

Cefodizime の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用

西野武志・羽原千恵子・大槻雅子・谷野輝雄
京都薬科大学微生物学教室

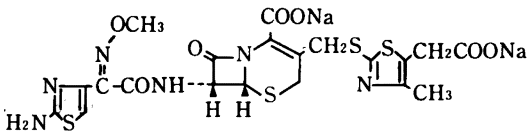
新しく開発された cephem 系抗生物質 Cefodizime(THR-221)の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について既知抗生物質 Cefotaxime(CTX), Ceftriaxone(CTRX)および Cefpimizole(CPIZ)を比較薬として検討し、以下の結果を得た。

THR-221の抗菌スペクトルはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広く分布し、その抗菌力は CTRX, CTX とほぼ同等か若干劣り、CPIZ より優れていた。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、馬血清添加、接種菌量および pH においてほとんど影響を受けなかった。殺菌作用については、THR-221の MIC 以上の濃度で各使用菌株に対して殺菌効果が見られ、また MIC と MBC との差はほとんど認められなかった。また、アミノ配糖体との併用効果では、各種菌株に対して THR-221は Dibekacin あるいは Gentamicin と優れた相乗効果を示した。マウス実験の腹腔内感染症に対する治療効果を検討したところ、*S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* では *in vitro* において THR-221は CTX よりも若干劣った抗菌力を示したが、逆に *in vivo* では優れた治療効果を示した。

Cefodizime(THR-221, Fig. 1)は新しく開発された注射用 cephem 系抗生物質で、cephem 骨格の7位に Cefotaxime と同様の *syn*-methoxyimino-aminothiazolyl 基を有しておりグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示す²⁾。同時に、3位に mercapto-thiazolyl 基を有するため、代謝を受けにくく半減期が長いと報告されている^{3,4)}。

今回、我々は THR-221の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について既知抗生物質 Cefotaxime⁵⁾, Ceftriaxone⁶⁾, Cefpimizole^{7,8)}を比較薬剤として検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of THR-221



I. 実験材料および実験方法

1. 使用菌株

教室保存の標準株および臨床的に分離された *Staphylococcus aureus* 38株, *Streptococcus pyogenes* 35株, *Escherichia coli* 40株, *proteus vulgaris* 38株, *Providencia rettgeri* 16株, *Morganella morganii* 26株, *Klebsiella pneumoniae* 42株, *Serratia marcescens* 39株, *Enterobacter cloacae* 29株, *Enterobacter aerogenes* 37株, *Acinetobacter calcoaceticus* 37株, *Pseudomonas aeruginosa* 42株, *Haemophilus influenzae* 42株, *Branhamella catarrhalis* 18株を使用した。

2. 使用薬剤

THR-221, Cefotaxime(CTX), Ceftriaxone(CTRX), Cefpimizole(CPIZ)および Dibekacin(DKB), Gentamicin(GM)のいずれも力価の明らかなものを使用した。

3. 感受性測定法

前培養に Tryptosoya broth(TSB, ニッスイ), 感受性測定用培地に Heart infusion agar(HIA, ニッスイ)を用い、日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定法^{9,10)}に従って行った。尚、*Streptococcus* 属, *Corynebacterium diphtheriae* には10%馬脱繊維血液(日本バイオテスト)を添加した HIA を, *Haemophilus influenzae* には5%の割合に fildes enrichment(Difco)を添加した HIA を, *Branhamella catarrhalis* には HIA に5%馬脱繊維血液を添加したチョコレート寒天培地を測定用培地とし、37℃, 20時間培養後の MIC($\mu\text{g/ml}$)を求めた。嫌気性菌は GAM 寒天培地(ニッスイ)を用い、37℃, 24時間培養後の MIC を求め、*Neisseria* 属は Gonococcus medium 培地(栄研)を用いて37℃, 48時間ローソク培養後の MIC を求めた。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

1) 培地の影響

寒天平板希釈法により HIA, Nutrient agar(NA, ニッスイ), Brain heart infusion agar(BHIA, Difco), Tryptosoya agar(TSA, ニッスイ), Müellar-Hinton agar(MHA, Difco)を用いて、MICの変動を測定することにより検討した。

2) 培地 pH の影響

HIA 中の pH を 6, 7, 8 に調整した条件下で, 寒天平板希釈法により感受性測定を行った。

3) 馬血清添加の影響

HIA 中の馬血清の添加量を 0, 10, 25, 50% とした場合の MIC の変動を寒天平板希釈法により求めた。

4) 接種菌量の影響

抗菌力に及ぼす接種菌量の影響を HIA を用い, 寒天平板希釈法により検討した。

5. 増殖曲線に及ぼす影響

各菌株を一夜培養後, Heart infusion broth (HIB, ニッスイ) で増殖させた対数期逾上の菌に種々の濃度の薬剤を作用させ, 以後経時的に 4 時間目または 6 時間目までの生菌数を測定した。

6. MIC と MLC

試験菌として *E. coli* 21 株を用い, MIC 測定用平板から経時的に薬剤無添加の平板にレプリカを行い, 3, 6 および 20 時間後に接種時の菌が 99.9% 殺菌されるに要する濃度を MLC (minimum lethal concentration) として求めた¹¹⁾。また 20 時間 MLC は MBC (minimum bactericidal concentration) を意味する。

7. Checker board titration method

THR-221 と DKB あるいは GM との組み合わせで *in vitro* 併用効果の有無を検討するために, Checker board titration method を行った。前培養に TSB を用い, 測定用培地は HIA を用いて 37°C, 18 時間培養後の MIC を求め, これらの結果から FIC index の算出を行った。

8. 耐性獲得試験

試験菌として *E. coli* NIH JC-2 と *S. aureus* 209P JC を用い, 液体希釈法による増量継代法により MIC 測定を行った。

9. マウス実験的感染症に対する治療効果

ddY 系雄性マウス (体重 18 ± 1 g) 1 群 10 匹を用い, 6% gastric mucin (半井化学) と等量混合した菌液をマウス腹腔内に接種し, 接種 2 時間後に 1 回皮下治療を行った。7 日目の生存率から LITCHFIELD-WILCOXON 法¹²⁾により ED₅₀ (mg/mouse) およびその 95% 信頼限界値を算出し, 治療効果として示した。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトル

教室保存のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する試験管内抗菌力について検討した結果を Table 1~4 に

Table 1 Antibacterial spectrum against Gram-positive bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^6 cells/ml			
	THR-221	CTX	CTRX	CPIZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC	6.25	3.13	3.13	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	6.25	1.56	3.13	12.5
<i>Staphylococcus aureus</i> TERAJIMA	12.5	1.56	6.25	25
<i>Staphylococcus aureus</i> NEUMANN	6.25	1.56	3.13	12.5
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	6.25	1.56	3.13	12.5
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80 (PC-R)	6.25	1.56	3.13	12.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> KC-1	100	12.5	25	100
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.05	0.025	0.025	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK	0.10	0.025	0.025	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	0.025	0.012	0.012	0.39
<i>Enterococcus faecalis</i> KC-1	>100	>100	100	50
Viridans-group streptococcus KC-1	100	>100	100	50
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.05	0.012	0.012	0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.10	0.025	0.025	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	0.05	0.012	0.025	0.78
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.20	0.05	0.20	6.25
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.20	0.20	1.56
<i>Bacillus anthracis</i> KC-1	6.25	12.5	6.25	6.25
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> KC-1	3.13	1.56	1.56	25

示した。Table 1, 3は 10^6 cells/ml, Table 2, 4は 10^8 cells/ml 接種時の成績である。THR-221はCTX, CTRX, CPIZと同様に、グラム陽性菌および陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有していた。

10^6 cells/ml 接種時の抗菌力を比較してみると、グラム陽性菌ではTHR-221はCPIZよりも優れた抗菌力を示し、CTX, CTRXに比べて若干劣っていた。*E. faecalis*, *Viridans group Streptococcus*にはTHR-221はCTX, CTRXと同様、ほとんど抗菌力を示さなかった。

グラム陰性菌では、特に *Neisseria*, *Proteus*, *P. rettgeri* に対しTHR-221はCTX, CTRXと同等の優れた抗菌力を示した。その他の菌種では、THR-221はCPIZより優れ、CTX, CTRXに比べ同等または若干劣っていた。 10^8 cells/ml 接種時についても同様の結果が得られた。

嫌気性菌について 10^6 および 10^8 cells/ml 接種時の抗菌力について検討した結果をTable 5, 6に示した。*Bacteroides*の一部の菌株に対して4薬剤ともに感受性を示さなかったが、他の菌に対してはCTX, CTRXとほぼ同等かあるいはややまさる抗菌力を有し、CPIZに比べ4倍以上優れていた。

2. 臨床分離株に対する感受性分布

臨床分離株に対する感受性分布および累積分布を 10^6 cells/ml 接種時について検討した結果をFig. 2~16に示した。

1) *S. aureus* の場合

Fig. 2に示すようにTHR-221とCTRXでは $3.13\sim 25$ $\mu\text{g/ml}$, CTXでは $1.56\sim 6.25$ $\mu\text{g/ml}$, CPIZでは $6.25\sim >100$ $\mu\text{g/ml}$ に分布し、それぞれ 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有していた。CTX, CTRX, THR-221, CPIZの順に良好な値を示した。

2) *S. pyogenes* の場合

Fig. 3に示すようにTHR-221では $0.05\sim 0.10$ $\mu\text{g/ml}$, CTXでは $0.012\sim 0.025$ $\mu\text{g/ml}$, CTRXでは $0.025\sim 0.05$ $\mu\text{g/ml}$, CPIZでは $0.39\sim 1.56$ $\mu\text{g/ml}$ に分布し、それぞれ 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 0.012 $\mu\text{g/ml}$, 0.025 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する一峰性の分布が認められた。CTX, CTRX, THR-221, CPIZの順に良好な値を示した。

3) *E. coli* の場合

THR-221では $0.20\sim 6.25$ $\mu\text{g/ml}$, CTXでは $0.012\sim 0.78$ $\mu\text{g/ml}$, CTRXでは $0.025\sim 1.56$ $\mu\text{g/ml}$, CPIZでは $1.56\sim >100$ $\mu\text{g/ml}$ に分布し、それぞれ 0.39 $\mu\text{g/ml}$,

Table 2 Antibacterial spectrum against Gram-positive bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^8 cells/ml			
	THR-221	CTX	CTRX	CPIZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC	12.5	3.13	6.25	12.5
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	6.25	3.13	6.25	12.5
<i>Staphylococcus aureus</i> TERAJIMA	12.5	3.13	6.25	50
<i>Staphylococcus aureus</i> NEUMANN	6.25	3.13	3.13	25
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	6.25	1.56	3.13	12.5
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80 (PC-R)	6.25	3.13	3.13	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> KC-1	100	12.5	50	100
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.05	0.025	0.025	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.10	0.025	0.05	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	0.05	0.012	0.025	0.78
<i>Enterococcus faecalis</i> KC-1	>100	>100	>100	>100
<i>Viridans-group streptococcus</i> KC-1	>100	>100	>100	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.05	0.025	0.025	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.10	0.025	0.05	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	0.10	0.025	0.025	1.56
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.39	0.20	0.20	12.5
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	6.25	3.13	3.13	6.25
<i>Bacillus anthracis</i> KC-1	12.5	12.5	12.5	12.5
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> KC-1	3.13	1.56	1.56	25

