

新しい cephalosporin, Ceftizoxime (CZX) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用

西田 実・上村利明・岡田直彦
松本佳巳・峯 靖弘・村川武雄
藤沢薬品工業株式会社中央研究所

Ceftizoxime (CZX, FK 749) は広い抗菌スペクトルを有し、また *Enterobacter* spp. および *S. marcescens* などの opportunistic pathogens を含む好気性のグラム陰性桿菌および *B. fragilis* に対し、Cefotiam, Cefoperazone および Cefmetazole などの既知の cephalosporin 類よりも優れた抗菌力をもつ新しい cephalosporin である。この物質の *E. coli*, *K. pneumoniae*, indole positive および negative *Proteus* spp., *H. influenzae* ならびに *S. pyogenes* に対する抗菌力は、比較した他剤より格段に強く、耐性株は全くみられなかった。また *P. aeruginosa* に対する CZX の *in vitro* 活性は Ticarcillin と同程度であった。また R-plasmid および chromosomal 由来の Ampicillin 高度耐性 *E. coli* および *K. pneumoniae* に対し高い *in vitro* 活性を示した。一方、CZX の抗菌活性は培地の種類、pH の変動および血清の添加などによる影響をうけないが、グラム陰性桿菌に対する抗菌活性は接種菌量によって影響をうけた。CZX の *E. coli* および *K. pneumoniae* に対する *in vitro* 殺菌効果は比較薬剤よりも強力で、MIC 濃度付近で殺菌的に作用した。

Cephalosporinase および penicillinase type の β -lactamase による分解作用に対して CZX は安定であった。以上の *in vitro* 実験成績と対応して、各種の細菌によるマウス感染に対し、良好な治療効果を示した。

はじめに

Cefazolin¹⁾ の出現以来、広範囲抗菌スペクトルをもつ、数種の cephalosporin²⁻⁴⁾ または cephameycin 誘導体が日本で開発されてきた。とくに Cefotiam²⁾, Cefoperazone³⁾ および Cefmetazole⁴⁾ は、市販の cephalosporin 類に耐性のある種のグラム陰性桿菌に有効であると報告されている。

われわれも最近、弱毒菌 opportunistic pathogens を含むグラム陰性菌に強力な抗菌活性を有する新しい cephalosporin, CZX を見出し、この物質の *in vitro* および *in vivo* 活性を、上記の誘導体および Cefazolin (CEZ) と比較したので、その結果を報告する。

実験材料および方法

1. 使用薬剤

検討薬剤として Ceftizoxime (CZX) および Cefazolin (CEZ, 藤沢薬品), Cefotiam (CTM, 武田薬品), Cefoperazone (CPZ, 富士化学), Cefmetazole (CMZ, 三共), Ticarcillin (TIPC, Beecham), Gentamicin (GM, Schering), Cephaloridine (CER, Glaxo) および Cephalexin (CEX, Eli Lilly) を使用した。

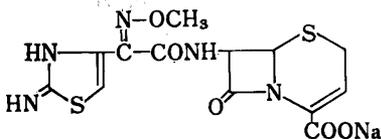
2. 使用菌株

標準菌株は当研究所で保存しているものを、種々の臨床分離菌は国内の数カ所の臨床施設から分与を受けたものを使用した。

3. MIC の測定

最小発育阻止濃度 (MIC) は特記しない場合は heart infusion agar (Difco) を用い、寒天平板希釈法で測定した。*Haemophilus influenzae*, *Streptococci*, *Corynebacterium diphtheriae* および *Neisseria* spp. には 5% 脱繊維馬血液を添加した培地を使用した。*H. influenzae* および *Streptococci* の前培養には、それぞれ

Fig. 1 Chemical structure of Ceftizoxime (CZX)



filides-enrichment (Difco) および馬血清を添加した trypticase soy broth (Difco) を使用し、その他の菌種の前培養には trypticase soy broth を培地として用いた。1夜前培養液およびその100倍希釈液を、倍数希釈濃度に薬剤を含む agar 上に画線またはスタンプ法で接種し、37°C 20時間培養後に MIC を判定した。嫌気性菌の MIC 測定は前培養培地、試験培地としてそれぞれ GAM-broth (Nissui), GAM-agar (Nissui) を使用し 37°C で GAS-PAK 法で行った。

4. 平均 MIC および MBC の算出法

得られた個々の MIC 値を次のように評点化する。

評 点	1	2	3	4	5	6	7	8	
MIC ($\mu\text{g/ml}$)	>800	800	400	200	100	50	25	12.5	
	9	10	11	12	13	14	15	16	17
	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0.2	0.1	0.05	≤ 0.025

これらの評点の合計を菌株数で除して、平均評点を算出した。

$$\text{平均 MIC } (\mu\text{g/ml}) = 100 \times \left(\frac{1}{2}\right)^{\text{平均評点} - 5} \dots\dots(a)$$

平均評点から式(a)を用いて平均 MIC を求めた。

平均 MBC も同様の方法で求めた。

5. MBC の測定

薬剤の倍数希釈濃度を含む heart infusion broth (Difco) 中に約 10^6 C.F.U./ml の菌量になるよう試験菌を接種する。37°C 18時間培養後、接種菌量の 99.9% を殺菌する最小濃度を最小殺菌濃度 (MBC) と判定した。

6. 試験管内耐性獲得実験

HI-broth を用いる液体希釈法 (37°C, 20時間) で MIC を判定した。1~15代の継代は MIC 判定時、control (薬剤無添加) と同程度の発育を示した最高薬剤濃度液を10倍希釈し、この菌液を HI-broth 中に 0.5% (V/V) 接種した菌液を使用した。

7. β -Lactamase の活性の測定

β -Lactamase は *Serratia marcescens* および *Escherichia coli* の菌体を破碎処理した後、Sephadex G 100 でゲル濾過し、部分精製したものをを使用した。 β -Lactamase 活性は恒温セルホルダーを備えた分光光度計で測定した。酵素は 1cm 幅石英セル中で基質 150 μg と 0.067M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 200 μmole を加えて最終量が 3.0 ml となるように混ぜ、37°C で incubate する。 β -Lactamase の分解の速度は Penicillin G では 240 nm, cephalosporin では 260 nm における紫外部吸収の変化によって求めた。各薬剤の相対的分解速度は cephalosporinase では Cephaloridine の分解速度を、

penicillinase では PCG の分解速度をそれぞれ 100 とした値で表わした。

8. マウス実験感染による治療効果

試験菌を trypticase soy agar (BBL) で 37°C 1夜培養後、5% mucin 液に懸濁して所定の菌濃度とする。4週令の JCL-ICR 系雄マウス (18.5~21.5 g) を 1群 10匹で使用した。マウスは菌液の 0.5 ml を腹腔内投与で感染させた後、1時間後に試験薬剤を 1回皮下投与した。ED₅₀値は4日後のマウスの生存数から probit 法によって計算された。

