

Cephalosporin 系の母核の S 原子を O 原子で置換した 新誘導体 6059-S の *in vitro*, *in vivo* 細菌学的評価

五島 聡智子・吉田 勇・小川正俊・辻 明良
金子 康子・宮崎 修一・桑原 章吾
東邦大学医学部微生物学教室

新しい合成抗生物質、6059-S の細菌学的評価を行ない、次のような結果を得た。

対照に Cefazolin, Cefamandole, Cefoxitin, Cefuroxime, Cefotaxime, Cefoperazone, Ceftizoxime の 7 薬剤を置いて比較した。

1. 6059-S は、グラム陽性、陰性菌に抗菌力を示す広域スペクトルを有するが、陽性菌に対する 6059-S の MIC は対照の 6 薬剤 (Cefazolin, Cefamandole, Cefoxitin, Cefuroxime, Cefotaxime, Cefoperazone) より大きい。陰性菌に対しては、抗菌力が強く、MIC は他剤に比べて小さいのが特徴である。

2. 臨床分離株の感受性分布は、グラム陰性菌に対する抗菌力が他剤に比較して強く、ほとんどの菌種に対し MIC は感性側に分布し、Cefotaxime, Ceftizoxime 同等であった。また、Cefazolin, Cefotiam などに耐性の菌種にも抗菌力を示した。

3. 犬腸菌に対する 6059-S の殺菌作用を Cefazolin, Cefoxitin と比較したが、それぞれの MIC 濃度でほぼ同等の殺菌活性を示した。

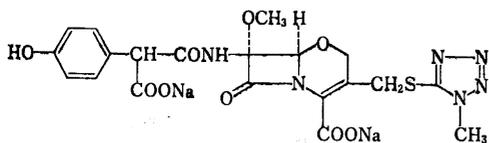
4. 不活化酵素に対する安定性を、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の各菌種について調べた結果、これらの全ての不活化酵素に対して安定であった。

5. マウス実験感染に対する防禦効果は、他剤に比較して ED₅₀値 が小さく、Cefazolin, Cefoxitin, Cefotiam などが無効の菌に対しても、防禦効果が認められた。

6. 実験感染に用いた同条件のマウスの血清中濃度は、Cefazolin とほぼ同等の成績が得られ、他の Cephalosporin 剤と比して良好な吸収を示すことが確認された。

はじめに

6059-S は 1976 年日本の塩野義製薬株式会社で開発、発表¹⁾された注射用 Oxacephem 系抗生物質で、化学名は (6R, 7R) -7-[2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido]-7-methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl-thio)methyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid disodium salt で、分子式および分子量は C₂₀H₁₈N₆O₉S Na₂, 564.44 である。その構造式は従来の Cephalosporin 剤とは異なり、核の S 原子が O 原子になっていることが大きな特徴となっている。構造式は下記に示した。



本剤は広域の抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対する抗菌力が強く、 β -lactamase に対しても安定で、Cephalo-

sporin 耐性菌にも抗菌力を有するといわれている²⁻⁹⁾

第 18 回 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Atlanta, 1978) および第 19 回の同学会 (Boston, 1979) で、血中濃度が高く、良好な臨床成績が報告された⁶⁻¹⁰⁾。

本報告は 1978 年以来当教室で 6059-S の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用に関連する細菌学的事項について、各種 Cephalosporin 系薬剤と比較した成績をまとめたものである。

実験材料および実験方法

1. 使用菌株

実験に用いた菌株は、教室保存株および臨床材料から分離されたグラム陽性菌、グラム陰性菌の多数株を用いた。

2. 薬剤

6059-S (塩野義製薬, 922 μ g/mg)

Cefazolin (CEZ と略, 藤沢薬品, 944 μ g/mg)

Cefamandole (CMD と略, 塩野義製薬, 960 μ g/mg)

Cefoxitin (CFX と略, 第一製薬, 938 μ g/mg)

Cefuroxime (CXM と略, 新日本実業, 971 $\mu\text{g}/\text{mg}$)
 Cefotaxime (CTX と略, ヘキストジャパン, 925 $\mu\text{g}/\text{mg}$)
 Cefoperazone (CPZ と略, 富山化学, 949 $\mu\text{g}/\text{mg}$)
 Ceftizoxime (CZX と略, 藤沢薬品, 857 $\mu\text{g}/\text{mg}$)

3. 感受性測定法

日本化学療法学会標準法^{11,12)}に準じて行なった。なお、測定用培地には普通寒天培地 (NA, 栄研) を用いた。

4. 殺菌作用測定法

E. coli C-11 株および *E. coli* HI-54 株を用い、ハートインフュージョンブイヨン (HIB, 栄研) で一夜培養した菌液を HIB にて 1,000 倍に希釈し、1 時間振盪培養する。菌数が約 10^6 cells/ml になったとき、各薬剤濃度が final 1/4 MIC, 1/2 MIC, MIC, 2 MIC, 4 MIC になるように薬剤を添加し、37°C にて振盪培養した。薬剤添加後、1, 2, 4, 6, 9 および 24 時間後に sampling し生菌数を測定した。

なお、薬剤も HIB で溶解、希釈し、MIC 値は 10^6 cells/ml 接種時の broth dilution method における値を使用した。

5. 不活化酵素に対する安定性の測定

(1) 酵素液の調製

各菌株をそれぞれ普通ブイヨン (NB, 栄研), 250 ml にて、37°C, 一夜振盪培養し、遠心、集菌後、少量の NB に浮遊したのち、超音波にて菌体を破壊した。さらに、破壊液を遠心、無菌ろ過し、ろ液を final 250 ml になるように NB で希釈し、被検酵素原液とした。

酵素原液を NB にて、10~100 倍に希釈し、酵素液として実験に使用した。

(2) 菌種

使用菌株は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の以上 10 菌種である。

(3) 薬剤

	薬剤名	略号
Penicillin 系:	Penicillin G	(PCG)
	Ampicillin	(ABPC)
	Carbenicillin	(CBPC)
	Sulbenicillin	(SBPC)
	Mezlocillin	(MZPC)
	Apalcillin	(APPC)
	Piperacillin	(PIPC)
	Ticarcillin	(TIPC)
	Cloxacillin	(MCIPC)

Cephalosporin 系: 6059-S

Cephaloridine (CER)
 Cephalixin (CEX)
 Cefatrizine (CFT)
 Cefroxadine (CXD)
 Cefaclor (CCL)
 Cefazolin (CEZ)
 Cefamandole (CMD)
 Cefoxitin (CFX)
 Cefmentazole (CMZ)
 Cefuroxime (CXM)
 Cefotiam (CTM)
 Cefsulodin (CFS)
 Cefotaxime (CTX)
 Cefoperazone (CPZ)
 Ceftizoxime (CZX)

(4) 酵素活性の測定 (Bioassay 法)

上記酵素液に各抗生物質液を 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ になるように加え、37°C で 0.5, 4 時間 incubate した後、100°C, 1 分の熱処理にて酵素を不活化する。作用液の薬剤残存力価をそれぞれの薬剤の検定菌を使用した薄層 disk 法により測定した。また検量線も上記と同様の方法で作成した。

6. マウス実験感染における感染防禦効果

マウスは ICR 系, 雄, 体重 19 ± 1 g, 1 群 6 匹を用い、感染菌には *E. coli* C-11, *E. coli* 121, *E. coli* HI-54, *E. coli* 94, *K. pneumoniae* 3 K-25, *K. oxytoca* No. 4, *P. mirabilis* GN-79, *C. freundii* GN-346, *S. marcescens* No. 2, *P. aeruginosa* E-7, *P. aeruginosa* PI-67 を使用し、マウス腹腔内に感染させ、1 時間後に各薬剤を皮下投与した。感染後 5 日間観察し、マウスの生死の成績から、VAN DER WAERDEN method により、ED₅₀ 値を算出した。

7. マウス血清中濃度測定法

感染実験に使用した同条件のマウスを用い、1 群 9 匹として、6059-S, CEZ を 0.5 mg/mouse, および 1.0 mg/mouse それぞれ皮下投与し、5, 15, 30, 60 および 120 分後に採血、各マウスについて同量の血液をプールし、それぞれの時点での血清中濃度を測定した。

測定法は、6059-S は *E. coli* 7437 株を、CEZ は *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層 disk 法を用いた。なお、検定線はマウス血清にて希釈した薬剤にて、上記と同様の方法で作成した。

実験成績

1. 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌に対する抗菌スペクトラムを Table 1

Table 1 Antibacterial spectrum

Bacteria	Inoculum size 10^8 cells/ml							
	6059-S	CEZ	CMD	CFX	CXM	CTX	CPZ	CZX
<i>S. aureus</i> 209 P	12.5	0.39	<0.2	3.12	3.12	1.56	1.56	25
<i>S. aureus</i> ATCC-25923	12.5	0.39	0.39	1.56	3.12	12.5	6.25	12.5
<i>S. aureus</i> NEUMANN	12.5	50	25	3.12	1.56	12.5	25	1.56
<i>S. aureus</i> SMITH	12.5	0.78	25	3.12	1.56	6.25	1.56	12.5
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	12.5	100	100	3.12	25	6.25	50	3.12
<i>S. epidermidis</i> ATCC-12228	12.5	0.78	0.78	3.12	0.78	0.78	1.56	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC-6633	12.5	0.39	<0.2	1.56	12.5	1.56	1.56	3.12
<i>B. anthracis</i>	12.5	0.39	<0.2	12.5	50	25	3.12	>100
<i>M. luteus</i> ATCC-9341	3.12	3.12	<0.2	0.78	0.39	<0.2	<0.2	<0.2

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Bacteria	Inoculum size 10^6 cells/ml							
	6059-S	CEZ	CMD	CFX	CXM	CTX	CPZ	CZX
<i>S. aureus</i> 209 P	6.25	<0.2	<0.2	1.56	0.78	1.56	0.78	12.5
<i>S. aureus</i> ATCC-25923	6.25	<0.2	<0.2	1.56	0.39	0.78	0.78	<0.2
<i>S. aureus</i> NEUMANN	12.5	0.39	0.39	1.56	0.78	1.56	0.78	0.78
<i>S. aureus</i> SMITH	12.5	0.39	0.39	3.12	0.78	1.56	1.56	1.56
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	12.5	0.39	0.39	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>S. epidermidis</i> ATCC-12228	3.12	<0.2	<0.2	0.78	<0.2	<0.2	0.39	<0.2
<i>B. subtilis</i> ATCC-6633	3.12	0.39	<0.2	1.56	0.78	1.56	1.56	0.78
<i>B. anthracis</i>	12.5	0.39	<0.2	12.5	50	12.5	1.56	>100
<i>M. luteus</i> ATCC-9341	0.78	0.78	<0.2	0.39	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

に、グラム陰性菌に対する抗菌スペクトラムを Table 2 に示した。

グラム陽性菌では、他の Cephalosporin 系薬剤に比較して、6059-S の MIC は大きく抗菌力は弱い。

グラム陰性菌では、6059-S の抗菌力は既存の同系統の薬剤に比べて強く、特に、腸内細菌の MIC は小さく、強い抗菌力を有している。新しく開発された CTX、CZX とは、ほぼ同等の抗菌力を示した。

また、6059-S は *P. aeruginosa* などブドウ糖非発酵菌に対し、強力ではないが、ある程度の抗菌力を有している (Table 1, 2)。

2. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離した、*Staphylococcus aureus* 49 株、*Escherichia coli* 47 株、*Klebsiella pneumoniae* 66 株、*Proteus mirabilis* 121 株、*Proteus vulgaris* 38 株、*Pro-*

teus morgani 43 株、*Proteus rettgeri* 41 株、*Proteus inconstans* 110 株、*Enterobacter cloacae* 53 株、*Serratia marcescens* 47 株、*Pseudomonas aeruginosa* 49 株、*Pseudomonas maltophilia* 20 株、*Pseudomonas cepacia* 12 株、*Acinetobacter calcoaceticus* 19 株、*Alcaligenes faecalis* 12 株、*Achromobacter xylosoxidans* 19 株、*Flavobacterium meningosepticum* 14 株、*Bacteroides fragilis* 15 株および *Clostridium difficile* 2 株の感受性分布を同時に調べ、6059-S、CEZ、CMD、CFX、CXM、CTX、CPZ および CZX について比較した成績を Fig. 1 ~18、Table 3 に示した。

S. aureus は抗菌スペクトラムの成績と同様、他の Cephalosporin 剤よりも 6059-S の抗菌力は弱く、感受性のピークは、 10^8 cells/ml 接種で $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/ml 接種で $3.12 \mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 1)。

