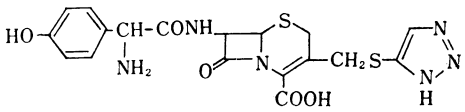
合成セファロスポリン系抗生物質 Cefatrizine に関する細菌学的評価

中野一行・小堀厚子・中島美千代
山中烈次・大槻雅子・中沢昭三
京都薬科大学微生物学教室

Cefatrizine (CFT) は 1972 年，米国 Bristol 社研究所において開発された新しい合成セファロスポリン系抗生物質で，化学名を 7-[D-2-amino-2-(*p*-hydroxyphenyl) acetamido]-3-(1, 2, 3-triazol-5-ylthiomethyl)-3-cephem-4-carboxylic acid (propylene glycol solvate) といい，分子式 $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2 \cdot C_3H_8O_2$，分子量 538.6 である。



本物質は白色～淡黄色の結晶性粉末で，水にやや溶けにくく，その他の多くの溶媒にはほとんど溶けない。

マウス♂に対する急性毒性 LD_{50} は経口投与で >6,000 mg/kg，皮下注射で >5,000 mg/kg，腹腔内注射で >5,000 mg/kg，静脈内注射で >400 mg/kg と言われている[1)2)3)]。

今回，私どもは，萬有製薬から分与された Cefatrizine (CFT) に関する細菌学的評価を Cephalexin (CEX)[4)5)] を比較薬剤として同一条件のもとで検討し，次のような成績を得たのでここに報告する。

実験方法および実験成績

1) 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌およびグラム陰性菌群に対する試験管内抗菌力 (MIC) を日本化学療法学会感受性測定法により求めた。なおレンサ球菌，肺炎球菌，ジフテリア菌については 10% 馬血液加 Heart infusion 寒天培地を用いて 37°C 20 時間培養後の MIC を，またリン菌，ズイ膜炎菌については G.C. 培地，嫌気性菌群の破傷風菌，ガスえそ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 を求めた。その成績は Table 1 に示すとおりである。CFT は CEX 同様，グラム陽性球菌，桿菌，グラム陰性球菌，桿菌 (一部を除き) に対し，広い抗菌スペクトラムを有している。その抗菌力は，グラム陽性菌のブドウ球菌群では，CFT 0.39～6.25 μg/ml，CEX 1.56～12.5 μg/ml に感受性を示し，レンサ球菌群の溶血レンサ球菌に対し CFT 0.19～0.39 μg/ml，CEX 0.78～3.13 μg/ml の感受性を示したが，腸球菌，緑色レンサ球菌には CFT 50 μg/ml，CEX >100 μg/ml と良い感受性を示さなかった。肺炎球菌群では CFT 0.78 μg/ml，CEX 6.25～12.5 μg/ml に感受性を示し，ジフテリア菌では CFT 0.19 μg/ml，CEX 0.78 μg/ml の感受性を示していた。グラム陰性菌群の大腸菌では CFT 3.13～6.25 μg/ml，CEX 12.5 μg/ml，腸チフス菌，パラチフス菌では CFT 0.78 μg/ml，CEX 6.25 μg/ml，肺炎桿菌では CFT 0.78 μg/ml，CEX 3.13 μg/ml，赤痢菌群では CFT 0.78～3.13 μg/ml，CEX 3.13～25 μg/ml に感受性を示したが，緑膿菌には CFT，CEX ともに >100 μg/ml と感受性を示さなかった。

接種菌液の 100 倍希釈での抗菌スペクトラムは Table 2 に示すようで，グラム陰性菌群の抗菌力の増強が見られるようであった。

以上の結果，グラム陽性菌，陰性菌群にわたり CFT は CEX と同様の広い抗菌スペクトラムを有し，その抗菌力は CEX に比較して，グラム陽性菌群では 2～8 倍，グラム陰性菌群では 4～8 倍の強い抗菌力を有していた。

2) 臨床分離株の感受性分布と感受性相関

臨床的に分離された大腸菌 31 株，変形菌群 30 株に対する感受性分布を日本化学療法学会感受性測定法により求めた。大腸菌の場合は Table 3, Fig. 1 に示すように，CFT 6.25 μg/ml，CEX 12.5～25 μg/ml にピークを有する 1 峰性の山を示し，CFT 1.56～>100 μg/ml，CEX 6.25～>100 μg/ml に分布した。接種菌液の 100 倍希釈では，Table 4, Fig. 2 に示すように CFT 1.56 μg/ml，CEX 6.25 μg/ml とピークの移動が認められ菌量の減少により抗菌力が増強された。また，CFT に対して原液で >100 μg/ml と耐性を示した株は，希釈液では全て 12.5 μg/ml という感受性を示した。CFT は CEX に比較して 2～4 倍の強い抗菌力を有していた。

変形菌群の場合は，Table 5, Fig. 3 に示すように CFT 3.13 μg/ml，CEX 25 μg/ml にピークを有する 1 峰性の山を示し，CFT 1.56～>100 μg/ml，CEX 12.5～>100 μg/ml に分布した。CFT は CEX に比較して約 8 倍の強い抗菌力を有していた。これらの大腸菌，変形菌群について CFT，CEX 間での感受性相関を検討した成績は，Table 6, 7, 8 に示すとおりである。大腸菌では，1 株を除いて相関性を示さなかった。また変形菌群では，>100 μg/ml の耐性菌 2 株を除いて相関性を示さなかった。

Table 1 Antibacterial spectrum of Gram-positive and -negative bacteria (10^8 cells/ml)

