

Serratia marcescens に対する ceftizoxime と gentamicin 併用時の postantibiotic effect および殺菌作用について

波多野和男・東 康之・峯 靖弘

藤沢薬品工業株式会社開発研究所*

(平成2年3月15日受付・平成2年5月21日受理)

Serratia marcescens に対する ceftizoxime と gentamicin の併用による postantibiotic effect (PAE) および殺菌作用について *in vitro* 系および *in vivo* 系で検討した。*In vitro* において ceftizoxime および gentamicin 併用時の PAE はそれぞれ単独時に比べ明らかに延長された。また、白血球減少マウスでの全身感染および腓腹筋感染においても両剤の併用によって PAE の延長効果が認められた。一方、ヒト血中濃度に simulate した *in vitro* kinetic model において ceftizoxime と gentamicin との併用により、それぞれ単独時に比べ殺菌活性の顕著な増強と PAE の延長効果が認められた。

Key words : *Serratia marcescens*, Ceftizoxime, Gentamicin, 併用, Postantibiotic effect

複雑性尿路感染症における *Serratia* および *Pseudomonas* の分離頻度は高く、重要な原因菌となっている¹⁾。一方、最近の β -ラクタム剤の進歩はめざましく、*Serratia* および *Pseudomonas* に対しても抗菌力が増強されているが耐性株も少なからず認められ、臨床的にも感染防御機能の低下した症例に好発するので、より効果的かつ安全な治療法が望まれている。

抗生物質の併用療法は古くから臨床で行われ、基礎的研究も多くなされているが²⁻⁹⁾、最近、弱毒菌に対する β -ラクタム剤の間に拮抗作用があること¹⁰⁻¹²⁾や、 β -ラクタム剤と gentamicin の併用により gentamicin が不活化され拮抗作用を示す場合^{13,14)}、さらに薬剤の組合せや症例によっては、併用によってかえって単剤の場合より効果が減弱したり、副作用が増強されたりする可能性があり¹⁵⁻¹⁷⁾、安易な併用に対する警鐘がもたらされた。ある薬剤の組合せでは配合比の違いによって、相乗作用と拮抗作用が相互に現れる場合があり、試験管内と異なり時間的に濃度が変化する生体内では、配合比をコントロールすることは不可能といってもよい。

一方、近年 MIC や sub-MIC での抗菌作用だけではなく、薬剤が除かれた後の菌の再増殖抑制効果、postantibiotic effect (PAE) が注目され^{18,19)}、抗菌力ばかりにとらわれずに PAE も薬剤選択の重要な指標として考えられている。

このように β -ラクタム剤とアミノ配糖体の併用療法の

投与計画を立てるうえで、*in vitro* 抗菌力の増強もさることながら、PAE と薬剤自身の体内動態、 β -ラクタム剤の inoculum effect、アミノ配糖体の down regulation あるいはアミノ配糖体の副作用等いくつかの考えなければならない問題がある²⁰⁾。今回我々は、*S. marcescens* に対する ceftizoxime と gentamicin の併用について、この PAE および殺菌作用の視点から検討し若干の知見を得たので報告する。

I 実験材料および方法

1 使用薬剤

Ceftizoxime (CZX; 藤沢薬品工業株式会社, lot 200160 G) および gentamicin (GM; エッセクス日本, lot.G 423 K) を使用した。

2 使用菌株

当研究所保存の臨床分離株の内 CZX に中等度耐性の *Serratia marcescens* 20 株について、*in vitro* PAE を求めいずれの菌においても差を認めなかったため、代表株として *S. marcescens* 6044 を用いた。なお、本菌に対する CZX と GM の broth dilution method による MIC はともに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3 使用動物

ICR 系雄マウス (4 週齢, 約 20 g) は日本エスエルシー株式会社より購入した。

4. *In vitro* における postantibiotic effect (PAE) の検討

Trypticase soy broth (TSB; BBL) 中で対数増殖

*大阪市淀川区加島2丁目1番6号

Table 1. Plasma levels and pharmacokinetic parameters in healthy volunteers after intravenous ceftizoxime and intramuscular gentamicin administration

