

Cefotiam (SCE-963) に関する基礎的研究

—臨床分離株感受性ならびに家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行—

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和・藤原 徹
神戸市立中央市民病院小児科

Cefotiam (CTM, SCE-963) は武田薬品中央研究所で開発された、7位に aminothiazole 環、3位に tetrazole 環を有する cephalosporin 系新抗生物質である。

本剤は従来の cephalosporin 剤より抗菌域が広く、indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* にも有効で、*H. influenzae* に対する抗菌力も強いといわれ、*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis* などに対する最小発育阻止濃度 (MIC) も、従来のものより格段とすぐれている¹⁾。その血中濃度半減時間 ($t_{1/2}$) は cefazolin (CEZ) と cephalothin の中間にあり、胆汁中への移行がよい¹⁾。本剤の第2相以後の検討は昭和52年2月から開始され、成人における基礎、臨床成績は、昭和53年6月の第26回日本化学療法学会総会において、新薬シンポジウム (SCE-963)¹⁾ として討議された。

われわれも本剤について、臨床分離株に対する抗菌力、および家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行を検討したので、報告する。

材料および方法

1) 臨床分離株に対する抗菌力

臨床材料から分離された *Staphylococcus aureus* 14株、*E. coli* 9株、*Salmonella* 4株、*Proteus* 2株、*Klebsiella pneumoniae* 3株、*Klebsiella pneumoniae biovar. oxytoca* (以下 *K. oxytoca*) 41株、*Enterobacter* 3株、*Pseudomonas aeruginosa* 8株について、化学療法学会法に準じて、MIC を測定した。使用培地はトリプトイ寒天 pH 7.4で、Brain Heart Infusion における各菌株の over night growth 原液およびその100倍希釈液各1白金耳を接種、37°C 24時間培養後、判定した。使用抗生剤は本剤および CEZ である。

2) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行

体重 2 kg 前後の白色健常家兎 6羽を用いた。髄膜炎作製方法は、すでに報告した²⁾通りである。本剤100 mg/kg を one shot 静注し、30分、1時間、2時間後に、血液および髄液を連続採取し、2時間目の採取後屠殺剖検した。

血清、髄液の CTM 濃度測定には、*B. subtilis* ATCC

6633を検定菌 (菌量 2.5×10^8 /plate) とする paper disc 法を用いた。Standard は pH 7.0, 0.1 M 磷酸緩衝液 (PBS) 希釈で作製した。測定用培地には pH 8.0 Diagnostic Sensitivity Test Agar (オキソイド社製) を使用した。この方法による測定下限は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

成 績

1) 臨床分離株に対する抗菌力

K. oxytoca 以外の菌種計43株に対する CTM の MIC を、接種菌量別に、Table 1 に示した。接種菌量は便宜上 10^8 /ml, 10^6 /ml として表示したが、これは over night growth 原液およびその100倍希釈液を、各1白金耳ずつ接種したという意味である。また100倍希釈液接種時の本剤の MIC 値を CEZ の MIC 値で除した値を、右欄に示した。数字が分数になれば、本剤の方が、MIC がすぐれていることになる。

Staphylococcus aureus 14株では、 10^6 /ml 菌液接種時の本剤の MIC は $0.4 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$ 、CEZ は $0.2 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$ で、菌株ごとと比較しても、同等または1管程度 CEZ の方がすぐれているという成績であった。しかし 10^8 /ml 菌液接種時では、本剤の MIC の方が低いものが6株みられた。

E. coli 9株では、 10^8 /ml, 10^6 /ml 菌液接種時ともに、本剤の方が MIC が低く、その差は2~4管程度であった。CEZ に中等度耐性であった4株 (No. 2, 6, 7, 9) も、本剤には感性であった。*Salmonella typhi* 3株、*Proteus mirabilis* 1株、*Klebsiella pneumoniae* 3株においても同様であったが、*Salmonella* B群1株では、本剤の方が 10^8 /ml 菌液接種時は高く、 10^6 /ml 菌液接種時は低かった。

Proteus morganii 1株では、CEZ は接種菌量にかかわらず $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であったが、本剤は 10^6 /ml 菌液接種時で良好な感受性 ($0.8 \mu\text{g/ml}$) を示した。CEZ がすべて $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* において、*Enterobacter* の1株 (No. 1) のみ 10^6 /ml 菌液接種時、本剤で $0.8 \mu\text{g/ml}$ の MIC がみられた。

