

大腸菌，緑膿菌の実験的混合感染における各種 cephem 系抗菌薬の感染防禦効果

吉田 勇・小川正俊・宮崎修一

金子康子・五島瑛智子

東邦大学医学部微生物学教室

(昭和 56 年 10 月 26 日受付)

大腸菌，緑膿菌マウス実験的混合感染における cephalosporin 系 (Cefazolin, Cefotaxime, Cefoperazone, Cefsulodin), cephamycin 系 (Cefmetazole), oxacephem 系 (Latamoxef) 薬剤の感染防禦効果を調べ，次のような結果を得た。

1) 同一菌量での単独感染の場合と比べ，混合感染における ED_{50} は大きく治療効果は低下した。

大腸菌 MLD 以上の菌量における単独感染では， ED_{50} の小さい順から Cefotaxime, Latamoxef, Cefoperazone, Cefazolin, Cefmetazole, Cefsulodin であり，緑膿菌単独感染では Cefsulodin, Latamoxef, Cefoperazone であった。

混合感染時の治療効果の最も良い薬剤は，Latamoxef で，次に少量菌攻撃では Cefsulodin, Cefoperazone の ED_{50} が小さかった。

2) 薬剤投与後の死亡マウスの心血からの分離菌は，Cefsulodin 投与群では大腸菌が多く分離された。他の 5 剤では，大量投与では緑膿菌，少量投与では大腸菌と緑膿菌が分離された。

3) 正常マウス血清中濃度は高値を示す薬剤から，Cefazolin, Latamoxef, Cefmetazole, Cefotaxime, Cefoperazone, Cefsulodin の順であったが，混合感染時には Cefazolin より Latamoxef の方が高値を示した。

感染症の原因菌の主流はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌に移っている^{1,2)}。しかも，基礎疾患，慢性消耗性疾患のある場合，また薬剤投与中の菌交代現象により混合感染が起こりやすい^{3,4)}。緑膿菌の混合感染例では，適正な化学療法が行なわれないとかえって難治性となることは臨床だけでなく実験的にも認められている⁵⁾。

このような症例にどのような化学療法を行なうのが良いかを基礎的に検討する目的で以下の実験を行なった。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用菌株

教室保存の *E. coli* C-11 株，94 株，*P. aeruginosa* E-7 株を用いた。

2. 使用薬剤

使用薬剤としては下記のものを使用した。

Cefazolin(CEZ, 944 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 藤沢薬品)

Cefotiam(CTM, 820 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 武田薬品)

Cefmetazole(CMZ, 953 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 三共)

Cefoxitin(CFX, 938 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 第一製薬)

Cefotaxime(CTX, 925 $\mu\text{g}/\text{mg}$, ヘキストジャパン)

Cefoperazone(CPZ, 949 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 富山化学)

Ceftizoxime(CZX, 857 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 藤沢薬品)

Cefmenoxime(CMX, 945 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 武田薬品)

Cefsulodin(CFS, 898 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 武田薬品)

Latamoxef(LMOX, 922 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 塩野義製薬)

3. 最小発育阻止濃度測定

最小発育阻止濃度 (MIC) 測定は化学療法学会標準法に準じて測定した。なお測定用培地としては普通寒天培地 (NA, 栄研化学) を使用した。

4. 単独菌感染実験における防禦効果

ICR 系雄マウス， $19 \pm 1\text{g}$ ，1 群 6 匹を使用し，*E. coli* C-11 株 (MLD は mucin 無添加で 3×10^8 ，5% mucin 加で 1×10^3 cells/mouse)，*E. coli* 94 株 (MLD は mucin 無添加で 2×10^7 ，5% mucin 加で 3.2×10^3 cells/mouse)，あるいは *P. aeruginosa* E-7 株 (MLD は mucin 無添加で 5.0×10^8 ，5% mucin 加で 5.5×10^2 cells/mouse) をそれぞれ生理食塩水に浮遊し，マウス腹腔内に MLD (最小致死量 minimal lethal dose) 以上を接種した。感染後 1 時間目に各薬剤をそれぞれ皮

下投与した。7日後までのマウスの生死を判定し、VAN der WAERDEN method により ED_{50} 値を算出した。

5. 2菌種の混合感染実験における防禦効果

単独感染と同条件のマウスを使用し、*E. coli* C-11 株あるいは *E. coli* 94 株 MLD 以上、*P. aeruginosa* E-7 株 MLD 以下の菌量に調整し、マウス腹腔内に接種した。感染後1時間目に各薬剤をそれぞれ皮下投与し、以後7日間観察し、その生死により VAN der WAERDEN method⁷⁾ により ED_{50} 値を算出した。

また、死亡マウスからは死亡2時間以内に心血を1白金耳採取し、血中の分離菌の種類と、その中大腸菌、緑膿菌の割合をトリガルスキー改良培地 (BTB 寒天培地、栄研化学) によって判定した。

