

臨床分離株に対する cefozopran の抗菌活性

出口 浩一・横田のぞみ・古口 昌美・鈴木由美子・鈴木 香苗

深山 成美・石原 理加

東京総合臨床検査センター研究部*

1990年に分離した臨床分離株の多剤耐性株を対象にして、cefzopranの抗菌活性を検討することを目的に他の β -ラクタム系薬剤などを加えてMICを測定すると共に、cefzopranの寒天平板希釈法と微量液体希釈法で得られたMIC値の相関をまとめて、以下の結論を得た。

1) 臨床分離多剤耐性株を対象としたcefzopranの抗菌活性に関する結果から、cefzopranはブドウ球菌を含むグラム陽性菌に対する抗菌力の増強と、抗緑膿菌作用を示すバランスのとれた抗菌スペクトルが、「新規のセフェム」としての特徴の一つと考えられた。

2) Cefzopranの示す抗菌活性は、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* には弱いものの、benzylpenicillin-insensitive *Streptococcus pneumoniae* には既存のセフェム系薬剤に比較して強いこと、さらに *Pseudomonas aeruginosa* には ceftazidime (CAZ) と同等であることが認められた。

3) *P. aeruginosa* の多剤耐性株、なかでもニューキノロン高度耐性株などには、cefzopranはCAZと同様にMIC値が上昇し得ることが示唆された。

4) Cefzopranの寒天平板希釈法と微量液体希釈法で測定したMIC値は、感性域においては両者の値はほぼ相関するものの、耐性域においては微量液体希釈法によるMICが高い値を示した。

Key words: cefzopran, 多剤耐性菌, MRSA, PISP, IPM 耐性菌, ニューキノロン耐性菌

Cefzopranは、武田薬品工業株式会社中央研究所が開発したセフェム系抗生物質である。

Cefzopranは、*Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌、および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌にバランスのとれた幅広い抗菌スペクトルを示すほか、各種細菌が産生する β -ラクタマーゼに安定である^{1,2)}。Cefzopranの抗菌作用のもう一つの特徴は、 β -ラクタマーゼに対する結合親和性が既存のセフェム系薬剤に比較して低いことが報告されており、近年に増加傾向を示しているいわゆる β -ラクタマーゼによらない耐性菌にも抗菌力を示し得ることが期待される²⁻⁴⁾。

われわれは上記の理由から、近年に分離した臨床分離株の多剤耐性株を主な対象にして、cefzopranの抗菌活性などを検討した。

I. 検 討 方 法

1. 抗菌活性検討のための供試株

1990年に当所で分離・同定した臨床分離株の中から、下記菌株を抽出して検討に供試した。ただし、*Streptococcus pneumoniae* においては、1989年分離株の一部を加えた。

S. aureus 30株^{*1}、Coagulase-negative staphylococci (CNS) 30株^{*2}、*S. pneumoniae* 25株^{*3}、*Enterococcus faecalis* 25株^{*4}、*Haemophilus influenzae* 30株^{*5}、*Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* 30株^{*6}、*P. aeruginosa* 50株^{*7}、合計220株。

* 1. methicillinのMIC値 $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ 。

* 2. methicillinのMIC値 $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ 。

1989年までにInternational Journal of Systematic Bacteriologyに掲載されたブドウ球菌の中で、Coagulaseを産生しないのは27菌種であるが⁵⁾、それらの分類が複雑なことからCoagulaseを産生しないブドウ球菌をCNSとしてまとめた⁶⁾。

* 3. benzylpenicillinのMIC値 $\geq 0.1 \mu\text{g/ml}$ ⁷⁾。

* 4. 無作為に集積。

* 5. β -ラクタマーゼ産生株。

* 6. β -ラクタマーゼ産生株。

* 7. piperacillin耐性株 (MIC値 $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$)。

2. 試験薬剤

Cefzopran, ceftazidime (CAZ), cefpirome (CPR), cefclidina (CFCL), の4薬剤はすべての菌種

*〒120 東京都足立区千住仲町14-4 足立区医師会会館内

に, *S. aureus*, CNS には methicillin (DMPPC) を, *S. pneumoniae* には benzylpenicillin (PCG) を, *E. faecalis*, *H. influenzae*, *M. (B) catarrhalis* には ampicillin (ABPC) を, そして *P. aeruginosa* には piperacillin (PIPC), imipenem (IPM), norfloxacin (NFLX) を追加した。