Drug	Dose	Route	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)						Pharmacokinetic parameters (/h)			
			0.25	0.5	1	2	3	4	5	6 (h)	Ke	Ka
Ceftizoxime	1 g	i.v.	64.3	46.0	31.0	16.4	NT	4.90	NT	2.20	0.443	-
Gentamicin	40 mg	i.m.	13.1	12.1	8.18	5.62	1.93	NT	1.01	NT	0.595	3.07

期にある *S. marcescens* 6044 に、臨床で得られる血中濃度付近の CZX 25 $\mu\text{g/ml}$ 、GM 10 $\mu\text{g/ml}$ およびその組合せを作用させて 37°C で 2 時間培養後、同培地で 1,000~10,000 倍に希釈²¹⁾し再度 37°C で震盪培養を続け、経時的にその生菌数を常法に従い測定した。PAE^{21,22)}は、得られた生菌数のグラフから、薬剤反応後希釈により薬剤が除去された時点の菌数が 1 \log_{10} 増殖するに要する時間から薬剤無処理の菌が同様に 1 \log_{10} 増殖するに要する時間を減じた時間とした。

5 *In vivo* における postantibiotic effect (PAE) の検討

マウスの全身感染系および局所感染系を用いて *in vivo* における PAE^{23,24)} の検討を行った。全身感染系では、感染 5 日前に carragenan (Sigma Chemical Co.) 10 mg/kg (静注) および 4 日前に cyclophosphamide (ナカライテスク) 200 mg/kg (腹腔) を前投与した一群 5 匹のマウスに *S. marcescens* 6044 (4.6×10^7 cells/mouse) を尾静脈に接種し 2 時間後に皮下に治療し、以降経時的に心臓採血を行い常法に従って血中菌数を測定した。一方、局所感染系では、感染 4 日前に cyclophosphamide 200 mg/kg (腹腔) を前投与した一群 4 匹のマウスに *S. marcescens* 6044 (1.2×10^6 cells/calf) を右腓腹筋に接種し 1 時間後に皮下治療し、以降経時的に腓腹筋を無菌的に摘出し、10 ml 生理食塩水を加えホモジネートし常法に従い腓腹筋内菌数を測定した。また、各々の感染系のマウスを用いて体内動態を検討し得られたパラメーターから time above MIC を算出した。血中濃度の測定には心臓採血により血漿を得、bioassay のサンプルとした。また腓腹筋内濃度の測定は腓腹筋を摘出し、CZX の場合は 2 倍量の 0.067 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を加えホモジネートし、その上清を bioassay のサンプルとし、一方、GM の場合は腓腹筋と等重量の 10% TCA を加えホモジネートし、その上清 1 容に対して 1.2% NaOH 含トリ塩酸緩衝液 (pH 8.0) 0.5 容を加えて bioassay のサン

プルとした。Bioassay は、CZX の場合クエン酸ナトリウム培地を用い、検定菌を *B. subtilis* ATCC 6633、標準液はマウス血漿 (血漿中濃度) または 0.067 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) (腓腹筋内濃度) とするディスク法で、GM の場合は heart infusion agar (Difco) を滅菌後 1 M トリスアミノメタンで pH 8.0 に調整した培地を用い、検定菌に *B. subtilis* ATCC 6633、標準液はマウス血漿 (血漿中濃度) または 0.67 M トリス塩酸緩衝液 (pH 7.0) (腓腹筋内濃度) を用いるディスク法で行った。*In vivo* PAE^{23,24)} は、治療群のマウスの血中あるいは腓腹筋内濃度が MIC 以下になる時点 (time above MIC) の菌数が 1 \log_{10} 増殖するに要する時間から、無治療群の菌数が同様に 1 \log_{10} 増殖するに要する時間を減じた時間とした。

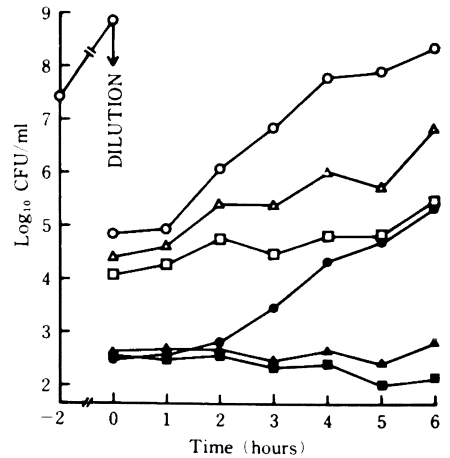


Fig. 1. Growth curves of control (O) and *Serratia marcescens* 6044 exposed to ceftizoxime at 25 (Δ) or 50 $\mu\text{g/ml}$ (\square), gentamicin at 10 $\mu\text{g/ml}$ (\bullet) and combination of gentamicin at 10 $\mu\text{g/ml}$ and ceftizoxime at 25 (\blacktriangle) or 50 $\mu\text{g/ml}$ (\blacksquare)

