

## Cephamycin 系抗生物質 Cefotetan (YM09330) に関する細菌学的評価

西野 武志・斎藤 正人・尾花 芳樹・小崎 智子・吉崎 雅枝  
谷野 輝雄  
京都薬科大学微生物学教室

## 要 旨

新 Cephamycin 系抗生物質 Cefotetan (CTT, YM09330) に関する細菌学的評価を Cefmetazole (CMZ), Latamoxef (LMOX) および Cefazolin (CEZ) を比較薬として検討し、以下の成績を得た。

Cefotetan はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して、幅広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陰性菌群に対する抗菌力は CMZ および CEZ に比べ優れており、LMOX とほぼ同等であった。

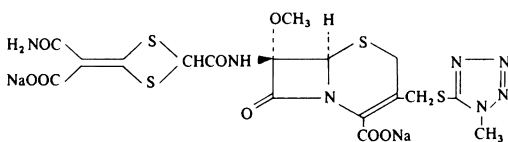
*E. coli* および *K. pneumoniae* を用いて種々の菌量における殺菌作用を検討した結果、Cefotetan は  $10^5$ 、 $10^6$  および  $10^7$  cells/ml のいずれの菌量においても優れた殺菌作用を示した。

マウス実験の感染症に対する治療効果を *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* および *S. marcescens* を用いて検討した結果、Cefotetan はいずれの菌株に対しても CMZ および CEZ に比べ非常に優れた治療効果を示し、LMOX とほぼ同等もしくはそれ以上の効果を示した。

## はじめに

Cefotetan (CTT, YM09330) は山之内製薬株式会社中央研究所において開発された新しい Cephamycin 系抗生物質である。化学名は Disodium (6 R, 7 S)-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)



本剤はグラム陽性、グラム陰性菌群に対し幅広い抗菌力を示すのみならず細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対して非常に強い抵抗性を示し、他の  $\beta$ -Lactam 系抗生物質に耐性の *E. coli*, indole 陽性の *Proteus* および *Serratia* などにくれた抗菌力を示すと報告されている<sup>1,2)</sup>。今回、私どもは CTT の細菌学的評価を Cefmetazole (CMZ)<sup>3)</sup>, Latamoxef (LMOX)<sup>4)</sup> および Cefazolin (CEZ)<sup>5)</sup> を比較薬として用い、このうちマウス実験の感染症に対する治療効果については Cefmenoxime (CMX) をも比較薬に含め検討を行ったので報告する。

## 実験材料および実験方法

## 1. 使用薬剤

CTT, CMZ, LMOX, CEZ および CMX のいずれも力価の明らかなものを使用した。

## 2. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌18株およびグラム陰性菌30株に対して、日本化学療法学会感受性測定法<sup>6)</sup>に準拠して最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。すなわち増菌用培地に tryptose broth (TSB, 日水) を、感受性測定用培地に heart infusion agar (HIA, 日水) を用い、 $10^8$  cells/ml 菌液および  $10^6$  cells/ml 菌液について  $37^\circ\text{C}$ 、20時間培養後の MIC を求めた。なお、*Streptococcus* 群および *C. diphtheriae* については10%馬脱纖維血加 HIA を用いた。

## 3. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離された *S. aureus* 33株, *E. coli* 66株, *K. pneumoniae* 24株, indole 陰性 *Proteus* として *P. mirabilis* 34株, indole 陽性 *Proteus* として79株 (*P. vulgaris* 34株, *P.morganii* 29株および *P. rettgeri* 16株) ならびに *S. marcescens* 66株に対する各被験薬の抗菌力を日本化学療法学会感受性測定法<sup>6)</sup>により求めた。

## 4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす接種菌量, 培地 pH および血清添加の影響を *S. aureus* 209-P JC, *E. coli* NIHJ JC-2 ならびに *K. pneumoniae* KC-1 を試験菌として CTT の MIC を

求めた。すなわち接種菌量の影響は一夜培養菌液の $10^0$ ,  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ および $10^{-4}$ 希釈液を用い、培地 pH の影響は pH5.5, 7.0 および 8.5 について HIA で検討した。また血清添加による影響は馬血清を 10, 25 および 50% に添加した heart infusion broth (HIB, 日水) で検討した。

### 5. 殺菌作用の検討

TSB で前培養した *K. pneumoniae* KC-1 および *S. marcescens* T-55 の菌液を適宜希釈後、HIB で振盪培養し、菌数が約  $10^7$  cells/ml になった時に各被験薬を添加し、添加後 1, 2 および 4 時間目に生菌数を測定した。また接種菌量により殺菌作用がどのように変動するかを検討するために、*E. coli* KC-14 および *K. pneumoniae* KC-1 の菌数が  $10^5$ ,  $10^6$  ならびに  $10^7$  cells/ml になった時に各被験薬の 0.4 および 1  $\mu$ g/ml を添加し、経時的に生菌数の測定を行った。

### 6. マウス実験的感染症に対する治療効果

SLC-ddy 系、雄性、体重  $19 \pm 1$  g のマウスを 1 群 10 匹として使用した。感染菌株としては *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1, *P. vulgaris* V-120 および *S. marcescens* T-55 の 4 株を使用した。菌液と 6% mucin (Orthana-Kemisk-Fabrik-A/S) と等量混合したものを感染菌液として用い、その 0.5 ml をマウス腹腔内へ接種

した。治療は菌接種後 2 時間目に 1 回皮下投与により行った。ED<sub>50</sub> 値は 7 日目までの生存率から LITCHFIELD-WILCOXON 法<sup>7)</sup>により求めた。

## 実験結果

### 1. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性およびグラム陰性菌群に対する *in vitro* 抗菌力の結果を Table 1~4 に示した。

CTT はグラム陽性および陰性菌群に対して幅広い抗菌スペクトラムを有していたが、グラム陽性の *S. aureus*, *S. pyogenes* および *S. pneumoniae* に対して接種菌量  $10^8$  cells/ml あるいは  $10^6$  cells/ml において、CTT の MIC 値はそれぞれ 6.25~12.5  $\mu$ g/ml, 3.13~6.25  $\mu$ g/ml および 3.13  $\mu$ g/ml であり、CMZ および CEZ に比べ劣った結果であった。また他のグラム陽性菌群に対しても他剤に比べ劣っていた。

一方、グラム陰性菌群では CTT は CMZ および CEZ に比べ非常に優れた抗菌力を示した。すなわち接種菌量が  $10^8$  cells/ml の場合 *E. coli*, *Salmonella* 群, *Shigella* 群, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, indole 陰性および陽性 *Proteus* 群に対して CTT は 0.05~3.13  $\mu$ g/ml の MIC を示し、*C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* KC-

Table 1 Antibacterial spectrum  
Gram positive bacteria ( $10^8$  cells/ml)

Test strains	CTT	CMZ	CEZ
<i>S. aureus</i> 209-PJC	6.25	0.78	0.20
<i>S. aureus</i> SMITH	12.5	1.56	0.39
<i>S. aureus</i> TERASHIMA	12.5	1.56	0.78
<i>S. aureus</i> NEWMANN	12.5	1.56	0.39
<i>S. aureus</i> E-46	12.5	1.56	0.39
<i>S. aureus</i> No. 80 (PCG <sup>5</sup> )	6.25	1.56	1.56
<i>S. epidermidis</i>	25	1.56	1.56
<i>S. pyogenes</i> S-23	3.13	0.78	0.20
<i>S. pyogenes</i> Cook	6.25	0.78	0.20
<i>S. faecalis</i>	>100	100	>100
<i>S. viridans</i>	>100	50	>100
<i>S. pneumoniae</i> type I	3.13	0.78	0.10
<i>S. pneumoniae</i> type II	3.13	0.78	0.20
<i>S. pneumoniae</i> type III	3.13	0.78	0.20
<i>C. diphtheriae</i>	6.25	1.56	0.39
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	1.56	0.78	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	6.25	0.78	0.39
<i>B. anthracis</i>	12.5	3.12	0.39

MIC ( $\mu$ g/ml)

1, *H. alvei* および *P. cepacia* に対しても12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし, *E. aerogenes* NCTC 10006, *P. aeruginosa*, *P. maltophilia* および *A. calcoaceticus* に対しては100から100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり抗菌力は弱かった。次に接種菌量を $10^6$ cells/mlとした場合は, CTTの抗菌力は1~2管程度良好となった。特に, *E. aerogenes* KC-1 および *P. maltophilia* においてはその傾向が著しくそれぞれMICが25 $\mu\text{g/ml}$ から0.1 $\mu\text{g/ml}$ および>100 $\mu\text{g/ml}$ 以上から0.78 $\mu\text{g/ml}$ になった。

