

Cefsulodin (SCE-129) の抗菌作用について

土屋院司・近藤正熙・永友寛
 武田薬品工業株式会社・中央研究所

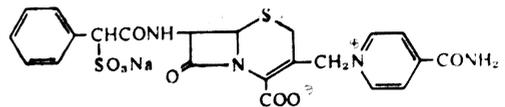
緒 言

Pseudomonas aeruginosa は古くからヒトの種々な感染症から分離されることは知られていたが、本菌は広く自然界にも分布しているため、その病原的意義は明らかでなかった。しかし、本菌感染症例の蓄積されるにつれ本菌感染症の輪郭もまた次第に明瞭になった。*P. aeruginosa* 感染症は種々な要因により生体抵抗性の低下した状態で発症し、その症例数も次第に増加しつつある^{1)~5)}。*P. aeruginosa* に抗菌力を示す薬剤は Carbenicillin (CBPC)⁶⁾, Sulbenicillin (SBPC)⁷⁾⁸⁾, Ticarcillin⁹⁾¹⁰⁾, BL-P 1654¹¹⁾, Mezlocillin¹²⁾, Pirbenicillin¹³⁾¹⁴⁾, Apalcillin (APPC)¹⁵⁾, Piperacillin¹⁶⁾ などの合成 penicillin, Gentamicin¹⁷⁾, Dibekacin¹⁸⁾, Sisomicin¹⁹⁾, Tobramycin²⁰⁾, Amikacin²¹⁾, Netilmicin²²⁾ などのアミノ配糖体抗生物質, Polymyxin²³⁾, Colistin²⁴⁾ などの polypeptide 抗生物質があるが、*P. aeruginosa* に対する合成 penicillin の抗菌力はまだ充分ではなく、ヒトで安全性の確認された CBPC, SBPC では *P. aeruginosa* 感染症には大量の薬剤が投与されている²⁵⁾²⁶⁾。アミノ配糖体抗生物質は強い抗菌作用を示すが、聴器および腎障害作用を示す^{27)~34)} ために臨床使用には十分な注意が必要である。Polypeptide 抗生物質も強い抗菌作用を示すが、吸収性および強い腎障害作用などによりその使用は限定される²⁴⁾。さらに近年、CBPC, SBPC あるいは GM 耐性 *P. aeruginosa* の増加が報告されている^{35)~37)}。多くの CBPC, SBPC 耐性 *P. aeruginosa* に対しこれらの新 penicillin は無効であり、またこれらの新アミノ配糖体抗生物質は一部の GM 耐性菌には抗菌力を示すが、大多数の菌株には無効である。

NOMURA *et al.*^{38)~40)} は 7-aminocephalosporanic acid の 7 位の amino 基に α -sulfophenylacetyl 基を導入し抗 *P. aeruginosa* 作用を有する cephalosporin を見出した。さらに 3 位の acetoxymethyl 基の acetoxymethyl 基を種々な異項環で置換し、さらに強い抗 *P. aeruginosa* 作用を有する Cefsulodin (SCE-129) [3-(4-carbamoyl-1-pyridinylmethyl)-7 β -(D- α -sulfophenylacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylate monosodium salt] (Fig. 1)

を見出した。本物質は水に溶けやすい白色または淡黄白

Fig. 1 Chemical structure of CFS



色の結晶または結晶性粉末である。本報告は Cefsulodin の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用を CBPC, SBPC および GM を対照薬剤として検討した成績について報告する。

実験材料および実験方法

薬剤：Cefsulodin (CFS) および Cephalexin (CEX) は武田薬品工業株式会社で合成された。Sulbenicillin (“Lilacillin”, 武田薬品; SBPC), Carbenicillin (“Gripenin”, 藤沢薬品; CBPC), Ampicillin (“Solcillin”, 武田薬品; ABPC), Penicillin G (“Penicillin G Kallium”, 武田薬品; PCG), Cephaloridine (“Kefodin”, 塩野義製薬; CER), Cephalothin (“Keflin”, 塩野義製薬; CET), Cefazolin (“Cefamezin”, 藤沢薬品; CEZ), Gentamicin (“Gentacin”, 塩野義製薬; GM), Dibekacin (“Panimycin”, 明治製薬; DKB) は市販品を使用した。

菌株：実験室保存株は trypticase soy agar (TSA; BBL), または 10% ウシ血液加 TSA (blood-TSA) に継代保存した。各施設より分与された臨床分離株は Dorset 卵培地に 37°C 1 夜培養後 4°C に保存した。臨床分離 *P. aeruginosa* は 10⁸ colony forming units (CFU)/ml の接種菌量で SBPC 400 μ g/ml, GM 25 μ g/ml に発育する菌株を SBPC あるいは GM 耐性株とした。臨床分離 *E. coli* は 10⁸ CFU/ml の接種菌量で ABPC 200 μ g/ml に、臨床分離 *S. aureus* は 10⁸ CFU/ml の接種菌量で ABPC 0.78 μ g/ml に発育する菌株を ABPC 耐性株とした。

MIC の測定：寒天平板法による最小発育阻止濃度 (MIC) は化学療法学会法⁴¹⁾ に準じて測定した。約 10⁸ および 10⁶ CFU/ml の菌液は TSA, blood-TSA または

Table 1 Antibacterial spectra of CFS, SBPC and CBPC

| Organism ^a | | Medium ^b | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | |
|------------------------------------|-------------------|---------------------|--------------------------|------|------|
| | | | CFS | SBPC | CBPC |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | SP | TSA | 6.25 | 50 | 50 |
| " | U 31 | " | 6.25 | 100 | 50 |
| " | N 18 | " | 3.13 | 3.13 | 3.13 |
| " | D 363 | " | 6.25 | 100 | 100 |
| " | P 8 | " | 50 | 100 | 100 |
| <i>Escherichia coli</i> | NIHJ JC-1 | " | 50 | 12.5 | 12.5 |
| " | Umezawa | " | 100 | 12.5 | 6.25 |
| " | K-12 | " | 50 | 12.5 | 6.25 |
| " | O-78 | " | 50 | 12.5 | 6.25 |
| " | O-111 | " | 50 | 6.25 | 1.56 |
| " | O-143 | " | 50 | 6.25 | 3.13 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | DT | " | 50 | 6.25 | 6.25 |
| <i>Salmonella paratyphi</i> | A | " | 50 | 25 | 12.5 |
| <i>Salmonella schottmuelleri</i> | | " | 100 | 6.25 | 6.25 |
| <i>Salmonella hirschfeldii</i> | | " | 50 | 12.5 | 12.5 |
| <i>Salmonella typhi</i> | Boxhill-58 | " | 25 | 6.25 | 6.25 |
| " | Watson | " | 25 | 6.25 | 6.25 |
| <i>Salmonella typhimurium</i> | | " | 50 | 6.25 | 12.5 |
| <i>Shigella dysenteriae</i> | EW-1 | " | 50 | 0.78 | 0.78 |
| <i>Shigella flexneri</i> | EW-10 | " | 50 | 12.5 | 12.5 |
| " | EW-40 | " | 100 | 6.25 | 12.5 |
| <i>Shigella sonnei</i> | EW-33 | " | 50 | 6.25 | 3.13 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | IFO 3849 | MCA | >100 | 6.25 | 3.13 |
| " | IFO 12255 | " | >100 | 3.13 | 1.56 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | IFO 3851 | " | 100 | 0.39 | 0.78 |
| " | IFO 3988 | " | 100 | 1.56 | 1.56 |
| " | OX-19 | " | >100 | 3.13 | 6.25 |
| " | OX-K | " | 100 | 0.78 | 1.56 |
| <i>Proteus morgani</i> | IFO 3168 | " | >100 | 100 | 25 |
| " | IFO 3848 | " | >100 | 0.78 | 0.78 |
| <i>Vibrio cholerae</i> | Inaba | TSA | 100 | 3.13 | 3.13 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | FDA 209 P | " | 3.13 | 3.13 | 0.39 |
| " | 308 A-1 | " | 6.25 | 3.13 | 0.78 |
| " | 1840 ^c | " | 6.25 | 25 | 12.5 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> | E-14 | Blood-TSA | 3.13 | 0.78 | 0.2 |
| " | Dick | " | 1.56 | 0.78 | 0.2 |
| " | S-8 | " | 3.13 | 0.78 | 0.2 |
| " | NY-5 | " | 3.13 | 0.78 | 0.2 |
| <i>Streptococcus mitis</i> | America | " | 25 | 12.5 | 1.56 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | type I | " | 25 | 1.56 | 0.39 |
| " | type II | " | 6.25 | 1.56 | 0.2 |
| " | type III | " | 6.25 | 1.56 | 0.2 |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> | Tronto | " | 1.56 | 6.25 | 1.56 |
| <i>Bacillus subtilis</i> | PCI 219 | TSA | 100 | 0.39 | 0.39 |

Inoculum size : One loopful of bacterial suspension (10^8 CFU/ml).

^b TSA, Trypticase soy agar (BBL) ; Blood-TSA, TSA supplemented with 10% bovine blood ; MCA, MacConkey agar (Eiken).

^c *S. aureus* 1840, Penicillin-G resistant strain.

trypticase soy broth (TSB; BBL) 37°C 1夜培養より調製した。TSB に37°C 1夜培養した菌液の濃度はほぼ 10^8 CFU/ml である。直径約 2 mm の白金耳を用い、1白金耳の菌液を約 2 cm の長さに、各薬剤の2倍希釈濃度系列を含む寒天培地 (TSA, blood-TSA, MacConkey agar “栄研”) に塗抹した。MIC は37°C 1夜培養後、肉眼的に発育の認められない最小薬剤濃度とした。

試験管法による MIC は2倍希釈系列の薬剤を含む TSB 5 ml に被験菌を約 10^8 CFU/ml に接種した。37°C 1夜培養後、肉眼的に菌の発育を認めない最小薬剤濃度を MIC とした。

MBC の測定：試験管法により MIC を測定した後、各試験管から1白金耳の菌液 (約 2 μ l) を薬剤を含まない TSA 平板に移植し、37°C 1夜培養した。最小殺菌濃度 (MBC) は移植平板上に集落の認められなかった最小薬剤濃度とした。

殺菌作用：2倍希釈系列の薬剤を含む TSB に被験菌を約 10^6 CFU/ml に接種した。37°C で振盪培養し、0, 2, 4, 6 および 8 時間後に培養の一部を採り、TSA 平板に移植した。37°C 1夜培養後、発育した集落数より各検体 1 ml 中の CFU を求めた。対照には薬剤を含まない TSB を用いた。

試験管内耐性獲得：2倍希釈系列の薬剤を含む TSB 5 ml に被験菌を約 10^8 CFU/ml に接種した。37°C 48時間培養後、薬剤を含まない対照とほぼ同程度の発育を示した最高薬剤濃度を含む培養を同一およびさらに高濃度の薬剤を含む TSB に移植を繰り返した。

Fig. 2 Susceptibility of SBPC-GM^a strains of *P. aeruginosa* to CFS, SBPC, CBPC, GM and DKB (CFS : 201 strains ; SBPC : 128 strains ; CBPC : 183 strains ; GM : 128 strains ; DKB : 128 strains)

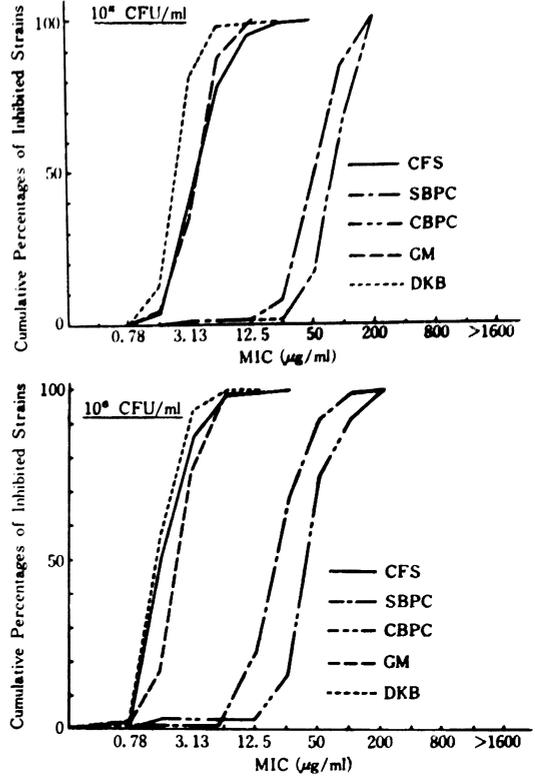


Fig. 3 Comparative activity of CFS and CBPC against 83 strains of SBPC-GM^a *P. aeruginosa*

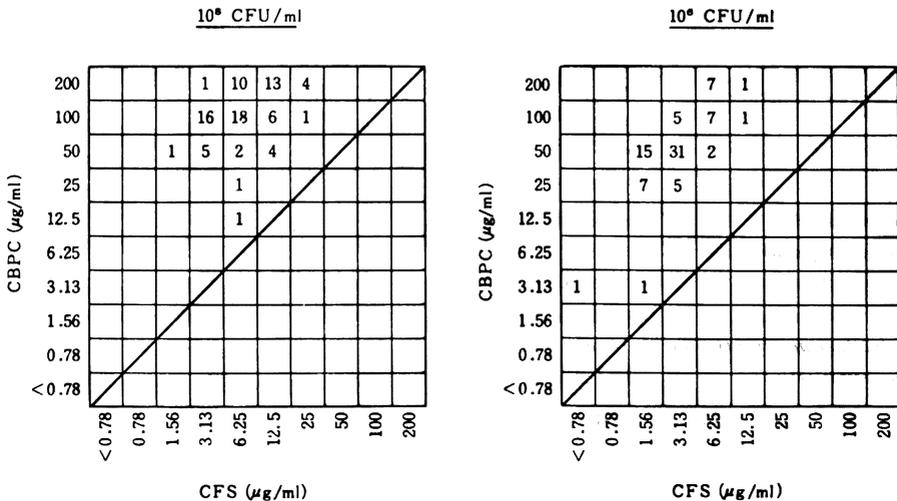
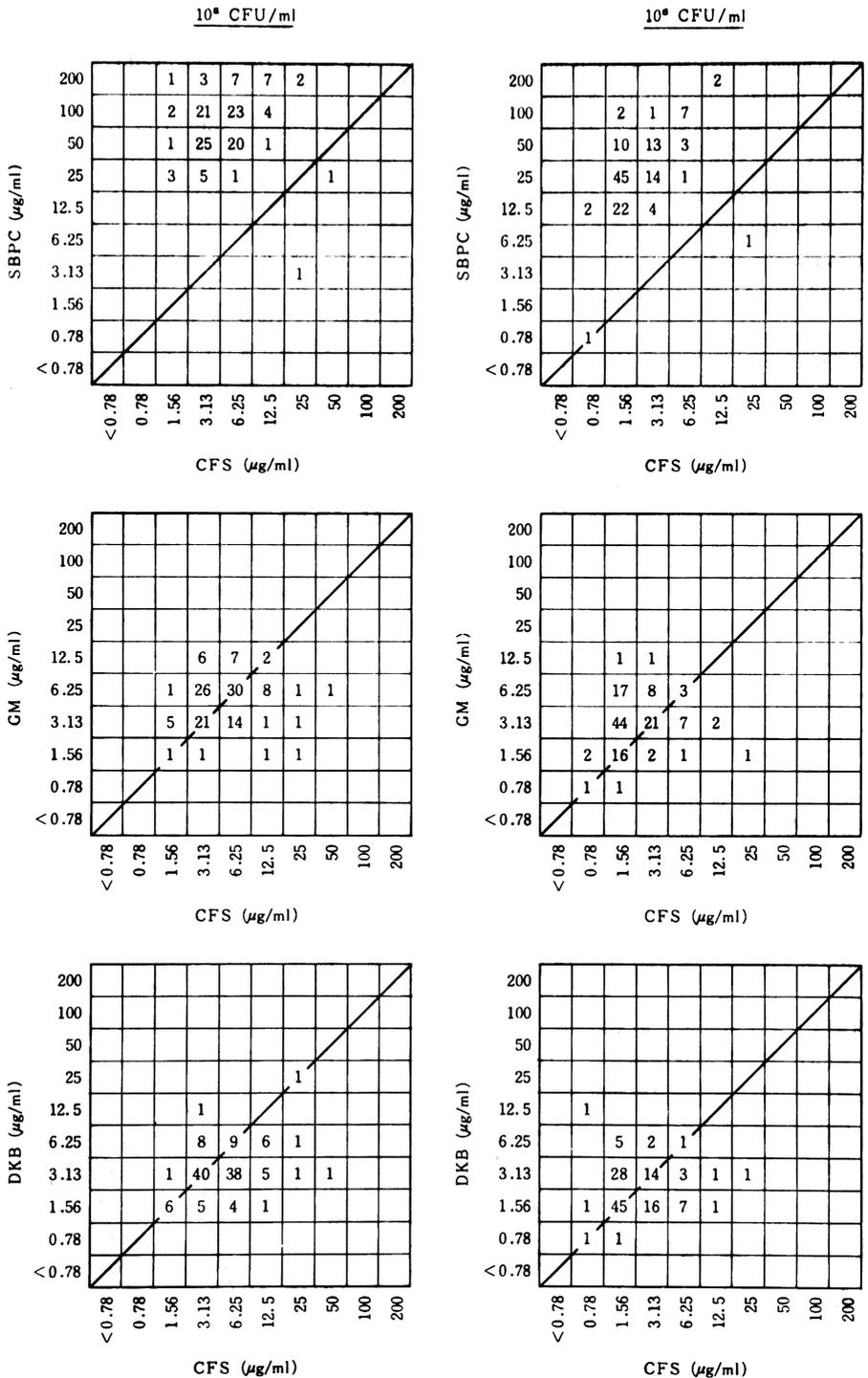


