

## 新広域 cephalosporin, Cefotiam (SCE-963) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について

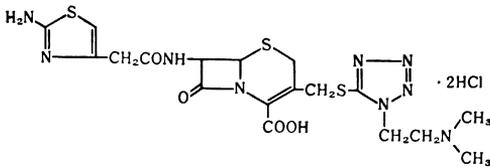
土屋皖司・木田 誠・近藤正熙・小野英男  
野路弓子・武内真理子・西 武  
武田薬品工業株式会社中央研究所

### 緒 言

Cephalosporin はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を示し、比較的毒性が弱いために広く臨床で使用されている。しかしながら市販 cephalosporin はインドール陽性 *Proteus*, *Citrobacter* 属, *Enterobacter* 属, あるいは *Pseudomonas* 属などには十分な抗菌力を示さない。近年, グラム陰性菌感染症の増加に伴い, これら市販 cephalosporin に感受性の低い菌種による感染症も増加しつつある。そこでより抗菌力の強い, かつより抗菌域の広い cephalosporin を見出すことは意義あることと考え, 検討を進めてきた。

Cefotiam (CTM, SCE-963) (Fig. 1) は一連の 7-aminothiazolacetamido cephalosporin<sup>1)</sup> から選び出された新半合成 cephalosporin である。本報告では CTM の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について述べる。

Fig. 1 Chemical structure of cefotiam



### 実験材料および実験方法

使用した抗菌薬: Cefotiam, Cefuroxime (CXM), Cefoxitin (CFX), Cefmetazole (CMZ) は武田薬品工業株式会社で合成された。Cefazolin (“Cefamezin”, 藤沢薬品工業株式会社; CEZ), Cephaloridine (“Keflodin”, 塩野義製薬株式会社; CER) および Cephalothin (“Keflin” (塩野義製薬株式会社; CET) 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% ヲシ血液加 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 一夜培養後 4°C に保存した。臨床分離 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* は 10<sup>8</sup> colony-

forming units (CFU)/ml の接種菌量で CEZ 25 μg/ml に発育する菌株を CEZ 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<sup>1)</sup> に準じて測定した。約 10<sup>8</sup> および 10<sup>6</sup> CFU/ml の菌液は TSA, blood-TSA または Trypticase soy broth (TSB; BBL) 37°C 一夜培養菌より調製した。TSB に 37°C 一夜培養した菌液の濃度はほぼ 10<sup>9</sup> 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 一夜培養後, 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<sup>6</sup> CFU/ml に接種した。37°C 一夜培養後, 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 μl) を薬剤を含まない TSA 平板に移植し, 37°C 一夜培養した。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<sup>6</sup> CFU/ml に接種した。37°C で振盪培養し, 0, 1.5, 3, 5, 7 および 9 時間後に培養の一部を採り, TSA 平板に移植した。37°C 一夜培養後, 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<sup>6</sup> 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はほぼ同程度の発育を示した最高薬剤濃度を含む培養の 1 白金耳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。

感染防禦試験: *Streptococcus pyogenes* および *Streptococcus pneumoniae* は blood-TSA に, 他の菌株は Brain heart infusion (BHI; Difco) に 37°C 一夜培養した。*Staphylococcus aureus* E 97 および *S. pneumoniae*

Table 1 Antibacterial spectra of cefotiam cefazolin, cephaloridine and cephalothin

Organism <sup>a</sup>		Medium <sup>b</sup>	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
			Cefotiam	Cefazolin	Cephaloridine	Cephalothin
<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209 P	TSA	0.39	0.39	0.05	0.2
"	308 A-1	"	0.39	0.39	0.05	0.2
"	Heatley	"	0.39	0.39	0.05	0.2
"	1840 <sup>c</sup>	"	0.78	0.78	0.39	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i>	E-14	Blood-TSA	0.05	0.1	0.013	0.1
"	Dick	"	0.05	0.1	0.013	0.1
"	S-8	"	0.05	0.1	0.013	0.1
"	NY-5	"	0.05	0.1	0.013	0.1
<i>Streptococcus mitior</i>	America	"	0.78	0.39	0.05	0.39
<i>Streptococcus faecium</i>	IFO 3128	"	>100	>100	12.5	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Type I	"	0.2	0.2	0.05	0.2
"	Type II	"	0.05	0.05	0.025	0.05
"	Type III	"	0.05	0.05	0.025	0.05
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Tronto	"	0.1	0.05	0.025	0.025
<i>Bacillus subtilis</i>	PCI 219	TSA	0.2	0.2	0.05	0.025
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ JC-2	"	0.2	1.56	3.13	6.25
"	Umezawa	"	0.2	3.13	6.25	12.5
"	K-12	"	0.1	1.56	3.13	6.25
"	O-78	"	0.2	1.56	6.25	12.5
"	O-111	"	0.05	1.56	3.13	1.56
"	O-143	"	0.1	1.56	3.13	6.25
"	T-7	"	6.25	100	>100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DT	"	0.1	1.56	3.13	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i>	"	"	0.2	1.56	3.13	6.25
<i>Salmonella schottmuelleri</i>	"	"	0.1	1.56	3.13	1.56
<i>Salmonella hirschfeldii</i>	"	"	0.2	1.56	3.13	3.13
<i>Salmonella typhi</i>	Boxhill-58	"	0.05	0.78	3.13	0.78
"	Watson	"	0.2	1.56	1.56	3.13
<i>Salmonella typhimurium</i>	"	"	0.2	1.56	3.13	1.56
<i>Shigella dysenteriae</i>	EW-1	"	0.05	0.78	1.56	1.56
<i>Shigella flexneri</i>	EW-10	"	0.1	1.56	6.25	6.25
"	EW-40	"	0.1	3.13	6.25	3.13
<i>Shigella sonnei</i>	EW-33	"	0.1	0.78	3.13	6.25
<i>Haemophilus influenzae</i>	Type b	CA	0.78	25	25	12.5
"	NN-200	"	0.78	25	12.5	12.5
"	NN-400	"	0.78	50	25	6.25
"	IID 983	"	0.78	50	25	12.5
"	IID 985	"	0.78	25	12.5	6.25
"	IID 986	"	0.78	25	25	12.5
"	IID 988	"	0.78	12.5	12.5	6.25
<i>Proteus mirabilis</i>	IFO 3849	MCA	12.5	50	50	100
"	IFO 12255	"	3.13	50	50	50
<i>Proteus vulgaris</i>	IFO 3851	"	0.2	50	50	25
"	IFO 3988	"	1.56	25	25	6.25
"	OX-K	"	0.2	6.25	6.25	1.56
"	OX-19	"	25	100	>100	50
<i>Proteus morgani</i>	IFO 3168	"	100	>100	>100	>100
"	IFO 3848	"	0.39	100	100	100
<i>Proteus rettgeri</i>	IFO 13501	"	0.05	1.56	1.56	1.56
<i>Serratia marcescens</i>	IFO 12648	TSA	>100	>100	>100	>100
<i>Vibrio cholerae</i>	Inaba	"	0.78	6.25	0.78	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SP	"	>100	>100	>100	>100
"	U 31	"	>100	>100	>100	>100
"	N 18	"	>100	>100	>100	>100
"	D 363	"	>100	>100	>100	>100
"	P 8	"	>100	>100	>100	>100

<sup>a</sup> Inoculum size : One loopful of bacterial suspension ( $10^8$ CFU/ml)

<sup>b</sup> Medium : TSA, Trypticase soy agar (BBL) ; Blood-TSA, TSA supplemented with 10% bovine blood ; MCA, MacConkey agar (Eiken) ; CA, Chocolate-agar (Beef-extract-agar supplemented with 10% horse blood)

<sup>c</sup> *S. aureus* 1840 : Penicillin G-resistant strain

type I は TSB に、その他の菌株は 5% mucin (Laboratories Division of Wilson Pharmaceutical and Chemical Co.) に浮遊し、4 週令、雄、体重 19~23g の Slc : ICR マウスの腹腔内に接種した。感染菌量は 30~100 × LD<sub>50</sub> (感染対照マウスの 50% を死亡させる 30~100 倍量) とした。マウス 1 頭当り薬剤溶液 0.2 ml を各薬剤濃度につき 5 頭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 (ED<sub>50</sub>; mg/kg) は 7 日後の生残動物数より probit 法<sup>3)</sup>により求めた。従って、ED<sub>50</sub> 算定に用いた各薬剤濃度における使用動物数は 20~25 頭である。

### 実験成績

#### 1. *In vitro* 抗菌作用

抗菌スペクトラム: CTM はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を示した。CTM のグラム陽性菌に対する抗菌力は CEZ および CET と同程度であり、これら菌種に対する抗菌力は CER が最も強かった。インドール陽性 *Proteus* を含むグラム陰性菌に対し、CTM は CEZ, CER, CET より強い抗菌力を示したが、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては他 cephalosporin と同様に抗菌力を示さなかった (Table 1)。

臨床分離株に対する抗菌力: *S. aureus* に対する CTM の抗菌力は CEZ および CET と同程度か、やや弱かった (Fig. 2, 3)。*S. pyogenes* に対して CTM は

CEZ, CET よりやや強い抗菌力を示した。これら両菌種に対する CTM の抗菌力は CER より弱かった (Fig. 4, 5)。各種グラム陰性菌に対する CTM の抗菌力は、これら対照薬より明らかに強かった。多くの *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* および *Proteus mirabilis* に対しては 10<sup>6</sup> CFU/ml および 10<sup>8</sup> CFU/ml の両接種菌量で、CTM は

Fig. 4 Susceptibility of 39 strains of *S. pyogenes* to cefotiam, cefazolin, cephaloridine and cephalothin

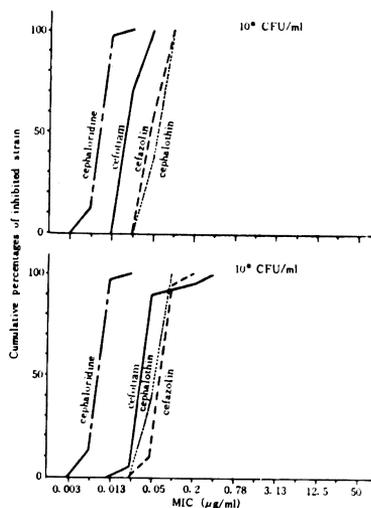


Fig. 2 Susceptibility of 53 strains of *S. aureus* to cefotiam, cefazolin, cephaloridine and cephalothin

