

## Ceftazidime (SN401) の抗菌作用について

武田 憲三・大橋 康宏・田口 邦夫・増田 順一

加藤 日出子・持田 佐枝子・奥村 和夫

新日本実業株式会社東京研究所

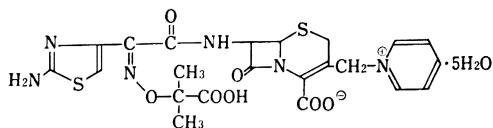
セファロスポリン系新誘導体である Ceftazidime (CAZ, SN401) の抗菌作用について, *in vitro* および *in vivo* で検討し, 以下の結果を得た。

- 1) Ceftazidime はグラム陽性菌, グラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトラムと, 強い抗菌力を示した。
- 2) 特にグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し, Cefotaxime, Cefoperazone, Latamoxef とほぼ同等の抗菌力を認め, *S. marcescens* に対してはこれらの薬剤より優れた抗菌力を示した。
- 3) *P. aeruginosa* に対する抗菌力は, 抗緑膿菌セフェム剤の Cefsulodin, Cefoperazone より優れ, アミノ配糖体に匹敵する抗菌力が認められた。
- 4) 各種細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対し, 極めて安定であった。
- 5) 作用は殺菌的であり, 培地の種類, 培地 pH, 接種菌量などによる影響はほとんどみられなかった。
- 6) マウスの実験的感染症に対する治療効果は, *in vitro* の抗菌力を反映した優れた成績を得た。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は英国 Glaxo 社により開発されたセファロスポリン C 系抗生物質で, Fig. 1 に示す化学構造を有する新誘導体である。

本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトラムを有し, 特にインドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas* を含めた GNB に対し強い抗菌作用が認められる<sup>1)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of ceftazidime



本研究は, 本剤の *in vitro*, *in vivo* における抗菌作用を検討し, 他剤との比較を行ったものである。

### I. 実験材料および方法

#### 1. 使用菌株

当研究室保存の標準菌株および昭和大学藤が丘病院で臨床材料より分離された臨床分離株を用いた。

#### 2. 使用薬剤

Ceftazidime (CAZ; 英国 Glaxo 社), Cefazolin (CEZ; 藤沢薬品工業), Cefmetazole (CMZ; 三共), Cefuroxime (CXM; 英国 Glaxo 社), Cefsulodin (CFS; 武田薬品工業), Cefoperazone (CPZ; 富山化学工業), Cefoxitin (CFX; メルク 萬有), Latamoxef (LMOX; 塩野義製

薬), Cefotaxime (CTX; ヘキストジャパン社), Gentamicin (GM; 塩野義製薬) および Cephaloridine (CER; 英国 Glaxo 社) を使用した。

#### 3. 感受性測定法 (MIC)

感受性測定は日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に準じて行い, 測定用培地には heart infusion 寒天培地 (HIA; 栄研化学) を用いた。

#### 4. 殺菌作用測定法

各種薬剤を, 最終濃度が 1/4 MIC, 1/2 MIC, MIC, 2 MIC および 4 MIC になるように heart infusion broth (HIB; 栄研化学) に添加し, 試験菌を  $10^6$  cells/ml となるように接種した。37°C で振盪培養を行い, 1/2, 1, 2, 4 および 6 時間後に生菌数を測定した。

#### 5. $\beta$ -lactamase に対する安定性

各種菌株を nutrient broth (Difco) で振盪培養し, 対数増殖期後期の細胞を集菌し洗浄後, 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) に懸濁し, 超音波 (20kHz) により細胞を破碎した。破碎された細胞を遠心分離し, 得られた上清を無菌濾過し, ゲル濾過法 (Sephadex G-100) により部分精製し, 酵素液とした。

酵素活性の測定は Microiodo 法<sup>3,4)</sup>を用い, 1 分間に 1  $\mu$ mol の基質を分解する酵素活性を 1 単位とした。また, 蛋白質は Lowry 法により測定した。

#### 6. 抗菌作用に及ぼす諸因子の影響

抗菌力 (MIC) に対する培地の種類, 培地 pH, 接種

菌量および馬血清添加による影響の有無を、HIA あるいは HIB による希釈法にて検討した。

#### 7. マウス実験的感染症に対する治療効果

ICR 系マウス (♂, 体重  $19 \pm 1$  g, 日本チャールスリバー社) を 1 群 10 匹とし、試験菌を腹腔内に感染させ、1 時間後に薬剤を皮下投与し治療効果を検討した。ED<sub>50</sub> 値は、感染後 5 日間マウスの生死を観察し、Probit 法<sup>9)</sup> により算出した。

## II. 実験成績

### 1. 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌 (GPB), グラム陰性菌 (GNB) および *Pseudomonas* 属に対する結果を Table 1~3 に示した。CAZ は各種の細菌に強い抗菌力が認められ、広い抗菌スペクトラムが得られた。GPB では *Staphylococcus* に対しては MIC 値が若干大きい ( $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ ) が、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下で発育が阻止され、CTX, CPZ には及ばなかったが LMOX より優れていた。*Pseudomonas* 属以外の GNB に対しては極めて優れた抗菌力を示し、 $0.78 \mu\text{g/ml}$  以下で使用したすべての菌株の発育を阻止し、CTX に次いだ成績であった。特に *Proteus* 属, *Serratia* に強い抗菌作用を認めた。

