

Ceftazidime (SN401) に関する細菌学的評価

西野 武志・尾花 芳樹・平田 収 正
山村 宜弘・大槻 雅子・谷野 輝 雄
京都薬科大学微生物学教室

新しい cephem 系抗生物質 Ceftazidime (CAZ, SN401) に関する細菌学的評価を, Cefotiam (CTM), Ceftizoxime (CZX), Cefmetazole (CMZ), Cefsulodin (CFS), Cefoperazone (CPZ) および Gentamicin (GM) を比較薬として検討を行ない, 以下のような成績を得た。

CAZ はグラム陽性菌および陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを示したが, グラム陽性菌に対する抗菌力は, CTM, CZX, CMZ よりも劣っていた。しかしグラム陰性菌に対しては, CZX の抗菌力より若干劣るが, CTM とほぼ同等か, あるいは優れており, CMZ よりは明らかに優れていた。また indole 陽性 *Proteus* spp., *Serratia* および *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力を有していた。

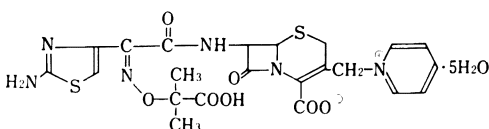
抗菌力に及ぼす諸因子の影響について検討したところ, 培地 pH, 馬血清添加, 接種菌量の影響をほとんど受けないことが認められた。

抗菌作用型式について検討したところ, いずれの使用菌種に対しても, 顕著な殺菌作用が認められた。またペニシリン結合蛋白質 (PBPs) への親和性を検討したところ, *E. coli* では, PBP 3, 1 Bs, 1A, *P. aeruginosa* では PBP 1A, 1B, 3 の順に親和性が認められ, 薬物作用時の形態変化の結果とよく一致していた。

マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果では, *S. aureus* の場合, CAZ の治療効果は CTM, CZX, CMZ より劣っていた。一方, グラム陰性の *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* の場合, CTM, CMZ より明らかに優れており, CZX と同等もしくは若干劣っていた。また *P. aeruginosa* の場合, GM, CFS, CPZ より優れ, さらに GM 耐性株に対しても優れた効果を示した。

Ceftazidime (CAZ, SN401) は, 英国グラクソ社において開発された新しい注射用 aminothiazolyl cephalosporin である。化学名は (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(2-carboxyprop-2-yloxyimino)acetamido]-3-(pyridinium-1-ylmethyl)ceph-3-em-4-carboxylate pentahydrate で, 分子式 $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$, 分子量 636.6 の白色粉末であり, 構造式を Fig. 1 に示した。本物質はグラム陽性菌, 陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し, グラム陽性菌に対する抗菌力よりも陰性菌に対する抗菌力の方が優れていると報告されており, β -lactamase 産生菌に対しても有効である。また indole 陽性 *Proteus* spp., *Serratia*, *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力を示すといわれている¹⁻¹¹⁾。

Fig. 1 Structural formula of CAZ



今回われわれは, Cefotiam (CTM), Ceftizoxime (CZX), Cefmetazole (CMZ), Cefsulodin (CFS), Cefoperazone (CPZ) および Gentamicin (GM) を比較薬として, CAZ に関する細菌学的評価について検討を行なったので報告する。

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 32 株 および臨床由来の *S. aureus* 44 株, *S. pyogenes* 18 株, *E. coli* 43 株, *K. pneumoniae* 39 株, *E. aerogenes* 22 株, *E. cloacae* 20 株, *P. mirabilis* 28 株, *P. morganii* 39 株, *P. vulgaris* 32 株, *S. marcescens* 44 株, *H. influenzae* 17 株, *A. calcoaceticus* 46 株, *P. aeruginosa* 75 株を使用した。

2. 使用薬物

Ceftazidime, Cefotiam, Ceftizoxime, Cefmetazole, Cefsulodin, Cefoperazone, Sulbenicillin (SBPC) および Gentamicin 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

前培養に感受性ブイヨン培地（栄研），測定用に感受性ディスク用培地（栄研）を用い，日本化学療法学会感受性測定法¹²⁾に準じて行なった。なお，*Streptococcus* 属は，10% 馬脱繊維血液を，*H. influenzae* は 3% Bacto-Fildes enrichment (Difco) を含んだ感受性ディスク用培地を用いた。また *Clostridium* 属は Thioglycollate 培地（ニッスイ），*Neisseria* 属は 1% supplement を含んだ Gonococcus 培地（栄研）を用いて行なった。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH，馬血清添加，接種菌量の影響について，*S. aureus* 209P-JC，*E. coli* KC-14，*K. pneumoniae* KC-1，*S. marcescens* T-55 および *P. aeruginosa* E-2 を被験菌として，感受性ディスク用培地を用いた寒天平板希釈法により検討を行なった。

5. 抗菌作用形式

トリプトソーヤ・ブイヨン（ニッスイ）で前培養した *E. coli* KC-14，*K. pneumoniae* KC-1，*S. marcescens* T-55 および *P. aeruginosa* E-2 をハートインヒュージョン・ブイヨン（ニッスイ）に移し，対数期中期まで振とう培養する。この菌液を同培地で希釈し，約 10^8 cells/ml に調製後，所定の濃度になるように薬物を添加し，

以後経時的に生菌数を測定した。

6. 形態変化の観察およびペニシリン結合蛋白質に対する親和性の検討

形態変化の観察は，スライドガラス上で薬物を含有させたフィルム寒天を作製し，対数期の菌液を塗抹後，カバーガラスを載せ，パラフィンで封じた。これをニコン倒立位相差顕微鏡で観察した。またペニシリン結合蛋白質（PBPs）に対する親和性の検討は，SPRATT¹³⁾の方法による ^{14}C -penicillin G との競合によって行なった。

7. スフエロプラスト形成能の検討

Stabilizer として 10% sucrose と 0.2% MgCl_2 を含んだハートインヒュージョン・ブイヨンを用い，対数期の菌液に薬物を作用させ，経時的にサンプリングを行ない，stabilizer を含んだ培地（stabilized）と含まない培地（shocked）で希釈を行ない，stabilizer を含んだ寒天培地を用いて生菌数を測定した。

8. マウス実験的腹腔内感染症に対する効果

実験的腹腔内感染症は，*S. aureus* SMITH (diffuse 型)，*E. coli* KC-14，*K. pneumoniae* KC-1，*S. marcescens* T-55，*P. aeruginosa* E-2，*P. aeruginosa* TP-5 (SBPC 耐性：PCase I 型) および *P. aeruginosa* K-31 (GM

Table 1 Antibacterial spectrum of CAZ, CTM, CZX, and CMZ

Inoculum size : 10^8 cells/ml	Gram-positive bacteria			MIC : $\mu\text{g/ml}$
Organism	CAZ	CTM	CZX	CMZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	3.12	0.19	1.56	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	6.25	0.39	1.56	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> NEUMANN	6.25	0.39	1.56	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	12.5	0.39	0.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	6.25	0.39	0.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80 (PC-R)	3.12	0.39	0.39	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12.5	0.78	25	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	0.19
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.1	0.1	≤ 0.05	0.39
<i>Streptococcus faecalis</i>	>100	>100	>100	50
<i>Streptococcus viridans</i>	>100	>100	>100	50
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.19	0.19	≤ 0.05	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.19	0.19	≤ 0.05	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	25	3.12	6.25	1.56
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.78	0.1	0.05	0.19
<i>Bacillus anthracis</i>	50	0.78	12.5	1.56
<i>Clostridium tetani</i>	12.5	12.5	3.12	6.25
<i>Clostridium perfringens</i>	12.5	12.5	6.25	1.56

耐性)を用いて作製した。いずれの菌株も、普通ブイヨン(ニッスイ)で37°C, 18時間培養後、同培地で希釈し、6% gastric mucin (Orthana Kemisk Fabrik A/S)と等量混合した。この菌液を1群10匹のStd-ddY系雄性マウス(体重17~18g)の腹腔内に接種し、感染2時間後に1回、薬物を皮下投与した。その後7日間生死の観察を行ない、LITCHFIELD-WILCOXON法により、ED₅₀値を算出した。

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群および陰性菌群に対する感受性について検討した結果をTable 1~4に示した。グラム陽性菌群に対しては、Table 1, 2に示すように、10⁸および10⁶ cells/ml接種においても、CAZの抗菌力は、CTM, CZX, CMZよりも2~16倍劣っていた。またグラム陰性菌に対しては、Table 3, 4に示すように、CZXよりは若干劣っていたが、CTMとはほぼ同等であり、CMZよりは優れていた。その抗菌力(MIC)を接種菌量が10⁸ cells/mlの場合について比較すると、*S. aureus*では、CAZは、1.56~6.25 μg/ml, CTMは0.1~0.39 μg/ml, CZXでは0.19~0.78 μg/ml, CMZ

では0.19~0.78 μg/mlであり、*Streptococcus*群では、CAZは $\leq 0.05 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CTMは $\leq 0.05 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CZXは $\leq 0.05 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CMZは0.1~50 μg/mlであった。

一方、グラム陰性菌の*E. coli*に対しては、CAZおよびCTMでは0.1~0.19 μg/ml, CZXでは、0.05 μg/ml, CMZでは0.39~1.56 μg/mlであり、*Proteus* spp.に対しては、CAZは $\leq 0.025 \sim 0.19 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示し、CZXとはほぼ同等か、あるいは若干優れた成績であり、*P. aeruginosa*では、0.39~3.12 μg/mlであり、最も優れていた。また*Citrobacter*, *Enterobacter* spp., *Hafnia*などの腸内細菌群に対して、CAZは0.19~0.39 μg/mlという感受性を示し、*P. cepacia*, *P. maltophilia*, *A. calcoaceticus*などのブドウ糖非発酵菌に対しても良好な感受性を示した。

2. 臨床分離株に対する感受性分布

臨床由来の*S. aureus* 44株, *S. pyogenes* 18株, *E. coli* 43株, *K. pneumoniae* 39株, *E. aerogenes* 22株, *E. cloacae* 20株, *P. mirabilis* 28株, *P. morganii* 39株, *P. vulgaris* 32株, *S. marcescens* 44株, *H. influenzae* 17株, *A. calcoaceticus* 46株および*P.*

Table 2 Antibacterial spectrum of CAZ, CTM, CZX, and CMZ

Inoculum size : 10 ⁸ cells/ml	Gram-positive bacteria				MIC : μg/ml
Organism	CAZ	CTM	CZX	CMZ	
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	1.56	0.1	0.39	0.19	
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	3.12	0.19	0.78	0.19	
<i>Staphylococcus aureus</i> NEUMANN	1.56	0.19	0.39	0.78	
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	6.25	0.39	0.78	0.39	
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	3.12	0.19	0.39	0.39	
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80 (PC-R)	3.12	0.39	0.19	0.39	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12.5	0.19	12.5	0.78	
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39	
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	
<i>Streptococcus faecalis</i>	>100	>100	>100	25	
<i>Streptococcus viridans</i>	>100	>100	>100	50	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.19	0.19	≤ 0.05	0.39	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.19	0.1	≤ 0.05	0.39	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.19	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	12.5	0.78	1.56	0.78	
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.39	0.19	0.1	0.39	
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.19	0.05	0.05	0.1	
<i>Bacillus anthracis</i>	12.5	0.39	6.25	0.39	
<i>Clostridium tetani</i>	6.25	3.12	1.56	1.56	
<i>Clostridium perfringens</i>	6.25	6.25	3.12	0.78	