0.05 $\mu\text{g/ml}$, 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有した (Fig. 4)。CTX, CTRX はほぼ同等の抗菌力を示し、続いて THR-221, CPIZ の順に良好な値を示した。

4) *K. pneumoniae* の場合

Fig. 5 に示すように THR-221 では 0.05~3.13 $\mu\text{g/ml}$, CTX では 0.012~1.56 $\mu\text{g/ml}$, CTRX では 0.012~3.13 $\mu\text{g/ml}$, CPIZ では 0.39~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、それぞ

れ 0.20 $\mu\text{g/ml}$, 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 0.05 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有した。

5) *P. mirabilis* の場合

Fig. 6 に示すように THR-221 と CTX では 0.025 $\mu\text{g/ml}$, 0.025 $\mu\text{g/ml}$, CTRX では ≤ 0.006 $\mu\text{g/ml}$, CPIZ では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有した。THR-221 と CTX はほぼ同等の抗菌力を示し、CTRX では約 80% の株が \leq

Table 3 Antibacterial spectrum against Gram-negative bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^8 cells/ml			
	THR-221	CTX	CTRX	CPIZ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> KC-1	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	0.39
<i>Neisseria meningitidis</i> KC-1	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	0.20
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.39	0.05	0.05	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.20	0.025	0.025	6.25
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.39	0.05	0.05	3.13
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	1.56	0.10	0.20	25
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.20	0.025	0.05	3.13
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.10	0.012	0.025	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.10	0.025	0.025	3.13
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.10	0.025	0.025	1.56
<i>Salmonella enteritidis</i> KC-1	0.10	0.025	0.025	1.56
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.20	0.05	0.05	1.56
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.20	0.025	0.05	3.13
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.10	0.025	0.025	1.56
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.10	0.05	0.025	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	0.10	0.05	0.025	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.05	0.025	0.012	1.56
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	3.13	0.20	0.39	6.25
<i>Enterobacter aerogenes</i> KC-1	1.56	0.10	0.10	0.39
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	3.13	0.39	0.39	12.5
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	1.56	0.20	0.39	12.5
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.78	0.20	0.10	3.13
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	0.39
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	≤ 0.006	0.012	≤ 0.006	0.39
<i>Morganella morganii</i> Kono	0.10	0.05	0.012	25
<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	0.10
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	0.012	0.012	≤ 0.006	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	100	25	25	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Nc-5	3.13	3.13	1.56	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	1.56	0.78	1.56	6.25
<i>Pseudomonas maltophilia</i> ATCC 13637	>100	>100	>100	100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO 12552	100	50	50	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54	50	12.5	25	>100

0.006 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

6) *P. vulgaris* の場合

Fig. 7 に示すように THR-221 と CTRX は共に $\leq 0.006 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CTX では $0.012 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CPIZ では $0.39 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し, それぞれ $0.025 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.006 \mu\text{g/ml}$, $0.025 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \mu\text{g/ml}$ にピークを有した。

7) *P. rettgeri* の場合

THR-221 では $\leq 0.006 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, CTX および CTRX では $\leq 0.006 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, CPIZ では $0.39 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, それぞれ $0.39 \mu\text{g/ml}$, $0.10 \mu\text{g/ml}$, $0.025 \mu\text{g/ml}$, $25 \mu\text{g/ml}$ にピークを有した (Fig. 8)。CTRX, CTX, THR-221, CPIZ の順に良好な感受性を示した。

Table 4 Antibacterial spectrum against Gram-negative bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^8 cells/ml			
	THR-221	CTX	CTRX	CPIZ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> KC-1	≤ 0.006	0.012	≤ 0.006	0.39
<i>Neisseria meningitidis</i> KC-1	≤ 0.006	0.012	≤ 0.006	0.20
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.39	0.10	0.10	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.39	0.10	0.20	25
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.39	0.05	0.05	3.13
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	>100	6.25	25	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.20	0.025	0.05	6.25
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.10	0.012	0.025	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.10	0.025	0.025	3.13
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.20	0.025	0.025	3.13
<i>Salmonella enteritidis</i> KC-1	0.39	0.10	0.10	6.25
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.20	0.05	0.05	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.20	0.05	0.05	6.25
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.20	0.10	0.05	3.13
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.20	0.05	0.05	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	0.20	0.05	0.05	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.10	0.05	0.012	1.56
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	25	6.25	12.5	100
<i>Enterobacter aerogenes</i> KC-1	1.56	0.39	0.39	6.25
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	100	12.5	25	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	12.5	6.25	3.13	100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	1.56	0.39	0.20	12.5
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	1.56	0.39	6.25	50
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.10	0.39	0.10	3.13
<i>Morganella morganii</i> KONO	12.5	6.25	1.56	>100
<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	≤ 0.006	0.05	0.012	0.20
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	0.10	0.39	0.10	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	>100	50	>100	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Nc-5	>100	100	100	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	50	12.5	25	6.25
<i>Pseudomonas maltophilia</i> ATCC 13637	>100	>100	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO 12552	>100	100	100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54	>100	50	>100	>100

8) *M. morgani* の場合

Fig. 9 に示すように THR-221 では0.025~50 $\mu\text{g/ml}$, CTX では0.012~25 $\mu\text{g/ml}$, CTRX では ≤ 0.006 ~100 $\mu\text{g/ml}$, CPIZ では1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布し, CTRX, CTX, THR-221, CPIZ の順に良好な感受性を示した。

9) *S. marcescens* の場合

THR-221 では0.78~>100 $\mu\text{g/ml}$, CTX と CTRX では0.10~25 $\mu\text{g/ml}$, CPIZ では3.13~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, それぞれ0.78 $\mu\text{g/ml}$, 0.20 $\mu\text{g/ml}$, 0.10 $\mu\text{g/ml}$, >100 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, CPIZ では約50%が>100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性を示した(Fig.10)。

10) *E. cloacae* の場合

Fig.11 に示すように THR-221 では0.10~25 $\mu\text{g/ml}$, CTX では0.05~6.25 $\mu\text{g/ml}$, CTRX では0.025~6.25 $\mu\text{g/ml}$, CPIZ では1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布し, それぞれ1.56 $\mu\text{g/ml}$, 0.20 $\mu\text{g/ml}$, 0.20 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有した。CTX と CTRX はほぼ等しい抗菌力を示し, 続いて THR-221, CPIZ の順に良好であった。

11) *E. aerogenes* の場合

Fig.12 に示すように THR-221 では0.39~>100 $\mu\text{g/ml}$, CTX と CTRX では0.10~50 $\mu\text{g/ml}$, CPIZ では1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, それぞれ0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$, 0.20 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有した。CTX と CTRX とはほぼ等しい抗菌力を示し, 続いて THR-221, CPIZ の順に良好な感受性を示した。

Table 5 Antibacterial spectrum against anaerobic bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^8 cells/ml			
	THR-221	CTX	CTRX	CPIZ
<i>Clostridium tetani</i> KC-1	0.39	0.39	0.20	1.56
<i>Clostridium perfringens</i> KC-1	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	1.56
<i>Clostridium sporogenes</i> KC-1	3.13	6.25	3.13	6.25
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	3.13	3.13	3.13	12.5
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	3.13	6.25	12.5	25
<i>Bacteroides fragilis</i> V-240-2	>100	>100	>100	>100
<i>Bacteroides fragilis</i> V-283	100	100	>100	>100
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 5600	>100	>100	>100	>100
<i>Bacteroides distasonis</i> clin-99-3	12.5	12.5	12.5	>100
<i>Bacteroides vulgatus</i> ES-14	3.13	6.25	6.25	6.25
<i>Bacteroides ovatus</i> Ju-6-1	25	25	50	>100

Table 6 Antibacterial spectrum against anaerobic bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^8 cells/ml			
	THR-221	CTX	CTRX	CPIZ
<i>Clostridium tetani</i> KC-1	3.13	3.13	1.56	6.25
<i>Clostridium perfringens</i> KC-1	100	50	25	25
<i>Clostridium sporogenes</i> KC-1	3.13	6.25	6.25	6.25
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	25	50	50	25
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	25	25	50	50
<i>Bacteroides fragilis</i> V-240-2	>100	>100	>100	>100
<i>Bacteroides fragilis</i> V-283	>100	>100	>100	>100
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 5600	>100	>100	>100	>100
<i>Bacteroides distasonis</i> clin-99-3	25	50	25	>100
<i>Bacteroides vulgatus</i> ES-14	25	50	25	25
<i>Bacteroides ovatus</i> Ju-6-1	50	50	50	>100