## 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* 33株, *E. coli* 66株, *K. pneumoniae* 24株, indole 陰性の *P. mirabilis* 34株, indole 陽性の *Proteus* 79株(*P. vulgaris* 34株, *P.morganii* 29株および *P. rettgeri* 16株)および *S. marcescens* 66株のCTT, CMZ, LMOX および CEZ に対する感受性分布および累積百分率を検討した。

### 1) *S. aureus* の場合

Fig. 2 および 3 に示したように *S. aureus* 33株に対するCTTのMICは $10^8$ および $10^6$ cells/ml接種とも6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布しておりLMOXとはほぼ同程度であったが, CMZあるいはCEZよりは劣っていた。

### 2) *E. coli* の場合

Fig. 4 および 5 に示したように *E. coli* 66株に対するCTTのMICは $10^8$ cells/ml接種では0.2 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ではほぼ90%の株が発育を阻止された。また,  $10^6$ cells/ml接種では0.1 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ではほぼ90%の株が発育を阻止された。他剤と比較すると, LMOXとはほぼ同程度であり, CMZあるいはCEZよりは優れていた。

### 3) *K. pneumoniae* の場合

Fig. 6 および 7 に示したように *K. pneumoniae* 24株に対するCTTのMICは $10^8$ cells/ml接種では0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ではほぼ90%の株が発育を阻止された。また,  $10^6$ cells/ml接種では0.1 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, この濃度ではほぼ90%の株が発育を阻止された。他剤と比較すると, LMOXよりは2倍程優れており, CMZあるいはCEZよりもはるかに優れていた。

### 4) *P. mirabilis* の場合

Fig. 8 および 9 に示したように *P. mirabilis* 34株に対するCTTのMICは $10^8$ cells/ml接種では0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, この濃度ではほぼ90%の株が発育を阻止された。また,  $10^6$ cells/ml接種では0.2 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し, この濃度ではほぼ90%の株が発育を阻止された。他

Table 2 Antibacterial spectrum  
Gram positive bacteria ( $10^6$  cells/ml)

Test strains	CTT	CMZ	CEZ
<i>S. aureus</i> 209-PJC	6.25	0.39	0.10
<i>S. aureus</i> SMITH	6.25	0.78	0.39
<i>S. aureus</i> TERASHIMA	12.5	0.78	0.78
<i>S. aureus</i> NEWMANN	6.25	1.56	0.39
<i>S. aureus</i> E-46	6.25	0.78	0.20
<i>S. aureus</i> No. 80 (PCG <sup>1</sup> )	6.25	1.56	0.78
<i>S. epidermidis</i>	25	1.56	1.56
<i>S. pyogenes</i> S-23	3.13	0.78	0.20
<i>S. pyogenes</i> Cook	3.13	0.78	0.20
<i>S. faecalis</i>	>100	50	100
<i>S. viridans</i>	>100	50	100
<i>S. pneumoniae</i> type I	3.13	0.39	0.10
<i>S. pneumoniae</i> type II	3.13	0.78	0.20
<i>S. pneumoniae</i> type III	3.13	0.78	0.20
<i>C. diphtheriae</i>	6.25	0.78	0.39
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.78	0.10	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1.56	0.78	0.20
<i>B. anthracis</i>	6.25	1.56	0.20

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

Table 3 Antibacterial spectrum  
Gram negative bacteria ( $10^8$  cells/ml)

Test strains	CTT	CMZ	CEZ
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	6.25	3.13
<i>E. coli</i> NIH	0.39	1.56	3.13
<i>E. coli</i> K-12	0.39	1.56	3.13
<i>C. freundii</i> NIH 10018-68	12.5	25	>100
<i>S. typhi</i> T-287	0.05	0.78	1.56
<i>S. typhi</i> O-901	0.05	0.78	1.56
<i>S. paratyphi</i> A	0.05	0.39	3.13
<i>S. paratyphi</i> B	0.10	0.78	1.56
<i>S. enteritidis</i>	0.78	1.56	3.13
<i>S. dysenteriae</i> EW-7	0.39	0.78	1.56
<i>S. flexneri</i> 2a EW-10	0.39	0.78	1.56
<i>S. boydii</i> EW-28	0.20	1.56	3.13
<i>S. sonnei</i> EW-33	0.05	0.39	1.56
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0.10	1.56	3.13
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	0.10	1.56	3.13
<i>E. cloacae</i> NCTC 9394	50	100	>100
<i>E. aerogenes</i> KC-1	25	100	>100
<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006	100	>100	>100
<i>H. alvei</i> NCTC 9540	25	25	>100
<i>S. marcescens</i> IFO 3736	3.13	50	>100
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.39	3.13	6.25
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.39	1.56	>100
<i>P.morganii</i> KONO	3.13	25	>100
<i>P. rettgeri</i> NIH 96	0.78	25	>100
<i>P. inconstans</i> NIH 118	0.20	12.5	>100
<i>P. aeruginosa</i> Ne-5	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100	>100
<i>P. maltophilia</i> ATCC 13637	>100	>100	>100
<i>P. cepacia</i> ATCC 25416	25	25	>100
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	>100	>100	>100

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

剤と比較すると、LMOX とほぼ同程度であり、CMZ あるいは CEZ よりも優れていた。

5) *P. vulgaris* の場合

Fig. 10 および 11 に示したように *P. vulgaris* 34株に対する CTT の MIC は  $10^8$  cells/ml 接種では  $0.39\mu\text{g/ml}$  にピークを有し、この濃度ではほぼ90%の株が発育を阻止された。また、 $10^6$  cells/ml 接種では  $0.2\mu\text{g/ml}$  で80%以上の株が発育を阻止された。他剤と比較すると、LMOX

とほぼ同程度であり、CMZ あるいは CEZ よりも優れていた。

6) *P.morganii* の場合

Fig. 12 および 13 に示したように *P.morganii* 29株に対する CTT の MIC は  $10^8$  cells/ml 接種では  $3.13\mu\text{g/ml}$  および  $25\mu\text{g/ml}$  に大小の2峰性ピークを有し、 $0.39\sim 100\mu\text{g/ml}$  まで幅広く分布していた。また、 $10^6$  cells/ml 接種では  $0.39\mu\text{g/ml}$  および  $3.13\mu\text{g/ml}$  に2峰性ピーク

Table 4 Antibacterial spectrum  
Gram negative bacteria ( $10^6$  cells/ml)

Test strains	CTT	CMZ	CEZ
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.20	1.56	1.56
<i>E. coli</i> NIH	0.20	0.78	1.56
<i>E. coli</i> K-12	0.10	0.78	1.56
<i>C. freundii</i> NIH 10018-68	3.13	3.13	50
<i>S. typhi</i> T-287	0.025	0.20	0.78
<i>S. typhi</i> O-901	0.05	0.39	1.56
<i>S. paratyphi</i> A	0.025	0.20	1.56
<i>S. paratyphi</i> B	0.025	0.39	0.78
<i>S. enteritidis</i>	0.05	0.39	1.56
<i>S. dysenteriae</i> EW-7	0.20	0.78	0.78
<i>S. flexneri</i> 2a EW-10	0.20	0.78	1.56
<i>S. boydii</i> EW-28	0.20	0.78	1.56
<i>S. sonnei</i> EW-33	0.025	0.39	0.78
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0.10	0.78	1.56
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	0.05	0.78	1.56
<i>E. cloacae</i> NCTC 9394	50	100	>100
<i>E. aerogenes</i> KC-1	0.10	50	6.25
<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006	100	>100	>100
<i>H. alvei</i> NCTC 9540	1.56	3.13	>100
<i>S. marcescens</i> IFO 3736	0.78	12.5	>100
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.10	1.56	3.13
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.20	1.56	12.5
<i>P.morganii</i> KONO	0.78	6.25	>100
<i>P. rettgeri</i> NIH 96	0.10	0.39	0.39
<i>P. inconstans</i> NIH 118	0.10	1.56	3.13
<i>P. aeruginosa</i> Nc-5	100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	100	>100	>100
<i>P. maltophilia</i> ATCC 13637	0.78	12.5	>100
<i>P. cepacia</i> ATCC 25416	25	25	>100
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	>100	>100	>100

