

広域合成 Cephalosporin, Cefoperazone (T-1551) の *in vitro*, *in vivo* の 抗菌作用と細菌学的評価

五島瑳智子・小川正俊・辻 明良

金子康子・桑原章吾

東邦大学医学部微生物学教室

新cephalosporin 系抗生剤 cefoperazone (CPZ, T-1551) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を検討し次の結果を得た。

1. CPZはグラム陽性菌, グラム陰性桿菌の各菌種に広い抗菌スペクトルを有し, とくにグラム陰性桿菌の主な菌種に対する抗菌力は CEZ, CXM, CMD, CMZ より強く, グラム陽性菌に対しては, CEZ, CXM, CMD, CMZ の抗菌力より弱かった。

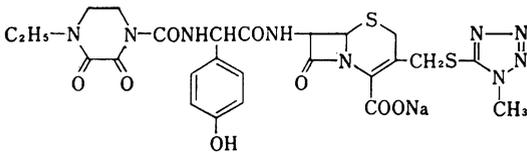
2. 多くの cephalosporin 系薬剤に耐性を示す *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* およびブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に対しても抗菌力を示した。

3. Cephalosporinase 型の酵素に対する安定性は高く, penicillinase 型の酵素に対してはやや不安定であった。

4. マウス実験感染において cefazolin 耐性大腸菌による感染に対して CEZ は無効であったが, CPZは救命効果が得られた。

また緑膿菌感染に対しても治療効果がみとめられた。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は 7-aminocephalosporanic acid の 7 位の amino 基を α -(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido) - α -(4-hydroxyphenyl) acetic acid で acyl 化し, さらに 3 位に methylthiotetrazole 基を導入し, 抗菌スペクトルの拡大をはかったもので, 構造式は次のようである。



CPZ は従来の cephalosporin 剤に比べ, *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia* に対して強い抗菌力を示すことが特徴とされている^{1,2)}。

本剤の抗菌作用の特徴を, cefazolin, cefamandole, cefuroxime, cefmetazole, piperacillin と比較検討した。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用菌株

教室保存株および臨床材料より分離されたグラム陽性菌, グラム陰性菌を使用した。

2. 薬 剤

cefoperazone (CPZ 955 $\mu\text{g}/\text{mg}$)
cefazolin (CEZ 966 $\mu\text{g}/\text{mg}$) 藤沢薬品

cephaloridine (CER 976 $\mu\text{g}/\text{mg}$) 塩野義製薬
cephalexin (CEX 900 $\mu\text{g}/\text{mg}$) 万有製薬
cefamandole (CMD 960 $\mu\text{g}/\text{mg}$) 塩野義製薬
cefuroxime (CXM 945 $\mu\text{g}/\text{mg}$) 新日本実業
cefmetazole (CMZ 960 $\mu\text{g}/\text{mg}$) 三 共
penicillin G (PCG 1,554 u/mg) 万有製薬
ampicillin (ABPC 925 $\mu\text{g}/\text{mg}$) 藤沢薬品
carbenicillin (CBPC 790 $\mu\text{g}/\text{mg}$) 藤沢薬品
sulbenicillin (SBPC 850 $\mu\text{g}/\text{mg}$) 武田薬品
piperacillin (PIPC 906 $\mu\text{g}/\text{mg}$) 富山化学

3. 薬剤感受性測定法

日本化学療法学会 MIC 測定標準法にしたがって行なった^{3,4)}。

4. 不活化酵素に対する安定性

E. coli 121, *E. coli* ML-1410 RGN 823, *K. pneumoniae* GN 69, *P. mirabilis* GN 79 (PCase型) および *C. freundii* GN 346 (CSase型) を用い, 37°C 1 夜培養後集菌し, 超音波破壊後, 遠心上清を酵素液として使用した。

各基質は 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とし, 37°C で反応させ, 経時的に sampling し 100°C 1 分の加熱処理後, 残存力価を bioassay にて測定した。

5. 殺菌作用

E. coli C 11 株を試験株としハートインフュージョン培

Table 1 Antibacterial spectra of CPZ

Inoculum size 10⁸ cells/ml

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CPZ	CEZ	CXM	CMD	CMZ
<i>S. aureus</i> 209 P	3.13	0.19	6.25	0.19	0.78
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	1.56	0.39	3.13	0.39	0.78
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	3.13	0.39	1.56	0.78	1.56
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1.56	0.39	12.5	0.19	0.78
<i>E. coli</i> ATCC 25922	3.13	25	25	12.5	3.13
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1.56	1.56	6.25	0.19	0.78
<i>K. pneumoniae</i> ARAKI	25	6.25	12.5	50	1.56
<i>S. flexneri</i> 103 R	0.78	1.56	3.13	0.39	0.78
<i>S. typhi</i> S 60	100	12.5	>100	12.5	6.25
<i>S. paratyphi</i> B	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> 1287	>100	>100	>100	>100	>100
<i>S. marcescens</i> 16	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. fluorescens</i> ATCC 13525	12.5	>100	>100	>100	>100
<i>P. fluorescens</i> IFO 3081	3.13	>100	>100	>100	>100
<i>P. putida</i> ATCC 17464	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. maltophilia</i> IID 1167	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	>100	>100	>100	>100	>100

養液を 10⁵ cells/ml になるよう接種，1 時間振盪培養後，MIC を中心に各種濃度の薬剤を添加した。

経時的に培養液を採取し，生菌数を測定した。

6. マウス実験感染における防御効果

マウスは ICR 系，雄，体重 19±1g を用い，*E. coli* 121, *E. coli* HI 54, *P. mirabilis* GN 79, *C. freundii* GN 346, *P. aeruginosa* E 7 を感染菌とし，腹腔内に感染させ，1 時間後に薬剤を皮下投与した。

マウスの生死により効果を判定し，感染後 5 日目の生存率から ED₅₀ を算出した。

ED₅₀ の計算方法は VAN DER WAERDEN method にて行なった。

7. マウス血清中濃度測定法

感染実験に用いた同条件のマウスを用い，CPZ, CEZ を 1mg/mouse, 0.5mg/mouse を皮下投与したのち，5 分，15 分，30 分，1 時間，2 時間後に採血し，血清を分離後それぞれの血清中濃度を *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする薄層カップ法を用いて測定した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

グラム陽性菌，グラム陰性菌に対する CPZ の抗菌力を CEZ, CXM, CMD, CMZ と比較した成績を Table 1, 2 に示した。

S. aureus, *S. epidermidis* などのグラム陽性菌に対して CPZ は CEZ, CXM, CMD, CMZ より抗菌力が劣るが，グラム陰性菌のうち，*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* などに対しては，他の薬剤より MIC が小さく抗菌力が強いことが示されている。

2. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離された *S. aureus* 32 株, *S. epidermidis* 50 株, *E. coli* 57 株, *K. pneumoniae* 38 株, *P. mirabilis* 50 株, *P. vulgaris* 8 株, *P. morgani* 13 株, *P. rettgeri* 13 株, *P. inconstans* 50 株, *E. cloacae* 52 株, *S. marcescens* 47 株, *P. aeruginosa* 39 株, *P. cepacia* 38 株, *P. maltophilia* 30 株, *A. calcoaceticus* 66 株, *A. xylosoxidans* 58 株の感受性分布を CPZ, CEZ, CMD, CXM, CMZ, PIPC の 6 薬剤について，同時に比較した MIC 分布を Fig. 1~16 に示した。

S. aureus に対する CPZ の抗菌力は，抗菌スペクトルでみられたと同様，CEZ, CMD, CMZ より抗菌力が弱い

Table 2 Antibacterial spectra of CPZ

Inoculum size 10⁶ cells/ml

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CPZ	CEZ	CXM	CMD	CMZ
<i>S. aureus</i> 209 P	1.56	0.19	0.78	0.19	0.39
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0.78	0.19	0.39	0.19	0.39
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.78	0.19	0.19	0.1	0.19
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.78	0.19	6.25	0.19	0.78
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.1	1.56	6.25	0.78	0.78
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.05	1.56	0.78	0.19	0.39
<i>K. pneumoniae</i> ARAKI	0.1	1.56	6.25	0.78	0.78
<i>S. flexneri</i> 103 R	0.39	0.78	1.56	0.1	0.39
<i>S. typhi</i> S 60	0.78	1.56	12.5	0.78	0.39
<i>S. paratyphi</i> B	0.39	>100	>100	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.78	>100	>100	50	>100
<i>S. marcescens</i> 16	50	>100	>100	>100	50
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	25	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	6.25	>100	>100	>100	>100
<i>P. fluorescens</i> ATCC 13525	6.25	>100	>100	>100	>100
<i>P. fluorescens</i> IFO 3081	0.39	>100	>100	>100	>100
<i>P. putida</i> ATCC 17464	100	>100	>100	>100	>100
<i>P. maltophilia</i> IID 1167	12.5	>100	>100	>100	>100
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	6.25	25	>100	12.5	50

