

合成セファロスポリン Ceftezole に関する細菌学的検討

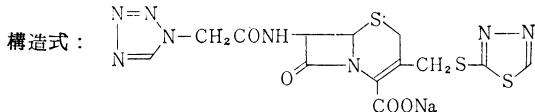
平井 芳美・鈴木 美也子

土居 明美・中澤 昭三

京都薬科大学微生物教室

Ceftezole は Cefazolin 類縁化合物の 1 つとして合成され、本邦において研究開発が進められてきた新しい Cephalosporin 系抗生物質である。

化学名は Sodium (6R, 7R)-3-[(1, 3, 4-thiadiazol-2-yl) thiomethyl]-8-oxo-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl) acetamido]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate で、Cefazolin 3 位の 5-methyl-thiadiazolyl thiomethyl 基に存在する 5-methyl 基を脱 methyl したものである。分子式は、C₁₃H₁₁N₈O₄S₃-Na で、分子量 462.47 水に易溶性の白色～微黄水白色の粉末である¹⁾。



過去私どもは Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cefazolin (CEZ) および Cephapirin (CEP) 等各種 Cephalosporin 系抗生物質について細菌学的評価²⁾³⁾⁴⁾を行なってきたが、今回、Ceftezole (CTZ) についても構造類似の既知 Cephalosporin 系抗生物質である Cefazolin (CEZ) を比較薬剤として種々の細菌学的検討を行なったので、その成績について報告する。

実験材料および実験方法

1. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌および陰性菌群に対する試験管内抗菌力を前培養 Tryptosoya Broth、感受性測定に Heart Infusion Agar を用いる日本化学療法学会感受性測定法により、37°C、20 時間培養後の最小発育阻止濃度 MIC (μg/ml) で求めた。なお、レンサ球菌群、肺炎球菌、ジフテリア菌は、10%馬血液加 Heart Infusion Agar を用いて、37°C、20 時間培養後の MIC を、また、ナイセリア属のリン菌、ズイ膜炎菌には GC 培地、嫌気性菌群の破傷風菌、ウェルシュ菌にはチオグリコール酸塩培地を用いて、37°C、48 時間培養後の MIC で求めた。

2. 臨床分離株に対する感受性分布と感受性相関

臨床分離ブドウ球菌 50 株、大腸菌 33 株、变形菌 33 株に対する感受性分布と感受性相関を Heart Infusion Agar を用いる日本化学療法学会感受性測定法によって、37°C、20 時間培養後の MIC により求めた。

3. 抗菌力におよぼす諸因子の影響

抗菌力におよぼす培地 pH、馬血清添加、接種菌量の影響を *Staph. aureus* 209-P JC 株、および *E. coli* NIH JC-2 株を試験菌とし、前培養 Tryptosoya Broth 測定用培地に Heart Infusion Broth を用いた液体希釈法によって、37°C、20 時間培養後の MIC で求めた。

培地 pH の抗菌力におよぼす影響では、培地 pH を 5, 6, 7, 8, 9 に調整した培地中での MIC の変動で、馬血清添加の影響では、馬血清を 50%, 25%, 10%, 0% に含む培地中での MIC の変動で検討した。また接種菌量による影響については、培地中の菌量を *Staph. aureus* 209-P JC 株では、1.2 × 10⁸～1.2 × 10⁵ cells/ml, *E. coli* NIH JC-2 株では 1.4 × 10⁸～1.4 × 10⁵ cells/ml の 4 段階の 10 倍希釈系列での MIC の変動により検討した。

4. β -lactamase に対する安定性

臨床分離の Penicillin, Cephalosporin 耐性 *E. coli* No. 21 株の菌体から抽出した粗酵素を用いて、CTZ, CEZ, Ampicillin (ABPC) の β -lactamase に対する安定性を検討した。 β -lactamase は、*E. coli* No. 21 株を Nutrient Broth に 37°C、20 時間培養後、集菌し、菌体を pH 7.2, 1/15 M リン酸緩衝液で洗浄後、同緩衝液に浮遊させ、超音波を用いて破壊し、遠心分離により得られた上清を粗酵素として用いた。この粗酵素の各希釈液に CTZ, CEZ, ABPC を最終濃度が 5 μg/ml になるように加え、37°C, 1 時間接触させた後、100°C, 1 分間の熱処理によって β -lactamase を不活化し、*B. subtilis* PCI-219 株を検定菌としてカップ法により残存力値を測定した。

5. 増殖曲線におよぼす影響

Staph. aureus 209-P JC 株を試験菌とし, *Tryptosoya Broth*, 37°C, 20 時間培養液を, *Heart Infusion Broth* で 10^3 倍希釈し, *Biophotometer* を用い, 約 4 時間培養後の対数期の途上で, CTZ を 0.022, 0.045, 0.09, 0.19, 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ になるように添加し, 24 時間までの濁度の変化を観察し, 同時に一定時間ごとの生菌数を測定した。CEZ についても同様に行なった。

次に, *E. coli* NIH JC-2 株を試験菌とし, ブドウ球菌の場合と同様に *Biophotometer* による濁度の変化と生菌数を測定した。ただし, 大腸菌の場合は, *Tryptosoya Broth* の前培養液を *Heart Infusion Broth* で 10^4 倍希釈して用い, 薬剤添加時間は約 3 時間後, 薬剤濃度は CTZ, CEZ ともに 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ になるように添加した。

6 マウス実験的感染症に対する治療効果

1) 臨床分離ブドウ球菌感染症に対する治療効果

臨床分離の Penicillin 高度耐性の *Staph. aureus* No. 13 および Penicillin 中等度耐性の No. 19 株を *Nutrient Broth* で 37°C, 20 時間静置培養し, これか

ら *Nutrient Broth* に継代して 37°C, 14 時間振盪培養後, 4% mucin と等量混合し, *Staph. aureus* No. 13 株は 14LD₅₀, No. 19 株は 50LD₅₀ を 1 群 10 匹の ddYS ♂ mouse (16±1g) 腹腔内に接種した。2 時間後に 1 回 CTZ, CEZ で皮下治療を行なった。投与量は No.13 株の場合, CTZ, CEZ ともに 4, 2, 1, 0.5 mg/mouse, No.19 株の場合は, CTZ は 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25 mg/mouse, CEZ は 4, 2, 1, 0.5, 0.25 mg/mouse とした。

