

# メチシリン耐性の *Staphylococcus aureus* に対する Cefazolin の *in vitro* 抗菌力と *in vivo* 効果 I.

Cefmetazole との比較

横田好子・若井芳美・松本 哲・池田文昭・峯 靖弘

藤沢薬品中央研究所

(昭和 61 年 9 月 6 日受付)

メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対する Cefazolin (CEZ) および Cefmetazole (CMZ) の *in vitro* 抗菌力と *in vivo* 効果の相関性について比較検討し、次の結果を得た。

(1) 1985 年に臨床材料より分離された *S. aureus* 100 株の CEZ に対する感受性は 54% の株が 0.39  $\mu\text{g/ml}$  に集中し、CMZ に対しては 59% の株が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に集中した。

(2) MRSA 11 株を用い、マウス全身感染に対する治療効果を検討した結果、MRSA に対する CEZ の MIC は CMZ より総じてほぼ 2 管低いが、ED<sub>50</sub> はほぼ同等であった。また MIC と ED<sub>50</sub> を直線回帰すると

CEZ ;  $\log \text{ED}_{50} = 0.69 \log \text{MIC} - 0.069$  (相関係数 0.80)

CMZ ;  $\log \text{ED}_{50} = 0.85 \log \text{MIC} + 0.23$  (相関係数 0.55)

の式が得られ、この式より CEZ は *in vitro* 抗菌力に対する *in vivo* 効果が CMZ より優れることが示唆された。

(3) MSSA によるラット・ポーチ内感染、マウス腎盂腎炎およびマウス皮下膿瘍において、CEZ の治療効果はその抗菌力を反映して CMZ より著明に優れた。一方 MRSA による感染に対しては CEZ は CMZ より抗菌力は劣るが、治療効果は同等ないし有意に優れる結果が得られた。

(4) マウスにおける血清、腎およびラットのポーチ浸出液中への薬剤移行性は CEZ の方が CMZ よりはるかに高く、かつ持続した。

(5) Sub MIC レベルにおけるウサギ好中球との協力的貪食殺菌作用は CEZ の場合 1/2~1/32 MIC の各濃度において著明に殺菌効果が増強された。一方、CMZ は 1/2~1/8 MIC の範囲内で協力的殺菌効果が認められたが、その作用は CEZ より弱かった。

以上のごとく CEZ は MRSA に対し抗菌力は CMZ より劣るが、感染治療効果は CMZ より優れた。この逆転現象の原因として CEZ は体内動態が良好で、かつ生体防御因子の一つである好中球と協力的に作用して殺菌効果が増強されることが、全身感染をはじめ局所感染に対する治療効果に反映されたと考えられる。

Cefazolin(CEZ)が開発されて以来、*Staphylococcus aureus* 感染症に対する治療薬として、本邦では CEZ は広範に使用されてきた。メチシリン耐性 *S. aureus* の増加がクローズアップされるのと時をほぼ同じくしてそれらの多くの株が同時にセフェムにも耐性を示すことが明らかにされた<sup>1,2)</sup>。今や医療施設により多少の変動はあるものの、メチシリン・セフェム耐性 *S. aureus* (MRSA) は 30 数パーセントに及ぶという報告が多く、MRSA の動向に対する関心は高い<sup>3-11)</sup>。一般に感染症に対する有効薬剤を選択する場合、測定技術の簡易さもあって第一に抗菌力が重視されるが、臨床有効性は抗菌力の

他に感染病巣内への移行性と持続性および殺菌性によって大きく左右される。そこで我々は MRSA 感染症に対する治療対策の一貫として *in vitro* 抗菌力と *in vivo* 効果の相関を各種の実験的感染モデルを用い検討した。

## I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤: Cefazolin (CEZ, 藤沢薬品), Cefmetazole (CMZ, 三共), および Methicillin (DMPPC, 萬有製薬)を使用した。

2. 使用動物: マウス (ICR 系, 雄, 4 週齢, 1 群 10 匹), ラット (SD 系, 雄, 6 週齢, 1 群 6 匹) およびウサギ (日本白色在来種, 雄, 2 kg) を用いた。