Test strain	CFT	CEX
Staphylococcus aureus 209-P-JC	0.39	1.56
Staphylococcus aureus Smith	0.78	1.56
Staphylococcus aureus Terajima	3.13	12.5
Staphylococcus aureus Neumann	1.56	6.25
Staphylococcus aureus E-46	1.56	3.13
Staphylococcus aureus No. 80	6.25	6.25
Staphylococcus epidermidis	1.56	3.13
Streptococcus pyogenes S-23	0.19	0.78
Streptococcus pyogenes Cook	0.39	3.13
Streptococcus faecalis	50	>100
Streptococcus viridans	50	>100
Diplococcus pneumoniae type I	0.78	6.25
Diplococcus pueumouiae type II	0.78	12.5
Diplococcus pneumouiae type III	0.78	12.5
Sarcina lutea PCI-1001	0.0125	0.05
Bacillus subtilis PCI-219	0.78	1.56
Bacillus anthracis	1.56	3.13
Corynebacterium diphtheriae	0.19	0.78
Clostridium tetani	0.39	25
Clostridium perfringens	3.13	12.5
Neisseria gonorrhoeae	1.56	0.78
Neisseria meningitidis	3.13	1.56
Escherichia coli NIH JC-2	6.25	12.5
Escherichia coli NIH	3.13	12.5
Enterobacter aerogenes	>100	>100
Salmonella typhi T-287	0.78	6.25
Salmonella typhi O-901	0.78	6.25
Salmonella paratyphi A	0.78	6.25
Salmonella paratyphi B	0.78	6.25
Salmonella enteritidis	1.56	12.5
Klebsiella pneumoniae	0.78	3.13
Shigella dysenteriae EW-7	1.56	12.5
Shigella flexneri 2a EW-10	1.56	6.25
Shigella boydii EW-28	3.13	25
Shigella sonnei EW-33	0.78	3.13
Proteus vulgaris OX-19	3.13	50
Proteus mirabilis 1287	1.56	25
Proteus morganii Kono	>100	>100
Pseudomonas aeruginosa No. 12	>100	>100
Pseudomonas aeruginosa NC-5	>100	>100

MIC (μg/ml)

Table 2 Antibacterial spectrum of Gram-positive and -negative bacteria (10^6 cells/ml)

Test strain	CFT	CEX
Staphylococcus aureus 209-P-JC	0.39	0.78
Staphylococcus aureus Smith	0.78	1.56
Staphylococcus aureus Terajima	1.56	6.25
Staphylococcus aureus Neumann	0.78	1.56
Staphylococcus aureus E-46	0.78	3.13
Staphylococcus aureus No. 80	1.56	3.13
Staphylococcus epidermidis	1.56	1.56
Streptococcus pyogenes S-23	0.19	0.78
Streptococcus pyogenes Cook	0.19	1.56
Streptococcus faecalis	50	>100
Streptococcus viridans	50	>100
Diplococcus pneumoniae type I	0.78	6.25
Diplococcus pneumoniae type II	0.78	6.25
Diplococcus pneumoniae type III	0.78	6.25
Sarcina lutea PCI-1001	0.0125	0.05
Bacillus subtilis PCI-219	0.19	0.78
Bacillus anthracis	0.78	3.13
Corynebacterium diphtheriae	0.19	0.78
Escherichia coli NIH JC-2	3.13	12.5
Escherichia coli NIH	0.78	6.25
Enterobacter aerogenes	6.25	100
Salmonella typhi T-287	0.39	3.13
Salmonella typhi O-901	0.39	6.25
Salmonella paratyphi A	0.78	6.25
Salmonella paratyphi B	0.39	3.13
Salmonella enteritidis	0.78	6.25
Klebsiella pneumoniae	0.39	3.13
Shigella dysenteriae EW-7	0.78	6.25
Shigella flexneri 2. a EW-10	0.78	6.25
Shigella boydii EW-28	1.56	12.5
Shigella sonnei EW-33	0.39	3.13
Proteus vulgaris OX-19	1.56	12.5
Proteus mirabilis 1287	0.78	12.5
Proteus morganii Kono	50	>100
Pseudomonas aeruginosa No. 12	>100	>100
Pseudomonas aeruginosa NC-5	>100	>100

MIC (μg/ml)

3) 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加, 接種菌量による影響をブドウ球菌 *Staph. aureus* 209-PJC, 大腸菌 *E. coli* NIH JC-2 株を試験菌として Heart infusion broth を用いた液体希釈法により, 37°C 20 時間培養後の MIC (μg/ml) で求めた。その成績は, Table 9 に示すとおりであった。培地 pH の影響はブドウ球菌の場合には, 両剤とも酸性側で抗菌力は増強し, アルカリ側で抗菌力が減弱していた。また大腸菌の場合においても, 両剤ともアルカリ側で抗菌力が減弱していた。馬血清添加による影響は大腸菌の場合は, 全く認められなかったが, ブドウ球菌の場合は両剤とも, わずかに抗菌力の変化が認め

Table 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (10^8 cells/ml)

Drug	MIC (μg/ml)									Total strains
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
CFT		2	5	10	9	2		1	2	31
CFX				3	12	12	3		1	31

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 31 strains (10^8 cells/ml)

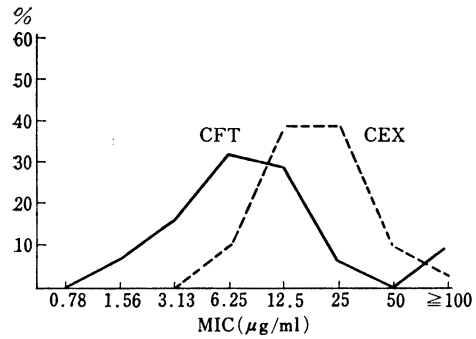
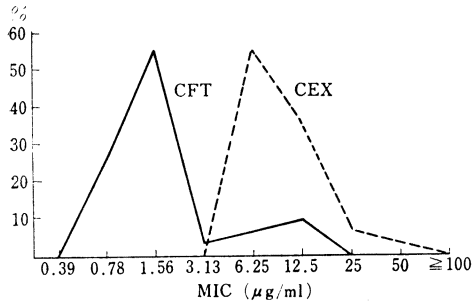


