

## Oxacephem 系抗生物質 6059-S に関する細菌学的評価

西野 武志・堀 賢司・谷野 輝雄

京都薬科大学微生物学教室

Oxacephem 系抗生物質 6059-S に関する細菌学的評価を、比較薬として Cefazolin (CEZ), Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM) を用いて検討し、次のような成績を得た。

6059-S はグラム陽性および陰性菌に広範囲な抗菌スペクトラムを有しており、その抗菌力はグラム陰性菌群に対して、CEZ, CMZ, CTM に比べ優れていた。特に、*Enterobacter* sp., indole 陽性の *Proteus*, *Serratia marcescens*, *Hafnia* に対しては他剤に比べ非常に優れた抗菌力を示し、*Pseudomonas aeruginosa* にも抗菌力を有していた。

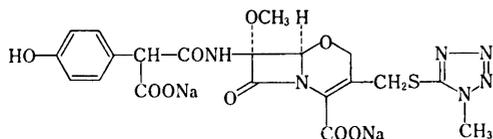
*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* および *P. aeruginosa* の増殖曲線に及ぼす影響を検討したところ、6059-S はいずれの菌株においても濃度に応じた殺菌作用が認められ、また、新鮮ウサギ血液中では、その殺菌作用は増強される傾向が認められた。

マウス実験的感染症に対する治療効果は、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, CEZ 耐性 *P. vulgaris* を用いて検討したが、6059-S は CEZ, CMZ, CTM に比べ非常に優れた治療効果を示した。また、*P. aeruginosa* についても検討したところ、Carbencillin (CBPC) や Piperacillin (PIPC) よりも優れた治療効果が得られた。さらに頻回投与の治療効果に及ぼす影響を *P. aeruginosa* を用いて検討したところ、6059-S は分割投与により 1 回投与の約 4 倍優れた治療効果を示した。

## はじめに

6059-S は 塩野義製薬株式会社研究所において開発された物質で、Cephamicin 系構造を持ちながらこれまでの Cephalosporin 系構造と異なる Oxacephem の骨格を持つ新抗生物質<sup>1)</sup>である (Fig. 1)。化学名は (6R, 7R) - 7 - (2 - carboxy - 2 -

Fig. 1 Chemical Structure of 6059-S



(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 といひ、分子式  $C_{20}H_{18}N_6O_9SNa_2$ 、分子量 564.44 の白色～黄白色の粉末 (吸湿性) で、水、メタノールに易溶、エタノールに溶けにくく、アセトン、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、ベンゼンまたはヘキサンにほとんど溶けない。

本剤は各種細菌の  $\beta$ -lactamase に対して安定であり<sup>2,3)</sup>、グラム陰性菌に対して非常に優れた抗菌力を示す。すなわち、従来の Cephalosporin 系抗生物質に対して感受性の低い indole 陽性の *Proteus* 群、*Serratia*, *Enterobacter* および *Citrobacter* にも優れた抗菌力を示し、*P. aeruginosa* に対しても抗菌活性を有する極めて広範な抗菌スペクトラムを持つ抗生物質

である<sup>2-5)</sup>。

今回、私どもは 6059 S の細菌学的評価について CEZ, CMZ, CTM, CBPC, PIPC および Gentamicin (GM) を比較薬として検討を行なったので報告する。

## 実験材料および実験方法

## 1) 使用薬

試験薬としては 6059-S, CEZ, CMZ, CTM, CBPC, PIPC および GM のいずれも力価の明らかなものを用いた。

## 2) 感受性の測定

教室保存あるいは臨床材料由来の各種グラム陽性菌群およびグラム陰性菌群に対する試験管内抗菌力を、日本化学療法学会標準法<sup>6)</sup>に準じて測定した。前培養に Tryptosoya broth (TSB: Nissui) を、感受性測定には Heart infusion agar 培地 (HIA: Nissui) を用い、原液 ( $10^8$  cells/ml) および 100 倍希釈菌液 ( $10^6$  cells/ml) を接種し、37 °C、20 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC:  $\mu$ g/ml) を求めた。なお、*Streptococcus* 群、*Corynebacterium diphtheriae* については 10% 馬血液添加 HIA を、*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* については Chocolate agar 培地 (10% 馬血液添加 HIA) を用いて 37 °C、20 時間培養後の MIC を求めた。また、*Neisseria* 群については、GC agar 培地 (Eiken) を用いて、37 °C、48 時間培養後の MIC

を求めた。

### 3) 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

*Staphylococcus aureus* 209-P JC, *E. coli* NIHJ JC-2, *K. pneumoniae* KC-1, *P. mirabilis* 1287 を試験菌として、MIC 測定時の接種菌量、測定用培地の pH、あるいは馬血清添加の影響を MIC の変動により検討した。いずれも日本化学療法学会標準法に準じて行なった。

### 4) 増殖曲線に及ぼす影響

*E. coli* NIHJ JC-2, *K. pneumoniae* KC-1, *P. aeruginosa* E-2 を TSB で 37 °C、20 時間培養後、HIB に適量加え 37 °C で数時間振盪培養した菌液を 10<sup>5</sup> cells/ml 前半あるいは 10<sup>7</sup> cells/ml 前半となるように調製し、各種濃度の被験薬を添加し、経時的に生菌数測定を行なった。なお、*P. aeruginosa* E-2 については比較薬として CBPC を用いた。また、*E. coli* 444 を用いて TSB で前培養後、HIB で 37 °C 振盪培養し、脱線維ウサギ新鮮血液中に 10<sup>7</sup> cells/ml となるように加え、6059-S, CEZ を添加し薬剤添加後の殺菌作用を経時的に生菌数測定により検討した。

### 5) マウス実験的感染症に対する治療効果

各種感染マウスは下記菌液をいずれも SLC-ddY マ

ウス (4 週令, ♂, 20±1 g) に 0.5 ml 各々腹腔内接種することにより作製した。ED<sub>50</sub> 値は各薬剤を菌液接種 2 時間後に 1 回皮下治療し、7 日目の生存率から Probit 法<sup>7,8)</sup>により算出した。

(a) *Streptococcus pyogenes* 感染症に対する治療効果  
*S. pyogenes* C-203 を 10% ウサギ血液添加 Brain heat infusion agar 培地 (BHI: Nissui) に 37 °C、20 時間培養後 10% 牛血清添加 HIB に懸濁させ、1×10<sup>9</sup> cells/ml の菌液とし -80 °C 凍結保存した。用時この菌液を室温にて融解後 HIB で希釈し用いた。

(b) *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* 感染症に対する治療効果

*E. coli* KC-14, *E. coli* 444, *K. pneumoniae* KC-1, *K. pneumoniae* 178, *P. mirabilis* 181, *P. vulgaris* 109, *P. vulgaris* 115, *S. marcescens* T-55 は HIB で 37 °C、18 時間静置培養を 2 回繰り返して、HIB で希釈し 6% gastric mucin (Orthana-Kemisk-Fabrik-A/S) と等量混合し用いた。

(c) *P. aeruginosa* 感染症に対する治療効果

*P. aeruginosa* E-2, *P. aeruginosa* K-13 を 2/3 濃度の TSB に 37 °C、20 時間培養後、同培地に 10% と

Table 1 Antibacterial spectrum  
Gram-positive bacteria

Inoculum size: 10 <sup>8</sup> cells/ml Test strain	MIC (μg/ml)			
	6059-S	CTM	CMZ	CEZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	6.25	0.39	0.78	0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	6.25	0.78	1.56	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> TERAJIMA	6.25	1.56	1.56	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> NEUMANN	12.5	1.56	1.56	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	6.25	0.78	1.56	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> No.80 (PC-G <sup>5</sup> )	6.25	1.56	1.56	6.25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12.5	1.56	1.56	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23*	3.13	0.05	0.78	0.10
<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK*	12.5	0.20	0.78	0.20
<i>Streptococcus faecalis</i> *	> 100	> 100	50	> 100
<i>Streptococcus viridans</i> *	> 100	> 100	50	> 100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I*	3.13	0.20	0.78	0.10
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II*	3.13	0.20	1.56	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III*	3.13	0.20	0.78	0.20
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.78	0.20	0.20	0.78
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	6.25	0.78	0.78	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	12.5	0.39	0.78	0.20
<i>Bacillus anthracis</i>	6.25	3.13	3.13	0.20

\* : Heart infusion agar supplemented with 10% horse blood

Table 2 Antibacterial spectrum  
Gram-positive bacteria

Inoculum size: 10 <sup>6</sup> cells/ml	MIC (μg/ml)			
	6059-S	CTM	CMZ	CEZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	3.13	0.20	0.39	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	6.25	0.39	0.78	0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> TERAJIMA	6.25	0.78	0.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> NEUMANN	6.25	0.39	0.78	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	6.25	0.78	0.78	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> No.80 (PC-G <sup>5</sup> )	6.25	0.78	0.78	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12.5	0.78	0.78	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23*	3.13	0.05	0.78	0.10
<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK*	3.13	0.05	0.78	0.20
<i>Streptococcus faecalis</i> *	> 100	> 100	50	100
<i>Streptococcus viridans</i> *	50	> 100	25	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I*	3.13	0.10	0.39	0.10
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II*	0.78	0.20	0.78	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III*	3.13	0.20	0.78	0.20
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.78	0.20	0.20	0.39
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	6.25	0.78	0.39	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	6.25	0.20	0.39	0.20
<i>Bacillus anthracis</i>	6.25	1.56	1.56	0.20

\* : Heart infusion agar supplemented with 10% horse blood

なるように接種し、1.5 時間振盪培養を行ない同培地で希釈後、6% gastric mucin と等量混合し用いた。

(d) 接種菌量および頻回投与の治療効果に及ぼす影響 接種菌量の治療効果に及ぼす影響は *E. coli* 444 を用い、上記 (b) と同様に菌液を調製し、接種菌量を  $1.9 \times 10^3$ ,  $1.9 \times 10^4$ ,  $1.9 \times 10^5$ ,  $1.9 \times 10^6$ ,  $1.9 \times 10^7$  cells/mouse とした場合の治療効果について検討を行なった。また、頻回投与の治療効果に及ぼす影響は、*P. aeruginosa* E-2 を用いて上記 (c) と同様に菌液を調製し、感染 2 時間後に 1 回治療を行ない、以後 1 時間間隔で 2 回、4 回、6 回分割した時の治療効果について検討を行なった。

## 実験結果

### 1) 抗菌スペクトラム

教室保存の各種グラム陽性および陰性菌に対する 6059-S の *in vitro* 抗菌力を CEZ, CMZ および CTM と比較検討した結果を Table 1~4 に示した。

6059-S はグラム陽性、陰性菌群に対して幅広い抗菌スペクトラムを有しているが、グラム陽性の *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対して接種菌量 10<sup>6</sup>

cells/ml あるいは 10<sup>6</sup> cells/ml において、6059-S の MIC 値はそれぞれ 3.13~12.5 μg/ml, 3.13~12.5 μg/ml, 0.78~3.13 μg/ml であり、CEZ, CMZ および CTM に比べ 8~32 倍劣る結果であった。

一方、グラム陰性菌では Table 3 および 4 に示すように 6059-S は CEZ, CMZ, CTM に比べ幅広くかつ強い抗菌力を示した。特に接種菌量が 10<sup>8</sup> cells/ml の場合、CEZ, CTM に対して >100 μg/ml を示す *Enterobacter* 群, indole 陽性 *Proteus* 群, *H. alvei*, *S. marcescens* に 0.1~0.78 μg/ml の MIC を示し、*P. aeruginosa* に対しても 25~50 μg/ml であった。また、*Neisseria* 群, *Haemophilus* 群, *E. coli*, *C. freundii*, *Salmonella* 群, *Shigella* 群, *K. pneumoniae*, *P. maltophilia* に対する 6059-S の MIC は  $\leq 0.013$ ~0.78 μg/ml であり、CEZ, CMZ に比べ非常に優れていた。接種菌量を 10<sup>6</sup> cells/ml とした場合は、0.78~25 μg/ml の *Pseudomonas* 群および 4 薬剤に >100 μg/ml の *Acinetobacter calcoaceticus* を除いて、他の全ての菌に  $\leq 0.013$ ~0.2 μg/ml であり、6059-S は非常に広範囲かつ強い抗菌力を示した。

Table 3 Antibacterial spectrum  
(Gram-negative bacteria)