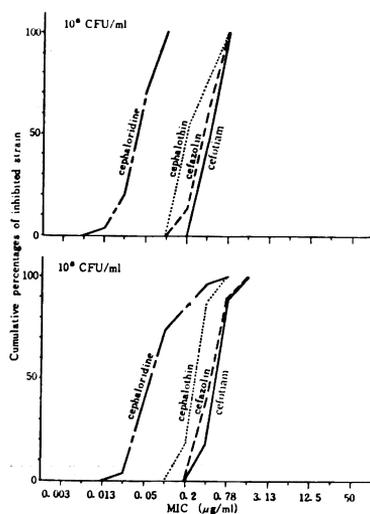


Fig. 6 Susceptibility of 98 strains of *E. coli* to cefotiam, cefazolin, cephaloridine and cephalothin

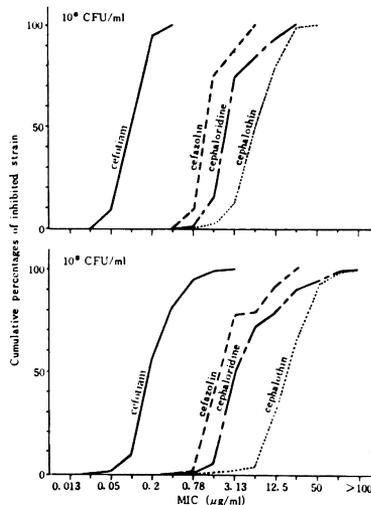


Fig. 7 Comparative activity of cefotiam and cefazolin against 98 strains of *E. coli*

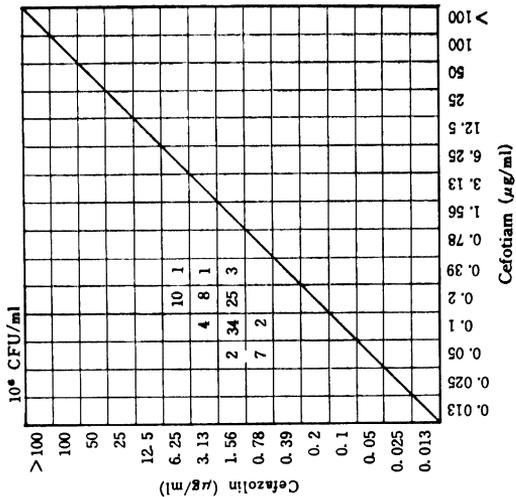


Fig. 5 Comparative activity of cefotiam and cefazolin against 39 strains of *S. pyogenes*

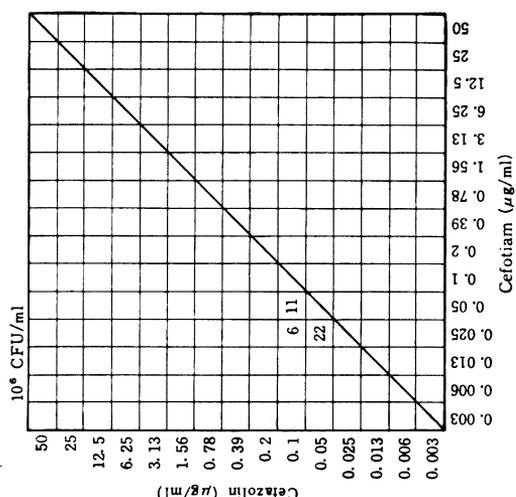


Fig. 3 Comparative activity of cefotiam and cefazolin against 53 strains of *S. aureus*

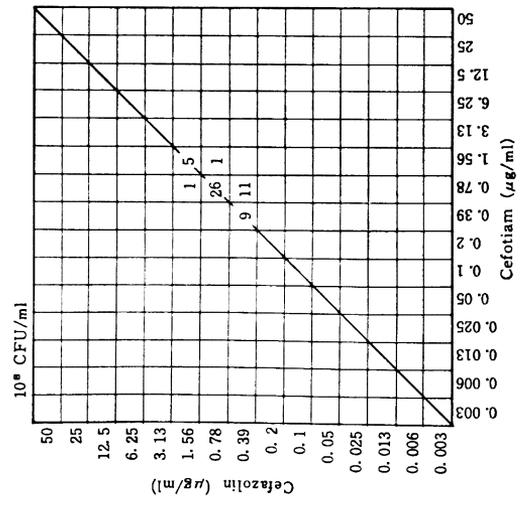
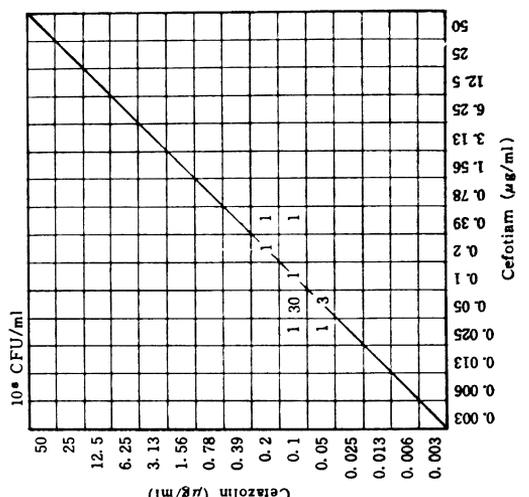
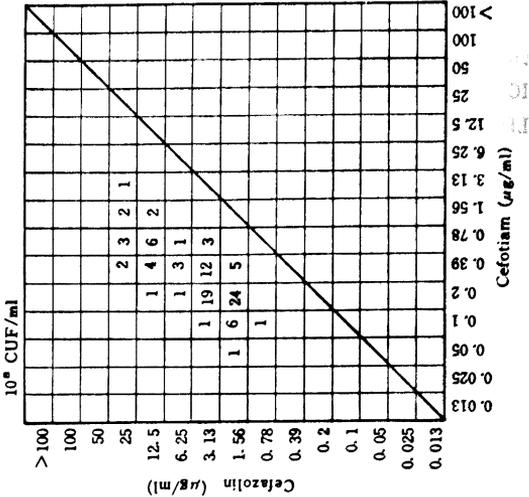
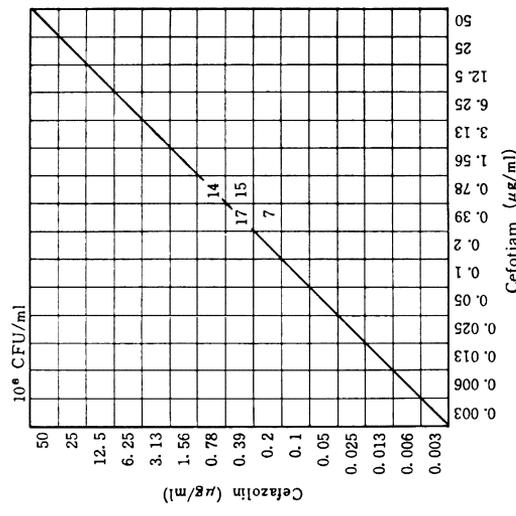


Fig. 8 Susceptibility of 107 strains of *E. coli* to cefotiam, cefmetazole, cefuroxime and cefoxitin

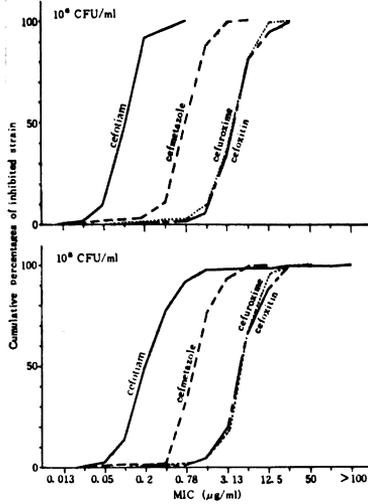


Fig. 9 Susceptibility of 28 strains of cefazolin-resistant *E. coli* to cefotiam, cefazolin and cephalothin

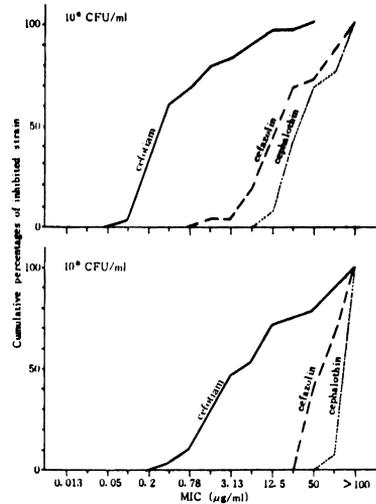


Fig. 11 Susceptibility of 89 strains of *K. pneumoniae* to cefotiam, cefazolin, cephaloridine and cephalothin

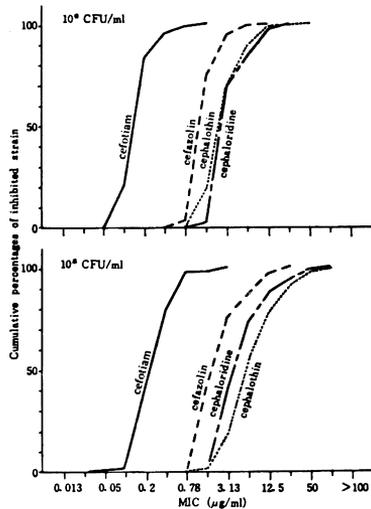
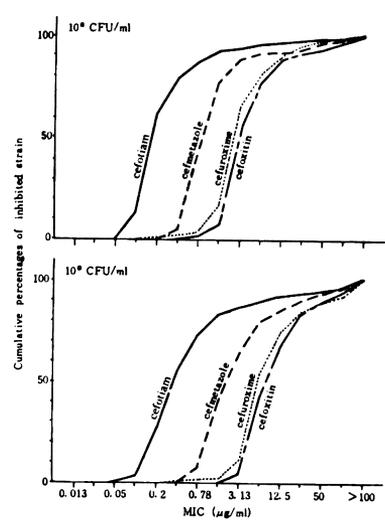


Fig. 13 Susceptibility of 108 strains of *K. pneumoniae* to cefotiam, cefmetazole, cefuroxime and cefoxitin



0.78  $\mu\text{g/ml}$  あるいはそれ以下の濃度で発育を阻止した (Fig. 6~8, 11~13, 16~19)。これら菌種に対する CTM の抗菌力は他 cephalosporin より約10倍あるいはそれ以上強かった。さらに、CTM は CEZ 耐性 *E. coli* の50%以上の菌株に対し、 $10^6$  CFU/ml の接種菌量では0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で、 $10^8$  CFU/ml の接種菌量では12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で発育を阻止した (Fig. 9, 10)。CEZ 耐性 *K. pneumoniae* の50%以上の

菌株に対し、CTM は $10^6$  CFU/ml の接種菌量では1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で、 $10^8$  CFU/ml の接種菌量では25  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度でその発育を阻止した (Fig. 14, 15)。 *Proteus rettgeri* に対し CTM は $10^6$  CFU/ml および $10^8$  CFU/ml の接種菌量で多くの菌株に対し、0.025~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した (Fig. 20, 21)。 *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Enterobacter clo-*

