

AC-1370の抗菌力について

村田 定三・佐々木幸夫・井上松久・三橋 進
群馬大学医学部微生物学教室

要 旨

AC-1370の *in vitro* および *in vivo* における抗菌作用に関し検討を行った結果、本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、特に *Pseudomonas aeruginosa* に対し良好な抗菌活性を示した。また MIC 値と MBC 値との間に差が少なく、強力な殺菌作用を有することが示された。しかし、*in vitro* 抗菌力においては、全般的に cefoperazone (CPZ) に比べやや劣る成績であった。各種 β -lactamase に対する安定性に関し検討した結果、本剤は典型的なセファロスポリナーゼに対しては非常に安定であったが、いわゆるセフロキシメースによって若干分解された。ペニシリナーゼ I 型 (TEM 型) に対しては CPZ より安定であった。マウス実験感染症に対して本剤は優れた治療効果を示し、特に緑膿菌感染症に対して、*in vitro* 抗菌力では CPZ に比べ劣っているにもかかわらず、有意に優れた治療効果を示した。今回得られた成績より本剤の特徴として以下の点が掲げられた。

- 1) 幅広い抗菌スペクトラムを有する。
- 2) 殺菌力が強い。
- 3) β -lactamase に安定である。
- 4) *In vitro* から予想される以上の優れた *in vivo* 抗菌力を有する。

緒 言

AC-1370 は味の素株式会社によって合成された新規半合成セファロスポリン誘導体である。この化合物の特徴として緑膿菌を含む幅広い抗菌スペクトラム、良好な体内動態などが掲げられている^{1,2)}。今回我々は、AC-1370 の細菌学的検討を行ったので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用菌株

抗菌スペクトラム測定には、日本化学療法学会にて推奨された MIC 測定用標準菌株を使用した³⁾。臨床分離株の感受性測定には、当薬剤耐性菌実験施設の保存株を用いた。

2. 使用薬剤

AC-1370 (味の素株式会社)、cefoperazone (CPZ, 富山化学)、cefazolin (CEZ, 藤沢薬品)、carbenicillin (CBPC, 藤沢薬品)、cephaloridine (CER, 鳥居薬品)、penicillin G (PCG, 明治製菓)、cefsulodin (CFS, 武田薬品)、latamoxef (LMOX, 塩野義製薬) を各々使用した。

3. 使用培地

臨床分離株の感受性測定には、感受性測定用寒天 (日

水) を用いた。被検菌株の前培養には感受性測定用ブイオン培地 (日水) を用いた。ただし、*H. influenzae* hemin および NAD を各々 $10\mu\text{g/ml}$, $2\mu\text{g/ml}$ 含有す brain heart infusion (BHI) broth (日水) にて前増し、感受性測定は hemin, NAD を同濃度含む BHI ag (日水) を用いて行った。*B. fragilis* は GAM broth (日水) にて前培養を行い、感受性測定は GAM agar (日水) を用いて行った。*N. gonorrhoeae* はチョコレート寒天培地にて前培養を行い、1% の bovine hemoglobin (Difco) および 1% の Difined supplement を含む Proteose N 3 agar (Difco) にて感受性測定を行った。

最小殺菌濃度 (MBC) 検討の際の、MIC 測定および殖曲線に及ぼす影響の検討には、Antibiotic medium (ABM 3, Difco) を用いた。

4. 感受性測定

最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法に従い、寒天平板希釈法により求めた。すなわち、被菌を感受性測定用ブイオン培地で 37°C 、18時間培養し菌液 ($10^8\sim 10^9\text{cells/ml}$) を $10^5\sim 10^6\text{cells/ml}$ になるように希釈しその約 $5\mu\text{l}$ をマイクロプランター (佐久間製所、東京) を用いて薬剤含有寒天平板に接種した。その後 37°C 18時間培養し、被検菌の発育が認められない最

Table 1 Antibacterial activity of AC-1370 against standard strains of bacteria

Test organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	AC-1370	CPZ	CEZ
<i>S. aureus</i> FDA 209 PJ C-1	3.13	0.78	0.1
<i>S. aureus</i> Terajima	1.56	0.1	0.78
<i>S. aureus</i> MS 353	3.13	0.39	0.1
<i>S. pyogenes</i> Cook	0.39	0.05	0.025
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3.13	0.39	0.1
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	3.13	0.05	0.78
<i>E. coli</i> NIHJ-J C-2	1.56	0.1	0.78
<i>E. coli</i> K12 C600	0.78	0.025	0.78
<i>S. typhimurium</i> IID 971	3.13	0.39	0.78
<i>S. typhi</i> 901	0.39	0.1	0.2
<i>S. paratyphi</i> 1015	0.78	0.05	1.56
<i>S. schottmuelleri</i> 8006	0.78	0.1	0.78
<i>S. enteritidis</i> G 14	0.78	0.2	0.78
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.39	0.1	6.25
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.1	≤ 0.013	6.25
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.1	≤ 0.013	6.25
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.2	≤ 0.013	25
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	0.39	0.1	0.39
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	0.2	≤ 0.013	0.39
<i>E. cloacae</i> 963	1.56	0.2	>100
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	3.13	0.2	100
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.39	0.2	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	0.78	1.56	>100
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	3.13	3.13	>100
<i>P. aeruginosa</i> PAO 1	1.56	1.56	>100