Fig. 4 Comparative activity of CFS, SBPC, GM and DKB against 128 strains of SBPC^s-GM^s *P. aeruginosa*



菌体内高分子物質の測定: *S. aureus* FDA 209 P を TSB 37°C で培養した。菌体は対数増殖期に採取し、4分した。それぞれ CFS を 1 µg/ml または 10 µg/ml, PCG を 0.05 µg/ml 加え、残りの一部は対照とした。菌の増殖は Coleman universal spectrophotometer を用い 650 µm で optical density (OD) を測定した。菌体蛋白分画は PARK and HANCOCK⁽⁴³⁾ の方法に従って抽出し、LOWRY ら⁽⁴³⁾ の方法で測定した。N-Acetylaminosugar は RESSING⁽⁴⁴⁾ の方法により抽出、測定した。核酸分画は SCHNEIDER⁽⁴⁵⁾ の方法に従って抽出し、deoxyribonucleic acid (DNA) は diphenylamine 法、ribonucleic acid (RNA) は orcinol 法により測定した。

感染防御試験: *P. aeruginosa* は King A broth, *S. aureus* は brain heart infusion (Difco) に 37°C 1 夜培養した。各菌株は 5% mucin (Laboratories Division of Wilson Pharmaceutical and Chemical Co.) に浮遊し、4 週齢、雄、体重 19~23 g の Slc: ddY または Slc: ICR マウスの腹腔内に接種した。*P. aeruginosa* の感染菌量は約 100 LD₅₀ (感染対照マウスの 50% を死亡させる菌量の 100 倍量)、*S. aureus* のそれは約 30 LD₅₀ とした。マウス 1 匹当り薬剤溶液 0.2 ml を各薬剤濃度につき 5 匹のマウスに投与した。投与部位、時期、回数は各実験ごとに示した。すべての実験は 4~5 回繰り返した。50% 有効量 (ED₅₀; mg/kg) は 7 日後の生残動物数より probit 法⁽⁴⁶⁾ により求めた。従って ED₅₀ 算定に用いた各薬剤濃度における使用動物数は 20~25 匹である。

マウス腹腔内菌数の測定: マウスはエーテル麻酔により致死させた。腹腔内に TSB 2 ml を注入、軽くマッサージした後採取し、蒸留水で希釈し、0.1 ml を NAC 平板上にコンラージ棒で塗り広げ、37°C 1 夜培養した。得られた集落数より腹腔洗滌液 1 ml 中の CFU を求めた。

CFS 濃度測定: マウス血漿中の CFS 濃度は *P. aeruginosa* NCTC 10490 を試験菌とし、DST agar (Oxoid) を試験培地とする円筒平板法⁽⁴⁷⁾ により測定した。血漿中 CFS 濃度は血漿で希釈した CFS (0.625~40 µg/ml) により作製した標準曲線より求めた。CFS の検出限界は 0.2 µg/ml である。

実験成績

I. *In vitro* 抗菌作用

抗菌スペクトラム: CFS は *P. aeruginosa* および一部のグラム陽性菌に強い抗菌力を示すが、多くのグラム陰性菌に対する抗菌力は弱い特異な抗菌スペクトルを示

した。特に *P. aeruginosa* に対する抗菌力は SBPC および CBPC より強かった (Table 1)。

臨床分離株に対する抗菌力: 臨床分離 *P. aeruginosa*, *P. maltophilia*, *P. cepacia*, *E. coli* および *S. aureus* に対する抗菌力を SBPC, CBPC, ABPC, GM, DKB と比較した。

P. aeruginosa; SBPC, GM 感性株に対して 10⁸ CFU/ml の接種菌量で大多数の菌株の発育は、CFS の 1.56~6.25 µg/ml で、SBPC および CBPC の 50~100 µg/ml で、GM および DKB の 3.13~6.25 µg/ml で阻止された。10⁶ CFU/ml の接種菌量では、CFS の 0.78~3.13 µg/ml, SBPC および CBPC の 12.5~25 µg/ml, GM および DKB の 1.56~3.13 µg/ml で大多数の菌株の発育が阻止された。これらのことは CFS の抗菌力は SBPC および CBPC の約 10 倍強く、GM および DKB と同程度であることを示している (Fig. 2, 3, 4)。

SBPC 感性、GM 耐性株に対し、CFS は SBPC, GM 感性株に対すると同様の抗菌力を示し、10⁸ CFU/

Fig. 5 Susceptibility of 54 strains of SBPC^s-GM^r *P. aeruginosa* to CFS, SBPC, GM and DKB

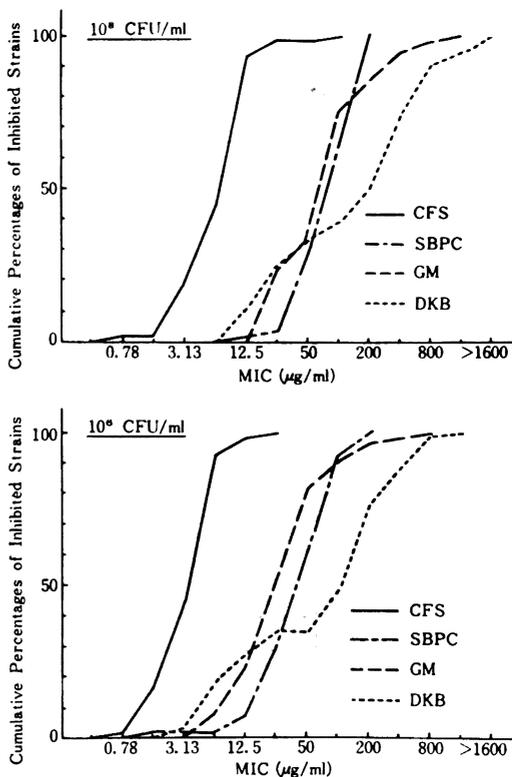


Fig. 6 Comparative activity of CFS, SBPC, GM and DKB against 54 strains of SBPC-GM^r *P. aeruginosa*

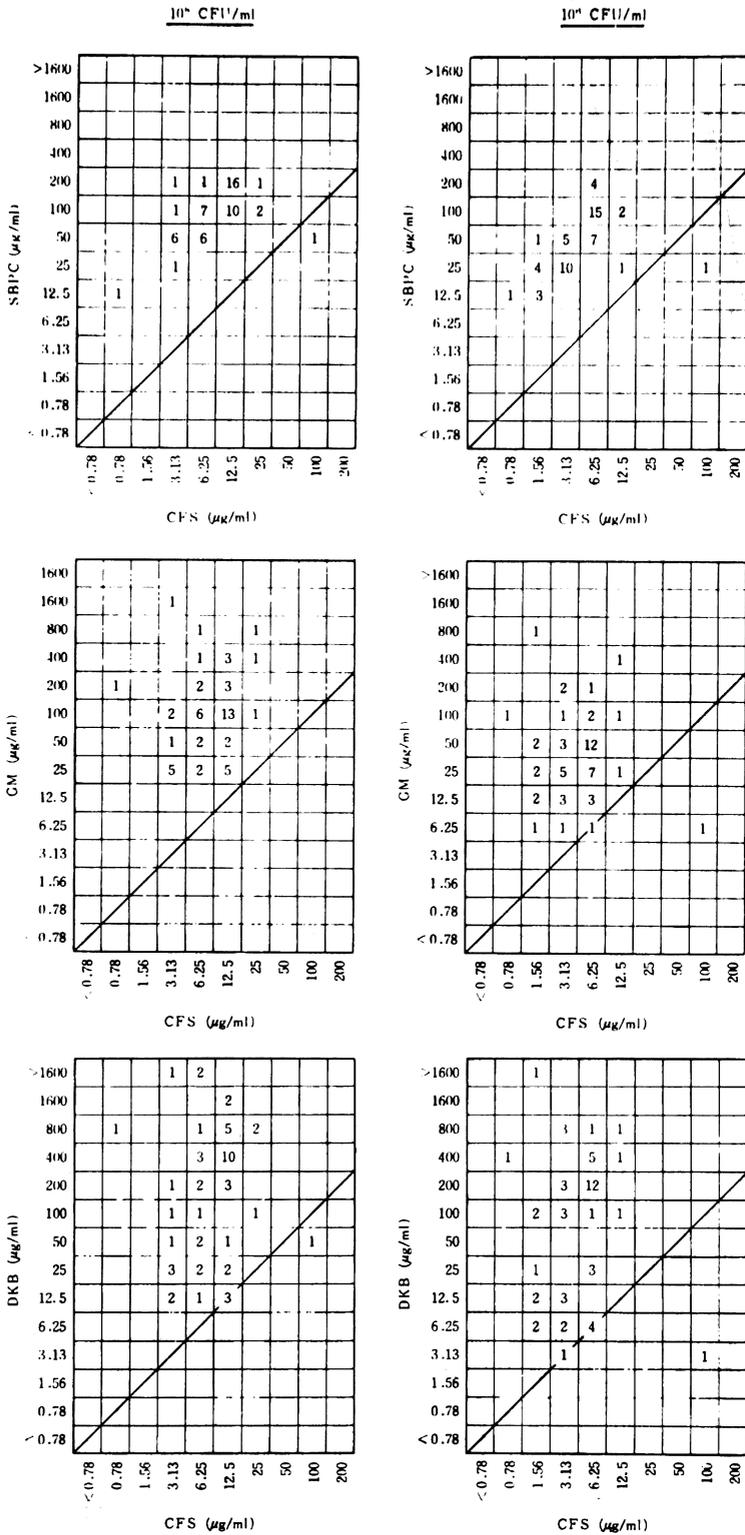
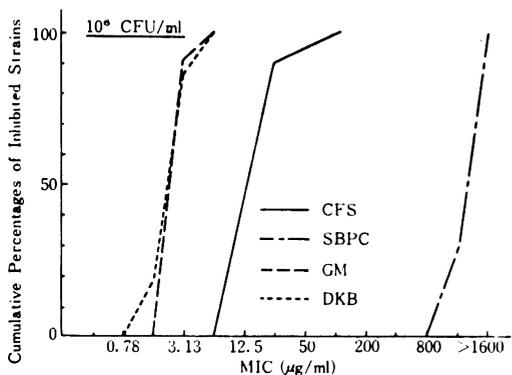
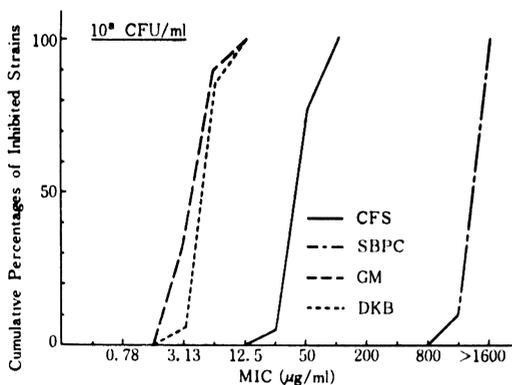


Fig. 7 Susceptibility of 21 strains of SBPC^r-GM^s *P. aeruginosa* to CFS, SBPC, GM and DKB



ml 菌液では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、 10^6 CFU/ml 菌液では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で約 90% の菌株の発育を阻止した。なお、GM 耐性株は DKB にも耐性であった (Fig. 5, 6)。

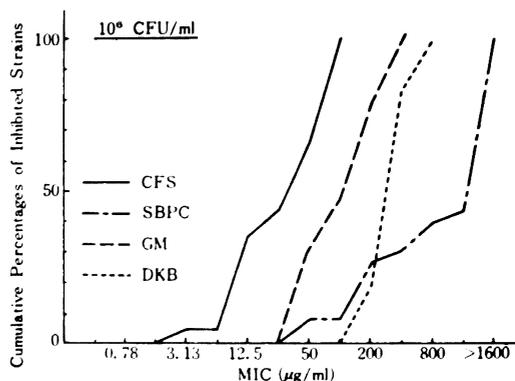
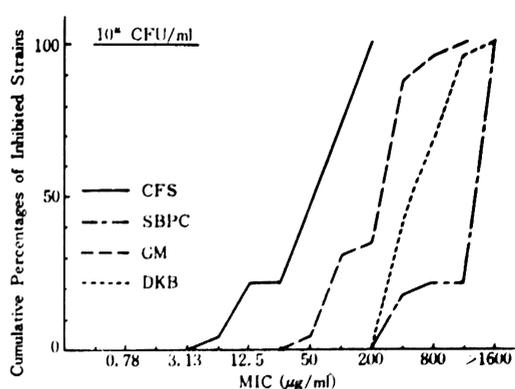
SBPC 耐性、GM 感性株に対して CFS は、 10^8 CFU/ml 菌液では 50 $\mu\text{g/ml}$ で約 80%、 10^6 CFU/ml 菌液では 25 $\mu\text{g/ml}$ で約 90% の菌株の発育を阻止した (Fig. 7, 8)。

SBPC, GM 耐性株に対して CFS は、 10^8 CFU/ml 菌液では 100 $\mu\text{g/ml}$ で約 70%、 10^6 CFU/ml 菌液では 100 $\mu\text{g/ml}$ で全菌株の発育を阻止した (Fig. 9, 10)。

P. maltophilia; *P. maltophilia* に対し、何れの薬剤も同程度の抗菌力を示し、MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ から 1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上にまで広く分布した。CFS の抗菌力は SBPC のそれと相関がみられたが、GM, DKB のそれとは一定の関係はみられなかった (Fig. 11, 12)。

P. cepacia; *P. cepacia* に対し、CFS および SBPC はほぼ同程度の抗菌力を示し、両薬剤の MIC は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ から 1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。これら菌株に

Fig. 9 Susceptibility of 23 strains of SBPC^r-GM^r *P. aeruginosa* to CFS, SBPC, GM and DKB



対する GM および DKB の MIC は 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 13, 14)。

E. coli; ABPC 感性株に対し、CFS は 50~100 $\mu\text{g/ml}$ で全菌株の発育を阻止し、SBPC, ABPC より抗菌力は弱かった (Fig. 15, 16)。

ABPC 耐性株に対し、CFS は 10^8 CFU/ml 菌液で 100~800 $\mu\text{g/ml}$ 、 10^6 CFU/ml 菌液では 50~800 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止し、約半数の菌株に対しては ABPC 感性株に対すると同様に 100 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止した (Fig. 17, 18)。

S. aureus; ABPC 感性株に対し、CFS は接種菌量による抗菌力の変化はほとんどなく、3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で全菌株の発育を阻止した。SBPC は 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育を阻止した (Fig. 19, 20)。

ABPC 耐性株に対する CFS の抗菌力は感性株に対するそれと同様で、3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で全菌株の発育を阻止した。SBPC は大部分の菌株の発育を 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で阻止した (Fig. 21, 22)。

Fig. 8 Comparative activity of CFS, SBPC, GM and DKB against 21 strains of SBPCr-GM^a *P. aeruginosa*

