

Cefozopran の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力

西野 武志・野路 弓子・土 森 登・大槻 雅子

京都薬科大学微生物学教室*

新しく合成された注射用セフェム剤 cefozopran (CZOP) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力を ceftazidime (CAZ), cefpirome (CPR), cefepime (CFPM), cefclidin (CFCL) および flomoxef (FMOX) を比較薬として検討し、以下の成績を得た。

CZOP はグラム陽性菌の *Staphylococcus aureus* から *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌にまで幅広い抗菌スペクトルを有していた。グラム陽性菌に対する CZOP の抗菌力は、CAZ, CFCL, CFPM よりも優れ、CPR とほぼ同等であったが、MRSA に対しては比較薬と同様無効であった。*Enterococcus faecalis* に対する CZOP の MIC₉₀ は 6.25 µg/ml であり、比較薬よりも最も優れた抗菌力を示した。一方、グラム陰性菌に対しては CPR や CFPM と同様の優れた抗菌力を示し、*P. aeruginosa* に対する CZOP の MIC₉₀ は 3.13 µg/ml であり、CAZ, CPR, CFPM よりも 2 倍優れていた。

S. aureus, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* および *P. aeruginosa* の増殖曲線におよぼす CZOP の影響を検討したところ、いずれの菌種に対しても薬剤濃度に対応した殺菌作用を示した。*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* に CZOP を作用させた時の形態変化を位相差顕微鏡により観察したところ、いずれの菌種においてもフィラメント像やスフエロプラストそして溶菌像を認めた。

マウス実験的腹腔内感染症に対する CZOP の治療効果は、*S. aureus* では FMOX や CPR とほぼ同様で CAZ, CFPM, CFCL よりも優れていた。*Streptococcus pneumoniae* に対しては FMOX や CFPM と同様で、CAZ よりも優れていた。一方、*E. coli* の場合、CZOP の効果は CAZ, FMOX, CFCL と同等であり、*Klebsiella pneumoniae* や *S. marcescens* に対しては、これら 3 薬剤よりも優れていた。また *P. aeruginosa* に対する CZOP の治療効果は CAZ や CPR よりも優れていた。

Key words: cefozopran, *in vitro* 抗菌力, *in vivo* 抗菌力

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社で合成された新しい注射用セフェム系抗生物質である¹⁾。化学名は 7β-[2-(5-amino-1, 2, 4-thiadiazol-3-yl)-2(Z)-methoxyiminoacetamido]-3-(imidazo-[1,2-b]pyridazinium-1-yl)methyl-3-cephem-4-carboxylate, inner salt hydrochloride でいわゆる oxime 型セフェム系抗生物質剤であり、その化学構造を Fig. 1 に示した。

本剤はグラム陽性菌、陰性菌に対して幅広い抗菌スペク

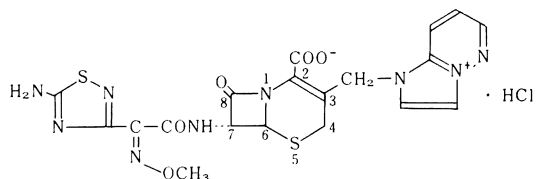


Fig. 1. Chemical structure of cefozopran.

トルを有し、特に第 3 世代セフェム系抗生物質が抗菌力を示さない *Staphylococcus aureus* や耐性の多い *Enterobacter* spp. *Citrobacter* sp. *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対しても優れた抗菌力を示す²⁾。本剤は各種 β-lactamase に対して極めて安定であり、親和性も低く、PBPs に対して良好な親和性を示すことが報告されている^{2,3)}。

今回、我々は cefozopran の *in vitro* と *in vivo* 抗菌力について既知抗生物質 ceftazidime, cefpirome, cefepime, cefclidin および flomoxef を比較薬として検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

Cefozopran (CZOP; 武田薬品工業株式会社), ceftazidime (CAZ; 田辺製薬株式会社), cefpirome

(CPR; 日本ルセル株式会社), cefepime (CFPM; プリストル・マイヤーズ研究所株式会社), cefclidin (CFCL; エーザイ株式会社), flomoxef (FMOX; 塩野義製薬株式会社) のいずれも力価の明らかなものを用いた。

2. 使用菌株

教室保存のグラム陽性菌 20 株, グラム陰性菌 34 株, 嫌気性菌 11 株および 1988 年から 1989 年に臨床材料から分離された *Staphylococcus aureus* (MSSA) 34 株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 42 株, *Staphylococcus epidermidis* 40 株, *Streptococcus pyogenes* 34 株, *Streptococcus pneumoniae* 28 株, *Enterococcus faecalis* 40 株, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 10 株, *Escherichia coli* 44 株, *Citrobacter freundii* 34 株, *Klebsiella pneumoniae* 44 株, *Enterobacter aerogenes* 40 株, *Enterobacter cloacae* 42 株, *Serratia marcescens* 42 株, *Proteus vulgaris* 42 株, *Proteus mirabilis* 42 株, *Morganella morganii* 43 株, *Providencia rettgeri* 42 株, *Pseudomonas aeruginosa* 43 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 35 株および *Haemophilus influenzae* 38 株を用いた。

3. 感受性測定

前培養に Tryptosoy Broth (TSB, Nissui), 感受性測定用培地に Heart Infusion Agar (HIA, Nissui) を用い, 日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法⁴⁾に従って行った。なお, *Streptococcus* spp., *E. faecalis*, *Corynebacterium diphtheriae* には 10 % 馬脱繊維血液を添加した HIA を, *H. influenzae* には 5 % の割合に Fildes enrichment (Difco) を添加した HIA, さらに *M. (B.) catarrhalis* には 10 % 馬血液加チヨコレート寒天培地を用いて 37°C, 20 時間培養後の MIC ($\mu\text{g/ml}$) を求めた。また嫌気性菌は前培養に GAM broth (Nissui), 測定用に GAM 寒天培地 (Nissui) を用いて日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法⁵⁾に準じて行った。さらに *Neisseria* spp. は 10 % 馬血液加チヨコレート寒天培地を用い 48 時間ローソク培養後の MIC を求めた。

4. 増殖曲線におよぼす影響

前培養した *S. aureus* 209-PJC, *E. coli* K-12, *S. marcescens* IFO 3736 および *P. aeruginosa* PAO-1 の各菌液を Heart Infusion Broth (HIB, Nissui) で希釈し, 振盪培養を行った。約 2~3 時間後の対数期途上に種々の濃度の CZOP を作用させ, 薬剤作用 1, 2, 4 時間後に生菌数の測定を行った。

5. 位相差顕微鏡による形態観察

スライドガラス上で CZOP を含有させた薄層の寒

天を作製し, これに対数期途上の *E. coli* K-12, *P. aeruginosa* PAO-1 および *A. calcoaceticus* NCTC 7844 の各菌液をカバーガラスに白金耳で塗抹後, スライドガラスに載せ, パラフィンで封じ, これを倒立位相差顕微鏡 (Nikon) で観察した。