Fig. 1 Antibacterial activity of AC-1370

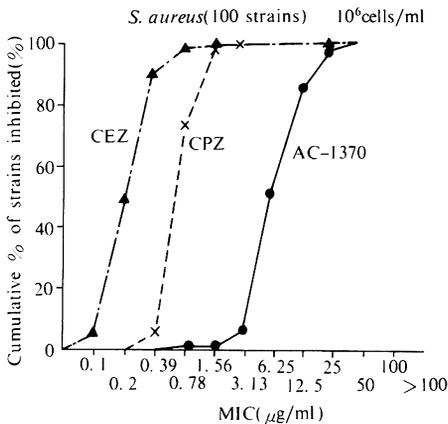


Fig. 2 Antibacterial activity of AC-1370

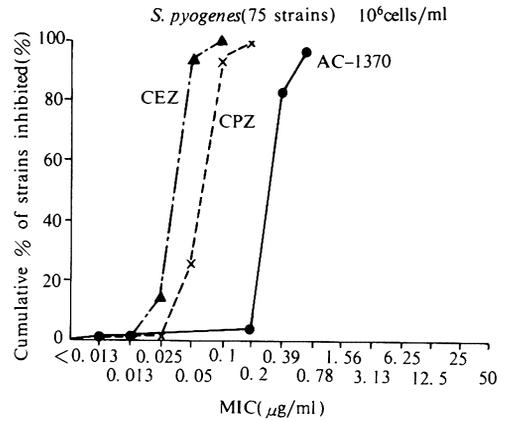


Fig. 3 Antibacterial activity of AC-1370

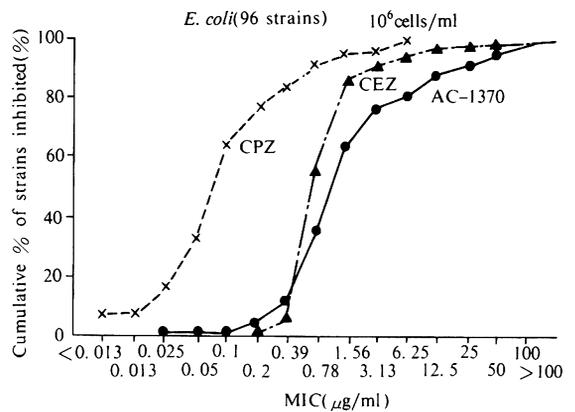


Fig. 4 Antibacterial activity of AC-1370

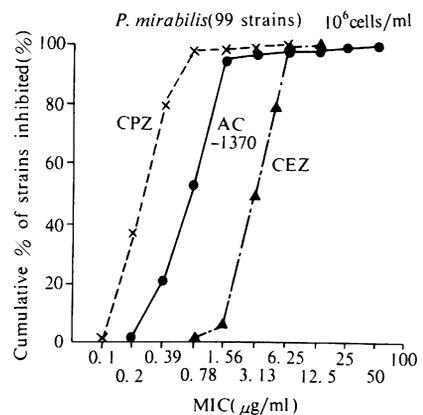


Fig. 5 Antibacterial activity of AC-1370

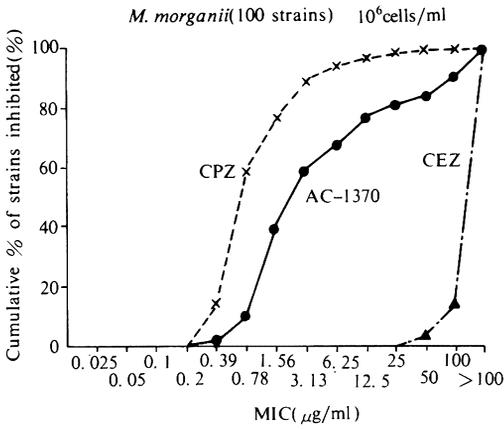


Fig. 8 Antibacterial activity of AC-1370

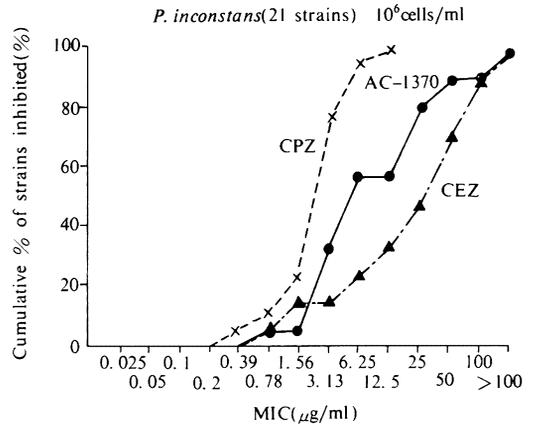


Fig. 6 Antibacterial activity of AC-1370

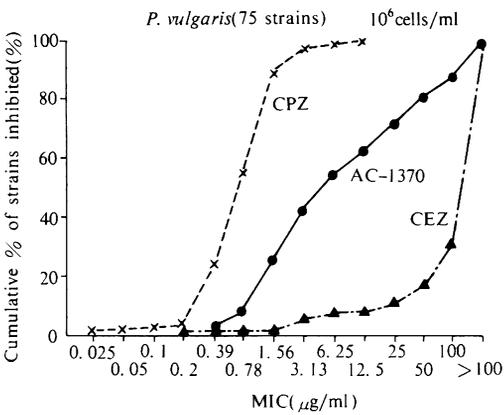


Fig. 9 Antibacterial activity of AC-1370

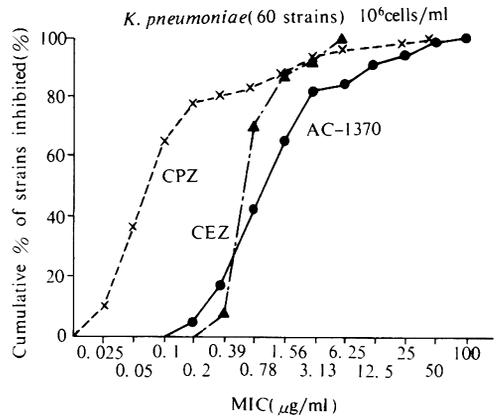


Fig. 7 Antibacterial activity of AC-1370

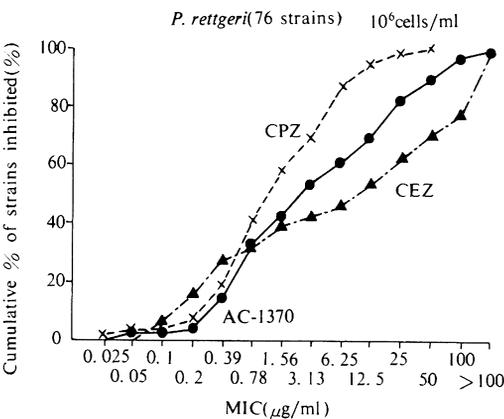


Fig. 10 Antibacterial activity of AC-1370

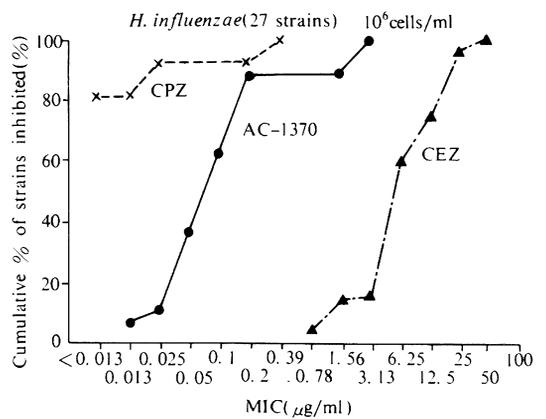


Fig. 11 Antibacterial activity of AC-1370

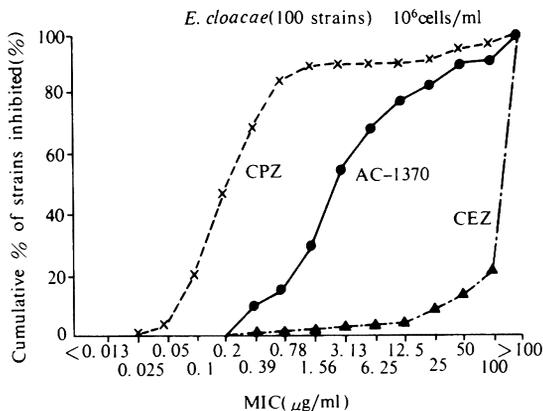


Fig. 14 Antibacterial activity of AC-1370

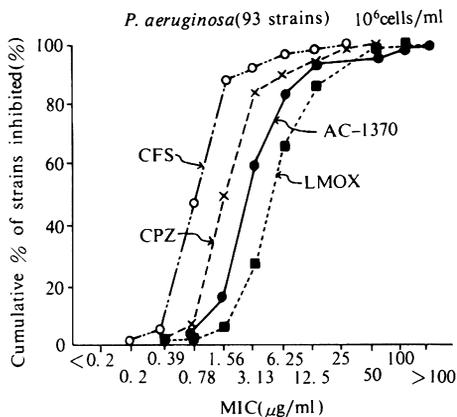


Fig. 12 Antibacterial activity of AC-1370

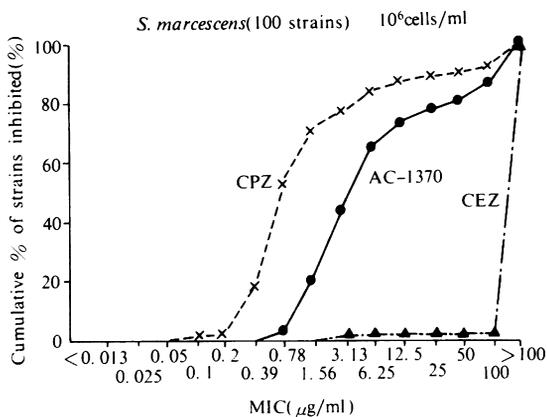


Fig. 15 Antibacterial activity of AC-1370

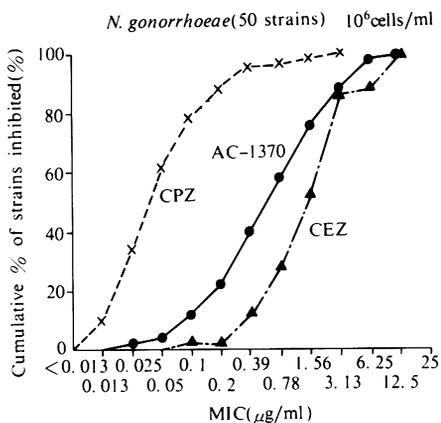


Fig. 13 Antibacterial activity of AC-1370

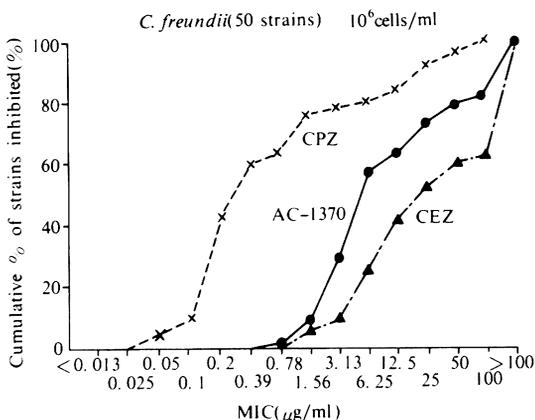


Fig. 16 Antibacterial activity of AC-1370

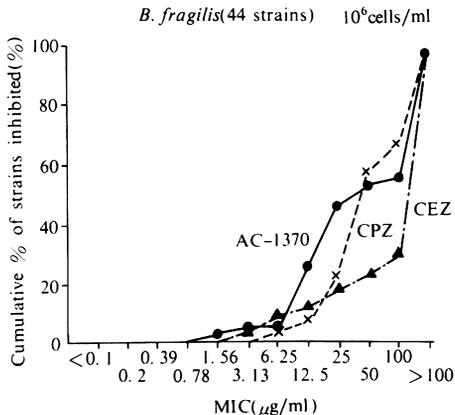


Table 2 Antibacterial activity of AC-1370 against clinical isolates of bacteria

Organism	No. of strains	AC-1370		CPZ		CEZ	
		MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₉₀ (μg/ml)	MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₉₀ (μg/ml)	MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₉₀ (μg/ml)
<i>S. aureus</i>	100	6.0	17.0	0.60	1.3	0.20	0.35
<i>S. pyogenes</i>	75	0.29	0.50	0.06	0.10	0.03	0.05
<i>E. coli</i>	96	1.10	15.0	0.06	0.70	0.70	2.60
<i>F. mirabilis</i>	99	0.72	1.43	0.24	0.51	3.13	5.40
