

## 新合成セファロsporin系抗生物質 Ceftizoxime (CZX) に関する細菌学的評価

西野 武志・横田 好子・谷野 輝雄

京都薬科大学微生物学教室

新しく合成されたセファロsporin系抗生物質 Ceftizoxime (CZX) に関する細菌学的評価を Cefazolin (CEZ), Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM) を比較薬として検討し、以下の成績を得た。

1) Ceftizoxime はグラム陽性菌、陰性菌群に幅広い抗菌スペクトラムを有し、そのグラム陰性菌群に対する抗菌力は CEZ, CMZ, CTM に比べ明らかに優れていた。とくに *Enterobacter sp.*, indole 陽性の *Proteus*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter calcoaceticus* および *Haemophilus influenzae* に対しても他薬に比べ良好な感受性を示した。

2) *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* および *Pseudomonas aeruginosa* に対する殺菌作用を検討した結果、Ceftizoxime の作用ではいずれの菌株においても  $\frac{1}{2}$ MIC あるいは 1MIC 以上の濃度で、濃度に応じた殺菌効果が認められた。

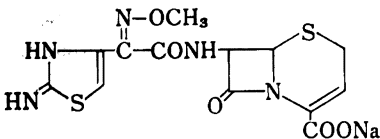
3) マウス実験的感染症に対する治療効果を *Streptococcus pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* を用いて検討した結果、Ceftizoxime は CEZ, CMZ, CTM に比べ非常に優れた治療効果を示した。また *P. aeruginosa* の場合、頻回投与により治療効果が良好となった。

Ceftizoxime (CZX) は藤沢薬品工業株式会社で開発された新しい合成セファロsporinで、Fig.1 のような化学構造をもっている。

本薬物は各種のグラム陽性菌およびグラム陰性桿菌に対し、広範囲な抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力は既存のセファロsporin系抗生物質よりも優れていると報告されている<sup>1-3)</sup>。

今回、私どもは CZX の抗菌スペクトラム、殺菌作用型式およびマウス感染防御効果などについて、比較薬として Cefazolin, Cefmetazole, Cefotiam を用い、細菌学的評価について検討を行なったので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Ceftizoxime



Sodium (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-imino-4-thiazolin-4-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

### 実験材料および実験方法

#### 1. 使用薬

Ceftizoxime (CZX), Cefazolin (CEZ), Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM), Carbenicillin (CBPC), Piperacillin (PIPC) および Gentamicin (GM) のいずれも力価の明らかなものを使用した。

#### 2. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌17株、グラム陰性菌35株に対する試験管内抗菌力 (MIC) を、日本化学療法学会により定められた最小発育阻止濃度測定法<sup>4)</sup>に準じて行なった。感受性測定用培地は *Streptococcus* 属、*Corynebacterium* には10%馬血液加 heart infusion agar (HI agar, 日水), *Neisseria* には GC 培地(日水), *Haemophilus* にはチョコレート寒天培地を用い、その他の細菌については HI agar を用いた。すなわち tryptosoya broth (日水) で1夜培養した菌液 (約  $10^8$  cells/ml に増殖) およびその100倍希釈液 (約  $10^6$  cells/ml) を、inoculator apparatus を用いて画線接種し、37°C, 20時間培養後 MIC を判定した。ただし *Neisseria* は37°Cで48時間培養を行なった。

#### 3. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離された *Staphylococcus aureus* 44株, *Streptococcus pyogenes* 22株, *Escherichia coli* 42株, *Klebsiella pneumoniae* 21株, *Proteus mirabilis*

22株, *Proteus vulgaris* 22株, *Proteus morganii* 22株, *Proteus rettgeri* 12株, *Serratia marcescens* 32株, *Enterobacter aerogenes* 22株, *Enterobacter cloacae* 26株, *Pseudomonas aeruginosa* 26株, *Pseudomonas maltophilia* 20株, *Pseudomonas cepacia* 15株, *Acinetobacter calcoaceticus* 20株および *Haemophilus influenzae* 20株について2.と同様に MIC を測定した。

#### 4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす接種菌量, 培地 pH, 血清添加の影響を *S. aureus* 209-P JC-1, *E. coli* NIHJ JC-2, *K. pneumoniae* NCTC 9632 および *P. mirabilis* 1287 を試験菌として MIC を測定した。すなわち接種菌量の影響は1夜培養菌液の $10^0$ ,  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$  および  $10^{-4}$  希釈液を用い, 培地 pH の影響は pH 5.2, 6.2, 7.2, 8.2 および 9.2 について検討した。また血清添加による影響はウマ血清を10%, 25% および 50% に添加した HI agar で検討した。

#### 5. 増殖曲線に及ぼす影響

Tryptosoya broth で前培養した *E. coli* No. 29, *K. pneumoniae* KC-1 および *P. aeruginosa* E-2 を HI broth で100倍希釈し, 約3時間振盪培養した。菌数が $10^7 \sim 10^8$  cells/ml になった時に HI broth で100倍に希釈し, 各薬物を所定の濃度に添加して, 経時的に生菌数を測定した。

#### 6. マウス実験的感染症に対する治療効果

マウスは ddY 系, 雄, 体重 18~20 g を1群8匹として使用した。感染菌は nutrient broth で 18~20 時間培養し, 6% mucin (Orthana-Kemisk-Fabrik-A/S) と等量混合して, その 0.5 ml を腹腔内に接種した。薬剤は菌接種2時間後に1回皮下注射した。いっぽう, 顔回投与の場合は感染2時間後から1時間毎に6回連続投与し, ED<sub>50</sub> はその投与総量で表示した。なお ED<sub>50</sub> 値は7日間マウスの生死を観察し, LITCHFIELD WILCOXON 法<sup>5)</sup>により算出した。

### 実験結果

#### 1. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性およびグラム陰性菌群に対する抗菌力は Table 1~4 に示すとおりである。

CZX はグラム陽性菌のうち, *S. aureus* に対して  $10^8$  cells/ml の接種で 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$  と, 対照薬として用いた CEZ, CMZ および CTM のいずれの薬よりも抗菌力は劣るが, *S. pyogenes* および *S. pneumoniae* に対しては 0.02~0.2  $\mu\text{g/ml}$  ときわめて強い抗菌力を示した。しかし *S. faecalis* および *S. viridans* に対しては CEZ および CTM と同様に抗菌力はきわめて弱かった。 $10^6$  cells/ml の接種菌量においても,  $10^8$  cells/ml の場合と大差はなく, ほぼ同様な傾向が

Table 1 Antibacterial spectrum of CZX

Organism	MIC; $\mu\text{g/ml}$			
	CZX	CTM	CMZ	CEZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC-1	6.25	0.39	0.78	0.20
" SMITH	3.13	0.78	1.56	0.39
" TERAJIMA	3.13	1.56	1.56	0.78
" NEWMAN	6.25	1.56	1.56	0.78
" 80 (PC-G <sup>r</sup> )	6.25	1.56	1.56	6.25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	25	1.56	1.56	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23*	0.02	0.05	0.78	0.10
" COOK*	0.20	0.20	0.78	0.20
<i>Streptococcus faecalis</i> *	>100	>100	50	>100
<i>Streptococcus viridans</i> *	>100	>100	50	>100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I*	0.10	0.20	0.78	0.10
" type II*	0.10	0.20	1.56	0.20
" type III*	0.10	0.20	0.78	0.20
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> *	1.56	0.78	0.78	0.39
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.10	0.20	0.20	0.78
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	12.5	0.39	0.78	0.20
<i>Bacillus anthracis</i>	50	3.13	3.13	0.20

Medium; Heart infusion agar (Nissui)

\* Supplemented with 10% horse blood

Method; Agar dilution (Streak)

Table 2 Antibacterial spectrum of CZX

Gram positive bacteria (10 <sup>8</sup> /ml)		MIC; $\mu\text{g/ml}$			
Organism		CZX	CTM	CMZ	CEZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC-1		6.25	0.20	0.39	0.10
"	SMITH	3.13	0.39	0.78	0.20
"	TERAJIMA	3.13	0.78	0.78	0.78
"	NEWMAN	3.13	0.39	0.78	0.39
"	80 (PC-G')	6.25	0.78	0.78	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		12.5	0.78	0.78	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23*		$\leq 0.01$	0.05	0.78	0.10
"	COOK*	0.02	0.05	0.78	0.20
<i>Streptococcus faecalis</i> *		>100	>100	50	100
<i>Streptococcus viridans</i> *		>100	>100	25	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I*		0.05	0.10	0.39	0.10
"	type II*	0.05	0.20	0.78	0.20
"	type III*	0.05	0.20	0.78	0.20
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> *		0.78	0.78	0.39	0.39
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341		0.10	0.20	0.20	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633		1.56	0.20	0.39	0.20
<i>Bacillus anthracis</i>		50	1.56	1.56	0.20

Medium; Heart infusion agar (Nissui)

\*Supplemented with 10% horse blood

Method; Agar dilution (Streak)

認められた。

グラム陰性菌群では、いずれの菌種に対しても CZX の抗菌力は CEZ, CMZ および CTM に比べ非常に優れていた。すなわち 10<sup>8</sup> cells/ml 接種の場合、グラム陰性球菌の *N. gonorrhoeae* および *N. meningitidis* に対する MIC は  $\leq 0.01 \mu\text{g/ml}$  であり、*H. influenzae* および *H. parainfluenzae* に対しても 0.1  $\mu\text{g/ml}$  あるいはそれ以下の濃度でこれらの菌の増殖を阻止した。さらに *E. aerogenes* NCTC 10006 および *P. morgani* KONO を除くその他の菌種、すなわち *E. coli*, *C. freundii*, *Salmonella*, *Shigella*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *H. alvei*, *S. marcescens* および *Proteus* group に対し  $\leq 0.01 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  ときわめて強い抗菌力を示した。そのうち *C. freundii* NIH 10018-68 は CMZ および CTM の MIC がそれぞれ 25  $\mu\text{g/ml}$ , CEZ の MIC が >100  $\mu\text{g/ml}$  と耐性であるが、CZX の MIC は 0.2  $\mu\text{g/ml}$  ときわめて感性であった。この傾向は *E. cloacae* NCTC 9394, *P. vulgaris* OX 19, *P. rettgeri* NIH 96 および *P. inconstans* NIH 118 においても認められた。

さらにブドウ糖非発酵菌群に対して CZX は *P. aeruginosa* NCTC 10490, *P. pseudomallei* NCTC 1691 および *A. faecalis* NCTC 655 に 3.13  $\mu\text{g/ml}$

の抗菌力を示した以外は比較的抗菌力は弱かった。しかし使用した対照薬と比べるとブドウ糖非発酵菌群に対してもその抗菌力は優れていた。

10<sup>8</sup> cells/ml の接種条件では、CZX の抗菌力はさらに増強され、ブドウ糖非発酵菌を除くほとんどの菌種に  $\leq 0.01 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。

## 2. 臨床分離株に対する感受性分布

臨床材料から分離された *S. aureus* 44 株, *S. pyogenes* 22 株, *E. coli* 42 株, *K. pneumoniae* 21 株, *P. mirabilis* 22 株, *P. vulgaris* 22 株, *P. morgani* 22 株, *P. rettgeri* 12 株, *S. marcescens* 32 株, *E. aerogenes* 22 株, *E. cloacae* 26 株, *P. aeruginosa* 26 株, *P. maltophilia* 20 株, *P. cepacia* 15 株, *A. calcoaceticus* 20 株および *H. influenzae* 20 株に対する感受性分布を Fig. 2~17 に示した。

*S. aureus* 44 株の CZX に対する感受性は 10<sup>8</sup> cells/ml 接種の場合 1.56~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、CEZ, CMZ, CTM よりも劣っていた。10<sup>8</sup> cells/ml 接種でもこの傾向は変らなかった。

しかし *S. pyogenes* 22 株は CZX にきわめて感受性が高く、全株が  $\leq 0.01 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$  に分布し、10<sup>8</sup> cells/ml の接種においても比較薬に比べ、最も優れた抗菌力を示した。

