

7 位に Carboxypropyl oxyimino 基を有する Cephalosporin 系 誘導体 Ceftazidime の細菌学的評価

五島瑳智子・遠 彦二・辻 明良・小川正俊
宮崎修一・金子康子・桑原章吾

東邦大学医学部微生物学教室

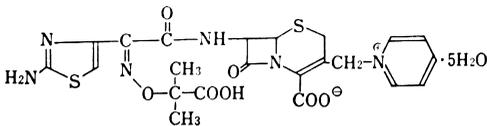
新 cephalosporin 剤 Ceftazidime (CAZ, SN401) の *in vitro*, *in vivo* での抗菌作用を検討した結果、グラム陽性菌、グラム陰性菌の各菌種に抗菌力を有し、特にグラム陰性桿菌 *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, インドール陽性 *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. morgani*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*), *E. cloacae*, *Serratia*, ブドウ糖非醗酵菌 *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Achromobacter xylosoxidans* などに対し強い抗菌力を有することが認められた。

通性嫌気性菌の産生する不活化酵素 (penicillinase, cephalosporinase) に対し安定であったが、*B. fragilis* の産生する不活化酵素に対しては不安定であった。

マウス実験感染では *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *P. aeruginosa* に対し高い感染治療効果が認められた。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は英国 Glaxo 社において開発された新注射用 cephalosporin 剤で、化学名を (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-yl)oxyimino] acetamido]-3-(pyridinium-1-ylmethyl)ceph-3-em-4-carboxylate pentahydrate と称する。7 位に aminothiazol 基を有する類縁抗生物質には Cefotaxime, Ceftizoxime, Cefmenoxime があり、いずれもグラム陰性菌に対し強い抗菌力を有することが知られている。また 3 位に pyridine 基を有する薬剤には Cephaloridine がある。化学構造式は Fig. 1 に示す。

Fig. 1 Structural formula of CAZ



本剤は広域の抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対する抗菌力が強く、既存 cephalosporin 系注射剤と比べインドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *P. aeruginosa* に強い抗菌力を示す¹⁾。

また各種 β -lactamase に対しても安定で、既存の cephalosporin に対する耐性菌に、強い抗菌力を示すことが知られている²⁾。

本報告は Ceftazidime の臨床での有用性を検討する資料として本剤の *in vitro* および *in vivo* での抗菌作用を従来の cephalosporin 剤である Cefazolin, Cefme-

tazole および類縁 cephalosporin である Cefmenoxime などの抗生物質と比較し、各菌種での不活化酵素に対する安定性と合わせて検討した成績をまとめたものである。

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・グラム陰性菌を用いた。

2. 使用薬剤

Ceftazidime (CAZ と略, 830 μ g/mg 新日本実業)
Cefmenoxime (CMX と略, 945 μ g/mg 武田薬品工業)

Cefazolin (CEZ と略, 944 μ g/mg 藤沢薬品工業)

Cefmetazole (CMZ と略, 959 μ g/mg 三共)

Cefoperazone (CPZ と略, 955 μ g/mg 富山化学工業)

Latamoxef (LMOX と略, 922 μ g/mg 塩野義製薬)

Cefsulodin (CFS と略, 904 μ g/mg 武田薬品工業)

Gentamicin (GM と略, 649 μ g/mg 塩野義製薬)

3. 感受性測定法

好気性グラム陽性菌・陰性菌の感受性測定は原則として、日本化学療法学会標準法³⁾に準じて行ない、測定培地として Mueller-Hinton 寒天培地 (Difco) を用いた。嫌気性菌に対しては、嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会での方法⁴⁾に準じて行なった。

4. 殺菌作用

E. coli C-11 および *P. aeruginosa* E-7 を用い、Mueller-Hinton ブロスに接種し、菌数がそれぞれ 10^6 あるいは 10^8 cells/ml になったとき、各被検薬剤を 1/4, 1/2, 1, 2, 4 MIC 量を添加し、 37°C で振盪培養した。添加後 1, 2, 4, 7 および 24 時間目の生菌数を測定した。

5. 各菌種由来不活化酵素に対する安定性

(1) 菌株および酵素液の調製⁵⁾

E. coli 35, *E. coli* ML 1410 RGN 238, *E. coli* ML 1410 RGN 823, *E. coli* 121, *K. pneumoniae* GN 69, *C. freundii* GN 346, *E. cloacae* No. 91, *P. mirabilis* GN 79, *P. vulgaris* GN 76, *P. vulgaris* No. 9, *P. rettgeri* GN 624, *P. inconstans* GN 627, *S. marcescens* No. 78, *P. aeruginosa* No. 47, *P. aeruginosa* No. 11, *B. fragilis* No. 19, *B. fragilis* No. 32, *B. fragilis* No. 48, *B. fragilis* No. 69, *B. fragilis* GM 7000, *B. fragilis* GM 7002 および *B. fragilis* GM 7004 の 11 菌種 22 菌株を用い、 37°C 一夜培養後集菌し、超音波破壊後の遠心上澄を酵素液として使用した。

(2) 使用薬剤

Cephaloridine (CER と略), Cephalexin (CEX と略), Ceftezole (CTZ と略), Cefadroxil (CDX と略), Cefaclor (CCL と略), Cefamandole (CMD と略), Cefoxitin (CFX と略), Cefuroxime (CXM と略), Cefotiam (CTM と略), Cefotaxime (CTX と略), Ceftizoxime (CZX と略), CEZ, CMZ, CFS, CPZ, CMX, LMOX および CAZ を用いた。

(3) 酵素活性の測定 (Bioassay 法)

各薬剤を $50\mu\text{g/ml}$ とし、 37°C で 4 時間酵素液と反応させた後、 100°C 1 分間の加熱処理をし、残存活性を吉田らの方法⁵⁾ により Bioassay で行なった。

6. マウス実験感染における治療効果

(1) 単純および複合感染マウス

マウスは ICR 系、体重 $19\pm 1\text{g}$ の雄を用い、*E. coli* HI-54, *E. coli* No. 94, *E. coli* C-11, *K. pneumoniae* 3 K 25, *K. oxytoca* No. 4, *S. marcescens* No. 2, *P. aeruginosa* PI-21, *P. aeruginosa* E-7 を感染菌とした。感染に際してはこれらの感染菌を普通ブイヨンで、 37°C 24 時間培養後、さらに普通寒天斜面で 24 時間増殖集菌のうえ、Table 4~16 に示す菌量に生理的食塩水で希釈し、腹腔内に接種した。感染 1 時間後、皮下投与にて CAZ および対照薬による治療を行なった。観察は感染後 5 日間行ない、マウスの生死により ED_{50} 値を算出した。

(2) 実験的白血球減少マウスでの実験感染

実験的白血球減少マウスは川崎らの方法⁶⁾ により作成

した。4 週齢マウス (体重 $19\pm 1\text{g}$) に cyclophosphamide 250mg/kg を腹腔内に投与し、投与後 4 日目の動物を感染実験に供した。

7. マウス血中濃度

実験感染に用いたものと同一条件のマウスを使用した。マウス 1 匹当たり、1.0 および 0.5 mg を皮下投与したのち、5, 15, 30 分、1 および 2 時間後の血清中濃度を CEZ では *B. subtilis* ATCC 6633, CAZ では *P. mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とした薄層ディスク法にて測定した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトラム

教室保存株のグラム陽性菌 (9 菌種 15 株)、グラム陰性菌 (8 菌種 21 株) およびブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌 (8 菌種 9 菌株) の感受性を CAZ, CEZ, CMZ および CMX の 4 剤について比較した成績を Table 1~3 に示した。

接種菌量 10^6 cells/ml においてグラム陽性菌に対する CAZ の抗菌力は、*S. aureus* では CEZ, CMZ, CMX に比べやや MIC が大きく $\text{MIC } 3.13\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ を示すが、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* には CMZ と同等あるいは若干強い抗菌力を示した。

グラム陰性菌では腸内細菌科の各菌種に対し CAZ は CEZ や CMZ よりはるかに強い抗菌力を示し、CMX とほぼ同等であったが、*S. marcescens* では 10^6 cells/ml 接種で $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下、 10^8 cells/ml で $0.78\mu\text{g/ml}$ と CMX に比べやや強い抗菌力を示した。

ブドウ糖非醗酵菌種に対し、CAZ は強い抗菌力を示した。多くの cephalosporin 剤、cephamycin 剤では *P. aeruginosa*, *P. cepacia* などに無効であるが、CAZ は 10^6 cells/ml 接種において *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *A. calcoaceticus*, *A. faecalis* などに対し $1.56\sim 6.25\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、今回の使用菌種における MIC 分布域は $0.78\sim 50\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離した *S. aureus* 40 株, *S. epidermidis* 30 株, *E. coli* 40 株, *Klebsiella* sp. 40 株, *P. mirabilis* 20 株, *P. rettgeri* 20 株, *P. inconstans* 20 株, *Salmonella* sp. 42 株, *S. marcescens* 20 株, *E. cloacae* 20 株, *P. aeruginosa* 50 株, *P. cepacia* 16 株, *P. maltophilia* 20 株, *A. calcoaceticus* 20 株, *Alcaligenes* sp. 20 株, *A. xylosoxidans* 13 株, *F. meningosepticum* 7 株, *B. fragilis* 27 株の感受性分布を調べ、CEZ, CMZ, CMX その他の薬剤と比較した成績を Fig. 2~21 に示した。