Table 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (10^6 cells/ml)

Drug	MIC (μg/ml)									Total strains
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
CFT	8	17	1	2	3					31
CEX					17	11	2	1		31

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 31 strains (10^6 cells/ml)



られた。接種菌量による影響はブドウ球菌の場合，わずかに抗菌力が変動したが，大腸菌の場合 10^6～10^7 cells/ml にかけて抗菌力が両剤とも大きく減弱した。

4) 抗菌作用型式

ディスク法により生じた阻止円の殺菌帯の大きさを同じ MIC 濃度で比較検討した。すなわち，大腸菌 *E. coli* NIH JC-2，臨床分離の *E. coli* No. 22 株を 10^6 cells/ml 含む Heart infusion agar で平板を作製し，ディスク法により 37°C 16時間後の阻止円の殺菌帯の大きさを測定した。なお *E. coli* NIH JC-2 に対する MIC は CFT 6.25 μg/ml，CEX 12.5 μg/ml，*E. coli* No. 22 に対する

Table 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus* sp. (10^8 cells/ml)

Drug	MIC (μg/ml)								Total strains
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
CFT	4	19	5					2	30
CEX				4	18	5	1	2	30

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus* sp. 30 strains (10^8 cells/ml)

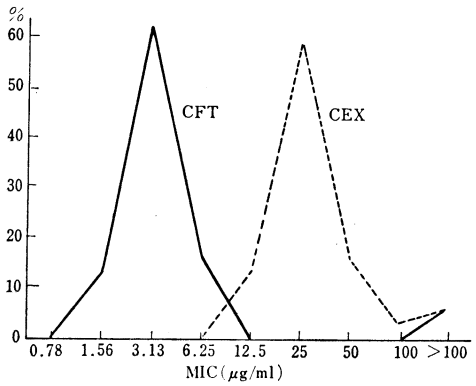


Table 6 Cross sensitivity of CEX and CFT *E. coli* 31 strains (10^8 cells/ml)

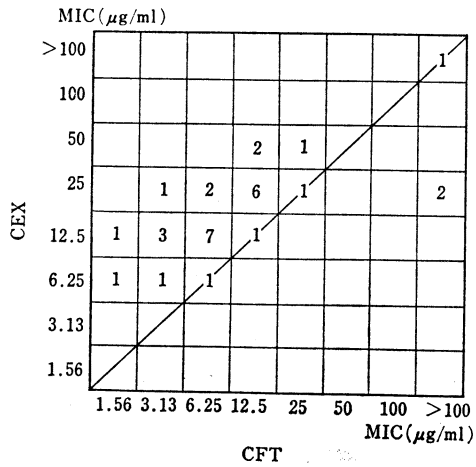


Table 7 Cross sensitivity of CEX and CFT
E. coli 31 strains (10^6 cells/ml)

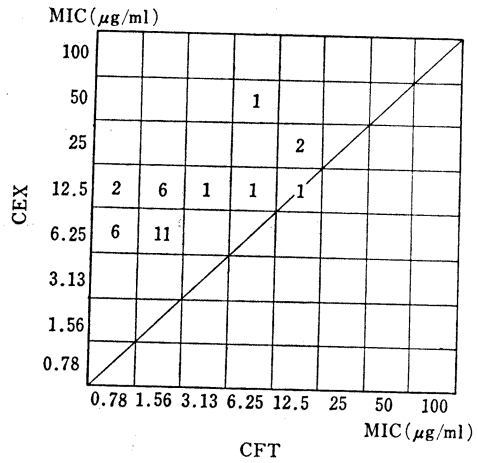
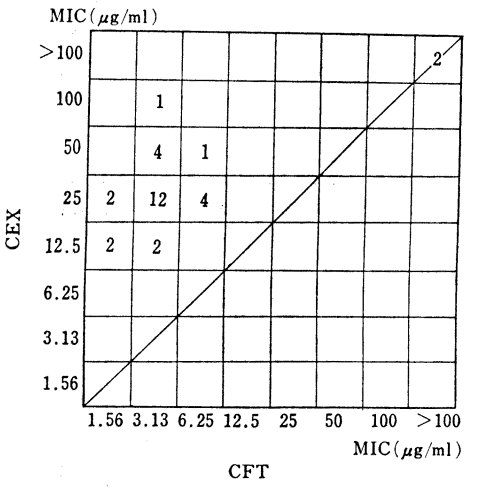


Table 8 Cross sensitivity of CEX and CFT
Proteus sp. 30 strains (10^8 cells/ml)



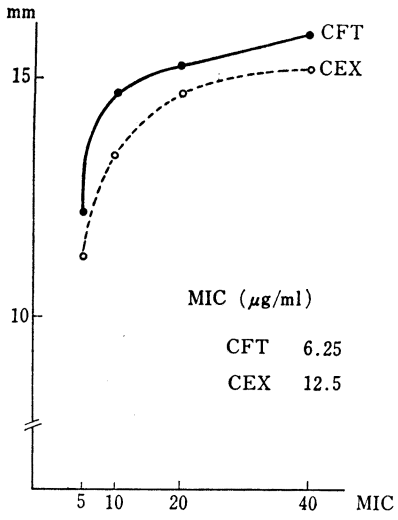
MIC は両剤とも 6.25 μg/ml であり，ディスク濃度は MIC の 5～40 倍を用いた。その結果，Fig. 4, 5 に示すように CFT は CEX に比較して殺菌帯が大きく現われた。なお，同時に 5℃ 3時間拡散させた平板でも同様な傾向を示していたので，拡散速度によるものではないと考えられる。殺菌作用について，さらに詳しく検討するために大腸菌の増殖曲線に及ぼす影響を観察した。臨床分離の *E. coli* No. 29 の Tryptosoya broth 37℃ 18時間培養菌液を Heart infusion broth で 10^{-4} 希釈し，Biophotometer (BIO-LOG II，JASCO) を使用して培養を行ない，対数増殖期 (10^7 cells/ml) に CFT 50, 25 μg/ml, CEX 800, 400 μg/ml を作用させた後の殺菌作用の様子を濁度（T%）により観察し，同時に 0, 0.5,