Table 8 Antibacterial spectrum of CZX

Organism	MIC; $\mu\text{g/ml}$			
	CZX	CTM	CMZ	CEZ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	$\leq 0.01$	0.02	0.78	0.39
<i>Neisseria meningitidis</i> *	$\leq 0.01$	0.05	0.20	0.78
<i>Haemophilus influenzae</i> 1**	0.10	0.78	6.25	12.5
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> **	$\leq 0.10$	0.20	0.78	1.56
<i>Escherichia coli</i> HIHJ JC-2	0.10	0.39	1.56	3.13
" NIH	0.10	0.20	1.56	3.13
" K-12	0.05	0.20	1.56	3.13
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.20	25	25	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	$\leq 0.01$	0.10	0.39	1.56
" O-901	$\leq 0.01$	0.10	0.39	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> A	$\leq 0.01$	0.10	0.20	1.56
" B	0.05	0.20	0.78	3.13
<i>Salmonella enteritidis</i>	$\leq 0.01$	0.20	0.39	1.56
<i>Shigella dysenteriae</i> EW7	0.02	0.20	0.78	3.13
<i>Shigella flexneri</i> EW10	0.02	0.10	0.78	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW28	0.10	0.20	1.56	6.25
<i>Shigella sonnei</i> EW33	0.02	0.10	0.39	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.02	0.39	0.78	6.25
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.39	>100	50	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	50	>100	>100	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	3.13	>100	6.25	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.20	>100	25	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OX 19	$\leq 0.01$	12.5	3.13	>100
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.02	0.20	3.13	6.25
<i>Proteus morgani</i> Koko	12.5	>100	12.5	>100
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	$\leq 0.01$	>100	6.25	>100
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	0.02	>100	50	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	3.13	>100	>100	>100
" IAM 1095	50	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas maltophilia</i> ATCC 13637	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC 25416	50	>100	50	>100
<i>Pseudomonas pseudomallei</i> NCTC 1691	3.13	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas stutzeri</i> ATCC 17588	12.5	100	50	>100
<i>Alcaligenes faecalis</i> NCTC 655	3.13	3.13	3.13	50
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> 51	50	>100	>100	>100

Medium; Heart infusion agar (Nissui)

\*GC-agar, \*\*Chocolate-agar

Method; Agar dilution (Streak)

Table 4 Antibacterial spectrum of CZX

Gram negative bacteria (10 <sup>8</sup> /ml)	MIC, $\mu$ g/ml			
Organism	CZX	CTM	CMZ	CEZ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	$\leq$ 0.01	0.02	0.78	0.39
<i>Neisseria meningitidis</i> *	$\leq$ 0.01	0.05	0.20	0.39
<i>Haemophilus influenzae</i> 1**	$\leq$ 0.01	0.78	6.25	12.5
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> **	$\leq$ 0.01	0.10	0.39	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.05	0.10	0.78	1.56
" NIH	0.05	0.05	0.78	1.56
" K-12	0.02	0.05	0.39	1.56
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.10	0.20	3.13	3.13
<i>Salmonella typhi</i> T-287	$\leq$ 0.01	0.05	0.20	1.56
" O-901	$\leq$ 0.01	0.05	0.39	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> A	$\leq$ 0.01	0.05	0.39	1.56
" B	0.02	0.10	0.39	1.56
<i>Salmonella enteritidis</i>	$\leq$ 0.01	0.05	0.20	0.78
<i>Shigella dysenteriae</i> EW7	0.02	0.10	0.78	1.56
<i>Shigella flexneri</i> EW10	0.02	0.05	0.39	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW28	0.02	0.05	0.78	1.56
<i>Shigella sonnei</i> EW33	$\leq$ 0.01	0.05	0.39	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.02	0.20	0.78	3.13
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.20	0.39	50	100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.10	3.13	>100	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.05	1.56	1.56	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.20	12.5	6.25	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OX 19	$\leq$ 0.01	0.78	1.56	12.5
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	$\leq$ 0.01	0.10	1.56	3.13
<i>Proteus morganii</i> Kono	6.25	6.25	6.25	>100
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	$\leq$ 0.01	0.05	0.20	1.56
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	$\leq$ 0.01	0.10	0.78	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	1.56	>100	>100	>100
" IAM 1095	12.5	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas maltophilia</i> ATCC 13637	50	>100	50	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC 25416	6.25	>100	25	>100
<i>Pseudomonas pseudomallei</i> NCTC 1691	1.56	100	3.13	100
<i>Pseudomonas stutzeri</i> ATCC 17588	6.25	50	25	>100
<i>Alcaligenes faecalis</i> NCTC 655	3.13	3.13	0.78	25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> 51	12.5	>100	>100	>100

Medium; Heart infusion agar (Nissui)

\* GC-agar, \*\* Chocolate-agar

Method; Agar dilution (Streak)

*E. coli* 42株では、CZXのMICのピークは0.78 µg/mlで、 $10^8$  cells/mlの接種においては78%の株が、 $10^6$  cells/mlでは90%以上の株がこの濃度で阻止された。

*K. pneumoniae* 21株のCZXに対する感受性も対照薬のいずれよりも優れており、 $10^8$  cells/mlの接種においても0.1 µg/mlという低濃度で100%の株が阻止された。

*P. mirabilis* 22株のCZXに対する感受性は $10^8$  cells/mlの接種で0.05~6.25 µg/mlの広い濃度範囲に分布したが、接種菌量が $10^6$  cells/mlでは全株が0.05 µg/mlで阻止された。

他方、indole陽性の*Proteus*属に対するCZXの感受性分布はFig. 7~9に示すとおりである。すなわち*P. vulgaris* 22株のCZXに対する感受性は、 $10^8$  cells/mlの接種でMICのピークは0.05 µg/mlであったが、その分布は0.02~12.5 µg/mlと広範囲であった。しかし $10^8$  cells/ml接種では0.1 µg/mlで全ての株が阻止された。*P. morgani* 22株、および*P. retigeri* 12株では $10^8$  cells/mlおよび $10^6$  cells/mlともMICは広範囲に分布し、多峰性ピークを示した。

*S. marcescens* 32株のCZXに対する感受性は、 $10^8$  cells/ml接種でMICは1.56~>400 µg/mlに分布し、>400 µg/mlの株が25%存在した。しかし $10^6$  cells/ml接種では0.05~12.5 µg/mlに分布し、比較薬に比べその抗菌力は最も優れていた。

同様の傾向が*E. aerogenes* 22株においても認められた。すなわち $10^8$  cells/mlの接種ではMICは3.13~>400 µg/mlの広範囲に分布するが、 $10^6$  cells/mlの接種では0.025~100 µg/mlに分布した。

*E. cloacae* 26株に対しても*E. aerogenes*と全く同様の傾向であった。

ブドウ糖非発酵菌群の*Pseudomonas*に対しては比較薬としてCBPC、PIPC、GMを用いた。まず*P. aeruginosa* 26株のCZXに対する感受性はPIPCおよびGMより悪く、 $10^8$  cells/mlのMICは12.5~>400 µg/ml、 $10^6$  cells/mlでは12.5~200 µg/mlに分布し、ピークは25 µg/mlであった。

また*P. maltophilia* 20株のCZXに対する感受性はGMより劣るが、PIPCおよびCBPCよりやや優れた感受性を示した。

*P. cepacia* 15株に対してはGMおよびCBPCより優れており、PIPCとほぼ同等の抗菌力を示した。

*A. calcoaceticus* 20株に対するCZXのMICは他の比較薬と同様、 $10^6$ 、 $10^8$  cells/ml接種とも広い濃度範囲に分布した。

*H. influenzae* 20株のCZXに対する感受性は $10^8$

および $10^6$  cells/mlの接種において、MICのピークはそれぞれ0.1 µg/mlおよび0.025 µg/mlであり、0.2 µg/mlという低濃度で100%の株の増殖を阻止した。

### 3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

*S. aureus* 209-P JC-1、*E. coli* NIHJ JC-2、*K. pneumoniae* NCTC 9632 および *P. mirabilis* 1287 を試験菌とし、抗菌力に及ぼす培地pH、馬血清添加および接種菌量の影響について検討した。

培地pHを5.2、6.2、7.2、8.2および9.2に調整して抗菌力を測定した。その結果、Table 5に示すように*S. aureus* 209-P JC-1に対してCZXは比較薬と同様酸性側で抗菌力が増強された。反対に*E. coli* NIHJ JC-2、*K. pneumoniae* NCTC 9632 および *P. mirabilis* 1287 では酸性側より中性、アルカリ側で抗菌力が良好となった。

Table 5 Effect of medium pH on antibacterial activity of CZX

Organism	pH	MIC; µg/ml			
		CZX	CTM	CMZ	CEZ
<i>S. aureus</i> 209-P JC-1	5.2	0.05	0.05	0.20	0.025
	6.2	3.13	0.20	0.78	0.20
	7.2	6.25	0.39	0.78	0.20
	8.2	6.25	0.39	0.78	0.20
	9.2	6.25	0.39	0.78	0.20
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	5.2	0.20	1.56	3.13	1.56
	6.2	0.10	0.39	3.13	1.56
	7.2	0.05	0.20	3.13	3.13
	8.2	0.05	0.39	1.56	3.13
	9.2	0.05	0.39	3.13	6.25
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	5.2	0.39	3.13	12.5	3.13
	6.2	0.05	0.78	1.56	3.13
	7.2	0.02	0.20	1.56	3.13
	8.2	0.02	0.39	1.56	6.25
	9.2	0.02	0.39	1.56	6.25
<i>P. mirabilis</i> 1287	5.2	0.39	3.13	12.5	25
	6.2	0.10	0.39	6.25	25
	7.2	0.05	0.39	6.25	12.5
	8.2	0.10	0.39	3.13	25
	9.2	0.10	0.39	6.25	25

Medium; Heart infusion agar  
Inoculum size;  $10^8$ /ml  
Method; Streak

Fig. 2 Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Staphylococcus aureus* 44 strains