が、CXM, PIPCよりは感性側に分布している。

*S. epidermidis*では10⁶ cells/mlの菌液接種でのMIC分布はCEZ, CMD, CXM, CMZ, PIPCより劣るが、耐性株は認められず、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度ですべての株の発育は抑制された。

*E. coli*の10⁶ cells/ml菌液接種でのMIC分布はCEZ, CMD, CXM, CMZ, PIPCの5剤よりCPZが最も感性側に分布した。

*K. pneumoniae*においてCPZはCMD, CMZと同程度の抗菌力を示し、CEZ, CXM, PIPCよりやや強い抗菌力を有していた。

*P. mirabilis*では10⁶ cells/ml菌液接種で、CPZはPIPC, CMDよりやや抗菌力が弱い、CEZ, CXM, CMZよりMICは感性側に分布した。

*P. vulgaris*は試験株が8株で株により成績にばらつきがみられたが、CPZはPIPC, CMZと同程度の抗菌力と考えられた。CEZ, CMD, CXMは高度耐性株があり、感性と耐性の2峰性を示した。CPZは10⁶ cells/ml菌液接種では、すべて耐性を示したが、10⁶ cells/ml接種では1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ のMICの範囲に分布した。

*P.morganii*はCPZに対し、CEZ, CMD, CXM, CMZよりも感受性が高く、PIPCに近い分布を示した。

*P. rettgeri*でのCPZのMICはCEZ, CMD, CXM, CMZ, PIPCより感性側に分布していた。

*P. inconstans*では10⁶ cells/ml菌液接種で50株すべてがCPZの25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止されたが、CEZは全株が25 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した。CMD, PIPCはCPZと同様の傾向がみられた。

*E. cloacae*は10⁶ cells/ml菌液接種でCPZに最も強い感受性を示し、MICのピークは0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ でPIPC, CMD, CXM, CMZ, CEZより感性側に分布した。

*S. marcescens*では10⁶ cells/ml菌液接種でCPZのMICピークは1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ を示し、PIPC, CMZ, CMD, CXM, CEZに比べ強い抗菌力を示した。

*P. aeruginosa*では、CPZとPIPCとが抗菌力を示し、CEZ, CMD, CXM, CMZは全株100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。

*P. cepacia*に対するCPZの抗菌力はPIPCより弱く、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示したが、他の4剤よりわずかにすぐれていた。

