

## AC-1370に関する細菌学的評価

西野 武志・尾花 芳樹・橋 詰 博之・藤信裕美子・谷野 輝雄  
京都薬科大学微生物学教室

## 要 旨

新しい cephalosporin 系抗生物質 AC-1370 に関する細菌学的評価を cefazolin (CEZ), cefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ) および carbenicillin (CBPC) を比較薬として検討を行い、以下のよう な成績を得た。

AC-1370 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。その抗菌力は CEZ とほぼ同等であったが、CPZ および CAZ より劣っていた。しかし、*P. aeruginosa* に対しては、ほぼ CPZ と同等の抗菌力であった。

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、馬血清添加の影響は受けず、接種菌量の影響を若干受けることが認められた。

抗菌作用型式について検討したところ、いずれの使用菌株に対しても、顕著な殺菌作用が認められた。

マウス実験の腹腔内感染症に対する治療効果では、*E. coli* の場合、AC-1370 の効果は、CEZ よりも優れていたが、CPZ および CAZ より劣っていた。*K. pneumoniae* の場合、CPZ および CAZ よりも劣っていた。また *P. aeruginosa* の場合、CAZ より劣っていたが、CPZ および CBPC より優れた効果を示した。

## 緒 言

AC-1370 は味の素株式会社中央研究所で合成された新しい注射用 cephalosporin である。化学名は 1-((6R, 7R)-2-carboxy-7-((R)-[2-(5-carboxy-1H-imidazole-4-carboxamido)-2-phenyl]acetamido)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl) methyl-4-(2-sulfoethyl) pyridinium hydroxide, inner salt, monosodium salt で、分子式  $C_{28}H_{25}N_6O_{10}S_2Na$ 、分子量 692.66 の白色ないし微黄白色の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、特に *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して良好な抗菌力を示すと言われている<sup>1)</sup>。

今回、我々は cefazolin<sup>2)</sup>、cefoperazone<sup>3)</sup>、ceftazidime<sup>4)</sup>

および carbenicillin<sup>5)</sup> を比較薬として、AC-1370 に関する細菌学的評価について検討を行ったので報告する。

## 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 17 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* 44 株、*K. pneumoniae* 44 株、*E. cloacae* 22 株、*E. aerogenes* 22 株、*P. mirabilis* 28 株、*M. morgani* 21 株、*P. vulgaris* 23 株、*P. rettgeri* 14 株、*S. marcescens* 44 株、*H. influenzae* 38 株、*P. aeruginosa* 44 株を使用した。

## 2. 使用薬物

AC-1370、cefazolin (CEZ)、cefoperazone (CPZ)、ceftazidime (CAZ) および carbenicillin (CBPC) 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オン培地(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<sup>6)</sup>に準じて行った。なお、*Streptococcus* 属は 10% 馬脱絨維血液を、*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 *Neisseria* 属は 1% supplement を含んだ

Fig. 1 Chemical structure of AC-1370

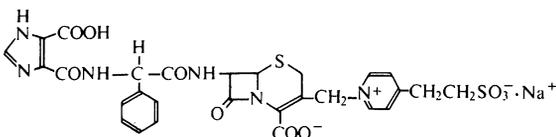


Table 1 Antibacterial spectrum of AC-1370, CPZ, CEZ and CAZ  
Gram-positive bacteria(10<sup>8</sup> cells/ml)

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	AC-1370	CPZ	CEZ	CAZ
<i>S. aureus</i> 209P-JC	12.5	3.12	0.19	6.25
<i>S. aureus</i> Smith	12.5	1.56	0.39	6.25
<i>S. aureus</i> Terajima	12.5	6.25	0.39	12.5
<i>S. aureus</i> Neumann	6.25	6.25	0.19	6.25
<i>S. aureus</i> E-46	6.25	0.78	0.78	6.25
<i>S. aureus</i> No. 80 (PC-R)	50	6.25	6.25	6.25
<i>S. epidermidis</i>	100	25	1.56	25
<i>S. pyogenes</i> S-23*	0.78	0.19	0.19	0.1
<i>S. pyogenes</i> Cook*	0.78	0.1	0.1	0.1
<i>S. faecalis</i> *	50	6.25	>100	>100
<i>S. viridans</i> *	50	12.5	>100	>100
<i>S. pneumoniae</i> type I*	0.78	0.1	0.1	0.1
<i>S. pneumoniae</i> type II*	0.78	0.1	0.19	0.1
<i>S. pneumoniae</i> type III*	1.56	0.19	0.1	0.1
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	6.25	0.19	0.78	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1.56	0.39	0.19	1.56
<i>B. anthracis</i>	6.25	3.12	0.19	50

\* Sensitivity test agar supplemented with 10% horse blood

Table 2 Antibacterial spectrum of AC-1370, CPZ, CEZ and CAZ  
Gram-positive bacteria(10<sup>6</sup> cells/ml)

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	AC-1370	CPZ	CEZ	CAZ
<i>S. aureus</i> 209P-JC	6.25	0.78	0.19	6.25
<i>S. aureus</i> Smith	6.25	0.78	0.19	3.12
<i>S. aureus</i> Terajima	6.25	1.56	0.19	6.25
<i>S. aureus</i> Neumann	6.25	0.78	0.19	0.78
<i>S. aureus</i> E-46	3.12	0.39	0.39	1.56
<i>S. aureus</i> No. 80 (PC-R)	12.5	0.78	1.56	6.25
<i>S. epidermidis</i>	100	6.25	1.56	12.5
<i>S. pyogenes</i> S-23*	0.1	0.05	0.1	0.025
<i>S. pyogenes</i> Cook*	0.19	0.1	0.1	0.05
<i>S. faecalis</i> *	12.5	6.25	100	>100
<i>S. viridans</i> *	50	6.25	50	>100
<i>S. pneumoniae</i> type I*	0.1	0.05	0.1	0.05
<i>S. pneumoniae</i> type II*	0.39	0.05	0.1	0.1
<i>S. pneumoniae</i> type III*	0.39	0.05	0.1	0.05
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	3.12	0.05	0.39	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.05	0.19	0.1
<i>B. anthracis</i>	6.25	1.56	0.19	50

\* Sensitivity test agar supplemented with 10% horse blood

Table 3 Antibacterial spectrum of AC-1370, CPZ, CEZ and CAZ  
Gram-negative bacteria(10<sup>8</sup> cells/ml)

Organism	MIC (μg/ml)			
	AC-1370	CPZ	CEZ	CAZ
<i>N. gonorrhoeae</i> *	0.1	0.05	0.78	0.05
<i>N. meningitidis</i> *	0.1	0.05	0.39	0.05
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.25	0.39	3.12	0.19
<i>E. coli</i> NIH	12.5	0.39	1.56	0.39
<i>E. coli</i> K-12	6.25	0.1	1.56	0.19
<i>C. freundii</i> NIH 10018-68	>100	6.25	>100	25
<i>S. typhi</i> T-287	3.12	0.19	1.56	0.19
<i>S. typhi</i> O-901	3.12	0.19	6.25	0.19
<i>S. paratyphi</i> A	12.5	0.19	3.12	0.1
<i>S. paratyphi</i> B	3.12	0.39	3.12	0.19
<i>S. enteritidis</i>	25	0.78	6.25	0.39
<i>S. dysenteriae</i> E-7	3.12	0.39	3.12	0.19
<i>S. flexneri</i> 2a E-10	6.25	0.1	1.56	0.19
<i>S. boydii</i> EW-28	3.12	0.1	1.56	0.1
<i>S. sonnei</i> EW-33	3.12	0.1	0.78	0.05
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	1.56	0.78	3.12	0.78
<i>E. cloacae</i> NCTC 9394	50	1.56	>100	0.78
<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006	50	1.56	>100	0.39
<i>H. alvei</i> NCTC 9540	50	0.78	>100	0.39
<i>S. marcescens</i> IFO 3736	6.25	3.12	>100	0.1
<i>P. vulgaris</i> OX-19	>100	>100	>100	0.19
<i>P. mirabilis</i> 1287	6.25	0.39	12.5	0.1
<i>M. morgani</i> Kono	>100	12.5	>100	3.12
<i>P. rettgeri</i> NIH 96	3.12	6.25	100	0.19
<i>P. inconstans</i> NIH 118	3.12	0.78	100	0.19
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	3.12	0.78	>100	0.39
<i>P. aeruginosa</i> IAM 1095	50	12.5	>100	6.25
<i>P. aeruginosa</i> NC-5	25	12.5	>100	3.12
<i>P. aeruginosa</i> No. 12	12.5	1.56	>100	1.56
<i>P. cepacia</i> ATCC 25416	>100	25	>100	6.25
<i>P. maltophilia</i> ATCC 13637	12.5	0.39	>100	0.39
<i>A. calcoaceticus</i> IFO 12552	>100	>100	>100	12.5

\* *Gonococcus* medium

gonococcus 培地 (栄研) を用いた。

#### 4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加および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った。

#### 5. 抗菌作用型式

普通ブイヨン (ニッスイ) で前培養した *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1 および *P. aeruginosa* E-2 を同培地に移し, 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<sup>6</sup>cells/ml に調整後, 所定の濃度になるように, 薬物を添加し, 以後培養を続け, 経時的に生菌数を測定した。

Table 4 Antibacterial spectrum of AC-1370, CPZ, CEZ and CAZ  
Gram-negative bacteria(10<sup>6</sup> cells/ml)