Fig. 10 Comparative activity of cefotiam and cefazolin against 28 strains of cefazolin-resistant *E. coli*

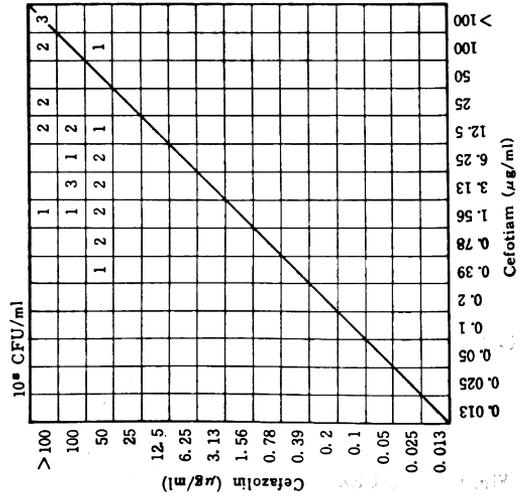
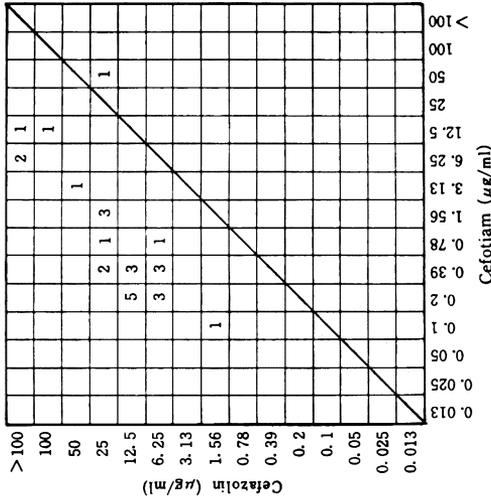


Fig. 12 Comparative activity of cefotiam and cefazolin against 89 strains of *K. pneumoniae*

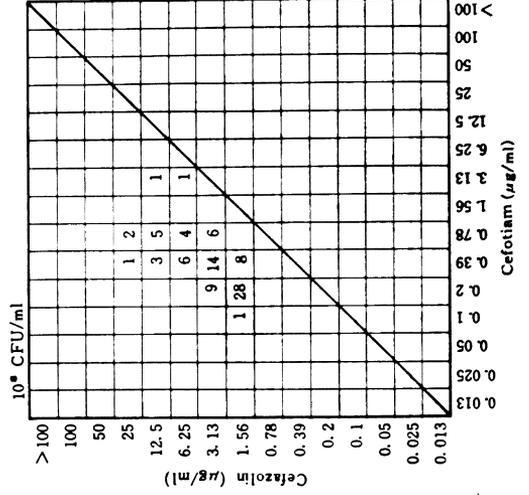
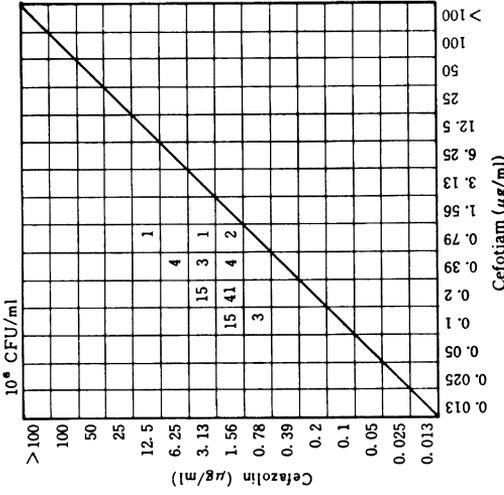


Fig. 15 Comparative activity of cefotiam and cefazolin against 77 strains of cefazolin-resistant *K. pneumoniae*

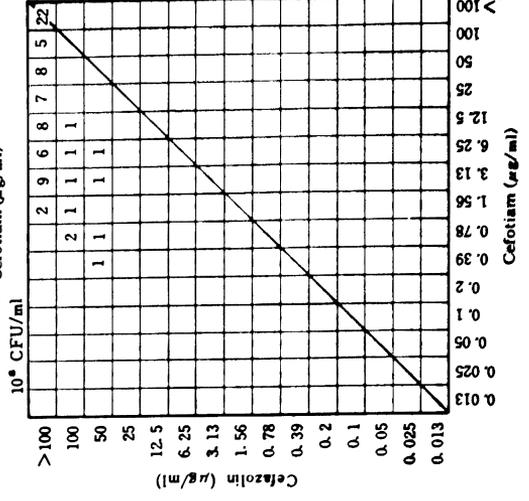
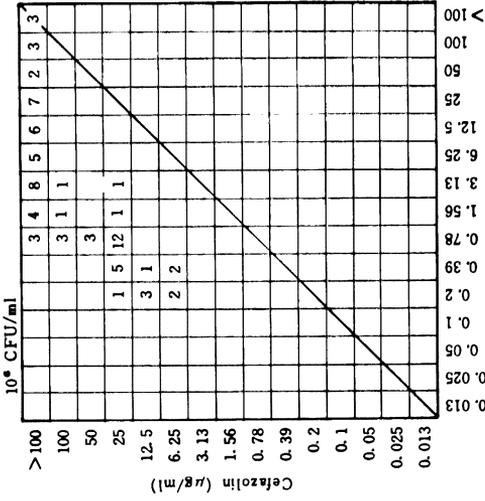


Fig. 14 Susceptibility of 77 strains of cefazolin-resistant *K. pneumoniae* to cefotiam, cefazolin and cephalothin

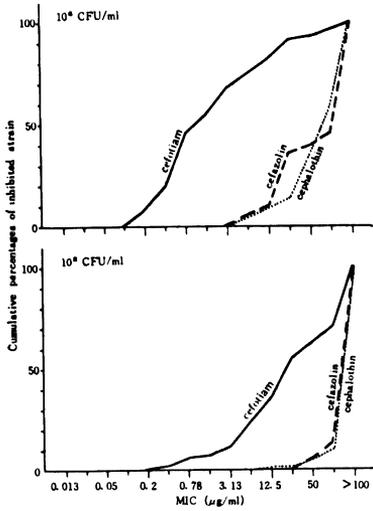


Fig. 16 Susceptibility of 64 strains of *H. influenzae* to cefotiam, cefazolin, cephaloridine and cephalothin

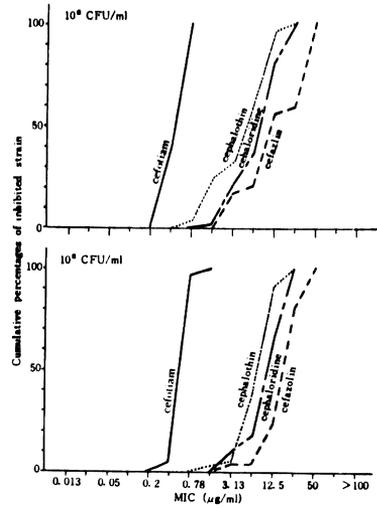


Fig. 18 Susceptibility of 52 strains of *P. mirabilis* to cefotiam, cefazolin, cephaloridine and cephalothin

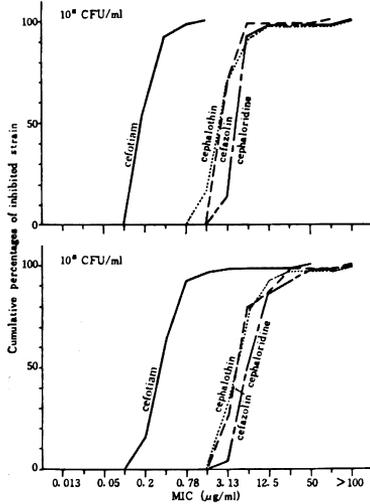
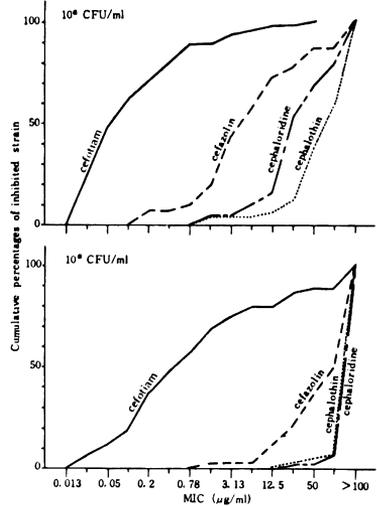


Fig. 20 Susceptibility of 44 strains of *P. rettgeri* to cefotiam, cefazolin, cephaloridine and cephalothin



*acaе* および *Citrobacter freundii* の多くの菌株に対し、CEZ, CER, CET は $10^6$  CFU/ml の接種菌量で $100 \mu\text{g/ml}$  でも阻止しなかったが、CTM はこれら菌種の半数あるいはそれ以上の菌株の発育を $12.5 \mu\text{g/ml}$  あるいはそれ以下の濃度で阻止した。この濃度は CTM 投与により臨床的に得られる血漿中濃度より低い。しかし、 $10^8$  CFU/ml の接種菌量においてはこれら菌種の多くの菌株に対する CTM の MIC は他の cephalospo-

rin と同様に $100 \mu\text{g/ml}$  以上であった (Fig. 22~29)。さらに、CTM は *Serratia marcescens* の一部の菌株に対しては $10^8$  CFU/ml の接種菌量で $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、あるいはそれ以下の濃度で阻止するが、*S. marcescens* の多くの菌株に対し $10^8$  CFU/ml の接種菌量で、また、*Acinetobacter calcoaceticus* に対しては、両接種菌量で抗菌力を示さなかった (Fig. 30~33)。

Fig. 17 Comparative activity of cefotiam and cefazolin against 64 strains of *H. influenzae*

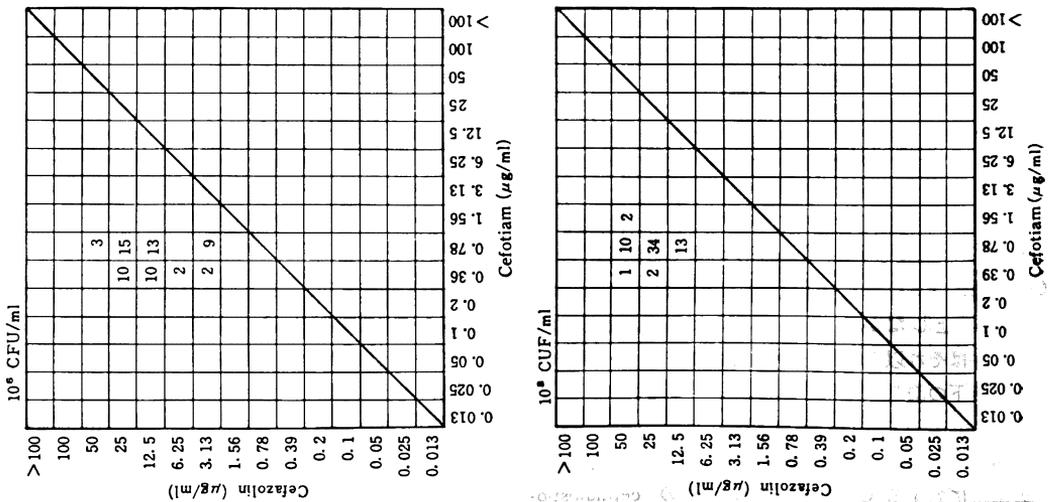


Fig. 19 Comparative activity of cefotiam and cefazolin against 52 strains of *P. mirabilis*