2) レンサ球菌感染症に対する治療効果

Strept. pyogenes S23 株を馬血清加 *Heart Infusion Broth* で 37°C, 18 時間培養を行ない, 1,000 LD₅₀ を 1 群 10 匹の ddYS ♂ mouse (16±1g) 腹腔内に接種し, 2 時間後に 1 回 CTZ, CEZ おのの 16, 8, 4, 2, 1 mg/mouse を用いて皮下治療を行なった。

3) 肺炎球菌感染症に対する治療効果

Strept. pneumoniae type III 株を馬血清加 *Heart Infusion Broth* で 37°C, 18 時間培養を行ない, 1,000 LD₅₀ を 1 群 10 匹の ddYS ♂ mouse (16±1g) の腹腔

Table 1 Antibacterial spectrum

Gram positive bacteria

Test strain	CTZ	CEZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	0.09	0.19
" Smith	0.19	0.39
" Terajima	0.78	0.78
" Neumann	0.39	0.39
" E-46	0.39	0.39
" No. 80	1.56	1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.78	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.09	0.09
" Cook	0.19	0.19
<i>Streptococcus faecalis</i>	>100	>100
<i>Streptococcus viridans</i>	>100	>100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I	0.09	0.09
" type II	0.09	0.09
" type III	0.09	0.09
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	0.19	0.19
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	0.09	0.09
<i>Bacillus anthracis</i>	0.19	0.19
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.78	0.78
<i>Clostridium tetani</i>	0.09	0.39
<i>Clostridium perfringens</i>	0.78	1.56

MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

Table 2 Antibacterial spectrum

Gram negative bacteria

Test strain	CTZ	CEZ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.78	0.78
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.78	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	12.5	6.25
" NIH	12.5	3.12
<i>Enterobacter aerogenes</i>	>100	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	1.56	1.56
" O-901	3.12	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> A	1.56	1.56
" B	1.56	3.12
<i>Salmonella enteritidis</i>	6.25	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3.12	3.12
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	3.12	1.56
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	3.12	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW-28	3.12	3.12
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	3.12	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	12.5	6.25
<i>Proteus morganii</i> Kono	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	>100	>100
" Ne-5	>100	>100

MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

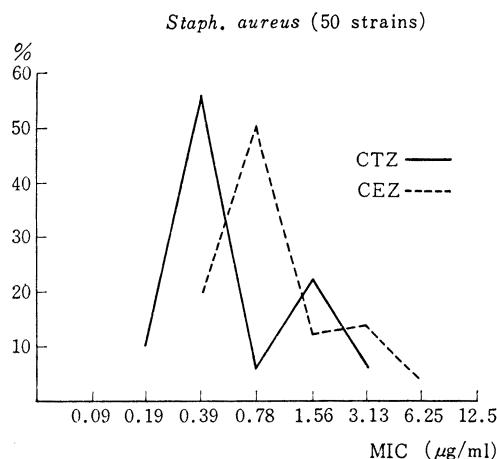


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

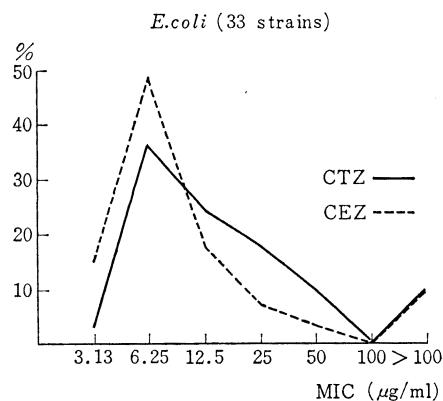
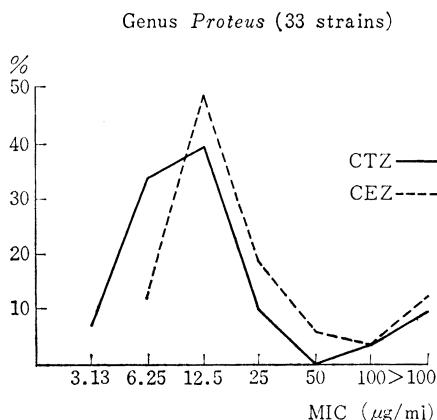


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates



内に接種し、2時間後に1回 CTZ, CEZ おののの、16, 8, 4, 2, 1 mg/mouse を用いて皮下治療を行なった。

4) 大腸菌感染症に対する治療効果

臨床分離 *E. coli* No.29 株を Nutrient Broth で 37°C, 20 時間静置培養後、Nutrient Broth に継代し 37°C, 14 時間振盪培養を行ない、4% mucin を等量混合して、80LD₅₀ を1群10匹の ddYS ♂ mouse (16 ± 1 g) の腹腔内に接種し、2時間後に1回 CTZ, CEZ おののの 0.25, 0.125, 0.0625, 0.0313 mg/mouse で皮下治療を行なった。

5) 大腸菌感染症に対する分割投与の治療効果

臨床分離 *E. coli* No.29 株は Nutrient Broth で 37°C, 20 時間、培養後ふたたび Nutrient Broth に継代し、37°C, 14 時間振盪培養を行ない、4% mucin を等量混合して 500LD₅₀ を1群10匹の ddYS ♂ mouse (16 ± 1 g) の腹腔内に接種した。1回治療の場合は CTZ, CEZ ともに 0.25 mg/mouse で 2時間後に皮下治療を行ない、2回の場合は CTZ, CEZ ともに 2, 4 時間後に 0.125 mg/mouse ずつ、3回の場合は CTZ, CEZ ともに 2, 4, 6 時間後に 0.0625 mg/mouse ずつで治療を行なった。

