text{g/ml}$  がやや感受性、MIC 50  $\mu\text{g/ml}$  以上を耐性とし、それぞれ 卍, 卅, 十, 一 と記載している。境界 MIC 値の関連から今回の集計では 一 と判定された菌株を耐性菌、卍 ないし 卅 と判定された菌株を感性菌とした。CTX において MIC 値が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の菌株をディスク法で耐性と判定したり、耐性菌をディスク法で感性和判定する頻度は 0.2% にすぎなかった。欧米と本邦では感受性判定方法が異なるが、上述のような誤判定は 0.62% と報告<sup>4)</sup>されている。一方、CMZ や CPZ ではこのような不一致はそれぞれ 1.9, 1.7% と高く、この不一致の大部分は耐性菌を感性菌と判定したためである。CMZ と CPZ においては感性和耐性と判定する阻止円直径に関して更に検討を要すると思われる。

今回の検討で CTX ディスクによる 卍 ないし 卅 の判定と MIC 値は他の CEPs ディスクに比べて最も良い相関を示した。これは CTX に感受性を示す菌株が多く、卍 と 卅 の境界 MIC 値である 1.56  $\mu\text{g/ml}$  や 3.13  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示す菌株が少なかったためと思われる。

CEPs の腸内細菌に対するディスク感受性試験は欧米<sup>7)</sup>では Cephalothin, Cefoxitin, Cefamandole が、本邦<sup>8)</sup>では CEZ, CTM が代表薬剤として使われることが多い。しかし、今回の成績でも明らかにされたように *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* は上述の選択薬剤に耐性であること、CTX と LMOX との間には交叉耐性が成立しないことからこれらの 3 菌種に対しては CPZ, LMOX, CTX の感受性試験が必要と思われる。

## 結 語

臨床分離株 703 株の薬剤感受性を CEZ, CMZ, CTM, CPZ, LMOX, CTX の計 6 剤について検討した。CTX は *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*,  $\beta$ -*Streptococcus*, *S. pneumoniae* に対して最も強い抗菌力を示した。MIC 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌は *Citrobacter* 21.7%, *Enterobacter* 7.7%, *Serratia* 4.6%, *P. aeruginosa* 40.4%, *B. fragilis* 28.6% の頻度で分離された。

CTX のディスク法による感受性判定と MIC 値は他の CEPs よりも一致率が高かった。ディスク法で 卍 ないし 卅 と判定された菌株の 98.5% は CTX 濃度 12.5  $\mu\text{g/ml}$  で発育が阻止された。CTX の MIC が 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の菌株をディスク法で感性和判定した菌株は 1 株 (0.2%) で、感性菌をディスク法で耐性と判定した菌株はなかった。

## 文 献

- 1) JONES, R.V. & C. THORNBERRY: Cefotaxime: A review of *in vitro* antimicrobial properties and spectrum of activity. Rev. Inf. Dis. (Suppl.) 4: S300~S315, 1982
- 2) 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 (1968 年制定, 1974 年改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) BARRY, A. & C. THORNBERRY: Susceptibility testing; diffusion test procedures. Manual of Clinical Microbiology, 3rd ed. In E.H. LENNETTE, A. BALOWS, W.J. HANSLER, JR. & J.P. TRUANT (Ed), pp. 463~474, American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1980
- 4) THORNBERRY, C.; R.N. JONES, A.L. BARRY & P.C. FUCHS: Antimicrobial susceptibility tests with cefotaxime and correlation with clinical bacteriologic response. Rev. Inf. Dis. (Suppl.) 4: S316~S324, 1982
- 5) SHADOMY, S. & E. CHAN: *In vitro* studies with cefotaxime: Disk diffusion susceptibility tests. J. Clin. Microbiol. 16: 213~217, 1982
- 6) 小酒井 望, 小栗豊子: 最近臨床材料から分離した各種病原細菌に対する Cefotaxime の抗菌力及び他のセファロsporin 剤との比較について。Chemotherapy 28 (Suppl.): S12~S22, 1980
- 7) SHERRIS, J.C. & J.A. WASHINGTON, II.: Laboratory tests in chemotherapy. Manual of Clinical Microbiology, 3rd ed. In E.H. LENNETTE, A. BALOWS, W.J. HANSLER, JR. & J.P. TRUANT (Ed), pp. 446~452, American Society for Microbiology, Washington, D.C. 1980
- 8) 小酒井 望: 感受性検査の臨床的意義。臨床と研究 59: 3186~3189, 1982

COMPARISON OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CEFOTAXIME  
WITH THAT OF OTHER SEVERAL CEPHEMS AGAINST  
RECENT CLINICAL ISOLATES

SHIN-ICHI FUJITA, TOMOTAKA YOSHIDA, NOBUO OKADO and FUJITSUGU MATSUBARA  
Central Clinical Laboratory, Kanazawa University Hospital

Antimicrobial susceptibility of 703 nonselected strains of 14 different bacterial species to cefazolin, cefmetazole, cefotiam, cefoperazone latamoxef, and cefotaxime (CTX) was examined. CTX was the most active against *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *P. mirabilis*, *H. influenzae*,  $\beta$ -*Streptococcus* group A,  $\beta$ -*Streptococcus* group B and *S. pneumoniae*. On the other hand, CTX-resistant ( $MIC \geq 50 \mu\text{g/ml}$ ) strains were isolated at the following frequencies: *Citrobacter*, 21.7%; *Enterobacter*, 7.7%; *Serratia*, 4.6%; *P. aeruginosa*, 40.4% and *B. fragilis*, 28.6%.

Of the 411 strains classified as very sensitive (+++), or moderately sensitive (++) by disk method, 405 strains (98.5%) were inhibited by  $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$  of CTX. Only 1 strain (0.2%) was falsely classified as moderately sensitive and no strains were falsely categorized as resistant.