

セファロスポリン系抗生物質 Cefoperazone (T-1551) に関する細菌学的評価

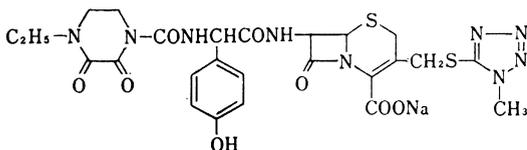
西野武志・大槻雅子・宮川行正
大井麻実子・平野葉子・谷野輝雄
京都薬科大学微生物学教室

新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質 cefoperazone (CPZ, T-1551) の細菌学的評価を既知抗生物質 cefazolin, cefmetazole を比較薬として検討した。

CPZ の抗菌スペクトラムは cefazolin, cefmetazole と同様で、グラム陽性菌、陰性菌に幅広く分布し、*Neisseria gonorrhoeae*, β -lactamase 産生菌、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌には cefazolin, cefmetazole に比べ優れた抗菌力を示した。また、CPZ は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* に対して dose response のある殺菌作用を有しており、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては carbenicillin とほぼ同等の効果を示した。Cefazolin 感性菌、耐性菌を用いたマウス実験の感染症に対して CPZ は優れた治療効果を示した。すなわち、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対しては cefazolin, cefmetazole より優れた効果を示し、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては carbenicillin より優れており、*in vitro* の効果を *in vivo* においても認めることができた。また *Proteus morgani*, *Serratia marcescens* に対しては cefmetazole とほぼ同等の治療効果を示し cefazolin より優れていたが、*Proteus vulgaris* に対しては cefmetazole に比べ劣っていた。

Cefoperazone (CPZ, T-1551) は本邦において開発された新しい注射用 cephalosporin 系抗生物質である。化学名は sodium 7-[D(-)- α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazine-carboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-3-cephem-4-carboxylate で分子式 $C_{26}H_{26}N_9NaO_8S_2$ 、分子量 667.65 の白色粉末である¹⁾。構造式は Fig. 1 に示した。

Fig. 1 Chemical structure of CPZ



本薬は penicillin 系抗生物質である piperacillin (PI-PC)²⁾ と側鎖が類似しており、PIPC 同様グラム陽性菌、陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性菌に比べ陰性菌への抗菌力が優れていると報告され、緑膿菌にも有効な cephalosporin 剤であり、 β -lactamase に対しても安定であるといわれている³⁾。

今回、われわれは cefazolin⁴⁾、cefmetazole⁵⁾ を比較薬として CPZ に関する細菌学的評価を検討したので報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用菌株

教室保存のグラム陽性菌 20 株、グラム陰性菌 28 株および臨床材料から分離された *Staphylococcus aureus* 54 株、*Escherichia coli* 64 株、*Klebsiella pneumoniae* 40 株、*Enterobacter* sp. 17 株、*Serratia marcescens* 53 株、*Proteus vulgaris* 27 株、*Proteus mirabilis* 24 株、*Proteus morgani* 27 株、*Proteus rettgeri* 13 株、*Pseudomonas aeruginosa* 74 株を使用した。

2. 使用薬

CPZ, cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ), carbenicillin (CBPC), gentamicin (GM) のいずれも力価の明らかな標準品を使用した。

3. 感受性測定法

前培養に tryptosoya broth (ニッスイ)、感受性測定用培地に heart infusion agar (ニッスイ) を用い日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法⁶⁾ に従って行った。なお、*Streptococcus* 属、*Corynebacterium diphtheriae* には 10% 馬脱繊維血液を添加した heart infusion agar を測定用培地とし、37°C 20 時間培養後の MIC (μ g/ml) を求めた。*Clostridium* 属には thioglycollate medium (ニッスイ)、*Neisseria* 属には 1% の割合に supplement を加えた gonococcus medium (栄研) を用い、いずれも 37°C 48 時間培養後の MIC を求めた。ただし *Neisseria* 属の培養にはローソク培養法を用いた。

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

Test strain	CPZ	CEZ	CMZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	1.56	0.19	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	3.13	0.39	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> TERAJIMA	3.13	0.78	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> NEUMANN	3.13	0.78	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	1.56	0.78	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80 (PC-R)	12.5	6.25	1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3.13	1.56	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.1	0.19	0.19
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.19	0.19	0.19
<i>Streptococcus faecalis</i>	>100	>100	25
<i>Streptococcus viridans</i>	>100	>100	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I	0.1	0.1	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	0.1	0.19	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	0.19	0.19	0.78
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.1	0.78	0.19
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.78	0.39	1.56
<i>Bacillus anthracis</i>	3.13	0.1	3.13
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3.13	0.39	0.78
<i>Clostridium tetani</i>	0.1	0.19	0.39
<i>Clostridium perfringens</i>	1.56	3.13	1.56

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

4. 抗菌作用に及ぼす諸因子の影響

a) 培地 pH の影響

培地の pH を 5.5, 7.0, 8.5 に調整した heart infusion broth (ニッスイ), heart infusion agar を用いて液体希釈法または寒天平板希釈法により MIC を測定した。また pH を変化させた heart infusion broth 中での殺菌効果を生菌数を測定することによっても検討した。

b) 馬血清添加の影響

Heart infusion broth 中の馬血清添加量を 0, 10, 25, 50% とした場合の MIC を液体希釈法により求めた。

c) 接種菌量の影響

Heart infusion broth 中に含まれる菌数を種々の割合に調整し、この菌液を用いて液体希釈法により MIC を求めた。また、heart infusion broth 中で増殖させた対数期の菌 ($10^6, 10^7, 10^8$ cells/ml) に薬を作用させ、生菌数を測定することにより接種菌量と殺菌効果の関連性を検討した。

5. 殺菌作用

Tryptosoya broth で 37°C 18 時間培養した菌液を heart infusion broth で希釈し、振とう培養を行ない、対数期途上で、種々の濃度の薬を作用させ 4 時間までの生菌数

Table 2 Antibacterial spectrum
Gram-negative bacteria (10^8 cells/ml)

Test strain	CPZ	CEZ	CMZ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.006	0.19	0.78
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.05	0.39	0.19
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.39	3.13	1.56
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.05	3.13	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.78	100	50
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.19	1.56	0.39
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.1	3.13	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.39	3.13	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.19	1.56	0.78
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.39	3.13	0.78
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.1	1.56	0.78
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.1	1.56	0.78
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.1	3.13	1.56
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.1	1.56	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	0.1	3.13	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.39	3.13	0.78
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	6.25	>100	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1.56	>100	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.78	>100	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	25	>100	6.25
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	3.13	>100	25
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.39	>100	3.13
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.19	3.13	1.56
<i>Proteus morgani</i> KONO	6.25	>100	6.25
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	0.012	>100	0.78
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	3.13	>100	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	12.5	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Nc-5	6.25	>100	>100

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

を測定した。

6. マウス実験的感染症に対する治療効果

ddY 系雄性マウス (体重 18 ± 1 g) 1 群 10 匹を用い、6% gastric mucin (Orthana-Kemisk-Fabrik A/S) と等量混合した菌液の 0.5 ml をマウス腹腔内に接種し、接種 2 時間後に 1 回 CPZ, CEZ, CMZ, CBPC, GM で皮下治療を行なった。7 日間マウスの生死を観察し、7 日目の生存率から LITCHFIELD-WILCOXON 法⁷⁾により ED₅₀ (mg/mouse) を算出し、治療効果として示した。

a) *Klebsiella pneumoniae* KC-1 感染症

Nutrient broth (ニッスイ) で 37°C 18 時間静置培養した菌液を同培地を用いて希釈し、6% gastric mucin と等量混合後この混合液をマウス腹腔内に接種した。

b) その他の臨床分離株による感染症

Table 3 Antibacterial spectrum
Gram-positive bacteria (10⁶ cells/ml)

Test strain	CPZ	CEZ	CMZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	0.78	0.1	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	1.56	0.39	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> TERAJIMA	1.56	0.39	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> NEUMANN	3.13	0.39	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	1.56	0.39	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80 (PC-R)	3.13	0.78	1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3.13	0.78	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.1	0.19	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.19	0.19	0.78
<i>Streptococcus faecalis</i>	6.25	50	25
<i>Streptococcus viridans</i>	6.25	50	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I	0.1	0.1	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	0.1	0.19	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	0.1	0.19	0.78
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.1	0.19	0.19
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.19	0.78
<i>Bacillus anthracis</i>	3.13	0.1	3.13
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1.56	0.19	0.19
<i>Clostridium tetani</i>	—	—	—
<i>Clostridium perfringens</i>	—	—	—

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Nutrient broth で37°C14時間振とう培養を行なった菌液を同培地を用いて希釈後、6% gastric mucin と等量混合し、この菌液をマウス腹腔内に接種した。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌、陰性菌に対する試験管内抗菌力について検討した結果を Table 1~4 に示した。Table 1, 2 は 10⁶cells/ml, Table 3, 4 は 10⁶cells/ml 接種時の成績で、CPZ は CEZ, CMZ 同様グラム陽性菌、陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有している。10⁸ cells/ml 接種時の抗菌力を比較すると *Staphylococcus* では CPZ は 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に感受性を示し、CEZ, CMZ に比べ2~8倍程度劣るようであった。*Streptococcus* 中、*Streptococcus faecalis*, *Streptococcus viridans* には CEZ 同様 >100 $\mu\text{g/ml}$ と感受性を示さなかったが、その他の *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* に対して CPZ は 0.1~0.19 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示し、CEZ とほぼ同等で、CMZ と比べるとやや優れていた。

グラム陰性菌では *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* に CPZ は 0.006, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ という感受性を示し、CEZ と比べると8~32倍優れていた。*Escherichia*

Table 4 Antibacterial spectrum
Gram-negative bacteria (10⁶ cells/ml)

Test strain	CPZ	CEZ	CMZ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.0025	0.19	0.39
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.05	0.39	0.19
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.19	1.56	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.025	1.56	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.39	12.5	12.5
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.1	1.56	0.19
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.1	1.56	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.19	3.13	0.19
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.19	1.56	0.39
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.39	1.56	0.39
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.1	1.56	0.39
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.05	1.56	0.78
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.05	1.56	0.78
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.05	1.56	0.19
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	0.1	1.56	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.1	3.13	0.78
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.1	50	50
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.1	6.25	50
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.39	100	100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.78	50	1.56
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	1.56	100	6.25
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.19	12.5	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.19	3.13	1.56
<i>Proteus morgani</i> KONO	0.39	100	6.25
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	0.0015	0.39	0.19
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	3.13	0.78	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	3.13	100	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Nc-5	3.13	100	100