Organism	MIC (μg/ml)			
	AC-1370	CPZ	CEZ	CAZ
<i>N. gonorrhoeae</i> *	0.05	0.012	0.1	0.012
<i>N. meningitidis</i> *	0.1	0.05	0.1	0.05
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	3.12	0.19	1.56	0.19
<i>E. coli</i> NIH	3.12	0.012	0.78	0.1
<i>E. coli</i> K-12	1.56	0.05	0.78	0.05
<i>C. freundii</i> NIH 10018-68	6.25	0.39	6.25	0.19
<i>S. typhi</i> T-287	3.12	0.1	0.78	0.05
<i>S. typhi</i> O-901	0.78	0.1	0.78	0.05
<i>S. paratyphi</i> A	0.78	0.19	1.56	0.05
<i>S. paratyphi</i> B	1.56	0.19	1.56	0.1
<i>S. enteritidis</i>	6.25	0.78	3.12	0.39
<i>S. dysenteriae</i> E-7	1.56	0.19	3.12	0.1
<i>S. flexneri</i> 2a E-10	1.56	0.05	1.56	0.1
<i>S. boydii</i> EW-28	1.56	0.05	1.56	0.1
<i>S. sonnei</i> EW-33	0.39	0.1	0.78	0.05
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	1.56	0.1	3.12	0.05
<i>E. cloacae</i> NCTC 9394	12.5	0.78	100	0.78
<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006	6.25	0.78	>100	0.39
<i>H. alvei</i> NCTC 9540	6.25	0.78	100	0.19
<i>S. marcescens</i> IFO 3736	6.25	0.78	>100	0.1
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.78	0.05	12.5	0.1
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.39	0.05	6.25	0.025
<i>M. morganii</i> Kono	6.25	1.56	>100	0.1
<i>P. rettgeri</i> NIH 96	1.56	0.05	3.12	0.19
<i>P. inconstans</i> NIH 118	1.56	0.39	3.12	0.19
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	1.56	0.39	>100	0.39
<i>P. aeruginosa</i> IAM 1095	3.12	3.12	>100	1.56
<i>P. aeruginosa</i> NC-5	1.56	0.39	>100	0.19
<i>P. aeruginosa</i> No. 12	12.5	6.25	>100	0.78
<i>P. cepacia</i> ATCC 25416	12.5	6.25	>100	3.12
<i>P. maltophilia</i> ATCC 13637	3.12	0.39	>100	0.39
<i>A. calcoaceticus</i> IFO 12552	>100	>100	>100	6.25

\* Gonococcus medium

## 6. 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、*E. coli* KC-14, *E. coli* 444, *K. pneumoniae* KC-1, *P. aeruginosa* E-2および*P. aeruginosa* No. 12を用いて作製した。いずれの菌株も、普通ブイヨンで37°C18時間培養後、同培地で希釈し、6% hog gastric mucin (Orthana Kemisk Fabrik A/S)と等量混合した。この菌液を1群8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日間生死観察を行い、Litchfield-Wilcoxon法<sup>7)</sup>により、ED<sub>50</sub>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。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

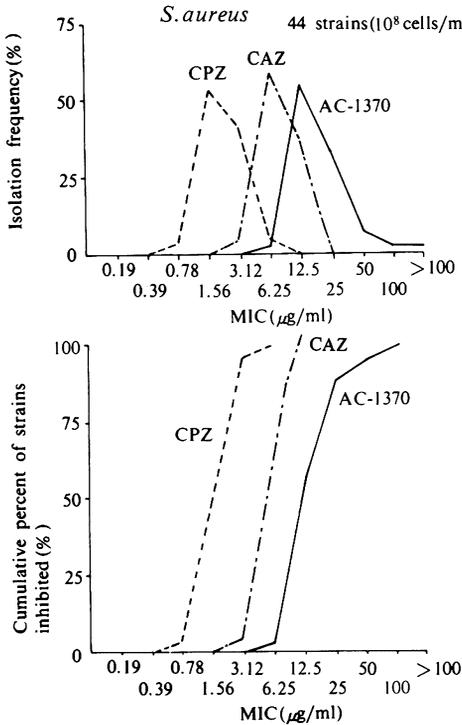
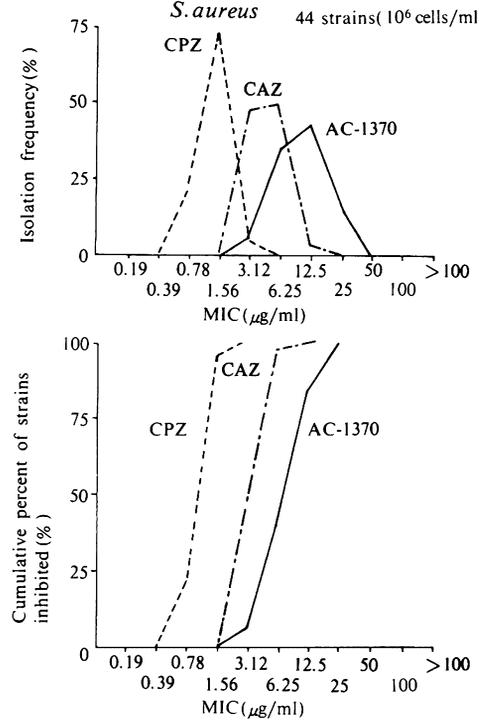


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates



グラム陽性菌群に対しては、Table 1, 2 に示すように $10^8$  および $10^6$  cells/ml 接種においても、AC-1370 の抗菌力は、CEZ, CPZ および CAZ よりも劣っていた。またグラム陰性菌群に対しては、Table 3, 4 に示すように、CEZ とほぼ同等か若干良好な感受性を示したが、CPZ および CAZ より明らかに感受性は低いものであった。その抗菌力 (最小発育阻止濃度: MIC) を接種菌量が $10^6$  cells/ml の場合について比較すると、*S. aureus* では、AC-1370 は 3.12~12.5  $\mu\text{g/ml}$ 、CEZ は 0.19~1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、CPZ は 0.39~1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、CAZ は 0.78~6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。*Streptococcus* 群では、AC-1370 は 0.1~50  $\mu\text{g/ml}$ 、CEZ は 0.1~100  $\mu\text{g/ml}$ 、CPZ は 0.05~6.25  $\mu\text{g/ml}$ 、CAZ は 0.025~>100  $\mu\text{g/ml}$  であった。一方、グラム陰性菌の *E. coli* に対して、AC-1370 は 1.56~3.12  $\mu\text{g/ml}$ 、CEZ は 0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、CPZ は 0.013~0.19  $\mu\text{g/ml}$ 、CAZ は 0.05~0.19  $\mu\text{g/ml}$  であり、*Proteus* 属に対しては、AC-1370 は 0.39~6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。また *P. aeruginosa* に対しては、AC-1370 では 1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  であり、CAZ より劣るが、CPZ とほぼ同等の感受性を有していた。さらに、*Citrobacter*, *Enterobacter* 属、*Hafnia* などの腸内細菌に対して、AC-1370 は 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の

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は、3.12~>100  $\mu\text{g/ml}$  であり、これらの菌種に対する抗菌力はあまり良好なものではなかった。

## 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* 44 株、*K. pneumoniae* 44 株、*E. cloacae* 22 株、*E. aerogenes* 22 株、*S. marcescens* 44 株、*P. mirabilis* 28 株、*M. morgani* 21 株、*P. vulgaris* 23 株、*P. rettgeri* 14 株、*H. influenzae* 38 株および *P. aeruginosa* 44 株に対する感受性分布および累積分布を Fig. 2~27 に示し、さらに $10^6$  cells/ml 接種時の 80% 発育阻止濃度 (MIC<sub>80</sub>) の成績を Table 5 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、AC-1370 の感受性ピークは 12.5  $\mu\text{g/ml}$ 、CPZ は 1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、CAZ は 3.12~6.25  $\mu\text{g/ml}$  であり、AC-1370 の抗菌力は比較薬物に比べ 2~8 倍劣っていた。

### 2) *S. pyogenes* の場合

Fig. 4, 5 に接種菌量 $10^8$  および $10^6$  cells/ml の場合の結

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

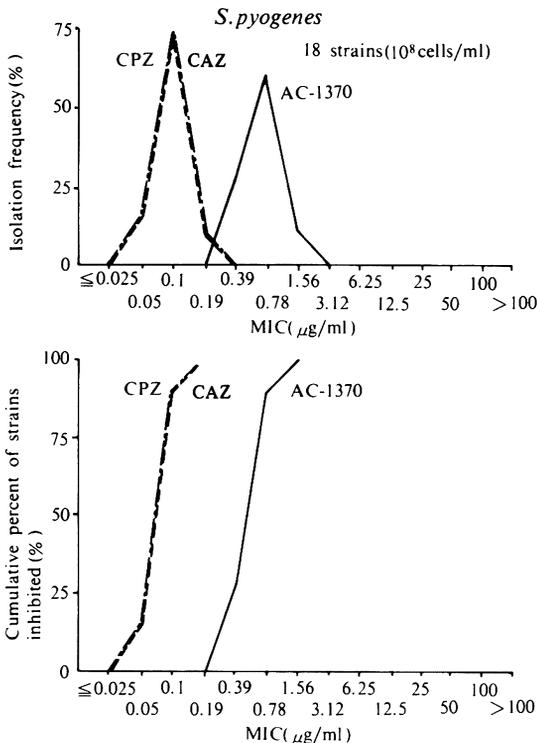
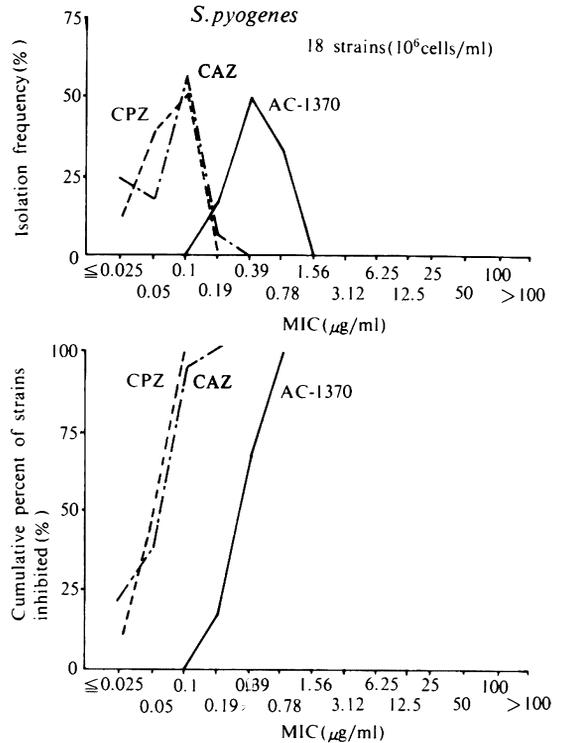