実験結果

1. 抗菌スペクトル

CZX は対照として用いた抗生物質と同様、好気性グラム陽性および陰性菌に対して広範囲な抗菌活性を示した (Table 1)。グラム陽性菌のうち *Streptococcus pneumoniae* および *Streptococcus pyogenes* に対して CZX は強い抗菌活性を示したが、*Staphylococcus aureus* および *Bacillus subtilis* に対しての活性は他剤より弱かった。Opportunistic pathogens を含む各種のグラム陰性菌に対しては他の薬剤より格段に強い抗菌活性を示した。またこの抗生物質は嫌気性菌に対しても有効で、とくに *Bacteroides* spp. に対して他剤よりも強い活性を示した (Table 2)。

2. 臨床分離菌に対する抗菌活性

S. aureus, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* および *Proteus mirabilis* などの病巣から検出頻度の高い菌種の CZX に対する感受性を他剤と比較して Fig. 2~5 に示した。一方、これらの菌種を含む新鮮分離菌株に対する CZX および近縁抗生物質の抗菌作用を比較すると Table 3 のとおりである。

S. aureus (84株) に対する CZX の平均 MIC は 4.07 $\mu\text{g/ml}$ で、1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲に各 MIC 値が分布し、Cefoperazone と同等であった。これらの菌株に対する Cefotiam および Cefmetazole の平均 MIC は 1.37 $\mu\text{g/ml}$ および 1.78 $\mu\text{g/ml}$ で、両者は CZX よりやや活性が強い。また Cefazolin は 0.42 $\mu\text{g/ml}$ と最も有効であった。*Staphylococcus epidermidis* (40株) に対する CZX の平均 MIC は 1.92 $\mu\text{g/ml}$ で、Cefazolin, Cefotiam よりも活性はやや劣るが、Cefmetazole (3.29 $\mu\text{g/ml}$) および Cefoperazone (3.59 $\mu\text{g/ml}$) よりも優れる。試験した *S. aureus* 84株のうち、CZX に対する高度耐性株 (MIC ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$) はなかったが、*S. epidermidis* 40株のうち5株の耐性株が存在した。*S. pyogenes* (40株) に対する CZX の活性は極めて強く、試験菌株のすべてに対する MIC は ≤ 0.025 $\mu\text{g/ml}$ であ

Table 1 Antimicrobial spectrum of Ceftizoxime and related antibiotics (Aerobic bacteria)

Organism	MIC; $\mu\text{g/ml}$				
	Ceftizoxime	Cefotiam	Cefoperazone	Cefmetazole	Cefazolin
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	6.25	0.78	3.13	1.56	0.39
<i>S. aureus</i> NEWMAN	3.13	0.78	1.56	1.56	0.39
<i>S. aureus</i> 33	25	3.13	6.25	1.56	6.25
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	25	0.39	1.56	1.56	0.39
<i>M. luteus</i> PCI-1001	0.78	0.78	0.2	0.39	1.56
<i>S. pneumoniae</i> I*	0.05	0.1	0.1	0.2	0.1
<i>S. pyogenes</i> S-23*	≤ 0.025	0.05	0.1	0.39	0.1
<i>S. faecalis</i> 6783*	>100	>100	50	>100	25
<i>C. diphtheriae</i> A-7*	3.13	0.78	6.25	1.56	0.78
<i>N. meningitidis</i> 68*	≤ 0.025	0.05	≤ 0.025	0.2	0.39
<i>N. gonorrhoeae</i> CDC-116*	1.56	0.78	0.05	1.56	0.39
<i>H. influenzae</i> 1*	≤ 0.025	0.78	≤ 0.025	12.5	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.05	0.39	0.39	1.56	3.13
<i>E. coli</i> YUKITOSHI	≤ 0.025	0.39	0.78	0.78	6.25
<i>E. coli</i> 28	0.2	>100	>100	1.56	>100
<i>E. coli</i> 35	12.5	>100	25	25	>100
<i>K. pneumoniae</i> NCTC-418	≤ 0.025	0.78	6.25	1.56	3.13
<i>P. mirabilis</i> 1	≤ 0.025	0.78	3.13	6.25	12.5
<i>P. vulgaris</i> IAM-1025	0.05	>100	100	25	>100
<i>P. morgani</i> 97	6.25	>100	50	25	>100
<i>P. rettgeri</i> 14	0.1	>100	50	25	>100
<i>P. inconstans</i> B 2	0.2	>100	25	50	>100
<i>P. aeruginosa</i> IAM-1095	100	>100	>100	>100	>100
<i>P. cepacia</i> ATCC-25416	25	>100	>100	50	>100
<i>C. freundii</i> 61	6.25	>100	>100	100	>100
<i>E. cloacae</i> 1	12.5	>100	100	50	>100
<i>E. aerogenes</i> 11	12.5	>100	100	>100	>100
<i>S. typhi</i> T-287	≤ 0.025	0.2	1.56	0.78	3.13
<i>S. paratyphi</i> A-1015	≤ 0.025	0.2	0.39	0.78	1.56
<i>S. typhimurium</i> 1406	≤ 0.025	0.1	0.2	0.78	1.56
<i>S. enteritidis</i> 1891	≤ 0.025	0.1	0.39	0.78	3.13
<i>S. dysenteriae</i> A-1 SHIGA	0.2	0.2	0.1	1.56	6.25
<i>S. flexneri</i> la EW-8	0.05	0.39	0.2	3.13	3.13
<i>S. sonnei</i> I EW-33	0.05	0.2	0.1	0.78	1.56

HI agar (Difco), 37°C, 20 hours

Inoculum size; 10^8 C. F. U./ml, Streak method

*; HI agar+5% Horse blood (Chocolate agar)

った。他の4薬剤もこの菌に対しては比較的強い活性をもつが、CZXのそれとの間にはかなりの差がみられた。

次にグラム陰性桿菌群に対するCZXと比較薬剤の抗菌活性の相違は全般により顕著である。*E. coli* (84株)に対して、CZXの平均MICは $0.11 \mu\text{g/ml}$ ($\leq 0.025 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$)で、Cefotiam (平均MIC, $0.42 \mu\text{g/ml}$)、Cefoperazone ($0.90 \mu\text{g/ml}$)、Cefmetazole ($2.28 \mu\text{g/}$

ml) および Cefazolin ($2.93 \mu\text{g/ml}$) より優れた活性を示した。*K. pneumoniae* (84株) に対するCZXの平均MICは $0.048 \mu\text{g/ml}$ で、Cefotiam $0.73 \mu\text{g/ml}$ 、Cefmetazole $1.91 \mu\text{g/ml}$ 、Cefoperazone $1.94 \mu\text{g/ml}$ および Cefazolin $2.67 \mu\text{g/ml}$ であった。CZXのこれらの菌株に対するMICはすべて $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布したが、Cefoperazoneには一部の耐性菌株が認められた。

Table 2 Antimicrobial spectrum of Ceftizoxime and related antibiotics (Anaerobic bacteria)

