

Cephamicin 系新抗生物質 Cefotetan (YM09330) の細菌学的評価：従来の Cephamicin 系および Cephalosporin 系抗生物質との比較

五島瑳智子・宮崎修一・小川正俊・辻 明良・金子康子
桑原章吾

東邦大学医学部微生物学教室

要 旨

Cephamicin 系抗生剤 Cefotetan (CTT, YM09330) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を検討した結果、グラム陽性菌、グラム陰性菌の各菌種に抗菌力を有し、特に従来の Cephamicin 系に比べ indole positive *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*), *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens* に対しより強い抗菌力を有し、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. cepacia* に対しても従来の Cephamicin 系より強い抗菌力を示した。しかし、*P. aeruginosa* に対しては他の Cephamicin 系同様無効であった。

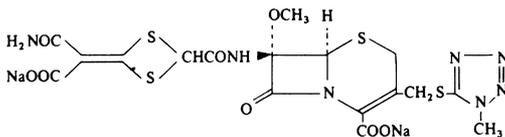
RICHMOND の分類型すべてを含む10菌種15菌株から得た酵素 (penicillinase, cephalosporinase) に対して、従来の Cephamicin 系同様安定であった。

In vivo におけるマウス実験感染では、*P. mirabilis*, *C. freundii* 感染において、Cefotetan の ED₅₀ は Cefazolin, Cefmetazole より小さく、Latamoxef より大きい値を示した。

はじめに

Cefotetan (CTT, YM09330) は山之内製薬株式会社で開発された Cephamicin 系に属する新抗生物質で化学名は Disodium (6R, 7S)-7-[[4-(carbamoylcarboxylatomethylene)-1, 3-dithietan-2-yl]carboxamido]-7-methoxy-3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl]thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4. 2. 0]oct-2-ene-2-carboxylate であり、構造式は Fig. 1 のごとくである。

Fig. 1 Chemical structure of cefotetan (CTT, YM09330)



本剤の抗菌スペクトルは従来の Cephalosporin 剤と同様グラム陽性菌、グラム陰性菌に及ぶが、特にグラム陰性菌にはより強力な抗菌力を有し、 β -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を有す¹⁾。さらに従来の Cephamicin 系抗生物質に比べ、特に indole (+) *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* 等にすぐれた抗菌力を示すといわれている¹⁾。血中、臓器内および炎症巣内濃度は、従来の Cephamicin 系抗生物質より高く、持続的であり、生体内で代謝されず、尿中排泄

率も高く、胆汁中排泄も良好といわれている²⁾。

本報告は Cefotetan の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用を同系の Cefoxitin, Cefmetazole および既存の Cephalosporin 剤などと比較した細菌学的評価の概要である。

実験材料および実験方法

1. 使用菌株

教室保存株および臨床材料から分離したグラム陽性菌、グラム陰性菌の多数株を使用した。

2. 試験薬剤

Cefotetan (CTT, 904 μ g/mg, 山之内製薬)

Cefoxitin (CFX, 938 μ g/mg, 第一製薬)

Cefmetazole (CMZ, 935 μ g/mg, 三共)

Cefazolin (CEZ, 944 μ g/mg, 藤沢薬品)

Cefotaxime (CTX, 857 μ g/mg, ヘキストジャパン)

Ceftizoxime (CZX, 925 μ g/mg, 藤沢薬品)

Latamoxef (LMOX, 922 μ g/mg, 塩野義製薬)

3. 感受性測定法

日本化学療法学会標準法、日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法委員会法に従って行った。なお *H. influenzae* は、チョコレート寒天平板を用いた。

4. 殺菌効果測定法

E. coli C-11 株を用い、普通パイオンに接種し、菌数が

約 10^6 cells/ml になったとき、CTT の各濃度を添加し、添加後、1, 2, 4, 6, 9 および 24 時間目にそれぞれ生菌数を測定した。同時に CMZ, CEZ についても検討した。

5. 菌の産生する酵素に対する安定性

1) 酵素液の調整

E. coli 4 株, *K. pneumoniae* 1 株, *C. freundii* 1 株, *E. cloacae* 1 株, *P. mirabilis* 1 株, *P. vulgaris* 2 株, *P. rettgeri* 1 株, *P. inconstans* 1 株, *S. marcescens* 1 株, *P. aeruginosa* 2 株を用い、これら菌株の産生する酵素は、普通ブイオンで培養し菌体を超音波で破壊したものを粗酵素液とした⁹⁾。

2) 酵素による不活化率の測定

薬剤は PCG, ABPC, CER, CEZ, CFX, CMZ, CTX, CZX, LMOX, CTT を用い、それぞれ $50\mu\text{g/ml}$ に前述の

粗酵素液を作用させ、 37°C に保ち経時的に残存力価をディスク法により測定した。なお PCG, ABPC, CER, CEZ, CFX, CMZ, CZX の測定には *B. subtilis* ATCC 6633, CTX には *M. luteus* ATCC 9341, LMOX には *E. coli* 7437, CTT には、*E. coli* NIHJ を検定菌とした。

6. マウス実験感染における感染防御効果の試験法

マウスは ICR 系、雄、 $19\pm 1\text{g}$ を 1 群 6 匹とし、 β -lactamase を産生する *P. mirabilis* GN-79, *C. freundii* GN-346 をそれぞれ腹腔内に感染させ、1 時間後に CTT, CEZ, CMZ, CZX, LMOX を皮下投与した。観察は感染後 5 日間行い、マウスの生死から ED_{50} を算出した。

7. マウス血清中濃度測定法

上述と同条件のマウス 1 群 10 匹を用い、CTT および対照薬剤をそれぞれ 1mg/mouse , 0.5mg/mouse 皮下投

Table 1 Antibacterial spectra of CTT, CEZ, CMZ, CFX, CTX, CZX and LMOX

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
	CTT	CEZ	CMZ	CFX	CTX	CZX	LMOX
<i>S. aureus</i> 209-P	6.25	≤ 0.19	0.78	3.12	3.12	6.25	6.25
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.39	≤ 0.19	0.78	0.78	0.19	0.19	3.12
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	3.12	1.56	0.39	0.78	0.1	0.19	1.56
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3.12	0.39	0.78	3.12	6.25	25	25
<i>B. anthracis</i>	50	0.39	6.25	25	50	100<	12.5
<i>E. coli</i> ATCC 25922	3.12	6.25	6.25	25	12.5	0.78	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	12.5	12.5	100<	12.5	12.5	0.78	25
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	0.39	6.25	3.12	1.56	≤ 0.006	0.1	0.39
<i>S. flexneri</i> 103R	12.5	12.5	1.56	6.25	6.25	1.56	12.5
<i>S. typhi</i> S60	0.78	12.5	6.25	12.5	3.12	0.1	0.78
<i>S. paratyphi</i> B	3.12	6.25	3.12	3.12	6.25	1.56	6.25
<i>S. enteritidis</i> M11	3.12	100	12.5	6.25	3.12	1.56	3.12
<i>P. mirabilis</i> 1287	100<	100<	100<	100<	50	6.25	100<
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	100<	100<	100<	100	100<	100	100<
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	3.12	100	12.5	6.25	3.12	0.78	12.5
<i>P. morgani</i> IFO 3848	3.12	100<	100<	100	6.25	1.56	3.12
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	50	100<	100<	100	12.5	3.12	50
<i>S. marcescens</i> GN 629	100<	100<	100<	100	100<	100<	100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	100<	100<	100<	100<	50	100<	100<
<i>P. fluorescens</i> IFO 3851	100<	100<	100<	100<	25	50	12.5
<i>P. putida</i> ATCC 17464	100<	100<	100<	100<	50	50	100
<i>P. maltophilia</i> IID-1167	100	100<	100<	100<	100<	100<	25
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	100	100<	50	100<	100<	100	100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	100<	100<	100<	100<	100<	100<	100<
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	6.25	100<	1.56	12.5	100<	50	3.12

Inoculum size 10^8 cells/ml

与し、5分、15分、30分、1時間、2時間後にそれぞれマウスから血清を採取した後、1群をブールした血清を用い、ディスク法で測定した。検定菌は *E. coli* NIHJ を用いた。

実験成績

1. 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌、グラム陰性菌について抗菌力を検討した結果を Table 1,2 に示した。 10^6 cells/ml 接種において CTT の抗菌力はグラム陰性菌に対し CEZ, CFX, CMZ より小さい MIC を示し、特に indole (+) *Proteus*, *Serratia* に優れた抗菌力を示した。グラム陽性菌に対しても抗菌力を示したが、CMZ, CFX よりやや劣っていた。

2. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離された *S. aureus* 20株, *E. coli* 20株, *K. pneumoniae* 20株, *P. mirabilis* 20株, *P. vulgaris* 20株, *P. morgani* 20株, *P. rettgeri* 20株, *P. inconstans* 20株, *S. marcescens* 20株, *E. cloacae* 20株, *C. freundii* 13株, *H. influenzae* 20株, *P. aeruginosa* 20株, *P. cepacia* 15株および *B. fragilis* 20株の感受性分布を CTT, CEZ, CMZ, CFX, CTX, CZX, LMOX の7薬剤について比較した成績を Fig. 2~16 に示した。