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates



果を示した。AC-1370の感受性ピークはそれぞれ0.78, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり, 0.19~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。CPZおよびCAZのピークは0.1 $\mu\text{g/ml}$ であり, AC-1370の抗菌力は, 両薬物より4~8倍劣っていた。

### 3) *E. coli* の場合

接種菌量が $10^8$ cells/mlの場合, Fig. 6に示すように, AC-1370の感受性は3.12~>100 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し, >100 $\mu\text{g/ml}$ を示す耐性株は約30%存在していた。CPZでは0.39~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 約40%が>100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株であった。またCAZでは0.19 $\mu\text{g/ml}$ に感受性ピークがあり, 耐性株は存在していなかった。さらに $10^6$ cells/mlの場合, Fig. 7に示すようにAC-1370の感受性ピークは3.12および>100 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布した。CPZでは, 0.05~>100 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し, CAZでは0.1~0.19 $\mu\text{g/ml}$ に感受性ピークが存在していた。このようにいずれの接種菌量においても, AC-1370の感受性は, CPZおよびCAZより明らかに劣っていた。

### 4) *K. pneumoniae* の場合

$10^8$ cells/mlの場合, Fig. 8に示すように, AC-1370の感受性分布は, 1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ , CPZは0.39~>100

$\mu\text{g/ml}$ , CAZは0.1~>100 $\mu\text{g/ml}$ であり, AC-1370はCAZより劣るが, CPZとほぼ同等か若干劣る成績であった。 $10^6$ cells/mlの場合, Fig. 9に示すようにAC-1370の感受性ピークは, 3.12および>100 $\mu\text{g/ml}$ であり, 1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布した。CPZのピークは, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ , CAZは0.19 $\mu\text{g/ml}$ であったが, 幅広い分布を示し, またAC-1370の抗菌力は両薬物より劣っていた。

### 5) *E. cloacae* の場合

$10^8$ cells/mlの場合, Fig. 10に示すように, AC-1370の感受性分布は, 6.25~>100 $\mu\text{g/ml}$ であり, 約50%の株が>100 $\mu\text{g/ml}$ 耐性であった。CPZは0.39~>100 $\mu\text{g/ml}$ , CAZは0.19~>100 $\mu\text{g/ml}$ の幅広い分布を示したが, AC-1370より良好な感受性であった。また $10^6$ cells/mlの場合, Fig. 11に示すようにAC-1370の感受性ピークは, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり, 1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ の分布を示した。CPZのピークは0.78 $\mu\text{g/ml}$ , CAZは0.19 $\mu\text{g/ml}$ であり, AC-1370の抗菌力は両薬物より劣っていた。

### 6) *E. aerogenes* の場合

$10^8$ cells/mlの場合, Fig. 12に示すようにAC-1370の感受性分布は, 12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$ であり, 約40%の株