Table 1 MICs of cefotiam and cefazolin against the clinical isolates

Organism	Strain No.	Cefotiam		Cefazolin		Cefotiam / Cefazolin (10 ⁶ /ml)	
		10 ⁸ /ml	10 ⁶ /ml	10 ⁸ /ml	10 ⁶ /ml		
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1.6	0.8	3.1	0.4	2	
	2	1.6	0.8	3.1	0.8	1	
	3	1.6	0.8	3.1	0.8	1	
	4	3.1	0.8	1.6	0.4	2	
	5	0.8	0.8	0.4	0.4	2	
	6	1.6	1.6	3.1	0.8	2	
	7	0.8	0.8	1.6	0.4	2	
	8	0.8	0.4	0.8	0.4	1	
	9	0.8	0.4	0.4	0.4	1	
	10	3.1	0.8	0.8	0.4	2	
	11	1.6	1.6	0.8	0.4	4	
	12	0.8	0.4	0.4	0.2	2	
	13	1.6	0.8	3.1	0.4	2	
	14	1.6	0.8	0.8	0.4	2	
<i>E. coli</i>	1	0.8	0.4	3.1	3.1	1/8	
	2	0.8	0.4	12.5	6.3	1/16	
	3	0.8	0.2	6.3	1.6	1/8	
	4	0.8	0.2	6.3	1.6	1/8	
	5	0.4	0.2	1.6	1.6	1/8	
	6	0.8	<0.1	25	3.1	<1/32	
	7	3.1	1.6	25	6.3	1/4	
	8	0.4	0.2	3.1	1.6	1/8	
	9	3.1	1.6	12.5	12.5	1/8	
<i>Salmonella</i>	<i>typhi</i>	1	0.4	<0.1	1.6	1.6	<1/16
		2	0.4	<0.1	1.6	1.6	<1/16
		3	0.8	0.4	3.1	1.6	1/4
	Group B	1	12.5	0.8	3.1	1.6	1/2
<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i>	1	3.1	0.4	12.5	6.3	1/16
	<i>morganii</i>	1	>100	1.6	>100	>100	<1/32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0.8	0.2	3.1	3.1	1/16	
	2	0.8	0.2	3.1	1.6	1/8	
	3	3.1	0.2	50	3.1	1/16	
<i>Enterobacter</i>	1	>100	0.8	>100	>100	<1/128	
	2	>100	>100	>100	>100	1	
	3	>100	>100	>100	>100	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	>100	>100	>100	>100	1	
	2	>100	>100	>100	>100	1	
	3	>100	>100	>100	>100	1	
	4	>100	>100	>100	>100	1	
	5	>100	>100	>100	>100	1	
	6	>100	>100	>100	>100	1	
	7	>100	>100	>100	>100	1	
	8	>100	>100	>100	>100	1	

Table 2 Sensitivity of *Klebsiella pneumoniae* biovar. *oxytoca* to cefotiam and cefazolin

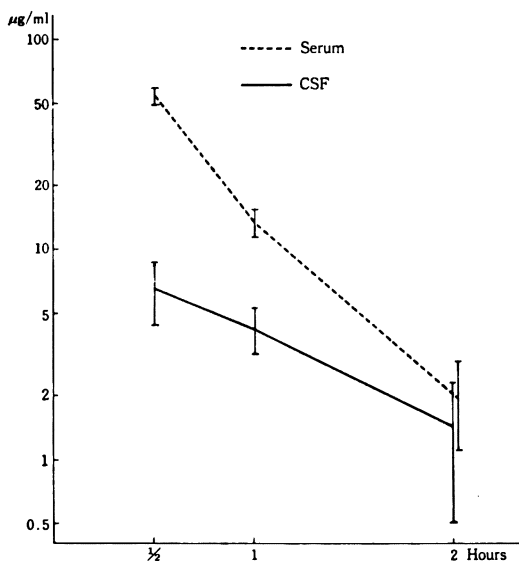
Drug	Inoculum size	M I C (μ g/ml)												
		<0.1	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100
Cefotiam	10 ⁸ /ml	1			3	5	1	3	4	7	2	3	2	10
	41 strains	10 ⁶ /ml	4		13	8	3	4		2		4	2	1
Cefazolin	10 ⁸ /ml							3		5	2	5	7	21
	42 strains	10 ⁶ /ml						3	10	10	4		1	1