Table 2 Antibacterial spectrum

Bacteria	Inoculum size 10^8 cells/ml							
	6059-S	CEZ	CMD	CFX	CXM	CTX	CPZ	CZX
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1.56	1.56	1.56	1.56	25	1.56	1.56	< 0.2
<i>E. coli</i> NIH J	3.12	6.25	1.56	3.12	1.56	6.25	1.56	0.39
<i>E. coli</i> ATCC-25922	6.25	12.5	6.25	6.25	25	12.5	3.12	< 0.2
<i>K. pneumoniae</i> ARAKI	12.5	12.5	25	12.5	25	12.5	25	< 0.2
<i>Shigella</i> 103R	0.78	12.5	6.25	3.12	25	0.78	0.78	0.78
<i>Shigella</i> MZ3a	12.5	3.12	3.12	6.25	1.56	0.78	0.78	0.78
<i>Salmonella</i> S-60	3.12	6.25	6.25	6.25	>100	6.25	100	0.78
<i>Salmonella</i> P.B.	12.5	25	25	12.5	100	25	>100	100
<i>S. enteritidis</i> M-11	12.5	25	25	50	100	50	>100	50
<i>P. mirabilis</i> 1287	50	100	100	50	25	25	>100	25
<i>P. mirabilis</i> ATCC-21100	3.12	50	0.78	12.5	0.39	6.25	1.56	0.78
<i>S. marcescens</i> GN-629	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>S. marcescens</i> 16	100	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO-3445	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC-27853	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> Todai-2	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. fluorescens</i> ATCC-13525	100	>100	>100	>100	>100	>100	12.5	
<i>P. fluorescens</i> IFO-3081	0.78	>100	>100	100	>100	>100	3.12	
<i>P. putida</i> ATCC-17464	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
<i>P. maltophilia</i> IID-1167	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
<i>P. cepacia</i> ATCC-17759	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC-7844	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
<i>A. faecalis</i> NCTC-655	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Bacteria	Inoculum size 10^6 cells/ml							
	6059-S	CEZ	CMD	CFX	CXM	CTX	CPZ	CZX
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	< 0.2	1.56	0.39	1.56	0.78	0.39	< 0.2	< 0.2
<i>E. coli</i> NIH J	< 0.2	1.56	< 0.2	1.56	0.39	< 0.2	< 0.2	< 0.2
<i>E. coli</i> ATCC-25922	0.2	3.12	0.78	3.12	6.25	< 0.2	< 0.2	< 0.2
<i>K. pneumoniae</i> ARAKI	0.78	3.12	0.78	3.12	3.12	< 0.2	< 0.2	< 0.2
<i>Shigella</i> 103R	0.2	1.56	0.2	1.56	1.56	< 0.2	< 0.2	< 0.2
<i>Shigella</i> MZ3a	< 0.2	0.78	< 0.2	1.56	0.39	< 0.2	0.2	< 0.2
<i>Salmonella</i> S-60	0.2	1.56	0.39	1.56	6.25	< 0.2	0.78	< 0.2
<i>Salmonella</i> P.B.	0.39	3.12	0.78	3.12	12.5	< 0.2	0.78	< 0.2
<i>S. enteritidis</i> M-11	< 0.2	1.56	0.39	3.12	6.25	< 0.2	0.78	< 0.2
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.2	12.5	1.56	3.12	3.12	0.39	1.56	< 0.2
<i>P. mirabilis</i> ATCC-21100	< 0.2	3.12	< 0.2	1.56	< 0.2	< 0.2	< 0.2	< 0.2
<i>S. marcescens</i> GN-629	1.56	>100	>100	25	>100	12.5	6.25	25
<i>S. marcescens</i> 16	3.12	>100	>100	25	>100	25	12.5	50
<i>P. aeruginosa</i> IFO-3445	25	>100	>100	>100	>100	25	25	100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC-27853	25	>100	>100	>100	>100	25	6.25	25
<i>P. aeruginosa</i> Todai-2	25	>100	>100	>100	>100	50	6.25	100
<i>P. fluorescens</i> ATCC-13525	>100	>100	>100	>100	>100	25	6.25	
<i>P. fluorescens</i> IFO-3081	0.39	>100	>100	25	>100	12.5	0.39	
<i>P. putida</i> ATCC-17464	100	>100	>100	>100	>100	50	100	
<i>P. maltophilia</i> IID-1167	6.25	>100	>100	>100	>100	>100	12.5	
<i>P. cepacia</i> ATCC-17759	25	>100	>100	>100	>100	50	>100	
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC-7844	100	>100	>100	>100	>100	100	>100	
<i>A. faecalis</i> NCTC-655	100	25	12.5	3.12	100	100	6.25	

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Fig. 1) Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus aureus* 49 strains

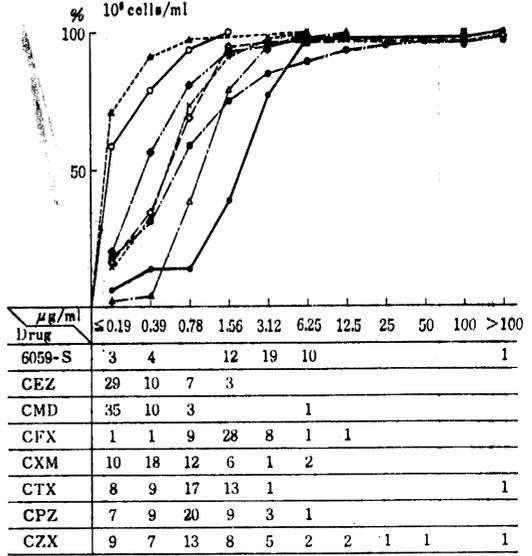
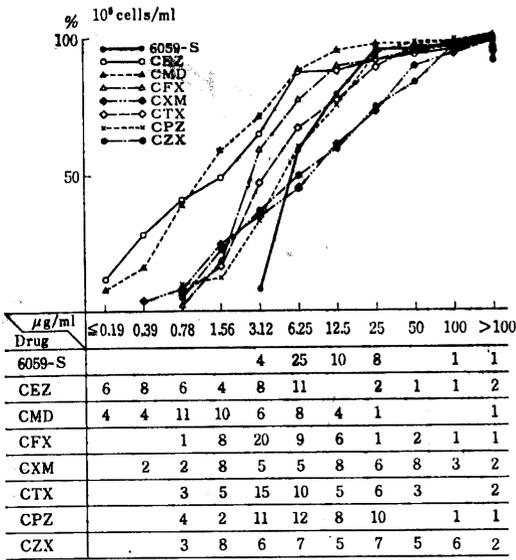
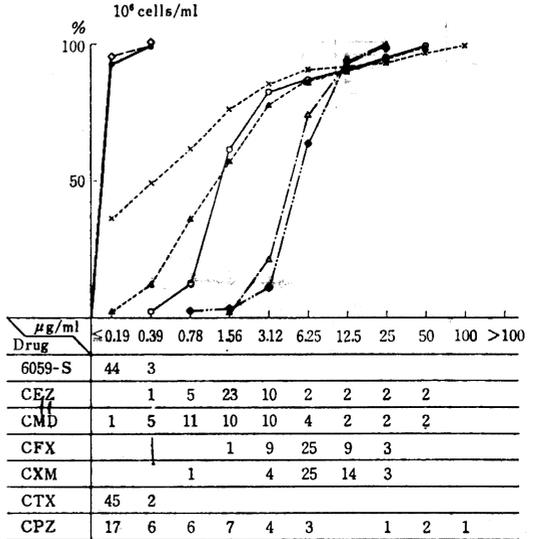
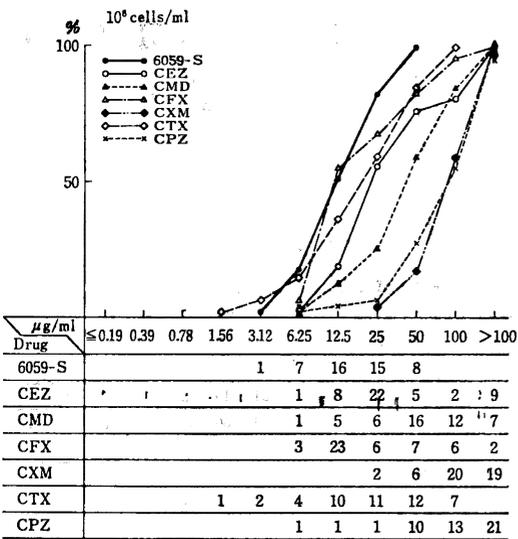


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Escherichia coli* 47 strains

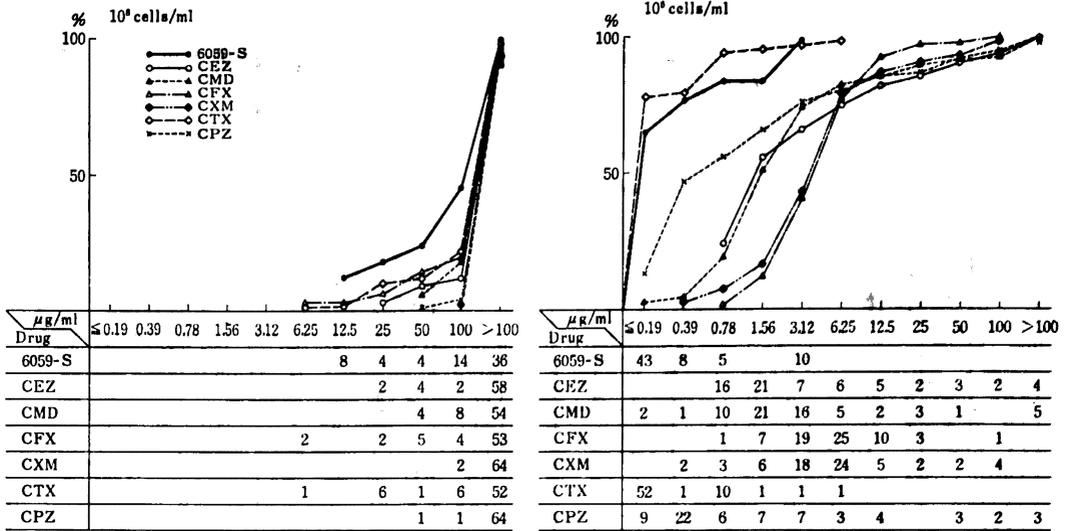
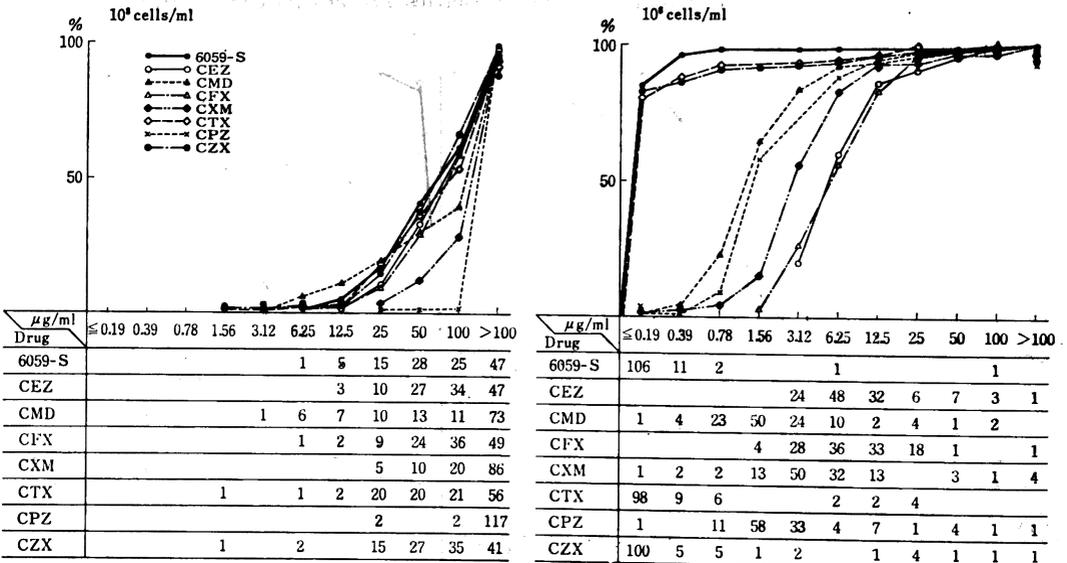


E. coli は、 10^6 cells/ml 接種で全株 $0.39 \mu\text{g/ml}$ で発育を阻止されており、CTX と同等の成績であった (Fig. 2)。

K. pneumoniae に対しても、6059-S は非常に抗菌力が強く、その感受性のピークは、 10^6 cells/ml 接種で $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$ を示し、他の Cephalosporin 剤より感性側に分布し、CTX とほぼ同等であった (Fig. 3)。

P. mirabilis, *P. vulgaris* に対しても、6059-S の抗菌力は強く、CTX, CZX とほぼ同等の抗菌力を有し、他剤よりはるかに強力な作用が認められた (Fig. 4, 5)。

P. morganii では、6059-S の抗菌力は他剤に比べて特に優れ、CTX, CZX よりもさらに強力であって、 10^6 cells/ml 接種では、全株 $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止している (Fig. 6)。

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 66 strainsFig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus mirabilis* 121 strains