<i>P. vulgaris</i>	75	4.70	>100	0.69	1.70	>100	>100
<i>M. morgani</i>	100	2.28	90.0	0.66	3.90	>100	>100
<i>P. rettgeri</i>	76	2.50	50	1.15	8.40	9.00	>100
<i>P. inconstans</i>	21	5.00	46.0	2.20	5.10	27.5	100
<i>K. pneumoniae</i>	60	0.96	11.5	0.07	2.0	0.63	2.0
<i>H. influenzae</i>	27	0.07	1.65	0.01	0.02	5.40	20.5
<i>E. cloacae</i>	100	2.60	50	0.20	3.13	>100	>100
<i>S. marcescens</i>	100	3.60	>100	0.70	50	>100	>100
<i>C. freundii</i>	50	5.10	>100	0.30	21.0	21.3	>100
<i>N. gonorrhoeae</i>	50	0.58	3.60	0.04	0.26	1.48	7.00
<i>B. fragilis</i>	44	40.0	>100	45.0	>100	>100	>100

Organism	No. of strains		AC-1370	CPZ	CFS	LMOX
<i>P. aeruginosa</i>	93	MIC ₅₀ (μg/ml)	2.70	1.56	0.84	4.55
		MIC ₉₀ (μg/ml)	9.80	6.25	2.35	18.4

濃度をもって薬剤の被検菌に対する MIC とした。

MBC の測定には次の方法を用いた。ABM 3 にて一夜培養した菌液を希釈し、薬剤添加同培地に最終細菌濃度が 10^4 cells/ml となるように接種した。37°C 18 時間培養後、菌液の濁度が観察されない最小濃度をもって MIC とした。次に菌の発育が認められなかったブロスを経心ろ過器によって薬剤無添加の heart infusion agar (栄研) に約 5 μl 接種し、37°C、18 時間培養後、菌の発育が全く認められない最小薬剤濃度を MBC とした。

5. 増殖曲線に及ぼす影響

E. coli ML 4707 株、*K. pneumoniae* GN 6445 株、*P. vulgaris* GN 5737 株、*P. aeruginosa* GN 11189 株を供試菌とした。各菌株を 10ml の ABM 3 に接種後 37°C にて振盪培養し、菌数が 10^4 cells/ml に達した時に各薬剤を加え、さらに振盪培養を続けた。加えた薬剤濃度は 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 8 × MIC である。菌の増殖に及ぼす影響は、薬剤添加後経時的に生菌数を測定し調べた。

6. β-lactamase に対する安定性および親和性

β-lactamase は当教室で予め精製され -80°C にて保存されている酵素液を用いた⁵⁾。β-lactamase 活性は、spectrophotometric method^{6,7)} によって測定し、AC-1370 の加水分解は 261nm での吸光度の変化によって求めた。Vmax, Km 値は Lineweaver-Burk の plot より求め、penicillinase (PCase), cephalosporinase (CSase) による加水分解は、各々 PCG, CER の加水分解速度を 100 とした相対値で表わした。

7. マウス感染治療実験

ICR 系雄マウス体重 20 ± 2 g を、1 薬剤 1 濃度あたり 1 群 10 匹使用した。感染菌として *P. aeruginosa* GN 11189, *P. aeruginosa* GN 3315, *E. coli* ML 4707, *K. pneumoniae* GN 6445, *P. vulgaris* GN 4712, *S. aureus* Smith を用いた。感染菌は腹腔内接種し、各薬剤は皮下投与した。感染後 5 日間の生死を観察し、各薬剤の 50% 有効投与量 (ED₅₀) を Litchfield-Wilcoxon 法⁸⁾ に基づき算定した。