Table 3 The blood and cerebrospinal fluid levels of cefotiam after an intravenous administration of 100 mg/kg of cefotiam in the *staphylococcal meningitis* in rabbits

Rabbit No.	Serum ($\mu\text{g/ml}$)			CSF ($\mu\text{g/ml}$)			CSF/Serum (%)			CSF sugar/Blood sugar (%)
	30'	1°	2°	30'	1°	2°	30'	1°	2°	
1	73.0	15.5	4.1	6.7	7.0	5.3	9.2	45.2	129.3	48.0
2	58.0	16.7	ND*	17.0	6.3	ND	29.3	37.7		47.7
3	45.0	7.9	3.8	5.5	5.1	3.0	12.2	64.6	78.9	42.0
4	63.0	14.3	ND	3.1	ND	ND	4.9			43.3
5	39.0	7.3	4.2	3.8	3.0	ND	9.7	41.0		37.3
6	52.0	18.0	ND	3.2	3.5	ND	6.2	19.4		49.1
Mean \pm SE	55.0 \pm 5.0	13.3 \pm 1.9	2.0 \pm 0.9	6.6 \pm 2.2	4.2 \pm 1.0	1.4 \pm 0.9	12.2	31.6	70.0	44.2

*ND: not detectable.

Fig. 1 The blood and CSF levels of cefotiam after an intravenous administration of 100 mg/kg of cefotiam in the *staphylococcal meningitis* in rabbits



K. oxytoca 41株に対する CTM の MIC 分布を Table 2 に示した。本剤は $10^6/\text{ml}$, $10^6/\text{ml}$ 菌液接種時とも、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上にわたる広い分布を示したが、CEZ が全株 $1.6\sim 3.1 \mu\text{g/ml}$ 以上であったのに対して、本剤ではそれ以下の株が $10^6/\text{ml}$ 菌液接種時で約 $1/4$, $10^6/\text{ml}$ 菌液接種時で半数強みられるとともに、高度耐性株の数も CEZ より少なかった。

2) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行

6羽の家兎での濃度実測値、その平均値と standard error (SE), および髄液血清比百分率を Table 3 に示

した。血中濃度は30分値が最高で、以後下降した。なお2時間で測定下限以下になったものが3羽 (No. 2, 4, 6) みられた。本剤の家兎における血中濃度は比較的低い²⁾, 平均値で、30分 55.0 , 1時間 13.3 , 2時間 $2.0 \mu\text{g/ml}$ であった。髄液中濃度は1時間値の方が高いものが2羽 (No. 1, 6) あったが、他の4羽では30分値が最高で、以後低下した。1羽 (No. 4) は1時間以後、3羽 (No. 2, 5, 6) は2時間で検出不能となった。平均値では、30分が最高で $6.6 \mu\text{g/ml}$, 1時間 4.2 , 2時間 $1.4 \mu\text{g/ml}$ であった。髄液血清比百分率平均値は、30分 12.2 , 1時間 31.6 , 2時間 70.0% で、時間とともに上昇した。

Fig. 1 に血中、髄液中濃度の推移を図示したが、血中濃度に比べて、髄液中濃度の方が低下勾配が緩やかであった。

なお、Table には示さなかったが、血中濃度測定時、standard 作製に、PBS の他に Moni-trol I を用いたばあいについても検討した。Standard の違いによる差はきわめて小さく、平均値で PBS, Moni-trol I の順に、30分 55.0 , $57.0 \mu\text{g/ml}$, 1時間 13.3 , $12.2 \mu\text{g/ml}$, 2時間 2.0 , $2.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

考 按

本剤は従来の cephalosporin 剤に比べて、*E. coli* などのグラム陰性桿菌に対する MIC が小さい、抗菌域が広い、 β -lactamase に対する抵抗性がやや強い点に特長があるといわれている³⁾。

成績の項で述べたように、本剤の MIC は、CEZ と比べて、*Staphylococcus aureus* では著差がなかったが、*E. coli*, *Salmonella typhi*, *Proteus mirabilis* ではきわめてすぐれており、第1の特長は立証されたと考えられ