Table 3 Antibacterial spectrum of CAZ, CTM, CZX, and CMZ
Inoculum size : 10⁸ cells/ml Gram-negative bacteria MIC : μg/ml

Organism	CAZ	CTM	CZX	CMZ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0.025	≤0.025	≤0.025	0.78
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.05	0.05	≤0.025	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.39	0.19	0.1	1.56
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.19	0.1	0.1	1.56
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.19	0.1	0.1	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	12.5	50	12.5	50
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.19	0.05	≤0.025	0.39
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.1	0.1	≤0.025	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.1	0.1	≤0.025	0.19
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.05	0.05	≤0.025	0.39
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.19	0.39	≤0.025	0.39
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.19	0.1	0.05	1.56
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.19	0.1	0.05	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.1	0.1	0.05	0.78
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.39	0.19	0.05	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.1	0.39	≤0.025	1.56
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.78	>100	0.78	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.78	>100	0.78	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.78	>100	0.1	3.12
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.39	>100	0.1	>100
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.1	0.78	0.19	3.12
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.05	50	≤0.025	1.56
<i>Proteus morganii</i> Kono	6.25	>100	12.5	12.5
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	≤0.025	25	0.19	3.12
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	1.56	>100	1.56	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.78	>100	1.56	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1095	6.25	100	12.5	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	3.12	>100	100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Nc-5	0.39	>100	0.39	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC 25416	12.5	>100	6.25	100
<i>Pseudomonas maltophilia</i> ATCC 13637	0.19	>100	0.78	0.39
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54	12.5	100	12.5	>100

Table 4 Antibacterial spectrum of CAZ, CTM, CZX, and CMZ

Inoculum size : 10 ⁶ cells/ml	Gram-negative bacteria			MIC : µg/ml
Organism	CAZ	CTM	CZX	CMZ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0.025	≤0.025	≤0.025	0.78
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0.025	≤0.025	≤0.025	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.19	0.19	0.05	1.56
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.1	0.1	0.05	0.39
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.1	0.1	0.05	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.19	0.39	0.19	25
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.1	0.05	≤0.025	0.19
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.1	0.05	≤0.025	0.19
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.05	0.05	≤0.025	0.19
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.05	0.05	≤0.025	0.19
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.05	0.1	≤0.025	0.39
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.19	0.1	≤0.025	0.78
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.19	0.1	≤0.025	0.78
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.05	0.05	≤0.025	0.39
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.05	0.1	≤0.025	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.1	0.39	≤0.025	1.56
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.39	0.78	0.19	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.39	1.56	0.19	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.39	0.39	≤0.025	1.56
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.1	1.56	0.05	3.12
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	≤0.025	0.19	0.05	0.78
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	≤0.025	0.39	≤0.025	1.56
<i>Proteus morganii</i> Kono	0.1	0.78	0.78	6.25
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	≤0.025	≤0.025	≤0.025	0.19
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	0.19	0.19	≤0.025	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.39	100	0.19	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1095	3.12	100	6.25	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	1.56	100	25	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Nc-5	0.39	100	0.39	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC 25416	3.12	100	6.25	50
<i>Pseudomonas maltophilia</i> ATCC 13637	≤0.025	100	0.39	0.19
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54	3.12	50	3.12	100

aeruginosa 75 株に対する感受性分布および累積分布を Fig. 2~30 に示した。

(1) *S. aureus* の場合

Fig. 2, 3 に示すように、接種菌量が 10^8 および 10^6 cells/ml のいずれの場合も、CAZ の感受性ピークは、 $6.25\mu\text{g/ml}$ 、CTM では $0.39\mu\text{g/ml}$ 、CZX では $1.56\mu\text{g/ml}$ 、CMZ では $0.78\mu\text{g/ml}$ であり、CAZ の抗菌力は他薬物に比べ 4~32 倍劣っていた。

(2) *S. pyogenes* の場合

Fig. 4 に接種菌量 10^6 cells/ml の場合の結果を示した。CAZ の感受性ピークは、 $0.1\mu\text{g/ml}$ であり、 $0.05\sim 0.19\mu\text{g/ml}$ に分布していた。CTM のピークは、 $0.05\mu\text{g/ml}$ 、CZX では $0.012\mu\text{g/ml}$ 、CMZ では $0.39\mu\text{g/ml}$ であり、CAZ の抗菌力は、CZX に比べ 8 倍、CTM には 2 倍劣っていたが、CMZ よりは 4 倍優れていた。

(3) *E. coli* の場合

接種菌量が 10^8 cells/ml の場合、Fig. 5 に示すように、CAZ の感受性ピークは $0.19\mu\text{g/ml}$ であり、CTM では $0.39\mu\text{g/ml}$ 、CZX では $0.1\mu\text{g/ml}$ 、CMZ では $1.56\mu\text{g/ml}$ で、CAZ の抗菌力は CZX より 2 倍程度劣っていたが、CTM、CMZ よりは優れていた。また 10^6 cells/ml の場合、Fig. 6 に示すように、CAZ の感受性ピークは $0.19\mu\text{g/ml}$ であり、 $0.1\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ に分布

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* 44 strains (10^6 cells/ml)

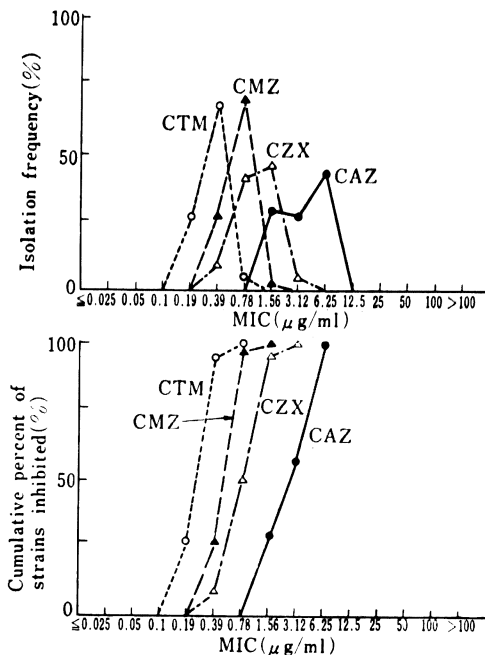


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* 44 strains (10^8 cells/ml)

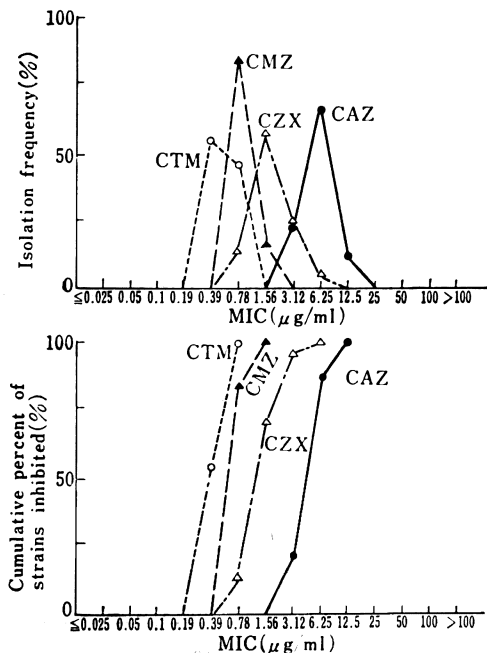
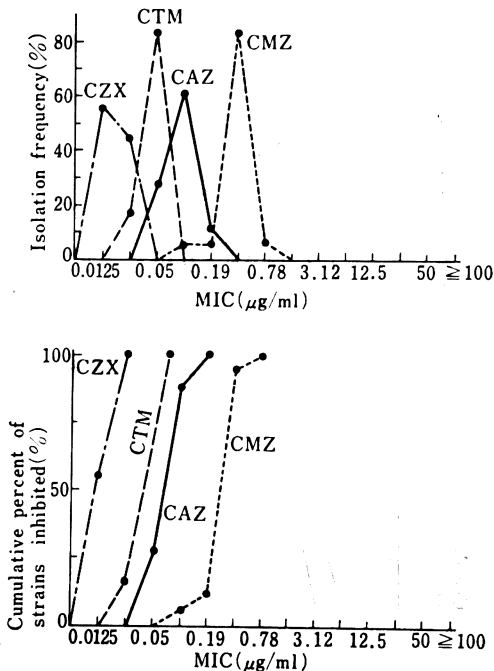


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. pyogenes* 18 strains (10^6 cells/ml)



していた。また CTM の感受性ピークは $0.19\mu\text{g/ml}$, CZX は $0.1\mu\text{g/ml}$, CMZ は $0.78\mu\text{g/ml}$ であり, CAZ は CZX より 2 倍劣るが, CTM と同等であり, CMZ より 8 倍優れていた。

(4) *K. pneumoniae* の場合

10^8cells/ml の場合, Fig. 7 に示すように CAZ の感受性ピークは $0.78\mu\text{g/ml}$, CTM では $0.39\mu\text{g/ml}$, CZX では $0.05\mu\text{g/ml}$, CMZ では $1.56\mu\text{g/ml}$ であり, CAZ は CZX よりかなり劣るが, CTM とほぼ同等であり, CMZ より若干優れた抗菌力を示した。 10^8cells/ml の場合, Fig. 8 に示すように CAZ の感受性ピークは $0.39\mu\text{g/ml}$ であり, $0.05\sim 100\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布した。CTM のピークは $0.19\mu\text{g/ml}$, CZX では $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$ であったが, 幅広い分布を示した。また CMZ のピークは $0.39\sim 0.78\mu\text{g/ml}$ であり, 10^8cells/ml の結果とはほぼ同様な傾向であった。

(5) *E. aerogenes* の場合

10^8cells/ml の場合, Fig. 9 に示すように, CAZ のピークは $0.39\mu\text{g/ml}$, CTM および CMZ では $>100\mu\text{g/ml}$, CZX では 6.25 および $>100\mu\text{g/ml}$ の 2 峰性であり, CAZ が最も優れており, CAZ では $>100\mu\text{g/ml}$ の耐性株は存在していなかった。また 10^8cells/ml の場合, Fig. 10 に示すように CAZ では $0.19\mu\text{g/ml}$, CTM で

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 43 strains (10^8cells/ml)