Organism	MIC; $\mu\text{g/ml}$				
	Ceftizoxime	Cefotiam	Cefoperazone	Cefmetazole	Cefazolin
<i>Peptococcus aerogenes</i> Z-1003	≤ 0.025	0.78	0.2	0.2	0.2
<i>P. prevotii</i> ATCC-9321	1.56	6.25	0.78	0.39	0.78
<i>P. anaerobius</i> ATCC-14955	3.13	0.39	0.39	0.39	0.78
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> G-1 NCTC-9801	3.13	1.56	0.39	0.1	0.2
<i>Eubacterium lentum</i> H-1	12.5	25	50	6.25	12.5
<i>E. limosum</i> ATCC-8486	6.25	25	0.78	0.78	12.5
<i>Clostridium perfringens</i> SAKAI	0.2	0.39	1.56	0.1	0.2
<i>Veillonella alcalescens</i> ss. <i>alcalescens</i> H-3	0.2	0.39	3.13	0.2	0.1
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC-8501	12.5	6.25	6.25	12.5	12.5
<i>F. necrophorum</i> W-12	0.39	0.39	0.78	1.56	0.2
<i>F. nucleatum</i> B-1	0.2	0.2	0.05	0.2	≤ 0.025
<i>F. mortiferum</i> H-14	6.25	3.13	12.5	25	50
<i>Bacteroides fragilis</i> ss. <i>fragilis</i> H-6	6.25	100	25	12.5	50
<i>B. fragilis</i> ss. <i>distasonis</i> W-7	6.25	100	12.5	12.5	100
<i>B. fragilis</i> ss. <i>vulgatus</i> W-6	3.13	100	50	12.5	25
<i>B. fragilis</i> ss. <i>ovatus</i> JU-1	6.25	100	6.25	12.5	25

GAM agar, 37°C, 24 hours, Inoculum size; 10^8 C. F. U./ml
Stamp method, Gas pak method.

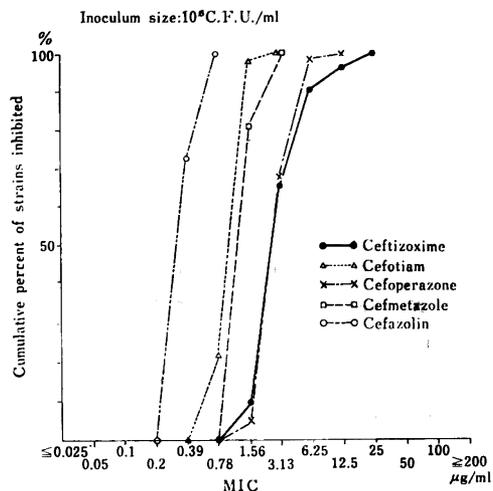
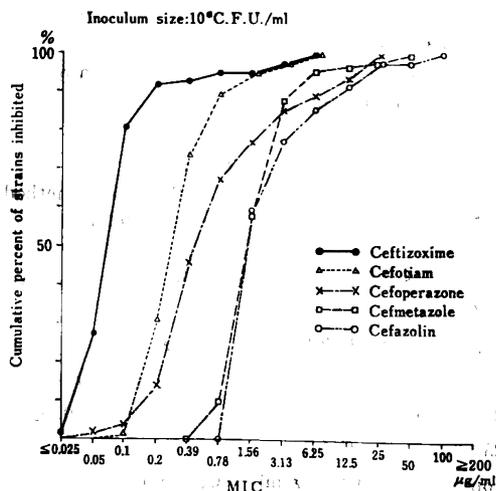
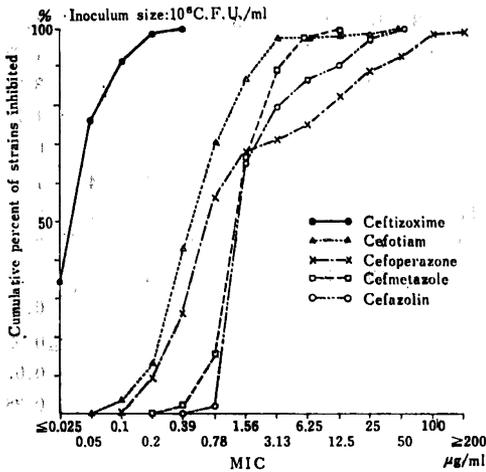
Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* (84 strains) to Ceftizoxime and related antibioticsFig. 3 Susceptibility of *E. coli* (84 strains) to Ceftizoxime and related antibiotics

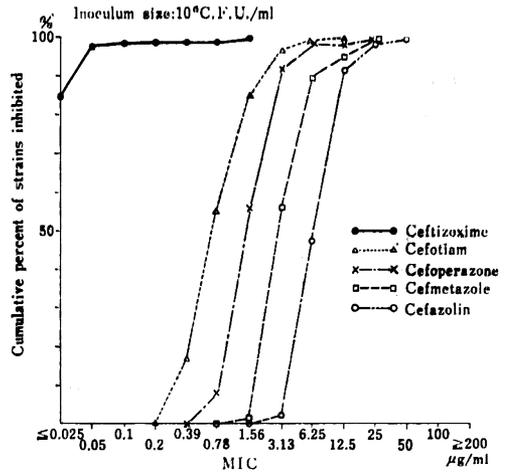
Fig. 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* (84 strains) to Cefprozime and related antibiotics



CZX は indole negative および positive *Proteus* spp. に対して全般に極めて強い抗菌活性を有する。まず *P. mirabilis* (84株) に対する CZX の平均 MIC は $0.029 \mu\text{g/ml}$ ($\leq 0.025 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$) で、耐性株は全く認められない。他の 4 薬剤の平均 MIC は $1.10 \sim 9.44 \mu\text{g/ml}$ の範囲にあり、CZX とこれらの薬剤の間には抗菌力にかなりの相違がみられた。*Proteus vulgaris* を含む 4 種の indole positive *Proteus* spp. に対しても CZX は例外なく強い抗菌活性 (平均 MIC $0.033 \sim 0.46 \mu\text{g/ml}$) をもち、比較した 4 薬剤との間には格段の差がみられた。*Citrobacter freundii* (42株) に対する CZX の平均 MIC は $1.42 \mu\text{g/ml}$ で、これらのうち高度耐性株 (MIC; $>100 \mu\text{g/ml}$) が 3 株みられた。また他の薬剤の抗菌力は Cefoperazone ($2.14 \mu\text{g/ml}$) および Cefotiam ($5.95 \mu\text{g/ml}$) の順となり Cefmetazole ($93.6 \mu\text{g/ml}$) のそれは Cefazolin ($>200 \mu\text{g/ml}$) を除いて最も弱かった。*Enterobacter aerogenes* (42株) および *Enterobacter cloacae* (39株) に対する CZX の平均 MIC は、それぞれ $1.02 \mu\text{g/ml}$ または $2.08 \mu\text{g/ml}$ で、他剤と比較して明らかに活性は強かった。

CZX に対する高度耐性株は *E. aerogenes* で 2 株、*E. cloacae* で 6 株存在したが、Cefotiam, Cefmetazole および Cefazolin よりも低率であった。とくに Cefmetazole に対して *Enterobacter* spp. の全株は高度耐性であった。*Serratia marcescens* (42株) に対して CZX の平均 MIC は $1.97 \mu\text{g/ml}$ で、MIC は $0.1 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の濃度範囲に分布した。他の 4 薬剤はともに平均 MIC

Fig. 5 Susceptibility of *P. mirabilis* (84 strains) to Cefprozime and related antibiotics