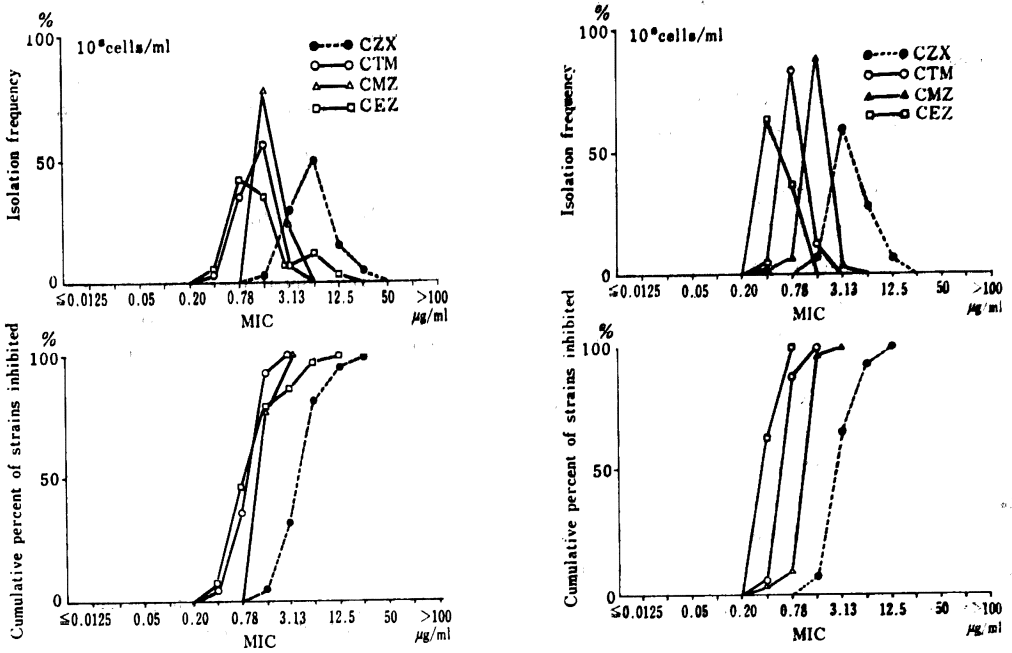
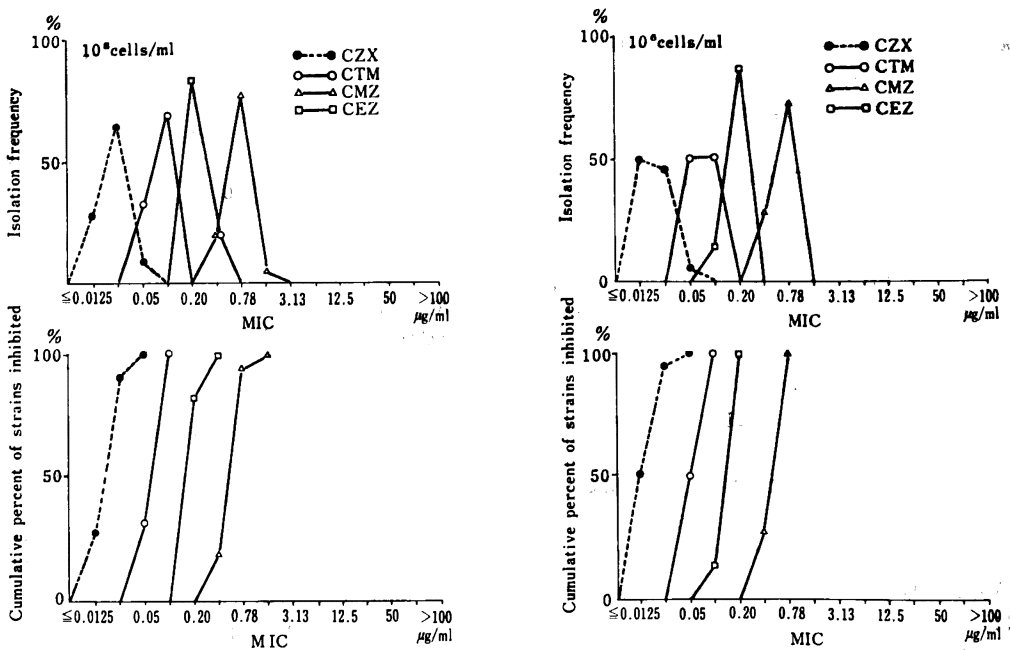
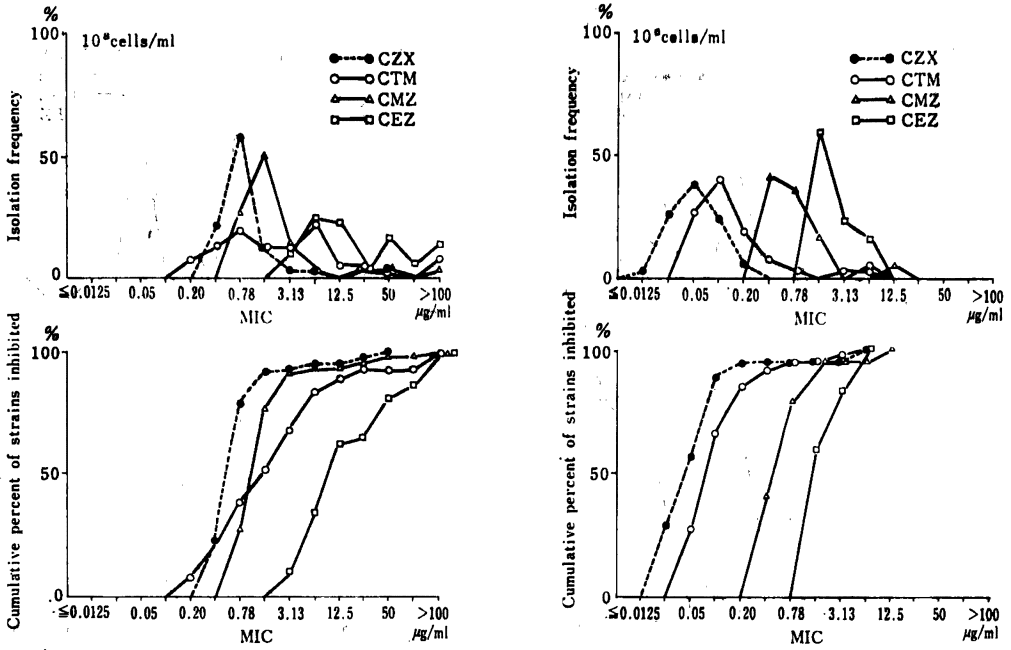


Fig. 3 Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Streptococcus pyogenes* 22 strains



**Fig. 4** Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Escherichia coli* 42 strains



**Fig. 5** Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Klebsiella pneumoniae* 21 strains

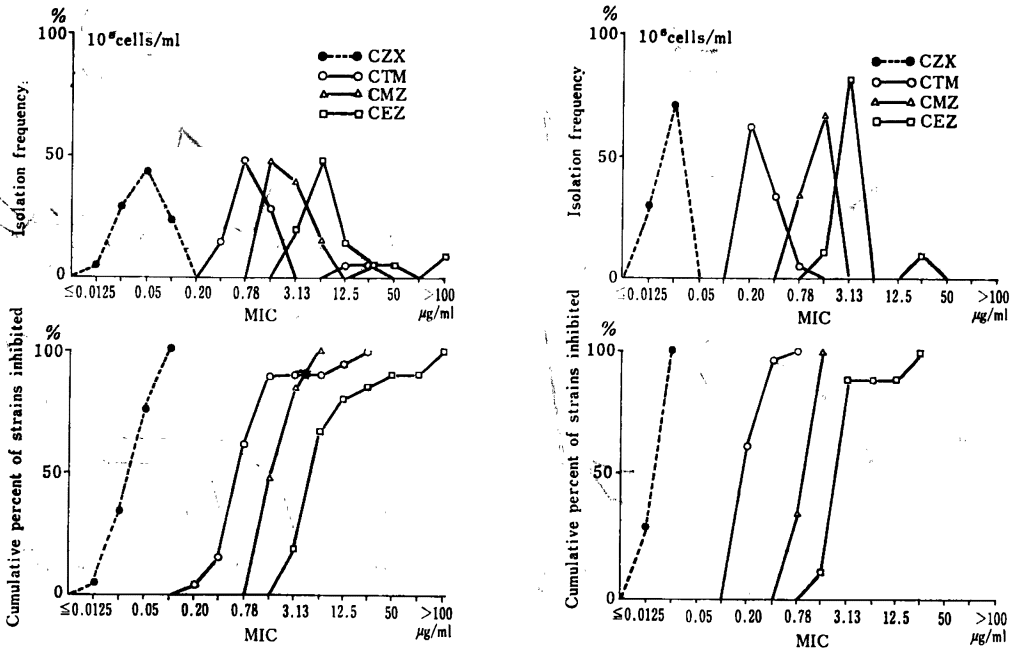




Fig. 6 Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Proteus mirabilis* 22 strains

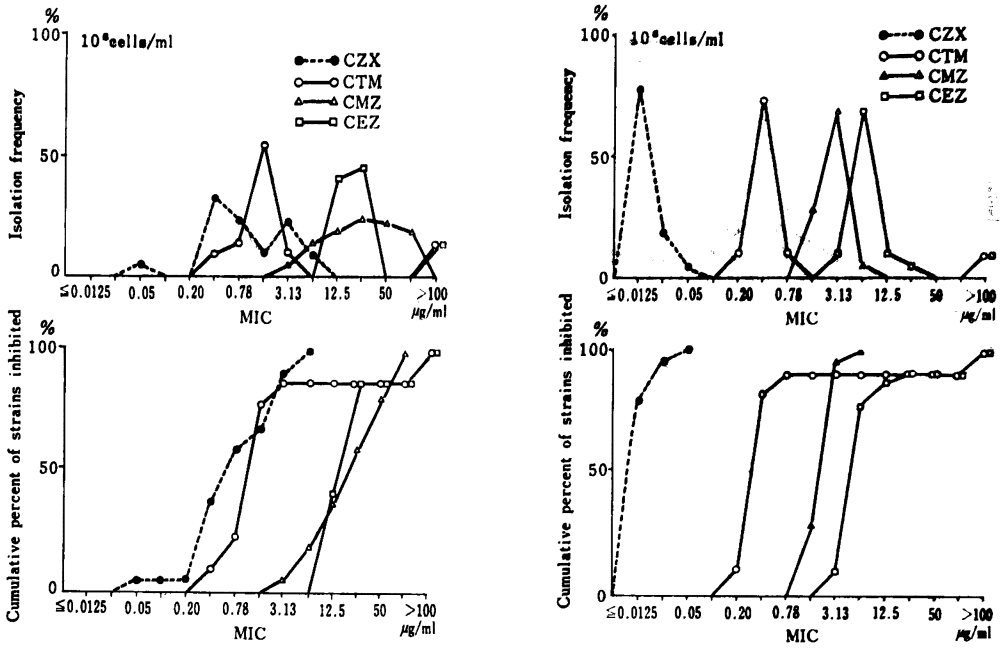


Fig. 7 Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Proteus vulgaris* 22 strains

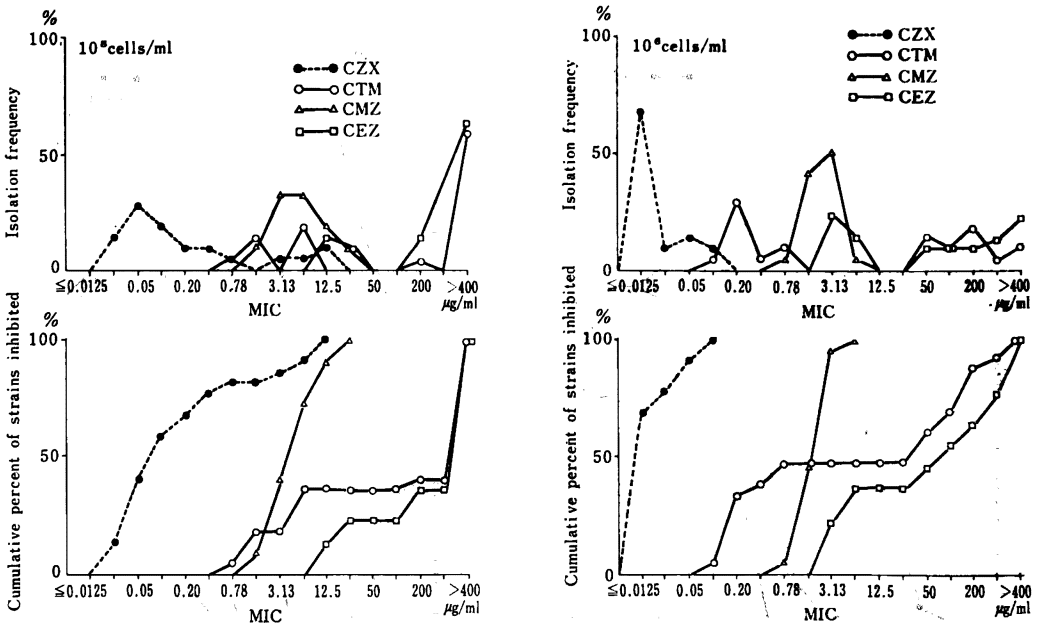


Fig. 8 Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Proteus morganii* 22 strains

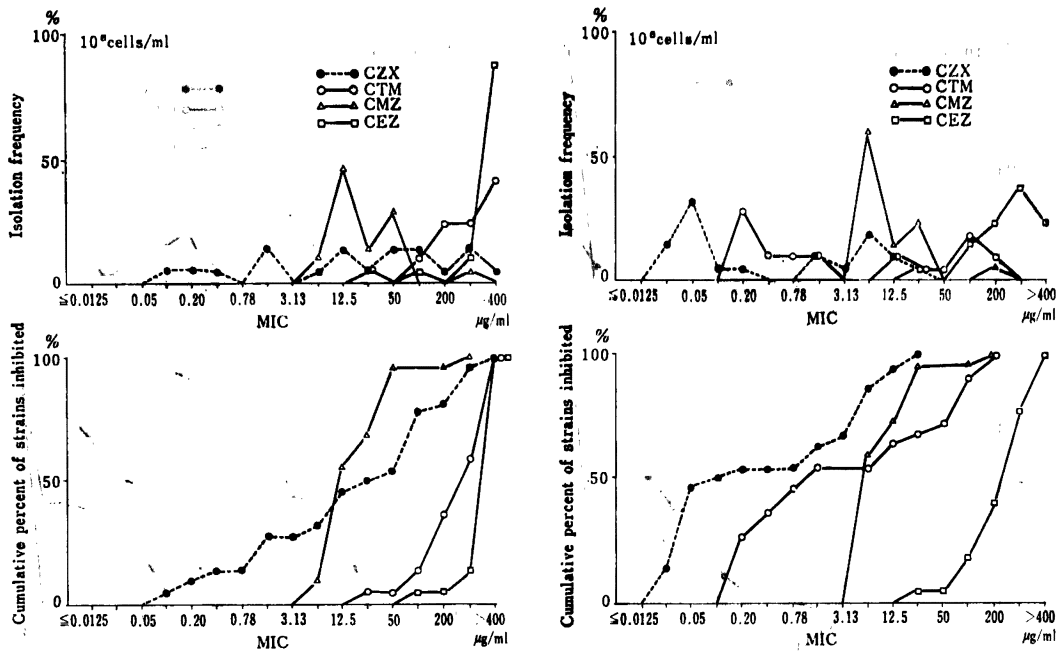


Fig. 9 Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Proteus rettgeri* 12 strains