Table 9 Influence of various factors on MIC

Factors		*S. aureus* 209-P JC		*E. coli* NIH JC-2	
		CFT	CEX	CFT	CEX
pH	9	3.13	3.13	100	1600
	8	1.56	1.56	50	400
	7	0.39	1.56	6.25	12.5
	6	0.09	0.39	3.13	12.5
	5	—	—	—	—
Horse serum (%)	50	1.56	3.13	12.5	6.25
	25	0.78	3.13	12.5	6.25
	10	0.39	1.56	12.5	6.25
	0	0.39	1.56	12.5	12.5
Inoculum size (cells/ml)	$\times 10^7$	0.39	1.56	25	800
	$\times 10^6$	0.39	1.56	6.25	12.5
	$\times 10^5$	0.39	0.78	3.13	12.5
	$\times 10^4$	0.19	0.78	3.13	12.5
	$\times 10^3$	0.19	0.39	1.56	12.5

MIC (μg/ml)

Fig. 4 Bactericidal zone of CEX and CFT against *E. coli* NIH JC-2



1, 1.5, 2, 4 時間目の生菌数を測定した。なお，この菌株に対する MIC (10^7 cells/ml) は CFT 25 μg/ml, CEX 400 μg/ml であった。その結果は，Fig. 6, 7 に示すとおり高濃度作用においては両剤の差はほとんど認められなかったが，低濃度作用において CFT は CEX に比較して速やかに強い殺菌作用を示していた。これらの成績を形態学的面から裏付けるために以下の実験を行なった。*E. coli* NIH JC-2 の対数期途上の菌を種々の濃度

Fig. 5 Bactericidal zone of CFT and CEX against *E. coli* No. 22

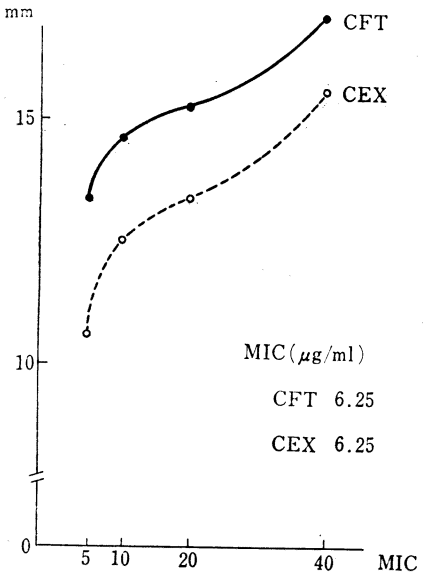
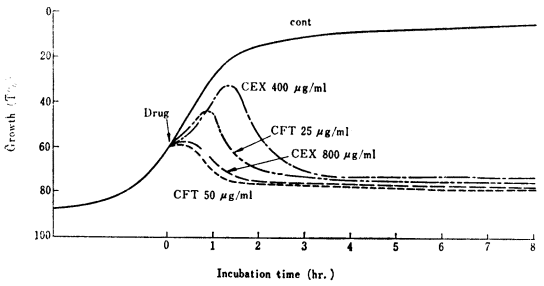


Fig. 6 Bactericidal activity of CEX and CFT against *E. coli* No. 29



の薬剤を含む Heart infusion broth で培養し，3時間後と 20 時間後の形態をメチレンブルー染色により観察した。Fig. 8 に示すように3時間後では CFT は CEX に比較して MIC 濃度 (CFT 6.25 μg/ml, CEX 12.5 μg/ml) 以上の伸長化範囲は狭く，また低い濃度においても溶菌するようであった。しかし，20 時間後では CFT, CEX ともに MIC 付近で溶菌が見られ両剤の差はほとんど見られなかった。また，対数期途上の *E. coli* NIH JC-2 に両薬剤の 4 MIC 濃度 (CFT 25 μg/ml, CEX 50 μg/ml) を作用させ，位相差顕微鏡を用いてその抗菌像の形態観察を行なった。その成績は Fig. 9, 10 のように，ともに菌体の伸長化が見られ，さらに CFT 作用では全ての菌を短時間で溶菌させたが，CEX 作用では溶菌までにかなりの時間が必要であった。すなわち，CFT 作用では CEX 作用に比較してあまり伸長化せずに溶菌

Fig. 7 Bactericidal activity of CEX and CFT against *E. coli* No. 29

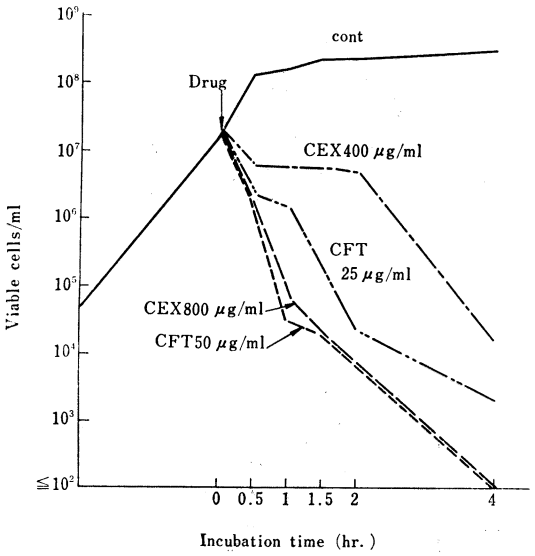
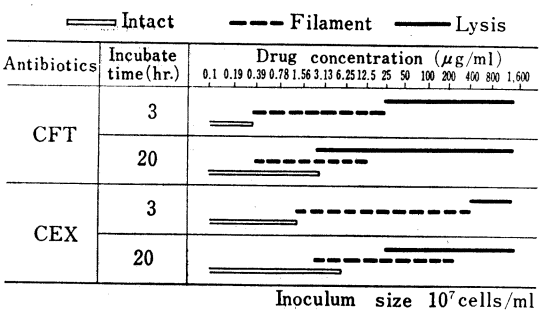