II. 実験結果

1. 標準菌株に対する感受性

各標準菌株に対する AC-1370, CPZ, CEZ の感受性を Table 1 に示した。グラム陽性菌に対して AC-1370 は CPZ, CEZ に比べやや抗菌力が劣っていたが, $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度ですべての株に対し発育阻止を示した。一方, 緑膿菌に対しては CPZ とほぼ同等の良好な抗菌力を示し, また, その他のグラム陰性菌に対して CPZ よりやや劣るものの CEZ より優れた幅広い抗菌スペクトラムを示した (Table 1)。

2. 臨床分離株に対する感受性

臨床分離株合計1166株に対する本剤の感受性を検討した。結果は累積百分率として Fig. 1~16 に, また Table 2 に各菌株の50%および90%の発育を阻止する薬剤濃度 ($\text{MIC}_{50,90}$) を示した。

S. aureus 100株に対し, 使用した薬剤のうち CEZ が最も良好な抗菌活性を示し, ついで CPZ, AC-1370 の順であった (Fig. 1)。

S. pyogenes 75株に対しても *S. aureus* と同様に CEZ が最も優れており, AC-1370 は他剤に比べやや劣る成績であったが, $0.78\mu\text{g/ml}$ にてすべての株の発育を阻止した (Fig. 2)。

E. coli 96株に対しては, AC-1370, CPZ, CEZ の MIC_{50} 値は各々 $1.10, 0.06, 0.70\mu\text{g/ml}$ であり, CPZ が最も良好な値を示した (Fig. 3)。

P. mirabilis 99株に対しては, *E. coli* の場合と同様に CPZ の MIC_{50} 値は $0.24\mu\text{g/ml}$ と優れており, ついで AC-1370 が良好な成績を示し, MIC_{50} 値は $0.72\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 4)。

M. morgani 100株, *P. vulgaris* 75株, *P. rettgeri* 76株および *P. inconstans* 21株に対する AC-1370 の MIC_{50} 値は, 各々 $2.28, 4.70, 2.50, 5.00\mu\text{g/ml}$ であり, いずれの場合も CPZ について良好な抗菌活性を示した (Fig. 5~8)。

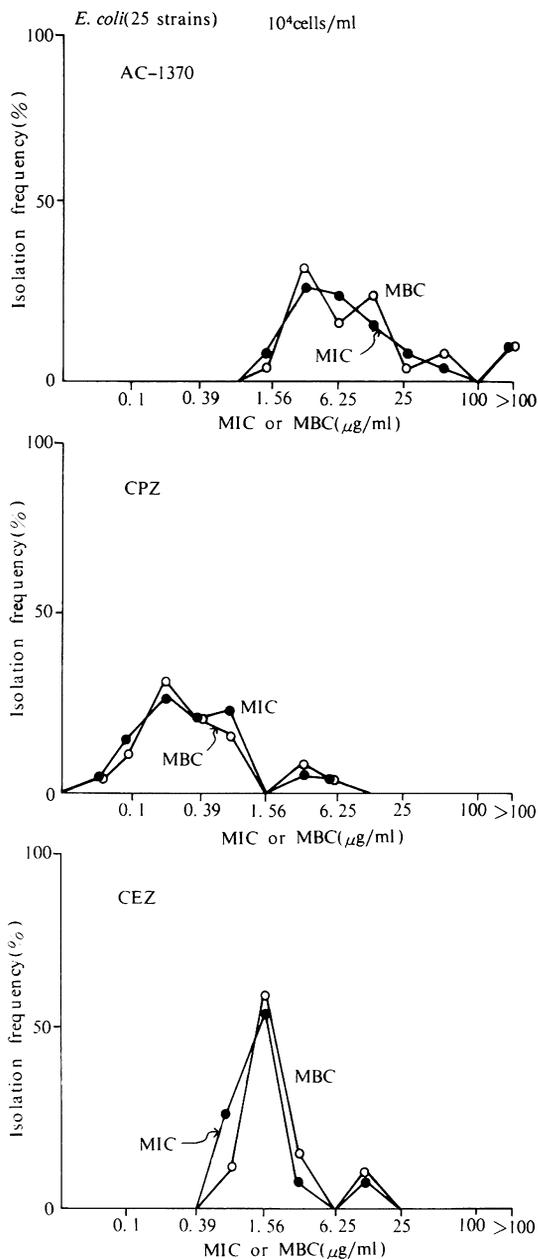
K. pneumoniae 60株に対しては, *E. coli* とほぼ同様なパターンを示し, CPZ が最も優れていた (Fig. 9)。

H. influenzae 27株に対しては, AC-1370 の MIC_{50} 値は $0.07\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌活性を示した。また $3.13\mu\text{g/ml}$ にてすべての菌の発育を阻止した (Fig. 10)。

E. cloacae 100株, *S. marcescens* 100株, *C. freundii* 50株に対する AC-1370 の抗菌力は CPZ と CEZ の中間であり, 他のグラム陰性菌同様, CPZ よりやや劣る成績であった (Fig. 11~13)。

一方, *P. aeruginosa* 93株に対しては, CFS が最も強い抗菌活性を示し, MIC_{50} 値は $0.84\mu\text{g/ml}$ であった。AC