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

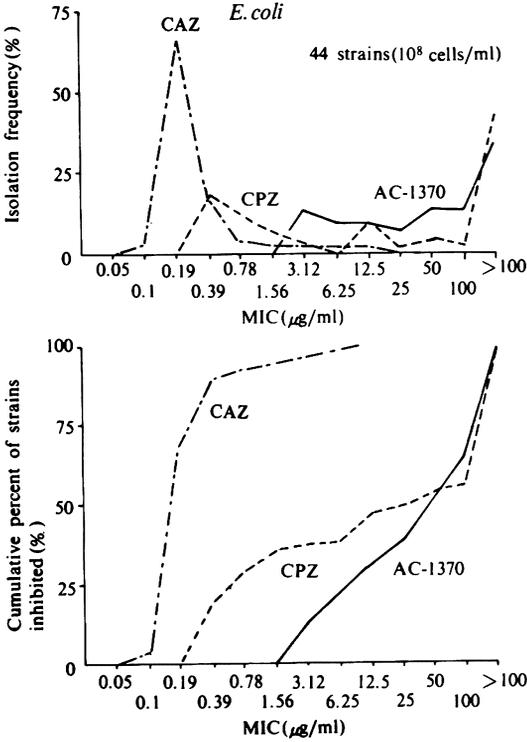


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

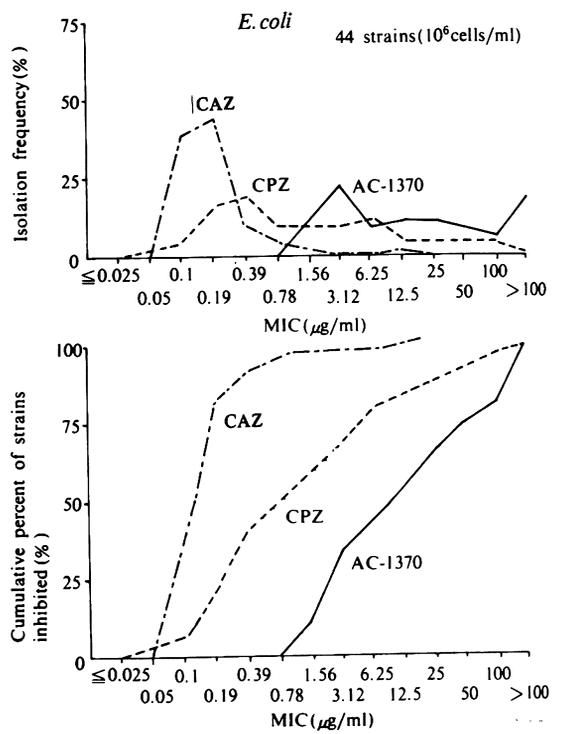


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates

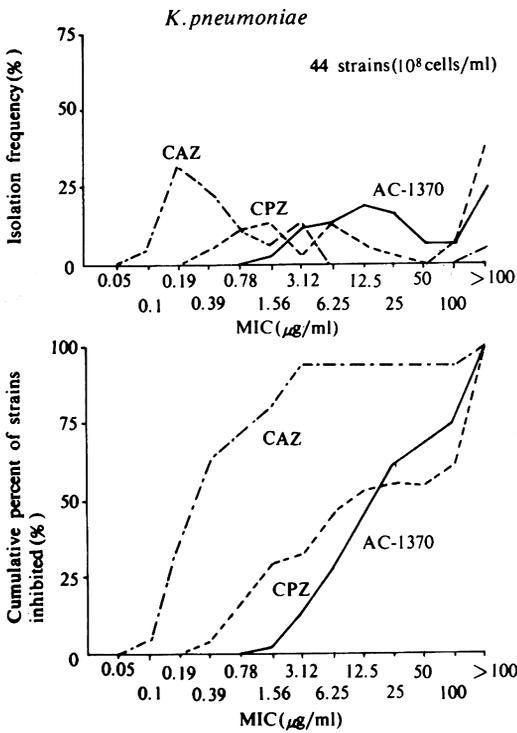


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates

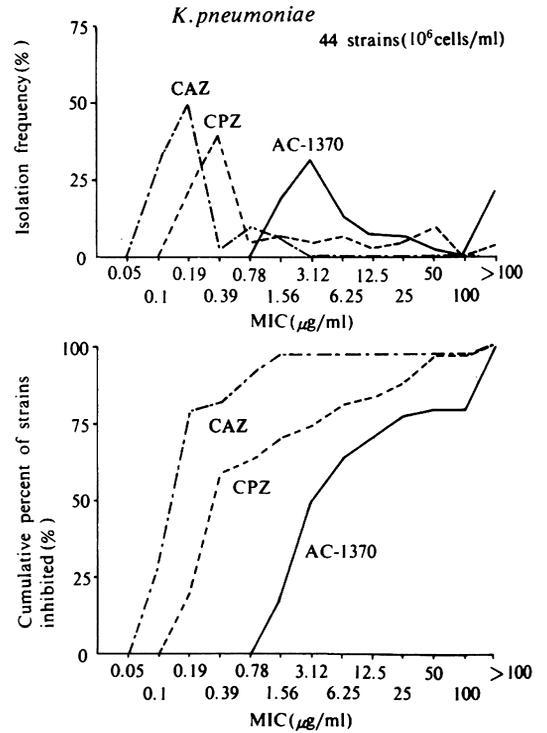


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates

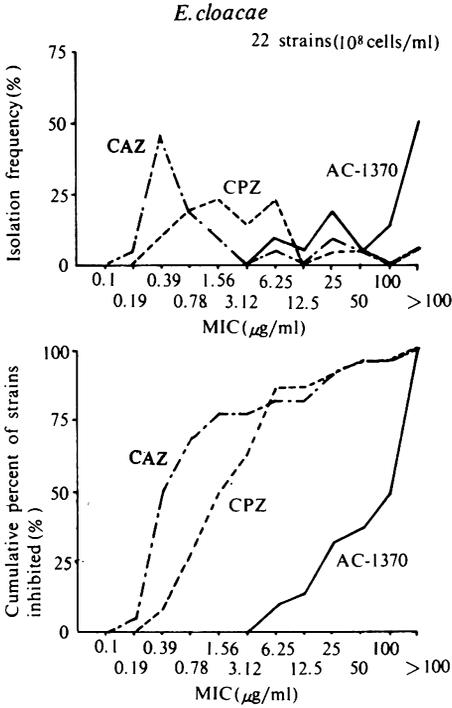


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates

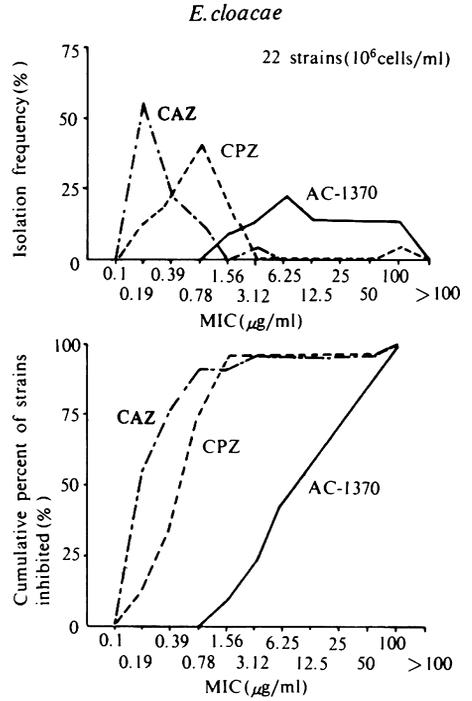


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates

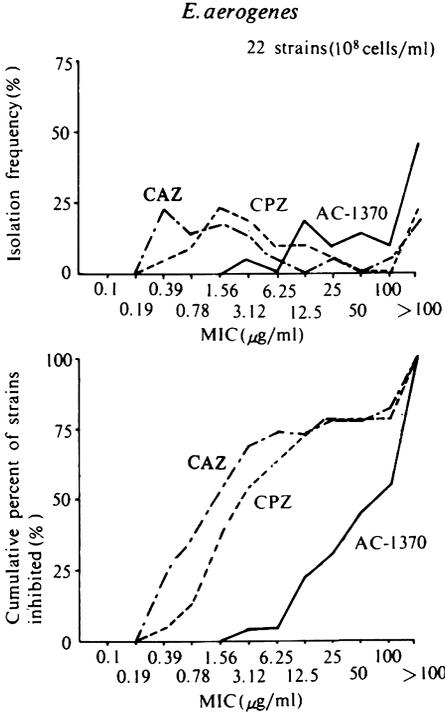


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates

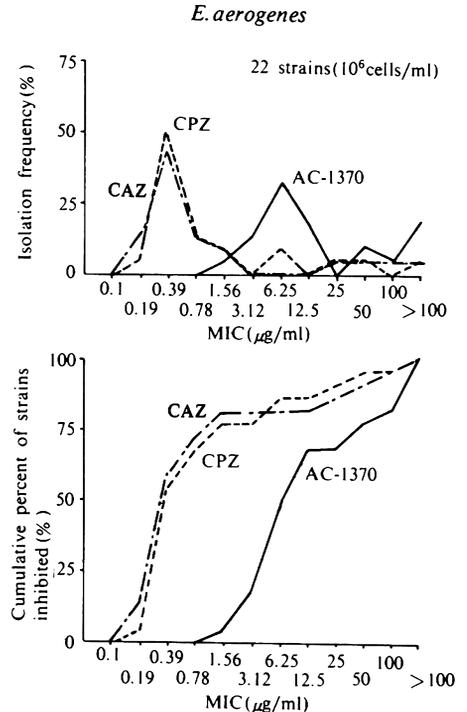


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis*

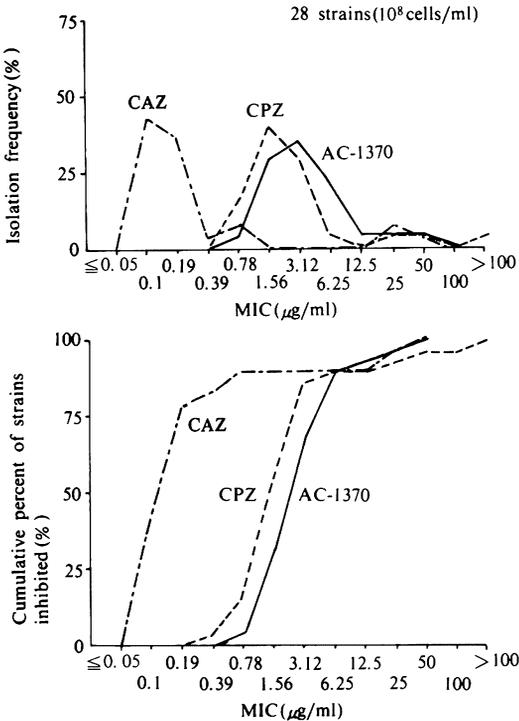
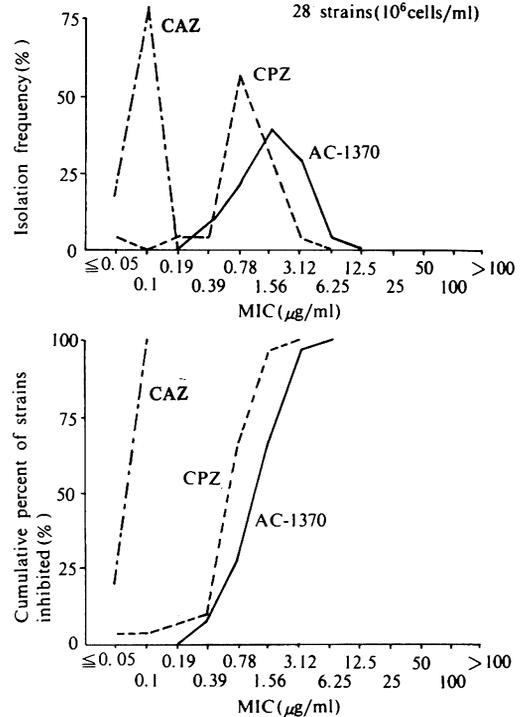


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis*



が $>100\mu\text{g/ml}$ の耐性を示した。CPZおよびCAZは $0.39\sim>100\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、約15~20%が $>100\mu\text{g/ml}$ の耐性であった。 $10^6$ cells/mlの場合、Fig. 13に示すようにAC-1370の感受性ピークは $6.25$ および $>100\mu\text{g/ml}$ であり、CPZおよびCAZは $0.39\mu\text{g/ml}$ であり、いずれの菌量の場合も、AC-1370の抗菌力はCPZおよびCAZより劣っていた。

#### 7) *P. mirabilis* の場合

接種菌量 $10^8$ cells/mlの場合、Fig. 14に示すようにAC-1370の感受性ピークは、 $3.12\mu\text{g/ml}$ 、CPZは、 $1.56\mu\text{g/ml}$ 、CAZは $0.1\mu\text{g/ml}$ であり、 $10^6$ cells/mlの場合、Fig. 15に示すようにAC-1370は $1.56\mu\text{g/ml}$ 、CPZは $0.78\mu\text{g/ml}$ 、CAZは $0.1\mu\text{g/ml}$ であり、いずれの菌量の場合も、AC-1370の抗菌力はCPZおよびCAZより劣っていた。

#### 8) *M. morgani* の場合

$10^8$ cells/mlの場合、Fig. 16に示すようにAC-1370の感受性は、 $3.12\sim>100\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、約60%の $>100\mu\text{g/ml}$ 耐性株が存在していた。CPZは $1.56\sim>100\mu\text{g/ml}$ 、CAZは $0.1\sim 50\mu\text{g/ml}$ の幅広い分布を示した。 $10^6$ cells/mlの場合、Fig. 17に示すように、AC-1370

は、 $3.12\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、 $1.56\sim>100\mu\text{g/ml}$ の幅広い分布を示した。またCPZは $1.56\mu\text{g/ml}$ 、CAZは $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ にピークを有しており、いずれの菌量の場合もAC-1370の抗菌力はCPZおよびCAZより劣っていた。

#### 9) *P. vulgaris* の場合

$10^8$ cells/mlの場合、Fig. 18に示すように、AC-1370は、 $0.78\sim 1.56$ および $>100\mu\text{g/ml}$ に感受性ピークを示し、CPZでは $1.56\sim 3.12$ および $>100\mu\text{g/ml}$ 、CAZでは $0.1\mu\text{g/ml}$ であり、AC-1370の抗菌力はCAZより劣るが、CPZより若干優れていた。また $10^6$ cells/mlの場合、Fig. 19に示すように、AC-1370は $0.78\mu\text{g/ml}$ 、CPZは $1.56\mu\text{g/ml}$ 、CAZは $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ感受性ピークを有し、AC-1370の抗菌力はCAZより劣り、CPZより若干劣っていた。

#### 10) *P. rettgeri* の場合

$10^8$ cells/mlの場合、Fig. 20に示すようにAC-1370に対して、90%以上の株が $>100\mu\text{g/ml}$ の耐性を示した。CPZでは $12.5$ および $>100\mu\text{g/ml}$ 、CAZは $3.12\mu\text{g/ml}$ に感受性ピークを有していた。 $10^6$ cells/mlの場合、Fig. 21に示すようにAC-1370は $50\mu\text{g/ml}$ 、CPZは $12.5\mu\text{g/ml}$ 、CAZは $0.78\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ感受性ピークを有してお

Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates *M. morganii*

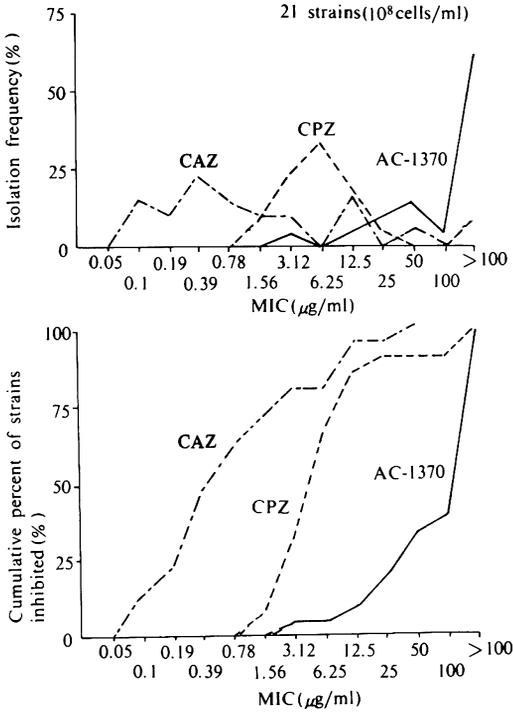


Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates *M. morganii*

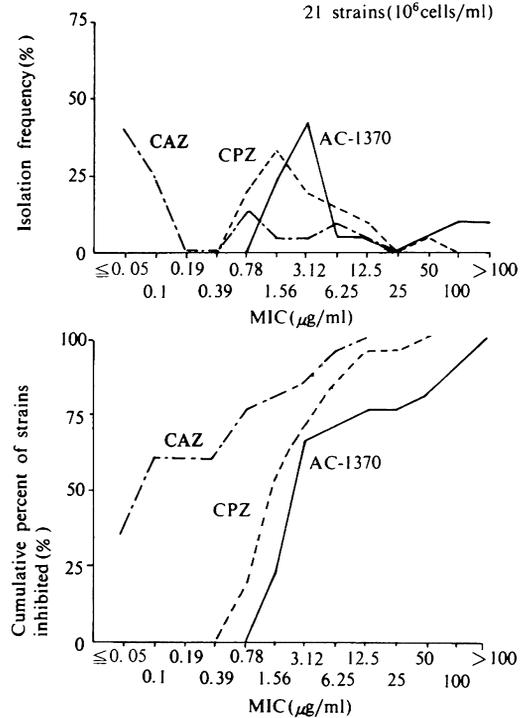


Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris*

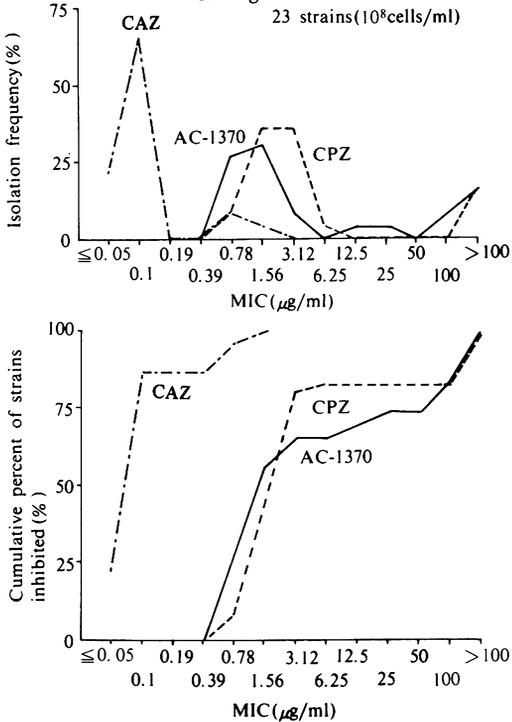


Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris*

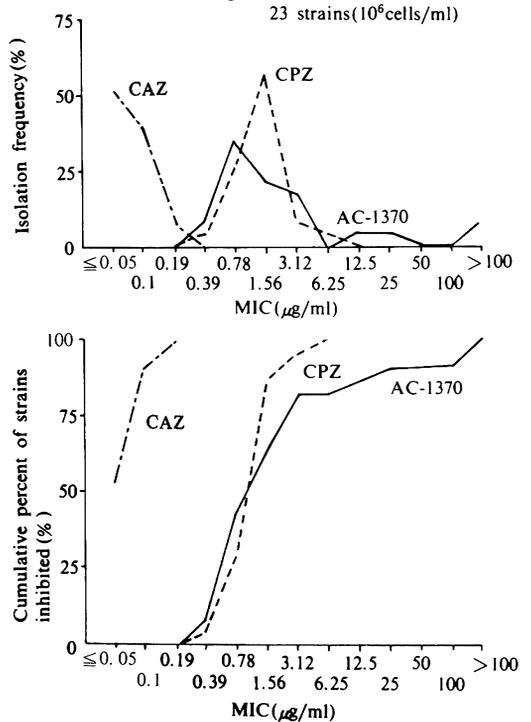


Fig. 20 Sensitivity distribution of clinical isolates

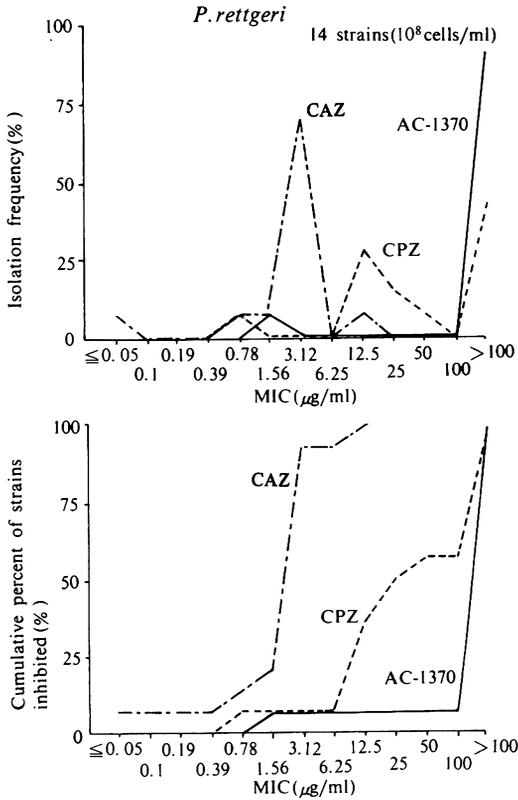
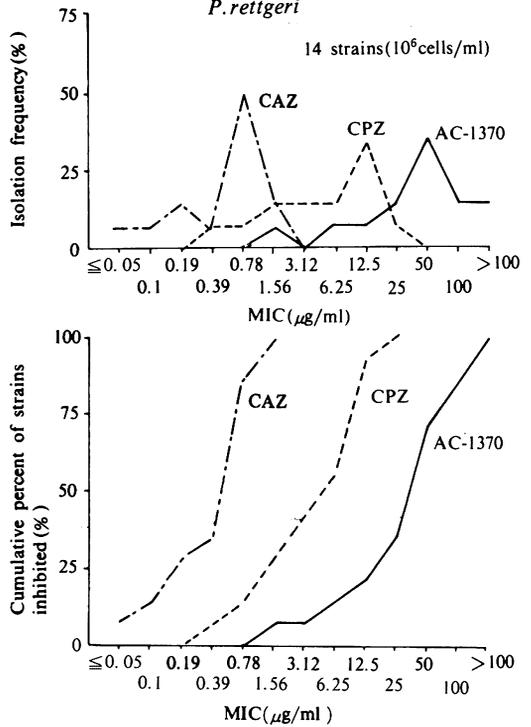


Fig. 21 Sensitivity distribution of clinical isolates



り、いずれの菌量においても、AC-1370の抗菌力は両薬物より劣っていた。

#### 11) *S. marcescens* の場合

$10^8$ cells/mlの場合、Fig. 22に示すようにAC-1370の感受性ピークは25および $>100$   $\mu\text{g/ml}$ 、CPZは6.25~12.5および $>100$   $\mu\text{g/ml}$ 、CAZは0.39  $\mu\text{g/ml}$ であった。 $10^6$ cells/mlの場合Fig. 23に示すようにAC-1370は3.12~ $>100$   $\mu\text{g/ml}$ 、CPZは0.78~ $>100$   $\mu\text{g/ml}$ 、CAZは0.1~3.12  $\mu\text{g/ml}$ に分布し、いずれの菌量の場合も、AC-1370の抗菌力はCPZおよびCAZより劣っていた。

#### 12) *H. influenzae* の場合

$10^8$ cells/mlの場合、Fig. 24に示すようにAC-1370の感受性ピークは9.19~0.39  $\mu\text{g/ml}$ 、CPZは0.013および0.05  $\mu\text{g/ml}$ 、CAZは0.1  $\mu\text{g/ml}$ であり、また $10^6$ cells/mlの場合、Fig. 25に示すように、AC-1370は0.19  $\mu\text{g/ml}$ 、CPZは0.013  $\mu\text{g/ml}$ 、CAZは0.1  $\mu\text{g/ml}$ にピークを有していたが、いずれの菌量の場合も、AC-1370の抗菌力はCPZおよびCAZより劣っていた。