P. rettgeri に対しては、*P. morganii* ほどではないが、やはり CTX, CZX より若干優れ、他剤より、はるかに強い抗菌力を示した (Fig. 7)。

P. inconstans に対しては、CZX とほぼ同等であり、CTX など他の Cephalosporin 剤より強い抗菌力を有している (Fig. 8)。

E. cloacae においては、6059-S, CTX, CZX はほぼ

同等の MIC 分布を示し、CPZ など他の Cephalosporin 剤より強い抗菌力を有している (Fig. 9)。

S. marcescens に対しては、6059-S の抗菌力は、CZX には若干劣るが、CTX と同等であり、他の薬剤より強い (Fig. 10)。

P. aeruginosa に対する抗菌力は、6059-S より CPZ の方が強いが、CTX, CZX より若干強く、CEZ, CMD,

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus vulgaris* 38 strains

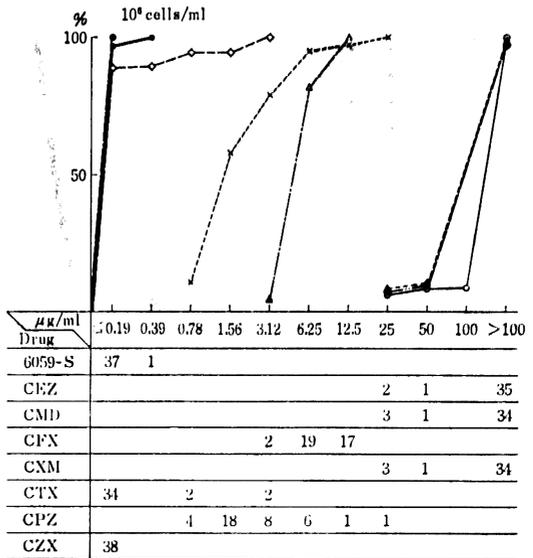
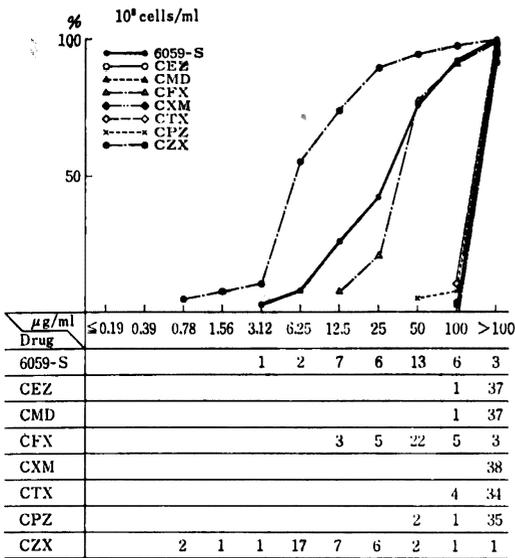
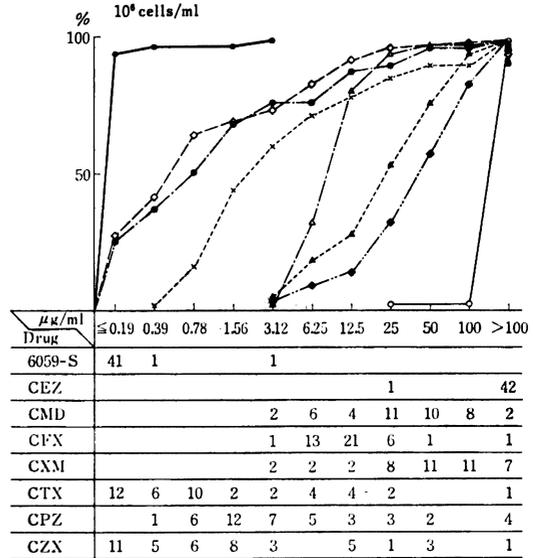
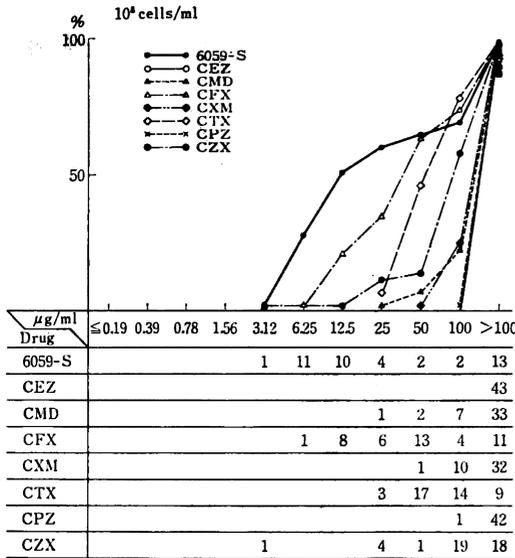


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus morgani* 43 strains



CFX, CXM には抗緑膿菌作用はない (Fig. 11)。

P. maltophilia は、6059-S にもっとも感受性が高く、CPZ より若干 MIC 分布は感性側である。他の Cephalosporin 剤はこの菌種にほとんど抗菌力を示さない (Fig. 12)。

P. cepacia については、6059-S は CZX, CTX に劣る抗菌力であり、CPZ, CXM と同等の成績であった

(Fig. 13)。

A. calcoaceticus における 6059-S の抗菌力は、CZX, CTX に劣り、CPZ とほぼ同様の感受性分布を示した (Fig. 14)。

A. faecalis に対して、6059-S の抗菌力は非常に強く、 10^6 cells/ml 接種において、全株 3.12 µg/ml 以下で発育を阻止している。しかし、他の薬剤はすべて

Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus rettgeri* 41 strains

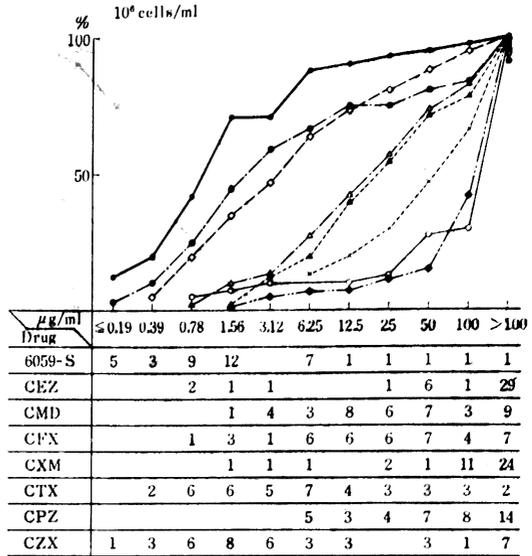
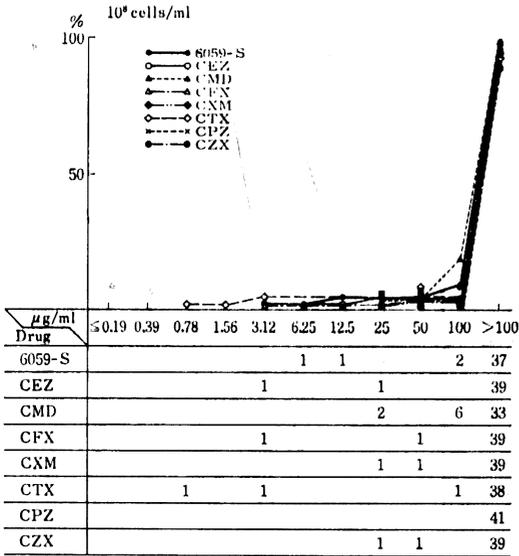
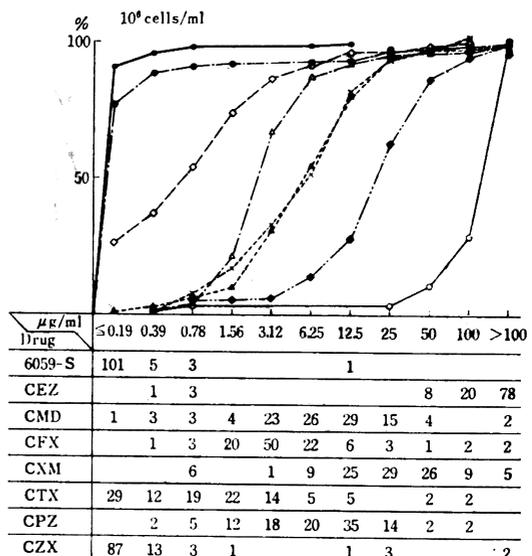
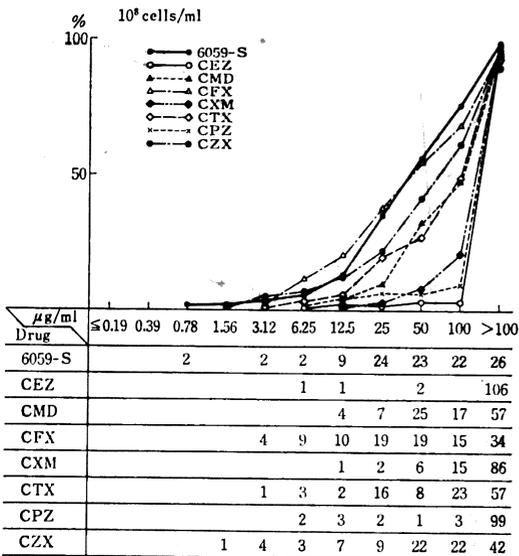


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus inconstans* 110 strains



1.56 µg/ml 以上の MIC 値を示した (Fig. 15)。

A. xylosoxidans では、CPZ に若干劣るが、他の薬剤に比較すると MIC は小さい (Fig. 16)。

F. meningosepticum に関しては、一番抗菌力が強いのが CZX であり、次に、CTX, CPZ, 6059-S, CFX の 4 剤がほぼ同等の抗菌力を有していた (Fig. 17)。

嫌気性菌の *B. fragilis* に対しても強い抗菌力を有し

ており、今までの Cephalosporin 剤の中では MIC は最も小さい値を示した (Fig. 18)。

C. difficile 2 株に対しては、6059-S はあまり強い抗菌力は有していない (Table 3)。

以上、6059-S の臨床分離株の感受性分布を Fig. 19 にブドウ糖発酵菌、Fig. 20 にブドウ糖非発酵菌について、それぞれ 10⁶ cells/ml 接種時の成績をまとめて記

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter cloacae* 53 strains

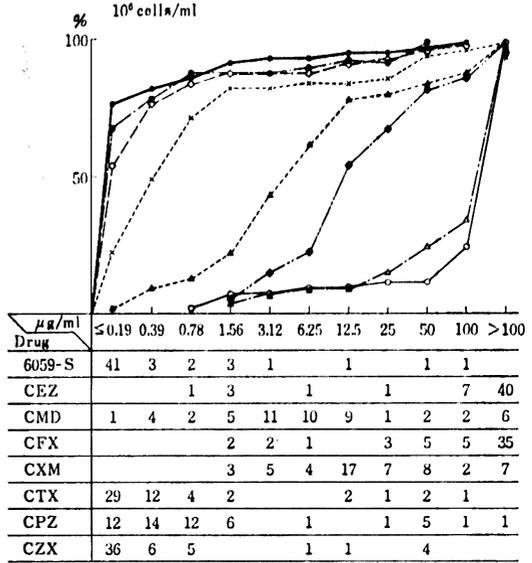
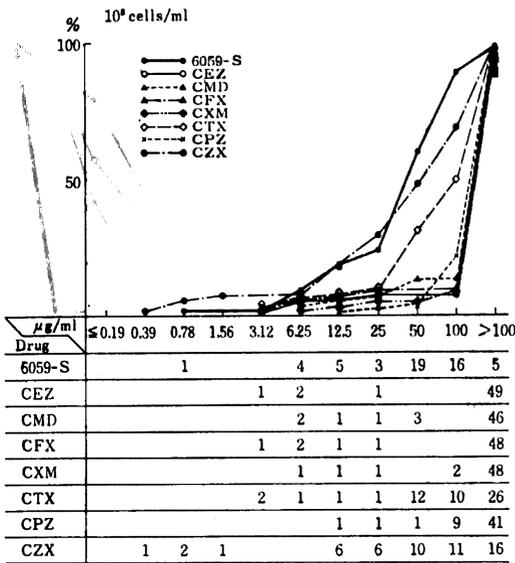
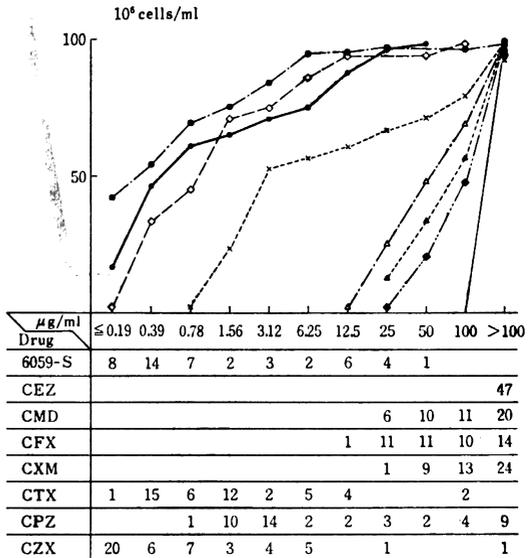
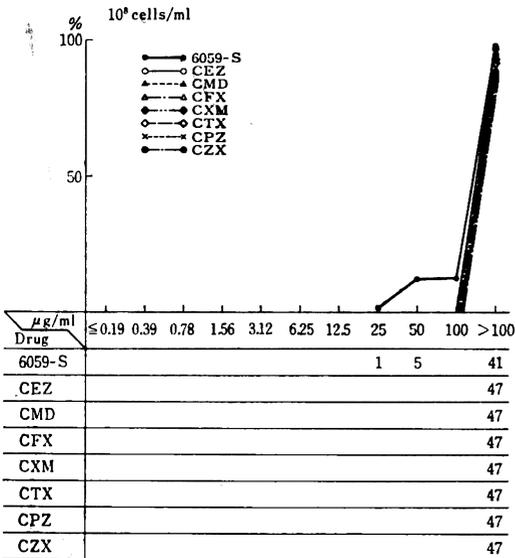