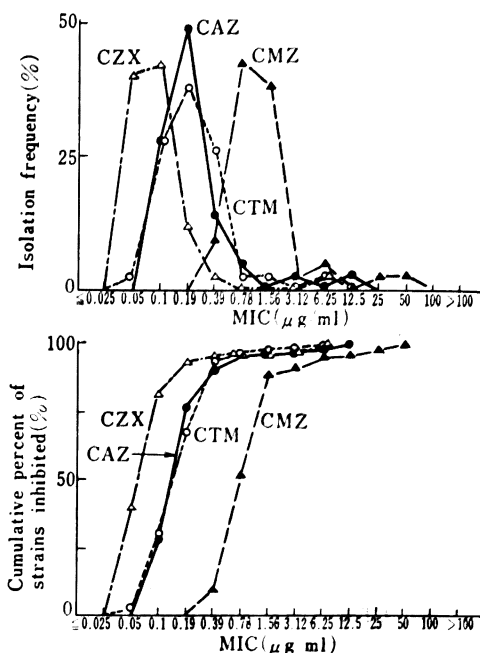


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 43 strains (10^8cells/ml)

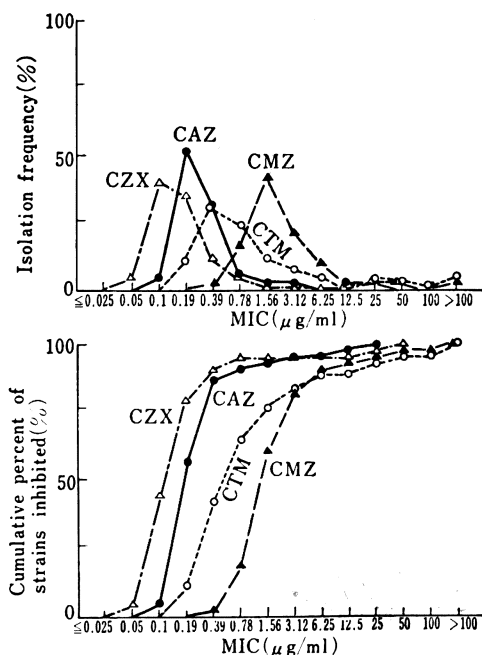
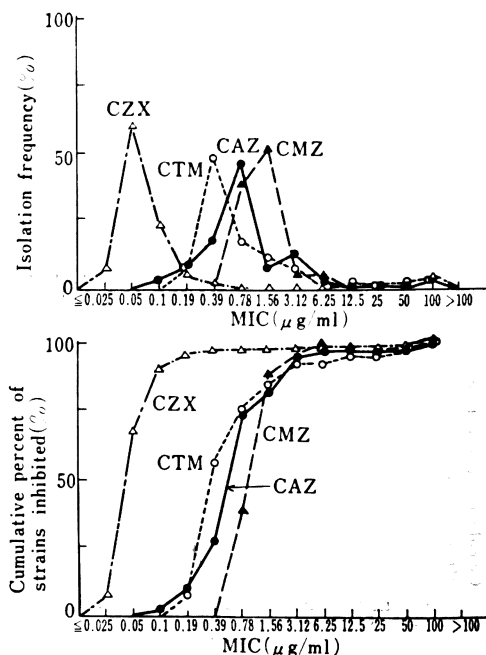


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 39 strains (10^8cells/ml)



は $0.78\mu\text{g/ml}$, CZX では $0.05\mu\text{g/ml}$, CMZ では $>100\mu\text{g/ml}$ に感受性ピークを有し、いずれの薬物も、幅広い分布を示した。接種菌量の低下により、CZX の感化が、より顕著に認められたため、CAZ の抗菌力は CZX に比べ 4 倍程度劣るが、CTM, CMZ よりは優れていた。

(6) *E. cloacae* の場合

10^6cells/ml の場合、Fig. 11 に示すように CAZ の感受性ピークは $0.39\mu\text{g/ml}$, CTM および CMZ は $>100\mu\text{g/ml}$, CZX は 0.39 および $3.12\mu\text{g/ml}$ の 2 峰性であり、CAZ が最も優れていた。また 10^6cells/ml の場合、Fig. 12 に示すように、CAZ の感受性ピークは、 $0.19\mu\text{g/ml}$ であり、 $0.05\sim 3.12\mu\text{g/ml}$ に分布していた。CTM は $0.19\sim 50\mu\text{g/ml}$, CZX は $0.05\sim 3.12\mu\text{g/ml}$, CMZ は $1.56\sim >100\mu\text{g/ml}$ に分布しており、CZX の感化により CAZ は CZX に比べ若干劣るが、CTM, CMZ よりは優れていた。

(7) *P. mirabilis* の場合

接種菌量 10^6cells/ml の場合、Fig. 13 に示すように、CAZ の感受性ピークは $0.1\mu\text{g/ml}$, CTM は $0.78\mu\text{g/ml}$, CZX は $\leq 0.025\mu\text{g/ml}$, CMZ は $3.12\mu\text{g/ml}$ であり、 10^6cells/ml の場合、Fig. 14 に示すように CAZ は $0.1\mu\text{g/ml}$, CTM は $0.19\mu\text{g/ml}$, CZX は ≤ 0.025

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. aerogenes* 22 strains (10^6cells/ml)

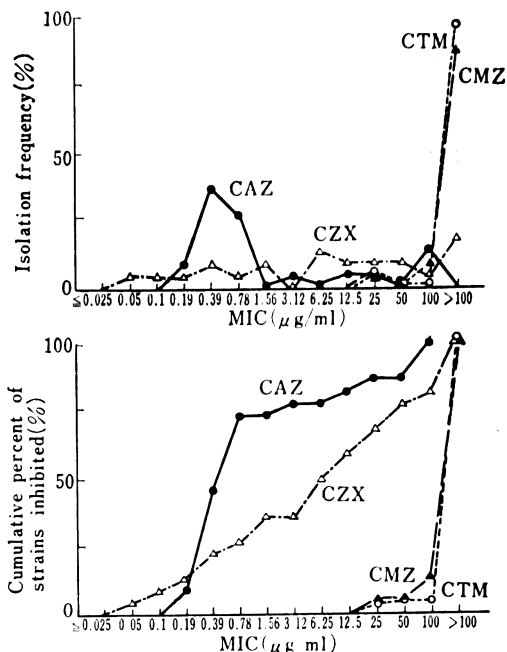


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 39 strains (10^6cells/ml)

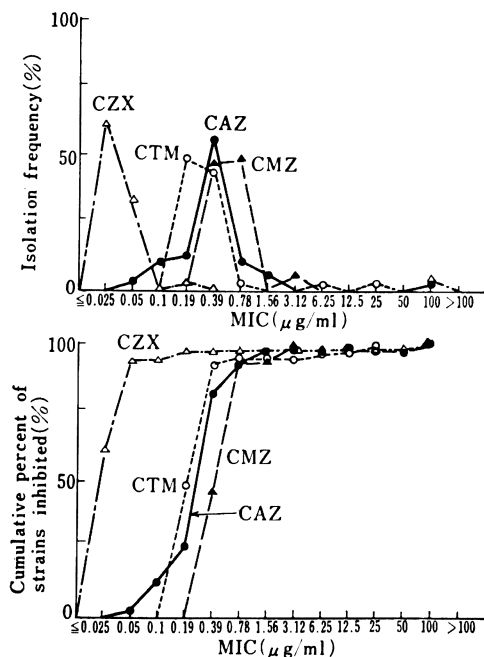


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. aerogenes* 22 strains (10^6cells/ml)

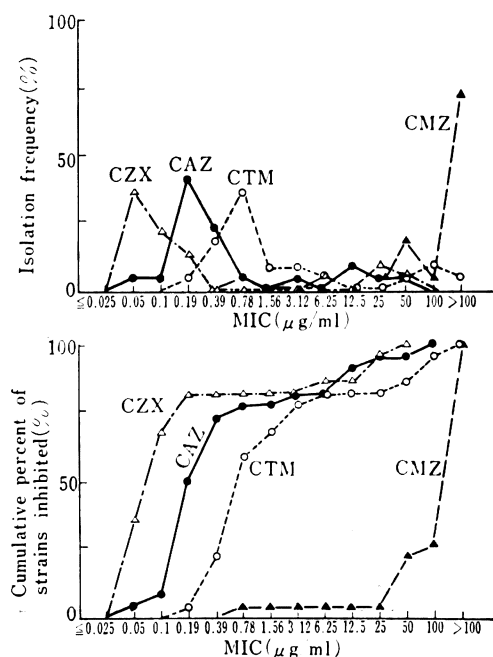


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 20 strains (10^6 cells/ml)

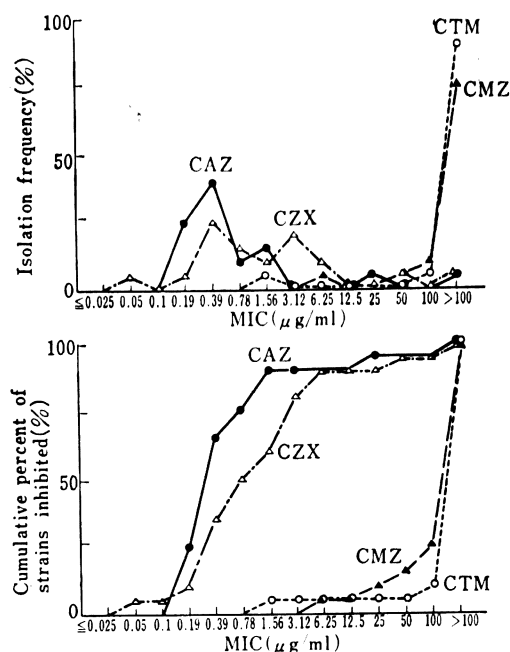


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 20 strains (10^6 cells/ml)

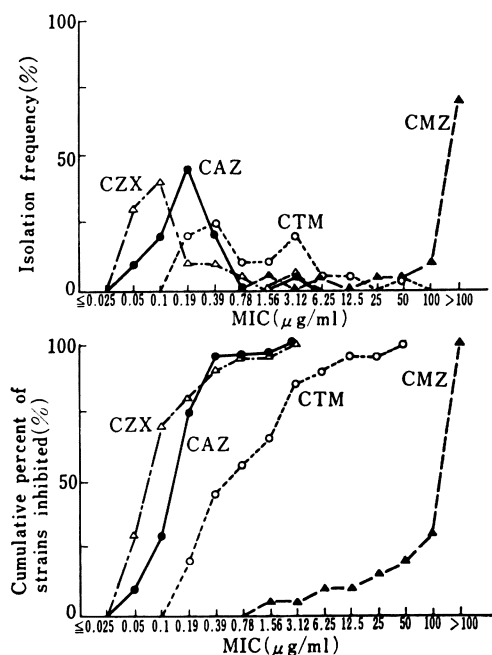


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 28 strains (10^6 cells/ml)