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

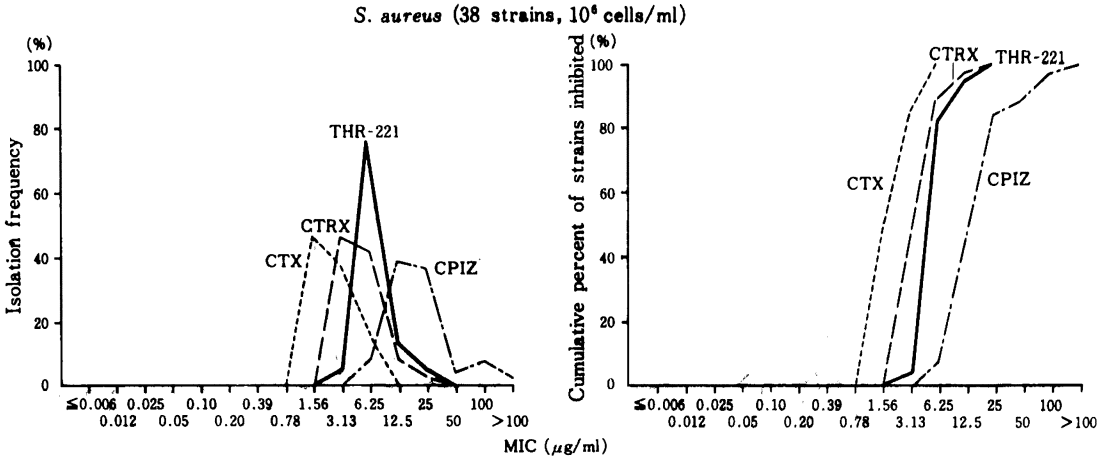


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

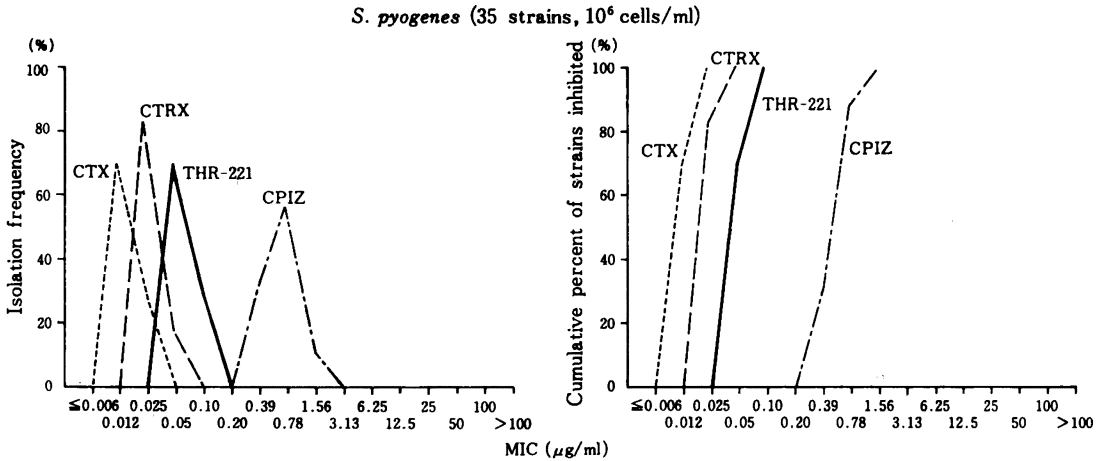


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

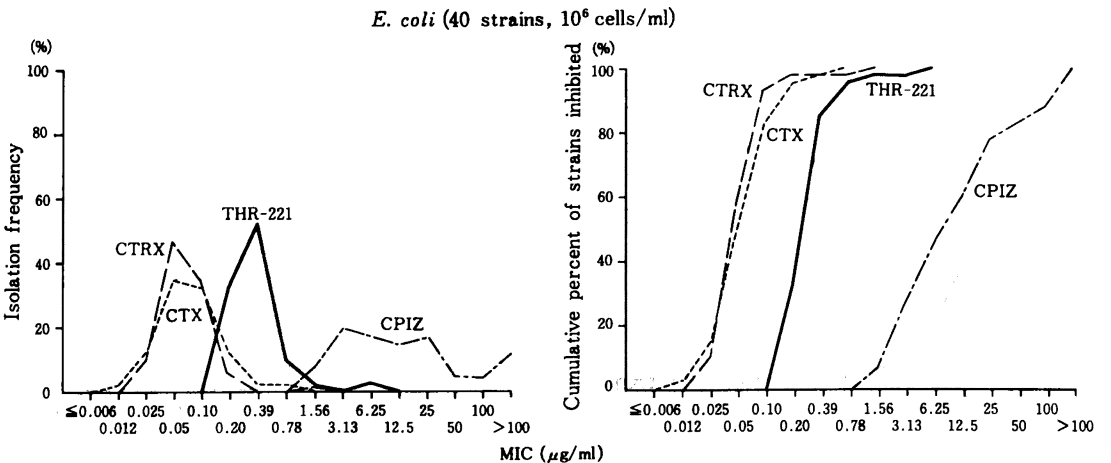


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

K. pneumoniae (42 strains, 10^8 cells/ml)

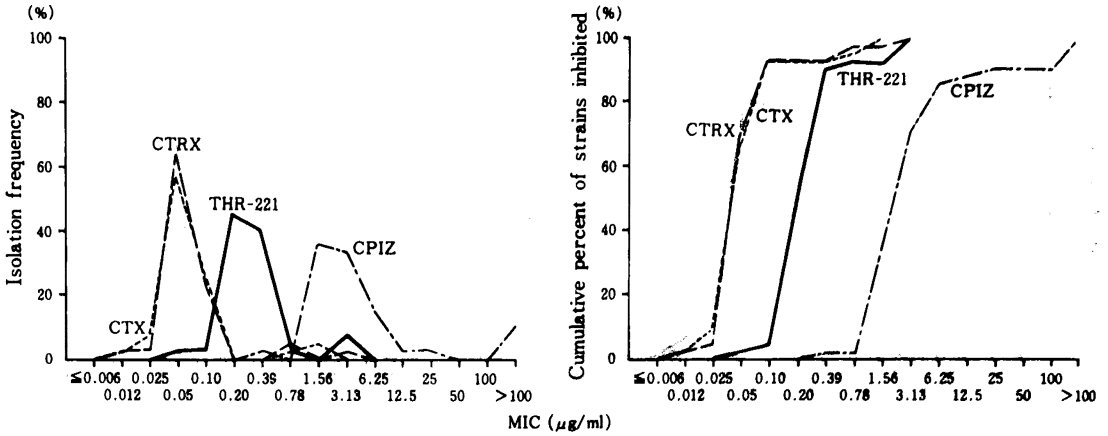


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

P. mirabilis (28 strains, 10^6 cells/ml)

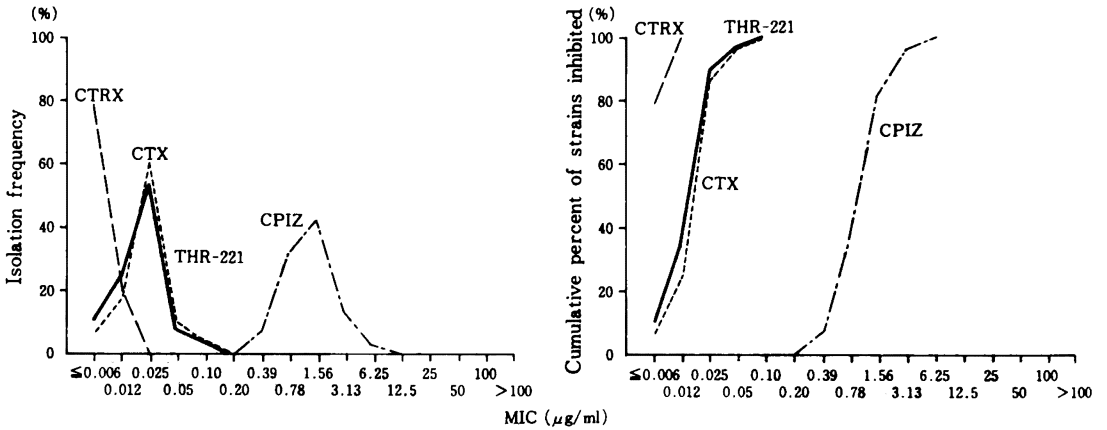


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

P. vulgaris (38 strains, 10^5 cells/ml)

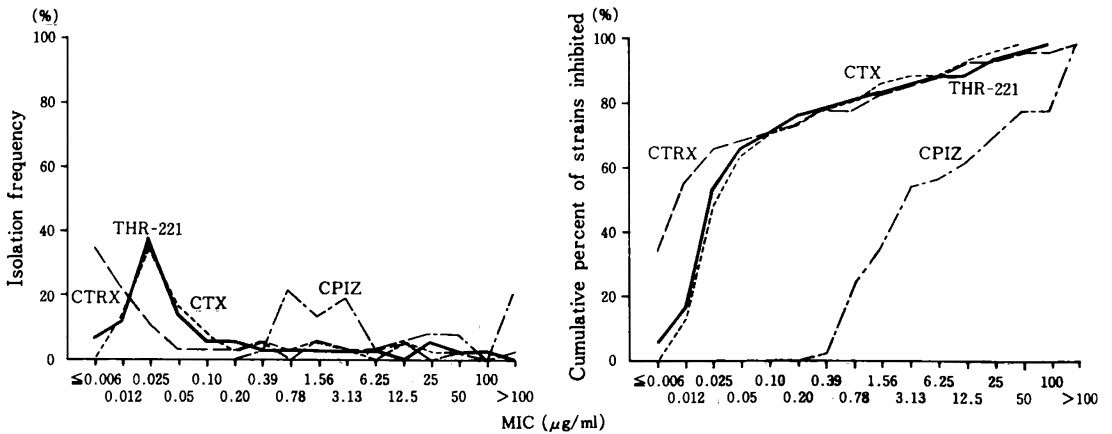


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

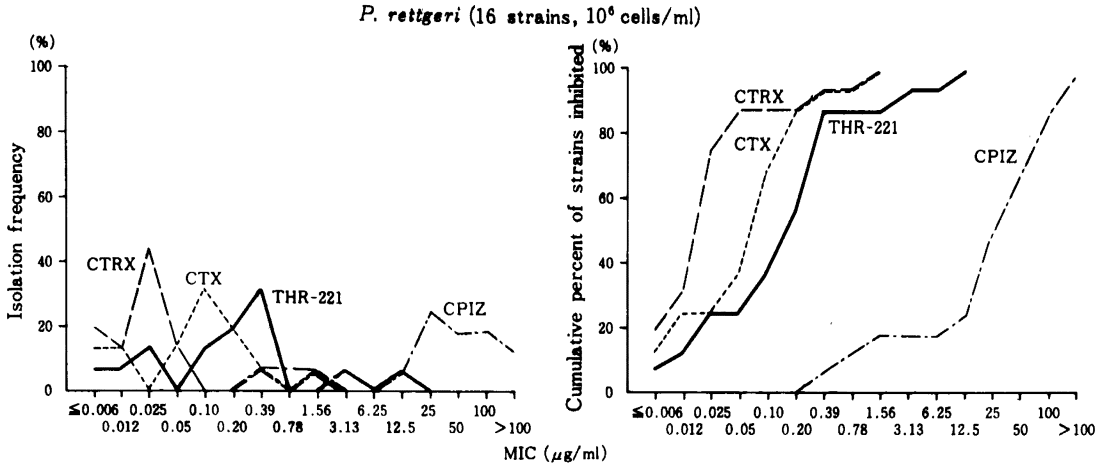


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