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 47 strains



載した。

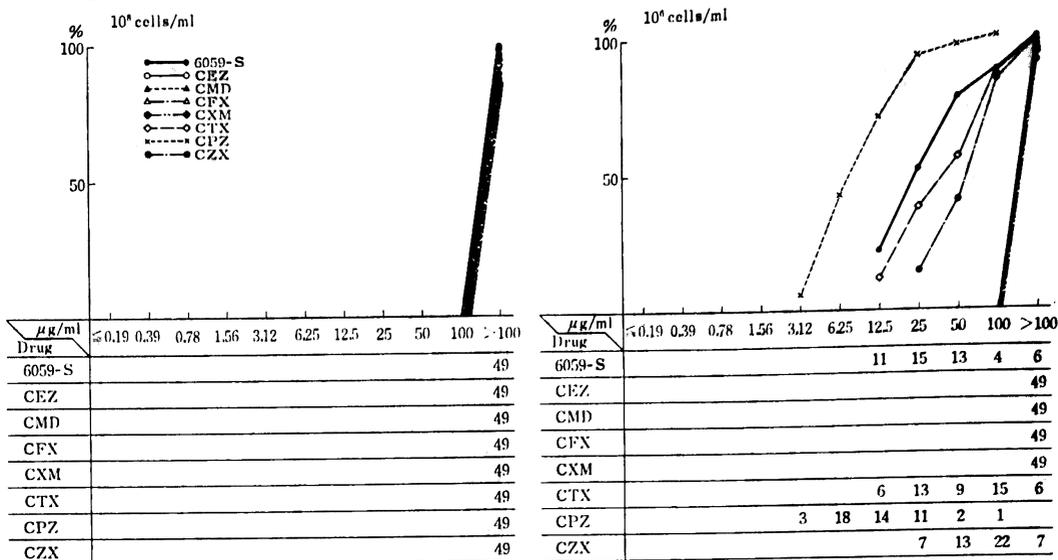
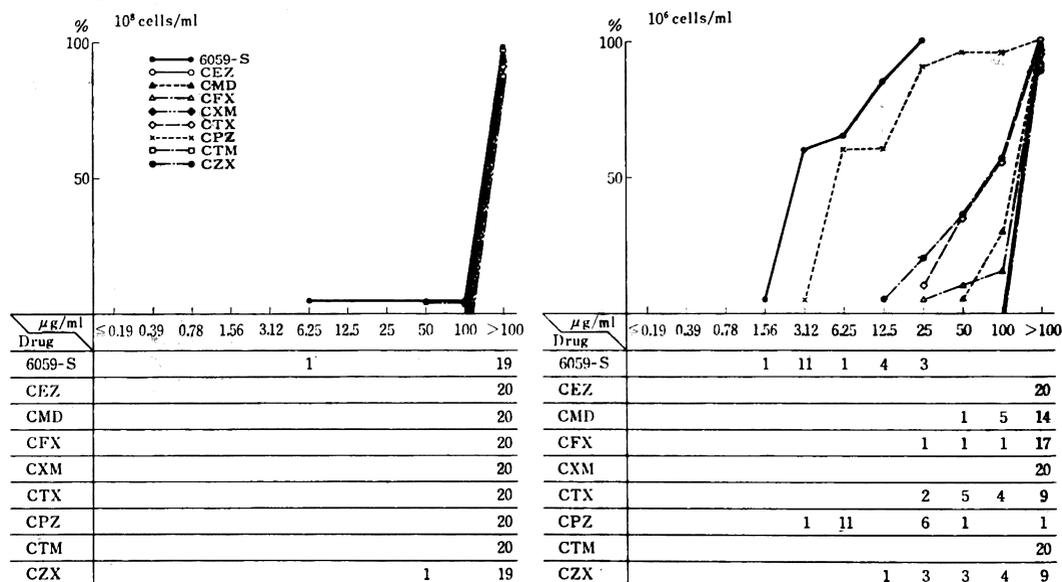
ブドウ糖発酵菌では、6059-S の抗菌力は、*S. aureus*, *S. marcescens*, *P. rettgeri* には若干弱い、他の菌種に対しては強い抗菌力を有し、特に *P. inconstans*, *P. morgani*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *P. mirabilis* に対する抗菌力が非常に強いことが示されている (Fig. 19)。

ブドウ糖非発酵菌においては、6059-S の抗菌力は、

A. faecalis に対してもっとも強く、次が *P. maltophilia*, *A. xylosoxidans*, *P. cepacia*, *F. meningosepticum* であり、*P. aeruginosa* と *A. calcoaceticus* に対しては若干弱く、50% の株が 25 µg/ml 以上の MIC 分布を示している (Fig. 20)。

3. CEZ 耐性株の感受性

各菌種の CEZ 耐性株を選び、各薬剤の感受性を調べ

Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa* 49 strainsFig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas matophilia* 20 strains

た成績が Fig. 21~27 である。接種菌量は 10^6 cells/ml の成績のみを記載した。

E. coli 6 株の CEZ の MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示すが 6059-S はすべての株が <0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、非常に抗菌力が強いことが示されている (Fig. 21)。

K. pneumoniae 9 株でも、6059-S には 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し、1 株のみ 6059-S の MIC 12.5

$\mu\text{g/ml}$ を示す株が見られた (Fig. 22)。

Proteus 属についても同様であり、CEZ 耐性であっても 6059-S には全ての株が感受性を示しており、これは CTX など他の Cephalosporin 剤より優れた抗菌力である (Fig. 23)。

Citrobacter, *Enterobacter* では CEZ >100 $\mu\text{g/ml}$ に比べて、6059-S は小さな MIC 値を示しているが 0.2

Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas cepacia* 12 strains

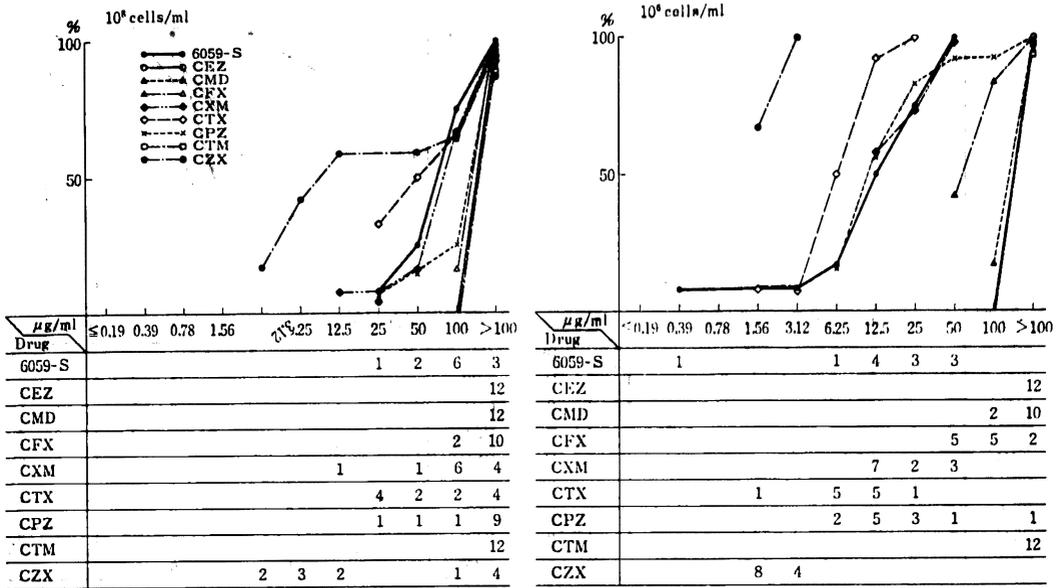
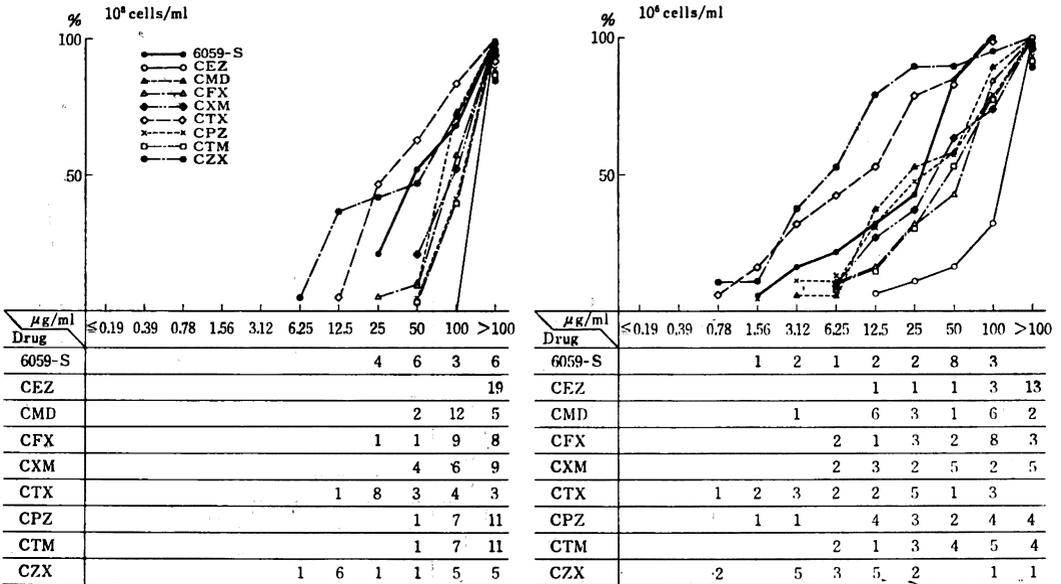


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *Acinetobacter calcoaceticus* 19 strains



~12.5 μg/ml の間に分布し、*E. coli*, *Proteus* などと比べると MIC は大きい (Fig. 24)。

S. marcescens でも 6059-S はすべての株が感受性を示し、この菌種については、CPZ, CTX と同様の成績を示した (Fig. 25)。

Pseudomonas 属では、*P. maltophilia* の感受性が 6059

-S に対しては良好であるが、*P. aeruginosa*, *P. cepacia* では 25~>100 μg/ml の MIC を示し、CPZ, CTX, CFS などと MIC 分布の中はほぼ同様であった (Fig. 26)。

A. calcoaceticus, *A. xylosoxidans* においても、*Pseudomonas* 属の場合と同様、強い感受性を示す薬剤はなく、

Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates *Alcaligenes faecalis* 12 strains

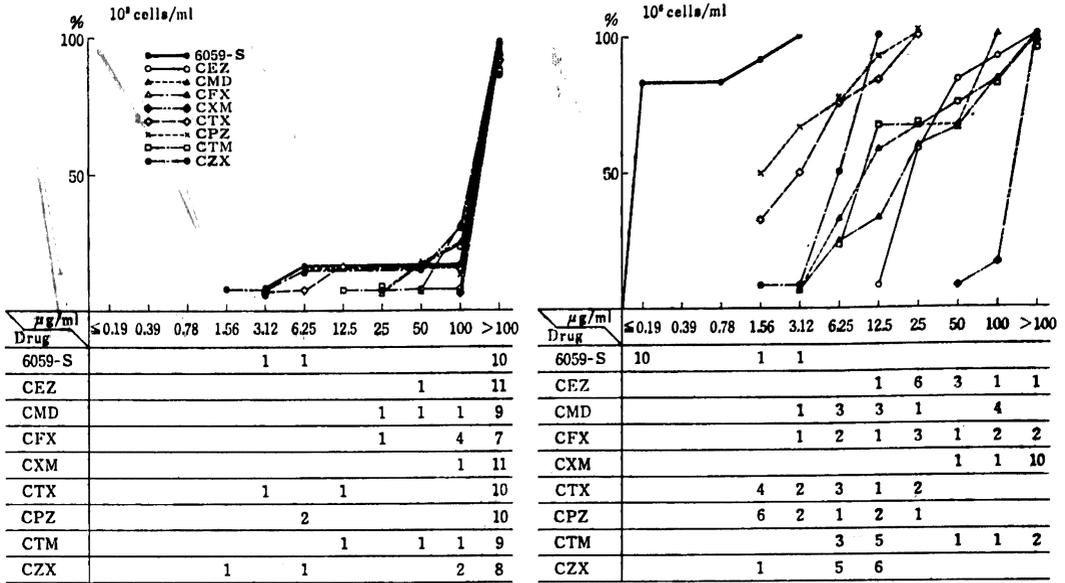
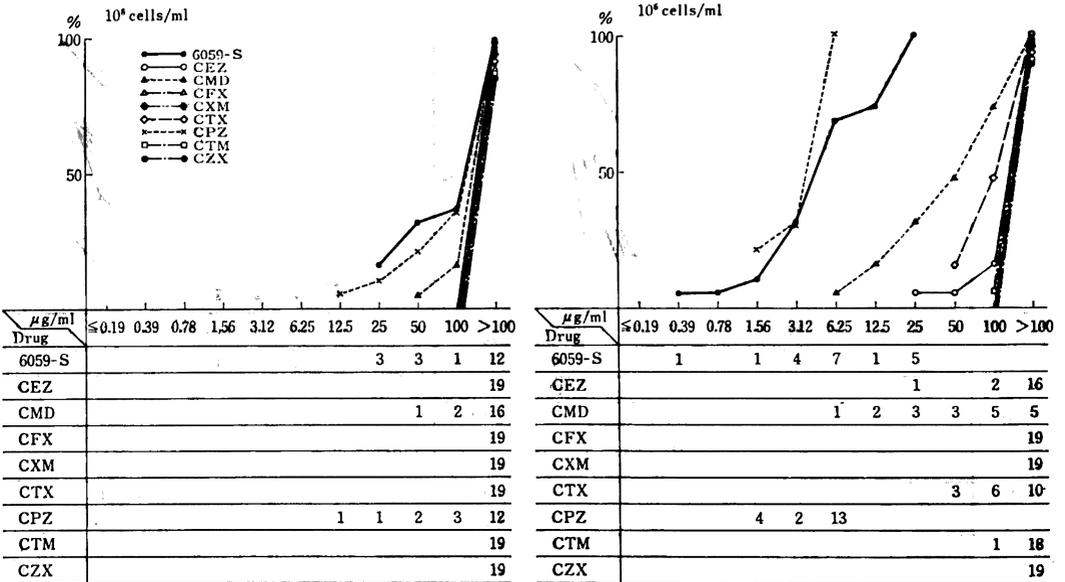


