

Cefotiam (SCE-963) に関する基礎的、臨床的研究

青河寛次・皆川正雄・柄川二郎

社会保険神戸中央病院産婦人科

山路邦彦・杉山陽子

近畿母児感染症センター

Cephalosporin 分子と β -lactamase との水素結合を阻害する目的で、2-aminothiazol-4-yl 基を有する新しい cephalosporin 系抗生物質である Cefotiam (CTM, SCE-963) の臨床評価を行なうため、その抗菌作用・吸収・排泄・臨床成績を検討したので、報告する。

I. 抗菌作用

最近臨床分離した病原細菌：454株の CTM に対する MIC を、化療学会標準法に準じ 10^8 cells/ml 接種によ

り測定した。このさい、他の cephalosporin C, cephamycin 系物質 4~5 種の MIC をも同時に測った。

S. pyogenes : 18株は、全て $\leq 0.4 \mu\text{g/ml}$ であるが、とくに $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ に 94.4% が相当している。*S. faecalis* : 9株は、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ である。

S. aureus : 100株は、 $0.4 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の広い範囲にあり、このうち、 $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に 79.0% の山がある。*S. epidermidis* : 15株も、 $0.4 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に

Table 1 Susceptibility of clinical isolated organisms to CTM

	No. of strains	M I C ($\mu\text{g/ml}$)													
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>S. pyogenes</i>	18	2	16			1									
<i>S. faecalis</i>	9													1	8
<i>S. aureus</i>	100					9	45	25	13	6	2				
<i>S. epidermidis</i>	15					3	10	2							
<i>Klebsiella</i> spp.	46				16	18	8		1					1	2
<i>E. coli</i>	100			2	6	39	27	14	2	2	5	1		1	1
<i>Enterobacter</i> spp.	32									1		1	8		22
<i>Serratia marcescens</i>	34													1	33
<i>P. vulgaris</i>	21									1				1	19
<i>P. mirabilis</i>	25				3	11	8	1		1			1		
<i>P. morgani</i>	20							1					1	4	14
<i>P. rettgeri</i>	24		1	2	5	3	2	3	1	1		2	1		3
<i>P. aeruginosa</i>	10														10

Fig. 1 *S. pyogenes* : 18 strains

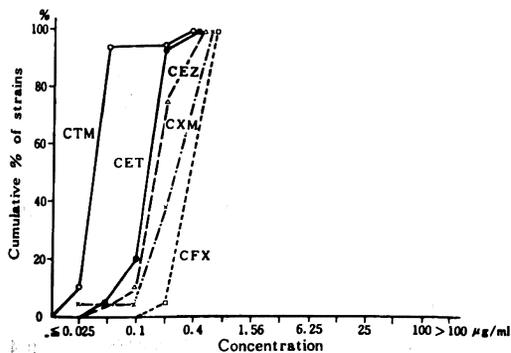


Fig. 2 *S. aureus* : 100 strains

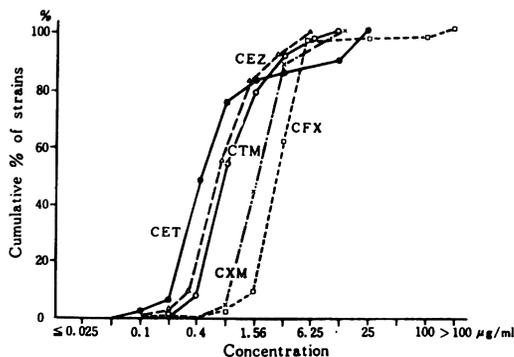
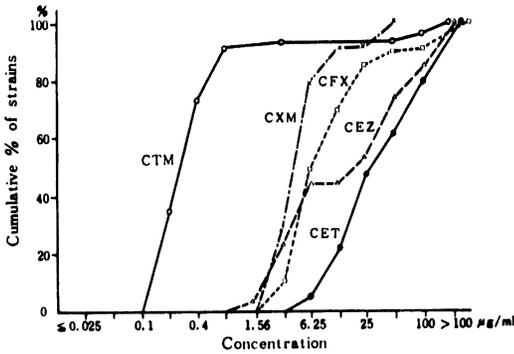
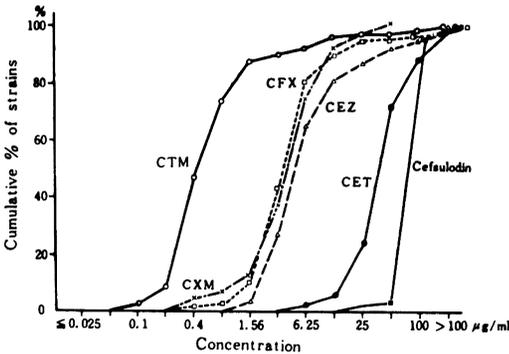
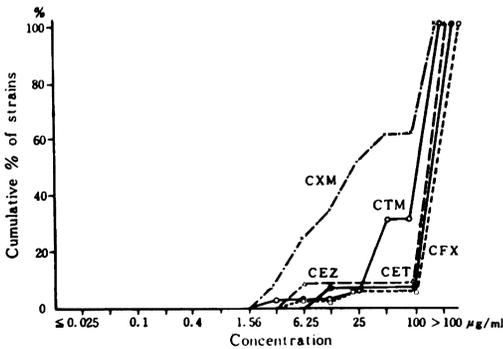