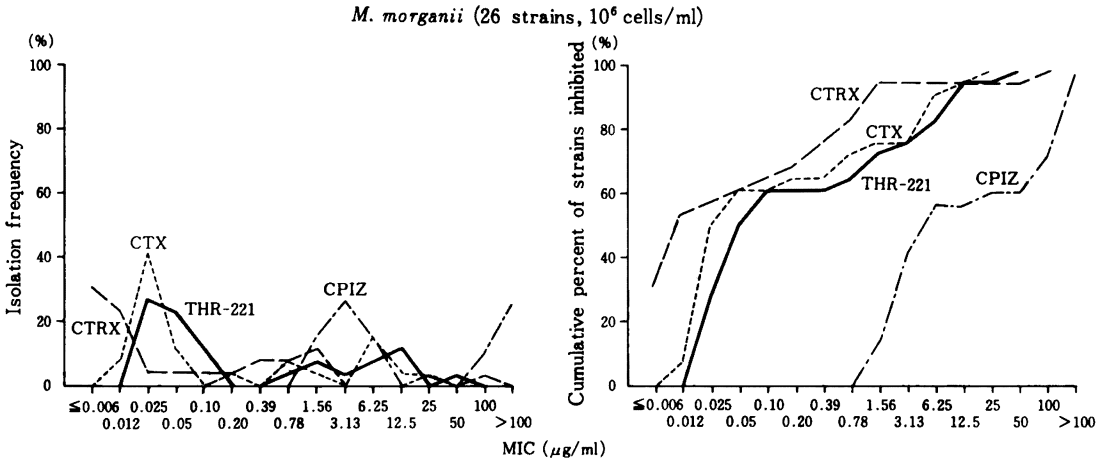


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

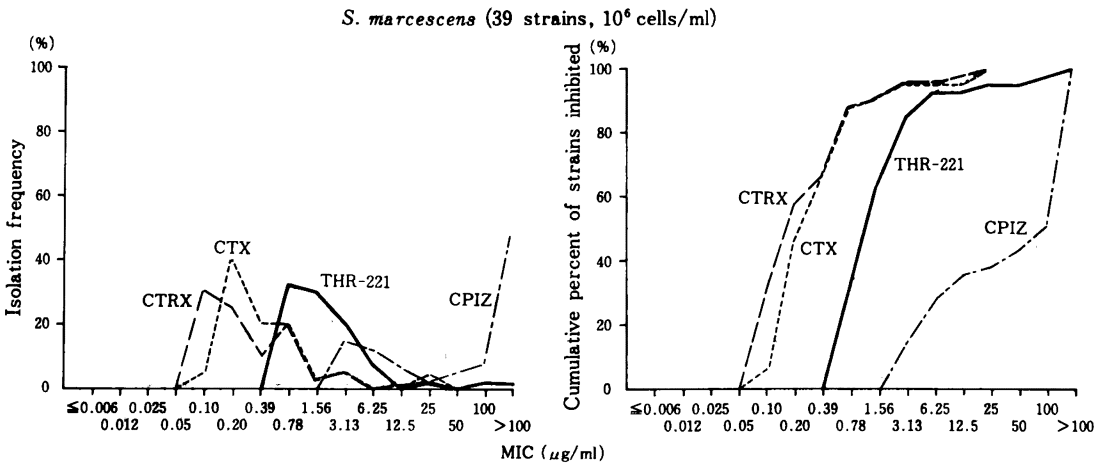


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

E. cloacae (29 strains, 10^6 cells/ml)

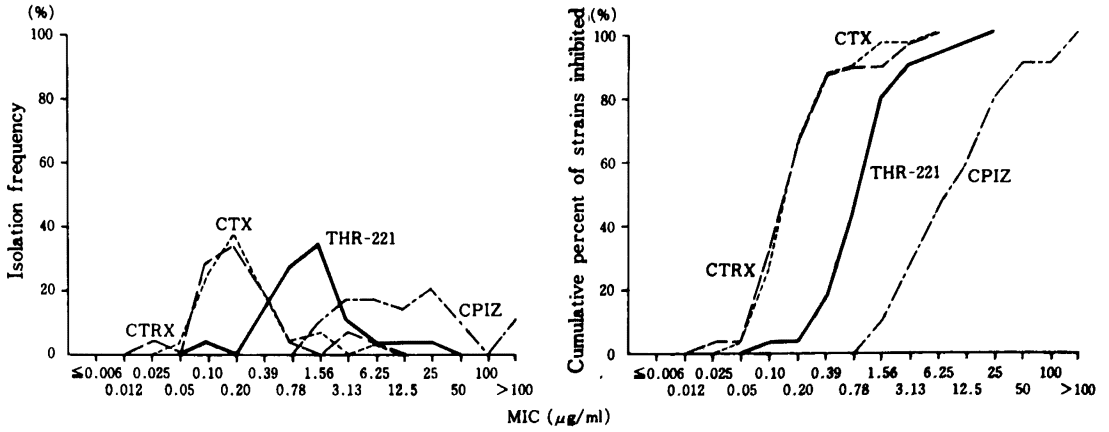


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

E. aerogenes (34 strains, 10^6 cells/ml)

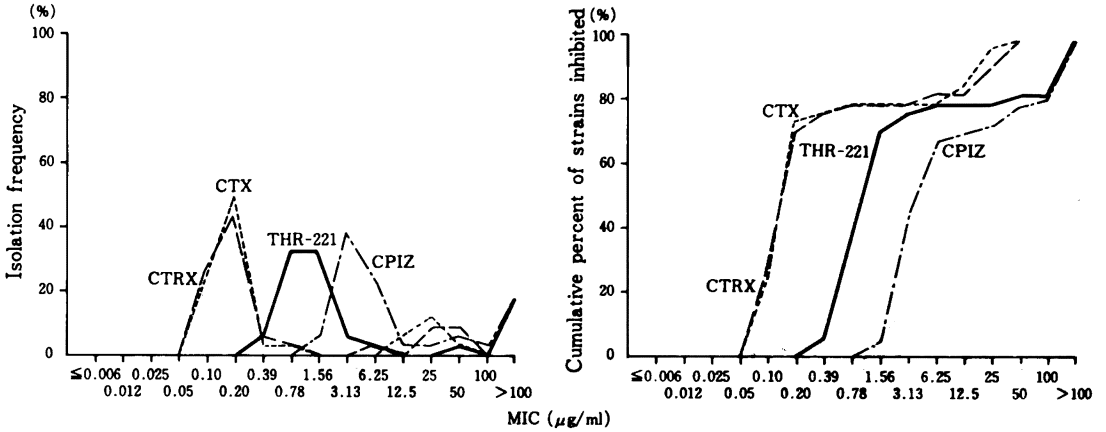


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

H. influenzae (42 strains, 10^6 cells/ml)

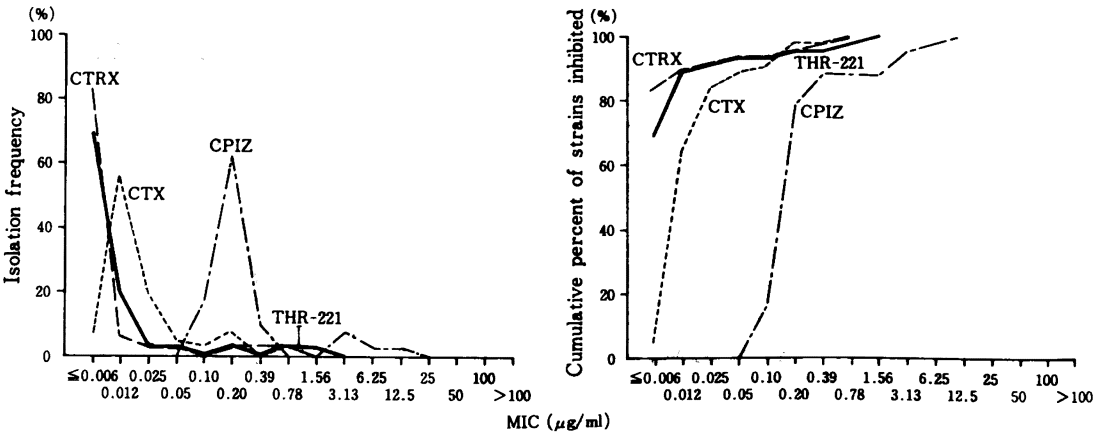


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

A. calcoaceticus (37 strains, 10^6 cells/ml)

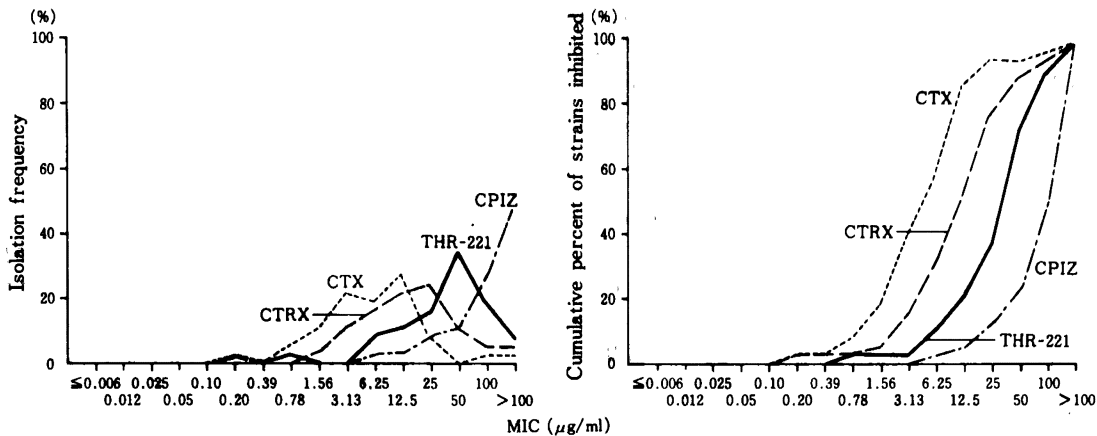


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

P. aeruginosa (42 strains, 10^6 cells/ml)

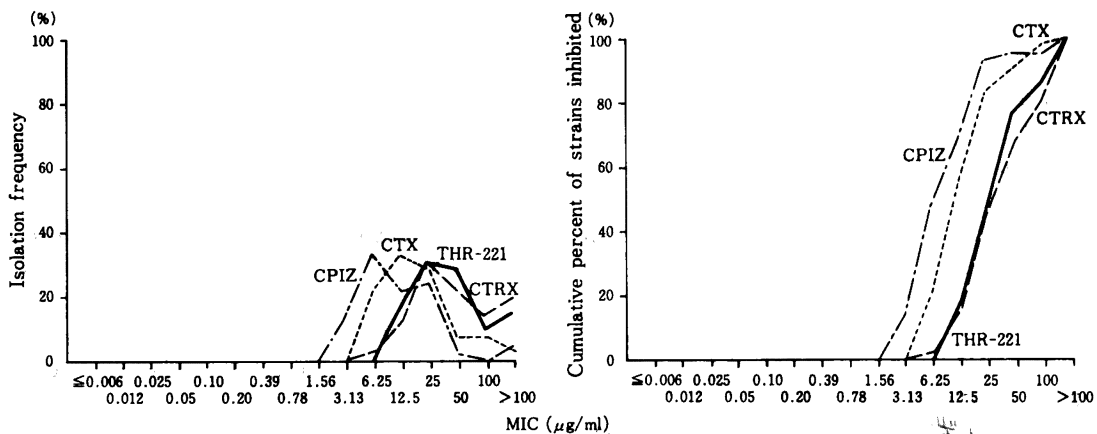
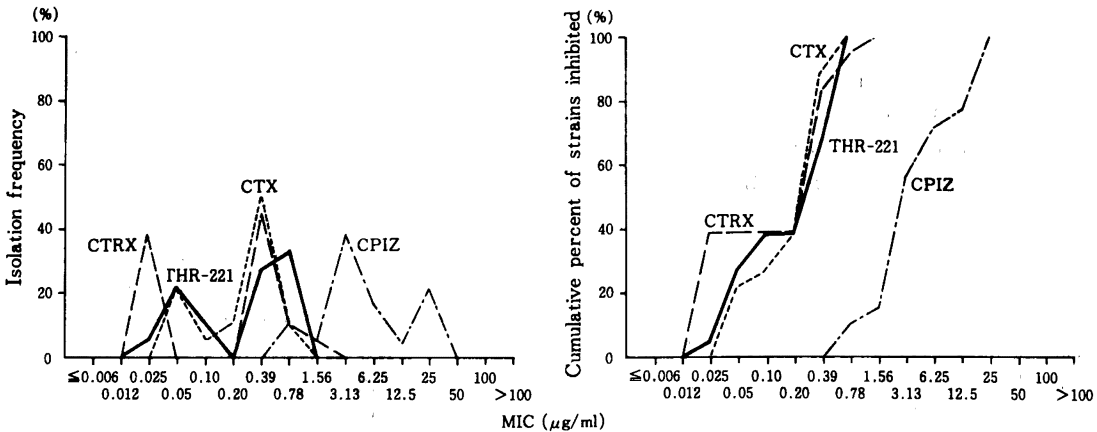