6. マウス実験的感染症に対する治療効果

SLC-ddY 系雄マウス (4 週齢, 体重 20 ± 1 g) 1 群 10 匹を用い, *S. aureus* Smith, *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1, *S. marcescens* T-55, *P. aeruginosa* E-2 および *A. calcoaceticus* Ac-54 は 6% gastric mucin (半井化学) と等量混合した菌液の 0.5 ml を, また *S. pyogenes* C-203, *S. pneumoniae* Type III は gastric mucin 無添加菌液をそれぞれ 0.5 ml 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⁷⁾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群およびグラム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。CZOP はグラム陽性の *S. aureus* から *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌にまで幅広い抗菌スペクトルを有していた。その抗菌力を比較すると, グラム陽性菌に対しては, CZOP は FMOX や CPR とほぼ同等で, CAZ, CFCL, CFPM より明らかに強い抗菌力を示し, viridans group *Streptococcus*, *E. faecalis*, *B. anthracis* 以外の菌に対する MIC は 0.01~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。接種菌量を下げると (10⁶CFU/ml), CZOP は他剤と異なり *E. faecalis* および viridans group *Streptococcus* に対しても, それぞれ 3.13 および 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の抗菌力を示した。一方, グラム陰性菌に対しては, CZOP は *P. aeruginosa* を含む全菌種 (23) に対して MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下の極めて強い抗菌力を示し, CAZ, FMOX, CFCL より優れ, CPR に類似した抗菌力であった。

嫌気性菌に対する抗菌力を Table 5, 6 に示したが, CZOP は比較薬と同様 *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *P. magnus*, *Clostridium tetani*, *C. perfringens* に強い抗菌力 (MIC 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$) を示したが, *Bacteroides fragilis* に対しては 50~100 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし 10⁶CFU/ml では 6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の抗菌力を示した。他の *Bacteroides* spp. に対しては抗菌力を示さなかった。

2. 臨床分離株に対する感受性分布

各種臨床分離株に対する CZOP の感受性分布,

Table 1. Antibacterial spectrum of cefozopran and reference antibiotics against Gram-positive bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) at 10^8 CFU/ml					
	CZOP	CAZ	FMOX	CPR	CFCL	CFPM
<i>S. aureus</i> 209PJC	0.39	6.25	0.39	0.39	6.25	1.56
<i>S. aureus</i> Smith	0.78	6.25	0.39	0.78	6.25	3.13
<i>S. aureus</i> Terajima	0.78	12.5	0.39	0.78	6.25	3.13
<i>S. aureus</i> Neumann	0.78	6.25	0.39	0.78	6.25	3.13
<i>S. aureus</i> E-46	0.78	6.25	0.39	0.78	6.25	3.13
<i>S. aureus</i> No.80	0.78	6.25	0.39	0.78	6.25	1.56
<i>S. epidermidis</i>	1.56	25	0.78	1.56	12.5	3.13
<i>S. pyogenes</i> S-23 *	0.025	0.2	0.2	0.013	0.1	0.025
<i>S. pyogenes</i> Cook *	0.025	0.2	0.2	0.013	0.1	0.05
<i>S. pyogenes</i> C-203 *	0.013	0.1	0.39	≤ 0.006	0.1	0.013
viridans group <i>Streptococcus</i> *	>100	>100	25	>100	>100	>100
<i>S. pneumoniae</i> Type I*	0.013	0.1	0.1	0.013	0.2	0.013
<i>S. pneumoniae</i> Type II*	0.025	0.2	0.1	0.013	0.1	0.025
<i>S. pneumoniae</i> Type III*	0.025	0.2	0.1	0.013	0.2	0.025
<i>E. faecalis</i> *	>100	>100	25	>100	>100	>100
<i>C. diphtheriae</i> *	0.78	25	0.78	0.78	1.56	0.78
<i>C. diphtheriae</i> Tronto *	0.013	0.78	0.05	0.05	0.1	0.025
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.05	0.78	0.05	0.05	0.1	0.025
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.39	6.25	0.78	0.39	6.25	0.2
<i>B. anthracis</i>	25	100	0.78	12.5	>100	>100

Method: Agar dilution (Streek)

Medium: Heart infusion agar (Nissui)

* chocolate agar supplemented with 10% horse blood

Table 2. Antibacterial spectrum of cefozopran and reference antibiotics against Gram-positive bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) at 10^6 CFU/ml					
	CZOP	CAZ	FMOX	CPR	CFCL	CFPM
<i>S. aureus</i> 209PJC	0.39	6.25	0.2	0.39	6.25	1.56
<i>S. aureus</i> Smith	0.78	6.25	0.39	0.39	6.25	1.56
<i>S. aureus</i> Terajima	0.78	12.5	0.39	0.78	6.25	1.56
<i>S. aureus</i> Neumann	0.78	6.25	0.39	0.78	6.25	3.13
<i>S. aureus</i> E-46	0.78	6.25	0.39	0.39	6.25	1.56
<i>S. aureus</i> No.80	0.78	6.25	0.39	0.39	6.25	0.78
<i>S. epidermidis</i>	0.78	12.5	0.78	0.78	6.25	3.13
<i>S. pyogenes</i> S-23 *	0.013	0.2	0.2	≤ 0.006	0.1	0.025
<i>S. pyogenes</i> Cook *	0.025	0.2	0.2	0.013	0.1	0.05
<i>S. pyogenes</i> C-203 *	0.013	0.1	0.2	≤ 0.006	0.05	0.013
viridans group <i>Streptococcus</i> *	1.56	>100	25	25	100	>100
<i>S. pneumoniae</i> Type I*	0.013	0.1	0.1	0.013	0.1	0.013
<i>S. pneumoniae</i> Type II*	0.013	0.1	0.05	0.013	0.1	0.013
<i>S. pneumoniae</i> Type III*	0.025	0.2	0.1	0.013	0.2	0.025
<i>E. faecalis</i> *	3.13	>100	12.5	25	50	>100
<i>C. diphtheriae</i> *	0.39	25	0.39	0.78	1.56	0.78
<i>C. diphtheriae</i> Tronto *	0.013	0.2	0.025	≤ 0.006	0.05	0.013
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.05	0.78	0.05	0.05	0.1	0.025
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.2	1.56	0.2	0.1	3.13	0.2
<i>B. anthracis</i>	12.5	100	0.39	12.5	>100	100

Method: Agar dilution (Streek)

Medium: Heart infusion agar (Nissui)

* Supplemented with 10% horse blood

MIC₅₀, MIC₈₀およびMIC₉₀をTable 7に示した。1) *S. aureus* (MSSA)

CZOPのMIC₅₀およびMIC₉₀はそれぞれ0.78および1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、その抗菌力はCAZ, CFCL, CFPMより強く、FMOXやCPRよりやや弱かった。

2) MRSA

CZOPのMIC₅₀は25 $\mu\text{g/ml}$ であり、FMOXとほぼ同等の抗菌力を示したが、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻害された菌は26%にすぎなかった。

3) *S. epidermidis*

CZOPのMIC₉₀は1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり、比較薬より

Table 3. Antibacterial spectrum of cefozopran and reference antibiotics against Gram-negative bacteria