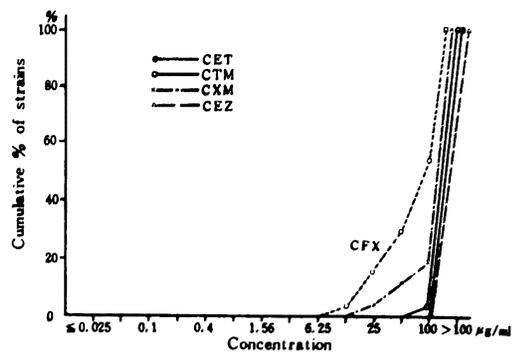
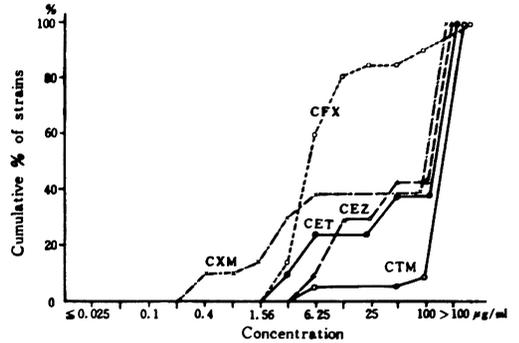
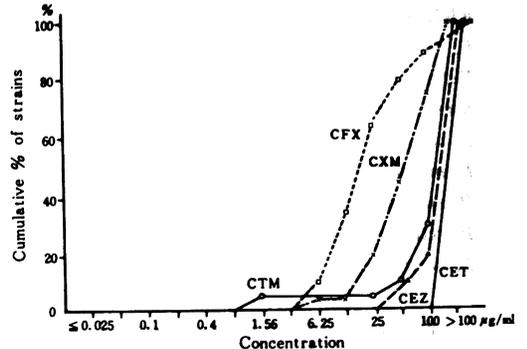
Fig. 3 *Klebsiella* spp. : 46 strainsFig. 4 *E. coli* : 100 strainsFig. 5 *Enterobacter* spp. : 32 strains

分布している。

Klebsiella spp. : 46株は、0.2~>100 μ g/mlに幅広い分布を示しているが、0.2~0.78 μ g/mlに91.3%の鋭い山を呈する。*E. coli* : 100株も0.1~>100 μ g/mlに同様な分布であるが、0.4~1.56 μ g/mlに80.0%の山をみとめる。

Enterobacter : 32株は3.13~>100 μ g/mlに、*Serratia marcescens* : 34株は \geq 100 μ g/mlに分布するが、97.1%が>100 μ g/mlの耐性株である。

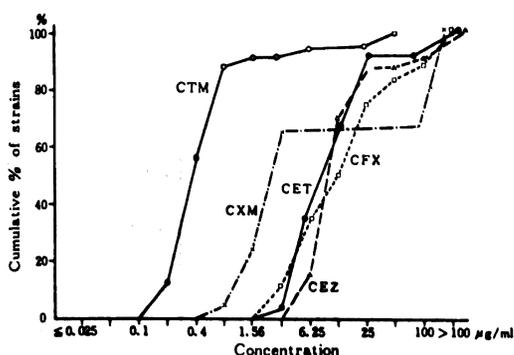
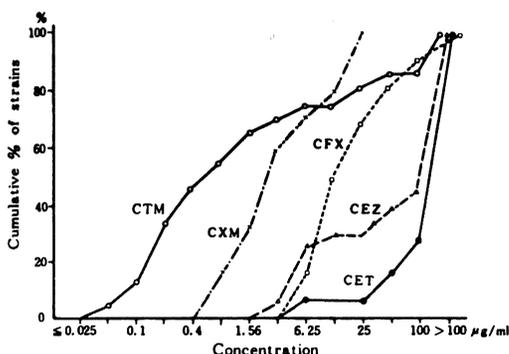
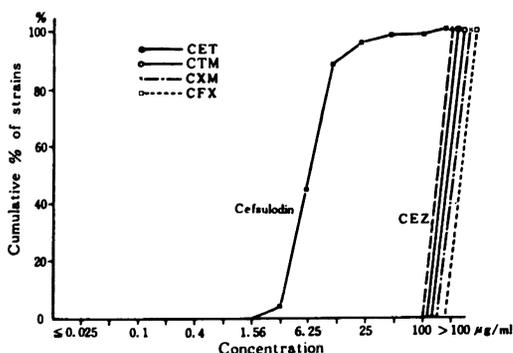
一方、*Proteus* groupは、極めて特異な感受性を示

Fig. 6 *Serratia marcescens* : 34 strainsFig. 7 *P. vulgaris* : 21 strainsFig. 8 *P. morganii* : 20 strains

し、*P. vulgaris*、*P. morganii*は90.4%、70.0%が>100 μ g/mlの高度耐性なのに対し、*P. mirabilis*、*P. rettgeri*のMICはかなり幅広い分布ではあるが、 \leq 1.56 μ g/ml株が92.0%、66.7%で感受性株が多い。

Pseudomonas aeruginosa : 10株は、全て>100 μ g/mlである (Table 1)。

次に、CTM感受性分布を他の抗生物質と比較するため、累積率で示すとFig. 1~11の通りである。すなわち、*S. pyogenes*に対しては、被検薬剤全てが \leq 0.4

Fig. 9 *P. mirabilis* : 25 strainsFig. 10 *P. rettgeri* : 24 strainsFig. 11 *Pseudomonas aeruginosa* : 47 strains

µg/mlの良好な感受性であるが、CTMは特にシャープなことがわかり、*S. aureus*は他の抗生物質と大差ない良い所見である。*Klebsiella* spp.の90%前後累積分布するのは、CTMが0.78 µg/ml濃度に対し、CXM: 12.5 µg/ml、Cefoxitin (CFX): 50 µg/mlである。*E. coli*の累積分布についても*Klebsiella* spp.とよく似た成績である。しかし、*Enterobacter*, *Serratia marcescens*については、CXMが或る程度感受性を示すのに対し、CTMはCefuroxime以外の他剤と同様