Inoculum size: 10 <sup>8</sup> cells/ml	MIC ( $\mu$ g/ml)			
	Test strain	6059-S	CTM	CMZ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	0.05	0.025	0.78	0.39
<i>Neisseria meningitidis</i> *	$\leq$ 0.013	0.05	0.20	0.78
<i>Haemophilus influenzae</i> **	0.20	0.78	6.25	12.5
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> **	0.10	0.20	0.78	1.56
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.20	0.39	1.56	3.13
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.20	0.20	1.56	3.13
<i>Escherichia coli</i> No.29	0.78	0.20	1.56	3.13
<i>Escherichia coli</i> KC-14	0.10	0.20	0.78	1.56
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.20	0.20	1.56	3.13
<i>Escherichia coli</i> ST 0198	0.10	0.10	1.56	3.13
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.20	25	25	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.10	0.10	0.39	1.56
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.10	0.10	0.39	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.10	0.10	0.20	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.20	0.20	0.78	3.13
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.10	0.20	0.39	1.56
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.20	0.20	0.78	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.20	0.10	0.78	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.20	0.20	1.56	6.25
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.05	0.10	0.39	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-I	0.20	0.20	0.78	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.20	0.39	0.78	6.25
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.20	>100	100	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.78	>100	>100	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.39	>100	6.25	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.39	>100	25	>100
<i>Serratia marcescens</i> T-55	0.39	>100	12.5	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.39	12.5	3.13	>100
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.20	0.20	3.13	3.13
<i>Proteus morganii</i> KONO	0.39	>100	12.5	>100
<i>Proteus morganii</i> 101	0.20	>100	6.25	>100
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	0.10	>100	6.25	>100
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	0.20	>100	50	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1095	25	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12	50	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E-2	50	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas maltophilia</i> ATCC 13637	0.39	>100	100	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC 25416	50	>100	50	>100
<i>Pseudomonas fluorescens</i> ATCC-13525	12.5	>100	50	>100
<i>Pseudomonas pseudomallei</i> NCTC-1691	3.13	>100	>100	>100
<i>Alcaligenes faecalis</i> NCTC 655	0.39	3.13	3.13	50
<i>Alcaligenes faecalis</i> ATCC 19018	12.5	6.25	6.25	50
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> 51	>100	>100	>100	>100

\* : G.C. medium

\*\* : Chocolate-agar

Table 4 Antibacterial spectrum  
Gram-negative bacteria

Inoculum size: 10 <sup>6</sup> cells/ml Test strain <sup>1</sup>	MIC (μg/ml)			
	6059-S	CTM	CMZ	CEZ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	0.025	0.025	0.78	0.39
<i>Neisseria meningitidis</i> *	≤ 0.013	0.05	0.20	0.39
<i>Haemophilus influenzae</i> **	0.10	0.78	6.25	12.5
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> **	0.05	0.10	0.39	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.20	0.10	0.78	1.56
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.20	0.05	0.78	1.56
<i>Escherichia coli</i> No.29	0.20	0.10	0.78	1.56
<i>Escherichia coli</i> KC-14	0.10	0.05	0.39	0.78
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.10	0.05	0.39	1.56
<i>Escherichia coli</i> ST-0198	0.05	0.025	0.20	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.10	0.20	3.13	6.25
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.05	0.05	0.20	1.56
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.05	0.05	0.39	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.05	0.05	0.39	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.10	0.10	0.39	1.56
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.05	0.05	0.20	0.78
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.10	0.10	0.78	1.56
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.10	0.05	0.39	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.10	0.05	0.78	1.56
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.05	0.05	0.39	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	0.10	0.10	0.78	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.10	0.20	0.78	1.56
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.10	0.39	50	100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.10	3.13	>100	>100
<i>Haftia alvei</i> NCTC 9540	0.10	1.56	1.56	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.20	12.5	6.25	>100
<i>Serratia marcescens</i> T-55	0.20	12.5	3.13	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.20	0.78	1.56	12.5
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.10	0.10	1.56	6.25
<i>Proteus morganii</i> KONO	0.10	6.25	6.25	>100
<i>Proteus morganii</i> 101	0.10	0.39	6.25	>100
<i>Proteus retigeri</i> NIH 96	0.025	0.05	0.20	0.39
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	0.10	0.10	0.78	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1095	3.13	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12	12.5	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E-2	25	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas maltophilia</i> ATCC 13637	0.20	>100	50	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC 25416	25	>100	25	>100
<i>Pseudomonas fluorescens</i> ATCC-13525	12.5	>100	50	>100
<i>Pseudomonas pseudomallei</i> NCTC-1691	0.78	100	3.13	6.25
<i>Alcaligenes faecalis</i> NCTC 655	0.10	3.13	0.78	25
<i>Alcaligenes faecalis</i> ATCC 19018	0.025	1.56	0.39	25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> 51	>100	>100	>100	>100

\* : G.C. medium

\*\* : Chocolate-agar

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus aureus* 44 strains ( $10^8$  cells/ml)

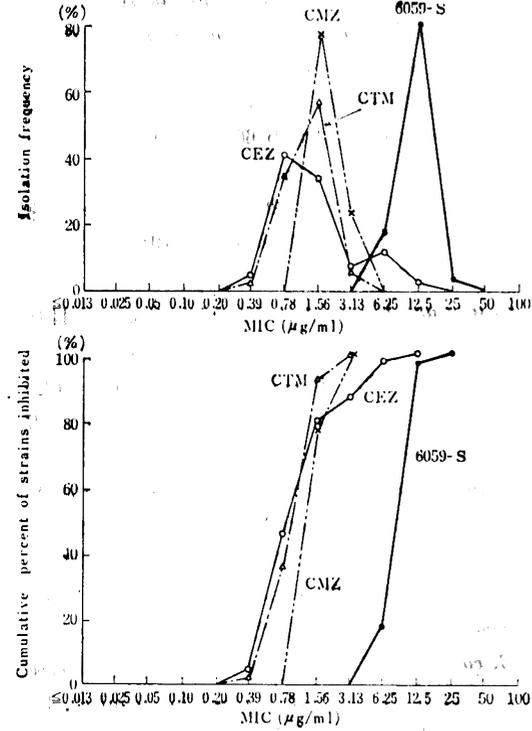


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Streptococcus pyogenes* 22 strains ( $10^8$  cells/ml)

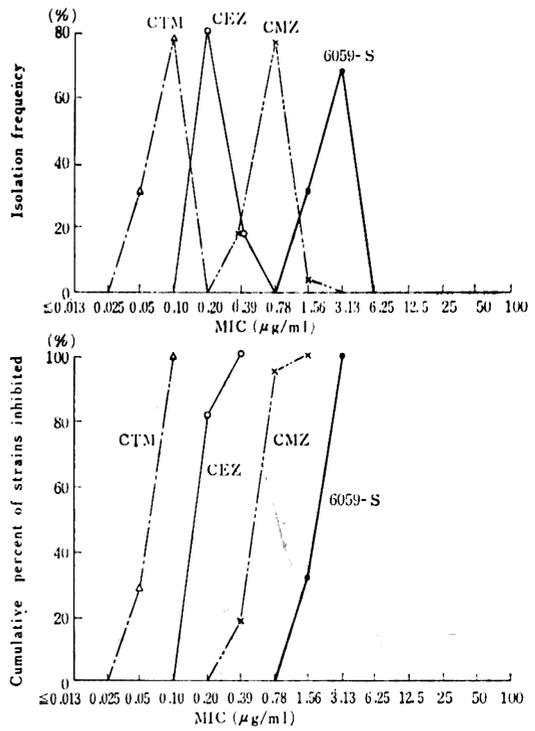


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus aureus* 44 strains ( $10^8$  cells/ml)

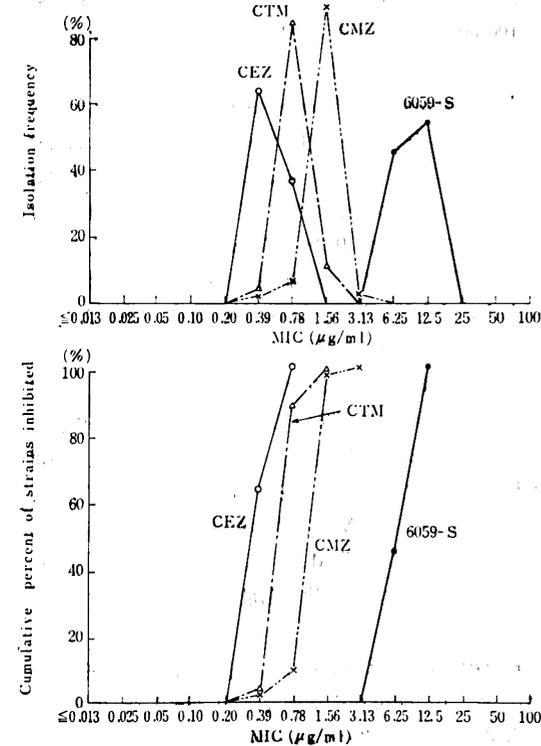


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Streptococcus pyogenes* 22 strains ( $10^8$  cells/ml)

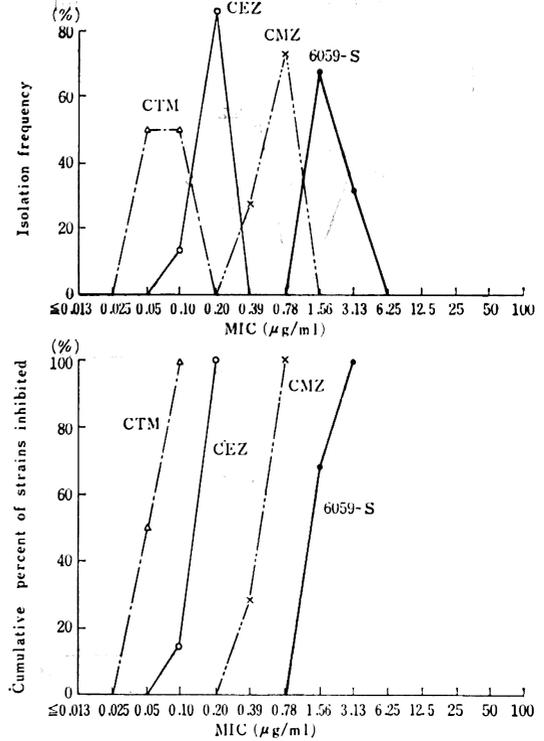


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Escherichia coli* 42 strains ( $10^8$  cells/ml)

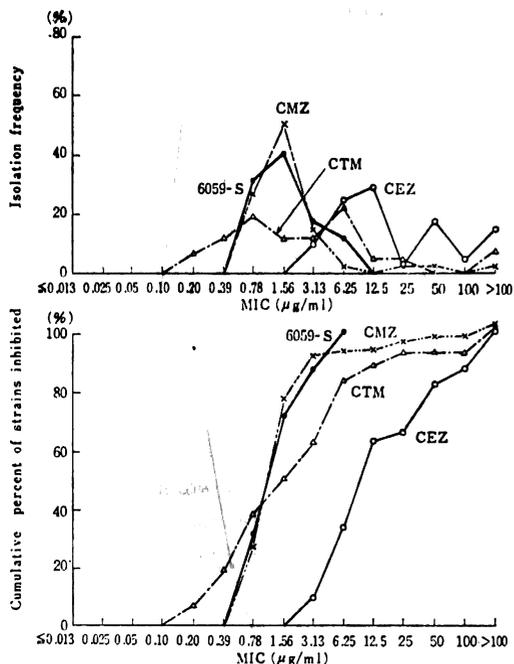
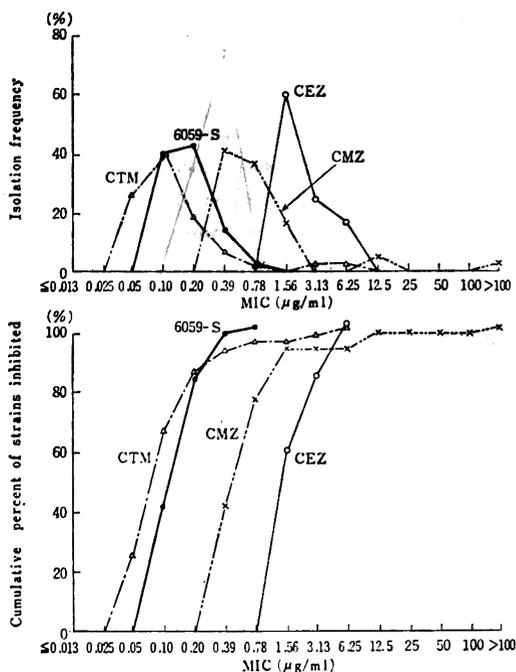