Table 2. *In vitro* postantibiotic effect (PAE) against *Serratia marcescens* 6044 exposed to ceftizoxime and/or gentamicin for 2 h and removed by dilution method (10^{-4} ~ 10^{-4})

	Drug	Dose ($\mu\text{g/ml}$)	PAE (h)
Alone	ceftizoxime	25	1.3
		50	3.6
	gentamicin	10	1.2
Combination	ceftizoxime + gentamicin	25	>4.2
		10	
	ceftizoxime + gentamicin	50	>4.2
		10	

6 ヒトに CZX と GM を併用投与した場合を想定した *in vitro* kinetic model における *S. marcescens* 6044 に対する殺菌効果と PAE

Table 1 に健常成人に CZX 1 g 静注²⁵⁾または GM 40 mg 筋注²⁶⁾した場合の血中濃度推移をおよび kinetic parameters を示した。両剤を併用した場合を想定した時のこれらの血中濃度を simulate した *in vitro* kinetic model²⁷⁾での殺菌性を検討した。PAE の算出法は *in vivo* PAE の検討と同様の方法^{23,24)}を用いた。

II. 実験結果

1. *In vitro* PAE

CZX の 25, 50 $\mu\text{g/ml}$ および GM の 10 $\mu\text{g/ml}$ 単独およびそれぞれ共存下で *S. marcescens* 6044 を 37°C 2 時間接触後新鮮培地で 10^3 ~ 10^4 希釈した後のそれぞれの再増殖曲線を Fig. 1 に、これより算出した PAE を Table 2 に示した。CZX 25, 50 $\mu\text{g/ml}$ 単独時の PAE はそれぞれ 1.3 時間, 3.6 時間で GM 10 $\mu\text{g/ml}$ 単独で 1.2 時間であったが, CZX 25 $\mu\text{g/ml}$ +GM 10 $\mu\text{g/ml}$ および CZX 50 $\mu\text{g/ml}$ +GM 10 $\mu\text{g/ml}$ 併用群の PAE はいずれも 4.2 時間以上に延長した。

2. *In vivo* PAE

1) マウス全身感染モデル

白血球減少マウスに *S. marcescens* を静脈接種し, 2 時間後に CZX 10 mg/kg, GM 2.5 mg/kg 単独および CZX 10 mg/kg+GM 2.5 mg/kg 併用による皮下治療時の血中菌数の推移を Fig. 2 に、この時の血漿中濃度より求めた kinetic parameter および time above MIC と算出した PAE を Table 3 に示した。CZX 10 mg/kg 単独時の *in vivo* PAE は 2.8 時間, GM 2.5 mg/kg 単独時で 2.5 時間であるが, 両剤併用により血

中生菌数の増加が著明に抑制され, PAE は 4.3 時間以上に延長した。同様に CZX 5 mg/kg, GM 1.25 mg/kg 単独および併用時の成績を Fig. 3 および Table 3 に示した。CZX 5 mg/kg 単独時の *in vivo* PAE は 2.6 時間, GM 1.25 mg/kg 単独で 2.3 時間であるが, 両剤の併用により PAE は 4.3 時間以上に延長した。

