

Cephamycin 系の新物質 CS-1170 の細菌学的評価：Cephalosporin 剤 および Cefoxitin との抗菌作用の比較

五島 瑳智子・小川正俊・辻 明良

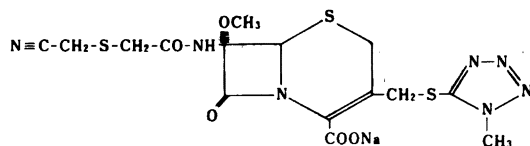
金子康子・桑原章吾

東邦大学医学部微生物学教室

はじめに

CS-1170は三共株式会社で開発された cephamycin 系に属する新抗生物質¹⁾で化学名は Sodium (6R, 7S) -7-[2-(cyanomethylthio) acetamido] -7-methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4. 2. 0] oct-2-ene-2-carboxylate であり、構造式は次の如くである。

Fig. 1 Chemical structure of CS-1170



本剤の抗菌スペクトルは従来の cephalosporin 剤と同様、グラム陽性菌、グラム陰性菌に及ぶが、とくにグラム陰性菌にはより強力な抗菌力を有し、耐性大腸菌を含む β -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を有す。さらに従来の cephalosporin 系および penicillin 系が無効な indole (+) *Proteus*, *Serratia* にも有効であるといわれている。また本剤は筋注、静注により高い血中濃度がえられ、代謝をうけず、尿中に高率に排泄されるという。

本報告は CS-1170 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用を同系の Cefoxitin²⁾ および既存の cephalosporin 剤と比較したので、その結果を報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用菌株

教室保存株および臨床材料から分離したグラム陽性菌、グラム陰性菌の多数株を使用した。

2. 薬剤

CS-1170

Cefoxitin (CFX)

Cefazolin (CEZ)

Cephalothin (CET)

Cephaloridine (CER)

3. 感受性測定法

日本化学療法学会標準法³⁾にしたがって行なった。なお *Streptococcus*, *Corynebacterium diphtheriae* および *Haemophilus influenzae* は10%馬血液加 Nutrient Agar を用いた。

4. 殺菌作用

E. coli No. 121株を用い、普通ブイオンに接種し、菌数が約 10^7 cells/ml になったとき、CS-1170の各濃度を添加し、添加後、1, 2, 4, 6 および 24時間目にそれぞれ生菌数を測定した。同時に CFX, CEZ についても検討した。

5. β -lactamase に対する安定性

1) 酵素液の調整

E. coli 3株, *Citrobacter* 2株, *Klebsiella* 3株, *Proteus morganii* 1株を用い、それぞれ普通ブイオンに接種し、37℃、一夜振盪培養を行ない、遠心により菌体を集めたのち、5 μ g/ml の Cloxacillin を含む新しい普通ブイオンに移し、37℃ 4時間培養し、酵素誘導した。さらに遠心により菌体を集め、M/100リン酸緩衝液 (pH7.0) に懸濁し、超音波破碎後無菌濾過し、その濾液を同緩衝液にて一夜セロファン膜透析した。その透析内液を被検酵素液とした。

2) 酵素活性の測定

M/100リン酸緩衝液により適当に希釈した酵素液0.1 mlに同緩衝液に溶解した0.25 μ moleの抗生物質溶液0.5 mlを加え、37℃ 3時間 incubation したのち *Bacillus subtilis* ATCC 6633株を用いる薄層 Cup 法にて、残存活性をもとめた。

6. マウス実験感染における感染防禦効果

マウスは ICR 系、雄、19 $\pm$ 1g を用い、*Staphylococcus aureus* No. 13, *E. coli* No. 12, *E. coli* No. 121, *E. coli* H₁₅₄, および *Proteus mirabilis* No. 10を感染菌とし、腹腔内に感染させ、1時間後に皮下投与にて CS-1170, CFX, CEZ による治療を行なった。観察は感染後5日間行ない、マウスの生死より ED₅₀を算出した。

また、*Serratia marcescens* No. 2 および *Serratia marcescens* No. 8 感染の場合は、マウスは ddN 系を用い、治療は静脈内投与にて行なった。

7. マウス臓器内濃度

ICR 系マウスを用い、CS-1170を25mg/kg、皮下投与し、15分、30分、60分および90分後に腎、肝、肺、脾および血清について、それぞれの濃度を *Bacillus subtilis* ATCC 6633株を検定菌とする薄層 Cup 法にて測定した。

II. 実験成績

1. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離された *Staphylococcus aureus* 40株、*Staphylococcus epidermidis* 22株、*Staphylococcus pyogenes* 14株、*Corynebacterium diphtheriae* 4株、*E. coli* 60株、*Klebsiella* 30株、*Shigella* 31株、*Salmonella* 10株、*Proteus vulgaris* 3株、*Proteus morganii* 14株、*Proteus rettgeri* 9株、*Proteus inconstans* 102株、*Proteus mirabilis* 90株、*Serratia marcescens* 59株、*Enterobacter cloacae* 58株、*Citrobacter freundii* 6株、*Pseudomonas aeruginosa* 45株、*Pseudomonas fluorescens* 9株、*Pseudomonas maltophilia* 20株、*Pseudomonas cepacia* 20株、*Achromobacter xylosoxidans* 25株、*Acinetobacter calcoaceticus* 19株、*Alcaligenes faecalis* 10株、*Moraxella* 6株および *Haemophilus influenzae* 24株の感受性分布を CS-1170、CFX、CEZ、CET、CER の5薬剤について比較した成績を Fig. 1 ~ Fig. 25に示した。

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*

に対する CS-1170の抗菌力は CER、CET、CEZ より劣っていたが、CFX よりわずかにすぐれていた。接種菌量 10^8 cells/ml での CS-1170の MIC のピークは $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。(Fig. 1 ~ Fig. 4)

E. coli, *Klebsiella*, *Shigella*, *Salmonella* では CS-1170の抗菌力は CFX、CEZ、CER、CET よりすぐれ、接種菌量 10^8 cells/ml での MIC のピークは *E. coli* で $3.13 \mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella* で $1.56 \mu\text{g/ml}$ 、*Shigella* で $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、*Salmonella* は $0.39 \mu\text{g/ml}$ で強い抗菌力を示した。また *E. coli* において $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が CET、CER で20%、約12%に、CEZ で5%に認められ、*Klebsiella* では CFX で約7%、CEZ、CER、CET で約17%~20%に認められたが、CS-1170はすべての株で $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した。(Fig. 5 ~ Fig. 8)

Proteus vulgaris, *Proteus morganii*, *Proteus rettgeri*, *Proteus inconstans* では CS-1170の抗菌力は CFX とほぼ同程度で他の3剤よりすぐれていた。4菌種とも CEZ、CET、CER はほとんどの株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。(Fig. 9 ~ Fig. 12)

Proteus mirabilis では接種菌量が 10^8 cells/ml の場合、CEZ がもっともすぐれ、次いで CFX、CS-1170の順であった。しかし、 10^6 cells/ml では CS-1170が他の2剤よりすぐれ、感受性のピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。(Fig. 13)

Serratia marcescens において、5薬剤に対し感受性が

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus aureus* (40 strains)

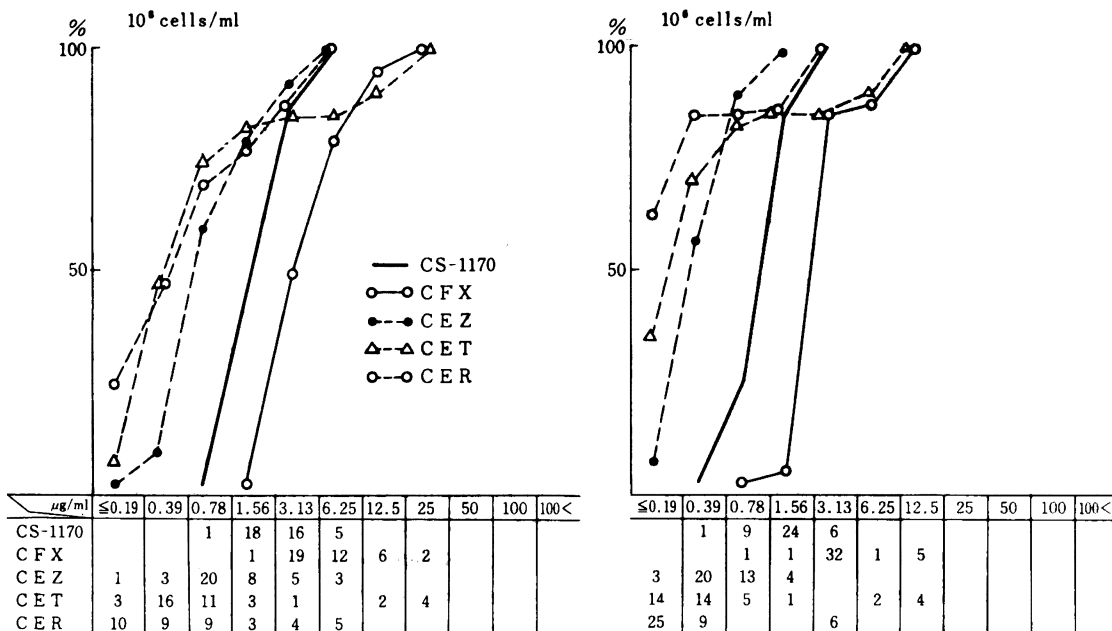


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus epidermidis* (22 strains)