(1) 各菌種の感受性分布

Table 1 Antibacterial spectrum of gram-positive bacteria

10⁸ cells/ml

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	CAZ	CEZ	CMZ	CMX
<i>S. aureus</i> 209P	3.13	0.20	1.56	0.78
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	3.13	0.39	0.20	0.78
<i>S. aureus</i> NEUMAN	6.25	0.39	0.78	0.78
<i>S. aureus</i> SMITH	12.5	0.39	1.56	1.56
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	12.5	0.39	0.78	0.78
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.20	≤ 0.10	0.20	≤ 0.10
<i>S. pyogenes</i> 1353	0.78	0.39	0.10	≤ 0.10
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.78	0.20	0.20	≤ 0.10
<i>S. pneumoniae</i> Type I	0.20	≤ 0.10	0.78	≤ 0.10
<i>S. pneumoniae</i> Type II	0.39	≤ 0.10	0.78	≤ 0.10
<i>S. pneumoniae</i> Type III	0.39	≤ 0.10	0.78	≤ 0.10
<i>S. faecalis</i> 126	>100	>100	50	>100
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3.13	0.20	0.78	0.39
<i>B. anthracis</i>	>100	0.20	3.13	12.5
<i>C. diphtheriae</i> NAGASAKI	25	0.20	0.20	0.39

10⁸ cells/ml

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	CAZ	CEZ	CMZ	CMX
<i>S. aureus</i> 209P	6.25	0.39	1.56	0.78
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	12.5	0.78	0.39	1.56
<i>S. aureus</i> NEUMAN	12.5	0.39	1.56	1.56
<i>S. aureus</i> SMITH	12.5	0.39	1.56	1.56
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	12.5	0.39	1.56	1.56
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	1.56	0.39	0.78	0.20
<i>S. pyogenes</i> 1353	0.78	0.39	0.10	≤ 0.10
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	1.56	1.56	0.39	≤ 0.10
<i>S. pneumoniae</i> Type I	0.39	≤ 0.10	0.78	≤ 0.10
<i>S. pneumoniae</i> Type II	0.78	0.20	0.78	≤ 0.10
<i>S. pneumoniae</i> Type III	0.39	≤ 0.10	0.78	≤ 0.10
<i>S. faecalis</i> 126	>100	>100	50	>100
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	6.25	0.39	0.78	1.56
<i>B. anthracis</i>	>100	0.20	3.13	12.5
<i>C. diphtheriae</i> NAGASAKI	50	0.78	0.39	0.39

Table 2 Antibacterial spectrum of gram-negative bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	CAZ	CEZ	CMZ	CMX
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0.39	1.56	1.56	≤ 0.10
<i>E. coli</i> NIHJ	0.20	1.56	1.56	≤ 0.10
<i>E. coli</i> ATCC 25922	≤ 0.10	1.56	1.56	≤ 0.10
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	≤ 0.10	0.78	0.20	≤ 0.10
<i>K. oxytoca</i> 1	≤ 0.10	3.13	0.39	≤ 0.10
<i>P. mirabilis</i> 1287	≤ 0.10	1.56	0.78	≤ 0.10
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	≤ 0.10	1.56	0.78	≤ 0.10
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	≤ 0.10	25	0.78	≤ 0.10
<i>P. moragani</i> IFO 3848	≤ 0.10	>100	3.13	≤ 0.10
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	≤ 0.10	3.13	1.56	≤ 0.10
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	≤ 0.10	0.78	0.78	≤ 0.10
<i>S. typhi</i> S-60	0.39	1.56	0.78	0.20
<i>S. paratyphi</i> P.B.	≤ 0.10	3.13	0.39	≤ 0.10
<i>S. typhimurium</i> 11	≤ 0.39	0.20	0.39	0.20
<i>S. flexneri</i> 2a-2	0.20	3.13	1.56	≤ 0.10
<i>S. sonnei</i> 4	≤ 0.10	1.56	0.39	≤ 0.10
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	≤ 0.10	>100	3.13	≤ 0.10
<i>E. cloacae</i> 1	0.20	>100	>100	0.20
<i>C. freundii</i> 2	0.78	100	50	0.78
<i>A. hydrophila</i> AC-3	0.39	3.13	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>V. cholerae</i> WLL	0.20	6.25	3.13	≤ 0.10

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	CAZ	CEZ	CMZ	CMX
<i>E. coli</i> NIH JC-2	3.13	12.5	1.56	12.5
<i>E. coli</i> NIHJ	1.56	6.25	1.56	1.56
<i>E. coli</i> ATCC 25922	3.13	6.25	0.78	6.25
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	6.25	12.5	3.13	6.25
<i>K. oxytoca</i> 1	50	>100	3.13	50
<i>P. mirabilis</i> 1287	>100	>100	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	6.25	3.13	1.56	≤ 0.10
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	100	>100	12.5	50
<i>P. moragani</i> IFO 3848	6.25	>100	12.5	50
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	50	>100	12.5	12.5
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	100	>100	50	12.5
<i>S. typhi</i> S-60	3.13	6.25	3.13	6.25
<i>S. paratyphi</i> P.B.	6.25	25	12.5	12.5
<i>S. typhimurium</i> 11	12.5	25	6.25	12.5
<i>S. flexneri</i> 2a-2	12.5	12.5	1.56	6.25
<i>S. sonnei</i> 4	0.20	3.13	1.56	3.13
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	0.78	>100	12.5	3.13
<i>E. cloacae</i> 1	50	>100	>100	50
<i>C. freundii</i> 2	12.5	>100	50	12.5
<i>A. hydrophila</i> AC-3	0.39	6.25	0.78	≤ 0.10
<i>V. cholerae</i> WLL	0.20	6.25	3.13	≤ 0.10

Table 3 Antibacterial spectrum of glucose non-fermentative bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	CAZ	CEZ	CMZ	CMX
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	3.13	>100	>100	50
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	1.56	>100	>100	12.5
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	1.56	100	25	6.25
<i>P. maltophilia</i> IID 1167	50	100	25	50
<i>P. putida</i> ATCC 17464	0.78	100	100	3.13
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	6.25	100	100	12.5
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	3.13	12.5	1.56	1.56
<i>A. xylooxidans</i> TMS 73	25	>100	>100	100
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	50	100	12.5	6.25

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	CAZ	CEZ	CMZ	CMX
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	6.25	>100	>100	50
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	100	>100	>100	>100
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	3.13	>100	25	12.5
<i>P. maltophilia</i> 1167	>100	>100	>100	>100
<i>P. putida</i> ATCC 17464	3.13	>100	>100	12.5
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	>100	>100	>100	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	>100	>100	12.5	>100
<i>A. xylooxidans</i> TMS 73	>100	>100	>100	>100
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	100	>100	25	50