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

coli, *Salmonella* 属, *Shigella* 属, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* に CPZ は 0.05~0.39 $\mu\text{g/ml}$ で感受性を示し、CEZ, CMZ より優れた抗菌力を示した。また CEZ, CMZ がともに >100 $\mu\text{g/ml}$ を示す *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* や CEZ が 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上を示す *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Proteus rettgeri*, *Proteus inconstans* に対しても CPZ は 0.012~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。しかし、*Hafnia alvei* には CPZ より CMZ の方が良好な MIC を示した。

10⁶cells/ml 接種時にはいずれの薬も抗菌力は2倍程度良好となった。

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

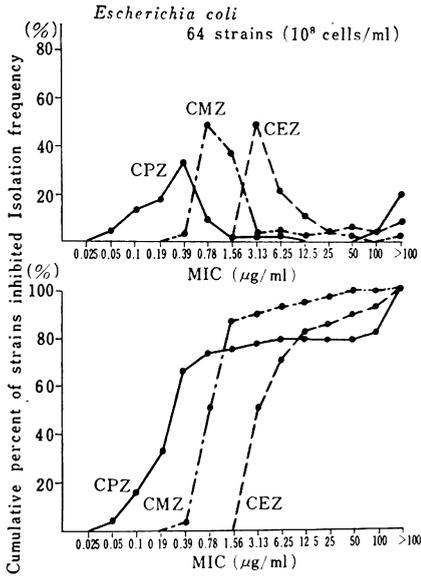


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

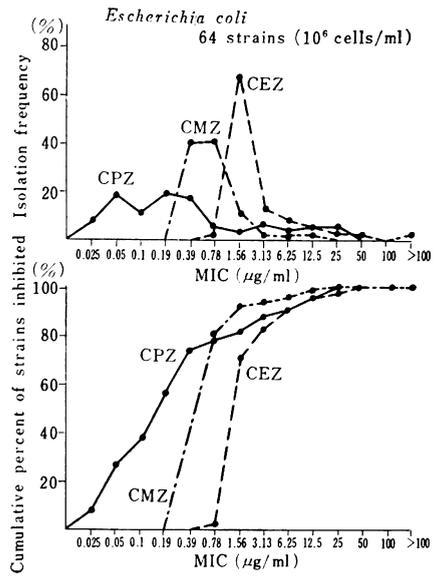


Fig. 8 Correllogram of MICs between CPZ and CEZ or CMZ

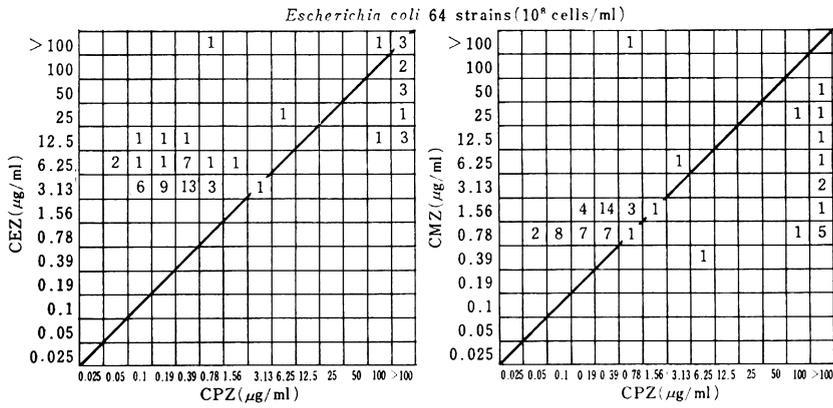


Fig. 9 Correllogram of MICs between CPZ and CEZ or CMZ

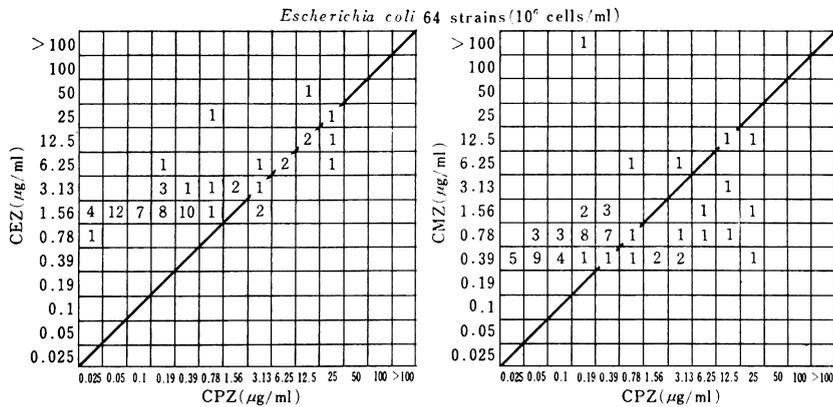


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates

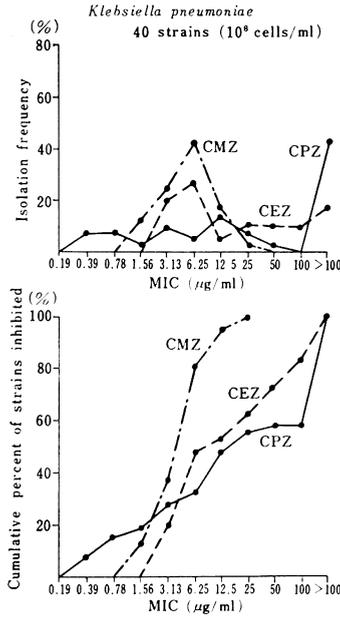


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates

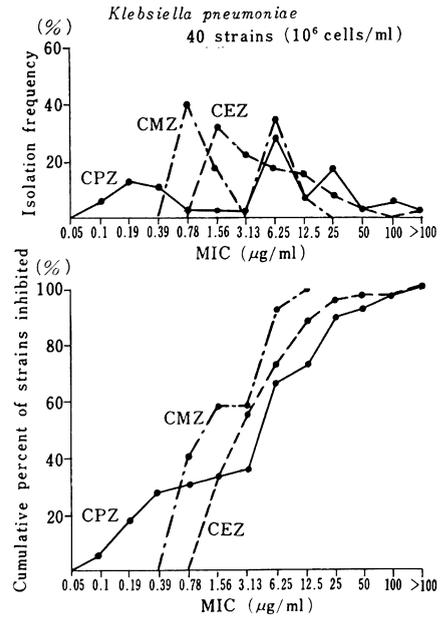


Fig. 12 Correlogram of MICs between CPZ and CEZ or CMZ

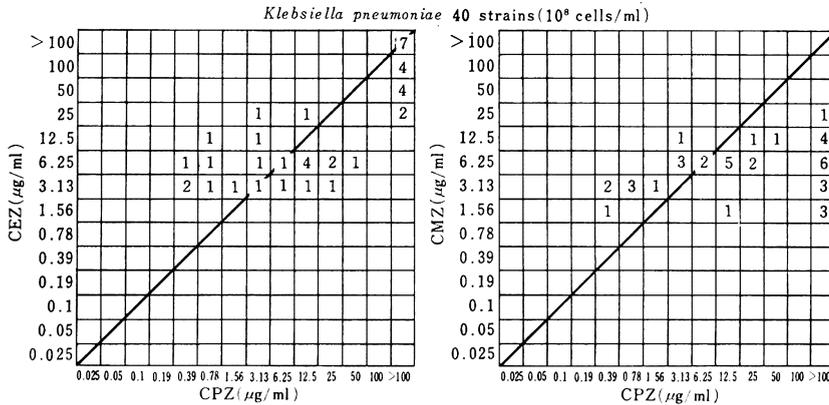


Fig. 13 Correlogram of MICs between CPZ and CEZ or CMZ

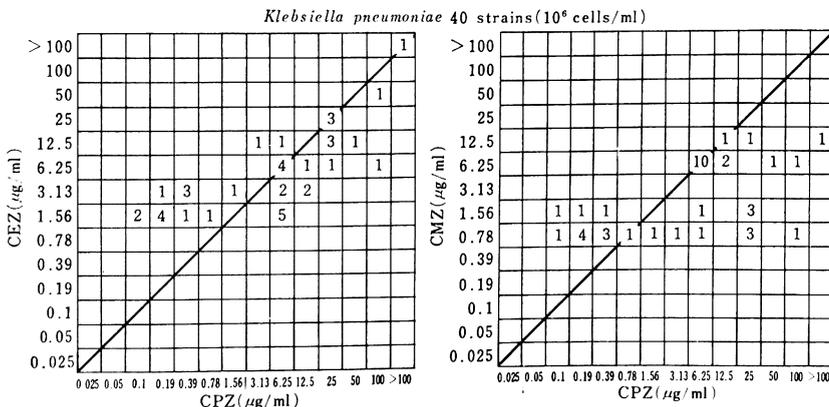


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates

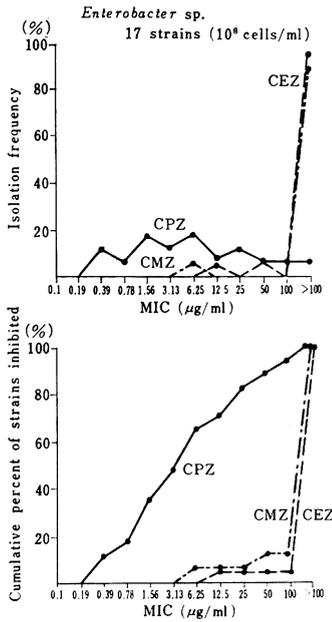


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates

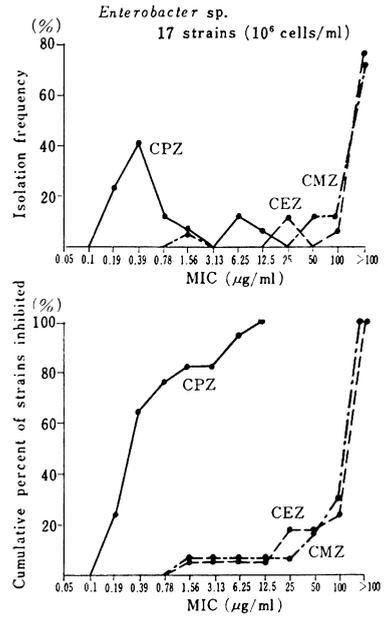


Fig. 16 Correlogram of MICs between CPZ and CEZ or CMZ

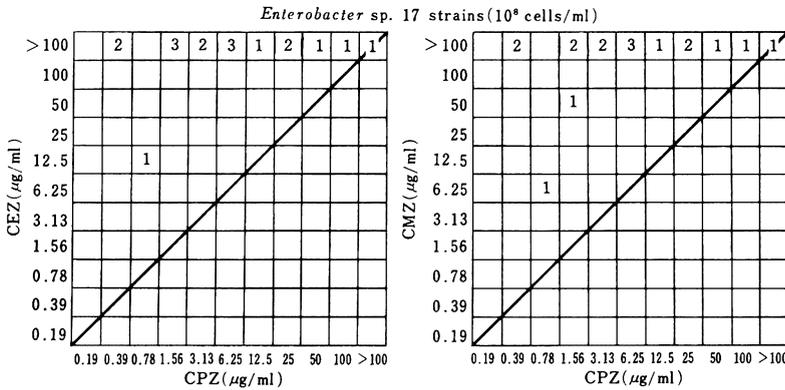


Fig. 17 Correlogram of MICs between CPZ and CEZ or CMZ

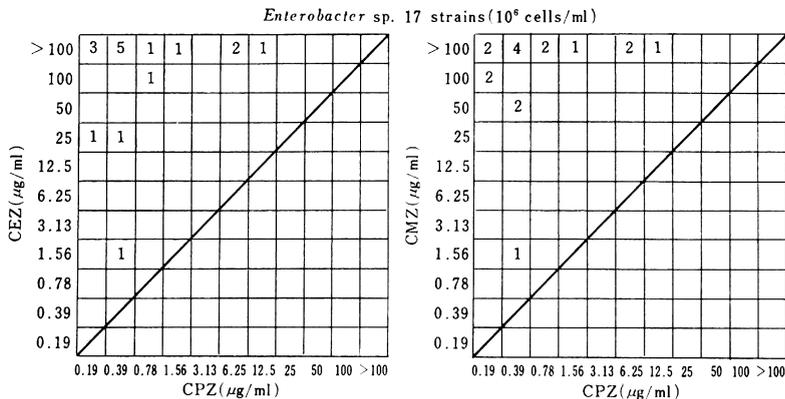


Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates

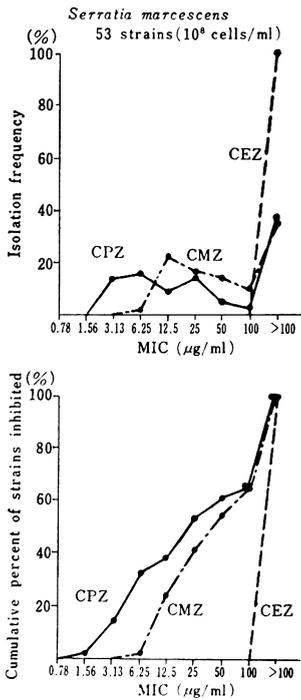


Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates

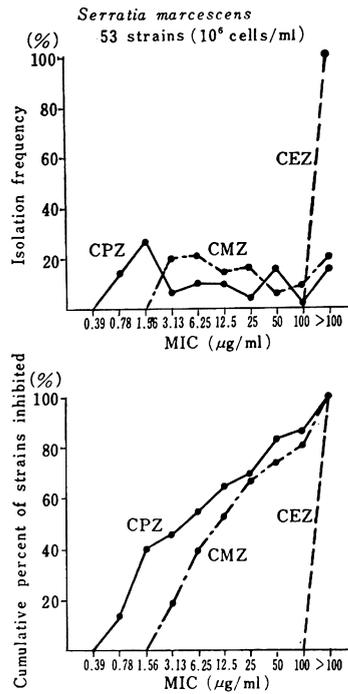


Fig. 20 Correllogram of MICs between CPZ and CEZ or CMZ

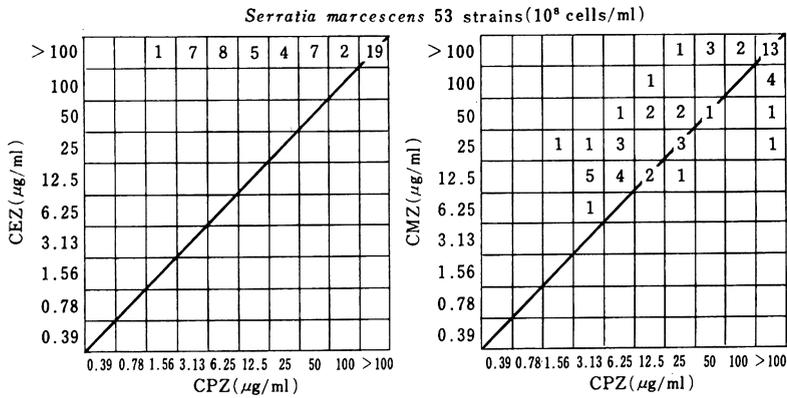
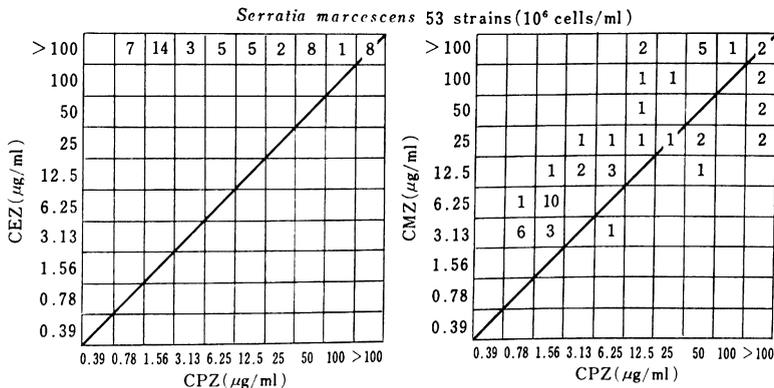


Fig. 21 Correllogram of MICs between CPZ and CEZ or CMZ



2. 臨床分離株に対する感受性分布と感受性相関

臨床的に分離された *Staphylococcus aureus* 54株, *Escherichia coli* 64株, *Klebsiella pneumoniae* 40株, *Enterobacter* sp. 17株, *Serratia marcescens* 53株, *Proteus vulgaris* 27株, *Proteus mirabilis* 24株, *Proteus morgani* 27株, *Proteus rettgeri* 13株, *Pseudomonas aeruginosa* 74株に対する感受性分布, 累積分布, 感受性相関を 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種について検討した。

a) *Staphylococcus aureus* の場合

Fig. 2, 3 に示す成績が得られた。 10^8 cells/ml 接種の場合 CPZ は $6.25 \mu\text{g/ml}$, CEZ は $0.78 \mu\text{g/ml}$, CMZ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを有する 1 峰性の分布を示し, CEZ, CMZ, CPZ の順に感受性の低下を示した。また, 10^6 cells/ml 接種時には CPZ, CEZ の MIC 値が 2 倍程度良好となったがこの傾向は変らなかった。

10^8 , 10^6 cells/ml 接種時の感受性相関をみると Fig. 4, 5 に示すようにいずれの接種菌量においても CPZ, CEZ 間に相関性は認められず, CPZ, CMZ 間にわずかに相関性が認められた。