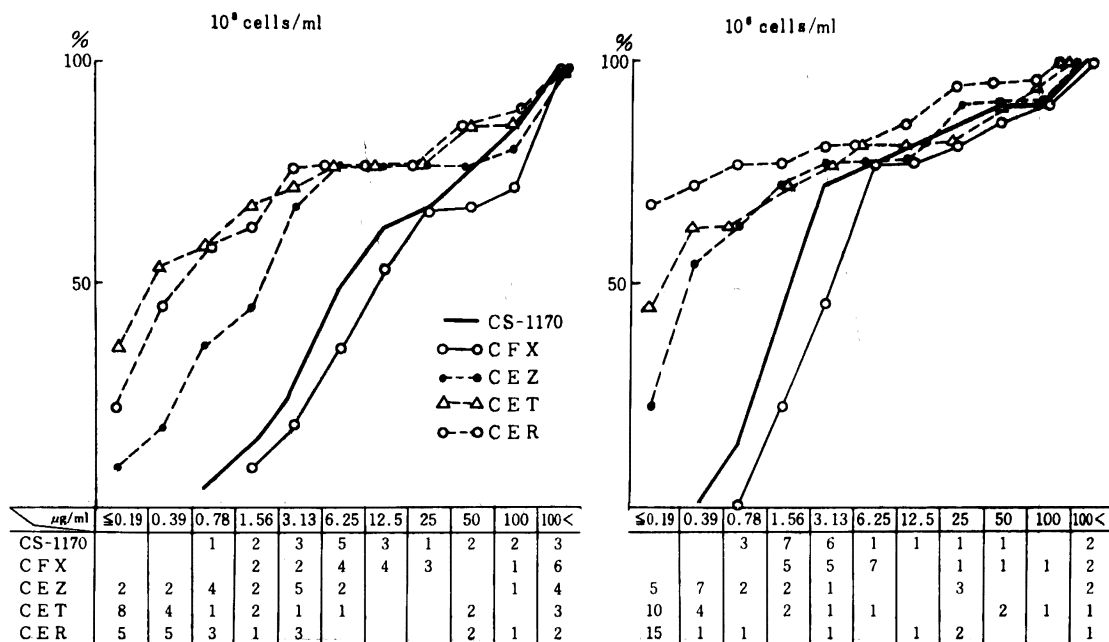


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates
Staphylococcus pyogenes (14 strains)

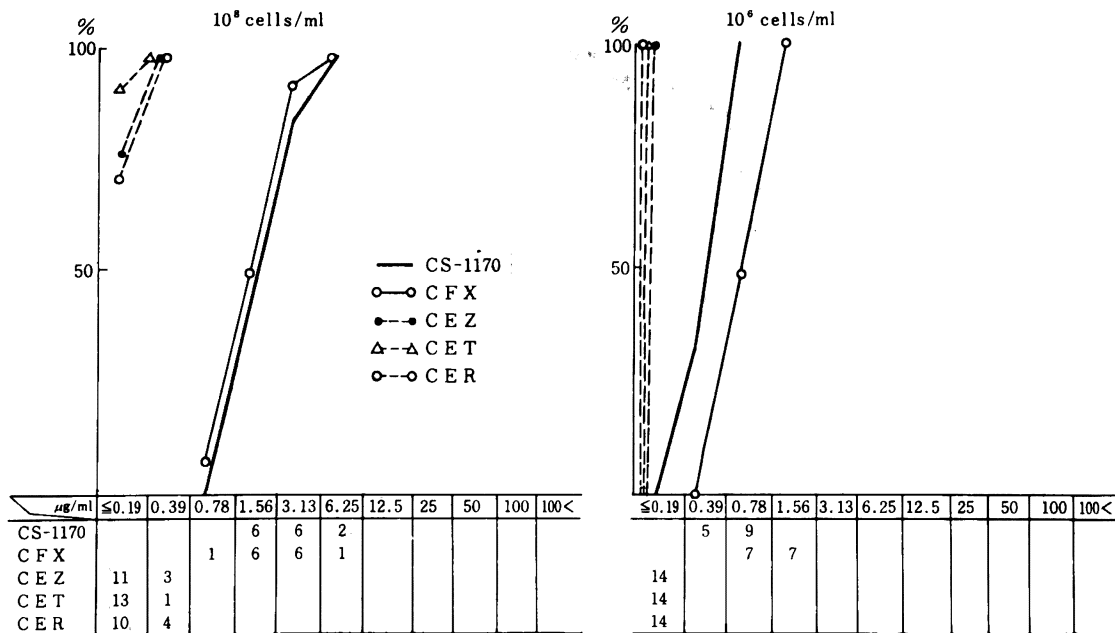


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates
Corynebacterium diphtheriae (4 strains)

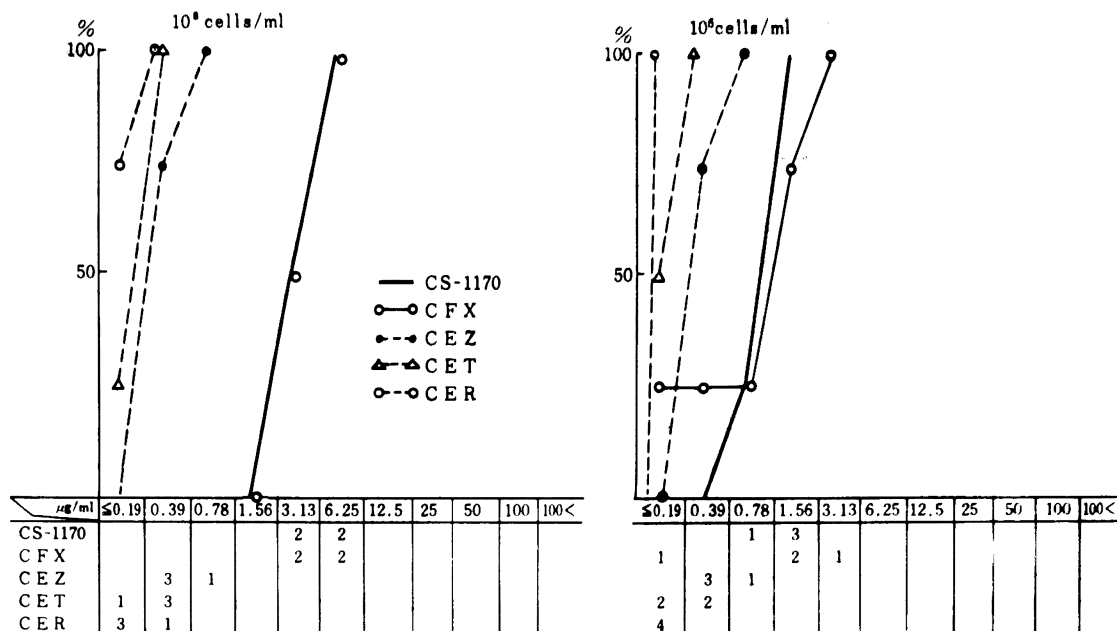


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates
E. coli (60 strains)

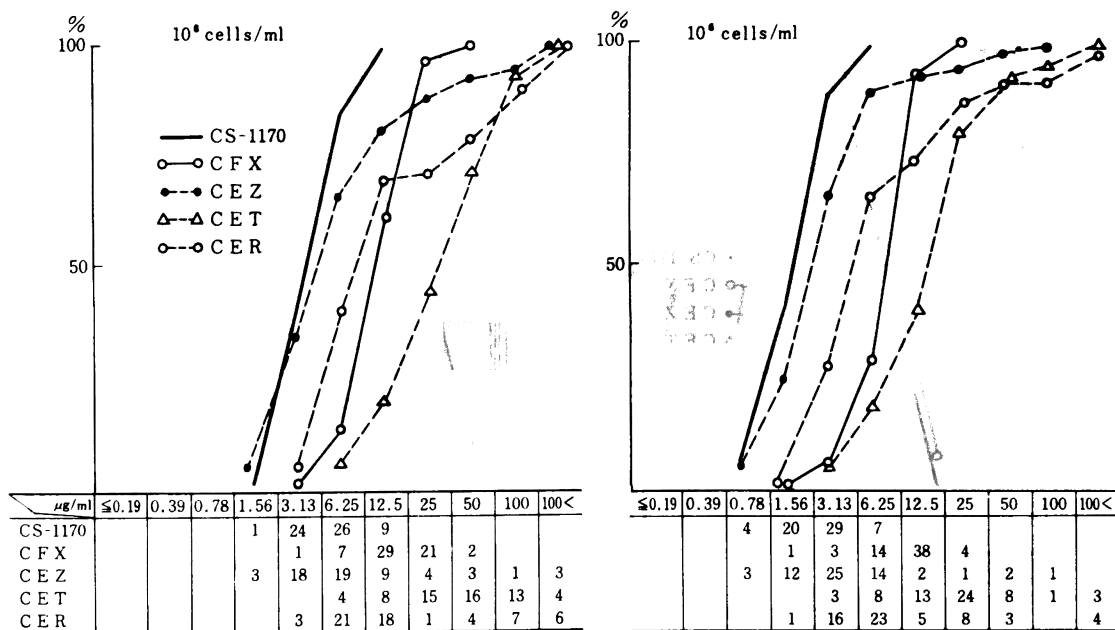


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates
Klebsiella (30 strains)