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* 40 strains

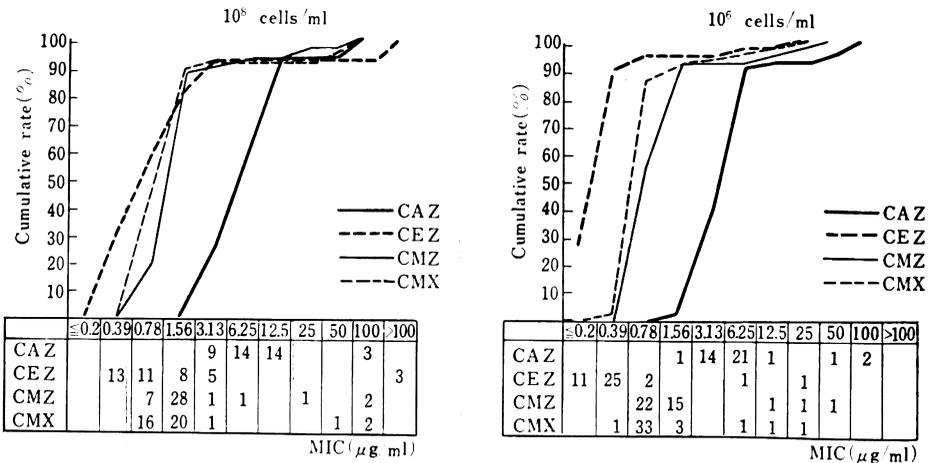


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* 90 strains

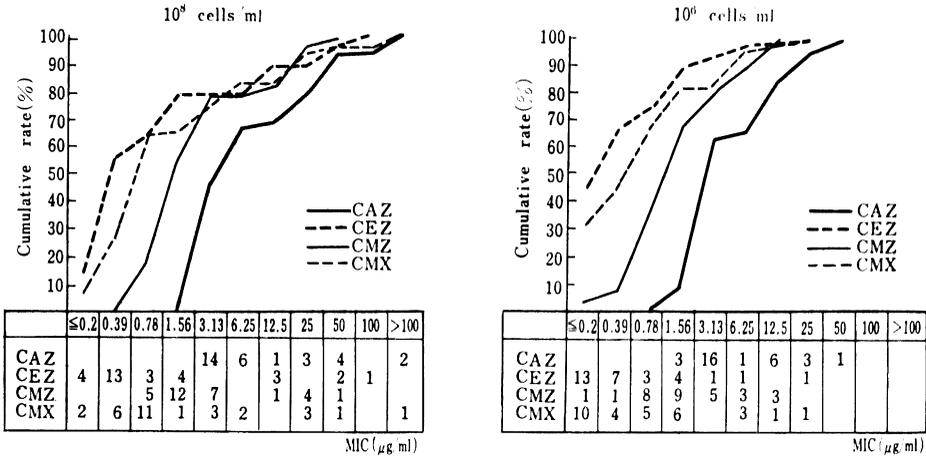


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 40 strains

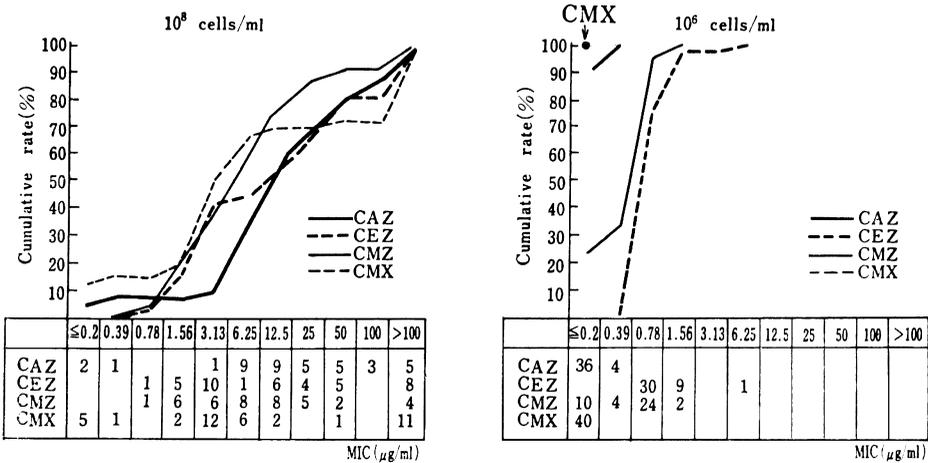


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 40 strains

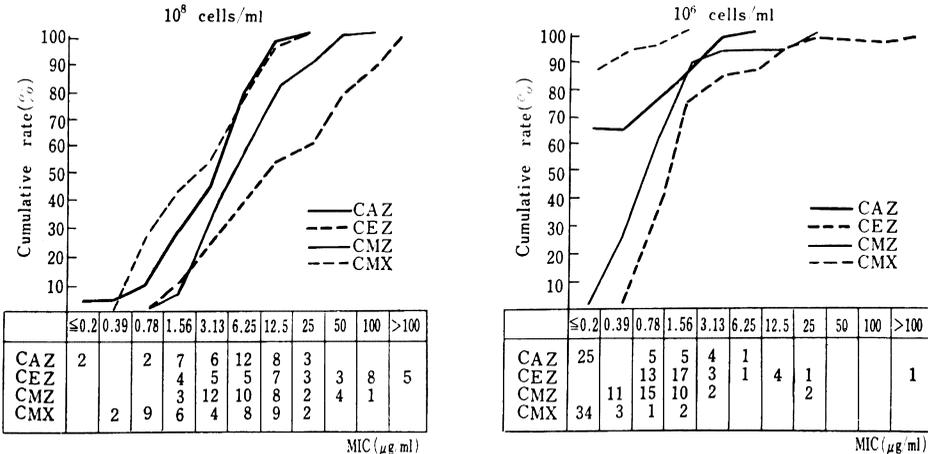


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 20 strains

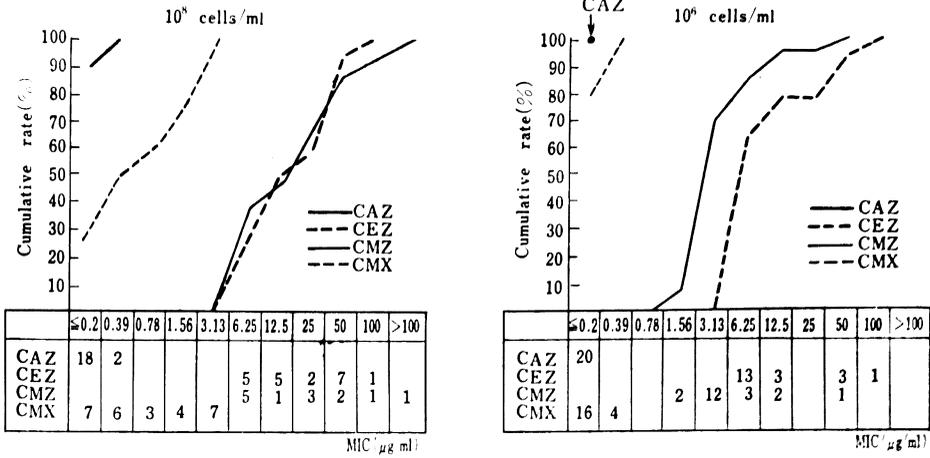


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 20 strains

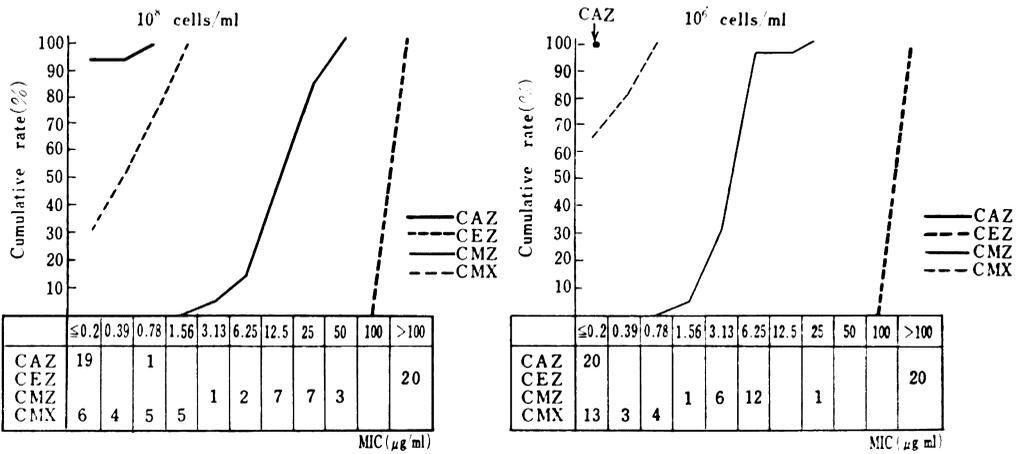


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. morganii* 20 strains

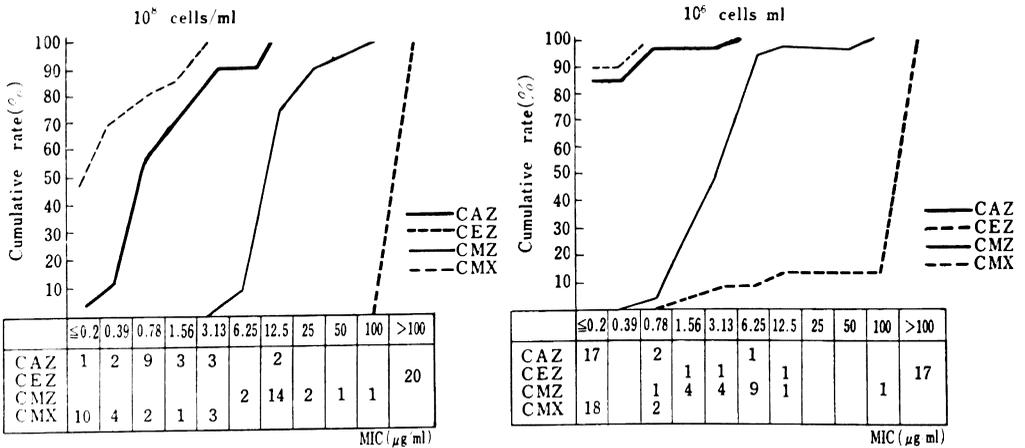


Fig.12 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 20 strains

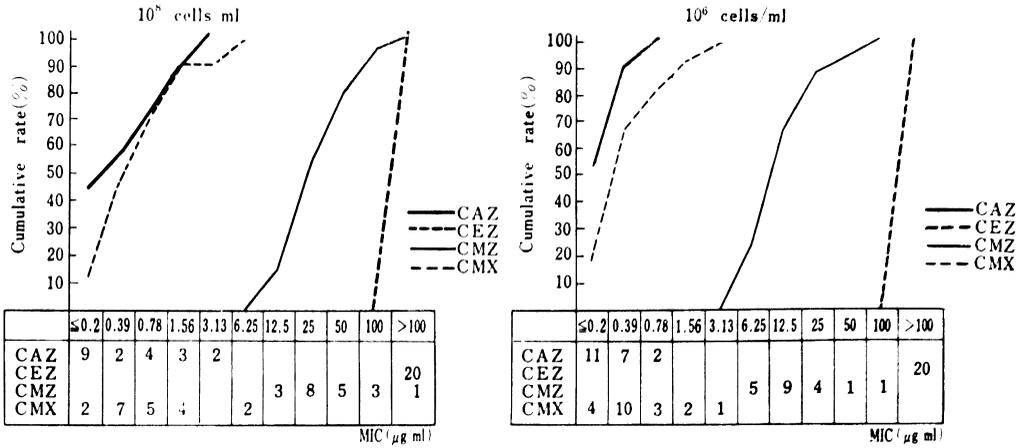


Fig.13 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 20 strains

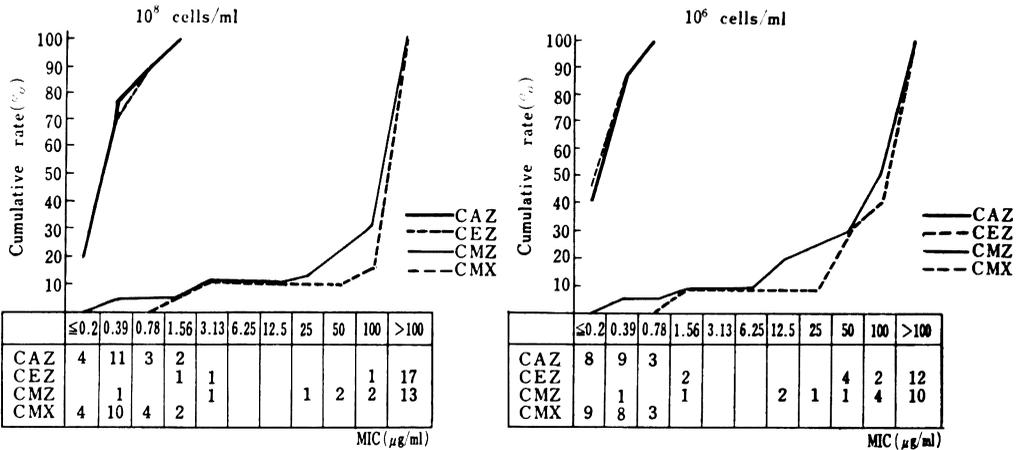


Fig.14 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 50 strains

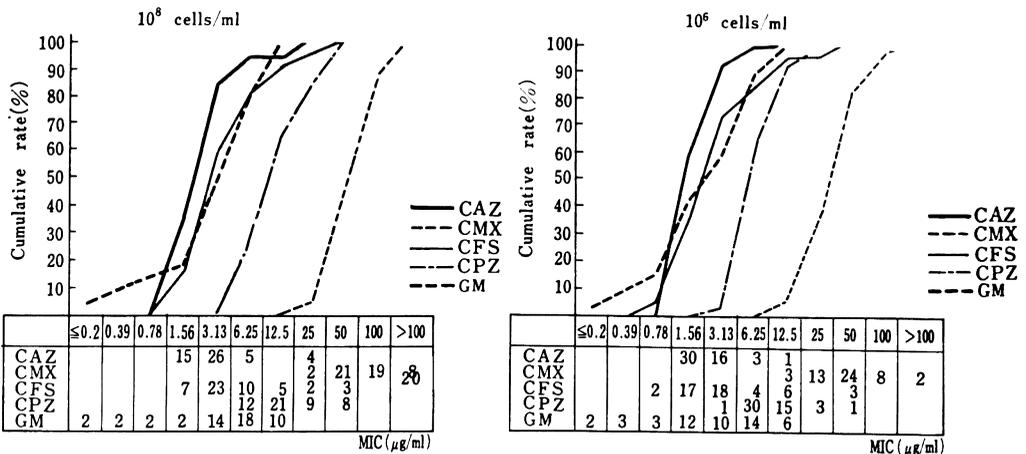


Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates *A. calcoaceticus* 20 strains

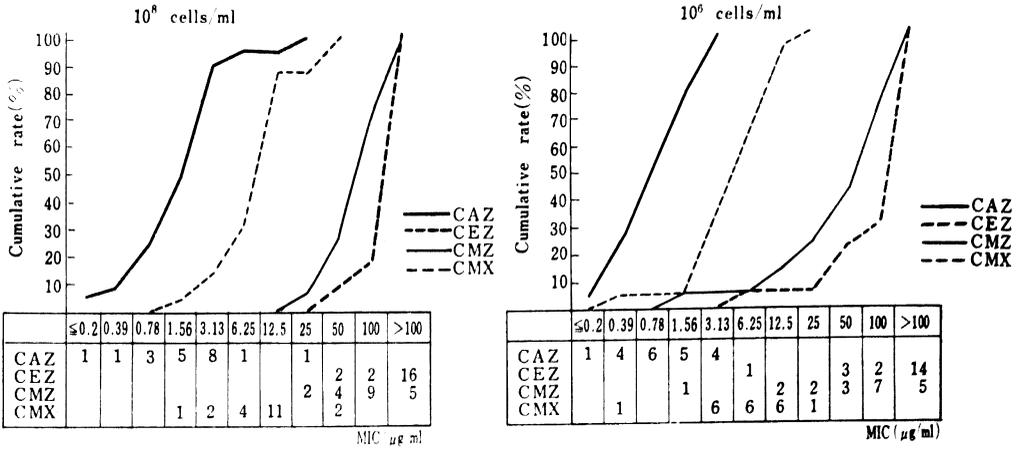


Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates *A. xylosoxidans* 13 strains

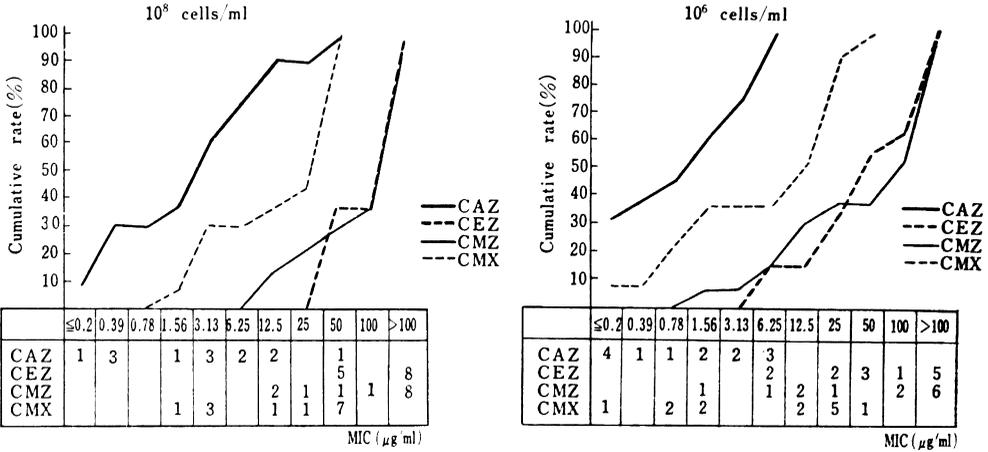


Fig. 20 Sensitivity distribution of clinical isolates *F. meningosepticum* 7 strains

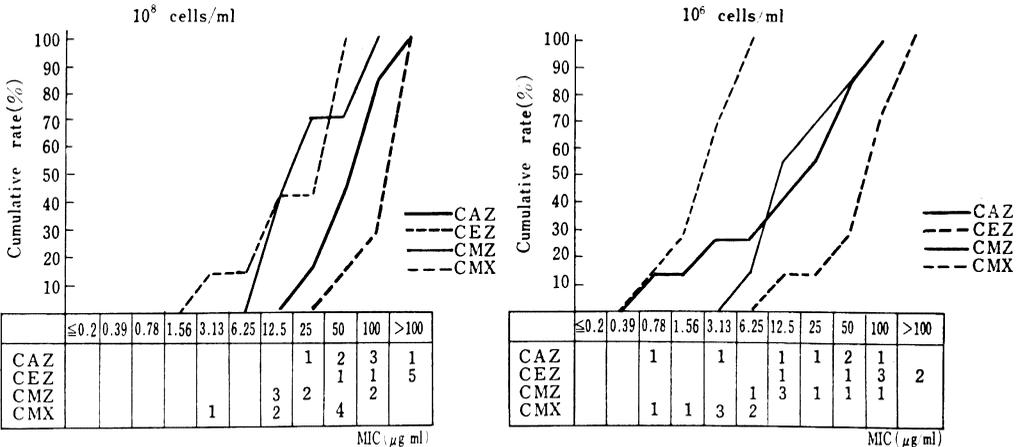
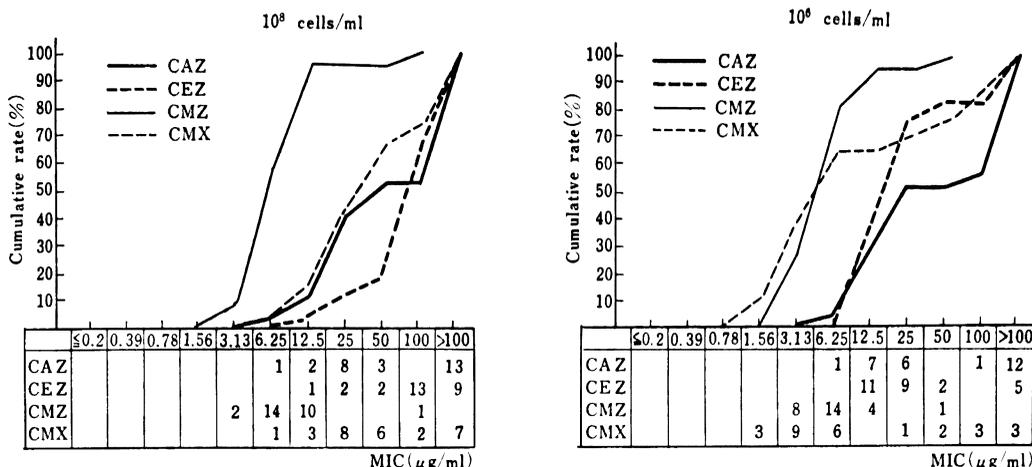


Fig. 21 Sensitivity distribution of clinical isolates *B. fragilis* 27 strains



S. aureus に対する CAZ の抗菌力は CEZ, CMZ, CMX と比べ MIC 値が大きい, MIC ピークは接種菌量の影響は少なく, $10^8, 10^6$ cells/ml 接種とも $6.25 \mu\text{g/ml}$ であった。

E. coli, *Klebsiella* およびインドール陰性の *P. mirabilis* に対して, CAZ は CMX と同程度の抗菌力を示した。 10^6 cells/ml 接種において *E. coli*, *P. mirabilis* では $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で被検菌株の 90% 以上, *Klebsiella* では 60% 以上の菌株の発育を阻止した。

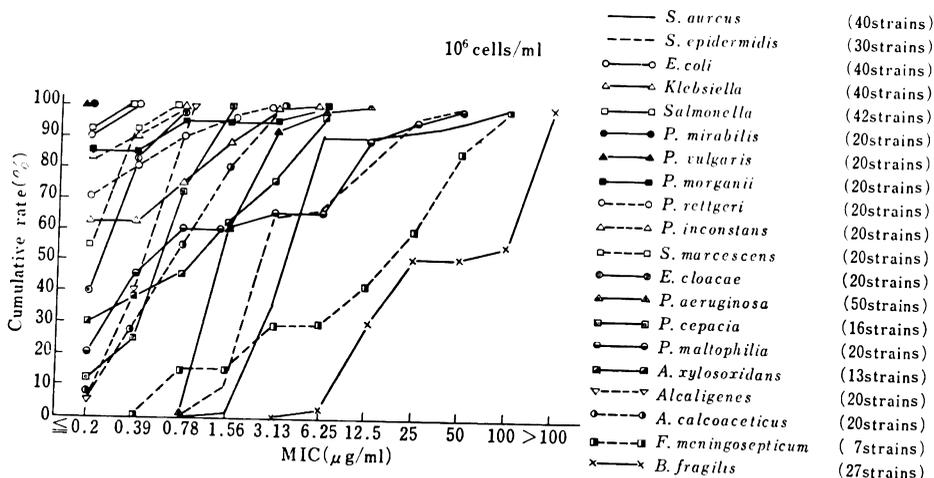
インドール陽性 *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*) では CAZ の抗菌力は CEZ, CMZ よりも優れ, 接種菌量 10^6 cells/ml の MIC ピークは CMX 同様いずれも $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。*P. vulgaris* では $0.2 \mu\text{g/ml}$ で CMX が 65% 阻止さ