b) *Escherichia coli* の場合

Fig. 6, 7 に示すように CPZ は 10^8 cells/ml 接種で $0.39 \mu\text{g/ml}$, CEZ は $3.13 \mu\text{g/ml}$, CMZ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し, 感受性値の小さい部分では CPZ が最高で CMZ, CEZ の順に抗菌力の低下を示した。しかし, $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示す株は CMZ, CEZ に比べ CPZ で多くみられた。 10^6 cells/ml 接種では 3 薬とも感性が認められ, 特に CPZ で $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示す株が減少した。

Fig. 8, 9 は感受性相関の結果であるが, 10^8 cells/ml で CPZ に $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示していた株は 10^6 cells/ml 接種時に $25 \mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示した。しかし CPZ と他薬との間に相関性はみられなかった。

c) *Klebsiella pneumoniae* の場合

Fig. 10, 11 に示すように 10^8 cells/ml 接種の場合 CPZ では $0.39 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, $>100 \mu\text{g/ml}$ を示す株が約 40% 認められた。一方, CEZ, CMZ のピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあり, 感受性値の高い部分では CMZ, CEZ, CPZ の順であった。 10^6 cells/ml 接種では CPZ に $>100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した株の感化がみられたが, 累積分布の傾向は変らなかった。

Fig. 12, 13 は感受性相関の結果であるが, CPZ と CEZ または CMZ との間に相関性を示す株と示さない株が存在していた。

d) *Enterobacter* sp. の場合

Fig. 14 に示すように CEZ, CMZ の場合約 90% の株が $>100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

一方, CPZ では約 70% の株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し, Fig. 15 の 10^6 cells/ml 接種時にも同様な結果が得られた。

Fig. 16, 17 は CPZ と CEZ あるいは CMZ の相関性をみたものであるが, これらの薬の間には相関性は認められなかった。

e) *Serratia marcescens* の場合

Fig. 18, 19 に示すように CEZ はいずれの株も $>100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。 10^8 cells/ml 接種時には CMZ は $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に, CPZ では $3.13 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ の分布を示し, CPZ は CEZ, CMZ に比べ良好な感受性を示し, Fig. 20, 21 に示すように相関性はほとんど認められなかった。

f) *Proteus vulgaris* の場合

Fig. 22, 23 に示すように 10^8 cells/ml 接種時に CPZ では $0.39 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CEZ では $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CMZ では $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し CPZ に対しては約 60% の株が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。しかし 30% 近くの株は $>100 \mu\text{g/ml}$ を示し, MIC の小さい部分では CPZ, 大きい部分では CMZ の方が優れていた。一方, CEZ に $>100 \mu\text{g/ml}$ の株が約 70% 存在し, CPZ に比べると劣っていた。 10^6 cells/ml 接種時にも同様な傾向がみられた。

Fig. 24, 25 に示すように一部の菌で相関性がみられた。

g) *Proteus mirabilis* の場合

Fig. 26, 27 に示すとおりである。 10^8 cells/ml 接種の場合, CPZ は $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, CMZ は $6.25 \mu\text{g/ml}$, CEZ は $25 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し, CPZ が最も良好な MIC を示した。 10^6 cells/ml 接種の場合にも同様な傾向がみられた。

CPZ と CEZ, CMZ 間には Fig. 28, 29 に示すようにほとんど相関は認められなかった。

h) *Proteus morgani* の場合

Fig. 30, 31 に示すように 10^8 , 10^6 cells/ml 接種とも CEZ には約 85~90% の株が $>100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。CPZ では 10^8 cells/ml で $25 \mu\text{g/ml}$, 10^6 cells/ml で $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示す株が約 80% 存在し, *Proteus morgani* に対しては CPZ, CMZ, CEZ の順に良好な感受性を示した。