3. 使用菌株：当中央研究所保存の DMPPC 感性 *S. aureus* Smith (MSSA) および臨床分離 *S. aureus* を用いた。本実験に用いた DMPPC 耐性 *S. aureus* (MRSA) は DMPPC に  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$  および CEZ に  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$  の感受性を示す株である。

4. 薬剤感受性測定法：最小発育阻止濃度 (MIC) は Mueller Hinton agar (Difco) を用い、日本化学療法学会標準法に準じ測定した。接種菌量は一夜培養菌液の 100 倍希釈液をスタンプ接種し、 $37^\circ\text{C}$ 、20 時間培養後の MIC を判定した。

5. 生菌数の測定：ラット・ポーチ内浸出液、マウス腎およびマウス皮膚のホモジネートを滅菌生食を用い 10 倍希釈系列を作成した。各希釈液 1 ml に Trypticase soy agar 9 ml を加え、 $37^\circ\text{C}$ 、24 時間培養後発育した生菌数を測定した。生菌数はそれぞれ ml または腎および皮膚当りに表示した。

6. 感染モデル動物の作成および治療方法：感染菌液の調製は Brain Heart Infusion 斜面寒天 (Difco) で一夜培養し、菌をかき取って滅菌生食に浮遊した。分光光度計で  $\text{OD}_{600}$ ：1.6 に調整したものを原液とし、滅菌生食で希釈して至適菌液を作成した。

(a) マウス全身感染：あらかじめ予備実験で 1 MLID に相当する菌量を決定しておき、ほぼそれに相当する菌量を 5% ムチンとともにマウスの腹腔内に 0.5 ml 接種した。1 時間後に各段階に希釈した薬剤を 1 群 10 匹のマウスに皮下投与した。 $\text{ED}_{50}$  (mg/kg) は感染 7 日後におけるマウスの生存数からプロビット法により算出した。

(b) ラット・ポーチ内感染：ラット背部皮下に空気 25 ml を注入後、1% クロトン油/オリーブ油を 1 ml 注入しポーチを作成した。ポーチを作成後 5 日目に *S. aureus* Smith の  $2.9 \times 10^8$  CFU/0.5 ml/head および *S. aureus* 4069 (MRSA) の  $3.2 \times 10^7$  CFU/0.5 ml/head をポーチ内に接種した。菌を接種後 5 時間および翌日より 1 日 2 回、3 日間 CEZ および CMZ を Smith 株の感染に対しては 40 mg/kg、No. 4069 の感染に対しては 80 mg/kg を筋肉内投与した。ポーチ内残存生菌数は経目的に浸出液を採取して測定した。

(c) マウス腎盂腎炎：麻醉下でマウスの背部を開き、*S. aureus* Smith ( $8.3 \times 10^4$  CFU/kidney) および *S. aureus* 4011 (MRSA,  $7.4 \times 10^4$  CFU/kidney) を腎実質内に分割接種した。Smith 株の感染に対しては菌接種 6 時間後および翌日より 1 日 2 回、2 日間、4011 株の感染に対しては菌接種 6 時間後および翌日より 1 日 3 回、2 日間、CEZ および CMZ の 100, 10 および 1 mg/kg を皮下投与した。腎中生菌数の測定は最終投与 24 時間後

に瀉血致死せしめ無菌的に腎を摘出し、滅菌生食 10 ml を加えてホモジネートし、腎中菌数を求めた。

(d) マウス皮下膿瘍：*S. aureus* 4011 (MRSA) の  $5.6 \times 10^4$  CFU/0.1 ml/head を背部皮下に接種し、4 時間後および翌日より 1 日 2 回、3 日間接種部位とは異なった部位に CEZ および CMZ の 10 mg/kg を皮下投与した。最終投与 24 時間後に瀉血致死せしめバリカンで除毛し、70% アルコールで感染部位を消毒した後、感染部位を切除し、10 ml の滅菌生食を加えホモジネートし、感染部位当りの生菌数を測定した。

7. ウサギ好中球との協力的殺菌作用：0.2% グリコーゲン生理食塩液 (ヘパリン加) 150 ml をウサギ腹腔内へ投与し、18 時間後に麻酔下で開腹し、ヘパリン加 Hanks Balanced Salt Solution (HBSS) の 100~150 ml を注入し腹腔液を採取した。冷却遠心により腹腔内細胞を洗浄し、 $3.3 \times 10^4$  cells/ml に調整した。この腹腔内細胞は顕鏡下で 95% 以上が好中球であることを確認の上、好中球として使用した。