S. aureus に対する CTT の MIC 分布は、接種菌量 10^6 cells/ml で $6.25\mu\text{g/ml}$ にピークを有し他の6剤に比べ抗菌力は弱かった (Fig. 2)。

E. coli と *K. pneumoniae* に対する CTT の MIC 分布は、接種菌量 10^6 cells/ml では CZX より弱く CEZ, CMZ,

Table 2 Antibacterial spectra of CTT, CEZ, CMZ, CFX, CTX, CZX and LMOX

Organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
	CTT	CEZ	CMZ	CFX	CTX	CZX	LMOX
<i>S. aureus</i> 209-P	6.25	≤ 0.19	0.78	1.56	1.56	6.25	6.25
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	≤ 0.006	≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	1.56	0.78	0.39	0.78	0.005	0.1	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3.12	≤ 0.19	0.78	1.56	0.39	6.25	6.25
<i>B. anthracis</i>	50	0.39	6.25	12.5	12.5	50	12.5
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0.39	1.56	3.12	6.25	0.1	0.1	0.19
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.1	3.12	0.78	3.12	0.1	0.05	0.05
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	≤ 0.05	0.78	1.56	1.56	≤ 0.006	≤ 0.006	0.19
<i>S. flexneri</i> 103R	0.19	0.78	0.39	1.56	0.19	0.05	0.19
<i>S. typhi</i> S60	≤ 0.05	1.56	0.39	3.12	0.05	0.012	0.1
<i>S. paratyphi</i> B	0.19	1.56	3.12	1.56	3.12	0.39	3.12
<i>S. enteritidis</i> M11	≤ 0.05	1.56	0.39	3.12	0.19	0.1	0.05
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.1	1.56	1.56	1.56	0.025	≤ 0.006	0.1
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	0.39	25	1.56	1.56	0.19	≤ 0.006	1.56
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	≤ 0.05	3.12	1.56	3.12	≤ 0.006	≤ 0.006	0.1
<i>P. morgani</i> IFO 3848	≤ 0.05	50	3.12	3.12	≤ 0.006	≤ 0.006	0.05
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	0.1	0.39	1.56	6.25	≤ 0.006	≤ 0.006	0.05
<i>S. marcescens</i> GN 629	1.56	100<	12.5	25	0.78	0.19	0.19
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	100<	100<	100<	100<	6.25	12.5	6.25
<i>P. fluorescens</i> IFO 3851	100<	100<	100<	100<	12.5	12.5	6.25
<i>P. putida</i> ATCC 17464	100	100<	100<	100<	25	25	50
<i>P. maltophilia</i> IID-1167	6.25	100<	100<	100<	100<	100<	3.12
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	50	100<	50	100<	25	6.25	25
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	100<	100<	100<	100<	50	100	12.5
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	0.39	12.5	1.56	1.56	1.56	6.25	0.1

Inoculum size 10^6 cells/ml

CFX, CTX および LMOX とは同等あるいはそれ以上の抗菌力を示した。接種菌量 10^6 cells/ml では CZX, CTX より MIC は大きい、他の Cephamicin 系薬剤を含む 4 剤より MIC が小さかった。*K. pneumoniae* は、 10^8 cells/ml 接種で MIC $25\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株は認められなかったが、CEZ では 70%、CMZ では 45%、CFX では 75%、CTX は 70%、LMOX は 15% の株が認められた (Fig. 3,4)。

P. mirabilis に対する CTT の MIC 分布は、接種菌量 10^6 cells/ml の場合 LMOX と同様でそのピークは $0.1\mu\text{g/ml}$ であり、CTX, CZX より抗菌力は弱い、CFX より強いことが示された (Fig. 5)。

P. vulgaris, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans* の接種菌量 10^8 cells/ml における CTT の抗菌力は、*P. vulgaris* に対し他の 6 剤より強く、*P. rettgeri* と *P. inconstans* に対しては CZX 以外の 5 剤より優れていた。*P. morganii* では CTT $50\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が認められないのに対し、CEZ で 100%、CMZ で 25%、CFX で 45%、CTX で 50%、CZX で 20%、LMOX で 10% に耐性株が認められた。 10^8 接種では、CTX, CZX, LMOX より劣るが、Cephamicin 系の CMZ, CFX と CEZ より優れた抗菌力を示した (Fig. 6~9)。

S. marcescens に対する CTT の MIC 分布は、接種菌量 10^6 cells/ml において CEZ, CFX, CMZ より強く CTX, CZX, LMOX より弱い。しかも、この菌種の CTT に対する感受性分布は、MIC $0.39\sim 100\mu\text{g/ml}$ と幅広い範囲にわたり、菌株差が大きいことが認められた (Fig. 10)。

E. cloacae に対する CTT の接種菌量 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml における抗菌力は、CEZ, CMZ, CFX より強く、CTX, CZX, LMOX より弱かった。さらに、 10^6 cells/ml 接種で CEZ, CMZ, CFX では、MIC $25\mu\text{g/ml}$ 以上の株がそれぞれ 90%、75%、90% 認められたが、CTT では認められなかった (Fig. 11)。

C. freundii に対する CTT の抗菌力は、接種菌量 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml において *E. cloacae* とほぼ同様であるが CEZ, CMZ, CFX より強く、CZX, CTX, LMOX より弱かった (Fig. 12)。

H. influenzae に対する CTT の MIC 分布は、接種菌量 10^8 cells/ml, 10^6 cells/ml でそれぞれ $0.78\mu\text{g/ml}$ と $0.39\mu\text{g/ml}$ のピークを示し、CEZ, CMZ, CFX より強かったが、CTX, CZX, LMOX に及ばなかった (Fig. 13)。

P. aeruginosa 10^6 cells/ml の接種菌量において、CTX, CZX, LMOX の MIC ピークは $12.5\sim 25\mu\text{g/ml}$ に認められるのに対し、CTT は他の Cephamicin 系抗生物質同様抗菌力が認められなかった (Fig. 14)。

P. cepacia に対する CTT の抗菌力は、接種菌量 10^6 cells/ml において CEZ, CMZ, CFX, LMOX より強く、CTX, CZX より弱く、MIC の範囲は $6.25\sim 25\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 15)。

B. fragilis に対する CTT の抗菌力は、接種菌量 10^6 cells/ml において他の Cephamicin 系抗生物質の抗菌力とはほぼ同様であり、MIC のピークは $3.12\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 16)。

以上、グラム陽性、陰性菌に対する CTT の抗菌力を Fig. 17 に示したが、接種菌量 10^6 cells/ml においても *P. aeruginosa* に対する抗菌力はみられなかった。Table 3 に各菌種の 80% 阻止濃度を示した。

3. 殺菌作用

E. coli C-11 株に対する CTT, CMZ および CEZ の殺菌作用を検討した成績を Fig. 18 に示した。CTT の殺菌作用は、CMZ とほぼ同程度であったが、1 MIC 濃度添加では CTT は薬剤添加 6 時間後から再増殖し、CMZ は 9 時間後から再増殖し、両薬剤は 2 MIC 添加で著明な殺菌作用がみられた。CEZ では、1 MIC 濃度添加で殺菌作用がみられ、24 時間後まで再増殖はみられなかった。

4. 菌の産生する酵素に対する安定性

E. coli 35, *E. coli* ML-1410 RGN-238, *E. coli* ML-1410 RGN-823, *E. coli* 121, *K. pneumoniae* GN-69, *C. freundii* GN-346, *E. cloacae* No. 91, *P. mirabilis* GN-79, *P. vulgaris* GN-76, *P. vulgaris* No. 9, *P. rettgeri* GN-624, *P. inconstans* GN-627, *S. marcescens* No. 78, *P. aeruginosa* No. 47 および *P. aeruginosa* No. 11 株よりそれぞれ得られた酵素に対する CTT の安定性を CEZ, CFX, CMZ, CTX, CZX, LMOX と比較した成績を Fig. 19 に示した。

Table 3 80% Inhibitory concentrations ($\mu\text{g/ml}$) of CTT against clinical isolates

Organisms (No. of strains)	CTT	
	10^8	10^6
<i>S. aureus</i> (20)	12.5	12.5
<i>E. coli</i> (20)	6.25	0.19
<i>K. pneumoniae</i> (20)	6.25	0.1
<i>P. mirabilis</i> (20)	100<	0.1
<i>P. vulgaris</i> (20)	25	0.39
<i>P. morganii</i> (20)	12.5	1.56
<i>P. rettgeri</i> (20)	100<	6.25
<i>P. inconstans</i> (20)	50	0.19
<i>S. marcescens</i> (20)	100	25
<i>E. cloacae</i> (20)	100	12.5
<i>C. freundii</i> (13)	50	12.5
<i>H. influenzae</i> (20)	0.78	0.78
<i>P. aeruginosa</i> (20)	100<	100<
<i>P. cepacia</i> (15)	100	25
<i>B. fragilis</i> (20)	6.25	3.12

