

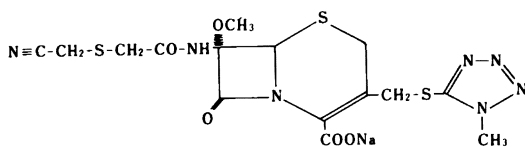
新セファマイシン系抗生物質 CS-1170 の抗菌活性

菅原眞一・田島政三・五十嵐 勇
 宇津井 幸男・大屋 哲・中原正城
 三共株式会社中央研究所

CS-1170¹⁾は当社醸酵研究所における cephamycin C 産生菌株の発見に端を発し、米国 Merck 社の Cefoxitin (CFX)²⁾の開発研究に範をとり、当社化学陣により合成された多数の誘導体の中から選出された半合成 cephamycin 系の新抗生物質で、その化学構造式を Fig. 1 に示す。

われわれは代表的 β -lactam 系剤である CFX, Cefazolin (CEZ) および Ampicillin (ABPC) を対照薬剤として、*in vitro*, *in vivo* の抗菌活性を比較検討したので報告する。

Fig. 1 Structure of CS-1170



I. 抗菌スペクトラムおよび諸因子の影響

日本化学療法学会標準法に従い、グラム陽性菌10種13株、グラム陰性菌28種39株に対する試験管内抗菌力を測定した。使用培地は Heart Infusion Agar (HIA, 栄研)、接種菌量は 10^8 CFU/ml、一部の菌株には綿羊血液10%添加培地を用いた。薬剤は力価による重量補正をし、滅菌蒸留水にて溶解、希釈を行った。

CS-1170, CFX, CEZ および ABPC の各種菌株に対する MIC (μ g/ml) を Table 1 に示す。

CS-1170 はグラム陽性菌に対して $0.2 \sim 3.12 \mu$ g/ml とおおむね低濃度で抗菌力を示し、penicillinase 産生株の *Staphylococcus aureus* 56 にも感性株 *Staphylococcus aureus* 209P と同等の抗菌力を示した。*Streptococcus faecalis* には 50μ g/ml とあまり良好な成績ではなかった。

一方、グラム陰性菌に対しては、*Acinetobacter* 属、*Pseudomonas* 属、*Enterobacter* 属には $>100 \mu$ g/ml と高い MIC 値であったが、その他の大部分の菌種すなわち

Escherichia, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* などや *E. coli* の β -lactamase 産生株 (*E. coli* 609), *Alcaligenes faecalis*, *Yersinia enterocolitica*, *Citrobacter freundii*, *Hafnia alvei*, *Serratia marcescens*, および indole 陽性の *Proteus* 属など、CEZ あるいは ABPC が無効の菌種に対しても $0.39 \sim 12.5 \mu$ g/ml と優れた抗菌力を示した。

β -lactam 系他剤との比較において、CS-1170 の抗菌スペクトラムおよび抗菌力は、グラム陽性菌に対しては ABPC, CEZ にはやや劣るが CFX よりは優れ、グラム陰性菌に対しては CEZ, ABPC よりも広範囲かつ強力で、同じ cephamycin 系の CFX よりも抗菌力が優れている場合が多かった。

CS-1170 の抗菌力に及ぼす諸因子の影響を、グラム陽性菌 3 種 4 株、グラム陰性菌 16 種 17 株について検討した。

HIA を基礎培地として、その pH を 5.5, 6.5, 7.5, 8.5 に修正して MIC を測定した時、Table 2 のごとくで、大部分の菌株においては概して pH による MIC の変動は認められなかった。

HIA にヒト血清 (Consera[®]) を 5, 10, 25, 50% 添加して MIC を測定したのが Table 3 の成績で、血清非添加時 (Table 2, pH 7.5) との比較において、大部分の菌株において MIC の変動がほとんどなく、CS-1170 の抗菌力に及ぼすヒト血清蛋白共存の影響は少ないものと思われた。

接種菌量の影響は 10^6 , 10^8 , 10^{10} CFU/ml のレベルでそれぞれ MIC を測定し Table 4 の成績を得た。高～低接種菌量間で MIC に大差のみられたのは少数株 (*Staphylococcus*, *Citrobacter*, *Hafnia*) で、大部分の菌株では接種菌量の多少による MIC の変動はあまり認められなかった。

すなわち、CS-1170 の抗菌力価は他剤でしばしばみられるような、培地 pH の変動、血清の共存、接種菌量の多少などによる影響を受けにくいものであると判断された。

次に、グラム陽性菌 1 株、グラム陰性菌 7 株について、Heart Infusion Broth (HIB, ニッサン) を用いて、接

Table 1 Antibacterial spectra of CS-1170, cefoxitin, cefazolin and ampicillin (MIC: $\mu\text{g/ml}$)(1)

	CS-1170	CFX	CEZ	ABPC
Gram-positive				
<i>Bacillus megaterium</i>	3.12	6.25	≤ 0.2	≤ 0.1
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.78	1.56	≤ 0.2	≤ 0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC	0.78	1.56	≤ 0.2	≤ 0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	0.78	3.12	0.39	≤ 0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> IID 670 (Terajima)	0.78	3.12	≤ 0.2	≤ 0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> 56 (PCase ⁺)	0.78	3.12	0.39	12.5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 401	1.56	1.56	≤ 0.2	≤ 0.1
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.2	0.39	0.78	≤ 0.1
• <i>Streptococcus mitis</i> IID 653	3.12	25	0.78	0.39
• <i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.39	0.78	≤ 0.2	≤ 0.1
• <i>Streptococcus sanguis</i> ATCC 10558	0.78	1.56	0.2	≤ 0.1
<i>Streptococcus faecalis</i> 452	50	50	>100	1.56
• <i>Corynebacterium diphtheriae</i> IID 526	0.39	0.78	≤ 0.2	≤ 0.1
Gram-negative				
<i>Acinetobacter anitratus</i> ATCC 19606	>100	>100	>100	>100
<i>Alcaligenes faecalis</i> RIMD 0114002	0.78	1.56	100	1.56
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	50	50	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IID 1117	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1001	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas maltophilia</i> IID 1275	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas schuylkilliensis</i>	>100	>100	>100	>100
<i>Yersinia enterocolitica</i> IID 981	1.56	3.12	25	50
<i>Yersinia enterocolitica</i> NCTC 10938	3.12	6.25	50	12.5
<i>Citrobacter freundii</i> IID 976	12.5	50	25	6.25
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	>100	>100	>100	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> 963	>100	>100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.78	6.25	1.56	6.25
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.39	3.12	1.56	3.12
<i>Escherichia coli</i> 609 (CSase ⁺)	3.12	25	100	>100
<i>Hafnia alvei</i> IID 978	3.12	6.25	>100	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IID 865	0.39	0.78	1.56	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IID 979	0.78	3.12	25	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 806	0.78	3.12	1.56	100
<i>Proteus morganii</i> IID 602	6.25	12.5	>100	>100
<i>Proteus morganii</i> IFO 3848	1.56	3.12	50	0.78
<i>Proteus vulgaris</i> IID 874	1.56	50	>100	>100
<i>Proteus vulgaris</i> IID 598	12.5	25	3.12	6.25

Table 1 Antibacterial spectra of CS-1170, cefoxitin, cefazolin and ampicillin (MIC: $\mu\text{g/ml}$) (2)

	CS-1170	CFX	CEZ	ABPC
<i>Proteus vulgaris</i> 1420	3.12	6.25	>100	25
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	6.25	12.5	12.5	1.56
<i>Proteus rettgeri</i> IFO 3850	0.39	1.56	>100	0.39
<i>Proteus inconstans</i> 1703	1.56	1.56	>100	>100
<i>Salmonella typhi</i>	0.2	1.56	0.78	0.39
<i>Salmonella typhimurium</i> IID 971	1.56	6.25	6.25	3.12
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.39	1.56	1.56	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.39	0.78	3.12	0.2
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.39	1.56	3.12	0.78
<i>Serratia marcescens</i> IID 620	12.5	25	>100	100
<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	6.25	25	>100	25
<i>Serratia marcescens</i> 1828	6.25	12.5	>100	12.5
<i>Shigella dysenteriae</i>	1.56	6.25	3.12	1.56
<i>Shigella flexneri</i> IID 642	0.78	6.25	1.56	3.12
<i>Shigella sonnei</i>	0.78	6.25	3.12	6.25
** <i>Haemophilus influenzae</i> 215	3.12	6.25	25	0.39

HIA(Eiken), 37°C, 18hr. Inoculum size 10^8 CFU/ml

* +10% Sheep blood ** +10% Sheep blood (chocolate)

Table 2 Effect of pH upon the activity of CS-1170

Organism \ pH	5.5	6.5	7.5	8.5
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.2	0.39	0.78	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P JC	≤ 0.1	0.2	0.2	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> 56	0.2	0.39	0.78	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 401	0.39	0.78	1.56	0.78
<i>Acinetobacter anitratus</i> ATCC 19606	25	100	50	25
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	1.56	1.56	1.56	0.78
<i>Escherichia coli</i> 609	6.25	6.25	3.12	1.56
<i>Citrobacter freundii</i> IID 976	25	6.25	6.25	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 806	6.25	1.56	1.56	0.78
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.78	0.78	0.78	0.78
<i>Salmonella typhi</i>	0.78	0.39	0.39	0.39
<i>Shigella dysenteriae</i>	1.56	1.56	1.56	0.78
<i>Shigella flexneri</i> IID 642	0.39	0.78	0.78	0.78
<i>Shigella sonnei</i>	1.56	1.56	0.78	0.78
<i>Hafnia alvei</i> IID 978	25	6.25	6.25	12.5
<i>Serratia marcescens</i> 1828	>100	25	12.5	12.5
<i>Proteus mirabilis</i> 1310	3.12	3.12	3.12	3.12
<i>Proteus vulgaris</i> 1420	3.12	3.12	3.12	3.12
<i>Proteus rettgeri</i> 1601	0.78	1.56	1.56	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1001	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas maltophilia</i> IID 1275	25	>100	>100	>100