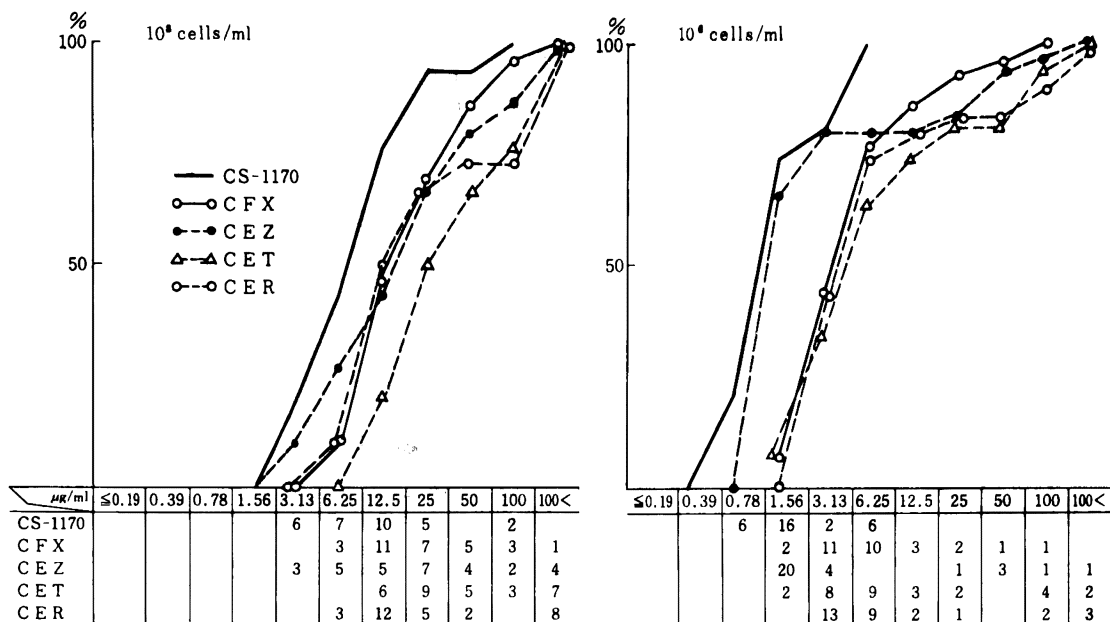
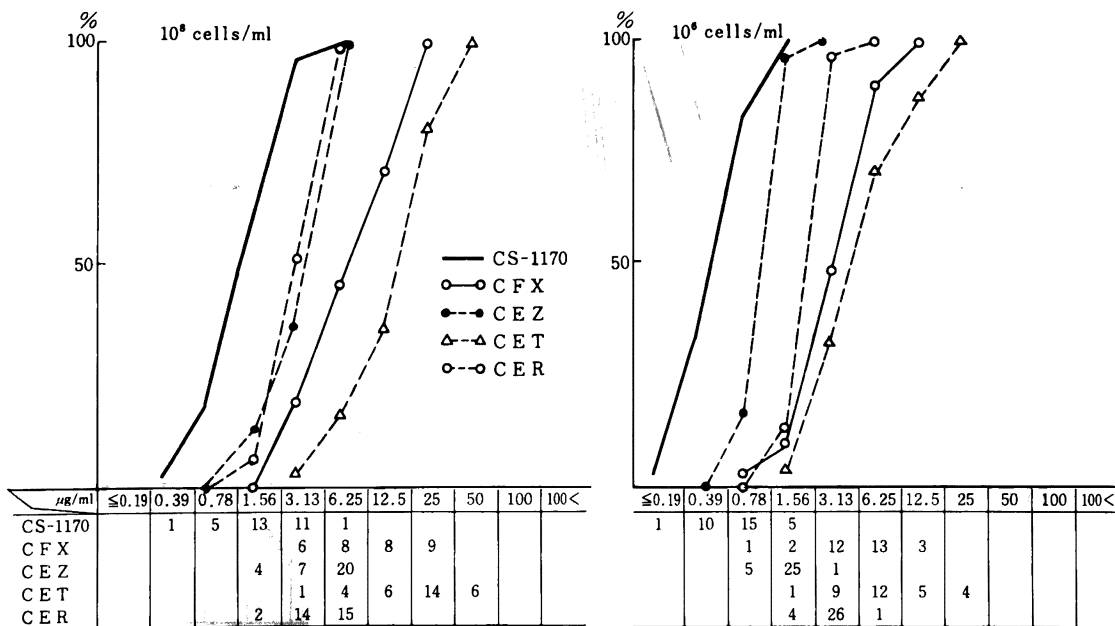
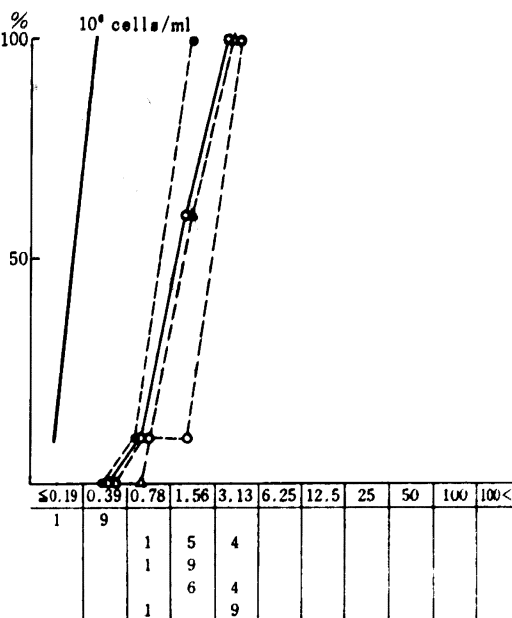


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates
Shigella (31 strains)



Salmonella (10 strains)



Proteus vulgaris (3 strains)

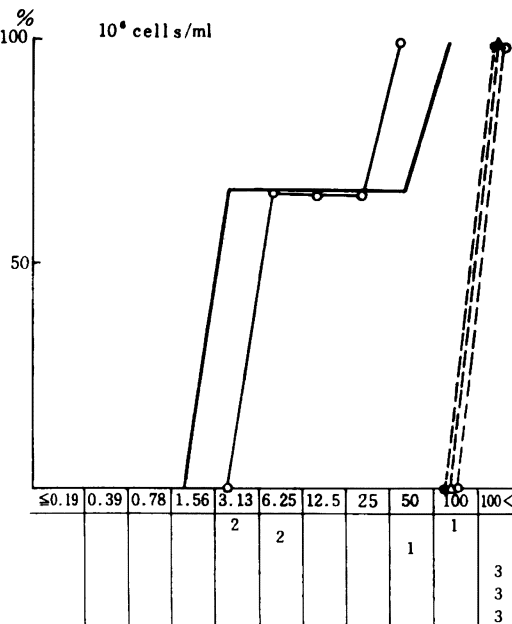


Fig.10 Sensitivity distribution of clinical isolates
Proteus morgani (14 strains)

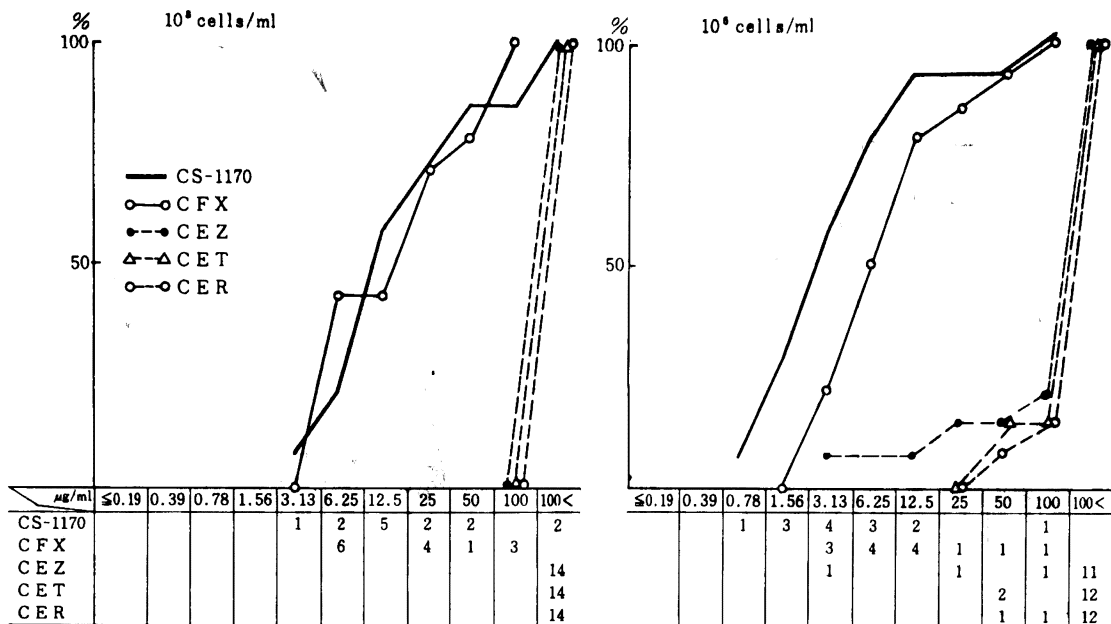


Fig.11 Sensitivity distribution of clinical isolates
Proteus rettgeri (9 strains)