2) マウス腓腹筋感染モデル

白血球減少マウスの腓腹筋に *S. marcescens* を接種

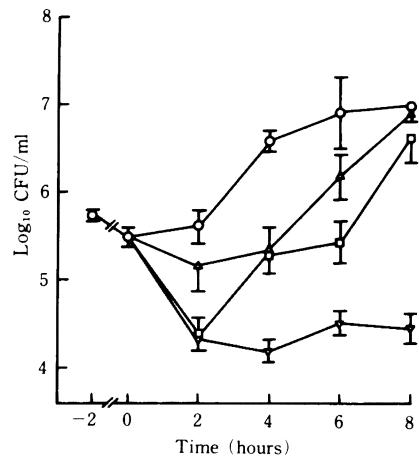


Fig. 2. Growth curves of control (○) and *Serratia marcescens* 6044 in mouse blood after a single dose of 10 mg/kg of ceftizoxime (□), 2.5 mg/kg of gentamicin (△) and combination of 10 mg/kg of ceftizoxime and 2.5 mg/kg of gentamicin (▽). Data are mean \pm S. E. (bars) values from five experiments

Table 3. Pharmacokinetic parameters, time above MIC and *in vivo* postantibiotic effect (PAE) of ceftizoxime and gentamicin against *Serratia marcescens* 6044 after a single dose in a systemic infection model in neutropenic mice

	Drug	Dose (mg/kg)	C ₀ (μg/ml)	K _e (1/h)	Time above MIC (h)	PAE (h)
Alone	ceftizoxime	10	17.1	3.11	0.55	2.8
		5	8.53	3.37	0.30	2.6
	gentamicin	2.5	4.25	1.89	0.16	2.5
		1.25	2.54	1.63	>0	2.3
Combination	ceftizoxime + gentamicin	10			0.55	>4.3
		2.5				
	ceftizoxime + gentamicin	5			0.30	>4.3
		1.25				

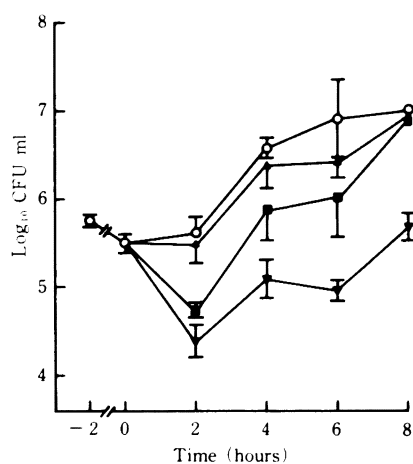


Fig. 3. Growth curves of control (○) and *Serratia marcescens* 6044 in mouse blood after a single dose of 5 mg/kg of ceftizoxime (■), 1.25 mg/kg of gentamicin (▲) and combination of 5 mg/kg of ceftizoxime and 1.25 mg/kg of gentamicin (▼). Data are mean \pm S.E. (bars) values from five experiments

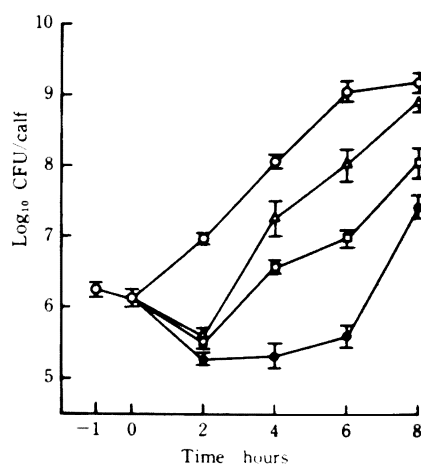


Fig. 4. Growth curves of control (○) and *Serratia marcescens* 6044 in mouse calf after a single dose of 20 mg/kg of ceftizoxime (△), 10 mg/kg of gentamicin (□) and combination of 20 mg/kg of ceftizoxime and 10 mg/kg of gentamicin (●). Data are mean \pm S.E. (bars) values from four experiments

し、1時間後に CZX 20 mg/kg, GM 10 mg/kg 単独および両剤の併用による皮下治療時の腓腹筋内生菌数の推移を Fig. 4 に、この時の腓腹筋内濃度より求めた kinetic parameters および time above MIC と算出した PAE を Table 4 に示した。CZX 20 mg/kg 単独時

の *in vivo* PAE は 0.9 時間、GM 10 mg/kg 単独時で 3.5 時間であるが、両剤の併用により PAE は、4.5 時間に延長した。

3. ヒト血中濃度に simulate した *in vitro* kinetic model での殺菌効果と PAE

Table 4. Pharmacokinetic parameters, time above MIC and *in vivo* postantibiotic effect (PAE) of ceftizoxime and gentamicin against *Serratia marcescens* 6044 after a single dose in a calf infection model in neutropenic mice

