

新経口用セファロsporin CS-807の細菌学的評価 第1報 抗菌スペクトラムおよび臨床分離株に対する抗菌力

田島政三・大屋 哲・宇津井幸男・土門春樹・坂尾規代美

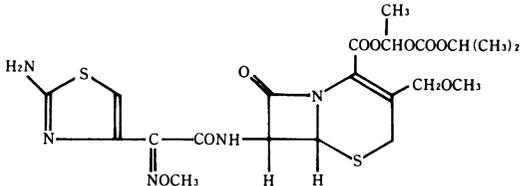
塚田由実子・万木すみ江・曲淵輝夫・岩田正之

三共株式会社 生物研究所

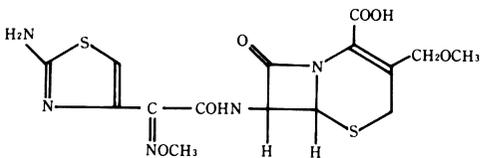
CS-807(1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl(6 R,7 R)-7-(2-(2-amino-4-thiazolyl)-(Z)-2-(methoxyimino)acetamido)-3-methoxymethyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate, *一般名 cefpodoxime proxetil Fig. 1) は, 三共株式会社化学研究所にて半合成された新規経口用広域セファロsporin系抗生剤である¹⁾。経口投与されたCS-807は, 吸収される際に主として小腸壁のエステラーゼによって加水分解され, 生体内でR-3763として抗菌活性を発揮する²⁾。

Fig. 1 Chemical structure

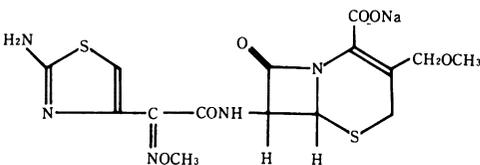
a) CS-807



b) R-3763 (Active metabolite of CS-807)



c) R-3746 (Na salt of R-3763)



本報では, R-3763の抗菌スペクトラム, 臨床分離株に対する抗菌力および細菌増殖曲線に及ぼす影響などを, 主に既知経口用 β -lactam剤およびclindamycinを対照薬剤として比較・検討した成績を報告する(実験期間: 昭和57年12月~昭和62年9月)。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

CS-807, R-3746 (R-3763のNa塩) は三共株式会社にて合成, cefaclor (CCL, 塩野義製薬), cephalexin (CEX, 日本グラクソ), cefatrizine (CFT, 万有製薬), amoxicillin (AMPC, 協和発酵), penicillin G (PCG, 明治製薬), ampicillin (ABPC, 明治製薬), methicillin (DMPPC, 万有製薬), clindamycin (CLDM, 日本アップジョン), cefmetazole (CMZ, 三共)は, 市販品を用いた。

上記薬剤の力価をそれぞれ重量補正して使用した。

2. 使用菌株

当室保存の標準株および臨床材料から分離したグラム陽性・陰性の好気性菌ならびに嫌気性菌を使用した。臨床分離株は好気性グラム陽性球菌 *S. aureus* 105株, *S. epidermidis* 54株, *E. faecalis* 21株, *S. agalactiae* 14株, *S. pneumoniae* 48株, *S. pyogenes* 37株, β -st-reptococci 20株, 好気性グラム陰性桿菌 *E. coli* 157株, *K. pneumoniae* 128株, *K. oxytoca* 35株, *C. freundii* 44株, *P. mirabilis* 57株, *P. vulgaris* 54株, *P. rettgeri* 26株, *M. morgani* 71株, *E. cloacae* 30株, *E. aerogenes* 40株, *S. marcescens* 87株, *H. influenzae* 35株, *P. aeruginosa* 23株, *P. cepacia* 18株, その他の *Pseudomonas* spp. 3菌種 19株, *A. cal-coaceticus* 46株, *Y. enterocolitica* 24株, 嫌気性菌 *C. difficile* 21株, *B. fragilis* 58株の計 28菌種, 1272株で, これらの臨床分離菌株は主に昭和58年から昭和59年に全国の医科大学および病院にて分離・同定された株である。