*Pseudomonas* 属に対しては *P. maltophilia* IID 1275 を除き MIC 値が小さく、CFS を含む他の比較セフェム薬剤より強い抗菌力を示し、アミノ配糖体抗生物質の抗菌力に匹敵していた。

### 2. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料より分離された GPB, GNB の計 13 菌株、868 株の薬剤感受性を測定し、結果を Fig. 2~14 に示した。

*S. aureus*, *S. epidermidis* に対しては  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下で 70% の株を発育阻止し、LMOX よりも優れた抗菌力を示したが、他の比較薬剤より若干 MIC 値が大きかった。

*H. influenzae* に対しては  $0.2 \mu\text{g/ml}$  以下ですべての菌株の発育を阻止し、CTX, CPZ に次いで優れていた。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対してはほぼ同様の抗菌力を示し、 $0.39 \mu\text{g/ml}$  でそれぞれ 96%, 82% の菌株を発育阻止した。比較薬剤中では CTX が最も優れ、次いで CAZ と LMOX がほぼ同様の抗菌力であった。

*Proteus* 属では、*P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対して強い抗菌力を示し、それぞれ  $0.2 \mu\text{g/ml}$  および  $0.39 \mu\text{g/ml}$  で全菌株の発育を阻止し、他剤に比べ明らかに優れていた。*P. morgani* に対しては若干広い感受性分布を示したが、CTX と同等の抗菌力であった。

*S. marcescens* に対しては比較薬剤中で最も強い抗菌力を示し、 $6.25 \mu\text{g/ml}$  で全株の発育を阻止し、一峰性の感受性分布がみられた。

*C. freundii*, *E. cloacae* および *E. aerogenes* に対しては CTX, CPZ, LMOX とほぼ同様に幅広い抗菌力を示したが、 $1.56 \mu\text{g/ml}$  で 60% 以上の菌株を発育阻止しており、強い抗菌作用を認めた。

*P. aeruginosa* に対しては CFS あるいは GM よりも低い MIC を示す株が多く、ピーク値は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  で

Table 1 Antibacterial spectra of CAZ and other antibiotics

Organism	Gram-positive bacteria (10 <sup>4</sup> CFU/ml)						
	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )						
	CAZ	CEZ	CMZ	CXM	CPZ	CTX	LMOX
<i>S. aureus</i> 209-P	3.13	0.10	0.78	0.78	0.78	1.56	6.25
<i>S. aureus</i> Smith	6.25	0.39	1.56	0.78	0.78	1.56	12.5
<i>S. aureus</i> TERASHIMA	6.25	0.78	1.56	1.56	1.56	3.13	12.5
<i>S. epidermidis</i> IID 866	3.13	0.20	0.78	0.20	0.78	0.78	12.5
* <i>S. pyogenes</i> IID 697	0.20	0.20	0.78	0.025	0.10	0.025	3.13
* <i>S. pneumoniae</i> IID 552 (type I)	0.39	0.10	0.39	0.05	0.10	0.025	3.13
* <i>S. pneumoniae</i> IID 553 (type II)	0.39	0.10	0.78	0.05	0.10	0.025	3.13
* <i>S. pneumoniae</i> IID 554 (type III)	0.39	0.10	0.78	0.05	0.10	0.025	3.13
* <i>S. faecalis</i> IID 682	>100	100	50	>100	6.25	50	>100
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.20	0.20	0.05	0.05	0.05	0.025	0.20
* <i>C. diphtheriae</i> IID 526	12.5	0.39	1.56	0.78	3.13	1.56	12.5
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3.13	0.20	0.78	0.78	0.39	0.39	6.25
** <i>M. phlei</i> IID 587	50	200	1.56	25	100	12.5	12.5
** <i>M. tuberculosis</i> IID 591	25	6.25	6.25	3.13	25	1.56	100

\*: Blood agar (10% horse blood)

