

Cephalosporin 系抗生物質に対する病巣 分離グラム陰性桿菌の薬剤感受性

岩 沢 武 彦*

はじめに

近年、耳鼻咽喉科領域の感染病巣の膿汁または分泌物中から、諸種の抗菌性物質に対して耐性化の強いグラム陰性桿菌の分離頻度が高い傾向にある。すなわち、グラム陰性桿菌のうち、*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus group*, *Pseudomonas aeruginosa* あるいは *Serratia* などが多く見出されている。また、細菌の分離同定技術の進歩に伴い、従来二次感染菌ないしは弱毒菌とみなされていた *Pseudomonas aeruginosa* 以外の *Pseudomonas* (*Cepacia*, *malto-philica*), *Achromobacter*, *Acinetobacter* および *Flavobacterium* などのブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌の台頭も決して見逃せない。

重症もしくは難治性感染症は、生体宿主側の諸条件、とりわけ感染免疫能の低下により惹き起こされる *opportunistic infection* の *pathogen* としてブドウ糖非醗酵菌を含めたグラム陰性桿菌が原因菌としてきわめて重要な役割を占めていることは明白な事実である。

最近の抗生物質の開発傾向は、ほとんど *Penicillin* 系、*Cephalosporin* 系、*Aminoglycoside* 系およびその他の抗生物質に絞られてきており、とくに前者の *Penicillin* および *Cephalosporin* などの β -lactam 系の合成研究に集中されるようになった。近年、*Cephalosporin* 系抗生物質は、さらに、これから β -lactamase に安定な *Cephamecin* 系が独立し、両者を *Cephem* 系と称えるようになり、抗菌力および吸収排泄がすぐれ、かつ低毒性のすぐれた経口剤および注射剤が相ついで開発されるにいたつた。

今回、病巣から分離同定したグラム陰性桿菌について、*Cephalosporin* 系抗生物質の感受性の度合を調べた結果、つぎのとおり成績がえられた。

実験方法

試験管内抗菌力は、日本化学療法学会 MIC 小委員

会の指示基準にしたがい寒天平板希釈法により各被検菌株の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。抗菌力試験の被検菌は、病巣分離の *Proteus mirabilis* 25 株、*Klebsiella pneumoniae* 20 株、*Escherichia coli* 25 株および *Pseudomonas aeruginosa* 60 株を MIC 測定の対象菌株とした。なお、*Cephalosporin* 系抗生物質は、*Cephaloglycin* (CEG), *Cephalexin* (CEX), *Cephadrine* (CED), *Cefaclor* (CCL), *Cefadroxil* (BL-S 578), *Cefazoline* (CEZ), *Cephapirin* (CEPR), *Ceftazole* (CTZ), *Cefacetrile* (CEC), *Cefoperazone* (T-1551) および *Cefsulodin* (CFS) などの薬剤について MIC を測定した。

実験成績

病巣分離の *Proteus mirabilis* に対する各種 *Cephalosporin* 系抗生物質の抗菌力は、CEX が 6.25~ \geq 100 μ g/ml で 25 μ g/ml に peak がみられ、CED が 6.25~50 μ g/ml で 12.5 μ g/ml に peak があり、CCL は 6.25~50 μ g/ml で 12.5 μ g/ml が MIC の peak となり、*Cefadroxil* は 6.25~50 μ g/ml で 12.5 μ g/ml に peak が認められた。さらに、CEZ は 3.13~50 μ g/ml で 6.25 μ g/ml に peak があり、CEPR は 3.13~50 μ g/ml で 25 μ g/ml に peak がみられ、CTZ は 1.56~50 μ g/ml に MIC が分布し、3.13 μ g/ml に peak を示した。CEC は、3.13~50 μ g/ml で 12.5 μ g/ml が MIC の peak となり、CFS は、50~ \geq 100 μ g/ml と MIC が高く、*Cefoperazone* は 0.39~12.5 μ g/ml で 1.56 μ g/ml に peak が認められ、もつとも *Proteus mirabilis* に対して抗菌力が強かつた。