3. 感受性測定法

日本化学療法学会 MIC 測定委員会法³⁾、日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法委員会法⁴⁾に従って、好気性菌には Mueller Hinton agar (MHA, BBL) を、嫌気性菌には GAM agar (GAM, 日水製薬) をそれぞれ用いて測定を行なった。栄養要求性の強い好気性菌の前培養には 10% ウマ血清添加 heart infusion broth (HIB, 栄研化学) を、本試験には 10% ウマ血液添加 MHA を用いた。嫌気培養は Anaerobic system (Forma) にて 35°C, 48 時間行なった。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

実験方法の詳細は、成績の項に記載した。

5. MIC & MBC

2 倍希釈濃度系列の薬剤を含有した Mueller Hinton broth (MHB, BBL) 0.95 ml に 10⁶ CFU/ml の菌液 0.05 ml を接種し、37°C, 20 時間培養後、菌の発育の有無 (濁り) を肉眼的に観察し、発育の認められない最小薬剤濃度を MIC と判定した。さらにそれらの 1 白金耳 (50 μl) を薬剤を含まない MHA 平板に画線塗抹し、37°C, 20 時間培養後、コロニーの形成がみられなかった最小薬剤濃度を MBC とした。

6. 増殖曲線に及ぼす影響

使用菌株は *S. aureus* Smith と臨床分離 *S. pneumoniae* No. 2132, *E. coli* No. 3229 ならびに *K. pneumoniae* No. 806 の 4 株を用いた。Trypticase soy broth (TSB, BBL) にて前培養した菌液を、各薬剤量を含む TSB 中に最終菌量 10⁶ CFU/ml となるように接種し、37°C にて 20 時間培養後、MIC を判定し、作用濃度の基準とした。増殖曲線に及ぼす影響は TSB にて一夜前培養した各菌液を 10⁻² ~ 10⁻⁴ 希釈し、それぞれの菌液を Biophotometer を用いて振盪培養した。対数増殖初期に各抗生剤を、1/16, 1/4, 1, 4, 16 MIC あるいは 1/16, 1/8, 1/4, 1/2, 1 MIC となるように添加し、以後 1, 2, 4 時間目に菌液を分取して生菌数を pour-plate 法によって調べた。なお *S. pneumoniae* の培養には 10% の割合でウマ血清を添加した TSB を用いた。各抗生剤の殺菌効果は、0 ~ 4 時間における 99.9% 殺菌能 (薬剤添加時の生菌数を 1/1000 に減少) を指標として検討した。また薬剤添加 24 時間後に 1 白金耳菌液を分取し、薬剤を含まない寒天平板上に塗抹してそのコロニー形成能を調べた。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトラム

1) 好気性菌

CS-807 はエステル体のため抗菌力は弱く、接種菌量

10⁶ CFU/ml において MIC は、ほとんどの菌株に対して 12.5 μg/ml 以上であった。その活性型 R-3763 (MIC 測定にはその Na 塩 R-3746 を使用, Fig. 1) は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌の多くの菌種に対して強い抗菌力を示した (Table 1)。接種菌量 10⁶ CFU/ml において *S. aureus* に対する R-3763 の抗菌力は、cefaclor (CCL), cefatrizine (CFT) よりやや弱く、cephalexin (CEX) とほぼ同等であった。*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* に対する R-3763 の抗菌力は対照に用いた cephem 剤の中で最も優れ、amoxicillin (AMPC) とほぼ同等の MIC でありそれぞれ 0.012, ≤ 0.006 μg/ml であった。*E. faecalis* への抗菌力は対照の cephem 剤と同様に弱かった。