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Escherichia coli* 42 strains ( $10^6$  cells/ml)



## 2) 臨床分離株に対する感受性分布

臨床材料から分離された *S. aureus* 44 株, *S. pyogenes* 22 株, *E. coli* 42 株, *K. pneumoniae* 21 株, *P. vulgaris* 22 株, *P. morganii* 22 株, *P. rettgeri* 12 株, *E. aerogenes* 22 株, *E. cloacae* 26 株, *S. marcescens* 32 株, *A. calcoaceticus* 20 株の 6059-S, CEZ, CMZ および CTM に対する感受性分布および累積百分率を検討した。また, *P. aeruginosa* 26 株, *P. maltophilia* 20 株, *P. cepacia* 15 株については 6059-S, CBPC, PIPC および GM にて検討した。

*S. aureus*: Fig. 2, 3 に示すように *S. aureus* 44 株に対する 6059-S の MIC は  $10^8$  cells/ml 接種では  $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に,  $10^6$  cells/ml 接種では  $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  に分布しており, 比較薬に比べ 8~32 倍ほど劣る値を示す傾向が見られた。

*S. pyogenes*: *S. pyogenes* 22 株に対しては Fig. 4, 5 に示すように  $10^8$  cells/ml 接種で 6059-S は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  にピークを有する分布で比較薬よりも 4~32 倍劣る抗菌力であり,  $10^6$  cells/ml 接種でも  $1.56 \mu\text{g/ml}$  に 6059-S はピークを有し, 比較薬より劣っていた。

*E. coli*: Fig. 6, 7 に示すように  $10^8$  cells/ml 接種では 6059-S の MIC は  $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に,  $10^6$  cells/ml 接種では  $0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に分布しており, CEZ より約 16 倍優れ, CMZ, CTM と同程度であるが,  $10^6$  cells/ml 接種で CMZ, CTM に対して  $12.5 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  を示す菌株に対して全て  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下の強い抗菌力を示した。

*K. pneumoniae*: *K. pneumoniae* 21 株に対する 6059-S の MIC 分布は Fig. 8, 9 に示すように  $10^8$  cells/ml 接種で CEZ より 16 倍, CMZ より 4 倍, CTM より 2 倍優れており, CEZ, CTM に  $12.5 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  を示す菌株にも  $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  と強い抗菌力を示した。 $10^6$  cells/ml 接種では 6059-S は  $0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  に分布しており, CMZ より 8 倍, CEZ より 16 倍以上優れ, CTM と同程度であった。

*P. mirabilis*: Fig. 10 に示すように  $10^8$  cells/ml 接種の場合 6059-S は CEZ, CMZ より 4 倍ほど優れていたが, CTM に 4 倍ほど劣っていた。しかし,  $10^6$  cells/ml 接種では 6059-S は CTM に比べ 2 倍優れ, また CEZ および CMZ に比べそれぞれ 16 倍, 32 倍優れており, CEZ, CTM 耐性菌にも強い抗菌力を示した。6059-S は他薬剤に比べ菌量の影響を受けるものと考えられた (Fig. 11)。

*P. vulgaris*: *P. vulgaris* 22 株に対する 6059-S の MIC は,  $10^8$  cells/ml 接種では  $0.39 \sim 0.78$  にピークを有する集団と  $6.25 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  の集団に大別された。

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 21 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

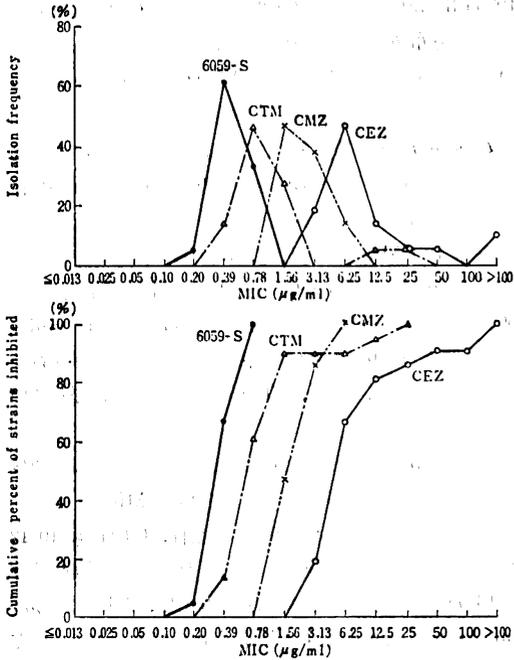


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus mirabilis* 22 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

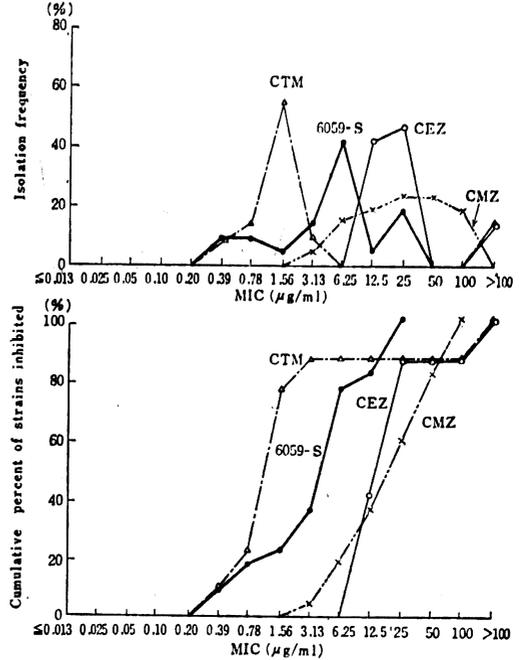


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 21 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

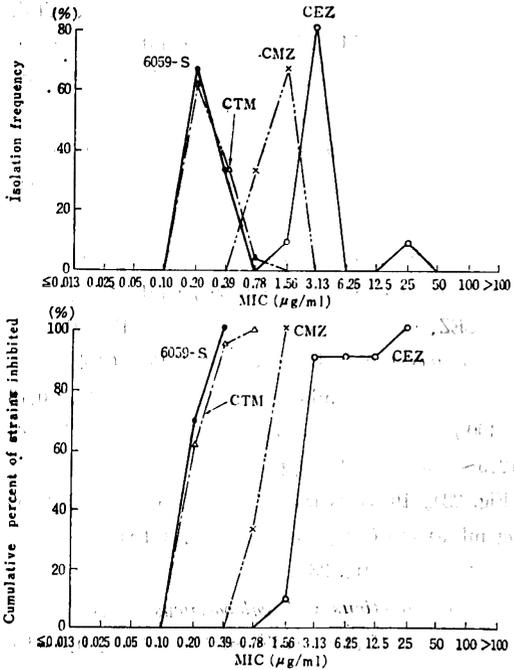


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus mirabilis* 22 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

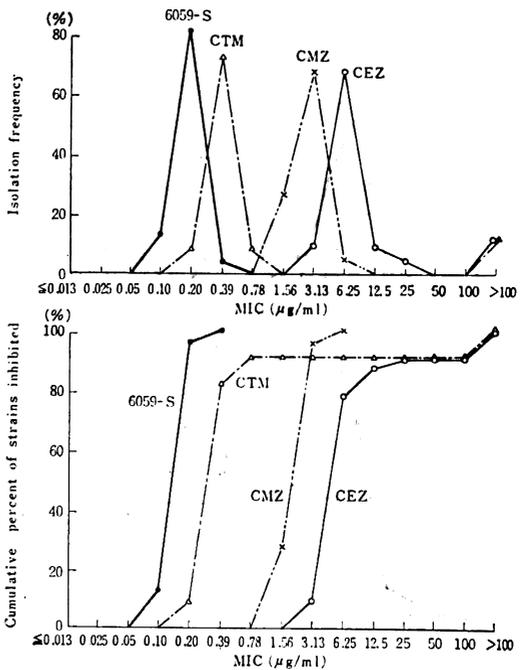


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Proteus vulgaris* 22 strains ( $10^8$  cells/ml)

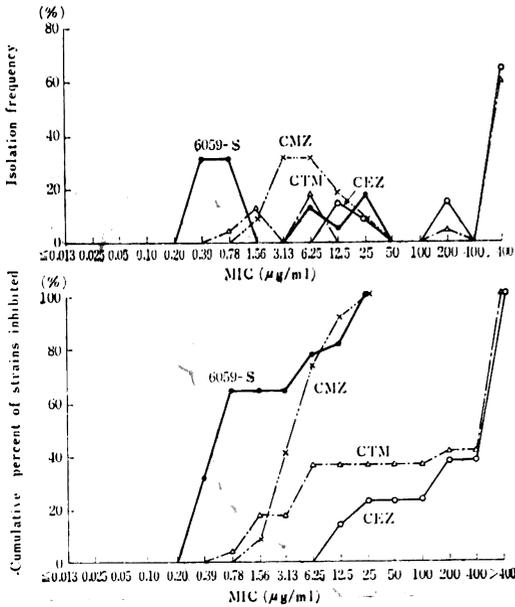
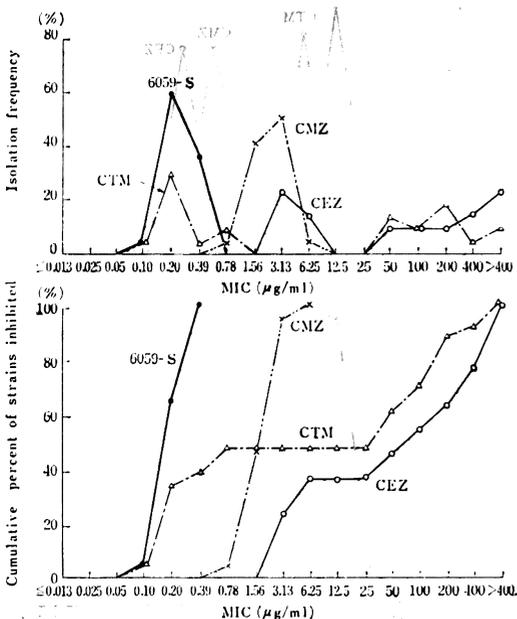


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Proteus vulgaris* 22 strains ( $10^8$  cells/ml)



また、CEZ, CTM にそれぞれ  $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性を示した株にも 6059-S は強い抗菌力を示した (Fig. 12)。 $10^8$  cells/ml 接種では 6059-S は  $0.1\sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  に感受性分布があり、CMZ に対して 8 倍優れ、特に CEZ, CTM 耐性株に対して  $10^8$  cells/ml 接種の場合と同様、非常に強い抗菌力を示した (Fig. 13)。

*P. morganii*: Fig. 14 に示すように  $10^8$  cells/ml 接種の場合、6059-S の MIC は  $0.39$  と  $6.25 \mu\text{g/ml}$  に大小の 2 峰性を示し、 $12.5$  と  $50 \mu\text{g/ml}$  にピークを示す CMZ、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の株が大部分を占める CEZ (100%)、CTM (95%) と比べ非常に優れていた。6059-S は  $10^8$  cells/ml 接種で  $6.25 \mu\text{g/ml}$ 、 $10^6$  cells/ml 接種で  $1.56 \mu\text{g/ml}$  の低濃度で 22 株全てが発育を阻止され、CEZ, CMZ, CTM に比べ明らかに優れていた (Fig. 15)。

*P. rettgeri*: Fig. 16, 17 に示すようにいずれの菌属においても、*P. morganii* とよく似た MIC 分布を示し、 $10^8$  cells/ml 接種で CEZ が全株、CTM も 10/12 株 (83%) が  $>400 \mu\text{g/ml}$  であった。一方、6059-S は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  以下で全株発育を阻止し、 $3.13\sim 200 \mu\text{g/ml}$  と幅広く分布を示す CMZ と比べても非常に良好な感受性分布を示した。また、 $10^8$  cells/ml 接種においても比較薬と比べ明らかに優れていた。