Fig. 8 Morphological change of *E. coli* NIH JC-2



していた。以上の諸実験の結果，CFT は CEX に比較して短時間において強い殺菌的作用を有していることがわかった。

5) マウス実験的感染症に対する治療効果

溶血レンサ球菌 *Strept. pyogenes* S-23 株，肺炎球菌 *Diplo. pneumoniae* type III 株，臨床分離の大腸菌 *E. coli* No. 29 株を用いたマウス実験的感染症に対する治療効果について ddys 体重 16±1g ♂ mouse 1群 10 匹を使用して検討した。

レンサ球菌，肺炎球菌の場合は，10% 馬血清加肉汁ブイヨンで 37°C 18時間培養後，生理食塩水でレンサ球菌は 50 倍，肺炎球菌は 500 倍に希釈し，その 0.25 ml をマウス腹腔内に接種した。

大腸菌の場合は，普通ブイヨン 37°C 14時間振とう培養した菌を普通ブイヨンで 1,000 倍に希釈後 4% ガストリックムチンと等量混合し，その 0.5 ml をマウス腹腔内に接種した。

Fig. 9 Phase contrast micrographs of *E. coli* NIH JC-2 exposed to 25 μg/ml of CFT 30 min. (a), 105 min. (b) and 150 min. (c) after the addition of CFT

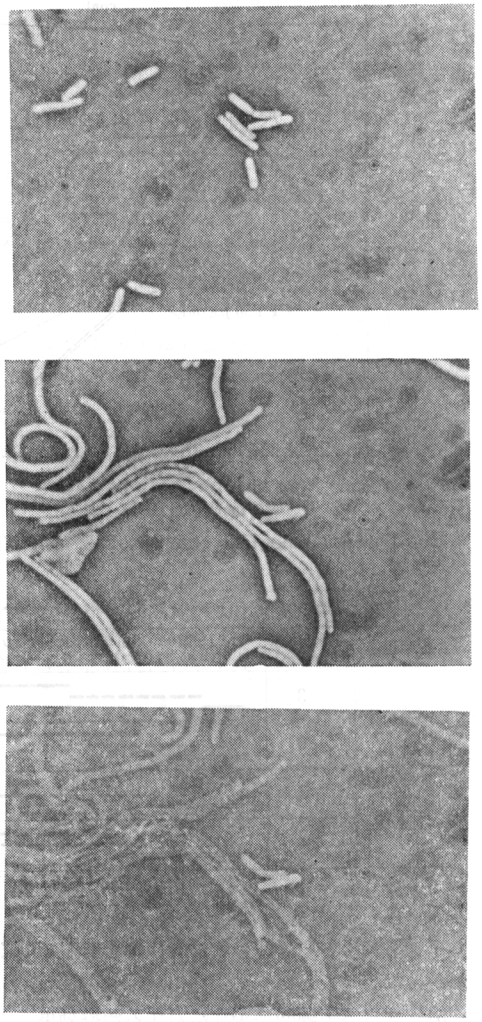
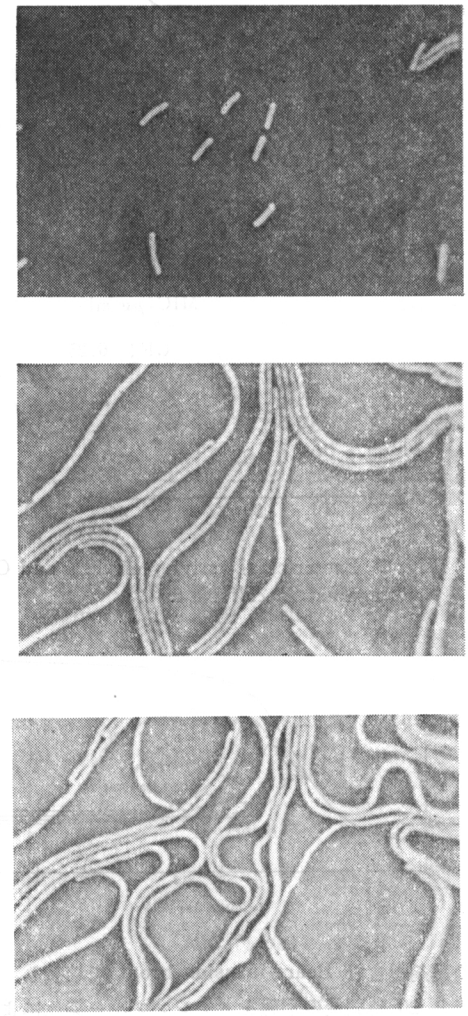


Fig. 10 Phase contrast micrographs of *E. coli* NIH JC-2 exposed to 50 μg/ml of CEX 30 min. (a), 105 min. (b) and 150 min. (c) after the addition of CEX



治療は菌接種後2時間目に1回経口投与により行なった。なお，薬剤は 0.5% CMC で調整して用いた。その延命効果は Fig. 11～16 に示されるとおりであり，その治療効果 ED_{50} 値は Table 10 に示した。すなわち，レンサ球菌感染の場合，その ED_{50} 値は 50 LD_{50} の接種で CFT 0.0015 mg/mouse, CEX 0.5 mg/mouse であった。