Fig. 17 MIC and MBC



-1370 の MIC_{50} 値は $2.70\mu\text{g/ml}$ であり, LMOX に比べ優れていた (Fig. 14)。

N. gonorrhoeae 50株に対して AC-1370 は $12.5\mu\text{g/ml}$ ですべての菌の発育を阻止したが, CPZ の方が優れた成

Fig. 18 MIC and MBC

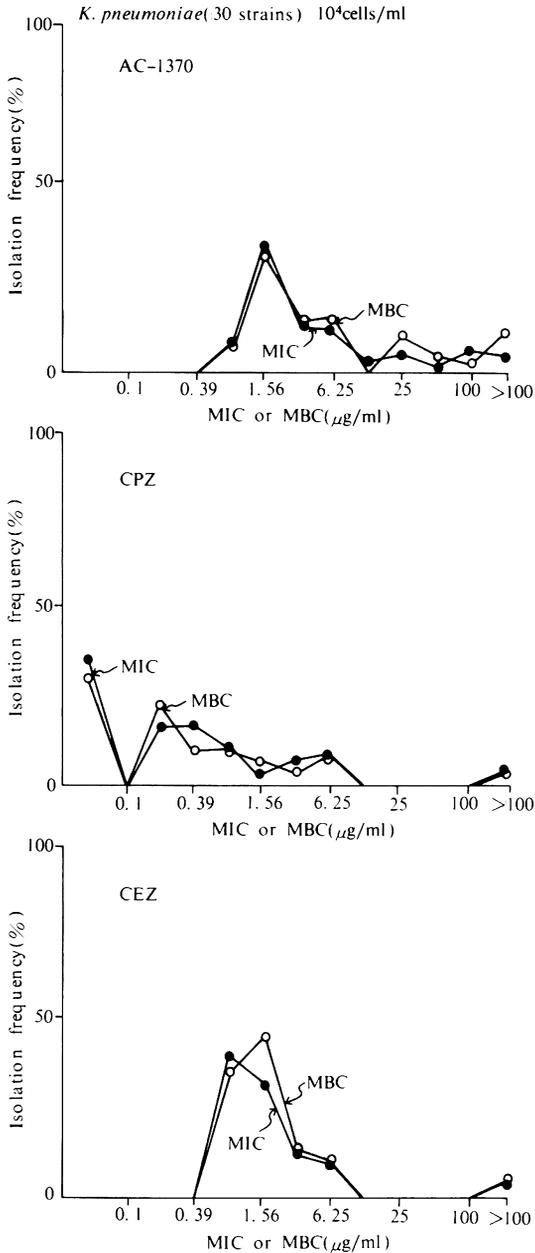
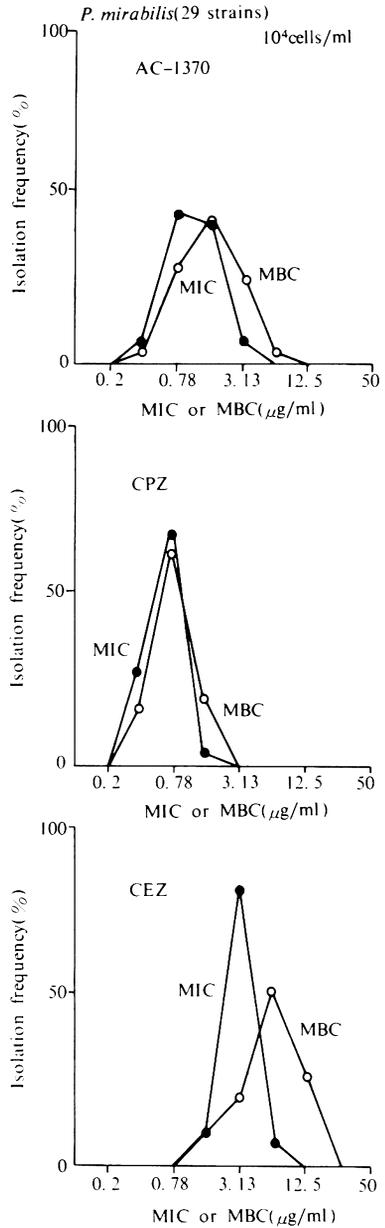


Fig. 19 MIC and MBC



績であった (Fig. 15)。

*B. fragilis*44株に対して使用薬剤中 AC-1370が最も良好な抗菌活性を示したが、MIC₅₀値は40.0 μ g/mlと高い値であった (Fig. 16)。

以上の結果より、本剤は *P. aeruginosa* を含むグラム

陰性菌およびグラム陽性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有するが、CPZに比べると抗菌活性はやや劣るものと考えられた。

3. MIC と MBC

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P.*

Fig. 20 MIC and MBC

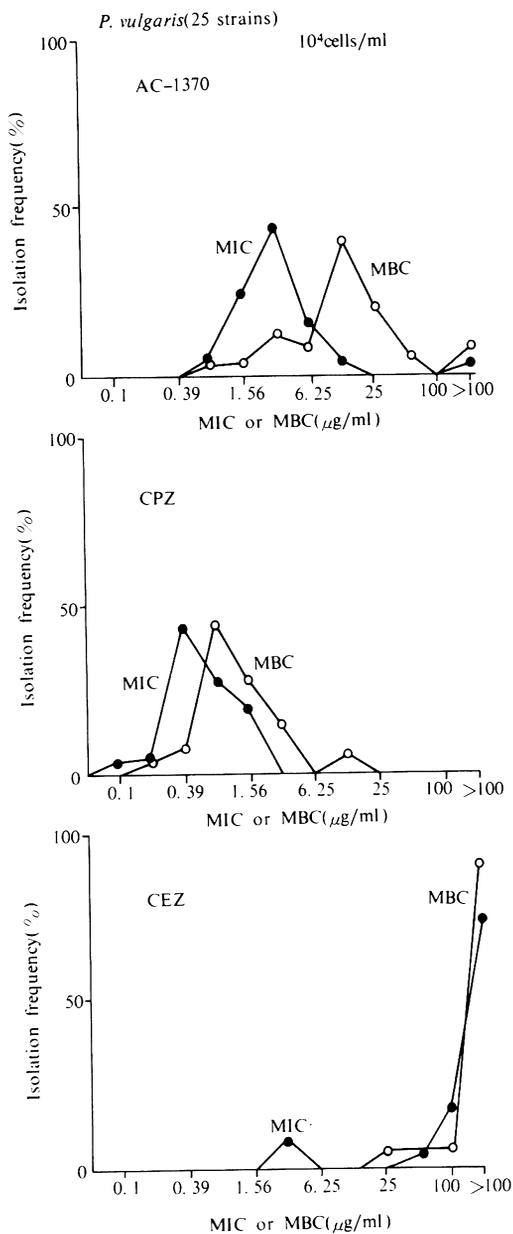
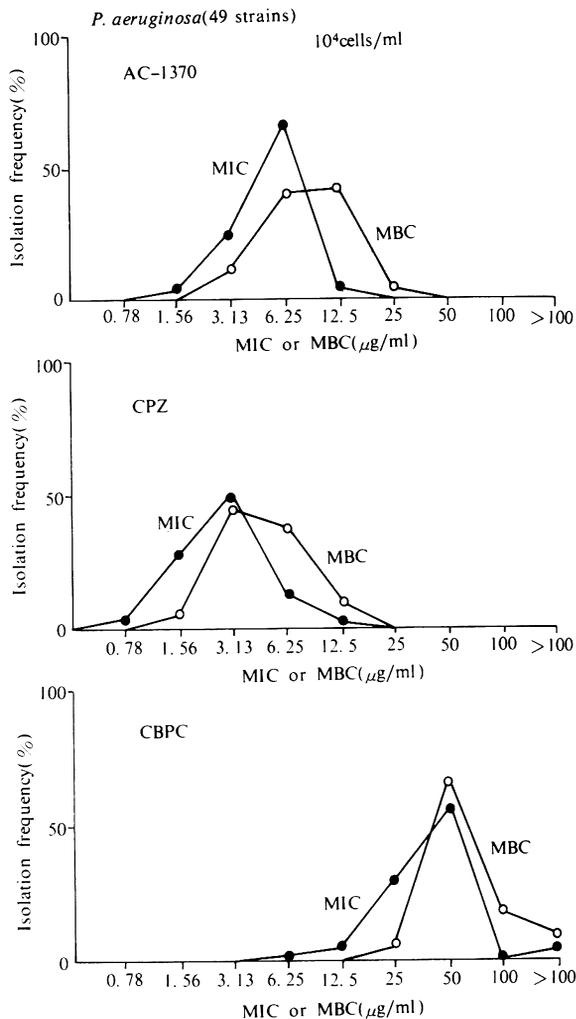


Fig. 21 MIC and MBC



vulgaris, *P. aeruginosa* に対する MIC および MBC を他剤と比較検討した。

E. coli, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する AC-1370 の MBC 値は MIC 値とほぼ一致した値を示し、これらの菌種に対し本剤は強い殺菌力を有するものと考え