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

S. aureus 20 strains

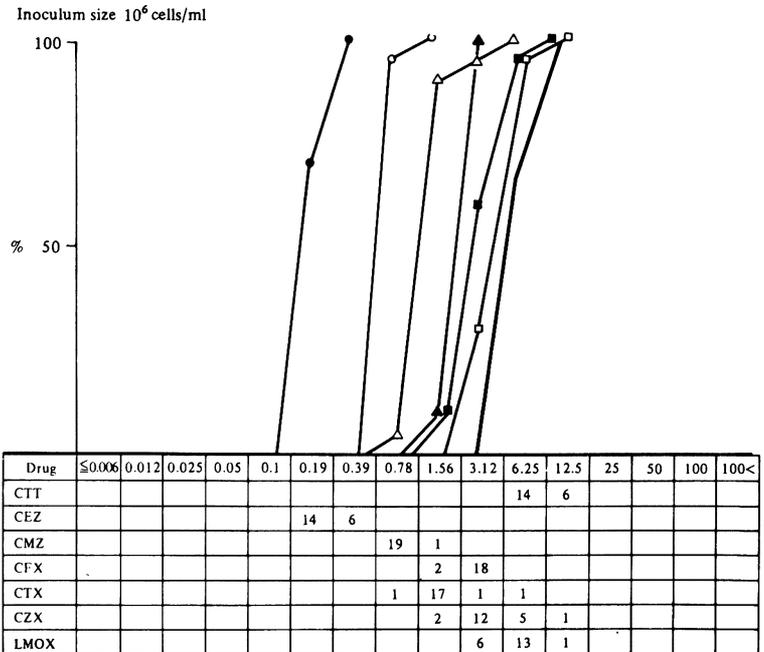
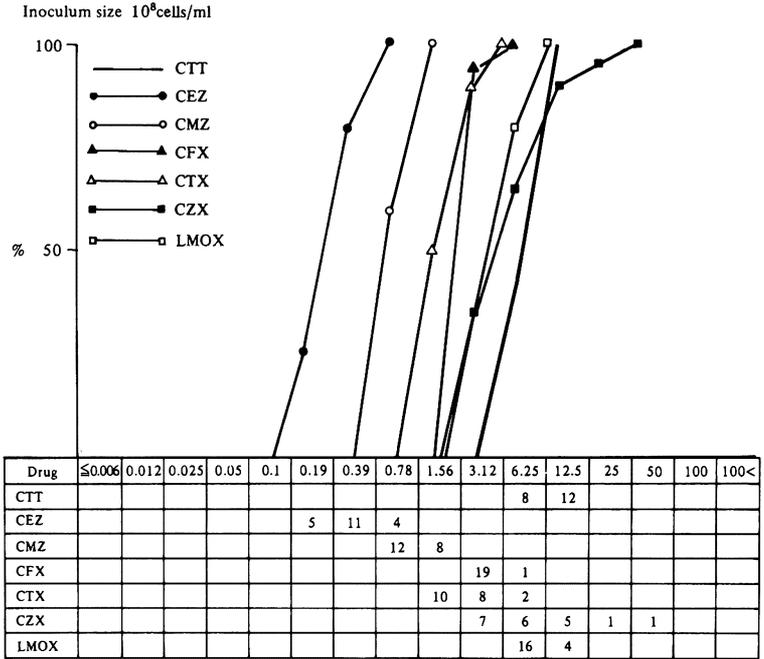


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

E. coli 20 strains

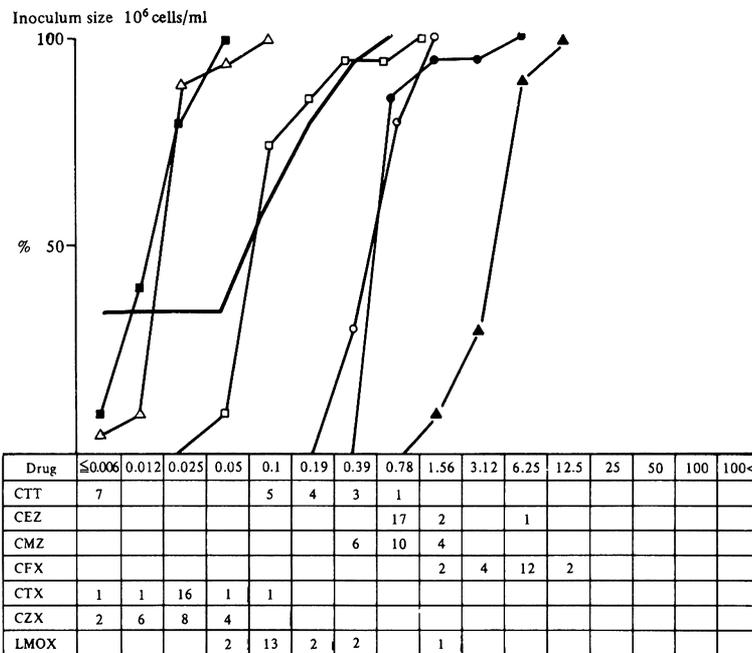
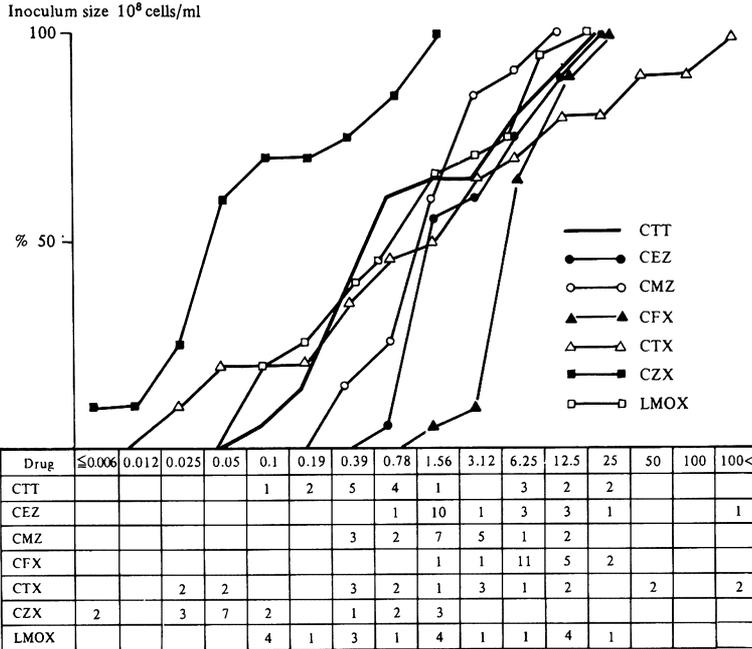


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates
K. pneumoniae 20 strains

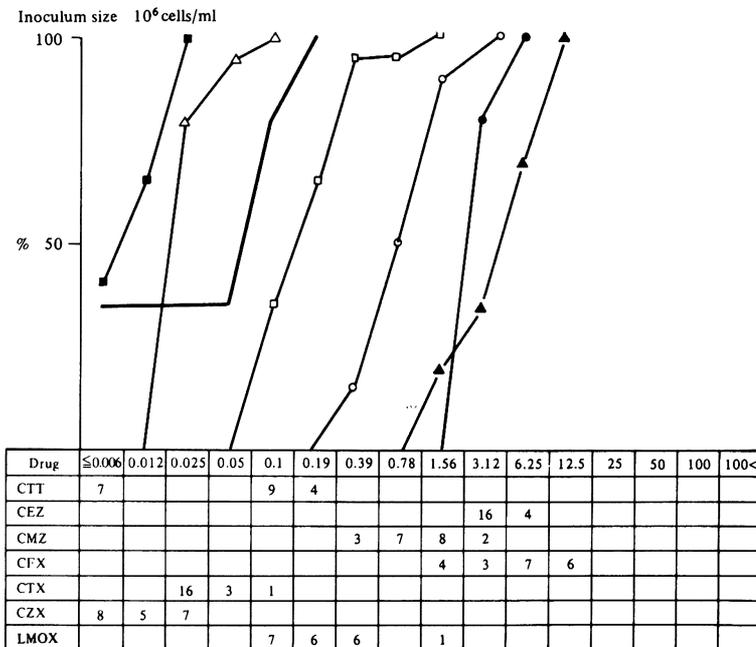
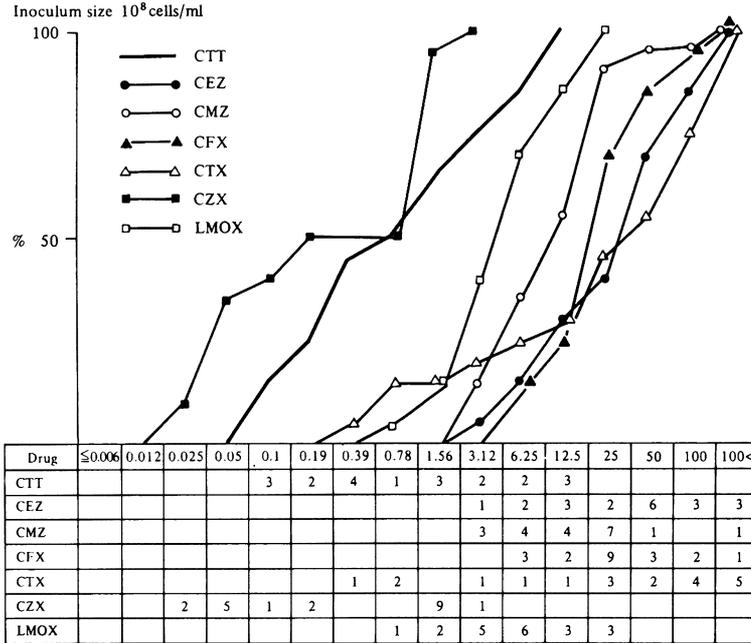