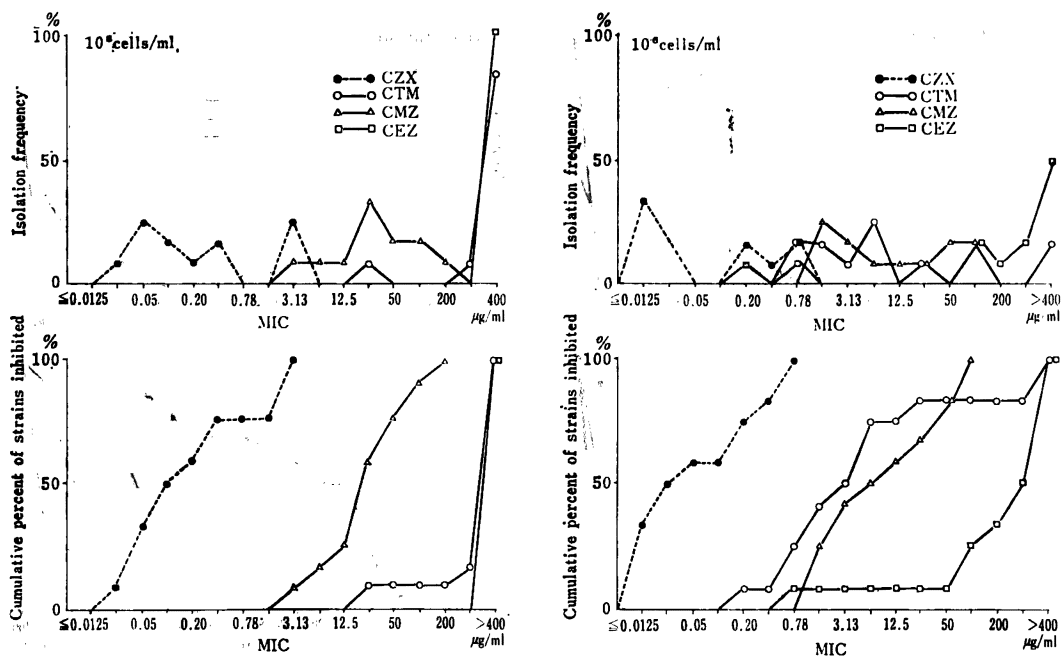


Fig. 10 Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Serratia marcescens* 32 strains

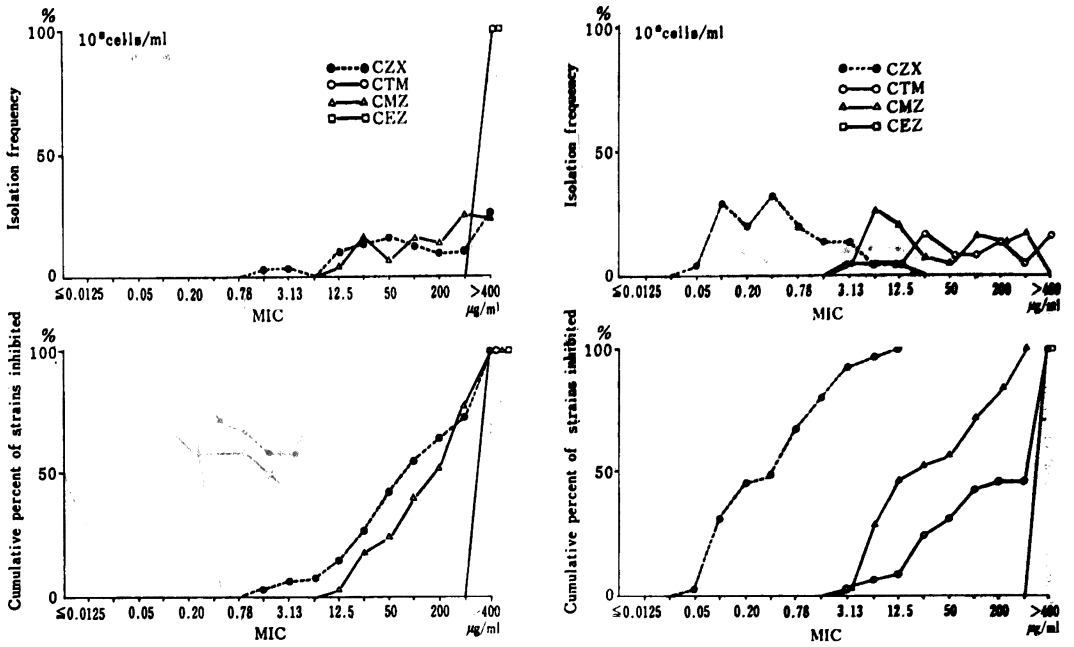


Fig. 11 Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Enterobacter aerogenes* 22 strains

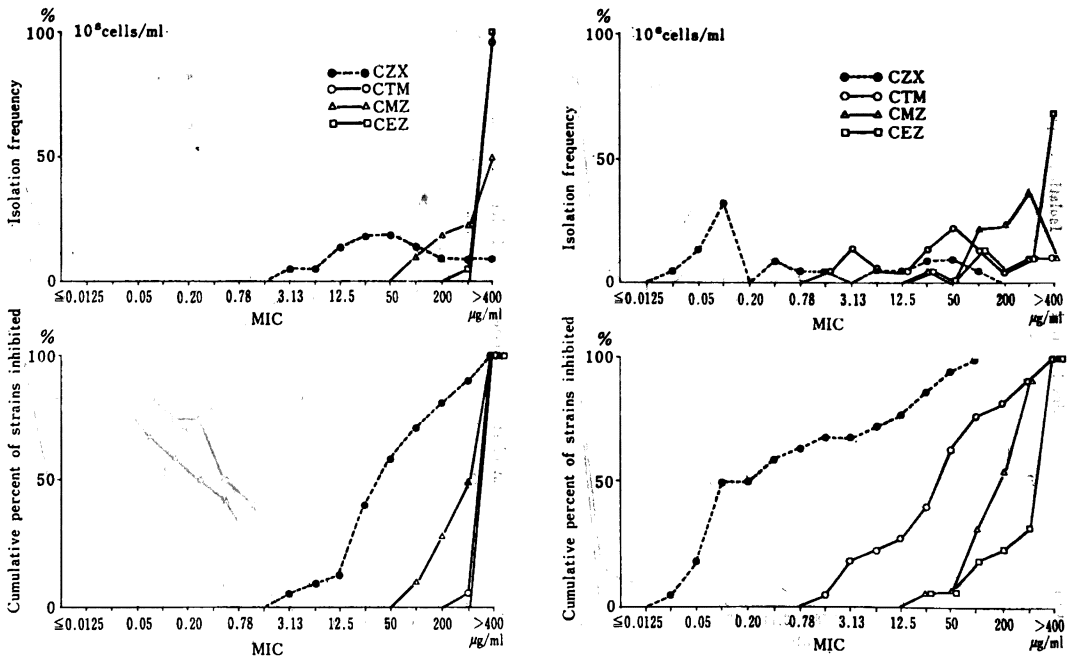


Fig. 12 Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Enterobacter cloacae* 26 strains

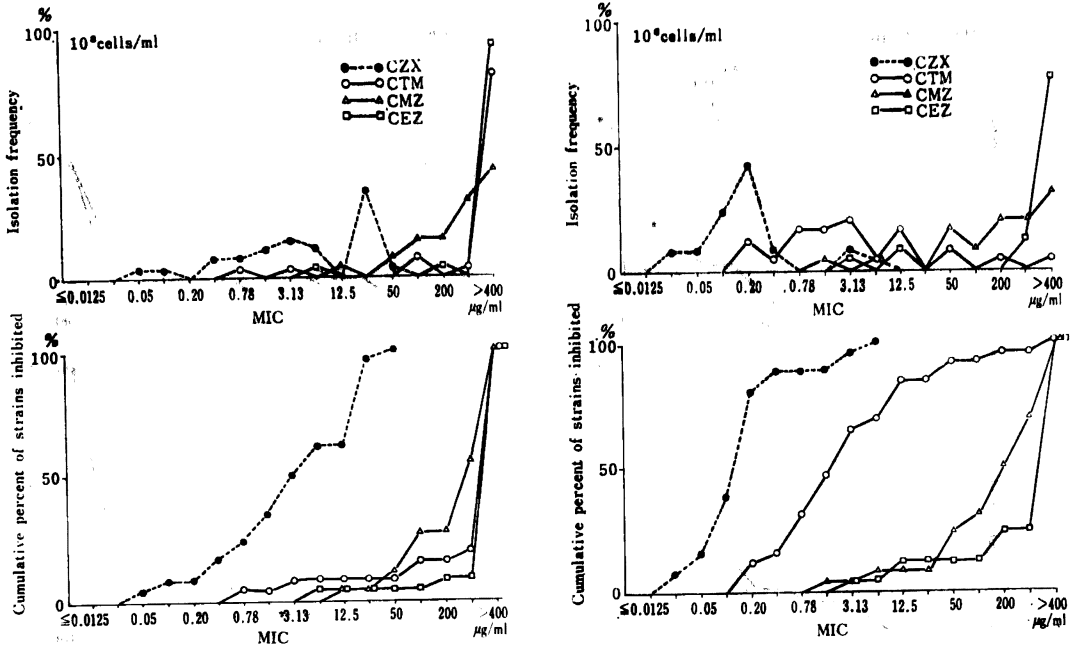


Fig. 13 Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Pseudomonas aeruginosa* 26 strains

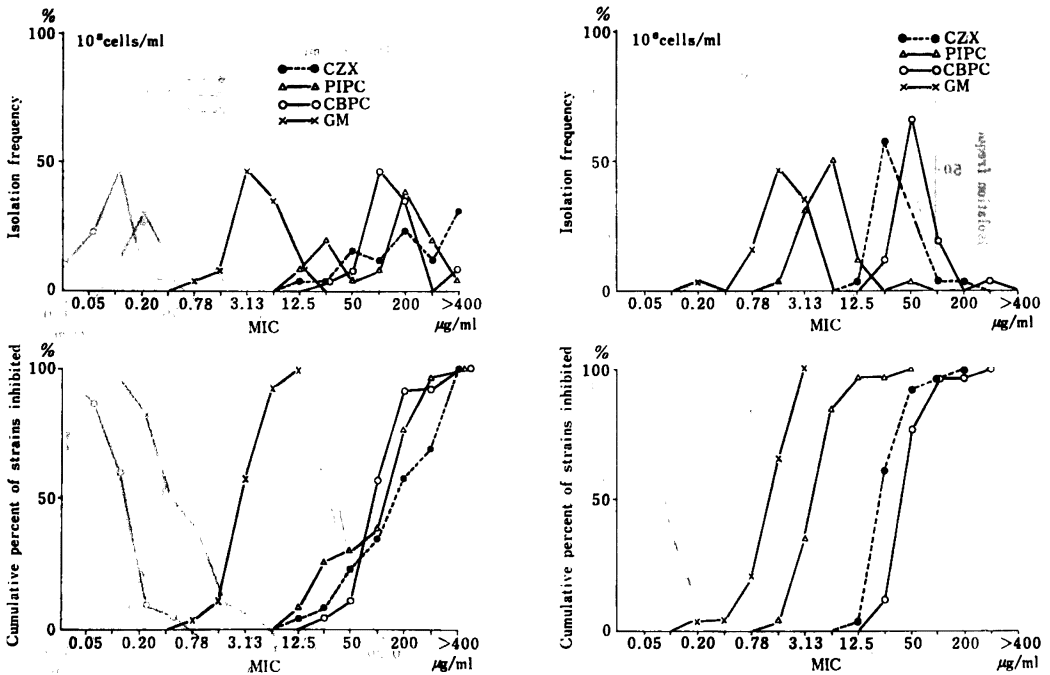


Fig. 14 Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Pseudomonas maltophilia* 20 strains