\*\* : Dubos medium

Table 2 Antibacterial spectra of CAZ and other antibiotics

Organism	Gram-negative bacteria (10 <sup>8</sup> CFU/ml)						
	MIC (μg/ml)						
	CAZ	CEZ	CMZ	CXM	CPZ	CTX	LMOX
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0.20	1.56	0.78	3.13	0.20	0.10	0.20
<i>E. coli</i> NIH	0.20	1.56	0.78	0.39	0.025	0.025	0.10
<i>E. coli</i> 0-55	0.20	1.56	0.78	3.13	0.10	0.10	0.10
<i>E. coli</i> K-12	0.20	1.56	0.78	3.13	0.10	0.10	0.20
<i>K. pneumoniae</i> IID 875	0.20	1.56	1.56	3.13	0.20	0.10	0.20
<i>S. paratyphi</i> A IID 605	0.20	3.13	0.39	3.13	0.39	0.05	0.10
<i>S. schottmuelleri</i> IID 607	0.10	1.56	0.39	0.39	0.10	0.025	0.10
<i>S. typhi</i> IID 611	0.10	1.56	0.39	0.78	0.10	0.025	0.05
<i>S. dysenteriae</i> IID 630	0.20	3.13	0.78	0.78	0.025	0.05	0.20
<i>S. flexneri</i> IID 642	0.10	1.56	0.78	0.78	0.05	0.025	0.39
<i>S. sonnei</i> IID 969(EW-33)	0.05	0.78	0.39	1.56	0.05	0.025	0.05
<i>P. mirabilis</i> IID 994	0.025	3.13	1.56	0.78	0.20	0.012	0.20
<i>P. mirabilis</i> GN-79	0.10	50	12.5	3.13	50	0.10	0.39
<i>P. vulgaris</i> IID 874	0.05	>100	1.56	100	0.39	0.05	0.20
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.05	12.5	3.13	0.78	≤0.006	0.006	0.39
<i>P. morgani</i> IID 602	0.012	100	3.13	0.78	0.05	0.012	0.20
<i>S. marcescens</i> IID 619	0.05	>100	3.13	25	0.39	0.10	0.10
<i>C. freundii</i> IID 976	0.20	3.13	12.5	3.13	0.20	0.20	0.10
<i>E. cloacae</i> IID 977	0.39	>100	>100	12.5	0.10	0.39	0.20
<i>E. aerogenes</i> IID 5206	0.78	>100	>100	6.25	0.39	0.78	0.39
<i>H. alvei</i> IID 978	0.20	25	1.56	3.13	0.10	0.10	0.10
* <i>N. gonorrhoeae</i> IID 828	0.05	1.56	0.78	0.05	≤0.025	≤0.025	0.05
** <i>H. influenzae</i> type b	0.10	25	3.13	0.39	0.20	0.025	0.05
*** <i>B. pertussis</i> IID 510	0.10	12.5	1.56	3.13	0.39	0.78	0.05

\* : Thayer-Martin agar

\*\* : Fildes enrichment agar

\*\*\* : Bordet-Gengou agar (10% blood)

Table 3 Antibacterial spectra of CAZ and other antibiotics

Organism	Gram-negative bacteria (10 <sup>8</sup> CFU/ml)									
	MIC (μg/ml)									
	CAZ	CFS	CPZ	GM	TOB	CTX	LMOX	CMZ	CXM	CEZ
<i>P. aeruginosa</i> IID 1033(P-3)	0.78	0.78	3.13	1.56	0.78	12.5	6.25	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IID 1035(P-5)	3.13	3.13	6.25	1.56	0.78	50	25	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IID 1040(P-10)	3.13	6.25	6.25	1.56	0.78	50	25	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IID 1051(P-14)	12.5	3.13	12.5	1.56	1.56	100	50	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IID 1873	0.78	0.39	0.39	1.56	0.78	0.39	3.13	>100	25	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	1.56	1.56	6.25	1.56	0.78	25	25	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> NC-5	0.39	0.39	3.13	3.13	1.56	12.5	6.25	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> P-32	0.73	3.13	6.25	1.56	0.78	12.5	25	>100	>100	>100
<i>P. cepacia</i> IID 1340	6.25	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. fluorescens</i> IID 5115	3.13	50	6.25	0.78	0.78	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. maltophilia</i> IID 1275	>100	>100	100	6.25	12.5	>100	50	>100	>100	>100
<i>P. putida</i> IID 5121	6.25	>100	25	3.13	0.78	50	100	>100	>100	>100



Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *P.morganii* 24 strains

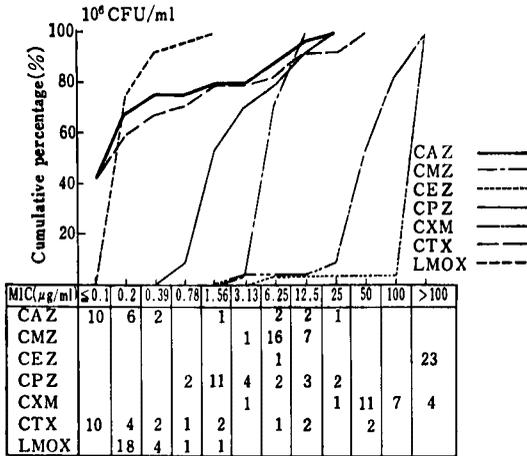


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P.vulgaris* 14 strains

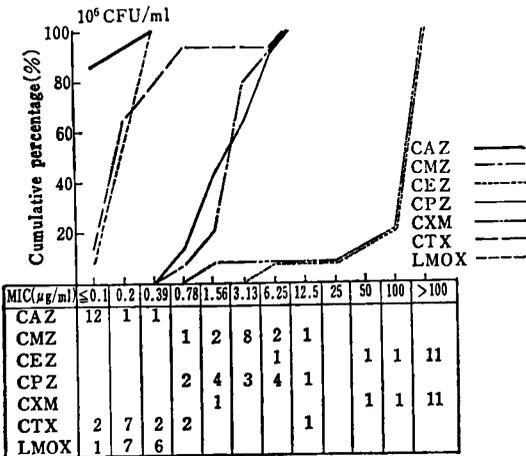


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *S.marcescens* 101 stains

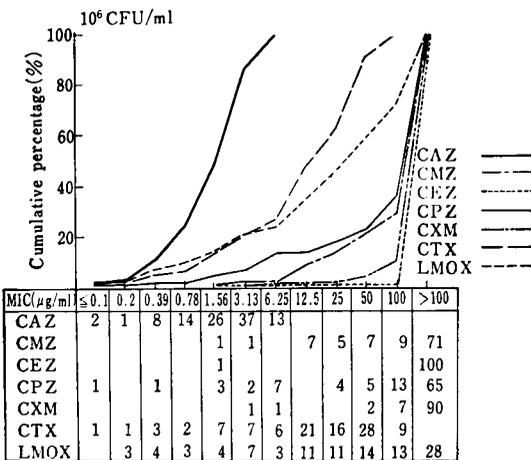


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *C.freundii* 39 strains

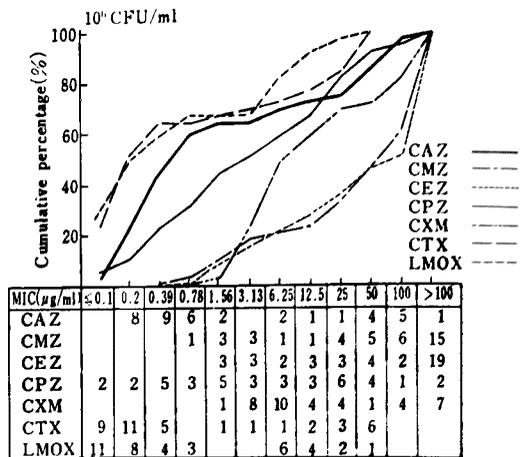


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *E.cloacae* 38 strains

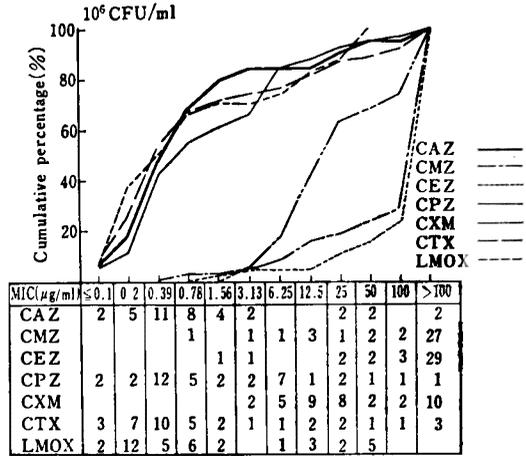


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *E.aerogenes* 26 strains

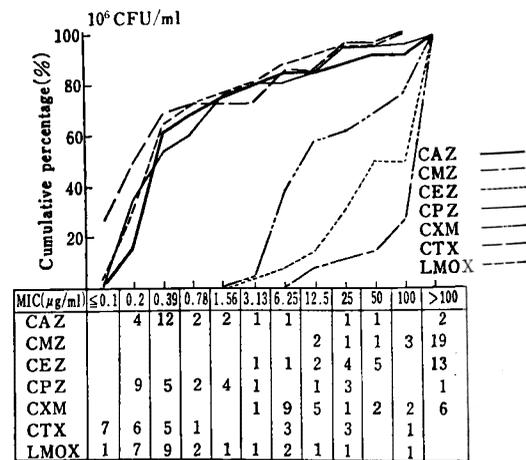


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 102 strains

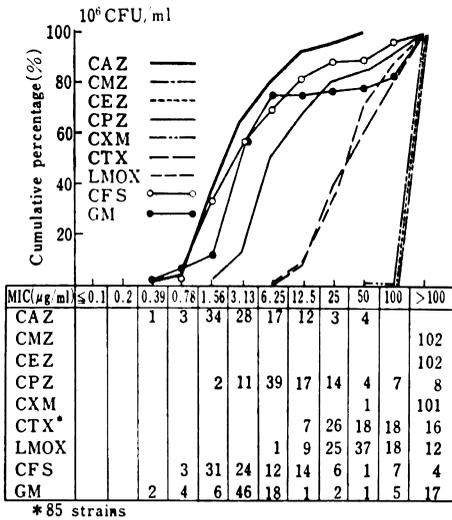


Table 4 Influence of basal media on MIC of CAZ

Organism	MIC (µg/ml)				
	TSA	NA	MHA	HIA	BHIA
<i>S. aureus</i> 209-P	3.13	3.13	1.56	3.13	6.25
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0.10	0.10	0.05	0.20	0.39
<i>K. pneumoniae</i> IID 875	0.20	0.10	0.10	0.20	0.20
<i>P. mirabilis</i> GN-79	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
<i>P. vulgaris</i> IID 874	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
<i>S. marcescens</i> IID 619	0.025	0.05	0.025	0.05	0.05
<i>C. freundii</i> IID 976	0.20	0.20	0.10	0.20	0.20
<i>E. cloacae</i> IID 977	0.20	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>P. aeruginosa</i> IID 1033	0.39	0.78	0.39	0.78	0.78
<i>P. aeruginosa</i> IID 1873	0.39	0.78	0.39	0.78	0.78
<i>P. aeruginosa</i> NC-5	0.39	0.78	0.20	0.39	0.39