えられた。CPZ も AC-1370 と同様に MBC 値と MIC 値が一致していた。CEZ は *E. coli*, *K. pneumoniae* に対して良好な殺菌力を示したが、*P. mirabilis* に対しては MBC 値、MIC 値の間に 2 倍以上の開きが認められた (Fig. 17~19)。

一方、*P. vulgaris* に対しては、AC-1370 の MIC ピークが $3.13\mu\text{g/ml}$ 、MBC ピークが $12.5\mu\text{g/ml}$ と両者に関きが認められ、やや殺菌力が弱いものと考えられた。同様な傾向は CPZ にも認められ、MBC 値と MIC 値は約 2 倍開いていた (Fig. 20)。

P. aeruginosa に対しては、AC-1370、CPZ とともに

Fig. 22 Bactericidal activity of AC-1370

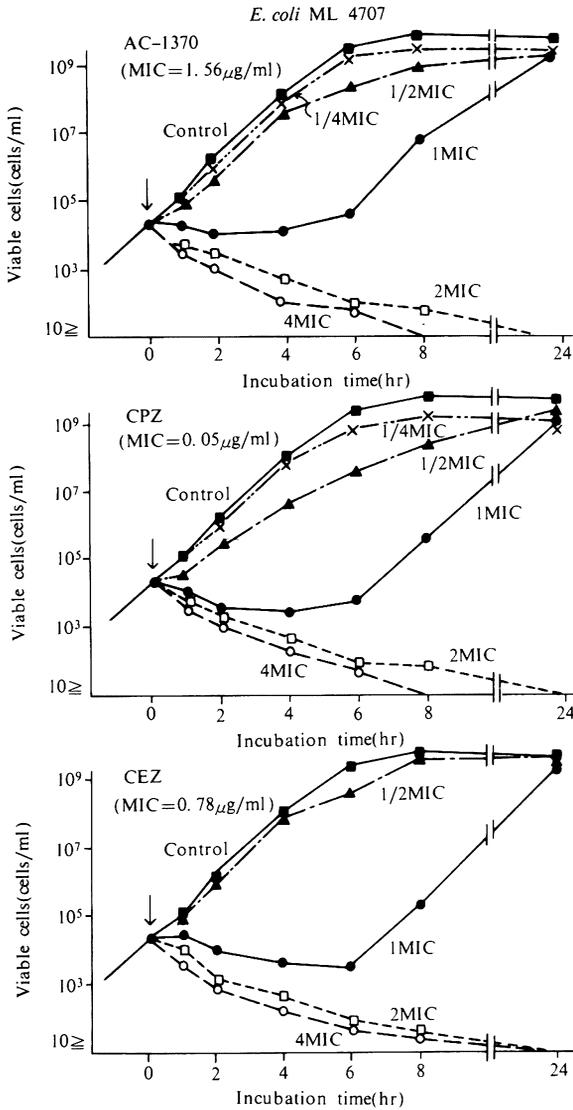
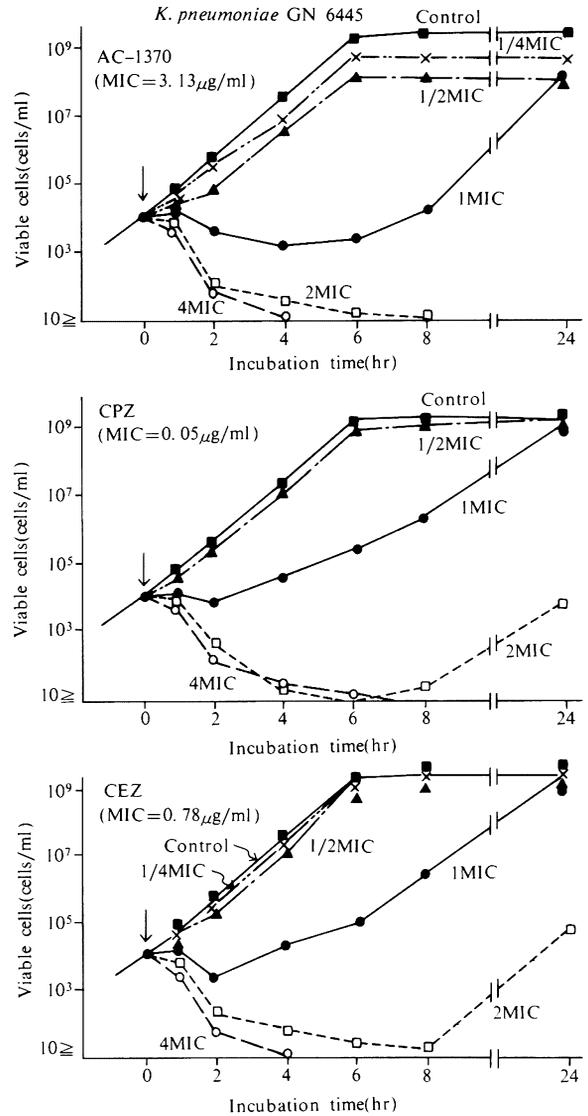


Fig. 23 Bactericidal activity of AC-1370



MBC 値が MIC 値の約 2 倍であり、両薬剤の殺菌性はほぼ等しいものと考えられた (Fig. 21)。

4. 増殖曲線に及ぼす影響

E. coli, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* に対する殺菌効果を調べた。*E. coli* ML 4707 に対し AC-1370 は 1 MIC 濃度添加した場合、6 時間目までは静菌的に作用したが、8 時間以降、菌の増殖が認められた。2 MIC 添加時には殺菌作用が認められ、24 時間後にも菌の再増殖は認められなかった。また CPZ, CEZ でも同

様の傾向であり 2 MIC 濃度以上作用させた場合、殺菌性が認められた。

K. pneumoniae GN 6445 に対して AC-1370 は *E. coli* とほぼ同程度の作用を示し、2 MIC 以上添加時に完全な殺菌作用が認められた。一方、CPZ, CEZ では 2 MIC 添加にて、24 時間目に再増殖が認められた。