れたのに対し, CAZ では 100%, すなわちすべての菌株を阻止しており本菌種での強い抗菌力が示された。

S. marcescens に対し, CAZ は他の 3 剤に比べ優れた抗菌力を示し, $10^8, 10^6$ cells/ml 接種で MIC ピークは $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下を示した。*E. cloacae* では CMX と同様の MIC 分布を示し, そのピークは $0.20 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下で他剤 (CMZ, CEZ) より優れていた。

P. aeruginosa に対して, CAZ は他剤より強い抗菌力を持ち, 10^6 cells/ml の菌液接種時の MIC ピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり, 10^8 cells/ml においても $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の MIC 分布を示した。*P. cepacia* では $0.78 \mu\text{g/ml}$ の MIC ピークを持ち, CMX よりやや優れ, 他の 2 剤より強力な抗菌力を示した。また, *P. maltophilia* は菌株の約 60% が MIC $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布してい

Fig. 22 Sensitivity distribution of gram-positive and negative bacteria to CAZ



た。

Alcaligenes に対する CAZ の抗菌力は CMZ, CMX とほぼ同等でその MIC ピークは $0.78\mu\text{g/ml}$ であった。*A. calcoaceticus* に対しては他の 3 剤より抗菌力が優れ $0.78\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。また *A. xylooxidans* でも他の 3 剤に比べ高い抗菌活性を示し, MIC $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下から $6.25\mu\text{g/ml}$ の広い分布を示した。*F. meningosepticum* における CAZ の MIC は幅広く分布し, 10^6cells/ml 接種で $0.78\sim 100\mu\text{g/ml}$ と CMX に劣るが, CMZ と同程度の抗菌力を示した。

嫌気性菌 *B. fragilis* に対しても感受性分布は広く, 10^6cells/ml で 12.5 と $100\mu\text{g/ml}$ 以上の 2 相性の MIC ピークを示し, CMZ, CMX より MIC が大きく, また耐性株のあることが示された。

(2) 臨床分離株に対する CAZ の抗菌力

検討した 20 菌種 505 菌株の, 10^6cells/ml における CAZ の抗菌力の成績をまとめ, 結果を Fig. 22 に示した。

すなわち, *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. morganii*, *P. inconstans* では大部分の菌株の MIC が $0.2\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し, *Klebsiella*, *Salmonella*, *P. rettgeri*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *A. calcoaceti-*

cus, *P. cepacia*, *Alcaligenes* の菌株の約 80% は $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で阻止された。

P. aeruginosa では $1.56\sim 12.5\mu\text{g/ml}$, *P. maltophilia* では $0.20\sim 50\mu\text{g/ml}$, *A. xylooxidans* では 0.2 以下 $\sim 6.25\mu\text{g/ml}$, また *F. meningosepticum* では $0.78\sim 100\mu\text{g/ml}$ の MIC 域を示した。

グラム陽性菌に対する抗菌力はやや弱く, *S. aureus* $1.56\sim 100\mu\text{g/ml}$, *S. epidermidis* $1.56\sim 50\mu\text{g/ml}$ であった。また *B. fragilis* では $12.5\sim 100\mu\text{g/ml}$ 以上の抗菌力を示した。

(3) *P. aeruginosa* の GM 耐性株での感受性

P. aeruginosa の GM 耐性株 ($25\mu\text{g/ml}$ 以上) 44 株の CAZ での感受性を Fig. 23 に示した。これらの MIC は 10^6cells/ml 接種において $0.78\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ に分布しており, GM 非耐性株の分布 (Fig. 14) と同様であり, 耐性の上昇, 交差性は認められず, CFS, CMX, CPZ より強い抗菌力を示した。

3. 殺菌力

E. coli C-11 に対する CAZ の殺菌作用を CMX, CEZ, CMZ と同時に比較した (Fig. 24)。*P. aeruginosa* E-7 に対する同様の成績についても CFS, CPZ, LMOX を対照薬として Fig. 25 に示した。

Fig. 23 Sensitivity correlogram of GM resistant *P. aeruginosa* (44 strains)

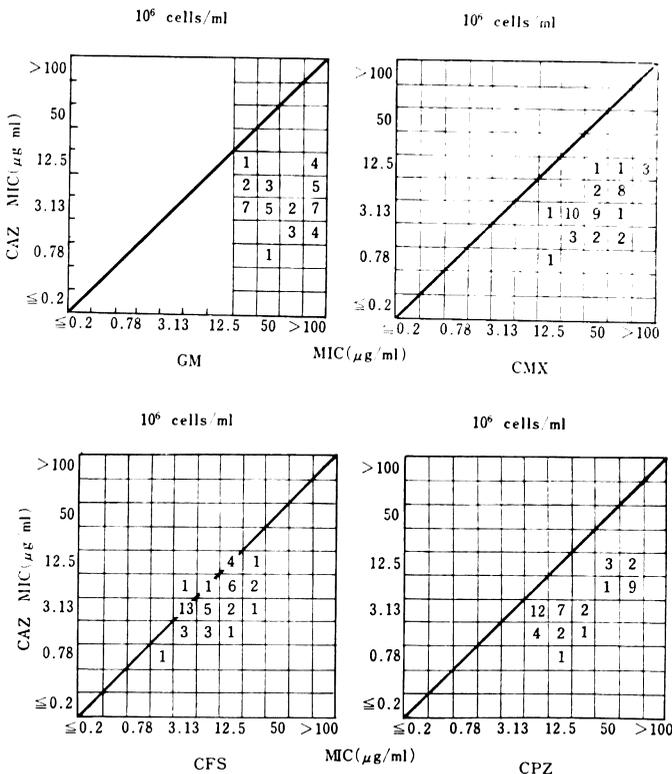


Fig. 24 Bactericidal activity of CAZ, CEZ, CMZ and CMX against *E. coli* C-11

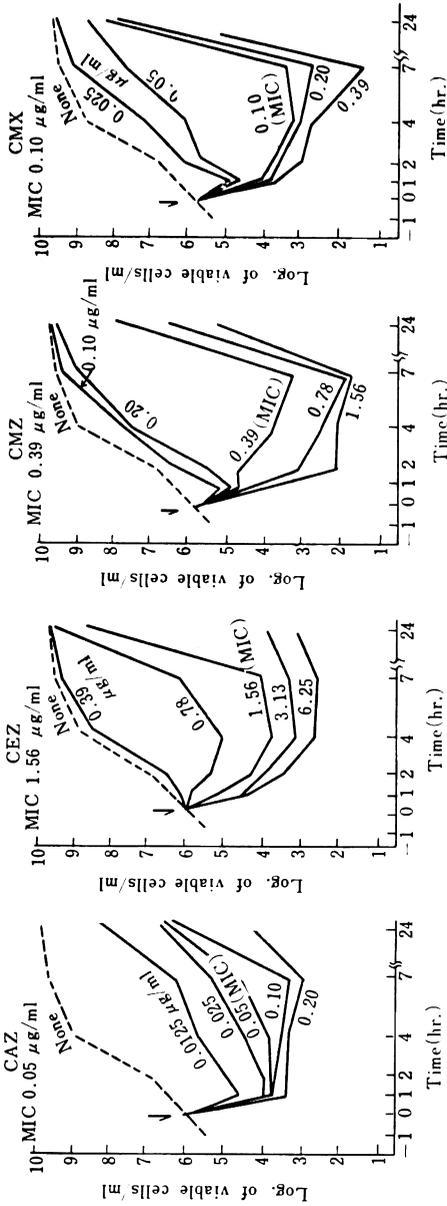
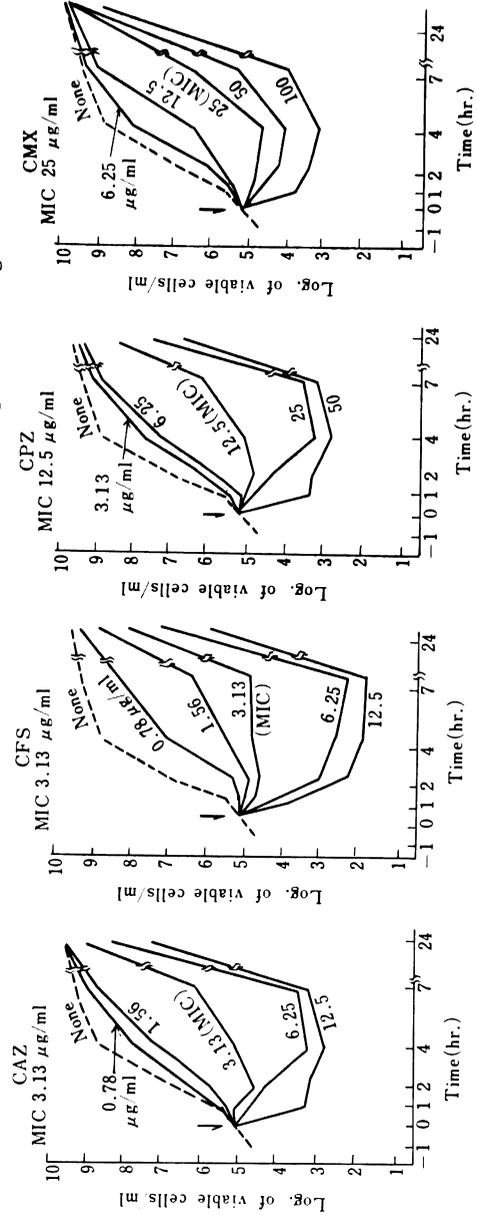