6. 正常マウスにおける血清中濃度測定

感染防禦効果と同条件のマウス、1群9匹に各薬剤それぞれ 0.5 mg/mouse, 1.0 mg/mouse を皮下投与した。投与後 5, 15, 30, 60, 120 分後にマウスを断頭採血により血液を1匹当り 0.4 ml ずつ採血、ブールし血清を分離した。

CEZ, CMZ 血清中濃度は *B. subtilis* ATCC-6633 株を検定菌とした薄層ディスク法により測定した。CTX, CPZ 血清中濃度は検定菌として、*M. luteus* ATCC-9341 株を使用し、CFS 血清中濃度は *P. aeruginosa* NCTC-10490 株を検定菌とした薄層ディスク法により測定した。LMOX 血清中濃度は、*E. coli* 7437 株を検定菌とした薄層ディスク法により薬剤濃度を測定した。

検査線は同系のマウス血清で薬剤を希釈し、上記と同様の方法で作製した。

7. 2菌種混合感染マウスにおける血清中濃度測定

正常マウス血清中濃度測定と同条件のマウスを使用し、感染実験と同条件の菌量、すなわち *E. coli* C-11 株 MLD 以上、*P. aeruginosa* E-7 株 MLD 以下を腹腔内に接種した。感染後1時間目に薬剤を皮下投与し、15, 30, 60, 120 分後に断頭により1匹当り 0.4 ml の血液を採取、9匹分をブールし、直ちに血清を分離、0.45 μ m ミリポアフィルターで除菌後、前述と同じ方法で血清中濃度を測定した。

II. 実験成績

1. 各薬剤の感染防禦効果

1) *E. coli* C-11 株、*P. aeruginosa* E-7 株の混合感染

E. coli C-11 株単独感染、*P. aeruginosa* E-7 株単独感染、および両菌混合感染における各種薬剤の感染防禦効果 (ED_{50}) とそれぞれの菌に対する MIC を示した (Table 1)。

E. coli C-11 株は CFS 以外の薬剤には高度感性で

小さな MIC 値を示した。

P. aeruginosa E-7 株は 10^6 cells/ml 接種時に、CEZ, CMZ は $>100 \mu$ g/ml の MIC であるが、CTX, CFS, LMOX は 50μ g/ml であり、CPZ は最も小さく 12.5μ g/ml の MIC 値を示した。

E. coli C-11 株単独感染時の感染防禦効果は CTX が最も良く、次が LMOX であった。CFS は感染防禦効果は示すが、 ED_{50} 値は大きな値であった。

P. aeruginosa E-7 株単独感染時の感染防禦効果は CFS が最も良く、次が LMOX であった。他の5薬剤は感染防禦効果が認められなかった。

E. coli C-11 株、*P. aeruginosa* E-7 株混合感染時の感染防禦効果は、mucin 無添加で感染させた群では LMOX のみ 6.3 mg/mouse の ED_{50} 値を示したが他剤は無効であった。

5% mucin 添加感染群では、CFS, LMOX が 1.25 mg/mouse, CPZ が 10.0 mg/mouse の ED_{50} 値を示したが他剤は無効であった。

2) *E. coli* 94 株、*P. aeruginosa* E-7 株の混合感染
E. coli C-11 株を *E. coli* 94 株にかえ、緑膿菌は前記の実験と同じく *P. aeruginosa* E-7 株を用いた混合感染では、Table 2 に示すような成績が得られた。なお、この実験では試験薬剤を9薬剤とした。

大腸菌単独感染では ED_{50} の小さい順に、CZX, CMX, CTX=LMOX, CTM, CPZ, CFX, CEZ, CFS (以上大量菌感染)、CZX=CPZ, CMX, LMOX=CTX, CTM, CEZ, CFX, CFS (以上、少量菌感染) であり、緑膿菌では CFS が最も ED_{50} が小さく、次が LMOX, CPZ であった。

しかし *E. coli* 94 株の MLD 以上、*P. aeruginosa* E-7 株の MLD 以下の菌量での混合感染では、大量菌感染の場合 LMOX, CZX, CMX=CFS, CPZ, CTX, CFX で他の2剤は無効であった。少量菌感染ではやはり LMOX が最も効果が良好で、次が CPZ=CMX, CFS, CTX, CZX であった。

2. 死亡マウスの血中検出菌の検討

E. coli C-11 株、*P. aeruginosa* E-7 株混合感染において、各薬剤投与後死亡した直後に各マウスの心血から菌を分離した。Fig. 1~6 はその成績をまとめた図である。

1) CEZ 投与群

無治療の control はほとんど 100% 大腸菌が分離されたが、投与群では緑膿菌が多く分離された。しかし、mucin 添加 CEZ 0.156 mg/mouse 投与群では分離菌の約 50% が大腸菌であった。

2) CMZ 投与群

Table 1 Protecting effects of various antibiotics against experimental single and mixed infections with *E. coli* and *P. aeruginosa* in mice

