

## 大腸菌および肺炎桿菌に対する, Cefazolin, Cefoxitin, Cefmetazole の殺菌作用の解析

坂本 博・小川正俊・辻 明良・五島瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室

(昭和55年9月22日受付)

Cefazolin, cefmetazole および cefoxitin の殺菌効果を *E. coli* および *K. pneumoniae* を試験菌株として検討した。3薬剤のこれらの試験菌に対する *in vitro* 抗菌力は cefmetazole > cefazolin > cefoxitin の順に強い。*E. coli* および *K. pneumoniae* の臨床分離株を試験菌とし、一定濃度の薬剤 (5  $\mu\text{g/ml}$  または 50  $\mu\text{g/ml}$ ) をこれらの試験菌株に 37°C, 3 時間接触させたときの生菌数を測定した。Cefazolin と cefmetazole の殺菌効果には大差はなかったが, cefoxitin はやや弱かった。

ヒトに各薬剤をそれぞれ 1g i. v. 投与時の血清中濃度に simulate した *in vitro* kinetic model における, 殺菌効果を比較した。cefazolin の血清中濃度は cefmetazole, cefoxitin より高く, かつ持続的であるため kinetic model における殺菌効果, 再増殖抑制効果は cefazolin がもっとも優れていた。

このことから, 3剤に感性の菌株に対する *in vivo* の抗菌力は cefazolin の殺菌効果がもっとも強いと判断された。

### 緒 言

各種の細菌感染症に対し,  $\beta$ -lactam 系抗生物質, とくに cephalothin, cefazolin をはじめとする cephalosporin 系抗菌剤が広範囲に使用され, さらに新しい誘導体の開発研究が世界各国で精力的に行われている。新しく臨床での使用がはじまっている cephamycin 誘導体は cephalosporin とは由来を異にする *Streptomyces* の産生する物質から分離, 誘導された抗菌剤である。その構造に cephalosporin と同じく 7ACA (7-aminocephalosporanic acid) を含んでいるが, 7位の  $-\text{OCH}_3$  基の存在により,  $\beta$ -lactamase にきわめて安定で cephalosporin 耐性の菌株にも抗菌力を示す。しかし,  $\beta$ -lactamase に安定でも緑膿菌などに対しては透過性の面から抗菌力を発揮することができないことは, 既存の cephalosporin 剤と同様である。一方, 一部の細菌を除き *E. coli* および *K. pneumoniae* など病巣分離の病原菌は, 従来の cephalosporin 類に感性を示す株が多い。

Cephalosporin 耐性の菌株に対する抗菌力はすでに報告したが, 今回, 感性の菌に対する cephalosporin と cephamycin の抗菌力を比較するため, cephalosporin 剤の cefazolin, cephamycin の cefmetazole, cefoxitin の3薬剤について, 殺菌効果を検討した。また *in vivo* 抗菌力は薬剤の体内動態に大きく左右されるため, 血中濃度の条件を加えて殺菌効果を比較した。

### 実験材料および実験方法

1. 使用菌株  
臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae* をそれぞれ 200 株使用した。
2. 使用薬剤  
次の薬剤を使用した。  
Cefazolin (CEZ, 藤沢薬品)  
Cefmetazole (CMZ, 三共)  
Cefoxitin (CFX, Merck Sharp and Dohme Res. Labs.)
3. 感受性測定法  
日本化学療法学会標準法にしたがって行なった。すなわち, trypticase soy broth で1夜培養し, この培養液を100倍に希釈した。希釈菌液を薬剤の倍数希釈濃度を含む heart infusion agar, HIA (Difco) 上に接種し, 37°C, 20 時間培養後, MIC を判定した。
4. 一定濃度における殺菌作用  
試験菌として, 臨床分離株からそれぞれの薬剤に対する感受性分布を反映する *E. coli* 6株, *K. pneumoniae* 5株を選定した。各菌株は HIB に接種し, 菌数が約  $10^8$  CFU/ml になったとき, 薬剤を 5  $\mu\text{g/ml}$  または 50  $\mu\text{g/ml}$  となるように加え, 37°C で振盪し, 1および3時間目にサンプリングを行ない,  $\beta$ -lactamase により残存する薬剤を分解して生菌数を測定した。