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates

P. rettgeri 20 strains

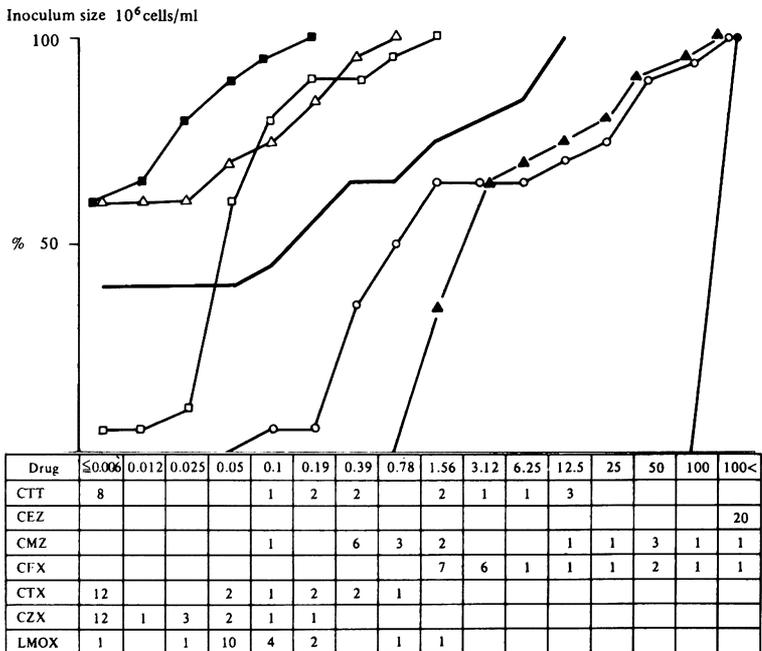
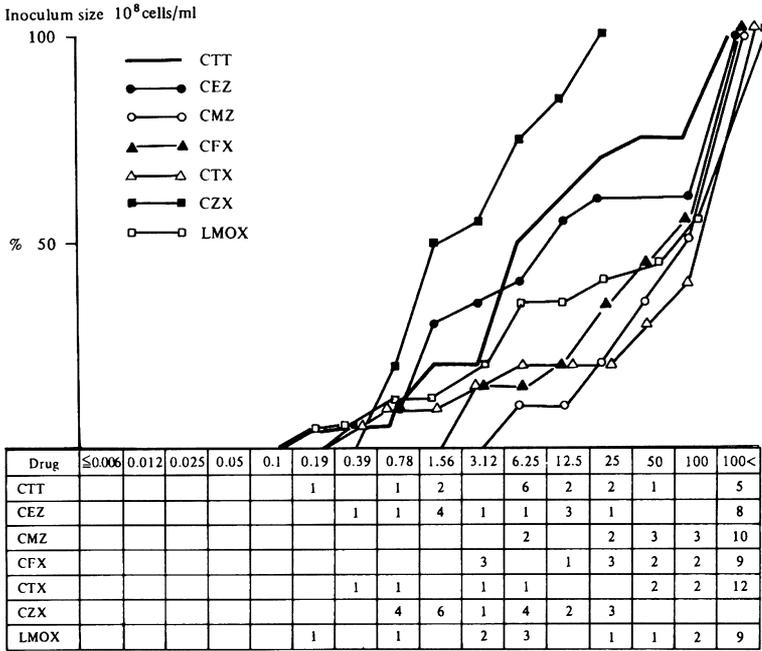


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates

S. marcescens 20 strains

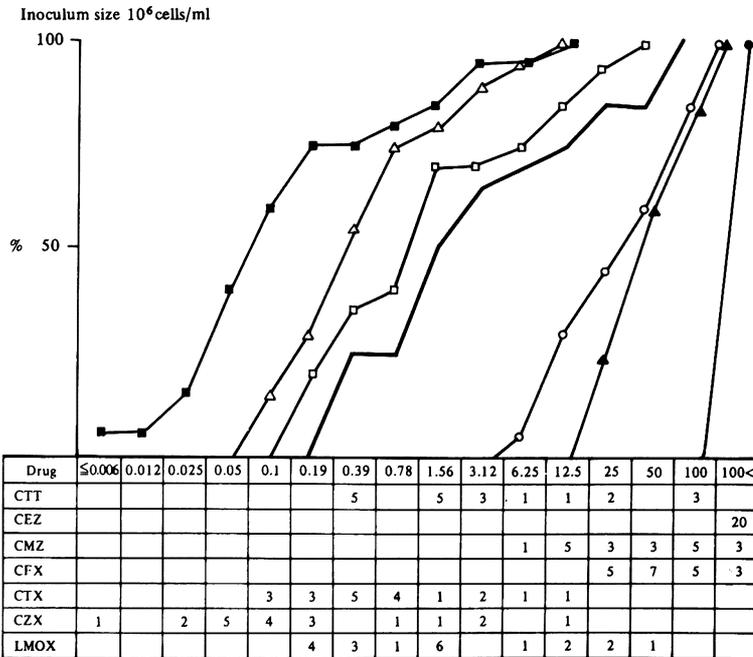
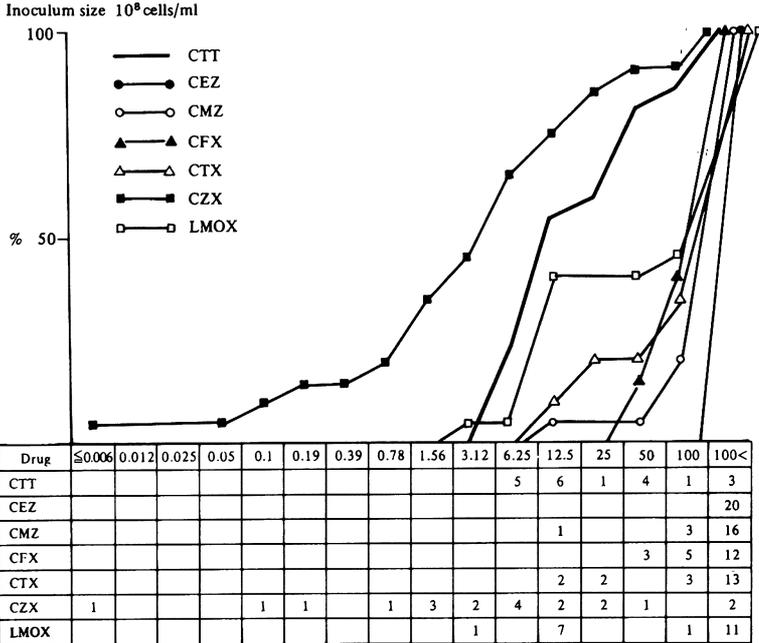