ED ₅₀ & MIC		ED ₅₀ (mg/mouse) ²⁾				MIC(μ g/ml)	
Antibiotics	Organisms	<i>E. coli</i> C-11		<i>P. aeruginosa</i> E-7		<i>E. coli</i> C-11 + <i>P. aeruginosa</i> E-7	<i>P. aeruginosa</i> E-7
	Challenge dose cells/mouse	5 $\times$ 10 ⁸ (-) ¹⁾	5 $\times$ 10 ⁸ (+) ¹⁾	1.6 $\times$ 10 ⁷ (-) ¹⁾	2.1 $\times$ 10 ⁸ (+) ¹⁾	(-) ³⁾	(+) ⁴⁾
Cefazolin		0.992 (0.857~1.157)	0.394 (0.334~0.466)	>40	>40	>40	>40
Cefmetazole		2.5	1.576 (1.248~1.997)	>40	>40	>40	>40
Cefoperazone		1.986 (1.649~2.393)	0.0781 (0.0624~0.0979)	>40	20 (16.987~23.556)	>40	10.0 (8.56~11.68)
Cefotaxime		0.394 (0.34~0.456)	0.00615 (0.00532~0.00713)	>40	>40	40	40
Cefsulodine		12.59 (10.45~15.17)	10.0 (8.135~12.297)	7.94 (6.46~9.77)	0.7881 (0.6118~1.0151)	>40	1.25
Latamoxef		0.625	0.0391 (0.0318~0.048)	20	2.5007 (1.932~3.238)	6.30 (5.23~7.59)	1.25 (0.992~1.576)

1) : Challenge dose (cells/mouse)

(+) : 5% mucin added

2) : VAN der WAERDEN method

3) : Challenge dose 5% mucin (-) *E. coli* C-11 3 $\times$ 10⁸ + *P. aeruginosa* E-7 5 $\times$ 10⁴4) : Challenge dose 5% mucin (+) *E. coli* C-11 2.7 $\times$ 10⁸ + *P. aeruginosa* E-7 2 $\times$ 10MLD(cells/mouse) : *E. coli* C-11 *P. aeruginosa* E-73 $\times$ 10⁸(-)1 $\times$ 10⁸(+)5 $\times$ 10⁸(-)5.5 $\times$ 10⁸(+)

5) : Inoculum size

Table 2 Protecting effects of various antibiotics against experimental single and mixed infections with *E. coli* and *P. aeruginosa* in mice

ED ₅₀ & MIC		ED ₅₀ (mg/mouse) ²⁾			MIC(μg/ml)		
Organisms		<i>E. coli</i> 94	<i>P. aeruginosa</i> E-7	<i>E. coli</i> 94+ <i>P. aeruginosa</i> E-7	<i>E. coli</i> 94	<i>P. aeruginosa</i> E-7	
Challenge dose cells/mouse		8×10 ⁷ (-) ¹⁾	1.6×10 ⁷ (-) ¹⁾	(-) ³⁾	10 ³ 5)	10 ³ 5)	10 ⁶
Antibiotics							
Cefazolin	0.788 (0.702~0.885)	1.56 (1.24~2.01)	>40	>40	>40	1.56	0.78 >100 >100
Cefotiam	0.198 (0.176~0.222)	0.787 (0.653~0.948)	>40	>40	>40	0.78≤0.19	>100 >100
Cefoxitin	0.625	3.15 (2.81~3.54)	>40	>40	25.2 (20.9~30.3)	1.56	0.78 >100 >100
Cefoperazone	0.313 (0.268~0.365)	0.00977 (0.00767~0.0124)	>40	20 (17.0~23.6)	10 (7.73~13.0)	6.25≤0.19	>100 12.5
Cefotaxime	0.156	0.0195 (0.0162~0.0235)	>40	>40	15.9 (12.3~20.6)	0.39≤0.19	>100 50
Ceftizoxime	0.039	0.00977 (0.00767~0.0124)	>40	40	3.97 (3.10~5.08)	0.39≤0.19	>100 100
Cefmenoxime	0.124 (0.110~0.139)	0.0123 (0.00995~0.0152)	>40	>40	5.0 (1.07~6.15)	0.39 >0.19	>100 50
Cefsulodin	1.25 (1.07~1.46)	2.5 (2.01~3.12)	7.94 (6.46~9.77)	0.788 (0.612~1.015)	5.0 (1.02~6.23)	50 25	>100 50
Latamoxef	0.156	0.0195 (0.0151~0.0253)	20	2.5 (1.93~3.21)	1.98 (1.61~2.41)	<0.19≤0.19	>100 50

1) : Challenge dose (cells/mouse)

(+) : 5% mucin added

2) : VAN der WAERDEN method

3) : Challenge dose 5% mucin (-) *E. coli* 94 2.1×10⁴+*P. aeruginosa* E-7 5×10⁴

4) : Challenge dose 5% mucin (+) *E. coli* 94 2.0×10⁴+*P. aeruginosa* E-7 2.4×10⁴

MLD(cells/mouse) : *E. coli* 94 *P. aeruginosa* E-7

2×10⁷(-)

3.2×10⁶(+)