Table 5 Influence of medium pH on MIC of CAZ

Organism	MIC (µg/ml)				
	5	6	7	8	9
<i>S. aureus</i> 209-P	1.56	3.13	6.25	6.25	6.25
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0.39	0.39	0.20	0.10	0.20
<i>K. pneumoniae</i> IID 875	1.56	0.39	0.20	0.20	0.39
<i>P. mirabilis</i> GN-79	0.78	0.05	0.10	0.20	0.20
<i>P. vulgaris</i> IID 874	0.39	0.10	0.05	0.05	0.10
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.10	0.05	0.05	0.05	0.05
<i>S. marcescens</i> IID 619	1.56	0.10	0.05	0.05	0.05
<i>C. freundii</i> IID 976	0.78	0.39	0.20	0.20	0.20
<i>E. cloacae</i> IID 977	25	1.56	0.39	0.20	0.39
<i>P. aeruginosa</i> IID 1033	1.56	0.78	0.78	0.20	0.39
<i>P. aeruginosa</i> IID 1873	0.10	0.78	0.78	0.39	0.78
<i>P. aeruginosa</i> NC-5	0.20	0.78	0.39	0.20	0.39

あった。また、100µg/ml以上の耐性菌はみられず、従来のセフェム系薬剤では期待できなかった強い抗緑膿菌作用が認められ、CAZの特性を顕著に示していた。

3. 抗菌作用に及ぼす諸因子の影響

抗菌作用に対する諸因子（培地の種類、培地のpH、接種菌量および馬血清添加）の影響を検討し、成績をTable 4~7に示した。

CAZの抗菌作用は接種菌量において菌種により若干差がみられ、*E. cloacae*、*P. aeruginosa*のみが影響を受け、10<sup>8</sup>cells/mlでMIC値が上昇した。しかし、培地の種類、培地のpHおよび馬血清添加では全菌種でほとんど影響を受けなかった。

4. β-lactamaseに対する安定性

各種細菌の産生する菌種特異的なpenicillinaseおよびcephalosporinaseを用いて、β-lactamaseに対する安定性を検討し、結果をTable 8に示した。

CAZはいずれのtypeのβ-lactamaseに対しても安

Table 6 Influence of inoculum size on MIC of CAZ

Organism	MIC (µg/ml)				
	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>9</sup>	10 <sup>10</sup>
<i>S. aureus</i> 209-P	12.5	6.25	3.13	3.13	3.13
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0.39	0.39	0.20	0.10	0.10
<i>K. pneumoniae</i> IID 875	0.78	0.20	0.20	0.20	0.20
<i>P. mirabilis</i> GN-79	0.39	0.10	0.10	0.10	0.10
<i>P. vulgaris</i> IID 874	0.10	0.05	0.05	0.05	0.05
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.05	0.05	0.05	0.05	0.025
<i>S. marcescens</i> IID 619	0.10	0.10	0.05	0.05	0.05
<i>C. freundii</i> IID 976	0.39	0.20	0.20	0.20	0.20
<i>E. cloacae</i> IID 977	12.5	0.78	0.39	0.20	0.10
<i>P. aeruginosa</i> IID 1033	6.25	0.78	0.78	0.39	0.20
<i>P. aeruginosa</i> IID 1873	3.13	0.78	0.78	0.78	0.39
<i>P. aeruginosa</i> NC-5	3.13	0.78	0.39	0.39	0.39

Table 7 Influence of horse serum on MIC of CAZ

Organism	MIC (µg/ml)			
	0%	10%	25%	50%
<i>S. aureus</i> 209-P	3.13	3.13	3.13	3.13
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0.20	0.10	0.10	0.10
<i>K. pneumoniae</i> IID 875	0.20	0.20	0.20	0.20
<i>P. mirabilis</i> GN-79	0.10	0.10	0.10	0.10
<i>P. vulgaris</i> IID 874	0.05	0.05	0.05	0.05
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.05	0.05	0.05	0.05
<i>S. marcescens</i> IID 619	0.05	0.05	0.05	0.05
<i>C. freundii</i> IID 976	0.20	0.20	0.20	0.20
<i>E. cloacae</i> IID 977	0.39	0.39	0.39	0.20
<i>P. aeruginosa</i> IID 1033	0.78	0.39	0.39	0.39
<i>P. aeruginosa</i> IID 1873	0.78	0.78	0.39	0.39
<i>P. aeruginosa</i> NC-5	0.39	0.39	0.20	0.20