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates *Achromobacter xylosoxidans* 19 strains



6059-S は CEZ >100 µg/ml の株に対して 6.25~100 µg/ml の MIC 値を示した (Fig. 27)。

4. 殺菌作用

E. coli C-11 株, および *E. coli* HI-54 株を用いて 6059-S の殺菌作用を CEZ, CFX と同時に比較した成績を Fig. 28, 29 に示した。

E. coli C-11 株に対する殺菌作用は, MIC 濃度作用で比べると, 6059-S, CEZ, CFX とともにほぼ同程度であった。しかし, 6059-S の MIC 濃度が 0.1 µg/ml に対して, CEZ, CFX は 3.12 µg/ml であった (Fig. 28)。

E. coli HI-54 株に対する殺菌作用では, 6059-S は MIC 濃度 6.25 µg/ml 作用で完全に増殖を阻止してい

Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates *Flavobacterium meningosepticum* 14 strains

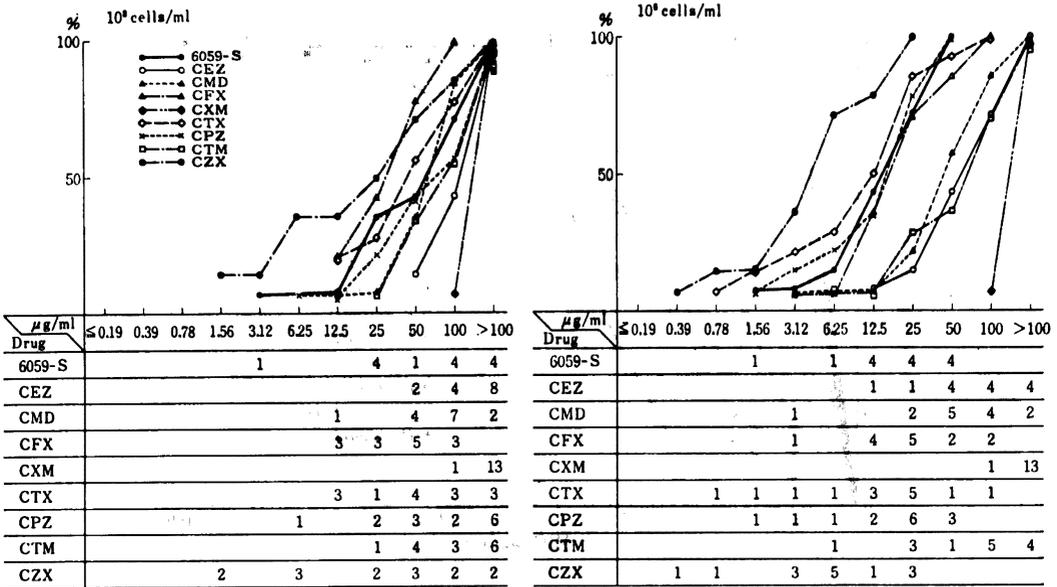


Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates *Bacteroides fragilis* 15 strains

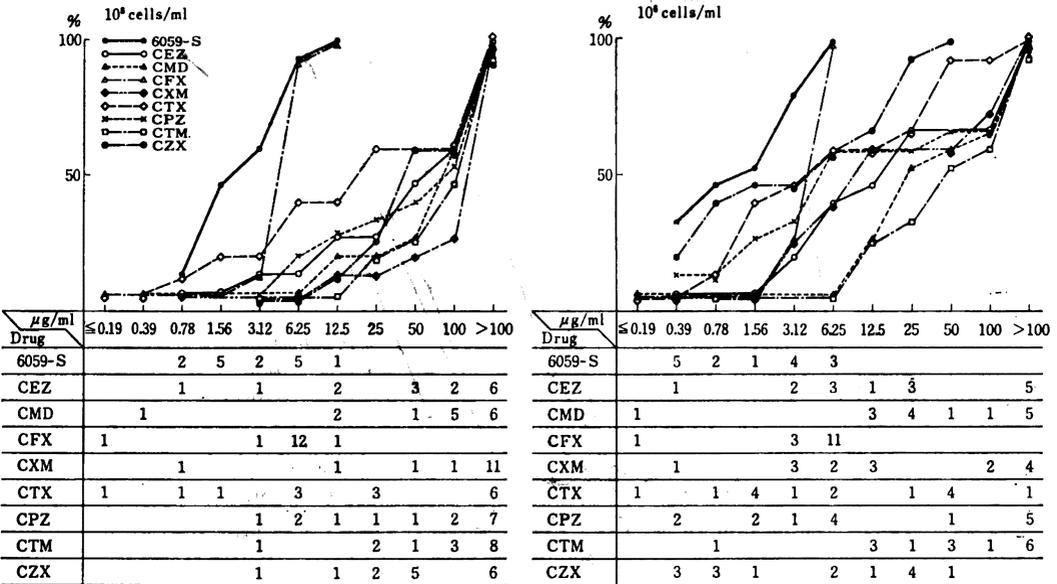


Table 3 Antibacterial activity of various cephalosporins against *Clostridium difficile*

Test strain	6059-S	CEZ	CMD	CFX	CXM	CTX	CPZ	CTM	CZX
<i>C. difficile</i> 1	10 ⁸	50	12.5	12.5	12.5	>100	50	25	>100
	10 ⁶	50	6.25	6.25	12.5	100	50	25	>100
<i>C. difficile</i> 2	10 ⁸	50	12.5	25	12.5	>100	100	50	>100
	10 ⁶	50	12.5	12.5	12.5	>100	100	50	>100

MIC (µg/ml)

Fig. 19 6059-S sensitivity distribution of glucose fermenting bacteria

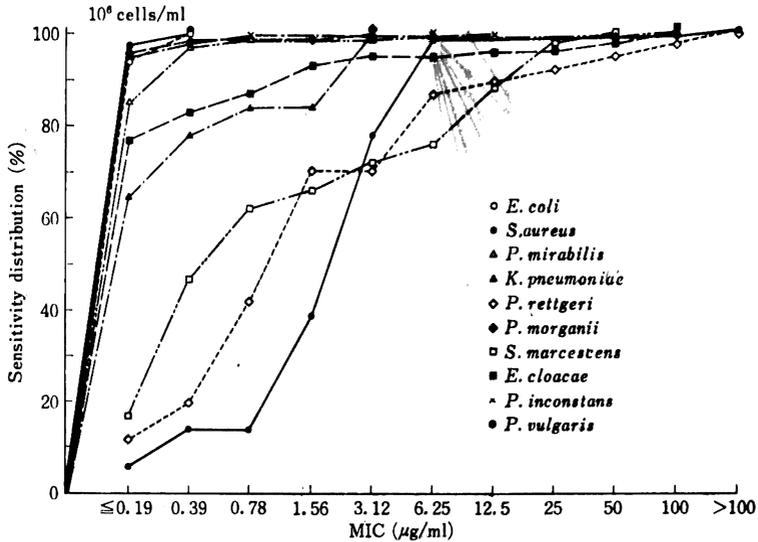
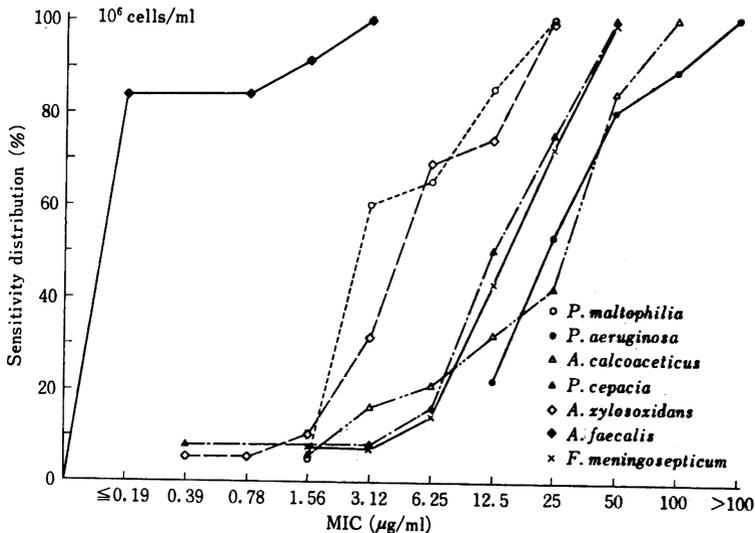


Fig. 20 6059-S sensitivity distribution of glucose nonfermenting gram negative bacteria



るが、CEZ, CFX は 2 MIC 濃度のそれぞれ 400 μg/ml, 200 μg/ml 作用においても 6 時間目より再増殖が始まり、24 時間目には control と同様の生菌数にまで増殖した。この株は β-lactamase 産生株であり、6059-S の方が CEZ, CFX より優れた成績であるのは、6059-S が同菌株の β-lactamase に安定なためと考えられる (Fig. 29)。

5. 不活化酵素に対する安定性

各種菌種 15 株より得られた不活化酵素に対する 6059-S の安定性を Penicillin 系 9 剤, Cephalosporin 系 15 剤と比較した成績を Fig. 30 に示した。

0.5 時間作用時の成績では、どの不活化酵素にも不活化を受けない薬剤として、6059-S, CFX, CMZ があり、1 種の酵素により不活化を受けるものとして、CXM,

Fig. 21 *In vitro* antibacterial activity of various cephalosporins against CEZ resistant strains

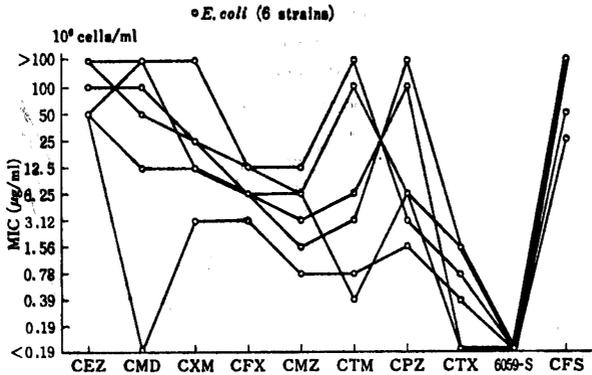


Fig. 22 *In vitro* antibacterial activity of various cephalosporins against CEZ resistant strains

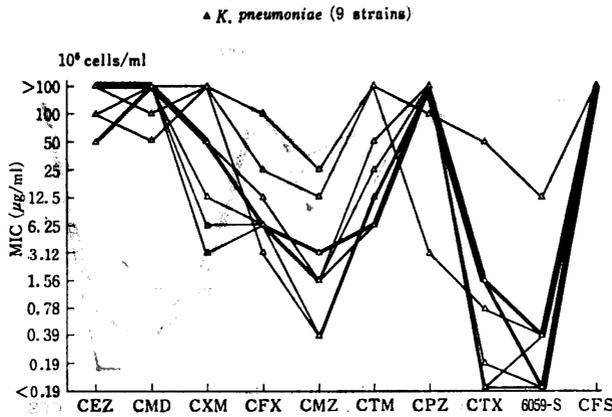


Fig. 23 *In vitro* antibacterial activity of various cephalosporins against CEZ resistant strains

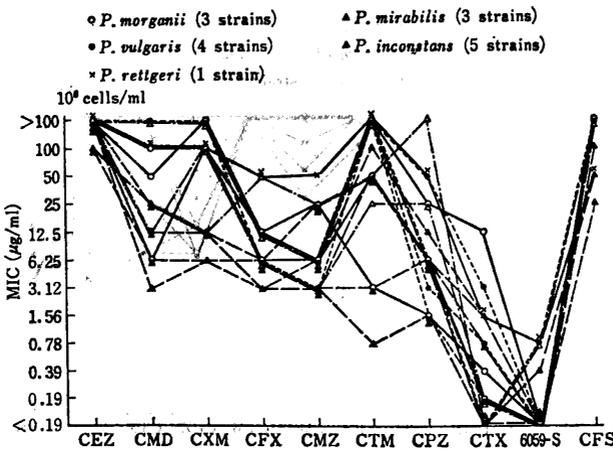


Fig. 24 *In vitro* antibacterial activity of various cephalosporins against CEZ resistant strains