*E. aerogenes*: Fig. 18 に示すように *E. aerogenes* 22 株に対する 6059-S の MIC 値は  $10^8$  cells/ml 接種では  $0.2\sim 25 \mu\text{g/ml}$  と幅広く分布していたが、CEZ, CMZ および CTM は全て  $>100 \mu\text{g/ml}$  であり、6059-S が明らかに優れていた。 $10^8$  cells/ml 接種においても同様に強い抗菌力を示した (Fig. 19)。

*E. cloacae*:  $10^8$  cells/ml 接種では CEZ, CMZ, CTM に対して大部分の株が  $>100 \mu\text{g/ml}$  の耐性を示したが、6059-S に対しては  $0.1\sim 25 \mu\text{g/ml}$  と良好な感受性を示した (Fig. 20)。 $10^6$  cells/ml 接種でも同様な傾向が見られ、6059-S は  $0.05\sim 0.39 \mu\text{g/ml}$  に分布しており、CEZ, CMZ, CTM より優れていた (Fig. 21)。

*S. marcescens*:  $10^8$  cells/ml 接種で CEZ および CTM に  $>400 \mu\text{g/ml}$  を示す本菌種に、6059-S は  $0.78\sim 400 \mu\text{g/ml}$  と幅広いながらも抗菌力を示し、CMZ の  $12.5\sim >400 \mu\text{g/ml}$  のそれと比べても 8 倍優れていた (Fig. 22)。 $10^6$  cells/ml 接種でも 6059-S は  $0.2\sim 50 \mu\text{g/ml}$  の強い抗菌力を示し、CMZ, CTM のそれよりも優れていた (Fig. 23)。

*A. calcoaceticus*: *A. calcoaceticus* 20 株に対する 6059-S の MIC は  $10^8$  cells/ml 接種の場合、 $0.2\sim 400 \mu\text{g/ml}$  と幅広い分布で大小 3 つのピークを示し、累積曲線から CEZ, CMZ および CTM よりやや優れてい

Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus morganii* 22 strains ( $10^8$  cells/ml)

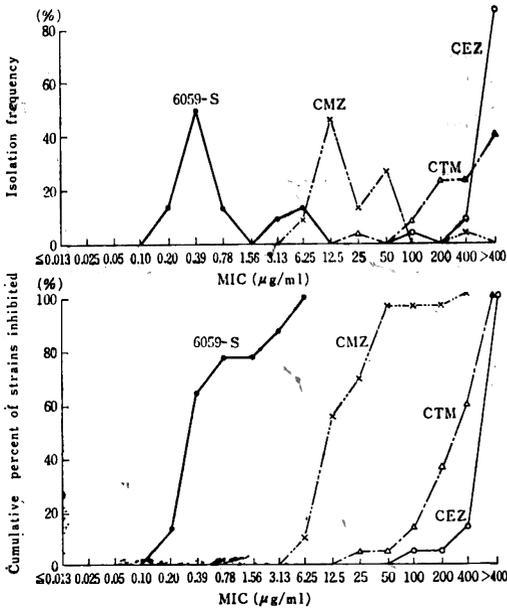


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus rettgeri* 12 strains ( $10^8$  cells/ml)

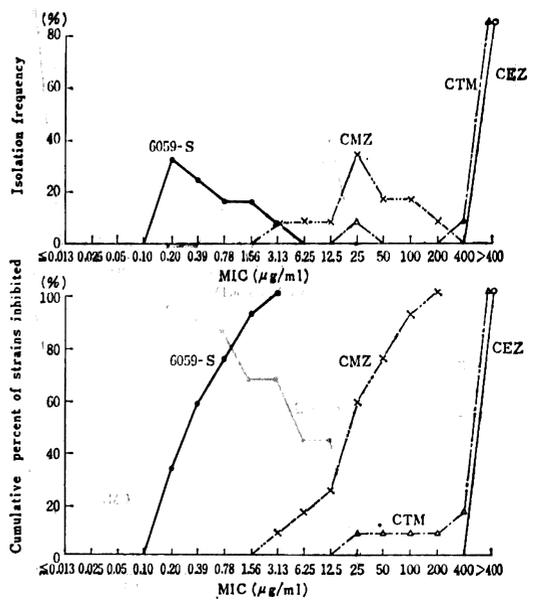


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus morganii* 22 strains ( $10^8$  cells/ml)

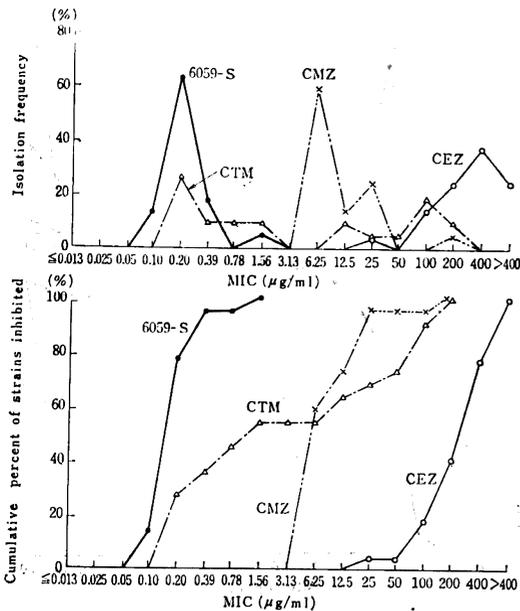


Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates of *Proteus rettgeri* 12 strains ( $10^8$  cells/ml)

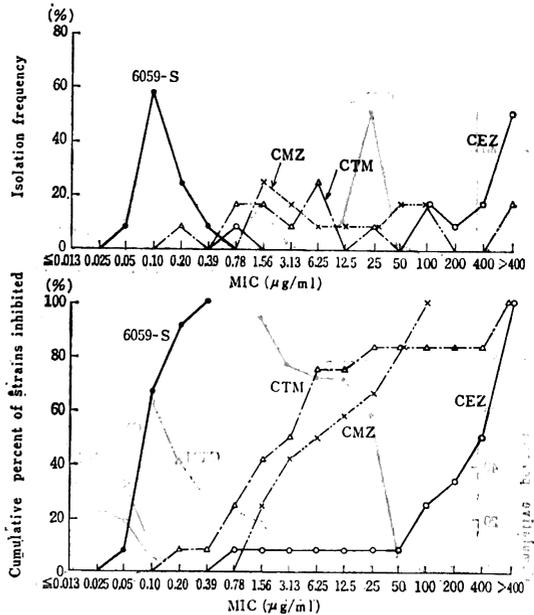


Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter aerogenes* 22 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

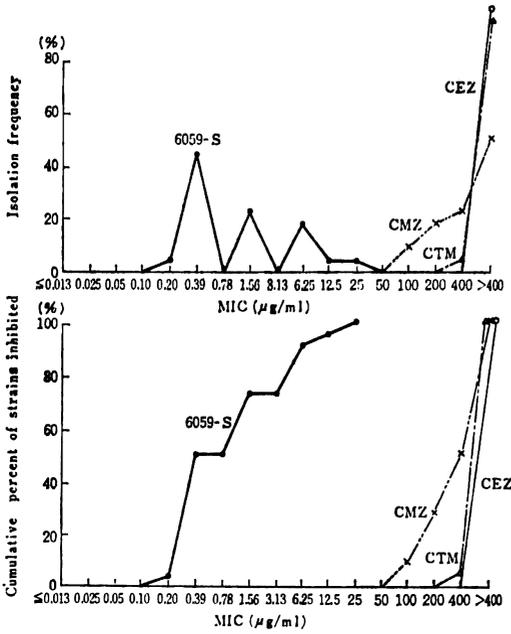


Fig. 20 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter cloacae* 26 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

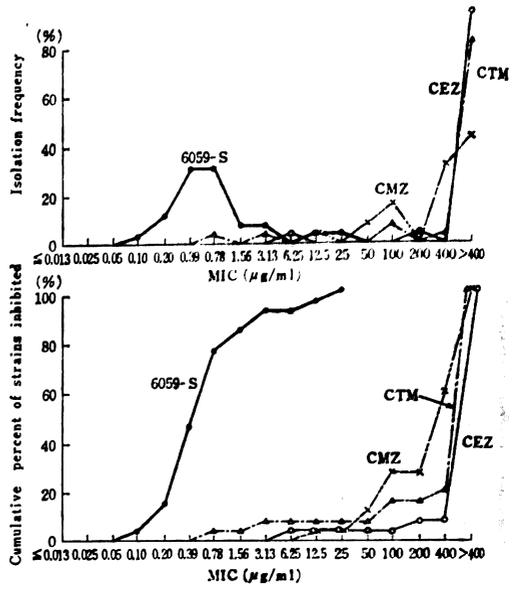


Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter aerogenes* 22 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

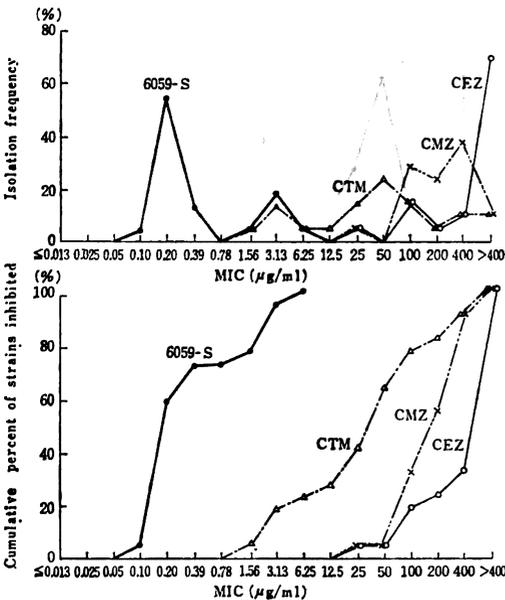


Fig. 21 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter cloacae* 26 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

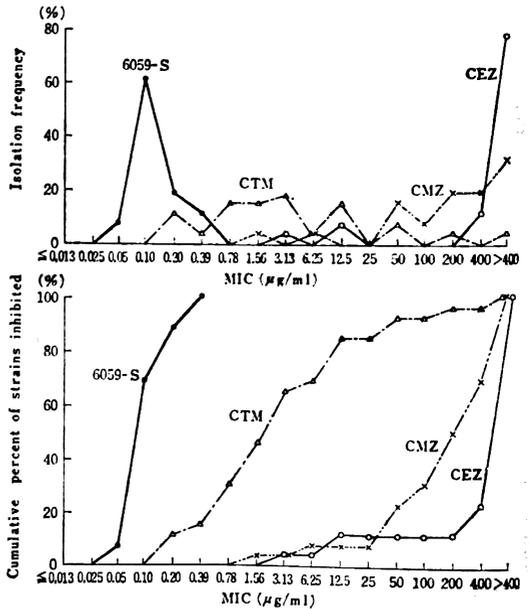


Fig. 22 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 32 strains ( $10^8$  cells/ml)

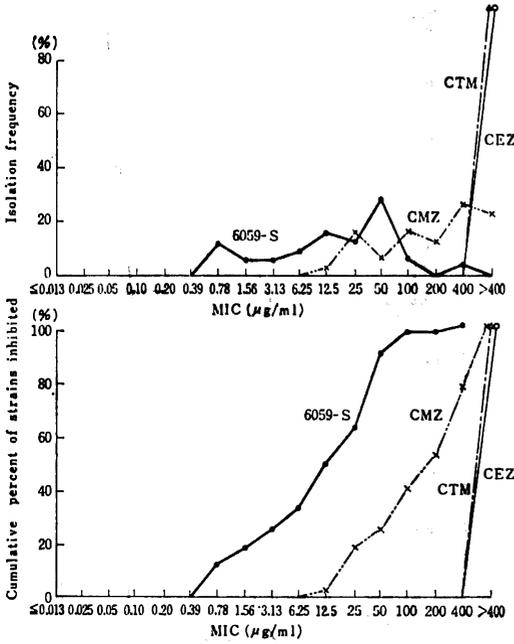


Fig. 24 Sensitivity distribution of clinical isolates *Acinetobacter calcoaceticus* 20 strains ( $10^8$  cells/ml)