に鈍い分布である。

P. vulgaris, *P. morganii*の累積分布では、CTMよりもcephamycin系がすぐれているが、*P. mirabilis*にはCTM: 1.56 µg/mlで88.0%の累積分布に対し、CXM: 6.25 µg/mlで76.0%である。又、*P. rettgeri*には71.0%が6.25 µg/ml濃度の累積率である。

*Pseudomonas aeruginosa*には、Cefsulodinを除き、他剤同様、高度耐性株である。

II. 吸収・排泄

CTMの人体内濃度を、*P. mirabilis* ATCC 21100株を被検菌とする薄層Cup法により測定し、尿検体の希釈には0.1Mリン酸塩緩衝液を用いた。測定対象は妊婦2例と分娩時婦人5例とである。このうち、妊婦5カ月婦人は22歳、47 kg, Ccr: 82 ml/minであり、妊婦10カ月、妊娠中毒症婦人は27歳、62 kg, Ccr: 43 ml/min, BUN: 26 mg/dlである。CTMは、1000 mgを10%キシリトール500 mlに溶解し、2時間所要下で静脈内点滴投与した。

a) 血中濃度

妊婦5カ月例の血中濃度は、点滴開始1時間値: 20.5 µg/mlで、点滴終了した2時間値: 26.4 µg/mlである。3時間値: 5.5 µg/mlと急低下し、4, 6時間値: 2.9, 0.9 µg/mlである。妊婦10カ月例では、1時間値: 27 µg/mlにつき、2時間値: 32 µg/mlといずれも前の症例よりもやや高い血中濃度である。そして、この傾向は3時間値: 9.4 µg/mlでもひきつきみとめられ、4, 6時間値も5.1, 1.9 µg/mlであった (Fig. 12, 13)。

b) 尿中排泄

尿中濃度は、妊婦5カ月例が0~2時間尿ではやや高く、2~4時間以後は妊婦10カ月例がやや高値だった。しかし、0~8時間までの各分画尿の尿中排泄量は両者間に著差なく、尿中回収率は69, 67%である。

c) 胎児移行

経膣分娩時の婦人5例にCTMを500 mg one shot 静注して、その胎児移行を追求した。

臍帯血濃度は、70分後: 1.3 µg/mlであり、以後低下し、100分, 175分値: 0.8, 0.9 µg/mlであるが、200分以後は0.5 µg/ml以下となる。この臍帯血濃度は、投与1時間値が母体血の1/4, 2時間後ごろ: 1/4, 3時間後ごろ1/2~1/3前後である。

羊水中移行は、200分後に0.6 µg/mlみとめられた。

妊娠ラットにおける全身オートラジオグラフィでは、胎盤に高濃度に検出されるにもかかわらず、胎児への移行はみとめられないといわれ、人における前述所見と差をみとめた (Table 2)。

Fig. 12 Blood level and urinary excretion of CTM

Pregnancy (5th month)
22ys, F, 47kg
Imminent abortion

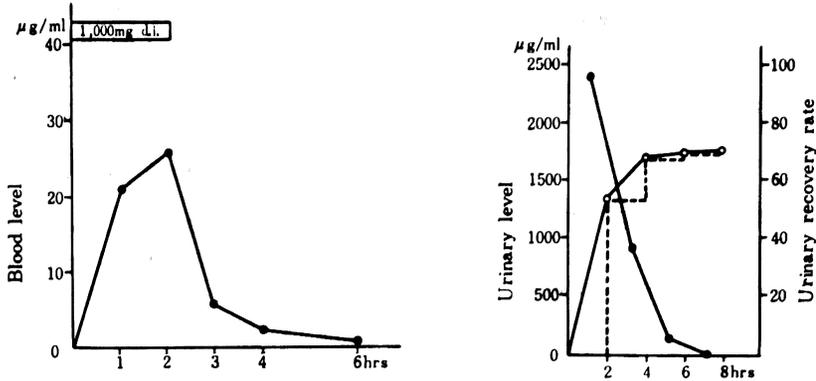


Fig. 13 Blood level and urinary excretion of CTM

Pregnancy (10th month)
27ys, F, 62kg
Toxemia

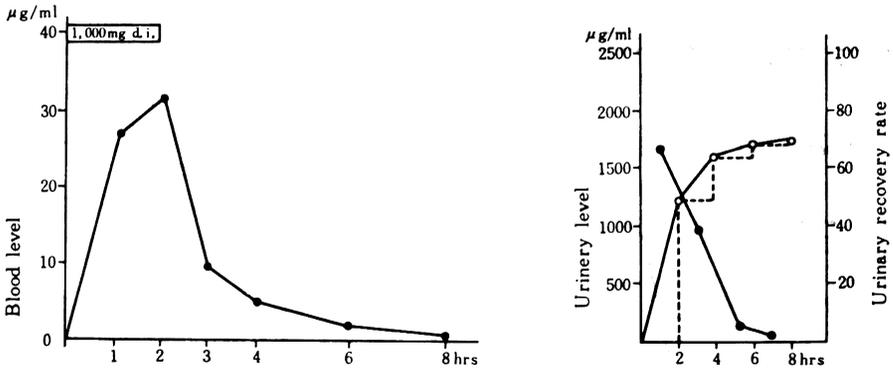


Table 2 Transfer of CTM into fetus

Age	Body weight (kg)	Time after administration	Concentration (µg/ml)		
			Maternal blood	Umbilical cord blood	Amniotic fluid
32	58	1°10'	9.2	1.3	tr
24	51	1°40'	5.5	0.8	
25	56	2°55'	3.7	0.9	
23	53	3°20'	1.1	0.5	0.6
28	61	3°30'	1.4	0.4	