グラム陰性菌の中で腸内細菌科の菌株に対する R-3763 の抗菌力は、CCL, CEX, CFT, AMPC より優れ、接種菌量 10⁶ CFU/ml において MIC は大部分 0.10 ~ 0.78 μg/ml であった。また、従来の多くの経口用 β-lactam 剤が抗菌力を示さなかった *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, indole 陽性 *Proteus* 属菌に対しても強い抗菌力を示し、一部の β-lactamase 産生菌にも抗菌力を示した。R-3763 は CCL や他の β-lactam 剤と同様に *P. aeruginosa* を含むブドウ糖非酵性グラム陰性桿菌には抗菌力を示さなかった。

2) 嫌気性菌

CS-807, R-3763, CCL, CEX, CFT および AMPC の標準株に対する接種菌量 10⁶ CFU/ml における抗菌力を Table 2 に示した。R-3763 はグラム陽性球菌に強い抗菌力を示し、MIC は概ね 0.20 ~ 0.39 μg/ml であり、AMPC よりやや弱いが、他の対照薬剤より強い抗菌力を示した。グラム陽性桿菌に対して本剤は、*Eubacterium* spp., *P. acnes* には AMPC よりやや劣るものの強い抗菌力を示したが、*Clostridium* spp. には弱く、AMPC や CFT の方が優れていた。

グラム陰性菌への R-3763 の抗菌力は、*Bacteroides* spp. に対しては、他の β-lactam 剤と同様に β-lactamase 産生株では抗菌力の低下が見られた。*Fusobacterium* spp. は菌株間で MIC に大きな差が認められた。R-3763 の抗菌スペクトラムは AMPC より狭かった。

2. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離された好気性菌および嫌気性菌に対する R-3763 の MIC 分布を対照薬剤と共に、Fig. 2 ~ 25 に示した。Fig. 2 中段に示したように MIC range を——で、MIC₅₀ および MIC₉₀ を□で示した。以下に、主として接種菌量 10⁶ CFU/ml における

Table 1-2 Antimicrobial spectrum of R-3763 against aerobes

Organism	CS-807		R-3763		Cefaclor		Cephalexin		Cefatrizine		Amoxicillin	
	H	L	H	L	H	L	H	L	H	L	H	L
<i>P. aeruginosa</i> 4-1008	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> 1771	>100	>100	>100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> 1771M	50	6.25	0.39	0.10	12.5	3.13	25	12.5	25	6.25	>100	0.05
<i>P. cepacia</i> ATCC25416	>100	>100	50	25	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. fluorescens</i> 4-1002	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100	50
<i>X. maltophilia</i> IID1275	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. putida</i> ATCC12633	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100	100
<i>F. meningosepticum</i> ATCC13253	>100	>100	100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. hydrophila</i> ATCC9071	6.25	1.56	0.20	0.025	1.56	0.39	6.25	3.13	0.78	0.39	100	50
<i>H. influenzae</i> 2568*	-	-	0.05	0.05	1.56	1.56	12.5	6.25	-	-	50	1.56
<i>A. calcoaceticus</i> ATCC19606	>100	>100	50	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i> 2081	>100	>100	6.25	6.25	100	25	>100	100	>100	50	12.5	12.5
<i>A. faecalis</i> ATCC19108	>100	>100	6.25	3.13	1.56	0.39	6.25	3.13	0.78	0.39	3.13	0.78
<i>A. faecalis</i> 2004	>100	>100	6.25	3.13	3.13	0.39	12.5	3.13	0.78	0.39	3.13	0.78
<i>H. alvei</i> IID978	100	25	3.13	0.78	>100	6.25	>100	25	25	6.25	100	50
<i>L. pneumophila</i>	>100	>100	6.25	3.13	>100	>100	>100	>100	>100	12.5	6.25	0.78