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ

B. catarrhalis (18 strains, 10^6 cells/ml)



12) *H. influenzae* の場合

THR-221では $\leq 0.006 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, CTX と CTRX では $\leq 0.006 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$, CPIZ では $0.10 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。THR-221は約70%が、また CTRX では約80%が $\leq 0.006 \mu\text{g/ml}$ に分布し、優れた抗菌力を示した。CTX は $0.012 \mu\text{g/ml}$ に、CPIZ は $0.20 \mu\text{g/ml}$ にピークを有していた (Fig.13)。

13) *A. calcoaceticus* の場合

Fig.14に示すように THR-221では $0.78 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CTX および CTRX では $0.20 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CPIZ では $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、それぞれ $50 \mu\text{g/ml}$, $12.5 \mu\text{g/ml}$, $25 \mu\text{g/ml}$, $>100 \mu\text{g/ml}$ にピークを有していた。CTX, CTRX, THR-221, CPIZ の順に良好な抗菌力を示した。

14) *P. aeruginosa* の場合

Fig.15のように THR-221では $12.5 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CTX および CTRX では $6.25 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, CPIZ では $3.13 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、それぞれ $25 \mu\text{g/ml}$, $12.5 \mu\text{g/ml}$, $25 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを有していたが抗菌力は全般的に弱かった。

15) *B. catarrhalis* の場合

Fig.16に示すように THR-221では $0.025 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$, CTX では $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$, CTRX では $0.025 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, CPIZ では $0.78 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。CPIZ は三峰性の、それ以外の薬剤は二峰性の分布を示した。分布のピークは THR-221では 0.05 と $0.78 \mu\text{g/ml}$, CTX では 0.05 と $0.39 \mu\text{g/ml}$, CTRX では 0.025 と $0.39 \mu\text{g/ml}$, CPIZ では 0.78 , 3.13 と $25 \mu\text{g/ml}$ であり、THR-221, CTX, CTRX の抗菌力は同程度であった。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

供試菌株として、*S. aureus* 209 P JC, *E. coli* NIH JC-2, *K. pneumoniae* KC-1, *S. marcescens* IFO 3736を用いて培地の種類、接種菌量、培地 pH、馬血清の抗菌力に及ぼす影響を調べた。

1) 培地による影響

培地として HIA, NA, BHIA, TSA および MHA を用いて検討した結果を Table 7 に示した。*K. pneumoniae* KC-1 においては CTX で 8 倍以上の MIC の変動を示したが、その他の菌株では 4 薬剤共 2~4 倍の変動しか見られなかった。

2) 培地 pH の影響

Table 8 に示すように *S. aureus* 209 P JC では 4 薬剤共に酸性側で抗菌力が 4~8 倍増強された。CTX では *K. pneumoniae* KC-1 においてアルカリ側で抗菌力が増した。その他はほとんど MIC の変動は認められなかった。

3) 馬血清添加の影響

Table 9 に示すように培地中の馬血清濃度が増加しても、4 薬剤共に試験菌株に対する抗菌力はほとんど影響を受けなかった。

4) 接種菌量の影響

接種菌量が増すと Table 10 に示すように CTX, CPIZ では 2~8 倍またはそれ以上の抗菌力の減弱が見られたが、THR-221, CTRX は 2 倍程度の減弱しか認められなかった。

4. 増殖曲線に及ぼす影響

S. aureus 209 P JC, *E. coli* K-12, *P. vulgaris* OX-19 および *B. catarrhalis* N-5 に各々の薬剤を作用させた結果を Fig.17~20 に示した。*S. aureus* 209 P JC では、いずれの薬剤も MIC 以上の濃度で殺菌作用を示した。*E. coli* K-12 に対して、THR-221, CTX, CPIZ では MIC 以上の濃度で dose response のある殺菌作用を示した。*P. vulgaris* OX-19 では、THR-221 は CTX よりも優れた殺菌効果を示し、CPIZ, CTRX と同等であった。*B. catarrhalis* N-5 では、THR-221 は CTRX と共に殺菌力が強く、CTX や CPIZ のような再増殖は見られなかった。

5. MIC と MLC

E. coli 21 株を用いて MIC と 3, 6 および 20 時間目の 99.9% 殺菌に要する最小濃度、すなわち MLC との関係について検討を行い、Fig.21 に示す結果を得た。MIC と 20 時間 MLC (MBC: minimum bactericidal concentration) は 4 薬剤共ほとんど差はなく、3 時間、6 時間 MLC と 20 時間 MLC の差は著しかった。THR-221, CTX, CTRX, CPIZ の 20 時間 MLC₅₀ はそれぞれ $0.39 \mu\text{g/ml}$, $0.10 \mu\text{g/ml}$, $0.10 \mu\text{g/ml}$, $50 \mu\text{g/ml}$ であり、3 時間 MLC₅₀ は $100 \mu\text{g/ml}$, $50 \mu\text{g/ml}$, $100 \mu\text{g/ml}$, $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。

6. アミノ配糖体抗生物質との併用効果

THR-221 と アミノ配糖体抗生物質間の協力作用の有無を Checker board titration method により検討し、この時の minimum FIC index を Table 11, 12 にまとめた。THR-221 と DKB または GM との併用時には minimum FIC index が >1 を示すものがなく、拮抗作用は見られなかった。また、11 株中 6 株では DKB, GM との併用により minimum FIC index が共に 0.5 以下となり、優れた協力作用を示した。

次に *E. coli* KC-14, *P. aeruginosa* E-2 にそれぞれ 1/4 MIC を併用した場合の増殖曲線に及ぼす影響を検討し、Fig.22, 23 に示した。両菌株で単独作用時よりも併用時に著しい菌数の減少が見られ、両薬剤間に協力作用が存在することが判った。

7. 耐性獲得試験

S. aureus 209 P JC および *E. coli* NIH JC-2 を用いて増

Table 7 Effect of medium on antibacterial activity of THR-221 and other antibiotics

Organism	Medium*	Agar dilution method			
		MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^6 cells/ml			
		THR-221	CTX	CTR	CPIZ
<i>S. aureus</i> 209P JC	HIA	6.25	3.13	3.13	6.25
	NA	3.13	1.56	1.56	3.13
	BHIA	6.25	3.13	3.13	12.5
	TSA	6.25	3.13	3.13	6.25
	MHA	6.25	3.13	1.56	6.25
<i>E. coli</i> NIH JC-2	HIA	0.20	0.05	0.05	6.25
	NA	0.39	0.05	0.05	6.25
	BHIA	0.20	0.05	0.05	6.25
	TSA	0.20	0.025	0.05	6.25
	MHA	0.20	0.05	0.012	3.13
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	HIA	0.05	0.012	0.012	0.78
	NA	0.05	≤ 0.006	≤ 0.006	0.78
	BHIA	0.05	0.012	0.012	0.78
	TSA	0.10	≤ 0.006	≤ 0.006	1.56
	MHA	0.20	0.05	0.012	0.78
<i>S. marcescens</i> IFO 3736	HIA	0.78	0.20	0.10	3.13
	NA	0.39	0.10	0.012	0.78
	BHIA	0.39	0.10	0.10	1.56
	TSA	0.78	0.20	0.10	3.13
	MHA	0.39	0.39	0.05	1.56

* : HIA ; Heart infusion agar (Nissui)

TSA ; Tryptosoya agar (Nissui)

NA ; Nutrient agar (Nissui)

MHA ; Mueller-Hinton agar (Difco)

BHIA ; Brain heart infusion agar (Difco)

Table 8 Effect of medium pH on antibacterial activity of THR-221 and other antibiotics

Organism	Medium* pH	Agar dilution method			
		MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^6 cells/ml			
		THR-221	CTX	CTR	CPIZ
<i>S. aureus</i> 209P JC	6	1.56	0.78	0.78	3.13
	7	6.25	3.13	3.13	6.25
	8	12.5	3.13	3.13	12.5
<i>E. coli</i> NIH JC-2	6	0.20	0.05	0.05	6.25
	7	0.20	0.05	0.05	6.25
	8	0.20	0.025	0.05	3.13
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	6	0.10	0.05	0.05	1.56
	7	0.05	0.012	0.012	0.78
	8	0.05	≤ 0.006	0.012	0.39
<i>S. marcescens</i> IFO 3736	6	0.39	0.10	0.05	1.56
	7	0.78	0.20	0.10	3.13
	8	0.78	0.20	0.10	3.13

* : Heart infusion agar (Nissui)

Table 9 Effect of horse serum on antibacterial activity of THR-221 and other antibiotics

Organism	Horse serum (%)	Agar dilution method			
		MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^8 cells/ml			
		THR-221	CTX	CTRX	CPIZ
<i>S. aureus</i> 209P JC	0	6.25	3.13	3.13	6.25
	10	6.25	3.13	3.13	6.25
	25	6.25	3.13	3.13	6.25
	50	6.25	1.56	3.13	6.25
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0	0.39	0.10	0.10	6.25
	10	0.39	0.10	0.10	6.25
	25	0.39	0.10	0.10	3.13
	50	0.39	0.10	0.10	3.13
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0	0.05	0.025	0.025	1.56
	10	0.10	0.012	0.012	0.78
	25	0.05	0.012	0.012	0.78
	50	0.05	0.025	0.025	0.78
<i>S. marcescens</i> IFO 3736	0	0.39	0.10	0.10	1.56
	10	0.39	0.10	0.10	3.13
	25	0.39	0.10	0.10	3.13
	50	0.39	0.10	0.10	3.13