HIA, 10^8 CFU/ml

Table 3 Effect of the presence of human serum upon the activity of CS-1170

Organism	Serum added %	5	10	25	50
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633		1.56	1.56	1.56	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC		0.2	0.2	0.2	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> 56		0.78	0.78	1.56	1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 401		1.56	1.56	1.56	1.56
<i>Acinetobacter anitratus</i> ATCC 19606		50	50	50	50
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2		1.56	1.56	1.56	1.56
<i>Escherichia coli</i> 609		3.12	3.12	3.12	6.25
<i>Citrobacter freundii</i> IID 976		6.25	6.25	6.25	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 806		1.56	1.56	1.56	1.56
<i>Salmonella enteritidis</i>		0.78	0.78	0.78	0.78
<i>Salmonella typhi</i>		0.39	0.39	0.39	0.39
<i>Shigella dysenteriae</i>		1.56	1.56	1.56	1.56
<i>Shigella flexneri</i> IID 642		0.78	0.78	1.56	1.56
<i>Shigella sonnei</i>		0.78	0.78	0.78	0.78
<i>Hafnia alvei</i> IID 978		6.25	6.25	6.25	6.25
<i>Serratia marcescens</i> 1828		12.5	12.5	12.5	12.5
<i>Proteus mirabilis</i> 1310		3.12	3.12	3.12	3.12
<i>Proteus vulgaris</i> 1420		3.12	3.12	3.12	6.25
<i>Proteus rettgeri</i> 1601		1.56	1.56	1.56	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1001		>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas maltophilia</i> IID 1275		>100	>100	25	25

Consera® (Nissui) HIA, 10⁸ CFU/ml

Table 4 Effect of inoculum density upon the activity of CS-1170

Organism	Inoculum (CFU/ml)	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁴
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633		0.78	0.39	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC		0.2	0.2	≤0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> 56		0.78	0.78	≤0.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 401		1.56	0.78	0.39
<i>Acinetobacter anitratus</i> ATCC 19606		50	50	25
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2		1.56	0.78	0.78
<i>Escherichia coli</i> 609		3.12	0.78	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> IID 976		6.25	1.56	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 806		1.56	0.78	0.78
<i>Salmonella enteritidis</i>		0.78	0.39	0.39
<i>Salmonella typhi</i>		0.39	0.39	0.39
<i>Shigella dysenteriae</i>		1.56	0.78	0.78
<i>Shigella flexneri</i> IID 642		0.78	0.78	0.78
<i>Shigella sonnei</i>		0.78	0.78	0.78
<i>Hafnia alvei</i> IID 978		6.25	0.78	0.2
<i>Serratia marcescens</i> 1828		12.5	6.25	3.12
<i>Proteus mirabilis</i> 1310		3.12	1.56	0.78
<i>Proteus vulgaris</i> 1420		3.12	3.12	1.56
<i>Proteus rettgeri</i> 1601		1.56	1.56	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1001		>100	>100	>100
<i>Pseudomonas maltophilia</i> IID 1275		>100	>100	50

HIA

Table 5 Comparison of MBC/MIC of CS-1170 and other β -lactams against bacterial species

Organism		CS-1170		CFX		CEZ		ABPC	
<i>S. aureus</i> FDA 209PJC	L	0.39/	0.2 : 2	0.78/	0.39 : 2	0.2 /	0.1 : 2	0.01/	0.005 : 2
	H	0.78/	0.78 : 1	6.25/	1.56 : 4	0.78/	0.39 : 2	0.04/	0.02 : 2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	L	0.78/	0.78 : 1	6.25/	6.25 : 1	1.56/	0.78 : 2	6.25/	3.12 : 2
	H	1.56/	1.56 : 1	12.5 /	6.25 : 2	6.25/	3.12 : 2	12.5 /	6.25 : 2
<i>K. pneumoniae</i> 806	L	1.56/	1.56 : 1	6.25/	3.12 : 2	1.56/	1.56 : 1	50 /	50 : 1
	H	1.56/	1.56 : 1	25 /	12.5 : 2	6.25/	6.25 : 1	100 /	100 : 1
<i>S. enteritidis</i>	L	0.78/	0.39 : 2	3.12/	3.12 : 1	1.56/	1.56 : 1	0.78/	0.78 : 1
	H	3.12/	1.56 : 2	6.25/	6.25 : 1	6.25/	3.12 : 2	3.12/	1.56 : 2
<i>S. flexneri</i> IID 642	L	0.78/	0.78 : 1	3.12/	3.12 : 1	1.56/	1.56 : 1	1.56/	1.56 : 1
	H	0.78/	0.78 : 1	6.25/	6.25 : 1	3.12/	3.12 : 1	3.12/	3.12 : 1
<i>P. mirabilis</i> 1310	L	1.56/	0.78 : 2	6.25/	3.12 : 2	6.25/	3.12 : 2	3.12/	1.56 : 2
	H	6.25/	1.56 : 4	25 /	6.25 : 4	25 /	6.25 : 4	12.5 /	6.25 : 2
<i>P. vulgaris</i> 1420	L	1.56/	1.56 : 1	3.12/	3.12 : 1	50 /	6.25 : 8	12.5 /	0.78 : 16
	H	6.25/	3.12 : 2	6.25/	3.12 : 2	>100 /	>100 :	>100 /	>100 :
<i>P. aeruginosa</i> 1001	L	>100 /	>100 :	>100 /	>100 :	>100 /	>100 :	>100 /	>100 :
	H	>100 /	>100 :	>100 /	>100 :	>100 /	>100 :	>100 /	>100 :

L: 1×10^3 , H: 1×10^6 CFU/ml (HIB).

種菌量 10^8 および 10^6 CFU/ml (それぞれ High, H; Low, L と記す) の条件下に MIC および MBC を測定し Table 5 の成績を得た。

CS-1170 は *Pseudomonas aeruginosa* には無効であるが、その他の 7 菌株の大部分において MBC/MIC 比が 1 ~ 2 となり、MIC 濃度付近での強力な殺菌効果がみられ、また接種菌量 H, L 間の差も少ないものであった。

II. 臨床分離株に対する感受性

全国各地の病院から分与を受けた(昭和46年~51年末、その大部分は50~51年分離株)11属17種914株の臨床分離株に対する感受性分布の測定と他剤との感受性相関を検討した。

β -lactam 系 4 剤の臨床分離株に対する感受性分布は Table 6 のごとくであった。

CS-1170 はグラム陽性菌の *Staphylococcus aureus* や β -Streptococci に対して $1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布のピークがあり、ABPC(ただし感性株の場合)、CEZ にはやや劣るが、CFX よりは 1 管良好であった。*Streptococcus faecalis* に対しては CFX 同様に全株 $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ であった。

一方、グラム陰性菌に対しては $3.12 \mu\text{g/ml}$ で *E. coli* の 98%, *Klebsiella pneumoniae* の 79%, *Proteus mirabilis* の 85%, indole 陽性 *Proteus* の 80%, *Haemophilus influenzae* の 97% を阻止するきわめて良好な感受性を示した。 $25 \mu\text{g/ml}$ で *Serratia marcescens* の 76%, *Yersinia enterocolitica* の 90% をも阻止したが、*Enterobacter* 属、*Acinetobacter* 属、および *Pseudomonas aeruginosa* に対

しては $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ であった。

次に、CS-1170 と CFX あるいは CS-1170 と CEZ との各菌種における感受性相関を示すと、*Staphylococcus aureus* (173株) では CS-1170 と CFX 間では CS-1170 1 ~ 2 管優位の相関がみられるが、CS-1170 と CEZ 間には相関性が乏しく CEZ が優位であった (Fig. 2 a) b))。

β -Streptococci (60株) では Fig. 3 a) b) のごとく CS-1170 と CFX 間には CS-1170 1 管優位の相関がみられ、CS-1170 と CEZ 間には全く相関がなく CEZ 優位であった。

E. coli (129株) は Fig. 4 a) b) のごとくで、CS-1170 と CFX 間には CS-1170 2 管優位の相関があり、CS-1170 と CEZ 間には相関性が乏しく CS-1170 おおむね 1 管優位であった。*Klebsiella pneumoniae* (89株) は Fig. 5 a) b) のごとくで、CS-1170 と CFX 間には CS-1170 2 管優位の相関があり、一方 CS-1170 と CEZ 間には相関性が乏しかった。

Proteus mirabilis (83株) では Fig. 6 a) b) のごとく、CS-1170 と CFX 間には CS-1170 1 管優位の相関がみられ、CS-1170 と CEZ 間には相関性がやや乏しく、CS-1170 おおむね 1 管優位であった。indole 陽性 *Proteus* 属 (78株) では Fig. 7 a) b) のごとく、CS-1170 と CFX 間には CS-1170 1 管優位の相関があり、一方 CS-1170 と CEZ 間には全く相関がみられず CS-1170 優位であった。*Serratia marcescens* (92株) では Fig. 8 a) b) のごとく、CS-1170 と CFX 間には CS-1170 1 ~ 2 管優位の相関が