* β-lactamase-positive strain

Inoculum size; H:10⁸ CFU/ml, L:10⁶ CFU/ml

Medium: Mueller Hinton agar (MHA, BBL) or MHA + 10% horse blood, 37°C, 20 hr

Table 2 Antimicrobial spectrum of R-3763 against anaerobes

Organism	CS-807	R-3763	cefaclor	cephalexin	cefatrizine	amoxicillin
<i>S. constellatus</i> ATCC 27823	50	0.20	25	6.25	6.25	0.20
<i>S. intermedius</i> ATCC 27735	25	0.39	>100	6.25	3.13	0.20
<i>S. morbillorum</i> ATCC 27824	0.39	<0.006	1.56	0.78	0.20	≤0.006
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	>100	0.78	50	1.56	1.56	0.20
<i>P. parvulus</i> VPI 0546	50	0.39	1.56	0.78	0.39	0.20
<i>E. aerofaciens</i> ATCC 25986	100	1.56	12.5	1.56	6.25	0.39
<i>P. acnes</i> ATCC 6919	3.13	0.025	0.39	0.20	0.20	0.025
<i>C. difficile</i> GAI 0568	>100	100	>100	100	12.5	0.39
<i>C. innocuum</i> ATCC 14501	>100	12.5	>100	25	6.25	0.39
<i>C. perfringens</i> ATCC 13123	6.25	0.05	0.39	0.39	≤0.006	0.012
<i>B. bivius</i> GAI 3856*	>100	25	>100	12.5	25	6.25
<i>B. fragilis</i> GM 7000	>100	3.13	>100	25	12.5	12.5
<i>B. fragilis</i> GAI 3025*	>100	>100	>100	>100	>100	100
<i>B. oralis</i> GAI 3673*	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>B. ovatus</i> GAI 3513*	>100	50	>100	100	>100	25
<i>B. thetaiotaomicron</i> GAI 2140*	>100	50	>100	50	>100	50
<i>B. uniformis</i> GAI 3510	50	25	>100	50	25	6.25
<i>F. gonidiaformans</i> VPI 4381	0.78	0.025	1.56	1.56	0.78	0.20
<i>F. nucleatum</i> ATCC 10953	25	0.20	0.78	0.39	0.39	0.025
<i>F. plauti</i> VPI 0310	>100	12.5	>100	50	25	0.39

* : β-lactamase positive strain

Inoculum size; 10⁶ CFU/ml

Medium; GAM agar (Nissui), 35°C, 48hr

成績について述べる。

R-3763は、*S. aureus*に対しAMPC, CFT, CCLより弱く、CEX, methicillin (DMPPC)とほぼ同等の抗菌力を示し、被検菌株の50%または80%の発育を阻害するMIC₅₀, MIC₈₀は、それぞれ3.13, 6.25 µg/mlであった。接種菌量10⁸CFU/mlでは、すべての薬剤で20~25%の耐性菌が認められ、R-3763を除く薬剤では接種菌量の影響が大きかった (Fig. 2)。*S. epidermidis*ではR-3763はCCLと類似した累積分布を示し、MIC₈₀は2剤とも25 µg/mlであった (Fig. 3)。

*E. faecalis*に対するR-3763の抗菌力は、対照のcephem剤と同様に弱く、AMPCが最も優れていた。R-3763は接種菌数による影響を最も受けた (Fig. 4)。

*S. agalactiae*に対しては、R-3763は用いた薬剤の中で最も強い抗菌力を示し、MIC₅₀, MIC₈₀は共に0.025 µg/mlであった (Fig. 5)。

*S. pneumoniae*に対して、R-3763はAMPC, PCGなどのpenicillin類と同程度の強い抗菌力を示し、MIC₈₀は0.025 µg/mlであった (Fig. 6)。

*S. pyogenes*とβ-streptococciに対してもR-3763はpenicillin類と同程度の強い抗菌力を示しMIC₈₀は、それぞれ0.012, 0.05 µg/mlであった (Fig. 7, Fig. 8)。

*E. coli*に対するR-3763のMIC₈₀は、0.39 µg/mlでCCL, CFTより2管程度優れていた。10⁸CFU/ml接種時の耐性菌 (MIC 6.25 µg/ml以上)は、AMPC 38%, CEX 14%, CCL 9%, CFTとR-3763は約6%であった。10⁸CFU/ml接種時の耐性菌 (MIC 12.5 µg/ml以上)は、AMPC 40%, CCL, CEX, CFTでは12~15%であり、R-3763は約7%と最も少なかった (Fig. 9)。