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

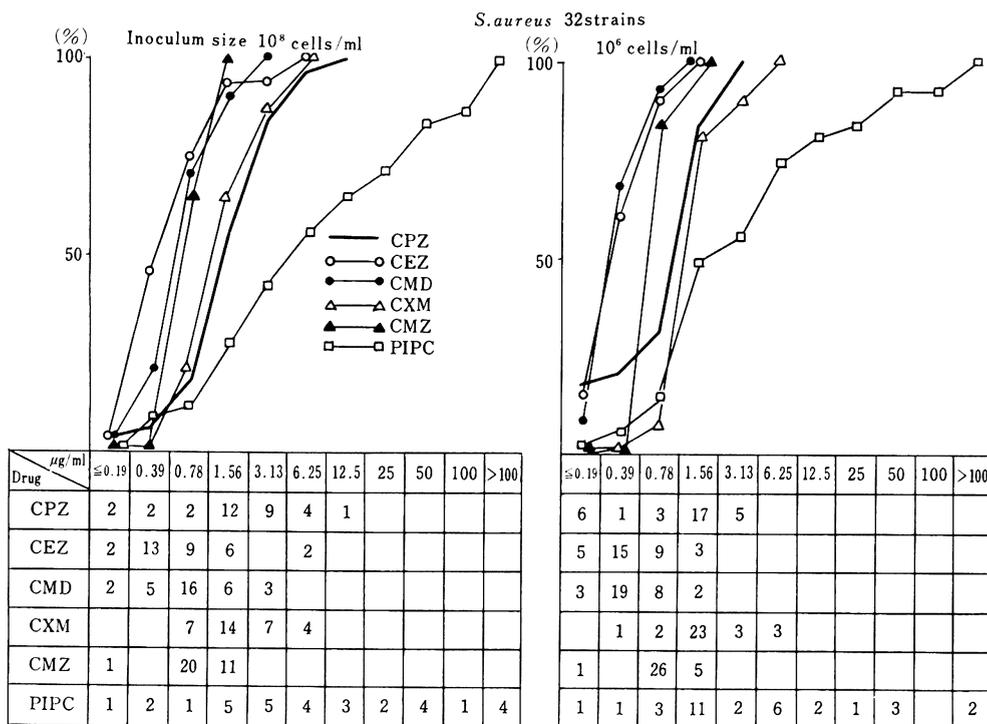


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

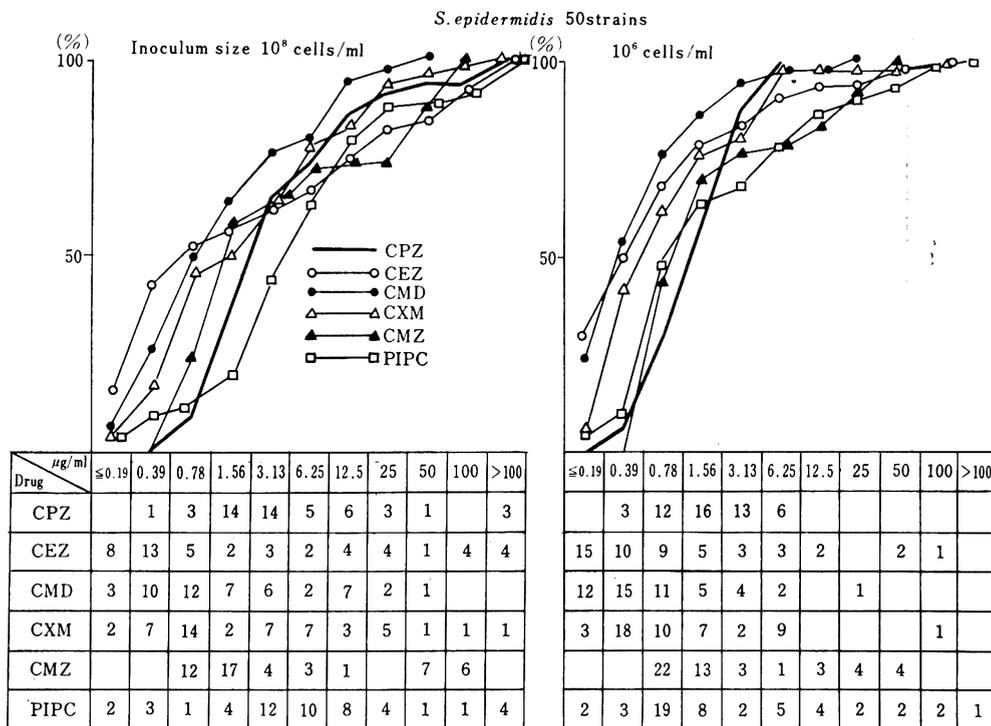


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

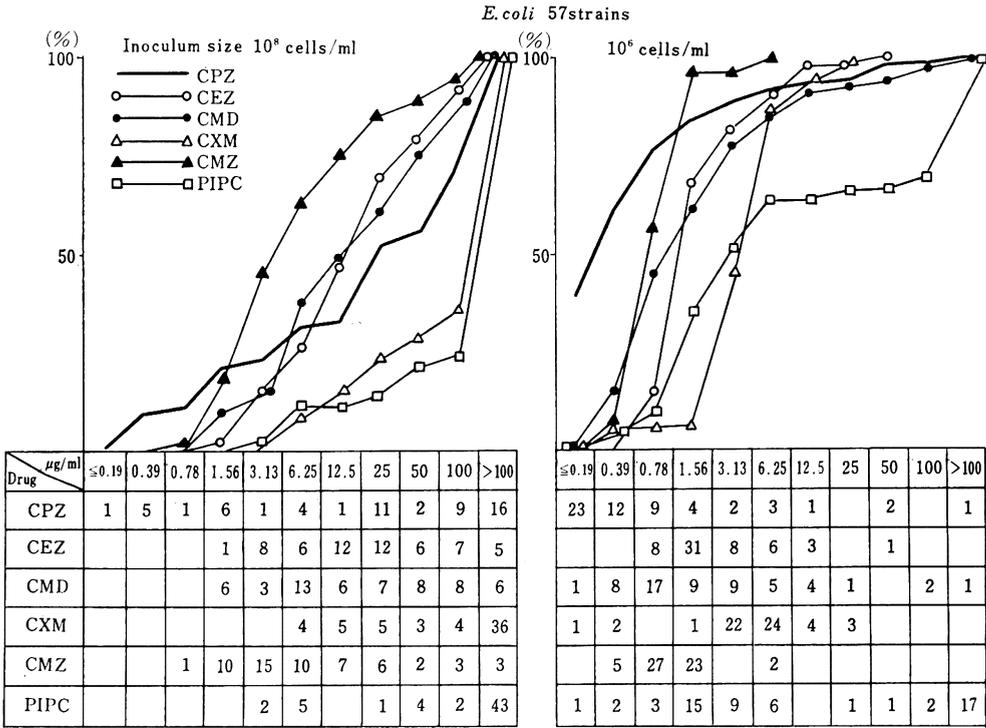


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

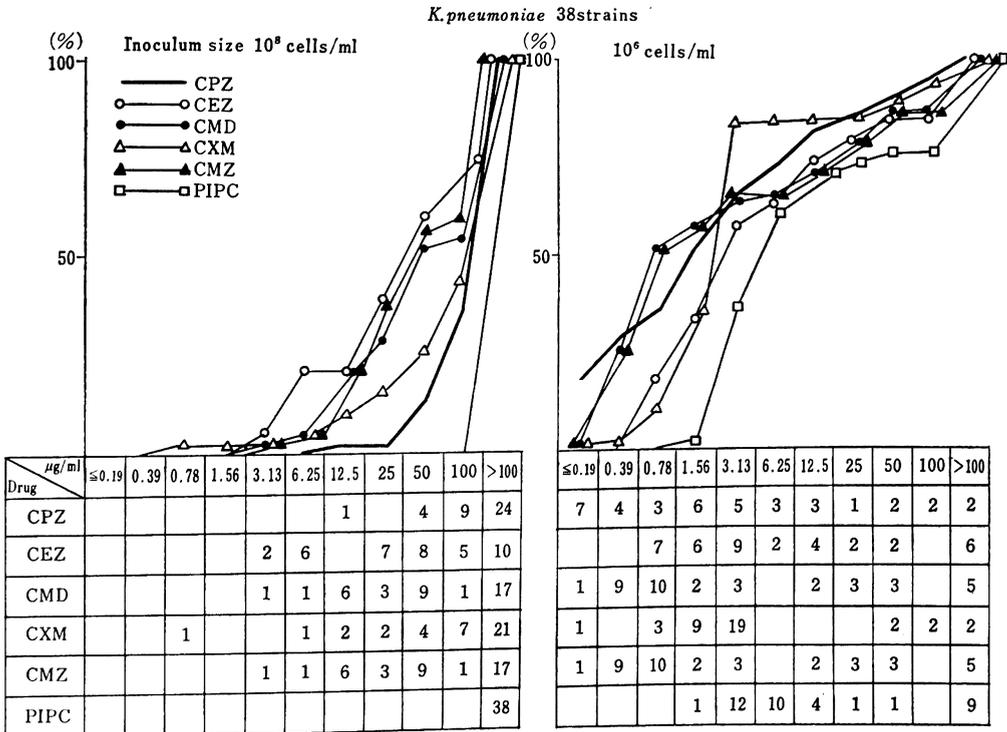


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