Table 6 Susceptibility of clinical isolates to CS-1170 and other β -lactam antibiotics (1)
(No. of cultures tested) MIC (μ g/ml)

		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i>												
CS-1170	(173)		1 [0.6]	60 [35.3]	112 [100]							
CFX	(173)				9 [5.2]	162 [98.8]	2 [100]					
CEZ	(173)	63 [36.4]	85 [85.5]	23 [98.8]	2 [100]							
ABPC	(173)	51 [29.5]	10 [35.3]	29 [52.0]	26 [67.1]	15 [75.7]	10 [81.5]	5 [84.4]	12 [91.3]	14 [99.4]	1 [100]	
<i>β-Streptococci</i>												
CS-1170	(60)	1 [1.7]	9 [16.7]	4 [23.3]	26 [66.7]	19 [98.3]	1 [100]					
CFX	(60)			12 [20.0]	2 [23.3]	22 [60.0]	23 [98.3]	1 [100]				
CEZ	(60)	59 [98.3]	1 [100]									
ABPC	(60)	60 [100]										
<i>Streptococcus faecalis</i>												
CS-1170	(16)								1 [6.3]	3 [25.0]	1 [31.3]	11 [100]
CFX	(16)								1 [6.3]	3 [25.0]	1 [31.3]	11 [100]
CEZ	(16)							1 [6.3]	10 [68.8]		3 [87.5]	2 [100]
ABPC	(16)			9 [56.3]	5 [87.5]	2 [100]						
<i>Escherichia coli</i>												
CS-1170	(129)		9 [7.0]	75 [65.1]	34 [91.5]	9 [98.4]	1 [99.2]	1 [100]				
CFX	(129)				12 [9.3]	61 [56.6]	42 [89.1]	11 [97.7]	2 [99.2]	1 [100]		
CEZ	(129)			2 [1.6]	93 [73.6]	22 [90.7]	4 [93.8]	3 [96.1]	4 [99.2]	1 [100]		
ABPC	(129)				4 [3.1]	19 [17.8]	73 [74.4]	13 [84.5]	1 [85.3]			19 [100]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>												
CS-1170	(89)		1 [1.1]	23 [27.0]	38 [69.7]	8 [78.7]	3 [82.0]	13 [96.6]	1 [97.8]	1 [98.9]		1 [100]
CFX	(89)				3 [3.4]	29 [36.0]	37 [77.5]	4 [82.0]	6 [88.8]	9 [98.9]		1 [100]
CEZ	(89)			4 [4.5]	44 [53.9]	18 [74.2]	11 [86.5]	3 [89.9]	1 [91.0]	6 [97.8]	2 [100]	
ABPC	(89)				2 [2.2]	1 [3.4]	1 [4.5]	6 [11.2]	7 [19.1]	17 [38.2]	33 [75.3]	22 [100]

() Cumulative percentage

Table 6 Susceptibility of clinical isolates to CS-1170 and other β -lactam antibiotics (2)
(No. of cultures tested) MIC (μ g/ml)

		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	> 100
<i>Proteus mirabilis</i>												
CS-1170	(83)			1 (1.2)	32 (39.8)	38 (45.5)	6 (7.2)	3 (3.6)	2 (2.4)		1 (1.2)	
CFX	(83)					33 (39.8)	40 (48.0)	5 (6.0)	3 (3.6)	2 (2.4)		
CEZ	(83)			1 (1.2)	13 (16.9)	51 (61.2)	6 (7.2)	2 (2.4)	7 (8.4)		1 (1.2)	2 (2.4)
ABPC	(83)		1 (1.2)	8 (9.6)	51 (61.2)	6 (7.2)	6 (7.2)	2 (2.4)				9 (10.8)
indole-positive <i>Proteus</i> spp.												
CS-1170	(78)	5 (6.4)	1 (1.3)	3 (3.8)	34 (43.6)	20 (25.6)	6 (7.7)	7 (8.9)		1 (1.3)	1 (1.3)	
CFX	(78)		2 (2.6)	2 (2.6)	8 (10.3)	34 (43.6)	13 (16.9)	8 (10.3)	8 (10.3)	2 (2.4)	1 (1.3)	
CEZ	(78)	1 (1.3)		1 (1.3)			3 (3.8)	2 (2.6)		1 (1.3)	2 (2.6)	68 (87.1)
ABPC	(78)	1 (1.3)			3 (3.8)				2 (2.6)	4 (5.1)	13 (16.9)	55 (70.5)
<i>Serratia marcescens</i>												
CS-1170	(92)					3 (3.3)	23 (25.0)	32 (34.8)	12 (13.0)	6 (6.5)	10 (10.9)	6 (6.5)
CFX	(92)							5 (5.4)	29 (31.5)	32 (34.8)	10 (10.9)	16 (17.4)
CEZ	(92)											92 (100)
ABPC	(92)								18 (19.6)	17 (18.5)	9 (9.7)	48 (52.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>												
CS-1170	(58)											58 (100)
ABPC	(58)											58 (100)
CBPC	(58)								6 (10.3)	28 (48.3)	19 (32.8)	5 (8.6)
<i>Enterobacter</i> spp.												
CS-1170	(41)									1 (2.4)	9 (21.9)	31 (75.7)
CFX	(41)									2 (4.9)	8 (19.5)	31 (75.7)
CEZ	(41)											41 (100)
ABPC	(41)										7 (17.1)	34 (82.9)

[] Cumulative percentage

Table 6 Susceptibility of clinical isolates to CS-1170 and other β -lactam antibiotics (3)
(No. of cultures tested)

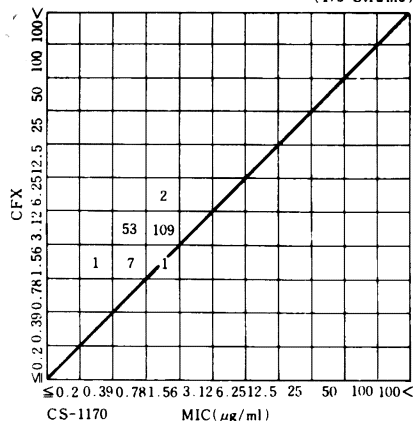
MIC (μ g/ml)

		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	> 100
<i>Yersinia enterocolitica</i>												
CS-1170	(28)			1 [3.6]	4 [17.9]	7 [42.9]	4 [57.1]	4 [71.4]	5 [89.3]	3 [100]		
CFX	(28)			1 [3.6]	2 [10.7]	1 [14.3]	8 [42.9]	2 [50.0]	6 [71.4]	8 [100]		
CEZ	(28)					2 [7.1]		3 [17.9]	1 [21.4]	4 [35.7]	9 [67.9]	9 [100]
ABPC	(28)						1 [3.6]	1 [7.1]	5 [25.0]	6 [46.4]	6 [67.9]	9 [100]
<i>Acinetobacter</i> spp.												
CS-1170	(9)								1 [11.1]	2 [33.3]	4 [77.8]	2 [100]
CFX	(9)									2 [22.2]	7 [100]	
CEZ	(9)											9 [100]
ABPC	(9)						1 [11.1]		7 [88.9]	1 [100]		
<i>Haemophilus influenzae</i>												
CS-1170	(58)				31 [53.5]	25 [96.6]	2 [100]					
CFX	(58)				1 [1.7]	11 [20.7]	37 [84.5]	7 [96.6]	1 [98.3]	1 [100]		
CEZ	(58)				10 [17.2]	12 [37.9]	6 [48.2]	11 [67.2]	18 [98.3]		1 [100]	
ABPC	(58)	48 [82.8]	6 [93.1]	1 [94.8]	2 [98.3]	1 [100]						

[] Cumulative percentage

Fig. 2 Correlation of MICs

2 a) CS-1170 vs. cefoxitin against
Staphylococcus aureus (173 Strains)



2 b) CS-1170 vs. cefazolin against
Staphylococcus aureus (173 Strains)

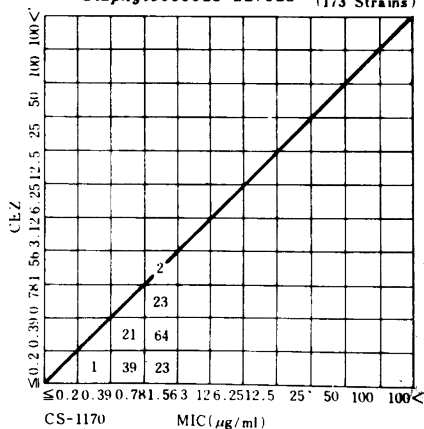


Fig. 3 Correlation of MICs

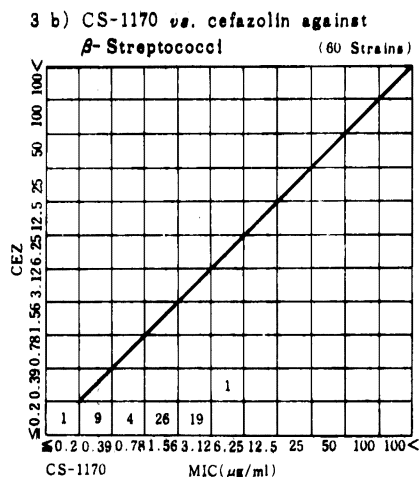
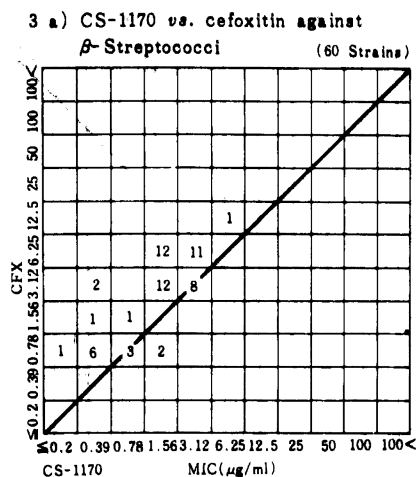