Table 1 Pharmacokinetic parameters of antibiotics, and flow rates and volumes for apparatus simulating serum levels after intravenous injection of 1g

Parameter* Drug	Co ( $\mu\text{g/ml}$ )	Ke ( $\text{hr}^{-1}$ )	$K_{12}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$K_{21}$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$\alpha$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$\beta$ ( $\text{hr}^{-1}$ )	$T_{1/2-\beta}$ (hr)	a (ml)	b (ml)	$F_1$ (ml/min)	$F_2$ (ml/min)
Cefazolin (1)	232	0.799	1.82	2.52	4.77	0.433	1.6	90.0	63.3	1.20	2.73
Cefmetazole (2)	646	3.21	6.52	2.32	11.4	0.653	1.06	32.0	90.0	1.71	3.47
Cefoxitin (3)	187	3.50	2.92	2.13	7.56	0.984	0.70	65.7	90.0	3.83	3.20

\* The abbreviations were written according to the reference.

5. Kinetic model における殺菌作用

MIC 値の異なる *E. coli*, *K. pneumoniae* のそれぞれ 3 株を用い、薬剤をヒトに 1g one shot 静注した際に得られた血清中濃度値を two compartment model によって帰帰し、各種の parameters を求めた。この parameters に対する Kinetic model を作製した。装置の始動後、経時的にサンプリングを行ない、生菌数を測定した。model における parameters, 流速および液量等の条件は Table 1 に示した。

実験結果

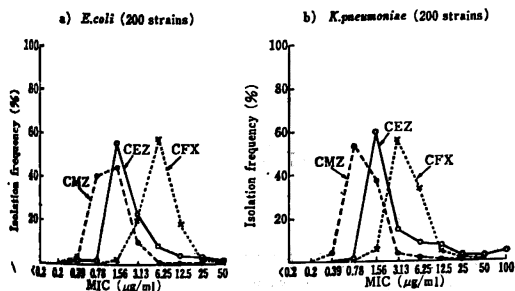
1. 感受性分布

臨床分離の *E. coli* 200 株, *K. pneumoniae* 200 株に対する CEZ, CMZ および CFX の MIC 分布を Fig. 1 に示した。

*E. coli* 200 株では、 $10^6$ cfu/ml 接種で、平均 MIC は CEZ で  $1.56 \mu\text{g/ml}$ , CMZ では  $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  となった。これに対し CFX の peak 値は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  となり、CEZ および CMZ よりも全般に *E. coli* に対する抗菌活性は弱い。 $6.25 \mu\text{g/ml}$  またはそれ以下の濃度で発育を阻止される株は 200 株のうち CEZ で 91.4%, CMZ で 98.4%, CFX で 79.4% であった。

*K. pneumoniae* 200 株では  $10^6$  cfu/ml で、MIC 分布の peak 値は CEZ は  $1.56 \mu\text{g/ml}$ , CMZ, CFX はそれぞれ  $0.78 \mu\text{g/ml}$ ,  $3.13 \mu\text{g/ml}$  であった。*K. pneumoniae* のこれら 3 剤に対する薬剤感受性は  $\text{CMZ} > \text{CEZ} > \text{CFX}$  の順となった。

Fig.1 Sensitivity distribution of clinical isolates



2. 一定濃度における殺菌作用

CEZ, CMZ および CFX の濃度を  $5 \mu\text{g/ml}$  または  $50 \mu\text{g/ml}$  に固定し、*E. coli* 6 株, および *K. pneumoniae* 5 株を  $37^\circ\text{C}$ , 3 時間 incubate し、各薬剤の殺菌作用を比較した。個々の菌株に対する殺菌曲線を Fig. 2 および 3 に、全株の殺菌曲線の平均値を Fig. 4 に示した。