5) : Inoculum size

Fig. 1 Relation between various doses of cefazolin and detection rate of organisms in heart blood of dying mice with *E. coli* and *P. aeruginosa* infection

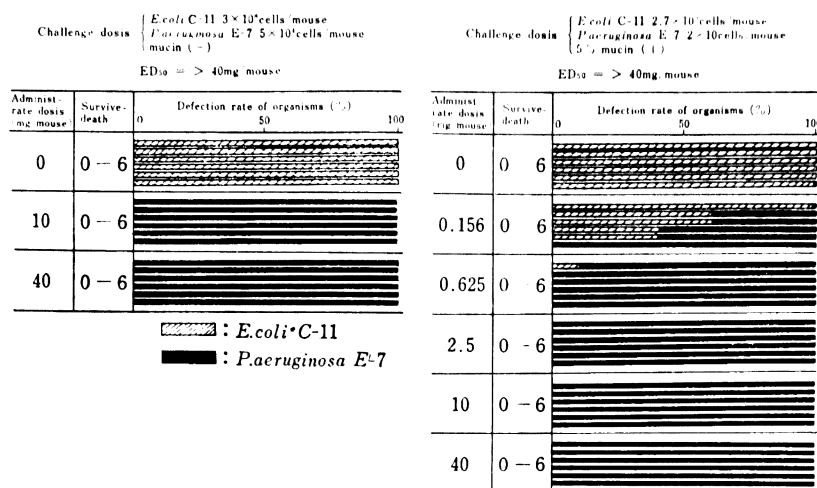
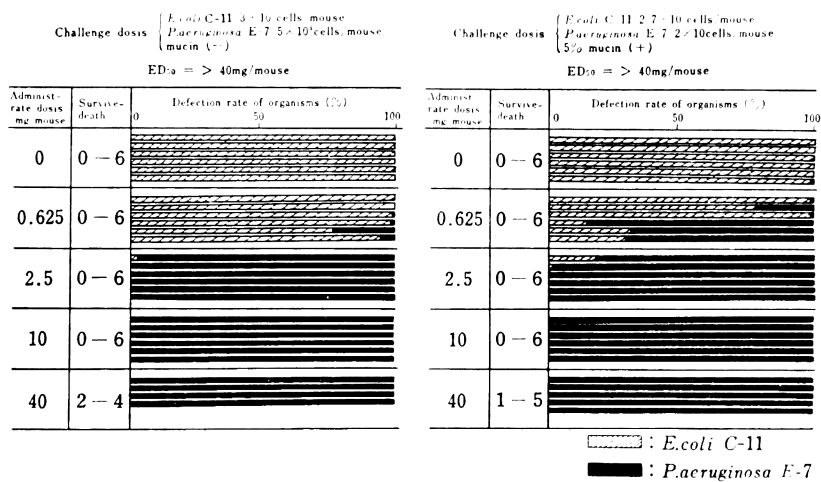


Fig. 2 Relation between various doses of cefmetazole and detection rate of organisms in heart blood of dying mice with *E. coli* and *P. aeruginosa* infection



CMZ 投与においては、mucin 無添加の大量菌、5% mucin 加での少量菌攻撃群ともに、CMZ 0.625 mg/mouse 投与において大腸菌が多く分離された。投与量が多くなると検出されるのはほとんど緑膿菌であった。

3) CTX 投与群

大量菌攻撃時、CTX 0.156 mg/mouse 投与群では少量の大腸菌が分離されたが、その他ではほとんど緑膿菌のみが分離された。

4) CPZ 投与群

大量菌、少量菌感染群ともにほとんどのマウスから緑

膿菌のみが分離された。

5) CFS 投与群

大量菌感染の場合、大量投与ではマウス血中から緑膿菌が、少量投与では大腸菌が多く分離された。少量菌感染では緑膿菌は大部分が消失し、大腸菌が多く分離された。

6) LMOX 投与群

死亡したマウスはすべて 100% 緑膿菌のみであり、大腸菌は分離されなかった。

3. 正常マウスおよび混合感染マウスにおける血清中

Fig.3 Relation between various dosis of cefotaxime and detection rate of organisms in heart blood of dying mice with *E.coli* and *P.aeruginosa* infection