Fig. 4 Correlation of MICs

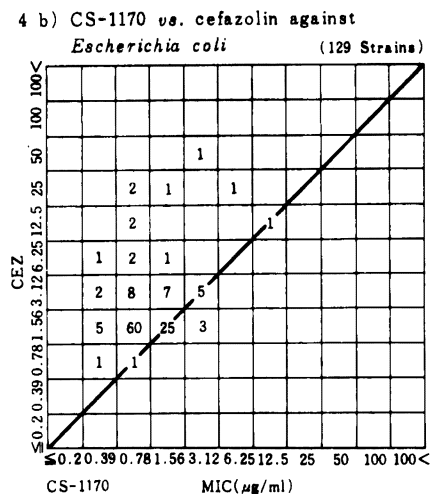
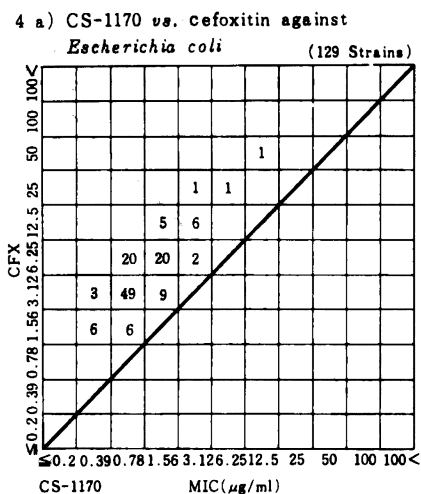


Fig. 5 Correlation of MICs

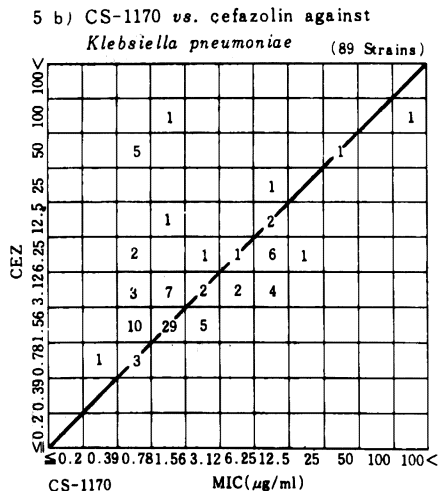
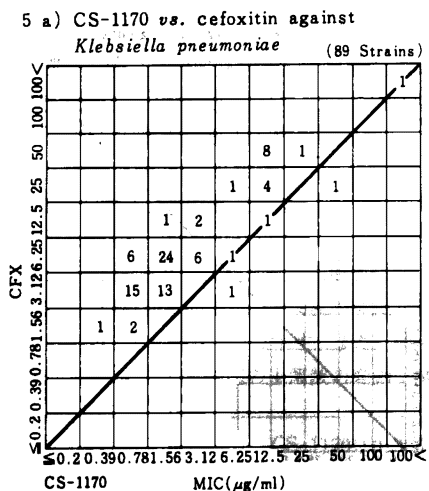


Fig. 6 Correlation of MICs

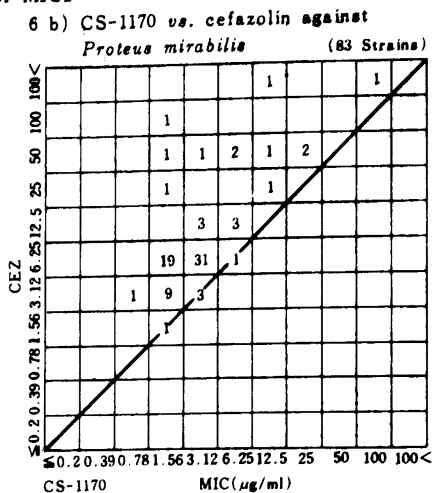
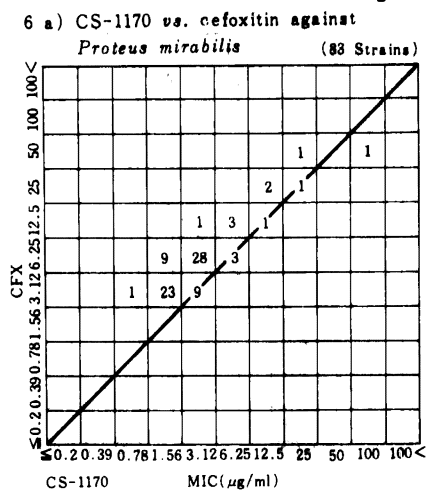


Fig. 7 Correlation of MICs

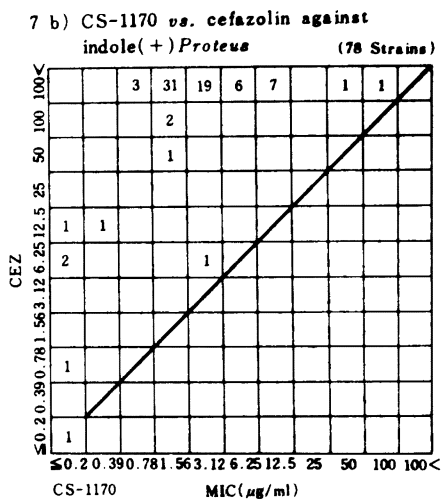
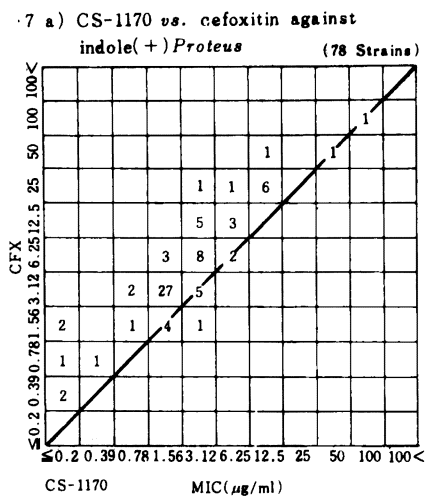


Fig. 8 Correlation of MICs

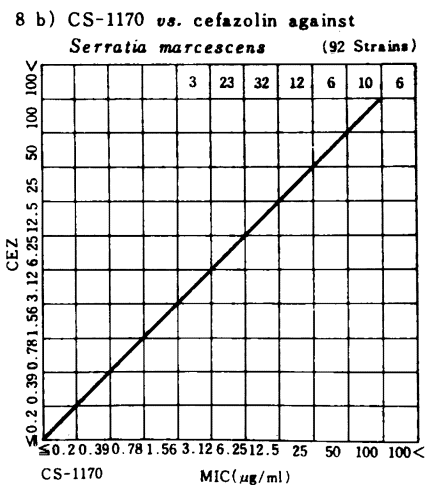
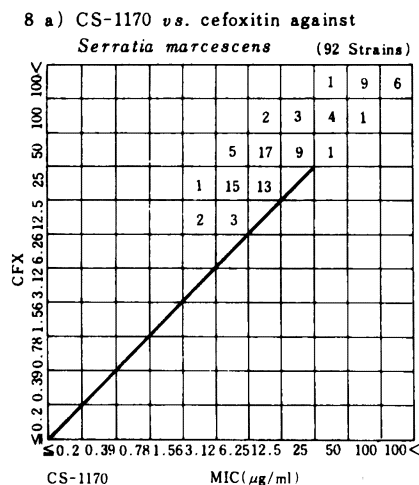
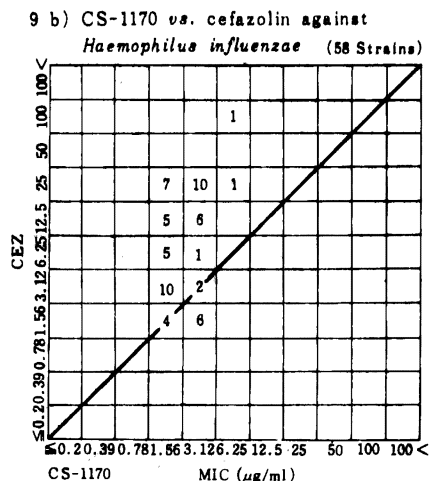
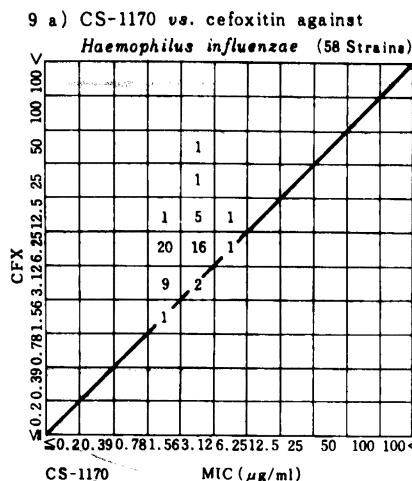


Fig. 9 Correlation of MICs



あり、CS-1170とCEZ間には相関性が全くなくCS-1170優位であった。*Haemophilus influenzae* (58株)はFig. 9a)b)のごとく、CS-1170とCFX間にはCS-1170 1~2管優位の相関があり、CS-1170とCEZ間には相関なくCS-1170優位であった。