貪食殺菌活性の測定はウサギ好中球 0.3 ml、菌液 0.4 ml、薬剤 0.3 ml をシリコン処理試験管内で  $37^\circ\text{C}$ 、3 時間反応後、9 ml の滅菌水を加え激しく攪拌した後、滅菌生食で 10 倍希釈系列を作成し、反応液中の残存生菌数を測定した。

8. 体内濃度の測定：1 群 10 匹のマウスに CEZ および CMZ の 20 mg/kg を皮下投与し、15, 30, 60 および 90 分後に心血を採取した後腎を摘出した。腎は 5 匹分をプールしてグラム当り 2 倍量のエタノールを加えホモジネートし、遠心上清液を検液とした。成績は 2 回の平均値で示した。血液は血清を分離し検液とした。ラット・ポーチ中浸出液の測定にはポーチ作成 5 日目のラットに 20 mg/kg を筋肉内投与し、30, 60, 120 および 240 分にポーチより浸出液を採取した。薬剤濃度の測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Bioassay によった。

## II. 実験結果

### 1) 臨床分離 *S. aureus* の CEZ と CMZ に対する感受性分布

1985 年に臨床材料より分離された *S. aureus* 100 株の CEZ と CMZ に対する感受性分布を相関図で示した (Fig. 1)。

CEZ に対し、*S. aureus* 100 株中 54 株は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  に存在し、残りの株は  $100 \mu\text{g/ml}$  までの広範囲に分布した。一方、CMZ に対し 59 株が  $1.56 \mu\text{g/ml}$  に存在し残りの株は 6.25 から  $50 \mu\text{g/ml}$  に分布した。なお DMPPC に  $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$  の耐性を示す株は 36 株存在した。

Fig. 1 Comparison of MICs of CEZ and CMZ against *S. aureus* isolated from clinical specimens

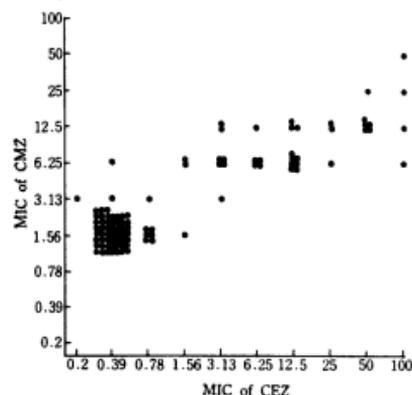
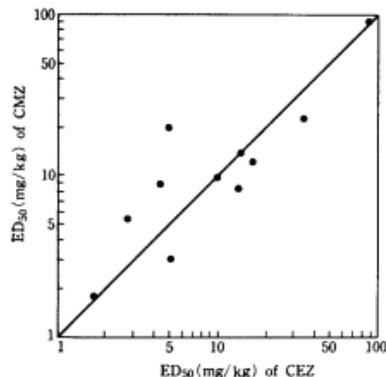


Fig. 2 Comparison of protective effect of CEZ and CMZ against MRSA infection in mice



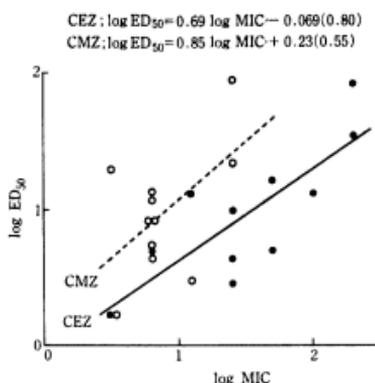
Mouse: ICR, Male, 4w, n=10  
Infection: IP, challenge, 5% mucin suspension  
Therapy: S.C. 1hr. after challenge

## 2) MRSA によるマウス全身感染に対する ED<sub>50</sub> と MIC の相関性

CEZ に各種の感受性を示す MRSA 11 株を用いマウス全身感染に対する治療効果を検討した。Fig. 2 に示すように CEZ および CMZ の ED<sub>50</sub> 値はグラフ対角線上に位置する株が 4 株、上位に 3 株、下位に 4 株分布し、両剤の感染治療効果はほぼ同等であることを示している。また *in vitro* 抗菌力と *in vivo* 効果の相関性をみるために横軸に MIC, 縦軸に ED<sub>50</sub> をプロットし最小二乗法により直線回帰をすると,