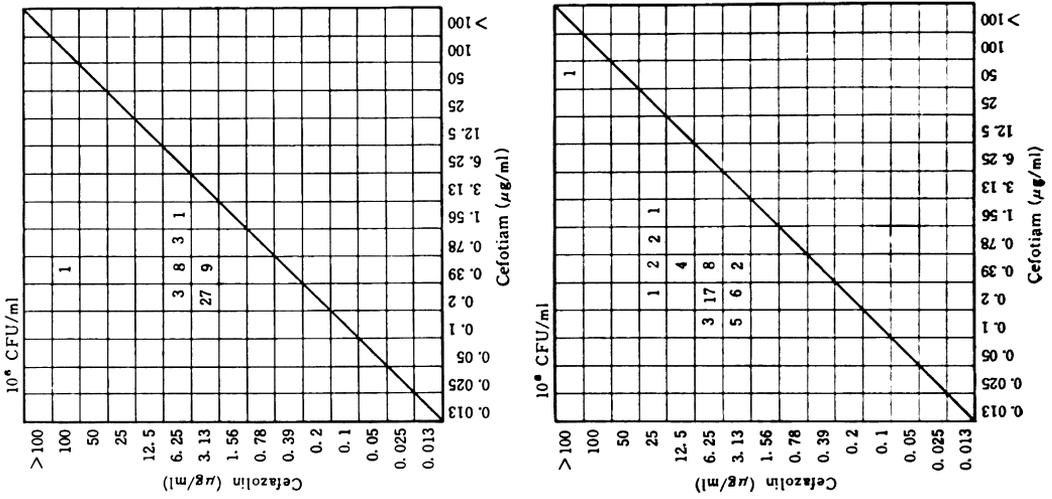


Fig. 21 Comparative activity of cefotiam and cefazolin against 44 strains of *P. rettgeri*

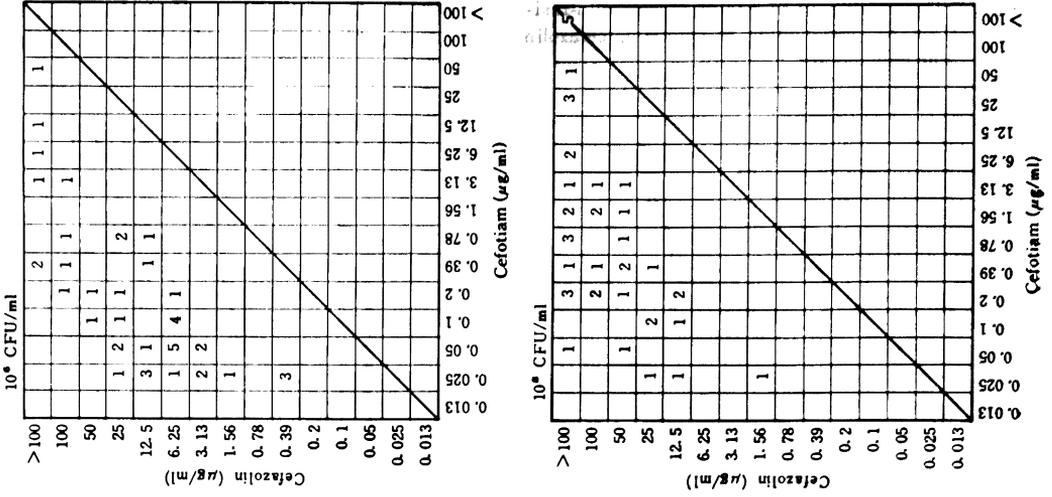


Fig. 22 Susceptibility of 52 strains of *P. vulgaris* to cefotiam, cefazolin, cephaloridine and cephalothin

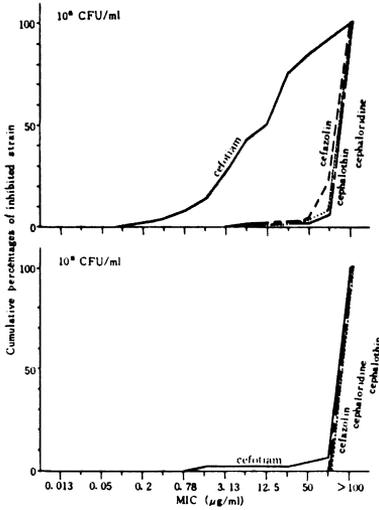


Fig. 24 Susceptibility of 54 strains of *P. morganii* to cefotiam, cefazolin, cephaloridine and cephalothin

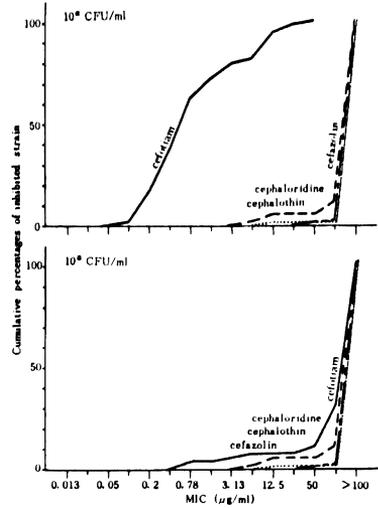


Fig. 26 Susceptibility of 54 strains of *E. cloacae* to cefotiam, cefazolin, cephaloridine and cephalothin

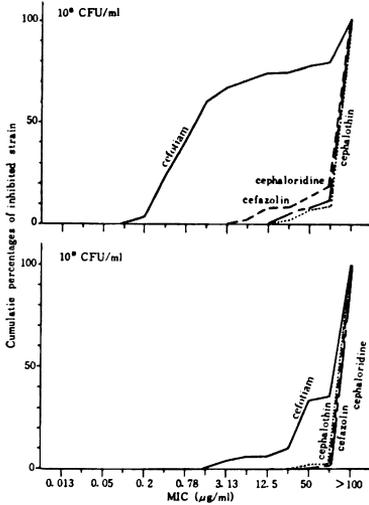
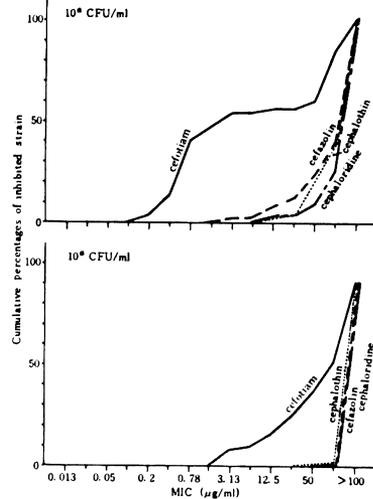


Fig. 28 Susceptibility of 52 strains of *C. freundii* to cefotiam, cefazolin, cephaloridine and cephalothin



抗菌力におよぼす諸因子の影響： *S. aureus* FDA 209P, *E. coli* NIHJ JC-2, *E. coli* T-7, *K. pneumoniae* DT, *P. mirabilis* IFO 3849, *P. morganii* IFO 3168を用いて CTM の *in vitro* 抗菌力におよぼす種々な要因について検討した。CTM の抗菌力は  $\beta$ -lactamase 産生株である *E. coli* T-7 および *P. morganii* IFO 3168 では  $10^4 \sim 10^8$  CFU/ml の接種菌量では接種菌量の増すにつれ低下した。しかし、その他の菌株では

CTM の抗菌力は接種菌量により著しい変化はみられなかった。CTM の抗菌力は酸性培地では塩基性培地におけるよりやや強かった。また、CTM の抗菌力は10~50%の血清添加および培地種によってはほとんど変化しなかった (Table 2)。

*In vitro* 耐性獲得： *S. aureus* FDA 209P は CTM に対し CEZ と同様に徐々に耐性を獲得した。*E.*

Fig. 23 Comparative activity of cefotiam and cefazolin against 52 strains of *P. vulgaris*

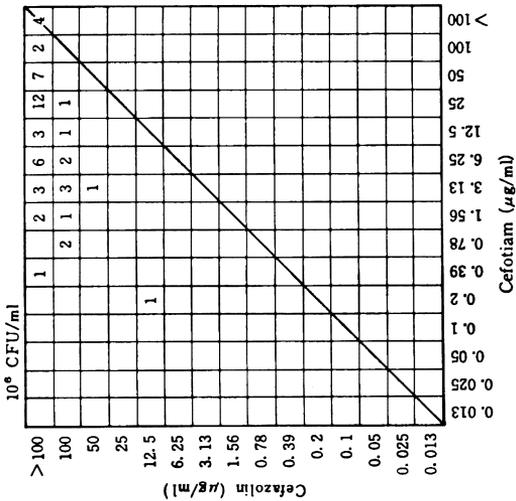


Fig. 25 Comparative activity of cefotiam and cefazolin against 54 strains of *P. morгани*

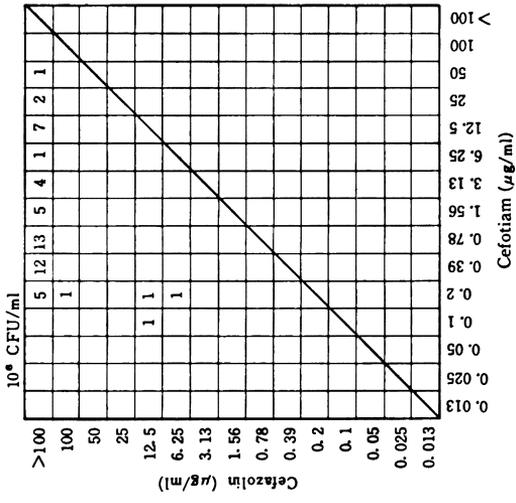


Fig. 27 Comparative activity of cefotiam and cefazolin against 54 strains of *E. cloacae*