なお, 上記の薬剤のすべては標準原末を使用した。

3. 抗菌活性

上記 1. の 220 株に対する 2. で示した各薬剤の抗菌活性は, 本学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定標準法に従い⁹⁾, 10⁶CFU/ml 接種の寒天平板希釈法にて minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した。

4. Cefozopran の寒天平板希釈法と微量液体希釈法による MIC 値の相関

Cefozopran の臨床第二相試験において, cefozopran 投与前に検出された *S. aureus* 40 株, *P. aeruginosa* 30 株を対象にして, 測定方法の違いによる cefozopran の MIC 値の相関を, 本学会標準法の寒天平板希釈法⁹⁾および微量液体希釈法による MIC 測定

法⁹⁾に従い検討した。

寒天平板希釈法は sensitivity test agar (栄研) にて 10⁶CFU/ml 接種による 37°C 18 時間培養, 微量液体希釈法は mueller-hinton broth (Difco, Ca・Mg 添加) に 4×10⁶CFU/ml 接種による 37°C 18 時間培養にて, MIC を測定した。

なお, 微量液体希釈法による希釈系列の作製と菌液の接種は, MIC-2000 system (Dynatech, USA) を用いた。

II. 成績

Tables 1, 2 に供試株に対する試験薬剤の MIC 分布を, Figs. 1, 2 に測定方法の違いによる cefozopran の MIC 値の相関を示した。

なお, 以下では cefozopran と対照薬剤の MIC 分布とその値を抗菌活性と記述する。

1. 多剤耐性菌に対する cefozopran の抗菌活性

1) *S. aureus*

供試 30 株はすべてが DMPPC 耐性株 (MRSA) である。MRSA に対する cefozopran の MIC₅₀ は 25 μg/

Table 1. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci (CNS), *Streptococcus pneumoniae* and *Enterococcus faecalis*

Organism	No. of strains	Antibiotic	MICs (μg/ml) ^a			
			Range	50 %	80 %	90 %
<i>S. aureus</i> ^b	30	Cefozopran	0.78 ~ >100	25	>100	>100
		Ceftazidime	12.5 ~ >100	>100	>100	>100
		Cefpirome	1.56 ~ >100	100	>100	>100
		Cefclidin	12.5 ~ >100	>100	>100	>100
		Methicillin	6.25 ~ >100	>100	>100	>100
CNS ^c	30	Cefozopran	0.2 ~ >100	1.56	6.25	12.5
		Ceftazidime	6.25 ~ >100	100	>100	>100
		Cefpirome	0.39 ~ >100	3.13	12.5	25
		Cefclidin	3.13 ~ >100	25	>100	>100
		Methicillin	6.25 ~ >100	50	>100	>100
<i>S. pneumoniae</i> ^d	25	Cefozopran	≤0.025 ~ 0.39	0.05	0.2	0.2
		Ceftazidime	0.2 ~ 3.13	0.78	1.56	3.13
		Cefpirome	≤0.025 ~ 0.78	0.05	0.1	0.2
		Cefclidin	0.39 ~ 12.5	1.56	3.13	6.25
		Binzylpenicillin	0.1 ~ 3.13	0.2	0.39	0.78
<i>E. faecalis</i>	25	Cefozopran	6.25 ~ 100	12.5	50	50
		Ceftazidime	50 ~ >100	>100	>100	>100
		Cefpirome	6.25 ~ >100	12.5	50	50
		Cefclidin	>100	>100	>100	>100
		Ampicillin	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78	1.56

a : MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in sensitivity test agar, etc.

Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 10⁶ CFU per spot and incubated for 18h at 37°C.

b : methicillin-resistant strains

c : methicillin-resistant strains

d : benzylpenicillin-insensitive and resistant strains

Table 2. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*, and *Pseudomonas aeruginosa*

Organism	No. of strains	Antibiotic	MICs(μg/ml) ^a			
			Range	50 %	80 %	90 %
<i>H. influenzae</i> ^b	30	Cefozopran	≤0.025 ~ 0.2	0.05	0.1	0.2
		Ceftazidime	≤0.025 ~ 0.2	0.05	0.1	0.1
		Cefpirome	≤0.025 ~ 0.1	0.05	0.1	0.1
		Cefclidin	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39	0.39
		Ampicillin	3.13 ~ >100	50	>100	>100
<i>M. (B) catarrhalis</i> ^c	30	Cefozopran	0.05 ~ 3.13	0.78	1.56	1.56
		Ceftazidime	≤0.025 ~ 0.39	≤0.025	0.1	0.2
		Cefpirome	0.1 ~ 6.25	1.56	3.13	3.13
		Cefclidin	0.39 ~ 6.25	0.78	1.56	3.13
		Ampicillin	0.78 ~ 50	6.25	12.5	25
<i>P. aeruginosa</i> ^d	50	Cefozopran	0.39 ~ >100	25	100	>100
		Ceftazidime	0.39 ~ >100	25	100	>100
		Cefpirome	3.13 ~ >100	>100	>100	>100
		Cefclidin	0.39 ~ >100	6.25	12.5	50
		Piperacillin	12.5 ~ >100	100	>100	>100
		Imipenem	0.2 ~ 100	12.5	50	50
		Norfloxacin	0.1 ~ >100	>100	>100	>100

a : MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in sensitivity test agar, etc.
Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 10⁶ CFU per spot and incubated for 18h at 37°C.
b : β-lactamase-producing strains
c : β-lactamase-producing strains
d : Piperacillin-resistant strains

		MICs(μg/ml) agar-dilution method											Total
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
MICs(μg/ml) microdilution broth method	0.2												
	0.39												
	0.78		1	9									10
	1.56			7	5								12
	3.13				1								1
	6.25					1							1
	12.5					1	1						2
	25							2					2
	50							2	2				4
	100									1	1		2
	>100											6	6
Total			1	16	6	2	1	4	2	1	1	6	40

Fig. 1. Correlation between microdilution broth method MICs and agar-dilution method MICs of cefozopran in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*

		MICs(μ g/ml) agar-dilution method											Total
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
MICs(μ g/ml) microdilution broth method	0.2												
	0.39		4										4
	0.78		1	6									7
	1.56			4	2								6
	3.13				2	1							3
	6.25					4							4
	12.5												
	25						1	1					2
	50							1	1				2
	100								1				1
	>100											1	1
Total			5	10	4	5	1	2	2			1	30

Fig. 2. Correlation between microdilution broth method MICs and agar-dilution method MICs of ceftazidime in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*

mlであり、ceftazidimeはCPRには2管差(4倍)、CAZ, CFCL, DMPPCには2管差(4倍)以上勝る値を示していたが、MIC₉₀では>100 μ g/mlであり、MRSAに対するceftazidimeの抗菌活性は、対照薬剤とほぼ同様に弱い結果だった。

2) CNS

供試30株はすべてがDMPPC耐性株である。DMPPC耐性CNSに対するceftazidimeのMIC₉₀は12.5 μ g/mlであり、ceftazidimeはCPRには1管差(2倍)、CAZ, CFCL, DMPPCには3管差(8倍)以上勝る抗菌活性を示していた。

3) *S. pneumoniae*

供試25株はすべてがPCG低感受性もしくは耐性株である。PCG低感受性もしくは耐性*S. pneumoniae*に対するceftazidimeのMIC₉₀は0.2 μ g/mlであり、ceftazidimeはCPRと同等、PCGには2管差(4倍)、CAZには4管差(16倍)、CFCLには5管差(32倍)勝る抗菌活性を示していた。

4) *E. faecalis*

供試25株は無作為に集積したものである。*E. faecalis*に対するceftazidimeのMIC₅₀は12.5 μ g/mlであり、ceftazidimeはABPCには4管差(16倍)劣るものの、CPRと同等、CAZ, CFCLには3管差(8倍)以上勝る値を示していたが、MIC₉₀では50 μ g/mlであり、*E. faecalis*に対するceftazidimeの抗菌活性は、対照としたセフェム系薬剤とほぼ同様に弱い結果

だった。

5) *H. influenzae*

供試30株はすべてが β -ラクタマーゼ産生株である。 β -ラクタマーゼ産生*H. influenzae*に対するceftazidimeのMIC₉₀は0.2 μ g/mlであり、ceftazidimeはCAZ, CPRには1管差(2倍)劣るものの、ABPCには9管差(512倍)、CFCLには1管差(2倍)勝る抗菌活性を示していた。