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

を有し、0.20~50 $\mu\text{g/ml}$ まで幅広く分布していた。他剤と比較すると、LMOXよりは劣ったがCMZあるいはCEZよりも優れていた。

7) *P. rettgeri* の場合

Fig. 14 および 15 に示したように *P. rettgeri* 16株に対する CTT の MIC は  $10^8$  cells/ml 接種では幅広く分布し多峰性ピークを示した。また、 $10^6$  cells/ml 接種では 0.1  $\mu\text{g/ml}$  および 0.39~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に 2 峰性ピークを有し、

0.1~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布していた。他剤と比較すると、LMOXよりは劣ったがCMZあるいはCEZよりも優れていた。

8) *S. marcescens* の場合

Fig. 16 および 17 に示したように *S. marcescens* 66株に対する CTT の MIC は  $10^8$  cells/ml 接種では幅広く分布し多峰性ピークを示した。また、 $10^6$  cells/ml 接種では 0.2~0.39  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有したが、 $10^8$  cells/ml の場

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*S. aureus* (33 strains)  
Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

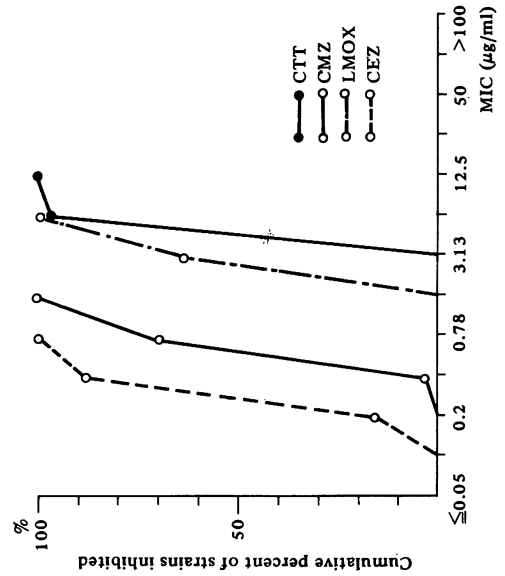
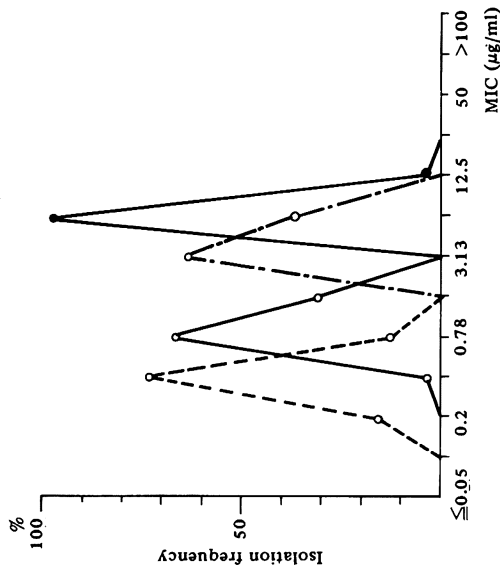


Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*S. aureus* (33 strains)  
Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

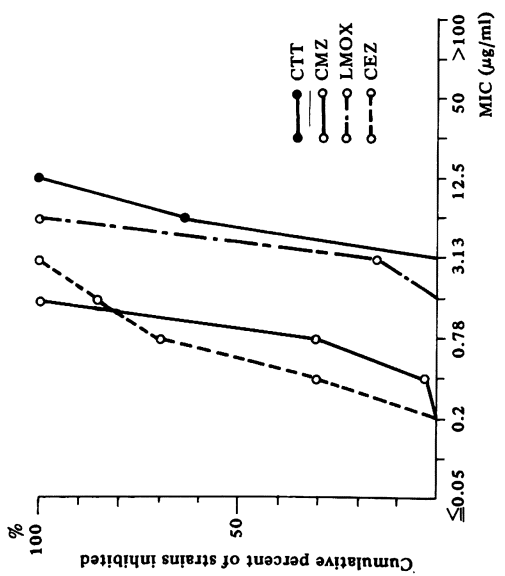
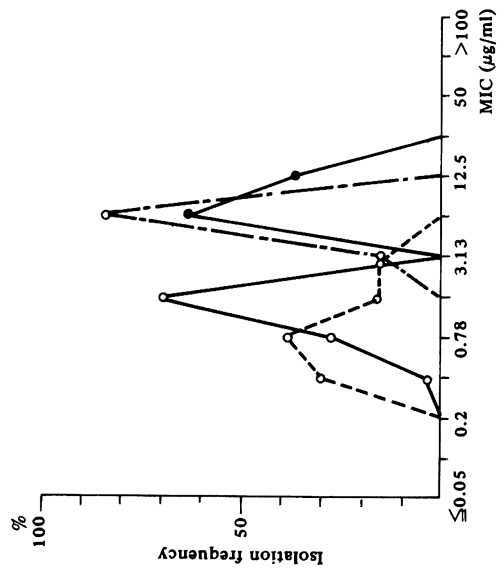


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*E. coli* (66 strains)  
Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

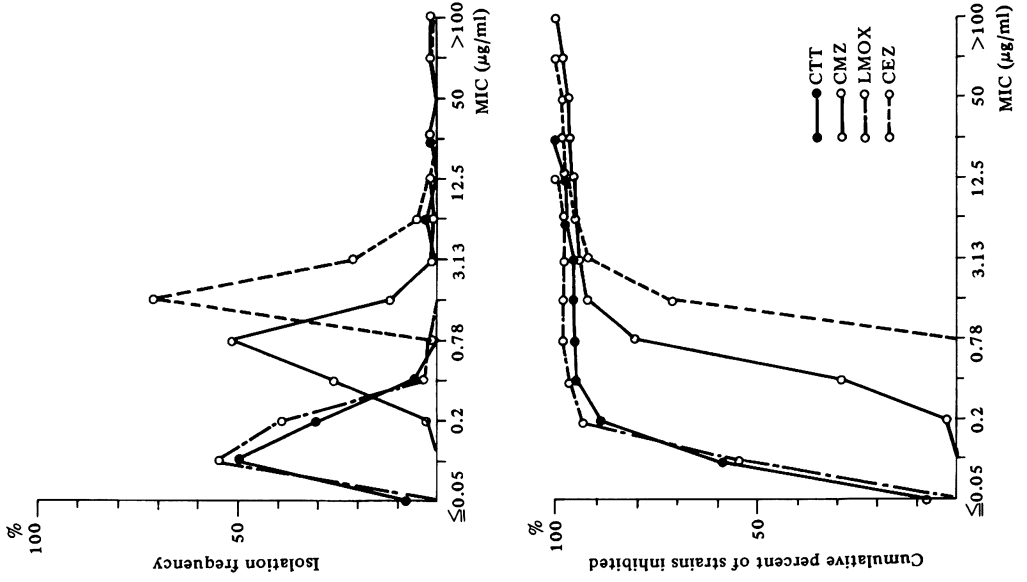


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*E. coli* (66 strains)  
Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

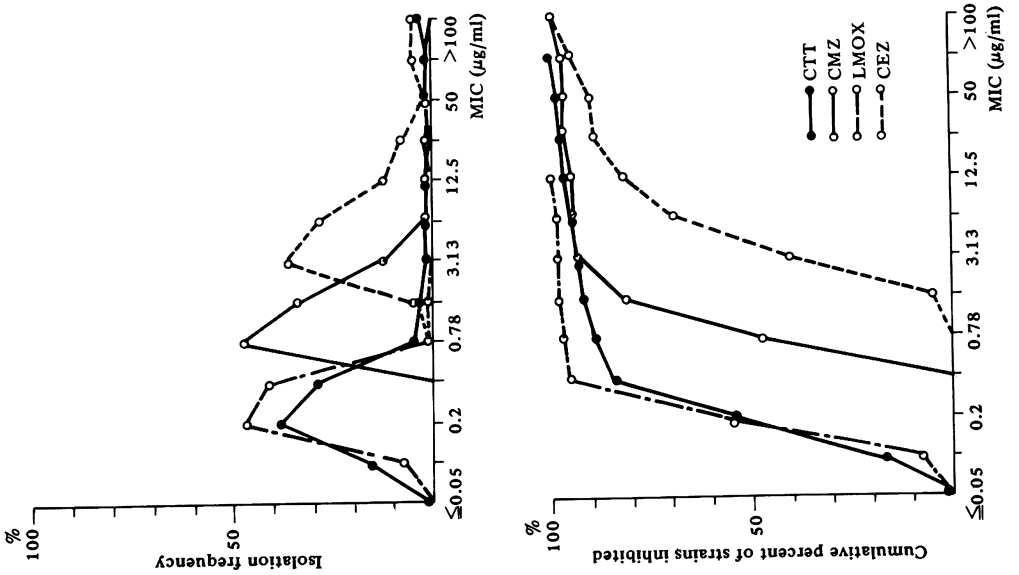


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*K. pneumoniae* (24 strains)  
Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