Fig. 25 Bactericidal activity of CAZ, CFS, CPZ and CMX against *P. aeruginosa* E-7



E. coli C-11 では薬剤添加1時間後 1/4 MIC (0.012 $\mu\text{g/ml}$) でも生菌数の抑制がみられ、MIC 量添加では CMX, CEZ, CMZ いずれも同程度の殺菌作用を示した。CEZ, CMZ では7時間以後 MIC 量以下では再増殖を認めたが、CAZ および CMX では著明な増殖抑制を示した。

P. aeruginosa E-7 は CEZ, CMZ などの薬剤では本菌種に対する抗菌力が弱いため、CFS, CPZ, CMX を対照として用いた。この菌株に対する MIC は CAZ で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、他の三剤 CFS, CPZ, CMX ではそれぞれ 3.13, 12.5, 25 $\mu\text{g/ml}$ を示した。いずれの薬剤においても MIC 量で薬剤添加2時間後著明な増殖抑制効果を示したが、7時間以後においては4MIC でも再増殖を認めた。CAZ は MIC に相関した強い殺菌力が確認された。

4. 不活化酵素に対する安定性

腸内細菌科9菌種 13 菌株, *P. aeruginosa* 2 菌株および *B. fragilis* 7 菌株よりそれぞれ得られた超音波破砕粗酵素液に対する CAZ の安定性を cephalosporin 系 14 薬剤, cephamycin 系 2 薬剤および LMOX と比較した成績を Fig. 26 に示した。

Penicillinase type (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*) および cephalosporinase type (*E. coli* 35, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *P. aeruginosa*) に対する CAZ の安定性は LMOX 同様極めて安定であった。CMX, CTX,

CZX, CXM, CFX, CMZ は、CAZ と同等あるいは優れた水解抵抗性を示したが、CMX が水解を受ける *E. coli* ML 1410 RGN-238 および *S. marcescens* No. 78 の産生する酵素に対しても CAZ は安定であった。しかし *B. fragilis* の産生する不活化酵素に対しては不安定で、LMOX, CMZ, CZX より劣り、CMX とほぼ同等であった。

5. マウス実験的感染症

(1) 単独菌感染

E. coli HI-54, *E. coli* 94, *E. coli* C-11 株を感染菌としたときの感染防禦効果を ED₅₀ 値で表わし Table 4 ~6 に示した。CEZ 耐性株 *E. coli* HI-54 株では大量菌感染における CAZ の ED₅₀ 値は LMOX, CMX と同等で CMZ, CEZ より優れた効果を示し、少量菌感染では CMZ の治療効果が若干上昇したほかは、大量菌感染と同様な成績を得た。

E. coli 94 および C-11 株感染では CAZ の ED₅₀ 値はそれぞれ 0.0097 mg/mouse, 0.062 mg/mouse で、LMOX とほぼ同等、CMX に比べわずかに高い値を得た。

K. pneumoniae 3K-25 および *K. oxytoca* No. 4 株を感染菌としたときの成績を Table 7, 8 に示した。*K. pneumoniae* 3K-25 では大量菌感染において CAZ の ED₅₀ 値は CMX, LMOX, CMZ, CEZ 同様 20 mg/mouse 以上を示したが、少量菌感染では 6.0 mg/mouse であった。この値は CMX よりやや大きい値であるが、

Fig. 26 Enzymatic stability of penicillins and cephalosporins

Incubation time 4hr.

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

☐	: 50	☐	: 35-20
☐	: 50-35	☐	: 20-2
☐		☐	: < 2

Drug	<i>E. coli</i> 35	<i>E. coli</i> ML 1410 RGN-238	<i>E. coli</i> ML 1410 RGN-823	<i>E. coli</i> 121	<i>K. pneumoniae</i> GN-69	<i>C. freundii</i> GN-346	<i>E. cloacae</i> No. 91	<i>P. mirabilis</i> GN-79	<i>P. vulgaris</i> GN-76	<i>P. vulgaris</i> No. 9	<i>P. rettgeri</i> GN-624	<i>P. inconstans</i> GN-627	<i>S. marcescens</i> No. 78	<i>P. aeruginosa</i> No. 47	<i>P. aeruginosa</i> No. 11	<i>B. fragilis</i> No. 19	<i>B. fragilis</i> No. 32	<i>B. fragilis</i> No. 48	<i>B. fragilis</i> No. 69	<i>B. fragilis</i> GM 7000	<i>B. fragilis</i> GM 7002	<i>B. fragilis</i> GM 7004	
CER																							
CEX																							
CFT																							
CXD																							
CCL																							
CEZ																							
CMD																							
CFX																							
CMZ																							
CXM																							
CTM																							
CFS																							
CTX																							
CPZ																							
CZX																							
CMX																							
LMOX																							
CAZ																							

N.T. : Not tested

Table 4 Protecting effect of CAZ against *E. coli* HI-54 infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	5 % mucin	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁸	10 ⁶	
<i>E. coli</i> HI-54	CAZ	1.2×10 ⁸	2 × 10 ⁸	-	12.5	6.25	1.25(0.79~1.96)
	CMX				6.25	0.39	0.79(0.65~0.95)
	LMOX				12.5	1.56	2.50(1.36~2.88)
	CMZ				50	25	≥10
	CEZ				>100	50	>20
	CAZ	1.2×10 ⁷	2 × 10 ⁷	+	12.5	6.25	0.79(0.65~0.95)
	CMX				6.25	0.39	0.50(0.21~1.14)
	LMOX				12.5	1.56	0.50(0.21~1.14)
	CMZ				50	25	1.57(1.27~1.96)
	CEZ				>100	50	>20

Mouse : ICR, 4 w., ♂, 19 ± 1 g, 6 animals/group

Challenge : i.p.

Administration : s.c. 1 hr. after infection

ED₅₀ : VAN der WAERDEN method

() : 95% confidence limit

Table 5 Protecting effect of CAZ against *E. coli* 94 infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	5 % mucin	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁸	10 ⁶	
<i>E. coli</i> 94	CAZ	1.0×10 ⁶	3.2×10	+	≤0.20	≤0.20	0.0097(0.0064~0.0148)
	CMX				0.78	0.39	0.0030(0.0021~0.0046)
	LMOX				6.25	≤0.20	0.0123(0.0082~0.0184)
	CMZ				12.5	6.25	0.787(0.402~0.970)
	CEZ				1.56	0.78	0.248(0.185~0.332)

Mouse : ICR, 4 w., ♂, 19 ± 1 g, 6 animals/group

Challenge : i.p.

Administration : s.c. 1 hr. after infection

ED₅₀ : VAN der WAERDEN method

() : 95% confidence limit

Table 6 Protecting effect of CAZ against *E. coli* C-11 infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	5 % mucin	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁸	10 ⁶	
<i>E. coli</i> C-11	CAZ	4.0×10 ⁵	1.0×10 ⁵	+	0.78	≤0.20	0.062(0.042~0.091)
	CMX				0.78	≤0.20	0.049(0.032~0.075)
	LMOX				0.78	≤0.20	0.098(0.071~0.136)
	CMZ				3.13	1.56	0.625(0.413~0.945)
	CEZ				6.25	1.56	0.992(0.675~1.46)

Mouse : ICR, 4 w., ♂, 19 ± 1 g, 6 animals/group

Challenge : i.p.

Administration : s.c. 1 hr. after infection

ED₅₀ : VAN der WAERDEN method

() : 95% confidence limit

Table 7 Protecting effect of CAZ against *Klebsiella* 3K25 infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	5 % mucin	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁶	10 ⁸	
<i>K. pneumoniae</i> 3K-25	CAZ	3.1 \times 10 ⁸	3.0 \times 10 ⁶	-	\leq 0.2	\leq 0.2	\geq 20
	CMX				\leq 0.2	\leq 0.2	>20
	LMOX				\leq 0.2	\leq 0.2	>20
	CMZ				>100	50	>20
	CEZ				>100	>100	>20
	CAZ	3.4 \times 10 ⁸	1.0 \times 10 ⁸	+	\leq 0.2	\leq 0.2	6.00(3.44~7.26)
	CMX				\leq 0.2	\leq 0.2	1.98(1.30~3.04)
	LMOX				\leq 0.2	\leq 0.2	\geq 20
	CMZ				>100	50	>20
	CEZ				>100	>100	>20

Mouse : ICR, 4 w., ♂, ♀, 19+1 g, 6 animals/group

Challenge : i.p.

Administration : s.c. 1 hr. after infection

ED₅₀ : VAN der WAERDEN method

() : 95% confidence limit

Table 8 Protecting effect of CAZ against *Klebsiella* No. 4 infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	5 % mucin	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁶	10 ⁸	
<i>K. oxytoca</i> No. 4	CAZ	7 \times 10 ⁷	3 \times 10 ⁶	+	\leq 0.20	\leq 0.20	0.31(0.26~0.39)
	CMX				3.13	\leq 0.20	0.99(0.80~1.23)
	LMOX				6.25	\leq 0.20	1.57(1.27~1.96)
	CMZ				>100	>100	7.94(7.07~8.91)
	CEZ				>100	>100	>20

Mouse : ICR, 4 w., ♂, ♀, 19+1 g, 6 animals/group

Challenge : i.p.