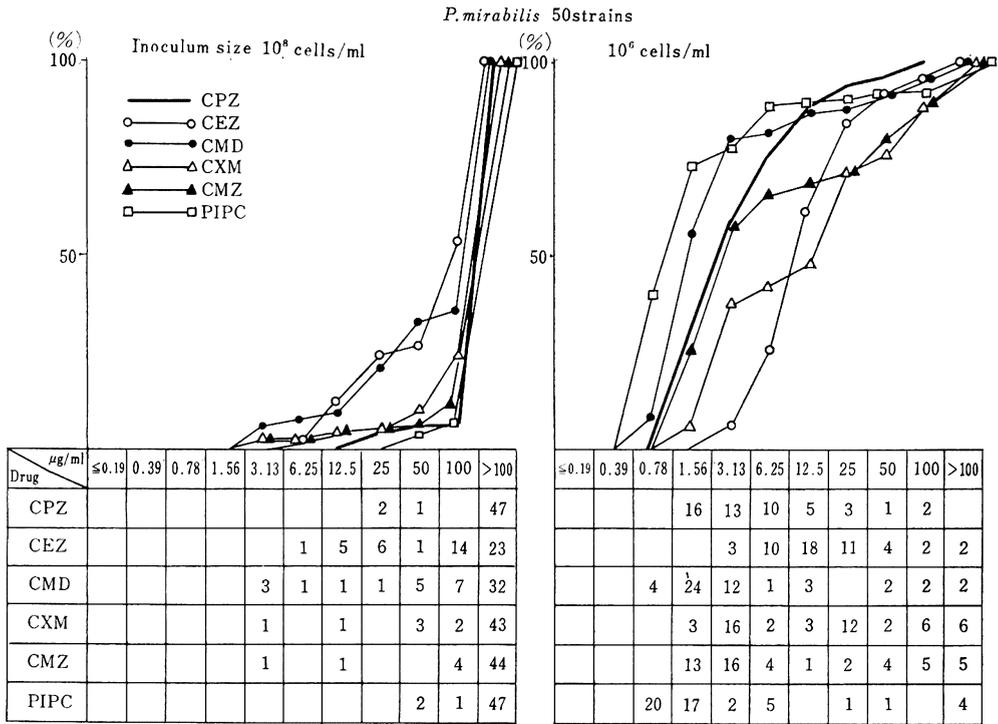


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

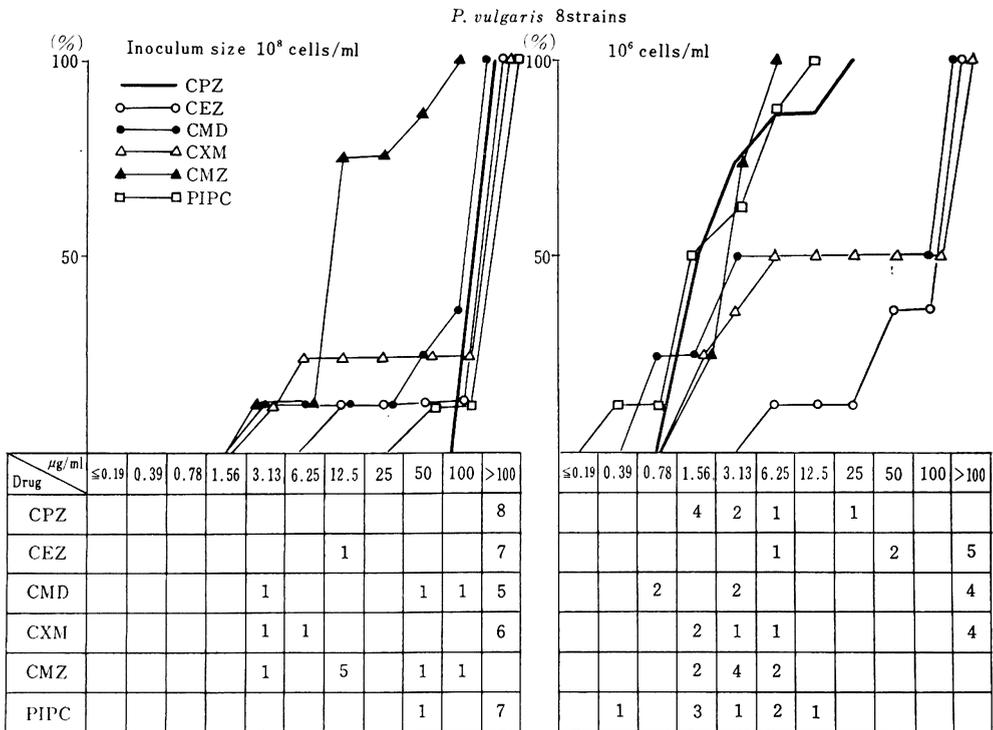


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

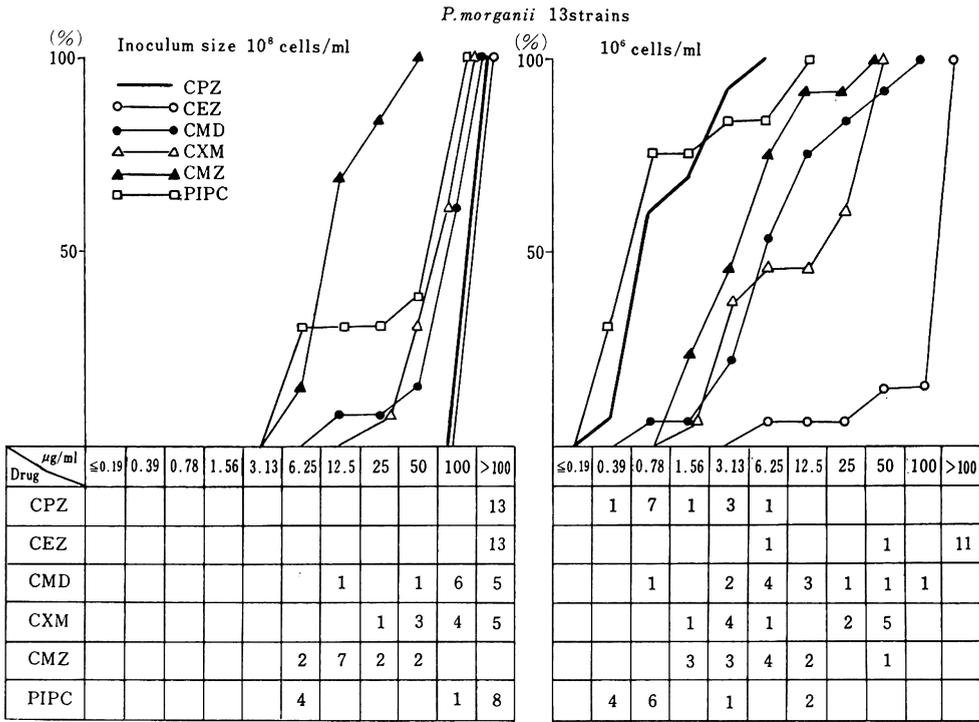


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates

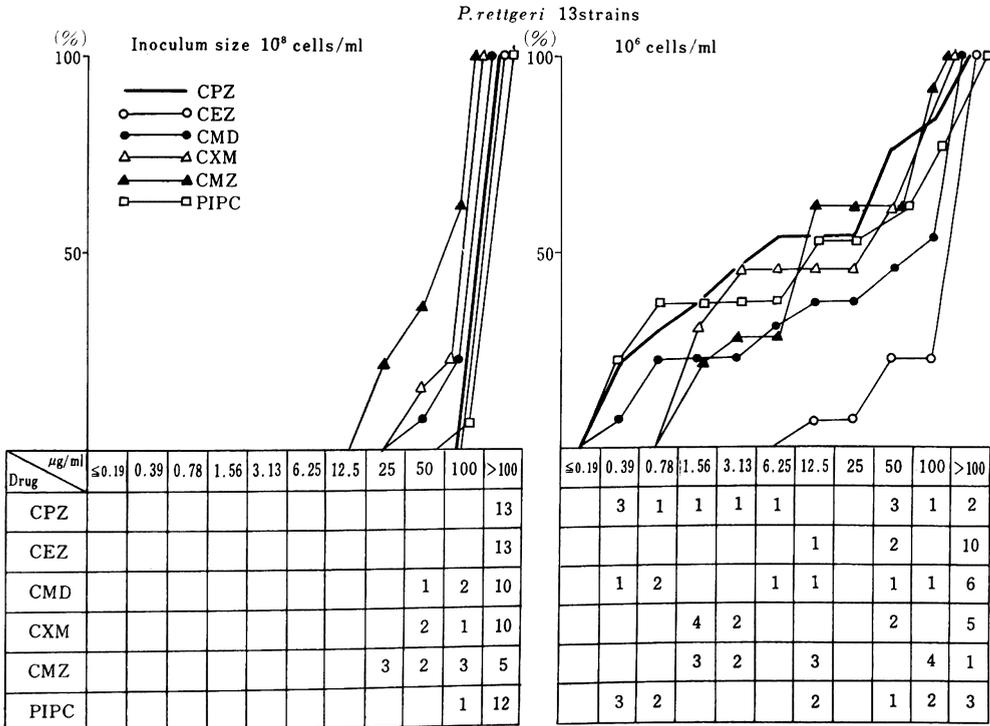


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates

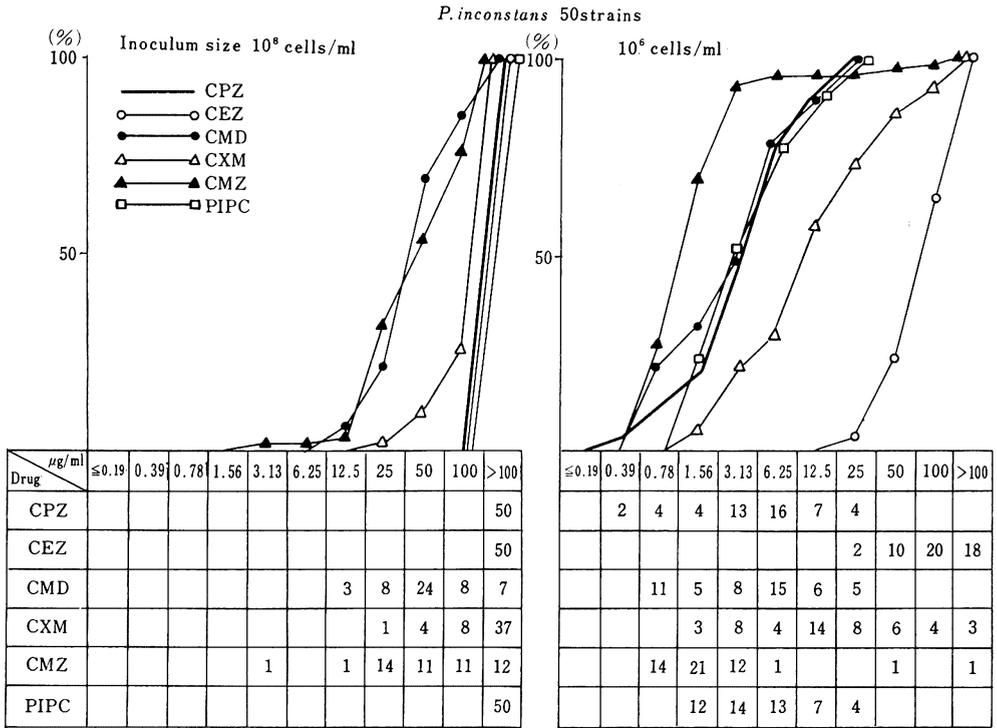


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates