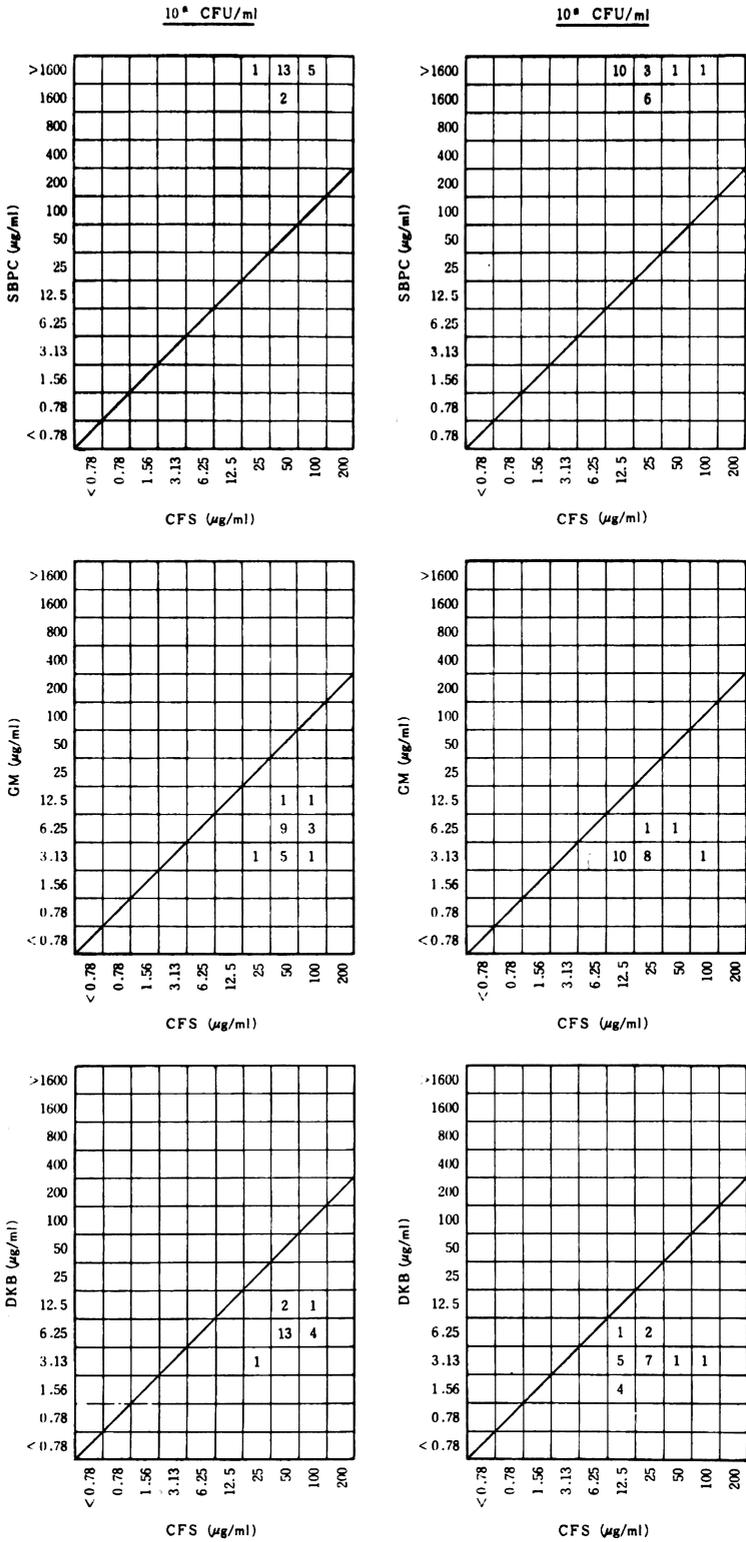


Fig. 10 Comparative activity of CFS, SBPC, GM and DKB against 29 strains of SBPC^r-GM^r *P. aeruginosa*

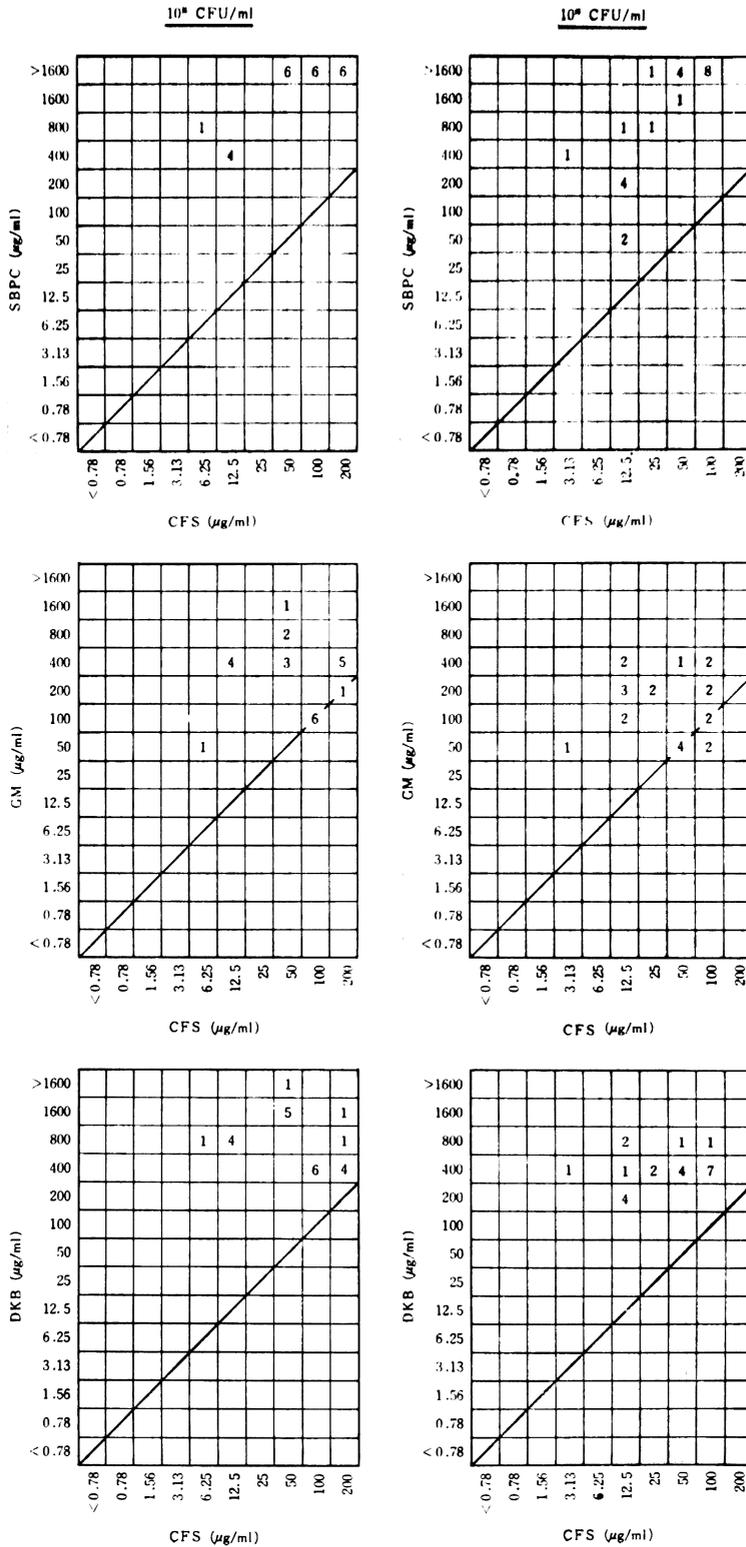


Fig. 11 Susceptibility of 29 strains of *P. maltophilia* to CFS, SBPC, GM and DKB

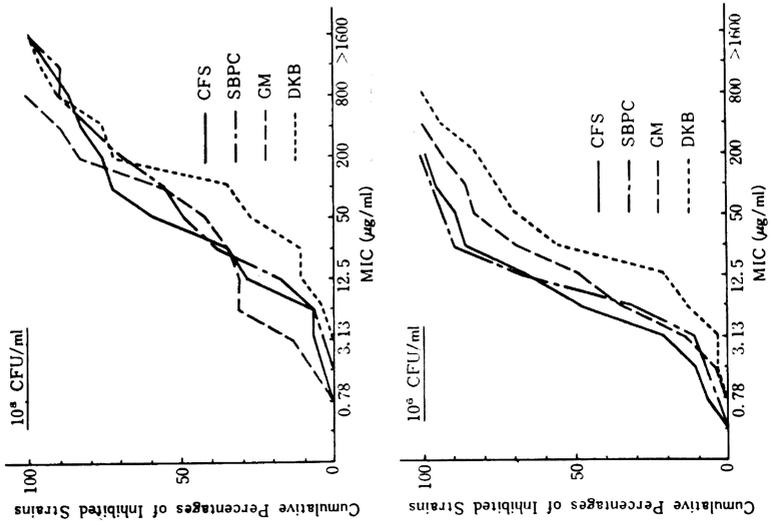


Fig. 13 Susceptibility of 10 strains of *P. cepacia* to CFS, SBPC, GM and DKB

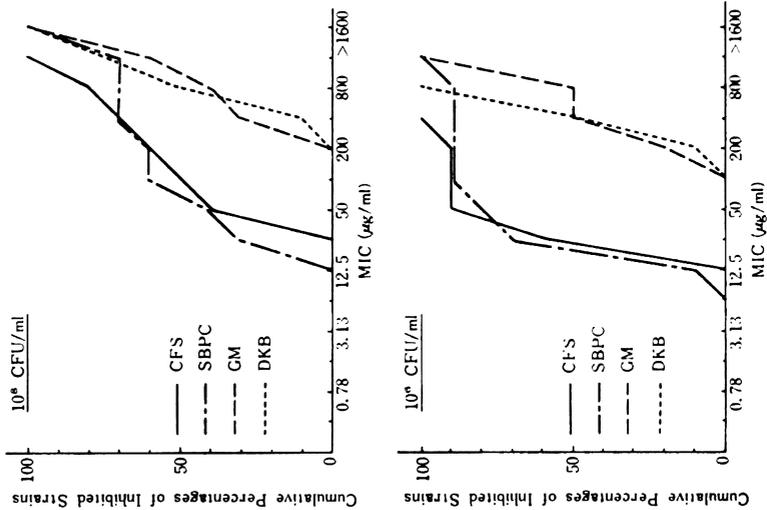


Fig. 15 Susceptibility of 29 strains of ABPCs *E. coli* to CFS, SBPC and ABPC

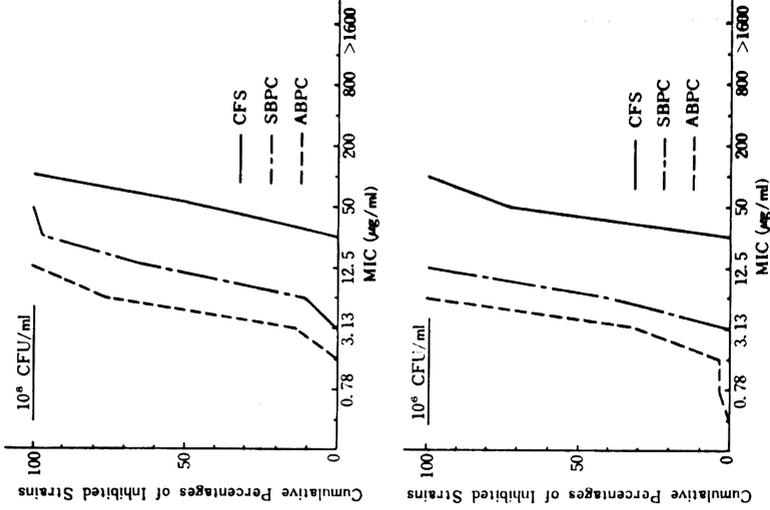


Fig. 12 Comparative activity of CFS, SBPC, GM and DKB against 29 strains of *P. maltophilia*

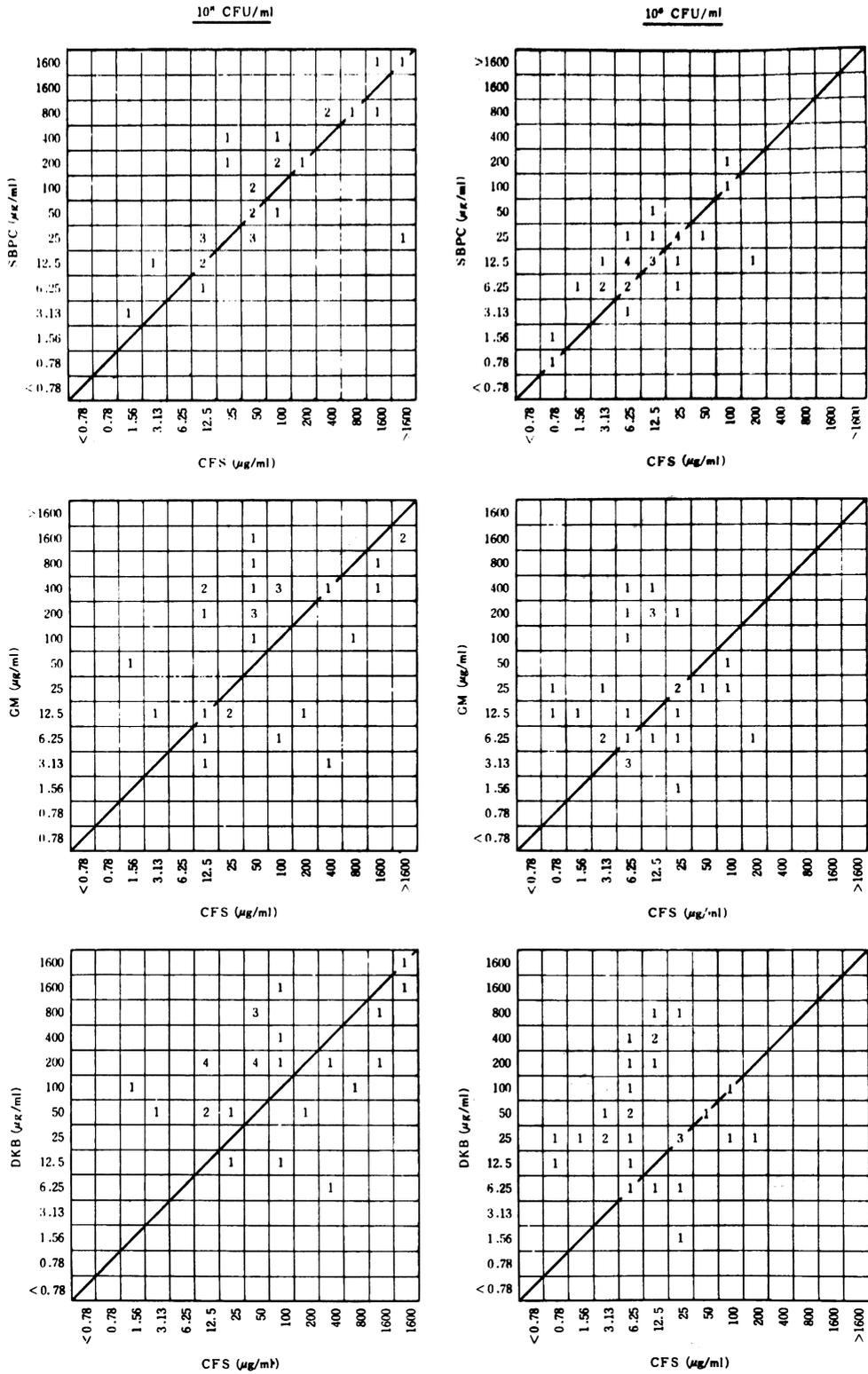


Fig. 14 Comparative activity of CFS, SBPC, GM and DKB against 10 strains of *P. cepacia*