肺炎球菌感染の場合，ED_{50} 値は 1,000 LD_{50} 接種で CFT 0.033 mg/mouse, CEX 16 mg/mouse であった。

大腸菌感染の場合，ED_{50} 値は 500 LD_{50} 接種で CFT 0.014 mg/mouse, CEX 0.42 mg/mouse であった。

CFT は，CEX に比較しレンサ球菌で約 338 倍，肺炎球菌で約 485 倍，大腸菌で約 30 倍という優れた *in vivo*

Fig. 11 Protecting effect of CFT against experimental mice infections with *Strept. pyogenes* S_{23}

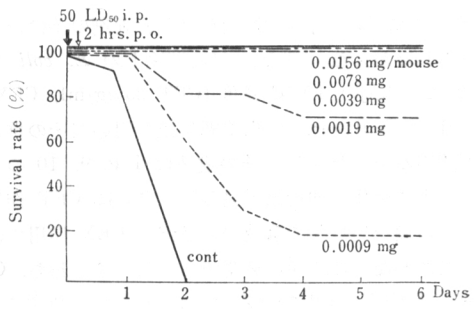


Table 10 Protecting effect of CFT against experimental mice infections

Challenge strain	Inoculum size	MIC (μg/ml)		ED_{50} (mg/mouse)		b/a
		CFT	CEX	CFT[a]	CEX[b]	
Strept. pyogenes S_{23}	$50LD_{50}$	0.19	0.78	0.0015	0.50	338
Diplo. pneumoniae III	$1000LD_{50}$	0.78	12.5	0.033	16	485
E. coli No. 29	$500LD_{50}$	1.56	12.5	0.014	0.42	30

Fig. 12 Protecting effect of CEX against experimental mice infections with *Strept. pyogenes* S_{23}

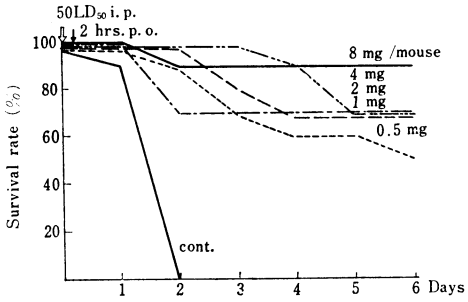


Fig. 13 Protecting effect of CFT against experimental mice infections with *Diplo. pneumoniae* type III

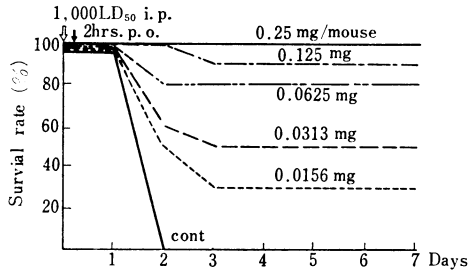


Fig. 14 Protecting effect of CEX against experimental mice infections with *Diplo. pneumoniae* type III

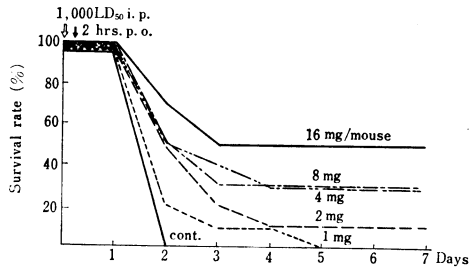


Fig. 15 Protecting effect of CFT against experimental mice infections with *E. coli* No. 29

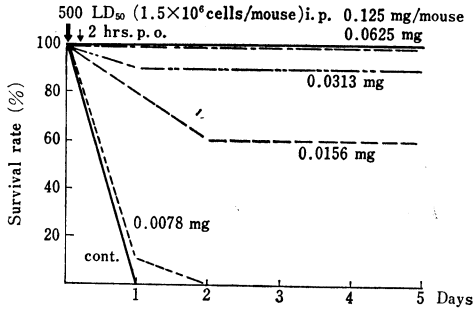


Fig. 16 Protecting effect of CEX against experimental mice infections with *E. coli* No. 29

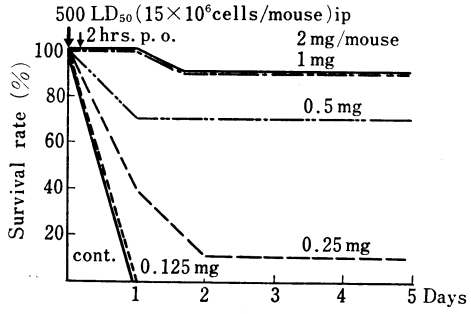


Table 11 Influence of challenge dose on ED_{50} (*E. coli* No. 29)

Antibiotics / cells/ml or mouse *	CFT		CEX	
	MIC	ED_{50}	MIC	ED_{50}
2×10^9	100	2.8	1600	>32
2×10^6	1.56	0.0206	12.5	0.615
4×10^4	0.78	0.0078	6.25	0.290

* MIC (μg/ml) / ED_{50} (mg/mouse)

の治療効果を示した。

次に大腸菌を用いて接種菌量と ED_{50} 値との関係，薬剤の投与開始時期による効果の変動，投与回数による効果の変動などの検討を行なった。

接種菌量と ED_{50} 値との関係については，*E. coli* No. 29 株の前培養菌を普通ブイヨンで10，1,000，5,000倍希釈し，4% ガストリックムチンと等量混合し，その0.5ml をマウス腹腔内に接種し2時間後1回経口治療を行ない，ED_{50} 値を求めた。その成績は Table 11 に示すように，10^8 cells/ml 接種では，CEX は >32mg/mouse と治療効果を示さなかったが CFT は 2.8mg/mouse と治療効果を示した。10^6，10^4 cells/ml 接種では，両剤とも効果は増強したが，CFT は CEX に比べ約 30 倍の強い治療効果を示した。以上の傾向から両剤とも接種菌量が増加すると ED_{50} 値も高くなる傾向を認め，*in vitro* の成績が *in vivo* においても認められた。なお，MIC は液体希釈法により測定した。