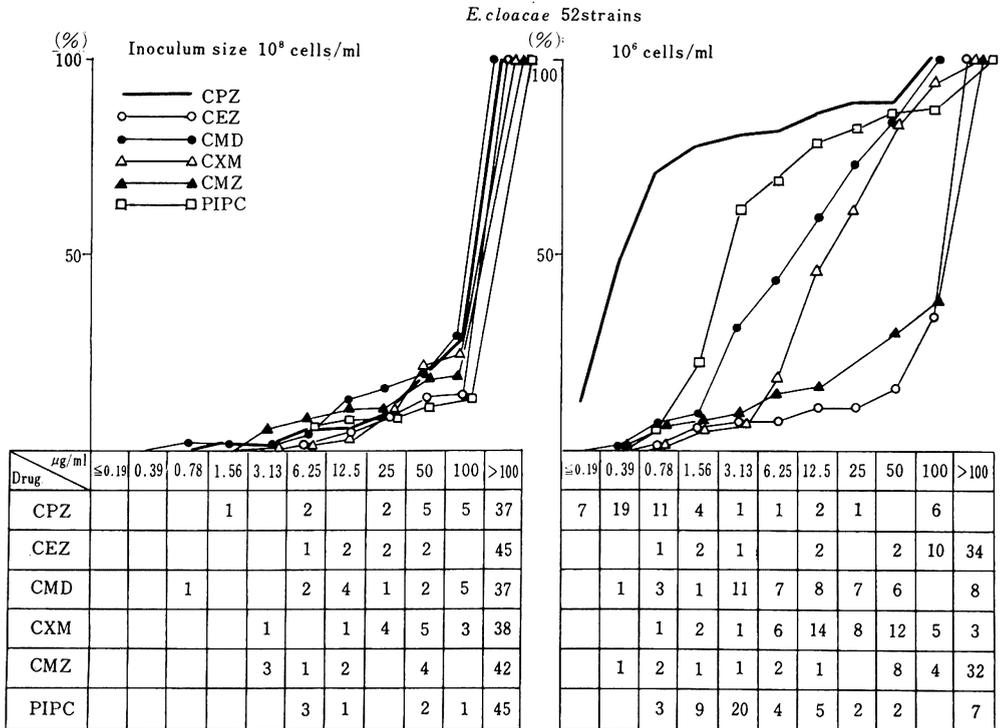


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates

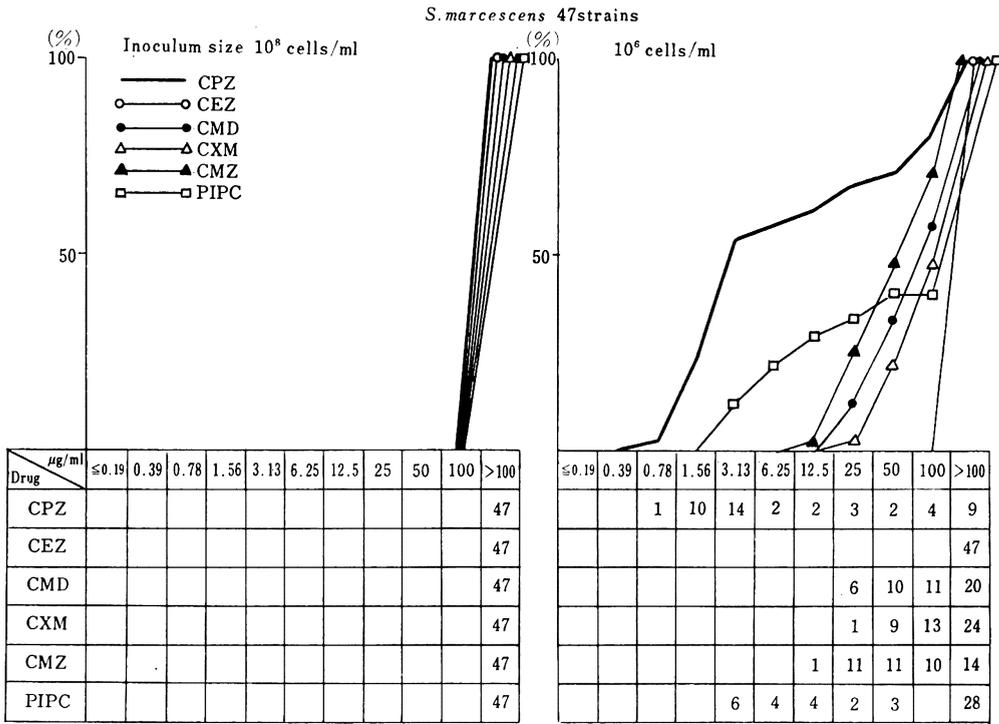


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates

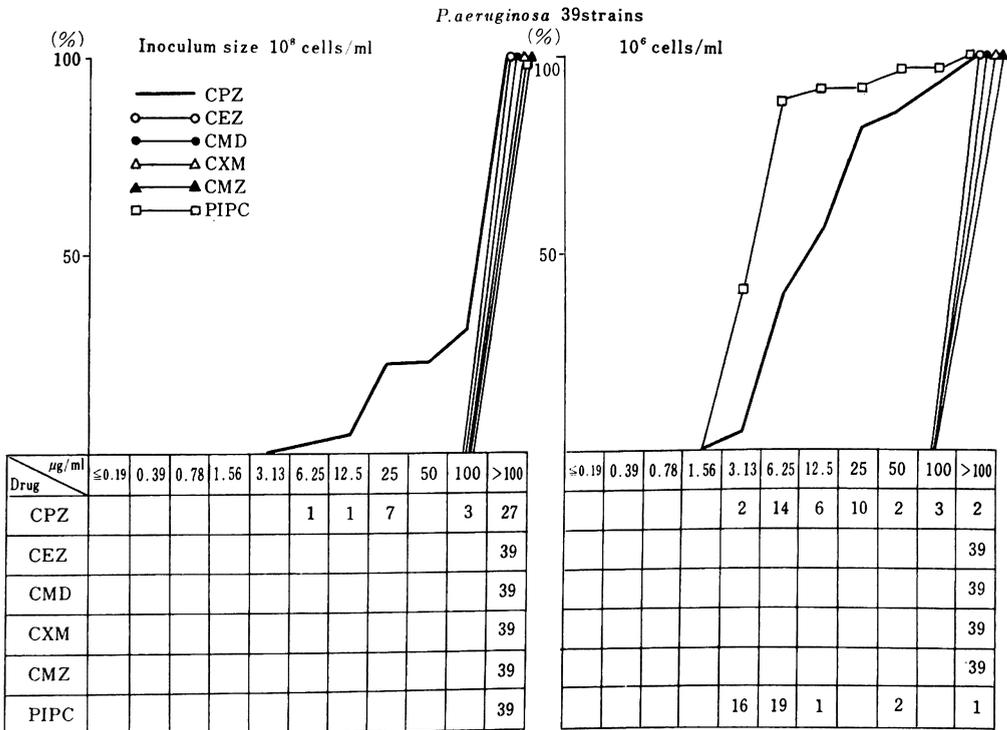


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates

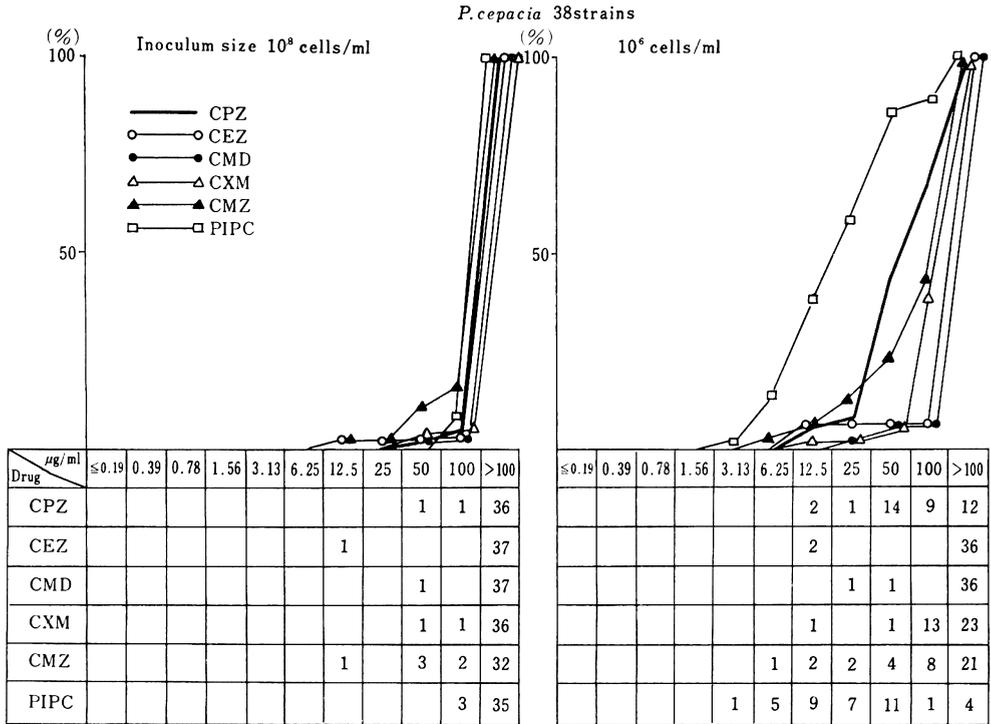


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates

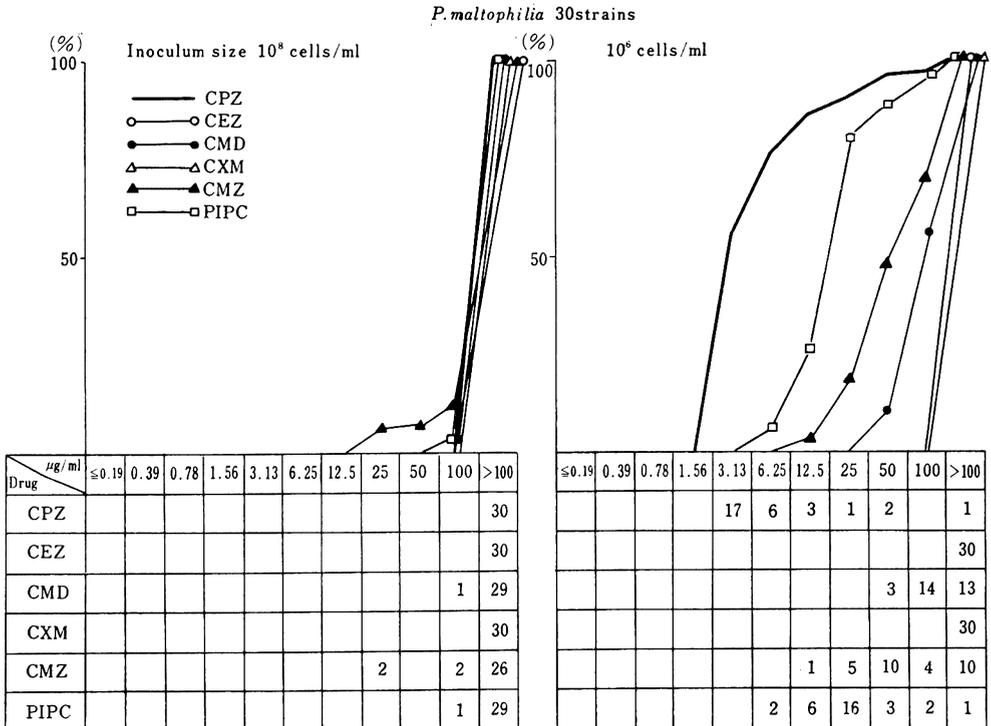