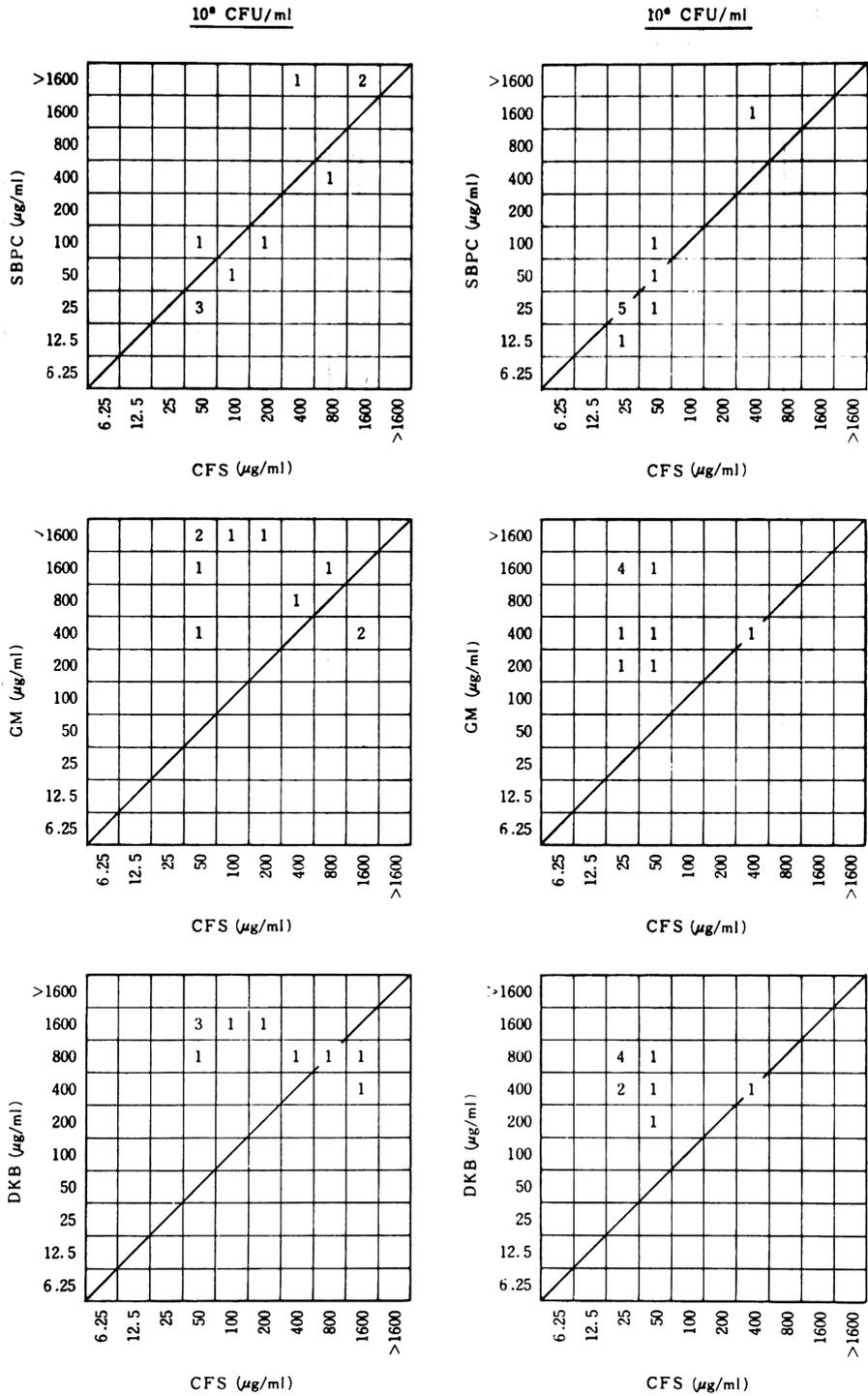


Fig. 16 Comparative activity of CFS, SBPC and ABPC against 29 strains of ABPC^s *E. coli*

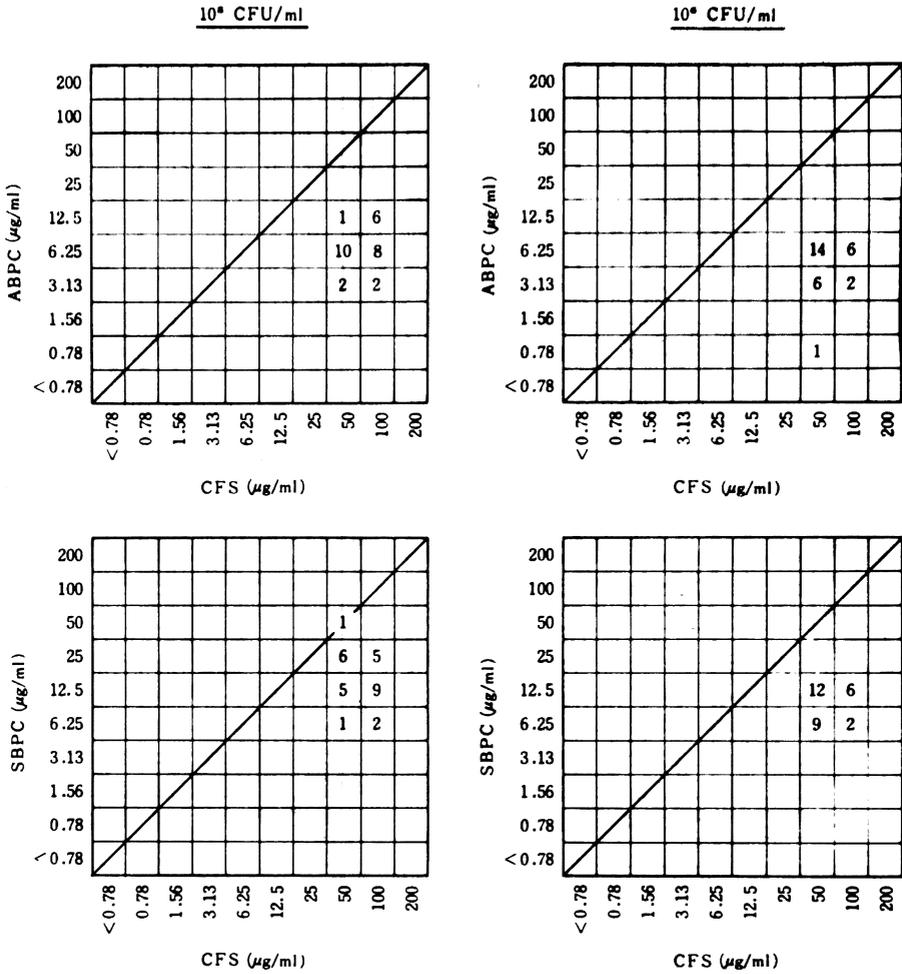


Fig. 17 Susceptibility of 24 strains of ABPC^r *E. coli* to CFS, SBPC and ABPC

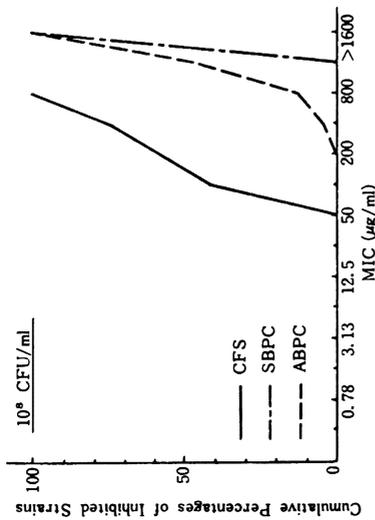


Fig. 19 Susceptibility of 19 strains of ABPC^s *S. aureus* to CFS, SBPC and ABPC

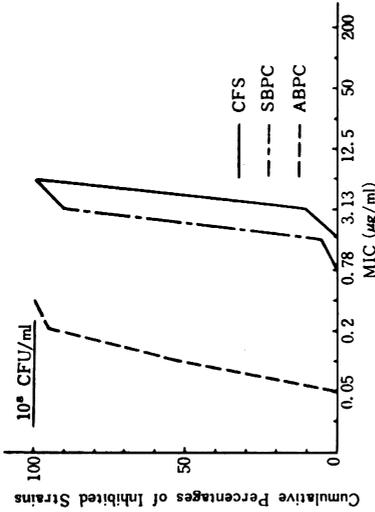


Fig. 21 Susceptibility of 85 strains of ABPC^r *S. aureus* to CFS, SBPC and ABPC

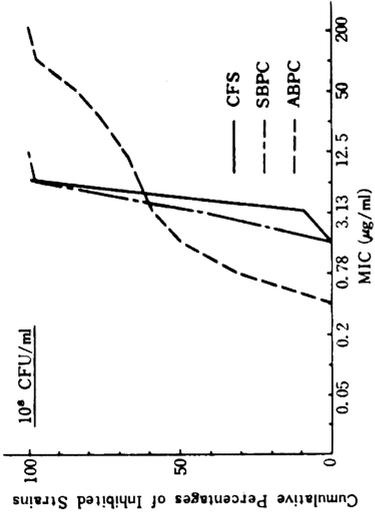


Fig. 17 Susceptibility of 24 strains of ABPC^r *E. coli* to CFS, SBPC and ABPC

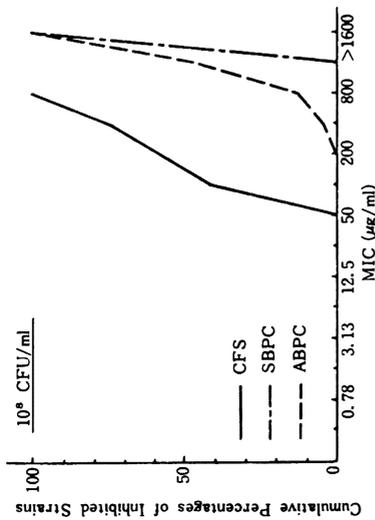


Fig. 19 Susceptibility of 19 strains of ABPC^s *S. aureus* to CFS, SBPC and ABPC

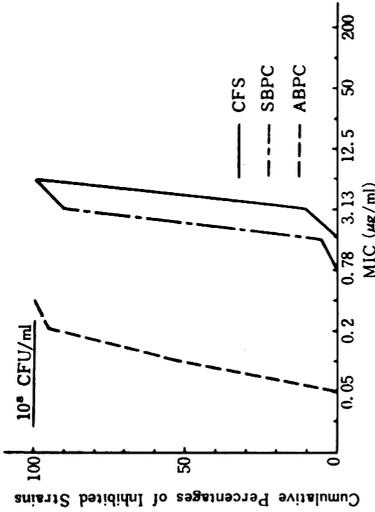


Fig. 21 Susceptibility of 85 strains of ABPC^r *S. aureus* to CFS, SBPC and ABPC

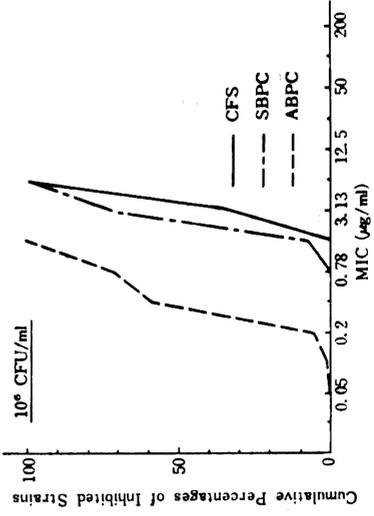
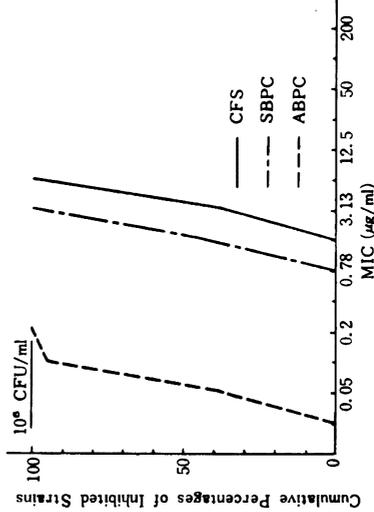
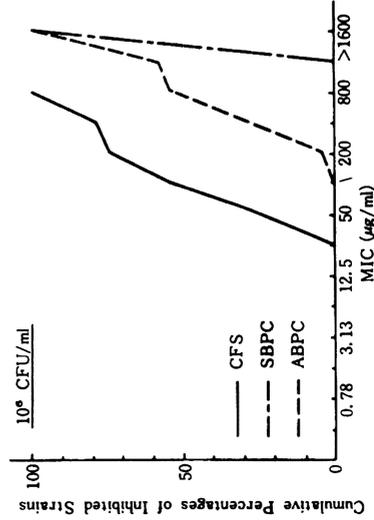
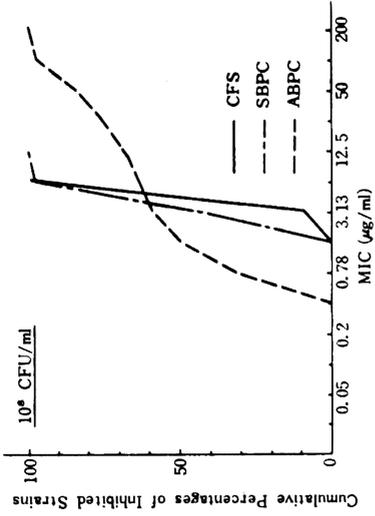


Fig. 18 Comparative activity of CFS, ABPC and SBPC against 24 strains of ABPC^r *E. coli*

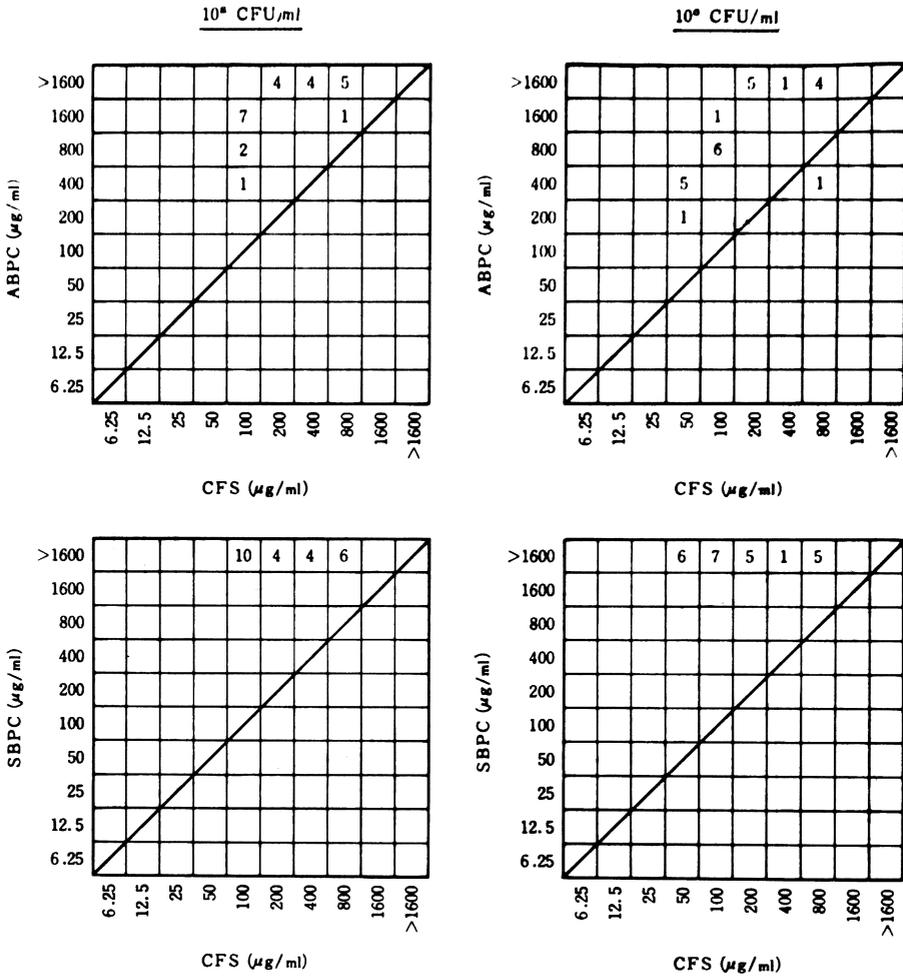


Fig. 20 Comparative activity of CFS, ABPC and SBPC against 19 strains of ABPC^s *S. aureus*