	Drug	Dose (mg/kg)	C ₀ (μg/ml)	K _e (h)	Time above MIC (h)	PAE (h)
Alone	ceftizoxime	20	6.68	1.25	0.61	0.9
	gentamicin	10	4.80	1.55	0.28	3.5
Combination	ceftizoxime + gentamicin	20 10			0.61	4.5

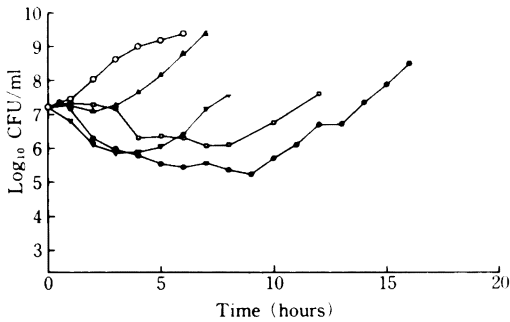


Fig. 5. Bactericidal activities of 1 g of ceftizoxime (□), 10 mg (△) or 20 mg (▽) of gentamicin and combination of 1 g of ceftizoxime and 10 mg of gentamicin (●) and untreated control (○)

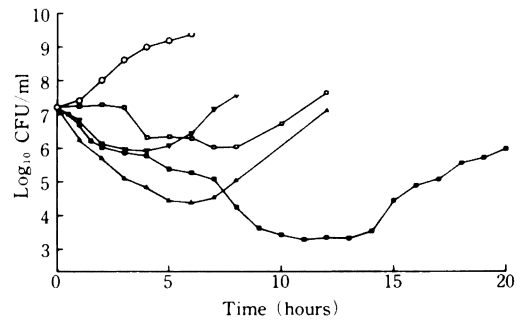


Fig. 6. Bactericidal activities of 1 g of ceftizoxime (□), 20 mg (▽) or 40 mg (▲) of gentamicin and combination of 1 g of ceftizoxime and 20 mg of gentamicin (■) and untreated control (○)

1) 殺菌作用

健康成人に CZX 1 g (静注), GM 10, 20, 40 mg (筋注) を単独および併用投与した時の血中濃度に simulate した *in vitro* kinetic model における *S. marcescens* の生菌数の経時的推移を Figs. 5, 6 に示した。

CZX 1 g 単独投与のモデル系では, 3 時間以後より殺菌作用がみられ最大 1 log₁₀ の生菌数の減少を示したが, 8 時間以後再増殖がみられた。GM 10 mg 単独投与のモデル系では血中濃度が MIC 以上に達しないため, 約 2 時間の lag time をおいて菌の再増殖を認め。一方 CZX 1 g と GM 10 mg の併用投与のモデル系においては, 1 時間以後より殺菌作用が発現し最大 2 log₁₀ の生菌数の減少がみられ, 再増殖も 9 時間以後に延長した。この併用時の効果は GM 20 mg 単独投与をモデル系の殺菌作用および再増殖抑制のいずれに比べても優れていた (Fig. 5)。

また, CZX 1 g と GM 20 mg の併用モデルにおいて最大 4 log₁₀ の生菌数の減少がみられ, 再増殖も 14 時間以後に延長され, それぞれ単独投与に比べ明らかに優れ, かつ GM 40 mg 単独投与に比べても明らかに優れていた (Fig. 6)。

2) PAE

健康成人に CZX 1 g (静注), GM 10, 20, 40 mg (筋注) を単独および併用投与した場合の血中濃度に simulate した *in vitro* kinetic model における time above MIC と PAE を Table 5 に示した。CZX 1 g 単独投与モデル系での PAE は 3.9 時間, GM 10 mg 単独投与モデル系では 2.4 時間であるのに対して, 両剤の併用モデル系の PAE は 12.6 時間以上となり, 併用による PAE の著明な延長効果が認められた。また, この併用時の PAE は GM 20 mg 単独時の PAE (3.8 時間) に比べても延長された。一方, CZX 1 g と GM 20 mg の併用モデル系での PAE は, 12.6 時間以上とそ

Table 5. Time above MIC and postantibiotic effect (PAE) obtained from bactericidal activities in an *in vitro* kinetic model simulating human plasma levels

	Drug	Dose	Route	Time above MIC (h)	PAE (h)
Alone	ceftizoxime	1 g	i.v.	4.8	3.9
	gentamicin	40 mg	i.m.	2.7	5.0
		20 mg	i.m.	1.4	3.8
		10 mg	i.m.	<0	2.4
Combination	ceftizoxime	1 g	i.v.	4.8	>12.6
	gentamicin	20 mg	i.m.		
	ceftizoxime + gentamicin	1 g	i.v.	4.8	>12.6
		10 mg	i.m.		