結果および考察

1. 抗菌スペクトル

教室保存のグラム陽性および陰性菌群に対する試験管内抗菌力について検討した結果は、Table 1, 2 に示されるように、CTZ は CEZ と同様にグラム陽性、陰性菌群に対して広い抗菌スペクトルを有していた。その抗菌力を比較すると、グラム陽性菌群であるブドウ球菌群の標準株では、CTZ は 0.09~0.78 µg/ml, CEZ は 0.19~0.78 µg/ml に感受性を示したが、臨床分離の Penicillin 分解酵素産生の Penicillin 耐性ブドウ球菌 *Staph. aureus* No. 80 株では CTZ, CEZ とも 1.56 µg/ml と標準株に比べ感受性は低下していた。レンサ球菌群では、溶血レンサ球菌には CTZ, CEZ ともに 0.09~0.19 µg/ml の感受性を示し、腸球菌、緑色レンサ球菌に対しては両剤とも >100 µg/ml と感受性を示さなかった。グラム陰性球菌のリン菌、ズイ膜炎菌に対して両剤とも 0.78 µg/ml の感受性を示し、グラム陰性桿菌に対しては CTZ は 1.56~12.5 µg/ml, CEZ は 1.56~6.25 µg/ml の間に大多数の菌が感受性を示したが、アエロゲネス菌、変形菌、緑膿菌のうち *Pr. mirabilis* 1287 株を除いて両剤とも >100 µg/ml と感受性を示さなかった。以上の結果、CTZ の抗菌力はグラム陽性、陰性菌群に対して、CEZ とほとんど同等であつ

た。

2. 臨床分離株に対する感受性分布と感受性相関

臨床分離ブドウ球菌50株、大腸菌33株、变形菌33株に対する感受性分布を検討した成績は Fig. 1, 2, 3、感受性相関は Table 3, 4, 5 に示されるとおりである。

ブドウ球菌については CTZ 0.19~3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にすべての株が分布し、0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に peakを持つ2峰性の山を示した。CEZ は 0.39~6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にすべての株が分布し、0.78 および 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に

Table 3 Cross sensitivity of CTZ and CEZ

Staph. aureus (50 strains)

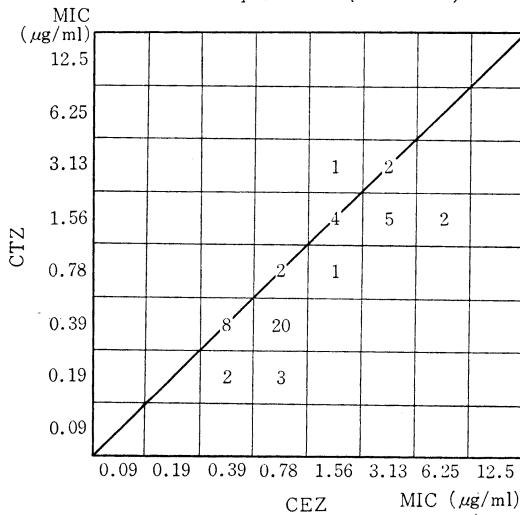
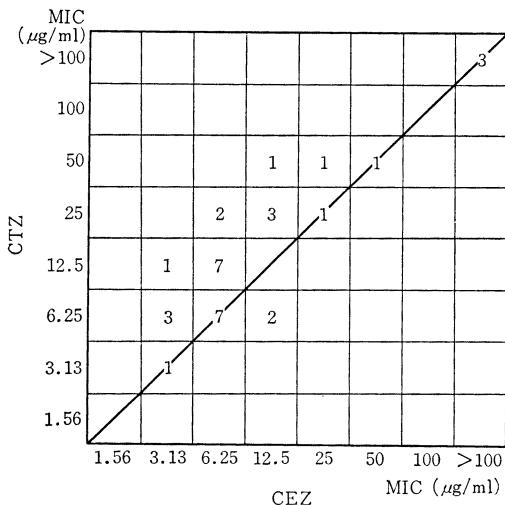


Table 4 Cross sensitivity of CTZ and CEZ

E. coli (33 strains)



peak を示した。ブドウ球菌については CTZ のほうが 1 管よい感受性を示した。

大腸菌については、CTZ, CEZ ともに 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に peak を持つ、3.13~>100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と幅広い分布を示した。大腸菌については 2 薬剤の間にほぼ相関関係が

Table 5 Cross sensitivity of CTZ and CEZ

Genus *Proteus* (33 strains)

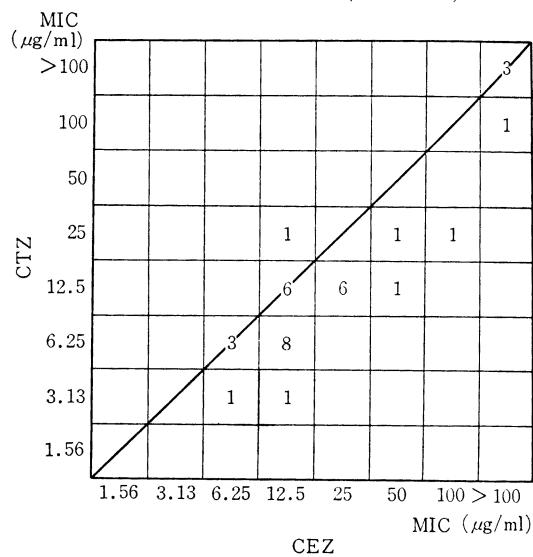


Table 6 Influence of various factors on activity

Test medium: Heart Infusion Broth

Factor	<i>Staph. aureus</i> 209-P JC	
	CTZ	CEZ
pH	9	0.09
	8	0.09
	7	0.045
	6	0.023
	5	—
Horse serum (%)	50	0.19
	25	0.09
	10	0.09
	0	0.09
Inoculum size (cells/ml)	1.2×10^8	0.19
	1.2×10^7	0.19
	1.2×10^6	0.19
	1.2×10^5	0.09
	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	

認められ、CTZ と CEZ の間に交差耐性が認められた。

変形菌では CTZ, CEZ ともに $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ に peak を示し、CTZ は $3.13 \sim 50 \mu\text{g}/\text{ml}$ に、CEZ は $6.25 \sim 50 \mu\text{g}/\text{ml}$ に約 85 %が分布し、 $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ の耐性を示す株が数株あった。また両薬剤はほとんど相関し、交差耐性も認められた。