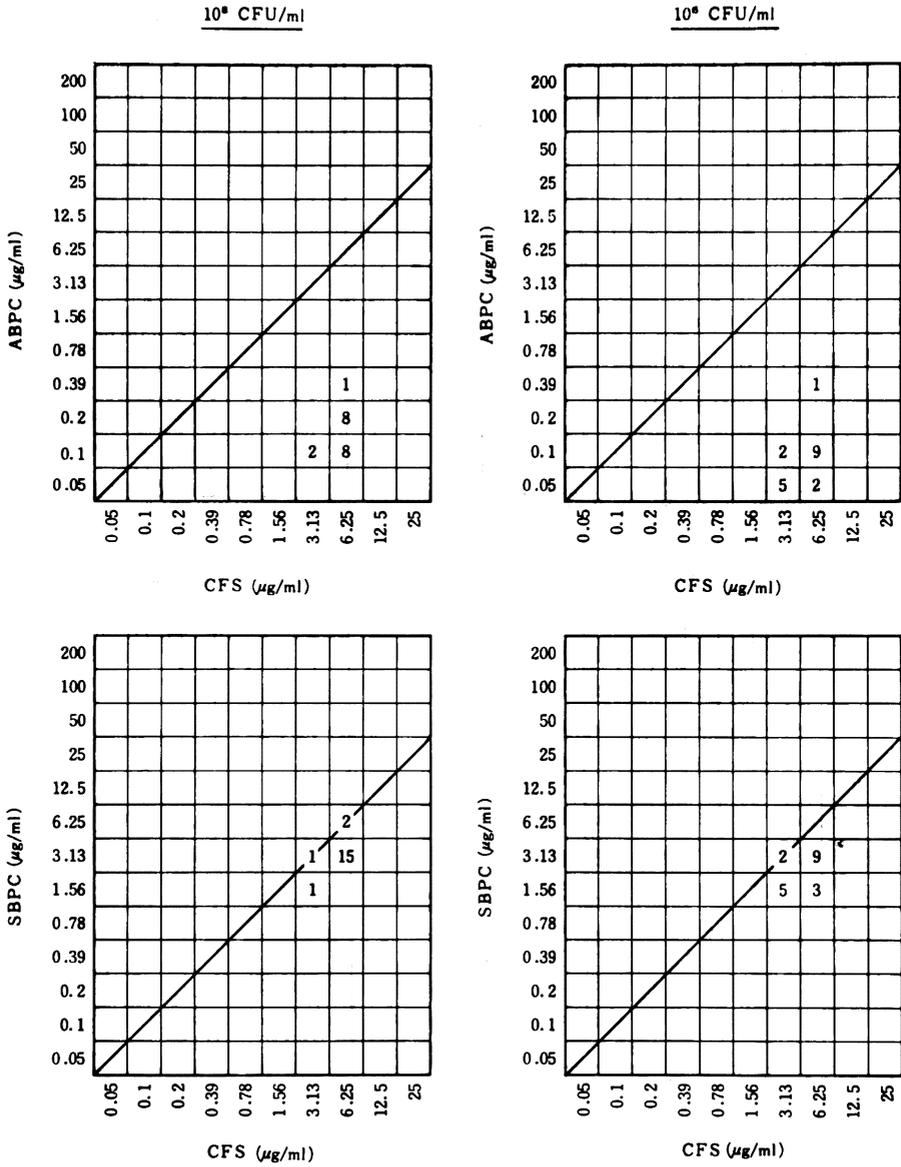


Fig. 22 Comparative activity of CFS, ABPC and SBPC against 85 strains of ABPC^r *S. aureus*

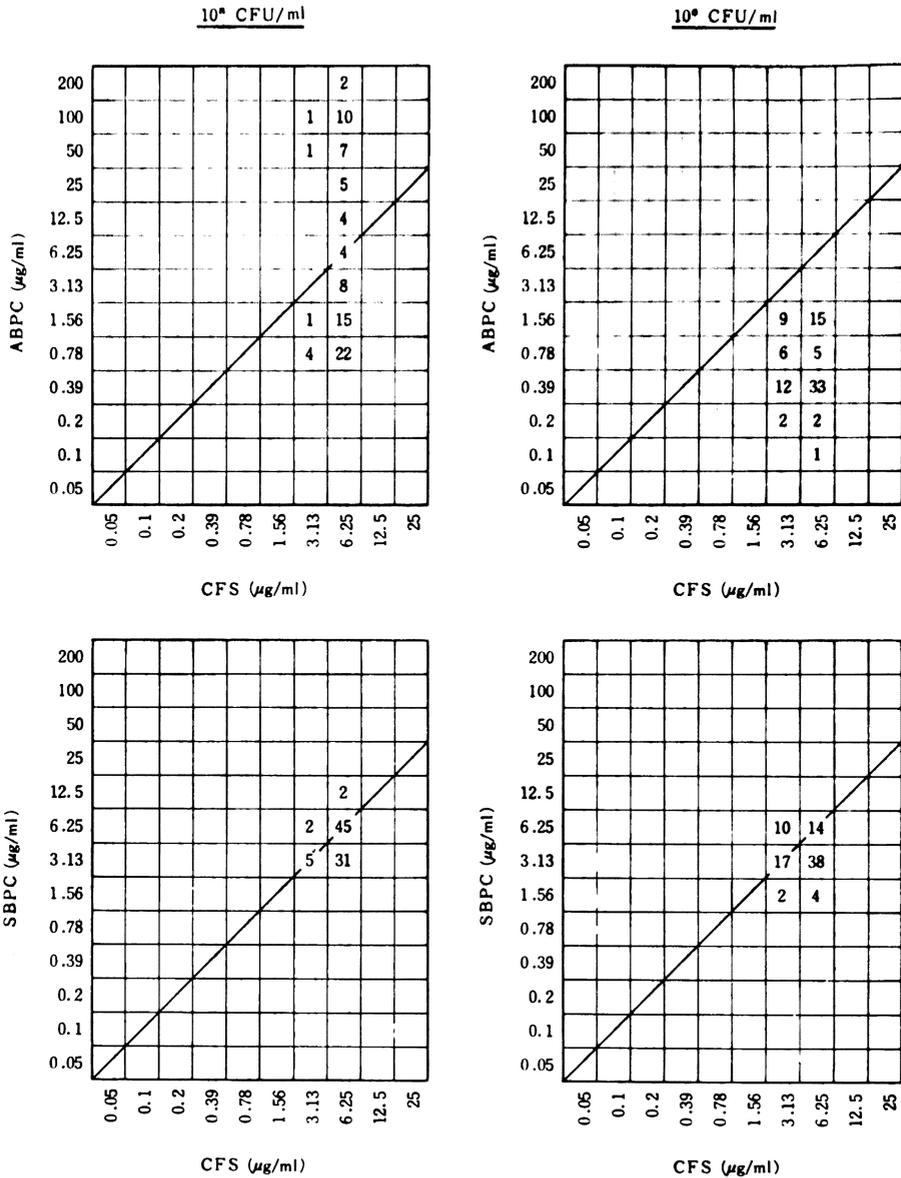


Table 2 Effect of various factors on the antibacterial activity of CFS and CBPC

| Factor | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | |
|------------------------------|--------------------------|-------|----------------------------------|----------------------|-------|----------------------------------|
| | CFS | | | CBPC | | |
| | <i>P. aeruginosa</i> | | <i>S. aureus</i> FDA 209 P | <i>P. aeruginosa</i> | | <i>S. aureus</i> FDA 209 P |
| | U 31 | D 363 | | U 31 | D 363 | |
| Inoculum size ^a | | | | | | |
| 10 ³ | 1.56 | 0.78 | 0.78 | 25 | 25 | 0.05 |
| 10 ⁴ | 3.13 | 1.56 | 1.56 | 50 | 25 | 0.1 |
| 10 ⁵ | 3.13 | 1.56 | 1.56 | 50 | 25 | 0.2 |
| 10 ⁶ | 6.25 | 1.56 | 3.13 | 50 | 50 | 0.2 |
| 10 ⁷ | 6.25 | 1.56 | 3.13 | 100 | 50 | 0.39 |
| 10 ⁸ | 12.5 | 3.13 | 6.25 | 200 | 100 | 0.78 |
| Medium pH ^b | | | | | | |
| 6 | 6.25 | 1.56 | 3.13 | 100 | 25 | 0.39 |
| 7 | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 100 | 50 | 0.39 |
| 8 | 12.5 | 3.13 | 6.25 | 200 | 100 | 0.78 |
| 9 | 12.5 | 6.25 | 6.25 | 200 | 100 | 0.78 |
| Horse serum (%) ^c | | | | | | |
| 0 | 12.5 | 6.25 | 6.25 | 200 | 100 | 1.56 |
| 10 | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 200 | 100 | 0.78 |
| 20 | 6.25 | 1.56 | 3.13 | 100 | 50 | 0.78 |
| 50 | 6.25 | 1.56 | 3.13 | 100 | 50 | 0.78 |
| Medium ^d | | | | | | |
| TSA | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 100 | 50 | 0.39 |
| NA | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 200 | 100 | 0.39 |
| MH | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 200 | 100 | 0.39 |
| HI | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 200 | 100 | 0.39 |
| BHI | 6.25 | 6.25 | 3.13 | 200 | 100 | 0.39 |

^a Inoculum size (CFU/ml) : One loopful of bacterial suspension ; Medium : TSA.

^b Inoculum size : One loopful of bacterial suspension (10⁸ CFU/ml) ; Medium : TSA.

^c Inoculum size : One-tenth ml of bacterial suspension (10⁸ CFU/ml) ; Medium : TSB.

^d Inoculum size : One loopful of bacterial suspension (10⁸ CFU/ml) ; Medium : TSA, Trypticase soy agar (BBL) ; NA, Nutrient agar (Eiken) ; MH, Mueller-Hinton medium (Eiken) ; HI, Heart infusion agar (Eiken) ; BHI, Brain heart infusion agar (Eiken).

抗菌力におよぼす諸因子の影響 : CFS の *P. aeruginosa* U 31および D 363, *S. aureus* FDA 209 P に対する抗菌力を種々な条件下で測定した。CFS の抗菌力は接種菌量の減少するにつれ、培地 pH が塩基性より酸性で、また、馬血清の添加によりわずかに強くなった。しかし、培地種によっては変化しなかった (Table 2)。

試験管内耐性獲得 : *P. aeruginosa* U 31は CFS および CBPC に速やかに耐性を獲得し、3~4 継代後、両

抗生物質に対し 1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。*S. aureus* FDA 209P の CFS に対する耐性獲得は CBPC に対するそれよりややおそく、23継代後に CFS に対し 400 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示し、以後、36継代後まで感受性は変化しなかった。一方、CBPC に対する MIC は16継代後には 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上となった (Fig. 23)。

交差耐性 : CFS, CBPC, CER, CET, CEZ, CEX に対する試験管内耐性株を用いて交差耐性を検討した。*P.*

Fig. 23 Patterns of development of resistance of *P. aeruginosa* U 31 and *S. aureus* FDA 209 P to CFS and CBPC

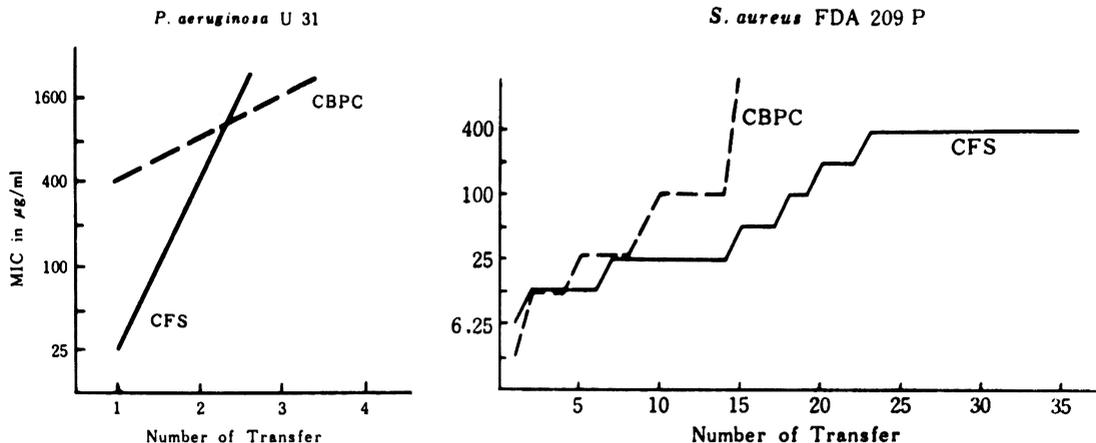


Table 3 Cross resistance among CFS and related antibiotics^a

| Organism | MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^b | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------------------------|-------|------|------|------|------|
| | CBPC | CFS | CER | CET | CEZ | CEX |
| <i>P. aeruginosa</i> U 31 (parent) | 200 | 25 | — | — | — | — |
| " r-CBPC | >1600 | 200 | — | — | — | — |
| " r-CFS | >1600 | >1600 | — | — | — | — |
| <i>S. aureus</i> FDA 209 P (parent) | 0.39 | 3.13 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 1.56 |
| " r-CBPC | > 400 | 200 | 100 | 200 | 400 | >400 |
| " r-CFS | 50 | 200 | 0.78 | 3.13 | 6.25 | 400 |
| " r-CER | 3.13 | 3.13 | 400 | 200 | 50 | >400 |
| " r-CET | 25 | 12.5 | 100 | 400 | 400 | >400 |
| " r-CEZ | 25 | 25 | 12.5 | 100 | 400 | >400 |
| " r-CEX | 25 | 12.5 | 3.13 | 25 | 100 | >400 |

^a Inoculum size : One loopful of bacterial suspension (10^8 CFU/ml) ; Medium : TSA.

^b Antibiotics : CBPC, Carbenicillin ; CER, Cephaloridine ; CET, Cephalothin ; CEZ, Cefazolin ; CEX, Cephalexin.

aeruginosa U 31 では CFS と CBPC に強い交差耐性が認められた。*S. aureus* FDA 209 P でも各薬剤の間に交差耐性が認められ、CFS 耐性株は CBPC, CEX に強い、その他の cephalosporin には弱い耐性を示した (Table 3)。

MIC と MBC の相関 : CFS および CBPC の臨床分離 *P. aeruginosa* 9 株および *S. aureus* 10 株に対する試験管法による MIC と MBC はよく一致した (Table 4)。

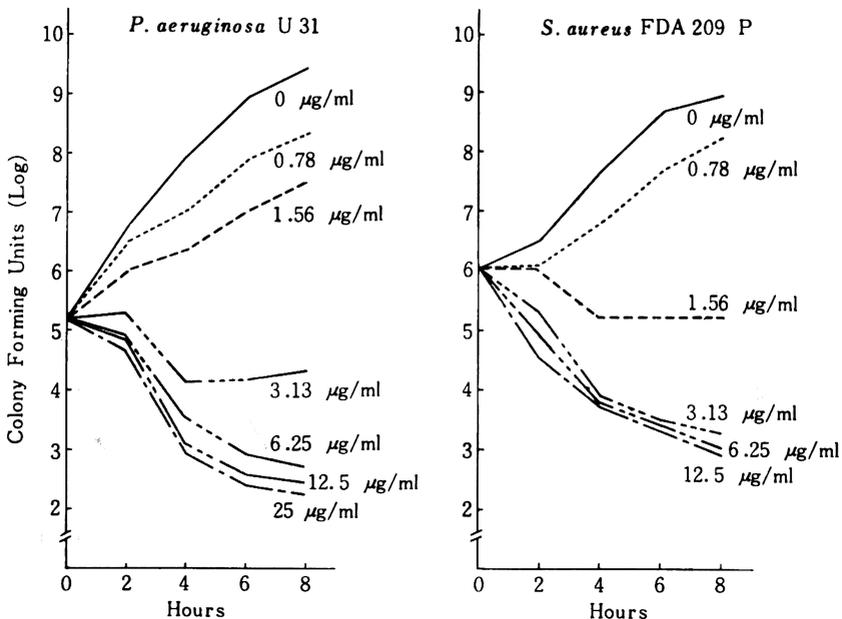
殺菌作用 : CFS は試験管法による MIC 濃度 (*P. aeruginosa* U 31 = 6.25 $\mu\text{g/ml}$; *S. aureus* FDA 209 P = 3.13 $\mu\text{g/ml}$) で *P. aeruginosa* および *S. aureus* に対し、殺菌作用を示した。両菌株とも MIC 以下の濃度では薬剤濃度に応じて殺菌力の減少がみられたが、MIC 以上の濃度では薬剤濃度に応じた殺菌作用の増強は認められなかった (Fig. 24)。

菌体内高分子物質合成に対する作用 : *S. aureus* FDA 209 P の発育は CFS 10 $\mu\text{g/ml}$ および PCG 0.05 $\mu\text{g/}$

Table 4 Minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of CFS and CBPC for clinically isolated *P. aeruginosa* and *S. aureus*

| Organism | | CFS | | CBPC | |
|----------------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | MBC ($\mu\text{g/ml}$) | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | MBC ($\mu\text{g/ml}$) |
| <i>P. aeruginosa</i> | GN-3007-T | 6.25 | 12.5 | 200 | 200 |
| | " GN-3310-T | 12.5 | 12.5 | 200 | 400 |
| | " GN-3324-T | 12.5 | 12.5 | 200 | 400 |
| | " GN-3325-T | 12.5 | 12.5 | 200 | 400 |
| | " GN-3327-T | 12.5 | 12.5 | 200 | 400 |
| | " GN-3333-T | 12.5 | 12.5 | 200 | 400 |
| | " GN-3338-T | 12.5 | 12.5 | 400 | 400 |
| | " GN-3363-T | 6.25 | 6.25 | 50 | 100 |
| | " GN-3365-T | 6.25 | 6.25 | 100 | 100 |
| <i>S. aureus</i> | T-3 | 6.25 | 6.25 | 0.78 | 0.78 |
| | " T-15 | 6.25 | 6.25 | 3.13 | 3.13 |
| | " T-20 | 6.25 | 6.25 | 3.13 | 3.13 |
| | " T-30 | 6.25 | 6.25 | 0.78 | 0.78 |
| | " T-32 | 6.25 | 6.25 | 6.25 | 6.25 |
| | " T-62 | 6.25 | 6.25 | 3.13 | 3.13 |
| | " T-63 | 6.25 | 6.25 | 3.13 | 6.25 |
| | " T-69 | 6.25 | 6.25 | 3.13 | 3.13 |
| | " T-78 | 6.25 | 6.25 | 6.25 | 6.25 |
| " T-88 | 6.25 | 6.25 | 3.13 | 3.13 | |