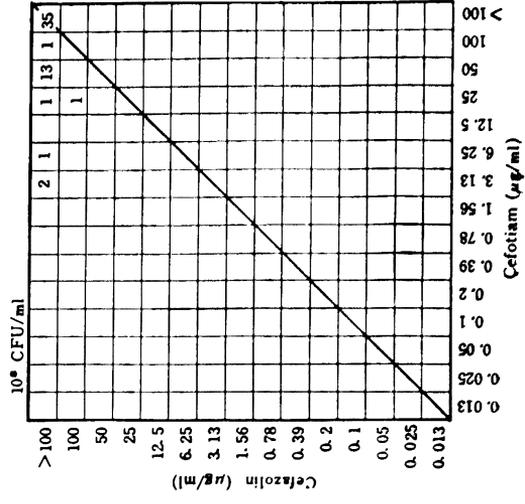
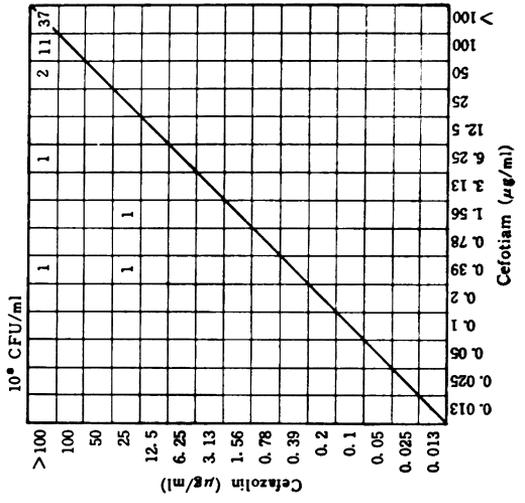
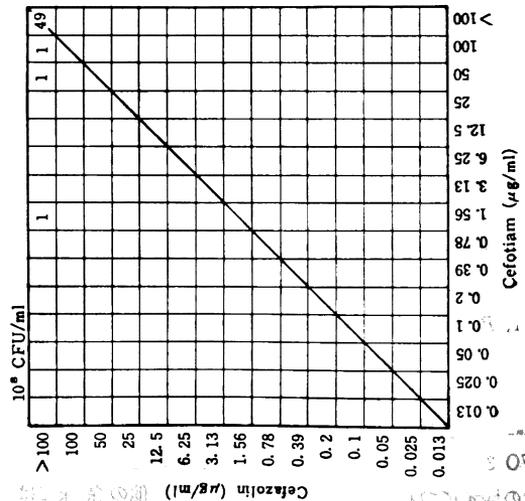
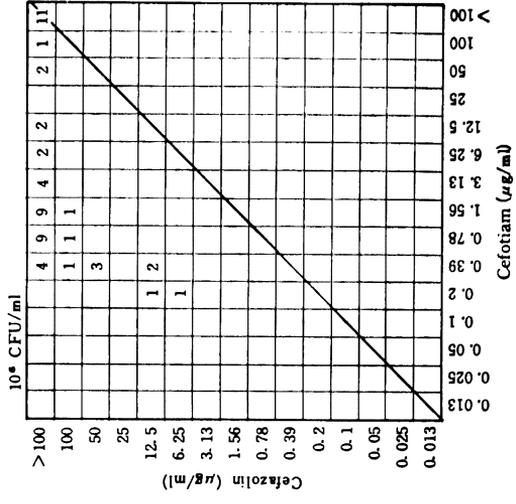




Table 2 Effect of various factors on the antibacterial activity of cefotiam and cefazolin

Factor	M I C ( $\mu\text{g/ml}$ )														
	Cefotiam						Cefazolin								
	<i>S. aureus</i> FDA 209 PNIHJ JC-2	<i>E. coli</i> T-7	<i>K. pneumoniae</i> DT	<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	<i>P. morganii</i> IFO 3168	<i>S. aureus</i> FDA 209 PNIHJ JC-2	<i>E. coli</i> T-7	<i>K. pneumoniae</i> DT	<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	<i>P. morganii</i> IFO 3168					
Inoculum size <sup>a</sup>															
10 <sup>4</sup>	0.2	0.1	0.39	0.2	0.1	0.2	0.05	0.2	0.1	0.2	1.56	25	0.78	6.25	100
10 <sup>5</sup>	0.2	0.1	0.78	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	1.56	25	0.78	6.25	100
10 <sup>6</sup>	0.2	0.1	1.56	0.2	0.2	0.39	0.1	0.39	0.2	0.2	1.56	50	1.56	6.25	>100
10 <sup>7</sup>	0.39	0.2	3.13	0.2	0.39	0.78	0.2	0.78	0.39	0.2	1.56	100	1.56	6.25	>100
10 <sup>8</sup>	0.39	0.2	25	0.2	25	1.56	0.2	1.56	25	0.2	3.13	>100	3.13	12.5	>100
Medium pH <sup>b</sup>															
6	0.2	0.39	3.13	0.1	12.5	0.78	0.1	0.78	12.5	0.2	1.56	>100	1.56	6.25	>100
7	0.39	0.2	25	0.2	25	1.56	0.2	1.56	25	0.2	3.13	>100	3.13	12.5	>100
8	0.39	0.39	25	0.2	12.5	1.56	0.2	1.56	12.5	0.2	6.25	>100	6.25	25	>100
9	0.39	0.78	12.5	0.2	6.25	1.56	0.2	1.56	6.25	0.39	25	>100	25	50	>100
Horse serum (%) <sup>c</sup>															
0	0.2	0.78	12.5	0.1	6.25	0.78	0.1	0.78	6.25	0.2	3.13	>100	1.56	25	>100
10	0.2	0.78	12.5	0.2	6.25	0.39	0.2	0.39	6.25	0.1	3.13	>100	3.13	25	>100
20	0.2	1.56	12.5	0.2	6.25	0.39	0.2	0.39	6.25	0.2	3.13	>100	3.13	12.5	>100
50	0.2	0.39	25	0.2	6.25	0.39	0.2	0.39	6.25	0.2	3.13	>100	3.13	12.5	>100
Medium <sup>d</sup>															
TSA	0.39	0.2	25	0.2	25	1.56	0.2	1.56	25	0.2	3.13	>100	3.13	12.5	>100
NA	0.2	0.2	12.5	0.2	25	1.56	0.2	1.56	25	0.2	1.56	>100	1.56	12.5	>100
MH	0.2	0.39	12.5	0.2	100	1.56	0.2	1.56	100	0.2	3.13	>100	3.13	25	>100
HI	0.39	0.2	50	0.2	100	1.56	0.2	1.56	100	0.2	3.13	>100	3.13	25	>100
BHI	0.78	0.2	25	0.39	25	3.13	0.39	3.13	25	0.2	3.13	>100	3.13	25	>100

<sup>a</sup> Inoculum size : One loopful of bacterial suspension ; Medium : TSA<sup>b</sup> Inoculum size : One loopful of bacterial suspension (10<sup>6</sup>CFU/ml) ; Medium : TSA<sup>c</sup> Inoculum size : One-tenth ml of bacterial suspension (10<sup>6</sup>CFU/ml) ; Medium : TSA<sup>d</sup> Inoculum size : One loopful of bacterial suspension (10<sup>6</sup>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)

Fig. 30 Susceptibility of 59 strains of *S. marcescens* to cefotiam, ceftazolin, cephaloridine and cephalothin

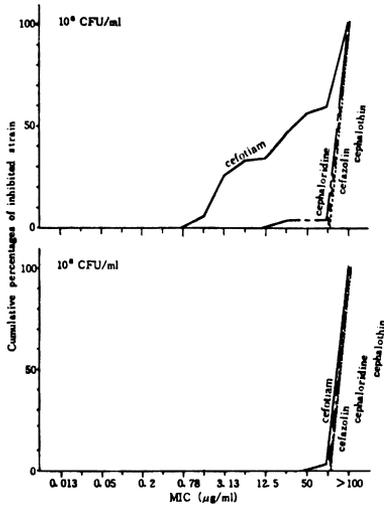


Fig. 32 Susceptibility of 36 strains of *A. calcoaceticus* to cefotiam, ceftazolin, cephaloridine and cephalothin

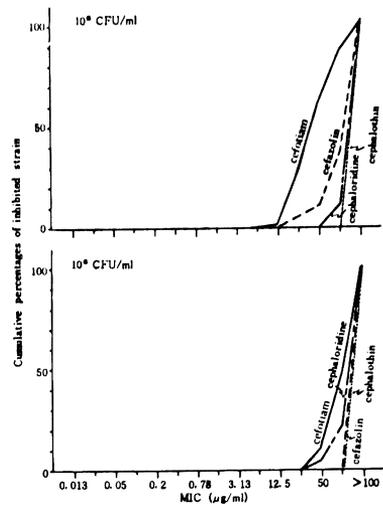


Table 3 Cross resistance among cefotiam, ceftazolin, cephaloridine and cephalothin

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>			
	Cefotiam	Ceftazolin	Cephaloridine	Cephalothin
<i>S. aureus</i> FDA 209 P (parent)	0.39	0.2	0.05	0.2
"    r-Cefotiam	6.25	6.25	0.78	3.13
"    r-Ceftazolin	6.25	6.25	0.78	3.13
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2 (parent)	0.2	3.13	3.13	12.5
"    r-Cefotiam	25	100	100	200
"    r-Ceftazolin	25	100	200	400

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

*coli* NIHJ JC-2 は CEZ と同様に段階的に耐性を獲得した。20継代後の CTM および CEZ に対する継代株の MIC はそれぞれ12.5  $\mu\text{g/ml}$  および100  $\mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 34)。

*In vitro* 耐性菌による交叉耐性 : CTM および CEZ に *in vitro* で耐性を獲得した *S. aureus* FDA 209P および *E. coli* NIHJ JC-2 は CTM, CEZ, CER, CET に耐性を示した。しかし、それら耐性株において  $\beta$ -lactamase 産生能の増強は認められなかった (Table 3)。

MIC と MBC の関係 : *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* の各10株における CTM の MBC は MIC と同じか、MIC の 2~4 倍高かった。*E. coli* の10株中3株、*P. rettgeri* の10株中8株では CTM の MBC

は MIC と同じか、MIC の 2~4 倍であったが、両菌種の他の菌株では CTM の MBC は MIC より8倍以上高かった。本実験に使用した菌株における CEZ の MIC と MBC の関係は CTM でみられたとほぼ同様であった (Table 4)。

殺菌作用 : *S. aureus* FDA 209P に対する CTM の殺菌作用は CEZ よりやや弱かった。試験管希釈法による MIC である CTM の 0.39  $\mu\text{g/ml}$  および CEZ の 0.2  $\mu\text{g/ml}$  で明らかな生菌数 (CFU) の減少がみられた。*E. coli* NIHJ JC-2 に対する CTM の殺菌作用は CEZ より明らかに強かった。CTM は 0.2  $\mu\text{g/ml}$  で、CEZ は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  で明らかな生菌数の減少がみられたが、これら薬剤濃度では7時間以後、菌