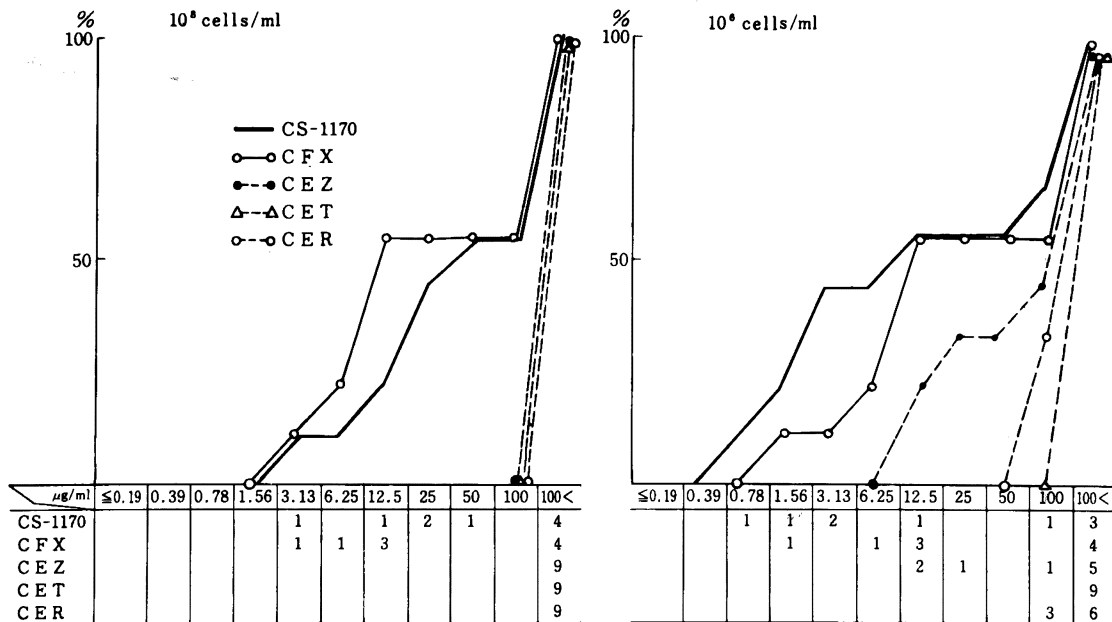


Fig.12 Sensitivity distribution of clinical isolates
Proteus inconstans (102 strains)

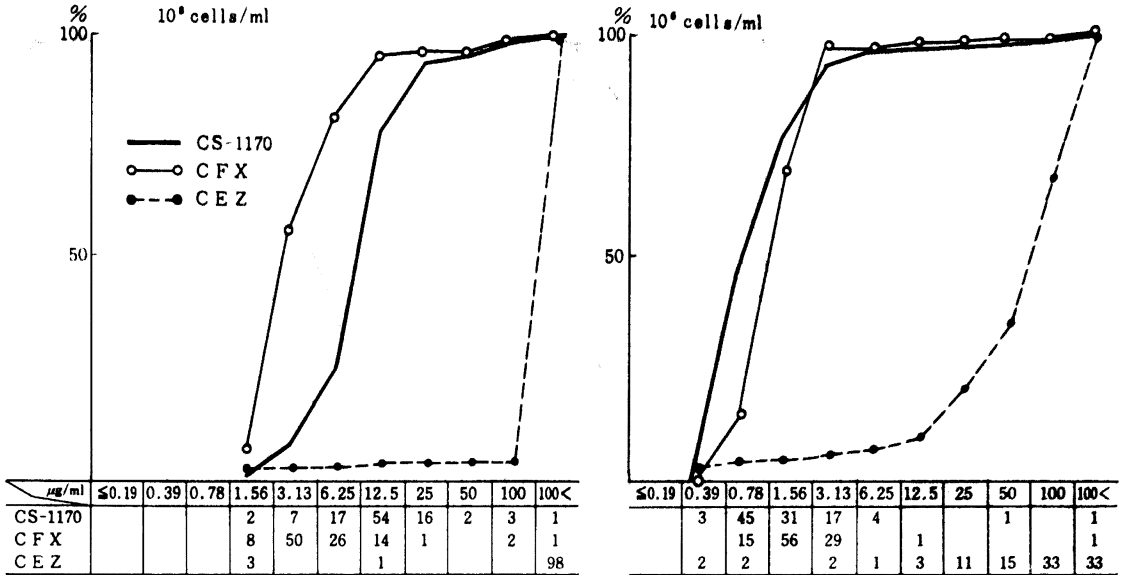


Fig.13 Sensitivity distribution of clinical isolates
Proteus mirabilis (90 strains)

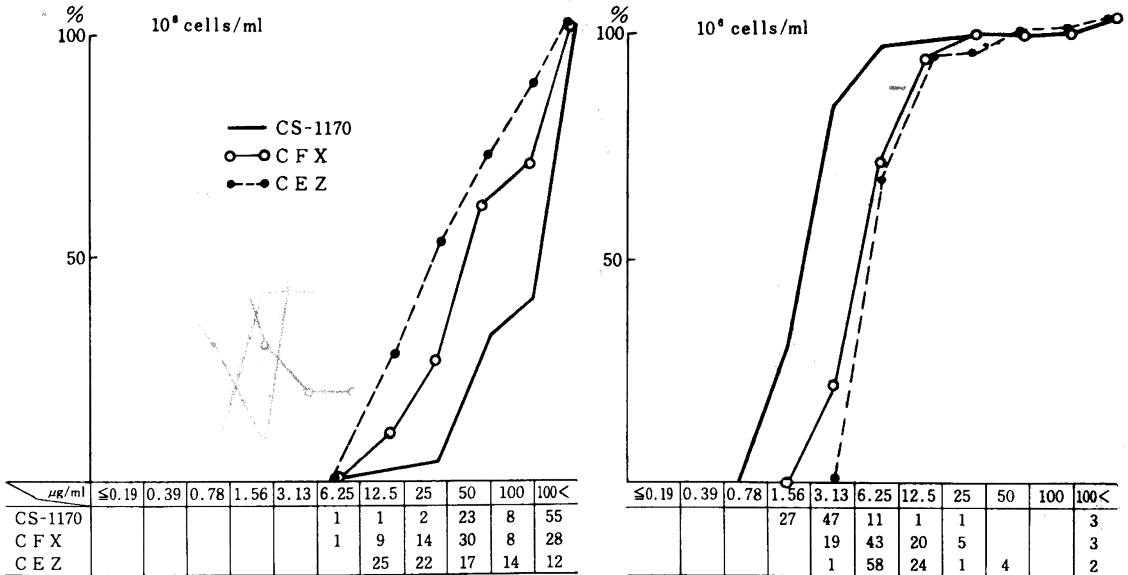


Fig.14 Sensitivity distribution of clinical isolates
Serratia marcescens (59 strains)

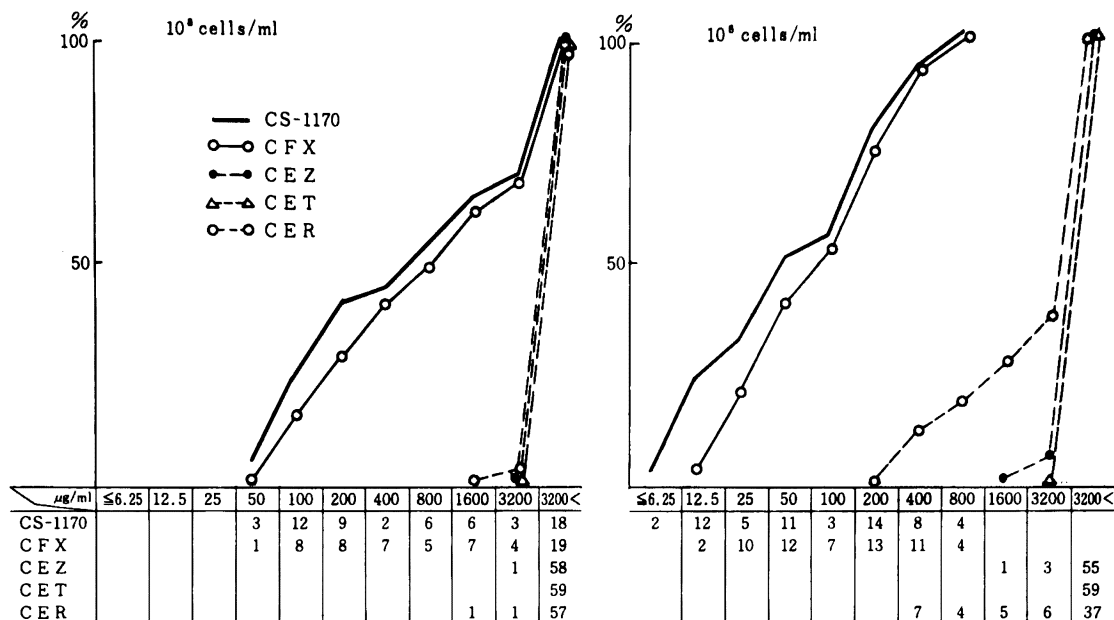


Fig.15 Sensitivity distribution of clinical isolates
Enterobacter cloacae (58 strains)