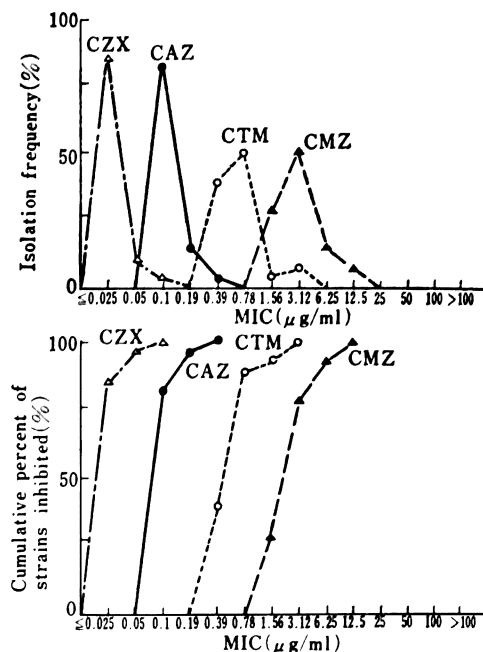
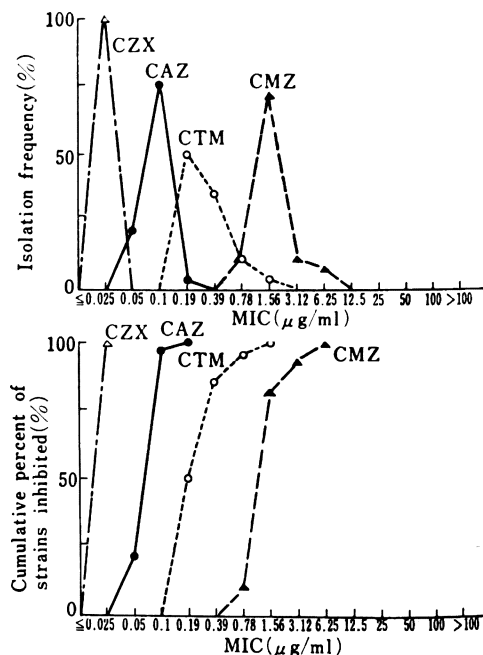


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 28 strains (10^6 cells/ml)



$\mu\text{g/ml}$, CMZ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり、いずれの菌量の場合も、CAZ の抗菌力は CZX より劣るが、CTM, CMZ より優れていた。

(8) *P. morganii* の場合

10^8cells/ml の場合、Fig. 15 に示すように CAZ は 0.1 および $3.12 \mu\text{g/ml}$ に 2 峰性のピークを有し、CTM は $>100 \mu\text{g/ml}$, CZX は 0.05 , 6.25 および $25 \mu\text{g/ml}$ の 3 峰性のピーク、CMZ は $6.25 \mu\text{g/ml}$ のピークであり、CAZ は CZX とほぼ同等であり CTM, CMZ よりは優れていた。また 10^6cells/ml の場合、Fig. 16 に示すように CAZ は 0.05 および $0.78 \mu\text{g/ml}$ に 2 峰性のピークを有し、 $\leq 0.025 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布していた。また CTM のピークは $0.19 \mu\text{g/ml}$, CZX は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, CMZ は $3.12 \mu\text{g/ml}$ はであり、これらの薬物も幅広い分布を示し、CAZ の抗菌力は CZX より劣るが、CTM, CMZ よりは優れていた。

(9) *P. vulgaris* の場合

10^8cells/ml の場合、Fig. 17 に示すように、CAZ は $0.05 \mu\text{g/ml}$, CTM は $1.56 \mu\text{g/ml}$, CZX は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, CMZ は 0.39 および $>100 \mu\text{g/ml}$ に 2 峰性のピークを有し、CAZ は CZX より劣るが、CTM, CMZ よりは優れていた。 10^6cells/ml の場合、Fig. 18 に示すように、CAZ は $0.05 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し、 ≤ 0.025

Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. morganii* 39 strains (10^6cells/ml)

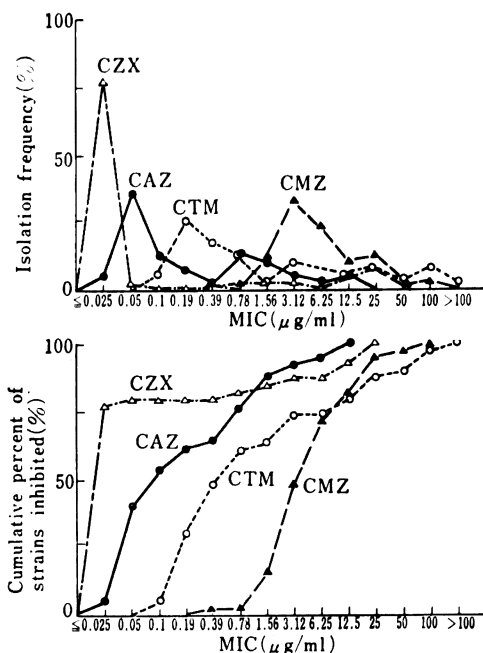


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. morganii* 39 strains (10^8cells/ml)

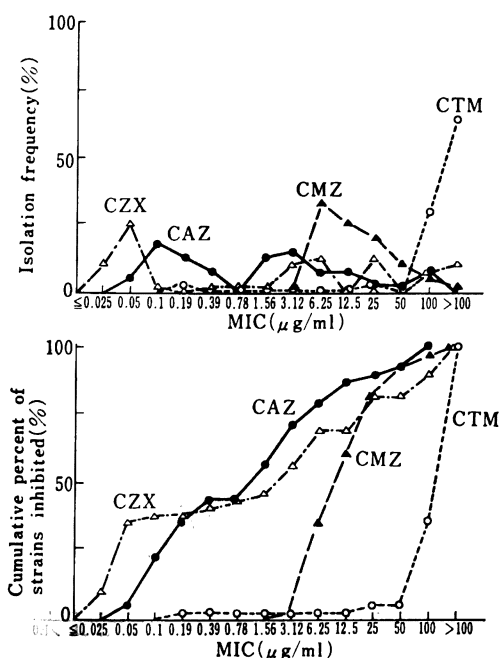
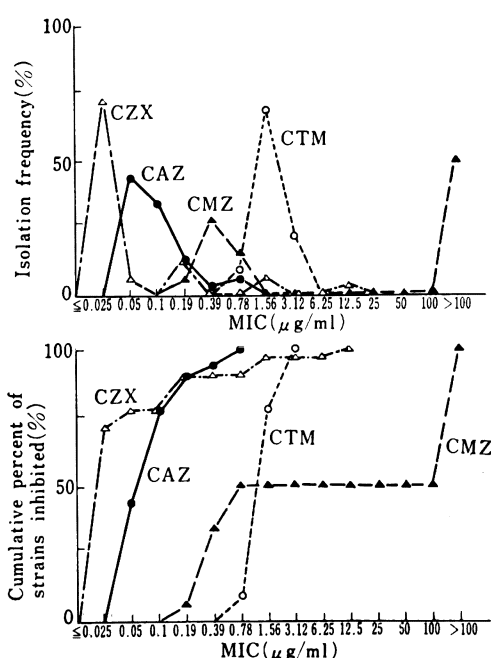


Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 32 strains (10^8cells/ml)



~0.19 μ g/ml に分布していた。また CTM のピークは 0.78~1.56 μ g/ml, CZX は $\leq$ 0.025 μ g/ml であり, CMZ は 0.39 および >100 μ g/ml に 2 峰性のピークを有し, CAZ の抗菌力は CZX より劣るが, CTM, CMZ よりは優れていた。

(10) *S. marcescens* の場合

10⁸cells/ml の場合, Fig. 19 に示すように CAZ の感受性ピークは 0.19 μ g/ml, CTM は >100 μ g/ml, CZX は 0.19 μ g/ml, CMZ は 6.25, 25 および >100 μ g/ml であり, CAZ の抗菌力は CZX とほぼ同等であり, CTM, CMZ より優れていた。また CAZ 耐性株は存在していなかった。10⁶cells/ml の場合, Fig. 20 に示すように CAZ のピークは 0.19 μ g/ml であり, 0.05~1.56 μ g/ml に分布しており, CTM のピークは 1.56, 6.25, 50 および >100 μ g/ml の 4 峰性, CZX は 0.05 μ g/ml, CMZ は 6.25 μ g/ml であり, CAZ の抗菌力は CZX より劣っていたが, CTM, CMZ よりも優れていた。

(11) *H. influenzae* の場合

10⁸cells/ml の場合, Fig. 21 に示すように, CAZ は $\leq$ 0.025~1.56 μ g/ml に分布しており, 3 峰性のピークを有していた。一方, CTM は 0.39~1.56 μ g/ml, CZX は $\leq$ 0.025~0.78 μ g/ml, CMZ は 0.78~6.25 μ g/ml に分布しており, CAZ は CZX より劣るが, CTM, CMZ

Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 44 strains (10⁸cells/ml)

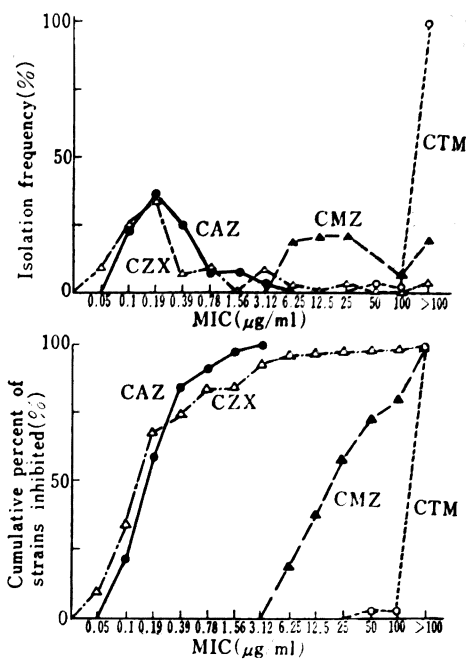


Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 32 strains (10⁶cells/ml)

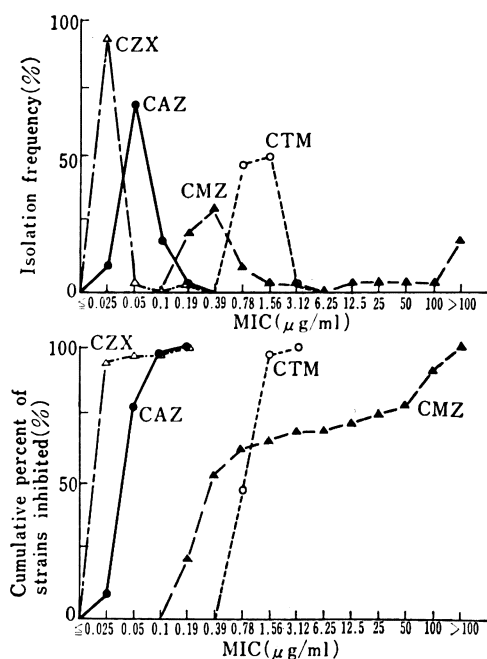
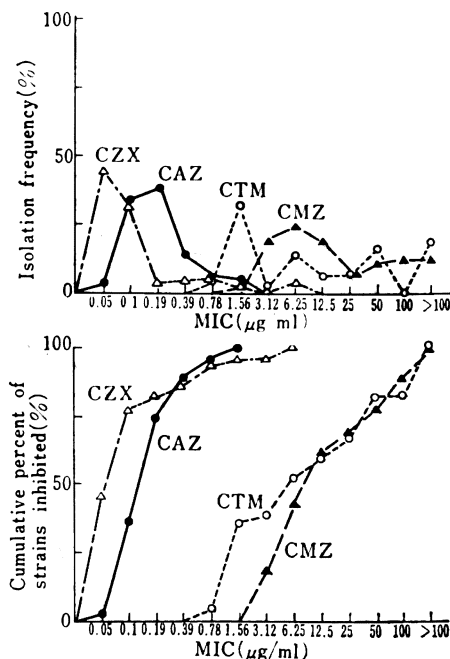