Table 4 Minimum inhibitory concentration (MIC)<sup>a</sup> and minimum bactericidal concentration (MBC)<sup>b</sup> of cefotiam and cefazolin against clinical isolates of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *P. rettgeri*

Organism	Cefotiam		Cefazolin	
	MIC (μg/ml)	MBC (μg/ml)	MIC (μg/ml)	MBC (μg/ml)
<i>E. coli</i>	0.2	0.2	1.56	1.56
	0.2	0.78	3.13	6.25
	0.39	0.39	3.13	12.5
	0.39	3.13	3.13	25
	0.78	6.25	3.13	50
	0.78	25	6.25	12.5
	0.78	100	12.5	>100
	0.78	100	12.5	>100
	1.56	25	12.5	>100
	1.56	100	50	>100
<i>K. pneumoniae</i>	0.39	0.39	1.56	3.13
	0.39	0.39	1.56	6.25
	0.78	0.78	3.13	3.13
	0.78	0.78	3.13	25
	0.78	1.56	6.25	6.25
	0.78	3.13	6.25	6.25
	1.56	3.13	6.25	6.25
	3.13	3.13	25	25
	3.13	3.13	25	25
6.25	6.25	50	50	
<i>P. mirabilis</i>	0.39	0.39	6.25	12.5
	0.39	0.39	6.25	12.5
	0.39	0.39	6.25	50
	0.39	0.78	12.5	12.5
	0.39	0.78	12.5	12.5
	0.78	0.78	12.5	100
	0.78	3.13	25	25
	3.13	3.13	25	25
	3.13	3.13	50	50
	12.5	12.5	100	100
<i>P. rettgeri</i>	0.05	0.1	3.13	3.13
	0.1	0.39	6.25	25
	0.1	0.39	12.5	100
	0.2	0.78	12.5	>100
	0.2	0.78	12.5	>100
	0.39	1.56	25	>100
	0.78	1.56	25	>100
	0.78	50	25	>100
	1.56	100	25	>100
	3.13	3.13	>100	>100

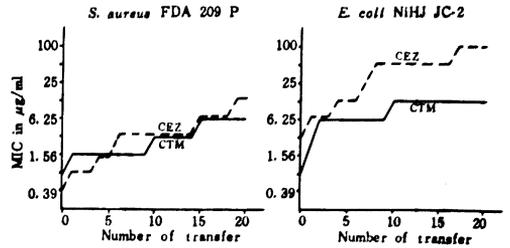
<sup>a</sup> Inoculum size : One-tenth ml of bacterial suspension (10<sup>7</sup>CFU/ml) ; Medium : TSB

<sup>b</sup> Inoculum size : Two μl of the culture ; Subculture medium : TSA

数の増加がみられた。CTM の0.78 μg/ml, および CEZ の6.25 μg/ml では9時間後まで生菌数の減少がみられた (Fig. 35)。

溶菌作用 : *S. aureus* に対する CTM の溶菌作用は0.39 μg/ml で, CEZ のそれは0.2 μg/ml で認められた。*E. coli* に対する溶菌作用は CTM と CEZ はともに1.56 μg/ml で認められた (Fig. 36)。

Fig. 34 Patterns of development of resistance of *S. aureus* FDA 209P and *E. coli* NIHJ JC-2 to cefotiam and cefazolin



## II. In vivo 抗菌作用

感染防禦効果 : グラム陽性菌およびグラム陰性菌の種々な菌株を腹腔内感染させたマウスにおける CTM の感染防禦効果を CEZ および CET のそれと比較した (Table 5)。*S. aureus* 308 A-1 および *S. pneumoniae* type I 感染マウスにおける CTM の防禦効果は CEZ のそれより弱かったが, *S. pyogenes* E-14 感染マウスにおける CTM の防禦効果は CEZ のそれより強かった。CTM のグラム陽性菌感染マウスにおける防禦効果は CET より明らかに強かった。グラム陰性菌感染マウスにおいて, CTM は CEZ の3~30倍, CET の3~100倍以上強い防禦効果を示した。また, *P. vulgaris* および *P. morganii* 感染マウスにおける CTM の防禦効果は10<sup>6</sup> CFU/ml の接種菌量による MIC をよく反映した (Table 6)。

感染菌量の変化と防禦効果 : *E. coli* O-111の1×MLD (感染無処置マウスの全例を死亡させる最小菌量) および10×MLD を感染させたマウスで, CTM は同様な防禦効果を示した。*E. coli* O-111の感染菌量が10×MLD (10<sup>6</sup> CFU/mouse) から1,000×MLD (10<sup>8</sup> CFU/mouse) に増加すると, CTM の ED<sub>50</sub> 値は0.119 mg/kg から34.5 mg/kg に, CEZ の ED<sub>50</sub> 値は2.28 mg/kg から54.3 mg/kg に上昇した。*E. coli* T-7, *K. pneumoniae* DT および *P. vulgaris* GN 4712では感染菌量が10倍増すと CTM の ED<sub>50</sub> 値は2.3~3.9倍, CEZ では1.8~2.4倍上昇した (Table 7)。

薬物の投与経路と防禦効果 : グラム陽性菌およびグラム陰性菌の種々な菌株で感染したマウスにおいて, CTM は皮下, 静脈内および腹腔内注射により同程度の防禦効果を示した。経口投与による CTM の防禦効果は非経口投与によるそれより著しく弱かった (Table 8)。

## III. 血漿中濃度

CTM の0.625~40 mg/kg をマウスに皮下投与し

Table 5 Comparative protective effect of cefotiam, cefazolin and cephalothin against experimental intraperitoneal infection in mice<sup>a</sup>

Organism	Challenge dose (CFU/animal)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>b</sup>		
		Cefotiam	Cefazolin	Cephalothin
<i>S. aureus</i> 308 A-1	10 <sup>8</sup>	6.41 (4.83 -8.58 )	1.36 (1.06 -1.77 )	19.6 (13.0 -28.9 )
<i>S. aureus</i> E 97	10 <sup>9</sup>	2.42 (1.90 -3.01 )	0.445 (0.298-0.603)	5.3 (3.93 -6.95 )
<i>S. pyogenes</i> E 14	10 <sup>3</sup>	0.175 (0.143-0.216)	0.318 (0.248-0.403)	1.32 (0.91 -1.856)
<i>S. pneumoniae</i> Type I	10 <sup>2</sup>	12.9 (9.61 -19.4 )	2.78 (0.79 -4.43 )	93.0 (69.3 - 123 )
<i>E. coli</i> O-111	10 <sup>5</sup>	0.0607 (0.0476-0.0758)	1.84 (1.57 -2.26 )	13.1 (9.18 -17.6 )
<i>E. coli</i> T-7	10 <sup>2</sup>	5.63 (3.73 -7.86 )	48.9 (39.2 -61.0 )	>800
<i>K. pneumoniae</i> DT	10 <sup>2</sup>	6.74 (4.96 -13.3 )	15.2 (11.2 -22.2 )	108 (78.9 - 149 )
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	10 <sup>6</sup>	6.56 (4.29 -9.15 )	26.4 (22.2 -31.5 )	95.8 (71.4 - 122 )
<i>P. mirabilis</i> GN 4330	10 <sup>5</sup>	6.77 (5.40 -8.39 )	12.9 (10.6 -15.6 )	31.6 (23.4 -41.7 )
<i>P. mirabilis</i> GN 4336	10 <sup>4</sup>	1.81 (1.23 -2.49 )	10.6 (9.03 -12.5 )	26.5 (20.4 -33.8 )
<i>P. mirabilis</i> GN 4355	10 <sup>3</sup>	1.43 (0.89 -2.08 )	5.02 (3.86 -6.59 )	9.25 (6.90 -12.4 )
<i>P. vulgaris</i> IFO 3988	10 <sup>6</sup>	1.11 (0.71 -1.50 )	3.48 (2.56 -4.51 )	2.75 (0.48 -4.63 )
<i>P. vulgaris</i> GN 4422	10 <sup>3</sup>	36.1 (26.4 -48.4 )	83.0 (70.6 -98.1 )	145 ( 122 - 173 )
<i>P. vulgaris</i> GN 4712	10 <sup>1</sup>	27.6 (16.6 -38.7 )	89.3 (64.9 - 119 )	276 ( 214 - 355 )
<i>P. vulgaris</i> TN 237	10 <sup>4</sup>	52.0 (38.7 -67.1 )	162 ( 131 - 204 )	344 ( 267 - 454 )
<i>P. morganii</i> IFO 3168	10 <sup>5</sup>	10.9 (7.33 -14.9 )	75.7 (59.5 -95.2 )	>800
<i>P. morganii</i> GN 4757	10 <sup>6</sup>	9.27 (7.42 -11.7 )	80.9 (66.2 -97.1 )	>800
<i>P. morganii</i> GN 4794	10 <sup>2</sup>	6.54 (4.57 -9.33 )	64.3 (53.6 -77.0 )	>800
<i>P. morganii</i> TN 373	10 <sup>4</sup>	67.5 (49.5 - 118 )	167 ( 129 - 210 )	>800
<i>P. rettgeri</i> TN 338	10 <sup>4</sup>	0.157 (0.106-0.214)	1.72 (1.17 - 2.28)	69.3 (48.5 - 92.6)

<sup>a</sup>: *S. aureus* E 97 and *S. pneumoniae* Type I was suspended in TSB, and other organisms were suspended in 5% mucin.

Mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5 ml of medium.

<sup>b</sup>: In mice infected with *S. pneumoniae*, antibiotics were administered subcutaneously at 0 and 4 h after infection. In mice infected with other organisms, antibiotics were administered subcutaneously at 0 h after infection.

ED<sub>50</sub> values were calculated by the probit method. Number in parenthesis indicated 95% confidence limits.