Medium : Heart infusion agar (Nissui)

Table 10 Effect of inoculum size on antibacterial activity of THR-221 and other antibiotics

Organism	Inoculum size (cells/ml)	Agar dilution method			
		MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		THR-221	CTX	CTRX	CPIZ
<i>S. aureus</i> 209P JC	4.7×10^8	12.5	3.13	3.13	12.5
	4.7×10^7	6.25	3.13	3.13	12.5
	4.7×10^6	6.25	3.13	3.13	6.25
	4.7×10^5	6.25	3.13	1.56	6.25
	4.7×10^4	6.25	1.56	1.56	6.25
<i>E. coli</i> NIH JC-2	3.3×10^8	0.39	0.10	0.10	6.25
	3.3×10^7	0.39	0.05	0.05	6.25
	3.3×10^6	0.20	0.05	0.05	6.25
	3.3×10^5	0.20	0.05	0.05	6.25
	3.3×10^4	0.20	0.05	0.05	3.13
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	2.4×10^8	0.20	0.05	0.025	1.56
	2.4×10^7	0.10	0.025	0.025	1.56
	2.4×10^6	0.05	0.012	0.012	0.78
	2.4×10^5	0.05	0.012	0.012	0.78
	2.4×10^4	0.05	≤ 0.006	0.012	0.78
<i>S. marcescens</i> IFO 3736	9.6×10^8	0.78	0.39	0.20	12.5
	9.6×10^7	0.78	0.20	0.20	12.5
	9.6×10^6	0.78	0.20	0.10	6.25
	9.6×10^5	0.78	0.20	0.10	3.13
	9.6×10^4	0.39	0.10	0.05	1.56

Medium : Heart infusion agar (Nissui)

Fig. 17 Effect of THR-221, CPIZ, CTX and CTRX on viability of *S. aureus* 209P JC

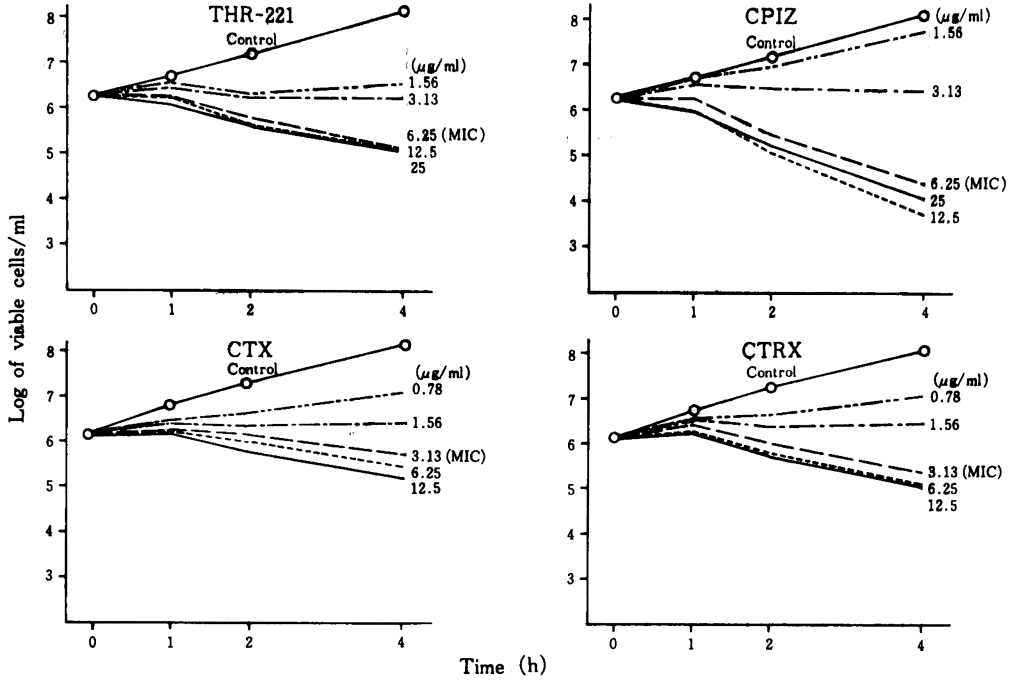


Fig. 18 Effect of THR-221, CPIZ, CTX and CTRX on viability of *E. coli* K-12

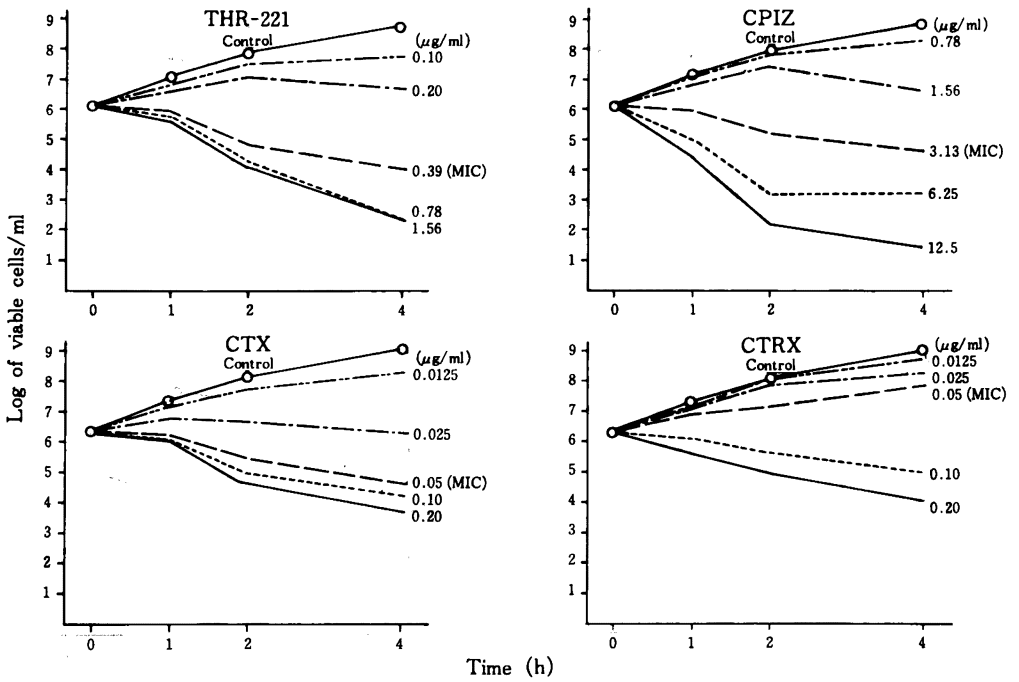


Fig. 19 Effect of THR-221, CPIZ, CTX and CTRX on viability of *P. vulgaris* OX-19

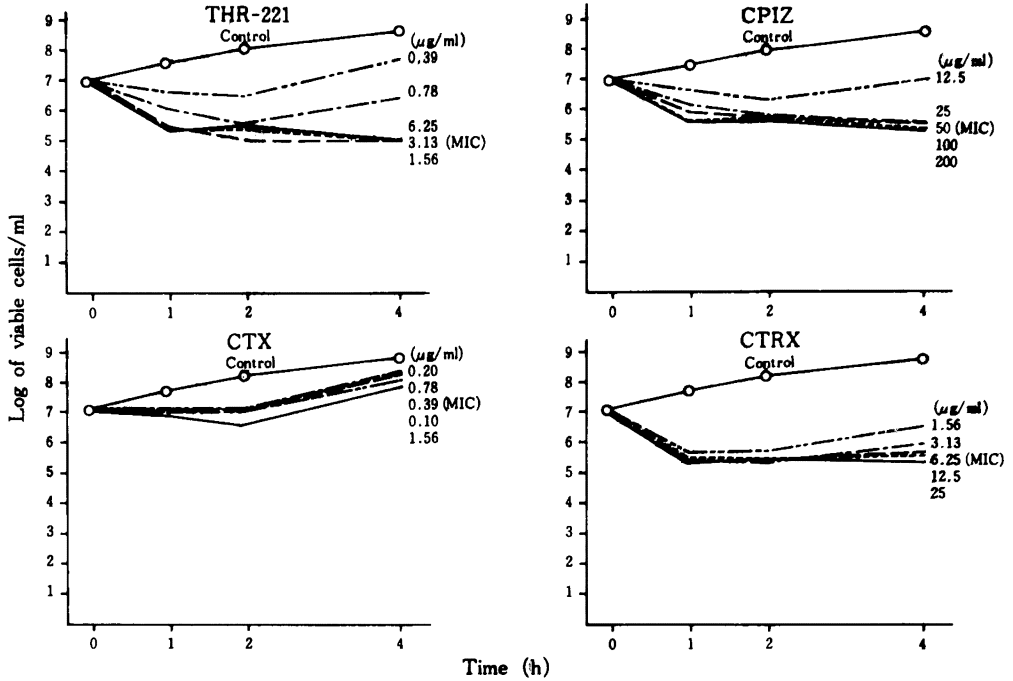


Fig. 20 Effect of THR-221, CPIZ, CTX and CTRX on viability of *B. catarrhalis* N-5

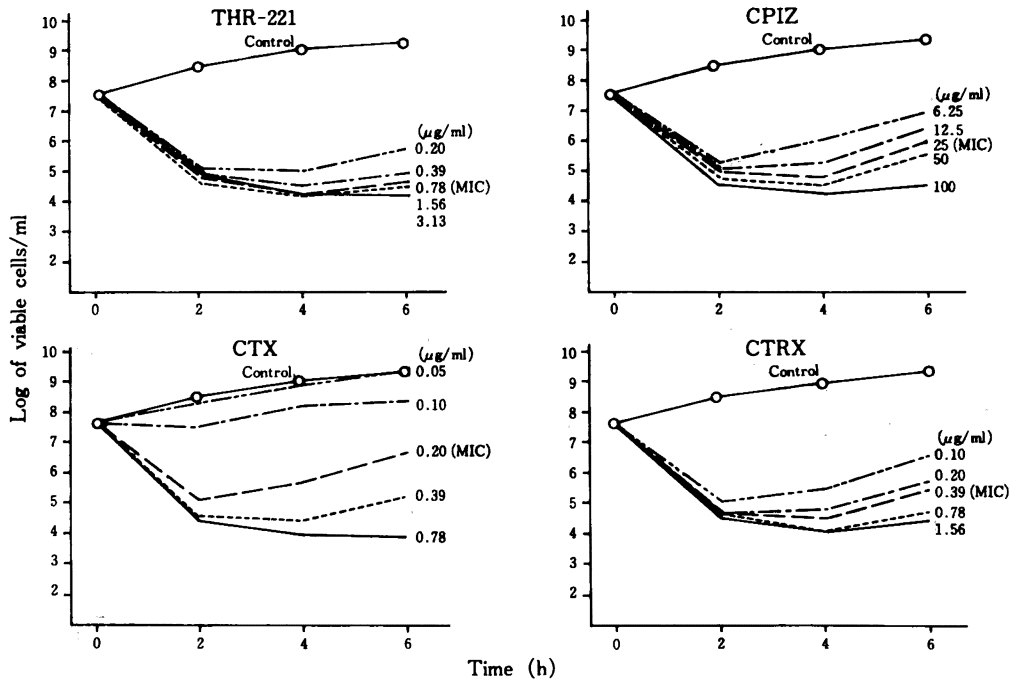


Fig. 21 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. coli* (21 strains, 10⁸ cells/ml)