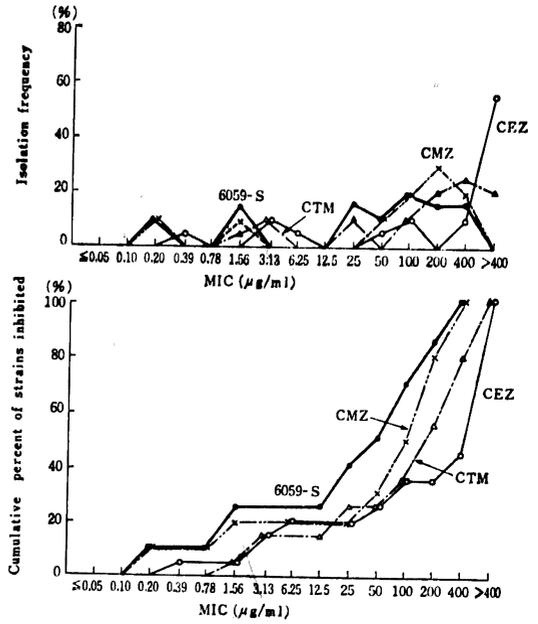


Fig. 23 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 32 strains ( $10^8$  cells/ml)

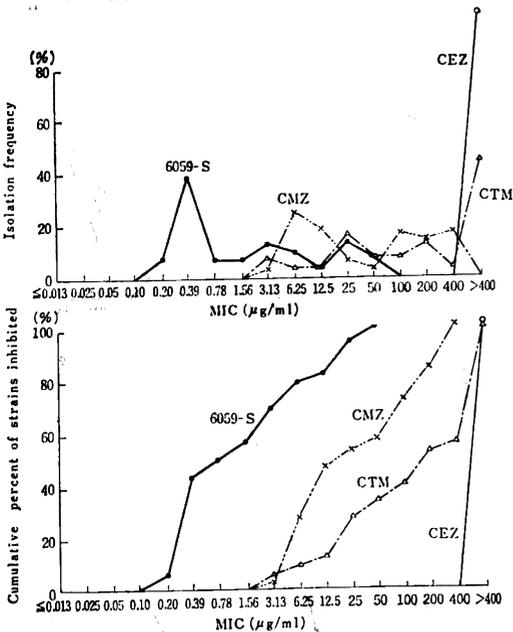


Fig. 25 Sensitivity distribution of clinical isolates *Acinetobacter calcoaceticus* 20 strains ( $10^8$  cells/ml)

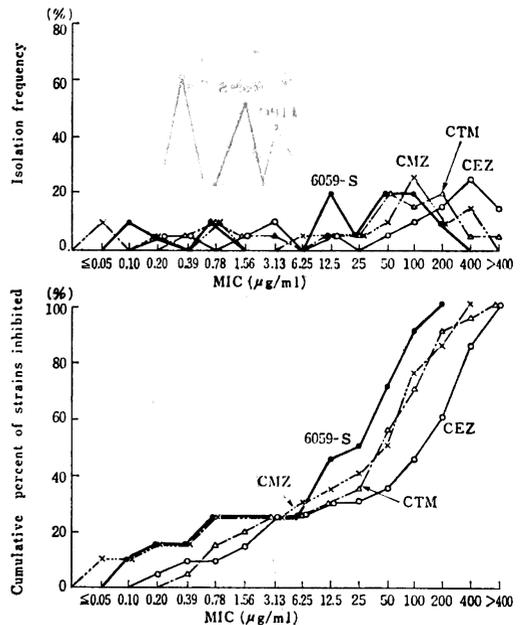


Fig. 26 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa* 26 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

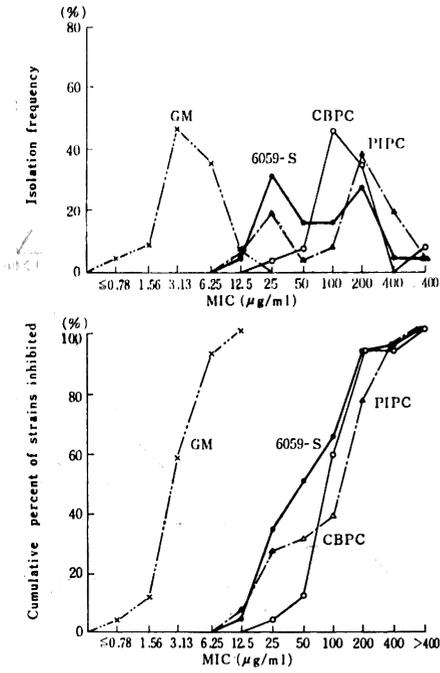


Fig. 28 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas maltophilia* 20 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

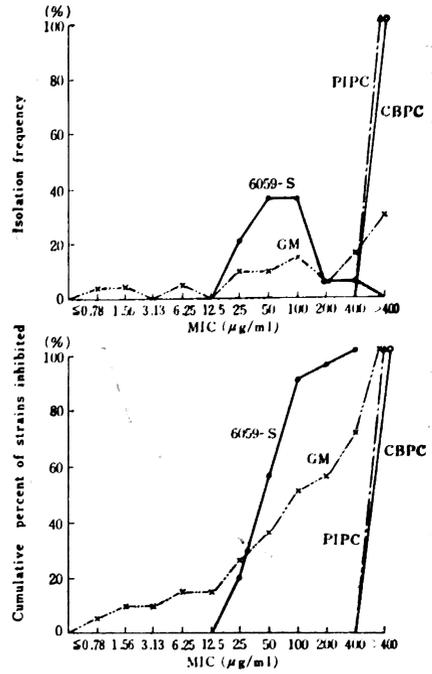


Fig. 27 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa* 26 strains (10<sup>6</sup> cells/ml)

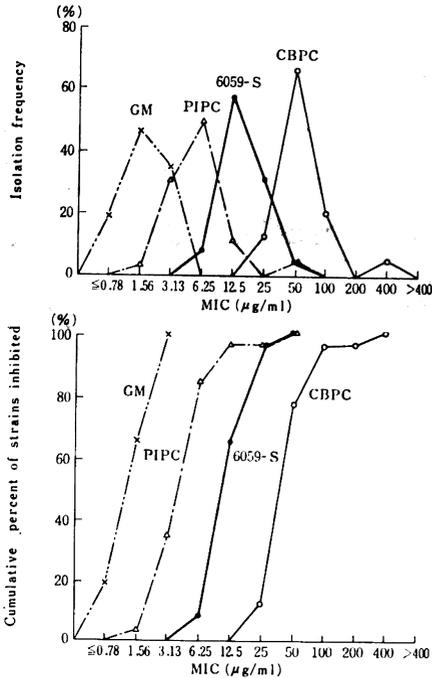


Fig. 29 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas maltophilia* 20 strains (10<sup>6</sup> cells/ml)

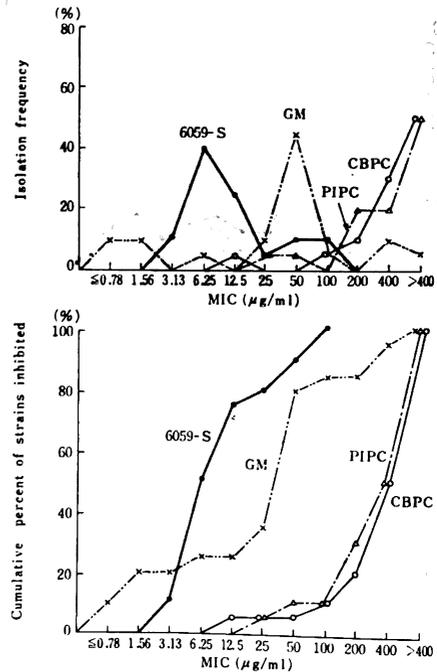


Fig. 30 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas cepacia* 15 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

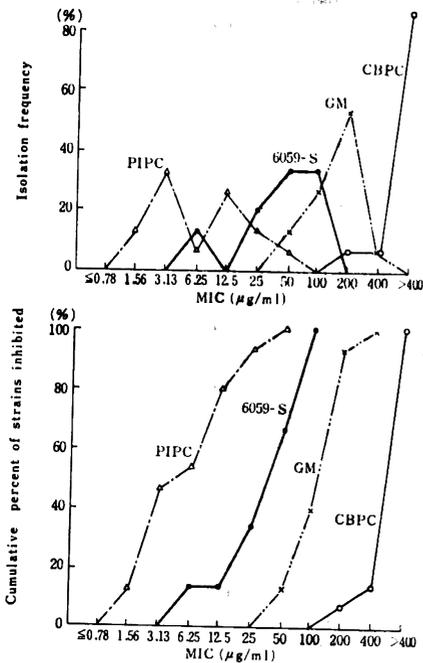
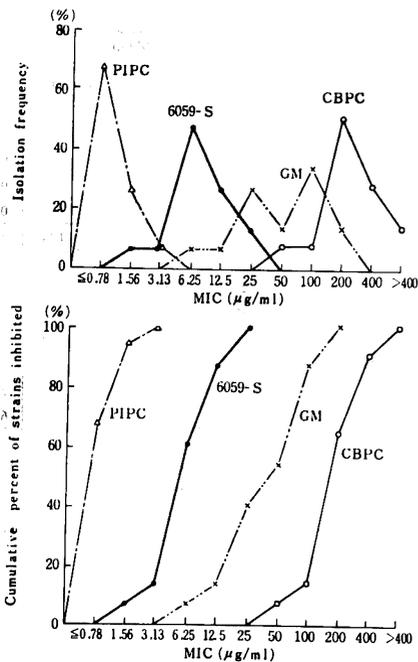


Fig. 31 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas cepacia* 15 strains (10<sup>6</sup> cells/ml)



た (Fig. 24). 10<sup>6</sup> cells/ml 接種においても 0.1~200 μg/ml と幅広い分布で同様の傾向を示した (Fig. 25).

***P. aeruginosa*** : Fig. 26 に示すように 6059-S は 10<sup>8</sup> cells/ml 接種で 12.5~>400 μg/ml に感受性分布を示し, CBPC, PIPC とほぼ同等であった。また, 10<sup>6</sup> cells/ml 接種では 6059-S は 6.25~50 μg/ml に感受性を示し, CBPC より優れていたが, PIPC に比べ 2 倍程度劣っていた (Fig. 27)。

***P. maltophilia*** : 10<sup>8</sup> cells/ml 接種で 6059-S は 50~100 μg/ml の 1 峰性のピークを示したが, CBPC, PIPC では 100%, GM では 30% が >400 μg/ml の耐性を示した (Fig. 28)。10<sup>6</sup> cells/ml 接種では 10<sup>8</sup> cells/ml 接種に比べ全薬剤とも 4 倍ほど抗菌力が良好となったが, この傾向は変わらなかった (Fig. 29)。

***P. cepacia*** : Fig. 30 に示すように 6059-S では 10<sup>8</sup> cells/ml 接種で 6.25 と 50~100 μg/ml に感受性ピークを示し, 10<sup>6</sup> cells/ml 接種で 1.56~25 μg/ml に感受性を有していた。いずれの菌量においても PIPC が良好な抗菌力を示し, 次いで 6059-S, GM, CBPC の順であった (Fig. 31)。

3) 抗菌力におよぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす接種菌量, 培地 pH, および馬血清添加の影響について検討を行なった。

接種菌量の影響は Table 5 に示すように, いずれの薬剤も菌量が低下すると 2~4 倍抗菌力が良好となった。

培地 pH の影響は Table 6 に示すように, *S. aureus* 209-P JC-I の場合, 各薬剤とも酸性側で抗菌力が良くなった。*K. pneumoniae* NCTC 9632 の場合, 6059-S, CMZ, CTM はアルカリ性側で抗菌力が良好となったが, CEZ は酸性側で抗菌力の増強が認められた。*E. coli* NIHJ JC-2, *P. mirabilis* 1287 の場合, 6059-S は全く影響が認められなかったが, CEZ, CMZ, CTM は *K. pneumoniae* NCTC 9632 の場合とほぼ同様の傾向を示した。

馬血清添加による影響は Table 7 に示すように, いずれの薬剤もあまり大きな変動は認められなかった。

4) 増殖曲線に及ぼす影響

(a) *E. coli* NIHJ JC-2 について

Fig. 32~35 は菌量が 10<sup>5</sup> cells/ml および 10<sup>7</sup> cells/ml のときに 6059-S, CEZ, CMZ および CTM をそれぞれ作用させた抗菌作用型式を示している。10<sup>5</sup> cells/ml の場合, 4 薬剤とも 1 MIC 相当濃度を作用させると殺菌的に作用した。また, 10<sup>7</sup> cells/ml の場合, CEZ, CMZ は 1 時間目から濃度に応じて段階的に殺菌作用を示し, 時間の経過に従い菌数が減少した。6059-