Fig. 20 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 44 strains (10⁶cells/ml)



より優れていた。 10^6 cells/ml の場合, Fig. 22 に示すように, CAZ は 2 倍程度抗菌力は上昇するが, 他の 3 薬物は 10^6 cells/ml の場合とほぼ同様な抗菌力であった。

(12) *A. calcoaceticus* の場合

10^6 cells/ml の場合, Fig. 23 に示すように, CAZ は $0.1 \sim 100 \mu\text{g/ml}$, CTM, CMZ は $0.19 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CZX は $1.56 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布しており, 10^6 cells/ml の場合, Fig. 24 に示すように若干抗菌力は上昇するが, CAZ は CZX とほぼ同等であり, CTM, CMZ よりは優れていた。

(13) *P. aeruginosa* の場合

10^6 cells/ml の場合, Fig. 25 に示すように CAZ, CFS は $0.78 \sim 25 \mu\text{g/ml}$, GM は $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, CPZ は $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布しており, CAZ は GM より若干劣るが, CFS より若干優れ, CPZ よりは 8 倍程度優れていた。 10^6 cells/ml の場合, Fig. 26 に示すようにいずれの薬物も 2 ～ 4 倍抗菌力の上昇が認められ, CAZ は GM とほぼ同等であり, CFS, CPZ より優れていた。また SBPC 耐性株に対する感受性の結果を Fig. 27, 28 に示したが, CAZ の抗菌力は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に存在していた。さらに GM 耐性株に対する結果を Fig. 29, 30 に示したが, この場合も, $25 \mu\text{g/ml}$ 以下に存在しており, これらの耐性株に対しても, CAZ は良

Fig. 22 Sensitivity distribution of clinical isolates *H. influenzae* 17 strains (10^6 cells/ml)

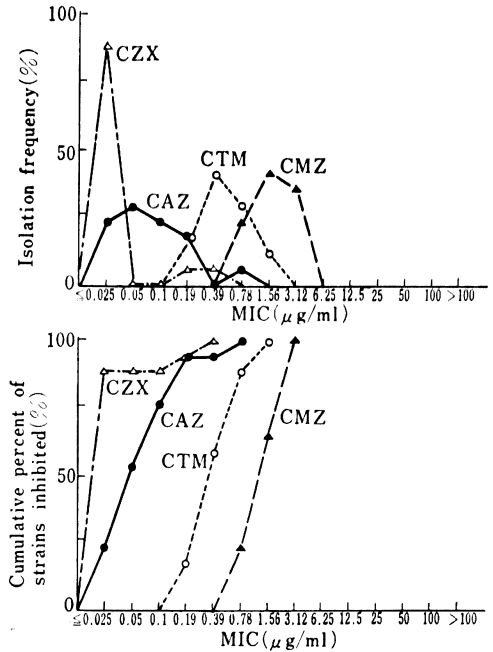


Fig. 21 Sensitivity distribution of clinical isolates *H. influenzae* 17 strains (10^6 cells/ml)

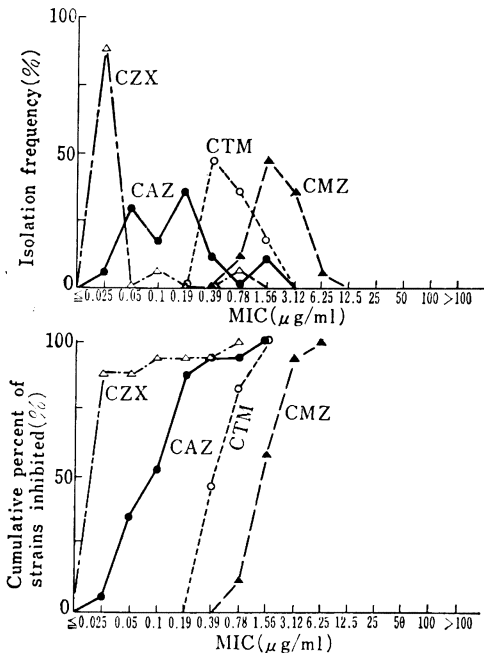


Fig. 23 Sensitivity distribution of clinical isolates *A. calcoaceticus* 46 strains (10^6 cells/ml)

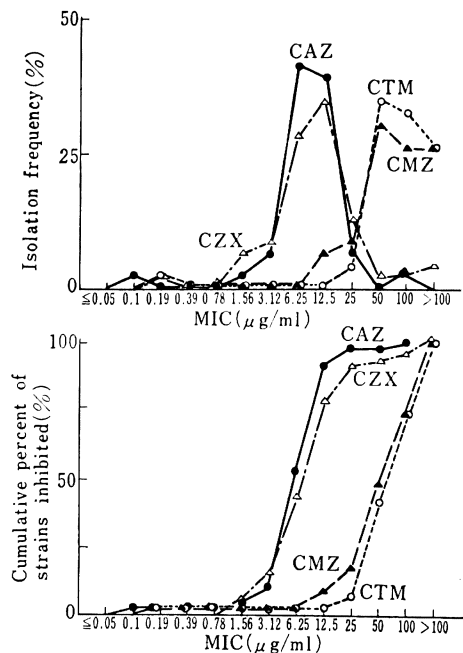


Fig. 24 Sensitivity distribution of clinical isolates
A. calcoaceticus 46 strains (10^6 cells/ml)

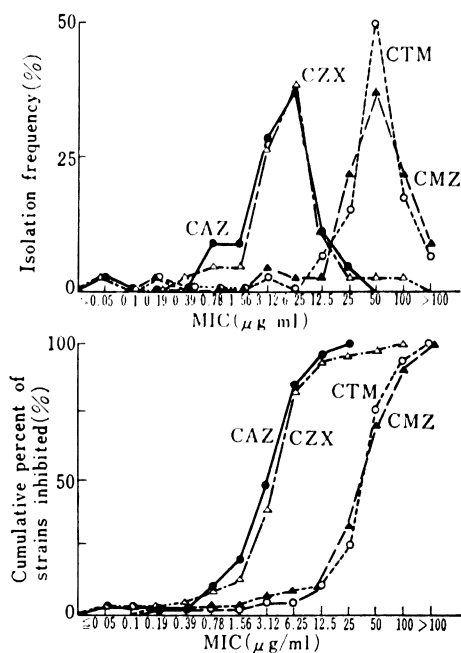


Fig. 26 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. aeruginosa 44 strains (10^6 cells/ml)

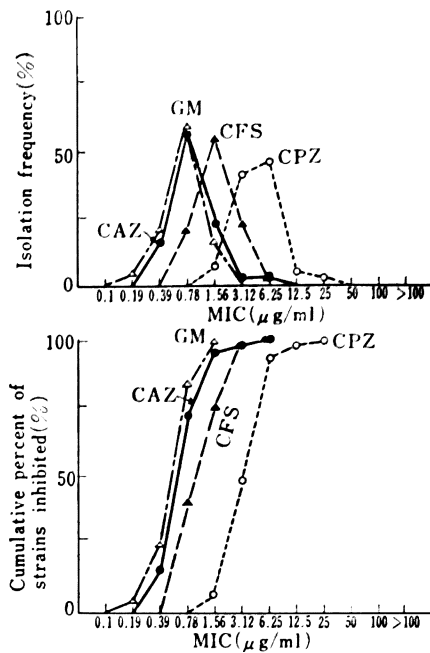


Fig. 25 Sensitive distribution of clinical isolates
P. aeruginosa 44 strains (10^8 cells/ml)

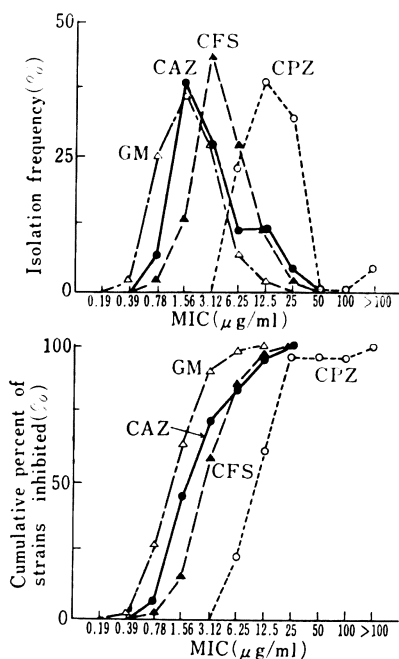


Fig. 27 Sensitivity distribution of clinical isolates
P. aeruginosa (SBPC^r) 11 strains (10^8 cells/ml)

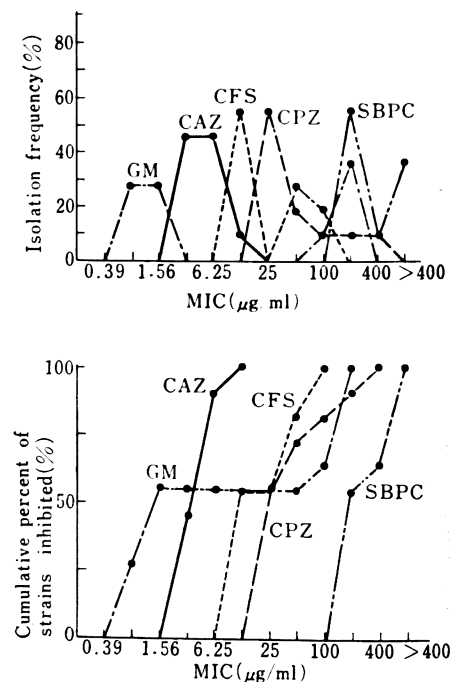


Fig. 28 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (SBPC^r) 11 strains (10⁶cells/ml)

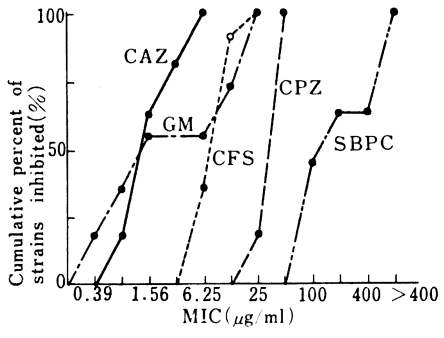
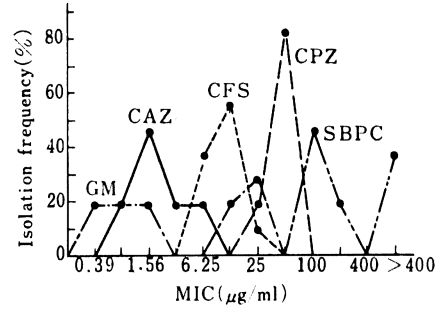
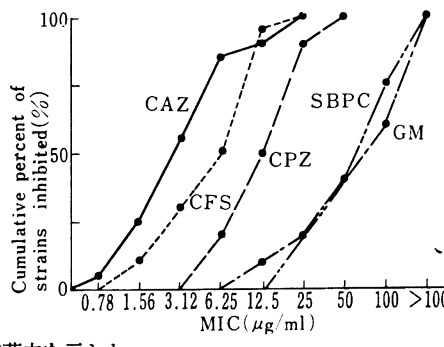
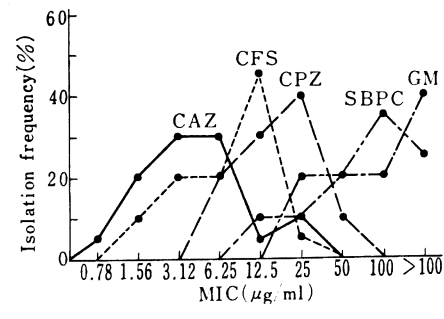