Organism	MIC (μg/ml) at 10 ⁸ CFU/ml					
	CZOP	CAZ	FMOX	CPR	CFCL	CFPM
<i>N. gonorrhoeae</i> *	≤0.006	0.013	0.05	≤0.006	0.1	≤0.006
<i>N. meningitidis</i> *	0.05	0.025	0.05	0.013	0.39	0.013
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0.05	0.78	0.1	0.05	0.1	0.05
<i>E. coli</i> NIH	0.05	0.2	0.1	0.025	0.1	0.013
<i>E. coli</i> K-12	0.05	0.1	0.05	0.025	0.1	0.025
<i>E. coli</i> KC-14	0.05	0.39	0.1	0.05	0.1	0.1
<i>C. freundii</i> NIH 10018-68	0.78	100	50	0.78	0.39	0.025
<i>S. typhi</i> T-287	0.05	0.05	0.025	0.013	0.1	0.025
<i>S. typhi</i> O-901	0.05	0.05	0.025	0.013	0.1	0.025
<i>S. paratyphi</i> A	0.05	0.05	0.05	0.013	0.1	0.025
<i>S. paratyphi</i> B	0.05	0.1	0.05	0.025	0.1	0.025
<i>S. enteritidis</i>	0.05	0.2	0.05	0.1	0.2	0.025
<i>S. dysenteriae</i> EW-7	0.2	0.2	0.05	0.025	0.1	0.05
<i>S. flexneri</i> 2a EW-10	0.05	0.2	0.1	0.025	0.1	0.025
<i>S. flexneri</i> Komagome	0.05	0.2	0.1	0.013	0.1	0.025
<i>S. boydii</i> EW-28	0.05	0.2	0.1	0.013	0.1	0.025
<i>S. sonnei</i> EW-33	0.05	0.1	0.05	0.025	0.1	0.025
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0.05	0.1	0.05	0.025	0.1	0.05
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	0.05	0.1	0.05	0.05	0.1	0.05
<i>E. cloacae</i> NCTC 9394	0.2	0.78	>100	0.2	0.2	0.2
<i>E. aerogenes</i>	0.1	0.78	>100	0.1	0.1	0.1
<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006	0.1	1.56	>100	0.1	0.2	0.1
<i>H. alvei</i> NCTC 9540	0.78	0.78	50	0.2	0.2	0.025
<i>S. marcescens</i> IFO 3736	0.2	0.2	6.25	0.05	0.2	0.1
<i>S. marcescens</i> T-55	0.78	0.1	0.78	0.05	0.39	0.05
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.39	0.05	0.78	0.1	0.2	0.1
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.2	0.05	0.39	0.05	0.2	0.05
<i>M. morganii</i> Kono	0.78	3.13	12.5	0.1	0.39	0.05
<i>P. rettgeri</i> NIH 96	0.025	0.05	0.025	0.013	0.05	0.013
<i>P. inconstans</i> NIH 118	0.1	0.78	0.2	0.05	0.1	0.025
<i>P. aeruginosa</i> No.12	0.78	1.56	>100	1.56	0.39	1.56
<i>P. aeruginosa</i> NC-5	0.2	0.78	>100	0.78	0.1	0.39
<i>P. aeruginosa</i> E-2	1.56	3.13	>100	6.25	0.78	3.13
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	1.56	3.13	50	3.13	3.13	6.25

Method: Agar dilution (Streak)
Medium: Heart infusion agar (Nissui)
* Chocolate agar supplemented with 10% horse blood

も強い抗菌力を示した。また FMOX 耐性菌にも強い抗菌力を示した。

4) *S. pyogenes*
CZOP の MIC₅₀ および MIC₉₀ はいずれも 0.013 μg/ml であり、CPR より 2 倍弱く、CFPM と同等で、CFCL, FMOX, CAZ より強い抗菌力を示した。

5) *S. pneumoniae*
CZOP の MIC₉₀ は 0.1 μg/ml であり、CPR, CFPM と同等で、CAZ, FMOX, CFCL より強い抗菌力を示した。

6) *E. faecalis*
CZOP の MIC₅₀ および MIC₉₀ はいずれも 6.25 μg/ml であり、CPR と同等で、他の 4 薬剤より強い抗菌力を示した。しかし研究室保存株中にあったような耐性株は存在しなかった。

7) *M. (B.) catarrhalis*
CZOP の MIC₈₀ は 0.1 μg/ml であり、FMOX 以外の比較薬と同様、非常に強い抗菌力を示した。10 株中 1 株は全薬剤に高度耐性であった。

8) *E. coli*
CZOP は他の比較薬と同様、非常に強い抗菌力を示し、その MIC₉₀ は 0.1 μg/ml で、0.2 μg/ml で全株の生育を阻害した。

9) *C. freundii*
CZOP の MIC₉₀ は 3.13 μg/ml で、CAZ, FMOX より明らかに強い抗菌力を示した。CAZ 感受性菌に対しては、CPR, CFPM とほぼ同等で、CFCL よりやや強い抗菌力を示したが、CAZ 耐性菌に対する抗菌力はこれら 3 薬剤より 2～4 倍弱かった。

10) *K. pneumoniae*
CZOP の MIC₅₀ および MIC₉₀ はいずれも 0.1 μg/

Table 4. Antibacterial spectrum of cefozopran and reference antibiotics against Gram-negative bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$) at 10^6 CFU/ml					
	CZOP	CAZ	FMOX	CPR	CFCL	CFPM
<i>N. gonorrhoeae</i> *	≤ 0.006	0.013	0.05	≤ 0.006	0.05	≤ 0.006
<i>N. meningitidis</i> *	0.025	0.025	0.05	≤ 0.006	0.39	≤ 0.006
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0.05	0.39	0.05	0.05	0.1	0.05
<i>E. coli</i> NIH	0.05	0.1	0.025	0.025	0.1	0.013
<i>E. coli</i> K-12	0.05	0.1	0.05	0.025	0.1	0.013
<i>E. coli</i> KC-14	0.05	0.2	0.1	0.05	0.1	0.1
<i>C. freundii</i> NIH 10018-68	0.1	0.39	6.25	0.025	0.2	0.025
<i>S. typhi</i> T-287	0.05	0.05	0.025	0.013	0.1	0.013
<i>S. typhi</i> O-901	0.05	0.05	0.025	0.013	0.1	0.013
<i>S. paratyphi</i> A	0.05	0.05	0.025	0.013	0.1	0.013
<i>S. paratyphi</i> B	0.05	0.1	0.025	0.013	0.1	0.025
<i>S. enteritidis</i>	0.05	0.1	0.025	0.025	0.1	0.025
<i>S. dysenteriae</i> EW-7	0.05	0.2	0.05	0.025	0.1	0.05
<i>S. flexneri</i> 2a EW-10	0.05	0.2	0.05	0.013	0.1	0.025
<i>S. flexneri</i> Komagome	0.05	0.2	0.1	0.013	0.1	0.025
<i>S. boydii</i> EW-28	0.025	0.1	0.05	0.013	0.05	0.013
<i>S. sonnei</i> EW-33	0.025	0.05	0.025	0.025	0.05	0.025
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0.05	0.1	0.05	0.025	0.1	0.025
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	0.05	0.1	0.05	0.05	0.1	0.05
<i>E. cloacae</i> NCTC 9394	0.2	0.78	50	0.1	0.2	0.1
<i>E. aerogenes</i>	0.05	0.2	12.5	0.05	0.1	0.05
<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006	0.1	0.78	50	0.1	0.2	0.1
<i>H. alvei</i> NCTC 9540	0.1	0.78	0.39	0.2	0.1	0.025
<i>S. marcescens</i> IFO 3736	0.1	0.2	0.78	0.05	0.2	0.1
<i>S. marcescens</i> T-55	0.1	0.1	0.39	0.05	0.2	0.05
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.1	0.05	0.39	0.1	0.2	0.05
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.2	0.05	0.2	0.05	0.2	0.05
<i>M. morganii</i> Kono	0.2	0.2	0.78	0.1	0.2	0.05
<i>P. rettgeri</i> NIH 96	0.025	0.013	0.025	0.013	0.05	0.013
<i>P. inconstans</i> NIH 118	0.1	0.78	0.1	0.05	0.1	0.025
<i>P. aeruginosa</i> No.12	0.39	1.56	>100	1.56	0.2	1.56
<i>P. aeruginosa</i> NC-5	0.2	0.39	>100	0.78	0.1	0.39
<i>P. aeruginosa</i> E-2	1.56	3.13	>100	6.25	0.78	1.56
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	0.78	1.56	25	1.56	1.56	1.56