CS-1170は臨床分離のグラム陽性菌 *Staphylococcus aureus*, β -Streptococciなどを1.56~3.12 μ g/ml以下の低濃度でその大部分を阻止し得、ABPC、CEZには及ばないが同じcephamycin系のCFXよりは優れた抗菌力を有していた。グラム陰性菌の*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Haemophilus*の80%以上を3.12 μ g/ml以下で阻止し得、さらに*Serratia*, *Yersinia*にも抗菌力が及ぶが、*Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*に対してはほとんどまたは全く抗菌力が及ばなかった。

CS-1170とCFXとの間にはグラム陽性・陰性菌においてCS-1170優位の感受性相関がみられたが、CS-1170とCEZとの間にはほとんどの株において感受性相関はみられなかった。

III. 大腸菌に対する殺菌効果

Biophotometer (Jouan-Jasco Bio-log II型)による菌増殖曲線への影響と、その間における生菌数の変動を検討した。Trypticase soy broth (BBL)に菌を接種培養し、T%60に達した時点で薬剤を所定の濃度になるように添加して、以降約20時間にわたる濁度の変化を追跡したBiophotogramをFig.10, 11に示す。また、同時に少量を経時的に採取して、その間の生菌数の変動を調べたのがFig.12, 13である。

E. coli NIHJ JC-2株の場合、CS-1170は0.39 μ g/ml以上の濃度で添加濃度に応じた時間経過の後に溶菌(濁

度の減少)を伴い増殖を抑制し、1.56 μ g/ml以上の濃度では再増殖を許さず、生菌数も著明な減少を示した。図から明らかのごとくCS-1170 1.56 μ g/mlはCFX 6.25 μ g/ml、CEZ 6.25 μ g/mlにほぼ匹敵する制菌効果であった。

また、 β -lactamaseを産生する*E. coli* 609株に対しては、CS-1170 3.12 μ g/mlはいったんは菌の増殖を抑え溶菌を起こし濁度の減少と生菌数の低下がみられたが、やがて再増殖を許し不完全阻止であったが、6.25 μ g/ml以上の濃度ではいったん溶菌後は再増殖も起こらず、生菌数も減少し続けて、CS-1170 6.25 μ g/mlはCFX 25 μ g/mlとほぼ匹敵する制菌効果であった。一方、CEZは本菌株が β -lactamase産生株のゆえに、添加直後にいったんは溶菌・殺菌的に作用したが、加えられた200, 400 μ g/mlが1~2時間のうちに完全に分解を受けて、菌の旺盛な再増殖を許し、濁度の増加と生菌数の再上昇とが並行して認められた。

CS-1170は β -lactamase産生・非産生の*E. coli*に対して低濃度で殺菌的に作用することが、濁度の減少(溶菌)と生菌数の減少との両面から示された。

IV. β -Lactamase 抵抗性

Cepharmycin系剤の特徴の一つとして β -lactamase抵抗性があげられている²⁴⁾。CS-1170もII・III項で述べたごとく、既存の β -lactam系剤に耐性の諸菌株に対しても感性株同様の抗菌力を示すが、一步進めてこれら耐性菌株の産生する β -lactamaseに対する抵抗性を検討した。

酵素源としては、予検討の結果、それぞれ種を代表すると思われた菌株より得られた精製酵素標品(*Proteus morganii* 1510⁴⁾, *Proteus rettgeri* 1602, *Proteus in-*

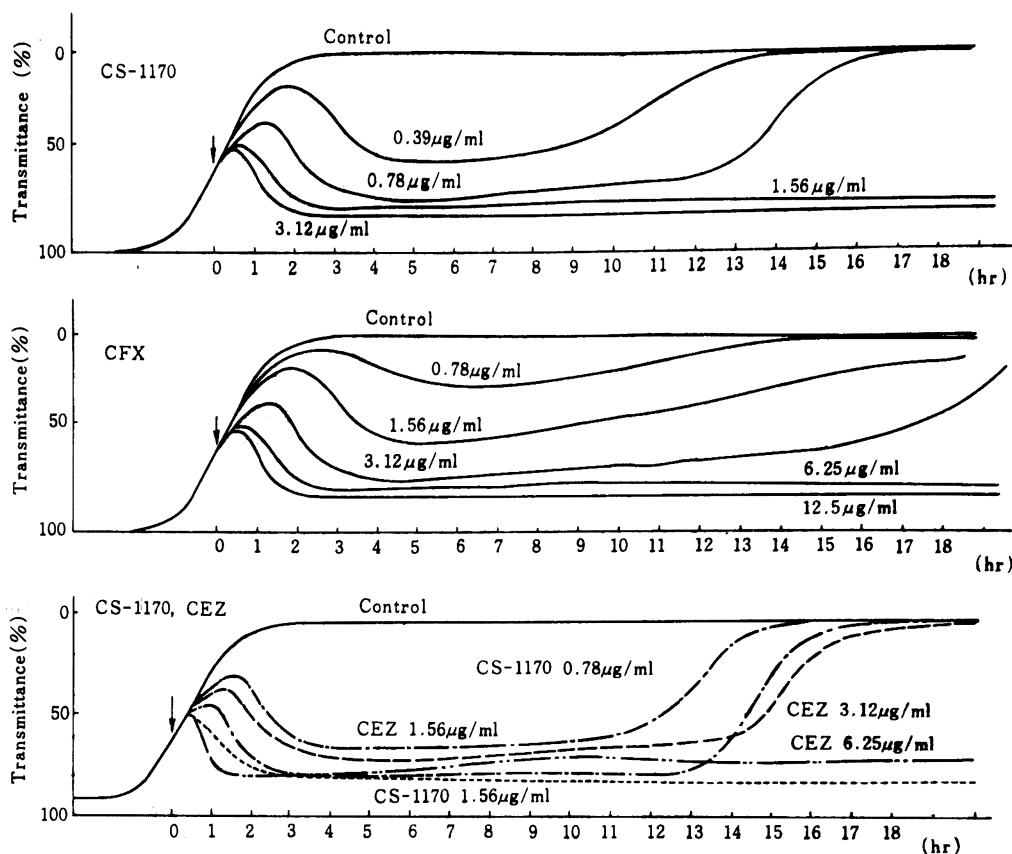
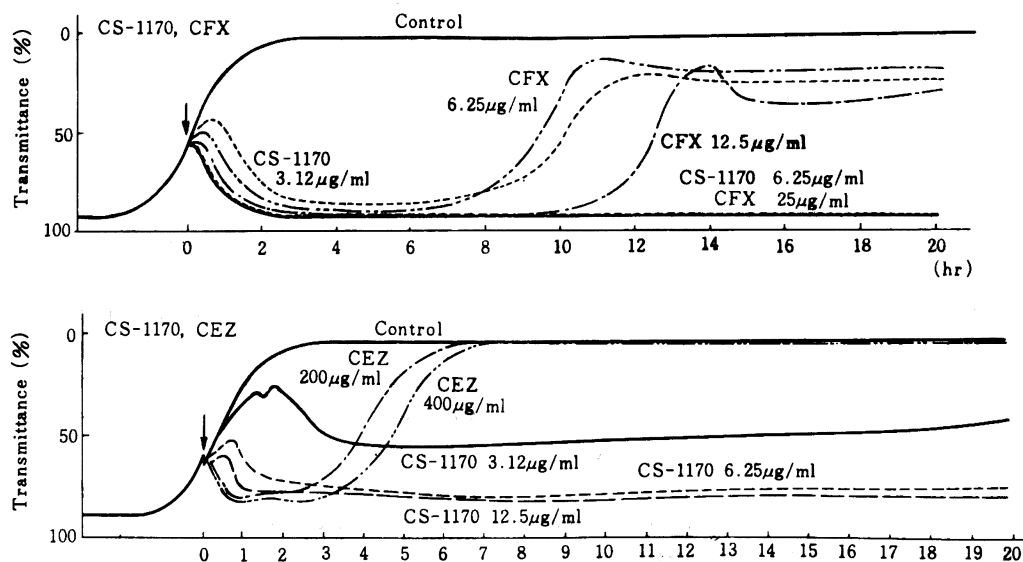
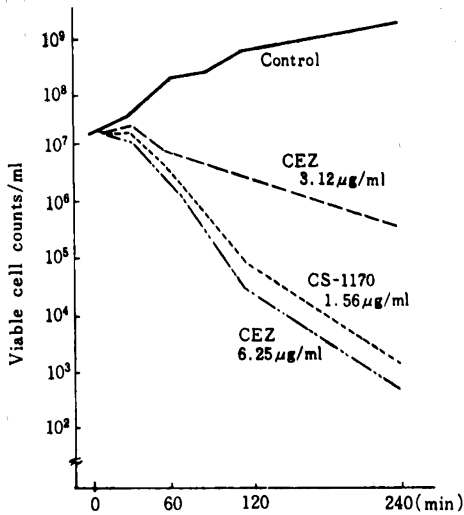
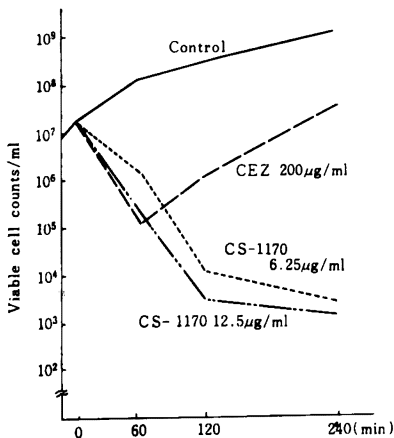
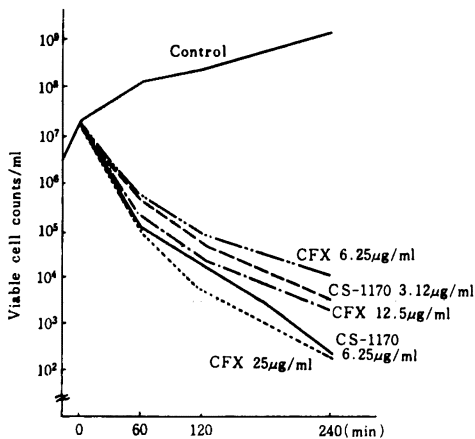
Fig. 10 Growth curve pattern of CS-1170, cefoxitin or cefazolin against *E. coli* NIHJ JC-2Fig. 11 Growth curve pattern of CS-1170, cefoxitin or cefazolin against *E. coli* 609, a β -lactamase producing strain