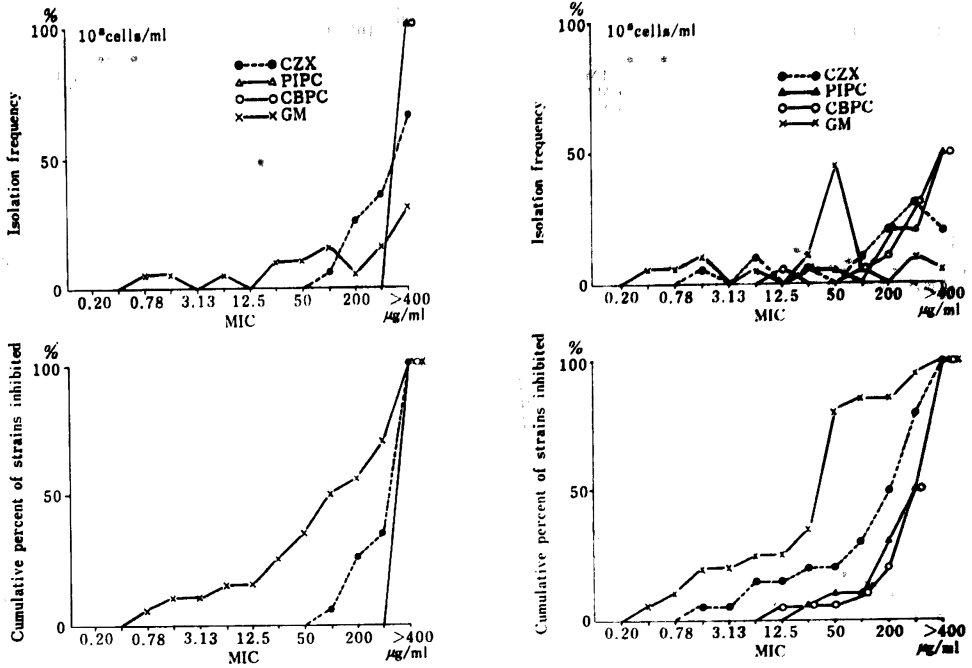


Fig. 15 Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Pseudomonas cepacia* 15 strains

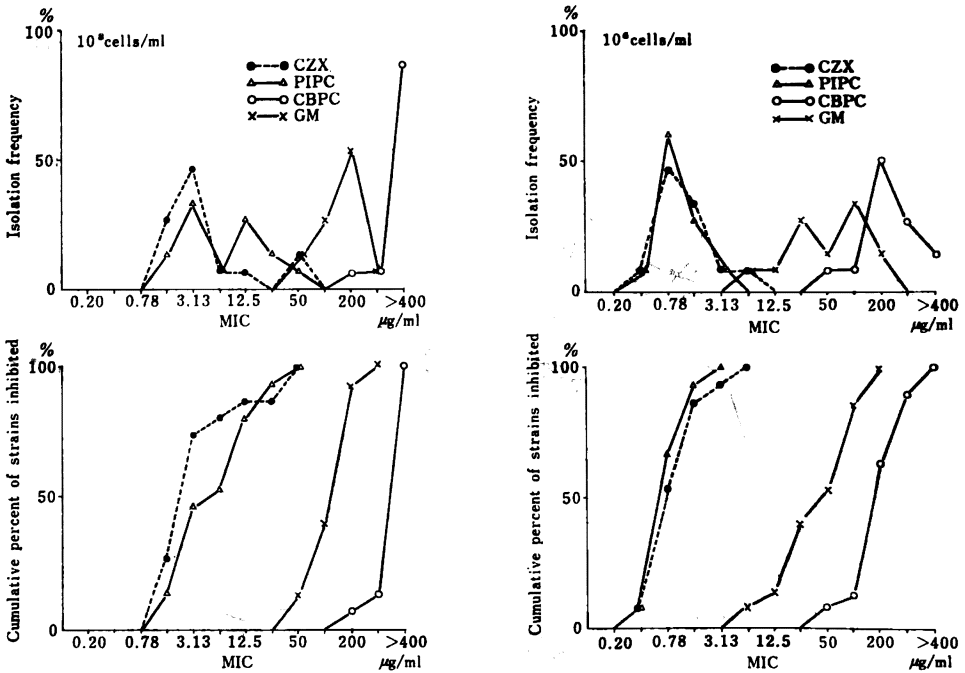


Fig. 16 Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Acinetobacter calcoaceticus* 20 strains

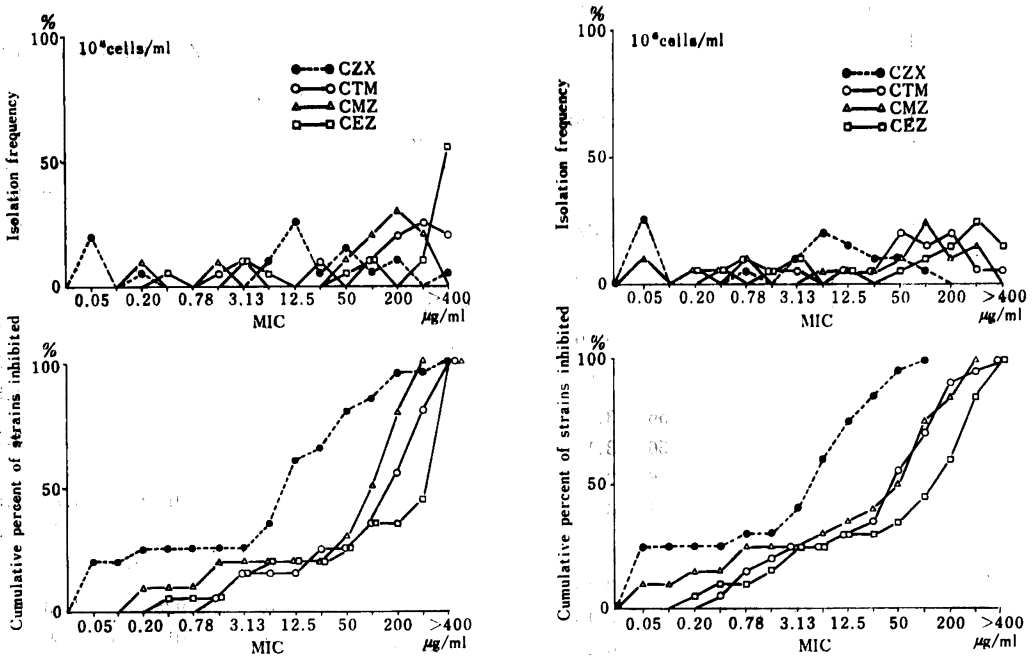
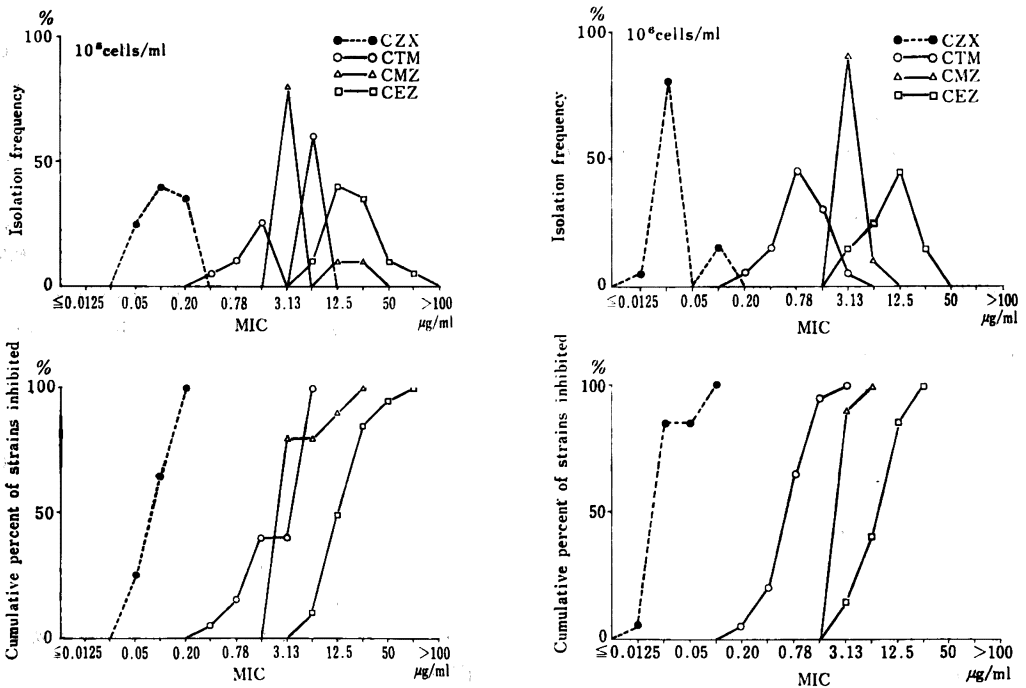


Fig. 17 Susceptibility of clinical isolates to CZX  
*Haemophilus influenzae* 20 strains



また馬血清を 10, 25 および 50% 添加し、MIC の変化を比較したが、著明な変化を認めなかった。接種菌量は  $10^4 \sim 10^8$  cells/ml を 1 白金耳接種した時の条件下で検討したが、MIC 値に大きな変動を認めなかった。

Table 6 Effect of serum on antibacterial activity of CZX

Organism	Percent of serum	MIC; $\mu\text{g/ml}$			
		CZX	CTM	CMZ	CEZ
<i>S. aureus</i> 209-P JC-1	0	6.25	0.39	0.78	0.20
	10	6.25	0.39	0.78	0.39
	25	6.25	0.39	0.78	0.39
	50	6.25	0.39	1.56	0.39
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0	0.05	0.39	1.56	3.13
	10	0.05	0.39	1.56	3.13
	25	0.05	0.39	1.56	3.13
	50	0.05	0.78	6.25	6.25
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	0	0.02	0.20	1.56	3.13
	10	0.02	0.20	1.56	3.13
	25	0.02	0.20	1.56	3.13
	50	0.05	0.39	0.78	6.25
<i>P. mirabilis</i> 1287	0	0.02	0.20	3.13	6.25
	10	0.02	0.20	3.13	12.5
	25	0.02	0.20	3.13	12.5
	50	0.05	0.20	6.25	25

Medium; Heart infusion agar (Nissui)

Inoculum size;  $10^8$ /ml

Method; Streak

#### 4. 増殖曲線に及ぼす影響

*E. coli* 29, *K. pneumoniae* KC-1 および *P. aeruginosa* E-2 を試験菌とし、 $10^5$  cells/ml および  $10^7$  cells/ml の接種菌量における CZX の増殖曲線に及ぼす影響を検討した。

*E. coli* 29 の  $3.1 \times 10^5$  cells/ml を接種し、CZX を作用させたところ、Fig. 18 に示すように CZX は殺菌的で MIC (0.05  $\mu\text{g/ml}$ ) 以上の濃度添加では生菌数は減少の一途をたどり、6 時間後では  $1.2 \times 10^2$  cells/ml となった。しかし MIC 以下の濃度 ( $\frac{1}{2}$ MIC) を添加した場合には、生菌数は 4 時間まで減少し  $5.1 \times 10^3$  cells/ml となるが、その後増殖し 6 時間目では  $2.6 \times 10^4$  cells/ml となった。接種菌量を  $2.2 \times 10^7$  cells/ml とした場合も dose response のある殺菌作用を示した。比較薬として用いた CEZ, CMZ および CTM も CZX と同様に 1MIC 以上の濃度において殺菌的に作用した。