Table 5 Effect of inoculum size on antibacterial activity of 6059-S and other cephalosporins

Organism	Inoculum size (cells/ml)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		6059-S	CTM	CMZ	CEZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC-1	$4.2 \times 10^8$	6.25	0.39	0.78	0.20
	$4.2 \times 10^7$	6.25	0.20	0.78	0.20
	$4.2 \times 10^6$	6.25	0.20	0.39	0.10
	$4.2 \times 10^5$	3.13	0.10	0.39	0.10
	$4.2 \times 10^4$	3.13	0.10	0.39	0.10
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	$6.3 \times 10^8$	0.39	0.39	1.56	3.13
	$6.3 \times 10^7$	0.39	0.10	1.56	1.56
	$6.3 \times 10^6$	0.20	0.10	0.78	1.56
	$6.3 \times 10^5$	0.20	0.10	0.78	1.56
	$6.3 \times 10^4$	0.20	0.10	0.78	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	$1.2 \times 10^8$	0.20	0.20	1.56	3.13
	$1.2 \times 10^7$	0.10	0.10	1.56	3.13
	$1.2 \times 10^6$	0.10	0.10	0.78	1.56
	$1.2 \times 10^5$	0.10	0.10	0.78	1.56
	$1.2 \times 10^4$	0.10	0.10	0.78	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	$9.4 \times 10^8$	0.39	0.20	3.13	6.25
	$9.4 \times 10^7$	0.20	0.10	1.56	3.13
	$9.4 \times 10^6$	0.20	0.10	0.78	3.13
	$9.4 \times 10^5$	0.10	0.10	0.78	3.13
	$9.4 \times 10^4$	0.10	0.05	0.78	3.13

Medium: Heart infusion agar (NISSUI)

Method: Streak

Table 6 Effect of medium pH on antibacterial activity of 6059-S and other cephalosporins ( $10^8$ /ml)

Organism	Medium pH	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		6059-S	CTM	CMZ	CEZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC-1	5.2	0.20	0.05	0.20	0.025
	6.2	3.13	0.20	0.78	0.20
	7.2	6.25	0.39	0.78	0.20
	8.2	6.25	0.39	0.78	0.20
	9.2	6.25	0.39	0.78	0.20
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	5.2	0.39	1.56	3.13	1.56
	6.2	0.39	0.39	3.13	1.56
	7.2	0.39	0.20	3.13	3.13
	8.2	0.39	0.39	1.56	3.13
	9.2	0.39	0.39	3.13	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	5.2	1.56	3.13	12.5	3.13
	6.2	0.20	0.78	1.56	3.13
	7.2	0.20	0.20	1.56	3.13
	8.2	0.20	0.39	1.56	6.25
	9.2	0.20	0.39	1.56	6.25
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	5.2	0.39	3.13	12.5	25
	6.2	0.39	0.39	6.25	25
	7.2	0.39	0.39	6.25	12.5
	8.2	0.39	0.39	3.13	25
	9.2	0.39	0.39	6.25	25

Medium: Heart infusion agar (NISSUI)

Inoculum size:  $10^8$  cells/ml

Method: Streak

Table 7 Effect of horse serum on antibacterial activity of 6059-S and other cephalosporins ( $10^8$ /ml)

Organism	Percent of serum	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		6059-S	CTM	CMZ	CEZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC-1	0	6.25	0.39	0.78	0.20
	10	6.25	0.39	0.78	0.39
	25	6.25	0.39	0.78	0.39
	50	6.25	0.39	1.56	0.39
	50	6.25	0.39	1.56	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0	0.39	0.39	1.56	3.13
	10	0.39	0.39	1.56	3.13
	25	0.39	0.39	1.56	3.13
	50	0.39	0.78	6.25	6.25
	50	0.39	0.78	6.25	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0	0.20	0.20	1.56	3.13
	10	0.20	0.20	1.56	3.13
	25	0.20	0.20	1.56	3.13
	50	0.39	0.39	0.78	6.25
	50	0.39	0.39	0.78	6.25
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0	0.39	0.20	3.13	6.25
	10	0.39	0.20	3.13	12.5
	25	0.78	0.20	3.13	12.5
	50	0.78	0.20	3.13	12.5
	50	0.78	0.20	3.13	12.5

Medium: Heart infusion agar (NISSUI)