Fig. 24 Bactericidal effect of CFS on *P. aeruginosa* U 31 and *S. aureus* FDA 209 P



ml により阻止されたが, CFS 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では阻止されなかった。N-Acetylaminosugar の菌体内蓄積は CFS 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および PCG 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で40~80分処理後最高となった。各薬剤濃度で菌体内 DNA, RNA および蛋白合成は40分後まで阻止されなかった (Fig. 25)。

II. *In vivo* 抗菌作用

感染防御効果におよぼす投与方法の影響: *P. aeruginosa* U 31感染マウス (Slc: ddY) に対する CFS の防御効果は薬剤投与の時期, 回数および間隔により変化した。感染0, 1, 2あるいは4時間後の1回投与では400 gm/kg でも明らかな防御効果は認められなかった。2回投与では感染0および2時間後, 0および4時間後, 1および4時間後に投与した群で同程度の防御効果がみられた。3回投与では2回投与よりすぐれた防御効果を示し, また感染0, 2および4時間後に投与した群で最も強い防御効果を示した。さらに感染0, 1, 2および4時間後の4回投与した群ではさらに強い防御効果を示した (Table 5)。

P. aeruginosa U 31 および NC-5 を腹腔内に感染したマウス (Slc: ICR) に CFS を投与し, 血漿中濃度と腹腔内菌数の関連について検討した。感染0時間後の1回投与により *P. aeruginosa* U 31感染マウスでは800 mg/kg, NC-5 感染マウスでは400 mg/kg で, また感染0, 2, 4時間後の3回投与では前者で40 mg/kg, 後者では10 mg/kg で全例の動物を生残させた。*P. aerugi-*

Table 5 Effect of dosage schedule of ED₅₀ of CFS against *P. aeruginosa* U 31 infection in mice^a

| Treatment (hour) | ED ₅₀ (mg/kg) ^b |
|------------------|---------------------------------------|
| 0 | >400 |
| 1 | >400 |
| 2 | >400 |
| 4 | >400 |
| 0+1 | >400 |
| 0+2 | 201 (112-735) |
| 0+4 | 194 (153-258) |
| 1+2 | >400 |
| 1+4 | 243 (173-424) |
| 2+4 | >400 |
| 0+1+2 | 258 (178-546) |
| 0+1+4 | 104 (81.2-134) |
| 0+2+4 | 75.0(58.8-99.5) |
| 1+2+4 | >300 |
| 0+1+2+4 | 51.0(37.5-71.7) |

^a MIC of CFS against the organism was 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Slc: ddY mice were infected intraperitoneally with 10⁷ CFU of test organism per animal in 0.5 ml of 5% mucin. CFS was administered subcutaneously.

^b ED₅₀ value was calculated as a total dose. Numbers in parentheses indicated 95% confidence limits.

Fig. 25 Effect of CFS on growth, RNA, DNA, protein and N-acetylaminosugar synthesis in *S. aureus* FDA 209 P

— Control ; CFS 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$; - - - - CFS 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$;
- - - - PCG 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$

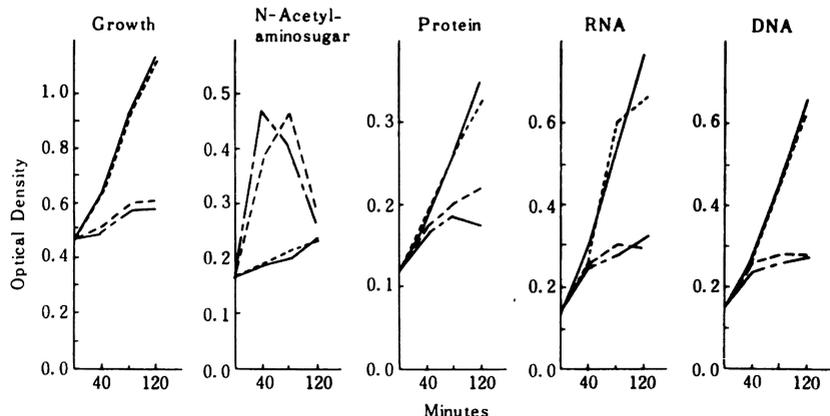


Fig. 26 Plasma level of CFS after a single dose and growth curves of *P. aeruginosa* in the peritoneal cavity of Slc : ICR mice

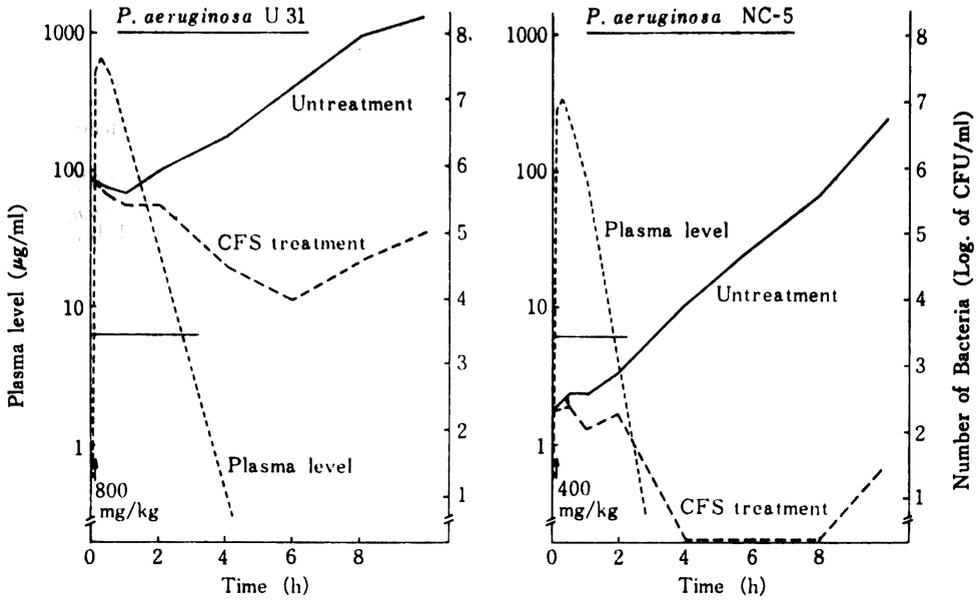
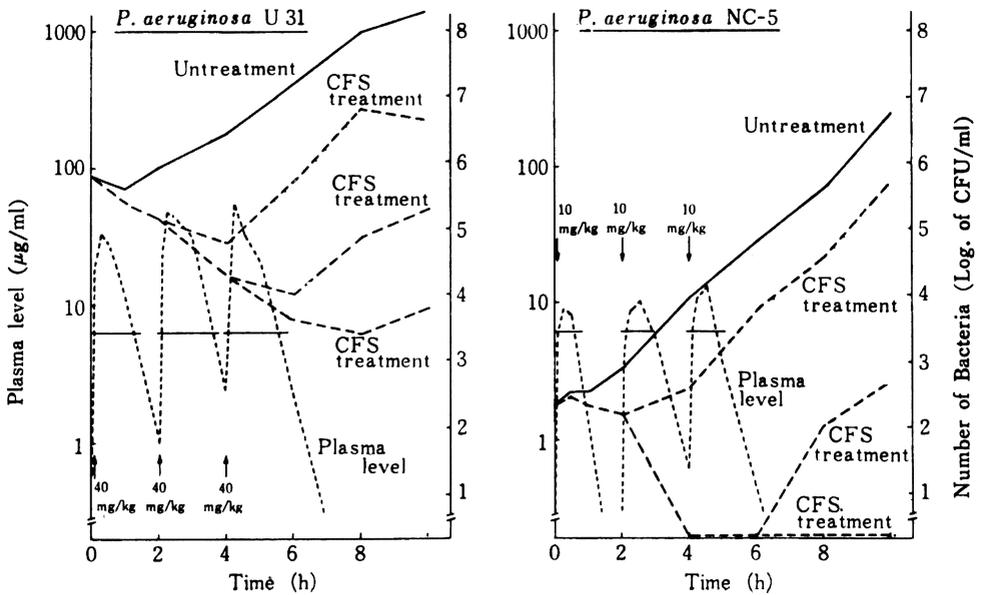


Fig. 27 Plasma level of CFS after 3 times doses and growth curve of *P. aeruginosa* in the peritoneal cavity of Slc : ICR mice



nosa U 31 および NC-5 の CFS に対する MIC はともに 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であるので、800 mg/kg の 1 回投与により約 2.5 時間、400 mg/kg の 1 回投与により約 2 時間、MIC 以上の血漿中濃度が保たれた (Fig. 26)。また、40 mg/kg の 3 回投与では MIC 以上の血漿中濃度は総計約 4 時間、10 mg/kg 3 回投与では約 2.5 時間 MIC 以上の血漿中濃度が保たれた (Fig. 27)。

P. aeruginosa U 31 および NC-5 感染マウス (Slc : ICR) にそれぞれ 800 mg/kg および 400 mg/kg を 1 回投与すると腹腔内菌数は感染 2 時間後までわずかに減少した。血漿中濃度は MIC 以下に減少するにもかかわらず、菌数の減少はより著明になった。U 31 感染マウスでは 6 時間後まで減少し、NC-5 感染マウスでは 4~8 時間後は感染菌を検出できなかった (Fig. 26)。*P. aeruginosa* U 31 感染マウスに 40 mg/kg の CFS を 1 回投与すると菌数は 4 時間後まで徐々に減少し、その後増加する。感染 2 時間後に同量を追加投与すると菌数は 6 時間後まで減少した後増殖を開始する。さらに 2 時間後 (感染 4 時間後) に CFS を投与すると 8 時間後まで減少し、その後菌数はやや増加の傾向を示した。NC-5 感染マウスでは 10 mg/kg 1 回投与後の腹腔内菌数の再増加は U 31 感染マウスより著明であるが、2 回投与以後の菌数減少はより著明で、3 回投与では 10 時間後にも感染菌は検出できなかった (Fig. 27)。

防御効果におよぼす感染菌量の影響：*P. aeruginosa* 感染マウスにおける CFS の防御効果は感染菌量により変化した。*P. aeruginosa* NC-5 感染マウスでは 1 MLD (非投薬感染対照動物の全例を死亡させる最小量) か

Table 6 Effect of challenge dose on ED₅₀ of CFS against *P. aeruginosa* infections in mice^a

| Challenge dose (CFU/animal) | ED ₅₀ (mg/kg) ^b | |
|-----------------------------|---|---|
| | <i>P. aeruginosa</i> U 31 (MIC, 6.25 $\mu\text{g/ml}$) | <i>P. aeruginosa</i> NC-5 (MIC, 6.25 $\mu\text{g/ml}$) |
| 10 ¹ | | 9.67 (6.02-13.6) |
| 10 ² | | 19.9 (15.7-24.9) |
| 10 ³ | | 27.6 (23.5-32.2) |
| 10 ⁴ | | 48.4 (39.6-61.6) |
| 10 ⁵ | | 207 (155 - 326) |
| 10 ⁶ | 17.2(13.8-21.8) | 1,840 (1,320-3,410) |
| 10 ⁷ | 60.1(49.5-77.5) | >2,400 |
| 10 ⁸ | >2,400 | >2,400 |

^a Slc : ddY mice were infected intraperitoneally with indicated CFU of test organism in 0.5 ml of 5% mucin. CFS was administered subcutaneously 0, 2, and 4 h after infection.

^b ED₅₀ values were calculated as a total dose. Numbers in parentheses indicated 95% confidence limits.

Table 7 Protective effects of CFS and CBPC in mice infected with *P. aeruginosa*^a

| <i>P. aeruginosa</i> strain | Antibiotic ^b | Challenge dose (CFU/animal) | ED ₅₀ (mg/kg) ^c | MIC ^d ($\mu\text{g/ml}$) |
|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| N 18 | CFS CBPC | 10 ⁶ | 3.43(2.80-4.13) | 3.13 |
| | | | 15.9 (13.2-19.2) | 3.13 |
| SP | CFS CBPC | 10 ⁶ | 9.14(7.08-11.4) | 6.25 |
| | | | 504 (408-615) | 50 |
| NC-5 | CFS CBPC | 10 ³ | 21.0 (17.5-25.4) | 6.25 |
| | | | 1,210 (1040-1420) | 100 |
| U 31 | CFS CBPC | 10 ⁷ | 60.1 (49.5-77.5) | 6.25 |
| | | | 1,720 (1430-2180) | 100 |
| D 363 | CFS CBPC | 10 ⁸ | 438 (307-633) | 6.25 |
| | | | >2,400 | 100 |

^a Slc : ddY mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5 ml of 5% mucin.

^b Antibiotics were administered subcutaneously 0, 2, and 4 h after infection.

^c ED₅₀ value was calculated as a total dose. Numbers in parentheses indicated 95% confidence limits.

^d Inoculum size was a loopful of bacterial suspension (10⁸ CFU/ml).

Table 8 Protective effects of CFS, SBPC and GM in mice infected with *P. aeruginosa*^a

| <i>P. aeruginosa</i> strain | Antibiotic ^b | Challenge dose (CFU/animal) | ED ₅₀ (mg/kg) ^c | MIC (μg/ml) ^d | |
|---------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | | | 10 ⁸ CFU/ml | 10 ⁶ CFU/ml |
| N 18 | CFS | 10 ⁶ | 1.93 (1.58-2.36) | 3.13 | 3.13 |
| | SBPC | | 24.2 (20.1-29.3) | 3.13 | 3.13 |
| | GM | | 1.85 (1.58-2.18) | 1.56 | 1.56 |
| SP | CFS | 10 ⁶ | 9.36 (6.99-12.0) | 6.25 | 3.13 |
| | SBPC | | 546 (453-690) | 50 | 25 |
| | GM | | 13.1 (11.3-15.0) | 3.13 | 0.78 |
| NC-5 | CFS | 10 ³ | 15.5 (12.7-19.2) | 6.25 | 6.25 |
| | SBPC | | 582 (477-726) | 200 | 200 |
| | GM | | 38.7 (33.9-44.4) | 12.5 | 6.25 |
| U 31 | CFS | 10 ⁶ | 31.3 (23.6-40.1) | 6.25 | 6.25 |
| | SBPC | | 552 (429-699) | 50 | 50 |
| | GM | | 33.6 (28.2-40.1) | 6.25 | 1.56 |
| TN 1351 (GM ^r) | CFS | 10 ⁵ | 3.13 (2.65-3.85) | 1.56 | 1.56 |
| | SBPC | | 105 (86.7-127) | 25 | 12.5 |
| | GM | | 275 (224-339) | 50 | 25 |
| TN 1352 (GM ^r) | CFS | 10 ⁵ | 6.02 (4.93-6.80) | 6.25 | 3.13 |
| | SBPC | | 106 (90.1-125) | 100 | 25 |
| | GM | | >480 | >100 | >100 |
| TN 1362 (GM ^r) | CFS | 10 ⁵ | 7.65 (6.21-9.60) | 6.25 | 6.25 |
| | SBPC | | 143 (116-184) | 50 | 50 |
| | GM | | >480 | >100 | >100 |
| GN 3345 (SBPC ^r) | CFS | 10 ⁵ | 77.7 (62.4-96.3) | 25 | 12.5 |
| | SBPC | | >2,400 | >800 | >800 |
| | GM | | 17.7 (15.2-20.6) | 3.13 | 3.13 |
| GN 3341 (SBPC ^r) | CFS | 10 ⁵ | 96.9 (74.1-126) | 100 | 25 |
| | SBPC | | >2,400 | >800 | >800 |
| | GM | | 8.82 (6.90-11.1) | 3.13 | 1.56 |
| GN 3416 (SBPC ^r) | CFS | 10 ⁵ | 137 (108-174) | 100 | 25 |
| | SBPC | | >2,400 | >800 | >800 |
| | GM | | 18.6 (15.5-22.3) | 3.13 | 3.13 |

^a Slc: ICR mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5 ml of 5% mucin.

^b Antibiotics were administered subcutaneously 0, 2, and 4 h after infection.