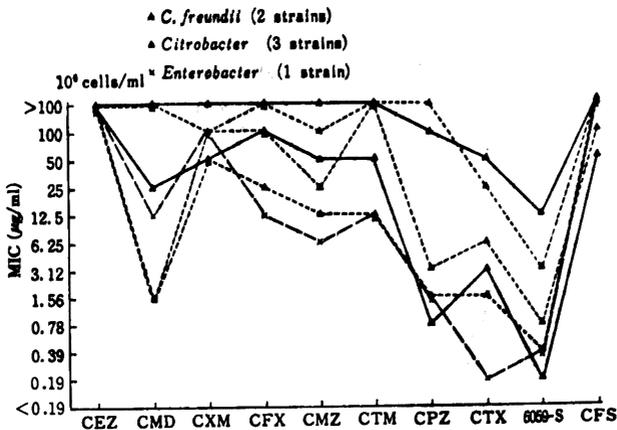


Fig. 25 *In vitro* antibacterial activity of various cephalosporins against CEZ resistant strains

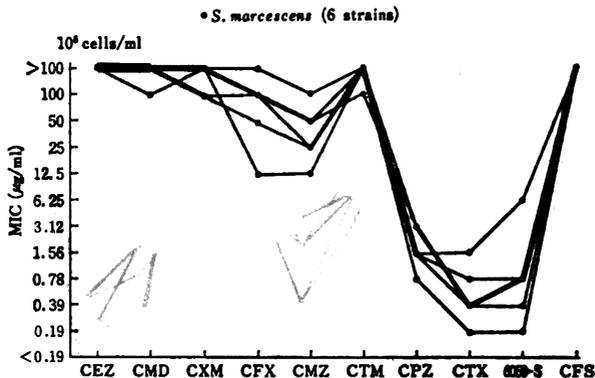


Fig. 26 *In vitro* antibacterial activity of various cephalosporins against CEZ resistant strains

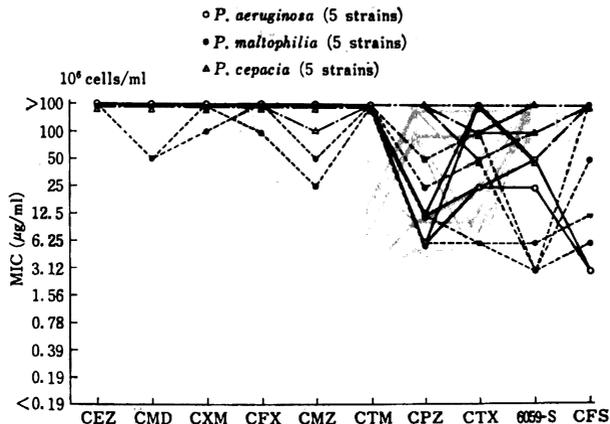


Fig. 27 *In vitro* antibacterial activity of various cephalosporins against CEZ resistant strains

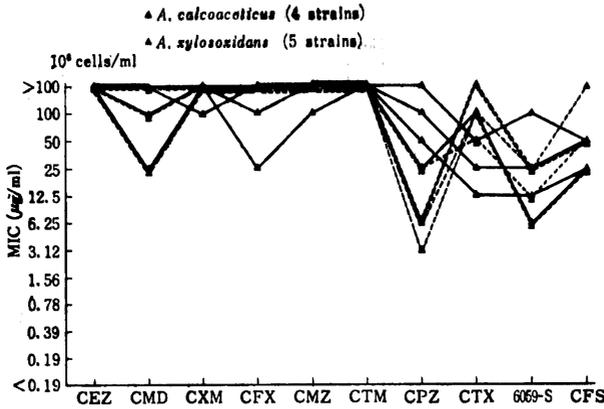


Fig. 28 Bactericidal activity of 6059-S, CEZ and CFX against *E. coli* C-11

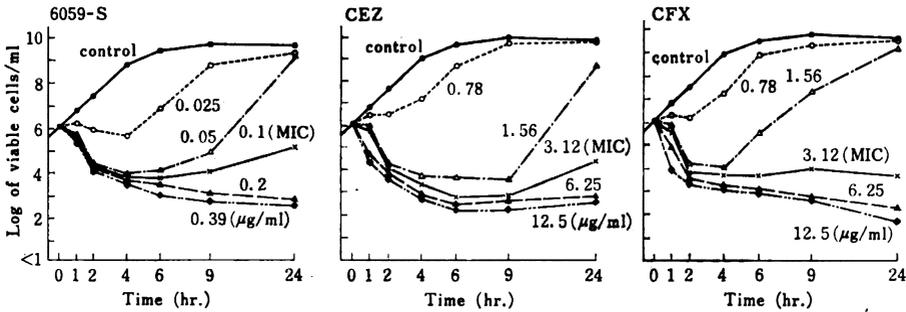
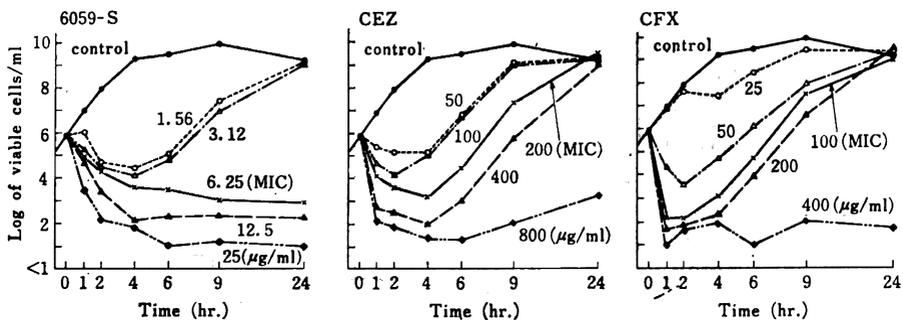


Fig. 29 Bactericidal activity of 6059-S, CEZ and CFX against *E. coli* HI-54



CFS, CTX, CZX があり、他の薬剤はそれ以上の菌株の不活化酵素によって不活化されている。

4 時間作用時の成績では、全ての不活化酵素に不活化されない薬剤は 6059-S のみであり、CFX, CMZ, CXM, CZX は *E. coli* 中の 1 株の酵素により不活化を受けている。

したがって、今回調べた中で、どの酵素にも安定なのは 6059-S のみであり、これらの薬剤のうちで、最も安定性の優れた成績となっている (Fig. 30)。

6. マウス実験感染における防薬効果

各種菌種菌株を感染菌としたときの 6059-S の治療効果を、他の Cephalosporin 剤と同時に比較した成績を

Table 4 Protecting effect of 6059-S, CEZ, CFX, CTX, CPZ, CTM and CZX against experimental mice infection

E. coli C-11

Antibiotics	**Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Administration			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		* ED ₅₀ (mg/mouse)
			Route	Number	After the infection	10 ⁸	10 ⁶	
6059-S	5.0 × 10 ⁸ 5.0 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	6.25	<0.19	0.625 0.0391 (0.0318 ~ 0.0480)
CEZ	5.0 × 10 ⁸ 5.0 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	3.12	1.56	0.992 (0.857 ~ 1.157) 0.394 (0.334 ~ 0.466)
CFX	5.0 × 10 ⁸ 5.0 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	12.5	1.56	2.50 (1.46 ~ 4.26) 0.49 (0.21 ~ 1.14)
CTX	5.0 × 10 ⁸ 5.0 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	1.56	<0.19	0.394 (0.340 ~ 0.456) 0.00615 (0.00532 ~ 0.00713)
CPZ	5.0 × 10 ⁸ 5.0 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	0.78	<0.19	1.986 (1.649 ~ 2.393) 0.0781 (0.0624 ~ 0.0979)
CTM	5.0 × 10 ⁸ 5.0 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	3.12	<0.19	0.62 (0.28 ~ 1.32) 0.091 (0.060 ~ 0.140)
CZX	5.0 × 10 ⁸ 5.0 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	0.78	<0.19	0.124 (0.110 ~ 0.139) 0.0620 (0.0511 ~ 0.0752)

Mouse : ICR, 4W, ♂ (18 ~ 20g), 6 animals/group

Mucin : 5% Mucin

*ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method**MLD : (-) 3.0 × 10⁸ cells/mouse
(+) 1.0 × 10⁹ cells/mouse

Table 5 Protecting effect of 6059-S, CEZ, CFX, CTX, CTM and CZX against experimental mice infection

E. coli HI-54

Antibiotics	**Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Administration			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		* ED ₅₀ (mg/mouse)
			Route	Number	After the infection	10 ⁸	10 ⁶	
6059-S	1.2 × 10 ⁹ 1.2 × 10 ⁸	- +	SC	1	1	12.5	0.78	0.787 (0.653 ~ 0.948) 0.197 (0.176 ~ 0.221)
CEZ	1.2 × 10 ⁹ 1.2 × 10 ⁸	- +	SC	1	1	>100	100	>20 ≥10.0
CFX	1.2 × 10 ⁹ 1.2 × 10 ⁸	- +	SC	1	1	100	50	5.00 (3.18 ~ 7.84) 3.13 (1.92 ~ 5.16)
CTX	1.2 × 10 ⁹ 1.2 × 10 ⁸	- +	SC	1	1	12.5	3.12	0.993 (0.805 ~ 1.226) 0.124 (0.100 ~ 0.153)
CTM	1.2 × 10 ⁹ 1.2 × 10 ⁸	- +	SC	1	1	50	3.12	≥7.93 5.00 (3.66 ~ 6.81)
CZX	1.2 × 10 ⁹ 1.2 × 10 ⁸	- +	SC	1	1	50	6.25	3.151 (2.547 ~ 3.899) 1.250 (1.231 ~ 1.460)

Mouse : ICR, 4W, ♂ (18 ~ 20g), 6 animals/group

Mucin : 5% Mucin

*ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method**MLD : (-) 2 × 10⁸ cells/mouse
(+) 2 × 10⁷ cells/mouse

Table 6 Protecting effect of 6059-S, CEZ, CFX, CTX, CTM and CZX against experimental mice infection

E. coli 121

Antibiotics	**Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Administration			MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		* ED ₅₀ (mg/mouse)
			Route	Number	After the infection	10 ⁸	10 ⁶	
6059-S	2.1 × 10 ⁹ 5.0 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	6.25	<0.19	>20 0.0246 (0.0189 ~ 0.0320)
CEZ	2.1 × 10 ⁹ 5.0 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	25	3.12	>20 1.576 (1.266 ~ 1.962)
CFX	2.1 × 10 ⁹ 5.0 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	12.5	3.12	>20 1.250 (1.038 ~ 1.506)
CTX	2.1 × 10 ⁹ 5.0 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	50	0.39	>20 0.0246 (0.0200 ~ 0.0302)
CTM	2.1 × 10 ⁹ 5.0 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	50	0.39	>20 0.248 (0.214 ~ 0.287)
CZX	2.1 × 10 ⁹ 5.0 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	1.56	<0.19	>20 0.0246 (0.0198 ~ 0.0307)

Mouse : ICR, 4W, ♂ (18 ~ 20g), 6 animals/group

Mucin : 5% Mucin

*ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method

**MLD : (-) 2.4 × 10⁸ cells/mouse

(+) 3.6 × 10⁶ cells/mouse

Table 7 Protecting effect of 6059-S, CEZ, CFX, CTX, CPZ, CTM and CZX against experimental mice infection

E. coli 94

Antibiotics	**Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Administration			MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		* ED ₅₀ (mg/mouse)
			Route	Number	After the infection	10 ⁸	10 ⁶	
6059-S	8.0 × 10 ⁷ 8.0 × 10 ⁵	- +	SC	1	1	<0.19	<0.19	0.156 0.0195 (0.0151 ~ 0.0253)
CEZ	8.0 × 10 ⁷ 8.0 × 10 ⁵	- +	SC	1	1	1.56	0.78	0.7879 (0.7019 ~ 0.8845) 1.574 (1.235 ~ 2.006)
CFX	8.0 × 10 ⁷ 8.0 × 10 ⁵	- +	SC	1	1	1.56	0.78	0.625 3.152 (2.808 ~ 3.538)
CTX	8.0 × 10 ⁷ 8.0 × 10 ⁵	- +	SC	1	1	0.39	<0.19	0.156 0.0195 (0.0162 ~ 0.0235)
CPZ	8.0 × 10 ⁷ 8.0 × 10 ⁵	- +	SC	1	1	6.25	<0.19	0.3125 (0.2677 ~ 0.3649) 0.00616 (0.00507 ~ 0.00747)
CTM	8.0 × 10 ⁷ 8.0 × 10 ⁵	- +	SC	1	1	0.78	<0.19	0.198 (0.176 ~ 0.222) 0.787 (0.653 ~ 0.948)
CZX	8.0 × 10 ⁷ 8.0 × 10 ⁵	- +	SC	1	1	0.39	<0.19	0.0391 0.00977 (0.00767 ~ 0.0124)