6) *M. (B)catarrhalis*

供試30株はすべてが β -ラクタマーゼ産生株である。 β -ラクタマーゼ産生*M. (B)catarrhalis*に対するceftazidimeのMIC₉₀は1.56 μ g/mlであり、ceftazidimeはCAZには3管差(8倍)劣るものの、ABPCには4管差(16倍)、CPR, CFCLには1管差(2倍)勝る抗菌活性を示していた。

7) *P. aeruginosa*

供試50株はすべてがPIPC耐性株を集積したが、供試株の過半数がCAZ, IPM, NFLXにもMIC値12.5 μ g/mlを示す多剤耐性株だった。*P. aeruginosa*の多剤耐性株に対するceftazidimeのMIC₅₀は25 μ g/mlであり、ceftazidimeはCFCLには2管差(4倍)、IPMには1管差(2倍)劣るものの、CAZとは同等、CPR, NFLXには2管差(4倍)以上、PIPCには2管差(4倍)勝る値を示していたが、MIC₉₀では>100 μ g/mlであり、*P. aeruginosa*の多剤耐性株に対するceftazidimeの抗菌活性は、対照薬剤と同様に弱い結果

だった。

2. Cefozopran の寒天平板希釈法と微量液体希釈法による MIC 値の相関

Figs. 1, 2 は cefozopran 臨床第二相試験において, cefozopran 投与前に検出された *S. aureus* と *P. aeruginosa* に対する, cefozopran の寒天平板希釈法と微量液体希釈法により測定した MIC 値の相関である。*S. aureus*, *P. aeruginosa* のいずれにおいても, MIC 値 $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ の感性域においては両者の値はほぼ相関したが, MIC 値 $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ の耐性域においては微量液体希釈法による MIC 値が 1 管程度高い方に分布する結果だった。

III. 考 察

われわれが今回の検討で対象とした多剤耐性株は, 主に 1990 年に分離した株であるが, Iwahi らは, 1980 年代の後半に収集したと考えられる臨床分離株の cefozopran などの MIC 分布を報告しているので²⁾, われわれが今回の検討で得た成績と Iwahi らの成績を比較してみたい。

Iwahi らの報告している cefozopran の MIC₉₀ を前者, CAZ の MIC₉₀ を後者とする, MRSA $25 \mu\text{g/ml} \cdot >100 \mu\text{g/ml}$, *S. epidermidis* $1.56 \mu\text{g/ml} \cdot 25 \mu\text{g/ml}$, *S. pneumoniae* $0.1 \mu\text{g/ml} \cdot 3.13 \mu\text{g/ml}$, *E. faecalis* $25 \mu\text{g/ml} \cdot >100 \mu\text{g/ml}$, *H. influenzae* $0.2 \mu\text{g/ml} \cdot 0.1 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* $6.25 \mu\text{g/ml} \cdot 6.25 \mu\text{g/ml}$ である。(Iwahi らは *M. (B)catarrhalis* の成績は報告していない。)これらの成績は, 収集した臨床分離株を無作為に MIC 測定に供試したものであると考えるのであれば, われわれの成績とほぼ同等と考えられる。すなわち, 臨床分離株に対する cefozopran の抗菌活性は, グラム陽性菌に対しては明らかに CAZ に勝り, グラム陰性菌に対しては *H. influenzae* と *M. (B)catarrhalis* に対しては CAZ にはやや劣るものの, *P. aeruginosa* に対しては CAZ と同等であることが示唆された。上記の抗菌活性からは, 「cefazopran はブドウ球菌を含むグラム陽性菌に対する抗菌力が増強されていて, 抗緑膿菌作用を示すセフェム」と定義することができる。これにより, グラム陽性菌には抗菌力が増強されているものの, 抗緑膿菌作用が CAZ には劣る CPR, そして抗緑膿菌作用は CAZ には勝るものの, グラム陽性菌に対する抗菌力が CAZ には劣る CFCL に比較して, バランスのとれた抗菌スペクトルを示すことが cefazopran の「新規のセフェム」としての特徴と考えられた。