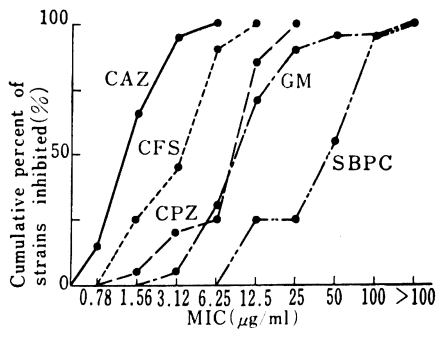
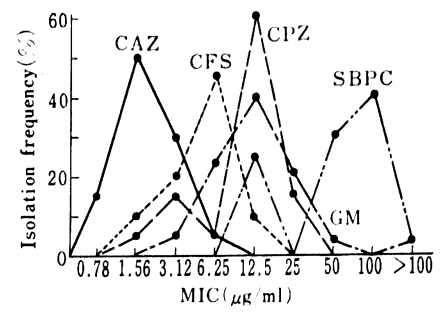
Fig. 29 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (GM^r) 20 strains (10⁸cells/ml)



好な抗菌力を示した。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

Fig. 30 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (GM^r) 20 strains (10⁶cells/ml)



S. aureus 209P-JC, *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1, *S. marcescens* T-55 および *P. aeruginosa* E-2 を用いて、抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加, 接種菌量の影響について検討した結果を Table 5~7 に示した。培地 pH の影響では、いずれの薬物も、*S. aureus* では酸性側で抗菌力が若干上昇し、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ではアルカリ側で抗菌力が若干良くなったが、*S. marcescens* では、ほとんど変わらなかった。馬血清添加の影響では、いずれの薬物もほとんど抗菌力の変動を認めなかった。また接種菌量の影響では、他の薬物が若干菌量の影響を受けるのに対して、CAZ はほとんど影響を受けなかった。

4. 抗菌作用型式

(1) *E. coli* KC-14 の場合

E. coli に対する抗菌作用型式を検討した結果を Fig. 31 に示した。いずれの薬物も、MIC (CAZ は 0.1μg/ml, CTM は 0.05μg/ml, CZX は 0.025μg/ml, CMZ は 0.19μg/ml) 作用では静菌的に作用するが、それ以上の濃度により殺菌的に作用することが認められた。

(2) *K. pneumoniae* KC-1 の場合

Fig. 32 に示すように CAZ は 0.05μg/ml, CTM は 0.1μg/ml, CZX は 0.0062μg/ml, CMZ は 0.78μg/ml 以上の濃度により殺菌作用が認められた。

(3) *S. marcescens* T-55 の場合

Table 5 Influence of medium pH on the antibacterial activity of CAZ

Organism	pH	CAZ	CTM	CZX	CMZ
<i>S. aureus</i> 209-P JC	6.0	3.12*	0.39	1.56	0.39
	7.2	6.25	0.78	6.25	0.78
	8.3	6.25	0.78	6.25	0.78
<i>E. coli</i> KC-14	6.0	0.19	0.39	0.05	0.78
	7.2	0.10	0.05	≤ 0.025	0.39
	8.3	0.05	0.05	≤ 0.025	0.39
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	6.0	0.05	0.39	≤ 0.025	0.78
	7.2	0.025	0.10	≤ 0.025	0.78
	8.3	0.025	0.10	≤ 0.025	0.39
<i>S. marcescens</i> T-55	6.0	0.10	1.56	≤ 0.025	3.12
	7.2	0.10	1.56	≤ 0.025	3.12
	8.3	0.10	3.12	0.05	3.12
<i>P. aeruginosa</i> E-2	6.0	1.56	>100	>100	>100
	7.2	1.56	>100	50	>100
	8.3	0.78	>100	25	>100

* MIC : μg/ml

Table 6 Influence of horse serum on the antibacterial activity of CAZ

Organism	Serum conc. (%)	CAZ	CTM	CZX	CMZ
<i>S. aureus</i> 209-P JC	0	6.25*	0.78	6.25	0.78
	10	12.5	0.78	6.25	0.78
	25	12.5	0.78	6.25	1.56
<i>E. coli</i> KC-14	0	0.10	0.05	≤ 0.025	0.39
	10	0.05	0.05	≤ 0.025	0.39
	25	0.05	0.05	≤ 0.025	0.39
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0	0.025	0.10	≤ 0.025	0.39
	10	0.025	0.10	≤ 0.025	0.39
	25	0.025	0.10	≤ 0.025	0.39
<i>S. marcescens</i> T-55	0	0.10	1.56	≤ 0.025	3.12
	10	0.10	1.56	0.05	3.12
	25	0.10	3.12	0.05	3.12
<i>P. aeruginosa</i> E-2	0	1.56	>100	50	>100
	10	1.56	>100	50	>100
	25	1.56	>100	50	>100

* MIC : μg/ml

Table 7 Influence of inoculum size on the antibacterial activity of CAZ

Organism	Inoculum size (cells/ml)	CAZ	CTM	CZX	CMZ
<i>S. aureus</i> 209-PJC	4.3×10^8	12.5*	1.56	12.5	1.56
	4.3×10^7	6.25	0.78	6.25	0.78
	4.3×10^6	6.25	0.78	6.25	0.78
	4.3×10^5	6.25	0.19	6.25	0.39
<i>E. coli</i> KC-14	3.0×10^8	0.10	0.10	≤ 0.025	0.78
	3.0×10^7	0.10	0.10	≤ 0.025	0.78
	3.0×10^6	0.10	0.05	≤ 0.025	0.39
	3.0×10^5	0.05	0.05	≤ 0.025	0.39
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	1.2×10^8	0.05	0.19	≤ 0.025	0.78
	1.2×10^7	0.05	0.10	≤ 0.025	0.39
	1.2×10^6	0.025	0.10	≤ 0.025	0.39
	1.2×10^5	0.025	0.10	≤ 0.025	0.39
<i>S. marcescens</i> T-55	6.0×10^8	0.19	50	0.10	6.25
	6.0×10^7	0.19	12.5	0.05	6.25
	6.0×10^6	0.10	1.56	≤ 0.025	3.12
	6.0×10^5	0.10	0.78	≤ 0.025	3.12
<i>P. aeruginosa</i> E-2	4.0×10^8	3.12	>100	>100	>100
	4.0×10^7	1.56	>100	100	>100
	4.0×10^6	1.56	>100	50	>100
	4.0×10^5	1.56	100	25	100

* MIC : $\mu\text{g/ml}$

Fig.31 Effect of CAZ, CTM, CZX and CMZ on the viability of *E.coli* KC-14

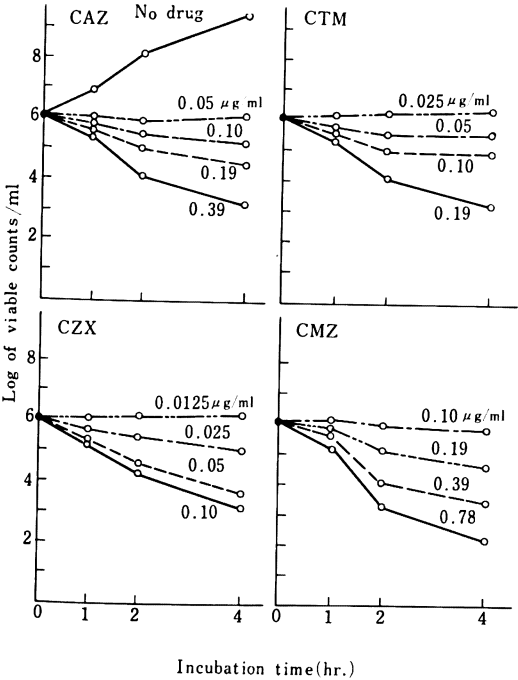


Fig.32 Effect of CAZ, CTM, CZX and CMZ on the viability of *K. pneumoniae* KC-1

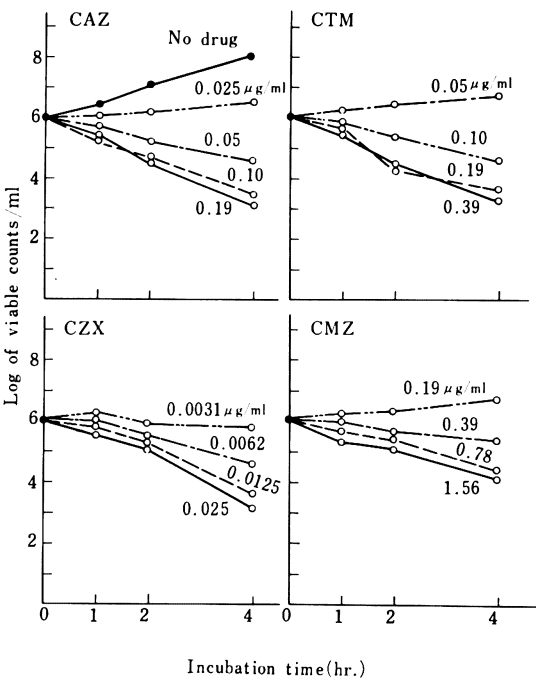


Fig. 33 Effect of CAZ, CTM, CZX and CMZ on the viability of *S. marcescens* T-55

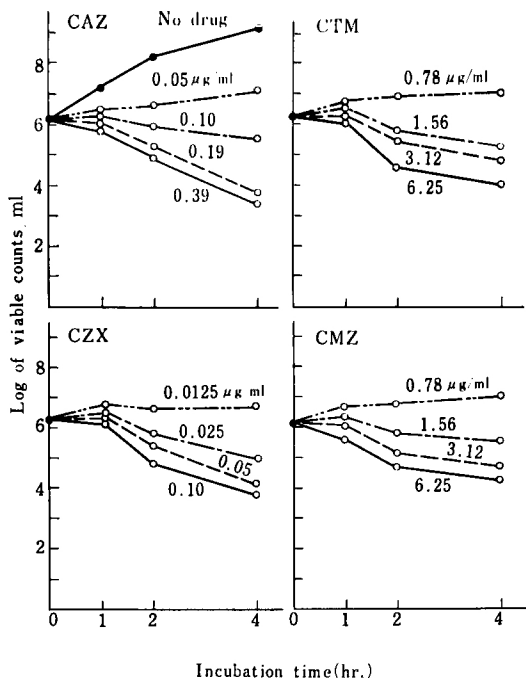


Fig. 33 に示すように CAZ は $0.19 \mu\text{g/ml}$, CTM は $1.56 \mu\text{g/ml}$, CZX は $0.025 \mu\text{g/ml}$, CMZ は $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度で殺菌作用が認められた。