Table 6 Susceptibility of challenge organisms against cefotiam, cefazolin and cephalothin

Organism <sup>a</sup>	M I C ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>b</sup>					
	Cefotiam		Cefazolin		Cephalothin	
	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>S. aureus</i> 308 A-1	0.39	0.39	0.39	0.2	0.2	0.1
<i>S. aureus</i> E 97	0.78	0.78	0.78	0.39	0.39	0.2
<i>S. pyogenes</i> E-14	0.05	0.05	0.1	0.1	0.2	0.1
<i>S. pneumoniae</i> Type I	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
<i>E. coli</i> O-111	0.2	0.05	1.56	1.56	6.25	1.56
<i>E. coli</i> T-7	6.25	0.78	100	25	>100	100
<i>K. pneumoniae</i> DT	0.1	0.1	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	3.13	1.56	25	25	50	25
<i>P. mirabilis</i> GN 4330	6.25	3.13	25	6.25	25	12.5
<i>P. mirabilis</i> GN 4336	1.56	1.56	12.5	12.5	25	25
<i>P. mirabilis</i> GN 4355	3.13	1.56	12.5	12.5	25	12.5
<i>P. vulgaris</i> IFO 3988	0.39	0.2	6.25	6.25	3.13	3.13
<i>P. vulgaris</i> GN 4422	50	3.13	>100	50	>100	>100
<i>P. vulgaris</i> GN 4712	100	1.56	>100	100	>100	100
<i>P. vulgaris</i> TN 237	>100	3.13	>100	100	>100	100
<i>P. morganii</i> IFO 3168	100	0.78	>100	>100	>100	>100
<i>P. morganii</i> GN 4757	50	1.56	>100	>100	>100	>100
<i>P. morganii</i> GN 4794	100	3.13	>100	>100	>100	>100
<i>P. morganii</i> TN 373	50	0.39	>100	>100	>100	>100
<i>P. rettgeri</i> TN 338	<0.025	<0.025	6.25	0.2	50	0.78

<sup>a</sup>: Inoculum size : One loopful of bacterial suspension (10<sup>8</sup> or 10<sup>6</sup> CFU/ml)

<sup>b</sup>: Medium : TSA

Table 8 Effect of administration route on ED<sub>50</sub> of cefotiam against experimental intraperitoneal infection in mice<sup>a</sup>

Organism	Challenge dose (CFU/animal)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>b</sup>			
		Subcutaneous	Intravenous	Intraperitoneal	Oral
<i>S. aureus</i> 308 A-1	10 <sup>8</sup>	6.41 ( 4.83-8.58 )	5.19 ( 4.06-6.54 )	3.72 ( 2.63-5.13 )	24.5 ( 20.8-28.9 )
<i>S. pyogenes</i> E-14	10 <sup>8</sup>	0.175 (0.143-0.216)	0.33 (0.244-0.456)	0.0757 (0.0569-0.104)	4.53 ( 3.96-5.17 )
<i>S. pneumoniae</i> Type I	10 <sup>2</sup>	44.0 ( 33.5-57.1 )	60.6 ( 45.6-81.3 )	30.9 ( 21.4-42.5 )	57.2 ( 45.1-72.3 )
<i>E. coli</i> O-111	10 <sup>5</sup>	0.0607 (0.0476-0.0758)	0.113 (0.0261-0.795)	0.0436 (0.0247-0.0729)	1.22 ( 0.99-1.49 )
<i>E. coli</i> T-7 <sup>c</sup>	10 <sup>2</sup>	5.63 ( 3.73-7.86 )	9.65 ( 7.0 -12.5 )	4.86 ( 3.75-6.27 )	42.3 ( 33.3-51.7 )
<i>K. pneumoniae</i> DT	10 <sup>2</sup>	6.74 ( 4.96-13.3 )	5.53 ( 3.99-9.29 )	2.11 ( 1.58-3.15 )	6.83 ( 5.58-8.21 )
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	10 <sup>6</sup>	6.56 ( 4.29-9.15 )	7.75 ( 5.62-10.0 )	3.40 ( 2.43-4.50 )	13.4 ( 11.4-15.9 )
<i>P. vulgaris</i> IFO 3988	10 <sup>6</sup>	1.11 (0.714-1.49)	1.33 (0.995-1.92)	0.434 (0.223-0.695)	3.53 ( 2.97-4.18 )
<i>P. morganii</i> IFO 3168	10 <sup>5</sup>	10.9 ( 7.33-14.9 )	10.5 ( 6.97-15.8 )	4.56 ( 3.42-5.85 )	14.3 ( 9.68-19.1 )
<i>P. rettgeri</i> TN 338	10 <sup>4</sup>	0.157 (0.106-0.214)	0.413 (0.294-0.565)	0.173 (0.054-0.274)	0.764 (0.623-0.923)

<sup>a</sup>: *S. pneumoniae* Type I was suspended in TSB, and other organisms were suspended in 5% mucin. Mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5 ml of medium.

<sup>b</sup>: Antibiotics were administered at 0 h after infection.

ED<sub>50</sub> values were calculated by the probit method. Number in parenthesis indicated 95% confidence limits.

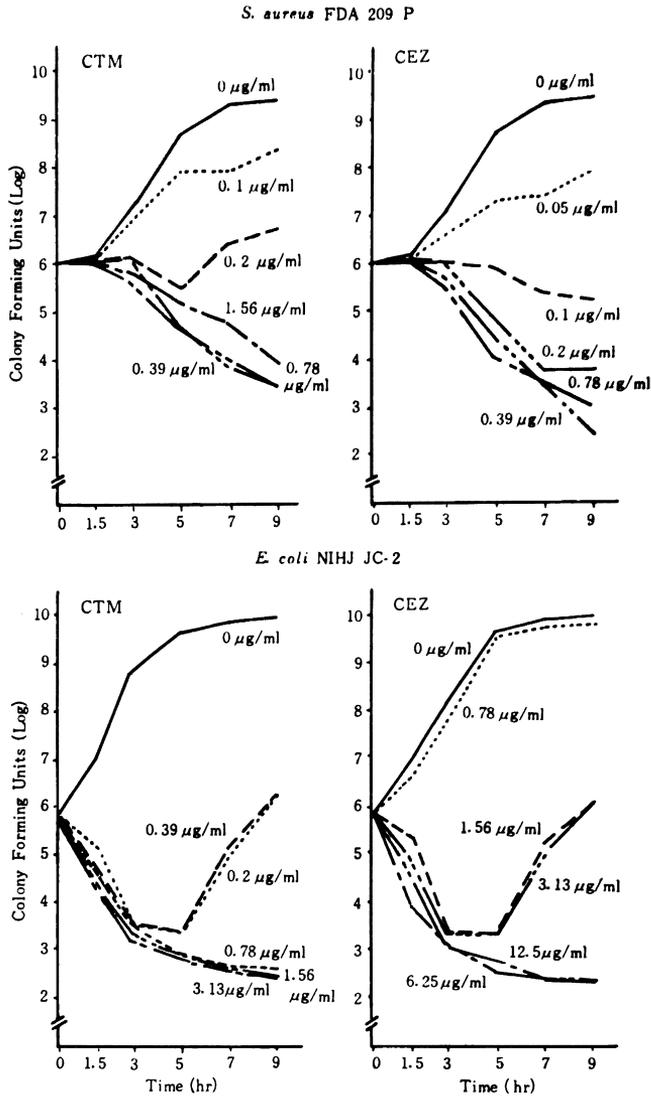
<sup>c</sup>: *E. coli* T-7, cefazolin-resistant strain

Table 7 Effect of challenge dose on ED<sub>50</sub> of cefotiam and cefazolin against experimental intraperitoneal infection in mice<sup>a</sup>

Challenge dose (CFU/animal)	ED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>b</sup>								
	<i>E. coli</i> O-111		<i>E. coli</i> T-7 <sup>c</sup>		<i>K. pneumoniae</i> DT		<i>P. vulgaris</i> GN 4712		
	Cefotiam	Cefazolin	Cefotiam	Cefazolin	Cefotiam	Cefazolin	Cefotiam	Cefazolin	
10 <sup>1</sup>						0.81 (0.41-1.21)	3.27 (1.72-4.48)	27.6 (16.6-38.7)	89.3 (64.9-119)
10 <sup>2</sup>			1.20 (0.96-1.45)	26.1 (16.6-32.9)	2.39 (1.69-3.15)	12.6 (9.58-16.3)		72.6 (45.8-232)	133 (108-175)
10 <sup>3</sup>			2.16 (1.66-2.76)	43.4 (30.1-56.8)	5.62 (4.36-7.48)	24.4 (16.8-34.2)		108 (73.9-204)	198 (161-244)
10 <sup>4</sup>			11.1 (6.30-15.6)	107 (85.7-135)	11.7 (8.86-16.4)	40.6 (30.1-59.8)		312 (196-529)	449 (355-603)
10 <sup>5</sup>	0.054 (0.040-0.070)	1.10 (0.90-1.33)	60.4 (35.7-79.5)	342 (255-470)	20.0 (15.0-28.5)	101 (68.1-175)		632 (444-1260)	761 (527-2360)
10 <sup>6</sup>	0.119 (0.006-0.191)	2.28 (1.83-2.79)	124 (92.6-163)	660 (518-999)	50.2 (34.9-66.9)	>560		>800	>800
10 <sup>7</sup>	1.95 (1.26-2.63)	10.6 (8.21-13.5)	143 (106-179)	>800	98.3 (75.6-133)	>800		>800	
10 <sup>8</sup>	34.5 (23.6-46.9)	54.3 (41.0-69.1)	660 (518-999)	>800	225 (152-367)	>800		>800	

<sup>a</sup>: Mice were infected intraperitoneally with test organism in 0.5 ml of 5% mucin.<sup>b</sup>: Antibiotics were administered at 0 h after infection.<sup>c</sup>: *E. coli* T-7, cefazolin-resistant strain  
ED<sub>50</sub> values were calculated by the probit method. Number in parenthesis indicated 95% confidence limits.

Fig. 35 Bactericidal effect of cefotiam and cefazolin on *S. aureus* FDA 209 P and *E. coli* NIHJ JC-2



血漿中濃度を測定した。血漿中濃度は5～15分後に最高値に達し、その後速やかに消失した。血漿中濃度の最高値および持続時間は投与量に応じて変化した (Fig. 37)。

### 考 察

CTM は広域抗菌スペクトラムを示す cephalosporin である。グラム陰性菌に対する CTM の抗菌力は CEZ, CER および CET の約10倍強かった。特に CTM は *H. influenzae* に強い抗菌力を示し、市販 cephalosporin の本菌種に対する抗菌力が比較的弱いのと対照的であっ

た。CTM は *H. influenzae* の多くの菌株に対し、0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で抗菌力を示し、Ampicillin の抗菌力と同程度であった<sup>3)</sup>。CTM は CEZ 耐性 *E. coli* および *K. pneumoniae* に対しても抗菌力を示すが、その抗菌力は感性株に対するそれよりは弱かった。さらに CTM は  $10^6$  CFU/ml の接種菌量では *P. vulgaris*, *P. morganii*, *E. cloacae* および *C. freundii* に対し抗菌力を示した。CTM はこれら菌株の産生する  $\beta$ -lactamase に比較的安定である<sup>4)</sup>とともに細胞外膜における透過性が強い<sup>5)</sup>。このことが CTM のこれら菌株に対する強い抗菌力に反映されていると考えられる。O'CALLAGHAN<sup>6)</sup>

Fig. 36 Bacteriolytic effect of cefotiam and cefazolin on *S. aureus* FDA 209 P and *E. coli* NIHJ JC-2