また Fig. 32, 33 に示すように相関性はほとんどみられなかった。

i) *Proteus rettgeri* の場合

Fig. 34, 35 に示すとおりで, 10^8 cells/ml 接種時の分布範囲は CPZ で $0.19 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CEZ では $3.13 \sim$

Fig. 26 Sensitivity distribution of clinical isolates

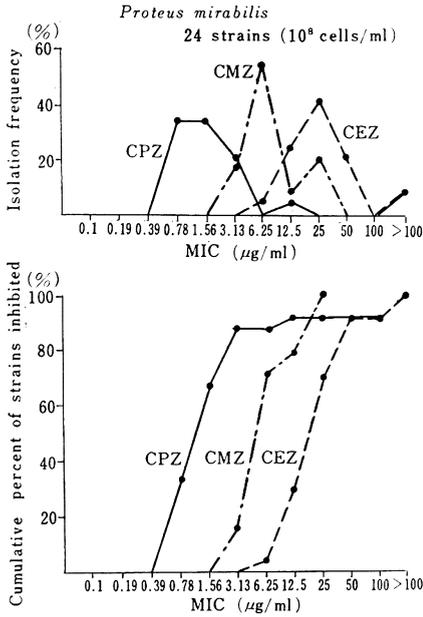


Fig. 27 Sensitivity distribution of clinical isolates

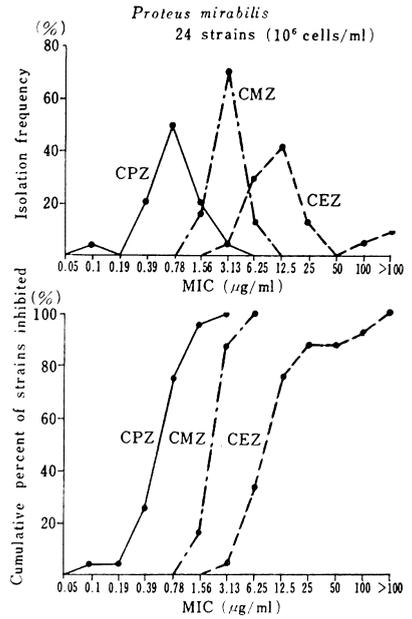


Fig. 28 Correlogram of MICs between CPZ and CEZ or CMZ

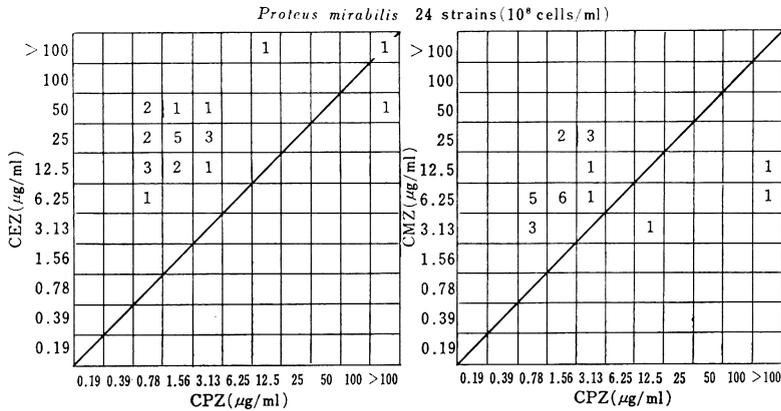


Fig. 29 Correlogram of MICs between CPZ and CEZ or CMZ

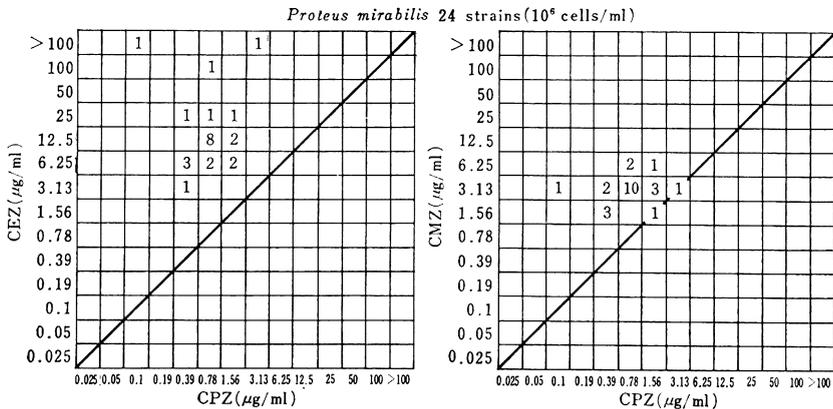


Fig. 30 Sensitivity distribution of clinical isolates

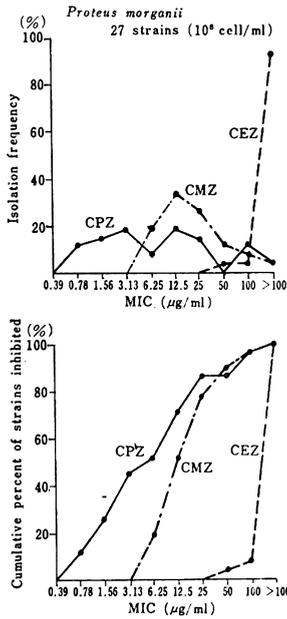


Fig. 31 Sensitivity distribution of clinical isolates

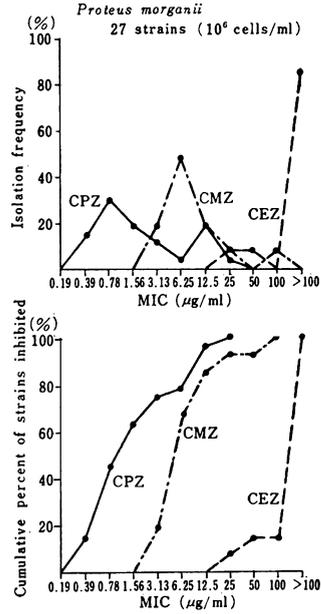


Fig. 32 Correlogram of MICs between CPZ and CEZ or CMZ

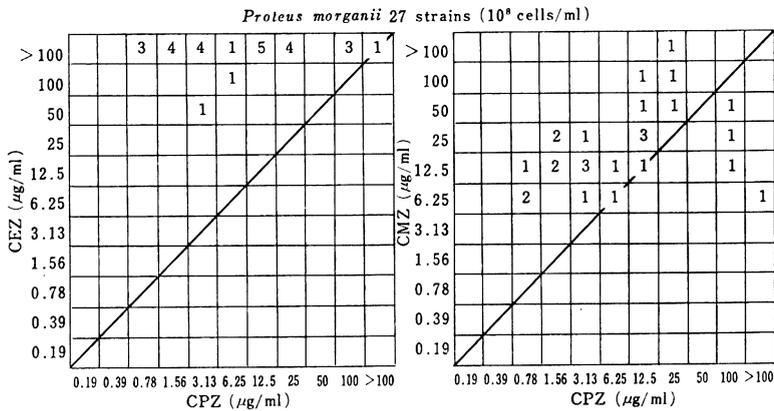


Fig. 33 Correlogram of MICs between CPZ and CEZ or CMZ

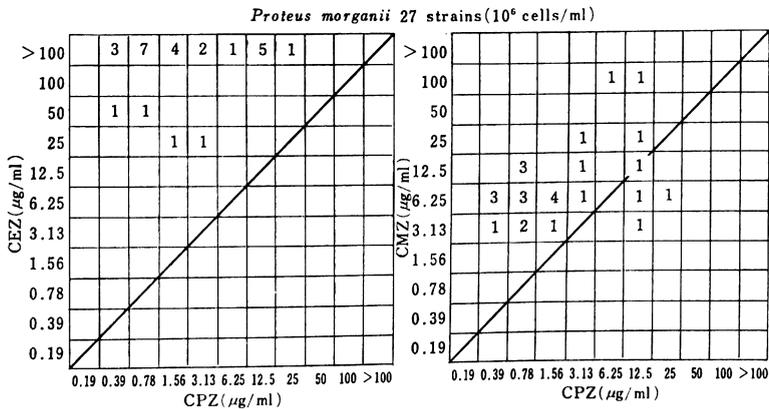


Fig. 34 Sensitivity distribution of clinical isolates

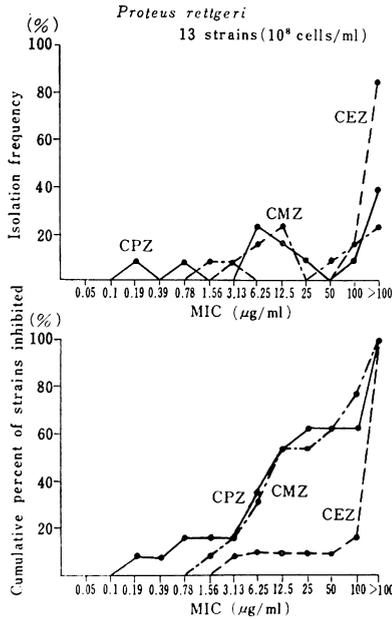


Fig. 35 Sensitivity distribution of clinical isolates

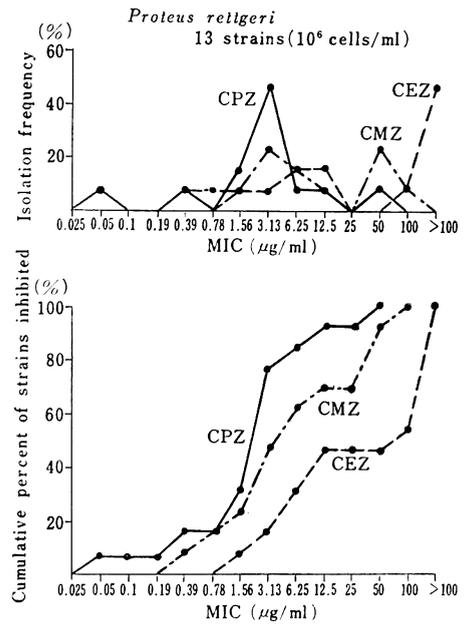


Fig. 36 Correlogram of MICs between CPZ and CEZ or CMZ

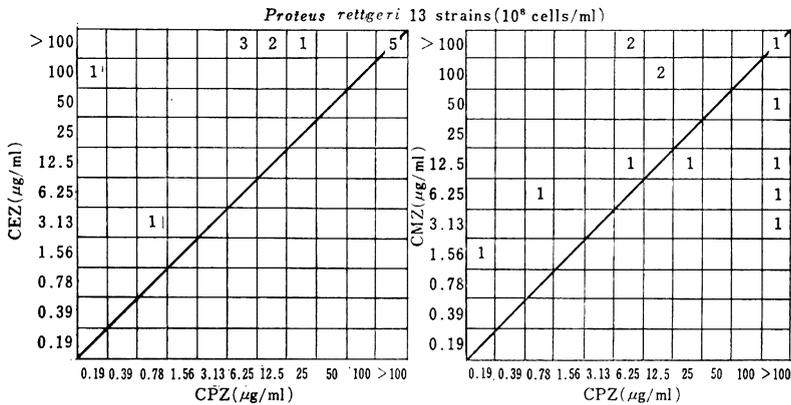


Fig. 37 Correlogram of MICs between CPZ and CEZ or CMZ

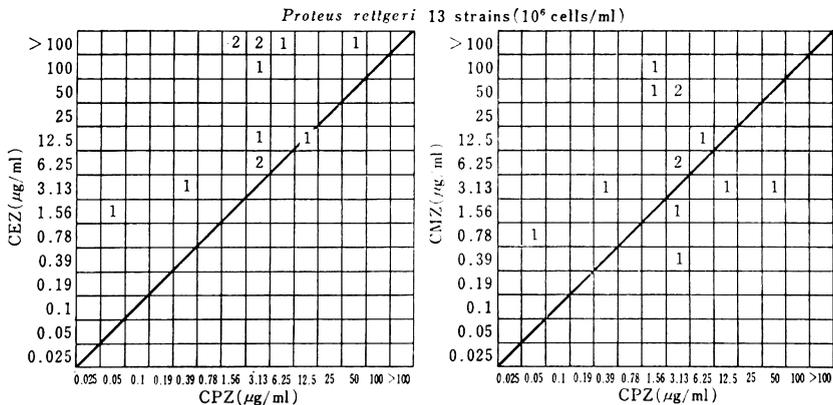
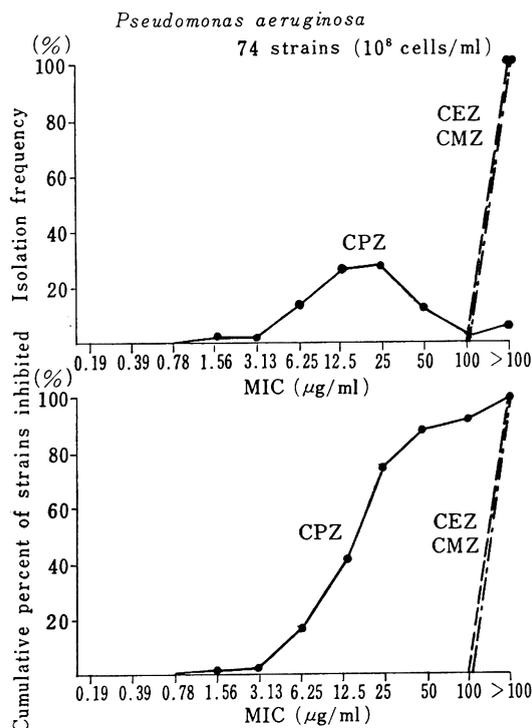


Fig. 38 Sensitivity distribution of clinical isolates



$>100 \mu\text{g/ml}$, CMZでは $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ で, CEZ には約80%の株が $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。一方, CPZ と CMZ には約50%の株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で増殖が抑制された。 10^6 cells/ml 接種でも同様の傾向がみられた。

Fig. 36, 37 はこのときの感受性相関の結果である。

j) *Pseudomonas aeruginosa* の場合

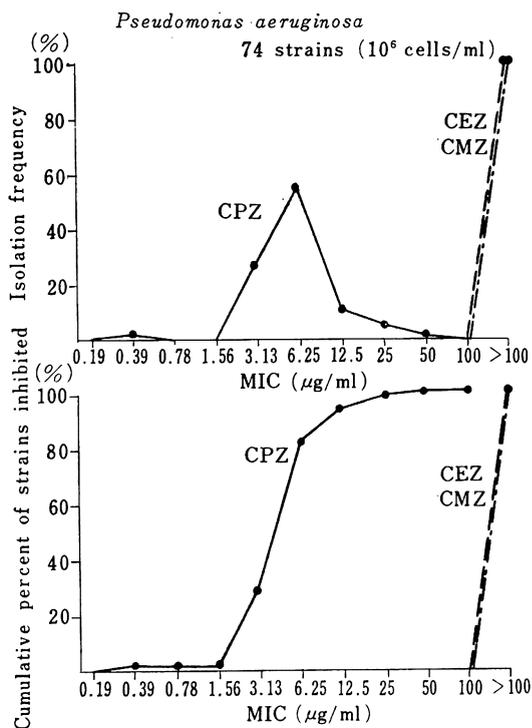