ところで, 近年のわが国においては, 多菌種におよぶ多剤耐性菌が増加傾向を示しているが¹⁰⁻¹⁴⁾, これら

の多剤耐性株の多くは薬剤作用点の変異, 外膜蛋白質および DNA ジャイレースの変異¹⁰⁻¹⁴⁾, さらに特異な β -ラクタマーゼの産生^{15,16)}などによるものであるが, これらの多剤耐性菌は, われわれが今回の検討で対象とした MRSA, PISP, *P. aeruginosa* の多剤耐性株, および *M. (B)catarrhalis* がそれに該当する。このうち MRSA においては, MRSA は β -ラクタム系薬剤には本質的にトレラントであることを考えるならば, MRSA にはセフェム系薬剤としての cefazopran が十分な抗菌力を発揮し得ないのは当然である¹⁷⁾。しかし, PISP になると β -ラクタム系薬剤の示す抗菌力は多様である。PISP の耐性機序は penicillin-binding proteins (PBPs) 1a, 1b, 2b の欠損や新しい画分の出現¹⁸⁾とされていたが, わが国で分離された PISP のそれは 1b が増量していた¹⁹⁾。そして, PISP に対するセフェム系薬剤の MIC 値には薬剤間に差があるが, PISP に対する重野らの報告による CAZ, およびわれわれの検討における PISP に対する CAZ と CFCL の MIC 値は高く, cefazopran と CPR の MIC 値は低い方に分布していた。

一方, *P. aeruginosa* の多剤耐性株, なかでも *P. aeruginosa* のニューキノロン高度耐性株においては外膜蛋白質の著しい変化が認められるが¹⁴⁾, こうした株の多くは薬剤の透過性が低下していることにより, CAZ や CFCL の MIC 値も上昇することが認められた⁴⁾。そして, われわれの今回の検討においても, 上記のような *P. aeruginosa* の「透過性低下株」には, CAZ と共に cefazopran の MIC 値が上昇することが示唆された。

なお, *M. (B)catarrhalis* に対する cefazopran の MIC 分布は, CPR, CFCL にはやや勝るものの, CAZ には劣る結果だった。*M. (B)catarrhalis* が産生する β -ラクタマーゼは BRO-1, BRO-2 に分類される特異的な酵素であることから^{16,20)}, 今後においては *M. (B)catarrhalis* が産生する β -ラクタマーゼに対する cefazopran の安定性に関する検討を望みたい。

なお, 今回は cefazopran の寒天平板希釈法と微量液体希釈法による MIC 値の相関も検討したが, 両者の MIC 値は感性域においてはほぼ相関するものの, 耐性域における相関は低く, 微量液体希釈法による MIC 値の方が高い値を示す傾向だった。こうした傾向は, 標準株を対象にした Nakao らの報告にも認められているが²¹⁾, これらの要因は, 今のところ不明である。しかし, この検討に供試した *S. aureus* と *P. aeruginosa* の cefazopran 耐性株は, 前者は MRSA, 後者は透過性低下を示唆する株であることから, われわれ

が既に報告した両者による MIC 値の違い, すなわち平板希釈法で得られる MIC は, より静菌的な値であるのに対して, 微量液体希釈法によって得られる MIC は, MBC に接近した値であることが, ここにも反映していることも考えられた²²⁾。