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates

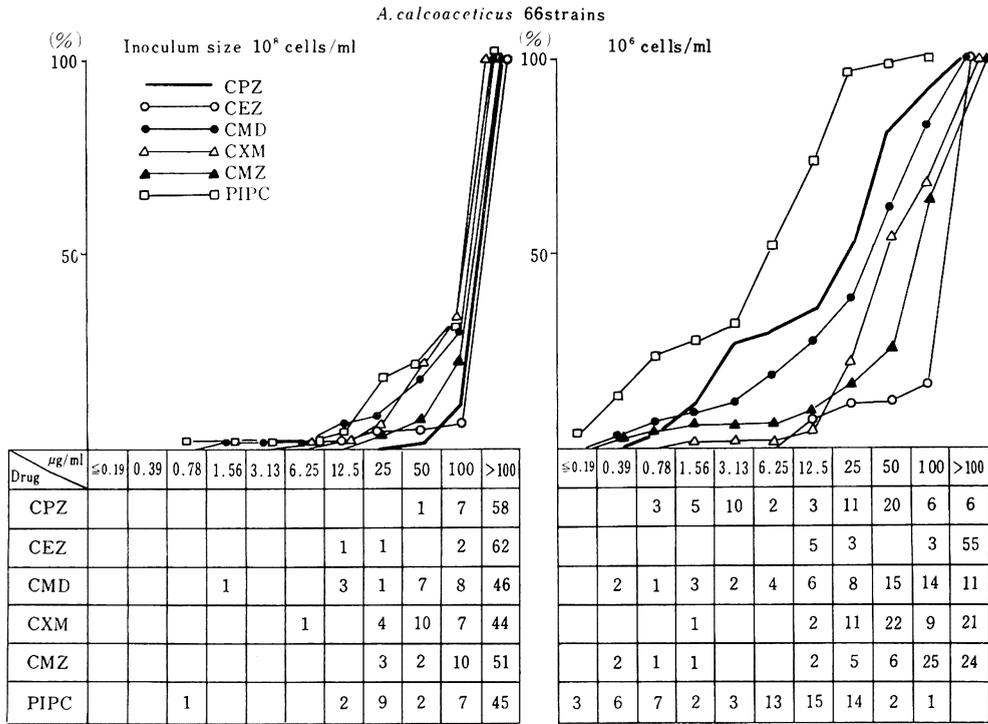


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates

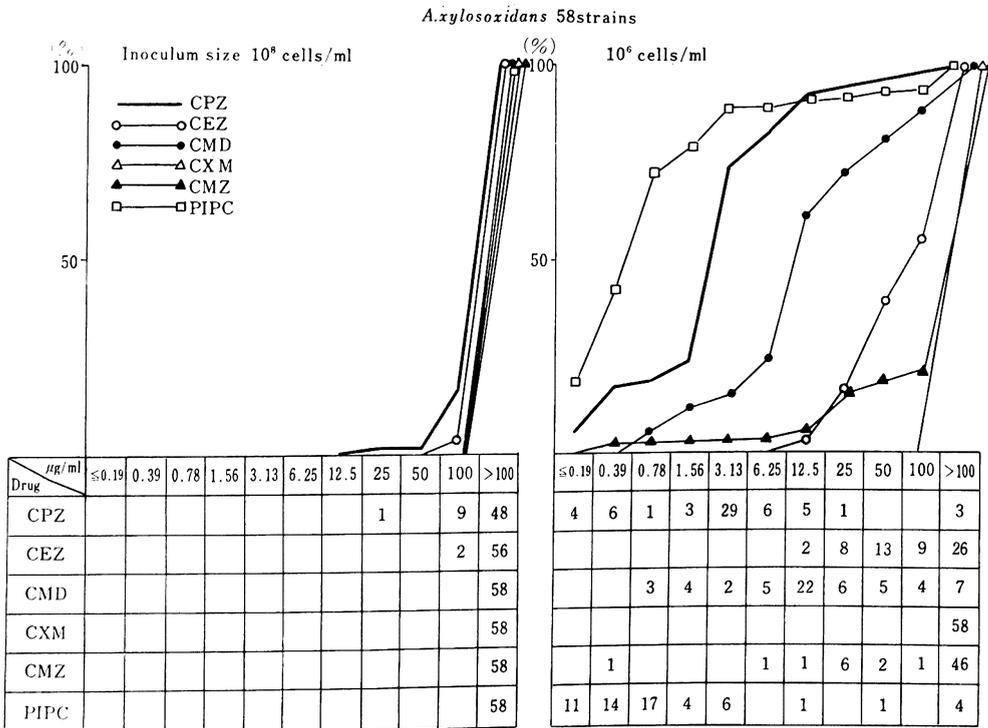


Fig. 17 Stability against β -lactamase
E. coli 121

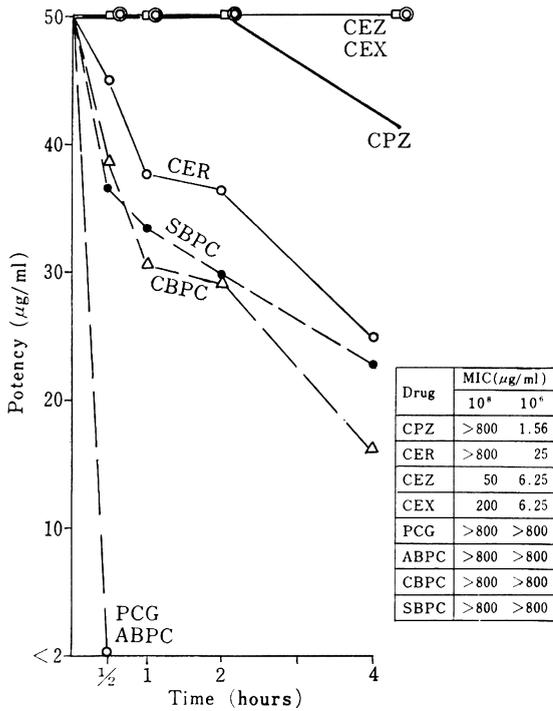


Fig. 18 Stability against β -lactamase
E. coli ML-1410 RGN823

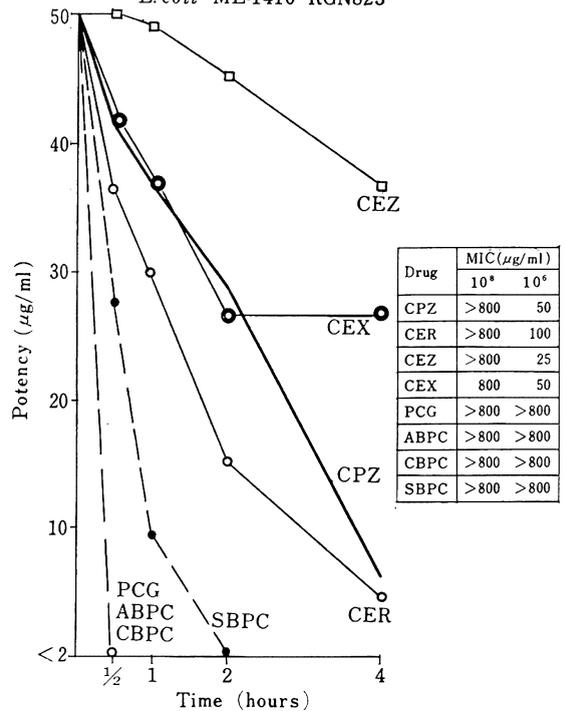
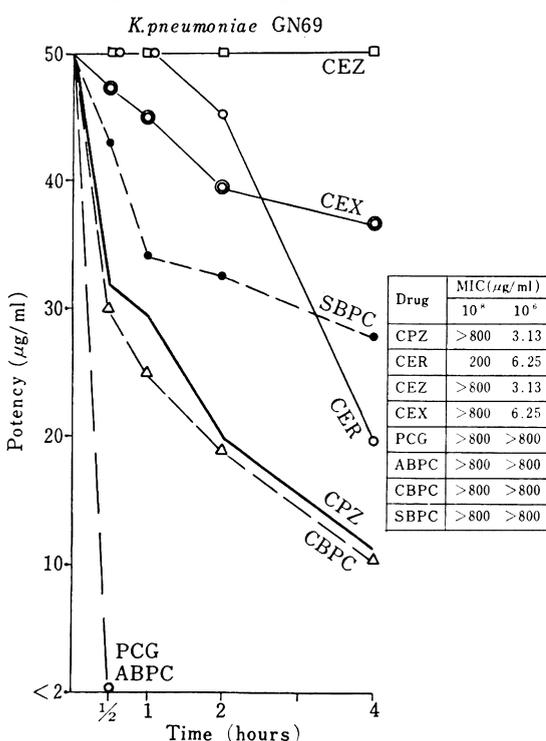