以上のように臨床分離ブドウ球菌については CTZ のほうが CEZ よりややすぐれた感受性を示し、大腸菌、変形菌については、ほとんど差は認められなかった。そして CTZ と CEZ との間に交差耐性が認められた。

3. 抗菌力におよぼす諸因子の影響

抗菌力におよぼす培地 pH、馬血清添加、接種菌量の影響を検討した成績は、Table 6, 7 に示されるとおりである。

培地 pH の影響では、CTZ, CEZ ともに酸性側で抗菌力の増強が認められた。馬血清添加の場合は、CTZ, CEZ ともに抗菌力の減弱が認められ、とくに大腸菌の場合が著しかった。接種菌量の影響でもブドウ球菌の場合あまり影響を受けなかつたが、大腸菌の場合、菌量が増すにしたがって、MIC 値が大きく変動し、抗菌力の減弱が認められた。

以上のように、培地 pH、馬血清添加、接種菌量により、CTZ は CEZ と同様に抗菌力に変動が認められ、とくに試験菌を大腸菌とした場合、その変動は著しかつた。

4. β -lactamase に対する安定性

Fig. 4 に示したように、Penicillin, Cephalosporin 耐性の臨床分離 *E. coli* No. 21 株の β -lactamase によ

Fig. 4 Stability of CTZ, CEZ and ABPC to β -lactamase

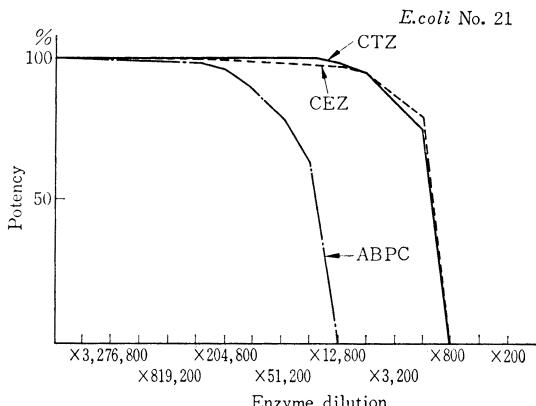


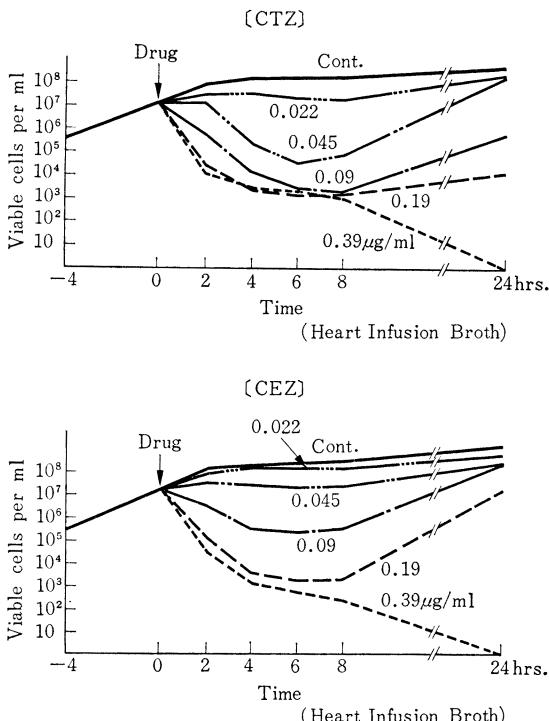
Table 7 Influence of various factors on activity

Test medium: Heart Infusion Broth

Factor	<i>E. coli</i> NIH JC-2	
	CTZ	CEZ
pH	9	12.5
	8	6.25
	7	3.12
	6	1.56
	5	1.56
Horse serum (%)	50	12.5
	25	6.25
	10	3.13
	0	3.13
Inoculum size (cells/ml)	1.4×10^8	25
	1.4×10^7	6.25
	1.4×10^6	3.12
	1.4×10^5	1.56

MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

Fig. 5 Bactericidal effect of CTZ and CEZ against *Staph. aureus* 209-P JC



って ABPC は酵素希釈 204,800 倍から不活化されはじめ酵素希釈 12,800 倍で 100% 不活化された。CTZ, CEZ はともに酵素希釈 12,800 倍では安定であったが、それ以上酵素濃度が高くなると不活化をうけはじめ、酵素希釈 800 倍で 100% 不活化された。このことから、 β -lactamase に対し CTZ は ABPC に比べると安定ではあるが、酵素濃度が高くなると、CEZ とほとんど同じような態度で不活化されることが判った。

5. 増殖曲線におよぼす影響

Staph. aureus 209-P JC 株の増殖曲線におよぼす影響を、生菌数測定と Biophotometer による濁度の変化で検討した。Fig. 5, 6 にその成績を示した。薬剤添加時の菌量は約 10^7 cells/ml であり、この菌量での MIC を液体希釈法で求めた値は、CTZ, CEZ とともに $0.19 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