薬剤の治療開始時期による効果の変動については，*E. coli* No. 29 株接種2時間前，接種直後，接種 2，4，6時間後に1回経口治療を行ない，6日後の生存率を示したのが Fig. 17，18 である。CFT は菌接種2時間前，直後，2時間後に治療した場合に良好な効果が得られ，CEX は菌接種直後，2時間後に良い治療効果が得られた。

投与回数による治療効果の変動は *E. coli* No. 29 株接種2時間後に1回，2時間後と4時間後の2回分割，2時間後，4時間後，6時間後の3回に分割投与を行ない，6日後の生存率を示したのが Fig. 19，20 である。なお，2回と3回に分割投与する場合には最終量が1回投与と同量になるように調整した。CFT は1回投与，CEX は2回分割投与がやや良い治療効果を示した。

Fig. 17 Influence of therapeutic time (*E. coli* No. 29)

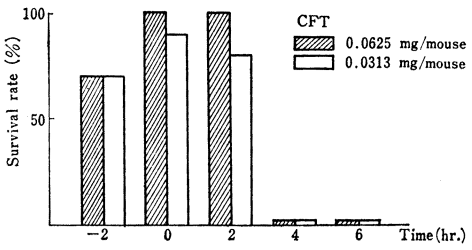


Fig. 18 Influence of therapeutic time (*E. coli* No. 29)

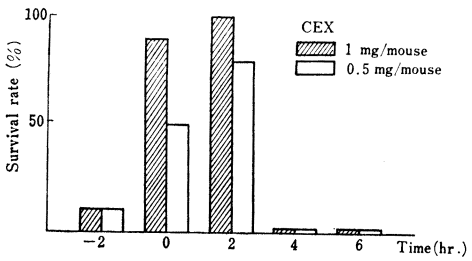


Fig. 19 Effect of divided administration (*E. coli* No. 29)

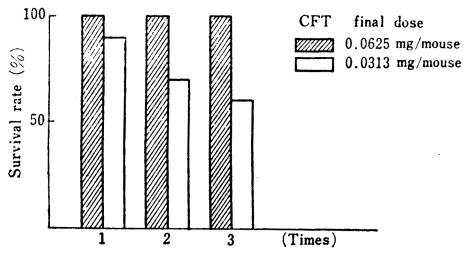
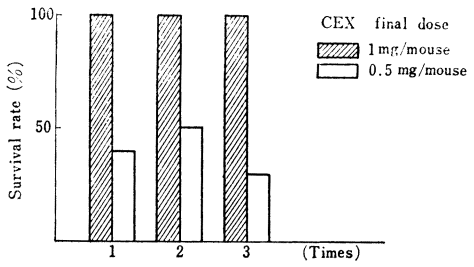


Fig. 20 Effect of divided administration (*E. coli* No. 29)



総括ならびに考案

米国 Bristol 社研究所において開発された新しいセファロスポリン系抗生物質 Cefatrizine(CFT) に関する細菌学的評価を Cephalexin(CEX) を対照薬剤として比較検討を行なった。その結果，CFT は CEX 同様，グラム陽性菌群ならびにグラム陰性菌群に対して広い抗菌スペクトラムを有し，その抗菌力 (MIC) は CEX に比較して，グラム陽性菌群では 2〜8 倍，グラム陰性菌群では 4〜8 倍強力であった。

次に CFT の臨床分離大腸菌，変形菌群に対する感受性分布と感受性相関を検討したが大腸菌の場合は 6.25 μg/ml 付近に分布し，100 倍希釈菌液では 1.56 μg/ml に分布が移動し，接種菌量の影響を受けるようであった。変形菌群の場合は 3.13 μg/ml 付近に分布していた。なお CFT は，両菌種に対して CEX に比較して 2〜8 倍強い抗菌力を有していた。CEX との間の感受性相関をみると，大腸菌では一部を除いてほとんど相関性を示さなかった。また変形菌群では >100 μg/ml の耐性菌を除いてはほとんど相関性を示さなかった。

In vitro 抗菌力に及ぼす諸因子の影響では，培地 pH の影響では酸性側で抗菌力が増強し，アルカリ側で抗菌

力の低下が認められた。馬血清添加での抗菌力の変動はほとんど認められなかった。接種菌量による影響については接種菌量が少なくなると抗菌力が増強した。

次に私どもが得た新しい知見であるが，CFT の殺菌的作用をディスク法，比濁法，生菌数測定法において検討したところ，本剤は CEX に比較して短時間において強い殺菌的作用を有していることを認めた。そしてこの作用を形態学的面からも裏付けることができた。

最後に，マウス実験的感染症に対する治療効果については，グラム陽性球菌，グラム陰性菌感染症のいずれに対しても CEX より一般と優れた治療効果が認められた。治療開始時期と投与回数についても検討した結果，治療開始時期は菌接種2時間前から菌接種2時間後にかけて最も良い効果を示した，また，投与回数の問題については，CFT では1回投与が最も良い効果を示し，次いで2回分割そして3回分割が最も効果が低かった。いっぽう，CEX は2回分割投与が良い効果を示し CFT とは異なっていた。CFT が2時間前の投与においても良い効果を示したことや，CEX が2回分割するほうが良い効果を示した原因としては，CFT のマウス体内における持続性が良好であることと，CEX の排泄が早いこと等[2]がその1因をなしているように思われる。