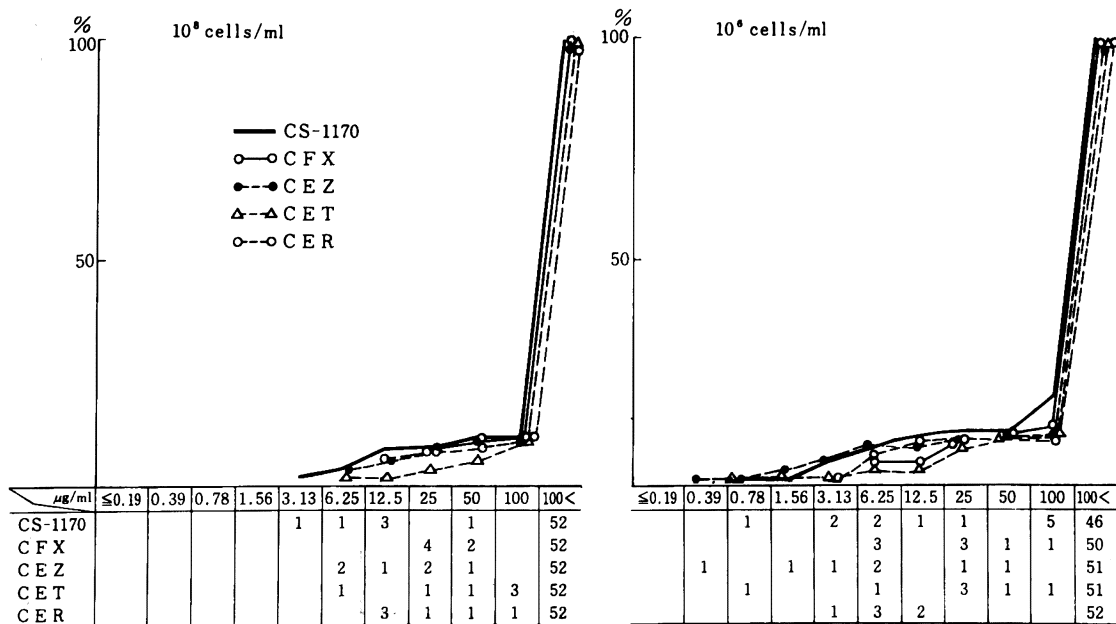


Fig.18 Sensitivity distribution of clinical isolates
Pseudomonas fluorescens (9 strains)

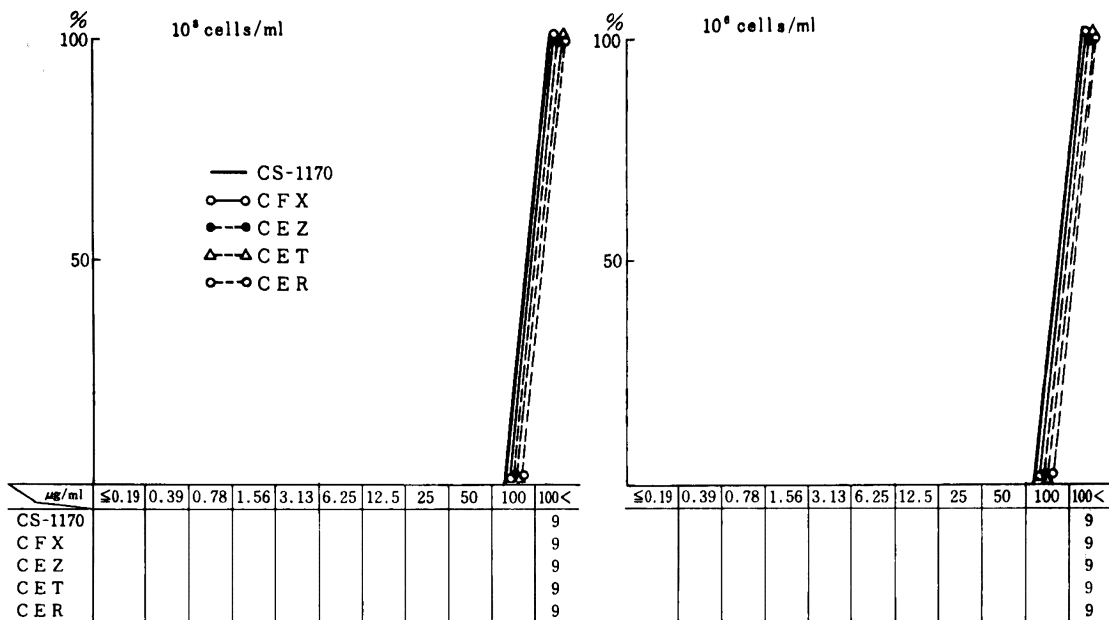


Fig.19 Sensitivity distribution of clinical isolates
Pseudomonas maltophilia (20 strains)

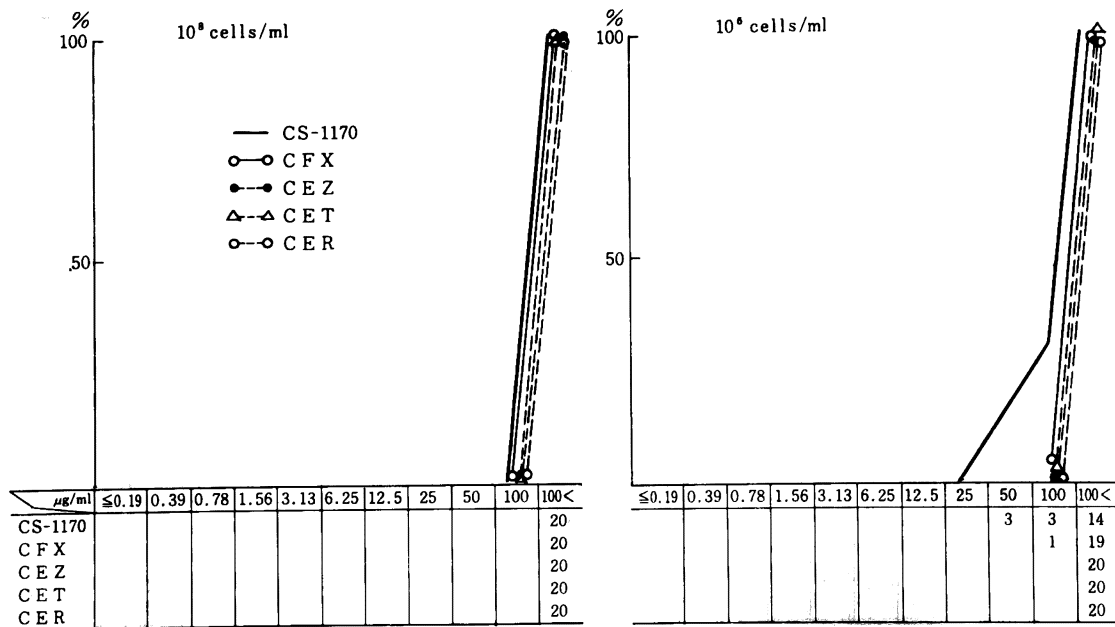


Fig.22 Sensitivity distribution of clinical isolates
Acinetobacter calcoaceticus (19 strains)

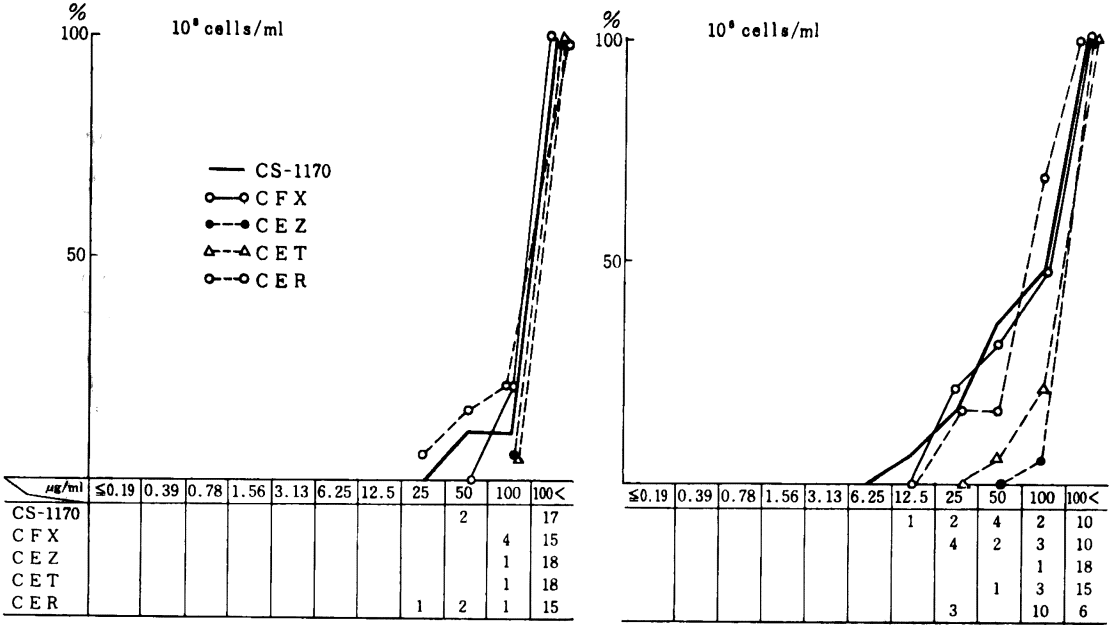


Fig.23 Sensitivity distribution of clinical isolates
Alcaligenes faecalis (10 strains)