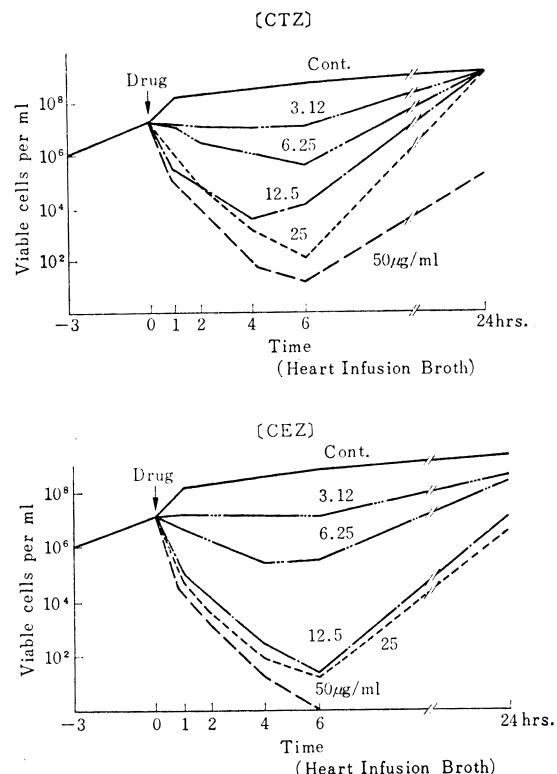
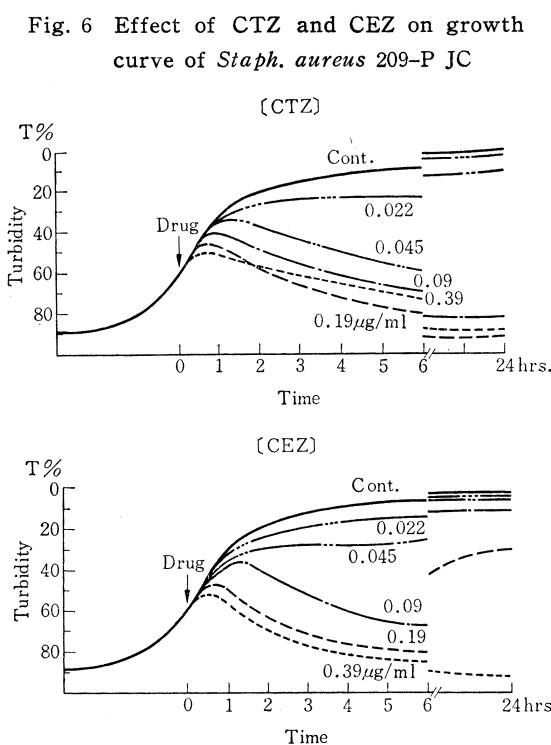
CTZ は $1/2$ MIC ($0.09 \mu\text{g}/\text{ml}$), 1 MIC ($0.19 \mu\text{g}/\text{ml}$), 2 MIC ($0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$) で 8 時間まで殺菌作用が認められ、 $0.045 \mu\text{g}/\text{ml}$ ($1/4$ MIC) でも 6 時間まで殺菌作用が認められた。しかし 24 時間後では、 1 MIC 以下の濃度では再増殖が認められた。濁度の変化でも $1/4$ MIC 以上で濁度の低下が認められた。しかし 24 時間後も、 1 MIC, $1/2$ MIC では菌数が上昇しているにもかかわ

らず濁りが認められなかった。これは濁りとして認められるには約 10^6 cells/ml の菌量が必要なためであり、再増殖しても菌数が 10^6 cells/ml まで達していなかったためと思われる。CEZ の場合は、8 時間まで 1 MIC ($0.19 \mu\text{g}/\text{ml}$) 以上では殺菌的に作用するが、 $1/2$ MIC ($0.09 \mu\text{g}/\text{ml}$) ではほとんど静菌的であった。また 24 時間後では 1 MIC 以下の濃度で再増殖が認められ濁度の変化ともよく対応していた。*Staph. aureus* 209-P JC 株の増殖曲線におよぼす影響では、わずかに CTZ のほうが CEZ よりも殺菌作用が強く、再増殖の速度も CTZ のほうが CEZ よりも遅かった。

E. coli NIH JC-2 株の成績は Fig. 7, 8 に示されるとおりである。この株の 10^7 cells/ml での CTZ に対する MIC は、 $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$, CEZ は $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

CTZ は 1 MIC ($6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$) では静菌的で、 2 MIC ($12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$) では 4 時間まで、 4 MIC ($25 \mu\text{g}/\text{ml}$)、

Fig. 7 Bactericidal effect of CTZ and CEZ against *E. coli* NIH JC-2



8 MIC (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) で 6 時間まで殺菌作用が認められたが、24 時間後では再増殖が認められた。CEZ も 4 MIC (12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 以上の濃度で殺菌作用が認められたが、1 MIC (3.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$)、2 MIC (6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) では静菌的であった。24 時間後は 16 MIC (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 以外では再増殖が認められた。濁度の変化でも同様なことを示していた。*E. coli* NIH JC-2 株の増殖曲線にお

Fig. 8 Effect of CTZ and CEZ on growth curve of *E. coli* NIH JC-2

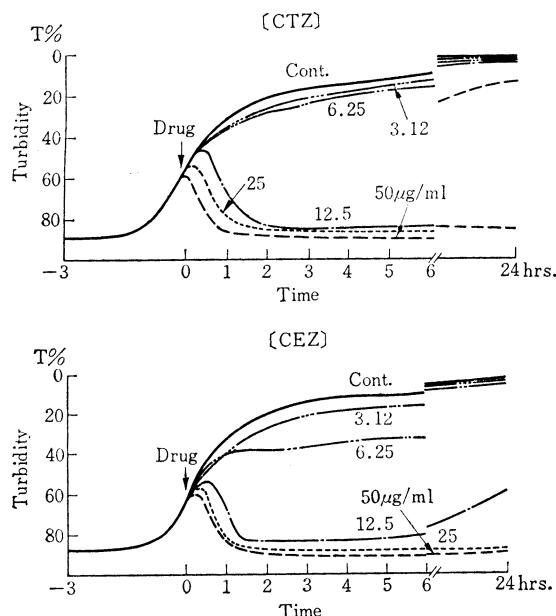


Fig. 9 Protecting effect of CTZ and CEZ against experimental mice infections with *Staph. aureus* No. 13