Method: Agar dilution (Streak)

Medium: Heart infusion agar (Nissui)

* Chocolate agar supplemented with 10% horse blood

ml であり、0.78 $\mu\text{g/ml}$ で全株の生育を阻害した。

11) *E. aerogenes*

CZOP の MIC₉₀ は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、CPR, CFCL, CFPM とほぼ同等であり、CAZ, FMOX より明らかに強い抗菌力を示した。

12) *E. cloacae*

CZOP の MIC₉₀ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、CPR, CFCL, CFPM とほぼ同等であり、CAZ, FMOX より明らかに強い抗菌力を示したが、*E. aerogenes* の場合より耐性度の高い菌の割合が多かった。

13) *S. marcescens*

CZOP の MIC₅₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、FMOX より明らかに強く、他の 4 薬剤とほぼ同等の抗菌力を示した。

14) *P. vulgaris*

CZOP は 70 % の株を 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻害したが、他の比較薬より 2 ~ 8 倍弱かった。

15) *P. mirabilis*

CZOP の MIC₉₀ は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、0.78 $\mu\text{g/ml}$ で 42 株中 41 株の生育を阻止した。その抗菌力は FMOX, CFCL とほぼ同等であったが、他の 3 薬剤より 2 ~ 4 倍弱かった。

16) *M. morganii*

CZOP の MIC₈₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、CAZ, FMOX より優れていたが、CPR, CFCL, CFPM より弱かった。CZOP に中等度耐性を示す株が 30 % 存在した。

17) *P. rettgeri*

CZOP の MIC₅₀ は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ で、CPR や CFPM と同等であり、CFCL, CAZ, FMOX より強い抗菌力を示した。

18) *P. aeruginosa*

CZOP の MIC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、CFCL よりほぼ 2 倍弱い、CAZ, CPR, CFPM より 2 ~ 4 倍強い抗

Table 5. Antibacterial spectrum of cefozopran and reference antibiotics against anaerobic bacteria

Organism	MIC (μg/ml) at 10 ⁸ CFU/ml					
	CZOP	CAZ	FMOX	CPR	CFCL	CFPM
<i>P. asaccharolyticus</i> ATCC 14953	0.78	3.13	0.2	0.2	3.13	0.78
<i>P. magnus</i> ATCC 14952	0.78	1.56	0.1	0.39	3.13	1.56
<i>C. tetani</i>	6.25	12.5	0.1	3.13	12.5	25
<i>C. perfringens</i>	3.13	6.25	0.78	3.13	6.25	6.25
<i>C. sporogenes</i> GAI 0005	>100	>100	50	>100	>100	>100
<i>B. fragilis</i> GM 7000	100	12.5	1.56	50	>100	50
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	50	12.5	0.78	25	>100	25
<i>B. thetaiotaomicron</i> 5600	>100	>100	50	>100	>100	>100
<i>B. distasonis</i> clin-99-3	>100	>100	25	>100	>100	>100
<i>B. vulgatus</i> ES-14	>100	>100	100	>100	>100	>100
<i>B. ovatus</i> Ju-6-1	>100	>100	25	>100	>100	>100

Method : Agar dilution (Streek)
Medium : GAM agar (Nissui)

Table 6. Antibacterial spectrum of cefozopran and reference antibiotics against anaerobic bacteria

Organism	MIC (μg/ml) at 10 ⁶ CFU/ml					
	CZOP	CAZ	FMOX	CPR	CFCL	CFPM
<i>P. asaccharolyticus</i> ATCC 14953	0.39	1.56	0.2	0.1	1.56	0.39
<i>P. magnus</i> ATCC 14952	0.2	0.39	0.1	0.39	0.78	0.78
<i>C. tetani</i>	0.39	3.13	0.05	0.39	3.13	1.56
<i>C. perfringens</i>	3.13	6.25	0.39	3.13	6.25	1.56
<i>C. sporogenes</i> GAI 0005	>100	>100	6.25	>100	>100	>100
<i>B. fragilis</i> GM 7000	6.25	12.5	0.39	12.5	25	12.5
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285	12.5	12.5	0.39	25	50	25
<i>B. thetaiotaomicron</i> 5600	>100	>100	6.25	>100	>100	>100
<i>B. distasonis</i> clin-99-3	100	100	6.25	100	>100	100
<i>B. vulgatus</i> ES-14	>100	>100	6.25	>100	>100	>100
<i>B. ovatus</i> Ju-6-1	>100	>100	6.25	>100	>100	>100

Method : Agar dilution (Streek)
Medium : GAM agar (Nissui)

菌力を示した。FMOX はすべて >100 μg/ml で、抗菌力を示さなかった。

19) *A. calcoaceticus*
CZOP の MIC₅₀ は 1.56 μg/ml で、CFCL と同等であり、他の 4 薬剤より強い抗菌力を示した。

20) *H. influenzae*
CZOP の MIC₉₀ は 0.78 μg/ml で、CPR よりやや弱い、CAZ、CFCL、CFPM と同等であり、FMOX より強い抗菌力を示した。

3. 増殖曲線におよぼす影響
CZOP の *S. aureus* 209-PJC、*E. coli* K-12、*S. marcescens* IFO 3736 および *P. aeruginosa* PAO-1 に対する殺菌作用の結果を Fig. 2 に示した。

S. aureus 209-PJC に対しては、CZOP の MIC (0.39 μg/ml) 以上の濃度で殺菌的に作用した。*E. coli* K-12 の場合、MIC (0.05 μg/ml) 以上の濃度で顕著な殺菌作用が見られ、1/2 MIC でも作用 1 時間まで殺菌作用が見られたが、その後再増殖を認めた。*S. marcescens*

IFO 3736 の場合、1/2 および 1/4 MIC 濃度でほぼ静菌的な作用が見られ、MIC (0.1 μg/ml) 以上の濃度で殺菌的に作用した。*P. aeruginosa* PAO-1 の場合、1/2 MIC 以上の濃度で殺菌作用が見られ、1/4 MIC の濃度でほぼ静菌的な作用を示した。

4. 位相差顕微鏡による形態観察
E. coli K-12、*P. aeruginosa* PAO-1 および *A. calcoaceticus* NCTC 7844 に CZOP を作用させた時の位相差顕微鏡像を Fig. 3～5 に示した。CZOP はいずれの菌種に対しても 1/4 MIC の濃度で菌体の伸長化が見られ、MIC、4 MIC 濃度でも顕著な伸長化を認め、作用濃度の増加に伴い spheroplast 様構造および溶菌像が観察された。