また *K. pneumoniae* KC-1 についても同様に検討し

Table 7 Effect of inoculum size on antibacterial activity of CZX

Organism	Inoculum size (cells/ml)	MIC; $\mu\text{g/ml}$			
		CZX	CTM	CMZ	CEZ
<i>S. aureus</i> 209-P JC-1	$4.2 \times 10^8$	6.25	0.39	0.78	0.20
	" $\times 10^7$	6.25	0.20	0.78	0.20
	" $\times 10^6$	3.13	0.20	0.39	0.10
	" $\times 10^5$	3.13	0.10	0.39	0.10
	" $\times 10^4$	3.13	0.10	0.39	0.10
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	$6.3 \times 10^8$	0.05	0.39	1.56	3.13
	" $\times 10^7$	0.05	0.10	1.56	1.56
	" $\times 10^6$	0.02	0.10	0.78	1.56
	" $\times 10^5$	0.02	0.10	0.78	1.56
	" $\times 10^4$	0.02	0.10	0.78	1.56
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	$1.2 \times 10^8$	$\leq 0.01$	0.20	1.56	3.13
	" $\times 10^7$	$\leq 0.01$	0.10	1.56	3.13
	" $\times 10^6$	$\leq 0.01$	0.10	0.78	1.56
	" $\times 10^5$	$\leq 0.01$	0.10	0.78	1.56
	" $\times 10^4$	$\leq 0.01$	0.10	0.78	1.56
<i>P. mirabilis</i> 1287	$9.4 \times 10^8$	0.025	0.20	3.13	6.25
	" $\times 10^7$	$\leq 0.01$	0.10	1.56	3.13
	" $\times 10^6$	$\leq 0.01$	0.10	0.78	3.13
	" $\times 10^5$	$\leq 0.01$	0.10	0.78	3.13
	" $\times 10^4$	$\leq 0.01$	0.05	0.78	3.13

Medium; Heart infusion agar

Method; Streak

た。すなわち、 $5.1 \times 10^5$  cells/ml の接種において CZX は MIC (0.012  $\mu\text{g/ml}$ ) 以上の濃度において殺菌的に作用したが、 $\frac{1}{2}$ MIC では静菌的であった。接種菌量を  $1.2 \times 10^7$  cells/ml とした場合においても 0.012  $\mu\text{g/ml}$  で殺菌的であった。しかし 1~2 時間後の殺菌力は *E. coli* 29 の場合と比べると、劣る傾向が認められた。他の対照薬も CZX と作用濃度は異なるが、同様の傾向を示し、CEZ は 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , CMZ は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  および CTM は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度で殺菌的作用を示した。

*P. aeruginosa* E-2 の場合、Fig. 26, 27 に示すように、 $7.6 \times 10^5$  cells/ml に対して CZX は  $\frac{1}{2}$ MIC (25  $\mu\text{g/ml}$ ) 以上の濃度で殺菌的に作用した。すなわち CZX の 25  $\mu\text{g/ml}$  を添加すると 4 時間で  $1.9 \times 10^4$  cells/ml に減少し、その生菌数は 6 時間目でも維持された。さらにその時の殺菌速度は CBPC よりも速やかであった。しかし  $5.7 \times 10^7$  cells/ml の接種においては CZX は CBPC に比べ菌量の影響を受けやすく、殺菌効果は低下した。