#### 13) *P. aeruginosa* の場合

$10^8$ cells/mlの場合、Fig. 26に示すようにAC-1370の感受性ピークは12.5  $\mu\text{g/ml}$ 、CPZは6.25  $\mu\text{g/ml}$ 、CAZは1.56~3.12  $\mu\text{g/ml}$ であり、AC-1370の抗菌力は2~8倍、他の薬物より劣っていた。 $10^6$ cells/mlの場合、Fig. 27に示すようにAC-1370の感受性ピークは6.25  $\mu\text{g/ml}$ 、CPZは3.12~6.25  $\mu\text{g/ml}$ 、CAZは1.56  $\mu\text{g/ml}$ であり、AC-1370の抗菌力は2~8倍、他の薬物より劣っていた。

#### 14) 80%発育阻止濃度の測定

Table 5に示すように、接種菌量 $10^6$ cells/mlの場合、 $\text{MIC}_{80}$ を求めたところ、AC-1370においては、0.78  $\mu\text{g/ml}$ 以下に *S. pyogenes*, *H. influenzae*, 12.5  $\mu\text{g/ml}$ 以下に *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, 50  $\mu\text{g/ml}$ 以下に *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *M. morganii*, 50  $\mu\text{g/ml}$ 以上に *E. coli*, *P. rettgeri*, *S. marcescens*が存在し、いずれの菌種の場合もAC-1370の抗菌力はCPZおよびCAZより劣っていた。

#### 3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

*S. aureus* 209P-JC, *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1, *S. marcescens* T-55および *P. aeruginosa* E-2を

Fig. 22 Sensitivity distribution of clinical isolates *S.marcescens*

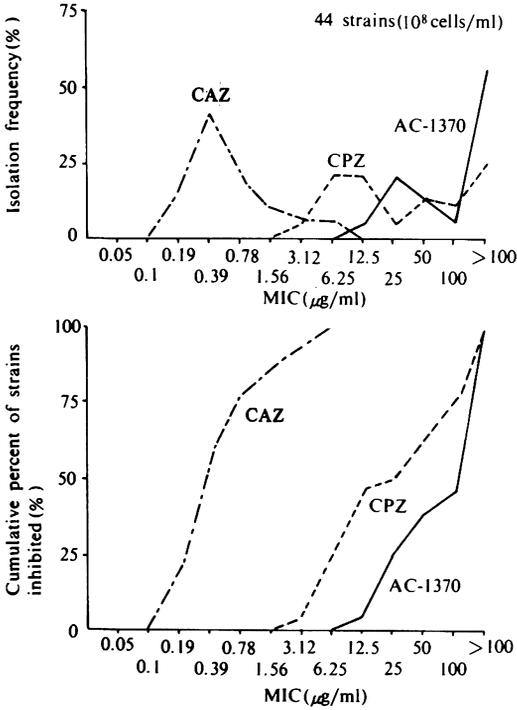


Fig. 23 Sensitivity distribution of clinical isolates *S.marcescens*

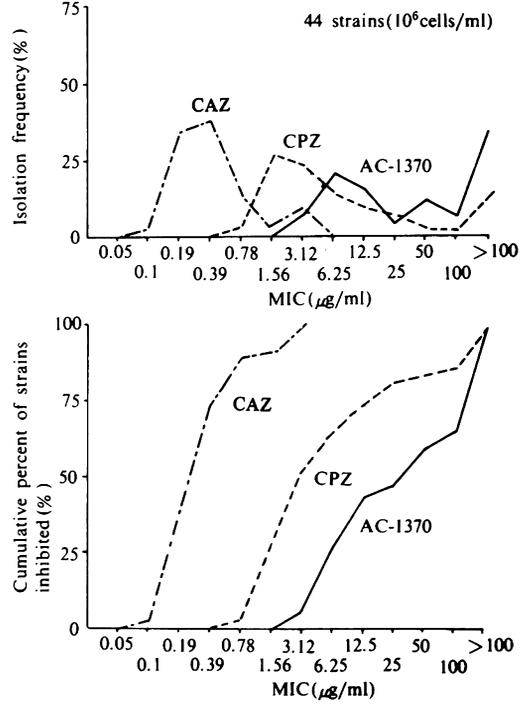


Fig. 24 Sensitivity distribution of clinical isolates *H.influenzae*

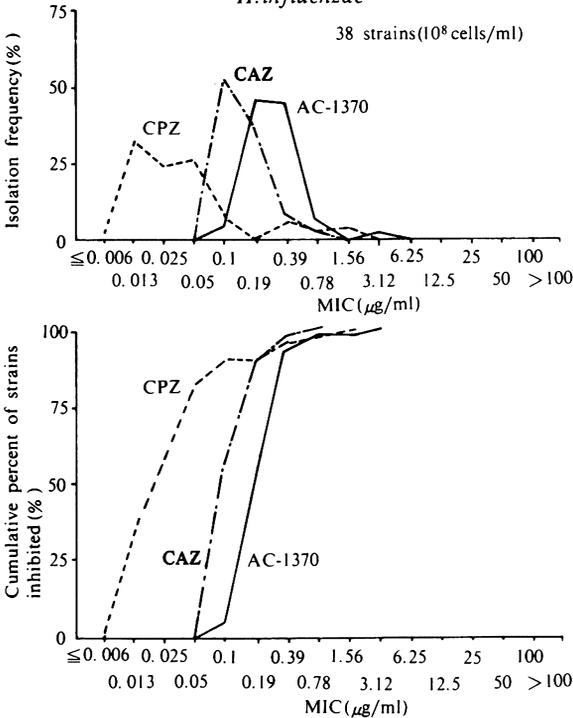


Fig. 25 Sensitivity distribution of clinical isolates *H.influenzae*

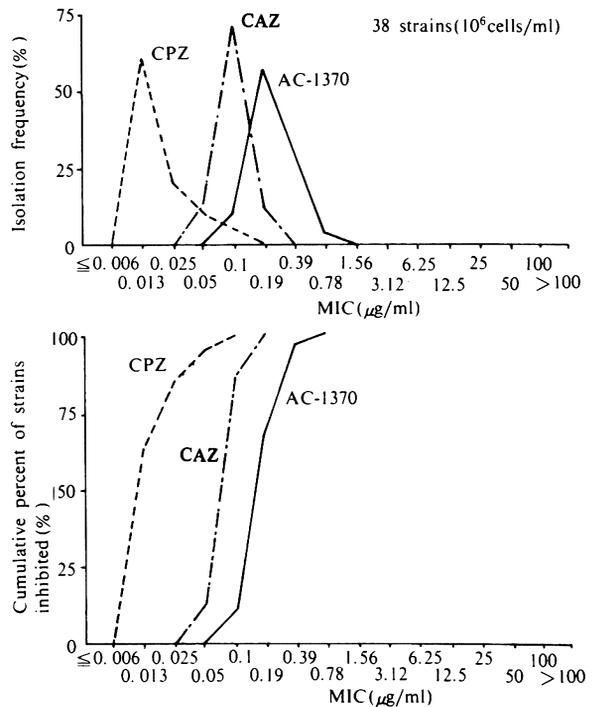


Fig. 26 Sensitivity distribution of clinical isolates

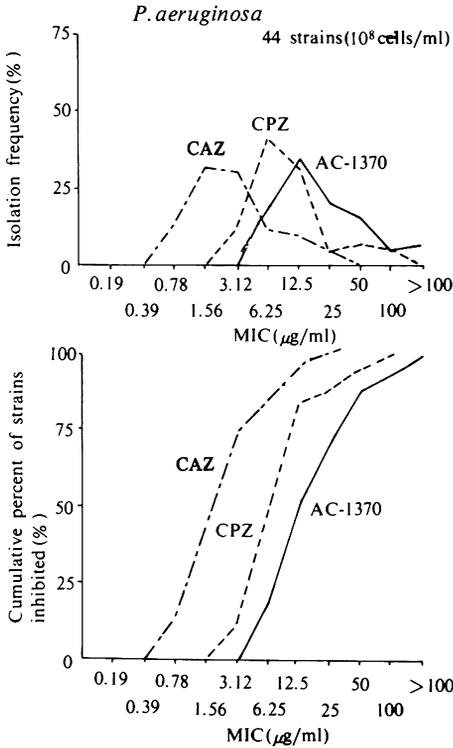


Fig. 27 Sensitivity distribution of clinical isolates

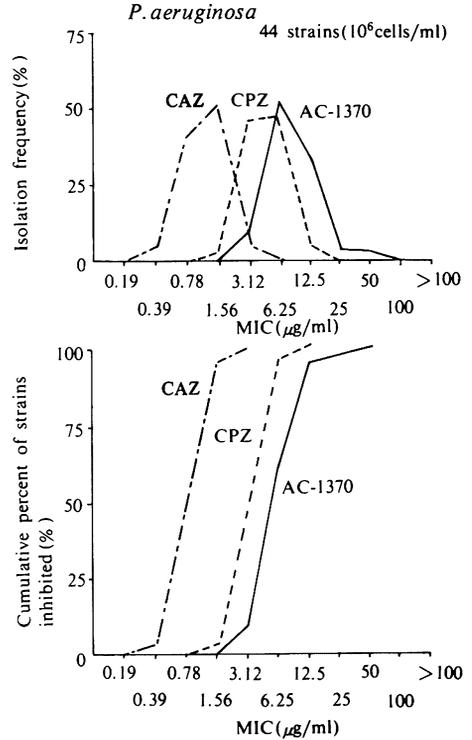


Table 5 MICs inhibiting cumulative percentage of isolates at inocula of 10<sup>6</sup> CFU