^c ED₅₀ value was calculated as a total dose. Numbers in parentheses indicated 95% confidence limits.

^d Inoculum size was a loopful of bacterial suspension.

ら 100 MLD への感染菌量の増加により ED₅₀ 値は 9.67 mg/kg から 27.6 mg/kg の上昇であったが、さらに感染菌量が増加すると ED₅₀ 値は急速に、著しく上昇した。*P. aeruginosa* U 31 の毒力は NC-5 のその 10 万分の 1 であるが、1 MLD の *P. aeruginosa* U 31 を感染したマウスにおける CFS の ED₅₀ 値は *P. aeruginosa* NC-5 の 1 MLD 感染マウスにおけるそれと大差なかった。しかし、*P. aeruginosa* U 31 感染マウスでは感染菌量の増加とともに ED₅₀ 値は著しく増加した (Table 6)。

CFS, CBPC, SBPC, GM の防御効果: CFS と CBPC の防御効果の比較を Table 7 に、CFS, SBPC, GM の比較を Table 8 に示した。*P. aeruginosa* N 18 は CBPC, SBPC に特に感受性が高く、CFS と同様な感受性を示す菌株である。この *P. aeruginosa* N 18 を感染

したマウスで、CFS は CBPC および SBPC より明らかに強い防御効果を示した。CBPC および SBPC に通常の感受性を示す *P. aeruginosa* SP, NC-5, U 31, D 363 を感染したマウスでは CBPC および SBPC の約 10 ~ 60 倍強い防御効果を示した。*P. aeruginosa* D 363 に対する CFS および CBPC の MIC は他の菌株に対するそれと同じであるにもかかわらず、D 363 感染マウスにおける両薬剤の防御効果は弱かった。このことは D 363 の毒力が弱く、感染菌量が多いことに起因するものと思われる。

CFS と CBPC の *S. aureus* 308 A-1 感染マウスにおける防御効果を比較した (Table 9)。*S. aureus* 308 A-1 に対する CBPC の MIC は CFS より強いにもかかわらず、本菌感染マウスにおける CFS の防御効果は CBPC と同程度であった。

Table 9 Protective effects of CFS and CBPC in mice infected with *S. aureus*^a

| <i>S. aureus</i> strain | Antibiotic ^b | Challenge dose (CFU/animal) | ED ₅₀ (mg/kg) ^c | MIC ^d (μg/ml) |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| 308 A-1 | CFS | 10 ⁸ | 9.45 (7.16-12.5) | 6.25 |
| | CBPC | | 10.5 (8.13-13.8) | 0.78 |

^a Slc : ddY mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5 ml of 5% mucin.

^b Antibiotics were administered subcutaneously 0 h after infection.

^c Numbers in parentheses indicated 95% confidence limits.

^d Inoculum size was a loopful of bacterial suspension (10⁸ CFU/ml).

Table 10 Effect of administration route on ED₅₀ of CFS in mice infected with *P. aeruginosa*^a

| Administration route | ED ₅₀ (mg/kg) ^b |
|----------------------|---------------------------------------|
| Subcutaneous | 65.1(55.1- 77.0) |
| Intraperitoneal | 59.6(46.7- 76.8) |
| Intravenous | 101 (80.8-129.8) |
| Oral | >1,200 |

^a Slc : ddY mice were infected intraperitoneally with 10⁷ CFU of *P. aeruginosa* U 31 per animal in 0.5 ml of 5% mucin. CFS was administered 0, 2, and 4 h after infection.

^b ED₅₀ value was calculated as a total dose. Numbers in parentheses indicated 95% confidence limits.

薬剤投与経路：*P. aeruginosa* U 31 感染マウスにおいて CFS は皮下および腹腔内投与により同程度の防御効果を示し、本薬剤の投与局所よりの吸収性が良いことを示した。静脈内投与による防御効果は前二者より弱く、静脈内投与ではより速やかに血中より消失するためと思われる。経口投与では防御効果を示さなかった。

考 察

CFS は多くの *P. aeruginosa* の増殖を 3.13~6.25 μg/ml で阻止した。この濃度は CFS の 250 mg を筋肉内投与した成人男子の血中濃度が容易に達しうる濃度⁽⁴⁾であり、3.13 μg/ml ならば 4 時間、6.25 μg/ml ならば 2 時間、菌と薬剤が接触しうる。また、500 mg を投与すれば 3.13 μg/ml で 6 時間、6.25 μg/ml で 4 時間、12.5 μg/ml でも 2 時間菌と薬剤が接触しうる。CBPC および SBPC の *P. aeruginosa* に対する MIC は 50~200 μg/ml を示すものが多く、CFS は CBPC, SBPC より約 10 倍抗菌力が強い。さらに、これら菌株に対する CFS の抗菌力は GM および DKB とほぼ同じである。

CFS の SBPC (CBPC) 耐性 *P. aeruginosa* に対する抗菌力は感性菌に対するそれよりやや弱く、多くの菌株

に対し 50~100 μg/ml の MIC を示したが、通常の臨床投与量で達しうる尿中濃度はこの MIC 値よりはるかに高い。CFS は SBPC (CBPC) 耐性菌の産生する β-lactamase によりわずかながら分解される⁽⁴⁾ことが、CFS の SBPC (CBPC) 耐性菌に対する抗菌力に反映されているのであろう。

近年、GM および DKB 耐性 *P. aeruginosa* が増加しつつあり^(5,10)、これら耐性菌の一部の菌株については Sisomicin⁽¹⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾, Tobramycin⁽⁵⁰⁾⁽⁵²⁾, Amikacin⁽²¹⁾⁽²⁵⁾⁽⁵³⁾, Netilmicin⁽²²⁾⁽⁵¹⁾ などが抗菌力を示すが、大多数の菌株にはこれら新アミノ配糖体抗生物質は抗菌力を示さない。CFS は GM (DKB) 耐性 *P. aeruginosa* に対しても、GM 感性株に対すると同様な抗菌力を示した。アミノ配糖体抗生物質に対する耐性機構は、耐性菌の産生するアミノ配糖体抗生物質不活化酵素による⁽⁵⁴⁾が、CFS は cephalosporin であるので、これら不活化酵素によっては不活化されない。

P. maltophilia および *P. cepacia* には常用抗生物質の多くは抗菌力を示さない⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾。このことは両菌種の臨床材料からの分離頻度の増加とともに化学療法の問題点の一つである。両菌種とも *Pseudomonas* 属に属するので CFS の両菌種に対する抗菌力を測定した。*P. maltophilia* の約半数は臨床的に薬効を期待しうる範囲の感受性を示した。*P. cepacia* に対する CFS の MIC は SBPC と同様に広範囲にわたって分布したが、GM および DKB のそれは 200 μg/ml 以上であった。なお、*P. aeruginosa* は CFS に著しく高い耐性を示すものはなかったが、*P. maltophilia* は CFS の 1,600 μg/ml でも発育を阻止されない菌株もあり、その耐性機構の解明は興味ある問題である。

CFS の実験室保存 *E. coli* に対する抗菌力は弱く、*S. aureus* に対するそれは強いが、このことは臨床分離株においても確認された。また、CFS は ABPC 耐性菌に対しても感性菌に対すると同様な抗菌力を示し、CFS が ABPC 耐性 *E. coli* および *S. aureus* の産生する

β -lactamase により加水分解されにくい⁶³⁾ことを反映している。

CFS は殺菌作用を示し、MIC 値と MBC 値はほぼ同じであり、MIC 濃度の薬剤で処理した *P. aeruginosa* および *S. aureus* の生菌数 (CFU) は速やかに減少した。多くの cephalosporin では *S. aureus* に対する殺菌作用において、いわゆる“paradox 現象”を示す⁶⁴⁾が、CFS は試験した濃度範囲では本現象を示さなかった。

Cephalosporin は penicillin と同様に cell wall 合成阻害剤であると報告^{65)~70)}されている。CFS で処理した *S. aureus* は菌体内 DNA, RNA および蛋白の合成を阻害されない条件下で菌体内に N-acetylaminosugar を蓄積した。このことは CFS は *S. aureus* に対して cell wall 合成阻害作用を有することを示している。CFS は *S. aureus* では溶菌作用を示すが、*P. aeruginosa* では溶菌作用を示さない (未発表)。多くの cephalosporin は *E. coli* に対し溶菌作用を示すが、Cephalosporin 7/30 [7-(S-benzylthioacetamido)-cephem-3-ylmethyl-N-dimethyldithiocarbamate-4-carboxylic acid] は *E. coli* の発育を阻止するが、溶菌作用は示さない⁶⁹⁾。また、Cephalosporin 7/30 は *E. coli* の蛋白合成を阻害すると報告⁷⁰⁾されている。したがって、CFS の *P. aeruginosa* に対する作用機構についてはさらに検討する必要がある。

CFS の抗 *P. aeruginosa* 作用は *P. aeruginosa* 腹腔内感染マウスにおいても確認された。さらに、腹腔内感染マウスにおける CFS の効果は *in vitro* におけるより一層強い。例えば、*P. aeruginosa* N 18 に対し CFS, SBPC, CBPC の MIC は同じであるが、本菌感染マウスにおける CFS の予防効果は SBPC の12倍、CBPC の4倍強い。*P. aeruginosa* SP あるいは NC-5 に対する CFS の MIC は SBPC, CBPC の8~32倍強いが、*in vivo* 効果は40~60倍強い。*S. aureus* 308 A-1 感染マウスでは CFS の本菌に対する *in vitro* 抗菌力は CBPC の $\frac{1}{2}$ であるにもかかわらず、防御効果は CBPC と同程度であった。

実験的マウス感染症における薬効は薬物の投与方法により、また、感染菌と薬物の組合せによって種々に変化する。MACLEAD and STONE⁷¹⁾ は *Streptococcus pneumoniae* type 1 感染マウスにおいて sulfonamide は48~72時間にわたって投与する必要があるが、PCG は感染当日に4時間間隔で3回投与すると十分な効果が得られることを報告した。*Streptococcus pyogenes* 感染マウスにおける PCG の効果について、ZUBROD⁷²⁾ は投与間隔や回数より投与量に依存すること、BAKER and

JACKSON⁷³⁾ は小量分割投与による効果と総投与量を1回に投与した場合の効果とは同じであると報告している。さらに、EAGLE *et al.*^{74)~76)} は *S. pyogenes* 感染マウスにおける PCG の効果は生体内の有効濃度の総維持時間に左右され、有効濃度の持続は断続的でよいとしている。MILLER and KROPP⁷⁶⁾ は *S. aureus* と *Salmonella schottmuelleri* 感染マウスでは薬剤の2回投与が最も効果的で、さらに投与回数を増しても総投与量の増加をもたらすだけであるとしている。YAMAZAKI and TSUCHIYA⁸⁾ は *P. aeruginosa* 感染マウスにおける SBPC の効果について検討するに際し、2, 3の予備検討の結果、感染0, 1, 2時間後の3回投与により SBPC に明らかな防御効果を認めた。その後、土屋、山崎⁸⁰⁾は MIC 前後の血中濃度を4時間持続させることにより、1回投与で得られる効果と同じ効果を $\frac{1}{2}$ 量の薬剤で得られることを、また、血中濃度が高くなればその持続時間は短くてもよいことを示した。CFS の *in vivo* 効果と血漿中濃度の関連をみると、同一効果を得るためには血漿中濃度が高ければ MIC 以上の血漿中濃度保持時間は短くてよく、血漿中濃度が低ければ持続時間を長くする必要があり、先に SBPC で得られたと同様な傾向がみられた。岩日、中沢⁸¹⁾は *P. aeruginosa* 感染マウスにおける SBPC の効果は有効濃度以上が保たれる総時間に左右され、有効血漿中濃度は連続する必要はないと述べている。CFS の *P. aeruginosa* 感染マウスにおける防御効果も薬物の投与回数を増すにつれて増強した。また、感染直後の投薬を含む群においてより強い効果が得られ、薬物投与時期もまた薬効を左右する1因子である。さらに、血中濃度が MIC 以下に減少しても腹腔内の菌数は一定期間減少しつづけ、感染菌が完全に消失するまで薬剤が MIC 以上の濃度に生体内で保たれる必要のないことを示している。薬剤が一定濃度以下に減り、あるいは消失すると感染菌の再増殖がみられるが、再増殖を開始する時期は感染菌の毒力と関連するよう思われる。

結 論

Cefsulodin (SCE-129, CFS) は *P. aeruginosa* およびグラム陽性菌に強い抗菌力を示すが、その他のグラム陰性菌に対する抗菌力は弱い。*P. aeruginosa* に対する CFS の抗菌力は SBPC, CBPC の約10倍で、GM, DKB とほぼ同程度である。CFS は GM 耐性 *P. aeruginosa* に対し GM 感性 *P. aeruginosa* と同様な抗菌力を示すが、SBPC (CBPC) 耐性菌に対する抗菌力は感性菌に対するそれよりやや弱い。CFS の抗菌力は培地 pH, 馬血清, 培地種によってはほとんど影響されないが、接種菌

量によってはわずかに変化する。CFS は *P. aeruginosa*, *S. aureus* に対し殺菌作用を示す。CFS の *P. aeruginosa* 腹腔内感染マウスにおける防御効果は、薬物の投与方法、感染菌量により変化した。反復投与により単回投与より少ない投与量で防御効果を示した。CFS の皮下および腹腔内投与は静脈内投与より強い防御効果を示し、経口投与では防御効果を認めなかった。

本研究は昭和47年7月より昭和51年6月に行なわれたものである。実験に御協力をいただいた岩日朋幸、志岐志喜子、野路弓子の諸氏に感謝致します。

文 献

- 1) HERSH, E. M. ; G. P. BODEY, B. A. NIES & E. J. FREIREICH : Causes of death in acute leukemia. A ten-year study of 414 patients from 1954~1963. J. Am. Med. Assoc. 193 : 105~109, 1965
- 2) 清水喜八郎 : 東大中央検査部における緑膿菌検出頻度。第三回緑膿菌研究会抄録, 45~48, 東京, 1969
- 3) DALTON, H. P. & M. J. ALLISON : Etiology of bacteremia. Appl. Microbiol. 15 : 808~814, 1967
- 4) RITZERFELD, W. : Antibiotika-Nebenwirkungen aus bakteriologischer und epidemiologischer Sicht. Münch. Med. Wschr. 115 : 1641~1649, 1973
- 5) BENNETT, J. V. : Nosocomial infections due to *Pseudomonas*. J. Infect. Dis. 130 : S4~S7, 1974
- 6) ACRED, P. ; D. M. BROWN, E. T. KUNDSSEN, G. N. ROLINSON & R. SUTHERLAND : New semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas pyocyanea*. Nature 215 : 25~30, 1967
- 7) TSUCHIYA, K. ; T. OISHI, C. IWAGISHI & T. IWAHI : *In vitro* antibacterial activity of disodium α -sulfobenzylpenicillin. J. Antibiotics 24 : 607~619, 1971
- 8) YAMAZAKI, T. & K. TSUCHIYA : *In vivo* antibacterial activity of disodium α -sulfobenzylpenicillin. J. Antibiotics 24 : 620~625, 1971
- 9) NEW, H. C. & E. B. WINSHELL : *In vitro* studies of a semisynthetic penicillin, 6-[D(-)- α -carboxy-3-thienylacetamido] penicillanic acid (BRL 2288), active against *Pseudomonas*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1970 : 385~389, 1971
- 10) SUTHERLAND, R. ; J. BURNETT & G. N. ROLINSON : α -Carboxy-3-thienylmethylpenicillin (BRL 2288), a new semisynthetic penicillin : *in vitro* evaluation. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1970 : 390~395, 1971
- 11) VAN SCOY, R. E. ; E. WARREN & J. A. WASHINGTON II : *In vitro* antimicrobial activity of a new semisynthetic penicillin, BL-P 1654 (6-[R- α -(guanylyureido)phenylacetamido]-penicillanic acid). Antimicrob. Agents & Chemoth. 1970 : 12~16, 1971
- 12) BODEY, G. P. & T. PAN : Mezlocillin : *In vitro* studies of a new broad-spectrum penicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11 : 74~79, 1977
- 13) BODEY, G. P. ; V. RODRIGUEZ & S. WEAVER : Pirbenicillin, a new semisynthetic penicillin with broad-spectrum activity. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9 : 668~674, 1976
- 14) RETSEMA, J. A. ; A. R. ENGLISH & J. E. LYNCH : Laboratory studies with a new broad-spectrum penicillin, Pirbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9 : 975~982, 1976
- 15) NOGUCHI, H. ; Y. EDA, H. TOBIKI, T. NAKAGOME & T. KOMATSU : PC-904, a novel broad-spectrum semisynthetic penicillin with marked antipseudomonal activity : Microbiological evaluation. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9 : 262~273, 1976
- 16) UEO, K. ; Y. FUKUOKA, T. HAYASHI, T. YASUDA, H. TAKI, M. TAI, Y. WATANABE, I. SAIKAWA & S. MITSUHASHI : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of T-1220, a new semisynthetic penicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 12 : 455~460, 1977
- 17) WEINSTEIN, M. J. ; G. M. LUEDEMANN, E. M. ODEN, G. H. WAGMAN, J. P. ROSSELET, J. A. MARQUEZ, C. T. CONIGLIO, W. CHARNEY, H. L. HERZOG & J. BLACK : Gentamicin, a new antibiotic complex from *Micromonospora*. J. Med. Chem. 6 : 463~464, 1963
- 18) UMEZAWA, H. ; S. UMEZAWA, T. TSUCHIYA & Y. OKAZAKI : 3',4'-Dideoxy-kanamycin B active against kanamycin-resistant *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antibiotics 24 : 485~487, 1971
- 19) WAITZ, J. A. ; E. L. MOSS, JR., E. M. ODEN & M. J. WEINSTEIN : Antibiotic 6640. III. Biological studies with antibiotic 6640, a new broad-spectrum aminoglycoside antibiotic. J. Antibiotics 23 : 559~565, 1970
- 20) PRESTON, D. A. & W. E. WICK : Preclinical assessment of the antibacterial activity of Nebamycin factor 6. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1970 : 322~327, 1971
- 21) KAWAGUCHI, H. ; T. NAITO, S. NAKAGAWA & K. FUJISAWA : BB-K 8, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic. J. Antibiotics 25 : 695~708, 1972
- 22) RAHAL, J. J. JR. ; M. S. SIMBERKOFF, K. KA-