Fig. 38, 39 に示すとおりである。CEZ, CMZ にはすべての株が $>100 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。しかし, CPZ には $0.39 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ の分布を示し, 10^6 cells/ml 接種時のピーク値は $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に存在したが 10^8 cells/ml 接種時にはピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ と感敏化していた。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

a) 培地 pH の影響

Table 5 に示すように CEZ の場合は酸性側で, CPZ, CMZ の場合には *Staphylococcus aureus* 209-P JC 株では酸性側でその他の菌株ではアルカリ側で抗菌力が増強された。Fig. 40~45 は臨床分離 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* のそれぞれ11株を用い寒天平板希釈法により MIC を求めた成績である。いずれの菌株を使用しても CEZ では pH 5.5 で, CPZ, CMZ では pH 8.5, 7.0 の MIC が良好となった。Fig. 46~48 に *Escherichia coli* K-197 株を用いて生菌数の変化を測定した成績を示し

Fig. 39 Sensitivity distribution of clinical isolates



た。CPZ では pH 5.5, 7.0 で1時間目以降に著明な殺菌作用が認められたが, pH 5.5 では4時間目以降に菌数の増加が認められた。pH 8.5 では殺菌作用の発現が遅れたが, 20時間目には 10^4 cells/ml 以下まで菌数が減少した。CEZ では pH 5.5, 7.0 の殺菌効果が pH 8.5 より強く, pH 8.5 では6時間目以降に著しい再増殖がみられた。CMZ ではいずれの pH においても著明な殺菌作用がみられたが, 6時間目以降に pH 5.5 で再増殖がみられた。

b) 馬血清添加の影響

Table 6 に示すように培地中の馬血清量が増しても CPZ, CEZ, CMZ の抗菌力は大きく変動しなかった。

c) 接種菌量の影響

培地中の接種菌量が増すと Table 7 に示すように CPZ, CEZ, CMZ いずれも抗菌力に変動を受けた。Fig. 49~51 は接種菌量と殺菌作用の関係を *Klebsiella pneumoniae* KC-1 を用いて検討した成績で, CPZ に MIC および 5 MIC に相当する濃度を作用させると菌量が, 10^7 cells/ml 以下の場合には殺菌作用が, 10^8 cells/ml で作用させた場合には静菌的な作用がみられ, CEZ の場合にも同様の結果を得た。CMZ の場合には 5 MIC 濃度作用時にはいずれの菌量においても殺菌作用がみられた。しかし, MIC 濃度作用では CPZ, CEZ 同様菌量の影響を受けた。

Table 5 Effect of medium pH on the antibacterial activity

Organism	Medium pH	CPZ	CEZ	CMZ
<i>S. aureus</i> 209-P JC	5.5	0.09	0.045	0.19
	7.0	1.56	0.19	0.78
	8.5	1.56	0.19	0.78
<i>E. coli</i> NIH JC-2	5.5	0.78	1.56	3.13
	7.0	0.39	1.56	1.56
	8.5	0.09	3.13	1.56
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	5.5	0.39	1.56	1.56
	7.0	0.09	3.13	0.78
	8.5	0.045	6.25	0.78
<i>P. aeruginosa</i> No. 12	5.5	100	>800	>800
	7.0	12.5	>800	>800
	8.5	12.5	>800	>800