5. マウス実験的感染症に対する治療効果
CZOP の *S. aureus* Smith、*S. pneumoniae* Type III、*S. pyogenes* C-203、*E. coli* KC-14、*K. pneumoniae* KC-1、*S. marcescens* T-55、*P. aeruginosa* E-2 および *A. calcoaceticus* Ac-54 感染症に対する治療効果を

Table 7-1. Comparative activities of cefozopran and reference antibiotics against clinical isolates-MIC

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC(μ g/ml)			
		Range	50%	80%	90%
<i>S. aureus</i> (MSSA) (37)	CZOP	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56	1.56
	CAZ	6.25 ~ 25	12.5	25	25
	FMOX	0.2 ~ 3.13	0.39	3.13	3.13
	CPR	0.39 ~ 1.56	0.39	0.78	1.56
	CFCL	6.25 ~ 25	6.25	12.5	12.5
	CFPM	1.56 ~ 12.5	1.56	6.25	12.5
	DMPPC	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25	6.25
<i>S. aureus</i> (MRSA) (42)	CZOP	1.56 ~ 100	25	50	50
	CAZ	25 ~ >100	>100	>100	>100
	FMOX	1.56 ~ 100	25	100	100
	CPR	0.78 ~ 100	50	100	100
	CFCL	12.5 ~ >100	100	>100	>100
	CFPM	12.5 ~ >100	>100	>100	>100
	DMPPC	12.5 ~ >100	>100	>100	>100
<i>S. epidermidis</i> (40)	CZOP	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56	1.56
	CAZ	3.13 ~ 50	12.5	50	50
	FMOX	0.39 ~ 25	3.13	6.25	6.25
	CPR	0.2 ~ 6.25	0.78	3.13	3.13
	CFCL	3.13 ~ 12.5	6.25	6.25	12.5
	CFPM	0.39 ~ 12.5	3.13	3.13	6.25
<i>S. pyogenes</i> (34)	CZOP	≤ 0.006 ~ 0.025	0.013	0.013	0.013
	CAZ	0.05 ~ 0.39	0.1	0.1	0.1
	FMOX	0.1 ~ 0.39	0.2	0.2	0.2
	CPR	≤ 0.006 ~ 0.013	≤ 0.006	≤ 0.006	0.013
	CFCL	0.025 ~ 0.1	0.05	0.05	0.05
	CFPM	≤ 0.006 ~ 0.025	0.013	0.013	0.013
<i>S. pneumoniae</i> (28)	CZOP	≤ 0.006 ~ 0.78	0.025	0.05	0.1
	CAZ	0.05 ~ 3.13	0.2	0.39	1.56
	FMOX	0.013 ~ 6.25	0.1	0.39	0.78
	CPR	≤ 0.006 ~ 0.39	0.025	0.05	0.1
	CFCL	0.05 ~ 6.25	0.39	0.39	0.78
	CFPM	≤ 0.006 ~ 0.78	0.025	0.05	0.2
<i>E. faecalis</i> (40)	CZOP	3.13 ~ 25	6.25	6.25	6.25
	CAZ	12.5 ~ >100	100	>100	>100
	FMOX	6.25 ~ >100	100	100	100
	CPR	0.78 ~ 12.5	3.13	6.25	6.25
	CFCL	50 ~ >100	100	100	100
	CFPM	6.25 ~ 100	25	25	50
<i>M.(B.) catarrhalis</i> (10)	CZOP	0.013 ~ >100	0.1	0.1	0.39
	CAZ	0.025 ~ >100	0.05	0.05	0.1
	FMOX	0.1 ~ 50	0.78	0.78	1.56
	CPR	0.013 ~ >100	0.05	0.1	0.1
	CFCL	0.05 ~ >100	0.1	0.2	0.39
	CFPM	0.013 ~ >100	0.1	0.1	0.1
<i>E. coli</i> (44)	CZOP	0.025 ~ 0.2	0.05	0.1	0.1
	CAZ	0.1 ~ 0.78	0.2	0.2	0.39
	FMOX	0.025 ~ 0.2	0.05	0.05	0.1
	CPR	0.013 ~ 0.39	0.025	0.1	0.1
	CFCL	0.05 ~ 0.78	0.1	0.1	0.2
	CFPM	0.013 ~ 0.2	0.025	0.05	0.1
<i>C. freundii</i> (34)	CZOP	0.05 ~ 3.13	0.1	1.56	3.13
	CAZ	0.2 ~ >100	0.39	>100	>100
	FMOX	0.1 ~ >100	12.5	100	>100
	CPR	0.025 ~ 3.13	0.1	1.56	1.56
	CFCL	0.1 ~ 1.56	0.2	0.78	1.56
	CFPM	0.025 ~ 1.56	0.1	0.78	0.78
<i>K. pneumoniae</i> (44)	CZOP	0.05 ~ 0.78	0.1	0.1	0.1
	CAZ	0.1 ~ 0.78	0.2	0.39	0.39
	FMOX	0.05 ~ 3.13	0.05	0.1	0.39
	CPR	0.025 ~ 1.56	0.05	0.05	0.39
	CFCL	0.05 ~ 1.56	0.1	0.2	0.39
	CFPM	0.025 ~ 0.78	0.05	0.05	0.2
<i>E. aerogenes</i> (40)	CZOP	0.1 ~ 0.78	0.1	0.39	0.39
	CAZ	0.2 ~ 100	0.39	12.5	100
	FMOX	0.78 ~ >100	25	100	100
	CPR	0.05 ~ 1.56	0.1	0.39	0.39
	CFCL	0.1 ~ 3.13	0.2	0.2	0.39
	CFPM	0.05 ~ 1.56	0.05	0.2	0.39

Table 7-2. Comparative activities of cefozopran and reference antibiotics against clinical isolates-MIC