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates

E. cloacae 20 strains

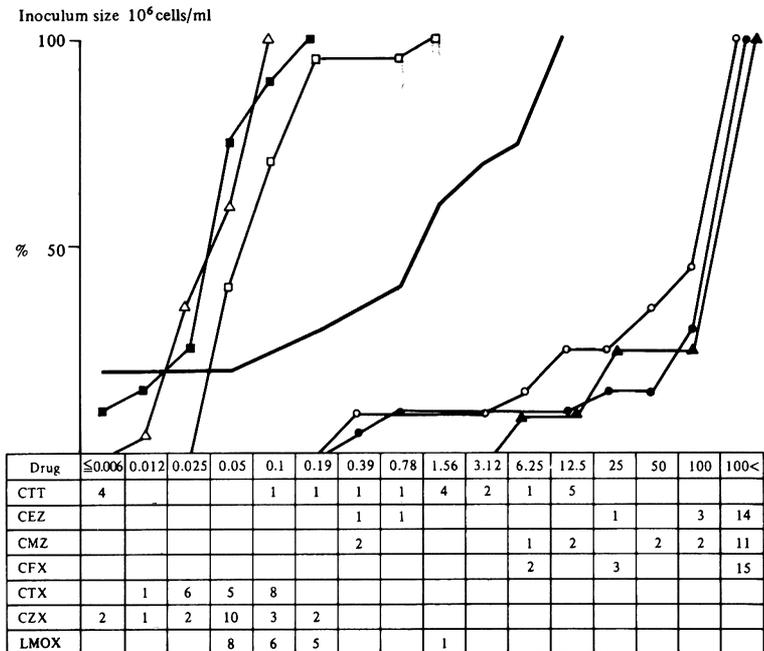
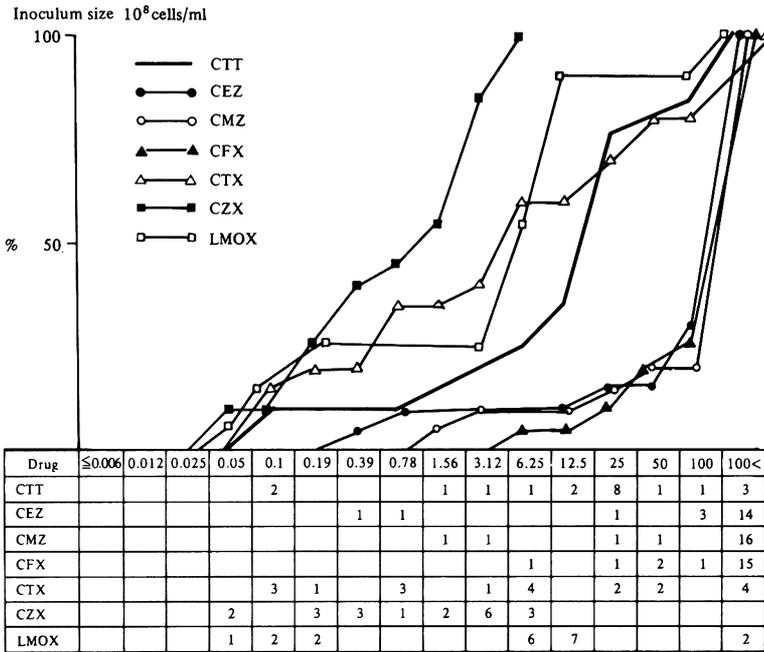


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates

C. freundii 13 strains

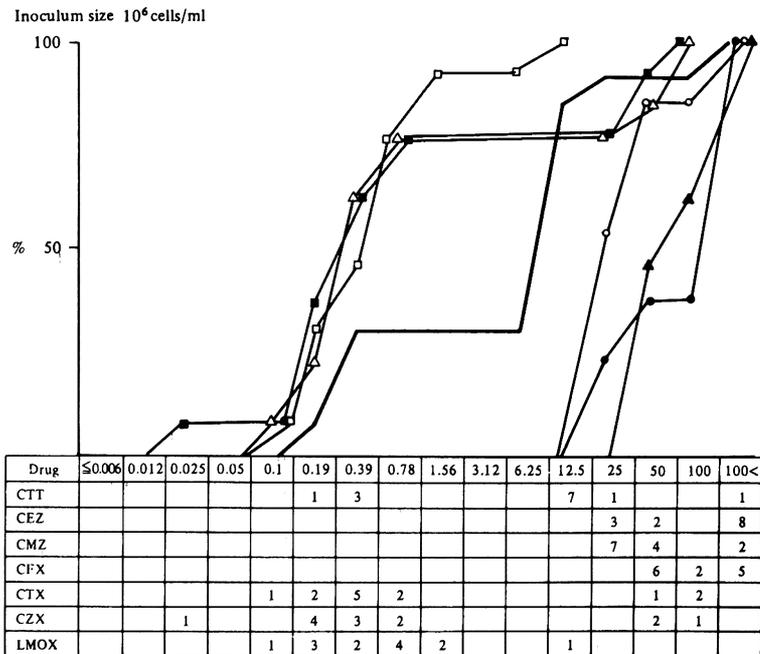
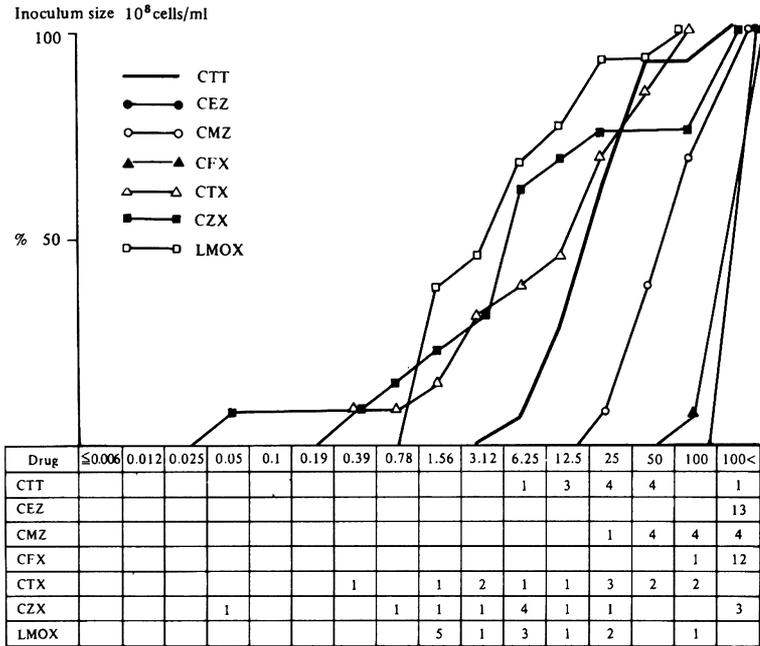


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates

P. aeruginosa 20 strains

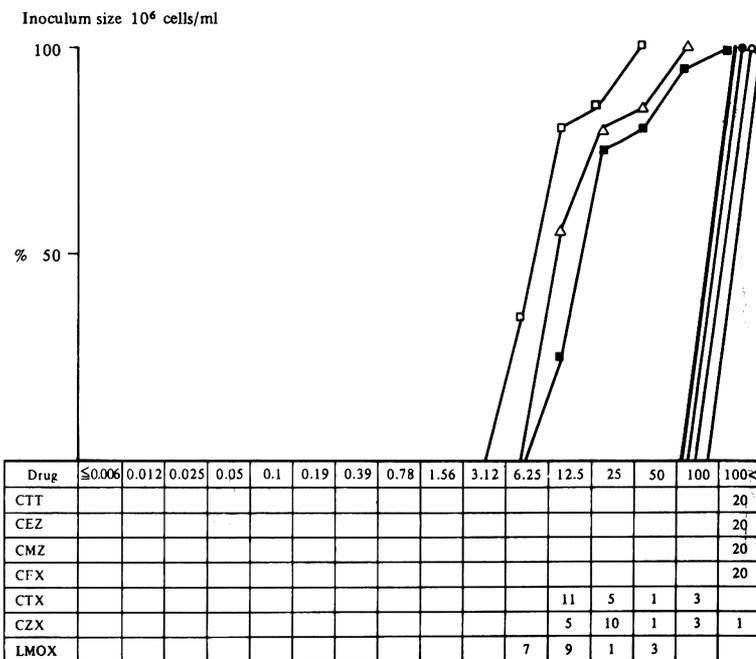
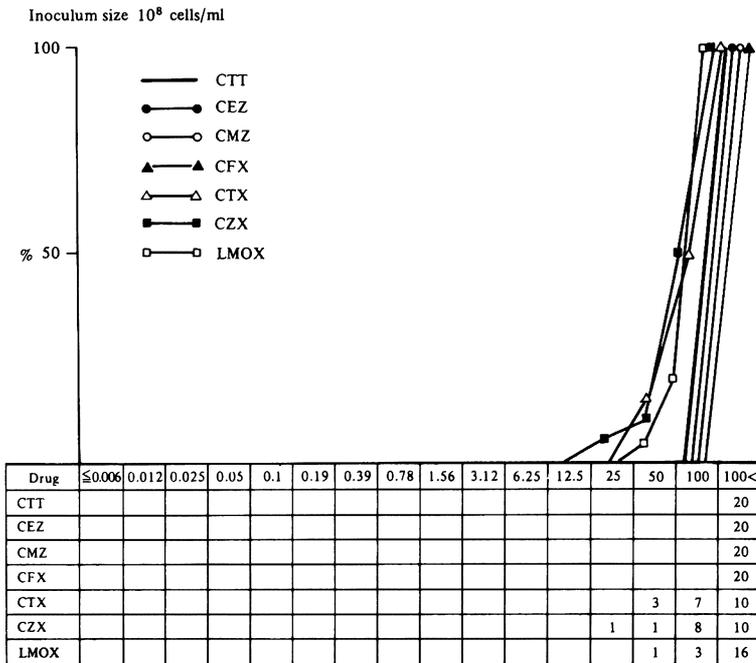