Fig. 40 Effect of pH on the activity of CPZ

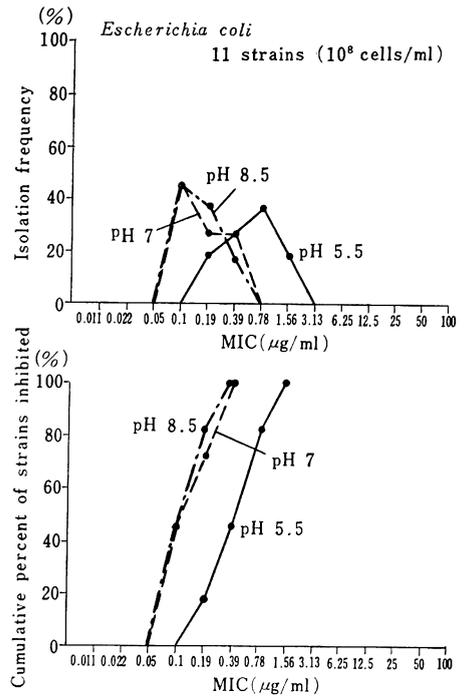


Fig. 41 Effect of pH on the activity of CEZ

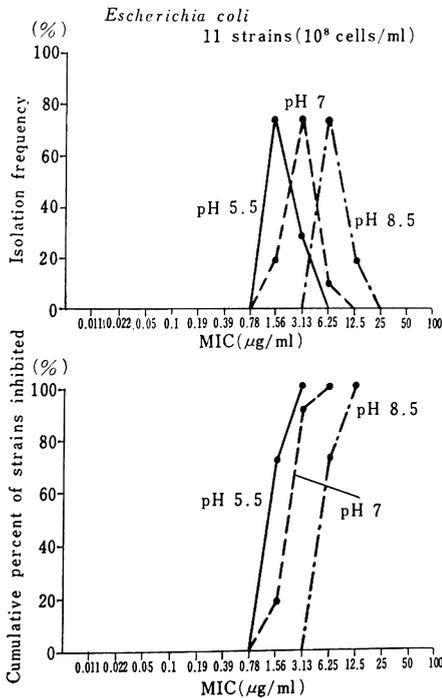


Fig. 42 Effect of pH on the activity of CMZ

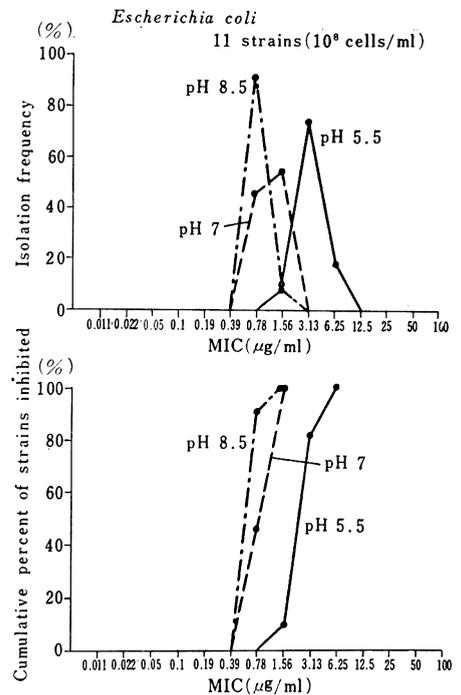


Fig. 43 Effect of pH on the activity of CPZ

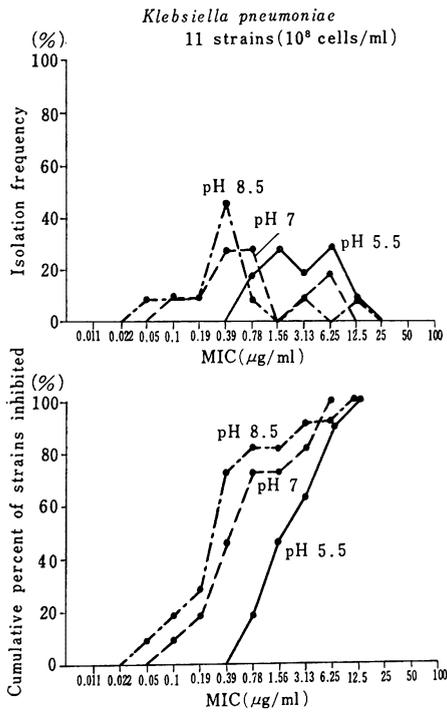


Fig. 44 Effect of pH on the activity of CEZ

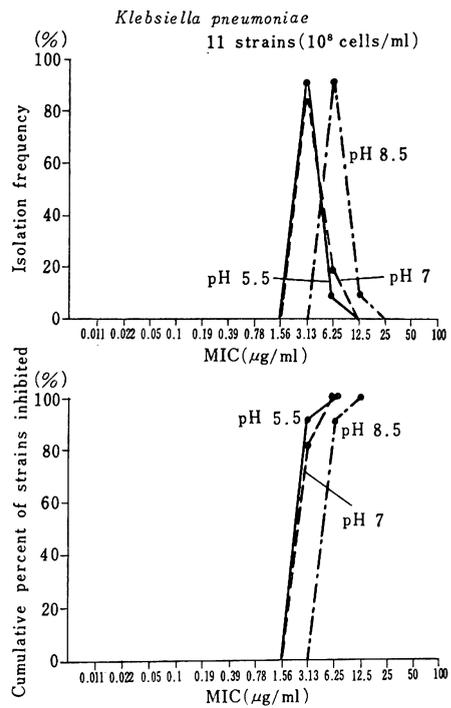


Fig. 45 Effect of pH on the activity of CMZ

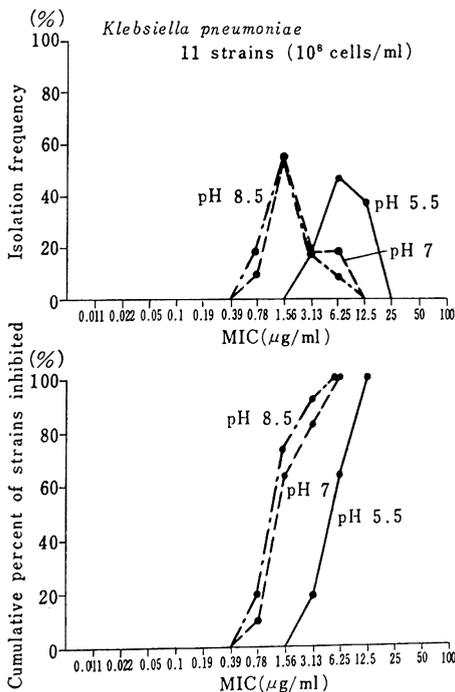
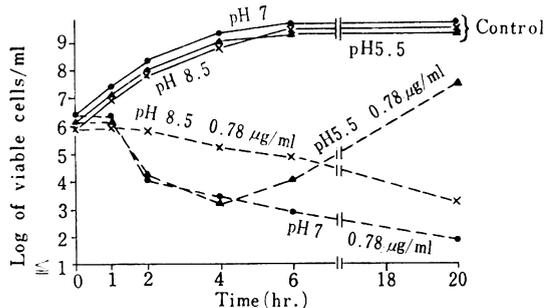
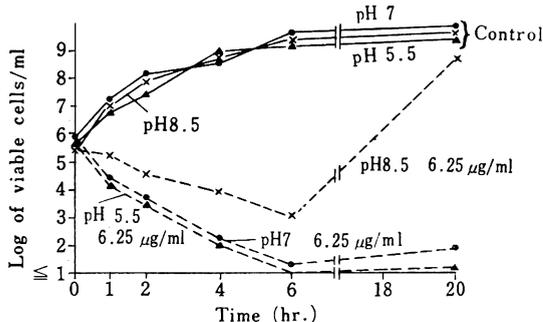
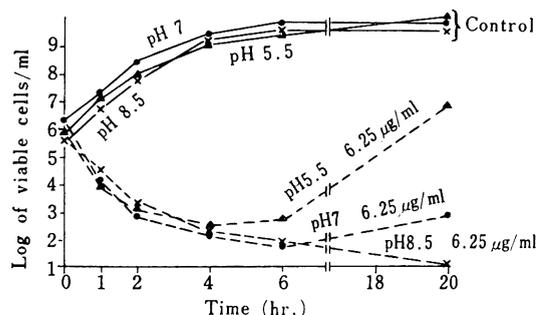


Table 6 Influence of horse serum on the antibacterial activity

Organism	Horse serum (%)	CPZ	CEZ	CMZ
<i>S. aureus</i> 209-P JC	0	0.78	0.39	0.10
	10	0.78	0.39	0.19
	25	0.78	0.78	0.19
	50	0.78	0.78	0.19
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0	0.39	1.56	1.56
	10	0.39	1.56	1.56
	25	0.78	3.13	1.56
	50	0.78	6.25	3.13
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0	0.05	1.56	0.78
	10	0.05	1.56	0.78
	25	0.05	3.13	0.78
	50	0.025	6.25	0.78
<i>P. aeruginosa</i> No. 12	0	12.5	>400	>400
	10	12.5	>400	>400
	25	12.5	>400	>400
	50	12.5	>400	>400

MIC (μg/ml)

Fig. 46 Effect of pH on the response of *Escherichia coli* K-197 to CPZFig. 47 Effect of pH on the response of *Escherichia coli* K-197 to CEZFig. 48 Effect of pH on the response of *Escherichia coli* K-197 to CMZ

また *Pseudomonas aeruginosa* を用いて薬剤添加時の接種菌量を変化させ、4時間目の殺菌効果を見たのが Fig. 52 で、図中の点線は添加時の菌数を示している。CPZ は 10^7 cells/ml と 10^8 cells/ml との間で菌量の影響を受け、 10^8 cells/ml では $500 \mu\text{g/ml}$ 作用でも殺菌効果を示さなかった。菌量が少ない場合には殺菌作用がみら

Table 7 Influence of inoculum size on the antibacterial activity

Organism	Inoculum size (cells/ml)	CPZ	CEZ	CMZ
<i>S. aureus</i> 209-P JC	6.1×10^7	6.25	0.19	1.56
	6.1×10^6	0.78	0.19	0.78
	6.1×10^5	0.78	0.19	0.78
	6.1×10^4	0.78	0.19	0.39
	6.1×10^3	0.39	0.10	0.19
<i>E. coli</i> NIH JC-2	6.0×10^7	12.5	12.5	3.13
	6.0×10^6	3.13	12.5	3.13
	6.0×10^5	1.56	1.56	1.56
	6.0×10^4	0.39	1.56	1.56
	6.0×10^3	0.19	0.78	0.78
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	7.0×10^6	3.13	6.25	6.25
	7.0×10^5	0.05	3.13	0.78
	7.0×10^4	0.05	1.56	0.78
	7.0×10^3	0.05	1.56	0.78
	7.0×10^2	0.05	1.56	0.78
<i>P. aeruginosa</i> No. 12	2.2×10^8	>400	>400	>400
	2.2×10^7	12.5	>400	>400
	2.2×10^6	12.5	>400	>400
	2.2×10^5	12.5	>400	>400
	2.2×10^4	6.25	>400	>400

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

れるが、一定濃度以上では dose response は認められなかった。

4. 殺菌作用

Escherichia coli ST-0198 株を用いた成績は Fig. 53~55 で、CPZ, CEZ, CMZ 作用時には作用濃度に応じた殺菌効果が認められた。CPZ の場合 $1/2$ MIC 濃度作用で 2 時間目以降に再増殖の傾向がみられた。

Klebsiella pneumoniae KC-1 株を用いた成績は Fig. 56~58 で CPZ, CEZ, CMZ 作用時には作用濃度に応じた殺菌効果が認められたが、CPZ, CEZ の $1/2$ MIC 濃度作用では静菌的な効果を示した。作用後 1 時間目の殺菌効果は CEZ, CMZ, CPZ の順で短時間の殺菌効果は CEZ が優れていた。

Serratia marcescens T-55 株を用いた成績が Fig. 59, 60 である。CMZ では 1 時間目より作用濃度に応じた殺菌効果を示し、CPZ では 1 時間目以降に殺菌作用が発現し