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC(μg/ml)			
		Range	50%	80%	90%
<i>E. cloacae</i> (42)	CZOP	0.05 ~ 12.5	0.1	0.78	6.25
	CAZ	0.1 ~ >100	0.39	100	100
	FMOX	0.1 ~ >100	50	>100	>100
	CPR	0.025~ 12.5	0.1	0.78	6.25
	CFCL	0.1 ~ 6.25	0.2	0.78	3.13
	CFPM	0.025~ 6.25	0.05	0.39	1.56
<i>S. marcescens</i> (42)	CZOP	0.1 ~ >100	3.13	50	50
	CAZ	0.2 ~ >100	1.56	25	100
	FMOX	0.78 ~ >100	100	>100	>100
	CPR	0.1 ~ >100	3.13	25	25
	CFCL	0.39 ~ >100	6.25	25	50
	CFPM	0.1 ~ >100	3.13	25	25
<i>P. vulgaris</i> (42)	CZOP	0.1 ~ 100	0.39	1.56	6.25
	CAZ	0.025~ 3.13	0.1	0.1	0.1
	FMOX	0.1 ~ 0.78	0.39	0.39	0.39
	CPR	0.05 ~ 50	0.2	0.39	0.78
	CFCL	0.1 ~ 12.5	0.2	0.39	0.78
	CFPM	0.025~ 6.25	0.1	0.2	0.2
<i>P. mirabilis</i> (42)	CZOP	0.1 ~ 3.13	0.2	0.39	0.39
	CAZ	0.025~ 1.56	0.05	0.05	0.1
	FMOX	0.1 ~ 0.78	0.2	0.2	0.39
	CPR	0.025~ 0.39	0.1	0.1	0.2
	CFCL	0.1 ~ 3.13	0.2	0.39	0.39
	CFPM	0.025~ 0.78	0.05	0.1	0.1
<i>M. morganii</i> (42)	CZOP	0.1 ~ 12.5	0.2	1.56	6.25
	CAZ	0.1 ~ 100	0.2	6.25	12.5
	FMOX	0.39 ~ >100	1.56	6.25	100
	CPR	0.025~ 3.13	0.05	0.2	0.78
	CFCL	0.1 ~ 6.25	0.2	0.2	0.2
	CFPM	0.025~ 1.56	0.025	0.05	0.1
<i>P. rettgeri</i> (42)	CZOP	0.013~ 1.56	0.05	0.2	1.56
	CAZ	0.05 ~ 3.13	0.2	1.56	1.56
	FMOX	0.025~ 50	0.1	1.56	12.5
	CPR	≤0.006~ 3.13	0.05	0.39	0.78
	CFCL	0.025~ 3.13	0.1	0.39	1.56
	CFPM	0.013~ 1.56	0.05	0.2	0.78
<i>P. aeruginosa</i> (43)	CZOP	0.2 ~ 12.5	0.78	3.13	3.13
	CAZ	0.78 ~ 50	1.56	3.13	6.25
	FMOX	>100	>100	>100	>100
	CPR	0.78 ~ 25	3.13	6.25	6.25
	CFCL	0.1 ~ 3.13	0.39	0.78	0.78
	CFPM	0.39 ~ 25	1.56	3.13	6.25
<i>A. calcoaceticus</i> (35)	CZOP	0.1 ~ 25	1.56	3.13	6.25
	CAZ	0.78 ~ 100	6.25	12.5	25
	FMOX	1.56 ~ >100	50	>100	>100
	CPR	0.2 ~ 50	3.13	6.25	25
	CFCL	0.2 ~ 12.5	1.56	3.13	6.25
	CFPM	0.2 ~ 25	3.13	12.5	25
<i>H. influenzae</i> (38)	CZOP	≤0.006~ 1.56	0.1	0.39	0.78
	CAZ	0.013~ 25	0.1	0.2	0.39
	FMOX	0.025~ 6.25	0.78	0.78	6.25
	CPR	≤0.006~ 0.78	0.05	0.2	0.2
	CFCL	0.013~ 12.5	0.2	0.39	1.56
	CFPM	≤0.006~ 0.78	0.1	0.2	0.39

Table 8 および 9 に示した。

S. aureus Smith に対する CZOP の ED₅₀ 値は 0.0303 mg/mouse であり、他の比較薬に比べ最も優れた治療効果を示し、CAZ、CFCL、CFPM よりも明らかに優れていた。*S. pneumoniae* Type III に対する CZOP の治療効果は FMOX や CFPM と同等で、CAZ や CFCL よりも優れていたが、CPR より劣っていた。*S. pyogenes* C-203 に対する CZOP の ED₅₀ 値は 0.0011mg/mouse であり、CFPM と同等で、CAZ、FMOX、CFCL

に比べ優れていたが、CPR より約 2 倍劣っていた。

グラム陰性の *E. coli* KC-14 に対する CZOP の ED₅₀ 値は 0.0015 mg/mouse で、良好な治療効果を示したが、CPR、CFPM が最も優れた効果を示した。*K. pneumoniae* KC-1 および *S. marcescens* T-55 に対する CZOP の ED₅₀ はそれぞれ 0.0286、0.0061 mg/mouse で、FMOX、CFCL より優れており、CAZ とほぼ同等の治療効果を示した。*P. aeruginosa* E-2 に対する CZOP の ED₅₀ 値は 0.0193 mg/mouse で、CAZ、

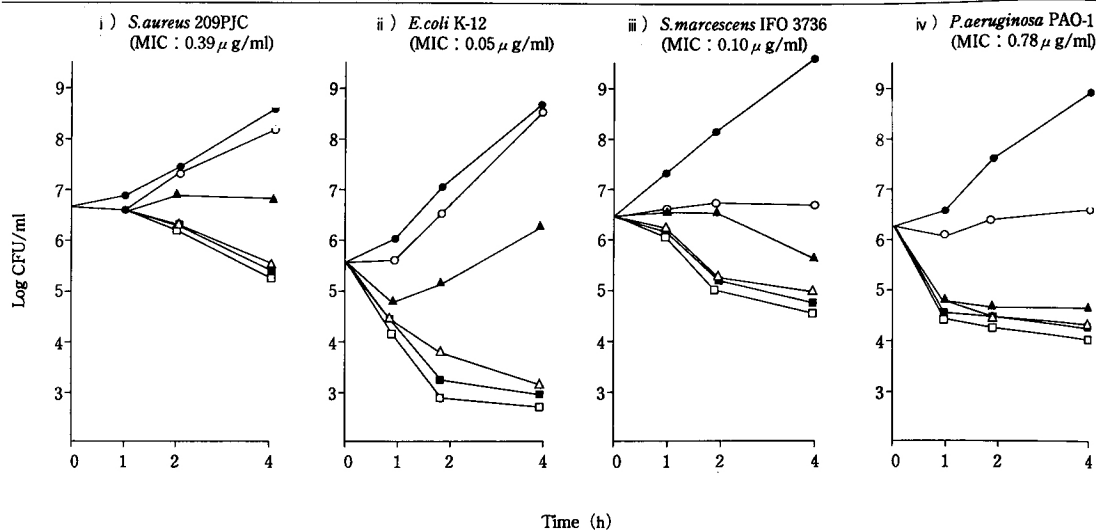


Fig. 2 Bactericidal action of cefozopran.

●, control; ○, 1/4 MIC; ▲, 1/2 MIC; △, 1 MIC; ■, 2 MIC; □, 4 MIC.

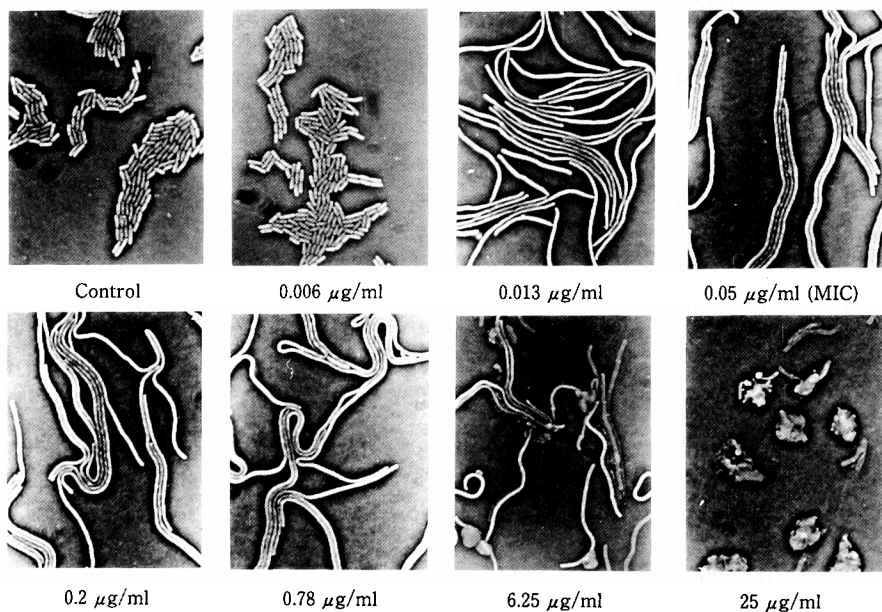


Fig. 3. Phase-contrast micrographs of *E. coli* K-12 exposed to cefozopran for 3 hr.