以上の細菌学的基礎評価の結果，CFT は CEX に比べ優れた抗菌作用を有する新しい合成セファロスポリン系抗生物質であることが明らかとなった。そして今後は臨床実験の立場においてその有用性が明らかにされるものと思われる。

CFT と CEX との化学構造を比較してみると，その違いは，CFT が CEX の 7 位側鎖のベンゼン核のパラ位に水酸基-OH を有していることと，もう1つの違いはセファロスポリンCの母核である 7-amino cephalosporanic acid (7-ACA) の3位にトリアゾール環を有することである。最近私どもは米国 Bristol 社研究所の好意により CEX の7位に -OH 基を有する BL-S 578 また，CEX の3位にトリアゾール環を有する BL-S 374 の両物質の分与を受け CEX，CFT と一緒にこれら4物質の *in vitro*, *in vivo* 効果について化学構造と抗菌活性の相関関係について検討を行なっているが，現在までに7位の -OH 基については私どもがすでに合成ペニシリン Ampicillin のベンゼン核のパラ位に -OH 基を持った Amoxicillin で実証した速効的な殺菌的効果[6][7][8]とその増強にかかわりがあり，3位のトリアゾール環は抗菌力増強に深い関係があり，この両方を持った CFT が CEX より一段と優れた効果を示したことは興味深い。

結　　論

1. CFT の抗菌スペクトラムは CEX と同様であり，その抗菌力は 2～8 倍強力であった。

2. 臨床分離大腸菌，変形菌群に対する感受性分布においても 2～8 倍優れていた。また両薬剤間にはほとんど一部の耐性株を除き相関性は認められなかった。

3. *In vitro* 抗菌力に及ぼす培地 pH，馬血清蛋白，接種菌量の影響については CEX と同傾向を示した。

4. CFT は CEX に比べ速やかに強い殺菌的作用を有していた。

5. マウス実験的感染症に対する治療効果については，CEX と比べいっそう優れた治療効果を有していた。

文　　献

1) 第 22 回日本化学療法学会東日本支部総会 Cefatrizine 研究会報告資料

2) LEITHER, 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*. Antimicr. Agents & Chemoth. 7: 298～305, 1975

3) LEITHER, F.; D. R. CHISHOLM, Y. H. TSAI, G. E. WRIGHT, R. G. DEREGIS & K. E. PRICE: BL-S640, a cephalosporin with a broad spectrum of antibacterial activity: Bioavailability and therapeutic properties in rodents. Antimicr. Agents & Chemoth. 7: 306～310, 1975

4) 中沢昭三，小野尚子，西野武志，川辺晴英，大久保幸子，辻千寿子：経口合成 Cephalosporin "Cephalexin" に関する細菌学的研究。Jap. J. Antibiotics 22 (4): 269～275, 1969

5) KIND, A. C.; D. G. KESTLE, H. C. STANDIFOLD & W. M. M. KIRBY: Laboratory and clinical experience with cephalexin. Antimicr. Agents & Chemoth. 361～365, 1968

6) 中沢昭三，北中英良，大槻雅子，福井正憲：合成ペニシリン Amoxycillin に関する細菌学的研究。Chemotherapy 21: 1375～1382, 1973

7) FUKUI, MASANORI & SHOZO NAKAZAWA: Study on mechanism of antibacterial action of amoxycillin. I. Rapid bactericidal action and its microscopic observation. Chemotherapy 22: 1111～1114, 1974

8) NAKAZAWA, S.: *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation of amoxicillin. Amoxicillin International Symposium. Excerpta Medica, 1974

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF A SYNTHETIC CEPHALOSPORIN DERIVATIVE, CEFATRIZINE

KAZUYUKI NAKANO, ATSUKO KOBORI, MIYO NAKAJIMA,
SHIGETSUGU YAMANAKA, MASAKO OTSUKI and SHOZO NAKAZAWA
Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

A new cephalosporin derivative, cefatrizine (CFT) was evaluated bacteriologically in comparison with cephalexin (CEX) as a control drug. The result obtained was that CFT has broad spectrum of antibacterial activity against both Gram-positive and Gram-negative organisms as CEX does, and that CFT's antibacterial activity (MIC) was 2 to 8 times and 4 to 8 times stronger in Gram-positive and Gram-negative organisms respectively when compared with CEX.

We examined the sensitivity distribution of CFT against clinically isolated *E. coli* and *Proteus* sp. and sensitivity correlation. Sensitivity distribution of CFT was approximately 6.25 μg/ml in *E. coli* and moved to 1.56 μg/ml in 10^{-2} diluted solution of *E. coli*, therefore, it indicates that sensitivity distribution was influenced by the inoculum size. Sensitivity distribution of CFT against *Proteus* sp. was about 1.56 μg/ml. The antibacterial activity of CFT was 2 to 8 times stronger against both organisms when compared with CEX. In the evaluation of sensitivity correlation between CFT and CEX there observed almost no correlation in *E. coli* except some organisms, and in *Proteus* sp. almost no correlation was noted except resistant strains more than 100 μg/ml.

In influence of various factors on *in vitro* antibacterial activity, the antibacterial activity was enhanced when the pH of culture media ranged in acid and the inoculum size decreased. Addition of horse serum showed almost no influence on the antibacterial activity.

According to our new findings, in evaluating bactericidal activity of CFT by disk diffusion method, turbidimetry and method for viable cell count CFT had strong bactericidal activity during a shorter time when compared with CEX, and it was certified morphologically, too.

Lastly, curative effect of CFT was investigated using experimentally infected mice. CFT was more effective on the infections induced by both Gram-positive and Gram-negative organisms than CEX was.

Treatment time and frequency of the administration were also studied. As the result, the commencement of the treatment was most effective during the time two hours before and after the infection. Concerning the frequency of the administration the most favourable effect was observed in one administration of CFT while CEX showed best effect in two administrations.