Fig. 18 Bactericidal activity of CZX to *E. coli* 29

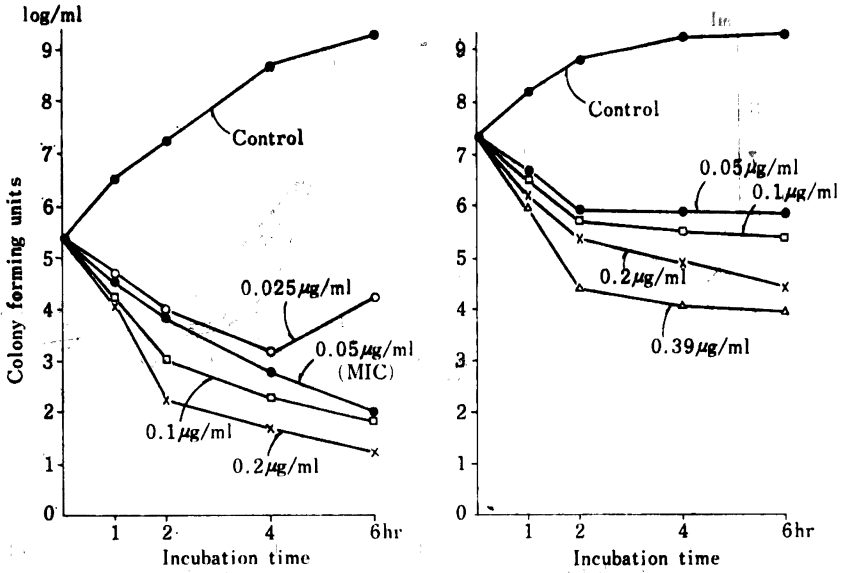


Fig. 19 Bactericidal activity of CEZ to *E. coli* 29

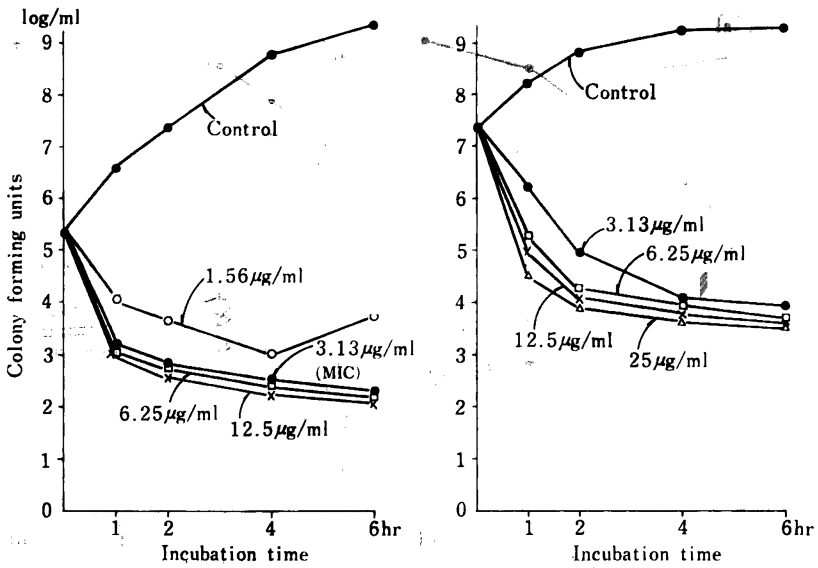




Fig. 20 Bactericidal activity of CMZ to *E. coli* 29

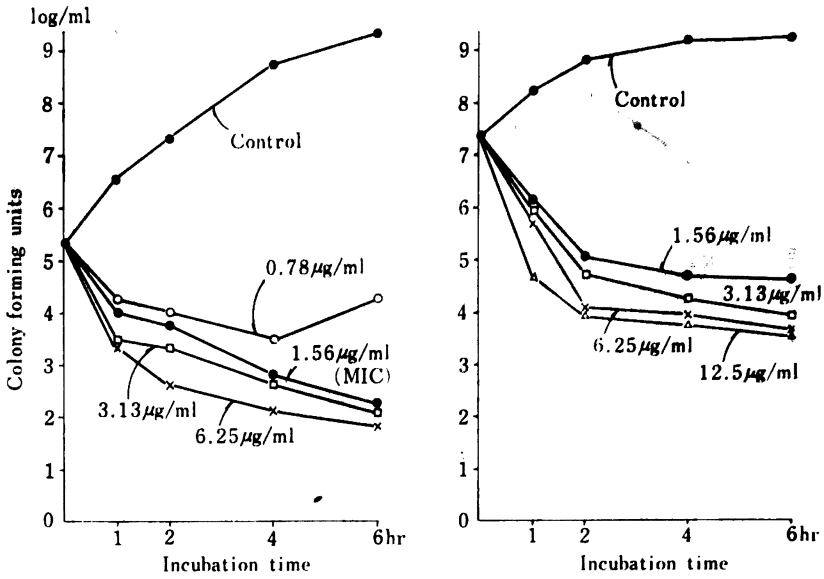


Fig. 21 Bactericidal activity of CTM to *E. coli* 29

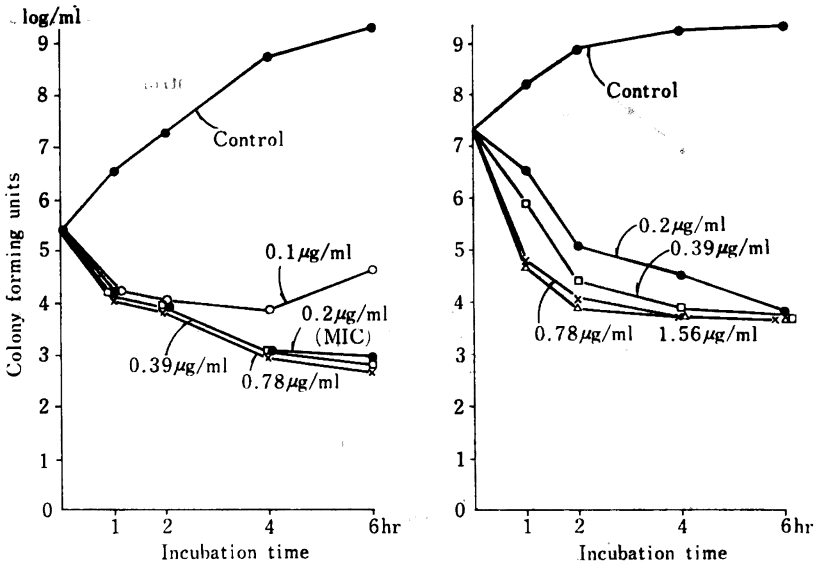


Fig. 22 Bactericidal activity of CZX to *K. pneumoniae* KC-1

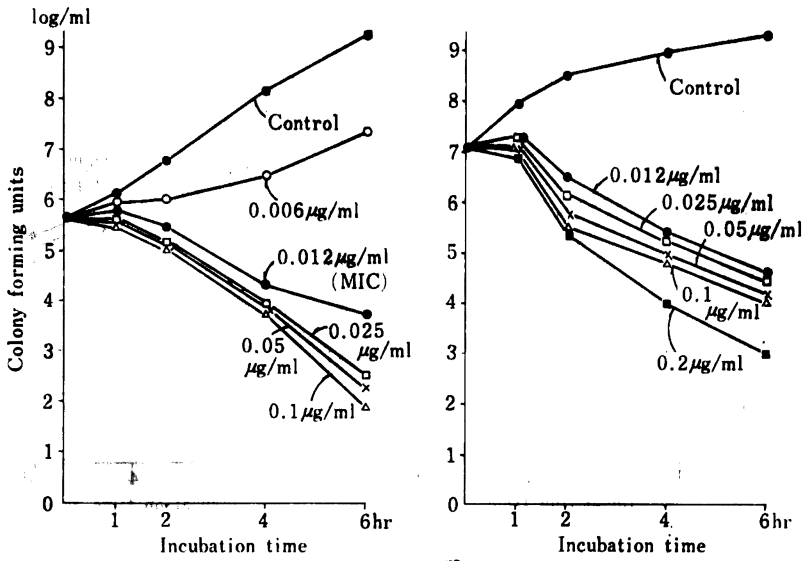


Fig. 23 Bactericidal activity of CEZ to *K. pneumoniae* KC-1

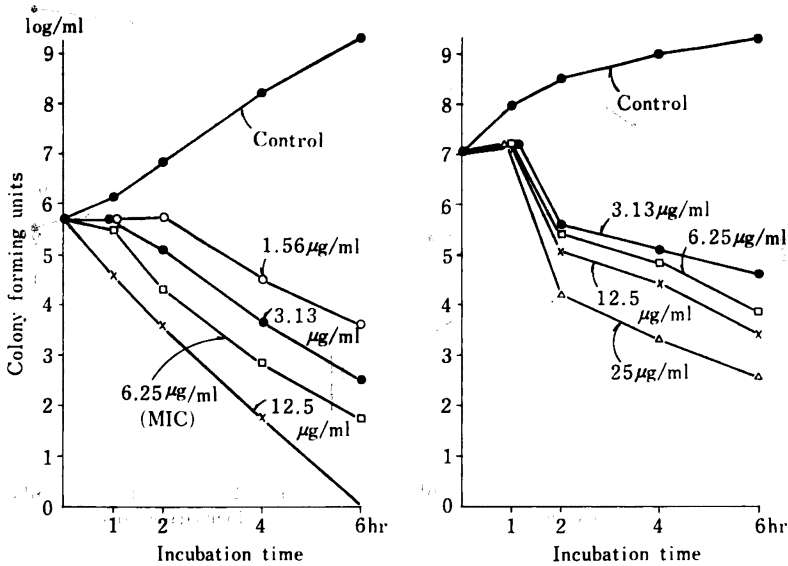


Fig. 24 Bactericidal activity of CMZ to *K. pneumoniae* KC-1

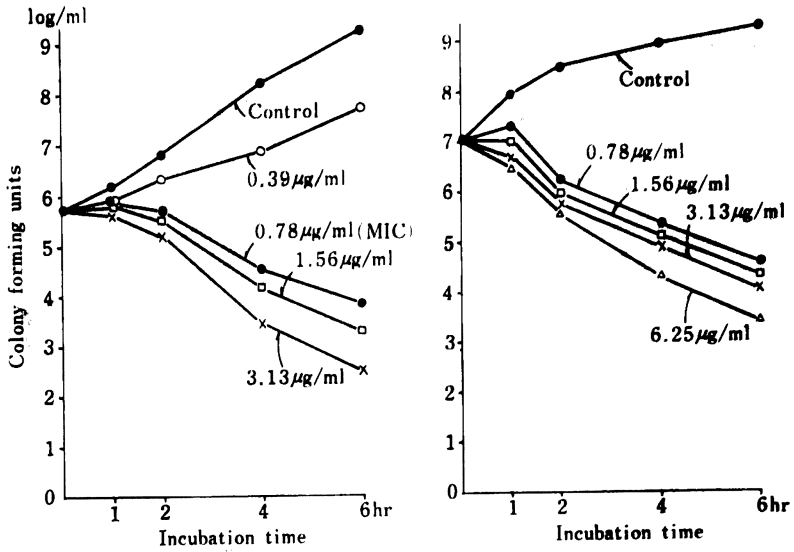


Fig. 25 Bactericidal activity of CTM to *K. pneumoniae* KC-1

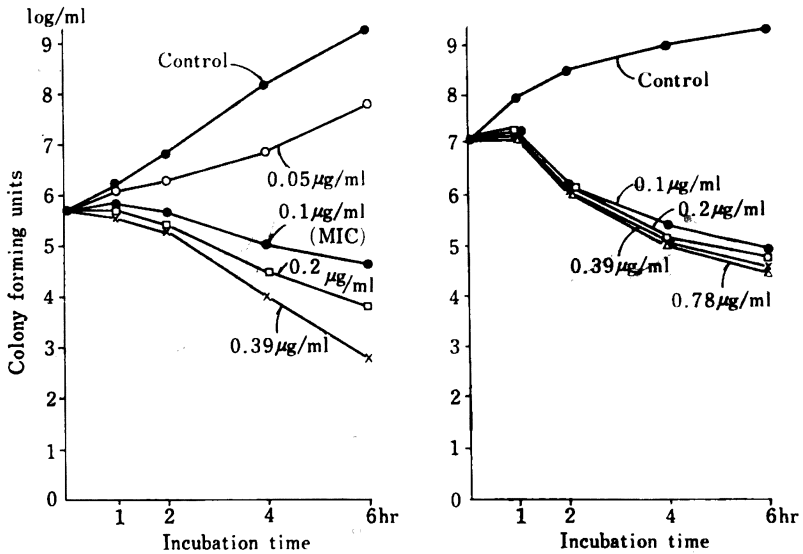


Fig. 26 Bactericidal activity of CZX to *P. aeruginosa* E-2

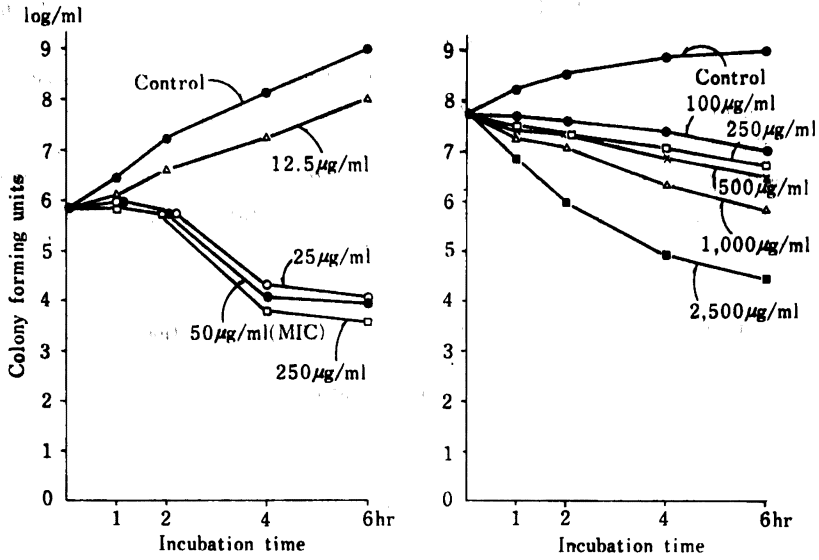
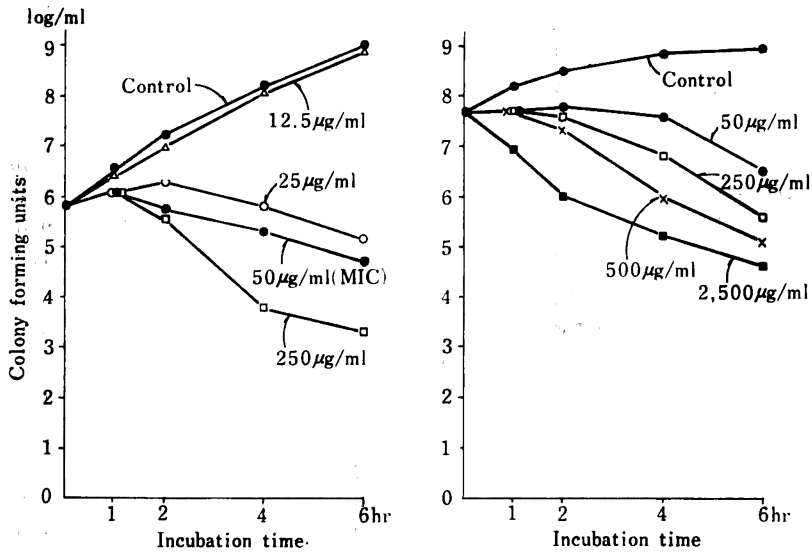


Fig. 27 Bactericidal activity of CBPC to *P. aeruginosa* E-2



## 5. マウス実験的感染症に対する治療効果

## A) 1回投与による治療効果

グラム陽性菌1株およびグラム陰性菌9株に対するマウス実験的感染症に対する治療効果は、感染2時間後に1回、皮下注射することにより検討した。

グラム陽性球菌の *S. pyogenes* C-203 に対する CZX の ED<sub>50</sub> は 1.1 mg/kg であったのに対し、CEZ 4.0 mg/kg, CMZ 98 mg/kg および CTM 11 mg/kg と、いずれの抗菌薬よりも優れた治療効果を示した。

グラム陰性菌群に対する CZX の ED<sub>50</sub> は *E. coli*

KC-14 に 0.037 mg/kg, *E. coli* 444 に 0.75 mg/kg, *K. pneumoniae* KC-1 に 0.95 mg/kg, *K. pneumoniae* 178 に 2.3 mg/kg, *P. mirabilis* 181 に 0.28 mg/kg, *P. vulgaris* 115 に 0.024 mg/kg, *P. vulgaris* 109 に 0.029 mg/kg および *S. marcescens* T-55 に 2.1 mg/kg と、対照に用いたいずれの抗菌薬よりもはるかに強い治療効果を示した。しかし CBPC および PIPC と同様、*P. aeruginosa* E-2 に対する CZX の治療効果は弱く、その ED<sub>50</sub> は 270 mg/kg であった。

Table 8 Protecting effect of CZX on experimental infection in mice

Organism	Antibiotic	ED <sub>50</sub> ; mg/kg	MIC; $\mu$ g/ml	
			10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>S. pyogenes</i> C-203 (3.8 × 10 <sup>3</sup> /M)	CZX	1.1 (0.09 ~ 1.8)	≤ 0.01	≤ 0.01
	CTM	11 (3.8 ~ 33)	0.05	0.05
	CMZ	98 (30 ~ 288)	0.78	0.78
	CEZ	4.0 (1.7 ~ 6.0)	0.20	0.10

Mouse; ddY-strain, Male, 18~20 g

Challenge route; I. P. infection of 0.5 ml/3% mucin suspension

( ); 95% confidence limits

Table 9 Protecting effect of CZX on experimental infection in mice

Organism	Antibiotic	ED <sub>50</sub> ; mg/kg	MIC; $\mu$ g/ml	
			10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>E. coli</i> KC-14 (1.1 × 10 <sup>4</sup> /M)	CZX	0.037 (0.02 ~ 0.07)	0.05	0.025
	CTM	0.52 (0.38 ~ 0.71)	0.20	0.05
	CMZ	3.1 (2.1 ~ 4.7)	0.78	0.39
	CEZ	3.4 (2.2 ~ 5.3)	1.56	0.78
<i>E. coli</i> 444 (2.8 × 10 <sup>4</sup> /M)	CZX	0.75 (0.44 ~ 1.3)	0.78	0.10
	CTM	4.9 (2.5 ~ 9.4)	1.56	0.10
	CMZ	18 (6.7 ~ 40)	3.13	0.78
	CEZ	32 (14 ~ 74)	12.5	1.56
<i>K. pneumoniae</i> KC-1 (1.3 × 10 <sup>3</sup> /M)	CZX	0.95 (0.36 ~ 2.0)	0.01	0.01
	CTM	55 (43 ~ 71)	0.20	0.10
	CMZ	81 (42 ~ 153)	0.78	0.78
	CEZ	124 (76 ~ 203)	3.13	1.56
<i>K. pneumoniae</i> 178 (2.9 × 10 <sup>3</sup> /M)	CZX	2.3 (1.09 ~ 3.8)	0.05	0.025
	CTM	115 (42 ~ 284)	0.78	0.39
	CMZ	192 (90 ~ 1220)	3.13	3.13
	CEZ	202 (86 ~ 548)	3.13	1.56

Mouse; ddY-strain, Male, 18~20 g

Challenge route; I. P. infection of 0.5 ml/3% mucin suspension

( ); 95% confidence limits

Table 10 Protecting effect of CZX on experimental infection in mice

Organism	Antibiotic	ED <sub>50</sub> ; mg/kg	MIC; $\mu$ g/ml	
			10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>P. mirabilis</i> 181 (1.3 × 10 <sup>6</sup> /M)	CZ X	0.28 ( 0.05 ~ 0.65 )	<0.01	<0.01
	CTM	3.4 ( 1.9 ~ 7.2 )	0.39	0.39
	CMZ	24 ( 11 ~ 39 )	6.25	3.13
	CE Z	13 ( 1.4 ~ 21 )	12.5	6.25
<i>P. vulgaris</i> 115 (2.0 × 10 <sup>7</sup> /M)	CZ X	0.024(0.012~ 0.038)	0.05	0.025
	CTM	65 ( 42 ~ 87 )	>100	50
	CMZ	20 ( 9.5 ~ 44 )	3.13	1.56
	CE Z	78 ( 37 ~175 )	>100	100
<i>P. vulgaris</i> 109 (1.5 × 10 <sup>7</sup> /M)	CZ X	0.029(0.018~ 0.042)	12.5	≤0.01
	CTM	>800	>100	100
	CMZ	23 ( 14 ~ 36 )	3.13	0.78
	CE Z	>800	>100	100
<i>S. marcescens</i> T-55 (2.4 × 10 <sup>6</sup> /M)	CZ X	2.1 ( 0.66~ 6.7 )	0.39	0.05
	CTM	37 ( 2.2 ~110 )	>100	12.5
	CMZ	115 ( 38 ~530 )	12.5	3.13
	CE Z	>500	>100	100