Fig. 12 Viable cell counts with *E. coli* NIHJ JC-2Fig. 13 Viable cell counts with *E. coli* 609, a β -lactamase producing strain

constans 1704 由来)および臨床分離株より選出された *E. coli* 9 株の粗抽出液を用いた。*Proteus* 属の精製 3 酵素は cephalosporinase 型であり, Table 7 に示すごとく相互に分子量, 等電点, 阻害剤に対する反応性などは類似するが, 免疫学的には明らかに異なる酵素蛋白である。

酵素活性の測定は, 基質が penicillin の場合にはマイクロ・ヨード法⁹⁾ (ただし検討した酵素の至適 pH が *Proteus morganii* 1510 は 8.5, *Proteus rettgeri* 1602 は 8.0, *Proteus inconstans* 1704 は 7.5 にあるので Buffer pH は 7.2 に改変して測定) により, cephalosporin, cephamycin の場合には UV 吸収の変化¹⁰⁾ によった (測定波長は CER 260nm, CET 262nm, CEZ 263nm, CEX 267nm, CFX 240nm, CS-1170 275nm)。

基質濃度を変動させて反応速度を測定し, LINEWEAVER-BURK plot より K_m , V_{max} を算出し, V_{max} は CER を 100 として相対加水分解率として Table 8 に示した。

Proteus 属の 3 種の β -lactamase はいずれも CER, CET, CEZ などの cephalosporin 系剤をよく加水分解したが, PCG, ABPC など penicillin 系剤に対する作用は

Table 7 Characterization of β -lactamases purified from *Proteus* spp.

β -lactamase	<i>P. morganii</i> 1510	<i>P. rettgeri</i> 1602	<i>P. inconstans</i> 1704
Molecular weight	38,000~40,000	40,000~42,000	43,000
Isoelectric point	7.2	8.7	8.6
Inhibition by p-CMB	—	—	—
cloxacillin	+	+	+
anti-1510	+	—	—
anti-1602	—	+	—

Table 8 Substrate profile of three β -lactamases from *Proteus* spp.

β -lactamase	<i>P. morganii</i> 1510		<i>P. rettgeri</i> 1602		<i>P. inconstans</i> 1704	
	K_m (μ M)	V_{max} (relative)	K_m (μ M)	V_{max} (relative)	K_m (μ M)	V_{max} (relative)
Substrate						
CER	84	100	420	100	250	100
CET	5.9	37.1	93	36.7	1.8	3.3
CEX	1.7	10.6	35	12.8	3.9	0.5
CEZ	2.8	68.2	120	20.0	2.6	36.0
CFX		<0.05		<0.05		<0.05
CS-1170		<0.05		<0.05		<0.05
PCG	430	8.2	2.6	0.2	2.7	3.0
ABPC	90	0.6		<0.1	1.2	0.1

弱いいわゆる典型的な cephalosporinase であり, cephamycin 系剤の CS-1170, CFX はいずれの酵素によっても全く加水分解を受けず, きわめて高い β -lactamase 抵抗性を示した。

E. coli 9 株から得た粗酵素液の各種 β -lactam 系剤に対する比活性 (unit/mg protein) と MIC 値とを併記したのが Table 9 である。

Proteus 精製酵素と同様に PCG, CER, CET など既存の β -lactam 系剤に高い耐性値を示し, かつこれらをよく分解する *E. coli* の粗酵素液によっても, CS-1170 は全く加水分解を受けず, これら諸菌株に対し低い MIC 値を示した。

上記のごとく CS-1170 は *Proteus* 属の β -lactamase に抵抗するので, 次に CER を基質とした時の酵素阻害活性を検討し, DIXON plot より K_i 値を求めたのが Table 10 である。

CS-1170 は β -lactamase 阻害作用の知られている Cloxacillin, CFX と同様にきわめて低濃度 (基質濃度の 1/100~1/10,000) で *Proteus* 属 3 酵素による CER 分解活性を阻害することが示された。また, その阻害様式は Fig. 14 に例示することく, いずれの場合にも "Competitive inhibition" であった。

かくて CS-1170 は酵素蛋白的に異なり, また基質特異性をも異にする *Proteus*, *E. coli* などの β -lactamase によって全く加水分解を受けず, きわめて低濃度において, これら酵素の拮抗阻害剤としても作用することが明らかにされた。

V. マウス実験的感染症に対する治療効果

動物は ddy-Slc 系 SPF マウスの 4 週齢, ♂, 体重 20 ± 0.5g のものを 1 群 10 匹として用いた。感染に用いた菌株はトリプトソイブイオン (TSB, 栄研) に一夜前培養した菌液を TSB で適宜希釈して用いた。菌の感染は原則

Table 9 MIC vs. specific activity of β -lactamase from strains of *E. coli* to various β -lactam antibiotics

<i>E. coli</i> Strain No.	PCG		CER		CET		CEZ		CEX		CS-1170	
	MIC	S. A.	MIC	S. A.	MIC	S. A.	MIC	S. A.	MIC	S. A.	MIC	S. A.
609	>3200	108.6	1600	63.2	800	33.6	100	54.3	50	1.0	1.56	0.0
627	>3200	218.0	1600	51.3	800	16.6	50	28.8	100	2.8	0.78	0.0
630	>3200	36.9	200	23.0	400	3.3	50	5.7	100	2.9	6.25	0.0
634	>3200	116.5	1600	57.4	>800	8.7	100	20.9	100	0.0	1.56	0.0
635	>3200	6.0	200	33.6	100	6.4	12.5	8.0	25	2.8	1.56	0.0
648	>3200	119.2	1600	40.8	200	8.5	50	22.1	50	0.0	0.78	0.0
649	>3200	73.4	400	52.9	200	14.3	50	22.6	50	3.8	0.78	0.0
682	>3200	109.7	800	52.1	400	11.0	100	21.0	200	3.7	0.78	0.0
692	>3200	121.6	800	43.1	400	13.3	100	25.9	200	0.0	0.78	0.0

S. A.: $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg protein}$

Table 10 Inhibition of β -lactamases by β -lactam antibiotics

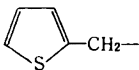
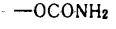
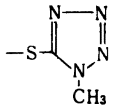
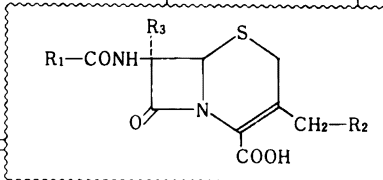
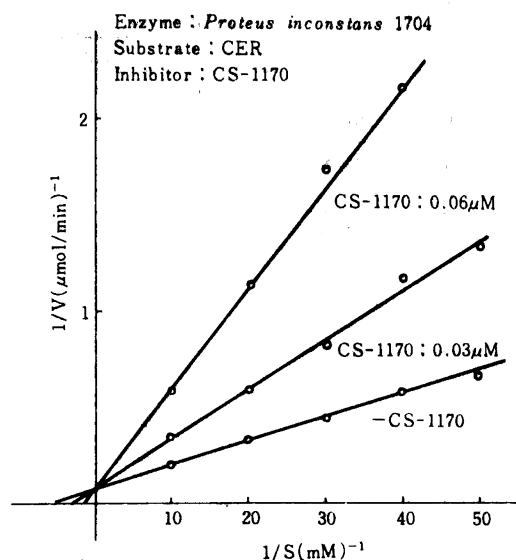
Inhibitor	R ₁	R ₂	R ₃	K _i (μM)		
				<i>P. morganii</i> 1510	<i>P. rettgeri</i> 1602	<i>P. inconstans</i> 1704
CFX			-OCH ₃	0.011	0.57	0.020
CS-1170	NCCH ₂ SCH ₂ -		-OCH ₃	0.070	4.4	0.014
MCIPC				0.0028	0.48	0.051
cf. CER as substrate			H	84	K _m 420	250

Fig. 14 LINEWEAVER-BURK plot



として0.2ml/mouseを腹腔内に注入した。ムチン添加の場合には、高圧滅菌した gastric mucin 溶液を最終濃度5%になるように菌液に添加した。薬剤による治療は0.1 ml/mouse/doseを皮下投与し、原則として菌感染直後および4時間後の2回であるが、一部の実験例では投与回数および投与時期に変動がある。実験開始後、7日間の生死を観察し、プロビット法によりED₅₀値を算出し、それぞれの菌株について2~3回の繰り返し実験から95%信頼限界値を求め付記した。