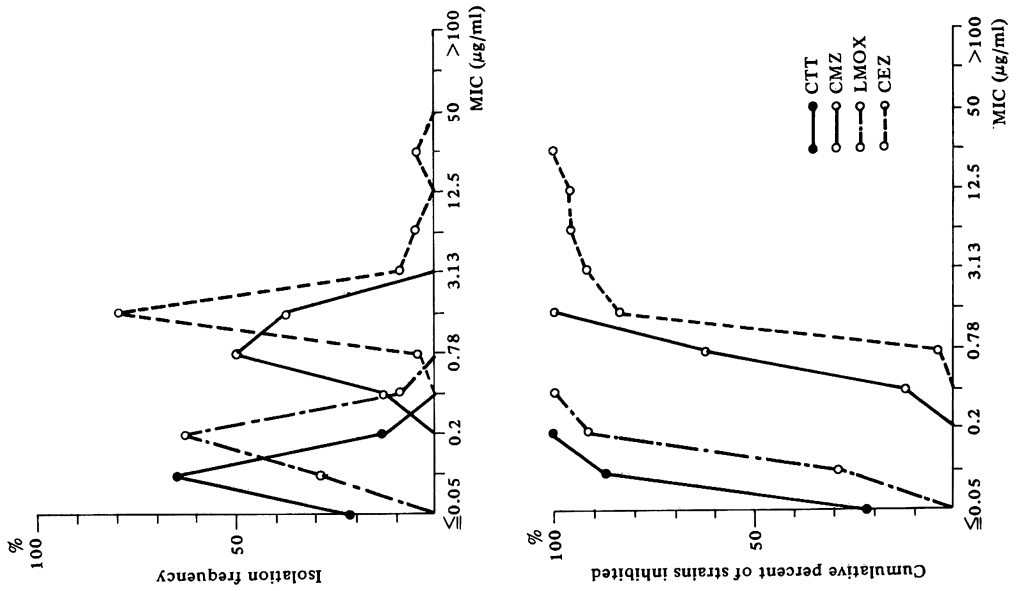


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*K. pneumoniae* (24 strains)  
Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

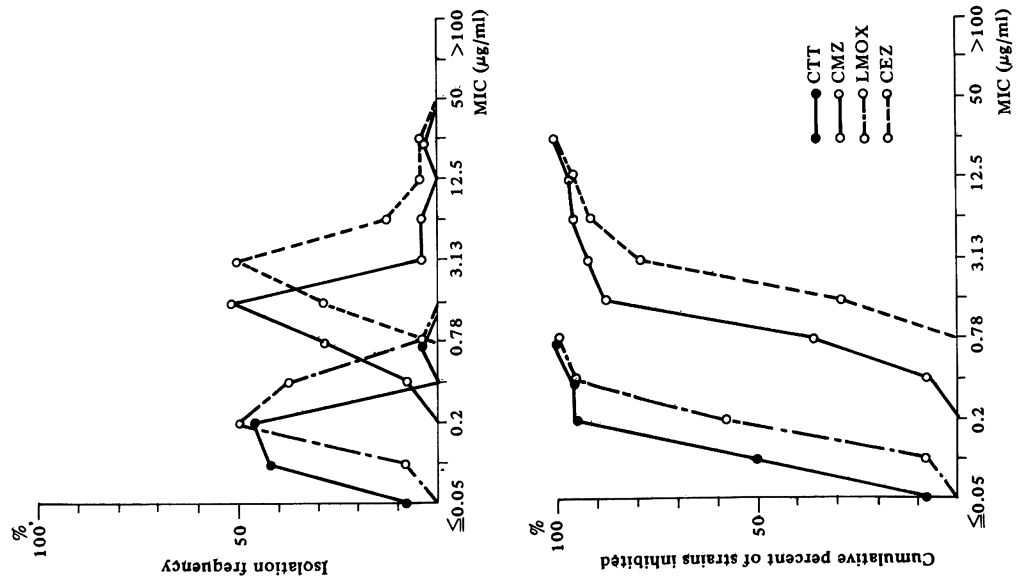




Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. mirabilis* (34 strains)  
Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

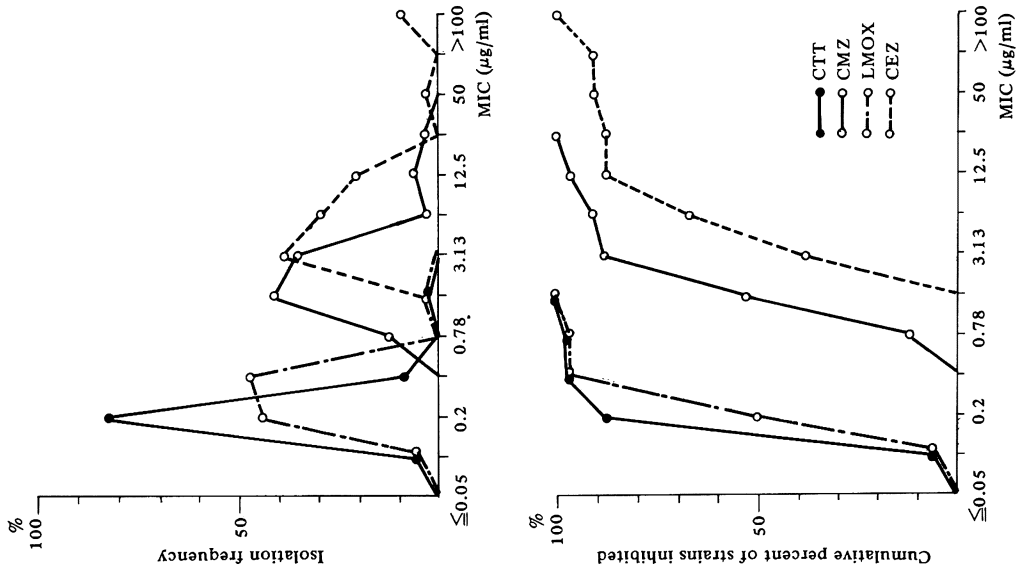


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. mirabilis* (34 strains)  
Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

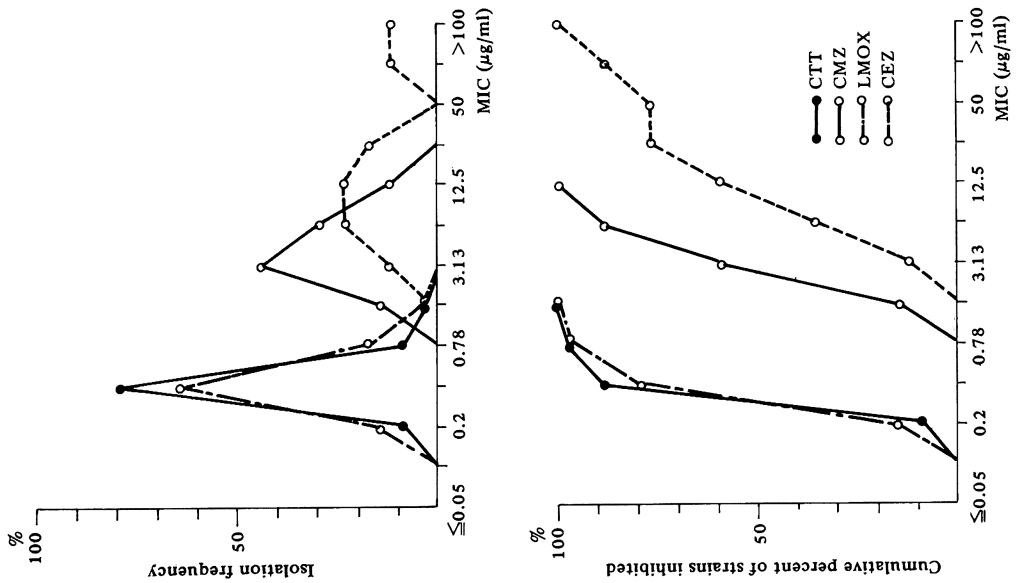


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. vulgaris* (34 strains)  
Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