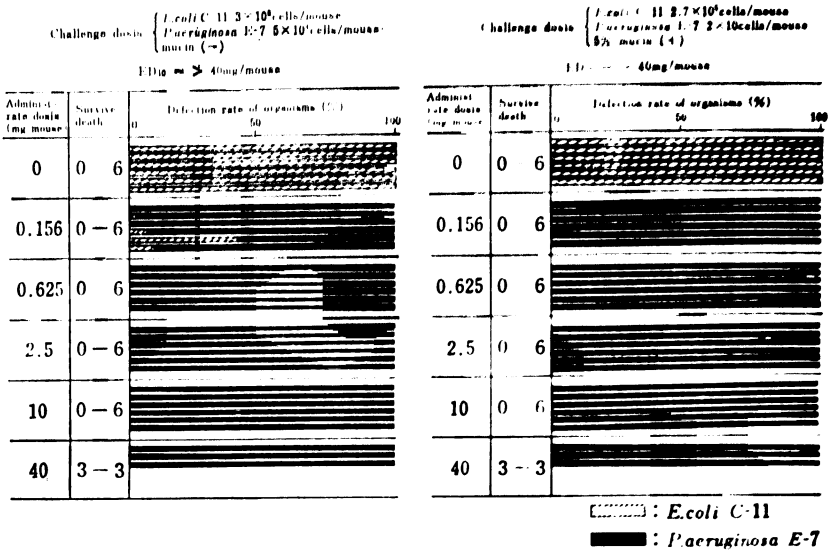
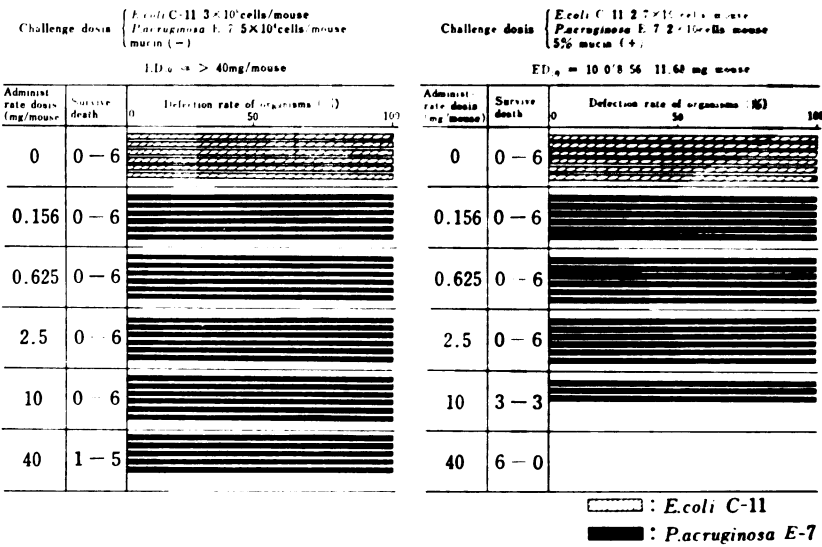


Fig.4 Relation between various dosis of cefoperazone and detection rate of organisms in heart blood of dying mice with *E.coli* and *P.aeruginosa* infection



濃度

感染防禦効果にかかわる因子として薬剤の血清中濃度を測定した。

Fig. 7 は正常マウスにおける各薬剤 0.5 mg/mouse, 1.0 mg/mouse 投与後の血清中濃度の変化を示してある。各薬剤とも最高血清中濃度は投与後 15 分であり、その後すみやかに下降した。血清中濃度の高いものから CEZ, LMOX, CMZ, CTX, CPZ, CFS の順であった。

Fig. 8, 9 は混合感染マウスにおける LMOX, CEZ の血清中濃度で、前項の実験により CEZ, LMOX は正常マウスにおける血清中濃度が高いことが認められたのでこの 2 剤について感染時の血清中濃度を調べた。混合感染時のマウス血清中濃度は各 5 mg/mouse 投与で測定した。大量菌攻撃群、少量菌攻撃群とも投与後 15, 30, 60, 120 分における血清中濃度値は正常マウスより高濃度が維持され、排泄の遅延がみとめられた。

Fig.5 Relation between various dosis of cefsulodin and detection rate of organisms in heart blood of dying mice with *E.coli* and *P.aeruginosa* infection

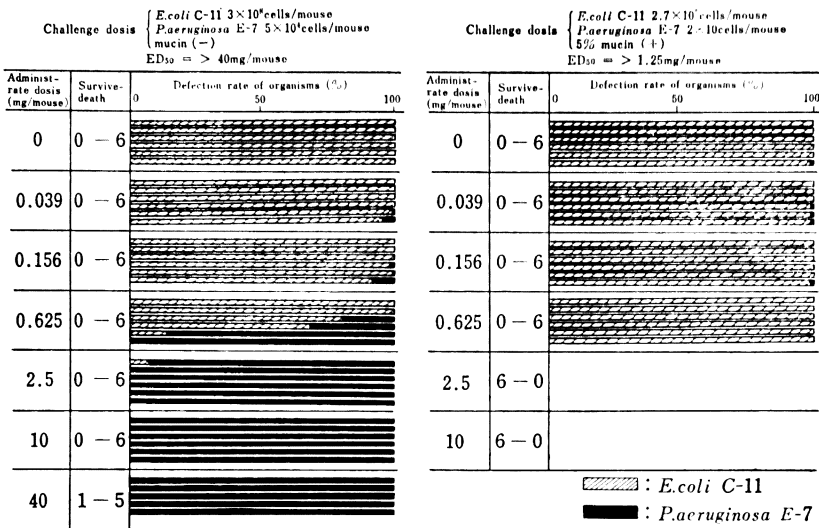
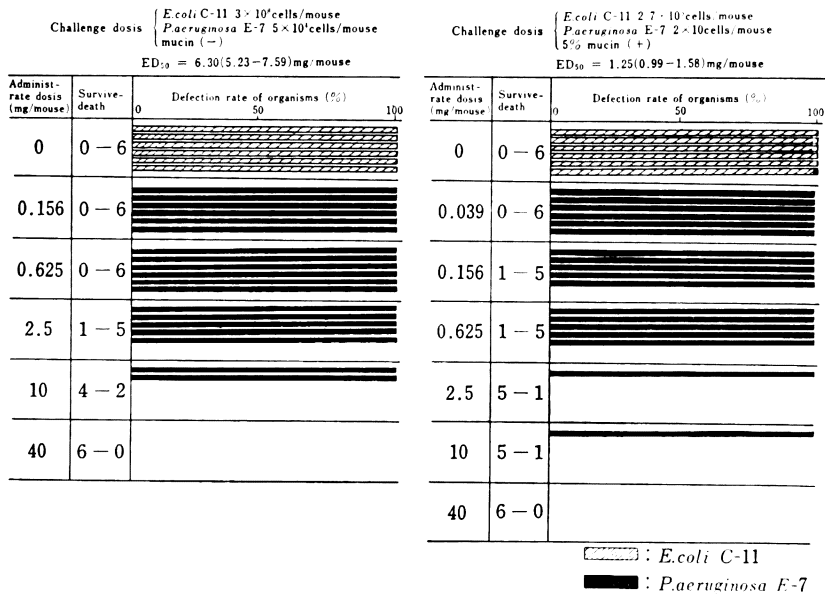