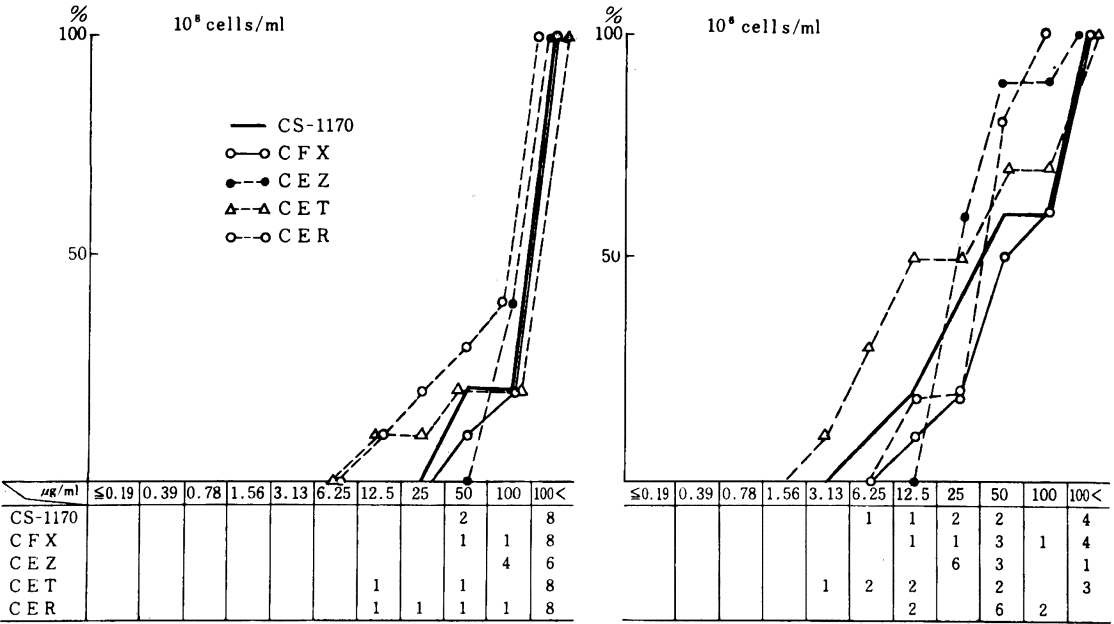


Fig.24 Sensitivity distribution of clinical isolates
Moraxella (6 strains)

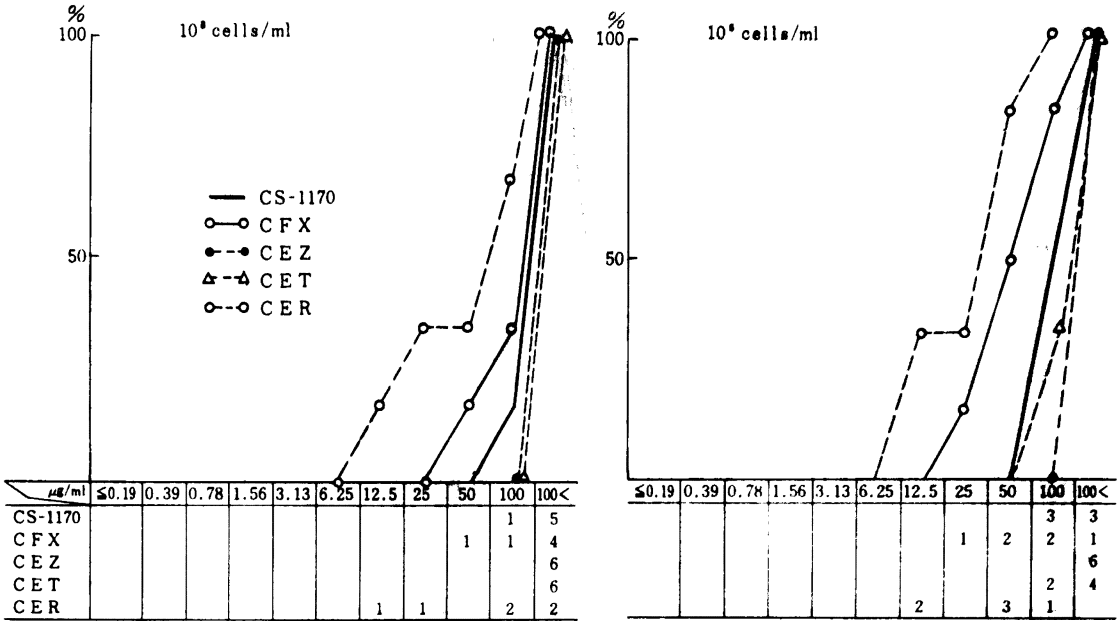
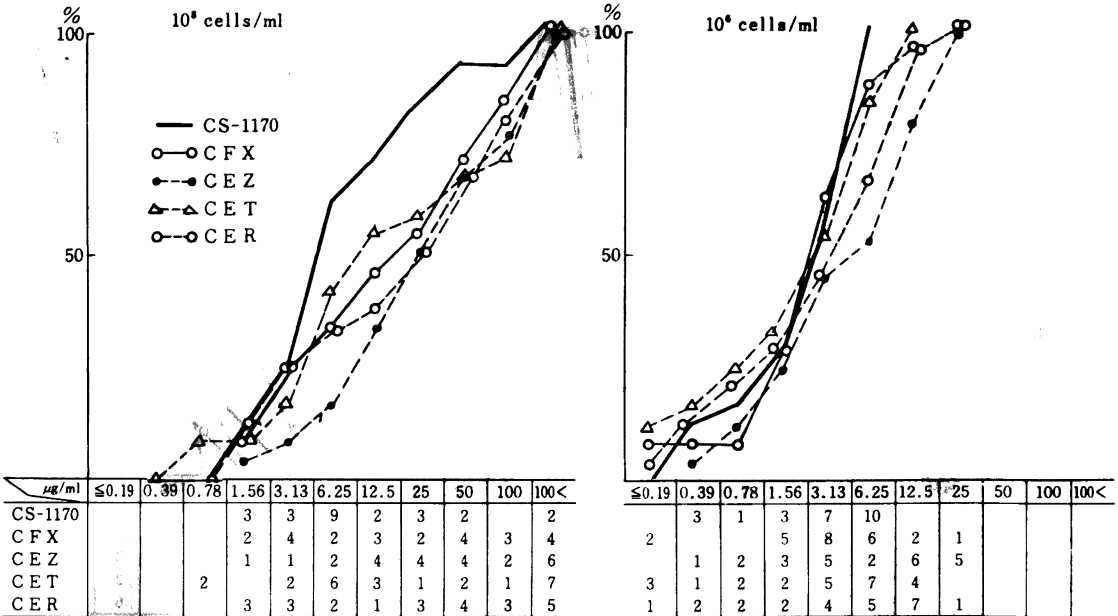


Fig.25 Sensitivity distribution of clinical isolates
Haemophilus influenzae (24 strains)



低い、そのなかでも CS-1170, CFX がすぐれ、菌量 10^8 cells/ml で CS-1170, CFX は菌株の50%が $100\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、他の3剤はほとんどの株が $1600\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった (Fig. 14)。

Enterobacter cloacae, *Citrobacter freundii* では5薬剤とも抗菌力は弱く、2菌種とも大部分の株が $50\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった (Fig. 15~Fig. 16)。

Pseudomonas aeruginosa, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas maltophilia* において5薬剤とも耐性で、菌量 10^8 cells/ml で全株 $100\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。しかし、*Pseudomonas maltophilia* では 10^8 cells/ml で CS-1170 は、わずかに感受性を示す株が認められた (Fig. 17~Fig. 19)。

Pseudomonas cepacia, *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter calcoaceticus* においても、5薬剤とも大部分の株が耐性株であったが、菌量を少なくした場合、わずかに感受性を示す株が5薬剤とも認められた (Fig. 20~Fig. 22)。

Alcaligenes faecalis では5薬剤ともほぼ同じ感受性を示し、 10^8 cells/ml での MIC のピークは $25\sim 50\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 23)。

Moraxella では CER, CFX の抗菌力が他の3薬剤よりわずかにすぐれ、CS-1170 の抗菌力は弱く、全株 $100\mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 24)。

Haemophilus influenzae では菌量 10^8 cells/ml のと

き、CS-1170 は他の4剤よりすぐれ、その MIC のピークは $6.25\mu\text{g/ml}$ であった。しかし、 10^8 cells/ml のときは5薬剤ともほぼ同じ感受性を示し、そのピークは $3.13\sim 6.25\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 25)。

2. CEZ 耐性株の感受性相関

CEZ に $50\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す。 *E. coli* 15株, *Klebsiella* 4株, *Proteus* sp. 10株および *Citrobacter* 6株について、CS-1170, CFX の抗菌力をしらべ、CS-1170 と CFX および CS-1170 と CEZ の感受性相関を図示したのが Fig. 26 である。

CS-1170 と CEZ の相関では CS-1170 の方が CEZ より抗菌力がすぐれており、とくに *Proteus* sp., *Klebsiella* で顕著で、CEZ の MIC が $200\mu\text{g/ml}$ 以上の場合でも CS-1170 は $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

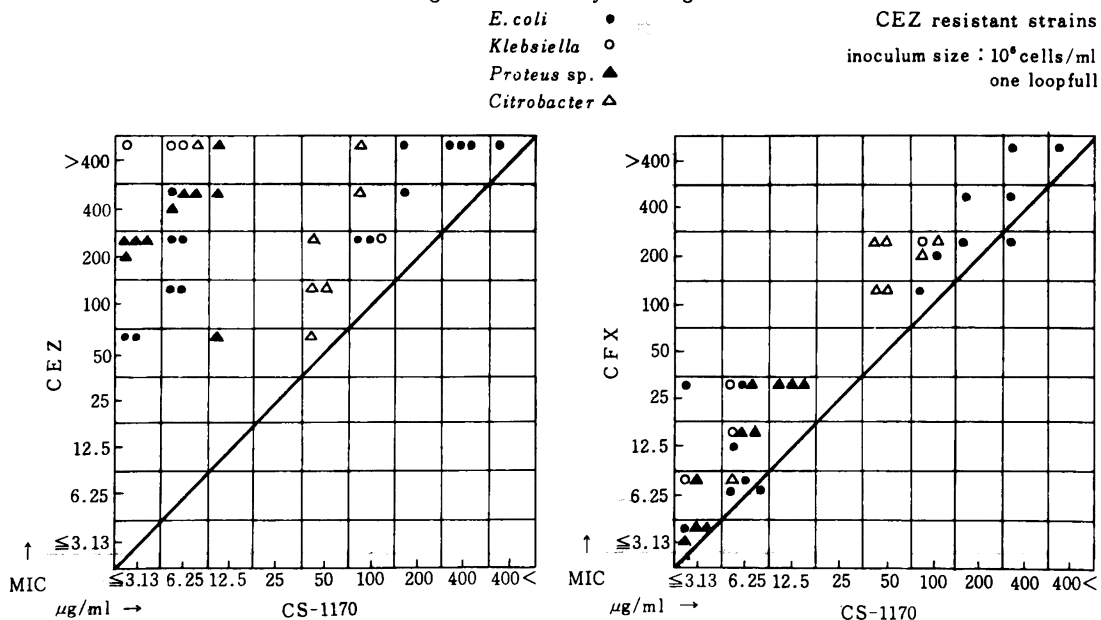
また、CS-1170 と CFX では感受性の相関が認められ、わずかに CS-1170 のほうが、CFX よりすぐれていた。しかし、CFX に $100\mu\text{g/ml}$ 以上を示す15株のうち、CS-1170 にも $100\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株が11株認められ、交叉耐性が認められた。