病巣分離の *Klebsiella pneumoniae* に対する各種 *Cephalosporin* 系抗生物質の抗菌力は、CEX が 0.78~12.5 μ g/ml で 12.5 μ g/ml に MIC の peak がみられ、CED が 6.25~50 μ g/ml で 12.5 μ g/ml に peak があり、CCL は 6.25~ \geq 100 μ g/ml で 12.5

* 札幌通信病院耳鼻咽喉科

$\mu\text{g/ml}$ が MIC の peak となり, Cefadroxil は $6.25 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ で $12.5 \mu\text{g/ml}$ の MIC が認められた。さらに, CEZ は $1.56 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ で $1.56 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられ, CEPR は $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ で $6.25 \mu\text{g/ml}$ に peak があり CTZ は $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ で $1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められた。また, CEC は, $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ で $6.25 \mu\text{g/ml}$ が peak となり, CFS は $50 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ と MIC が高く, Cefoperazone は $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の低濃度で感受性が分布し, $0.78 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられ, *Klebsiella pneumoniae* に対してもつとも抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *Escherichia coli* に対する各種 Cephalosporin 系抗生物質に抗菌力は, CEX が $1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ で $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に MIC が集中し, CED は $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ で $25 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられ, CCL は $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ で $6.25 \mu\text{g/ml}$ が peak となり, Cefadroxil は $3.13 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ で $12.5 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められた。また, CEZ は, $1.56 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ で $3.13 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak があり, CEC は $3.13 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ で $6.25 \mu\text{g/ml}$ に peak がみられたが, CFS は $50 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ と MIC が高かった。なお, CPZ は, $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ と MIC の低濃度部分に集中しており, その peak は $0.39 \mu\text{g/ml}$ と低く, *Escherichia coli* に対してもつとも感受性が良好であった。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* に対する各種 Cephalosporin 系抗生物質の抗菌力は, 既存の CEX, CED, CCL, Cefadroxil, CEZ, CTZ, CEC などのいずれの Cephalosporin 系抗生物質も $100 \mu\text{g/ml}$ で菌の発育阻止は不可能であった。しかし, 最近開発された CFS は, 該菌に対しては $1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の範囲内に MIC があり, とくに $3.13 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられ, もつとも感受性が良好であった。また, CPZ は, $0.78 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ にわたり感受性が分布しており, とりわけ $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g}$

$/\text{ml}$ に MIC の集中化が認められ, その MIC の peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。*Pseudomonas aeruginosa* に対して強い抗菌力を有し, 一連の抗緑膿菌性の Aminoglycoside 系抗生物質に匹敵する程の好感受性を示していた。

ま と め

病巣分離の諸種のグラム陰性桿菌は, 一般的に Cephalosporin 系抗生物質に対して感受性分布が高濃度部分にみられ, 高度耐性もしくは自然耐性である場合が多く, とくに経口剤にその傾向が強いようである。

しかし, 最近開発された経口用 CCL は, 緑膿菌を除くグラム陰性桿菌に対して従来の注射剤を凌ぐ抗菌力を有していた。また, CPZ は, とりわけ *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* および *Escherichia coli* に対して $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ にわたる比較的低濃度部分で菌の発育阻止が可能であり, 従来の Cephalosporin 系抗生物質のうちでもつともすぐれた感受性を示して特異的であった。さらに, 病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* に対しては, CPZ が $6.25 \mu\text{g/ml}$, CFS が $3.13 \mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられ, 一連の抗緑膿菌性の Aminoglycoside 系抗生物質に匹敵する程の好感受性を示し, 従来の Cephalosporin 剤にはまったくみられなかつた新たな抗菌スペクトラムの拡大はきわめて注目し値しよう。

グラム陰性桿菌に対する Cephalosporin 系抗生物質の感受性は, 現時点で必ずしも満足すべき成績でないが, たとえば *Pseudomonas aeruginosa* に対してはまったく抗菌力が認められなかつたものが注射剤の CFS や CPZ などが登場して抗菌域を拡大したことは画期的といえる。今後は, さらに抗緑膿菌性の経口用 CPZ 系抗生物質や他のグラム陰性桿菌に対しても抗菌力の強力な新たな薬剤の研究開発がのぞまれる。