る。

しかし *Proteus morganii* と *Enterobacter* 1 株では、接種菌量を減らしたばあいにも、0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となり、*Enterobacter* の他の 2 株では 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。シンポジウムの成績²⁾においても、これらの菌種では、やはり耐性株が多く、特長の第 2 点である抗菌域の拡大は、かなり限定されたものといえよう。

K. oxytoca については、CEZ よりすぐれ、1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の株がかなりみられ、高度耐性株も少なかったものの、 β -lactamase に安定な cefmetazole ではほとんど耐性株がみられなかったこと³⁾から考えると、 β -lactamase に対する安定性に関しては、本剤は両者の中間的性格をもつものと考えられる。

しかし、CEZ に中等度耐性の *E. coli* 4 株に対して、強い抗菌力を示したことは、本剤の有用性の一面を物語るものといえる。

本剤は *H. influenzae* に対して、MIC 分布のピークが 0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあり、従来の cephalosporin 剤よりはかなりすぐれた抗菌力を持ち、ampicillin (ABPC) 耐性株にも有効といわれている⁴⁾ので、その髄液中移行について検討した。本剤のヒト血清蛋白との結合率は約 40% であるが、家兎では 60% 前後と高い⁴⁾。そこでまず standard について、PBS と Moni-trol I を用いたばあいを比較したが、ほとんど差を認めなかったので、PBS による standard を用いた。

本剤の体液濃度測定法としては、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を検定菌とする薄層平板カップ法が指定されていたが、本実験ではきわめて微量の検体しか採取できず、カップ法は不適當なので、薄い paper disc (6 mm) を用いた。検定菌に *B. subtilis* を用いた理由は、武田薬品から供与された上記菌株は、われわれの同定では *Proteus inconstans* であり、しかも常に大小 2 種の集落に分離し、その時点では、両集落間の MIC に差がないという保証が得られなかったからである。

なお *M. luteus* ATCC 9341 についても検討したが、測定下限は 3.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、*B. subtilis* のばあいと変わらず、しかも阻止円周辺部がやや不明瞭であった。ともかく測定法修正の結果として測定下限が高く、3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下は検出不能となった。

前述のように、血中濃度でも 2 時間では検出不能例が半数あり、髄液では 1 例が 1 時間から、3 例が 2 時間で検出不能となったことには、以上の点がかかなり影響していると考えられる。

本剤の家兎における血中濃度の低下は、ABPC に比べるとやや速やかなようであるが、これに対して髄液中濃度の低下勾配にはそれほど差があるとは思われな

った。その反映として、髄液血清比百分率は、30 分、1 時間、2 時間の順に、ABPC が 9.9、18.3、48.8%⁵⁾ であったのに対して、本剤は 12.0、31.6、70.0% と、時間の経過による上昇の度合いが大きかった。

CEZ のばあいは、血中、髄液中濃度ともに $t_{1/2}$ が長く、髄液血清比百分率は、30 分 11.8、1 時間 19.3、2 時間 17.5% とあまり上昇しない⁵⁾。

3 剤とも血中、髄液中の最高濃度は、平均値では 30 分にあり、いずれも CEZ がもっとも高く、ついで本剤、ABPC の順であった。ただし、30 分での髄液血清比百分率は、CEZ と本剤とでは著差はなく、ABPC はやや劣っていた。

以上の点に加えて、本剤のばあい測定下限が高く、検出不能時は 0 として計算されていることも併せ考えると、本剤の髄液中移行はかなり良好である可能性がある。ただし、すでに指摘したように、抗生剤の髄液中移行の良否の判断は、このような少ない時点での測定値の比較からは、よほどの大差がない限り困難で²⁾、髄膜炎における有用性の評価は、短かい間隔での頻回測定により、髄液中濃度の $t_{1/2}$ や、Area Under Curve による移行量を求め、最高髄液中濃度値を加えて、MIC との相関において下さねばならない⁶⁾。