それぞれの単独および GM 40 mg 単独時の PAE に比べ著明に延長した。

III. 考 察

単剤で効果的な有効性が期待できないケース、特に易感染性の compromised host における感染は難治化し易く、抗菌剤の併用療法は臨床上有力な治療手段として広く受け入れられている。これらの併用療法は主に抗菌スペクトラムの拡大、両剤による相乗的抗菌作用の増強および耐性菌の出現防止等に主眼をおかれたもので、この面での多くの基礎的研究^{2-5,8,9)}、臨床的応用がなされている。一方、抗菌剤の用法、用量の面から、近年 postantibiotic effect (PAE) の重要性が再認識されてきた^{18,19)}。細胞壁合成阻害剤である β -lactam 剤はグラム陽性菌に PAE を示すが、グラム陰性菌にはほとんど示さないこと²⁰⁾、また蛋白合成阻害を示す aminoglycoside 剤はグラム陽性菌および陰性菌の両方に PAE を示すことが報告されている²⁹⁾。しかし、これらの研究はいずれも単剤での検討で併用時の PAE についての報告はなされていない。そこで本報において弱毒菌感染の代表として *S. marcescens* を用いて、*in vitro* 系および白血球減少マウスでの ceftizoxime, gentamicin 単独および併用投与時の PAE を中心に併用の意義について検討した。

In vitro 系で *S. marcescens* に対する CZX 25 μ g/ml の PAE は 1.3 時間、GM 10 μ g/ml の PAE は 1.2 時間といずれも短いものであったが、この両剤の併用時の PAE は 4.2 時間以上と著明な延長効果が認められた。従来、一般にグラム陰性菌に対して β -lactam 剤は PAE を示さない²⁰⁾ことが報告されている。しかし今回、*S. marcescens* に対して CZX が単独で PAE を

示したのは、*S. marcescens* の外膜の lipopolysaccharide が他の腸内細菌と異なっている³⁰⁾ことも一つの理由と考えられる。一方、*in vivo* 系として白血球減少マウスでの *S. marcescens* による全身感染モデルにおいて、CZX 10 mg/kg 投与時の PAE は 2.8 時間、GM 2.5 mg/kg 投与時の PAE は 2.5 時間であるのに対し、両剤の併用投与時の PAE は 4.3 時間以上に延長された。同様に、腓腹筋内感染モデルにおいても単独投与時に比べ併用投与時に PAE の延長が認められた。また、血中および腓腹筋内生菌数の推移から明らかなように、単独投与時に比べ併用時の殺菌作用は増強された。

以上の成績から *S. marcescens* に対し CZX と GM は、*in vitro* 系のみならず *in vivo* 系においても PAE における協力作用および *in vivo* 系の殺菌作用における協力作用を示すことが明らかとなった。

一方、ヒトにおける CZX と GM 併用の有用性を予測する目的でヒト血中濃度に simulate した *in vitro* kinetic model を用いて殺菌作用および PAE について検討した。CZX 1 g 静注時の系において、血中濃度は高いにもかかわらず、殺菌活性はあまり強くなく 2 時間後再増殖した。GM 10 mg 筋注時の系では、血中濃度が MIC 以上に達しないため、約 2 時間の lag time をおいて菌は再増殖した。また GM 20 mg 筋注時の系では、早期から生菌数の減少が認められたが、血中濃度が MIC 以下になった時点から 2 時間後に再増殖した。これらに対し CZX 1 g と GM 10 mg 併用投与時の系では殺菌活性の著明な増強効果がみられ、かつ短時間から生菌数が減少し、CZX の血中濃度が MIC 以下に達した時点から 4 時間後に再増殖した。さらに CZX 1

g と GM 20 mg 併用投与時の系では短時間での殺菌活性は GM 単独と同程度であるが、CZX の血中濃度が MIC 以下になった以後も菌数は減少し続け 8 時間後に再増殖した。また CZX 1 g と GM 20 mg 併用群と GM 40 mg 単独群を比較すると、それぞれの最大殺菌活性時の生菌数は、併用群の方が 1/10 以上少なくかつ再増殖時間の発現においても併用群の方が 7 時間延長された。一方、これらの併用効果を PAE でみると CZX および GM 単独群の PAE が 2.4~3.9 時間であるのに対し、両剤の併用群の PAE は 4.3~12.6 時間以上に延長された。