(4) *P. aeruginosa* E-2 の場合

Fig. 34 に示すように CAZ は $3.12 \mu\text{g/ml}$, GM は $1.56 \mu\text{g/ml}$, CFS, CPZ は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度により殺菌作用が認められた。

5. 形態変化の観察およびペニシリン結合蛋白質に対する親和性の検討

E. coli KC-14 および *P. aeruginosa* E-2 に CAZ を作用させたときの形態変化について、位相差顕微鏡により観察を行なった結果、データー(写真)には示していないが、いずれの菌種の場合も薬物作用後、伸長化し、スフェロプラスト様構造を示し、その後溶菌していく像が観察できた。また *P. aeruginosa* の方が *E. coli* よりもスフェロプラスト様構造ができやすいことが認められた。またこの薬物作用時の形態変化を裏付けるため、 ^{14}C -penicillin G を用いた競合による PBPs に対する親和性について検討した結果を Fig. 35, 36 に示した。*E. coli*

Fig. 35 Fluorography showing competition of CAZ for ^{14}C -labeled penicillin G binding in *E. coli* K-12

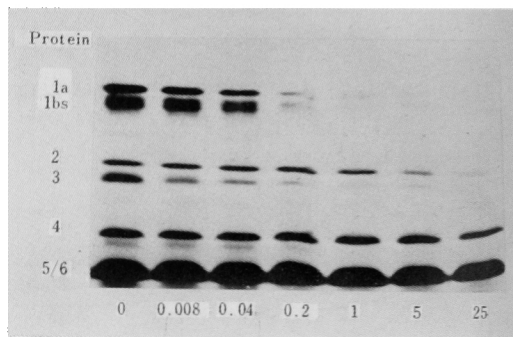


Fig. 36 Fluorography showing competition of CAZ for ^{14}C -labeled penicillin G binding in *P. aeruginosa* E-2

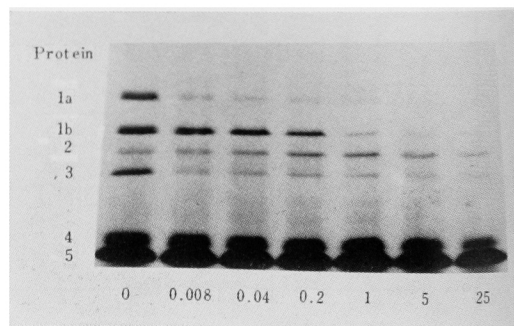


Fig. 34 Effect of CAZ, GM, CFS and CPZ on the viability of *P. aeruginosa* E-2

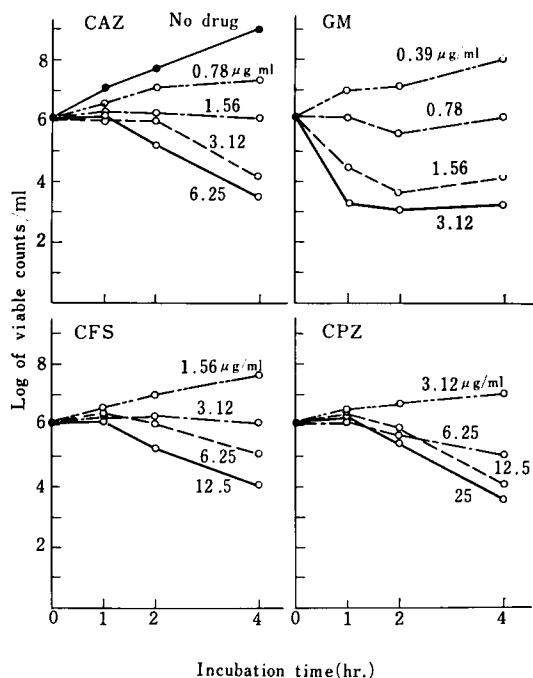
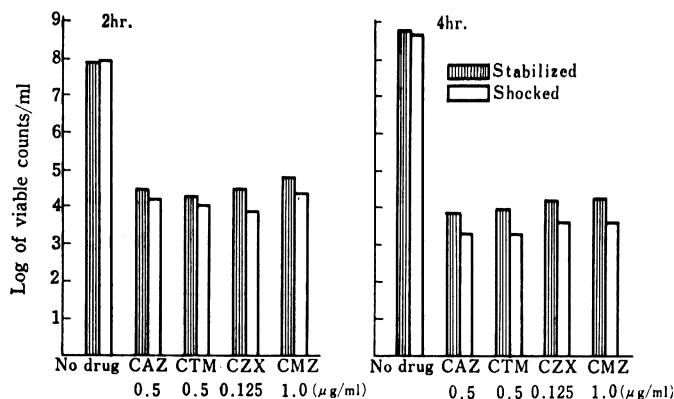
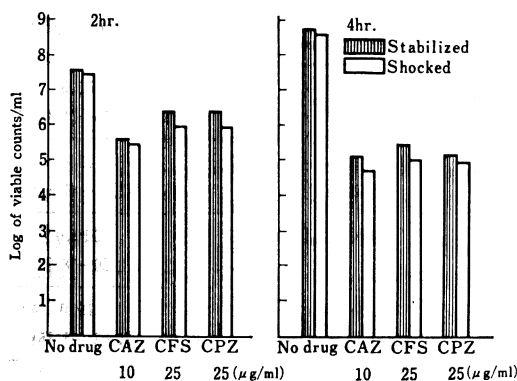


Fig. 37 Comparison of the viable count of stabilized and osmotically shocked culture of *E. coli* KC-14Fig. 38 Comparison of the viable count of stabilized and osmotically shocked culture of *P. aeruginosa* E-2

の場合、PBP 3, 1Bs, 1A に強い親和性を示し、また *P. aeruginosa* の場合、PBP 1A, 1B, 3 の順に親和性を示し、形態変化とPBPsに対する親和性との間に良く一致した関連性が認められた。

6. スフェロプラスト形成能の検討

位相差顕微鏡観察およびPBPsに対する親和性の検討により、CAZの作用によりスフェロプラスト様構造の形成が認められたので、これを定量化するために、stabilizerを用いて、スフェロプラスト形成能について検討を行なった。その結果を、Fig. 37, 38に示した。*E. coli* および *P. aeruginosa* のいずれの場合も、薬物作用により、stabilizedとshockedの間には有意な差は認められず、スフェロプラストの形成はかなり低頻度のものであると思われた。

7. マウス実験的腹腔内感染症に対する効果

(1) *S. aureus* 感染症に対する治療効果

Table 8 Protective effect of CAZ on experimental infection with *S. aureus* SMITH in mice

Antibiotic	Challenge (cells/mouse)	MIC(µg/ml)		ED ₅₀ (mg/kg)
		10 ⁴ *	10 ⁵ *	
CAZ	1.5×10 ⁶ (3,000LD ₅₀)	6.25	3.12	26.0 (13.0-52.0)**
CTM		0.39	0.19	2.80 (1.17-6.70)
CZX		1.56	0.78	8.75 (3.01-20.4)
CMZ		0.78	0.39	5.50 (2.70-11.3)

* Inoculum size : cells/ml

** 95% confidence limits

S. aureus SMITH 感染症に対する治療効果を Table 8に示した。CAZの治療効果(ED₅₀値)は26.0mg/kg, CTMは2.80mg/kg, CZXは8.75mg/kg, CMZは5.50mg/kgであり、CAZの治療効果は、他薬物に比べ約3~10倍劣っていた。

(2) *E. coli* 感染症に対する治療効果

E. coli KC-14 感染症に対する治療効果を Table 9に示した。CAZのED₅₀値は0.050mg/kg, CTMは0.270mg/kg, CZXは0.040mg/kg, CMZは0.925mg/kgであり、CAZはCZXとほぼ同等であり、CTM, CMZより明らかに優れていた。

(3) *K. pneumoniae* 感染症に対する治療効果

K. pneumoniae KC-1 感染症に対する治療効果を Table 10に示した。CAZのED₅₀値は2.30mg/kg, CTMは32.0mg/kg, CZXは0.85mg/kg, CMZは60.0mg/kgはであり、CAZはCZXに比べ約2.5倍劣る

Table 9 Protective effect of CAZ on experimental infection with *E. coli* KC-14 in mice

Antibiotic	Challenge (cells/mouse)	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/kg)
		10 ⁴ *	10 ⁵ *	
CAZ	3.0×10 ⁴ (50LD ₅₀)	0.39	0.39	0.050 (0.020–0.123)**
CTM		0.19	0.19	0.270 (0.120–0.590)
CZX		0.10	0.10	0.040 (0.014–0.120)
CMZ		0.78	0.39	0.925 (0.595–1.435)

* Inoculum size : cells/ml
** 95% confidence limits

Table 10 Protective effect of CAZ on experimental infection with *K. pneumoniae* KC-1 in mice

Antibiotic	Challenge (cells/mouse)	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/kg)
		10 ⁴ *	10 ⁵ *	
CAZ	1.5×10 ⁴ (300LD ₅₀)	0.19	0.10	2.30 (1.35–3.95)**
CTM		0.39	0.19	32.0 (25.4–40.3)
CZX		≤0.025	≤0.025	0.85 (0.52–1.39)
CMZ		1.56	0.78	60.0 (46.5–77.4)

* Inoculum size : cells/ml
** 95% confidence limits

Table 11 Protective effect of CAZ on experimental infection with *S. marcescens* T-55 in mice

Antibiotic	Challenge (cells/mouse)	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/kg)
		10 ⁴ *	10 ⁵ *	
CAZ	1.6×10 ⁴ (50LD ₅₀)	0.39	0.19	0.30 (0.192–0.469)**
CTM		>100	1.56	26.0 (16.6–47.0)
CZX		0.19	0.19	0.11 (0.069–0.175)
CMZ		6.25	3.12	10.0 (5.07–19.7)

* Inoculum size : cells/ml
** 95% confidence limits

Table 12 Protective effect of CAZ on experimental infection with *P. aeruginosa* E-2 in mice

Antibiotic	Challenge (cells/mouse)	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/kg)
		10 ⁴ *	10 ⁵ *	
CAZ	1.0×10 ⁴ (100LD ₅₀)	3.12	1.56	11.5 (6.15–21.48)**
CFS		3.12	1.56	25.0 (13.05–47.85)
CPZ		6.25	3.12	110.0 (63.80–18.95)
GM		0.78	0.39	19.0 (14.05–25.75)

* Inoculum size : cells/ml
** 95% confidence limits

が、CTM、CMZよりは約15～25倍優れていた。

(4) *S. marcescens* 感染症に対する治療効果

S. marcescens T-55 感染症に対する治療効果を Table 11 に示した。CAZ の ED₅₀ 値は 0.30 mg/kg、CTM は 26.0 mg/kg、CZX は 0.11 mg/kg、CMZ は 10.0 mg/kg であり、CAZ は CZX より約 3 倍劣るが、CTM、CMZよりは明らかに優れていた。