III. 臨床成績

婦人骨盤内悪性腫瘍に合併した感染：6例(延べ8例)に対し、CTMを1.0g~3.0g×2/日 静脈内又は筋肉内

に5~9日間投与して、治療効果並びに安全性を検討した。これら症例の年齢は41~81歳で、悪性腫瘍自体の存在・抗癌剤投与・尿瘻合併など生体側条件も不良な場合である。

Table 3 Clinical effects in the field of obstetrics and gynecology

NO.	Age Sex, B.W.	Diagnosis	Isolated strain	MIC	CTM g × times × day route	Clinical effect	Side effect	Note
1	kg 54	1) Uterocervical cancer (stage 4) 2) Chronic UTI	<i>Klebsiella</i> spp.	0.2 µg/ml	1.0 × 2 × 5 d.i.	good	(-)	
2	81y. f 52		<i>P. mirabilis</i> <i>P. vulgaris</i> <i>S. aureus</i> <i>Bacteroidis</i>	0.39 12.5 0.05 100	1.0 × 2 × 5 i.m.	good	(-)	after B-M therapy
3		1) Ovarian tumor 2) Perforative peritonitis	<i>E. coli</i>	0.2	1.0 × 2 × 4 d.i.	good	(-)	
4	50 f 48	Intestinal fistula Phlegmone on the abdominal wall	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i> → <i>P. morganii</i> <i>S. faecalis</i>	0.78 >100 50 >100	1.0 × 2 × 4 d.i. → 3.0 × 2 × 5 d.i.	poor	(-)	
5	41 f 55	1) Uterocervical cancer (stage 2) 2) Postoperative infection of pelvic dead space	<i>P. morganii</i>	12.5	1.0 × 2 × 6 i.v.	poor	(-)	
6	48 f 49	1) Uterocervical cancer (stage 1) 2) Postoperative infection of pelvic dead space Chronic UTI	<i>Peptostreptococcus</i> <i>Klebsiella</i> spp.	25 0.39	1.0 × 2 × 7 i.v.	good	(-)	
7	54 f 48	1) Uterine cancer 2) Postoperative infection of pelvic dead space Chronic UTI			1.0 × 2 × 5 i.v.	poor	(-)	
8	62 f 43	1) Uterocervical cancer (stage 4) 2) Vesicovaginal fistula Chronic UTI	<i>P. vulgaris</i> <i>Peptococcus</i> <i>E. coli</i> <i>Peptococcus</i> <i>Serratia marcescens</i>	50 0.78 0.2 1.56 100	1.0 × 2 × 5 i.v.	good	(-)	after B-M therapy

Fig. 14 Case : 81 yr., 54 kg., female,
Carcinoma of the uterine cervix, stage IV focal infection and
chronic urinary tract infection

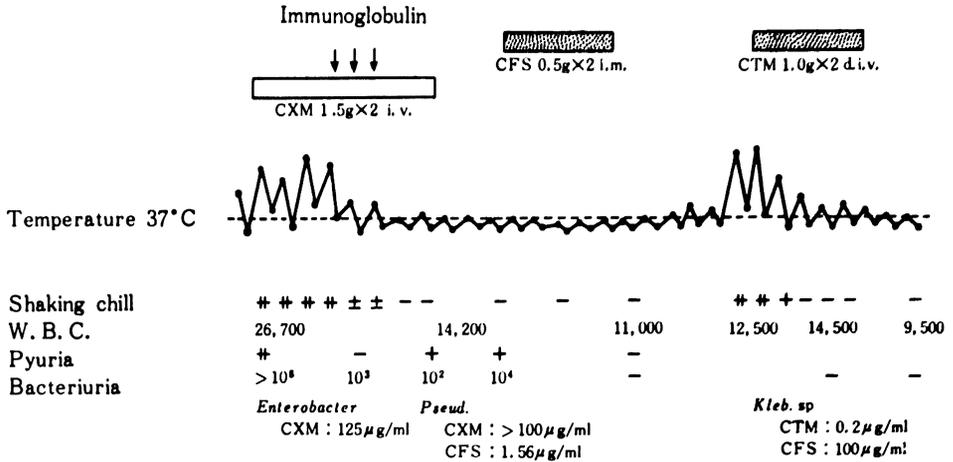
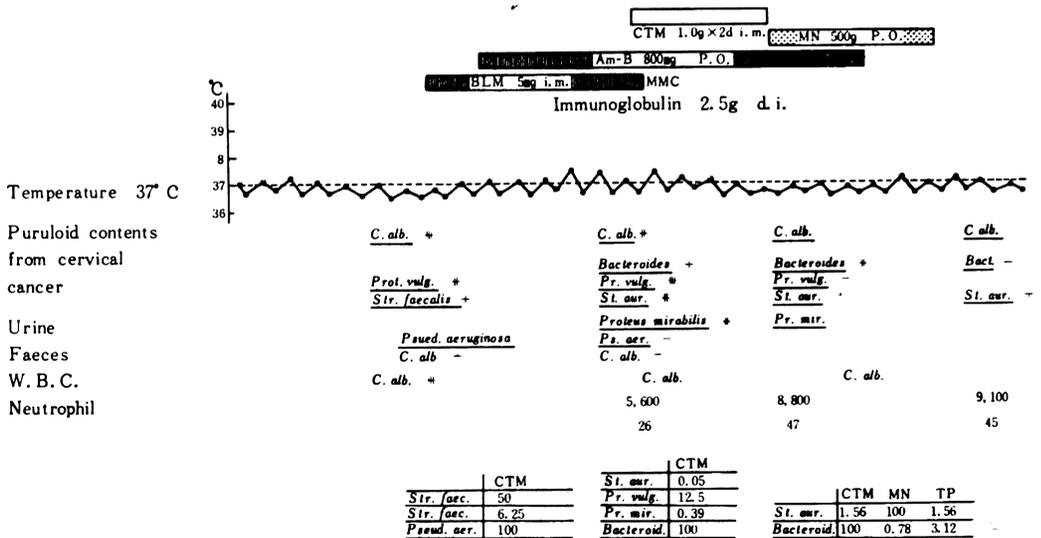