CEZ;  $\log ED_{50} = 0.69 \log MIC - 0.069$  (相関係数 0.80)

Fig. 3 Relationship of MIC and ED<sub>50</sub> against MRSA infection in mice



CMZ;  $\log ED_{50} = 0.85 \log MIC + 0.23$  (相関係数 0.55)

の式が得られる。CEZ の相関係数は 0.80 で MIC と ED<sub>50</sub> はよく相関しているが、CMZ は 0.55 で相関性は悪かった (Fig. 3)。また CEZ の直線式は CMZ のそれより下位にあり、同一 MIC で ED<sub>50</sub> を比較すると CEZ が CMZ より優れることを示している。すなわちこれらの結果は CEZ の *in vitro* 抗菌力に対する *in vivo* 効果は CMZ のそれより優れることを示唆している。

## 3) ラット・ポーチ内感染に対する効果

Smith 株 (MIC: CEZ 0.39  $\mu$ g/ml, CMZ 1.56  $\mu$ g/ml) によるポーチ内感染に対する CEZ のポーチ内殺菌効果は短期間内に認められ、3 日後にはポーチ中の菌数は検出限界以下となった。しかし CMZ による殺菌効果は CEZ より劣り、ゆるやかであった (Fig. 4-A)。一方, No. 4069 (MRSA) に対する CEZ の MIC は CMZ より悪いにもかかわらずポーチ内感染に対する CEZ および CMZ の殺菌効果はほぼ同等であった (Fig. 4-B)。

## 4) マウス腎盂腎炎および皮下膿瘍に対する効果

Smith 株によって惹起された腎盂腎炎に対し、CEZ および CMZ の 1, 10 および 100 mg/kg の投与量においてそれぞれ dose dependent な菌数の減少が認められた。その菌数減少による治療効果はいずれの投与量においても CEZ が CMZ より有意に優れた (Fig. 5-A)。一方, No. 4011 (MRSA) に対する CEZ および CMZ の治療効果は 1 および 10 mg/kg の投与量ではほぼ同等であったが 100 mg/kg の投与量では CEZ が有意に優れる効果が得られた (Fig. 5-B)。

Fig. 4 *In vivo* bactericidal activity of CEZ and CMZ against *S. aureus* in granuloma pouch of rats

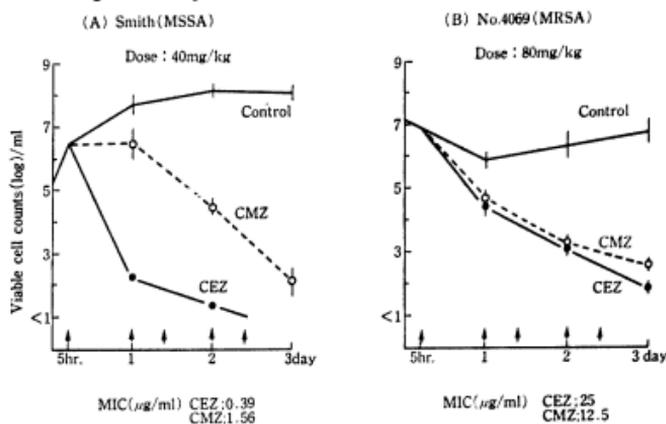
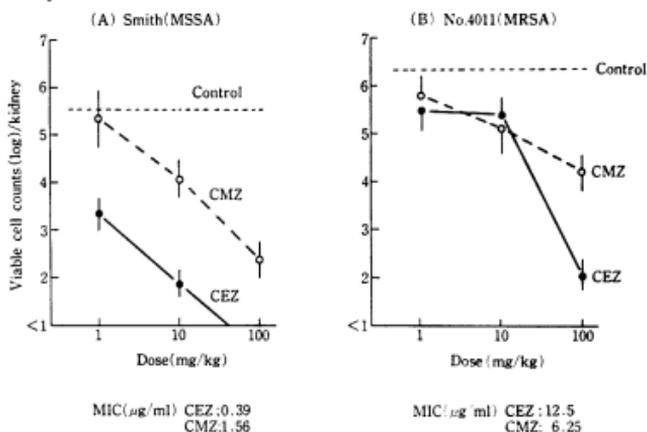