3. 殺菌作用

E. coli No. 121株に対する CS-1170, CFX および CEZ の殺菌作用を検討した成績を Fig. 27 に示した。

CS-1170 は CFX, CEZ に比べ、殺菌作用が強く、 $3.13\mu\text{g/ml}$ 添加でも著明な殺菌作用が認められた。CFX は、 $12.5\mu\text{g/ml}$ 添加で著明な殺菌作用が認められたが、それ

Fig. 26 Sensitivity correlogram



以下の濃度(6.25~1.56 μ g/ml)では4時間目までは著明な菌数の減少が認められたが、それ以後増加した。CEZは50 μ g/ml添加でも24時間目での菌数はdrug freeの場合と同程度であった。

4. MIC, MBCおよび形態変化

E. coli NIHJ JC-2に対するCS-1170, CFX, CEZのMICおよびMBCを液体希釈法で測定し、同時に形態変化を観察した成績をFig. 28に示した。

CS-1170のMIC, MBCはともに3.13 μ g/mlで、CFXと同程度であり、CEZのそれより小さい値であった。また、 10^6 cells/ml接種でのフィラメント形成を示す濃度はCS-1170で0.1~3.13 μ g/ml, CFXは0.19~3.13 μ g/ml, CEZは0.39~6.25 μ g/mlであり、CS-1170はCEZに比べ

殺菌作用の強いことを示している。

5. β -lactamaseに対する安定性

E. coli 12, *E. coli* 21, *E. coli* 106, *Citrobacter* 40, *Citrobacter* 95, *Klebsiella* 34, *Klebsiella* 38, *Klebsiella* 43, および *Proteus morganii* 120 株よりそれぞれ得られた β -lactamaseに対するCS-1170の安定性をCFX, CEZ, CERと比較した成績をTable 1に示した。

4菌種9菌株それぞれから得られた β -lactamaseによるCERの分解を100としたとき、CS-1170は0.01~0.32ではCFXと同様の成績で、これらの β -lactamaseに対するCS-1170の安定性はCFXと同程度でCEZよりきわめて安定であった。

Fig. 27 Bactericidal action

E. coli 121

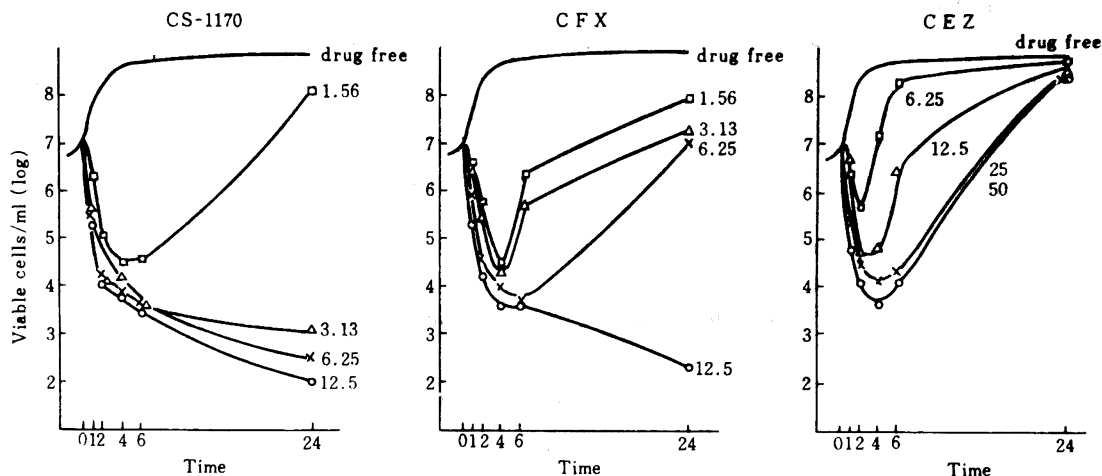


Fig. 28 Morphological change of *E. coli* NIHJ JC-2

Medium: Nutrient broth, 10^6 cells/ml 37°C 20h

Drug	μ g/ml	MIC	MBC	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
CS-1170		3.13	3.13	intact	intact	intact	intact	intact	intact	intact	intact	intact	intact
CFX		3.13	3.13	intact	intact	intact	intact	intact	intact	intact	intact	intact	intact
CEZ		6.25	12.5	intact	intact	intact	intact	intact	intact	intact	intact	intact	intact

— intact
 filament
 - - - lysis

Table 1 Hydrolysis of CS-1170 and related antibiotics by β -lactamases

Organisms	Relative rate(CER=100)			
	CS-1170	CFX	CEZ	CER
<i>E. coli</i> 12	0.07	0.04	96.8	100
<i>E. coli</i> 21	0.15	0.15	100	100
<i>E. coli</i> 106	0.01	0.05	29.2	100
<i>Citrobacter</i> 40	0.04	0.02	32.7	100
<i>Citrobacter</i> 95	0.32	0.54	236	100
<i>Klebsiella</i> 34	0.14	0.24	65.5	100
<i>Klebsiella</i> 38	0.22	0.21	119	100
<i>Klebsiella</i> 43	0.04	0.02	36.3	100
<i>P. morganii</i> 120	0.08	0.05	248	100

6. マウス実験感染における防衛効果

1) *Staphylococcus aureus* 感染 (Table 2)

Staphylococcus aureus No. 13株での成績を Table 2 に示した。CS-1170のED₅₀は0.69mg/mouseでABPCより治療効果は良好であったが、CEZ, CFX より劣る成績であった。

2) *E. coli* 感染 (Table 3)

E. coli No. 12, *E. coli* No. 121, *E. coli* HI 54株を感染菌としたときの成績を Table 3 に示した。*E. coli* No. 12株では大量菌攻撃、小量菌攻撃ともCS-1170の治療効果はCFXよりすぐれていたが、CEZ より劣っていた。CEZ 中程度耐性株である *E. coli* No. 121株ではCS-1170の効果はCEZ, CFX よりすぐれていた。CEZ 高度

Table 2 Protecting effect for experimental *Staphylococcus aureus* infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	LD ₅₀ (cells/mouse)	5 % Mucin	MIC (μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁵	10 ⁶	
<i>S. aureus</i> No. 13	CS-1170	3 $\times$ 10 ⁸	4.5 $\times$ 10 ⁷	+	3.13	1.56	0.69
	CFX			+	3.13	3.13	0.50
	CEZ			+	0.78	0.39	0.16
	ABPC			+	100	1.56	3.93

Mice : ICR 4W ♂ 19 $\pm$ 1g

Infection : i.p. challenge

Administration : s.c. 1h after infection

Table 3 Protecting effects for experimental *E. coli* infection in mice

Organisms	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD or LD ₅₀ (cells/mouse)	5 % Mucin	MIC (μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁵	10 ⁶	
<i>E. coli</i> No. 12	CS-1170	5.3 $\times$ 10 ⁸	1.7 $\times$ 10 ⁷ (LD ₅₀)	-	1.56	1.56	5.7
	CFX				6.25	6.25	8.0
	CEZ				3.13	0.78	3.6
	CS-1170	1.1 $\times$ 10 ⁸	1.4 $\times$ 10 ⁸ (LD ₅₀)	+	1.56	1.56	5.7
	CFX				6.25	6.25	8.6
	CEZ				3.13	0.78	1.5
<i>E. coli</i> No. 121	CS-1170	6.6 $\times$ 10 ⁸	3.6 $\times$ 10 ⁸ (MLD)	+	6.25	3.13	0.99
	CFX				25	12.5	6.3
	CEZ				100	25	2.5
<i>E. coli</i> HI 54	CS-1170	1.7 $\times$ 10 ⁸	2 $\times$ 10 ⁸ (MLD)	-	50	50	$\geq$ 20
	CFX				100	50	5.0
	CEZ				400	100	>20
	CS-1170	8.3 $\times$ 10 ⁷	2 $\times$ 10 ⁷ (MLD)	+	50	50	1.56
	CFX				100	50	3.13
	CEZ				400	100	$\geq$ 20

Mice : ICR 4W ♂ 19 $\pm$ 1g

Infection : i.p. challenge

Administration : s.c. 1h after infection

耐性株である *E. coli* HI 54 株では、小量菌攻撃の場合、CS-1170 の ED_{50} 値がもっとも小さく、治療効果は CEZ, CFX よりすぐれていた。

3) *Proteus mirabilis* 感染 (Table 4)