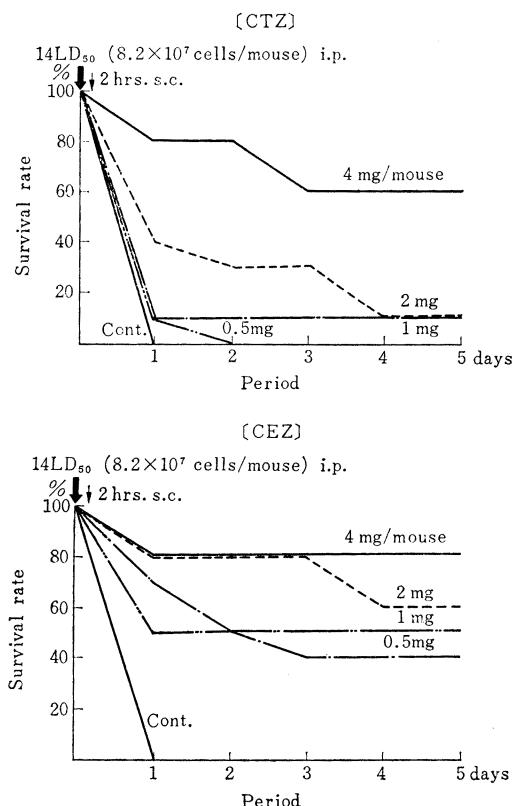


Table 8 Protecting effect of CTZ and CEZ against experimental mice infections

Organism	Drug	* MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
<i>Staph. aureus</i> No. 13	CTZ	0.78	3.6
	CEZ	0.78	0.95
<i>Staph. aureus</i> No. 19	CTZ	0.39	1.2
	CEZ	0.78	0.98
<i>Strept. pyogenes</i> S23	CTZ	0.09	10.25
	CEZ	0.09	8.6
<i>Strept. pneumoniae</i> type III	CTZ	0.09	7.6
	CEZ	0.09	2.8
<i>E. coli</i> No. 29	CTZ	6.25	0.079
	CEZ	6.25	0.093

* Heart Infusion Agar

よぼす影響では、CTZ, CEZ の間にほとんど差が認められなかつた。

6. マウス実験的感染症に対する治療効果

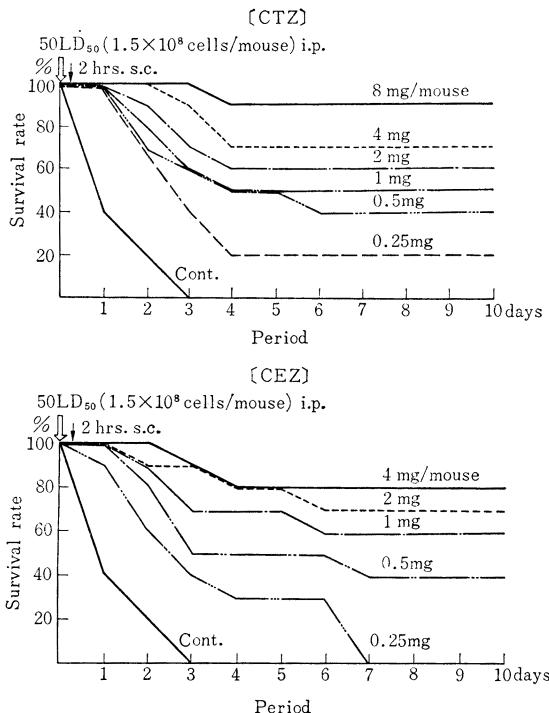
1) ブドウ球菌感染症に対する治療効果

Penicillin 耐性の臨床分離 *Staph. aureus* No.13 株に対する成績は Fig. 9 のとおりであり、結果の ED_{50} 値は Table 8 に示すようになった。

CTZ 4 mg/mouse 投与では 60%, 2, 1 mg/mouse では 10% の生存率、0.5 mg/mouse では 2 日後に全例死亡したのに比べ、CEZ の場合、4 mg/mouse は 80%, 2 mg/mouse は 60%, 1 mg/mouse は 50%, 0.5 mg/mouse でも 40% の生存率を示し、 ED_{50} 値も CTZ は 3.6 mg/mouse, CEZ は 0.95 mg/mouse と CEZ のほうが約 4 倍すぐれていた。この菌の CTZ, CEZ に対する MIC は両剤とも 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。なお無処置群は 1 日で全例死亡した。

臨床分離 *Staph. aureus* No.19 株についての成績は Fig. 10 に示し、 ED_{50} 値は Table 8 に示すようになった。この菌の MIC は、CTZ 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CEZ

Fig. 10 Protecting effect of CTZ and CEZ against experimental mice infections with *Staph. aureus* No. 19



0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。

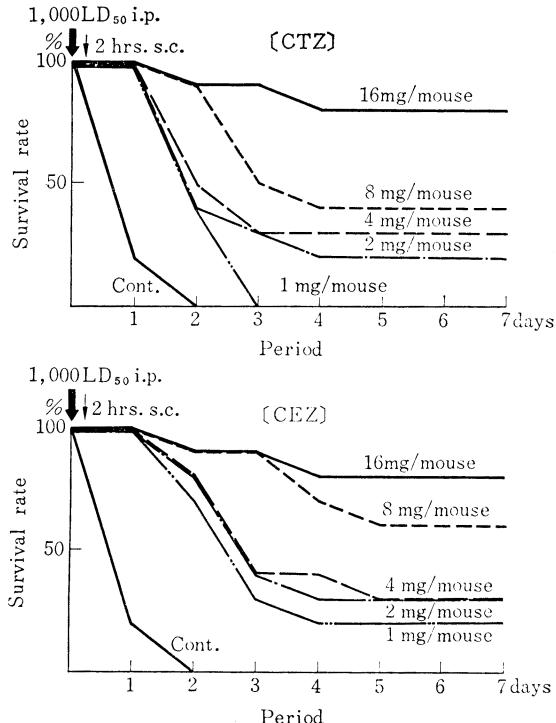
CTZ は 8 mg/mouse で 90%, 4, 2, 1, 0.5, 0.25 mg/mouse でそれぞれ 70, 60, 50, 40, 20% の生存率で、dose response のある成績が得られた。CEZ では、4, 2, 1, 0.5 mg/mouse の投与量でそれぞれ 80, 70, 60, 40% の生存率を示し、0.25 mg/mouse では 7 日目に全例死亡した。また無処置群は 3 日目で全例死亡した。 ED_{50} 値は CTZ は 1.2 mg/mouse, CEZ は 0.98 mg/mouse と No.13 株の場合ほど差は認められなかつた。

2) レンサ球菌感染症に対する治療効果

Strept. pyogenes S-23 株に対する治療効果は Fig. 11 および Table 8 に示されるとおりである。この菌の MIC は CTZ, CEZ ともに 0.09 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

CTZ 16 mg/mouse で 80%, 8, 4, 2 mg/mouse でそれぞれ 40, 30, 20% の生存率を示し、1 mg/mouse では 3 日目に全例死亡したのに比べ、CEZ の場合は 16 mg/mouse で 80%, 8, 4, 2 mg/mouse でそれぞれ 60,