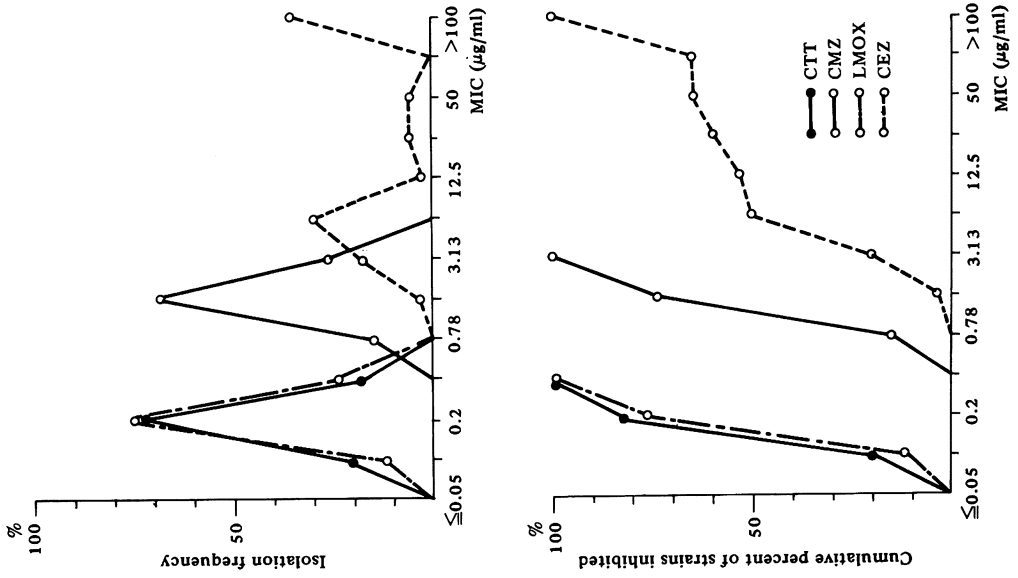


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. vulgaris* (34 strains)  
Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

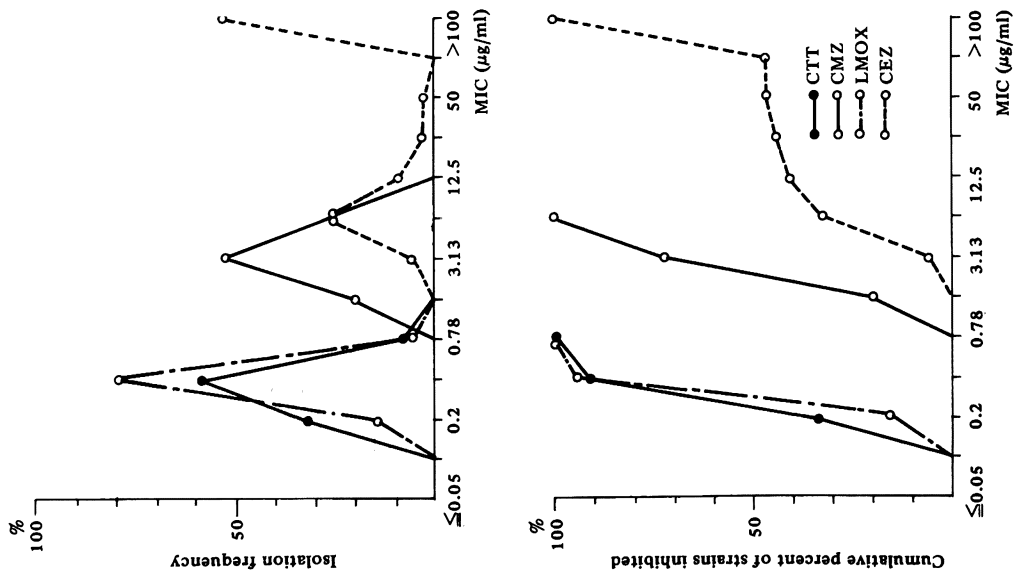


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. morganii* (29 strains)  
Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

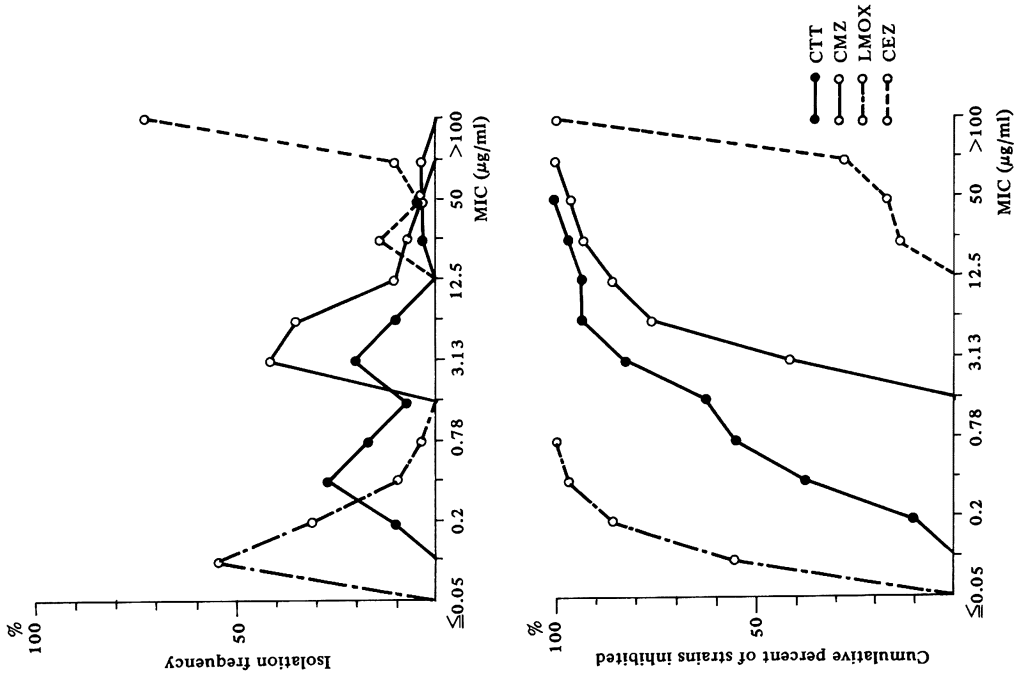


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. morganii* (29 strains)  
Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

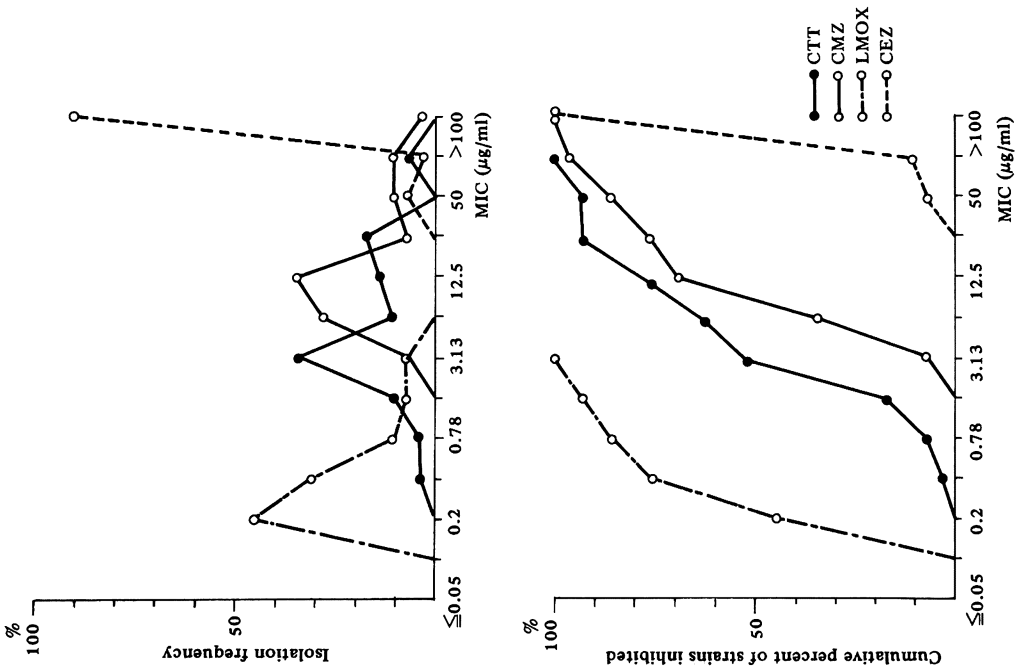


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. rettgeri* (16 strains)  
Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