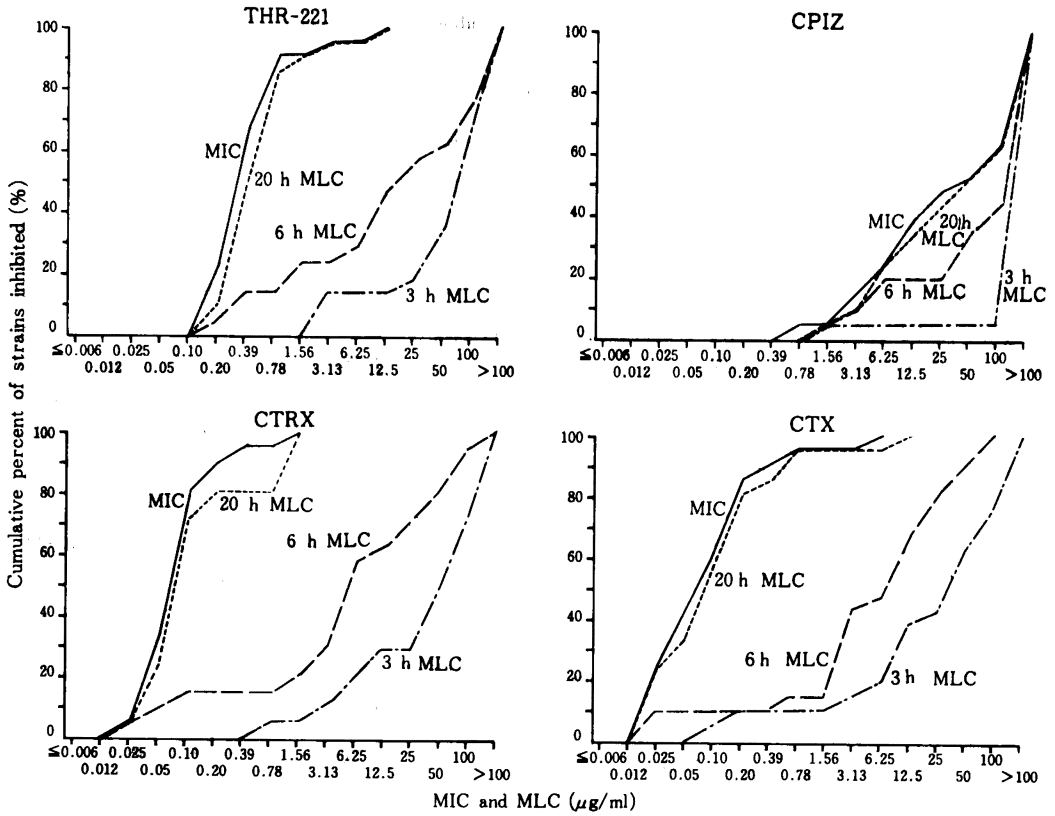


Table 11 Synergistic effect of THR-221 and DKB against various bacterial strains

Organism	MIC (μg/ml) Inoculum size : 10 ⁸ cells/ml				Minimum FIC index (a/a ₀ + b/b ₀)
	Alone		Combination		
	THR-221 (a ₀)	DKB (b ₀)	THR-221 (a)	DKB (b)	
<i>E. coli</i> KC-14	0.39	12.5	0.10	3.13	0.500
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0.20	0.39	0.10	0.10	0.750
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0.20	0.39	0.05	0.20	0.750
<i>P. vulgaris</i> OX-19	3.13	6.25	≤0.006	0.78	≤0.127
<i>S. marcescens</i> T-55	3.13	25	0.78	6.25	0.500
<i>E. cloacae</i> NCTC 9394	100	12.5	1.56	0.78	0.078
<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006	100	6.25	6.25	0.78	0.188
<i>C. freundii</i> NIH 10018-68	≥200	3.13	0.78	1.56	≤0.504
<i>P. aeruginosa</i> E-2	≥200	3.13	25	0.78	≤0.375
<i>S. aureus</i> 209P JC	12.5	0.10	6.25	0.05	1
<i>S. aureus</i> 70	≥200	12.5	12.5	6.25	≤0.563
<i>S. epidermidis</i> KC-1	100	0.10	50	0.05	1

Medium : Heart infusion agar (Nissui)

Table 12 Synergistic effect of THR-221 and GM against various bacterial strains

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size : 10^8 cells/ml				Minimum FIC index (a/a ₀ + b/b ₀)
	Alone		Combination		
	THR-221 (a ₀)	GM (b ₀)	THR-221 (a)	GM (b)	
<i>E. coli</i> KC-14	0.39	6.25	0.025	1.56	0.313
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0.10	0.20	≤ 0.006	0.10	≤ 0.563
<i>P. vulgaris</i> OX-19	1.56	3.13	≤ 0.006	0.39	≤ 0.129
<i>S. marcescens</i> T-55	12.5	1.56	1.56	0.10	0.188
<i>E. cloacae</i> NCTC 9394	50	6.25	1.56	0.39	0.094
<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006	≥ 200	6.25	6.25	0.20	≤ 0.063
<i>C. freundii</i> NIH 10018-68	≥ 200	1.56	1.56	0.39	≤ 0.258
<i>P. aeruginosa</i> E-2	≥ 200	6.25	25	0.78	≤ 0.250
<i>S. aureus</i> 209P JC	12.5	0.10	0.10	0.05	0.508

Medium : Heart infusion agar (Nissui)

Fig 22 Bactericidal effect of GM, DKB and THR-221, alone and in combination, against *E. coli* KC-14

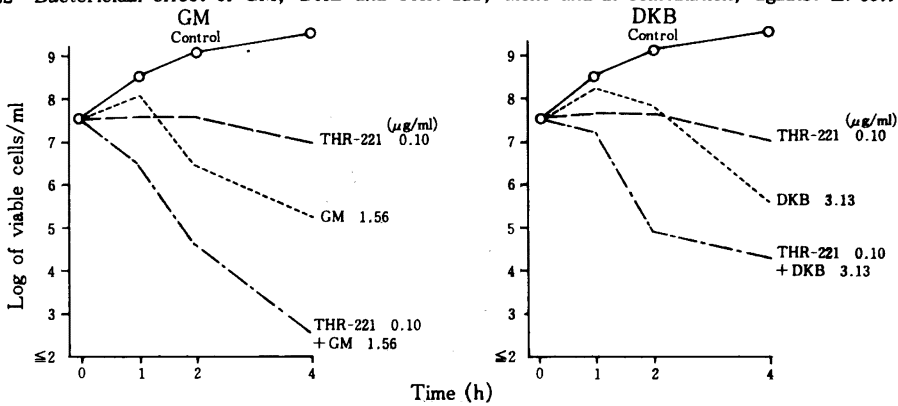


Fig. 23 Bactericidal effect of GM, DKB and THR-221, alone and in combination, against *P. aeruginosa* E-2

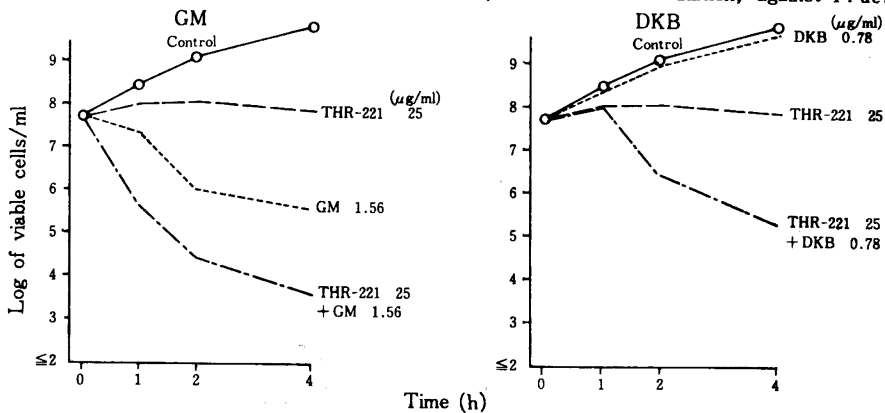
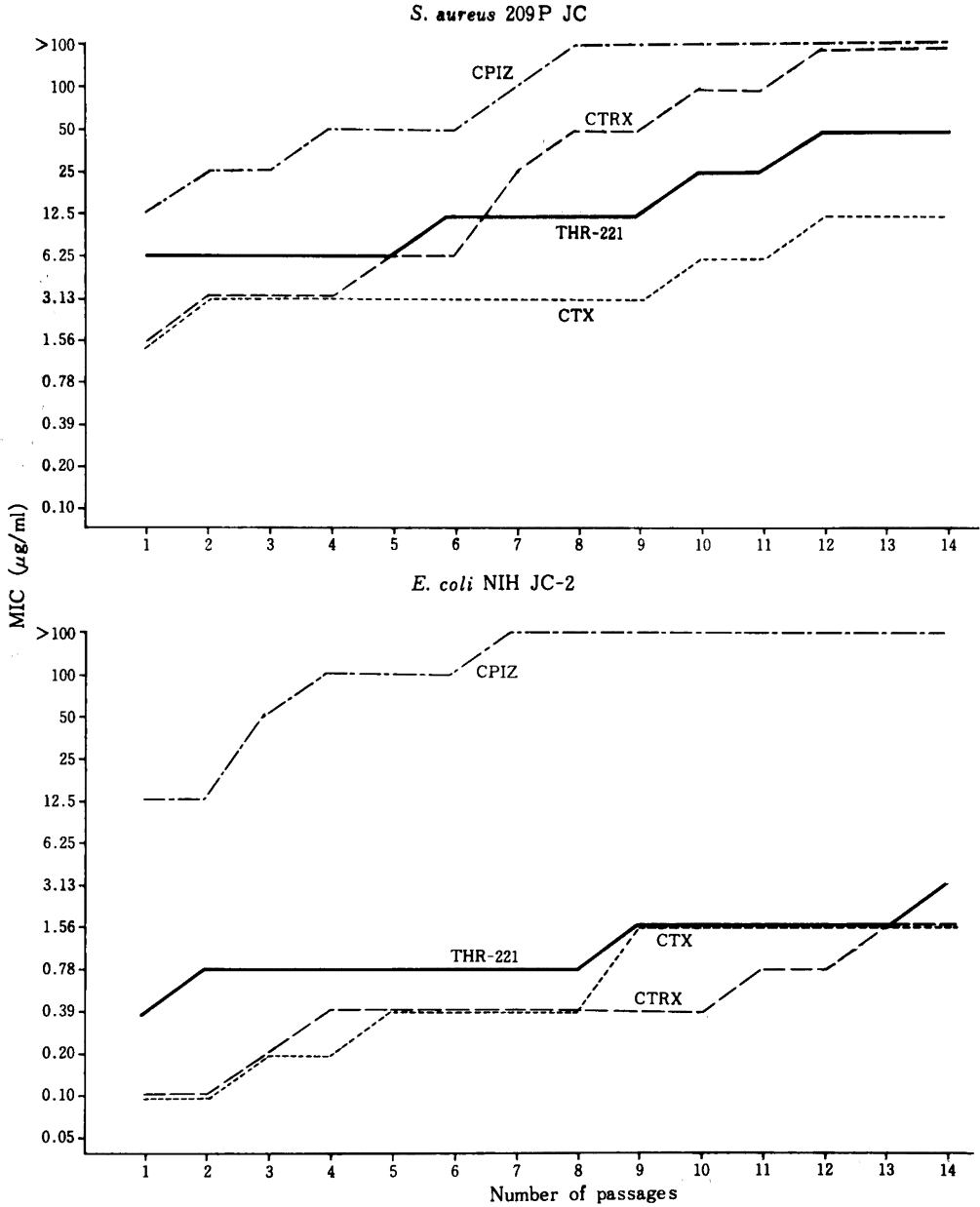