FMOX, CPR, CFPM より優れていたが、CFCL に比べ約 2 倍劣っていた。*A. calcoaceticus* Ac-54 に対する CZOP の ED_{50} 値は 0.035 mg/mouse で、他の比較薬に比べ最も優れた治療効果を示した。

III. 考 察

CZOP は 7 位の側鎖に aminothiadiazole 基を 3 位の側鎖に imidazopyridazinium 基を有し、3 位側鎖と

4 位カルボン酸とでベタイン構造を形成している oxime 型の注射用セフェム系抗生物質で、*S. aureus* を含むグラム陽性菌から *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌にまで幅広い抗菌スペクトルを有することが認められた。

CZOP は MRSA, *S. marcescens* を除くグラム陽性菌およびグラム陰性菌の 90 % を 6.25 μ g/ml 以下で

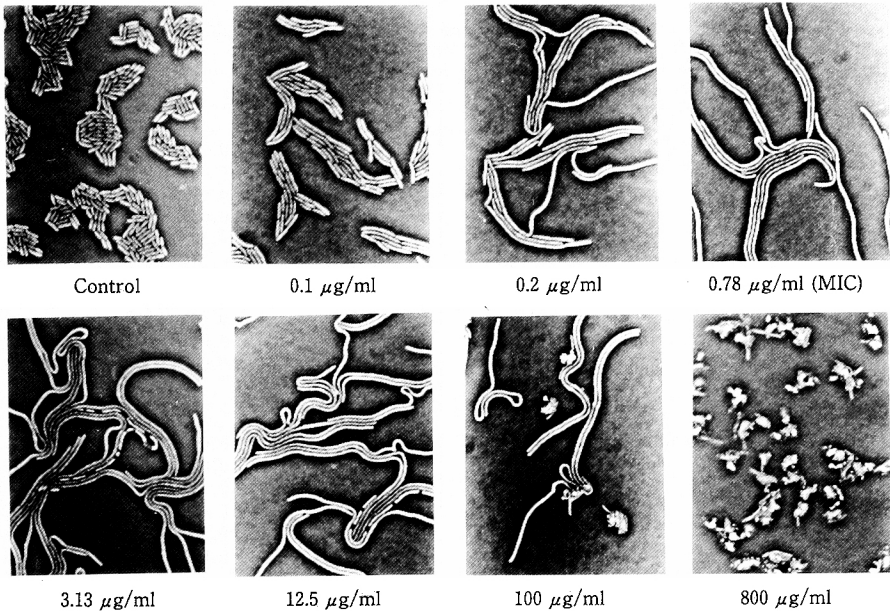


Fig. 4. Phase-contrast micrographs of *P. aeruginosa* PAO-1 exposed to cefozopran for 3 hr.

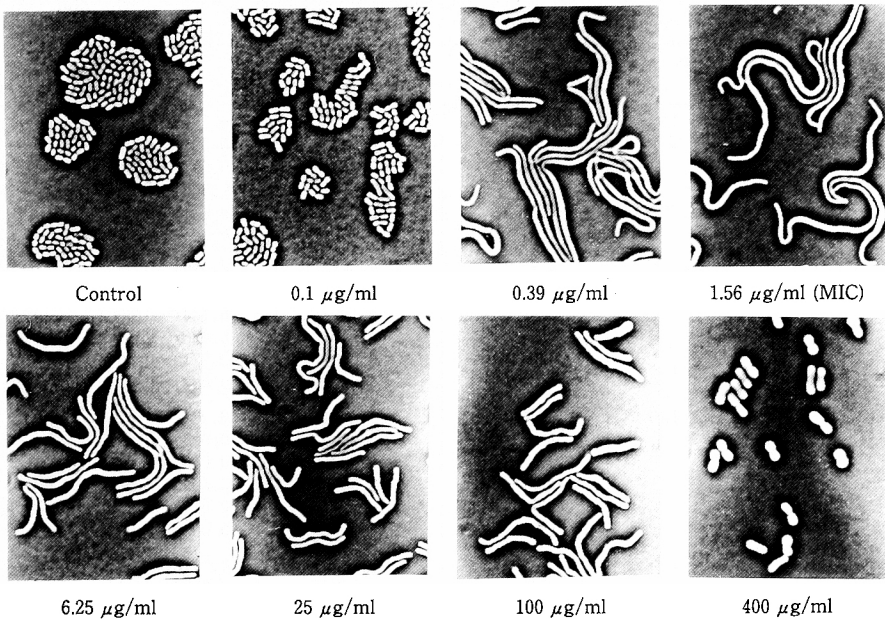


Fig. 5. Phase-contrast micrographs of *A. calcoaceticus* NCTC 7844 exposed to cefozopran for 3 hr.

阻止した。また、一般にセフェム系抗生物質が良好な抗菌力を示さない *E. faecalis* や *A. calcoaceticus* に対しても CZOP は優れた抗菌力を示し、*S. aureus* に対しても第1, 第2世代と同等の抗菌力を有していた。さらに *P. aeruginosa* に対しても CAZ より良好な抗菌力を示した。一般的に、グラム陽性菌に対する β -ラ

クタム抗生物質の抗菌力は、1) β -lactamase に対する安定性、2) PBPs に対する親和性により影響を受けることが知られており、CZOP は oxime 型のセフェムで各種の β -lactamase には安定であるので²⁾、PBPs に対する親和性が *S. aureus* や *E. faecalis* の抗菌力に反映されたものと考えられる。また CZOP の3位に導

Table 8. Protective effects of cefozopran and reference antibiotics against experimental intraperitoneal infection in mice—Gram positive bacteria

Organism	Challenge dose (CFU/mouse)	Antibiotic ^{a)}	ED ₅₀ (mg/mouse)	95% confidence limits	MIC (μg/ml)
<i>S. aureus</i> Smith	(5.5×10 ⁷)	CZOP	0.0303	0.0226~0.0379	0.78
		CAZ	0.5993	0.5018~0.7134	6.25
		FMOX	0.0376	0.0273~0.0597	0.39
		CPR	0.0531	0.0394~0.0721	0.39
		CFCL	0.4801	0.3620~0.6473	6.25
		CFPM	0.2045	0.1470~0.2651	1.56
<i>S. pneumoniae</i> Type III	(1.3×10 ³)	CZOP	0.055	0.038 ~0.079	0.025
		CAZ	1.16	0.59 ~9.9	0.2
		FMOX	0.058	0.042 ~0.084	0.1
		CPR	0.019	0.008 ~0.048	0.013
		CFCL	>2		0.2
		CFPM	0.069	0.028 ~0.12	0.025
<i>S. pyogenes</i> C-203	(3.9×10 ²)	CZOP	0.0011	0.0008~0.0015	0.013
		CAZ	0.0057	0.0042~0.0077	0.1
		FMOX	0.20	0.13 ~0.30	0.2
		CPR	0.0006	0.0004~0.0007	<0.006
		CFCL	0.0043	0.0034~0.0056	0.05
		CFPM	0.0011	0.0008~0.0015	0.013

^{a)} Antibiotics were administered subcutaneously two hours after infection.