Fig. 49 Effect of CPZ on viability of *Klebsiella pneumoniae* KC-1

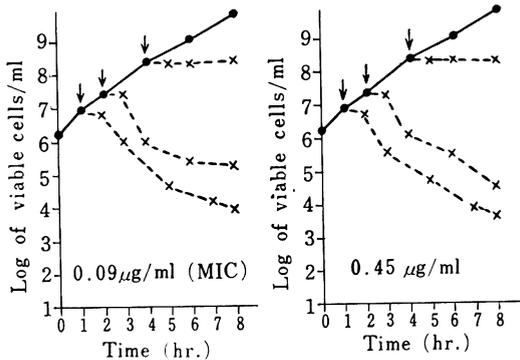


Fig. 50 Effect of CEZ on viability of *Klebsiella pneumoniae* KC-1

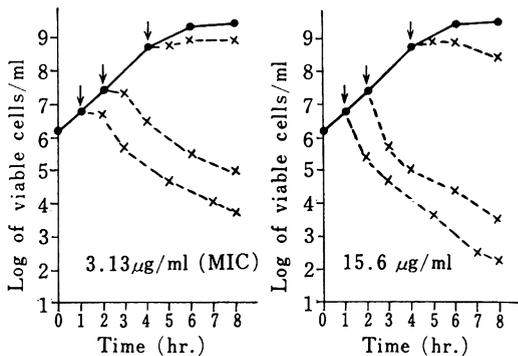


Fig. 51 Effect of CMZ on viability of *Klebsiella pneumoniae* KC-1

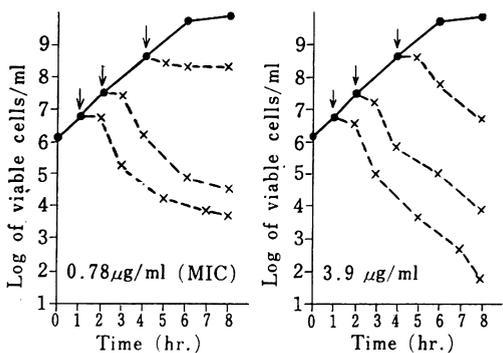


Fig. 52 Effect of CPZ on viability of *Pseudomonas aeruginosa* E-2

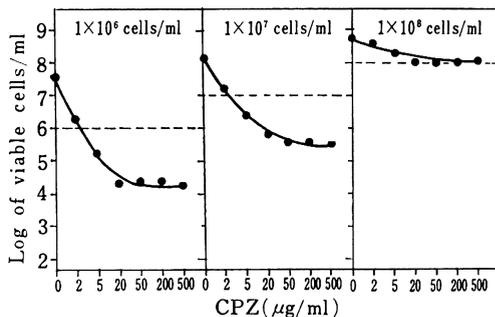


Fig. 53 Effect of CPZ on viability of *Escherichia coli* ST-0198

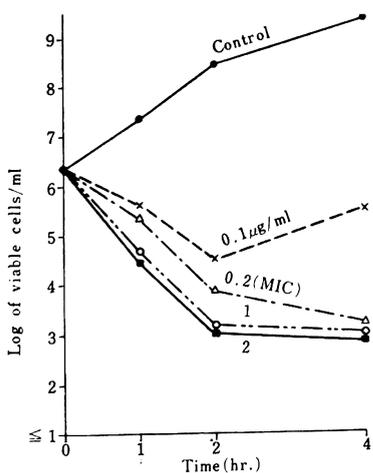


Fig. 54 Effect of CEZ on viability of *Escherichia coli* ST-0198

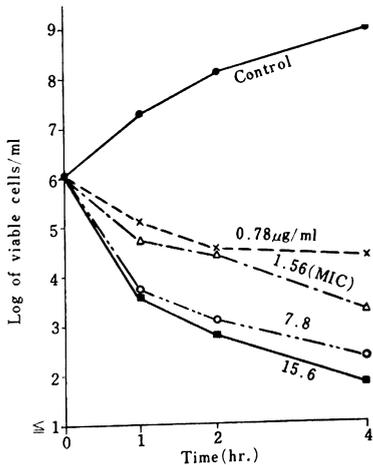


Fig. 55 Effect of CMZ on viability of *Escherichia coli* ST-0198

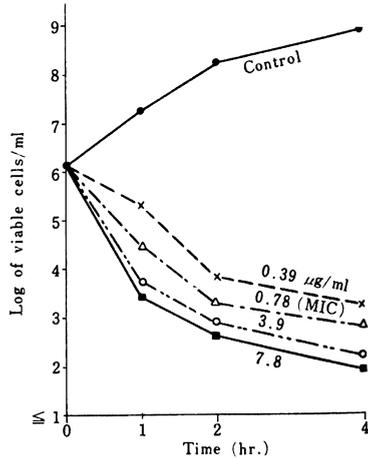


Fig. 56 Effect of CPZ on viability of *Klebsiella pneumoniae* KC-1

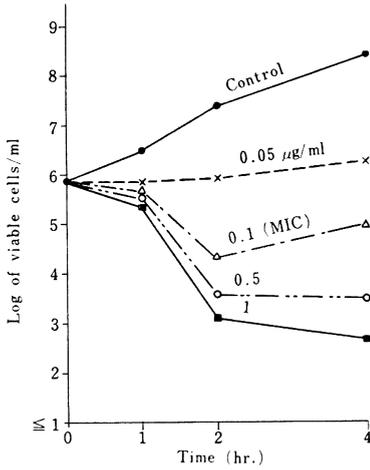


Fig. 57 Effect of CEZ on viability of *Klebsiella pneumoniae* KC-1

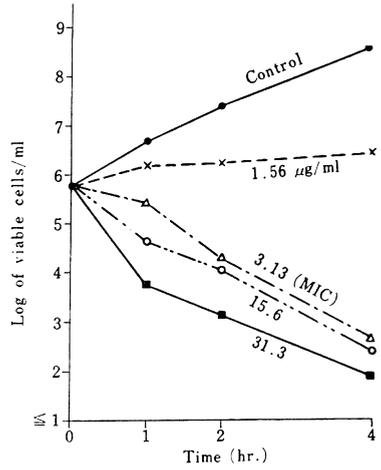


Fig. 58 Effect of CMZ on viability of *Klebsiella pneumoniae* KC-1

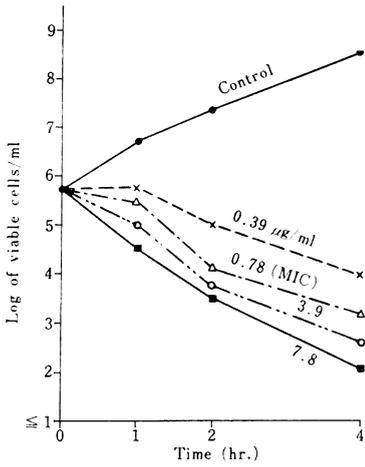


Fig. 59 Effect of CPZ on viability of *Serratia marcescens* T-55

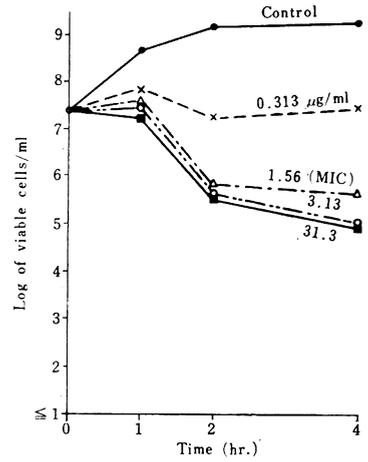


Fig. 60 Effect of CMZ and CEZ on viability of *Serratia marcescens* T-55

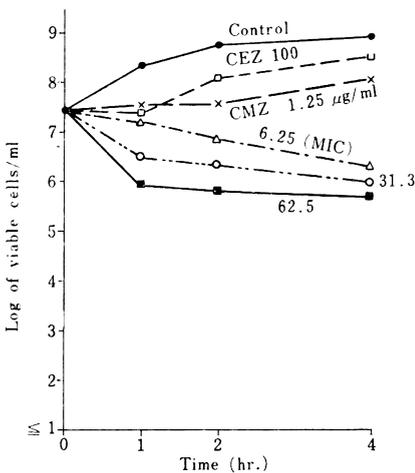


Fig. 61 Effect of CPZ on viability of *Pseudomonas aeruginosa* E-2

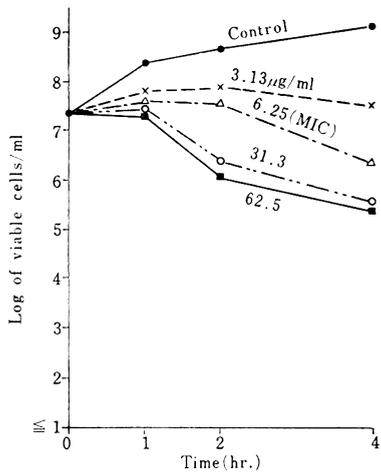


Fig. 62 Effect of CBPC on viability of *Pseudomonas aeruginosa* E-2

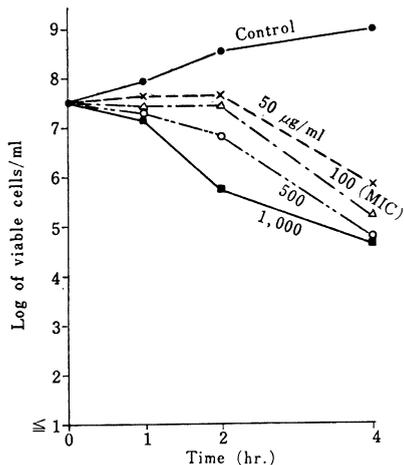


Table 8 Protecting effect of CPZ, CEZ and CMZ against experimental *Escherichia coli* No. 29 infection in mice

Drug	MIC (µg/ml)		Inoculum size (cells/mouse)	ED ₅₀ (mg/mouse)
	10 ⁸	10 ⁶		
CPZ	0.39	0.19	1.4 × 10 ⁶	0.0026 (0.0015-0.0043)
CEZ	3.13	1.56	(50 LD ₅₀)	0.780 (0.058-0.104)
CMZ	1.56	0.78		0.120 (0.078-0.183)

(): 95% confidence limits

Table 9 Protecting effect of CPZ, CEZ and CMZ against experimental *Klebsiella pneumoniae* KC-1 infection in mice

Drug	MIC (µg/ml)		Inoculum size (cells/mouse)	ED ₅₀ (mg/mouse)
	10 ⁸	10 ⁶		
CPZ	0.10	0.10	3.8 × 10 ³	0.2 (0.12-0.34)
CEZ	3.13	1.56	(2000 LD ₅₀)	5.8 (3.89-8.64)
CMZ	0.78	0.39		2.8 (1.73-4.37)

(): 95% confidence limits

たが、1.56 µg/ml 以上では dose response はあまり認められなかった。

Pseudomonas aeruginosa E-2 株を用いた成績は Fig. 61, 62 で CPZ, CBPC いずれの場合にも殺菌作用が認められたが4時間目の効果はCBPCの方が強いように思わ

Table 10 Protecting effect of CPZ, CEZ and CMZ against experimental *Serratia marcescens* T-55 infection in mice