Organism	No. of strains	MIC <sub>80</sub> *		
		AC-1370	CPZ	CAZ
<i>S. aureus</i>	44	11.88	1.40	5.15
<i>S. pyogenes</i>	18	0.48	0.07	0.08
<i>E. coli</i>	44	85.0	6.25	0.19
<i>K. pneumoniae</i>	44	50.0	5.62	0.23
<i>E. cloacae</i>	22	37.5	0.94	0.47
<i>E. aerogenes</i>	22	80.0	4.06	1.40
<i>S. marcescens</i>	44	>100	22.5	0.55
<i>P. vulgaris</i>	23	2.81	1.48	0.09
<i>P. mirabilis</i>	28	2.18	1.09	0.09
<i>M. morgani</i>	21	42.5	4.99	1.40
<i>P. rettgeri</i>	14	80.0	10.0	0.74
<i>H. influenzae</i>	38	0.27	0.02	0.10
<i>P. aeruginosa</i>	44	9.38	5.30	1.33

\* Concentration (μg/ml) required to inhibit 80% of strains

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 Fig. 28~30 に示した。なお培地 pH、馬血清添加の検討における接種菌量は10<sup>6</sup> cells/ml とした。培地 pH の影響では、いずれの薬物もほとんど影響を受けなかった。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は認められなかった。また接種菌量の影響では、いずれの薬物も若干影響を受け、菌量の増加により、その抗菌力は低下する傾向にあった。

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 に相当する濃度、すなわち AC-1370 3.12μg/ml, CPZ 0.1μg/ml, CAZ 0.19 μg/ml 以上の作用により、dose dependency のある殺菌作用が認められた。

2) *K. pneumoniae* KC-1 の場合

Fig. 32 に示すように、AC-1370 は1.56μg/ml, CPZ は0.1μg/ml, CAZ は0.1μg/ml 以上の濃度作用により dose dependency のある殺菌作用が認められた。

3) *P. aeruginosa* E-2 の場合

Fig. 28 Effect of medium pH on the antibacterial activity of AC-1370, CPZ and CAZ

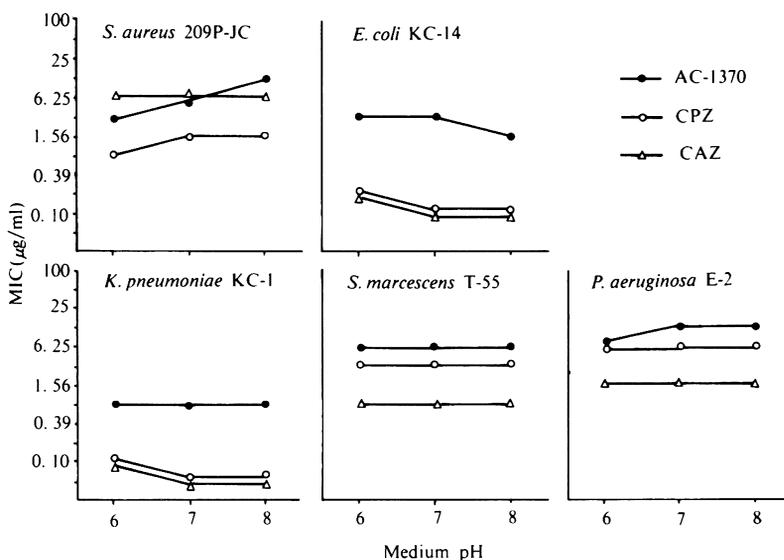


Fig. 29 Effect of serum concentration on the antibacterial activity of AC-1370, CPZ and CAZ

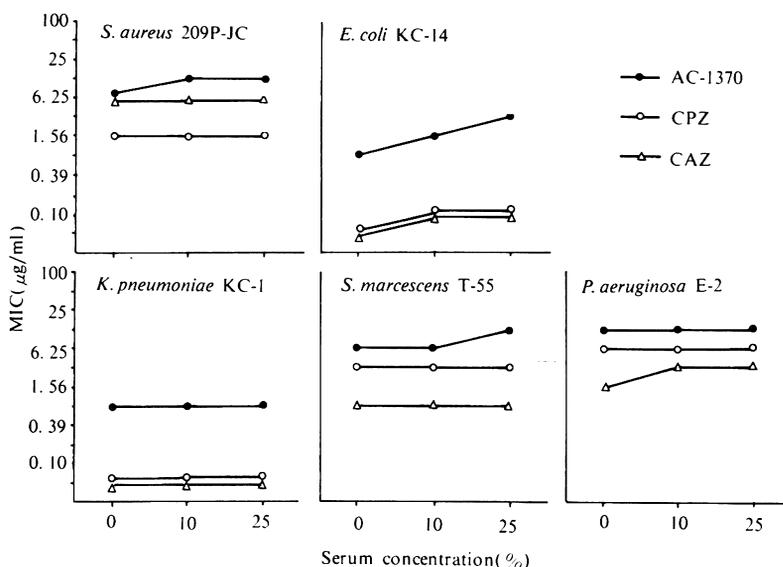


Fig. 33 に示すように、AC-1370 は  $6.25\mu\text{g/ml}$ 、CPZ は  $6.25\mu\text{g/ml}$ 、CAZ は  $1.56\mu\text{g/ml}$  以上の濃度により dose dependency のある殺菌作用が認められた。

## 5. マウス実験的腹腔内感染症に対する効果

### 1) *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について検討を行った結果を Table 6 に示した。AC-1370 の  $\text{ED}_{50}$  値

Fig. 30 Effect of inoculum size on the antibacterial activity of AC-1370, CPZ and CAZ

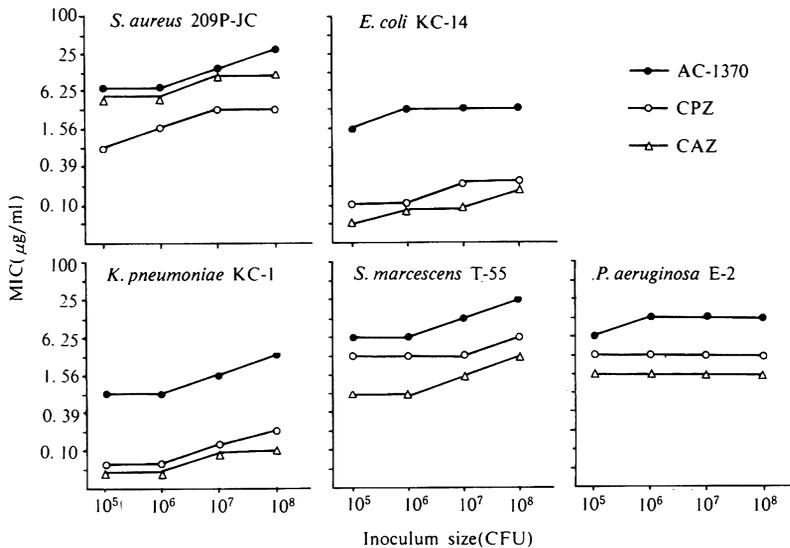
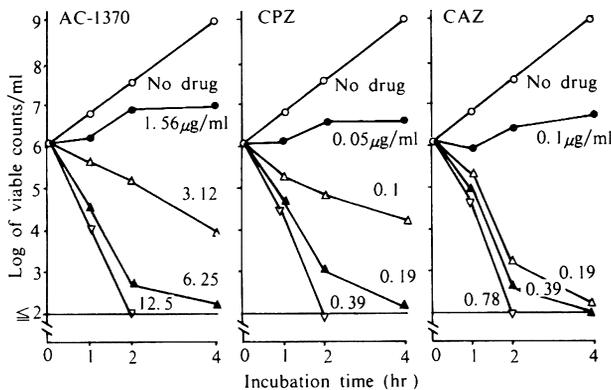


Fig. 31 Effect of AC-1370, CPZ and CAZ on the viability of *E. coli* KC-14



は0.016mg, CPZは0.0065mg, CAZは0.0016mgであり, AC-1370の効果は, 他の薬物に比べ2.5~10倍劣っていた。また *E. coli* 444 感染症の結果を Table 7に示した。AC-1370のED<sub>50</sub>値は0.025mg, CPZは0.0028mg, CAZは0.0025mg, CEZは0.21mgであり, AC-1370の効果はCPZ, CAZに比べ10倍劣っているが, CEZに比べ8倍優れていた。

2) *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 8に示した。AC-1370のED<sub>50</sub>値は0.40mg, CPZは0.25mg, CAZは0.08mgであり, AC-1370の効果は, 他の薬物よりも1.6~5倍劣っていた。

3) *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 9に示した。AC-1370のED<sub>50</sub>値は0.30mg, CPZは0.72mg, CAZは0.072mgであり, AC-1370の効果は, CAZより4倍劣っていたが, CPZより約2.5倍優れた結果であった。また *P. aeruginosa* No. 12 感染症の結果を