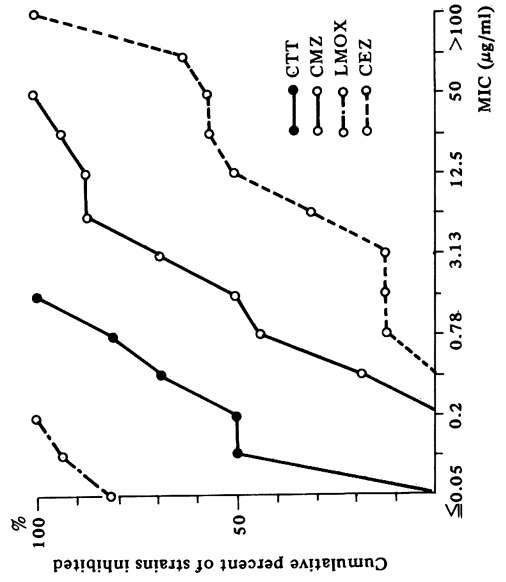
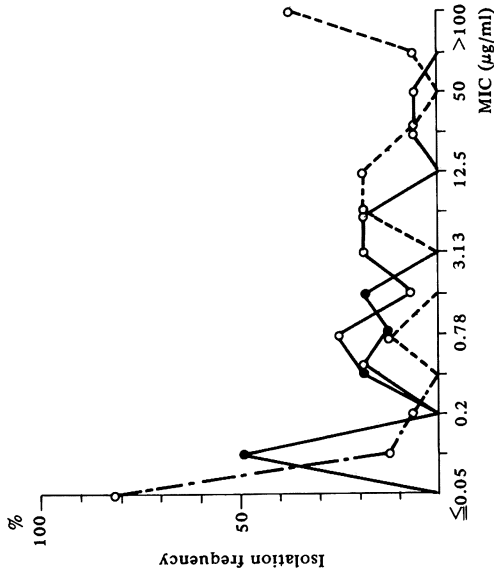


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. rettgeri* (16 strains)  
Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

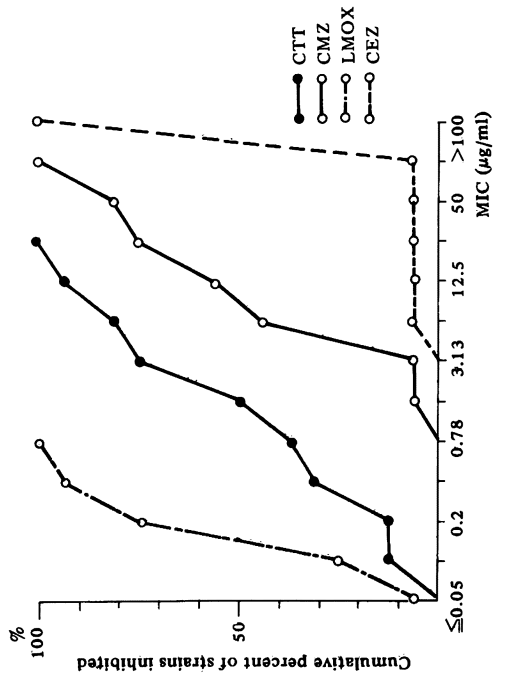
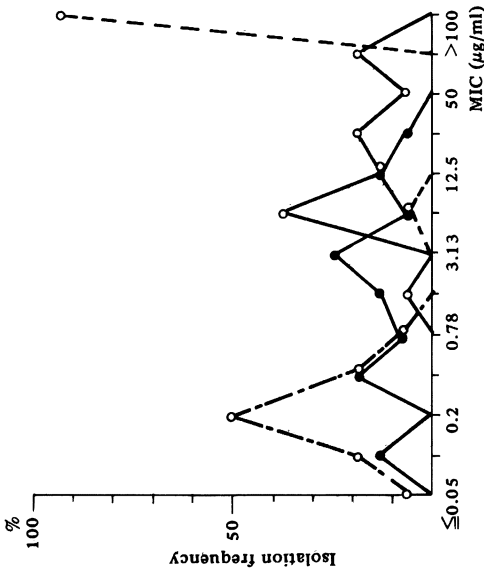


Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*S. marcescens* (66 strains)  
Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

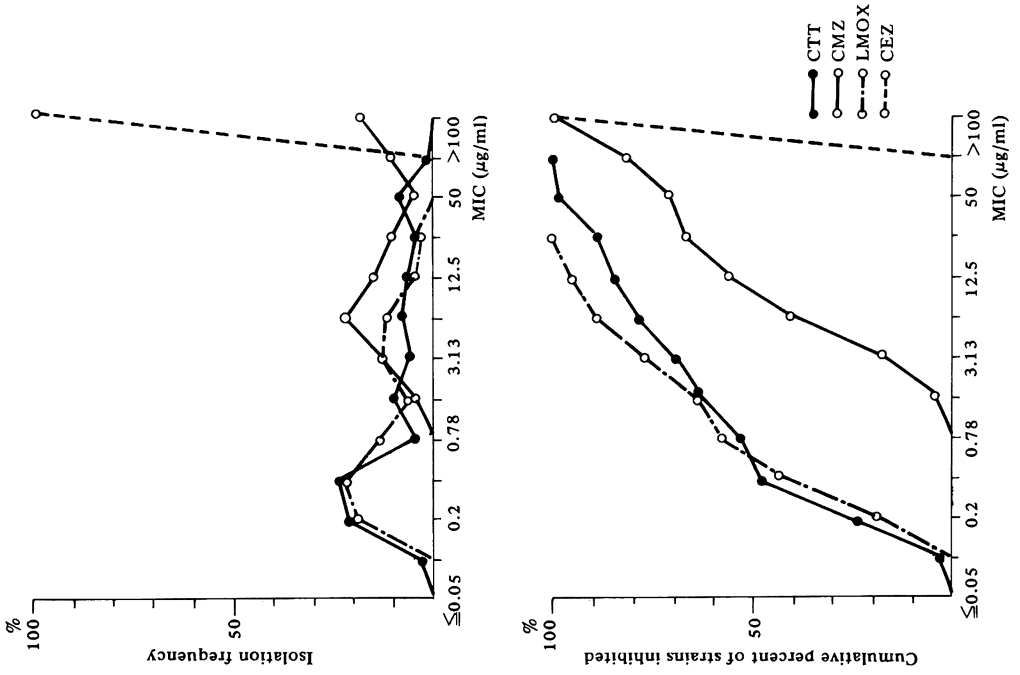
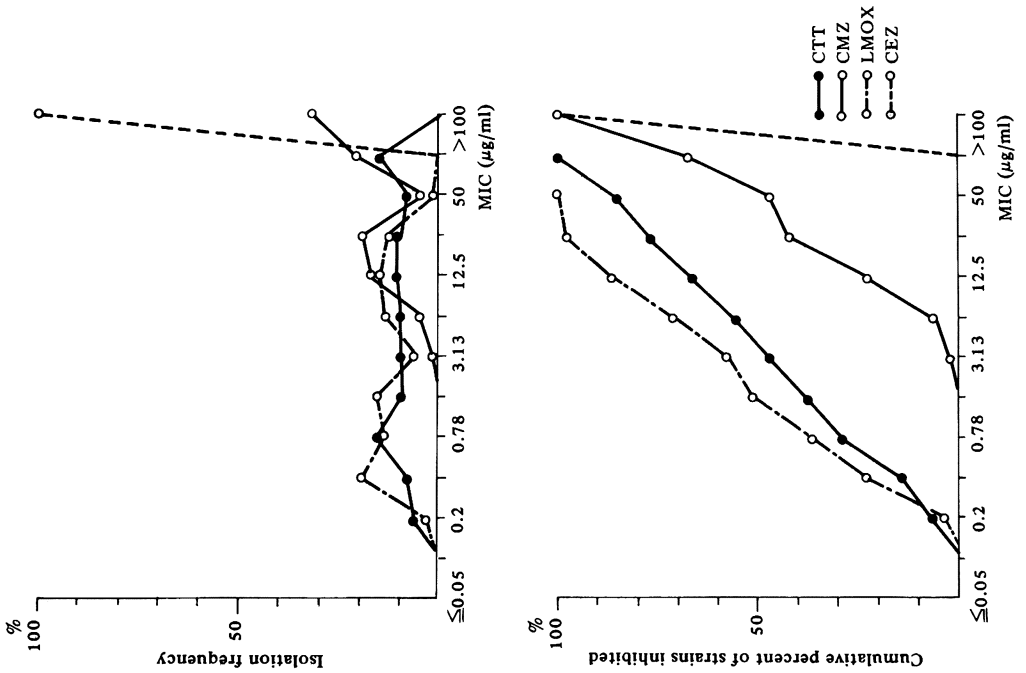


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*S. marcescens* (66 strains)  
Inoculum size :  $10^8$  cells/ml



合と同様幅広く分布していた。他剤と比較すると、LMOXとは同等もしくは若干劣ったが、CMZあるいはCEZよりは優れていた。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