本剤の *H. influenzae* に対する MIC は従来の cephalosporin 剤よりすぐれてはいるが、ABPC よりは 2 管程度高い。また本剤の殺菌力や大量投与の可否についても、まだ充分に明らかではない。現段階では、ABPC 耐性 *H. influenzae* による髄膜炎に対する対策として、まだ chloramphenicol の再評価や、carbenicillin または本菌に対してさらに MIC のよい cephalosporin 剤の検討が行われている状況である^{6)~14)}。

したがって、本剤のそれらの性格がさらに明らかとなり、髄膜炎への応用の適否決定が迫られる段階になれば、さらに詳細な検討が必要となろう。しかしそのためには、測定下限を下げる努力が必要である。

なお、standard error からみて、本剤は髄液中移行に関して ABPC より個体差が大きい²⁾。この点 cephalosporin 剤の性格と考えられる unpredictability²⁾ は、CEZ ほどではないにしても、やはり免れ得ないように思われる。

結 論

新 cephalosporin 系抗生剤 cefotiam (CTM, SCE-963) について、若干の基礎的検討を行い、以下の結果を得た。

1) *Staphylococcus aureus* 14 株に対する MIC は、cefazolin (CEZ) に比べて、同等かまたは 2 倍で、明らかな差はなかった。*E. coli* 9 株、*Salmonella typhi* 3 株、

Proteus mirabilis 1株, *Klebsiella pneumoniae* 3株では, 本剤は CEZ よりはるかにすぐれた抗菌力を示した。*Proteus morgani* 1株および *Enterobacter* 3株中1株では, 接種菌量を減らしたばあいに, 0.8 $\mu\text{g/ml}$ の MIC が得られたが, 他の *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* では, 接種菌量に関係なく 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

2) *Klebsiella pneumoniae* biovar. *oxytoca* 41株に対する MIC 分布をみると, CEZ では1.6 $\mu\text{g/ml}$ 以上で, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が半数認められたのに対して, 本剤のばあい 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の広い範囲に分散し, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は約 $\frac{1}{4}$ と少なかった。

3) 黄色ブドウ球菌性髄膜炎家兎 6羽に, 本剤100 mg/kg を one shot 静注したばあいの30分, 1, 2時間後の血中, 髄液中濃度および髄液血清比百分率平均値は, それぞれ55.0, 6.6 $\mu\text{g/ml}$, 12.2%, 13.3, 4.2 $\mu\text{g/ml}$, 31.6%, 2.0, 1.4 $\mu\text{g/ml}$, 70.0%であった。この値は ampicillin (ABPC) よりはすぐれていたが, 髄液中移行の個体差は ABPC より大きかった。

4) 前項の成績から, penicillin, cephalosporin 中では, 本剤は髄液中に比較的移行しやすい物質である可能性があるが, 結論を得るためには, さらに詳細な検討を要する。