Fig. 24 *In vitro* development of resistance of *S. aureus* 209P JC and *E. coli* NIH JC-2 to THR-221, CTX, CTRX and CPIZ passaged on broth medium



量継代法により測定した結果を Fig. 24 に示した。CPIZ は両株において 8 代後に MIC が $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示した。CTX については *S. aureus* での耐性獲得が早く、1.56 から $>100 \mu\text{g/ml}$ まで上昇した。THR-221 においては *E. coli*, *S. aureus* 共に CTX と同様、14 代継代により MIC が 8~16 倍に増加し、若干の耐性化が見られた。

8. マウス実験的感染症に対する治療効果

S. aureus SMITH, *S. pneumoniae* III, *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1 および *P. aeruginosa* E-2 に対する THR-221 の治療効果を検討し、Table 13 に示した。*S. pneumoniae* III, *K. pneumoniae* KC-1, *P. aeruginosa* E-2 では、*in vitro* において CTX よりも若干劣っていたにもかかわらず、*in vivo* の治療効果では逆に優れた効果を示した。すなわち、これらの菌種に対する THR-221 の ED₅₀ 値はそれぞれ 0.022 mg/mouse, 0.12 mg/mouse, 4.6 mg/mouse であり、CTX ではそれぞれ 0.38 mg/mouse, 0.37 mg/mouse, 9.6 mg/mouse であった。CTX, CPIZ とでは *in vitro* の MIC の結果が反映されていた。

Ⅲ. 考 察

新しい cephem 系抗生物質 THR-221 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力を既知抗生物質 CTX, CTRX, CPIZ と比較検討した。抗菌スペクトルを検討した結果、THR-221 は CTX, CTRX, CPIZ と同様、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に広く有効であり、特にグラム陽性菌の *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* や陰性菌に対する抗菌力は優れていた。臨床分離株に対する感受性については、特に *H. influenzae*, *B. catarrhalis* に優れた抗菌力を示した。また、*Proteus* 属などを含む腸内細菌科についても CTX, CTRX と同様、CPIZ より強く、優れた感受性を示し、THR-221 は第三世代 cephem 系抗生物質の抗菌力を有した。一般的に β -ラクタム剤のグラム陰性菌に対する抗菌力は、1) 外膜の透過性、2) β -ラクタマーゼに対する安定性、3) PBPs に対する親和性などにより影響を受けることが知られている。THR-221 がグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示したことにより、THR-221 は外膜の透過性がよく、 β -ラクタマーゼに安定であり、PBPs に対して良好な親和性を示すものと考えられる。アミノ配糖体抗生物質との併用では、一部の β -ラクタム剤との

Table 13 Protective effect of THR-221, CTX, CTRX and CPIZ against experimental infection in mice

Organism	Challenge dose (cells/mouse)	Antibiotic	ED ₅₀ (mg/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
				10 ⁶	10 ⁸
<i>S. aureus</i> SMITH	185 LD ₅₀ (4.8 × 10 ⁶)	THR-221	0.23 (0.168 ~ 0.315)	6.25	6.25
		CTX	0.029 (0.025 ~ 0.034)	1.56	3.13
		CTX	0.068 (0.059 ~ 0.079)	3.13	6.25
		CPIZ	0.027 (0.019 ~ 0.038)	12.5	12.5
<i>S. pneumoniae</i> III	286 LD ₅₀ (1.2 × 10 ²)	THR-221	0.022 (0.018 ~ 0.027)	0.05	0.10
		CTX	0.38 (0.200 ~ 0.722)	0.012	0.025
		CTX	0.0039 (0.0033 ~ 0.0045)	0.025	0.025
		CPIZ	0.32 (0.147 ~ 0.698)	0.78	1.56
<i>E. coli</i> KC-14	100 LD ₅₀ (1.3 × 10 ⁴)	THR-221	0.0046 (0.0038 ~ 0.0056)	0.39	0.39
		CTX	0.0015 (0.0011 ~ 0.0021)	0.10	0.10
		CTX	0.00058 (0.00049 ~ 0.00069)	0.05	0.05
		CPIZ	0.028 (0.021 ~ 0.037)	3.13	3.13
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	129 LD ₅₀ (1.8 × 10 ³)	THR-221	0.12 (0.080 ~ 0.180)	0.10	0.20
		CTX	0.37 (0.168 ~ 0.814)	0.05	0.05
		CTX	0.034 (0.018 ~ 0.065)	0.025	0.05
		CPIZ	0.14 (0.058 ~ 0.336)	1.56	3.13
<i>P. aeruginosa</i> E-2	59 LD ₅₀ (3.3 × 10 ⁴)	THR-221	4.6 (2.30 ~ 9.20)	50	>100
		CTX	9.6 (6.04 ~ 15.26)	25	>100
		CTX	1.3 (0.60 ~ 2.63)	100	>100
		CPIZ	2.3 (1.10 ~ 4.83)	12.5	>100

併用により拮抗作用が現れることが報告されているが^{13,14)}、THR-221の場合、著明な協力作用が現れており拮抗作用は認められなかった。マウスを用いた実験的感染症では CPIZ, CTX より優れた治療効果を示し、CTX よりも若干劣った。このことは N. KLESEL らが報告^{3,4)}したように、THR-221が CTX よりも血中半減期が長く、また CTRX とほぼ同等の血中半減期を持つことがその一因と考えられる。

文 献

- 1) KASAI, K., A. TSUJI, S. MIYAZAKI & S. GOTO : *In vitro* antibacterial activity and β -lactamase stability of cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. Jap. J. Antibiotics 37 : 1294~1305, 1984
- 2) KLESEL, N., M. LIMBERT, K. SEEGER, G. SEIBERT, I. WINKLER & E. SCHRINNER : Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin II. Comparative studies on the pharmacokinetic behavior in laboratory animals. J. Antibiotics 37 : 901~909, 1984
- 3) KASAI, K., A. TSUJI, S. MIYAZAKI & S. GOTO : *In vivo* antibacterial activity of Cefodizime, a new cephalosporin antibiotic. Jap. J. Antibiotics 37 : 1306~1312, 1984
- 4) KLESEL, N., M. LIMBERT, G. SEIBERT, I. WINKLER & E. SCHRINNER : Cefodizime, an aminothiazolyl cephalosporin II. Therapeutic activity against experimentally induced pneumonia in mice. J. Antibiotics 37 : 1712~1718, 1984
- 5) 西野武志, 大槻雅子, 宮川行正, 谷野輝雄 : 新しいセファロsporin系抗生物質 Cefodizime に関する細菌学的評価。Chemotherapy 28(S-1) : 42~64, 1980
- 6) 西野武志, 大槻雅子, 千田尚人, 谷野輝雄 : 新しいセフェム系抗生物質 Ceftriaxone (Ro 13-9904) の細菌学的評価。Chemotherapy 32(S-7) : 62~76, 1984
- 7) 西野武志, 尾花芳樹, 橋詰博之, 藤信裕美子, 谷野輝雄 : AC-1370に関する細菌学的評価。Chemotherapy 32(S-9) : 42~59, 1984
- 8) 西野武志, 尾花芳樹, 橋詰博之, 藤信裕美子, 谷野輝雄 : マウス実験的感染症に対する AC-1370の治療効果。Chemotherapy 32(S-9) : 60~67, 1984
- 9) 日本化学療法学会 MIC 測定委員会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1984
- 10) 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会 : 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 27 : 559~560, 1979
- 11) 後藤直正, 林宇多子, 茂筑清美, 西野武志, 谷野輝雄 : レプリカ法を応用した短時間内 MLC 測定法について。Chemotherapy 30 : 445~446, 1982
- 12) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON : A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96 : 99~113, 1949
- 13) MARKOWITZ, S. M. & D. J. SIBILLA : Comparative susceptibilities of clinical isolates of *Serratia marcescens* to newer cephalosporins, alone and in combination with various aminoglycosides. Antimicrob. Agents Chemother. 18 : 651~655, 1980
- 14) RIFF, L. J. & G. G. JACKSON : Laboratory and clinical conditions for gentamicin inactivation by carbenicillin. Arch. Intern. Med. 130 : 887~891, 1972

IN VITRO AND *IN VIVO* ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFODIZIME,
A NEW CEPHEM ANTIBIOTIC

TAKESHI NISHINO, CHIEKO HANEHARA, MASAKO OTSUKI and TERUO TANINO

Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University, Kyoto

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of cefodizime (THR-221), a new cephem antibiotic, was compared with that of cefotaxime (CTX), ceftriaxone (CTRX) and cefpimazole (CPIZ). The following results were obtained.

THR-221 had a broad antibacterial spectrum against Gram-positive and -negative organisms. Its antibacterial activity was similar or slightly inferior to that of CTRX and CTX and superior to that of CPIZ.

The antibacterial activity of THR-221 was not affected by different culture media, the addition of horse serum, inoculum size or the pH of the medium. THR-221 was bactericidal at concentrations above the MIC for all the bacteria tested. There was no major difference between the MIC and MBC. In a combination study of THR-221 and aminoglycoside antibiotics, THR-221 acted synergistically with dibekacin and gentamicin against all the bacteria tested. Although the *in vitro* antibacterial activity of THR-221 against *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* was inferior to that of CTX, the therapeutic efficacy of THR-221 against intraperitoneal infections with these organisms in mice was superior to that of CTX.