*K. pneumoniae*および*K. oxytoca*に対するR-3763の抗菌力は対照薬剤より著しく優れ、MIC₈₀は、それぞれ0.20, 0.39 µg/mlであった (Fig. 10, Fig. 11)。

*C. freundii*ではMIC分布は広い範囲にわたり、分布は二峰性であったが、本剤はその約40%の株が感性を示したにすぎなかった (Fig. 12)。

*P. mirabilis*の感受性はCEXを除き各薬剤とも良好であり、R-3763の抗菌力は最も強く、そのMIC₈₀は0.10 µg/mlであった (Fig. 13)。

Indole陽性の*P. vulgaris*では、R-3763は0.10 µg/mlで50%以上の菌株の発育を阻止し、MIC₈₀は0.39 µg/mlであった。一方、CFTのMIC₅₀は6.25

µg/mlであったが、CCL, CEX, AMPCのそれらは、いずれも50 µg/ml以上であった (Fig. 14)。

*P. rettgeri*に対する抗菌力は、すべての薬剤で幅広い分布を示したが、R-3763の抗菌力は対照薬剤より優れ、MIC₈₀は0.78 µg/mlであった (Fig. 15)。また、*M. morgani*に対してもR-3763の抗菌力は、CCL, CEX, CFT, AMPCより非常に優れており、MIC₅₀, MIC₈₀は、それぞれ0.39, 1.56 µg/mlであった (Fig. 16)。

*E. cloacae*と*E. aerogenes*とに対するR-3763の抗菌力は、明らかに対照の薬剤より優れており、そのMIC₈₀は、それぞれ3.13, 0.78 µg/mlであった。CCL, CEX, AMPCには高MICを示す株が多かった (Fig. 17, Fig. 18)。

*S. marcescens*に対して本剤は、対照薬剤より強い抗菌力を示したものの、MIC₅₀は12.5 µg/mlであった (Fig. 19)。

*H. influenzae*に対するR-3763の抗菌力は極めて強く、MIC₈₀は0.05 µg/mlであり0.39 µg/mlですべての菌の発育を抑え、AMPCより強力であった (Fig. 20)。

Pseudomonas spp.に対するR-3763の抗菌力は菌種によって差があり、*P. cepacia* (MIC₈₀: 6.25 µg/ml)のように比較的抗菌力を発揮した菌種もあるが*P. aeruginosa*, *P. maltophilia*, *P. putida*などに対しては全く抗菌力を示さなかった (Fig. 21)。

*A. calcoaceticus*に対しては、R-3763のMIC₅₀は12.5 µg/mlであった (Fig. 22)。

*Y. enterocolitica*に対しR-3763のMIC₈₀は3.13 µg/mlで、CCL, CEX, AMPCより4~5管優れていた (Fig. 23)。

嫌気性菌の*C. difficile*に対してはR-3763の抗菌力はCCL, CEXより弱かった。CLDM, ABPCの抗菌力は強く、それらのMIC₈₀は、それぞれ0.20, 0.78 µg/mlであった。CLDM耐性菌が21株中2株存在したが交叉耐性は認められなかった (Fig. 24)。

*B. fragilis*に対するR-3763の抗菌力はCCL, CEXより優れていたが、β-lactamase産生*B. fragilis*に対しては、全く抗菌力を示さなかった。しかしCefmetazoleはβ-lactamase産生菌に対しても非産生菌と同様に強い抗菌力を示し、そのMIC₈₀はβ-lactamase産生・非産生菌共に12.5 µg/mlであった (Fig. 25)。