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った。

Table 5 に示したように接種菌量の影響ではいずれの菌株で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 の影響では *S. aureus* 209-P JC の場合酸性側で抗菌力が良好となったが、*E. coli* NIHJ JC-2 および *K. pneumoniae* KC-1 ではアルカリ側で抗菌力が良好となった。

馬血清添加による影響ではいずれの菌株でも抗菌力に大きな変動は認められなかった。

4. 抗菌作用型式

1) *E. coli* KC-14 の場合

Fig. 18 および 19 に示すように CTT は  $10^5$ 、 $10^6$  および  $10^7$  cells/ml のいずれの菌量でも殺菌的な作用を示したが、 $10^5$  および  $10^6$  cells/ml における殺菌作用の方が  $10^7$  cells/ml の場合よりも強かった。一方、他剤と比較すると LMOX もいずれの菌量でも殺菌作用を示したが、CTT 同様  $10^7$  cells/ml の場合よりも  $10^5$  および  $10^6$  cells/ml の場合の方が殺菌作用は強かった。また、CMZ は 0.4  $\mu$ g/ml 作用で一時菌数は減少するが、作用後 4 時間目で再増殖を認めた。しかし 1  $\mu$ g/ml 作用では作用後 4 時間目まで菌数の減少がみられた。

2) *K. pneumoniae* KC-1 の場合

CTT, CMZ, CEZ, および CMX を作用させた時の抗菌作用型式について検討を行ったところ、Fig. 20, 21 に示すようにいずれの薬剤も dose response のある殺菌作用を示した。また接種菌量の殺菌作用に及ぼす影響の場合 Fig. 22 および 23 に示すように CTT は *E. coli* KC-14 の場合と同様いずれの菌量でも殺菌的な作用を示した

Table 5 Effect of inoculum size, medium pH and horse serum on antibacterial activity of CTT

		MIC ( $\mu$ g/ml)		
		<i>S. aureus</i> 209-PJC	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	<i>K. pneumoniae</i> KC-1
Inoculum size (Multiple of dilution)	$10^0$	12.5	0.39	0.10
	$10^{-1}$	12.5	0.20	0.10
	$10^{-2}$	6.25	0.20	0.05
	$10^{-3}$	6.25	0.20	0.05
	$10^{-4}$	6.25	0.10	0.05
Medium pH	5.5	1.56	0.78	0.39
	7.0	6.25	0.20	0.05
	8.5	12.5	0.10	0.10
Horse serum (%)	0	12.5	0.78	0.10
	10	12.5	0.78	0.10
	25	12.5	0.39	0.10
	50	12.5	0.39	0.10

Fig. 18 Effect of CTT, LMOX and CMZ on the viability of *E. coli* KC-14 (Drug conc. 0.4  $\mu$ g/ml)

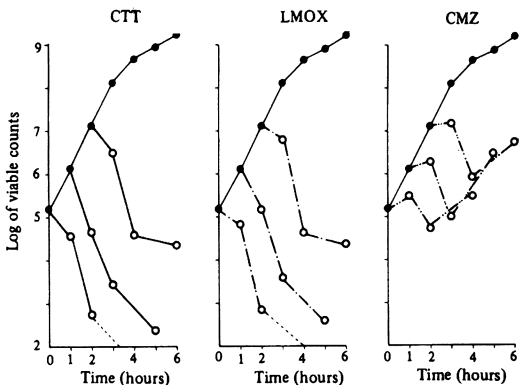


Fig. 19 Effect of CTT, LMOX and CMZ on the viability of *E. coli* KC-14 (Drug conc. 1  $\mu$ g/ml)

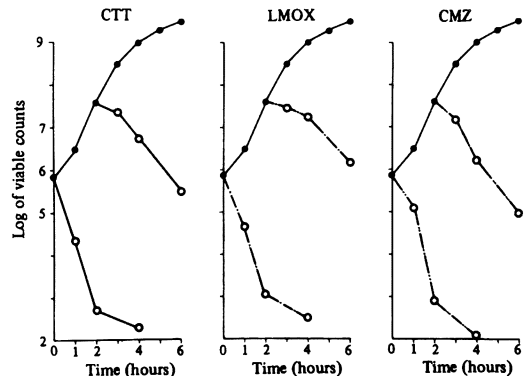


Fig. 20 Effect of CTT and CMZ on the viability of *K. pneumoniae* KC-1

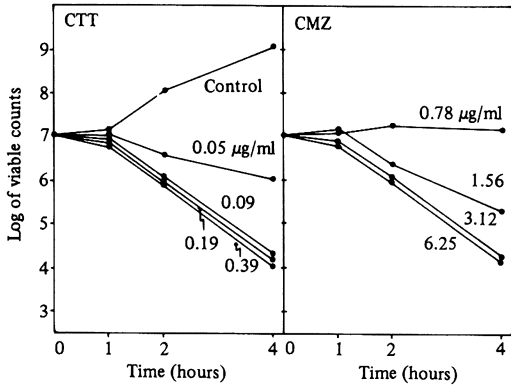


Fig. 23 Effect of CTT, LMOX and CMZ on the viability of *K. pneumoniae* KC-1 (Drug conc. 1 µg/ml)

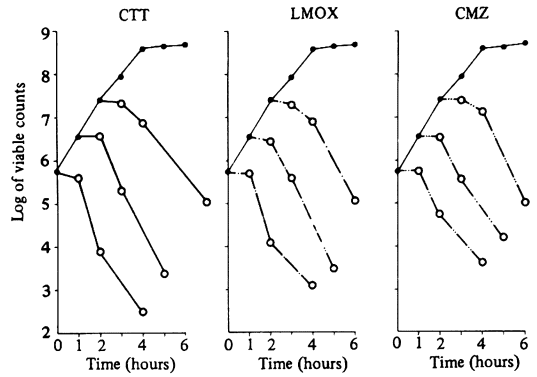


Fig. 21 Effect of CEZ and CMX on the viability of *K. pneumoniae* KC-1

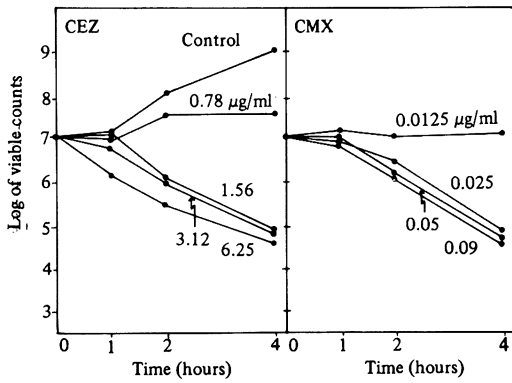


Fig. 24 Effect of CTT and CMZ on the viability of *S. marcescens* T-55

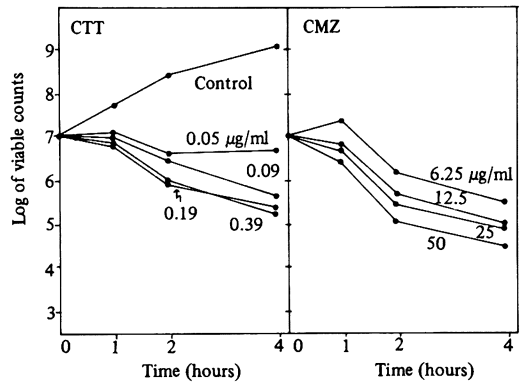


Fig. 22 Effect of CTT, LMOX and CMZ on the viability of *K. pneumoniae* KC-1 (Drug conc. 0.4 µg/ml)

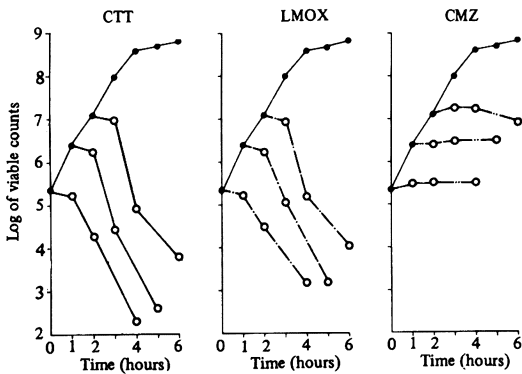
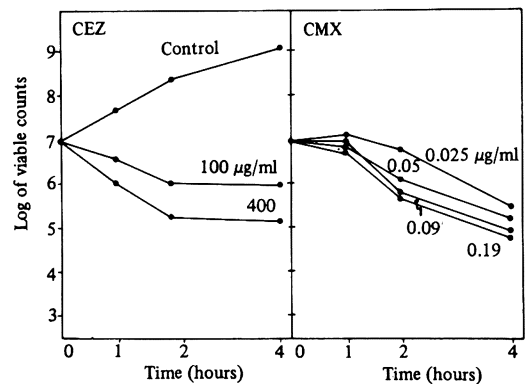