*E. coli* に対して、各薬剤の  $5 \mu\text{g/ml}$  の添加では、いずれも 3 時間まで殺菌的に作用した。接触初期には各薬剤間で菌数の変化傾向に相違がみられたが、3 時間目における生菌数では CEZ と CMZ に大差はなかった。 $50 \mu\text{g/ml}$  の添加では、3 薬剤とも 1 時間で急激な菌数の減

Fig.2 Bactericidal activity of cefazolin, cefmetazole and cefoxitin against six strains of *E. coli* at fixed concentrations of antibiotics

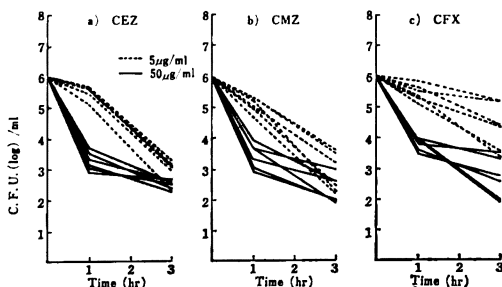


Fig.3 Bactericidal activity of cefazolin, cefmetazole and cefoxitin against six strains of *K. pneumoniae* at fixed concentrations of antibiotics

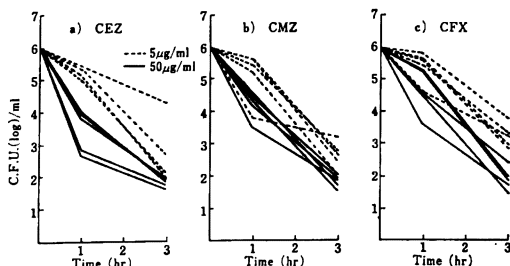
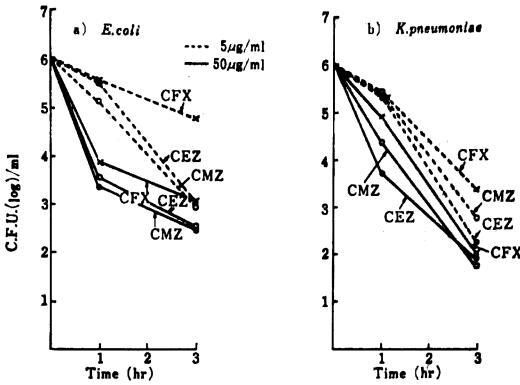


Fig. 4 Mean viable cell counts with six strains of *E. coli* and *K. pneumoniae*



少が認められ、その後3時間まで菌数は減少した。

*K. pneumoniae* では、5 µg/ml の添加で、*E. coli* と異なり、3薬剤ともに強く殺菌された。3時間後における生菌数はCEZが低く、ついでCMZ、CFXとなった。50 µg/ml の添加では、1時間までの菌数の減少は、CEZ、CMZはCFXより優れたが、3時間で比較する

と、殺菌力に差は認められなかった。

3. Kinetic model における殺菌作用

Table 1 にヒト 1g one shot i.v. 投与時の血清中濃度の実測値から two compartment open model に帰帰して得られた parameters および kinetic model 作製のための各分画の液量、流速を示した。

上記の各薬剤の血清中濃度に simulate した *in vitro* kinetic model をそれぞれ作製した。この条件下で、薬剤濃度は各薬剤の血清中濃度に対応して変化する。MIC が異なる *E. coli* 3株 (No. 84, No. 134, No. 162) および *K. pneumoniae* 3株 (No. 130, No. 194, No. 235) に対する3薬剤の殺菌効果を比較した。このときの生菌数の経時変化を Fig. 5 および Fig. 6 に示した。

CEZ および CMZ は *E. coli* および *K. pneumoniae* に対して CFX よりも全般に強い殺菌作用を示した。CEZ の model 中での菌増殖に対する抑制効果は最もすぐれ、*E. coli* No. 84, No. 162, *K. pneumoniae* No. 130, No. 194 は8時間の観察時間内に全く再増殖を認めなかった。しかし、CMZ では CEZ が増殖抑制的に作用した *E. coli* No. 162 および *K. pneumoniae* No. 130 が再