主要な臨床分離株に対する接種菌量10⁶CFU/mlにおけるR-3763の抗菌力を対照薬剤と共にTable 3に

Fig. 3 Susceptibility distribution of *S.epideimidis*

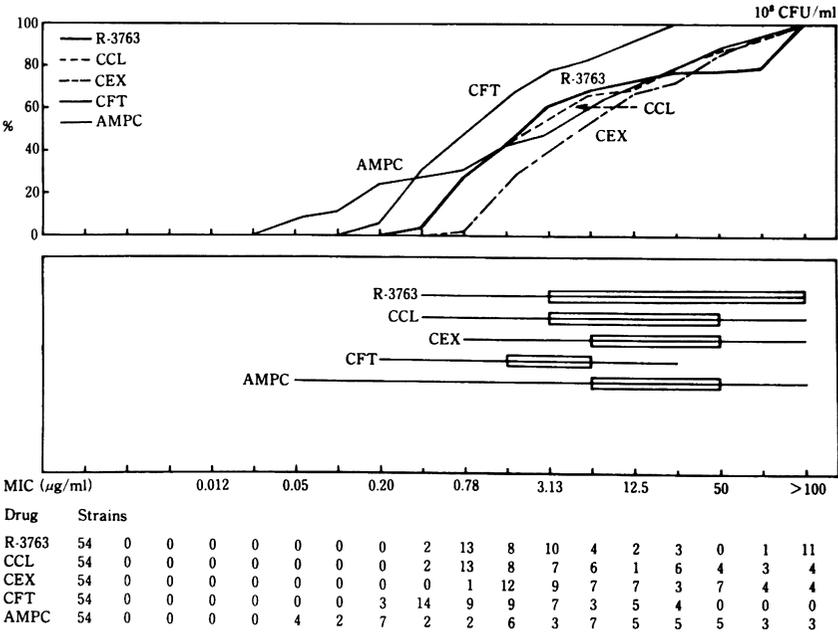
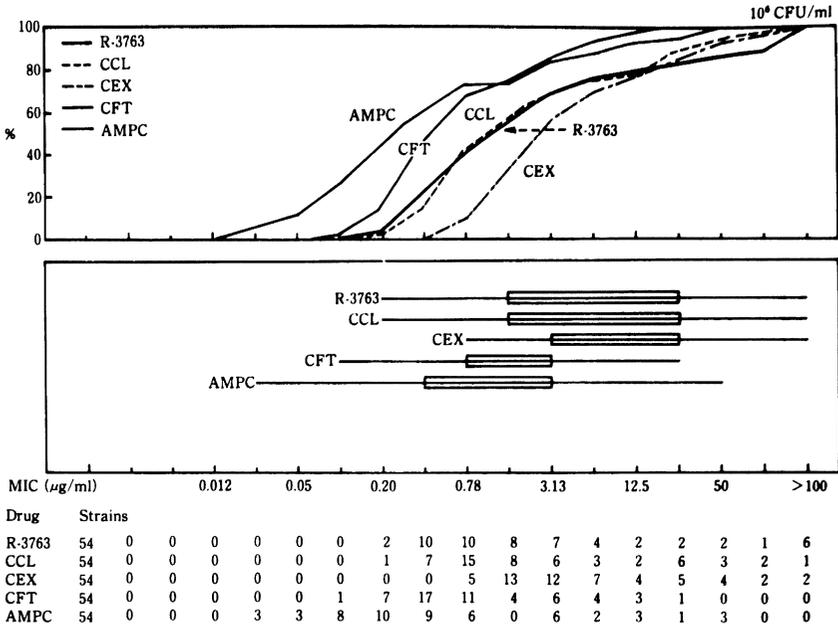