本論文の要旨は, 第26回日本化学療法学会総会 (昭和53年6月, 東京) において発表した。

引用文献

- 1) 第26回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム SCE-963. 1978 東京
- 2) 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹, 小林 裕: 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する実験的研究, I. 半合成 penicillin について. Jap. J. Antibiotics 31(5): 260~268, May. 1978
- 3) 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹, 小林 裕: 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する実験的研究, II. cephaloridine, cephalothin および cefazolin について. Jap. J. Antibiotics 31(6): 325~333, Jun. 1978
- 4) 小林 裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹, 山本勇志, 南場一郎, 奥原賢二, 金岡富子, 山上正彦, 望月康弘, 小野安生, 寺村文男, 四宮敬介: 小児科領域における CS-1170 の基礎的, 臨床的研究. Jap. J. Antibiotics, 32 (1): 41~59, Jan. 1979
- 5) 森川嘉郎, 春田恒和, 藤原 徹, 小林 裕: 家兎ブドウ球菌性髄膜炎における抗生剤の髄液中移行に関する研究 (第4報) 2, 3の抗生剤の髄液中濃度半減期および髄液中移行量について。第26回日本化学療法学会総会, 1978
- 6) BEAM, T. R. JR. & J. C. ALLEN: Blood, brain and cerebrospinal fluid concentrations of several antibiotics in rabbits with intact and inflamed meninges. Antimicrob. Agents & Chemoth. 12 (6): 710~716, Dec. 1977
- 7) CARBON, C.; A. CONTREPOIS, N. BRION & S. LAMOTTE-BARRILLON: Penetration of cefazolin, cephaloridine, and cefamandole into interstitial fluid in rabbits. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11 (4): 594~598, Apr. 1977
- 8) Committee on Infectious Diseases: Current status of ampicillin-resistant *Hemophilus influenzae* type B. Pediatrics 57(3): 417, Mar. 1976
- 9) SCHULKIND, M. L.; W. A. ALTEMEIER & E. M. AYOUB: A comparison of ampicillin and chloramphenicol therapy in *Hemophilus influenzae* meningitis. Pediatrics 48 (3): 411~416, Sep. 1971
- 10) PHILLIPS, M.; W. ROGERS & T. TONG: Hazards of cephalosporins in penicillin-allergic patients with meningitis. Brit. Med. J. 1976-1 (6006): 397~398, Feb. 14, 1976
- 11) OVERTURF, G. D.; E. A. STEINBERG, A. E. UNDERMAN, J. WILKINS, J. M. LEEDOM, A. W. MATHIES, JR & P. F. WEHRLE: Comparative trial of carbenicillin and ampicillin therapy for purulent meningitis. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11 (3): 420~426, Mar. 1977
- 12) STEINBERG, E. A.; G. D. OVERTURF, L. J. BARRAFF & J. WILKINS: Penetration of cefamandole into spinal fluid. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11 (6): 933~935, Jun. 1977
- 13) SHERERTZ, R. J.; R. DACEY & M. A. SANDE: Cefamandole in the therapy of experimental pneumococcal meningitis. J. Antimicrob. Chemoth. 2 (2): 159~165, Jun. 1976
- 14) STRAUSBAUGH, L. J.; C. D. MANDALERIS & M. A. SANDE: Cefamandole and ampicillin therapy in experimental *Haemophilus influenzae* meningitis. J. Inf. Dis. 135 (2): 210~216, Feb. 1977

EXPERIMENTAL STUDIES ON CEFOTIAM (SCE-963)

—Sensitivity studies on the clinical isolates and passage into cerebrospinal fluid in *Staphylococcus aureus* meningitis in rabbits—

YUTAKA KOBAYASHI, YOSHIRO MORIKAWA,
TSUNEKAZU HARUTA and TOORU FUJIWARA
Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital

Fundamental studies were made on cefotiam (CTM, SCE-963), a new cephalosporin antibiotic, and the following results were obtained.

1) MIC of CTM to 14 strains of *Staphylococcus aureus* was equal to or twice as high as that of cefazolin, consequently showing no significant difference. This antibiotic exhibited far superior antibacterial activity to cefazolin against 9 strains of *E. coli*, 3 strains of *Salmonella typhi*, one strain of *Proteus mirabilis* and 3 strains of *Klebsiella pneumoniae*. As to one strain of *Proteus morganii* and one of 3 strains of *Enterobacter*, MIC of 0.8 $\mu\text{g/ml}$ was obtained when the inocula size was decreased, but as to other *Enterobacters*, *Pseudomonas aeruginosa*, it was higher than 100 $\mu\text{g/ml}$, irrespective of the inocula size.

2) Distribution of MIC to 41 strains of *Klebsiella pneumoniae* biovar. *oxytoca* showed the following results. With cefazolin, it was higher than 100 $\mu\text{g/ml}$ in half the strains and 1.6 $\mu\text{g/ml}$ in all. With CTM, however, it exhibited a wider distribution between lower than 1 $\mu\text{g/ml}$ and higher than 100 $\mu\text{g/ml}$, strains with higher than 100 $\mu\text{g/ml}$ being almost one quarter.

3) Concentrations of this antibiotic in serum ($\mu\text{g/ml}$), CSF ($\mu\text{g/ml}$) and CSF/serum ratio (%) were determined at the indicated time after one shot intravenous injection of 100 mg/kg in *Staphylococcus aureus* meningitis in 6 rabbits; 55.0, 6.6, and 12.2 (30 min), 13.3, 4.2, 31.6 (1 hr) and 2.0, 1.4, and 70.0 (2 hr), respectively. Although these values were superior to those with ampicillin, individual differences were larger than ampicillin in passage into CSF.

4) Based on the above results, it appears likely that CTM can pass into CSF more easily than other cephalosporin and penicillins. Further detailed studies will be needed to obtain the conclusion.