Proteus mirabilis No. 10 株を用いて CS-1170, CFX, CEZ で治療した成績を Table 4 に示した。

大量菌攻撃と小量菌攻撃での 3 薬剤の ED_{50} 値はともに大きく異なり、CS-1170 では大量菌で 11.0 mg/mouse 小量菌では 0.62 mg/mouse ではほぼ CFX と同程度の治療効果を示し、CEZ に比べ劣っていた。

4) *Serratia marcescens* 感染 (Table 5)

Serratia marcescens No. 2, *Serratia marcescens* No. 8 株を感染菌として CS-1170, CFX で静脈内投与で治療した成績を Table 5 に示した。

CS-1170 の ED_{50} 値は 2 菌株とも CFX より小さく、治療効果はすぐれていた。

7. マウス臓器内濃度

CS-1170 をマウスに 25 mg/kg、皮下投与したときの各臓器内濃度の成績を Fig. 29 に示した。

Fig. 29 Tissue levels of CS-1170 in mice

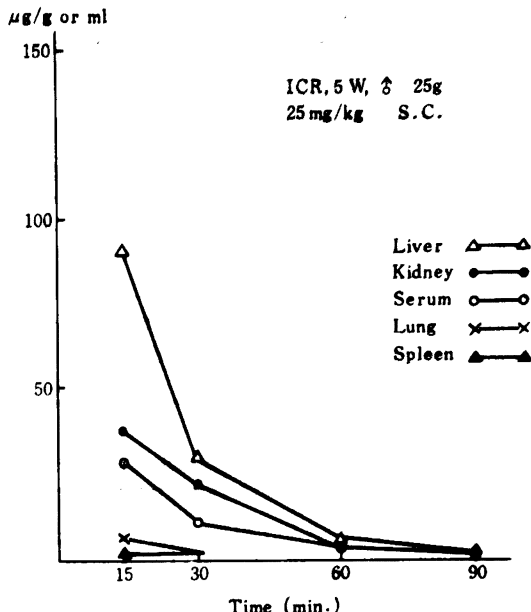


Table 4 Protecting effect for experimental *Proteus mirabilis* infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	LD ₅₀ (cells/mouse)	5 % Mucin	MIC (µg/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁶	10 ⁸	
<i>P. mirabilis</i> No. 10	CS-1170	1.2 × 10 ⁹	3.6 × 10 ⁸	—	100	25	11.0
	CFX			—	50	25	12.6
	CEZ			—	25	6.25	6.8
	CS-1170	9.0 × 10 ⁴	5.8 × 10 ³	+	100	25	0.62
	CFX			+	50	25	0.42
	CEZ			+	25	6.25	0.23

Mice : ICR 4W ♂ 19 ± 1g

Infection : i.d. challenge

Administration : s.c. 1h after infection

Table 5 Protecting effect of experimental *Serratia marcescens* infection in mice

Organisms	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	5 % Mucin	MIC (µg/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁶	10 ⁸	
<i>S. marcescens</i> No. 2	CS-1170	1.2 × 10 ⁴	1.1 × 10 ⁴	+	100	50	0.787
	CFX			+	100	100	1.575
<i>S. marcescens</i> No. 8	CS-1170	1.9 × 10 ⁵	1.3 × 10 ⁵	+	200	12.5	≤ 0.078
	CFX			+	100	25	0.496

Mice : ddN, 5W ♂ 19 ± 1g

Infection : i.p. challenge

Administration : i.v. 1h after infection

投与15分後において、肝濃度が高く90 μ g/ml、次いで腎35.0 μ g/ml、血清28.2 μ g/ml、肺4 μ g/ml、脾3 μ g/mlの順で各臓器によく移行し、60分後でも、肝、腎、血清中濃度は約5 μ g/mlであった。

III. 考 察

CS-1170はCefoxitinと同様cephamycin系抗生物質に属し、グラム陽性菌、グラム陰性菌にも有効で、とくにその構造上の特徴より、従来のセファロスポリン系抗生物質に無効であるindole(+) *Proteus* (*Proteus vulgaris*, *Proteus morganii*, *Proteus rettgeri*, *Proteus inconstans*)および*Serratia*にも抗菌力を有し、他のセファロスポリン剤よりすぐれていることが確認できた。

また*E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*などから得た β -lactamaseに対してCS-1170は安定であった。これは β -lactam環の7位にmethoxy基を有する構造上の特徴のためと考えられ、CS-1170はCFXと同様にCET, CEZ耐性である*E. coli*, *Klebsiella*にも抗菌作用を示した。しかしCFX耐性株に対してはCS-1170も耐性で、交叉耐性が認められた。

グラム陽性菌に対しては*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*について検討したが、CS-1170はCEZ, CET, CERと比べ抗菌力は弱く、CFXよりはすぐれた成績であった。また、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌である*Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas maltophilia*, *Pseudomonas cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Acinetobacter calcoaceticus*などに対してはCFXおよび従来のセファロスポリン剤と同様、無効であった。

マウス実験感染での成績は*in vitro*でのMICの成績とはほぼ相関し、*Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *E. coli*感染ではCS-1170の治療効果はCFXと同程度かわずかにすぐれていたが、CEZより劣る成績であった。CEZの効果がすぐれていたのはCS-1170, CFXと比べ、用いた菌株の感受性がよかったことと血中移行の良好なことが考えられる。しかしCEZ耐性菌感染(*E. coli*)ではCS-1170の治療効果はCEZよりすぐれていた。

マウスの臓器内分布ではCS-1170は肝濃度が高く、胆汁排泄が良好ではないかと考えられる。

以上、CS-1170の*in vitro*, *in vivo*の細菌学的検討の結果、 β -lactamaseに安定であることから、従来のセフ

ァロスポリン剤に耐性の菌にも有効であることが確認され、臨床での有効性が期待される物質であると考えられる。

ま と め

cephamycin系抗生剤CS-1170の*in vitro*, *in vivo*抗菌作用を検討した結果、グラム陽性菌、グラム陰性菌の各菌種に抗菌力を有し、従来のセファロスポリン剤に感受性の弱かったインドール陽性*Proteus* (*Proteus vulgaris*, *Proteus morganii*, *Proteus rettgeri*, *Proteus inconstans*), *Serratia*にも抗菌力を有していた。*E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*から得た β -lactamaseに対してCS-1170は他のセファロスポリン剤よりも安定で、CET, CER耐性の*E. coli*, *Klebsiella*にも抗菌力はすぐれていた。しかし、グラム陽性菌については従来のセファロスポリン剤と比べ、抗菌力は弱く、またブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌にはセファロスポリン系と同様、無効であった。以上の成績について、同系のCFXと比較すると、 β -lactamaseによる安定性では同程度であったが、大部分の菌種に対する抗菌性についてはCS-1170のほうがわずかにすぐれていた。

*In vivo*では*Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *E. coli*感染でCS-1170の治療効果はCFXと同程度かわずかにすぐれていたが、CEZより劣っていた。しかし、CEZ耐性*E. coli*感染ではCEZに比べ、すぐれた治療効果を示した。

文 献

- 1) NAKAO, H.; H. YANAGISAWA, B. SHIMIZU, M. KANEKO, M. NAGANO & S. SUGAWARA: A new semisynthetic 7 α -methoxycephalosporin, CS-1170: 7 β -[[(cyanomethyl) thio] acetamido]-7 α -methoxy-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio] methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid J. Antibiotics 29: 554~558, 1976
- 2) 五島瑳智子, 小川正俊, 金子康子, 辻 明良, 桑原章吾: セファマイシン系広域抗菌薬Cefoxitinとセファロスポリン系抗菌薬の基礎的評価. Chemotherapy 26 (S-1): 26~40, 1978
- 3) MIC測定委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について. Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 4) ONISHI, H. R.; D. R. DAOUST, S. B. ZIMMERMAN, D. HENDLIN & E. O. STAPLEY: Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: Resistance to β -lactamase inactivation. Antimicrob. Agents & Chemother. 5: 38~48, 1974

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF A NEW CEPHAMYCIN
SUBSTANCE CS-1170
COMPARISON WITH ANTIBACTERIAL ACTION OF
CEPHALOSPORINS AND CEFOXITIN

SACHIKO GOTO, MASATOSHI OGAWA, AKIYOSHI TSUJI,

YASUKO KANEKO and SHOGO KUWAHARA

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

Antibacterial actions have been investigated *in vitro* and *in vivo* with a cephamicin antibiotic, CS-1170. As the results, the drug had antibacterial action against various species of Gram-positive and Gram-negative bacteria, besides against indole positive *Proteus* (*Proteus vulgaris*, *Proteus morganii*, *Proteus rettgeri* and *Proteus inconstans*) and *Serratia* to which the existing cephalosporins had only a weak sensitivity. CS-1170 was more stable than other cephalosporins to β -lactamase produced by *E. coli*, *Citrobacter* and *Klebsiella*, and its antibacterial activity was superior to cephalothin (CET)-and cephaloridine (CER)-resistant *E. coli* and *Klebsiella*. To the contrary, antibacterial activity of CS-1170 was weaker than existing cephalosporins against Gram-positive bacteria, and the drug was ineffective similarly to cephalosporins against non glucose fermentative Gram-negative bacilli. From the above results, in comparison with analogous cefoxitin (CFX), CS-1170 was similarly stable to β -lactamase, while it showed slightly stronger antibacterial activity than CFX against most of bacteria species.

In vivo experiment demonstrated that the therapeutic effect of CS-1170 was similar or slightly superior to CFX in the infections due to *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis* and *E. coli*, while it was inferior to CEZ. And yet, the therapeutic effect of CS-1170 was superior to that of CEZ in the infections due to CEZ resistant *E. coli*.