Fig. 4 Susceptibility distribution of *E. faecalis*

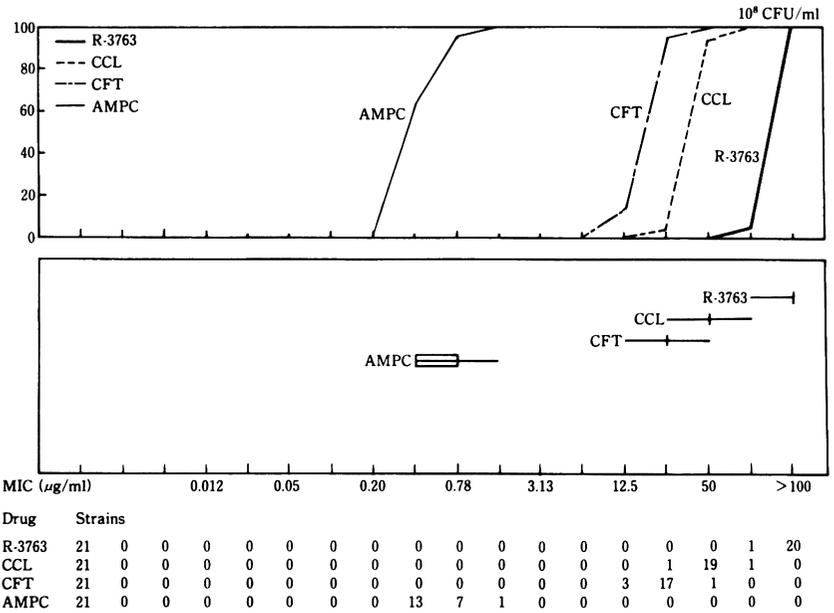
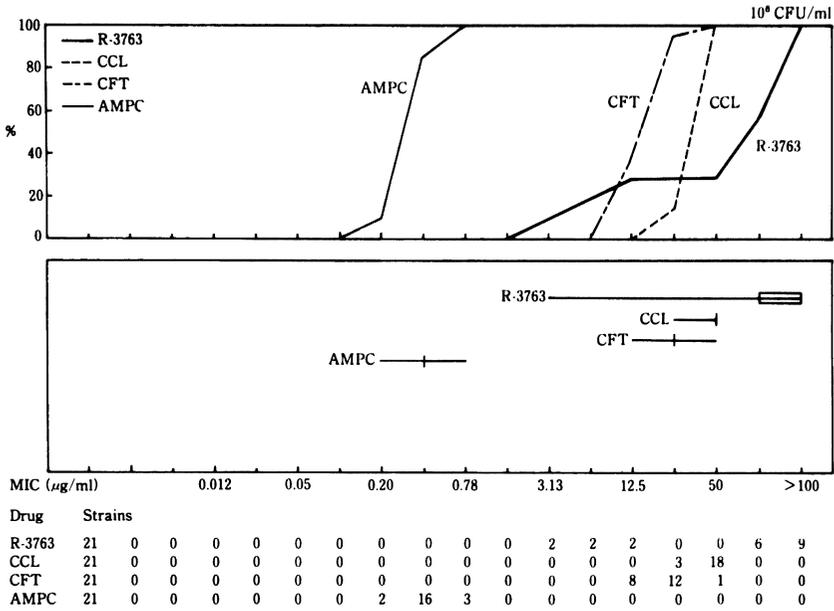