Fig. 5 Therapeutic effect of CEZ and CMZ against pyelonephritis induced by *S. aureus* in mice



また No. 4011 によって惹起された背部の皮下膿瘍に対する治療効果においても 10 mg/kg の投与量において CEZ は CMZ より有意に優れた効果を示した (Fig. 6)。

##### 5) 体液内濃度

感染治療効果の有効性に影響を及ぼす血清、腎および浸出液中濃度を比較した (Table 1)。マウスの血清中の CEZ 濃度はいずれの時点においても CEZ の方が CMZ よりはるかに高く、かつ持続する傾向を示した。また腎中の CEZ の濃度は投与 30 分までは CMZ より低いが、60 分後ではほぼ同等となり、その後は CMZ より高く、かつ持続した。ポーチ内への浸出液中 CEZ 濃度は

60 分以降において、CMZ より約 2~5 倍高く、かつ持続的に推移した。

##### 6) ウサギ好中球の貪食殺菌に及ぼす薬剤の影響

*S. aureus* 4069 に対し CEZ 単独は  $1/2 \sim 1/32$  MIC (6.25~0.78 μg/ml) の範囲でいずれも著明な菌数の減少はみられないが、ウサギ好中球の共存下ではいずれの作用濃度においても、薬剤単独に比べ著明な殺菌効果の増強が認められた (Fig. 7)。一方、CMZ 単独の作用は  $1/2 \sim 1/4$  MIC までは殺菌的であったが  $1/8$  MIC 以下では *S. aureus* の増殖を全く抑制しなかった。一方、ウサギ好中球の共存下においてもその殺菌効果は濃度依存的

Table 1 Concentrations of CEZ and CMZ in granuloma pouch of rats and serum and kidney of mice

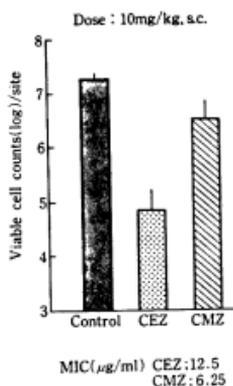
Animal		Drug	Concentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
			0.5	1	2	4hr.
Rat	Exudate in pouch	CEZ	2.45 $\pm$ 0.45	4.23 $\pm$ 0.63	4.27 $\pm$ 0.56	1.87 $\pm$ 0.13
		CMZ	2.24 $\pm$ 0.45	2.47 $\pm$ 0.43	1.88 $\pm$ 0.24	0.47 $\pm$ 0.12
Mouse	Serum	CEZ	29.1 $\pm$ 1.34	10.8 $\pm$ 1.10	0.87 $\pm$ 0.21	N.D.
		CMZ	9.88 $\pm$ 0.34	1.56 $\pm$ 0.37	<0.5	N.D.
	Kidney	CEZ	23.9	11.1	4.68	N.D.
		CMZ	30.9	10.5	<1.5	N.D.

Dose : 20mg/kg

Rat : I.M.

Mouse : S.C.

Fig. 6 Therapeutic effect of CEZ and CMZ against abscess induced by MRSA in mice

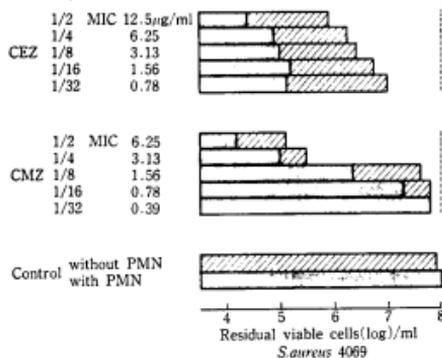


に 1/2~1/8 MIC の範囲に認められたが、その増強効果は CEZ の場合に比べ、明らかに弱かった。

### III. 考 察

MRSA による重篤感染症の臨床的背景をみると、悪性腫瘍、基礎疾患、衰弱した宿主あるいは静脈カテーテル留置などの患者が圧倒的に多い。このような MRSA 感染症に対する海外の治験報告では比較的 VCM が効果をあげているが副作用が危惧される<sup>12,13)</sup>。鳥田らはセフェム系薬剤を含む多剤耐性 *S. aureus* に MINO および DOXY を中心に、また一部の株には MFIPC, MCIPC, CLDM などに対処することを勧めている<sup>3)</sup>。MRSA の分離頻度は施設によって著しく変動するが、我々が関西の二大病院より入手した *S. aureus* 100 株中 36 株は、DMPPC に耐性を示したが、同時に CEZ にも耐性を示す株は 23 株であった。この分離頻度は鳥田、松本および那須らの成績と比較的近似していた<sup>3,4)</sup>。