(5) *P. aeruginosa* 感染症に対する治療効果

P. aeruginosa E-2 感染症に対する治療効果を Table 12 に示した。CAZ の ED₅₀ 値は 11.5 mg/kg、CFS は 25.0 mg/kg、CPZ は 110.0 mg/kg、GM は 19.0 mg/kg であり、CAZ は GM とほぼ同等かあるいは若干優れ、CFS、CPZ よりも優れていた。SBPC 耐性 *P. aeruginosa* TP-5 感染症に対する治療効果を Table 13 に示した。CAZ の ED₅₀ 値は 200 mg/kg と高い値を示した

が、CFS、CPZ、SBPC が無効な株に対しても有効であった。また GM 耐性 *P. aeruginosa* K-31 感染症に対する治療効果を Table 14 に示した。CAZ の ED₅₀ 値は 32.0 mg/kg、CFS は 45.0 mg/kg であり、CAZ は CFS に比べ若干優れており、CPZ、GM より明らかに優れ、GM 耐性株感染症に対しても有効であった。

III. 総括および考察

英国グラクソ社で開発された新しい aminothiazolyl cephalosporin の Ceftazidime (CAZ) に関する細菌学的評価を既知物質 Cefotiam (CTM)、Ceftizoxime (CZX)、Cefmetazole (CMZ)、Cefsulodin (CFS)、Cefoperazone (CPZ) および Gentamicin (GM) を比較薬物として検討を行なった。その結果、CAZ は CTM、CZX、CMZ と同様、グラム陽性菌および陰性菌群に対して幅広い抗菌スペクトラムを有していたが、グラム陽性菌群に対す

Table 13 Protective effect of CAZ on experimental infection with *P. aeruginosa* TP-5 in mice

Antibiotic	Challenge (cells/mouse)	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/kg)
		10 ⁵ *	10 ⁶ *	
CAZ	5.0×10 ⁴ (80LD ₅₀)	3.12		200
			1.56	(97.5-410)**
CFS		100		>800
			25	
CPZ		400		>800
			25	
SBPC		>400		>800
			>400	
GM		0.78		9.0
			0.78	(7.65-10.6)

* Inoculum size : cells/ml
** 95% confidence limits

Table 14 Protective effect of CAZ on experimental infection with *P. aeruginosa* K-31 in mice

Antibiotic	Challenge (cells/mouse)	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/kg)
		10 ⁵ *	10 ⁶ *	
CAZ	6.5×10 ³ (50LD ₅₀)	12.5		32.0
			1.56	(24.0-46.7)**
CFS		12.5		45.0
			3.12	(27.3-74.2)
CPZ		50		400.0
			12.5	(197.5-810.5)
GM		50		>200
			12.5	

* Inoculum size : cells/ml
** 95% confidence limits

る抗菌力は CTM, CZX, CMZ よりも劣っていた。しかし、グラム陰性菌群に対しては、CZX より若干劣るが、CTM とほぼ同等かあるいは優れ、CMZ よりは明らかに優れていた。また indole 陽性 *Proteus* spp., *Serratia*, *P. aeruginosa* および他のブドウ糖非発酵菌に対しても強い抗菌力を有していた。臨床分離株の *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *S. marcescens*, *H. influenzae*, *A. calcoaceticus* および *P. aeruginosa* に対する感受性分布について検討した結果、*S. aureus* については、CTM, CZX, CMZ よりも抗菌力は劣っており、*S. pyogenes* では、CTM, CZX より劣り、CMZ よりは優れていた。一方 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *S. marcescens*, *H. influenzae* および *A. calcoaceticus* では、CAZ の抗菌力は CZX に比べて劣っているか、あるいはほぼ同等であり、CTM, CMZ よりは優れていた。*P. aeruginosa* では GM とほぼ同等であり、CFS, CPZ より優れていた。また GM 耐性および Sulbenicillin (SBPC) 耐性の *P. aeruginosa* に対しても強い感受性を示し、 β -lactamase 産生株にも有効であることが判った。抗菌力に及ぼす諸因子の影響では、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* のいずれの菌種を用いた場合も培地 pH, 馬血清添加の影響では、CTM, CZX, CMZ とほぼ同様な傾向であった。しかし接種菌量による影響では、CTM, CZX, CMZ が影響を受け易いのに対して、CAZ はほとんど影響されないことが判った。抗菌作用型式では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*

および *P. aeruginosa* について検討したが、いずれの薬物も最小発育阻止濃度以上の作用により、殺菌的作用を認めることができた。形態変化の観察では、*E. coli*, *P. aeruginosa* がともに CAZ の作用により伸長化し、スフェロプラスト様構造を示し、その後溶菌することが認められたが、スフェロプラスト形成の定量結果からはあまり高率に生じるものではないことが認められた。またペニシリン結合蛋白質 (PBPs) に対する親和性を検討した結果、*E. coli* では PBP 3, 1Bs, 1A, *P. aeruginosa* では PBP 1A, 1B, 3 の順に親和性を示すことが認められ、形態変化と PBPs に対する親和性との間に、良く一致した関連性が認められた。マウス実験的感染症に対する治療効果では、*S. aureus* を用いた場合、CTM, CZX, CMZ よりも CAZ の効果は劣っていた。*E. coli* では CAZ は CZX とほぼ同等であり、CTM, CMZ より優れていた。*K. pneumoniae*, *S. marcescens* では CZX より劣っていたが、CTM, CMZ よりも優れていた。*P. aeruginosa* では GM とほぼ同等かあるいは若干優れ、CFS, CPZ よりも優れていた。また GM 耐性、SBPC 耐性 *P. aeruginosa* 感染症に対しても有効であった。

以上のように *in vitro* および *in vivo* の検討結果から、CAZ はグラム陽性菌に対する抗菌力は弱いが、グラム陰性菌に対しては、CZX に比べほぼ同等もしくは劣るが、CTM, CMZ よりも優れており、*P. aeruginosa* に対しては、GM に匹敵する抗菌力を有しており、これらの感染症に対する臨床効果が期待できるものと考えられる。

文 献

1) VERBIST, L. & J. VERHAEGEN : GR20263, a new aminothiazolyl cephalosporin with high acti-

- vity against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. Antimicrob. Agents & Chemother. 17 (5) : 807~812, 1980
- 2) 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 antipseudomonal activity. Antimicrob. Agents & Chemother. 17 (5) : 876~883, 1980
- 3) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD : Comparison of *in vitro* activity of GR20263, a novel cephalosporin derivative, with activities of other beta-lactam compounds. Antimicrob. Agents & Chemother. 17 (5) : 884~889, 1980
- 4) HAMILTON-MILLER, J. M. T. & W. BRUMFITT : Activity of ceftazidime (GR20263) against nosocomially important pathogens. Antimicrob. Agents & Chemother. 19 (6) : 1067~1069, 1981
- 5) LIVERMORE, D. M.; R. J. WILLIAMS & J. D. WILLIAMS: Comparison of the β -lactamase stability and the *in-vitro* activity of cefoperazone, cefotaxime, cefsulodin, ceftazidime, moxalactam and ceftriaxone against *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antimicrob. Chemother. 8 (4) : 323~331, 1981
- 6) PEDLER, S. J.: The activity *in vitro* of ceftazidime (GR20263) and moxalactam (LY 127935) against gram-negative bacteria from hospital patients. J. Antimicrob. Chemother. 8 (5) : 417~420, 1981
- 7) HARPER, P. B. & S. M. KIRBY : The *in vitro* properties of GR20263—A highly active broad-spectrum cephalosporin with anti-pseudomonal activity. Drugs Exptl. Clin. Res. 7 (3) : 179~187, 1981
- 8) VERBIST, L. & J. VERHAEGEN ; GR-20263 : a new cephalosporin highly active against *Pseudomonas* and *Enterobacteriaceae*. Drugs Exptl. Clin. Res. 7 (3) : 201~207, 1981
- 9) ACRED, P.; S. M. HARDING & D. M. RYAN : The *in vivo* properties of GR20263 (ceftazidime)—A highly active broad spectrum cephalosporin with antipseudomonal activity. Future Trends in Chemotherapy 4 : 51~61, 1981
- 10) CLARKE, A. M. & S. J. V. ZEMCOV : Ro 13-9904 and GR 20263, two new cephalosporins with broad-spectrum activity: an *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. J. Antimicrob. Chemother. 8 (7) : 515~520, 1981.
- 11) GOZZARD, D. I., A. M. GEDDES, I. D. FARRELL, S. J. EYKYN, I. PHILLIPS, R. WISE & R. M. BROWN: Ceftazidime—a new extended-spectrum cephalosporin. Lancet 1 (8282) : 1152~1156, 1982.
- 12) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy. 29 (1) : 76~79, 1981.
- 13) SPRATT, B. G.: Distinct penicillin binding proteins involved in the division, elongation and shape of *Escherichia coli* K-12. Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A. 72 : 2999~3003, 1975.

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF CEFTAZIDIME

TAKESHI NISHINO, YOSHIKI OBANA, KAZUMASA HIRATA,
YOSHIHIRO YAMAMURA, MASAKO OHTSUKI and TERUO TANINO

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

Bacteriological evaluation was attempted on ceftazidime (CAZ, SN 401), a new cephem antibiotic, with cefotiam (CTM), ceftizoxime (CZX), cefmetazole (CMZ), cefsulodin (CFS), cefoperazone (CPZ), and gentamicin (GM) as the control drugs. CAZ showed a broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative bacteria, but its antibacterial activity against gram-positive bacteria was inferior to that of CTM, CZX, and CMZ. Against gram-negative bacteria, however, the antibacterial activity of CAZ, although slightly inferior to that of CZX, was practically equivalent or superior to that of CTM and apparently superior to that of CMZ. Also CAZ was found to possess potent antibacterial activity against indole-positive *Proteus* spp., *Serratia*, and *P. aeruginosa*.

Studies were also conducted on the influence of various factors on antibacterial activity of CAZ, and it was recognized that the drug is hardly affected by pH of culture, addition of horse serum, or inoculum size. Studies on the mode of the antibacterial activity of CAZ revealed its marked bactericidal action against any one of the bacterial strains used. As a result of investigation on the affinity of CAZ to penicillin binding proteins (PBPs), it was observed that the affinity was in the order of PBP 3, 1Bs, and 1A in *E. coli* and PBP 1A, 1B, and 3 in *P. aeruginosa*, and these findings conformed well to the results of morphological changes under drug action.

As to the therapeutic effects in experimental intraperitoneal infections in mice, those of CAZ against *S. aureus* were inferior to those of CTM, CZX, and CMZ. On the other hand, CAZ was undoubtedly superior to CTM or CMZ and equivalent or slightly inferior to CZX against gram-negative bacteria such as *E. coli*, *Klebsiella*, and *Serratia*. Against *P. aeruginosa*, CAZ was superior to GM, CFS, and CPZ and, furthermore, showed an excellent efficacy against GM-resistant strains as well.