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates

P. cepacia 15 strains

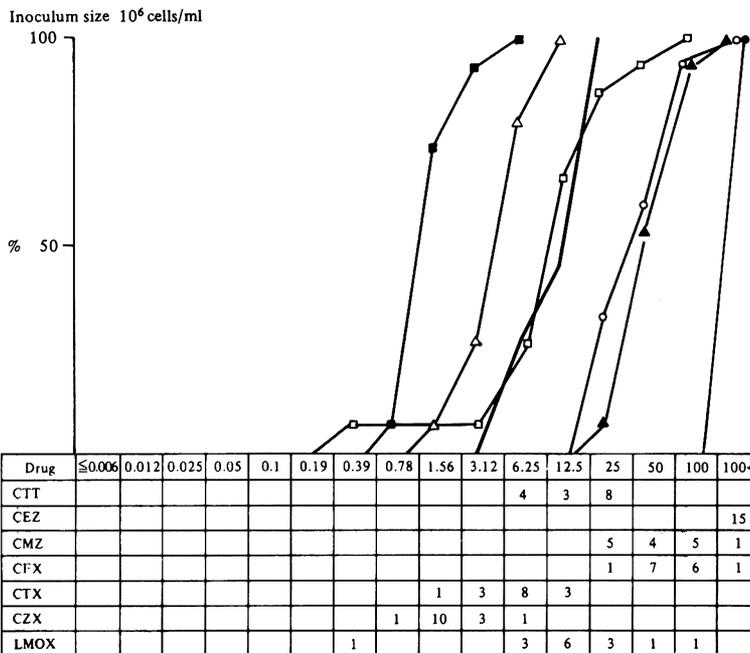
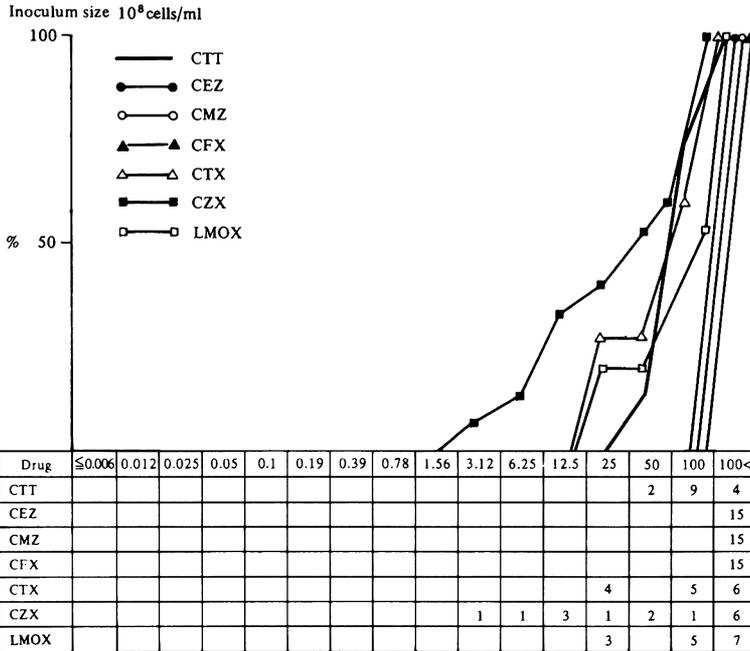


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates

B. fragilis 20 strains

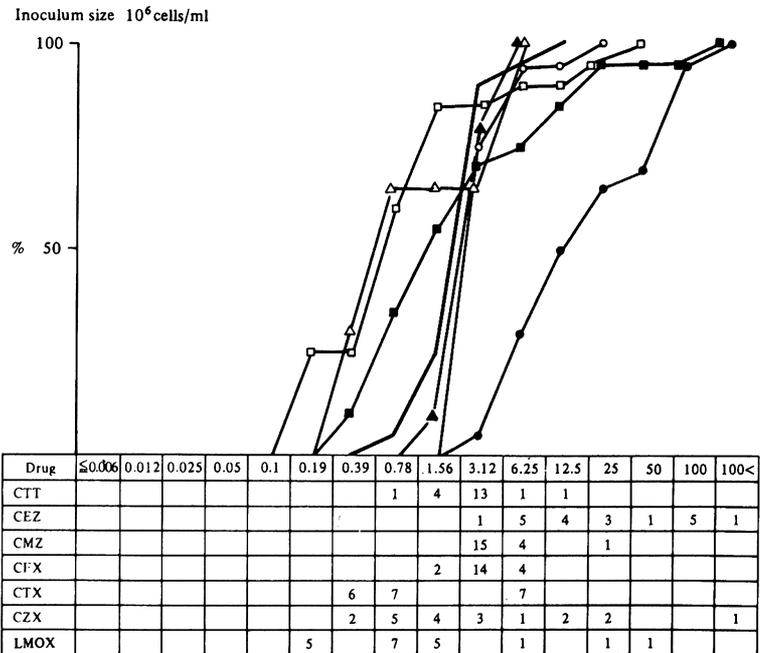
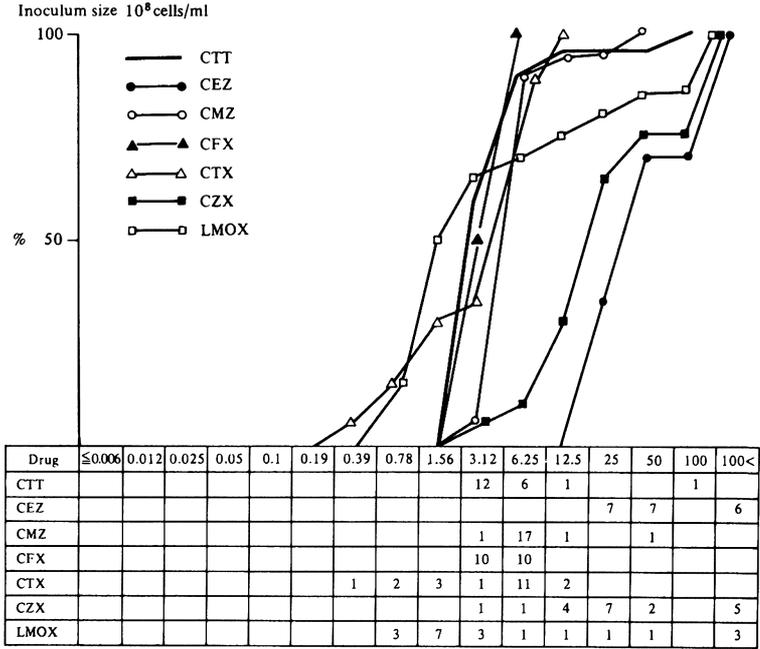
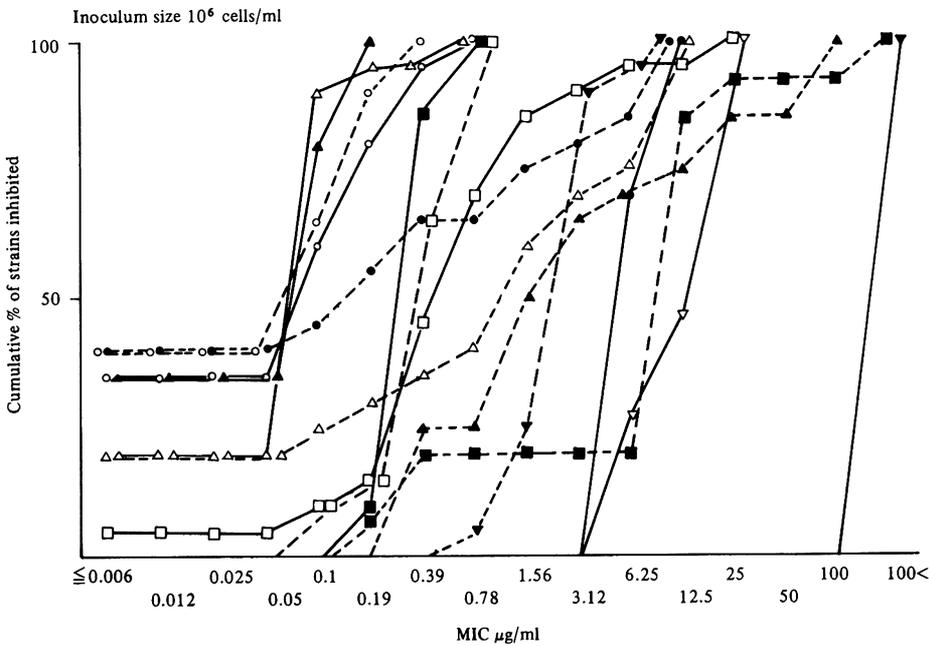
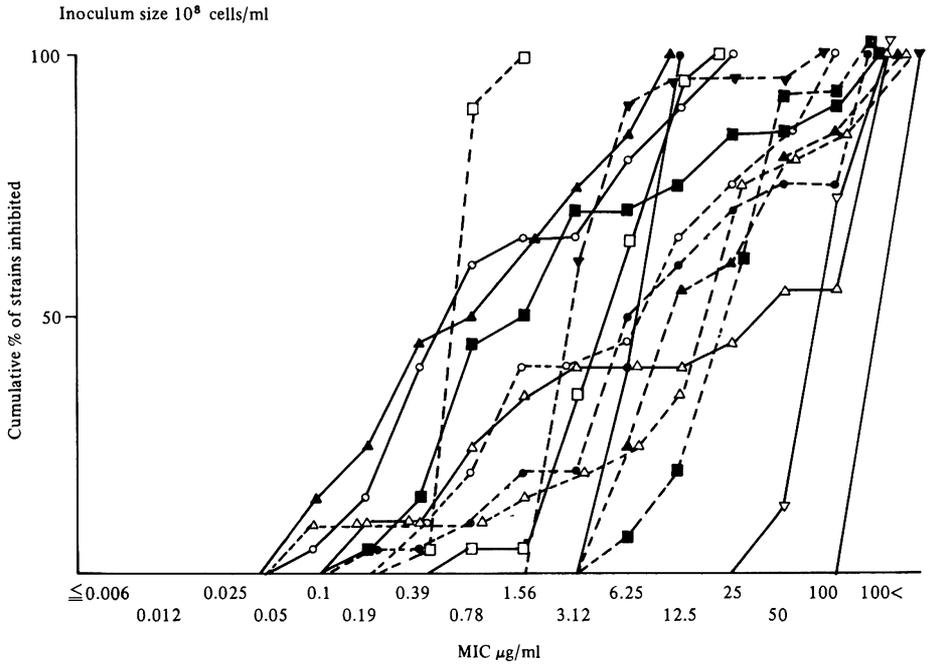