$>200 \mu\text{g/ml}$ でこの菌種に対して有効ではなかった。*H. influenzae* (40株) に対する CZX の活性は極めて強く (平均 MIC, $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$)、Cefoperazone もほぼ同等の効果を示した。他の 3 薬剤の活性も比較的強く、Cefotiam (平均 MIC, $1.01 \mu\text{g/ml}$)、Cefmetazole ($5.73 \mu\text{g/ml}$)、Cefazolin ($16.5 \mu\text{g/ml}$) の順となった。嫌気性菌のうち、*Bacteroides fragilis* (16株) に対する CZX の MIC は $0.39 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、数株の中等度耐性株が認められた。しかし平均 MIC は CZX ($7.43 \mu\text{g/ml}$)、Cefmetazole ($29.7 \mu\text{g/ml}$)、Cefoperazone ($31.0 \mu\text{g/ml}$)、Cefazolin ($35.4 \mu\text{g/ml}$) および Cefotiam ($62.1 \mu\text{g/ml}$) の順となり、これらの対照薬剤に対し、かなりの耐性株が認められた。*Pseudomonas aeruginosa* (42株) に対して、CZX (平均 MIC, $46.8 \mu\text{g/ml}$) は、ほぼ Ticarcillin ($37.2 \mu\text{g/ml}$) に近い抗菌力を示し、Cefoperazone よりも活性は弱かった。

次に CZX と cephalosporin および cephamycin 類との交差耐性について検討した。Table 3 の実験に用いた *E. coli* (84株)、*K. pneumoniae* (84株)、*P. mirabilis* (84株)、*P. vulgaris* (42株)、*S. marcescens* (42株)、*C. freundii* (42株)、*E. aerogenes* (42株) および *E. cloacae* (39株) のうちから、対照薬剤の各々に MIC $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ の菌株を選び、これらの耐性株に対する CZX の MIC を測定した。Table 4 のとおり、各薬剤に耐性の *E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis* および *P. vulgaris* に対して CZX は強い活性を示し、これらの耐性菌に対して CZX Cefotiam,

Table 3 Susceptibility distribution of clinical isolates to Ceftizoxime and related antibiotics

Organism	Antibiotic	No. of organisms with an MIC ($\mu\text{g/ml}$) of													Mean MIC		
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		≥ 200	
<i>S. aureus</i> (84 strains)	Ceftizoxime							8	47	21	5	3					4.07
	Cefotiam						18	64	2								1.37
	Cefoperazone							4	53	26	1						3.81
	Cefmetazole							68	16								1.78
	Cefazolin					61	23										0.42
<i>S. epidermidis</i> (40 strains)	Ceftizoxime				7	7	9	4	2	4	1	1			1	4	1.92
	Cefotiam				4	11	11	8	3	2						1	0.93
	Cefoperazone						2	14	12	7	2	1	1			1	3.59
	Cefmetazole							14	19	3	1	1	1		1		3.29
	Cefazolin		1	1	11	15	5	2	1	1	1	1			1		0.54
<i>S. pyogenes</i> * (40 strains)	Ceftizoxime	40															≤ 0.025
	Cefotiam		16	24													0.074
	Cefoperazone			3	14	23											0.28
	Cefmetazole				1	17	21	1									0.57
	Cefazolin		3	29	7		1										0.11
<i>E. coli</i> (84 strains)	Ceftizoxime	1	22	45	9	1	2		2	2							0.11
	Cefotiam			1	25	36	13	5	2	2							0.42
	Cefoperazone		1	2	9	27	18	8	7	3	4	5					0.90
	Cefmetazole						8	41	25	6	1	1	2				2.28
	Cefazolin							50	15	7	5	5			2		2.93
<i>K. pneumoniae</i> (84 strains)	Ceftizoxime	29	35	13	6	1											0.048
	Cefotiam			3	8	25	23	14	9		1		1				0.73
	Cefoperazone				8	14	25	10	3	3	6	6	3	5	1		1.94
	Cefmetazole					2	11	43	19	7	2						1.91
	Cefazolin						2	53	12	6	3	6	2				2.67
<i>P. mirabilis</i> (84 strains)	Ceftizoxime	71	11	1				1									0.029
	Cefotiam					14	32	25	10	2	1						1.10
	Cefoperazone						7	40	30	6		1					2.16
	Cefmetazole							1	46	28	5	4					4.68
	Cefazolin								2	38	37	6	1				9.44
<i>P. vulgaris</i> (42 strains)	Ceftizoxime	24	9	2	3	2	1	1									0.048
	Cefotiam									1	2	2	4	3	30		>200
	Cefoperazone							12	7	8	9	1	1	2	2		6.57
	Cefmetazole						1	1	20	16	4						4.42
	Cefazolin											2	1	6	33		>200
<i>P. morgani</i> (42 strains)	Ceftizoxime		7	9	6	5	4	1	1	1	3	4	1				0.46
	Cefotiam					10	6	6	5	3		1	1	1	9		5.04
	Cefoperazone						6	15	10	3	2	2	4				3.23
	Cefmetazole									18	21	1	2				10.1
	Cefazolin											1		3	38		>200
<i>P. rettgeri</i> (42 strains)	Ceftizoxime	31	9	1						1							0.033
	Cefotiam	2	2	4	1	1	3		3		10	10	2	2	2	2	4.49
	Cefoperazone					3	4	1	3	17	11	1	1		1	1	5.48
	Cefmetazole					2	5	5	4			5	14	5	2	2	13.1
	Cefazolin				3	4		2	2	5	2	2				22	40.3

HI agar (Difco), 37°C, 20 hours, 10⁸ C.F.U./ml inoculum, Stamp method.

*: Supplemented with 10% horse blood

(Continued)

Organism	Antibiotic	No. of organisms with an MIC ($\mu\text{g/ml}$) of													Mean MIC		
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		≥ 200	
<i>P. inconstans</i> B (42 strains)	Ceftizoxime	22	7	10	2	1											0.045
	Cefotiam	1		2	4	5	6	6	7	6	2		2	1			1.54
	Cefoperazone						4	8	5	4	7	10	4				6.90
	Cefmetazole						3	9	16	4	3	4	2	1			4.35
	Cefazolin							5			7	11	7	9	3		29.5
<i>C. freundii</i> (42 strains)	Ceftizoxime			1	7	16	6	2					7	1	2		1.42
	Cefotiam					3	6	10	8	5				1	9		5.95
	Cefoperazone				2	13	14	2		1			4	3	3		2.14
	Cefmetazole											2	17	11	12		93.6
	Cefazolin										3		3	2	34		>200
<i>E. aerogenes</i> (42 strains)	Ceftizoxime		4	8	7	2	3	1	1	6	5	1	2	2			1.02
	Cefotiam						6	7	3	5	1	4	1	1	14		17.4
	Cefoperazone				2	11	9	1	2	6	3	3	1		4		2.83
	Cefmetazole											1		2	39		>200
	Cefazolin									4	1	8	4	8	17		108
<i>E. cloacae</i> (39 strains)	Ceftizoxime			2	9	5	5	4		4	2	1	1	1	5		2.08
	Cefotiam						1	2	6	3	1	4	5	3	14		49.1
	Cefoperazone			1	2	6	13	3		3		2	1	2	6		3.06
	Cefmetazole													3	36		>200
	Cefazolin										1	1			37		>200
<i>S. marcescens</i> (42 strains)	Ceftizoxime			2	2	6	5	8	7	3	4	5					1.97
	Cefotiam												2		40		>200
	Cefoperazone								2		1	1	4	4	30		>200
	Cefmetazole										1	2	3	3	33		>200
	Cefazolin														42		>200
<i>H. influenzae</i> ** (40 strains)	Ceftizoxime	35	3	2													≤ 0.025
	Cefotiam	2		1		1	11	22	2	1							1.01
	Cefoperazone	24	13	1			2										0.032
	Cefmetazole						1		8	25							5.73
	Cefazolin							1	2	4	9	21	3				16.5
<i>B. fragilis</i> *** (16 strains)	Ceftizoxime					1			6	3	1	2	3				7.43
	Cefotiam										1	9		6			62.1
	Cefoperazone									1	4	6		4	1		31.0
	Cefmetazole										5	2	9				29.7
	Cefazolin										3	8	1	2	3		35.4
<i>P. aeruginosa</i> (42 strains)	Ceftizoxime											15	18	8	1		46.8
	Cefoperazone									8	25	6	2		1		13.8
	Ticarcillin										3	26	6	4	3		37.2
	Gentamicin							8	22	9				1	2		4.35