本報告において、白血球減少マウスを用いた *in vivo* PAE の測定は、Gudmundson ら²³⁾が述べているように、マウスにおける薬剤の消失が非常に速いため、*in vitro* PAE の測定に近い系と考えられる。しかし、今回の *in vitro* kinetic model での系では、ヒト血中濃度が持続しているため、本来の PAE を見ているのではなく、sub-MIC における抗菌作用と本来の PAE を含めた総合的な効果をみていることになる。実際の臨床での用法用量を考える場合、むしろ sub-MIC を含めた菌の再増殖時間の延長で論ずる方がより現実的と思われる。当然のことながら、生体では食細胞を含めた種々の殺菌因子により菌の再増殖抑制効果はさらに増強されるものと考えられる。

本報告の成績から、CZX と GM との併用には単に殺菌活性の増強のみならず、PAE あるいは菌の再増殖時間の延長の点でも有用性があり、GM 単剤を増量するより両剤の併用により上記の効果が増強され、かつ副作用の軽減にもつながる有用な治療法である。

文 献

- 1) 上田 泰, 他(15 施設): *S. marcescens* に関する基礎的, 臨床的研究 第一報 臨床分離株における新旧株, 分離材料別および色素産生能別による検出率と薬剤感受性の比較. *Chemotherapy* 27: 841 ~ 847, 1979
- 2) 田中真由美, 川端繁勝, 西野武志, 谷野輝雄: セファマイシン系抗生物質とアミノ配糖体系抗生物質の併用に関する研究. *Jap. J. Antibiotics*. 36: 2869 ~ 2880, 1983
- 3) 川原元司: 抗生物質の併用療法に関する基礎的研究—*Serratia* に対する β -lactam 剤とアミノ配糖体剤の併用—. *Chemotherapy* 35: 803~816, 1987
- 4) 島田 剛: 緑膿菌に対する化学療法の基礎的検討—併用療法について. *Chemotherapy* 35: 889 ~ 903, 1987
- 5) 五島瑳智子, 西田 実, 小川正俊: アミノグリコシド抗生物質と他剤との併用—抗菌力についての問題点. *Prog. Med.* 6: 301~304, 1986
- 6) Lebel M, Pellerin M, Bergeron M G: Serum

- bactericidal activity of ceftidime increased by netilmicin. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 19: 932 ~ 936, 1985
- 7) Fainstein V, Bodey G P, Elting L, Bolivar K, Keating M J, McDredie K B, Valdivieso M: Arandomised study of ceftidime compared to ceftidime and tobramycin for the treatment of infections in cancer patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 Supple A: 101~110, 1983
- 8) Hooton T M, Blair A D, Turck M, Counts G W: Synergisms at clinically attainable concentrations of aminoglycosides and new β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 26: 535~538, 1984
- 9) Giamarellou H, Zissis N P, Tagari G, Bouzos J: *In vitro* synergistic activities of aminoglycosides and new β -lactams against multiresistant *P. aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25: 534~536, 1984
- 10) Acar J F, Sabath L D, Ruch P A: Antagonism of the antibacterial action of some penicillins by other penicillins and cephalosporins. *J. Clin. Invest.* 55: 446~453, 1975
- 11) Sanders C C, Sanders Jr., Georing R V: *In vitro* antagonism of beta-lactam antibiotics by cefoxitin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 968~975, 1982
- 12) 池田文昭, 高乗 仁, 西田 実, 五島瑳智子, 桑原章吾: Cephem 系薬剤間の antagonism とグラム陰性菌における β -lactamase 誘導について. *Chemotherapy* 31: 304~308, 1983
- 13) McLaughlin J E, Reeves D S: Clinical and laboratory evidence for inactivation of gentamicin by carbenicillin. *Lancet* 1971-1: 261~264, 1971
- 14) Pickering L K, Gearhart P: Effect of time and concentration upon interaction between gentamicin, tobramycin, netilmicin or ticarcillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 15: 592~596, 1979
- 15) 小川正俊: *In vitro* および *in vivo* における拮抗作用, 相乗作用. *臨床医* 12: 147~152, 1986
- 16) 国井乙彦, 熊田徹平, 清水喜八郎: 抗菌薬相互の併用. *臨床医* 12: 190~197, 1986
- 17) Miller M A, Yousuf M, Griffin P S, Bartlett M, Crane J K: *In vitro* activity of cefamandole, cefoxitin, cefuroxime and carbenicillin, alone and in combination with aminoglycosides against *Serratia marcescens*. *Microbiol. Immunol.* 23: 955~964, 1979
- 18) 清水喜八郎, 戸塚恭一, 熊田徹平, 片平潤一, 深田智子: 化学療法の今後への展望. *臨床と研究* 65: 1 ~ 9, 1988
- 19) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗菌薬の PAE. *感染症* 9: 27~32, 1989
- 20) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗菌薬併用療法の投与計