Fig. 5 Comparison of bactericidal activity of cefazolin, cefmetazole and cefoxitin against three strains of *E. coli* determined by kinetic model

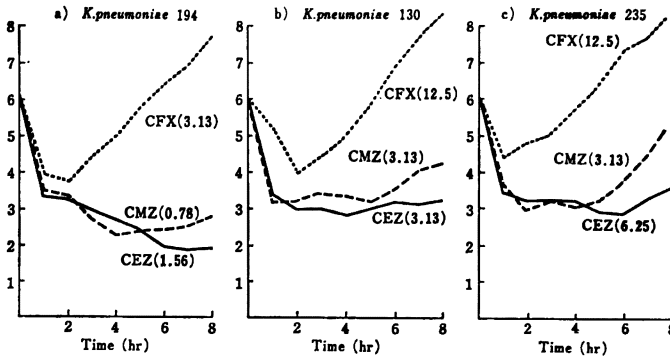


Fig. 6 Comparison of bactericidal activity of cefazolin, cefmetazole and cefo against three strains of *K. pneumoniae* determined by kinetic model

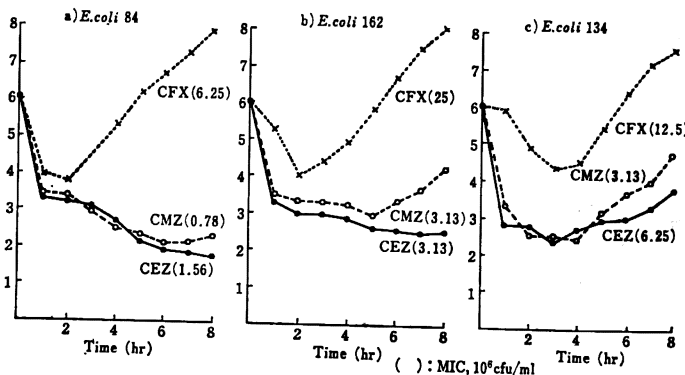


Table 2 Mean MICs of cefazolin, cefmetazole and cefoxitin against *E. coli* and *K. pneumoniae*, and sustaining periods for serum levels higher than the MICs after i. v. injection of 1g to humans

Drug	Mean MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		$T_{1/2}$ (hr)	sustaining periods (hr)	
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Cefazolin	1.56	1.56	1.60	10.0	10.0
Cefmetazole	1.56	0.78	1.06	6.4	7.5
Cefoxitin	6.25	3.13	0.70	1.7	2.4

増殖の傾向を示した。また *E. coli* No. 134 および *K. pneumoniae* No. 235 は培養の 5~6 時間以後、CEZ および CMZ とも菌の再増殖がみられたが、この傾向は CMZ のほうが顕著であった。一方、試験菌のすべてに対して CFX の殺菌作用は弱く、2~3 時間以後例外なしに再増殖が認められた。

#### 考 察

CMZ および CFX の抗菌作用を cephalosporin 剤と比較した成績はすでに多数報告されており、とくに CEZ と比較した検討成績が多い<sup>1,2)</sup>。それらの結果を要約すると、グラム陽性菌に対する CMZ, CFX などの cephamycin 系の抗菌力は CEZ, CER などより弱い、グラム陰性菌に対する抗菌活性は強いとされている。*in vitro* の MIC 値を比べるとグラム陰性菌の多くの株に対し CMZ がもっとも強い。しかし、MIC は薬剤と菌の短時間の接触による殺菌効果の表現ではなく、また MIC も体内動態<sup>3,4)</sup>との関連によって *in vivo* 効果推測の資料となり得ることも周知のことである。

本報告は検出頻度、感染頻度の最も高い *E. coli* および *K. pneumoniae* を対象として、CEZ, CMZ および CFX の殺菌作用の解析を試みたものである。