Fig. 7 Effect of CEZ and CMZ on phagocytosis and -killing by rabbit PMN leukocytes against MRSA



CEZ に対する感受性は 0.2~100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の広範囲に分布するがそのピークは 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にあり、54% を占めている。また 60% 以上を占める MSSA に対する CEZ の MIC<sub>80</sub> は 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と極めて高い感受性を示した。それに反して MRSA 23 株に対する MIC<sub>80</sub> は 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と著しく低下した。一方、CMZ の MIC は 1.56~50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に分布し、その 59% は 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、MSSA に対する抗菌力は CEZ に比べ明らかに劣るが、MRSA に対する MIC<sub>80</sub> は 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と CEZ より優れ、抗菌力において CEZ と CMZ は MSSA および MRSA に対する挙動を異にした。

我々は *in vitro* 抗菌力が *in vivo* 効果にどのように反映するかを明らかにする目的で CEZ に各種の感受性を示す MRSA を用い、マウス全身感染をはじめ各種の局所感染モデルにおける治療効果と MIC との相関性を検討した。その結果、マウス全身感染において CEZ は *in vitro* 抗菌力が CMZ よりほぼ 2 管低いにもかかわらず、

ED<sub>50</sub> はほぼ同等であった。すなわち CEZ は *in vitro* 抗菌力に対する *in vivo* 効果が CMZ の場合に比べ、はるかに優れることが明らかとなった。またマウス腎盂腎炎、マウス皮下膿瘍およびラット・ポーチ内感染においても MRSA に対する CEZ の抗菌力は CMZ より総じて 1 管低いが、治療効果は CMZ と同等かあるいは有意に優れる傾向が認められた。

臨床有効性は MIC を上回る血中あるいは組織中濃度の持続時間によって大きく左右されるといわれるが<sup>14)</sup>、CEZ の感染治療効果が CMZ より優れる原因の一つは良好な体内動態によると思われる。それに加えて CEZ は低濃度で好中球と協力的に作用し、効率的に菌を貪食殺菌する特性をもち、そのような作用が感染治療効果に大きく寄与していることが示唆された。このような作用は比較的薬剤の移行性が困難といわれる局所感染に対する治療効果に反映されることが示唆される。

MRSA 感染症に対する治療薬を選択する上で第一に抗菌力が最も重要な指標とされるが、我々の実験結果が示すように感染部位における薬剤濃度および持続時間の他に食細胞との協力的作用についても同時に考慮する必要がある。近年、MRSA はどの施設をみても徐々にではあるが確実に増加していることは否定できない。動物を用いた実験的感染に対する治療効果は臨床現場における治療法の基準とは必ずしも一致するとは限らないが、薬剤の有効性に関する *in vivo* 評価成績は臨床的有用性を示唆するデータとして十分に参考になるものと考えらる。