P. vulgaris GN 5737 に対する殺菌性は AC-1370, CPZ とともに *E. coli*, *K. pneumoniae* より劣る成績であり、1 MIC 以上作用させた場合、4 時間目までは殺菌性

Fig. 24 Bactericidal activity of AC-1370

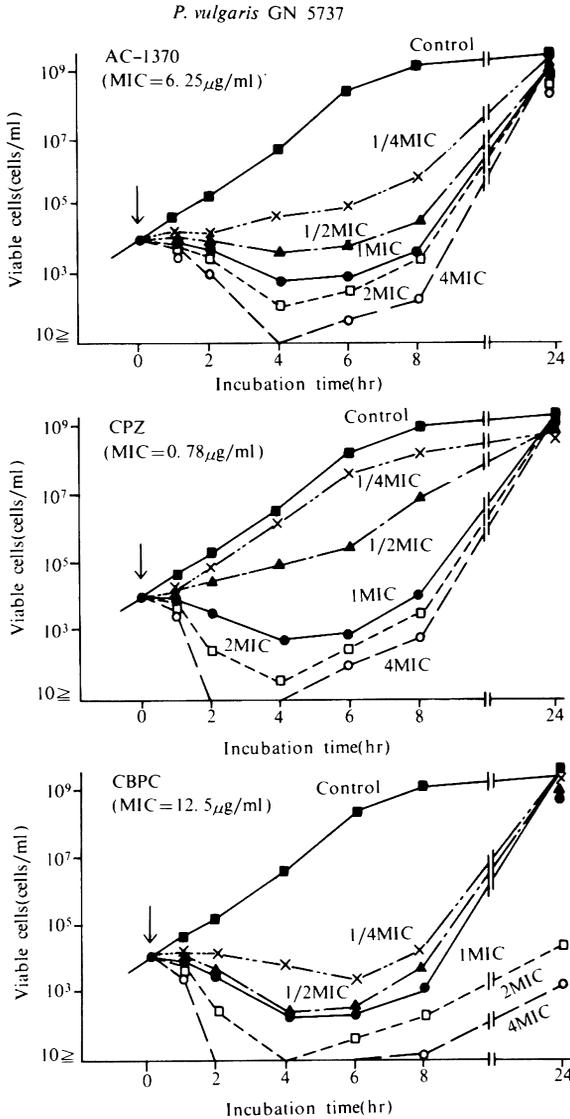
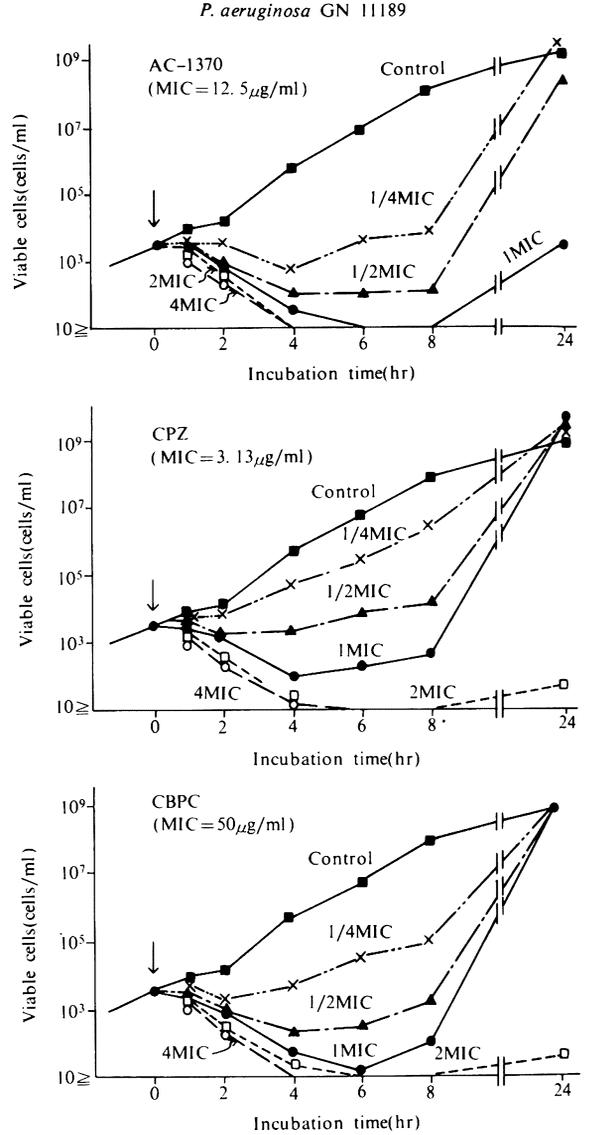


Fig. 25 Bactericidal activity of AC-1370



を示したが、4時間目以降は再増殖が認められた。

P. aeruginosa GN 11189 に対して AC-1370 は培養 8 時間目までは 1/2MIC 以上の濃度において殺菌性を示し、1/4MIC にも静菌的に作用した。また 24 時間培養時では、1 MIC で再増殖が認められたものの 2 MIC では完全に菌は消失し強い殺菌性が認められた。CPZ は 8 時間までは 1 MIC 以上で殺菌的に作用したのが 24 時間では、2 MIC でも完全に菌は消失しなかった (Fig. 22

~25)。

5. β -lactamase に対する安定性および親和性

種々グラム陰性菌の産生する β -lactamase に対する安定性および親和性を Table 3 に示す。*E. coli*, *E. cloacae* 等の産生する典型的 CSase に対しては AC-1370 は非常に安定であり、CER を 100% とした場合の相対加水分解速度 (V_{\max}) は 1.6% 以下であり、CPZ に比べより安定な成績であった。またこれら CSase に対する本剤の

Table 3 Stability and affinity of AC-1370 and other antibiotics against various types of β -lactamase

Group	Source of enzyme	$V_{max}^a)$		Km (μ M)		
		AC-1370	Cefoperazone	AC-1370	Cefoperazone	Cephaloridine
Cephalosporinase	<i>E. coli</i> GN5482	1.6	1.7	357	52	270
	<i>E. cloacae</i> GN7471	<0.1	0.6	N.D. ^{c)}	103	714
	<i>S. marcescens</i> GN10857	0.2	1.3	100	11	667
	<i>P. aeruginosa</i> GN10362	<0.1	3.0	N.D.	18	164
	<i>P. rettgeri</i> GN4430	<0.1	3.2	N.D.	23	62
	<i>M. morgani</i> GN5407	0.06	0.01	182	18	222
	<i>C. freundii</i> GN7391	<0.1		N.D.		58
Cefuroximase	<i>P. vulgaris</i> GN7919	28.7	4.1	500	6	175
	<i>P. cepacia</i> GN11164	52.9		667		238
	<i>B. fragilis</i> GN11477	3.6	26.1	73	88	303
	Type of enzyme	$V_{max}^b)$		Km (μ M)		
		AC-1370	Cefoperazone	AC-1370	Cefoperazone	Penicillin G
Penicillinase	Type I	0.5	58.2	57	105	13
	Type II	4.8	8.8	278	3	5
	Type III	16.0	2.1	333	12	15
	Type IV	2.1	<0.1	79	N.D.	57

a) The V_{max} value of cephaloridine was taken as 100%

b) The V_{max} value of penicillin G was taken as 100%

c) N.D. : Not detectable

親和性は低く、*E. coli*, *S. marcescens*, *M. morgani* の CSase に対する Km 値は各々 357, 100, 182 μ M といずれも CPZ の Km 値に比べ大きな値を示した。

一方、*P. vulgaris*, *P. cepacia* の産生するいわゆる cefuroximase (CXase) に対して、AC-1370 はやや不安定であり、相対 V_{max} は各々 28.7%, 52.9% であった。しかしこれら CXase に対する本剤の Km 値は 500 μ M 以上であり、親和性は低いものと考えられた。

PCase に対しても本剤は比較的安定であり、特に Type I PCase に対し相対 V_{max} は 0.5% と良好な成績であった。

6. マウス感染治療実験

マウス全身感染に対する治療効果を Table 4 に示す。

P. aeruginosa GN 11189 に対し、1 回投与において AC-1370 は CPZ に比べ MIC 値では抗菌力が劣っているにもかかわらず、CPZ の約 4 倍の優れた治療効果を示した。また CBPC に比べ、約 15 倍の治療効果を示した。投与回数を増すに従い、本剤の治療効果はさらに良好な