*E. coli* 200 株および *K. pneumoniae* 200 株のこれらの 3 薬剤に対する感受性測定成績では抗菌活性の強さは CMZ > CEZ > CFX の順となる。

これらの薬剤の殺菌効果を routine に用いられている一定薬剤濃度における生菌数の変化の測定と、各薬剤の血清中濃度を two compartment open model を応用して再現した kinetic model を用いて、この系における生菌数の測定<sup>5)</sup>との両方法を用いて評価した。とくに後者では、薬剤固有の薬動学的性状が被検薬剤の殺菌力に加味されたものである。

Table 2 に明らかなとおり、1g i. v. 投与後、各薬剤の血清中濃度が *E. coli* および *K. pneumoniae* の MIC を越えて維持される時間は CEZ で 10 時間、CMZ で

6~7 時間、CFX では約 2 時間と CEZ > CMZ > CFX の順で持続時間が長い。この結果は kinetic model による CEZ の優れた殺菌効果の特徴を良く反映すると思われる。この方法では CFX の殺菌効果は弱かったが、これはその血清中濃度が比較的低いという事実によるものであろう。

Kinetic model によって得られた 3 薬剤の殺菌作用の判定結果は、一定濃度 (5  $\mu\text{g/ml}$  または 50  $\mu\text{g/ml}$ ) の薬剤の存在時の殺菌効果の判定結果とは一致しなかったが、これは 3 薬剤の血清中濃度が、それぞれ異なり、このような薬動学的特徴が kinetic model による成績に加味されたためと考える。

#### 文 献

- 1) 五島達智子, 小川正俊, 金子康子, 辻 明良, 桑原章吾: セファマイシン系広域抗菌薬 Cefoxitin とセファロsporin系抗菌薬の基礎的評価。Chemotherapy 26 (S-1): 26~40, 1978
- 2) 五島達智子, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 桑原章吾: Cephamycin 系の新物質 CS-1170 の細菌学的評価。Cephalosporin 剤および Cefoxitin との抗菌作用の比較。Chemotherapy 26(S-5): 1~32, 1978
- 3) LEVISON, M. E.; S. P. LEVISON, K. RIES & D. KATE: Pharmacology of cefazolin in patients with normal and abnormal renal function. J. Infect. Diseases 128(S): 354~357, 1973
- 4) GOODWIN, C. S.; A. E. TILL & C. M. MARTIN: Effects of rate of infusion and probenecid on serum levels, renal excretion and tolerance of intravenous doses of cefoxitin in humans: Comparison with cephalothin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 6: 338~346, 1974
- 5) 村川武雄, 広瀬俊治, 西田 実: 生体内濃度に simulate した *In Vitro* Model における抗生物質の殺菌作用 (2) Two compartment 理論による新しい Gradient 濃度変化 Model について。Chemotherapy 28: 26~30, 1980

BACTERICIDAL ACTIVITY OF CEFAZOLIN, CEFOXITIN  
AND CEFMETAZOLE AGAINST *ESCHERICHIA*  
*COLI* AND *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

HIROSHI SAKAMOTO, MASATOSHI OGAWA, AKIYOSHI TSUJI and SACHIKO GOTO  
Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

Bactericidal activity of cefazolin, cefoxitin and cefmetazole against clinical isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae* was investigated:

The mean geometric MICs of cefmetazole against 200 strains each of the test organism were lowest, followed in descending order by those of cefazolin and cefoxitin. The killing activity at the fixed concentrations of 5 and 50  $\mu\text{g/ml}$  of cefazolin and cefmetazole was almost the same, but was stronger than that of cefoxitin.

In the kinetic model under the conditions simulating serum levels of the two drugs in humans after i. v. injection (1g), cefazolin was strongest in bactericidal activity of the three drugs. The results indicate that the highest and most prolonged serum concentrations of cefazolin reflected the strong bactericidal activity and the longest inhibition period of the bacterial regrowth.