- 典. 臨床医 15 : 2000-2002, 1989
- 21) Carlos I B, George L D, Beverly A T, Harold C S: Postantibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents Chemother. 26 : 678-682, 1984
- 22) McDonald P J, Craing W A, Kunin C M: Persistent effect of antibiotics on *Staphylococcus aureus* after exposure for limited period of time. J. Infect. Dis. 135 : 217-223, 1977
- 23) Gudmundsson S, Vogelmann B, Craig W A: The *in vivo* postantibiotic effect of imipenem and other new antimicrobials. J. Antimicrob. Chemother. 18 Suppl. E: 67-73, 1986
- 24) Vogelmann B, Gudmundsson S, Turnidge J, Leggett J, Craig W A: *In vitro* postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. J. Infect. Dis. 157 : 287-298, 1988
- 25) 島田 馨, 稲松隆思, 佐藤京子: Ceftizoximeの基礎的臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-5) 1 : 290-296, 1980
- 26) 藤田慎一, 徳丸伸之, 好 薫: 皮膚科領域における gentamicin の使用経験。Chemotherapy 15 : 436-457, 1967
- 27) 広瀬俊治, 坂本 博, 村川武雄, 西田 実: 抗生物質の生体内濃度に simulate した *in vitro* kinetic model について(4)。Chemotherapy 31 : 657-661, 1983
- 28) Bodey G P, Pan T: Effect of cephalothin on growth patterns of microorganisms. J. Antibiot. 29 : 1092-1095, 1976
- 29) Bundtzen R W, Gerber A U, Cohn D L, Craig W A: Postantibiotic suppression of bacterial growth. Rev. Infect. Dis. 3 : 28-37, 1981
- 30) Viljanen P, Vaara M: Susceptibility of gram-negative bacteria to polymyxin B nonapeptide. Antimicrob. Agents Chemother. 25 : 701-705, 1984

IN VITRO AND IN VIVO SYNERGISTIC EFFECTS OF CEFTIZOXIME AND GENTAMICIN IN BACTERICIDAL ACTIVITY AND POSTANTIBIOTIC EFFECT AGAINST *SERRATIA MARCESCENS*

Kazuo Hatano, Yasuyuki Higashi, Yasuhiro Mine

Product Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,

2-1-6, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka, Japan

We investigated *in vitro* and *in vivo* synergistic effects of ceftizoxime and gentamicin on their bactericidal activity and postantibiotic effect (PAE) against *Serratia marcescens* and obtained the following results:

1. The *in vitro* postantibiotic effect of ceftizoxime was more prolonged when given in combination with gentamicin than when given alone.
2. The *in vivo* postantibiotic effect of ceftizoxime was more prolonged in a systemic and a calf infection when the drug was given in combination with gentamicin than when given alone.
3. The bactericidal activity of ceftizoxime was more marked and the postantibiotic effect was more prolonged in an *in vitro* kinetic model simulating human plasma levels when given in combination with gentamicin than when given alone.