Fig. 19 Stability against β -lactamase
K. pneumoniae GN69



P. maltophilia の場合、 10^6 cells/ml 菌液接種で CPZ の抗菌力は、他の 5 剤よりも感性側に分布し、MIC ピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

A. calcoaceticus 66 株に対して、CPZ の抗菌力は PIPC より弱い、CMD, CXM, CMZ, CEZ よりわずかにすぐれていた。

A. xylooxidans 58 株では、CPZ は PIPC より抗菌力は弱い、CMZ, CMD, CEZ より強く、MIC ピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。CXM は全株 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった。

3. 不活化酵素に対する安定性

不活化酵素に対する安定性の成績を Fig. 17~21 に示した。*E. coli* 121 (penicillinase 型) が産生する enzyme に対して CPZ は CBPC, SBPC, CER より安定であった。

E. coli ML-1410 RGN 823 (penicillinase 型) が産生する enzyme に対して、CPZ は CER と同様不安定で、 37°C で 4 時間作用後ほとんど分解された。

K. pneumoniae GN 69 株が産生する enzyme (penicillinase 型) により CPZ は CBPC と同程度分解され、CEZ, CEX, CER より不安定であった。

P. mirabilis GN 79 株が産生する (penicillinase 型)

Fig. 20 Stability against β -lactamase

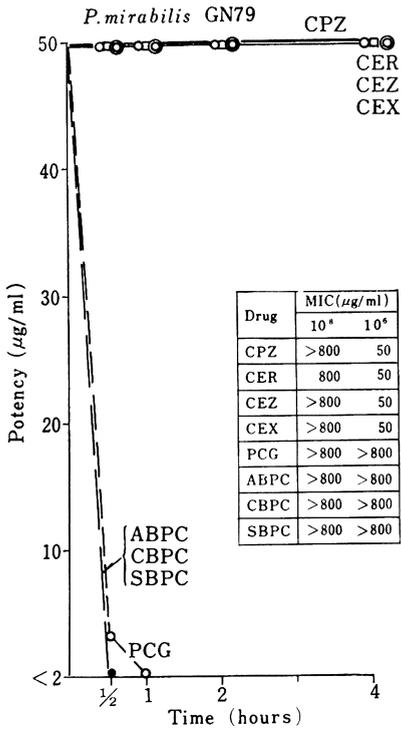


Fig. 21 Stability against β -lactamase

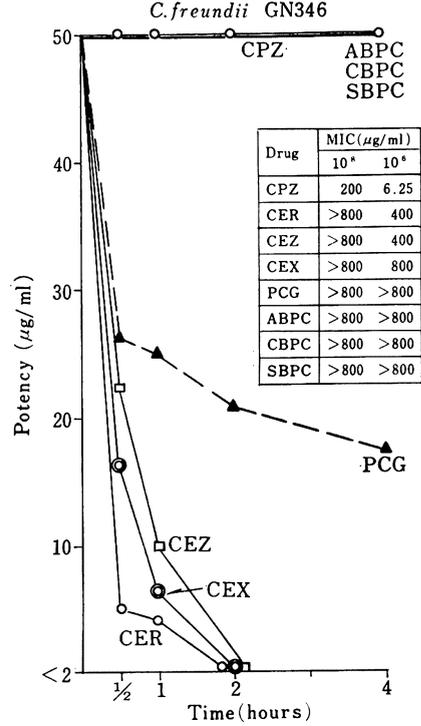
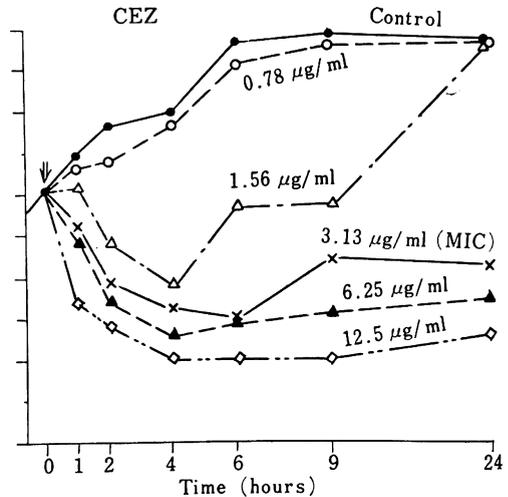
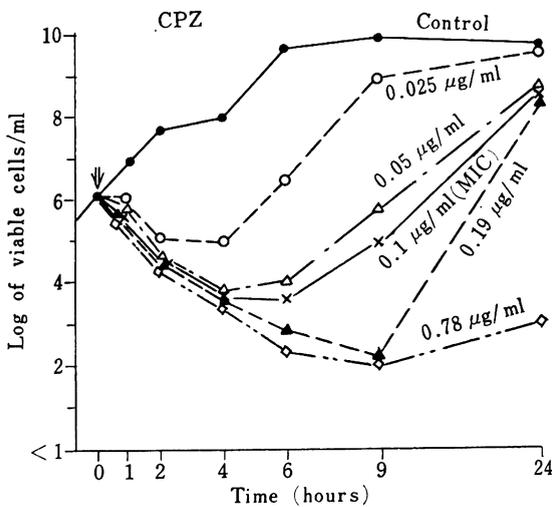


Fig. 22 Bactericidal activity of CPZ and CEZ against *E. coli* C 11



enzyme に対して、CPZ は CER, CEZ, CEX と同様安定であった。

PCG, ABPC, CBPC, SBPC は 37°C 30 分作用で完全に水解された。

C. freundii GN 346 株が産生する cephalosporinase 型の enzyme に対して、CEZ, CEX, CER が 2 時間作用後完

全に水解されたが、CPZ は 4 時間作用させても安定であった。

4. 殺菌作用

E. coli C 11 株に対する殺菌作用を、CEZ と比較し、Fig. 22 に示した。

CPZ の MIC は 0.1 µg/ml で CEZ 3.13 µg/ml の 1/32

Table 3 Protecting effect of CPZ against experimental mice infection
E. coli 121

Antibiotic	Challenge dose (cells/mouse)	Administration			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ * (mg/mouse)
		Route	Number	After the infection(hr)	10 ⁸	10 ⁶	
CPZ	4×10 ⁸	s. c.	1	1	>100	1.56	>20
	5×10 ⁶ (+)	s. c.	1	1	>100	1.56	3.14 (1.6~5.67)
CEZ	4×10 ⁸	s. c.	1	1	25	3.13	≥20
	5×10 ⁶ (+)	s. c.	1	1	25	3.13	3.96 (2.77~6.1)

* VAN DER WAERDEN method MLD: 2.4×10⁸
 ICR, 4w, ♂ (19±1g) 6 animals/group 3.6×10⁶ (+)
 (+): 5% mucin

Table 4 Protecting effect of CPZ against experimental mice infection
E. coli HI54

Antibiotic	Challenge dose (cells/mouse)	Administration			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ * (mg/mouse)
		Route	Number	After the infection(hr)	10 ⁸	10 ⁶	
CPZ	2×10 ⁹	s. c.	1	1	50	1.56	15.8
	2×10 ⁸ (+)	s. c.	1	1	50	1.56	5.0 (3.6~6.8)
CEZ	2×10 ⁹	s. c.	1	1	400	100	>20
	2×10 ⁸ (+)	s. c.	1	1	400	100	20

* VAN DER WAERDEN method MLD: 2×10⁸
 ICR, 4w, ♂ (19±1g) 6 animals/group 2×10⁷ (+)
 (+): 5% mucin

Table 5 Protecting effect of CPZ against experimental mice infection
P. mirabilis GN79

Antibiotic	Challenge dose (cells/mouse)	Administration			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ * (mg/mouse)
		Route	Number	After the infection(hr)	10 ⁸	10 ⁶	
CPZ	4×10 ⁷ (+)	s. c.	1	1	>100	50	>20
CEZ	4×10 ⁷ (+)	s. c.	1	1	100	50	12.6
PIPC	4×10 ⁷ (+)	s. c.	1	1	>100	>100	>20

* VAN DER WAERDEN method MLD: 2×10⁷ (+)
 ICR, 4w, ♂ (19±1g) 6 animals/group
 (+): 5% mucin