Administration : s.c. 1 hr. after infection

ED₅₀ : VAN der WAERDEN method

() : 95% confidence limit

LMOX, CMZ, CEZ より小さい値であった。*K. oxytoca* No. 4 では CAZ の ED₅₀ 値は 0.31mg/mouse を示し, CMX, LMOX, CMZ, CEZ より優れた治療効果を示した。

S. marcescens No. 2 を感染菌としたときの成績を Table 9 に示した。大量菌感染で CAZ は CMX, LMOX より優れた治療効果を示し, ED₅₀ 値は 3.15mg/mouse であった。少量菌感染での CAZ の ED₅₀ 値は 1.56mg/mouse で攻撃菌量の影響が少なく LMOX と同等であった。CMX の場合少量菌感染では治療効果は高いが攻撃菌量の影響が大きかった。

P. aeruginosa PI-21 および E-7 株を感染菌としたときの成績を Table 10, 11 に示した。CAZ の *P. aeru-*

ginosa PI-21 での大量菌感染では CFS と同様, 治療効果は低下するが, 少量菌感染においては CFS, CPZ, LMOX, CMX より治療効果が良好であった。

CAZ と他の cephalosporin 剤の単独菌感染の ED₅₀ 値から相関を求めたのが Fig. 27 である。CAZ は *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas* 感染では CEZ, CMZ より ED₅₀ 値が小さく, CMX, LMOX との比較では *E. coli*, *Klebsiella* においてほぼ同等の ED₅₀ 値を示し, *Serratia*, *Pseudomonas* においてはこれらの薬剤に比べ ED₅₀ 値は小さく優れた治療効果を示した。

(2) 混合感染に対する治療効果

CAZ の *E. coli* と *K. pneumoniae*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* の混合感染での感染治療実験での

Table 9 Protecting effect of CAZ against *S. marcescens* No. 2 infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	5 % mucin	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁴	10 ⁶	
<i>S. marcescens</i> No. 2	CAZ	6 × 10 ⁴	9 × 10 ⁷	-	≤ 0.2	≤ 0.2	3.15(2.47~4.01)
	CMX				≤ 0.2	≤ 0.2	12.6 (10.4~15.1)
	LMOX				≤ 0.2	≤ 0.2	4.00(3.43~4.59)
	CMZ				6.25	1.56	≥ 10
	CEZ				>100	>100	>20
	CAZ	6 × 10 ⁴	1 × 10 ⁵	+	≤ 0.2	≤ 0.2	1.56(1.18~2.11)
	CMX				≤ 0.2	≤ 0.2	0.99(0.81~1.23)
	LMOX				≤ 0.2	≤ 0.2	1.57(1.18~2.11)
	CMZ				≤ 0.2	≤ 0.2	7.94(7.07~8.90)
	CEZ				>100	>100	>20

Mouse : ICR, 4 w., ♂, 19 ± 1 g, 6 animals/group

Challenge : i.p.

Administration : s.c. 1 hr. after infection

ED₅₀ : VAN der WAERDEN method

() : 95% confidence limit

Table 10 Protecting effect of CAZ against *P. aeruginosa* PI-21 infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	5 % mucin	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁴	10 ⁶	
<i>P. aeruginosa</i> PI-21	CAZ	4 × 10 ⁴	4 × 10 ⁷	-	6.25	1.56	≥ 20
	CMX				50	25	>20
	LMOX				25	6.25	>20
	CMZ				>100	>100	>20
	CEZ				>100	>100	>20
	CPZ				50	12.5	>20
	CFS				6.25	1.56	≥ 20
	CAZ	2.8 × 10 ⁴	4 × 10 ⁴	+	6.25	1.56	1.25(1.18~1.50)
	CMX				50	25	3.15(2.81~3.54)
	LMOX				25	6.25	3.97(3.08~5.11)
	CMZ				>100	>100	>20
	CEZ				>100	>100	>20
	CPZ				50	12.5	7.94(6.53~9.48)
	CFS				6.25	1.56	5.00(4.28~5.84)

Mouse : ICR, 4 w., ♂, 19 ± 1 g, 6 animals/group

Challenge : i.p.

Administration : s.c. 1 hr. after infection

ED₅₀ : VAN der WAERDEN method

() : 95% confidence limit

Table 11 Protecting effect of CAZ against *P. aeruginosa* E-7 infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	5 % mucin	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁶	10 ⁸	
<i>P. aeruginosa</i> E-7	CAZ	2.3 · 10 ⁷	5.5 · 10 ⁷	+	6.25	1.56	0.394 (0.294~0.528)
	CMX				50	25	10.00 (6.60~15.12)
	LMOX				25	12.5	5.00 (3.18~7.84)
	CMZ				>100	>100	>20
	CEZ				>100	>100	>20

Mouse : ICR, 4 w., ♂, 19 ± 1 g, 6 animals/group

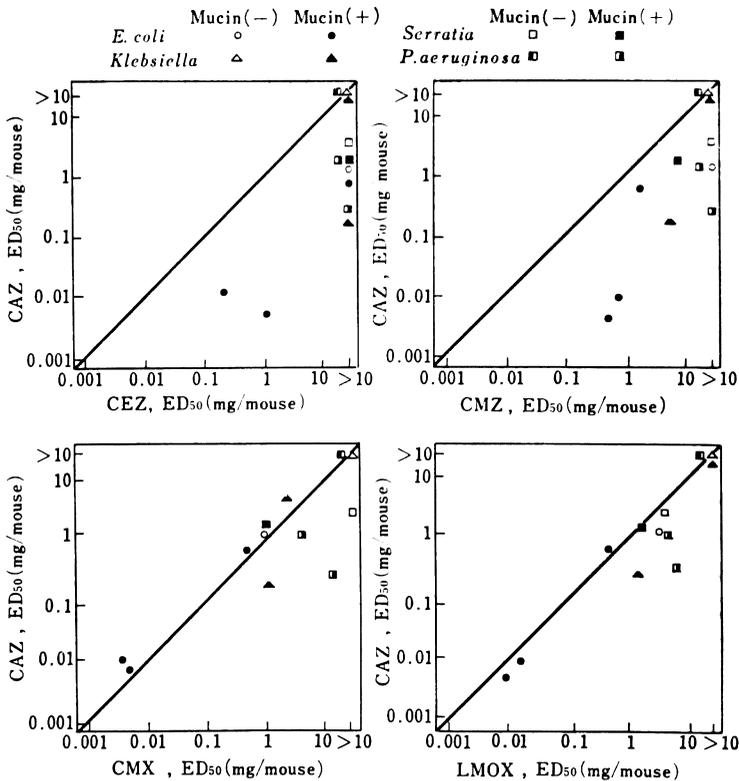
Challenge : i.p.

Administration : s.c. 1 hr. after infection

ED₅₀ : VAN der WAERDEN method

() : 95% confidence limit

Fig. 27 Relation between ED₅₀ of CAZ and other cephalosporins



ED₅₀ 値を Table 12~15 に示した。E. coli C-11 と K. pneumoniae 3K-25 の混合感染系では CAZ の ED₅₀ 値は 0.2mg/mouse と CMX, LMOX と同等あるいは優れ、CMZ, CEZ より優れた効果を示した。

E. coli 94 と S. marcescens の混合感染系では CAZ は CMX, LMOX とほぼ同等の治療効果を示し、CMZ, CEZ より低い ED₅₀ 値であった。

P. aeruginosa E-7 と大腸菌 2 株, E. coli 94 および E. coli C-11 の混合感染系において、CAZ は ED₅₀ 値 0.31mg/mouse, 0.99mg/mouse と CMX, LMOX い

ずれよりも小さい値を示し、CMZ, CEZ はこれらの系に対し無効であった。

(3) 白血球減少マウスに対する感染

Cyclophosphamide による白血球減少マウスを川崎らの方法で作成し、E. coli C-11 を感染菌とした治療効果を Table 16 に示した。CAZ の免疫能低下マウスでの感染治療効果は同一条件下での CMZ, CEZ の無効に対し、ED₅₀ 値 3.97mg/mouse を示し、CMX, LMOX より優れた成績を得た。

6. マウス血清中濃度

Table 12 Protecting effect of CAZ against mixed infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	5% mucin	MIC(μg/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
				10 ⁴	10 ⁶	
E. coli C-11 + K. pneumoniae 3K25	CAZ	E. coli C-11 3 × 10 ⁷	+	E 0.78	≤ 0.20	0.197 (0.136~0.286)
	K			≤ 0.20	≤ 0.20	
	CMX	+		E 0.78	≤ 0.20	0.313 (0.199~0.480)
	K			≤ 0.20	≤ 0.20	
	LMOX	K. pneumoniae 3K25 5 × 10 ⁵		E 0.78	≤ 0.20	0.625 (0.413~0.945)
K	≤ 0.20		≤ 0.20			
CMZ	E 3.13		1.56	3.97 (2.56~6.15)		
K	> 100	50.				
CEZ	E 6.25	1.56	1.56 (1.07~2.32)			
K	> 100	> 100				

Mouse : ICR, 4 w., ♂, 19 ± 1 g, 6 animals/group

Challenge : i.p.

Administration : s.c. 1 hr. after infection

ED₅₀ : VAN der WAERDEN method

Table 13 Protecting effect of CAZ against mixed infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	5% mucin	MIC(μg/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
				10 ⁴	10 ⁶	
E. coli 94 + S. marcescens No. 2	CAZ	E. coli 94 1.0 × 10 ⁶	+	E ≤ 0.20	≤ 0.20	0.062 (0.044~0.088)
	S			≤ 0.20	≤ 0.20	
	CMX	+		E 0.78	0.39	0.062 (0.044~0.088)
	S			≤ 0.20	≤ 0.20	
	LMOX	S. marcescens No. 2 5.2 × 10 ³		E 6.25	≤ 0.20	0.039 (0.026~0.059)
S	≤ 0.20		≤ 0.20			
CMZ	E 12.5		6.25	1.25 (0.78~2.02)		
S	> 100	25				
CEZ	E 1.56	0.78	6.30 (4.42~8.96)			
S	> 100	> 100				

Mouse : ICR, 4 w., ♂, 19 ± 1 g, 6 animals/group

Challenge : i.p.