Mouse : ICR, 4W, ♂ (18 ~ 20g), 6 animals/group

Mucin : 5% Mucin

*ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method

**MLD : (-) 2.0 × 10⁷ cells/mouse

(+) 3.2 × 10⁶ cells/mouse

Table 8 Protecting effect of 6059-S, CEZ, CFX, CTX, CTM and CZX against experimental mice infection

P. mirabilis GN-79

Antibiotics	**Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Administration			MIC (μ g/ml)		* ED ₅₀ (mg/mouse)
			Route	Number	After the infection	10 ⁸	10 ⁶	
6059-S	2.4 × 10 ⁸	+	SC	1	1	50	<0.19	0.786 (0.653 ~ 0.948)
CEZ	2.4 × 10 ⁸	+	SC	1	1	>100	100	12.59 (10.45 ~ 15.17)
CFX	2.4 × 10 ⁸	+	SC	1	1	>100	25	20
CTX	2.4 × 10 ⁸	+	SC	1	1	6.25	<0.19	0.124 (0.103 ~ 0.150)
CTM	2.4 × 10 ⁸	+	SC	1	1	50	3.12	≥ 20
CZX	2.4 × 10 ⁸	+	SC	1	1	3.12	<0.19	0.197 (0.159 ~ 0.244)

Mouse : ICR, 4W, ♂ (18 ~ 20g), 6 animals/group

Mucin : 5% Mucin

*ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method

**MLD : (+) 2.0 × 10⁷ cells/mouse

Table 9 Protecting effect of 6059-S, CEZ, CFX, CTX, CTM and CZX against experimental mice infection

C. freundii GN-346

Antibiotics	**Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Administration			MIC (μ g/ml)		* ED ₅₀ (mg/mouse)
			Route	Number	After the infection	10 ⁸	10 ⁶	
6059-S	9.0 × 10 ⁸ 4.5 × 10 ⁷	- +	SC	1	1	12.5	1.56	6.303 (5.45 ~ 7.29) 0.394 (0.306 ~ 0.507)
CEZ	9.0 × 10 ⁸ 4.5 × 10 ⁷	- +	SC	1	1	>100	>100	>20 >20
CFX	9.0 × 10 ⁸ 4.5 × 10 ⁷	- +	SC	1	1	>100	>100	>20 6.304 (4.844 ~ 8.203)
CTX	9.0 × 10 ⁸ 4.5 × 10 ⁷	- +	SC	1	1	25	3.12	15.87 (13.08 ~ 19.26) 5.001 (3.993 ~ 6.265)
CTM	9.0 × 10 ⁸ 4.5 × 10 ⁷	- +	SC	1	1	>100	50	>20 3.148 (2.470 ~ 4.012)
CZX	9.0 × 10 ⁸ 4.5 × 10 ⁷	- +	SC	1	1	50	12.5	>20 6.303 (5.09 ~ 7.80)

Mouse : ICR, 4W, ♂ (18 ~ 20g), 6 animals/group

Mucin : 5% Mucin

*ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method

**MLD : (-) 2.5 × 10⁷ cells/mouse

(+) 7.8 × 10⁵ cells/mouse

Table 10 Protecting effect of 6059-S, CEZ, CFX, CTX, CPZ, CTM and CZX against experimental mice infection

S. marcescens No.2

Antibiotics	**Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Administration			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		*ED ₅₀ (mg/mouse)
			Route	Number	After the infection	10 ⁸	10 ⁶	
6059-S	6.5 × 10 ⁸ 3.3 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	>100	<0.19	5.0 (4.28 ~ 5.84) 0.197 (0.151 ~ 0.258)
CEZ	6.5 × 10 ⁸ 3.3 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	>100	>100	>20 >20
CFX	6.5 × 10 ⁸ 3.3 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	>100	25	>20 3.968 (3.081 ~ 5.111)
CTX	6.5 × 10 ⁸ 3.3 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	>100	0.39	>20 1.250 (1.038 ~ 1.506)
CPZ	6.5 × 10 ⁸ 3.3 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	>100	3.12	>20 12.606 (10.188 ~ 15.598)
CTM	6.5 × 10 ⁸ 3.3 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	>100	25	>20 12.592 (10.452 ~ 15.17)
CZX	6.5 × 10 ⁸ 3.3 × 10 ⁶	- +	SC	1	1	>100	<0.19	>20 0.788 (0.637 ~ 0.975)

Mouse : ICR, 4W, ♂ (18 ~ 20g), 6 animals/group

Mucin : 5% Mucin

*ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method

**MLD : (-) 9.0 × 10⁷ cells/mouse
(+) 1 × 10⁸ cells/mouse

Table 4~14 に示した。

E. coli C-11 株を感染菌とした場合、6059-S の治療効果はムチン (-) の時は CTX, CZX には劣るものの、CTM と同等で、CEZ, CFX, CPZ よりは優れた ED₅₀ 値を示した。ムチン (+) の場合、6059-S は CTX には劣るものの他剤よりは小さな ED₅₀ 値を示し、優れた治療効果を示した (Table 4)。

E. coli HI-54 株感染では、6059-S の治療効果はムチン (+) (-) とともに、CTX と同等であり、他の CEZ, CFX, CTM, CZX よりは優れた治療効果を示した (Table 5)。

E. coli 121 株感染マウスでは、ムチン (-)、大量菌感染ではすべての薬剤が無効であった。ムチン (+) では、6059-S, CTX, CZX の ED₅₀ 値は同じであり、他の CEZ, CFX, CTM より約 10~50 倍優れた ED₅₀ 値を示した (Table 6)。

E. coli 94 株を感染菌とした場合、6059-S の治療効果は、ムチン (-) で CZX には劣るが CTX と同等であった。ムチン (+) においては、CPZ, CZX より ED₅₀ 値は大きく、CTX とは同等であった (Table 7)。

P. mirabilis を感染菌とした場合、6059-S の ED₅₀ 値は CTX, CZX より大きく、CEZ, CFX, CTM より小さい (Table 8)。

C. freundii を感染菌とした場合、6059-S は、ムチン (-) において約 6. ^{*}mg/mouse の ED₅₀ 値を示したが、他剤は約 16~>20 mg/mouse と治療効果は認められなかった。ムチン (+) においても他剤の 10 分の 1 以下の ED₅₀ 値を 6059-S は示した (Table 9)。

S. marcescens 感染でも、6059-S はムチン (+) (-)、両方で最も小さな ED₅₀ 値を示した (Table 10)。

K. pneumoniae 感染に対する 6059-S の効果は、CTX, CZX に劣る成績であった (Table 11)。

K. oxytoca を感染菌とした場合、6059-S は CTX, CZX より大きな ED₅₀ 値を示したが、CEZ, CFX, CTM よりは小さく、防禦効果は良好であると判断された (Table 12)。

P. aeruginosa E-7 株を感染菌とした場合、ムチン (-) ではほとんどすべての薬剤が >40 mg/mouse の ED₅₀ を示し無効であるのに対し、6059-S は 20 mg/mouse を示した。ムチン (+) においても他剤はほと

Table 11 Protecting effect of 6059-S, CEZ, CFX, CTX, CTM and CZX against experimental mice infection

K. pneumoniae 3K-25

Antibiotics	**Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Administration			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		* ED ₅₀ (mg/mouse)
			Route	Number	After the infection	10 ⁸	10 ⁶	
6059-S	3.1 × 10 ⁸ 3.1 × 10 ⁵	- +	SC	1	1	50	25	≥ 20 10.00
CEZ	3.1 × 10 ⁸ 3.1 × 10 ⁵	- +	SC	1	1	>100	>100	>20 >20
CFX	3.1 × 10 ⁸ 3.1 × 10 ⁵	- +	SC	1	1	>100	50	>20 >20
CTX	3.1 × 10 ⁸ 3.1 × 10 ⁵	- +	SC	1	1	>100	12.5	15.87 (13.71 ~ 18.37) 7.94 (7.07 ~ 8.91)
CTM	3.1 × 10 ⁸ 3.1 × 10 ⁵	- +	SC	1	1	>100	50	>20 >20
CZX	3.1 × 10 ⁸ 3.1 × 10 ⁵	- +	SC	1	1	>100	6.25	12.59 (10.45 ~ 15.17) 1.58 (1.27 ~ 1.96)

Mouse : ICR, 4W, ♂ (18 ~ 20g), 6 animals/group

Mucin : 5% Mucin

*ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method

**MLD : (-) 5.0 × 10⁶ cells/mouse
(+) 1.0 × 10³ cells/mouse

Table 12 Protecting effect of 6059-S, CEZ, CFX, CTX, CTM and CZX against experimental mice infection

K. oxytoca No.4

Antibiotics	**Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Administration			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		* ED ₅₀ (mg/mouse)
			Route	Number	After the infection	10 ⁸	10 ⁶	
6059-S	7.2 × 10 ⁷	+	SC	1	1	12.5	<0.19	0.124 (0.106 ~ 0.150)
CEZ	7.2 × 10 ⁷	+	SC	1	1	50	62.5	2.501 (2.123 ~ 2.945)
CFX	7.2 × 10 ⁷	+	SC	1	1	12.5	1.56	3.968 (3.428 ~ 4.592)
CTX	7.2 × 10 ⁷	+	SC	1	1	6.25	<0.19	0.0781 (0.0669 ~ 0.0912)
CTM	7.2 × 10 ⁷	+	SC	1	1	3.12	<0.19	0.197 (0.156 ~ 0.250)
CZX	7.2 × 10 ⁷	+	SC	1	1	1.56	<0.19	0.0123 (0.0110 ~ 0.0138)

Mouse : ICR, 4W, ♂ (18 ~ 20g), 6 animals/group

Mucin : 5% Mucin

*ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method

**MLD : (+) 3.0 × 10⁶ cells/mouse

Table 13 Protecting effect of 6059-S, CEZ, CFX, CTX, CPZ, CTM and CZX against experimental mice infection

P. aeruginosa E-7

Antibiotics	**Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Administration			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		* ED ₅₀ (mg/mouse)
			Route	Number	After the infection	10 ⁵	10 ⁶	
6059-S	1.6 × 10 ⁷ 2.1 × 10 ⁸	- +	SC	1	1	>100	50	20 2.5007 (1.932 ~ 2.238)
CEZ	1.6 × 10 ⁷ 2.1 × 10 ⁸	- +	SC	1	1	>100	>100	>40 >40
CFX	1.6 × 10 ⁷ 2.1 × 10 ⁸	- +	SC	1	1	>100	>100	>40 >40
CTX	1.6 × 10 ⁷ 2.1 × 10 ⁸	- +	SC	1	1	>100	50	>40 >40
CPZ	1.6 × 10 ⁷ 2.1 × 10 ⁸	- +	SC	1	1	>100	12.5	>40 20.004 (16.987 ~ 23.556)
CTM	1.6 × 10 ⁷ 2.1 × 10 ⁸	- +	SC	1	1	>100	>100	>40 >40
CZX	1.6 × 10 ⁷ 2.1 × 10 ⁸	- +	SC	1	1	>100	100	>40 40

Mouse : ICR, 4W, ♂ (18 ~ 20g), 6 animals/group

Mucin : 5% Mucin

*ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method

**MLD : (-) 5.0 × 10⁶ cells/mouse
(+) 5.5 × 10⁸ cells/mouse

Table 14 Protecting effect of 6059-S, CEZ, CFX, CTX, CPZ, CTM and CZX against experimental mice infection

P. aeruginosa PI-67

Antibiotics	**Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Administration			MIC ($\mu\text{g/ml}$)		* ED ₅₀ (mg/mouse)
			Route	Number	After the infection	10 ⁵	10 ⁶	
6059-S	8.0 × 10 ⁵	+	SC	1	1	>100	12.5	6.303 (5.094 ~ 7.799)
CEZ	8.0 × 10 ⁵	+	SC	1	1	>100	>100	>40
CFX	8.0 × 10 ⁵	+	SC	1	1	>100	>100	≥ 40
CTX	8.0 × 10 ⁵	+	SC	1	1	>100	12.5	>40
CPZ	8.0 × 10 ⁵	+	SC	1	1	>100	3.12	2.504 (1.976 ~ 3.172)
CTM	8.0 × 10 ⁵	+	SC	1	1	>100	>100	≥ 40
CZX	8.0 × 10 ⁵	+	SC	1	1	>100	12.5	>40