**; HI agar+5% horse blood (Chocolate agar)

***; GAM agar (Nissui), 37°C, 24 hours, Gas pak method

Table 4 Antibacterial activity of Ceftizoxime and related antibiotics against cephalosporin- and cephamycin-resistant strains

Organism	Mean MIC; $\mu\text{g/ml}$	
	Control antibiotic	Ceftizoxime
Cefotiam-resistant		
<i>E. coli</i> (0)	—	—
<i>K. pneumoniae</i> (1)	50	0.1
<i>P. mirabilis</i> (0)	—	—
<i>P. vulgaris</i> (39)	261	0.05
<i>S. marcescens</i> (42)	400	1.97
<i>C. freundii</i> (10)	283	81.2
<i>E. aerogenes</i> (20)	174	9.47
<i>E. cloacae</i> (26)	190	6.25
Cefoperazone-resistant		
<i>E. coli</i> (5)	25.0	0.13
<i>K. pneumoniae</i> (15)	52.4	0.05
<i>P. mirabilis</i> (1)	25	0.1
<i>P. vulgaris</i> (6)	159	0.44
<i>S. marcescens</i> (39)	275	2.35
<i>C. freundii</i> (10)	123	81.2
<i>E. aerogenes</i> (8)	119	32.4
<i>E. cloacae</i> (11)	188	6.25
Cefmetazole-resistant		
<i>E. coli</i> (3)	39.7	1.56
<i>K. pneumoniae</i> (0)	—	—
<i>P. mirabilis</i> (4)	25	0.1
<i>P. vulgaris</i> (0)	—	—
<i>S. marcescens</i> (41)	233	2.13
<i>C. freundii</i> (42)	93.6	1.42
<i>E. aerogenes</i> (42)	381	1.02
<i>E. cloacae</i> (39)	400	2.08
Cefazolin-resistant		
<i>E. coli</i> (7)	37.2	0.39
<i>K. pneumoniae</i> (8)	29.7	0.04
<i>P. mirabilis</i> (7)	27.6	0.033
<i>P. vulgaris</i> (42)	356	0.058
<i>S. marcescens</i> (42)	>400	0.300
<i>C. freundii</i> (39)	317	1.48
<i>E. aerogenes</i> (37)	157	0.601
<i>E. cloacae</i> (38)	400	1.15

Resistant strain; $\geq 25 \mu\text{g/ml}$, 10^6 C. F. U./ml inoculum

() ; Number of resistant strains

Heart infusion agar, Stamp method, 37°C , 20 hours

Table 5 Antibacterial activity of Ceftizoxime and related antibiotics against Ampicillin resistant strains of *E. coli* and *K. pneumoniae*

Antibiotic	Mean MIC; $\mu\text{g/ml}$			
	R-plasmid		Chromosomal	
	<i>E. coli</i> 11 strains	<i>K. pneumoniae</i> 10 strains	<i>E. coli</i> 10 strains	<i>K. pneumoniae</i> 10 strains
Ceftizoxime	0.081* (0.65)	0.030 (0.14)	0.10 (1.36)	0.037 (0.68)
Cefotiam	0.39 (11.7)	0.59 (25)	0.90 (17.7)	0.68 (9.47)
Cefmetazole	1.38 (5.17)	1.11 (2.92)	2.92 (5.08)	1.92 (8.84)
Cefoperazone	3.13 (213)	25 (>400)	10.2 (>400)	1.36 (187)

*Inoculum size; 10^8 C. F. U./ml
(10^8 C. F. U./ml)

HI-agar (Difco), 37°C, 20 hours
Stamp method

Cefoperazone, Cefmetazoleおよび Cefazolin との間には交差耐性が認められなかった。また Cefotiam および Cefoperazone 耐性の *C. freundii* を除く各剤耐性の弱毒菌に対しても CZX は強い抗菌力を示し、交差耐性はみられなかった。

3. Ampicillin 高度耐性株に対する抗菌作用

R-plasmid 保有または chromosomal 由来の Ampicillin (ABPC) 耐性の *E. coli* および *K. pneumoniae* に対する各抗生物質の抗菌活性を比較した (Table 5)。CZX は low inoculum (10^6 C. F. U./ml) および heavy inoculum (10^8 C. F. U./ml) の両条件において、R-plasmid 保有 *E. coli* (11株) に対する平均 MIC がそれぞれ $0.081 \mu\text{g/ml}$ および $0.65 \mu\text{g/ml}$ で、対照3薬剤よりも優れた活性を示した。とくに heavy inoculum では low inoculum に比べ活性は低下するが、 $1 \mu\text{g/ml}$ 以下で有効濃度の範囲であった。Cefotiam および Cefoperazone の平均 MIC はそれぞれ $11.7 \mu\text{g/ml}$ および $213 \mu\text{g/ml}$ と高値になり、R-plasmid 保有 ABPC 耐性株に対する有効性は低下する。このような結果は同じく *K. pneumoniae* (10株) についても観察された。Chromosomal 由来 ABPC 耐性 *E. coli* についても CZX の両条件における抗菌力は望ましい MIC の水準を維持した。しかし Cefotiam および Cefoperazone の heavy inoculum における抗菌力の低下は著明で、とくに後者は高度耐性 (>400 $\mu\text{g/ml}$) となった。*K. pneumoniae* (10株) の chromosomal 由来 ABPC 耐性株についても同様な結果が得られた。

4. 抗菌力に対する諸因子の影響

培地の種類、培地の pH、接種菌量および血清添加による抗菌力の変化を Table 6-a) および b) に示した。培地の種類によって各薬剤ともほとんど影響を受けなかった。しかし CZX を含む各薬剤に培地 pH 9.4 で若干大きな MIC 値をとる傾向があった。また CZX を含む各薬剤とも原液接種時に比べ、10倍以上の希釈菌液接種時に低い MIC 値を示した。しかし *S. aureus* ではグラム陰性菌に比べてこの傾向が少ない。馬血清を培地中に20%および50%添加しても CZX の抗菌力は著明に低下しない。