Fig.6 Relation between various dosis of latamoxef and detection rate of organisms in heart blood of dying mice with *E.coli* and *P.aeruginosa* infection



III. 考 察

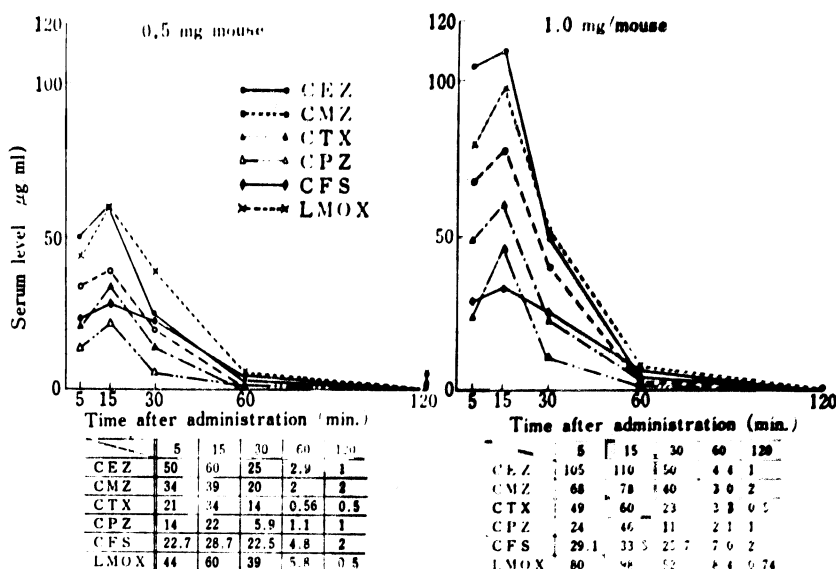
E.coli C-11 株, *P.aeruginosa* E-7 株マウス実験的混合感染における感染防禦効果は, *E.coli* C-11 株単独感染の場合と比較して, 各種薬剤とも ED₅₀ 値は大きくなるがその程度は薬剤により差がみられた。

CTX は *P.aeruginosa* E-7 株に対する MIC 値は

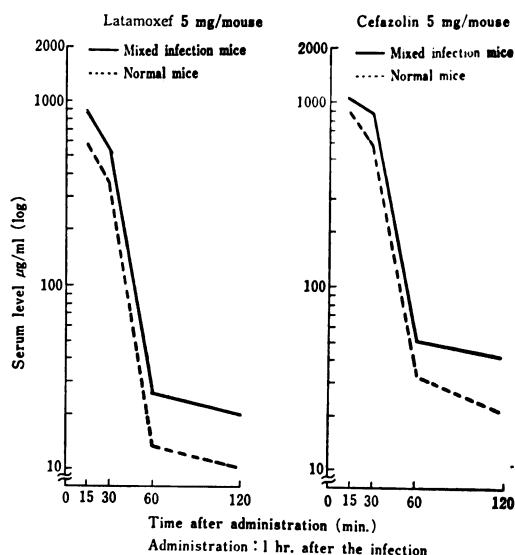
10⁶ cells/ml 接種で 50 µg/ml を示すにもかかわらず, *P.aeruginosa* E-7 株単独感染, 混合感染ともに感染防禦効果を示さなかった。これは, マウスにおける血清中濃度が他剤に比べ低いことに起因すると考えられる。