Table 9. Protective effects of cefozopran and reference antibiotics against experimental intraperitoneal infection in mice—Gram negative bacteria

Organism	Challenge dose (CFU/mouse)	Antibiotic ^{a)}	ED ₅₀ (mg/mouse)	95% confidence limits	MIC (μg/ml)
<i>E. coli</i> KC-14	(1.8×10 ⁵)	CZOP	0.0015	0.0012~0.0019	0.05
		CAZ	0.0014	0.0011~0.0017	0.39
		FMOX	0.0021	0.0016~0.0028	0.1
		CPR	0.0002	0.0002~0.0003	0.05
		CFCL	0.0018	0.0015~0.0022	0.1
		CFPM	0.0002	0.0002~0.0003	0.1
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	(6.6×10 ²)	CZOP	0.0286	0.0194~0.0432	0.05
		CAZ	0.0445	0.0261~0.0847	0.1
		FMOX	0.1997	0.1341~0.3034	0.05
		CPR	0.0106	0.0067~0.0142	0.025
		CFCL	0.0582	0.0210~0.1025	0.1
		CFPM	0.0079	0.0034~0.0139	0.05
<i>S. marcescens</i> T-55	(4.3×10 ⁷)	CZOP	0.0061	0.0017~0.0212	0.78
		CAZ	0.0065	0.0030~0.0149	0.1
		FMOX	0.082	0.036 ~0.210	0.78
		CPR	0.0024	0.0003~0.0088	0.05
		CFCL	0.036	0.013 ~0.113	0.39
		CFPM	0.0066	0.0032~0.0146	0.05
<i>P. aeruginosa</i> E-2	(8.0×10 ⁵)	CZOP	0.0193	0.0113~0.0362	1.56
		CAZ	0.0782	0.0502~0.1442	3.13
		FMOX	>2		>100
		CPR	0.0296	0.0140~0.0567	6.25
		CFCL	0.0081	0.0050~0.0125	0.78
		CFPM	0.0331	0.0210~0.0485	3.13
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	(1.4×10 ⁷)	CZOP	0.035	0.016 ~0.053	1.56
		CAZ	0.092	0.043 ~0.139	3.13
		FMOX	>2		50
		CPR	0.14	0.08 ~0.20	3.13
		CFCL	0.092	0.030 ~0.150	3.13
		CFPM	0.17	0.10 ~0.25	6.25

^{a)} Antibiotics were administered subcutaneously two hours after infection.

入された側鎖がこれらの菌種の PBPs に対する親和性にも大きく影響をおよぼしているものと思われる。一方、グラム陰性菌に対する β -ラクタム抗生物質の抗菌力は前述の 2 つの要因とさらに外膜の透過性の良否が抗菌力に大きく影響をおよぼす。CZOP は *P. aeruginosa* に対しても優れた抗菌力を示すのは、3 位の側鎖と 4 位のカルボン酸との間で分子内塩をつくるベタイン構造により、外膜の透過性が良好なためと推察される。*P. aeruginosa* は各種薬剤に自然耐性を示すが、その原因として低い外膜透過性が考えられている⁸⁾。カルバペネム系抗生物質では、その透過経路が明らかにされている⁹⁾が、セフェム系抗生物質の場合、透過経路ははっきりしていない。今後 CZOP についても詳細に検討する必要があると思われる。

β -Lactamase を多量に産生していることが知られている *Enterobacter* spp. や *Citrobacter* に対しても CZOP は良好な抗菌力を示したが、これは CZOP が β -lactamase に安定であるばかりでなく、 β -lactamase に対する親和性が低い²⁾ことによるものと思われる。

以上の抗菌力の特徴より CZOP は第 4 世代のセフェム系抗生物質に分類されても良い抗生物質であると言える。

文 献

- 1) Miyake A, Yoshimura Y, Yamaoka M, Nishimura T, Hashimoto N, and Imada A: Studies on condensed-heterocyclic azolium cephalosporins IV. Synthesis and antibacterial activity of 7 β -[2-(5-amino-1, 2, 4-thiadiazol-3-yl)-2(Z)-alkoxyiminoacetamido] - 3 -(condensed - heterocyclic azolium) methyl cephalosporins including SCE-2787. J Antibiotics 45: 709~720, 1992
- 2) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A, and Imada A: *In vitro* and *in vivo* activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. Antimicrob Agents Chemother 36: 1358~1366, 1992
- 3) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, and Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. J Antimicrob Chemother 29: 509~518, 1992
- 4) 三橋 進, 井上松久: MIC 測定用標準菌株. Chemotherapy 27: 561, 1979
- 5) 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
- 6) 嫌気性菌の MIC 測定検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 7) Litchfield J T, and Wilcoxon F: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96: 99~113, 1949
- 8) Yoshimura E, and Nikaido H: Permeability of *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane to hydrophilic solutes. J Bacteriol 152: 636~642, 1982
- 9) Gotoh N, and Nishino T: Decreases of the susceptibility to low molecular weight β -lactam antibiotics in imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* mutants: Role of outer membrane protein D2 in their diffusion. J Antimicrob Chemother 25: 191~198, 1990

In vitro and *in vivo* antibacterial
activities of ceftazopran

Takeshi Nishino, Yumiko Noji,

Noboru Tsuchimori and Masako Otsuki

Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University
5 Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607, Japan

In vitro and *in vivo* antibacterial activities of a new cephem antibiotic, ceftazopran (CZOP), were compared with those of ceftazidime (CAZ), ceftiprome (CPR), cefepime (CFPM), cefclidin (CFCL) and flomoxef (FMOX). CZOP showed a broad antibacterial spectrum covering gram-positive bacteria such as *Staphylococcus aureus* and gram-negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa*. CZOP was more active than CAZ, CFCL and CFPM and as active as CPR against gram-positive bacteria. However, CZOP was inactive against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), as were the reference antibiotics. CZOP was more active than the reference antibiotics against *Enterococcus faecalis*; MIC₉₀ of CZOP was 6.25 µg/ml. Against gram-negative bacteria, CZOP showed potent activity equivalent to those of CPR and CFPM. MIC₉₀ of CZOP against *P. aeruginosa* was 3.13 µg/ml, and it was twice as active as CAZ, CPR and CFPM.

CZOP showed dose dependent bactericidal activities against *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* and *P. aeruginosa*. Phase contrast microscopic observation revealed that CZOP induced filament cells, spheroplast and cell lysis in *E. coli*, *P. aeruginosa* and *Acinetobacter calcoaceticus*.

Therapeutic effects of cephalosporins were examined using experimental peritoneal infection models in mice. CZOP was as active as FMOX and CPR and more active than CAZ, CFPM and CFCL against *S. aureus*. Against *Streptococcus pneumoniae*, CZOP was as active as FMOX and CFPM and more active than CAZ. CZOP showed activity equal to CAZ, FMOX and CFCL in infection by *E. coli*, and was superior to CAZ, FMOX and CFCL in infections by *Klebsiella pneumoniae* and *S. marcescens*. The therapeutic effect of CZOP against *P. aeruginosa* infection was superior to those of CAZ and CPR.