- GAN & N. N. MOLDOVER : Bactericidal efficacy of Sch 20569 and Amikacin against Gentamicin-sensitive and -resistant organisms. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9 : 595~599, 1976
- 23) NEWTON, B. A. : The properties and mode of action of the polymyxins. *Bact. Rev.* 20 : 14~27, 1956
- 24) 酒井克治 : ペプトイド系抗生物質。総合臨床 21 : 2849~2858, 1972
- 25) 石神襄次 : 抗生剤大量療法の適応と限界—Carbenicillin—。最新医学 29 : 850~858, 1974
- 26) 大越正秋, 池田直昭, 昌 亮, 小川由英, 勝岡洋治 : 抗生剤大量療法の適応と限界—スルベニシリン—。最新医学 29 : 859~866, 1974
- 27) FALCO, F. G. ; H. M. SMITH & G. M. ARCIER : Nephrotoxicity of aminoglycosides and Gentamicin. *J. Infect. Dis.* 119 : 406~409, 1969
- 28) WERSÄLL, J. ; P-G. LUNDQUIST & B. BJÖRKROTH : Ototoxicity of Gentamicin. *J. Infect. Dis.* 119 : 410~416, 1969
- 29) 秋吉正豊, 佐藤喜一, 中田穂出美, 田島たよ子 : 3',4'-Dideoxy kanamycin B (DKB) の聴器毒性について。Jap. J. Antibiotics 27 : 15~26, 1974
- 30) ROBBINS, G. & D. TETTENBORN : Toxicity of Sisomicin in animals. *Infection* 4 : S349~S354, 1976
- 31) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 岩永守登, 土谷知子, 和田十次, 下條文武, 木下康民 : Tobramycin の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 23 : 934~945, 1975
- 32) BRUMMETT, R. E. ; M. M. MEIKLE & J. A. VERNON : Ototoxicity of Tobramycin in guinea pigs. *Arch Otolaryng.* 94 : 59~63, 1971
- 33) 山作房之輔, 武田 元, 庭山昌俊, 川島士郎, 岩永守登, 和田十次, 木下康民 : Amikacin (BB-K8) の腎毒性と腎機能障害者の血中動態。Jap. J. Antibiotics 27 : 366~369, 1974
- 34) 秋吉正豊, 佐藤喜一, 中田穂出美, 田島たよ子, 鈴木 健, 岩本勝次 : Amikacin (BB-K8) の聴器毒性について。Jap. J. Antibiotics 28 : 288~303, 1975
- 35) DUNCAN, I. B. R. : Susceptibility of 1,500 isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to Gentamicin, Carbenicillin, Colistin and Polymyxin B. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 5 : 9~15, 1974
- 36) 島田 馨, 稲松孝思, 紺野昌俊, 生方公子, 富岡一, 小林芳夫, 内田 博, 小林章男, 久保勢律子, 斉藤篤, 上田 泰, 清水喜八郎, 奥住捷子 : ゲンタマイシン耐性菌の研究。Chemotherapy 23 : 2599~1610, 1976
- 37) 岡田 淳, 小酒井望, 小栗豊子 : 病巣分離グラム陰性桿菌の SBPC に対する MIC 分布。日本臨床, 別冊, 1976 : 3~10, 1976
- 38) NOMURA, H. ; T. FUGONO, T. HITAKA, I. MINAMI, T. AZUMA, S. MORIMOTO & T. MASUDA : Semisynthetic β -lactam antibiotics. VI. Sulfocephalosporins and their antipseudomonal activities. *J. Med. Chem.* 17 : 1312~1315, 1974
- 39) NOMURA, H. ; T. FUGONO, T. HITAKA, I. MINAMI, T. AZUMA, S. MORIMOTO & T. MASUDA : Semisynthetic β -lactam antibiotic. VII. New semisynthetic cephalosporins derived from α -sulfophenylacetic acid, *Heterocycles* 2 : 67~72, 1974
- 40) NOMURA, H. ; I. MINAMI, T. HITAKA & T. FUGONO : Semisynthetic β -lactam antibiotics. VIII. Structure-activity relationships of α -sulfocephalosporins. *J. Antibiotics* 29 : 928~936, 1976
- 41) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。Chemotherapy 22 : 1126~1128, 1974
- 42) PARK, J. T. & R. HANCOCK : A fraction procedure for studies of the synthesis of cell-wall mucopeptide and of other polymers in cells of *Staphylococcus aureus*. *J. Gen. Microbiol.* 22 : 249~258, 1960
- 43) LOWRY, O. H. ; J. ROSEBROUGH, A. L. FARR & R. J. RANDALL : Protein measurement with the Folin phenol reagents. *J. Biol. Chem.* 193 : 265~275, 1951
- 44) REISSIG, J. L. ; J. L. STROMINGER & L. F. LELAIR : A modified colorimetric method for the estimation of N-acetylaminosugars. *J. Biol. Chem.* 217 : 959~966, 1955
- 45) SCHNEIDER, W. C. : Determination of nucleic acid in tissues by pentose analysis. *Methods Enzymol.* 3 : 680~684, 1957
- 46) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON : A simple method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96 : 99~113, 1949
- 47) 畚野 剛, 前田憲一 : Cefsulodin の体液内濃度測定法および Bioautograph 法について。Chemotherapy : , 1978
- 48) MASHIMO, K. ; T. TAGUCHI, Y. NAKANO, T. YAMAMOTO & N. YAMAGUCHI : Pharmacology of SCE-129, a new cephalosporin antibiotic, in human volunteers. p. 841~842. In W. Siegenthaler & R. Lüthy (ed.), *Current Chemotherapy. American Society for Microbiology. Washington, D. C.* 1978
- 49) OKONOJI, K. ; M. KIDA, M. YONEDA, J. ITOH & S. MITSUHASHI : SCE-129, a new antipseudomonal cephalosporin and its biochemical properties. p. 838~841. In W. Siegenthaler & R. Lüthy (ed.), *Current Chemotherapy. American Society for Microbiology. Washington,*

- D. C., 1978
- 50) MEYER, R. D. ; ; L. S. YOUNG & D. ARMOTRONG : Tobramycin (Nebramycin factor 6) : *in vitro* activity against *Pseudomonas aeruginosa*. Appl. Microbiol. 22 : 1147~1151, 1971
 - 51) MEYER, R. D. ; R. P. LEWIS, J. HALTER & M. WHITE : Gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens* in a general hospital. Lancet I : 580~583, 1976
 - 52) BRUSCH, J. L. ; M. BARZA, M. G. BERGERON & L. WEINSTEIN : Cross-resistance of *Pseudomonas* to Gentamicin and Tobramycin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1 : 280~281, 1972
 - 53) MARKS, M. I. ; S. HAMMERBERG, G. GREENSTONE & S. SILVER : Activity of newer aminoglycosides and Carbenicillin, alone and in combination, against Gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 10 : 399~401, 1976
 - 54) DOWDING, G. & J. DAVIES : Mechanism and origins of plasmid-determined antibiotic resistance. In D. Schlessinger (ed.). Microbiology 1974. p. 179~186. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1975
 - 55) FISCHER, J. J. : *Pseudomonas maltophilia* endocarditis after replacement of the mitral valve : A case study. J. Infect. Dis. 128 : S771~S773, 1973
 - 56) MOODY, M. R. ; V. M. YOUNG & D. M. KENTON : *In vitro* antibiotic susceptibility of *Pseudomonas* other than *Pseudomonas aeruginosa* recovered from cancer patients. Antimicrob. Agents & Chemoth. 2 : 344~349, 1972
 - 57) MOODY, M. R. & V. M. YOUNG : *In vitro* susceptibility of *Pseudomonas cepacia* and *Pseudomonas maltophilia* to trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole. Antimicrob. Agents & Chemoth. 7 : 836~839, 1975
 - 58) NEU, H. C. ; G. J. GARVEY & M. P. BEACH : Successful treatment of *Pseudomonas cepacia* endocarditis in a heroin addict with trimethoprim-sulfamethoxazole. J. Infect. Dis. 128 : S768~S770, 1973
 - 59) RAHAL, J. J. JR. ; M. S. SIMBERKOFF & P. J. HYAMS : *Pseudomonas cepacia* tricuspid endocarditis : Treatment with trimethoprim, sulfonamide, and polymyxin B. J. Infect. Dis. 128 : S762~S767, 1973
 - 60) NORD, C-E., T. WADSTRÖM & B. WRETLIND : Synergistic effect of combinations of sulfamethoxazole, trimethoprim and Colistin against *Pseudomonas maltophilia* and *Pseudomonas cepacia*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 6 : 521~523, 1974
 - 61) 小栗豊子 : 緑膿菌以外のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌の検出率と薬剤感受性。最新医学 32 : 2056~2068, 1977
 - 62) 富岡 一, 小林芳夫, 内田 博, 亀岡百合子 : ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌の抗菌剤感受性。最新医学 32 : 1454~1459, 1977
 - 63) 小此木研二, 木田 誠, 米田雅彦, 三橋 進 : 新抗緑膿菌セファロsporin Cefsulodin(SCE-129)の抗菌力および β -lactamase 抵抗性。Chemotherapy 27 Suppl.-2 : 65~73, 1979
 - 64) 土屋皖司, 西 武, 大石登喜子, 五島瑛智子, 金子麻子 : Cephacetrile の抗菌作用について。Chemotherapy 24 : 1~15, 1976
 - 65) BOND, J. M. ; R. W. BRIMBLECOMB & R. C. CODNER : Biological assay of Cephalosporin C. J. Gen. Microbiol. 27 : 11~19, 1962
 - 66) CHANG, T-W. & L. WEINSTEIN : Morphological changes in gram-negative bacilli exposed to Cephalothin. J. Bacteriol. 88 : 1790~1797, 1964
 - 67) CHANG, T-W. & L. WEINSTEIN : Inhibition of synthesis of the cell wall of *Staphylococcus aureus* by Cephalothin. Science 143 : 807~808, 1964
 - 68) GONNELLS, J. S. : *In vitro* and clinical effect of Cephaloridine : a semisynthetic antibiotic. Am. J. Med. Sci. 254 : 93~104, 1967
 - 69) FOUNTAIN, R. H. & A. D. RUSSELL : Studies on the mode of action of some cephalosporin derivatives. J. Appl. Bacteriol. 32 : 312~321, 1969
 - 70) RUSSELL, A. D. & R. H. FOUNTAIN : Aspects of the mechanism of action of some cephalosporins J. Bacteriol. 106 : 65~69, 1971
 - 71) MACLEAD, C. H. & E. R. STONE : Differences in the nature of antibacterial action of the sulfonamides and penicillin and their relation to therapy. Bull. N.Y. Med. 21 : 375~388, 1945
 - 72) ZUBROD, C. G. : Comparative efficiency of single and multiple dosage regimens of the penicillins. Bull. Johns Hopkins Hosp. 81 : 400~410, 1947
 - 73) WHITE, E. J. ; M. J. BAKER & E. R. JACKSON : Therapeutic effectiveness of single and divided doses of penicillin in a *Staphylococcal* infection in mice. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 67 : 199~203, 1948
 - 74) EAGLE, H. & A. D. MUSSELMAN : The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. J. Bacteriol. 58 : 475~490, 1949
 - 75) EAGLE, H. ; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN : The effective concentrations of penicil-

- lin *in vitro* and *in vivo* for *Streptococci*, *Pneumococci*, *Treponema pallidum*. J. Bacteriol. 59 : 625~643, 1950
- 76) EAGLE, H. ; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN : Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of Penicillin. Am. J. Med. 9 : 280~299, 1950
- 77) EAGLE, H. ; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN : The bactericidal action of Penicillin *in vivo*. The participation of the host and the slow recovery of the surviving organisms. Ann. Intern. Med. 33 : 544~571, 1950
- 78) EAGLE, H. ; R. FLEISCHMAN & M. LEVY : "Continuous" vs. "discontinuous" therapy with Penicillin. The effect of the interval between injection on therapeutic efficacy. New Engl. J. Med. 248 : 481~488, 1953
- 79) MILLER, A. K. & H. KROPP : Antibacterial chemotherapy tests. II. Influence of route and number of treatments on *in vivo* effectiveness of streptomycin and tetracycline and influence on resistance to rechallenge. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1966 : 377~381, 1967
- 80) 土屋 皖 司, 山崎 俊 幸 : Sulbenicillin の *Pseudomonas aeruginosa* に対する MBC について。日本臨床, 別冊, 1976 ; 16~19, 1976
- 81) 岩日 朋 幸, 中沢 昭 三 : 化学療法剤の投与法に関する実験的解析 1. 緑膿菌に対する Sulbenicillin の効果。Chemotherapy 25 : 615~616, 1977

CEFSULODIN (SCE-129), A NEW ANTIPSEUDOMONAL CEPHALOSPORIN ; IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITY

KANJI TSUCHIYA, MASAHIRO KONDO and HIROSHI NAGATOMO

Central Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan

Cefsulodin(3-(4-carbamoyl-1-pyridiniomethyl)-7 β -(D- α -sulfophenylacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylate monosodium salt) (SCE-129, CFS), a new antipseudomonal cephalosporin, shows potent antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa* and some gram-positive bacteria, whereas it shows low activity against many gram-negative rods. Against clinical isolates of *P. aeruginosa*, cefsulodin was about 10 times more active than sulbenicillin and carbenicillin, and had a similar activity to gentamicin and dibekacin. Gentamicin-resistant strains of *P. aeruginosa* were sensitive to cefsulodin, but not to dibekacin. Sulbenicillin-(carbenicillin-) resistant strains of *P. aeruginosa* were moderately resistant to cefsulodin. Against the strains of *Staphylococcus aureus*, cefsulodin had similar activity to sulbenicillin. Variations in pH, addition of horse serum, and type of growth medium had no significant effect on the activity of cefsulodin however, the inoculum size had some effect on the activity. Cefsulodin is an effective bactericidal agents against *P. aeruginosa* and *S. aureus*. The protective effect of cefsulodin on *P. aeruginosa* infection in mice varied according to the dosage schedule and the challenge dose. In a multiple dose schedule, a smaller amount of cefsulodin was necessary than in a single dose schedule. The effect of cefsulodin after subcutaneous or intraperitoneal administration were more potent than those by intravenous administration. No protective effect was observed by oral administration. In mice infected with sulbenicillin-(carbenicillin-) and gentamicin-susceptible strains, cefsulodin was about 12 to 60 times more active than sulbenicillin and carbenicillin, and had similar activity to gentamicin. In mice, the activity of cefsulodin was independent whether the strains are resistant to gentamicin or not, but was considerably affected by the strains resistant to sulbenicillin and carbenicillin. The protective effects of cefsulodin in mice infected with *S. aureus* was more potent than carbenicillin.