CPZ は両菌に対する *in vitro* 抗菌力は強いが, 混合感染時に大量菌感染では治療効果を示さず, 少量菌感染

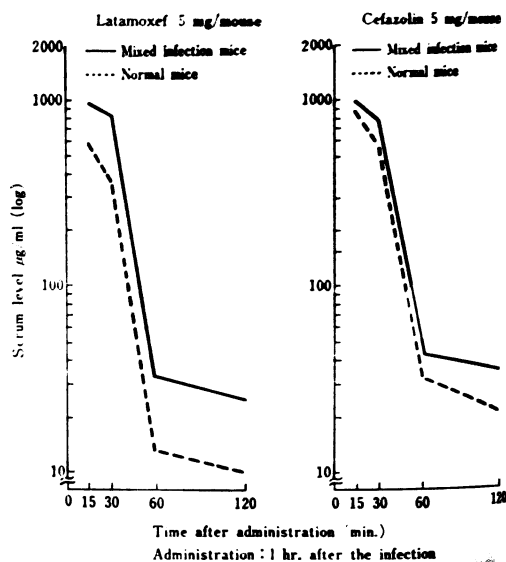
Fig. 7 Serum levels of various antibiotics in normal mice

Fig. 8 Serum levels of Latamoxef and cefazolin in experimental mice mixed infection with *E. coli* C-11 and *P. aeruginosa* E-7

Mucin (+)

Fig. 9 Serum levels of Latamoxef and cefazolin in experimental mice mixed infection with *E. coli* C-11 and *P. aeruginosa* E-7

Mucin (-)



時にのみ感染防禦効果を示した。この薬剤が単独感染でも治療効果が challenge dose により大きく影響される特徴が混合感染でも現われており、マウス血清中濃度が低いことも要因の一つと考えられる。

CFS は *P. aeruginosa* E-7 株単独感染においては、良い感染防禦効果を示すにもかかわらず、混合感染になると治療効果が悪くなるのは抗菌力の弱い大腸菌の影響

が大きいと考えられた。

混合感染における LMOX の感染防禦効果が良いことの理由としては、両菌に対する *in vitro* 抗菌力よりも、むしろマウスにおける血清中濃度が高く上昇することが原因と考えられる。

今回の混合感染系の緑膿菌の challenge dose は MLD の 1/50~1/100 の菌量であるにもかかわらず、CFS の

% mucin 添加) 以外の薬剤投与においては、死亡マウスからは緑膿菌が検出された。これは生体の防禦機構、特に食菌作用を受けもつ白血球が大量に腹腔内に接種された大腸菌を先に貪食してしまい、緑膿菌を貪食処理できなくなったこと、および緑膿菌に対する抗菌力がいずれの薬剤も大腸菌に対するより弱いことがその主な理由であろう。

CEZ, CMZ など少量投与での死亡マウスからの大腸菌のみが検出されたのは、緑膿菌がこれら薬剤に殺菌されているのではなく、大腸菌が多くなりすぎたため緑膿菌が増殖できないかあるいは検出できなかったためと考えられる。このことは、無投与群における同様の現象からも推測される。

富岡¹⁾によれば、混合感染は感染症の約 10% にみられることを報告しており、特に基礎疾患を有する患者においてはその対応が困難な場合も予想される。真下⁸⁾の報告では敗血症における重複菌検出 20 例の中死亡が 11 例であり、渡辺⁹⁾によると 11 例の複数菌菌血症のうち 6 例が死亡しており、いずれも難治性で死亡率が高いことが報告されている。菌種と死亡率の関係については、それぞれ条件が異なるため明確な解析はできないが、多菌種による菌血症の死亡率が最高という報告¹⁰⁻¹²⁾、あるいは緑膿菌による菌血症が最高とする報告¹³⁻¹⁵⁾、プロテウスによる菌血症が最高とするもの¹⁶⁾などがある。しかし宿主の条件も含め多菌種感染による敗血症では、緑膿菌による菌血症の死亡率が高いと考えられる。

今回、われわれの行なった大腸菌と緑膿菌混合感染における実験治療効果においても、薬剤および投与量を適切に行なわないときは、感染防禦効果はまったく認められなくなり、これらの現象は臨床的にも難治性となる可能性を示唆するものと判断された。

また、今回の実験のように緑膿菌の感染量が緑膿菌より少ない場合、臨床的には原因菌としては大腸菌のみが検出される可能性が¹⁷⁾考えられる。したがって、大腸菌感染症でも少量の緑膿菌が存在しているとき、あるいは検出されなくても緑膿菌の存在が疑われる場合には、緑膿菌を念頭においた治療を行なわなければならない場合のあることが示唆された。しかし、尿路感染などでは、緑膿菌の存在が菌血症に比べ、それほど重大な意味をもたない場合もある。

実験的混合感染において、マウスが死亡してもその原因菌は調べてみない限りどの菌種によるものかわからない。また、投与量によって血中分離菌の割合が変化していることは感染症における化学療法施行中においてもその検索は継続して行なわなければならないことを示していると考えられる。