#### 文 献

- JEVONS, M. P.: "Celbenin"-resistant staphylococci. *British Med. J.* 1: 124~125, 1961
- SELIGMAN, S. J.: Penicillinase-negative variants of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature (London)* 209: 994~996, 1966
- 島田 馨, 他: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と 41 抗菌剤に対する感受性. *Chemotherapy* 31: 835~841, 1983
- 松本慶蔵, 他: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌, 第一報  $\beta$ -lactam 剤感受性について. *Chemotherapy* 32: 344~353, 1984
- 那須 勝, 他: 最近分離した黄色ブドウ球菌の化学療法剤感受性: 一 新設医科大学病院における動向. *Chemotherapy* 33: 427~433, 1985
- BARRY HARTMAN, et al.: Altered penicillin-binding protein in methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents & Chemotherapy* 19(5): 726~735, 1981
- 山下直子, 他: 黄色ブドウ球菌のメチシリン及びセフェム系抗生物質に対する耐性について, 第 1 報. *Chemotherapy* 32: 926, 1984
- 生方公子, 他: 黄色ブドウ球菌のメチシリン及びセフェム系抗生物質に対する耐性について, 第 2 報. *Chemotherapy* 32: 926, 1984
- THORNSBERRY, C., et al.: Effect of temperature on the *in vitro* susceptibility of *Staphylococcus aureus* to penicillin-resistant penicillins. *Antimicrob. Agents & Chemotherapy* 4: 263~269, 1973
- UBUKATA, K., et al.: Occurrence of a  $\beta$ -lactam inducible penicillin-binding protein in methicillin-resistant *Staphylococci*. *Antimicrob. Agents & Chemotherapy* 27(5): 851~857, 1985
- 山上直子, 他: メチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌に対する  $\beta$ -ラクタム系薬剤の抗菌力測定における培養温度の影響. *Chemotherapy* 33: 743~752, 1985
- FAVILLE, R. J., et al.: *Staphylococcus aureus* endocarditis combined therapy with vancomycin and rifampicin. *JAMA* 240: 1963~1965, 1978
- MARY T. CAFFERKEY, et al.: Antimicrobial chemotherapy of septicemia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents & Chemotherapy* 28(6): 819~823, 1985
- 山作房之輔, 他: Cefazolin とセフェマイシン系薬剤 (Cefmetazole, Cefoxitin) の静脈内持続注入時の吸収排泄及び薬動力学的性状について. *Chemotherapy* 29: 857~863, 1981

IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF  
CEFAZOLIN AGAINST METHICILLIN RESISTANT  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS* I.

—COMPARISON OF CEFAZOLIN AND CEFMETAZOLE—

YOSHIKO YOKOTA, YOSHIMI WAKAI, SATORU MATSUMOTO,  
FUMIAKI IKEDA and YASUHIRO MINE

Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Osaka, Japan

*In vitro* and *in vivo* activities of cefazolin (CEZ) and cefmetazole (CMZ) against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were studied.

(1) The MIC of CEZ for 54 of 100 strains of *S. aureus* isolated in 1985 was 0.39  $\mu\text{g/ml}$  and that of CMZ for 59 strains was 1.56  $\mu\text{g/ml}$ .

(2) For 11 strains of MRSA, the therapeutic effect ( $\text{ED}_{50}$ ) of CEZ against systemic infections in mice was similar to that of CMZ although the MICs of CEZ were about two times higher than those of CMZ. Correlation of MIC and  $\text{ED}_{50}$  was:

CEZ;  $\log \text{ED}_{50} = 0.69 \log \text{MIC} - 0.069$  (Correlation 0.80)

CMZ;  $\log \text{ED}_{50} = 0.85 \log \text{MIC} + 0.23$  (Correlation 0.55)

These results suggest that the *in vivo* activity against *in vitro* activity of CEZ was superior to that of CMZ.

(3) The therapeutic effect of CEZ against granuloma pouch infection in rats, pyelonephritis and skin abscess in mice were similar or significantly superior to those of CMZ although the MICs of CEZ were higher than those of CMZ.

(4) The concentrations of CEZ in the serum and kidney of mice and in granuloma pouch exudate of rats were higher and longer lasting than those of CMZ.

(5) The *in vitro* synergistic effect of sub-MICs of CEZ and PMN leukocytes of rabbits was markedly superior to that of CMZ. Bactericidal effect of CEZ in combination with PMN leukocytes appeared at 1/2 to 1/32 the MICs. In contrast, CMZ was bactericidal at 1/2 to 1/8 the MIC. CEZ was more effective than CMZ when given in combination with PMN leukocytes.

As above-mentioned, although the *in vitro* antibacterial activity of CEZ against MRSA was weaker than that of CMZ, the *in vivo* therapeutic activity of CEZ against MRSA infections was superior to that of CMZ. This paradoxical phenomenon shows that the good distributions of CEZ in rats and mice and the strong bactericidal activity of CEZ with the aid of phagocytes in the host brought about its excellent therapeutic effect against systemic and local infections with MRSA.