Fig. 11 Protecting effect of CTZ and CEZ against experimental mice infections with *Strept. pyogenes* S-23



30, 30%, 1 mg/mouse でも 20% の生存率を示し, ED₅₀ 値は CTZ が 10.25 mg/mouse, CEZ は 8.6 mg/mouse となり, CEZ のほうがややすぐれた成績を示した。なお無処置群は 2 日目に全例死亡した。

3) 肺炎球菌感染症に対する治療効果

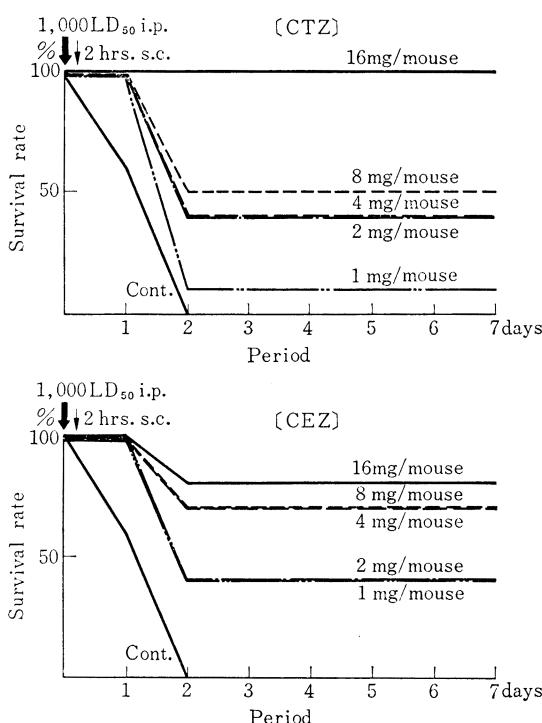
Strept. pneumoniae type III 株に対する治療効果は Fig. 12, Table 8 に示されるとおりである。MIC は CTZ, CEZ とともに 0.09 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

CTZ は 16 mg/mouse で 100% の生存率であったが 8 mg/mouse では 50%, 4, 2, 1 mg/mouse ではそれぞれ 40, 40, 10% の生存率を示した。CEZ では 16 mg/mouse は 80%, 8, 4 mg/mouse は 60%, 2, 1 mg/mouse は 40% となり無処置群は 2 日目に全例死亡した。ED₅₀ 値は CTZ が 7.6 mg/mouse, CEZ が 2.8 mg/mouse となり CEZ のほうが約 2.5 倍すぐれた治療効果を示した。

4) 大腸菌感染症に対する治療効果

臨床分離 *E. coli* No.29 株に対する治療効果の成績

Fig. 12 Protecting effect of CTZ and CEZ against experimental mice infections with *Strept. pneumoniae* type III



は、Fig. 13, Table 8 に示されるとおりである。この菌の MIC は CTZ, CEZ とともに 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。CTZ 0.25 mg/mouse で 100%, 0.125 mg/mouse

Fig. 13 Protecting effect of CTZ and CEZ against experimental mice infections with *E. coli* No. 29

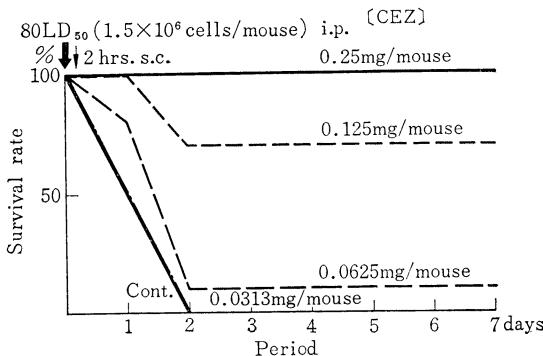
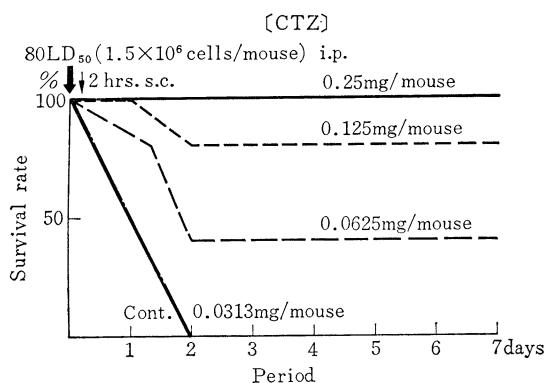
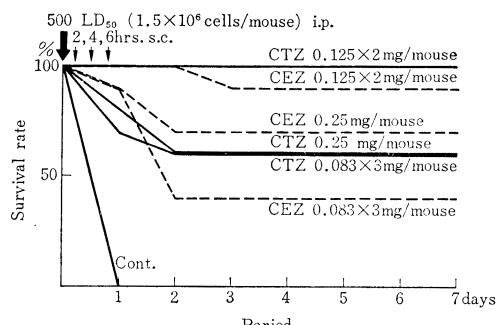


Fig. 14 Effect of divided administration on experimental mice infections with *E. coli* No. 29



では80%, 0.0625 mg/mouse は40%の生存率を示し, 0.0313 mg/mouse では無処置群と同様に2日目で全例死亡した。CEZ の場合は 0.25 mg/mouse で100%, 0.125 mg/mouse は70%, 0.0625 mg/mouse では10%の生存率を示し, 0.0313 mg/mouse では2日目に全例死亡した。ED₅₀ 値は CTZ 0.079 mg/mouse, CEZ 0.093 mg/mouse とほぼ同等の治療効果を示した。

5) 大腸菌感染症に対する分割投与の治療効果

臨床分離 *E. coli* No.29株について投与回数を検討した成績は Fig.14 に示されるとおりである。菌接種2時間後に1回 0.25 mg/mouse を投与した場合の生存率は, CTZ では60%, CEZ では70%となつたが, 0.25 mg を2分割して2時間後, 4時間後に 0.125 mg/mouse ずつ投与すると, その生存率は CTZ では100%, CEZ では90%となつた。また3分割して2, 4, 6時間後に 0.083 mg/mouse ずつ投与すると CTZ は60%, CEZ では40%の生存率となつた。