Administration : s.c. 1 hr. after infection

ED₅₀ : VAN der WAERDEN method

Table 14 Protecting effect of CAZ against mixed infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	5 % mucin	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
				10 ⁸	10 ⁶	
<i>E. coli</i> 94 + <i>P. aeruginosa</i> E-7	CAZ	<i>E. coli</i> 94 1.0 \times 10 ⁸ + <i>P. aeruginosa</i> E-7 2.3 \times 10	+	E \leq 0.20	\leq 0.20	0.312 (0.215~0.454)
	P 6.25			1.56		
	CMX			E 0.78	0.36	3.97 (2.56~6.15)
	P 50			12.5		
	LMOX			E 6.25	\leq 0.20	6.28 (3.80~10.3)
P 25	12.5					
CMZ	E 12.5	6.25	>20			
P >100	>100					
CEZ	E 1.56	0.78	>20			
P >100	>100					

Mouse : ICR., ♂, 19 \pm 1 g, 6 animals/group

Challenge : i.p.

Administration : s.c. 1 hr. after infection

ED₅₀ : VAN der WAERDEN method

Table 15 Protecting effect of CAZ against mixed infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	5 % mucin	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
				10 ⁸	10 ⁶	
<i>E. coli</i> C-11 + <i>P. aeruginosa</i> E-7	CAZ	<i>E. coli</i> C-11 4.0 \times 10 ⁸ + <i>P. aeruginosa</i> E-7 2.3 \times 10	+	E 0.78	\leq 0.20	0.993 (0.675~1.46)
	P 6.25			1.56		
	CMX			E 0.78	\leq 0.20	1.25 (0.86~1.82)
	P 50			25		
	LMOX			E 3.13	1.56	1.98 (1.24~3.19)
P 25	12.5					
CMZ	E 3.13	1.56	\geq 20			
P >100	>100					
CEZ	E 6.25	1.56	>20			
P >100	>100					

Mouse : ICR., ♂, 19 \pm 1 g, 6 animals/group

Challenge : i.p.

Administration : s.c. 1 hr. after infection

ED₅₀ : VAN der WAERDEN method

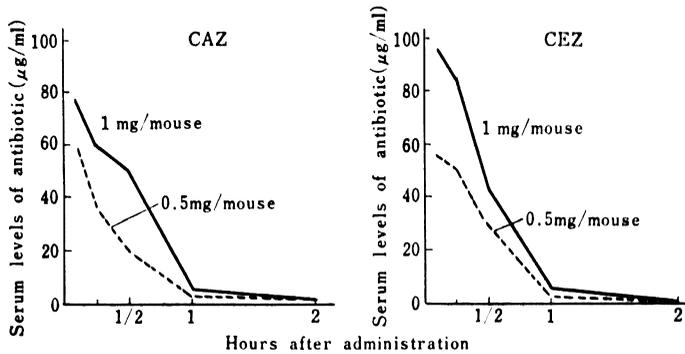
Table 16 Protecting effect in experimental neutropenic mice infection*

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	5 % mucin	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁸	10 ⁶	
<i>E. coli</i> C-11	CAZ	7.0 \times 10 ⁸	3.0 \times 10 ⁸	-	0.78	\leq 0.20	3.97 (2.96~5.30)
	CMX				0.78	\leq 0.20	
	LMOX				0.78	\leq 0.20	10.0 (4.25~23.6)
	CMZ				3.13	1.56	
	CEZ				6.25	1.56	>20

* Neutropenic mice by cyclophosphamide(250mg/kg)

S.C. injection after 4 days

Fig. 28 Serum concentration of CAZ and CEZ after subcutaneous doses in mice



Hrs Dose	1/12	1/4	1/2	1	2
1 mg	76.4	59.0	47.5	3.5	1.8
0.5 mg	59.9	34.0	21.4	1.9	0.9

Hrs Dose	1/12	1/4	1/2	1	2
1 mg	95.6	85.0	45.2	5.0	< 2
0.5 mg	55.2	51.4	29.5	2.3	< 2

CAZをマウスに1mg/mouseあるいは0.5mg/mouse皮下投与した成績をFig. 28に示した。CAZ 1mg/mouse, 0.5mg/mouse投与における血清中濃度は投与後5分値でそれぞれ76.4μg/mlおよび59.9μg/ml, CEZでは95.6μg/mlおよび55.2μg/mlを示し、マウス血清中でのCAZの持続性はCEZとほぼ同様な傾向を示した。

III. 考 察

今回の実験成績からCAZは他のアミノチアゾール系薬剤であるCMX, CTM, CZX同様、グラム陽性菌、陰性菌に抗菌力を有し、特に、インドール陽性*Proteus* (*P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*), *Enterobacter* に対しCMXと同様の強い抗菌力を示すことが確かめられた。特に*Serratia*にはCMXより抗菌活性が強く、また接種菌量の影響を受けにくかった。*P. aeruginosa*ではCFSよりやや強い抗菌力が認められ、*P. cepacia*, *Alcaligenes*, *A. calcoaceticus*, *F. meningosepticum* などに対しても強い抗菌力が確認された。

グラム陽性菌である*S. aureus*, *S. epidermidis*あるいは嫌気性菌*B. fragilis*に対する抗菌力は弱く、CMZ, CMXよりもMICは耐性側に分布した。

これらの抗菌活性によりCAZは検討した臨床分離株の20菌種について、Fig. 22にみられるようにMICは感性側の領域に分布している菌種が多く、*F. meningosepticum*と*B. fragilis*を除くすべての菌種において80%阻止濃度が12.5μg/ml以下を示した。各菌種に対する抗菌力の差が少ないことは、これら菌種の混合感染の治療において菌交代を起こす可能性が少なく有利であることが推測されるが、この点については*in vivo*の混

合感染実験で実証されている。

CAZの抗菌スペクトラム拡大の原因として、7位側鎖へのcarboxypropyloxyimino基の導入により、各菌種の産生する不活化酵素(β-lactamase)に対する安定性の増大が考えられる。本研究で用いた*P. aeruginosa*を含む10菌種15菌株の産生する不活化酵素に対する安定性は、CMXを不活化しうる*E. coli* ML 1410 RGN 238の産生するβ-lactamaseを含め、LMOX同様安定であった。これらの事実から7位側鎖のcarboxypropyloxyimino基は、O'CALLAGHANらが導入したmethoxyimino基より更に各菌種に対する抗菌力を賦与するものと思われる¹⁾。

また*B. fragilis*の産生するβ-lactamaseに対してはCXM, CTX, CMX同様不安定であり、抗菌活性の弱さを裏づけた。

マウス感染実験での成績は*in vitro*でのMICの成績とほぼ相関し、*E. coli*, *Klebsiella*では攻撃菌量により若干強弱の変動はみられるが、CMX, LMOXとほぼ同様な治療効果を示し、CMZ, CEZより明らかに優れた効果を示した。

*Serratia*においてCAZは攻撃菌量の影響を受けにくくLMOX, CMXより優れた効果を示し、*P. aeruginosa*においてはCFSと同等あるいは優れた効果を持ち、CMX, LMOXより優れていた。

これらの広い抗菌スペクトルは*Klebsiella*, *Serratia*および*P. aeruginosa*と*E. coli*の混合感染実験においても確認され、特に*P. aeruginosa*と*E. coli*ではCMX, LMOXより優れた有効性が示された。

文 献

- 1) O'CALLAGHAN, C. H.; P. ACRED, P. B. HARPER,

- D. M. RYAN, S. M. KIRBY & S. M. HARDING : GR20263, a new broad-spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17 : 876~883, 1980
- 2) MOUTON, R. P.; G. P. A. BONGAERTS & M. H. VAN GESTEL : Susceptibility of ceftazidime and other cephalosporins to a range of β -lactamases and their potential as inducing agents. *J. Antimicrob. Chemother.* 8 : 147~152, 1981
- 3) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度の測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29 : 76~79, 1981
- 4) 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会 : 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 27 : 559~560, 1979
- 5) 吉田 勇, 小川正俊, 宮崎修一, 西勝恵子, 五島 瑤智子 : グラム陰性菌の産生する不活化酵素に対する各種 β -lactam 系薬剤の安定性。 *Chemotherapy* 29 : 865~879, 1982
- 6) 川崎賢二, 関口金雄, 小川正俊, 辻 明良, 五島 瑤智子 : Opportunistic pathogen と宿主防衛機能の関連について。 *Chemotherapy* 28 : 14~21, 1980
- 7) O'CALLAGHAN, C. H. : Classification of cephalosporins by their antibacterial activity and pharmacokinetic properties. *J. Antimicrob. Chemother.* 1 : 1~12, 1975

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF A NEW CEPHALOSPORIN, CEFTAZIDIME (SN401) ; COMPARISON WITH OTHER CEPHALOSPORINS

SACHIKO GOTO, HIKOJI TSUJI, AKIYOSHI TSUJI, MASATOSHI OGAWA,
SHUICHI MIYAZAKI, YASUKO KANEKO and SHOGO KUWAHARA
Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of a new cephalosporin, ceftazidime (CAZ, SN401) was compared with other cephalosporins against gram-positive and negative bacteria.

CAZ had a broad antibacterial spectrum; especially it was more active than or as active as cefmenoxime against indole-positive *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. incostans*) and *E. cloacae*. CAZ was shown to have greater activity than other cephalosporins against *Serratia*, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Achromobacter xylosoxidans*.

CAZ was as stable as latamoxef to inactivating enzymes (penicillinase and cephalosporinase) which were produced by facultative anaerobes. However, it was as unstable as cefmenoxime to inactivating enzymes produced by *B. fragilis*; its stability was not so good as that of cefmetazole and latamoxef.

In a protection test in mice, CAZ was as effective as cefmenoxime and latamoxef in the infections due to *E. coli*, *Klebsiella*, and it was more effective than cefmetazole and cefazolin. In *Serratia* infections, CAZ was not affected by inoculum size and its effectiveness was equivalent or superior to cefmenoxime and latamoxef. The effects of CAZ in *P. aeruginosa* infections were superior to those of cefmenoxime, latamoxef, cefoperazone and cefsulodin.