

Cefatrizine に及ぼす  $\beta$ -lactamase の作用について

宮村定男・落合 宏・寺尾通徳

新潟大学医学部細菌学教室

$\beta$ -lactamase は  $\beta$ -lactam 抗生物質の耐性の最も大きな要因とされている<sup>1)~3)</sup>。グラム陽性および陰性の細菌に広く作用する新経口セファロスポリン剤, Cefatrizine (S-640P)<sup>4)~6)</sup> がこれにより, どのような影響を受けるかを実験し, 同系抗生物質と比較したので, 次に報告する。

## 実験材料および方法

1)  $\beta$ -lactamase: 供試該酵素は, *Escherichia coli* 48, *Klebsiella pneumoniae* 225, *Hafnia alvei* 32, *Serratia marcescens* 4, *Enterobacter aerogenes* 4, *Yersinia enterocolitica* 287, および *Streptomyces* sp. 6967 の7菌株の培養から抽出した標品である。すなわち, 培養ろ液に65%に硫酸安門を添加, 沈澱を蒸留水に溶解, 透析, さらに DEAE-Cellulose および Sephadex G-100 を用いて精製, 凍結乾燥したものである。

2) 供試薬剤: Cefatrizine のほか, Cephalexin, Cephaloridine, Cephalothin, Cephapirin, Cefazolin, Ampicillin および Penicillin G の計8種の  $\beta$ -lactam 抗生物質を用いた。

3) 酵素活性の測定: 各種濃度の薬剤に, 酵素標品を加え, 37°C 1時間反応させた後 heat shock を施して酵素作用を停止させた後, 残存力価を *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法で測定, 残存力価の認められない基質の最高濃度をもって酵素の力価を算定した。

## 成績ならびに考案

供試  $\beta$ -lactamase に対する各薬剤の感受性を, Penicillin G を100として示した成績は Table 1 に示すとおりである。

*E. coli*, *K. pneumoniae* および *Streptomyces* 由来の酵素は Penicillinase 型, *H. alvei* および *S. marcescens* は Cephalosporinase 型, *E. aerogenes* および *Y. enterocolitica* は中間型に属するものであるが, Cefatrizine はほぼ Cephalexin と同様の感受性を示し, Penicillinase 型の酵素には感受性は極めて弱く, ほとんどこれに作用されず, Cephalosporinase 型のそれには若干感受性を示したが, Cephaloridine, Cephalothin, Cephapirin および Cefazolin に比すれば, それらより弱い値を示した。

多くの  $\beta$ -lactam 抗生物質耐性の病原細菌が,  $\beta$ -lactamase を産生しているとされているので, Cefatrizine がこれに高い感受性を示し, 容易に不活化されるならば, これらの感染症には充分の効果を期待できないことになるが, 本成績により, Cefatrizine はペニシリンだけでなく, 他のセファロスポリン剤よりも  $\beta$ -lactamase に対し抵抗性を存することが認められた。

## 結 論

*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter aerogenes*, *Yersinia enterocolitica* および *Streptomyces* sp. 由来の  $\beta$ -lactamase に対する Cefatrizine の感受性を検し, Cephalexin, Cephaloridine, Cephalothin, Cephapirin, Cefazolin, Ampicillin および Penicillin G と比較した結果, Cefatrizine は Penicillinase 型の  $\beta$ -lactamase に対しては強い抵抗性を示し, Cephalosporinase 型および中間型のそれには, Cephalexin とほぼ同程度の感受性を呈した。

Table 1 Susceptibility to bacterial  $\beta$ -lactamases at pH 7.2 and 37°C

Enzyme origin	Relative rate of enzymic hydrolysis (PC G=100)						
	CFT	CEX	CER	CET	CEP	CEZ	ABPC
<i>E. coli</i> 48	0.4	0.2	50	1.0	0.1	0.1	162
<i>K. pneumoniae</i> 225	0.4	0.1	65	0.1	0.1	0.2	324
<i>H. alvei</i> 32	210	210	333	8,000	8,000	2,000	16
<i>S. marcescens</i> 4	210	210	260	1,040	1,040	650	52
<i>E. aerogenes</i> 4	52	143	259	130	130	520	32
<i>Y. enterocolitica</i> 287	13	26	26	42	42	84	42
<i>Streptomyces</i> sp. 6967	0.8	0.8	42	0.8	3.3	0.8	42

なお本研究に用いた Cefatrizine は萬有製薬から提供された。

### 文 献

- 1) 宮村定男, 落合 宏: Cefazolin の細菌学的検討, 特に細菌の産生する不活化酵素について。Chemotherapy 18: 505~511, 1970
- 2) 宮村定男, 落合 宏: Cephapirin の抗菌性について。Jap. J. Antibiotics 27: 148~151, 1974
- 3) 落合 宏: グラム陰性桿菌の産生する  $\beta$ -lactamase に関する研究。新潟医学会誌 89: 303~318, 1975
- 4) LEITNER, F.; R. E. BUCK, M. MISIEK, T. A. PURSIANO & K. E. PRICE: BL-S 640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Properties *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 298~305, 1975
- 5) WATANAKUNAKORN, C.; T. BANNISTER & C. GLOTZBECKER: Susceptibility of clinical isolates of *Enterobacteriaceae* to BL-S 640, a new oral cephalosporin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7: 381~385, 1975
- 6) Cefatrizine 資料, 萬有製薬株式会社, 1974

## ACTION OF $\beta$ -LACTAMASES ON CEFATRIZINE

SADAO MIYAMURA, HIROSHI OCHIAI and MICHINORI TERAO

Department of Bacteriology, Niigata University School of Medicine

Cefatrizine, a new derivative of cephalosporin, was investigated in comparison with cephalixin, cephaloridine, cephalothin, cephapirin, cefazolin, ampicillin and penicillin G on the action of  $\beta$ -lactamases produced by *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter aerogenes*, *Yersinia enterocolitica* and *Streptomyces* sp.

Results indicated that cefatrizine and cephalixin displayed a similar pattern of susceptibility to hydrolysis by the  $\beta$ -lactamases. Both were very stable to the  $\beta$ -lactamases of penicillinase type and were less susceptible than other cephalosporins to that of cephalosporinase and intermediate type.