Fig. 15 Case : 81 yrs., female 52 kg., Carcinoma of the uterine cervix,
stage IV, focal infection and chronic urinary tract infection



a) 術後骨盤死腔炎に対する効果

子宮癌術後骨盤死腔炎に対し CTM を 1.0g x 2/日ずつ 5~7 日間静脈内投与した Case 5, 6, 7 で、このうち 2 例から腔断端膿から菌培養が有意に陽性である。

Case 6 は、*Peptostreptococcus* (MIC : 25 μg/ml) を分離し、本剤 7 日間点滴したところ、下熱、排膿停止、白血球数の正常化を来し、同時に細菌菌 (*Klebsiella* spp. : 0.3 μg/ml) も消失した。本例は、その後尿から *Aspergillus* が検出され菌交代している (Fig. 18)。

Thiamphenicol TP 投与中 *P. morganii* (MIC : 12.5 μg/ml) に菌交代した Case 5 では、本剤を 6 日間静注し、一

且菌の消失と下熱を来したものの、腔断端からは漿液膿性分泌が付き、投与直後から *Fusobacterium*, *Enterobacter* を多数検出した (Fig. 17)。

子宮体癌術後の Case 7 は、発熱・下腹痛・白血球増多・腔断端からの排膿をみとめたが、有意の菌は陰性だった。本剤投与中に膿から *Peptococcus* を多数検出したまま、更に継続治療したが計 5 日間で無効と判定した (Fig. 19)。

b) 術後腹膜炎などに対する効果

悪性卵巣腫瘍術後腹膜炎に腸瘻を造設したが、腹壁フレグモネを併発した例である。TP 投与にかかわらず 38°C 発熱がつづき、CTM 1.0g x 2/日 x 4 日間静注で下熱した。漿液膿性の創液中の *E. coli* (MIC : 0.2 μg/ml) も陰性化してお

Fig. 16 Case : 50 yrs., female, 48 kg.
Malignant ovarian tumor, perforative peritonitis intestinal fistula

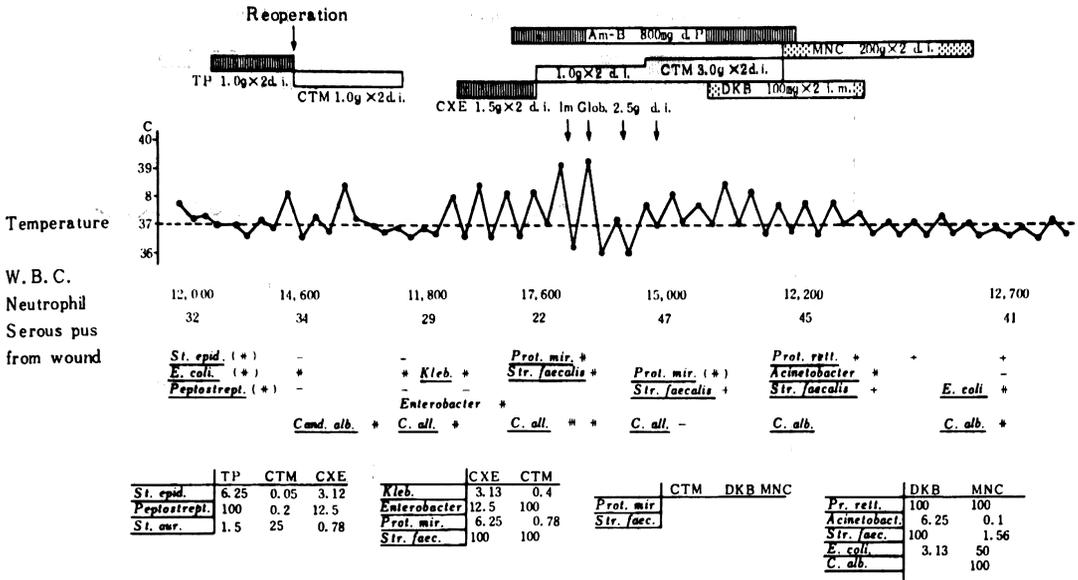
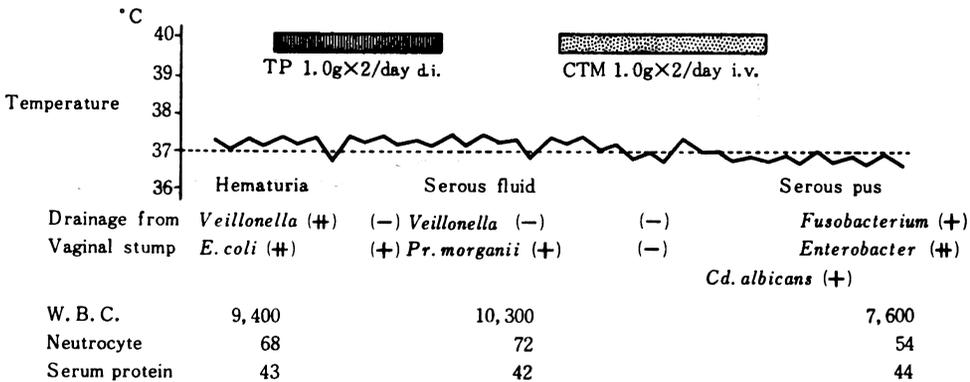