Mouse; ddY-strain, Male, 18~20 g

Challenge route; I. P. infection of 0.5 ml/3% mucin suspension

( ) ; 95% confidence limits

Table 11 Protecting effect of CZX on experimental infection in mice

Organism	Antibiotic	ED <sub>50</sub> ; mg/kg	MIC; $\mu$ g/ml	
			10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>P. aeruginosa</i> E-2 (1.5 × 10 <sup>3</sup> /M)	CZ X	270(186 ~394 )	100	50
	CBPC	289(197 ~397.5)	50	25
	PIPC	331(165.5~495.5)	12.5	6.25

Mouse; ddY-strain, Male, 18~20 g

Challenge route; I. P. infection of 0.5 ml/3% mucin suspension

( ) ; 95% confidence limits

CZX のこれらの菌種に対する治療効果はそれぞれの薬に対する MIC 値と ED<sub>50</sub> 値を比較すると、いずれの対照薬よりも強かった。すなわち *E. coli* KC-14 に対する CZX の MIC (10<sup>8</sup> cells/ml) は 0.025  $\mu$ g/ml, CEZ は 0.78  $\mu$ g/ml, CMZ は 0.39  $\mu$ g/ml, CTM は 0.05  $\mu$ g/ml であるのに対し、ED<sub>50</sub> はそれぞれ 0.037, 3.4, 3.1, 0.52 mg/kg であった。すなわち CZX の MIC に対して CEZ は 32倍, CMZ は 16倍, CTM は 2倍の MIC 値であるのに対し、ED<sub>50</sub> はそれぞれ CEZ; 92倍, CMZ; 84倍, CTM; 14倍であった。さらに *K. pneumoniae* KC-1 感染についても同様に CZX の MIC に対し、CEZ; 124倍, CMZ; 62倍, CTM; 8倍であるのに対し、ED<sub>50</sub> はそれぞれ 131倍, 85倍, 58倍と *in vitro* MIC に比べ *in vivo* 効果は他の比較薬よりも、より優れていることがわかった。このような傾向は他の菌種についても同様の結果であった。

#### B) 投与回数と治療効果

上記のとおり CZX はグラム陽性球菌およびグラム陰性菌群に対し、優れた治療効果を示すにもかかわらず、同じ投与条件において *P. aeruginosa* 感染に対する治療効果は比較的悪かった。そこで薬物の投与回数を増やすことにより治療効果が増強されるかどうかを検討した。*P. aeruginosa* E-2 の 1.3 × 10<sup>3</sup> cells/mouse を腹腔内接種後、2時間後から1時間毎に6回連続投与し、ED<sub>50</sub> を総投与量で比較した。その結果 Table 12 に示すように1回投与の ED<sub>50</sub> は 239 mg/kg であったのに対し、2回分割投与では 50.7 mg/kg、4回分割投与では 36.9 mg/kg となり投与回数に応じ治療効果は著しく増強された。しかし6回の分割投与では 46.0 mg/kg となり4回の分割投与よりも治療効果は低下した。

#### C) 攻撃菌量と治療効果

攻撃菌量が異なれば当然その治療効果は影響される。

Table 12 Protecting effect of CZX on experimental infection with *P. aeruginosa* E-2 in mice

—Effect of multiple administrations—

Times/day	Treatment Hours after infection	ED <sub>50</sub> ; mg/kg		
		CZX	CBPC	PIPC
1	2 hr	239 (154~378)	249 (97.5~405)	270 (183~400)
2	2, 3 hr	50.7 (27.4~84.7)	258 (109~424)	68.8 (29.8~143)
4	2, 3, 4, 5 hr	36.9 (24.2~52.6)	63.4 (44.5~81.8)	17.6 (12.3~24.7)
6	2, 3, 4, 5, 6, 7 hr	46.0 (29~64.3)	103 (78.5~131)	18.1 (14.0~25.1)

Mouse; ddY strain, Male, 18~20 g

Challenge dose;  $1.3 \times 10^8$ /mouse (125 LD<sub>50</sub>)

Challenge route; I. P. infection of 0.5 ml/3% mucin suspension

( ) ; 95% confidence limits

Table 13 Protecting effect of CZX on experimental infection with *E. coli* 444 in mice

—Influence of challenge dose—

Challenge dose (cells/mouse)	ED <sub>50</sub> ; mg/kg			
	CZX	CTM	CMZ	CEZ
$1.9 \times 10^3$	0.17 (0.062~0.41)	1.5 (0.94~1.9)	12 (4.1~22)	6.7 (4.8~8.9)
$1.9 \times 10^4$	0.32 (0.08~0.91)	3.0 (0.77~5.6)	14 (6.0~24)	9.8 (5.6~18)
$1.9 \times 10^5$	1.0 (0.55~1.9)	9.3 (5.5~14)	35 (16~64)	12 (7.9~35)
$1.9 \times 10^6$	7.0 (3.4~14)	28 (15~81)	159 (58~393)	190 (68~532)
$1.9 \times 10^7$	42 (11~125)	146 (89~271)	>500	>500

Mouse; ddY-strain, Male, 18~20g

Challenge route; I. P. infection of 0.5 ml/3% mucin suspension

( ) ; 95% confidence limits

*E. coli* 444 を用い攻撃菌量を  $1.9 \times 10^3$  cells/mouse から  $1.9 \times 10^7$  cells/mouse とした時の治療効果を検討した。 $1.9 \times 10^3$  cell/mouse の攻撃菌量に対する CZX の ED<sub>50</sub> は 0.17 mg/kg であった。 $1.9 \times 10^4$  cells/mouse では 0.32 mg/kg ( $1.9 \times 10^3$  cells/mouse に対し 1.9倍),  $1.9 \times 10^5$  cells/mouse では 1.0 mg/kg (5.9倍),  $1.9 \times 10^6$  cells/mouse では 7.0 mg/kg (41倍) であった。さらに過酷な感染として  $1.9 \times 10^7$  cells/mouse をマウスに攻撃した場合, 42 mg/kg (247倍) と攻撃菌量に応じ ED<sub>50</sub> も大きくなった。このように攻撃菌量の増加とともに CZX の治療効果は明らかに低下した。しかしいずれの菌量においても CZX は比較薬の CEZ, CMZ, CTM に比べ明らかに優れた治療効果を示した。

## 考 察

近年,  $\beta$ -lactam 抗菌薬の開発はめざましく, 現在臨床的に最も広く使用されている。本来, グラム陽性球菌に対し強い抗菌活性を持っていたペニシリン類が Ampicillin の発見を契機に抗グラム陰性桿菌ペニシリンへと研究指向が変り, それはさらに抗菌力が強く  $\beta$ -lactamase に安定な  $\beta$ -lactam 薬の開発へと展開されてきた。

CZX はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトラムをもち, penicillinase および cephalosporinase type の  $\beta$ -lactamase に非常に安定なセファロsporin誘導体である。ただ *Staphylococcus* および *Streptococcus* の一部と, ブドウ糖非醗酵菌の一

部に対する抗菌力は劣るが、他の菌種に対し CEZ, CMZ および CTM より強い抗菌力を示した。とくに *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対し 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下という低濃度で 90~100% の菌株の発育を阻止した。さらに *S. marcescens*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* などの弱毒菌に対しても CEZ, CMZ および CTM に比較して明らかに強い抗菌力を示した。ただ *S. aureus* に対しては CEZ, CMZ および CTM よりも弱かった。また *P. aeruginosa* を含む類似菌に対し、CBPC より優れていたが、PIPC あるいは GM と同等もしくはそれより弱かった。

CZX の *in vitro* 抗菌力は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の増殖曲線においても低濃度で殺菌的に作用した。一般的にペニシリン系抗生物質の penicillin binding proteins (PBPs) に対する親和性は IA よりも IBs に対して強く、セファロsporin系抗生物質はその逆で IBs よりも IA に対する親和性のほうが強い<sup>6)</sup>。CZX はセファロsporin系抗生物質としては珍らしく、IA よりも IBs に対する親和性のほうが強く、このことが殺菌作用にも関連しているものと考えられる。これらの結果については現在さらに検討を行っており、次報において詳細に報告したいと考えている。

マウス実験的感染症に対する CZX の ED<sub>50</sub> は各種のグラム陰性桿菌群に対し 0.024~2.3 mg/kg の低濃度で効果を示した。その治療効果はいずれの対照薬よりも明らかに優れており、攻撃菌とした試験菌の CZX に対する他薬の ED<sub>50</sub> 比は、同じく CZX に対する他薬の MIC 比よりも明らかに大きかった。すなわち CZX は他薬に比較して、*in vivo* 効果は *in vitro* 効果をさらに増強した結果として得られた。このことは横田<sup>7)</sup> および西村<sup>8)</sup> らの報告にもあるように CZX が PMN あるいは補体の存在下で殺菌活性が増強されるという成績に裏づけられるものと考えられる。いっぽう、*P. aeruginosa* 感染には 1 回投与では十分な効果は得られなかったが、4 回ないし 6 回の頻回投与をすれば total ED<sub>50</sub> は 36.9~46.0 mg/kg となった。頻回投与による治療効果の増強は SBPC<sup>9)</sup> および PIPC<sup>10)</sup> においても同様の傾向が報告されている。それによれば有効濃度の総維持時間が治療効果を左右する要因であるとされている。*P. aeruginosa* 感染の場合、CZX の治療効果も有効濃度の

総維持時間に左右されるものと考えられる。

以上のことから、CZX はグラム陽性菌およびグラム陰性菌による感染症に対し、CEZ, CMZ および CTM 以上の治療効果が期待されると共に *Pseudomonas* 感染症に対しても頻回投与の実施により治療効果は得られるものと考えられる。

## 文 献

- 1) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MINE, M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Ceftizoxime (FK749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 540~548, 1979
- 2) KOJO, H.; M. NISHIDA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Antibacterial activity of ceftizoxime (FK749), a new cephalosporin, against cephalosporin-resistant bacteria, and its stability to  $\beta$ -lactamase. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 549~553, 1979
- 3) NISHIDA, M.; T. KAMIMURA, N. OKADA, Y. MATSUMOTO, Y. MINE, T. MURAKAWA, S. GOTO & S. KUWAHARA: Comparison of antibacterial activity of a new cephalosporin, ceftizoxime (FK749) with other cephalosporin antibiotics. *J. Antibiotics* 32: 1319~1327, 1979
- 4) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。 *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 5) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96: 99~113, 1949
- 6) 松橋通生, 野口 浩, 玉城成夫: ペニシリン結合蛋白質—理論と実際—。 *Chemotherapy* 27: 827~840, 1979
- 7) 横田 健, 関口玲子: Ceftizoxime (CZX) の大腸菌およびコレラ菌 penicillin 結合タンパク質に対する親和性と殺菌力の関係。 *Chemotherapy* 28 (S-5): 44~49, 1980
- 8) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK749 (Ceftizoxime), 1979 (東京)
- 9) 岩日朋幸, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 1. 緑膿菌に対する Sulbenicillin の効果。 *Chemotherapy* 26: 337~344, 1978
- 10) 渡辺泰雄, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析. 4. 緑膿菌に対する T-1220 の効果。 *Chemotherapy* 25: 747~754, 1977



BACTERIOLOGICAL STUDIES ON CEFTIZOXIME (FK749),  
A NEW SEMISYNTHETIC CEPHALOSPORIN

TAKESHI NISHINO, YOSHIKO YOKOTA and TERUO TANINO

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

The bacteriological evaluation on ceftizoxime (FK749) was performed in comparison with other antibiotics, cefotiam, cefmetazole, cefazolin, carbenicillin, piperacillin, and gentamicin as control antibiotics.

The following results were obtained.

- 1) Ceftizoxime showed broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative bacteria.
- 2) Antibacterial activity of ceftizoxime against clinical isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., indole positive *Proteus*, *S. marcescens*, *P. cepacia*, *A. calcoaceticus*, and *H. influenzae* was stronger than that of control antibiotics.
- 3) The MIC value of ceftizoxime was not affected by inoculum size, pH in the medium, and addition of horse serum.
- 4) Therapeutic effect of ceftizoxime against gram-positive and gram-negative bacteria except of *P. aeruginosa* was the most excellent than that of the control antibiotics, but with multiple injection of ceftizoxime, 7 times as effect as with once injection against *P. aeruginosa*.