成績を示した。一方、AC-1370 が他剤に比べ最も良好な MIC 値を示す *P. aeruginosa* GN 3315 株に対しては、本剤はさらに強力な治療効果を示し、CPZ の約 7 倍、CBPC の約 17 倍優れた結果であった。*E. coli* ML 4707 に対しても同様な傾向が認められ、CPZ と同等以上、CEZ の約 2 倍の効果を示した。一方、*K. pneumoniae* GN 6445 に対しては、MIC 値で優れる CPZ の方が AC-1370 の約 7 倍の治療効果を示した。*S. aureus* Smith に対しては、CEZ が最も優れた成績であった。

III. 考 察

AC-1370 は緑膿菌を含めたグラム陰性菌およびグラム陽性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有していた。しかし抗菌力の強さは CPZ に比べやや弱い結果であった。殺菌力に関しては *P. vulgaris* に対して MIC 値と MBC 値に開きが認められたが、他の菌種に対しては両値はほぼ一致しており、本剤は強い殺菌力を有するものと考えられる。*P. vulgaris* に対してやや殺菌力が低下するの

Table 4 Therapeutic effect of AC-1370 and other antibiotics on experimental infection in mice

Organism	Challenge (cells/mouse)	Drug	Treatment time (h)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ ^{b)} (mg/kg)
<i>P. aeruginosa</i> ^{a)} GN11189	1.6×10^3	AC-1370	1	3.13	7.3 (4.2 ~ 12.0)
		CPZ		1.56	31.9 (14.5 ~ 70.3)
		CBPC		12.5	109.0 (26.9 ~ 89.9)
	1.0×10^3	AC-1370	1, 3	3.13	5.9 (3.7 ~ 9.4)
		CPZ		1.56	17.7 (9.5 ~ 32.8)
		CBPC		12.5	105.0 (79.0 ~ 138.0)
	0.8×10^3	AC-1370	1,3,5	3.13	3.2 (1.4 ~ 7.0)
		CPZ		1.56	7.7 (2.6 ~ 23.1)
		CBPC		12.5	67.3 (36.4 ~ 122.8)
<i>P. aeruginosa</i> ^{a)} GN3315	1.1×10^5	AC-1370	1	3.13	7.4 (3.3 ~ 17.3)
		CPZ		6.25	46.9 (17.5 ~ 125.6)
		CBPC		50	127.0 (53.8 ~ 299.7)
<i>E. coli</i> ^{a)} ML4707	1.9×10^3	AC-1370	1	0.39	2.0 (1.3 ~ 3.1)
		CPZ		0.05	2.7 (1.3 ~ 5.7)
		CEZ		0.78	5.5 (2.5 ~ 11.2)
<i>K. pneumoniae</i> GN6445	2.0×10^7	AC-1370	1,4	1.56	22.4 (19.5 ~ 25.6)
		CPZ		0.10	3.7 (3.1 ~ 4.4)
		CEZ		0.78	47.6 (41.7 ~ 54.4)
<i>S. aureus</i> ^{a)} Smith	1.9×10^5	AC-1370	1,4	6.25	2.4 (2.2 ~ 2.6)
		CPZ		1.56	1.6 (1.3 ~ 1.9)
		CEZ		0.10	0.35 (0.30 ~ 0.40)

a) 5% Mucin was added to the suspension

b) ED₅₀ values were calculated as a total dose. Numbers in parentheses indicate 95% confidence limits

は、本剤が *P. vulgaris* の産生するセフロキシメースに比較的不安定なためと考えられる。In vitro 抗菌力では CPZ よりやや劣る成績であったにもかかわらずマウス感染治療効果では CPZ より良好な結果であり、生体内において強い抗菌活性を示すことが AC-1370 の最大の特徴と考えられた。本剤は良好な体内動態を示すことが認められており²⁾、強力な生体内抗菌力の一因と考えられるが、その他に生体防禦因子に対する増強効果³⁾、血清存在下における殺菌力の増強¹⁰⁾等、本剤に特有の作用が報告されており、これらの作用の関与も考えられる。AC-1370 の有する強力な生体内抗菌力の解明にはさらに詳細な検討が必要であると考えられた。

文 献

1) MURATA, T.; N. KATO, Y. HIROSE, M. INOUE & S. MITSUHASHI: In vitro and in vivo antibacterial activities of AC-1370, a new parenterally active cepha-

- losporin. 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Abstr. No. 150, 1980
- 2) KATO, N.; Y. HIROSE, N. YASUDA, Y. YUGARI & S. MITSUHASHI: Pharmacokinetics and nephrotoxicity of AC-1370, a new parenteral cephalosporin. 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Abstr. No. 151, 1980
- 3) 三橋 進, 井上松久: MIC 測定用標準菌株. Chemotherapy 27: 561, 1979
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. Chemotherapy 23: 1~2, 1975
- 5) MITSUHASHI, S. & M. INOUE: Mechanism of resistance to beta-lactam antibiotics. In Beta-lactam antibiotics; S. MITSUHASHI (ed.) Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1981, pp. 41~55
- 6) WALEY, S. G.: A spectrophotometric assay of beta-lactamase action on penicillins. Biochem. J. 139: 780~789, 1974
- 7) ROSS, G. W.; K. V. CHANTER, A. M. HARRIS, S. M. KIRBY, M. J. MARSHALL & C. H. O' CHALLAGHAN:

- Comparison of assay technique for beta-lactamase activity. *Anal. Biochem.* 54 : 9~16, 1973
- 8) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simple method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol.* 92 : 99~113, 1948
- 9) OHNISHI, H.; H. KOSUZUME, H. INABA, M. OKURA, H. MOCHIZUKI, Y. SUZUKI & R. FUJII: Effects of AC-1370, a new semisynthetic cephalosporin, on phagocyte functions. *Antimicrob. Agents and Chemotherapy* 23 : 874~880, 1983
- 10) 加藤伸朗, 村田定三, 馬場利恵子, 村上真理子, 弓狩康三, 三橋進, 上田泰: 新セフェム系抗生物質 AC-1370 抗菌力の血清添加による増強効果。第30回日本化学療法学会西日本支部総会講演抄録集, 第82, 1982

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF AC-1370

TEIZO MURATA, YUKIO SASAKI, MATSUHISA INOUE and SUSUMU MITSUHASHI
Department of Microbiology, School of Medicine, Gunma University

AC-1370, a new semisynthetic cephalosporin, has a broad spectrum of antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacteria, especially *Pseudomonas aeruginosa*. It was active than cefazolin against gram-negative bacteria, such as *Proteus* species, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria gonorrhoeae*, however, not so active as cefoperazone. Against *P. aeruginosa*, it was slightly less active than cefsulodin and cefoperazone, but more active than latamoxef. As with other beta-lactam antibiotics, there was only a small difference between the minimal inhibitory concentrations and the minimal bactericidal concentrations of AC-1370. It was relatively stable to the hydrolysis of beta-lactamases, especially against cephalosporinases. AC-1370 showed the unique antibacterial property that its activity was more potent *in vivo* than expected from *in vitro* and this was particularly true in *P. aeruginosa* infection tests; the therapeutic activity of AC-1370 was approximately two to six times more potent than that of cefoperazone, whereas its *in vitro* activity was lower than that of cefoperazone.