を示しており、MIC濃度以下でも殺菌作用がみられるが、9時間後にはMICの4倍作用させた場合も再増殖がみられた。

CEZはMIC、2MICでは再増殖がみられるが、その増殖度はゆるく、殺菌作用は長時間継続した。

5. マウス実験感染における治療効果

E. coli 121株を感染菌とし、同一条件で、CPZ、CEZによって治療した成績をTable 3に示した。

E. coli 121株感染においては、大量菌攻撃では、CEZとの差はみとめられなかったが、少量菌攻撃の場合に、CPZのED₅₀値は、CEZよりやや小さかったが、MICから比べても大差はないと判断された。

しかしCEZ耐性*E. coli* HI 54株の実験感染において、CEZは無効であったが、CPZのED₅₀値はCEZより小さく、CEZ耐性株に、*in vitro*, *in vivo*とも有効であることが示された(Table 4)。

Table 6 Protecting effect of CPZ against experimental mice infection
C. freundii GN346

Antibiotic	Challenge dose (cells/mouse)	Administration			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ * (mg/mouse)
		Route	Number	After the infection (hr)	10 ⁸	10 ⁶	
CPZ	8.5 × 10 ⁷	s. c.	1	1	>100	6.25	>20
	2.0 × 10 ⁶ (+)						5.0 (3.22~7.74)
CEZ	8.5 × 10 ⁷	s. c.	1	1	>100	>100	>20
	2.0 × 10 ⁶ (+)						>20
PIPC	8.5 × 10 ⁷	s. c.	1	1	>100	50	>20
	2.0 × 10 ⁶ (+)						>20

* VAN DER WAERDEN method MLD: 2.5 × 10⁷
ICR, 4w, ♂ (19 ± 1 g) 6 animals/group 7.8 × 10⁵ (+)
(+): 5% mucin

Table 7 Protecting effect of CPZ against experimental mice infection
P. aeruginosa E7

Antibiotic	Challenge dose (cells/mouse)	Administration			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ * (mg/mouse)
		Route	Number	After the infection (hr)	10 ⁸	10 ⁶	
CPZ	2.2 × 10 ⁸	s. c.	1	1	25	6.25	>40
	2.2 × 10 ³ (+)						3.96 (2.36~6.64)
PIPC	2.2 × 10 ⁸	s. c.	1	1	>100	6.25	>40
	2.2 × 10 ³ (+)						15.8

* VAN DER WAERDEN method MLD: 2.2 × 10⁸
ICR, 4w, ♂ (19 ± 1 g) 6 animals/group 5.5 × 10² (+)
(+): 5% mucin

P. mirabilis GN 79 株に対する実験感染では、CPZ の ED₅₀ 値は CEZ より大きい値を示した。この菌の産生する不活化酵素 (penicillinase 型) には Fig. 20 に示したように、CPZ は安定であるが、MIC では耐性を示し、*in vivo* でも無効であった (Table 5)。

C. freundii GN 346 株の実験感染において、CPZ の ED₅₀ 値は CEZ, PIPC より小さい値が得られた。

この株は cephalosporinase 型の不活化酵素を産生し、CEZ 耐性であるが、CPZ は、この酵素に安定で MIC も小さく、*in vivo* でも有効であった (Table 6)。

P. aeruginosa E7 に対する実験感染において、CPZ は PIPC とほぼ同程度の MIC を示したが、ED₅₀ は小さく、PIPC より有効であった (Table 7)。

6. マウス血清中濃度 (Fig. 23)

CPZ, CEZ それぞれ 1mg/mouse, 0.5mg/mouse 皮下投与したマウス血清中濃度のパターンを Fig. 23 に示し

た。

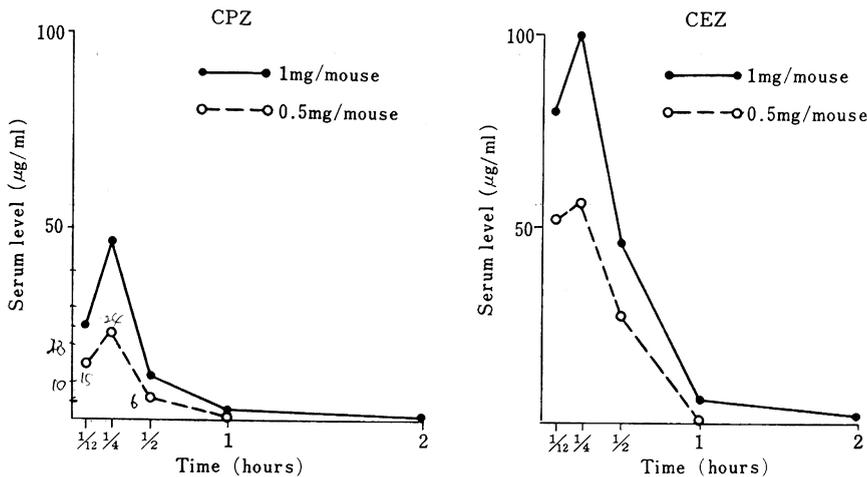
両剤とも 15 分がピークで 1mg/mouse 投与の場合、CPZ 47 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 100 $\mu\text{g/ml}$ を示し、すべての時点で CEZ が CPZ より高い血中濃度を示した。

III. 考 察

CPZ は広域 cephalosporin 剤でグラム陽性菌、陰性菌に対し広く抗菌スペクトルを示すが、とくにグラム陰性菌に対しては、CEZ, CXM, CMD, CMZ に無効な菌種にも抗菌活性を示す点に特徴がみられた。

不活化酵素に対する安定性のパターンは、菌種によって異なり、cephalosporinase 型の β -lactamase を有する *C. freundii* GN 346 の enzyme に対して、CEZ, CEX, CER が完全に水解されているにもかかわらず、CPZ は安定であったが、penicillinase 型の β -lactamase を産生する *K. pneumoniae* GN 69 株の enzyme に対しては、反対に CPZ は CEZ, CEX, CER より不安定であった。

Fig. 23 Serum level
 Mouse: ICR, 4w, ♂ (19±1g) 9 animals/group



Drug	Test strain	Medium	Assay: Cup method
CPZ	<i>M. luteus</i> ATCC 9341	Polypeptone 6g, Meet extract 3g, Agar 15g, Yeast extract 3g, Glucose 1g/L (pH 6.5-6.6)	
CEZ	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	HI agar (pH 7.2)	

しかし penicillinase 型の *P. mirabilis* GN 79 株の酵素に対して CPZ, CEZ, CEX, CER は安定である。

このように β-lactamase に対する安定性は酵素の種類および菌種により差がみられるが、CPZ は cephalosporinase 型の酵素に対する安定性は高いと考えられた。

マウス実験感染では *E. coli* 121株, *E. coli* HI 54株 (CEZ 耐性株) いずれも CPZ が CEZ より ED₅₀ 値が小さく、感染防御率は高かった。

P. mirabilis GN 79 株が産生する enzyme に対して、CPZ, CEZ は安定であるが、MIC はいずれも耐性値を示している。

しかしマウス実験感染においては、CPZ は無効で、CEZ は治療効果がみとめられたが、この差は CEZ のマウス血清中濃度が CPZ より 2 倍近く高いことが、関係しているのではないかと考えられる。

P. aeruginosa に対し、他の cephalosporin 剤が無効で

あるにもかかわらず、CPZ が抗菌力を示し、マウス実験感染においても、すぐれた治療効果がみられたことは、この新しい cephalosporin 剤の大きな特徴と考えられる。

文 献

- 1) MITSUHASHI, S.; N. MATSUBARA, S. MINAMI, T. MURAOKA, T. YAUSUDA & I. SAIKAWA : Antibacterial activities of a new semisynthetic cephalosporin, T-1551. 18th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents & Chemoth. Prog. Abstr. 153, 1978, Atlanta
- 2) 第27回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, T-1551 抄録集, 1979
- 3) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 16(1) : 98~99, 1968
- 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) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 22(6) : 1126~1128, 1974

IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITIES AND
BACTERIOLOGICAL EVALUATION ON CEFOPERAZONE
(T-1551), A BROAD-SPECTRUM CEPHALOSPORIN

SACHIKO GOTO, MASATOSHI OGAWA, AKIYOSHI TSUJI,
YASUKO KANEKO and SHOGO KUWABARA

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University, Tokyo

Cefoperazone (CPZ, T-1551), a new semisynthetic cephalosporin, was studied on the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities and the following results were obtained.

1) CPZ showed a broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative bacteria. Antibacterial activities of CPZ were especially more active than those of CEZ, CXM, CMD and CMZ against the main species of gram-negative rods, but were less active than other cephalosporins against gram-positive cocci.

2) Moreover, CPZ showed potent antibacterial activities against *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* and the other non-fermentative gram-negative rods which had almost resistance to other cephalosporins.

3) CPZ was very stable to various type of cephalosporinase, but not so stable to penicillinase.

4) *In vivo* antibacterial activity of CPZ was effective in experimental infection of mice caused by cefazolin-resistant *E. coli*. In experimental infection caused by *P. aeruginosa*, CPZ therapy was also effective.