Table 8 Hydrolysis of penicillins and cephalosporins by  $\beta$ -lactamase

Source of enzyme	Specific activity u/mg prot.	Relative rate of hydrolysis									
		CAZ	CER	CEZ	CMZ	CFX	CTX	CPZ	LMOX	PCG	CBPC
<i>E. coli</i> ML1410 RGN14	2220	<0.01	13.3	4.38	0.04	<0.01	0.02	12.3	<0.01	100	10.5
<i>E. coli</i> ML1410 RGN823	2860	<0.01	10.7	3.27	0.04	<0.01	0.02	11.1	<0.01	100	10.3
<i>E. coli</i> ML1410 RGN238	33.7	<0.05	23.0	13.4	5.14	<0.05	13.7	9.58	<0.05	100	84.0
<i>P. mirabilis</i> GN79	93.2	<0.01	1.35	0.24	0.01	<0.01	0.01	2.44	<0.01	100	77.5
<i>K. pneumoniae</i> GN69	102	0.01	17.7	2.70	0.03	<0.01	0.04	16.0	<0.01	100	11.1
<i>C. freundii</i> GN346	278	0.01	100	131	0.02	0.24	0.03	2.81	<0.01	15.5	0.02
<i>P. morgani</i> GN125	24.3	0.72	100	77.8	0.17	0.05	0.26	2.05	<0.05	106	0.10
<i>P. inconstans</i> GN627	53.9	0.21	100	153	0.70	<0.02	1.97	2.17	<0.02	5.70	0.21
<i>P. rettgeri</i> GN624	23.5	0.16	100	183	0.66	<0.05	0.55	4.30	<0.05	15.1	0.17
<i>P. vulgaris</i> GN76	37.2	0.15	100	352	87.9	<0.02	27.4	12.9	<0.02	24.4	2.26
<i>P. aeruginosa</i> P-32	1.34	<1.00	100	146	1.37	<1.00	1.73	7.13	<1.00	115	<1.00
<i>E. cloacae</i> F-5	282	0.07	100	89.0	0.14	0.57	0.28	4.48	<0.01	50.0	0.03
<i>E. cloacae</i> L-8	67.2	0.96	100	64.4	1.80	0.04	3.79	3.01	<0.02	11.6	0.65
<i>E. cloacae</i> IID977	13.3	<0.05	100	96.2	0.07	0.27	0.13	2.71	<0.05	48.7	<0.05
<i>S. marcescens</i> IID619	146	0.05	100	324	0.60	0.02	1.14	17.7	<0.02	14.5	0.03

定であったが、*P. morgani*, *E. cloacae* の一部の菌株が産生する cephalosporinase に加水分解される傾向を示した。しかし、その程度は低かった。比較薬剤中では LMOX がほとんど水解を受けず、CFX も *C. freundii*, *E. cloacae* の酵素を除いて安定であった。

##### 5. 殺菌作用

CAZ の殺菌効果について、*S. aureus* 209P, *E. coli* NIH JC-2 および *P. aeruginosa* IID 1873 を用いて CEZ, CMZ および CFS と比較検討し、結果を Fig. 15 ~17 に示した。

*S. aureus* 209P においては、MIC 以上で薬剤添加後 6 時間まで生菌数の減少がみられ、CEZ, CMZ と同程度の殺菌効果が認められた。

*E. coli* NIH JC-2 では 1/2 MIC 濃度でも生菌数の減少が認められ、CEZ, CMZ より優れた殺菌効果を示した。

*P. aeruginosa* IID 1873 では前記 2 菌種に比べ殺菌作用は弱かったが、1/2 MIC 濃度でも菌の増殖は抑えられ、生菌数の減少が認められた。また、CFS もほぼ同様の傾向を示した。

##### 6. マウス実験的感染症に対する治療効果

感染マウスに対する治療効果を ED<sub>50</sub> (mg/kg) で表わし、Table 9 に示した。

*S. aureus* 112 感染マウスに対しては CMZ よりやや劣ったが、MIC の差ほどの違いはみられなかった。*E. coli* 1864E, *K. pneumoniae* 370, *P. mirabilis* 327,