グラム陽性菌3株、グラム陰性菌21株におけるマウス実験的感染症に対するCS-1170, CFX, CEZ, ABPCの治療効果をTable 11に示す。

CS-1170の治療効果はグラム陽性菌の感性株 *Staphylococcus aureus* 42, *Streptococcus* sp. 501の場合にはABPC, CEZには及ばなかったがCFXよりは優れ、ABPC耐性株の *Staphylococcus aureus* 396ではかなり優れたものであった。グラム陰性菌に対しては全般的に優れた効果が認められ、なかでも *E. coli* の場合には5菌株いずれの場合にも最も優れた治療効果が認められた。

Klebsiella の場合、感性株ではCEZとはほぼ同等、耐性株では優れた効果がみられた。CS-1170感性の *Enterobacter* 株に対しても *E. coli*, *Klebsiella* 級の優れた治療効果がみられた。感性 *Proteus mirabilis* の場合には、ABPCを筆頭にして諸剤が有効であり、耐性 *Proteus mirabilis* ではCS-1170が最も有効であった。ABPC, CEZの効果が及ばない indole 陽性 *Proteus* 諸菌株や *Serratia* では cephamycin 系のCS-1170, CFXにのみ有効性が認められ、*in vitro* における抗菌スペクトラムの

拡大が *in vivo* でも認められた。

結 語

Cephamycin 系の一候補化合物として選出されたCS-1170は、グラム陽性菌・陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを保有し、その抗菌力価は培地 pH の変動、血清の共存、接種菌量の多少などの影響を比較的受けにくく、MIC 濃度付近で殺菌的に作用することが判明した。 β -lactamase 産生・非産生の *E. coli* に対して低濃度で殺菌的に作用することが溶菌現象と生菌数の減少との両面から証明された。

多数の臨床分離株に対する感受性分布を測定したところ、3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下の低濃度で *Staphylococcus aureus* の100%, β -*Streptococcus* の98%, *E. coli* の98%, *Klebsiella pneumoniae* の79%, *Proteus mirabilis* の85%, indole 陽性 *Proteus* の80%, *Haemophilus influenzae* の97%を阻止するきわめて良好な感受性を示し、25 $\mu\text{g/ml}$ では *Serratia marcescens* の76%, *Yersinia enterocolitica* の90%をも阻止したが、一方 *Streptococcus faecalis*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* などに対しては良好な感受性を示さなかった。同じ cephamycin 系のCFXとの間には概してCS-1170優位の感受性相関がみられたが、CS-1170とcephalosporin系剤のCEZとの間には感受性相関が乏しかった。

基質特異性を異にする *E. coli*, *Proteus* 由来の各種 β -lactamaseによってCS-1170は全く加水分解を受けず、むしろこれらの酵素に対して極微量で拮抗阻害作用のあることも示された。

In vitro における抗菌スペクトラムの拡大が *in vivo* 効果にも反映されて、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* などにABPC, CEZ級の治療効果がみられたばかりでなく、これらの薬剤が無効である indole 陽性 *Proteus* 各種, *Serratia marcescens* などにもかなりの治療効果の及ぶことが示された。

この *in vitro*, *in vivo* における幅広い抗菌力とその治療効果や、近年世界的に増加傾向にある β -lactamase 産生に基づく耐性菌に対しても感性菌同様に作用しうる性能を具備すること、細菌に対する作用様式は従来の β -lactam 系剤と同様に低濃度においても殺菌的であることなど多くの特徴を有するCS-1170は、各種細菌感染症治療薬としての応用にきわめて有力な候補化合物として、さらに高次の検討を加えるに値するものであると判断するに至った。

ま と め

Cephamycin 系の新抗生物質CS-1170について *in vitro*, *in vivo* にわたる基礎的、細菌学的検討を加え、以

Table 11 Protecting effects of CS-1170 and other β -lactams against experimental infections in mice (1)

Organism	Infection		Mucin	Treatment time(h)	MIC(μ g/ml)/ED ₅₀ (mg/kg)/dose			
	Challenge	dose			CS-1170	CFX	CEZ	ABPC
<i>S. aureus</i> 42	4LD ₅₀	1.8 $\times$ 10 ⁷ (iv)	—	0, 4	1.56/100 (71.7–140)*	6.25/152 (110–209)	0.39/16.6 (12.8–19.2)	0.10/2.2 (1.0–9.5)
<i>S. aureus</i> 396	4LD ₅₀	3.4 $\times$ 10 ⁷ (ip)	+	0, 4	1.56/14.0 (10.2–19.2)	3.12/N.T**	1.56/5.1 (3.7–7.0)	>100/141 (74.8–268)
<i>Streptococcus</i> sp. 501	100LD ₅₀	(ip)	—	0, 4	3.12/8.8 (7.0–11.1)	6.25/16.6 (13.5–20.2)	0.20/0.20 (0.15–0.23)	0.10/0.06 (0.02–0.25)
<i>E. coli</i> 609	5LD ₅₀	6.8 $\times$ 10 ⁶ (ip)	+	0, 4	6.25/2.4 (1.7–3.6)	12.5/6.2 (5.3–7.4)	>200/14.4 (10.2–20.2)	>200/>200
<i>E. coli</i> 640	4LD ₅₀	3.6 $\times$ 10 ⁷ (ip)	—	0, 4	3.12/10.9 (8.6–13.7)	25.0/25.0 (20.5–30.7)	3.12/14.2 (11.7–17.2)	12.5/22.4 (16.6–28.7)
<i>E. coli</i> 704	8LD ₅₀	1.1 $\times$ 10 ⁶ (ip)	—	0, 4	1.56/2.7 (2.2–3.3)	6.25/6.5 (4.5–9.5)	3.12/4.9 ^a (4.0–6.0)	6.25/14.1 (11.5–17.4)
<i>E. coli</i> 740	3LD ₅₀	2.5 $\times$ 10 ⁷ (ip)	—	0, 4	0.78/20.3 (17.9–23.0)	1.56/25.0 (19.6–31.9)	6.25/21.0 (17.6–25.0)	>100/N.T.
	8LD ₅₀	9.5 $\times$ 10 ⁵ (ip)	+	0, 4	2.9 (2.4–3.5)	N.T.	2.5 (2.0–3.2)	>100
<i>E. coli</i> 761	4LD ₅₀	1.2 $\times$ 10 ⁷ (ip)	—	0, 4	1.56/31.8 (21.6–47.0)	12.5/49.9 (37.8–66.0)	12.5/40.6 (26.8–61.5)	>100/>400
<i>K. pneumoniae</i> 825	4LD ₅₀	1.1 $\times$ 10 ⁷ (ip)	—	0, 4	0.78/25.0 (17.6–35.6)	12.5/70.7 (47.3–106)	6.25/19.0 (16.4–21.9)	100/>400
<i>K. pneumoniae</i> 6-834	8LD ₅₀	2.4 $\times$ 10 ⁵ (ip)	—	0, 4	0.78/3.8 (2.9–5.0)	6.25/6.9 (4.0–11.9)	1.56/2.1 (1.5–2.9)	100/63.8 (54.4–74.8)
<i>K. pneumoniae</i> 928	4LD ₅₀	8.6 $\times$ 10 ⁴ (ip)	+	0, 4	0.78/1.4 (1.2–1.5)	3.12/N.T.	25 /12.5 (10.0–15.6)	100/42.0 (38.2–46.2)
<i>E. aerogenes</i> 953	3LD ₅₀	1.3 $\times$ 10 ⁴ (ip)	+	0, 4	100/16.0 (13.9–18.4)	100/N.T.	>100/135 (130–141)	>100/125 (123–128)
<i>E. cloacae</i> 967	4LD ₅₀	1.7 $\times$ 10 ⁵ (ip)	+	0, 4	>100/100 (80.1–125)	>100/N.T.	>100/125 (123–128)	>100/264 (152–459)
<i>E. cloacae</i> 7-976	3LD ₅₀	1.1 $\times$ 10 ⁵ (ip)	+	0, 4	12.5/1.56 (1.3–2.0)	50/N.T.	100/9.5 (4.6–19.6)	100/100 (80.1–125)
<i>P. mirabilis</i> 1310	8LD ₅₀	4.0 $\times$ 10 ⁷ (ip)	—	0, 4	3.12/28.1 (21.4–37.1)	6.25/20.0 (16.4–24.4)	3.12/14.4 (12.3–19.4)	1.56/4.8 (3.9–5.9)
<i>P. mirabilis</i> 1375	4LD ₅₀	1.6 $\times$ 10 ⁸ (ip)	—	0, 4	3.12/21.2 (15.5–28.9)	6.25/28.7 (14.9–55.5)	50 /30.2 (24.5–37.4)	>400/>400
<i>P. vulgaris</i> 1412	4LD ₅₀	2.8 $\times$ 10 ⁴ (ip)	+	0, 4	0.78/1.9 (1.3–2.8)	1.56/N.T.	>100/40.0 (29.2–54.8)	>100/180 (162–200)
<i>P. vulgaris</i> 1413	16LD ₅₀	2.1 $\times$ 10 ⁷ (ip)	—	0, 2, 6	1.56/20.0 (14.5–27.5)	3.12/18.3 (15.6–21.5)	>100/283 (191–420)	>100/N.T.
<i>P. vulgaris</i> 1417	8LD ₅₀	7.4 $\times$ 10 ⁶ (ip)	—	0, 2	3.12/9.5 (4.7–18.9)	12.5/12.5 (10.4–15.1)	>400/157 (128–192)	>400/>400
<i>P. morganii</i> 1506	4LD ₅₀	6.0 $\times$ 10 ⁷ (ip)	—	0, 4	12.5/23.3 (20.3–26.8)	25.0/35.4 (27.4–45.7)	400/168.2 (150–189)	>100/N.T.