Fig. 17 Case : 41 yrs., female, 55 kg.
Carcinoma of the uterine cervix, stage II, Post operative infection of pelvic dead space



	TP	CTM		TP	CTM		CTM	TP
<i>Veillonella</i>	<0.2		<i>Pr. morganii</i>	100	12.5	<i>Fusobacterium</i>	>100	0.78
<i>E. coli</i>	100	3.13				<i>Enterobacter</i>	100	25

り、このさいの化療は有効と考えられる。

その後、再び発熱 39°C を来したので、CXE につき、CTM 1.0g x 2/日 x 4 日間投与したが、今回は臨床所見の変化をみとめなかったため、3.0g x 2/日 x 5 日間点滴に増量した。しかし、増量にかかわらず、排膿状況は不変であり、又、創液中の *S. faecalis* (MIC : >100 µg/ml) はひきつづき陽性で、*P. mirabilis* → *P. rettgeri*, *Acinetobacter* を検出したため、MNC に変更した (Fig. 16)。

c) 子宮癌末期病巣感染・慢性尿路感染に対する効果

高齢の子宮癌末期をふくむ Case 1, 2, 8 である。

Case 1, 2, はじめ、悪寒戦慄を伴う発熱 39°C、白血球増多、膿尿・細菌尿 (*Klebsiella* spp. : MIC 0.2 µg/ml)、膿性帯下、腰痛を呈した。本例は、細菌尿を全くみとめないまま往々高熱を来して、いわゆる頸癌病巣感染だと推定される既往があり、又、今回の細菌尿は 10³ であるので、尿路感染だけと決めてよいか疑問があり、おそらく両者の同時併発と思われた。CTM 1.0g x 2/日点滴 5 日間で、主要症状が好転した (Fig. 14)。

その後、抗癌剤投与中、著しい腐敗性膿性帯下の増強と、多

Fig. 18 Case : 48 yrs., female, 49 kg.
Carcinoma of the uterine cervix, stage I, Post operative
infection of pelvic dead space, chronic urinary tract infection

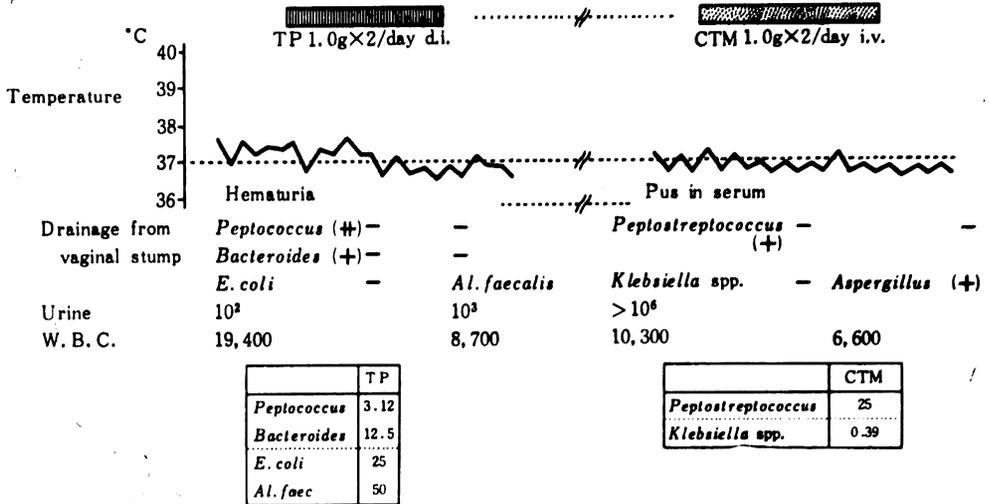


Fig. 19 Case : 54 yrs., female, 48 kg.
Uterine cancer, Post operative infection of pevic dead space

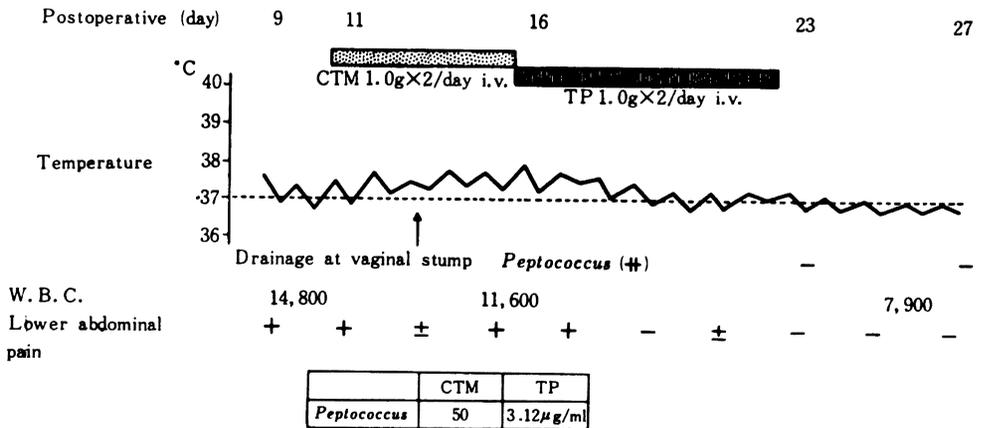
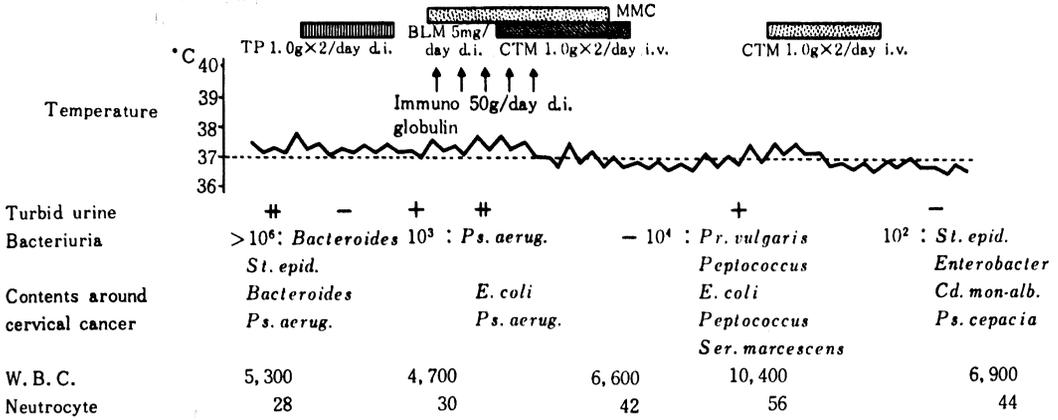