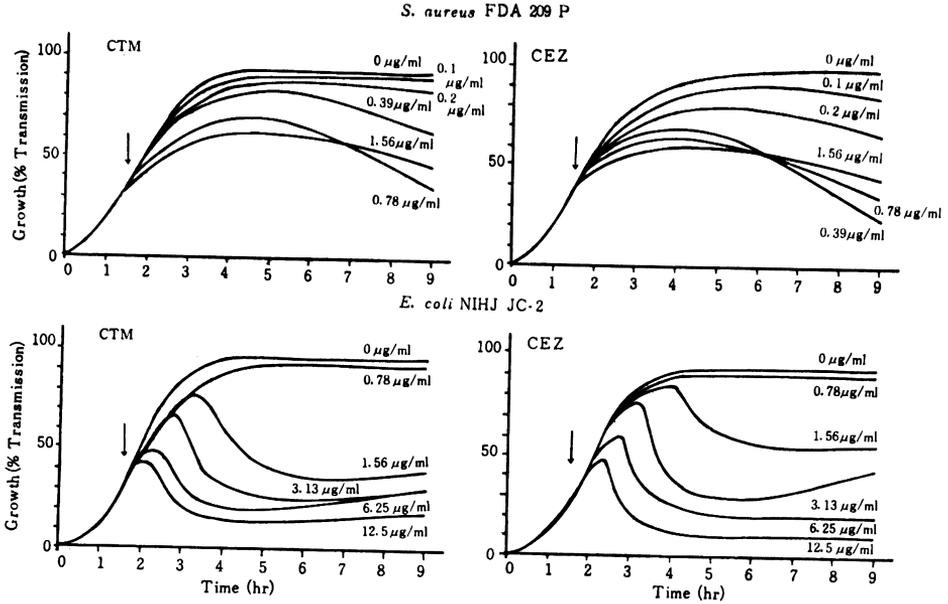
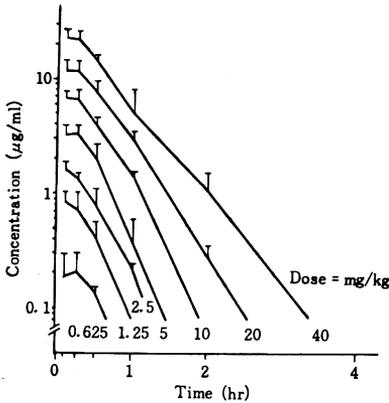


Fig. 37 Plasma level of cefotiam after a single subcutaneous administration in mice. Groups of five mice at each point were used



も β-lactam 抗生物質の抗菌力は β-lactamase に対する安定性ととも活性部位への薬剤の到達性も要因の一つであるとしている。

CTM の *E. coli* NIHJ JC-2 に対する殺菌作用は CEZ より強いが、溶菌作用は CEZ と同程度であった。これらの結果は形態学的観察によっても確認された (未発表)。同じ MIC を示す β-lactam 抗生物質の実験的腹腔内感染マウスにおける防禦効果は、殺菌および溶菌作用の強い薬剤が、より強い防禦効果を示すことが報告

されている<sup>7)~9)</sup>。CGP 9000 [7-[D-2-amino-2-(1,4-cyclohexadienyl)-acetamido]-3-methoxy-3-cephem-4-carboxylic acid] は Cefalexin (CEX) とほぼ同程度の MIC を示すが、CGP 9000は CEX より速やかに、かつ、より明瞭な殺菌作用を示すが、CGP 9000あるいは CEX を経口投与したマウスのこれら薬剤の血漿中濃度は同様な推移を示す。実験的腹腔内感染マウスに CGP 9000を経口投与すると、CEX の経口投与によるより強い防禦効果を示す。Amoxicillin (AMPC) と Ampicillin (ABPC) は種々な菌種に対して同様な抗菌活性を示し、*E. coli* 感染マウスにおいて AMPC は ABPC より強い防禦効果を示した。これらの所見は *in vivo* 効果においてもより強い殺菌および溶菌作用に反映されることを示している。CTM は *E. coli* に対し CEZ より約10倍強い MIC および殺菌作用を示したが、CTM と CEZ の溶菌作用は同程度であった。種々なグラム陰性菌感染マウスにおいて CTM は CEZ より3~30倍強い防禦効果を示した。また、Cefsulodin [3-(4-carbamoyl-1-pyridinimethyl)-7β-(D-α-sulfo-phenylacetamido)-ceph-3-em-4-carboxylate monosodium salt] は *P. aeruginosa* に対し溶菌作用を示さないが、Carbencillin あるいは Sulbencillin より10倍以上強い MIC および殺菌作用を示す<sup>10)~12)</sup>。Cefsulodin の *P. aeruginosa* 感染マウスにおける防禦効果は Carbencillin および Sulbencillin の約30倍強い。殺菌作用はか

ならずしも溶菌作用を伴うものではないことが示されている<sup>131-135</sup>。これらの所見は  $\beta$ -lactam 抗生物質の *in vivo* における抗菌作用には、*in vitro* における発育阻止作用 (MIC) および殺菌作用あるいは何れか一方が直接的に反映されることを示している。そして溶菌作用は *in vivo* における薬剤の抗菌作用をさらに増強するものと思われる。

### 結 語

Cefotiam (SCE-963) はグラム陽性菌および *H. influenzae*, indol-陽性 *Proteus*, *E. cloacae* および *C. freundii* を含むグラム陰性菌に対して抗菌力を示す。Cefotiam の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* および *P. mirabilis* の多くの臨床分離株に対する MIC は 0.2~0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。Cefotiam のこれら菌種に対する抗菌力は CEZ, CER, CET, CXM, CFX および CMZ の10倍あるいはそれ以上強かった。Cefotiam の抗菌力は培地 pH, ウマ血清の添加, 培地種によっては著しく変化しなかったが、 $\beta$ -lactamase 産生菌においては接種菌量により変化した。Cefotiam は *S. aureus* および *E. coli* に対し殺菌および溶菌作用を示した。Cefotiam は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. morgani* および *P. rettgeri* 感染マウスにおいて強い防禦効果を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. vulgaris* 感染マウスにおける Cefotiam の防禦効果は、感染菌量により変化した。非経口投与による Cefotiam の防禦効果は、経口投与によるそれより著しくすぐれていた。

### 文 献

- 1) 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
- 2) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON : A simple method of evaluating dose effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Therap. 96 : 99~113, 1949
- 3) ROLINSON, G. N. & S. STEVENS : Microbiological studies on a new broad-spectrum penicillin, "penbritin". Brit. Med. J. 2 : 191~196, 1961
- 4) 小此木研二, 木田 誠, 米田雅彦, 三橋 進 : Cefotiam (SCE-963) の  $\beta$ -lactamase に対する態度および細菌細胞外膜透過性。Chemotherapy 27 (S-3) : 94~105, 1979

- 5) 杉中秀寿, 嶋谷雅博, 浜 正純, 小川道夫 : Cefotiam (SCE-963) の大腸菌に対する感受性操作。Chemotherapy 27 (S-3) : 67~72, 1979
- 6) O'CALLAGHAN, C. H. ; R. B. SYKES, A. GRIF-FITHS & J. E. THORNTON : Cefuroxime, a new cephalosporin antibiotic : Activity *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 9 : 511~519, 1976
- 7) ZAK, O. ; W. A. VISCHER, C. SCHENK, W. TOSCH, W. ZIMMERMANN, J. REGOS, E. R. SUTER, F. KRADOLFER & J. GELZER : CPG 9000 : A new orally active, broad-spectrum cephalosporin. J. Antibiotics 29 : 653~655, 1976
- 8) HUNTER, P. A. ; G. N. ROLINSON & D. A. WITTING : Comparative activity of amoxicillin and ampicillin in an experimental bacterial infection in mice. Antimicrob. Agents & Chemoth. 4 : 285~293, 1973
- 9) COMBER, K. R. ; R. J. BOOD & R. SUTHERLAND : Comparative effects of amoxicillin and ampicillin on the morphology of *Escherichia coli in vivo* and correlation with activity. Antimicrob. Agents & Chemoth. 12 : 736~744, 1977
- 10) TSUCHIYA, K. ; M. KONDO & H. NAGATOMO : SCE-129, antipseudomonal cephalosporin : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. Antimicrob. Agents & Chemoth. 13 : 137~145, 1978
- 11) KONDO, M. & K. TSUCHIYA : Comparative *in vivo* activities of cefsulodin, sulbenicillin and gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 14 : 151~153, 1978
- 12) 土屋航司, 近藤正照, 永友寛司 : Cefsulodin (SCE-129) の抗菌作用について。Chemotherapy 27 (S-2) : 12~41, 1979
- 13) CHAIN, E. & E. S. DUTHIE : Bactericidal and bacteriolytic action of penicillin on the *Staphylococcus*. Lancet 248 : 652~657, 1945
- 14) ABRAHAM, E. P. & E. S. DUTHIE : Effects of pH on the medium on activity on streptomycin and penicillin. Lancet 250 : 455~459, 1946
- 15) TYBRIN, L. & N. H. MELCHOIR : Mecillinam (FL 1060), a 6  $\beta$ -amidinopenicillanic acid derivative : Bactericidal action and synergy *in vitro*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 8 : 271~276, 1975

CEFOTIAM (SCE-963), A NEW BROAD-SPECTRUM  
CEPHALOSPORIN: *IN VITRO* AND *IN VIVO*  
ANTIBACTERIAL ACTIVITIES

KANJI TSUCHIYA, MAKOTO KIDA, MASAHIRO KONDO,  
HIDEO ONO, MARIKO TAKEUCHI and TAKESHI NISHI  
Central Research Division, Takeda Chemical Industries, Ltd.

Cefotiam (SCE-963) showed excellent antibacterial activities against gram-positive and gram-negative bacteria including *Haemophilus influenzae*, indol-positive *Proteus*, *Enterobacter cloacae*, and *Citrobacter freundii*. The MICs of cefotiam against most strains of clinically isolated *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *H. influenzae* and *Proteus mirabilis* were within the range of 0.2 to 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . These activities were about 10 times or more than 10 times as potent as that of cefazolin, cephaloridine, cephalothin, cefuroxime, cefoxitin and cefmetazole. Variations of MICs in medium pH, addition of horse serum and kind of growth medium had no significant effects on the activity of the cephalosporin, but the inoculum size elicited a considerable effect on the activity of  $\beta$ -lactamase-producing strains of bacteria. Cefotiam exerted bactericidal and bacteriolytic effects on *Staphylococcus aureus* and *E. coli*. The pronounced *in vitro* activity was reflected in the remarkable protection in mice infected with a wide range of gram-negative bacteria, such as *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morganii* and *Proteus rettgeri*. The protective effects of cefotiam in mice infected with *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. vulgaris* varied according to the challenge dose. The activity of cefotiam in parenteral administration was far more potent than that in oral administration.