5. MBC

E. coli (3株) および *K. pneumoniae* (4株) に対する MBC を求め、平均値を示した (Table 7)。*E. coli* に対し CZX の平均 MBC は $1.25 \mu\text{g/ml}$ で、他剤より約4倍 (Cefotiam および Cefoperazone) から約10倍 (Cefazolin) 低濃度で殺菌効果を示した。*K. pneumoniae* についても同様に強い殺菌力が観察された。すなわち CZX の平均 MBC は $0.11 \mu\text{g/ml}$ で、Cefotiam および Cefmetazole より約40倍、Cefazolin より約56倍、Cefoperazone より約190倍低濃度で殺菌効果がみられた。

6. 試験管内耐性獲得

Fig. 6-a) に示すように試験菌として *S. aureus* 209P JC-1 を用いた場合、CZX は各対照薬剤と同様、15代の継代により1段階の耐性上昇であった。また *E. coli* NIHJ JC-2 を用いた場合 (Fig. 6-b)、各薬剤とも代

Table 6-a Influence of various factors on antimicrobial activity of Ceftizoxime and related antibiotics (Medium and pH of medium)

Factor	MIC; $\mu\text{g/ml}$				
	Ceftizoxime	Cefotiam	Cefoperazone	Cefmetazole	Cefazolin
*Medium:					
<i>S. aureus</i> 209P JC-1					
Nutrient agar	3.13	0.2	0.78	0.78	0.2
Heart infusion agar	6.25	0.78	1.56	1.56	0.2
Brain heart infusion agar	1.56	0.39	1.56	0.78	0.2
Trypticase soy agar	3.13	0.2	1.56	0.78	0.2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2					
Nutrient agar	≤ 0.025	0.2	0.2	0.78	1.56
Heart infusion agar	≤ 0.025	0.1	0.2	0.78	1.56
Brain heart infusion agar	≤ 0.025	0.39	0.1	0.78	1.56
Trypticase soy agar	≤ 0.025	0.1	0.2	0.78	1.56
<i>K. pneumoniae</i> NCTC-418					
Nutrient agar	≤ 0.025	0.39	0.2	0.78	1.56
Heart infusion agar	≤ 0.025	0.39	0.2	0.78	1.56
Brain heart infusion agar	≤ 0.025	0.2	0.2	0.39	1.56
Trypticase soy agar	≤ 0.025	0.2	0.2	0.78	1.56
**pH of medium:					
<i>S. aureus</i> 209P JC-1					
6.4	1.56	0.39	0.78	0.39	0.1
7.4	3.13	0.39	1.56	0.78	0.2
8.4	6.25	0.39	1.56	1.56	0.2
9.4	6.25	0.39	6.25	1.56	0.2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2					
6.4	0.05	0.39	0.39	0.78	1.56
7.4	≤ 0.025	0.2	0.2	0.78	3.13
8.4	≤ 0.025	0.2	0.1	1.56	3.13
9.4	0.1	0.78	0.2	1.56	12.5
<i>K. pneumoniae</i> NCTC-418					
6.4	≤ 0.025	0.78	0.78	0.78	1.56
7.4	≤ 0.025	0.2	0.2	0.78	1.56
8.4	≤ 0.025	0.2	0.2	0.78	3.13
9.4	≤ 0.025	0.78	0.78	1.56	6.25

*; Nutrient agar (Difco), Heart infusion agar (Difco), Brain heart infusion agar (Difco), Trypticase soy agar (BBL), 10^8 C. F. U./ml inoculum, Stamp method, 37°C , 18 hours

**; Heart infusion agar (Difco), 10^8 C. F. U./ml inoculum, Stamp method, 37°C , 18 hours

を重ねるに従い段階的に耐性獲得が進んだが、耐性上昇の幅は CZX と Cefazolin が5段階と小さく、Cefoperazone および Cefotiam は8段階と大きかった。

7. 光顕による形態変化

E. coli NIHJ JC-2 を CZX と接触させた時の形態の変化を Cefazolin および Cephalexin のそれと比較した (Fig. 7)。CZX は MIC 濃度以上でのフィラメン

Table 6-b Influence of various factors on antimicrobial activity of Ceftizoxime and related antibiotics (Inoculum size and serum concentration)

Factor	MIC; $\mu\text{g/ml}$				
	Ceftizoxime	Cefotiam	Cefoperazone	Cefmetazole	Cefazolin
*Inoculum size:					
<i>S. aureus</i> 209P JC-1					
10 ⁰	6.25	1.56	3.13	1.56	0.78
10 ⁻¹	6.25	1.56	1.56	1.56	0.39
10 ⁻²	6.25	0.78	1.56	1.56	0.2
10 ⁻³	3.13	0.78	1.56	0.78	0.2
10 ⁻⁴	1.56	0.78	1.56	0.78	0.2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2					
10 ⁰	0.78	1.56	6.25	3.13	3.13
10 ⁻¹	≤ 0.025	0.2	0.2	0.78	3.13
10 ⁻²	≤ 0.025	0.1	0.2	0.78	1.56
10 ⁻³	≤ 0.025	0.1	0.05	0.39	1.56
10 ⁻⁴	≤ 0.025	0.1	≤ 0.025	0.39	1.56
<i>K. pneumoniae</i> NCTC-418					
10 ⁰	1.56	6.25	6.25	6.25	6.25
10 ⁻¹	0.05	0.78	0.39	1.56	3.13
10 ⁻²	≤ 0.025	0.39	0.2	0.78	1.56
10 ⁻³	≤ 0.025	0.2	0.1	0.39	1.56
10 ⁻⁴	≤ 0.025	0.1	0.05	0.39	1.56
**Serum concentration:					
<i>S. aureus</i> 209P JC-1					
0%	3.13	0.39	1.56	0.78	0.2
20%	6.25	0.39	1.56	0.78	0.2
50%	6.25	0.78	1.56	0.78	0.39
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2					
0%	≤ 0.025	0.1	0.2	0.78	1.56
20%	≤ 0.025	0.1	0.2	0.78	1.56
50%	0.05	0.2	0.39	0.78	6.25
<i>K. pneumoniae</i> NCTC-418					
0%	≤ 0.025	0.2	0.2	0.78	1.56
20%	≤ 0.025	0.2	0.2	0.78	1.56
50%	0.05	0.39	0.2	0.78	6.25

*; Heart infusion agar (Difco), Stamp method, 37°C, 18 hours

**; Heart infusion agar (Difco), 10⁸ C. F. U./ml inoculum, Stamp method, 37°C, 18 hours
Horse serum

ト形成はなく殺菌的に作用し、MIC 値以下でフィラメントを形成し菌にダメージを与えることが判明した。また Cefazolin も同様の作用を示したが、Cephalexin では MIC 濃度以上の100 $\mu\text{g/ml}$ でもフィラメントを形成し溶菌効果の低いことがわかった。

8. β -Lactamase に対する安定性

Cephalosporinase (β -lactamase Ia) および penicillinase (β -lactamase III) に対する各抗生物質の安定性を比較した (Table 8)。Cephalosporinase による Cephaloridine の分解の初速度を100とし、その指数で各

Table 7 Minimum bactericidal concentration of Ceftizoxime and related antibiotics