Table 4 Clinical effects in the field of obstetrics and gynecology

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			
		+	±	-	?
Dead space infection of pelvis after operation	3	1	0	2	0
Peritonitis after operation	2	1	0	1	0
Uterocervical cancer chronic UTI	3	3	0	0	0
Total	8	5	0	3	0

Fig. 20 Case : 62 yrs., female, 43 kg.
Carcinoma of the uterine cervix, stage IV, focal infection,
vesicovaginal fistula and chronic urinary tract infection



	TP
<i>Bacteroides</i>	12.5
<i>St. epid.</i>	3.12
<i>Bacteroides</i>	12.5
<i>Ps. aerug.</i>	>100

	TP	CTM
<i>Ps. aerug.</i>	>100	6.25
<i>E. coli</i>	50	>100
<i>Ps. aerug.</i>	>100	25

	CFS	CTM
<i>Pr. vulgaris</i>	100	50
<i>Peptococcus</i>	25	0.78
<i>E. coli</i>	100	0.2
<i>Peptococcus</i>	50	1.56
<i>Ser. marcescens</i>	>100	100

	CFS	CTM
<i>St. epid.</i>	3.13	6.25
<i>Enterobacter</i>	>10	50
<i>Ps. cepacia</i>	>100	100

数の *Bacteroides* (MIC: 100 µg/ml), *P. vulgaris* (12.5 µg/ml), *S. aureus* (0.05 µg/ml) を検出し, *P. mirabilis* (MIC: 0.39 µg/ml) 陽性の細菌尿, 発熱 37°C を来した。本剤 1.0g x 2/日筋注 5 日間により, 細菌尿の消失と下熱を来したが, 膿性帯下はなおみとめられ, *Bacteroides*, *S. aureus* もひきつづき分離された (Fig. 15)。

Case 8 は, 頸癌病巣感染と膀胱腫瘍を伴う慢性尿路感染には, CTM を 1.0g x 2/日 x 5 日間静注した。頸癌病巣周辺からは, *E. coli* (MIC: 0.2 µg/ml), *Peptococcus* (1.56 µg/ml), *S. marcescens* (100 µg/ml) を, 細菌尿からは *P. vulgaris* (MIC: 50 µg/ml), *Peptococcus* (0.78 µg/ml) をみとめた。本剤投与により, 37.8°C 発熱は好転し, 混濁尿も消失し, 細菌尿の菌数減少を呈したので, 臨床効果はあったと考えられる。しかし, 膀胱腫瘍を伴っていたため, 尿には *Enterobacter*, *S. epidermidis*, 癌病巣周辺の膿性内容から *Pseudomonas cepacia* を検出している (Fig. 20, Table 4)。

d) 生体機能への影響

CTM 投与により, 血管痛や投与局所の腫脹発赤など, アレルギー反応・その他, 直接に副作用を考えられる症状は何ら経験しなかった。

投与に伴う副現象として, 化療後菌交代をみとめる例が目立ったが, これは, 悪性腫瘍の重症感染という生体因子が大きく関与していると思われる。

又, 投与前後における臨床検査成績を 8 例につき検討したが, 大部分の症例で薬剤投与による影響と考えられるものはなかった。投与前: 正常値 → 投与後: 異常値を

示した血液検査の 2 例は, 赤血球数 (Case 5: 386万 → 300万), 白血球数 (Case 2: 5,600 → 8,800) の程度の変動にすぎない (Table 5)。

IV. 考案

有効性と安全性の両者に極めて大きな merit をもつ半合成 penicillin や cephalosporin 系物質の開発は近年 β-lactamase 抵抗性を指標として諸種誘導体が合成され, 特徴のある新物質が世に送り出されつつある。緑膿菌に対する Cefsulodin, *Enterobacter* spp., *P. vulgaris*, *P. rettgeri* などに対する Cefuroxime, *S. marcescens*, *P. morganii*, *P. vulgaris* などに対する Cefoxitin, その他, 抗菌作用に特徴のみられるものが多い。この中において Cefotiam は, *Klebsiella* spp., *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. rettgeri* などに対し, 他剤に比べ著しく強力な抗菌活性を示す点が, 特に注目される。そして, この *in vitro* における優れた抗菌作用は, 臨床例でも明らかにみとめられ, 本剤の特徴を裏付けしたものである。 *in vivo* activity は, 宿主の生体防衛能と密接な関係があるが, より強い抗菌力をもつ本剤が, 悪性腫瘍に伴う重症感染でも有用だったことは, 特に興味を抱かれる。