Drug	MIC (µg/ml)		Inoculum size (cells/mouse)	ED ₅₀ (mg/mouse)
	10 ⁸	10 ⁶		
CPZ	3.13	1.56	3.0 × 10 ⁶	1.9 (1.19-3.04)
CEZ	>100	>100	(50 LD ₅₀)	>32
CMZ	6.25	3.13		3.0 (1.83-4.92)

(): 95% confidence limits

Table 11 Protecting effect of CPZ, CEZ and CMZ against experimental *Proteus morganii* No. 101 infection in mice

Drug	MIC (µg/ml)		Inoculum size (cells/mouse)	ED ₅₀ (mg/mouse)
	10 ⁸	10 ⁶		
CPZ	0.78	0.39	2.3 × 10 ⁶	0.54 (0.30-0.97)
CEZ	>100	>100	(1000 LD ₅₀)	5.40 (3.38-8.64)
CMZ	6.25	3.13		0.36 (0.22-0.59)

(): 95% confidence limits

れる。

5. マウス実験の感染症に対する治療効果

CEZ 感性菌に対する CPZ の効果には *Escherichia coli* No. 29, *Klebsiella pneumoniae* KC-1, CEZ 耐性菌に対する CPZ の効果には *Serratia marcescens* T-55, *Proteus vulgaris* No. 109, *Proteus vulgaris* No. 115, *Proteus morganii* No. 101, *Pseudomonas aeruginosa* E-2 の合計7株を使用した。これらの成績は Table 8~14 に示し、表中の接種菌量の項には攻撃菌量の LD₅₀ 値とマウス当りの接種菌数を示した。CEZ 感性菌を用いた場合には CPZ は CEZ の約30倍、CMZ の14~46倍優れた治療効果を示した。CEZ 耐性菌では CPZ が感性を示す株、*Serratia marcescens* T-55, *Proteus morganii* No. 101 に対しては CPZ は CEZ の10倍もしくはそれ以上、CMZ の0.7~1.6倍の効果を示した。しかし、CPZ にも耐性を示す株には CMZ の効果が優れていた。*Pseudomonas aeruginosa* E-2 株に対しては CEZ, CMZ では治療効果が得られないが、CPZ は GM には劣るが、CBPC の約2倍優れた治療効果を示した。*Klebsiella pneumoniae* を用い、攻撃菌量を変化させ治療効果を求めたのが Table 15 である。CPZ は CEZ, CMZ 同様攻撃菌量が増すと治療効果が低下した。しかし、いずれの攻撃菌量でも CPZ の効果が他の2薬に比べ優れていた。

Table 12 Protecting effect of CPZ, CEZ, CMZ, GM and CBPC against experimental *Pseudomonas aeruginosa* E-2 infection in mice

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Inoculum size (cells/mouse)	ED ₅₀ (mg/mouse)
	10 ⁸	10 ⁶		
CPZ	25	6.25	2.8 × 10 ⁴ (500 LD ₅₀)	2.6 (1.75-3.72)
CEZ	>100	>100		>32
CMZ	>100	>100		>32
GM	3.13	1.56		0.3 (0.197-0.442)
CBPC	100	50		6.2 (4.28-8.99)

(): 95% confidence limits

Table 13 Protecting effect of CPZ, CEZ and CMZ against experimental *Proteus vulgaris* No. 109 infection in mice

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Inoculum size (cells/mouse)	ED ₅₀ (mg/mouse)
	10 ⁸	10 ⁶		
CPZ	100	3.13	1.5 × 10 ⁷ (90 LD ₅₀)	10.0 (6.33-15.8)
CEZ	>100	>100		>16
CMZ	3.13	0.78		0.45 (0.28-0.72)

(): 95% confidence limits

Table 14 Protecting effect of CPZ, CEZ and CMZ against experimental *Proteus vulgaris* No. 115 infection in mice

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Inoculum size (cells/mouse)	ED ₅₀ (mg/mouse)
	10 ⁸	10 ⁶		
CPZ	>100	3.13	2.7 × 10 ⁷ (20 LD ₅₀)	8.63 (5.02-16.05)
CEZ	>100	100		1.55 (0.74-3.50)
CMZ	3.13	1.56		0.39 (0.19-0.88)

(): 95% confidence limits

Table 15 Influence of inoculum size on ED₅₀ of CPZ, CEZ and CMZ in experimental *Klebsiella pneumoniae* KC-1 infection in mice

Inoculum size (cells/mouse)	Challenge LD ₅₀	ED ₅₀ (mg/mouse)*		
		CPZ	CEZ	CMZ
4.3 × 10 ³	5 × 10 ³	0.20 (0.13-0.31)	2.0 (1.31-3.06)	2.8 (1.60-4.50)
4.3 × 10 ⁴	5 × 10 ⁴	0.34 (0.23-0.50)	5.7 (3.45-9.41)	4.3 (2.91-6.36)
4.3 × 10 ⁵	5 × 10 ⁵	1.4 (0.80-2.45)	26.5 (17.9-39.2)	28.5 (21.9-37.1)

MIC (10⁸ cells/ml): CPZ 0.09 $\mu\text{g/ml}$ *: LITCHFIELD-WILCOXON method
 CEZ 3.13 $\mu\text{g/ml}$ (): 95% confidence limits
 CMZ 0.78 $\mu\text{g/ml}$

III. 考 察

新しい cephalosporin 系抗生物質 CPZ の細菌学的評価を既知抗生物質 CEZ, CMZ を比較薬として検討した。

抗菌スペクトラムを検討した結果, CPZ は CEZ, CMZ 同様グラム陽性菌, 陰性菌に幅広く抗菌力を示したが, グラム陽性菌に対する抗菌力は *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* の場合を除き CEZ の方が優れていた。CMZ と比較すると CPZ の方が良好な抗菌力を

示した。しかし, グラム陰性菌に対しては CPZ が CEZ, CMZ より優れた抗菌力を示し, 中でも *Neisseria gonorrhoeae* に対しては非常に小さな MIC で, penicillin G と比較しても優れているように思われる。また, β -lactamase を産生する *Enterobacteriaceae* 科の菌に対しても有効で CMZ 以上の有効範囲を示し, *Pseudomonas aeruginosa* にも抗菌力を示すことが特徴である。 β -lactamase 産生菌に対し抗菌力を示すことは三橋ら¹⁾の penicillinase,

cephalosporinase に対する CPZ の安定性実験の結果、CPZ はこれらの β -lactamase にはほとんど加水分解されないという報告でも裏付けられる。そして、臨床分離株に対する感受性分布の結果も、これら抗菌スペクトラムの結果と一致していた。

CPZ は CEZ, CMZ 同様接種菌量の影響を受け、菌量が高い場合に抗菌力が低下する傾向にあることが、感受性測定時の接種菌量、諸因子の影響での接種菌量と殺菌作用の関係などの成績から認められた。特に *Pseudomonas aeruginosa* の場合その傾向が著明であった。われわれはすでに PIPC でこのような傾向が認められることを報告してきたが、CPZ の 7 位の側鎖と PIPC の 6 位の側鎖は類似しており、化学構造と抗菌活性の面から興味を持たれる。

培地 pH の影響では CPZ は CEZ と異なりアルカリ側で抗菌力が増強された。しかし、短時間内の殺菌作用をみると CEZ 同様酸性および中性での殺菌効果が強く、長時間の作用でアルカリ側の殺菌力が現われてくることが判った。このように、接種菌量の影響、培地 pH の影響で CPZ は、他の比較薬と比べ少し異なる作用を示し、この差がどのような理由に基づくものか、今後検討されなければならない課題と考えている。

現在一般的に β -lactam 系抗生物質の抗菌力発現には penicillin 結合性蛋白質、 β -lactamase に対する安定性、膜透過性の問題、細菌の自己融解酵素に対する作用が考えられているが、これらの問題の解決も望まれる。

マウス実験的感染症に対する治療効果では CPZ は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*

aeruginosa に対し CEZ, CMZ に比べ非常に優れた効果を示し、*in vitro* の効果を *in vivo* でも認めることができた。しかし、*Proteus morganii*, *Serratia marcescens* には CPZ は CEZ より優れていたが、CMZ とほぼ同等の効果を示し、*Proteus vulgaris* には CMZ の方が良好な治療効果を示した。このような治療効果の差は、菌の産生する cephalosporinase に対する安定性の差に起因するものと考えている。

文 献

- 1) 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
- 2) T-1220 (Piperacillin) 論文特集号: Chemotherapy 25: 683~1586, 1977
- 3) 中沢昭三, 小野尚子, 大槻雅子, 井沢武年: 合成セファロsporin Cefazolin の細菌学的評価. Chemotherapy 18: 512~521, 1970
- 4) NISHIDA, M.; T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. GOTO & S. KUWABARA: Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. II. *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activity. J. Antibiotics 23: 137~148, 1970
- 5) CS-1170 (Cefmetazole: CMZ): Chemotherapy 26 Supplement 5, 1978
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. Chemotherapy 23: 1~2, 1975
- 7) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96: 99~113, 1949
- 8) 西野武志, 山岸純一, 渡辺泰雄, 中沢昭三: 緑膿菌に対する T-1220 の抗菌像について. Chemotherapy 25: 755~763, 1977

BACTERIOLOGICAL STUDIES WITH A NEW BROAD SPECTRUM
CEPHALOSPORIN, CEFOPERAZONE (T-1551)

TAKESHI NISHINO, MASAKO OTSUKI, YUKIMASA MIYAGAWA,
MAMIKO OHI, YOKO HIRANO and TERUO TANINO

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

Bacteriological evaluation of a new cephalosporin for injection, cefoperazone (CPZ, T-1551), was conducted in comparison with cefazolin and cefmetazole.

CPZ exhibited a broad antibacterial spectrum covering gram-positive and gram-negative bacteria similar to that of cefazolin and cefmetazole.

CPZ showed superior antibacterial activity against gram-negative bacteria including *Neisseria gonorrhoeae*, β -lactamase induced bacteria and *Pseudomonas aeruginosa* than cefazolin and cefmetazole.

CPZ showed a dose-response bactericidal activity against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*, and showed an almost similar activity against *Pseudomonas aeruginosa* as carbenicillin.

CPZ had an excellent therapeutic effect against mice experimentally infected with susceptible and resistant bacteria to cefazolin, i.e., CPZ's activity against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* was superior to cefazolin and cefmetazole, and also superior to carbenicillin against *Pseudomonas aeruginosa*, which means that the effectiveness of CPZ was confirmed *in vivo* as well as *in vitro*.

CPZ had a therapeutic effect against experimental infections with *Proteus morganii* and *Serratia marcescens* similar to cefmetazole and superior to cefazolin, but against *Proteus vulgaris* inferior to cefmetazole.