Organism		Ceftizoxime	Cefotiam	Cefmetazole	Cefoperazone	Cefazolin
<i>E. coli</i> 3 strains	MBC	1.25 (0.78~ 1.56)	5.08 (3.13~ 6.25)	6.25 (3.13~ 12.5)	5.08 (0.78~ 100)	12.5 (6.25~ 25)
	MIC	0.12 (0.1~ 0.2)	0.48 (0.39~ 0.78)	2.54 (1.56~ 3.13)	2.54 (0.39~ 100)	6.25 (3.13~ 12.5)
<i>K. pneumoniae</i> 4 strains	MBC	0.11 (0.05~ 0.39)	4.42 (1.56~ 12.5)	4.42 (3.13~ 6.25)	21.0 (3.13~ 100)	6.25 (3.13~ 12.5)
	MIC	0.05 (≤0.025~ 0.1)	0.78 (0.39~ 3.13)	3.13 (1.56~ 6.25)	2.21 (0.39~ 12.5)	2.54 (1.56~ 3.13)

HI broth, 37°C, 20 hours

Mean MBC or MIC; µg/ml

() ; Distribution range

MBC was determined as the lowest concentration that kills 99.9% of the inoculum (10⁵ C. F. U./ml).

Fig. 6-a Patterns of development of resistance to Ceftizoxime and related antibiotics

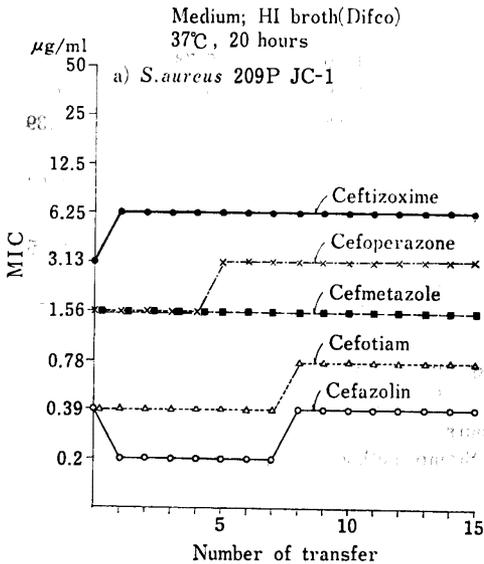


Fig. 6-b Patterns of development of resistance to Ceftizoxime and related antibiotics

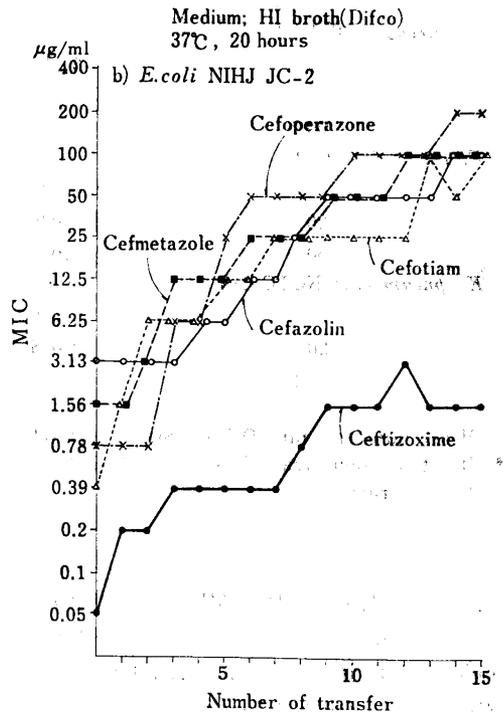


Table 8 Stability of Ceftizoxime and related antibiotics to β -lactamase

Antibiotic	Cephalosporinase	Penicillinase
Ceftizoxime	1.3	0.07
Cefotiam	18.5	4.2
Cefmetazole	<0.1	0.2
Cefoperazone	65.2	12.9
Cefazolin	49.5	4.5
Cephaloridine	100	18.9
Penicillin G	<0.1	100

Substrate concentration: 50 μ g/ml
 37°C, 1/15 M potassium phosphate buffer (pH 7.0)
 UV assay, relative initial velocity:

CER=100 for cephalosporinase,
 PCG=100 for penicillinase

Cephalosporinase: *S. marcescens* No. 78

Penicillinase: *E. coli* No. 18 (R⁺)

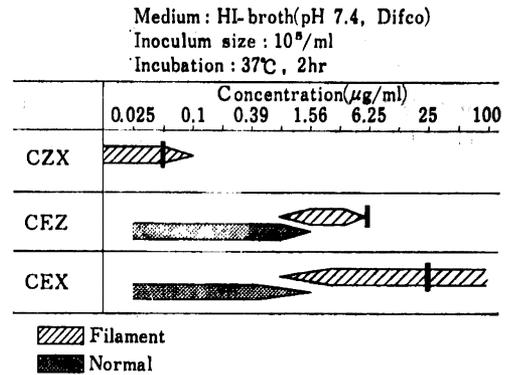
Fig. 7 Morphological alterations of *E. coli* NIHJ JC-2 exposed Ceftizoxime and related antibiotics

Table 9 Protective effect of Ceftizoxime and related antibiotics on mice infections

ED₅₀; mg/kg

Organism	Mucin %	Ceftizoxime	Cefotiam	Cefmetazole	Cefoperazone	Cefazolin
<i>S. aureus</i> 47 (2.0 × 10 ⁷ /mouse)	5	4.03 (1.20~ 9.30)	2.50 (1.04~ 5.53)	3.91 (1.84~ 8.29)	*18.7 (9.65~ 43.3)	1.05 (0.104~ 1.75)
<i>S. aureus</i> 44 (5.3 × 10 ⁷ /mouse)	5	3.53 (1.69~ 5.94)	1.76 (0.415~ 3.61)	3.27 (1.41~ 6.34)	*9.01 (3.08~ 30.9)	2.00 (0.956~ 4.09)
<i>E. coli</i> 29 (1.2 × 10 ⁴ /mouse)	2.5	0.020 (0.006~ 0.031)	*0.595 (0.465~ 0.819)	*2.50 (1.17~ 3.97)	0.026 (0.012~ 0.041)	*13.2 (8.42~ 23.4)
<i>P. mirabilis</i> 73 (2.1 × 10 ⁷ /mouse)	5	0.255 (0.141~ 0.401)	*2.06 (1.10~ 3.89)	*13.9 (7.48~ 26.7)	*5.64 (2.32~ 29.3)	*5.08 (2.50~ 9.54)
<i>P. vulgaris</i> 63 (9.4 × 10 ⁵ /mouse)	5	0.038 (0.025~ 0.061)	*6.05 (3.68~ 9.51)	*4.42 (2.43~ 8.15)	*0.695 (0.455~ 1.18)	*13.2 (7.43~ 23.6)
<i>S. marcescens</i> 31 (4.9 × 10 ⁴ /mouse)	5	4.28 (2.75~ 7.57)	*>62.5	*>62.5	*>62.5	—
<i>P. aeruginosa</i> 93 (3.7 × 10 ⁴ /mouse)	5	50.1 (23.4~ 127)	Ticarcillin 69.1 (44.3~ 128)	Gentamicin **3.91 (2.69~ 5.68)	36.9 (17.7~ 81.0)	—

Mouse; ICR strain, male, 4 W (20.0 ± 1.5 g), 10 mice/group

Infection; 2.5 or 5% Mucin suspension, i. p.