Fig. 17 Sensitivity distribution of gram-positive and -negative bacteria to CTT



- | | | | | | |
|-----|----------------------|------------|-----|----------------------|------------|
| ●—● | <i>S. aureus</i> | 20 strains | ▲—▲ | <i>S. marcescens</i> | 20 strains |
| ○—○ | <i>E. coli</i> | 20 strains | △—△ | <i>E. cloacae</i> | 20 strains |
| ▲—▲ | <i>K. pneumoniae</i> | 20 strains | ■—■ | <i>C. freundii</i> | 13 strains |
| △—△ | <i>P. mirabilis</i> | 20 strains | □—□ | <i>H. influenzae</i> | 20 strains |
| ■—■ | <i>P. vulgaris</i> | 20 strains | ▼—▼ | <i>P. aeruginosa</i> | 20 strains |
| □—□ | <i>P. morganii</i> | 20 strains | ▽—▽ | <i>P. cepacia</i> | 15 strains |
| ●—● | <i>P. rettgeri</i> | 20 strains | ▼—▼ | <i>B. fragilis</i> | 20 strains |
| ○—○ | <i>P. instans</i> | 20 strains | | | |

Fig. 18 Bactericidal activity of CTT, CMZ and CEZ against *E. coli* C-11

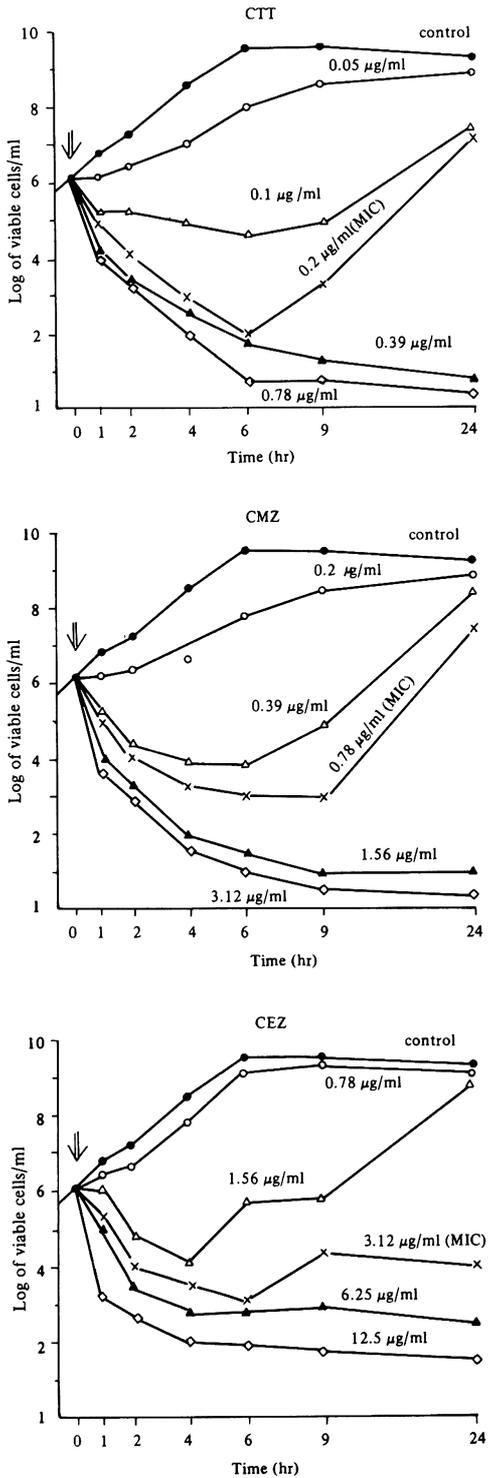
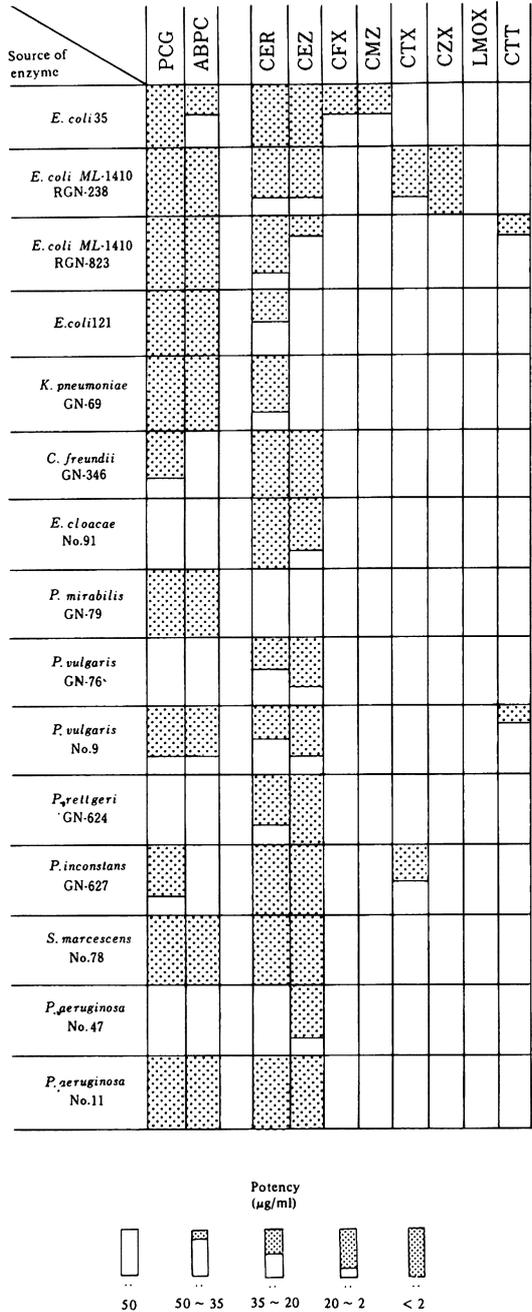


Fig. 19 Enzymatic stability of penicillins and cephalosporins Incubation time 4 hrs



CTTは、*E. coli* ML-1410 RGN-823株、*P. vulgaris* No. 9株の産生する酵素によりわずかに不活化されたが、他の菌株の産生する酵素に対してはCephamycin系のCFXとCMZ, CTX, CZX, LMOXと同様安定であった。

5. マウス実験感染における防御効果

1) *P. mirabilis* 感染

P. mirabilis GN-79株での成績をTable 4に示した。CEZ耐性株である*P. mirabilis* GN-79株に対するCTTのED₅₀は0.31mg/mouseとなり、CEZ, CMZより小

いが、CZX, LMOXより大きい値となった。

2) *C. freundii* 感染

C. freundii GN-346株を感染菌としたときの成績をTable 4に示した。CSaseを産生する*C. freundii* GN-346株感染マウスに対し、CTTは、CMZ, CZXと同程度の効果が得られたが、LMOXのED₅₀より大きい値を示した。

6. マウス血清中濃度

CTTをマウスに1mg/mouseおよび0.5mg/mouse皮下投与した時の血清中濃度をCEZ, CMZ, CZX,

Table 4 Protecting effect of CTT against experimental mice infection

P. mirabilis GN-79

Antibiotic	**Challenge dose cells/mouse	mucin	Administration			MIC (μg/ml)		ED ₅₀ * mg/mouse
			Route	Number	After the infection	10 ⁸	10 ⁶	
CTT	2 × 10 ⁸	+	S.C.	1	1	100 <	0.19	0.31 (0.21 ~ 0.44)***
CEZ	2 × 10 ⁸	+	S.C.	1	1	100 <	100	2.5
CMZ	2 × 10 ⁸	+	S.C.	1	1	100 <	6.25	1.25 (0.92 ~ 1.69)
CZX	2 × 10 ⁸	+	S.C.	1	1	3.12	0.012	0.07 (0.05 ~ 0.11)
LMOX	2 × 10 ⁸	+	S.C.	1	1	50	0.1	0.24 (0.18 ~ 0.33)