Inoculum size:  $10^8$  cells/ml

Method: Streak

Fig. 32 Effect of 6059-S on viability of *E. coli* NIHJ JC-2

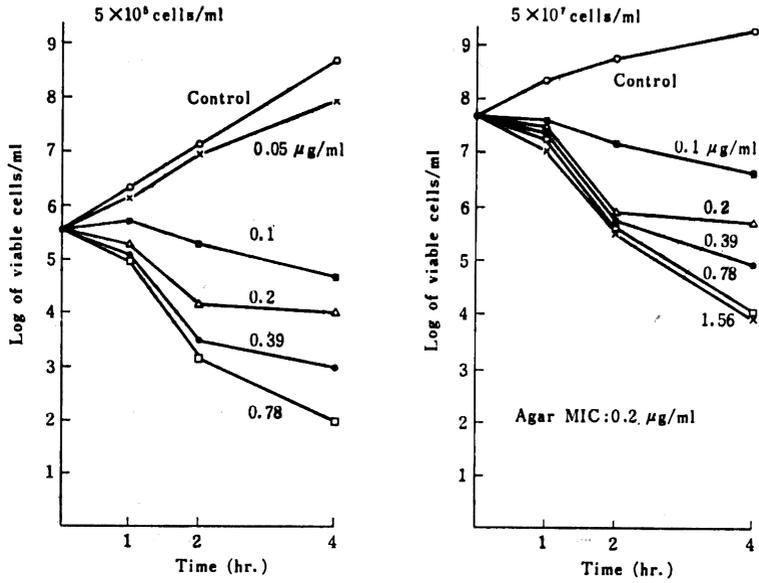


Fig. 33 Effect of CTM on viability of *E. coli* NIHJ JC-2

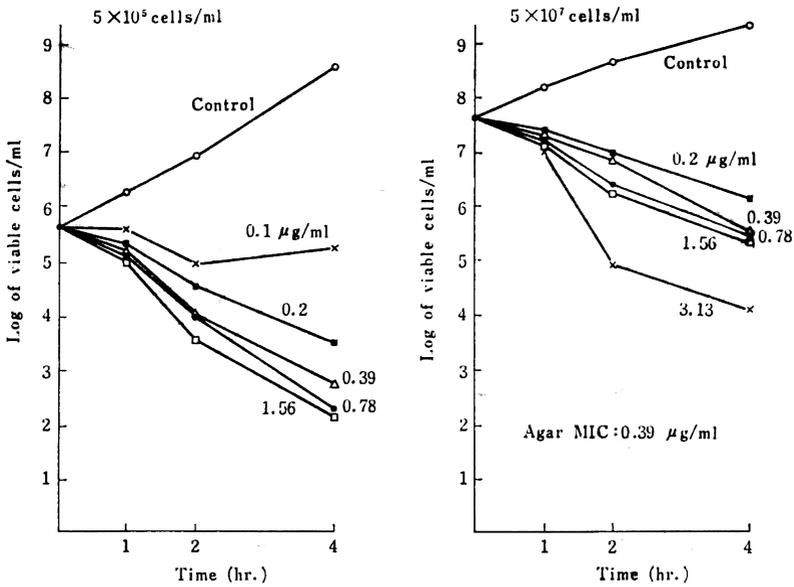


Fig. 34 Effect of CMZ on viability of *E. coli* NIHJ JC-2

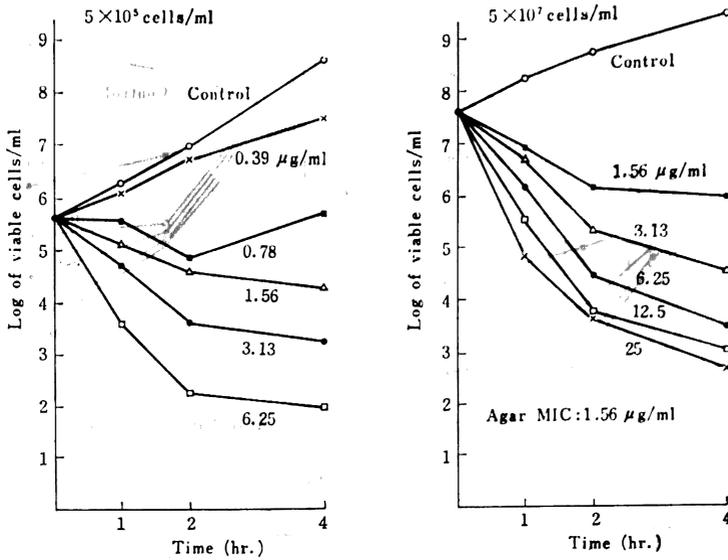


Fig. 35 Effect of CEZ on viability of *E. coli* NIHJ JC-2

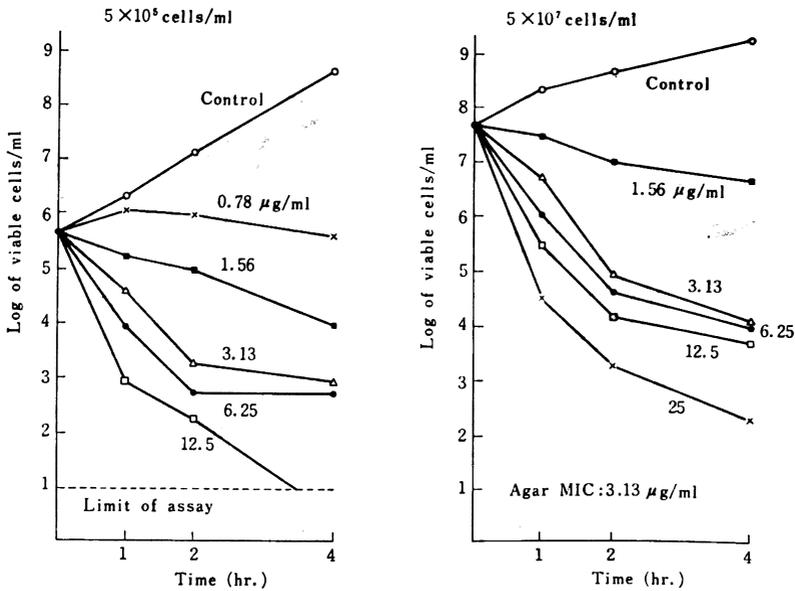


Fig. 36 Effect of 6059-S on viability of *K. pneumoniae* KC-1

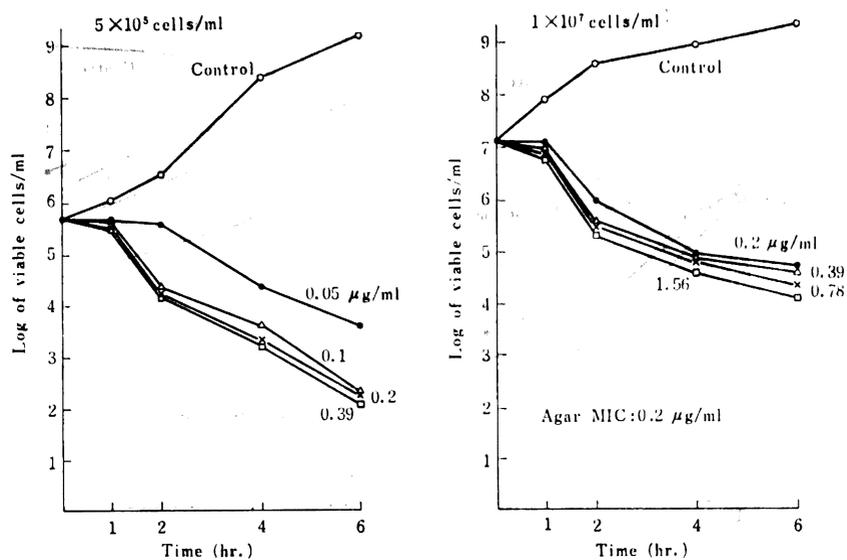


Fig. 37 Effect of CEZ on viability of *K. pneumoniae* KC-1

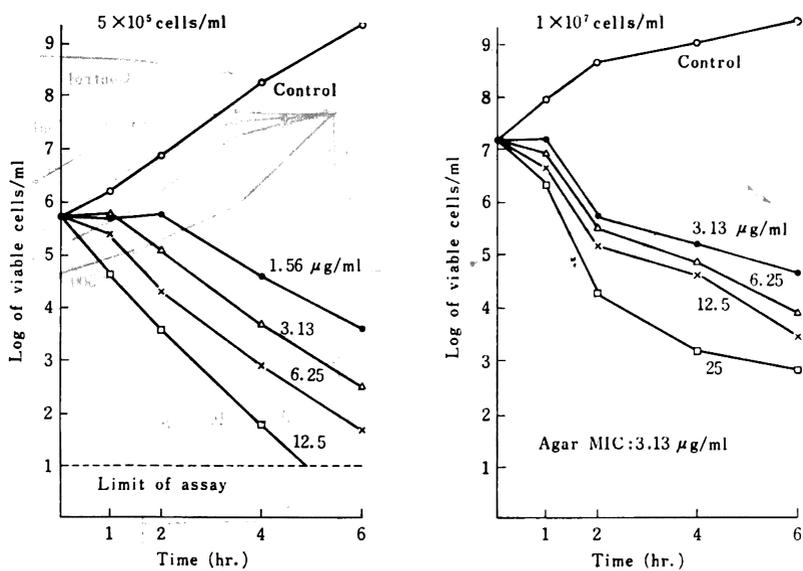


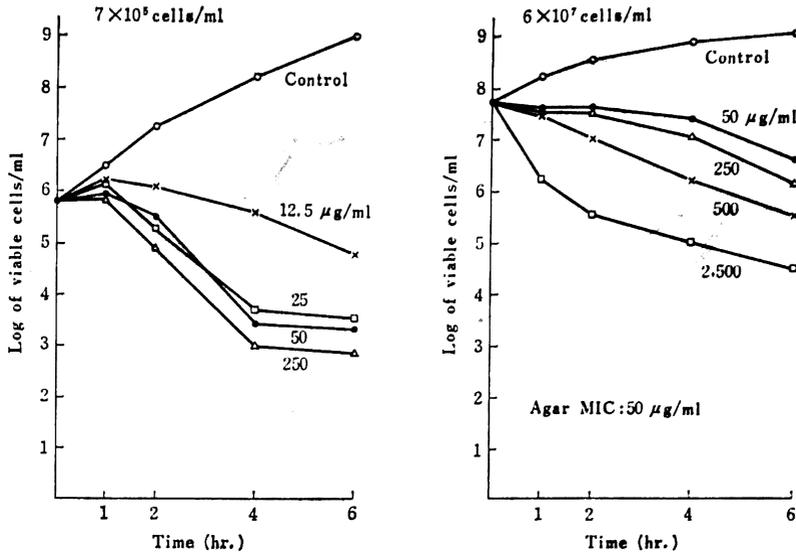
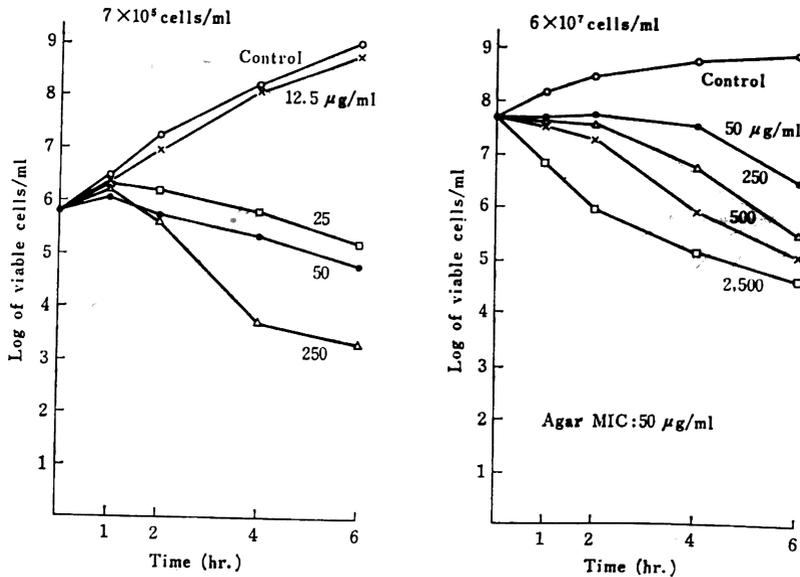
Fig. 38 Effect of 6059-S on viability of *P. aeruginosa* E-2Fig. 39 Effect of CBPC on viability of *P. aeruginosa* E-2

Fig. 40 Effect of 6059-S on viability of *E. coli* 444

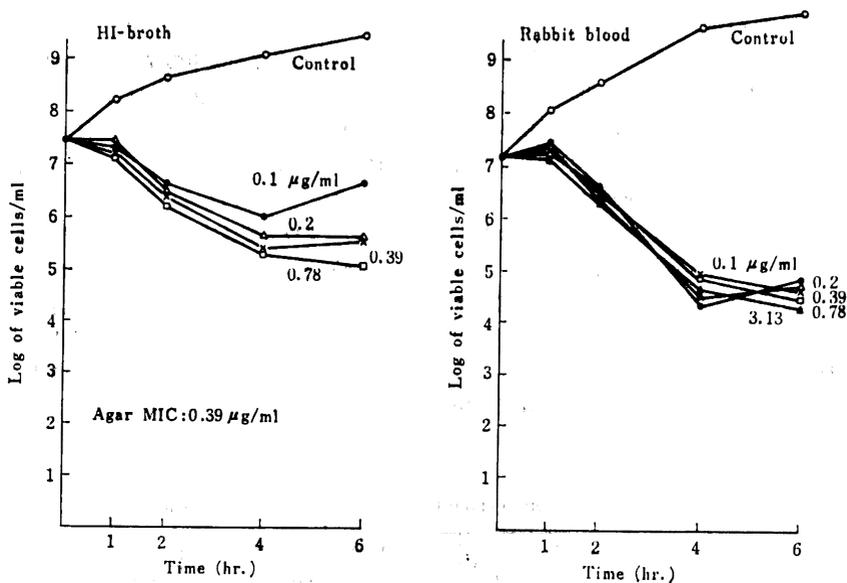
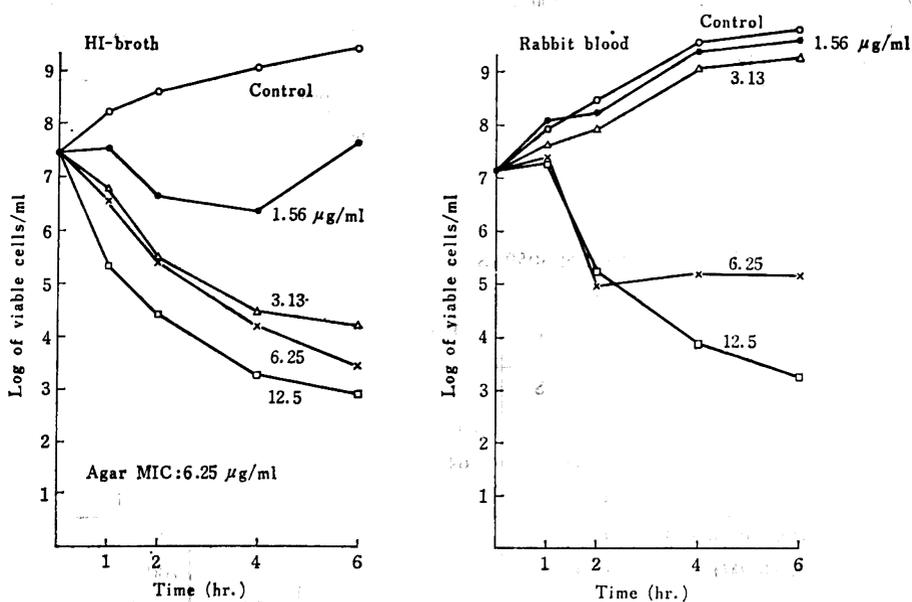


Fig. 41 Effect of CEZ on viability of *E. coli* 444



S, CTM は 1 時間目では 1~8 MIC 相当濃度を作用させても同程度の静菌作用しか示さず, 2 時間以降に薬剤濃度に応じた菌数の減少がみられた。

(b) *K. pneumoniae* KC-1 について

*K. pneumoniae* KC-1 の増殖曲線に及ぼす影響を Fig. 36, 37 に示した。すなわち, 薬剤作用時の菌量が  $10^8$  cells/ml の場合, 6059-S の 1/4~2 MIC (0.05~0.39  $\mu\text{g/ml}$ ) 濃度において 1 時間以後に殺菌作用が認められたが, 1/2~2 MIC 間では殺菌作用の発現時間, 殺菌率ともほとんど変わらず, dose response が認められなかった。この傾向は薬剤作用時の菌量が  $10^7$  cells/ml の場合も同様であった。一方, CEZ の場合は 6059-S に比べ MIC 値は大きいがいずれの菌量においても濃度に応じた速やかな殺菌作用が認められた。

(c) *P. aeruginosa* E-2 について

Fig. 38, 39 に示すように薬剤作用時の菌量が  $10^8$

cells/ml の場合, 6059-S, CBPC ともに 5 MIC 相当濃度でも 1 時間までは静菌的であり, 1 時間以降に殺菌作用が認められた。菌量が  $10^7$  cells/ml の場合も同様な傾向が認められたが,  $10^8$  cells/ml のときに比べ菌量による影響を受けやすかった。

(d) ウサギ血液中の *E. coli* 444 について

ウサギ新鮮血液中における *E. coli* 444 に対する 6059-S, CEZ の殺菌作用を検討したところ, 6059-S は HIB における殺菌作用より若干増強されたが, CEZ は逆に減弱した (Fig. 40, 41)。

5) マウス実験的感染症に対する治療効果

(a) 各種細菌感染症に対する治療効果

種々の感染菌を用いたマウス実験的感染症に対する 6059-S, CEZ, CMZ および CTM の治療効果を Table 8, 9 に示した。グラム陽性菌の *S. pyogenes* C-203 では 6059-S は最も治療効果が悪く, MIC 値を反映した

Table 8 Protecting effect of 6059-S against experimental in mice infection

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				Challenge dose		Mucin	ED <sub>50</sub> (mg/kg)			
	6059-S	CTM	CMZ	CEZ	cells/mouse	$\times \text{LD}_{50}$		6059-S	CTM	CMZ	CEZ
<i>S. pyogenes</i> C-203	3.13	0.05	0.78	0.20	$3.8 \times 10^8$	2,533	-	215	10.8	98	4.0
<i>E. coli</i> KC-14	0.10	0.20	0.78	1.56	$2.1 \times 10^6$	314	+	0.18	0.36	6.0	5.3
<i>E. coli</i> 444	0.39	1.56	3.13	6.25	$1.9 \times 10^6$	1,900	+	0.57	3.0	14	9.8
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0.20	0.20	0.78	3.13	$1.8 \times 10^8$	429	+	26	55	81	124
<i>K. pneumoniae</i> 178	0.39	0.78	3.13	3.13	$2.9 \times 10^8$	220	+	6.3	115	192	202
<i>P. mtrabilis</i> 181	0.39	0.39	6.25	12.5	$1.3 \times 10^6$	32	+	0.85	3.4	24	13
<i>P. vulgaris</i> 109	6.25	>100	3.13	>100	$1.5 \times 10^7$	15	+	0.85	>800	23	>800
<i>P. vulgaris</i> 115	0.39	>100	3.13	>100	$2.0 \times 10^7$	12	+	17	65	20	78
<i>S. marcescens</i> T-55	0.39	>100	12.5	>100	$2.4 \times 10^6$	18	+	1.1	37	115	>500

Challenge route : I.P.infection of 0.5 ml/3% mucin suspension

ED<sub>50</sub> (mg/kg) : Antibiotics were administrated S.C. at 2 hr after infection.