Fig. 32 Effect of AC-1370, CPZ and CAZ on the viability of *K. pneumoniae* KC-1

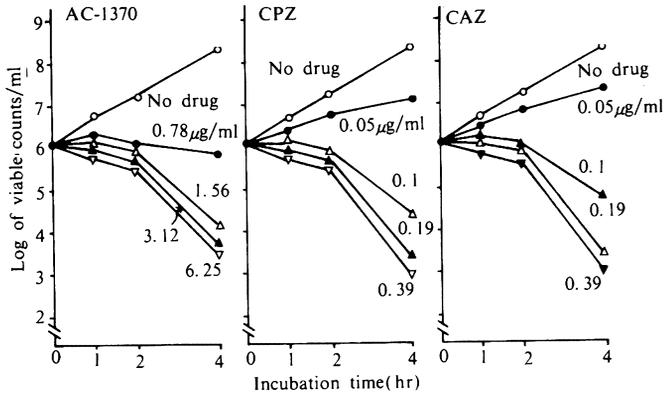


Fig. 33 Effect of AC-1370, CPZ and CAZ on the viability of *P. aeruginosa* E-2

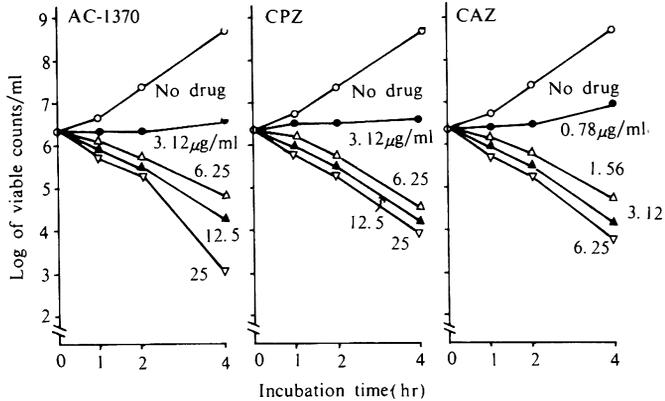


Table 6 Protective effect of AC-1370, CPZ and CAZ on experimental infection with *E. coli* KC-14 in mice

Antibiotic	Challenge (cells/mouse)	MIC (μg/ml)	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
		10 <sup>8</sup> × 10 <sup>6</sup> *	
AC-1370	4.0 × 10 <sup>4</sup>	6.25	0.016
		3.12	(0.0097~0.0264)**
CPZ	(60LD <sub>50</sub> )	3.12	0.0065
		0.1	(0.0036~0.0117)
CAZ		0.78	0.0016
		0.19	(0.0010~0.0025)

\* Inoculum size: cells/ml

\*\* 95% confidence limits

Table 10 に示した。AC-1370 の ED<sub>50</sub> 値は 0.72mg, CPZ は 0.92mg, CAZ は 0.096mg, CBPC は 3.8mg であり, AC-1370 の効果は CAZ より劣っていたが, CPZ より若干優れ, CBPC よりは明らかに優れた効果を示した。

III. 総括および考察

新しい cephalosporin 系抗生物質 AC-1370 に関する細菌学的評価を既知物質 cefazolin (CEZ), cefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ) および carbenicillin (CBPC) を比較薬として検討を行った。その結果, AC-1370 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌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る抗菌力は, CEZ, CPZ および CAZ よりも劣っていた。またグラム陰性菌群に対しては, CEZ とほぼ同等の

Table 7 Protective effect of AC-1370, CPZ, CEZ and CAZ on experimental infection with *E. coli* 444

Antibiotic	Challenge (cells/mouse)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
		10 <sup>8</sup> * 10 <sup>6</sup> **	
AC-1370	1.0 × 10 <sup>6</sup> (200LD <sub>50</sub> )	3.12 3.12	0.025 (0.0210 ~ 0.0298)**
CPZ		0.05 0.05	0.0028 (0.0022 ~ 0.0035)
CEZ		1.56 0.78	0.21 (0.1445 ~ 0.3050)
CAZ		0.19 0.1	0.0025 (0.0019 ~ 0.0034)

\* Inoculum size: cells/ml

\*\* 95% confidence limits

Table 9 Protective effect of AC-1370, CPZ and CAZ on experimental infection with *P. aeruginosa* E-2 in mice

Antibiotic	Challenge (cells/mouse)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
		10 <sup>8</sup> * 10 <sup>6</sup> **	
AC-1370	2.0 × 10 <sup>3</sup> (50LD <sub>50</sub> )	12.5 12.5	0.30 (0.088 ~ 1.02)**
CPZ		6.25 6.25	0.72 (0.167 ~ 3.096)
CAZ		1.56 1.56	0.072 (0.03 ~ 0.173)

\* Inoculum size: cells/ml

\*\* 95% confidence limits

抗菌力であったが、CPZ および CAZ より明らかに劣っていた。しかし *P. aeruginosa* に対しても感受性を有しており、その抗菌力は CPZ とほぼ同等であった。

臨床分離 *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *S. marcescens*, *H. influenzae* および *P. aeruginosa* に対する感受性分布について検討した結果、いずれの菌種についても AC-1370 の抗菌力は CPZ および CAZ よりも劣っていた。抗菌力に及ばず諸因子の影響では、*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、いずれの薬物もほとんど影響を受けなかった。しかし接種菌量の影響は若干受けることが認められた。抗

Table 8 Protective effect of AC-1370, CPZ and CAZ on experimental infection with *K. pneumoniae* KC-1 in mice

Antibiotic	Challenge (cells/mouse)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
		10 <sup>8</sup> * 10 <sup>6</sup> **	
AC-1370	6.5 × 10 <sup>3</sup> (150LD <sub>50</sub> )	6.25 1.56	0.40 (0.20 ~ 0.80)**
CPZ		0.39 0.39	0.25 (0.143 ~ 0.438)
CAZ		0.19 0.19	0.08 (0.046 ~ 0.140)

\* Inoculum size: cells/ml

\*\* 95% confidence limits

Table 10 Protective effect of AC-1370, CPZ, CBPC and CAZ on experimental infection with *P. aeruginosa* No. 12 in mice

Antibiotic	Challenge (cells/mouse)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
		10 <sup>8</sup> * 10 <sup>6</sup> **	
AC-1370	4.0 × 10 <sup>5</sup> (30LD <sub>50</sub> )	25 12.5	0.72 (0.543 ~ 0.954)**
CPZ		12.5 6.25	0.92 (0.597 ~ 1.417)
CBPC		100 50	3.8 (2.658 ~ 5.432)
CAZ		1.56 0.78	0.096 (0.073 ~ 0.127)

\* Inoculum size: cells/ml

\*\* 95% confidence limits

菌作用型式では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* について検討したが、いずれの薬物も MIC 以上の作用により、殺菌的作用を認めることができた。マウス実験的感染症に対する治療効果では、*E. coli* 感染症の場合、AC-1370 は CEZ より優れていたが、CPZ および CAZ より劣っていた。*K. pneumoniae* では、AC-1370 は CPZ より若干劣り、CAZ より劣っていた。*P. aeruginosa* では、AC-1370 は CAZ より劣っていたが、CPZ および CBPC より優れていた。

以上のように、*in vitro* および *in vivo* の検討結果より、グラム陽性ならびに陰性菌に対する AC-1370 の *in vitro* 抗菌力は比較薬物の CPZ および CAZ よりも劣っていた。また *in vivo* 抗菌力では、*E. coli*, *K. pneumo-*

*niae* 感染系に対して、CPZ および CAZ より劣っていたが、*P. aeruginosa* 感染症に対しては、CPZ より優れていた。このように AC-1370 の抗菌力は CPZ および CAZ より全般的に劣るが、しかし本物質の *in vivo* 効果は *in vitro* 抗菌力から推察されるものよりも高く出る傾向にあり、体内動態や生体防禦因子との係わり合いなどについて興味を持たれる物質であり、さらに詳細な検討を加えなければならないと考えられる。

#### 文 献

- 1) 原 耕平, 嶋田甚五郎: 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。AC-1370, 大阪, 1983
- 2) 中沢昭三, 小野尚子, 大槻雅子, 井沢武年: 合成セファロsporin Cefazolin の細菌学的評価。Chemotherapy 18: 512~521, 1970
- 3) 西野武志, 大槻雅子, 宮川行正, 大井麻実子, 平野葉子, 谷野輝雄: セファロsporin系抗生物質 Cefoperazone (T-1551) に関する細菌学的評価。Chemotherapy 28 (S-6): 45~67, 1980
- 4) 西野武志, 尾花芳樹, 平田取正, 山村宜弘, 大槻雅子, 谷野輝雄: Ceftazidime (SN401) に関する細菌学的評価。Chemotherapy 31 (S-3): 80~101, 1983
- 5) 中沢昭三, 小野尚子, 和島 剛, 井沢武年: Carbenicillin に関する基礎的研究。Jap. J. Antibiotics 25 (1): 21~27, 1972
- 6) 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
- 7) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96: 99~113, 1949

## BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF AC-1370

TAKESHI NISHINO, YOSHIKI OBANA, HIROYUKI HASHIZUME,  
YUMIKO FUJINOBU and TERUO TANINO  
Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University

Bacteriological evaluation was attempted on AC-1370, a new cephalosporin, with cefazolin (CEZ), cefoperazone (CPZ), ceftazidime (CAZ) and carbenicillin (CBPC) as the control drugs.

AC-1370 showed a broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative bacteria. Its antibacterial activity was equivalent to that of CEZ and inferior to that of CPZ and CAZ. Against *P. aeruginosa*, however, the antibacterial activity of AC-1370 was equivalent to that of CPZ.

Studies were also conducted on the influence of various experimental conditions on antibacterial activity of AC-1370, and it was recognized that the drug is hardly affected by pH of culture or addition of horse serum, and slightly affected by inoculum size.

Studies on the mode of the antibacterial activity of AC-1370 revealed its marked bactericidal action against any one of the bacterial strains used.

As to the therapeutic effect in experimental intraperitoneal infections in mice, that of AC-1370 against *E. coli* were superior to that of CEZ and inferior to that of CPZ and CAZ. Against *K. pneumoniae*, AC-1370 was inferior to CPZ and CAZ. Against *P. aeruginosa*, AC-1370, although inferior to CAZ, was superior to that of CPZ and CBPC.