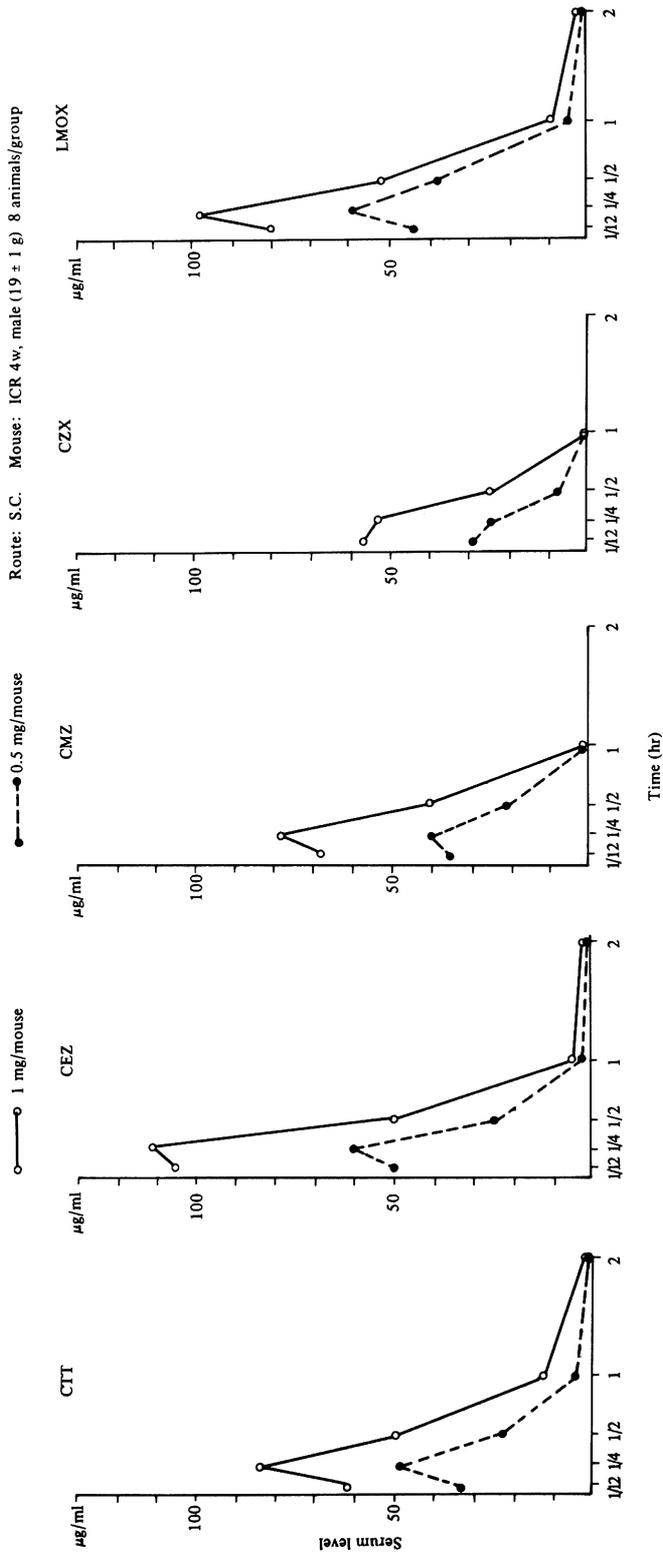
Mouse ICR 4W, Male (19 ± 1 g) 6 animals/group
 Mucin : 5% mucin
 *ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method
 **MLD : (+) 2 × 10⁷ cells/mouse
 *** () : 95% confidence limit

C. freundii GN-346

Antibiotic	**Challenge dose cells/mouse	mucin	Administration			MIC (μg/ml)		ED ₅₀ * mg/mouse
			Route	Number	After the infection	10 ⁸	10 ⁶	
CTT	3 × 10 ⁷	+	S.C.	1	1	100 <	100	2.5
CEZ	3 × 10 ⁷	+	S.C.	1	1	100 <	100 <	> 20
CMZ	3 × 10 ⁷	+	S.C.	1	1	100 <	100	3.14 (2.52 ~ 3.93)***
CZX	3 × 10 ⁷	+	S.C.	1	1	50	12.5	2.5
LMOX	3 × 10 ⁷	+	S.C.	1	1	12.5	1.56	0.40 (0.27 ~ 0.57)

Mouse ICR 4W, Male (19 ± 1 g) 6 animals/group
 Mucin : 5% mucin
 *ED₅₀ : VAN DER WAERDEN method
 **MLD : 7.8 × 10⁵ cells/mouse
 *** () : 95% confidence limit

Fig. 20 Serum levels of mice



LMOX と比較した成績を Fig. 20 に示した。CTT 1mg/mouse, 0.5mg/mouse 投与における血清中ピークは、投与後15分でそれぞれ 85 μ g/ml と 49 μ g/ml を示し、CMZ, CZX より高いが、CEZ, LMOX より低い。また、CTT のマウス血清中での持続性は、CEZ, LMOX と同程度に保持されていた。

考 察

CTT は、CFX, CMZ と同様 Cepharmycin 系抗生物質に属し、グラム陽性菌、グラム陰性菌にも有効で、特に従来の Cepharmycin 系抗生物質よりグラム陰性菌の内、特に indole (+) *Proteus* 属(*P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*), *Citrobacter*, *Enterobacter* および *Serratia* にすぐれた抗菌力を示すことが確認できた。

また、グラム陰性桿菌である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *C. freundii* などに対する CTT の抗菌力は、CEZ および従来の Cepharmycin 系抗生物質より強いが、CTX, CZX, LMOX より弱い傾向が認められた。

グラム陽性菌である *S. aureus* について検討したが、CTT は CEZ, CFX, CMZ, CTX, CZX, LMOX に比べ抗菌力が弱かった。またブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌である *P. aeruginosa* に対しては、従来の Cepharmycin 系抗生物質同様無効であったが、*P. cepacia* に対しては、LMOX とほぼ同等の抗菌力を示し、従来の Cepharmycin 2 剤 CFX, CMZ と異なる抗菌作用を示した。

E. coli C-11 株に対する短時間内殺菌作用は、MIC での再増殖は CMZ とほぼ同等であり CEZ に比べ早く、殺菌効果特に溶菌効果は CEZ よりゆるやかであろうと推察された。

10菌種15菌株(RICHMONDの分類型すべてを含む)から得た酵素に対して、従来の Cepharmycin 系同様安定であった。これは、Cepharmycin 系に共通の構造上の特徴である β -Lactam 環の 7 位の methoxy 基の存在によると

考えられる⁶⁾。

マウス実験感染での成績は *in vitro* での抗菌力とほぼ相関し、CTT は CEZ, CMZ より優れた治療成績を得た。CTT のマウス血清中濃度は、CMZ, CZX より優れ、持続性において CEZ, LMOX と同等あるいはそれ以上であった。この CTT のマウス血清中濃度の高いことが、マウス実験感染で CMZ より優れた治療効果が認められた原因の一つと考えられる。

文 献

- 1) TODA, M.; T. SAITO, K. YANO, K. SUZAKI, M. SAITO & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of YM09330, a new cephamycin derivative. *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 1, pp. 280~281, 1980
- 2) TACHIBANA, A.; M. KOMIYA, Y. KIKUCHI, K. YANO & K. MASHIMO: Pharmacological studies on YM09330, a new parenteral cephamycin derivative. *ibid.*, vol. 1, pp. 273~275, 1980
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)の測定法再改定について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 4) 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。 *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 5) 五島瑳智子, 吉田 勇, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 宮崎修一, 桑原章吾: Cephalosporin 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。 *Chemotherapy* 28(S-7): 1~20, 1980
- 6) 五島瑳智子, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 桑原章吾: Cepharmycin 系の新物質 CS-1170 の細菌学的評価: Cephalosporin 剤および Cefoxitin との抗菌作用の比較。 *Chemotherapy* 26(S-5): 1~20, 1978

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF A NEW CEPHAMYCIN
SUBSTANCE CEFOTETAN (YM09330) : COMPARISON WITH OTHER
CEPHAMYCIN AND CEPHALOSPORIN ANTIBIOTICS

SACHIKO GOTO, SHUICHI MIYAZAKI, MASATOSHI OGAWA,
AKIYOSHI TSUJI, YASUKO KANEKO and SHOGO KUWAHARA
Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of cefotetan (CTT, YM09330), a new cephamycin antibiotic, against both gram-positive and gram-negative bacteria were studied.

Cefotetan showed a particularly greater antibacterial activity than other cephamycins against indole positive *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*), *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens* and showed also greater antibacterial activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. cepacia*, but was inactive against *P. aeruginosa* as other cephamycins.

Cefotetan was as stable as other cephamycins to inactivation by enzyme (penicillinase, cephalosporinase) elaborated by 15 strains of 10 species under class of the RICHMOND classification.

In *in vivo* experiment demonstrated that the therapeutic effect of cefotetan was superior to cefazolin and cefmetazole in the infections due to *P. mirabilis* and *C. freundii*, while it was inferior to latamoxef.