妊娠ラットの全身 Autoradiography では, 負荷した ¹⁴C 体は胎盤に高濃度に検出されるが, 胎仔への移行は

Table 5 Change of laboratory findings before and after administration

	No. of cases	Before→After				Unknown
		Normal→Normal	Normal→Abnormal	Abnormal→Normal	Abnormal→Abnormal	
RBC	8	1	1		6	
Ht	8	1			7	
Hb	8	2			6	
Reticulocyte	8	4		1	3	
WBC	8		1	3	4	
Eosin	6	6				
Platelet	7	3			4	
s-GOT	7	3			4	
s-GPT	7	3			4	
Al-P	7	4			3	
LDH	7	3		1	3	
s-Bilirubin	7	7				
BUN	7	4			3	
s-Creatinine	7	5			2	
Oligria	8	7			1	
Proteinuria	8	4		3	1	
Glicosuria	8	8				
Urinary sediment	8	4			4	
Direct COOMS test	8	8				
Indirect COOMS test	8	8				

みとめられなかった、という。しかし、ヒトにおけるわれわれの測定成績では、臍帯血、羊水への革新移行をみとめ、この点、種差が存在した。

V. む す び

β -lactamase 抵抗性を目的として合成された新しい cephalosporin 系物質である Cefotiam (CTM, SCE-963) の臨床評価を行ない、以下の所見をえた。

1. 最近臨床分離した諸種病原細菌：454株の MIC を 10^8 cell/ml で測定した。*S. pyogenes* には ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$: 94.4%, *S. aureus* には 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$: 79.0%, *Klebsiella* spp. には 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$: 9.13%, *E. coli* には 0.4~1.56 $\mu\text{g/ml}$: 80.0%が相当し、良好な感受性分布といえる。しかし、*Enterobacter* : 68.8%, *Serratia marcescens* : 97.1%, *Pseudom-*

onas aeruginosa : 100.0% が >100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性株である。一方、*P. vulgaris* : 90.4%, *P. morgani* : 70.0% が >100 $\mu\text{g/ml}$ の高度耐性に対し、*P. mirabilis* : 92.0%, *P. rettgeri* : 66.7%が ≤ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の良い感受性である。

Klebsiella spp., *E. coli*, *P. mirabilis* に対し、Cefotiam は cephamycin 系よりも優れ、逆に、*Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *P. vulgaris*, *P. morgani* については cephamycin 系よりも鈍い累積分布である。

2. 妊娠婦人に本剤 1,000 mg/2hrs, 静脈内点滴投与したところ、血中濃度の Peak は約 30 $\mu\text{g/ml}$ で、数時間後まで血中に検出した。尿中排泄 (0~8 時間) は、68%前後である。

分娩時婦人に本剤を投与したところ、臍帯血・羊水へ

の移行を証明し、動物実験における報告と相異した。

3. 婦人骨盤内悪性腫瘍に合併した術後骨盤死腔炎：3例，術後腹膜炎など：2例，子宮癌病巣感染・慢性尿路感染：3例に対し，本剤を1.0~3.0g×2/日×5~9日間投与し，5例に有効だった。

投与时副作用はなく，又，臨床検査成績も投与前後に有意の変動はなかったが，治療後に菌交代例があった。

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，東京都）で発表した。

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
- 2) 第26回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム Cefuroxime. 1978

STUDIES ON CEFOTIAM (SCE-963)

KANJI SEIGA, MASAO MINAGAWA and JIRO EGAWA

Gynecology and Obstrics, Social Insurance Kobe Central Hospital

KUNIHIKO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA

Kinki Mothers' and Childrens' Infection Center

The clinical effects of a new semisynthetic cephalosporin C, cefotiam (SCE-963) with the resistance for β -lactamase were evaluated and the results obtained were summarized as follows ;

- 1) Susceptibility of clinically isolated organisms (454 strains) were measured with 10^8 cells/ml of inoculum size. The percentages of number of strains which MIC were less than 0.05 $\mu\text{g/ml}$ were 94.4% in *S. pyogenes*. In *S. aureus*, *Klebsiella* spp. and *E. coli* respectively 0.78-3.13 $\mu\text{g/ml}$: 79.0%, 0.2-0.78 $\mu\text{g/ml}$: 91.3% and 0.4-1.56 $\mu\text{g/ml}$: 80.0%. These strains were high sensitive. But 68.8% of *Enterobacter*, 97.1% of *Serratia marcescens* and 100.0% of *Pseudomonas aeruginosa* were high resistant strains which MIC were more than 100 $\mu\text{g/ml}$. Also 90.4% of *P. vulgaris* and 70.0% of *P.morganii* were high resistant strains. But 92.0% of *P. mirabilis* and 66.7% of *P. rettgeri* were good sensitive strains which MIC were less than 1.56 $\mu\text{g/ml}$. In susceptibility of *Klebsiella* spp., *E. coli* and *P. mirabilis*, cefotiam was superior to cephamycin but in that of *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *P. vulgaris* and *P.morganii*, cefotiam was inferior to cephamycin.
- 2) After 2 hours' drip infusion of 1,000 mg of cefotiam, the peak blood level was about 30 $\mu\text{g/ml}$ and the measurable blood levels of the drug was maintained for the several hours. Urinary recovery rate within 8 hrs was about 68%. After administration of cefotiam at the partus, transfer into the umbilical cord blood and amniotic fluid was estimated. This results were different from the report of the animal test.
- 3) Cefotiam was administered 1.0-3.0 g bid daily for 5-9 days to 3 cases with postoperative dead space infection of pelvis combined with the malignant tumor in pelvis, 2 cases with postoperative peritonitis etc, 3 cases with the focal tissue infection secondary to uterine cancer and chronic UTI, and was effective to 5 cases. No side effects or significant changes on laboratory findings were noticed. There was 1 case of the alternation of organisms after chemotherapy.