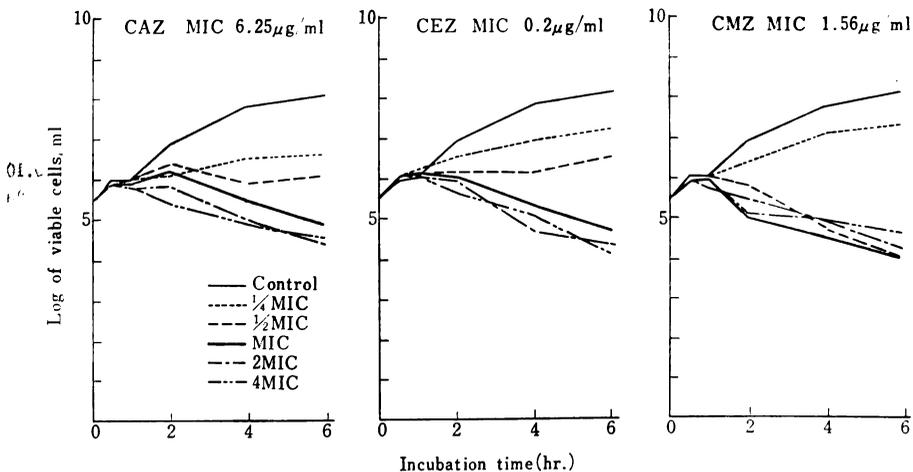
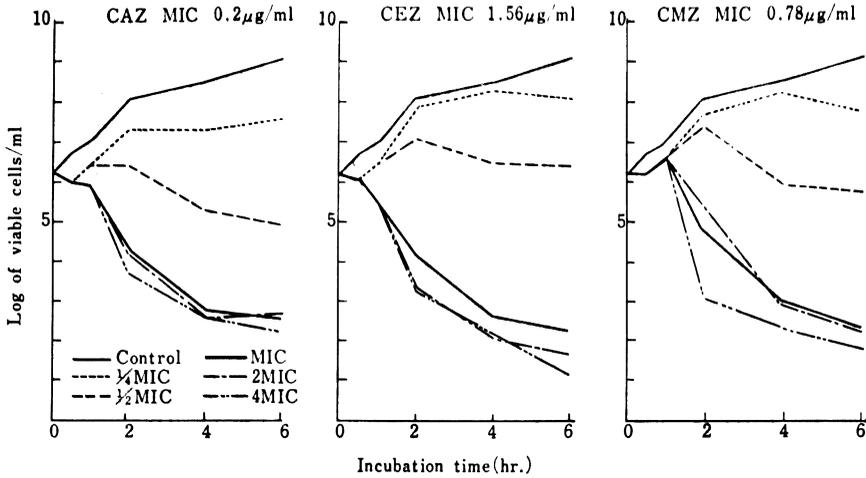
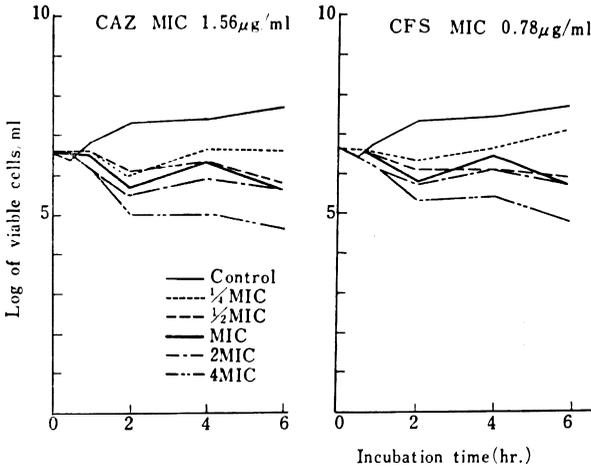
Fig. 15 Bactericidal activity of CAZ, CEZ and CMZ against *S. aureus* 209 P

Fig. 16 Bactericidal activity of CAZ, CEZ and CMZ against *E. coli* NIM JC-2Fig. 17 Bactericidal activity of CAZ and CFS against *P. aeruginosa* IID 1873

*P. vulgaris* 423 および *P. morganii* 552 の各感染マウスでは CEZ, CMZ に比べ ED<sub>50</sub> 値が極めて小さく, 明らかに優れた治療効果を示した。また, *S. marcescens* の No. 160 および No. 472 の感染マウスではその差はさらに大きく, CAZ は顕著な治療効果を示した。*P. aeruginosa* の No. 4 および No. 14 の感染マウスでは, CPZ より優れた治療効果を認め, CFS とほぼ同程度, GM とほぼ同程度かわずかに劣る成績であった。

### III. 考 察

CAZ は 7-aminocephalosporanic acid の 7 位側鎖に carboxypropyloxymino 基を導入したのが特徴で, これにより β-lactamase に対する安定性が上昇し, 抗菌スペクトラムの拡大がはかられたものと考えられる。

今回, われわれが実施した試験成績からもこの特徴が顕著に示され, 幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力が

認められた。

GPB のうち, *Staphylococcus* 属に対しては他の第三世代のセフェムと同様<sup>6,7)</sup> に比較的弱い抗菌力であり, *S. faecalis* に対しては無効であったが, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対しては強い抗菌力を示した。一方, GNB では *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Enterobacter*, *Proteus* 属に対し, 他の第三世代セフェムとほぼ同等<sup>6)</sup> の強い抗菌力を示し, 特に *Serratia* に対しては 6.25 μg/ml で 101 菌株全株の発育を阻止し, 最も優れた抗菌力を有していた。*Pseudomonas* 属においては, *P. aeruginosa* に対して CAZ は CFS, CPZ などの抗緑膿菌セフェムより優れ<sup>6)</sup>, GM, TOB などのアミノ配糖体抗生物質に匹敵する抗菌力が得られた。一方, *P. maltophilia* に対しては他の第三世代セフェム同様, 抗菌力は弱かったが, *P. cepacia* 対