文 献

- 1) SCE-2787 参考資料: VI. 薬効薬理試験。SCE-2787 の抗菌作用について。p. 44~105, 武田薬品工業株式会社, 1989
- 2) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A, Imada A; *In vitro* and *in vivo* activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob Agent Chemother* 36:1358~1366, 1992
- 3) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 鈴木由美子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子: 臨床分離株に対する Cefepime の抗菌活性。Chemotherapy 39 (S-2): 68~74, 1991
- 4) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 鈴木由美子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子: 臨床分離株に対する Cefclindin の抗菌活性。Chemotherapy 40 (S-4): 88~94, 1992
- 5) 日本化学療法学会編集委員会: 化学療法用語集。微生物名。1. 細菌名。Chemotherapy 39: 109~130, 1991
- 6) 出口浩一: 日常診療で検出される主な細菌名(学名)とその解説。p. 6~7, 株式会社ユニオンエース, 東京, 1992
- 7) 出口浩一: 小児気道系感染症由来 PCG-insensitive *S. pneumoniae* (PISP) の経年的推移。第 66 回日本感染症学会総会, 紺野昌俊会長, April, 16, 17, 1992, 東京
- 8) 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: 76~79, 1981
- 9) 日本化学療法学会: 微量液体希釈法による MIC 測定法 (微量液体希釈法)。Chemotherapy 38: 103~105, 1990
- 10) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討。I. グラム陽性球菌。Chemotherapy 38: 1013~1019, 1990
- 11) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討。II. グラム陰性桿菌その 1。Chemotherapy 38: 1020~1026, 1990
- 12) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討。III. グラム陰性桿菌その 2。Chemotherapy 38: 1027~1032, 1990
- 13) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 福島よし子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 佐藤久美子: 臨床分離株のニューキノロン耐性菌, 多剤耐性菌の経年的推移に関する検討。IV. グラム陰性桿菌その 3。Chemotherapy 38: 1033~1038, 1990
- 14) 出口浩一: 臨床分離緑膿菌のニューキノロン耐性株における耐性パターンと, 外膜蛋白質の変異。第 25 回緑膿菌研究会講演記録, p. 24~28, 1991
- 15) Neu HC, Chin NX, Jules K, Labthavikul P: The activity of BMY-28142 a new broad spectrum β -lactamase stable cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 17: 441~452, 1986
- 16) Wallace R J Jr, Steingrube VA, Nash DR, Hollis DG, Fflangan C, Brown BA, Labidi A, Weaver RE: BRO β -Lactamase of *Branhamella catarrhalis* and *Moraxella* subgenus *Moraxella*, including evidence for chromosomal β -lactamase transfer by conjugation in *B. catarrhalis*, *M. nonliquefaciens* and *M. lacunata*. *Antimicrob Agent Chemother* 33: 1845~1854, 1989
- 17) 平松啓一: MRSA。医学細菌学第 5 巻。三輪谷俊夫監修 pp. 131~144, 菜根出版, 1990
- 18) Zigelboim S, Tomasz A.: Multiple antibiotic resistance in south africa strains of *Streptococcus pneumoniae*. Mechanism of resistance to β -lactam antibiotics. *Revs infect Dis* 3: 267~276, 1981
- 19) 重野秀明, 山崎 透, 永井寛之, 後藤陽一郎, 田代隆良, 那須 勝, 野路弓子, 小此木研二: β -ラクタム薬剤性肺炎球菌性肺炎で死亡した 1 症例と分離菌の耐性機序。感染症学雑誌 66, 4: 508~515, 1992
- 20) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 鈴木由美子, 深山成美, 石原理加, 小田清次: 新鮮分離 *Branhamella catarrhalis* に対する Cefetamet の抗菌活性。Jap J Antibiot 45: 359~363, 1992
- 21) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 29: 509~518, 1992
- 22) 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 中根 豊, 深山成美, 西村由紀子, 小田清次: 新鮮分離黄色ブドウ球菌に対する 15 抗菌薬剤の MIC 分布。微量液体希釈法を用いた成績。Chemotherapy 37: 717~722, 1989

Antibacterial activity of cefozopran against clinically isolated bacteria

Koichi Deguchi, Nozomi Yokota, Masami Koguchi, Yumiko Suzuki, Kanae Suzuki,
Shigemi Fukayama and Rika Ishihara

Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center
14-4 Senjunaka-machi, Adachi-ku, Tokyo 120, Japan

In order to investigate the antibacterial activity of cefozopran (CZOP), minimum inhibitory concentrations (MICs) of CZOP against multiple drug-resistant bacteria isolated in 1990 were determined in comparison with other β -lactam antibiotics. The MICs of CZOP obtained by the agar plate dilution method were also compared with those obtained by the broth microdilution methods. The followings are the results.

1. CZOP showed potent activities against gram-positive and gram-negative bacteria and is considered as a new type antibiotic with a well-balanced antibacterial spectrum covering *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*.

2. CZOP was more active than the existing cephem antibiotics against benzylpenicillin-insensitive *Streptococcus pneumoniae* and was as active as ceftazidime (CAZ) against *P. aeruginosa*, but was less active against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA).

3. CZOP as well as CAZ were less active against *P. aeruginosa* strains with a highly resistant to new quinolones.

4. MICs determined by broth microdilution method coincided with those determined by agar plate dilution method when tested with susceptible strains, but the broth MICs were higher than the agar MICs when tested with resistant strains.