Fig. 25 Effect of CEZ and CMX on the viability of *S. marcescens* T-55



が、*E. coli* KC-14 の場合とは異なり、薬剤作用後1時間目ではほとんど殺菌的な作用は認められず、作用後1時間目以後に殺菌作用が認められた。一方、他剤と比較すると、LMOXはCTT同様にいずれの菌量でも殺菌作用を示したが、殺菌作用の発現時間はやはり薬剤作用後1時間目以後であった。また、CMZは0.4 $\mu$ g/ml作用では殺菌作用は認められず、1 $\mu$ g/ml作用で殺菌作用が認められその発現時間はやはり薬剤作用後1時間目以後であった。

### 3) *S. marcescens* T-55 の場合

Fig. 24 および 25 に示すようにいずれの薬剤も dose response のある殺菌作用を示し、CTT では CMZ よりもより低濃度で殺菌作用が認められた。

### 5. マウス実験的感染症に対する治療効果

感染菌株として *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1, *P. vulgaris* V-120 および *S. marcescens* T-55 の4株を使用し、比較薬として CMZ, LMOX, CMX および CEZ を用いた CTT の治療効果を Table 6 に示した。CTT は *E. coli* KC-14 の場合 0.16mg/kg と非常に良好な ED<sub>50</sub> 値を示した。他剤と比較すると CTT は CMX とほぼ同等、LMOX より約2倍、CMZ より約50倍および CEZ より約30倍優れた治療効果を示した。次に、*K. pneumoniae* KC-1 の場合 CTT は 14.5mg/kg の ED<sub>50</sub> 値を示し、

CMX とほぼ同等、LMOX より2倍そして CMZ と CEZ より約20倍優れた治療効果を示した。また、*S. marcescens* T-55 の場合 CTT は 5.0mg/kg の ED<sub>50</sub> 値を示し、CMX および LMOX とほぼ同等であり、CMZ より約40倍、CEZ より100倍以上優れた効果を示した。*P. vulgaris* V-120 の場合 CTT は 9.0mg/kg の ED<sub>50</sub> 値を示し、LMOX および CMZ より約3倍、CMX より5倍以上、CEZ より10倍以上優れた効果を示した。

### 総括および考察

新 Cephamycin 系抗生物質 CTT はグラム陽性およびグラム陰性菌群に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性菌群に対して強い抗菌力を有していた。グラム陽性菌群に対する抗菌力は CMZ および CEZ より劣る成績であったが、グラム陰性菌群では CMZ および CEZ より強い抗菌力を有し、LMOX とほぼ同等であった。また、CEZ が抗菌力を示さない菌種、たとえば indole 陽性 *Proteus* (*P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri*) ならびに *P. inconstans* および *Serratia* などにもかなり強い抗菌力を有し、同系の CMZ に比し優れた抗菌力を有していた。しかしながら CMZ 同様、*P. aeruginosa* および *A. calcoaceticus* などに対しては抗菌力は弱かった。

Table 6 Protecting effect of CTT on experimental infection in mice

Test strains	Antibiotics	MIC ( $\mu$ g/ml)		Challenge dose (cells/mouse)	* ED <sub>50</sub> (mg/kg)	
		10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>			
<i>E. coli</i> KC-14	CTT	0.10	0.20	90 LD <sub>50</sub> (2.3 × 10 <sup>4</sup> )	0.16	(0.12 ~ 0.22)
	CMZ	0.78	1.56		7.9	(4.7 ~ 13.3)
	LMOX	0.10	0.20		0.38	(0.26 ~ 0.55)
	CMX	0.05	0.05		0.17	(0.12 ~ 0.22)
	CEZ	1.56	3.13		5.0	(3.1 ~ 8.0)
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	CTT	0.05	0.10	1000 LD <sub>50</sub> (4.0 × 10 <sup>8</sup> )	14.5	(8.5 ~ 24.7)
	CMZ	0.78	1.56		310	(172 ~ 558)
	LMOX	0.10	0.20		40	(26.7 ~ 60)
	CMX	0.025	0.05		19	(11.2 ~ 28.5)
	CEZ	1.56	3.13		340	(213 ~ 544)
<i>P. vulgaris</i> V-120	CTT	0.20	0.39	10 LD <sub>50</sub> (2.1 × 10 <sup>7</sup> )	9.0	(6.0 ~ 12.5)
	CMZ	1.56	1.56		31.5	(19.5 ~ 50.5)
	LMOX	0.20	0.39		31.0	(19.0 ~ 50.0)
	CMX	0.10	>100		>50	
	CEZ	>100	>100		>100	
<i>S. marcescens</i> T-55	CTT	0.20	0.39	500 LD <sub>50</sub> (2.0 × 10 <sup>6</sup> )	5.0	(2.5 ~ 10)
	CMZ	6.25	12.5		220	(116 ~ 418)
	LMOX	0.20	0.39		6.2	(3.0 ~ 10.5)
	CMX	0.10	0.20		9.0	(3.2 ~ 25.2)
	CEZ	>100	>100		>500	

\* LITCHFIELD-WILCOXON method  
( ): 95% confidence limits



一般的に  $\beta$ -Lactam 系抗生物質のグラム陰性桿菌に対する抗菌作用は 1)細胞壁外膜の透過性 2) $\beta$ -lactamase に対する安定性 3)target 部位(Penicilin binding protein)に対する親和性などの要因により影響を受けると考えられている。CTT は Cephamycin タイプで、 $\beta$ -lactamase に安定であり、*P. aeruginosa* および *A. calcoaceticus* などに弱い抗菌力しか示さないのは、 $\beta$ -lactamase 以外の要因、すなわち外膜透過性や PBP に対する親和性の問題が考えられる。

マウス実験的感染症に対する治療効果の成績では CTT は CMZ および CEZ に比し、優れた治療効果を示し、また LMOX および CMX とは同等もしくはそれ以上の成績を示した。さらに、CTT は CMZ に比し、*in vitro* の MIC の成績よりも *in vivo* での成績の方が優れているということが認められた。このことは、CTT の実験動物での plasma level が CMZ のそれよりも長いこと、またヒトに静注したときの血中半減期が約 3 時間と、従来の  $\beta$ -Lactam 系薬剤の中でも持続的であることなどの報告<sup>8)</sup>から CTT の血中濃度の持続性の良さが本実験にも反映されていることが示唆された。

#### 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) 第28回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム、YM09330. 1980
- 3) 西野武志, 宇津井幸男, <sup>中</sup>中沢昭三: CS-1170 に関する細菌学的研究. Chemotherapy 26(S-5): 40~56, 1978
- 4) 西野武志, 堀 賢司, 谷野輝雄: Oxacephem 系抗生物質 6059-S に関する細菌学的評価. Chemotherapy 28(S-7): 52~75, 1980
- 5) 中沢昭三, 小野尚子, 大槻雅子, 井沢武年: 合成セファロsporin Cefazolin の細菌学的評価. Chemotherapy 18: 512~521, 1970
- 6) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について. Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 7) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96: 99~113, 1949
- 8) TACHIBANA, A.; M. KOMIYA, Y. KIKUCHI, K. YANO & K. MASHIMO: Pharmacological studies on YM09330, a new parenteral 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. 273~275, 1980

## BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF CEFOTETAN (YM09330), A NEW CEPHAMYCIN ANTIBIOTIC

TAKESHI NISHINO, MASATO SAITO, YOSHIKI OBANA, TOMOKO OZAKI,  
MASAE YOSHIZAKI and TERUO TANINO

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

Antibacterial activities of cefotetan (CTT, YM09330), a new cephamycin antibiotic, were studied as compared with cefmetazole, latamoxef and cefazolin.

Cefotetan showed broad antibacterial spectram against both gram positive and negative bacteria, and it was more active than cefmetazole and cefazolin and equally to latamoxef against gram negative bacteria.

Cefotetan showed remarkably potent bactericidal activities against *E. coli* and *K. pneumoniae* at  $10^5$ ,  $10^6$  and  $10^7$  cells/ml.

In experimental infections of mice caused by *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris* and *S. marcescens*, cefotetan showed remarkably potent therapeutic effect than cefmetazole and cefazolin and more or equally potent effect to latamoxef.