Table 9 Protecting effect of CAZ against experimental mice infection

Organism	Challenge dose* (CFU/mouse)	Antibiotic	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	MIC (μg/ml)	
				10 <sup>4</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>S. aureus</i> 112	5 × 10 <sup>7</sup> (6 LD <sub>50</sub> )	CAZ	7.2	6.25	12.5
		CMZ	3.24	1.56	3.13
<i>E. coli</i> 1864 E	6.3 × 10 <sup>4</sup> (7 LD <sub>50</sub> )	CAZ	0.184	0.20	0.39
		CMZ	5.6	0.78	1.56
		CEZ	3.44	1.56	3.13
<i>K. pneumoniae</i> 370	1 × 10 <sup>7</sup> (40 LD <sub>50</sub> )	CAZ	8.8	0.39	0.78
		CMZ	27.6	3.13	6.25
		CEZ	24.8	1.56	6.25
<i>P. mirabilis</i> 327	6.5 × 10 <sup>4</sup> (2000 LD <sub>50</sub> )	CAZ	36.4	≤ 0.10	≤ 0.10
		CMZ	> 800	25	100
		CEZ	> 800	6.25	> 200
<i>P. vulgaris</i> 423	3.6 × 10 <sup>4</sup> (360 LD <sub>50</sub> )	CAZ	53.0	≤ 0.10	0.20
		CMZ	330	1.56	3.13
		CEZ	> 800	> 200	> 200
<i>P. morganii</i> 525	5 × 10 <sup>4</sup> (20 LD <sub>50</sub> )	CAZ	2.64	0.20	3.13
		CMZ	72.3	6.25	50
		CEZ	337	> 200	> 200
<i>S. marcescens</i> 160	5 × 10 <sup>4</sup> (12 LD <sub>50</sub> )	CAZ	11.3	0.39	0.78
		CMZ	660	100	100
		CEZ	> 800	> 200	> 200
<i>S. marcescens</i> 472	5 × 10 <sup>4</sup> (10 LD <sub>50</sub> )	CAZ	16.5	0.39	0.39
		CMZ	69.0	25	200
		CEZ	> 800	> 200	> 200
<i>P. aeruginosa</i> 4	1 × 10 <sup>4</sup> (130 LD <sub>50</sub> )	CAZ	46.3	3.13	25
		CFS	25.6	3.13	12.5
		CPZ	194	3.13	25
		GM	14.5	3.13	6.25
<i>P. aeruginosa</i> 14	1.4 × 10 <sup>7</sup> (32 LD <sub>50</sub> )	CAZ	112	1.56	12.5
		CFS	165	6.25	25
		CPZ	182	6.25	25
		GM	> 78.5	6.25	12.5

\* : Test organisms were suspended in 4% mucin

Challenge : i.p., Treatment : s.c.

しては強い抗菌力が認められた<sup>7)</sup>。

抗菌作用は殺菌的であり、接種菌量の増加、血清添加などの影響も少なく、各種細菌の産生するβ-lactamaseに対しても極めて安定であることから、上記で述べた強い抗菌力と合わせて、*in vivo*での高い治療効果が期待される。

われわれのマウスにおける実験的感染症による治療実験では、上記 *in vitro*の抗菌作用の特性を反映し、優れた治療効果が得られた。

以上の如く CAZ は *in vitro*, *in vivo*において特に *Serratia*, *Pseudomonas* を含むグラム陰性菌に対し強力な抗菌作用を有し、グラム陽性菌に対しても良好な抗菌力を有する特徴ある広域セファロスポリン剤であると考えられ、臨床の場におけるこれらの細菌による感染

症に対しすぐれた有効性が期待されるものと思われる。

<謝辞> 稿を終るにあたり、本実験に際し臨床分離菌株を御分与いただきました昭和大学藤ヶ丘病院臨床病理科、青木良雄教授に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; P. ACRED, P. B. HARPER, D. M. RYAN, S. M. KIRBY & S. M. HARDING: GR 20263, a new broad-spectrum cephalosporin with anti-pseudomonal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 876~883, 1980
- 2) 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: 1126~1128, 1974
- 3) NOVICK, R. P.: Micro-iodometric assay for

- penicillinase. Biochem. J. 83 : 236~240, 1962
- 4) ZIMMERMAN, W.; A.ROSSELET : Function of outer membrane of *Escherichia coli* as a permeability barrier to  $\beta$ -lactam antibiotics. Antimicrob. Agent Chemother. 3 : 368~372, 1977
- 5) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON : A simple method of evaluation dose effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Therap. 96 : 99~113, 1949
- 6) KNOTHE, H., & G. A. DETTE : The *in-vitro* activity of ceftazidime against clinically important pathogens. J. Antimicro. Chemeth. 8 (Suppl. B) : 33~41, 1981
- 7) 第 30 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。SN401 (Ceftazidime), 東京, 1982

## ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFTAZIDIME

KENZO TAKEDA, YASUHIRO OHASHI, KUNIO TAGUCHI, JUN-ICHI MASUDA

HIDEKO KATO, SAEKO MOCHIDA and KAZUO OKUMURA

Tokyo Research Laboratories, Shin Nihon Jitsugyo Co., Ltd.

We studied *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of ceftazidime (CAZ, SN401) comparing with that of cefazolin, cefmetazole, cefotaxime, cefuroxime, cefoxitin, cefoperazone, latamoxef, cefsulodin and gentamicin, and obtained the following results.

1. CAZ showed broad spectrum and high antibacterial activity against Gram-positive and negative bacteria.

2. In particular, it showed high antibacterial activity against Gram-negative bacteria, which was almost equivalent to that of cefotaxime, cefoperazone and latamoxef, and higher than that of these drugs against *S. marcescens*.

3) Antibacterial activity against *P. aeruginosa* was comparable to that of aminoglycoside antibiotics, higher than that of cefsulodin and cefoperazone which are anti-pseudomonal cepheims.

4. CAZ was highly stable to  $\beta$ -lactamses produced by various Gram-negative bacteria.

5. The antibacterial activity of CAZ was bactericidal and which was little affected by kinds or pH of media, inoculum size, etc..

6. In a protection test in mice, excellent effects were obtained, reflecting the high *in vitro* antibacterial activity of CAZ.