Therapy; 1 hour after challenge, s. c.

(); 95% confidence limit

Significant difference; *: CZX > control antibiotics

** : CZX < control antibiotics

薬剤の安定性をあらわした。この条件において、CZX のそれは1.3, Cefmetazole では0.1以下と両者とも安定であった。しかし Cefotiam (18.5), Cefazolin (49.5) および Cefoperazone (65.2) は、かなりの分解をうけた。penicillinase による Penicillin G の分解を100とすると、CZX および Cefmetazole はそれぞれ0.07または0.2と極めて安定であった。この条件において Cefotiam は4.2, Cefazolin は4.5, Cefoperazone は12.9と上記の薬剤より不安定であった。

9. マウスにおける感染治療効果

実験の項に記載した方法によって、CZX のマウスの細菌感染に対する治療効果を比較した。Table 9に各薬剤をそれぞれ感染1時間後に皮下注した際の、ED₅₀値を示した。2株の *S. aureus* による感染に対し、CZX は約4 mg/kgのED₅₀値を示し、その治療効果は Cefoperazone より明らかに優れ、他の3薬剤の間には有意差はみられなかった。*E. coli* 29による感染に対して CZX のED₅₀は0.020 mg/kgで、Cefoperazone と同等、Cefotiam, Cefmetazole および Cefazolin よりも強い効果を示した。*P. mirabilis* 73および *P. vulgaris* 63による感染に対しては、CZX のED₅₀はそれぞれ0.255 および0.038 mg/kgで、他の4薬剤よりも治療効果は格段に優れた。*S. marcescens* 31による感染に対し、CZX のED₅₀は4.28 mg/kgで、他の3薬剤のそれは>62.5 mg/kgと無効であった。*P. aeruginosa* 93による感染に対し CZX は Cefoperazone および Ticarcillin と同程度の治療効果を示し、Gentamicin より明らかに劣った。

考 察

新しい cephalosporin 誘導体、CZX は opportunistic pathogens を含む各種のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有し、またそれら各菌種の臨床分離株に対しても対照とした cephalosporin および cephamycin 誘導体より格段に強い抗菌活性を示した。とくに *E. coli*, *K. pneumoniae*, indole negative および positive *Proteus* spp., *H. influenzae* などのグラム陰性桿菌に卓越した抗菌力を示し、さらに cephalosporin 類に耐性とされている *Enterobacter* spp., *C. freundii* および *S. marcescens* に対しても有効であった。各菌種における他剤耐性菌に対して CZX は交差耐性を示さなかった。このような CZX の強い抗菌活性は各種の β -lactamase に安定であるという特性によるものと考えられる。しかし Cefmetazole などの cephamycin 誘導体は β -lactamase に極めて安定であるにもかかわらず、期待される程の抗菌活性を示してい

ない。これは細菌細胞の外膜に対するこれらの薬剤の透過性が比較的低く、作用点に到達する薬剤濃度が充分でないためであると推定される⁶⁾。CZX は外膜透過性が高く、細菌の periplasm に局在する β -lactamase に安定であるため前述のような強い抗菌力を有すると考えられ、一般に増加傾向にある β -lactamase 産生による耐性菌に対する効果に期待がもたれる。一方、CZX の抗菌力は培地の種類や pH の変動、接種菌量の多少および血清の添加によって影響を受けにくく、MIC 濃度付近で殺菌的に作用することが判明した。これらの *in vitro* における優れた特性は *in vivo* 効果にも反映し、各菌種によるマウス感染実験において優れた治療効果を示した⁶⁾。このように CZX は *in vitro* および *in vivo* における検討で、既存の cephalosporin および cephamycin 誘導体に比べ、特徴ある優れた作用を有することが明らかとなった。今後の各種細菌感染症に対する治療薬として、さらに検討を加えるに値する物質であると考えられる。

文 献

- 1) NISHIDA, M.; T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. KUWAHARA & S. GOTO: *In vitro* and *in vivo* evaluation of cefazolin, a new cephalosporin C derivative, *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 236~243, 1969
- 2) TSUCHIYA, K.; M. KIDA, M. KONDO, H. ONO, M. TAKEUCHI & T. MIKI: SCE-963, A new broad spectrum cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 14 (4): 557~568, 1978
- 3) MITSUHASHI, S.; N. MATSUBARA, S. MINAMI, T. MURAOKA, T. YASUDA & I. SAIKAWA: Antibacterial activities of a new semisynthetic cephalosporin, T-1551. *Abst. Papers No. 153, 18th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents & Chemoth., Atlanta, Oct. 1978*
- 4) SUGAWARA, S.; M. TAJIMA, I. IGARASHI, S. OHYA & Y. UTSUI: CS-1170, A new cephamycin derivatives. II. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Abst. Papers No. 231, 16th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents & Chemoth., Chicago, Oct. 1976*
- 5) KOJO, H.; Y. SHIGI & M. NISHIDA: *Enterobacter cloacae* outer membrane permeability to ceftizoxime (FK749) and five other new cephalosporin derivatives. *J. Antibiotics* 33(3): 317~321, 1980
- 6) KAMIMURA, T.; Y. MATSUMOTO, N. OKADA, Y. MINE, T. MURAKAWA, M. NISHIDA, S. GOTO & S.

KUWAHARA: Ceftizoxime (FK 749), a new parenteral cephalosporin: *In vitro* and *in vivo* antibacteri-

al activities. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16 (5): 540~548, 1979

A NEW CEPHALOSPORIN, CEFTIZOXIME (CZX); *IN VITRO* AND *IN VIVO* ANTIBACTERIAL ACTIVITIES

MINORU NISHIDA, TOSHIAKI KAMIMURA, NAOHIKO OKADA, YOSHIMI MATSUMOTO,
YASUHIRO MINE and TAKEO MURAKAWA

Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Ceftizoxime (CZX) is a distinctive new parenteral cephalosporin antibiotic with a broad antibacterial spectrum which is more potently active against a wide variety of gram-negative bacilli, including the opportunistic pathogens such as *Citrobacter* and *Enterobacter* species and *Serratia marcescens*, than cefotiam, cefoperazone and cefmetazole. The activity of CZX against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, indole-positive and -negative *Proteus* species, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pyogenes* was by far superior to that of the four other antibiotics. These test organisms were not resistant to CZX. The antibacterial activity of CZX against *Pseudomonas aeruginosa* was almost the same as that of ticarcillin but was inferior to that of gentamicin and cefoperazone. The bactericidal activity of CZX against *E. coli*, *K. pneumoniae* was more potent than that of the four other antibiotics. CZX, like cefmetazole, was extremely stable to β -lactamases.

In studies in mice, the therapeutic effect of subcutaneous injection of CZX against various infections due to gram-negative bacilli was by far superior to that of cefotiam, cefoperazone and cefmetazole, was almost the same as that of cefotiam and cefmetazole against *Staphylococcus aureus* infection and that of ticarcillin against *P. aeruginosa* infection.