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) : Agar dilution method (inoculum size :  $10^8$  cells/ml)

Table 9 Protecting effect of 6059-S against experimental in mice infection

Organism (Challenge dose)	Antibiotic	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
			10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>P. aeruginosa</i> E-2 ( $1.5 \times 10^3$ /M) 150 LD <sub>50</sub>	6059-S	59 (46-76)*	50	25
	CBPC	289 (187-398)*	50	50
	APPC	64 (39-110)*	3.13	1.56
	PIPC	332 (166-496)*	12.5	6.25
<i>P. aeruginosa</i> K-13 ( $1.3 \times 10^3$ /M) 130 LD <sub>50</sub>	6059-S	370 (107-416)*	50	25
	CBPC	408 (319-454)*	100	100
	GM	272 (113-3,578)*	50	12.5

Challenge route : I.P.infection of 0.5 ml/3% mucin suspension

( )\* : 95% confidence limits

Table 10 Protecting effect of 6059-S on experimental infection with *E. coli* 444 in mice

- Influence of challenge dose -

Challenge dose (cells/mouse)	ED <sub>50</sub> (mg/kg)			
	6059-S	CTM	CMZ	CEZ
1.9 × 10 <sup>3</sup>	0.19 (0.10-0.30)	1.5 (0.94-1.9)	12 (4.1-22)	6.7 (4.8-8.9)
1.9 × 10 <sup>4</sup>	0.57 (0.08-1.10)	3.0 (0.77-5.6)	14 (6.0-24)	9.8 (5.6-18)
1.9 × 10 <sup>5</sup>	3.4 (2.2-4.8)	9.3 (5.5-14)	35 (16-64)	12 (7.9-35)
1.9 × 10 <sup>6</sup>	7.5 (2.1-10.9)	28 (15-81)	159 (58-393)	190 (68-532)
1.9 × 10 <sup>7</sup>	71 (33-209)	146 (89-271)	>500	>500

Challenge route : I.P. infection of 0.5 ml/3% mucin suspension

( ) : 95% confidence limits

Table 11 Protecting effect of 6059-S on experimental infection with *P. aeruginosa* E-2 in mice

- Effect of multiple administrations -

Treatment		ED <sub>50</sub> (mg/kg)			
Times/day	Hours after infection	6059-S	CBPC	PIPC	APPC
1	2 hr	46.4 (30.3-68.2)	249 (97.5-405)	270 (183-400)	73.2 (43.3-142)
2	2,3 hr	15.1 (5.56-26.6)	258 (109-424)	68.8 (29.8-143)	19.5 (13.5-27.4)
4	2,3,4,5 hr	12.4 (7.72-17.9)	82.5 (55.4-123)	17.6 (12.3-24.7)	10.2 (6.53-13.6)
6	2,3,4,5,6,7 hr	12.0 (8.58-16.0)	103 (78.5-131)	18.1 (14.0-25.1)	10.2 (7.04-14.5)

Challenge dose : 1.3 × 10<sup>8</sup>/mouse (125 LD<sub>50</sub>)

Challenge route : I.P. infection of 0.5 ml/3% mucin suspension

( ) : 95% confidence limits

結果が得られた。しかし、グラム陰性菌の *E. coli* KC-14, *E. coli* 444, *K. pneumoniae* KC-1, *K. pneumoniae* 178, *P. mirabilis* 181 の 5 株に対する 6059-S の治療効果は CEZ より 4.8~32.1 倍, CMZ より 3.1~33.3 倍, CTM より 2.0~18.3 倍良好な値を示した。また, CEZ, CTM 耐性菌の *P. vulgaris* 109, *P. vulgaris* 115, *S. marcescens* T-55 の 3 株に対しても 6059-S の治療効果は良好で上記 3 株に抗菌力を示す CMZ と比べても 1.2~105 倍優れており, CTM より *P. vulgaris* 115 で 3.8 倍, *S. marcescens* T-55 で 33.6 倍優れていた。

一方, CEZ は *S. marcescens* T-55 に対しては >500 mg/kg であり, *P. vulgaris* 109 に対しては >800 mg/kg と治療効果を全く示さなかった。*P. aeruginosa* E-2 感染症においても 6059-S の治療効果は CBPC, PIPC より優れ, APPC と同等であったが各薬剤の MIC 値との相対比では 6059-S は著しく優れていた。また, GM 耐性菌 *P. aeruginosa* K-13 においても 6059-S は有効であった。

(b) 接種菌量の治療効果に及ぼす影響

*E. coli* 444 感染マウスにおける治療効果に及ぼす接

種菌量の影響を Table 10 に示した。すなわち、6059-S はいずれの接種菌量においても比較薬と比べ、最も優れた治療効果を示したが、接種菌量により治療効果に影響を受けた。

#### (c) 頻回投与の治療効果に及ぼす影響

*P. aeruginosa* E-2 感染マウスに対する各薬剤の治療効果を 1 回投与と分割投与について比較検討した。Table 11 に示すように投与回数を 2 回、4 回、6 回と投与量を分割すると、1 回投与に比べ、6059-S は 3.9 倍、CBPC は 3.0 倍、PIPC は 15 倍、APPC は 7.1 倍とそれぞれ頻回投与により良好な治療効果を示した。

#### 総括および考察

Oxacephem 系抗生物質 6059-S はグラム陽性および陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを示し、特にグラム陰性菌群に対して強い抗菌力を有していた。すなわち、グラム陽性菌群に対しては比較薬として用いた CEZ, CMZ および CTM に劣るもののグラム陰性菌群に対する抗菌力は非常に強く、またその範囲も広く、従来の Cephalosporin 剤で無効または抗菌力の弱かった indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *H. influenzae* および *Pseudomonas* に対しても強い抗菌力を示した。

臨床分離株に対しても同様に強い抗菌力を示し、 $10^6$  cells/ml 接種において indole 陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia* 群に比較薬の 10 倍もしくはそれ以上の強い抗菌力を示した。*Pseudomonas* 群に対しても抗緑膿菌剤である CBPC, PIPC と同等もしくはそれ以上の強い抗菌力を示し、この幅広い抗菌力が従来の Cephalosporin 構造と異なる Oxacephem の骨格を有する 6059-S の化学構造上の特徴に起因するものと思われる。このように 6059-S の抗菌力の特徴は Cephalosporin 感受性のグラム陰性桿菌はもちろんのこと他のグラム陰性桿菌、特に近年問題視されつつある  $\beta$ -lactam 剤に低感受性のブドウ糖非醗酵菌や CEZ 耐性菌<sup>9)</sup> に対しても極めて強い抗菌力を示すことである。

*E. coli*, *K. pneumoniae* に対する 6059-S の抗菌作用型式は殺菌的で dose response のある作用が認められたが、その作用は  $10^5$  cells/ml,  $10^7$  cells/ml いずれの菌量においても 1 時間までは静菌的もしくは弱い殺菌作用であり、2 時間後より濃度に応じた殺菌作用が認められた。このように 6059-S は CEZ に比べ殺菌作用が遅く現われ、特に菌量が多いとその傾向は著明であった。一般的に  $\beta$ -lactam 系抗生物質は 1) 細胞壁外膜の透過性、2)  $\beta$ -lactamase に対する安定性、3) Penicillin binding protein に対する親和性、4) autolysin

の関与、これら 4 つの因子が相互に関連して抗菌力を示すものと考えられる。あくまでも MIC 濃度を中心にして考えた場合、6059-S は CEZ に比べ作用 1 時間後の殺菌力が劣っており、MIC に比例した殺菌力がなげ得られないのか、今後さらに詳細に上記 4 項目について検討する必要があると思われる。*P. aeruginosa* に対しても同様の傾向が認められ、先に私どもが指摘した *P. aeruginosa* に対する Sulbencillin<sup>10)</sup>, Piperacillin<sup>11)</sup> および Ticarcillin<sup>12)</sup>, *E. coli* に対する Cephalothin<sup>13)</sup>, Cefamandole<sup>14)</sup> および Cefuroxime<sup>15)</sup> に対する作用型式と類似しており、本剤の治療効果は有効濃度の高さよりむしろ有効濃度以上に保持されている持続時間に左右されることを示唆している様に思われる。すなわち、*P. aeruginosa* 感染マウスに対する治療効果が、頻回投与により約 4 倍良好となった事実が上記考察に適合するものと思われる。また、*in vitro* 同様 *in vivo* においても 6059-S は比較薬より優れた成績を示し、特に CEZ, CTM 耐性菌に著明であった。これは、本剤が各種実験動物で血中濃度の持続性が良い CEZ と同程度のピーク値と持続性を示すということ<sup>16)</sup>、また 7 位に -OCH<sub>3</sub> 基を有し、各種  $\beta$ -lactamase に対して安定であり、CEZ 耐性菌にも優れた抗菌力を示し、幅広い抗菌スペクトラムを有するという事<sup>17)</sup>、さらに血液成分が存在した方がより殺菌性が高まるということなどによるものと考えられた。

#### 参考文献

- 1) NARISADA, M.; *et al.*: Synthetic studies on  $\beta$ -lactam antibiotics. Part 10. Synthesis of 7 $\beta$ -(2-carboxy-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido)-7 $\alpha$ -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-oxacephem. *J. Med. Chem.* 22: 757-759, 1979
- 2) NEU, H. C.; N. ASWAPOKKE, K. P. FU & P. ASWAPOKKE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other  $\beta$ -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 141-149, 1979
- 3) FU, K. P. & H. C. NEU: The comparative  $\beta$ -lactamase resistance and inhibitory activity of 1-oxa cephalosporin, cefoxitin and cefotaxime. *J. Antibiotics.* 32: 909-914, 1979
- 4) WISE, R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY 127935, a novel oxa- $\beta$ -lactam: an *in vitro* comparison with other  $\beta$ -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16: 341-345, 1979
- 5) BARZA, M.; F. P. TALLY, N. V. JACOBUS & S. L. GORBACH: *In vitro* activity of LY 127935. *Antimicrob. Agents &*

- Chemoth. 16: 287~292, 1979
- 6) MIC 測定改定委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 7) Bliss, C. I.: The method of probits. Science 79: 38~39, 1934
- 8) Bliss, C. I.: The method of probits. A correction. Science 79: 409~410, 1934
- 9) 中川圭一：特薬 新しい抗生物質療法，セファロスポリン系製剤。総合臨床, 28: 1509~1518, 1979
- 10) 岩日朋幸，中沢昭三：化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 1. 緑膿菌に対する Sulbenicillin の効果。Chemotherapy 26: 337~344, 1978
- 11) 渡辺泰雄，西野武志，中沢昭三：化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 4. 緑膿菌に対する T-1220 の効果。Chemotherapy 25: 747~754, 1977
- 12) 尾花芳樹，西野武志，中沢昭三：化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 6. 緑膿菌に対する Ticarcillin の効果。Chemotherapy 25: 2422~2427, 1977
- 13) 三和秀明，平井芳美，大槻雅子，中沢昭三：化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 3. 大腸菌に対する Cephalothin の効果。Chemotherapy 25: 616~617, 1977
- 14) 平井芳美，西野武志：化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 11. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefamandole の効果。Chemotherapy 27 (S-5): 59~69, 1979
- 15) 大槻雅子，西野武志：化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 12. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefuroxime の効果。Chemotherapy 27 (S-6): 83~90, 1979
- 16) 吉田 正，木村雄雄，羽野義博：Oxacephem 系抗生物質 6059-S の各種動物における体内動態。Chemotherapy 28(S-7): 194~206, 1980

## BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF 6059-S, A NEW OXACEPHEM ANTIBIOTIC

TAKESHI NISHINO, KENJI HORI and TERUO TANINO  
Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

Antibacterial activities of 6059-S, a new oxacephem antibiotic, were studied as compared with cefazolin (CEZ), Cefmetazole (CMZ) and cefotiam (CTM).

6059-S showed a broad antibacterial spectrum against both Gram positive and negative bacteria, and it was more active than CEZ, CMZ and CTM against Gram negative bacteria. Especially, 6059-S showed remarkably potent activities to *Enterobacter* sp., indole positive *Proteus*, *S. marcescens* and *Hafnia*, and it was also active to *P. aeruginosa*.

Judging from the effects of 6059-S on growth curves of *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*, it was observed bactericidal effect on any strain which correlated with the concentration of drug and tendency of potentiated effect in fresh rabbit's blood medium.

In experimental infections of mice caused by strains of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* and CEZ resistant *P. vulgaris*, 6059-S showed more potent therapeutic effects than CEZ, CMZ and CTM.

Moreover, 6059-S showed more potent effect than carbenicillin and piperacillin against infections due to *P. aeruginosa*. In infections caused by *P. aeruginosa*, the therapeutic effect of 6059-S was potentiated about 4 times by divided administration rather than by a single administration.