* Confidence limit (95%) ** Not tested

Table 11 Protecting effects of CS-1170 and other β -lactams against experimental infections in mice (2)

Organism	Infection			Treatment time(h)	MIC(μ g/ml)/ED ₅₀ (mg/kg)/dose			
	Challenge	dose	Mucin		CS-1170	CFX	CEZ	ABPC
<i>P.morganii</i> 1512	5LD ₅₀	8.0 $\times$ 10 ⁷ (ip)	—	0, 4	6.25/28.7 (24.8—33.2)	12.5/29.7 (21.8—40.6)	>100/200 (171—235)	>100/200 (142—281)
<i>P.inconstans</i> 1704	16LD ₅₀	4.0 $\times$ 10 ⁸ (ip)	+	0, 4	1.56/14.3 (9.7—20.3)	>100/N.T.	>100/51.8 (50.7—52.8)	>100/>400
<i>S.marcescens</i> 1805	8LD ₅₀	2.3 $\times$ 10 ⁸ (ip)	—	2, 4	6.25/54.0 (46.7—65.1)	12.5/N.T.	>400/>400	50/N.T.
<i>S.marcescens</i> 1873	16LD ₅₀	1.4 $\times$ 10 ⁸ (ip)	—	0, 4	12.5/46.7 (33.2—65.5)	25 /37.9 (31.0—46.3)	>100/400 (279—573)	>100/314 (138—716)

* Confidencelimit (95%) ** Not tested.

下に述べる成績を得た。

1) CS-1170はグラム陽性菌に0.2~3.12 μ g/ml, グラム陰性菌に0.39~12.5 μ g/mlの幅広い抗菌スペクトラムを有し, その抗菌力価は培地 pH の変動, 血清の共存, 接種菌量の多少などの影響を比較的受け難く, MIC 濃度附近で殺菌的に作用した。

2) 多数の臨床分離株に対する感受性分布測定の結果, 3.12 μ g/ml 以下で *Staphylococcus aureus*, β -*Streptococcus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, indole 陽性 *Proteus*, *Haemophilus influenzae* の80%以上を阻止した。一方, *Streptococcus faecalis*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては良好な感受性を示さなかった。また cephalosporin 系剤との間には感受性相関が乏しかった。

3) β -lactamase 産生・非産生の *E. coli* に対して低濃度で殺菌的に作用することが, 溶菌現象と生菌数の減少との両面から確認された。

4) cephamycin 系の一員として β -lactamase に強い抵抗性を示し, *E. coli*, *Proteus* 由来の β -lactamase によっては全く加水分解を受けなかった。また, *Proteus* 由来の β -lactamase (cephalosporinase) においては CER の被分解に対して極めて低濃度で拮抗阻害を示した。

5) 各種菌株によるマウス実験的感染症に対して ABPC, CEZ に匹敵する治療効果がみられたばかりでなく, これらの効果が及ばない indole 陽性 *Proteus*, *Serratia* などにも有効性が認められた。

文 献

1) - a) NAKAO, H. ; H. YANAGISAWA, B. SHIMIZU, M. KANEKO, M. NAGANO & S. SUGAWARA : A new semisynthetic 7 α -methoxycephalosporin, CS-1170 : 7 β -[[(cyanomethyl) thio] aceta-
mido] -7 α -methoxy-3-[[[(1-methyl-1H-tetra-
zol-5-yl) thio] methyl]-3-cephem-4-carboxylic
acid. J. Antibiotics 29 : 554~558, 1976

b) NAKAO, H. ; H. YANAGISAWA, B. SHIMIZU, M. KANEKO, M. NAGANO & S. SUGAWARA : CS-1170, a new cephamycin derivative. I. Preparation and structure-activity relationships of CS-1170 and the related compounds. Abstracts, 16th Interscience Conference on Antimicrob. Agents & Chemoth. No. 230, October, 1976

c) SUGAWARA, S. ; M. TAJIMA, I. IGARASHI, S. OHYA & Y. UTSUI : CS-1170, a new cephamycin derivative. II. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. Abstracts, 16th Interscience Conference on Antimicrob. Agents & Chemoth. No.231, October, 1976

d) SHINDO, H. ; T. MAEDA, K. KAWAI, R. HAYASHI, H. MASUDA & S. SUGAWARA : CS-1170, a new cephamycin derivative. III. Absorption, distribution, excretion and metabolism. Abstracts, 16th Interscience Conference on Antimicrob. Agents & Chemoth. No.232, October, 1976

e) GADEBUSCH, H. H. ; G. J. MIRAGLIA & H. I. BASCH : Cephamycin derivatives : Comparison of the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of SQ 14,359, CS-1170, and cefoxitin. Abstracts, 17th Interscience Conference on Antimicrob. Agents & Chemoth. No.415, October, 1977

f) URI, J. V. ; P. ACTOR, J. R. GUARINI, L. PHILLIPS, D. PITKIN, R. M. DEMARINIS & J. A. WEISBACH : Biological and chemotherapeutic studies on three semisynthetic cephamycins. J. Antibiotics 31 : 82~91, 1978

2) - a) WALLICK, H. & D. HENDLIN : Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic : Susceptibility studies. Antimicrob. Agents & Chemoth. 5 : 25~32, 1974

b) MILLER, A. K. ; E. CELOZZI, Y. KONG, B. A. PELAK, D. HENDLIN & E. O. STAPLEY : Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic: *In*

- vivo* evaluation. Antimicrob. Agents & Chemother. 5 : 33~37, 1974
- c) ONISHI, H. R. ; D. R. DAOUST, S. B. ZIMMERMAN, D. HENDLIN & E. O. STAPLEY : Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic : Resistance to beta-lactamase inactivation. Antimicrob. Agents & Chemother. 5 : 38~48, 1974
- d) ONISHI, H. R. ; S. B. ZIMMERMAN & E. O. STAPLEY : Observations on the mode of action of cefoxitin. Ann. N. Y. Acad. Sci. 235 : 406~425, 1974
- e) GOODWIN, C. S. ; E. B. RAFTERY, A. D. GOLDBERG, H. SKEGGS, A. E. TILL & C. M. MARTIN : Effects of rate of infusion and probenecid on serum levels, renal excretion, and tolerance of intravenous doses of cefoxitin in humans : Comparison with cephalothin. Antimicrob. Agents & Chemother. 6 : 338~346, 1974
- 3) - a) DAOUST, D. R. ; H. R. ONISHI, H. WALLICK, D. HENDLIN & E. O. STAPLEY : Cephamycins, a new family of β -lactam antibiotics : Antibacterial activity and resistance to β -lactamase degradation. Antimicrob. Agents & Chemother. 3 : 254~261, 1973
- b) NEU, H. C. : Cefoxitin, a semisynthetic cephamycin antibiotic : Antibacterial spectrum and resistance to hydrolysis by gram-negative beta-lactamases. Antimicrob. Agents & Chemother. 6 : 170~176, 1974
- c) DARLAND, G. & J. BIRNBAUM : Cefoxitin resistance to beta-lactamase : A major factor for susceptibility of *Bacteroides fragilis* to the antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemother. 11 : 725~734, 1977
- 4) FUJII-KURIYAMA, Y. ; M. YAMAMOTO & S. SUGAWARA : Purification and properties of beta-lactamase from *Proteus morganii*. J. Bacteriol. 131 : 726~734, 1977
- 5) NOVICK, R. P. : Micro-iodometric assay for penicillinase. Biochem. J. 83 : 236~240, 1962
- 6) O'CHALLAGHAN, C. H. ; P. W. MUGGLETON & G. W. ROSS : Effects of β -lactamase from Gram-negative organisms on cephalosporins and penicillins. Antimicrob. Agents & Chemother. -1968 : 57~63, 1969

CS-1170, A NEW CEPHAMYCIN ANTIBIOTIC : *IN VITRO* AND *IN VIVO* ANTIBACTERIAL ACTIVITIES

SHINICHI SUGAWARA, MASAZO TAJIMA, ISAMU IGARASHI,
YUKIO UTSUI, SATOSHI OHYA and MASAKI NAKAHARA
Central Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

CS-1170 is a semisynthetic cephamycin derivative having good activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. The activity was bactericidal and was little influenced by changes in pH of the medium and in inoculum size and by co-existence of human serum in the medium up to 50 %.

The susceptibility of more than 900 clinical isolates to CS-1170 was determined by agar dilution method. At a concentration of 3.12 μ g/ml, over 80 % of the pathogens belonging to the following genera were inhibited : *Staphylococcus*, *Streptococcus* (except enterococci), *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, and *Haemophilus*. At a concentration of 25 μ g/ml, three-fourths or more of *Serratia* and *Yersinia* were also inhibited. Enterococci and pseudomonads were resistant to CS-1170.

CS-1170 was highly resistant to hydrolysis by β -lactamases derived from strains of *E. coli* and indole-positive *Proteus*, and moreover inhibited competitively the activity of the enzymes to the substrates at very low concentrations.

Model infections in mice caused by several strains of β -lactamase producing and non-producing pathogens such as *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, both indole-negative and positive *Proteus*, and *Serratia marcescens* responded well to therapy with subcutaneous doses of CS-1170.

Thus we believe CS-1170 can be considered to be a prominently powerful candidate for further studies aiming to clinical trials.