この結果から, CTZ, CEZ とともに2分割投与が最も効果的で, とくに CTZ のほうがその傾向が著しかつた。しかし3分割投与にすると CTZ は1回投与と同等の効果を示したが, CEZ では, 1回投与より生存率が低下した。

以上のように実験的感染症の治療効果は1回投与の場合は CTZ は CEZ と同等, あるいは CEZ のほうがすぐれていたが, 2分割投与により CEZ よりもややすぐれた効果を示した。これは CTZ と, CEZ との吸収, 排泄, 体内動態などの違いによるものと考えられる。

ま と め

1. 抗菌スペクトラム

CTZ はグラム陽性, 陰性菌群に対し, CEZ と同様な幅広い抗菌力を示した。

2. 臨床分離株に対する感受性分布と感受性相関

臨床分離ブドウ球菌に対して CTZ のほうが CEZ より1管すぐれた感受性分布を示した。大腸菌, 変形菌ではほとんど CEZ と同等の抗菌力を示し, 両薬剤間に交差耐性が認められた。

3. 抗菌力におよぼす諸因子の影響

培地 pH の影響は酸性側で CTZ, CEZ ともに抗菌力の増強が認められた。馬血清添加, 接種菌量による影響は, CTZ, CEZ ともに血清濃度が高いほど, 菌量が多いほど抗菌力は減弱し, その傾向は試験菌を大腸菌と

したほうが, ブドウ球菌にした場合より著しかつた。また CTZ, CEZ の間にはほとんど差が認められなかつた。

4. β -lactamase に対する安定性

Penicillin, Cephalosporin 耐性大腸菌の産生する β -lactamase に対して, CTZ は ABPC よりも安定であるが, 高い酵素濃度では CEZ と同じように不活化された。

5. 増殖曲線におよぼす影響

Staph. aureus 209-P JC 株に対しては, CTZ は 1/2 MIC 以上の濃度で 8 時間まで殺菌的に作用したが, CEZ は 1 MIC 以上の濃度で殺菌的に作用し, CTZ のほうが, いくぶん殺菌作用は強かつた。*E. coli* NIH JC-2 株では, CTZ, CEZ は 4 MIC 以上の濃度で殺菌作用を示し, 2 薬剤間にはほとんど差は認められなかつた。

6. マウス実験的感染症に対する治療効果

グラム陽性のブドウ球菌, レンサ球菌, 肺炎球菌に対しては, CEZ のほうが CTZ より治療効果はすぐれていた。グラム陰性の大腸菌に対する治療効果はほぼ同等であった。

また, CTZ, CEZ とも2分割投与により, 1回投与に比べ治療効果の増強が認められ, その傾向は, CTZ のほうが著しかつた。このことは, CTZ, CEZ の吸収, 排泄, 体内動態の違いによるためであると思われる。

文 献

- 1) 第23回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告 (II) Ceftezole, 1975
- 2) 中澤昭三, 板垣守正, 橫田芳武, 江本栄子, 天野翠, 猪俣陽子, 服部清二郎, 伊倉義隆, 小野尚子, 貴宝院善博, 小谷川清子, 谷口弘子, 山本宏: 合成 Cephalosporin C-Cephalothin, Cephaloridine-に関する基礎的研究。J. Antibiotics, Ser. B 18 (6) : 431~438, 1965
- 3) 中澤昭三, 小野尚子, 大槻雅子, 井沢武年: 合成セファロスボリン Cefazolin の細菌学的評価。Chemotherapy 18(5) : 512~521, 1970
- 4) 中澤昭三, 大槻雅子, 木田起志子, 定道外美子, 田中幸子, 田中美千子: 合成セファロスボリン Cephapirin の細菌学的評価。Jap. J. Antibiotics 27(2) : 164~175, 1974

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF CEFTEZOLE, A NEW SYNTHETIC CEPHALOSPORIN

YOSHIMI HIRAI, MIYAKO SUZUKI, AKEMI DOI and SHOZO NAKAZAWA

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

In this paper, we report the result of the bacteriological evaluation of ceftezole (CTZ) by using cefazolin (CEZ), a known cephalosporin antibiotic with similar structure to CTZ, as a control drug.

1) Antibacterial spectrum

CTZ as well as CEZ showed wide range antibacterial activity against Gram positive and Gram negative bacteria.

2) Susceptibility distribution of clinically isolated strains

Antibacterial activity of CTZ, expressed as MIC, against clinical isolates of *Staph. aureus* was about twice as strong as that of CEZ. As for *E. coli* and *Proteus*, CTZ showed almost the same antibacterial activity as CEZ, and cross resistance between two drugs was recognized.

3) Influence of various factors on antibacterial activity

Influence of medium pH under acid condition showed the increase in antibacterial activity of both CTZ and CEZ. As for the influence of horse serum protein and inoculum size, antibacterial activity of both drugs was decreased as serum concentration became higher and inoculum size larger. This tendency was more remarkable in the case of *E. coli* than *Staph. aureus*. And almost no difference was observed between CTZ and CEZ.

4) Stability of CTZ to β -lactamase

CTZ was more stable than ABPC to β -lactamase produced by *E. coli* strain which is resistant to penicillin and cephalosporin, while inactivated as well as CEZ at high enzyme concentration.

5) Effect of CTZ on growth curve

Bactericidal action of CTZ was observed at the level more than a half of MIC during 8 hour incubation against *Staph. aureus* 209P-JC, while that of CEZ at the level more than one MIC. Therefore, CTZ was more or less superior to CEZ in bactericidal action. In the case of *E. coli* NIH JC-2, both CTZ and CEZ showed bactericidal action at the level more than 4 MIC and there was no difference between two drugs.

6) Protecting effect of CTZ against experimental infections in mice

Protecting effect of CEZ was superior to that of CTZ against Gram positive staphylococci, streptococci and pneumococci. But that effect against Gram negative *E. coli* was almost the same between two drugs. The increase in the protecting effect was recognized by twice divided administration of a dose compared with single administration, and this tendency was more remarkable in CTZ. This result would be caused by the difference between absorption, excretion and metabolism in the body of CTZ and those of CEZ.