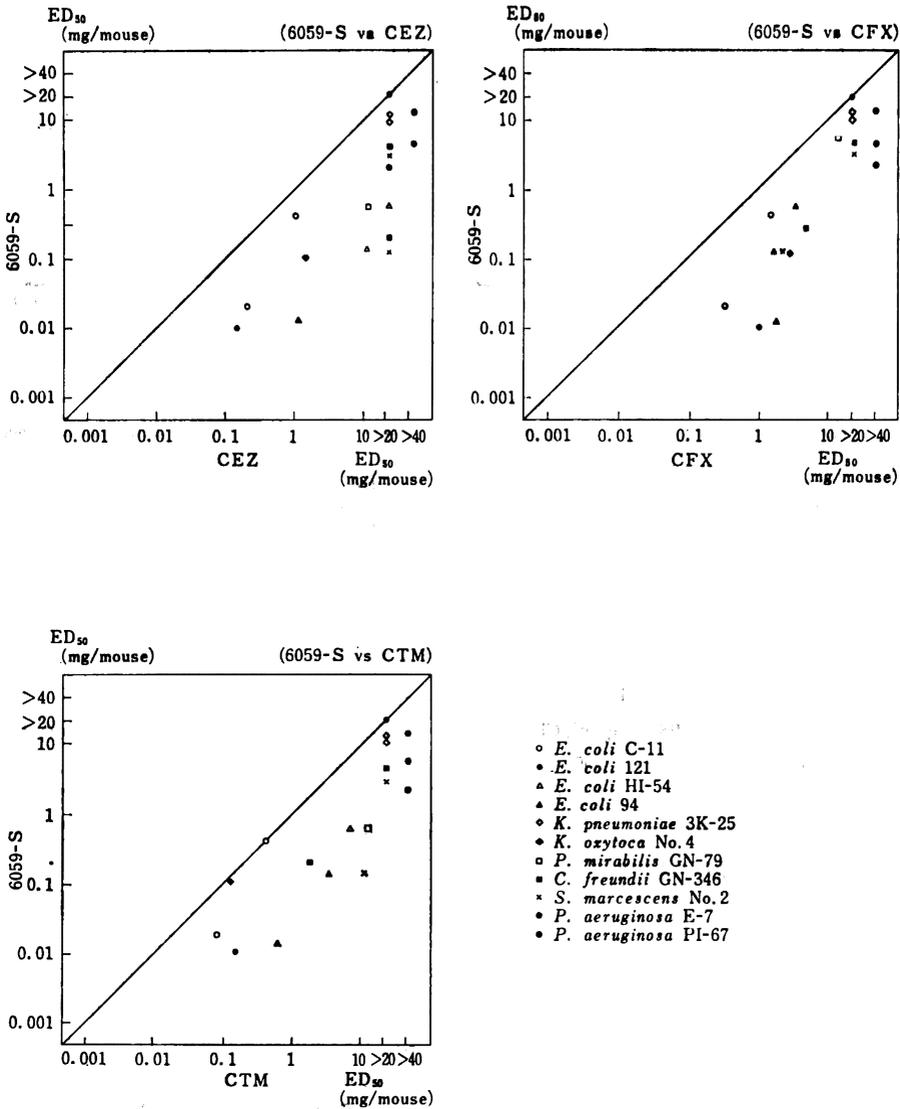
Mouse : ICR, 4W, ♂ (18 ~ 20g), 6 animals/group

Mucin : 5% Mucin

*ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method

**MLD : (+) < 10⁶ cells/mouse

Fig. 31 Protecting effect of 6059-S, CEZ, CFX and CTM against experimental mice infection



んど治療効果が認められないにもかかわらず 6059-S は約 2.5 mg/mouse という ED_{50} 値を示し、7 剤中最も有効性が高かった (Table 13)。

P. aeruginosa PI-67 株の場合には、CPZ の ED_{50} 2.5 mg/mouse には劣るが、6059-S は約 6.3 mg/mouse の ED_{50} 値を示した。これに対し、CEZ, CFX, CTX, CTM, CZX はすべて 40 mg/mouse 以上で治療効果が認められなかった (Table 14)。

以上のマウス実験感染における防禦効果の ED_{50} 値のうち、6059-S と CEZ, 6059-S と CFX, 6059-S と

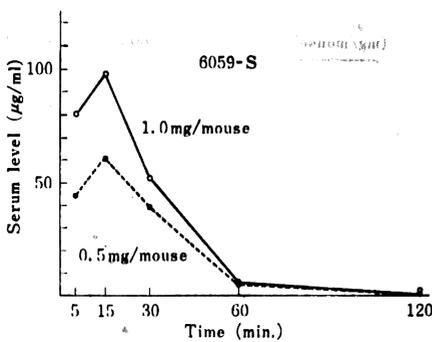
CTM について相関関係を図にしたものを Fig. 31 に示した。

6059-S は CEZ, CFX, CTM よりすべての株において優れた治療効果を示しており、CEZ, CFX, CTM の方が 6059-S より優れた ED_{50} 値を示したものは 1 株も見られなかった (Fig. 31)。

7. マウス血清中濃度

6059-S および CEZ を 0.5 mg/mouse, 1.0 mg/mouse, 皮下投与したときのマウス血清中濃度の変化を調べた成績を Fig. 32 に示した。

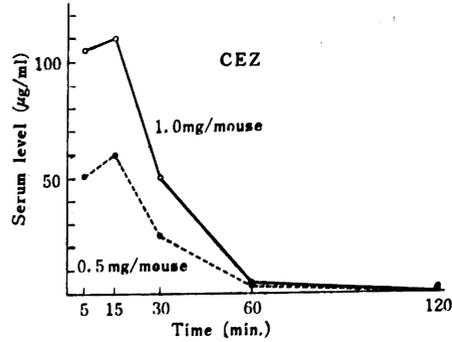
Fig. 32 Serum levels of 6059-S and CEZ in mouse



Administration : S. C.
 Method : Disk method
 Medium : Trypto soy agar
 Test strain : *E. coli* 7437
 Mouse : ICR, ♂, (19±1g), 9 animals/group

	5 min.	15 min.	30 min.	60 min.	120 min.
6059-S 1.0mg/mouse	80.0	98.0	52.0	6.2	< 0.5
6059-S 0.5mg/mouse	44.0	60.0	39.0	5.0	< 0.5

(µg/ml)



Administration : S. C.
 Method : Disk method
 Medium : Heart infusion agar
 Test strain : *B. subtilis* ATCC-6633
 Mouse : ICR, ♂, (19±1g), 9 animals/group

	5 min.	15 min.	30 min.	60 min.	120 min.
CEZ 1.0mg/mouse	105.0	110.0	50.0	4.4	< 1
CEZ 0.5 mg/mouse	50.0	60.0	25.0	2.9	< 1

(µg/ml)

6059-S, CEZ とともにピークは投与後 15 分にあるが, 1.0 mg/mouse 投与で 6059-S, 98.0 µg/ml, CEZ が 110.0 µg/ml, 0.5 mg/mouse 投与では, 6059-S, CEZ とともに 60.0 µg/ml とほとんど変わらない成績となっている。持続性でも, 6059-S と CEZ はほとんど差がない。また, 120 分後には, 両薬剤とも検出できない状態にまで低下した (Fig. 32)。

考 察

本実験では 6059-S の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を, 各種 Cephalosporin 剤と比較した。

その結果, グラム陽性菌に対する抗菌力は, CEZ, CMD などに劣る成績であったが, グラム陰性菌では, *Pseudomonas* 属をも含めた広い菌種に抗菌力を有し, 特に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属, *E. cloacae* などに対して, CTX, CZX と同等の抗菌力を示し, CEZ, CMD, CFX, CXM よりはるかに強い抗菌力を存していることを確認した。

また, CEZ, CMD, CFX, CXM などが抗菌力を示さない菌種, 例えば indole positive *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas* 属, *A. calcoaceticus*, *A. faecalis*, *A. xylosoxidans*, *F. meningosepticus*, *B. fragilis* などに対してもかなり強い抗菌力を有することが認められ, 従来の同系薬剤に比べ, スペクトルはより拡大した物質であることが実証された。これらの成績は Neu らの報告⁹⁾と

一致している。

CEZ 感受性の *E. coli* に対する殺菌作用では, それぞれの MIC 濃度を作用させると, 6059-S と CEZ, CFX に差は無く殺菌的に作用しているが, CEZ 耐性の *E. coli* に対する殺菌作用では, 6059-S は感性菌の場合と同様, 殺菌的に作用したが, CEZ, CFX は 2 MIC 濃度作用でも再増殖が見られ, 6059-S の殺菌作用が強力である成績が得られた。この現象は, この物質が β -lactamase に対して安定であるためと考えられる。

不活化酵素に対する安定性は, 6059-S は調べた 15 菌株すべての産生する不活化酵素に対して安定であり, 不活化をうけることはなかった。これは従来安定だと言われた CFX, CXM, CMZ, CTX, CZX よりも優れた成績であり, 全く不活化を受けない薬剤は 6059-S のみであった。このことは, Kwung らの報告⁵⁾ とほぼ一致している。このことが, CEZ 耐性菌に対しても強い抗菌力を示す主要因と考えられる。ただし, 菌の不活化酵素は, 菌種, 菌株によって異なるので, 6059-S を不活化する酵素を産生する菌は他にあるかも知れない。A

マウス実験感染での治療成績では, 6059-S の治療効果は, CEZ, CFX, CTM より優れており, これらの薬剤が無効であっても, 6059-S は有効であった菌株が見られた。CTX, CZX とは, 6059-S が優れたもの, 同等のもの, やや劣るもののみ見られたが, いずれも MIC とほぼ平行した成績であった。A

6059-S の血清中濃度は、従来の Cephalosporin 剤のなかで、最も優れている。CEZ と比較したが、ピーク、持続性ともにほぼ同程度の成績が得られ、非常に血中移行が良いことが認められた。

これまでの細菌学的検討結果から、本物質は従来よりさらに広域スペクトルの新誘導体として、臨床での有用性が期待できるものと判断された。

文 献

- 1) NARISADA, M.; *et al.*: Synthetic studies on β -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7 β -(2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido)-7 α -methoxy-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]-methyl-1-oxa-1-dethia-3-cephem-4-carboxylic acid disodium salt (6059-S) and its related 1-oxacephems. *J. Med. Chem.* 22: 757~759, 1979
- 2) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD.: LY 127935, a novel oxa- β -lactam: an *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 341~345, 1979
- 3) NEU, H. C.; N. ASWAPOKKEE, K. P. FU & P. ASWAPOKKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 141~149, 1979
- 4) BARZA, M.; F. P. TALLY, N. V. JACOBUS & S. L. GORBACH: *In vitro* activity of LY 127935. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 16: 287~292, 1979
- 5) FU, K. P. & H. C. NEU: The comparative β -lactamase resistance and inhibitory activity of 1-oxa cephalosporin, cefoxitin and cefotaxime. *J. Antibiot.* 32: 909~914, 1979
- 6) YOSHIDA, T.; M. NARISADA, S. MATSUURA, W. NAGATA & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active 1-oxa- β -lactam (1) *Microbiological studies*. 18th ICAAC, Oct. 2, 1978 (Atlanta)
- 7) MATSUURA, S.; T. YOSHIDA, K. SUGENO, Y. HARADA, M. HARADA & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active 1-oxa cephalosporin (2) *Pharmacological studies*. 18th ICAAC, Oct. 2, 1978 (Atlanta)
- 8) UEDA, Y.; J. SHIMADA, T. YAMAJI, Y. ABE & M. NAKAMURA: Renal excretion of 6059-S, a new semisynthetic beta lactam antibiotic. 19th ICAAC, Oct. 1, 1979 (Boston)
- 9) KURIHARA, J.; K. MATSUMOTO, Y. UZUKA, H. SHISHIDO, T. NAGATAKE, H. YAMADA, T. YOSHIDA, T. OGUMA, Y. KIMURA & Y. TOCHINO: Human pharmacokinetics of 6059-S. 19th ICAAC, Oct. 1, 1979 (Boston)
- 10) MATSUMOTO, K.; Y. UZUKA, T. NAGATAKE & M. HAYASHI: Clinical evaluation of 6059-S, a new active oxacephem. 19th ICAAC, Oct. 1, 1979 (Boston)
- 11) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の標準化について。 *Chemotherapy* 16 (1): 98~99, 1968
- 12) 日本化学療法学会 MIC 測定注改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。 *Chemotherapy* 22 (6): 1126~1128, 1974

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 6059-S, A NEW SYNTHETIC ANTIBIOTIC

SACHIKO GOTO, ISAMU YOSHIDA, MASATOSHI OGAWA, AKIYOSHI TSUJI, YASUKO KANEKO,
SYUICHI MIYAZAKI and SHOGO KUWAHARA

Department of Microbiology, Toho University school of Medicine

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of 6059-S, a new synthetic antibiotic, was compared with that of other various cephalosporins, cefazolin, cefamandole, cefoxitin, cefuroxime, cefotaxime, cefoperazon and ceftizoxime. The following results were obtained.

1) As for antibacterial spectrum, 6059-S was less active than other 6 cephalosporins (cefazolin, cefamandole, cefoxitin, cefuroxime, cefotaxime and cefoperazone) against gram positive bacteria, but was more active than the other cephalosporins against gram negative bacteria.

2) Sensitivity distribution of gram negative clinical isolates to 6059-S was similar to cefotaxime and ceftizoxime and superior to other cephalosporins. Moreover, 6059-S was active against bacteria resistant to cefazolin and/or cefotiam.

3) Bactericidal activity of 6059-S against *E. coli* was equal to cefazolin and cefoxitin at MIC concentration.

4) 6059-S was resistant to hydrolysis by various β -lactamases produced by 10 species of gram negative bacteria.

5) In protective effect studies on experimental mice infection the activity of 6059-S was higher than other cephalosporins in most instances.

6) The serum level of 6059-S was equal to that of cefazolin in mice.