島田¹⁸⁾によると、老人の場合には、*Bacteroides fragilis* を含む混合感染菌血症例が多く報告されており、嫌気性菌に有効な抗菌剤が少ない今日、これらの菌の共存する実験的混合感染の感染防禦効果についても今後検討していく必要があると考えている。

文 献

- 1) 富岡 一: 感染症における原因菌の変遷。慶応医学, 50(6): 496~505, 1973
- 2) 清水喜八郎: 病原菌の最近の推移・グラム陰性菌。最新医学 31(7): 1300~1305, 1976
- 3) HOCHSTEIN, H. D.; W. R. KIRKHAM & V. M. YOUNG: Recovery of more than 1 organism in septicemias. New Eng. J. Med. 273 (9): 468~474, 1964
- 4) HERMANS, P. E.; F. A. C. P. & J. A. WASHINGTON: Polymicrobial bacteremia. Ann. Int. Med. 73: 387~392, 1970
- 5) BODEY, G. P.; B. A. NIES & E. J. FREIREICH: Multiple organism septicemia in acute leukemia analysis of 54 septicemia. Arch. Intern. Med. 116: 266~272, 1965
- 6) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会, 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 7) 白須泰彦, 松岡 理: 新しい毒性試験と安全性の評価。ソフトサイエンス社
- 8) 真下啓明: 近年における細菌性心内膜炎および敗血症の推移と変貌。診断と治療 46(9): 1813~1819, 1971
- 9) 渡辺一功, 森 健, 泉 昭, 池本秀雄, 小酒井 望, 小栗豊子: 複数菌 (多菌性) 菌血症。内科 38(1): 121~125, 1976
- 10) MCCABE, W. R. & G. G. JACKSON: Gram-negative bacteremia I. Etiology and ecology. Arch. Int. Med. 110: 847~855, 1962
- 11) HODGIN, U. G. & J. P. SANFORD: Gram-negative rod bacteremia: An analysis of 100 patients. Am. J. Med. 39: 952~960, 1965
- 12) DUPONT, H. L. & W. W. SPINK: Infections due to gram-negative organisms: An analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958~1966. Medicine 48: 307~332, 1969
- 13) BRYANT, R. E.; A. F. HOOD, C. E. HOOD & M. G. KOENIG: Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. Arch. Intern. Med. 127: 120~128, 1971
- 14) 小林章男, 三橋慎一, 花岡建夫, 佐藤重明: グラム陰性桿菌菌血症: 成人 90 症例の検討。Chemotherapy 22(6): 1099~1107, 1974
- 15) LEWIS, J. & F. R. JR. FEKETY: Gram-negative bacteremia. Johns Hopkins Med. J. 124 (Feb.): 106~111, 1968
- 16) WEIL, M. H.; H. SHUBIN & M. BIDDLE: Shock caused by gram-negative microorganisms:

- Analysis of 169 cases. Ann. Int. Med. 60 (3) : 384~400, 1964
- 17) 川崎賢二, 関口金雄, 小川正俊, 辻 明良, 五島 瑳智子, 中山孝一: 緑膿菌による菌交代に関する実験的解析—検出法からみた緑膿菌による菌交代の可能性—。感染症学雑誌 54(2) : 51~56, 1980
- 18) 島田 馨, 稻松孝思: 老人の菌血症—東京都養育院付属病院での2年間の成績を中心にして—。Geriatric Medicine 12(1010) : 1368~1372, 1974

PROTECTING EFFECTS OF VARIOUS CEPHALOSPORINS AGAINST EXPERIMENTAL MICE MIXED INFECTION WITH *E. COLI* AND *P. AERUGINOSA*

ISAMU YOSHIDA, MASATOSHI OGAWA, SHUICHI MIYAZAKI,
YASUKO KANEKO and SACHIKO GOTO

Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

Protecting effects of cephalosporins (cefazolin, cefotaxime, cefoperazone and cefsulodin), cephamycin (cefmetazole) and oxacephem (latamoxef) against experimental mice mixed infection with *E. coli* and *P. aeruginosa* were investigated and the results were taken as follows:

1) ED₅₀ values of all antibiotics to the mixed infection were larger than to the single infection with the equal dose. Protecting effects of all antibiotics fell.

To the single infection with *E. coli* in a dose above MLD, small ED₅₀ followed cefotaxime, latamoxef, cefoperazone, cefazolin, cefmetazole and cefsulodin in order and with *P. aeruginosa*, followed cefsulodin, latamoxef and cefoperazone.

To the mixed infection, latamoxef was the most effective among the test antibiotics and the efficacy of cefsulodin and cefoperazone followed that of latamoxef in that order in small dose.

2) From the heart blood of each dead mouse after antibiotics administration, cefsulodin administered groups were cultivated *E. coli*, whereas on other antibiotics, large dose administered groups were cultivated *P. aeruginosa* and small dose administered groups were cultivated *P. aeruginosa* and *E. coli*.

3) Serum levels of normal mice were cefazolin, latamoxef, cefmetazole, cefotaxime, cefoperazone and cefsulodin in order of height. But at the mixed infectious mice latamoxef was higher serum level than cefazolin.