Fig. 5 Susceptibility distribution of *S.galactiae*

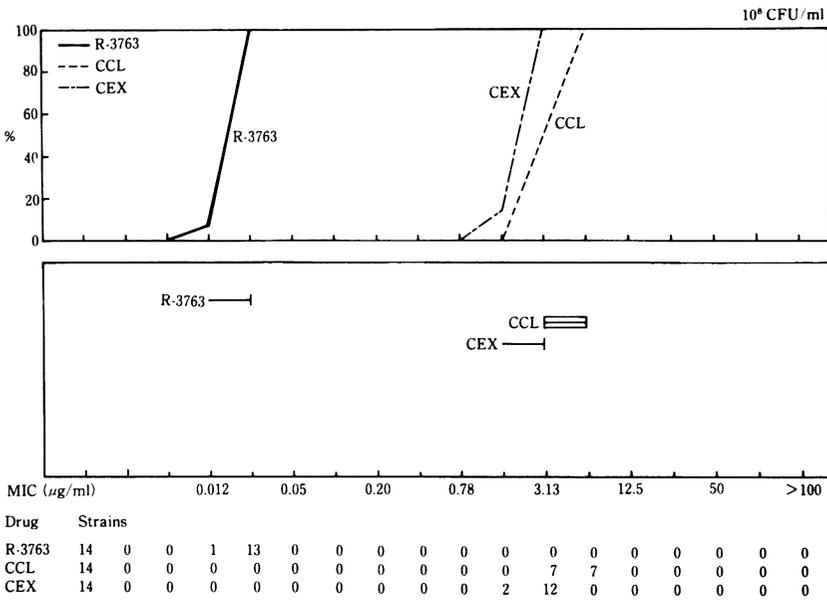
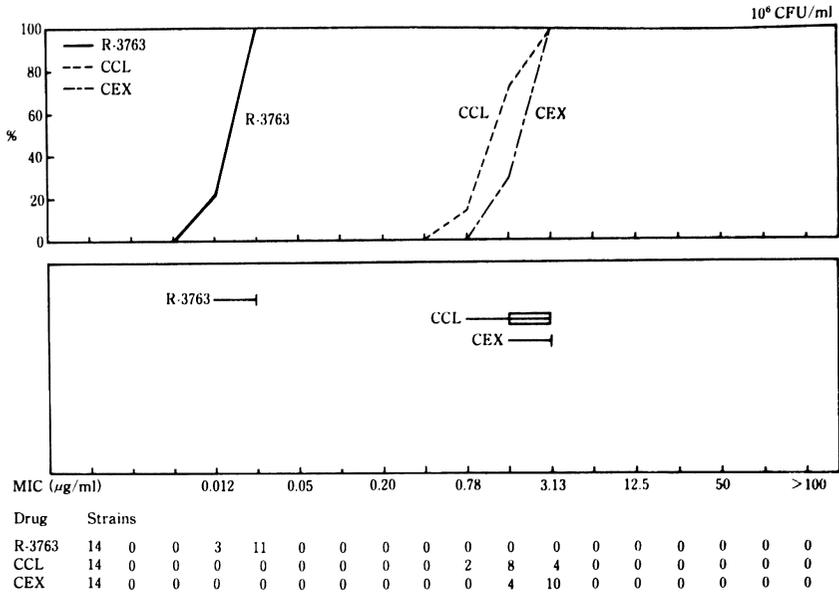


Fig. 7 Susceptibility distribution of *S. pyogenes*

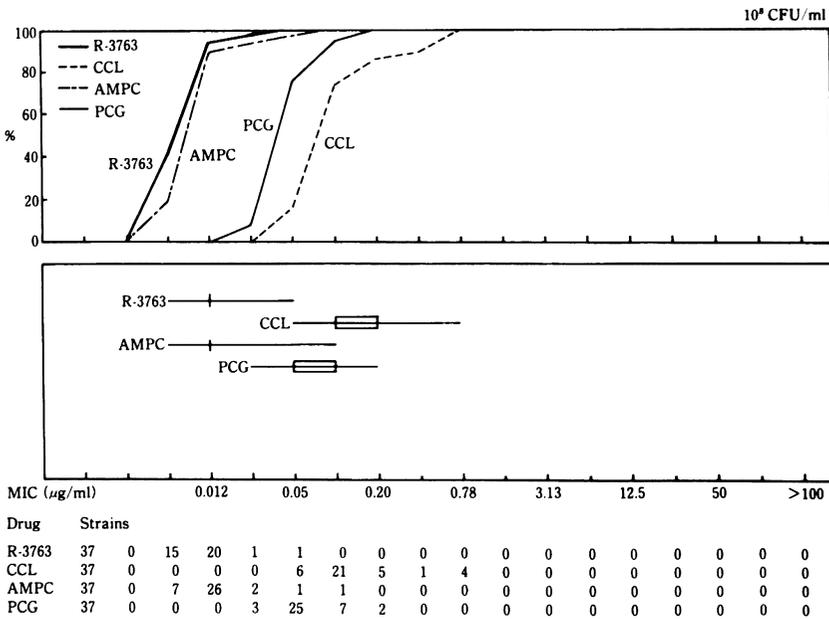
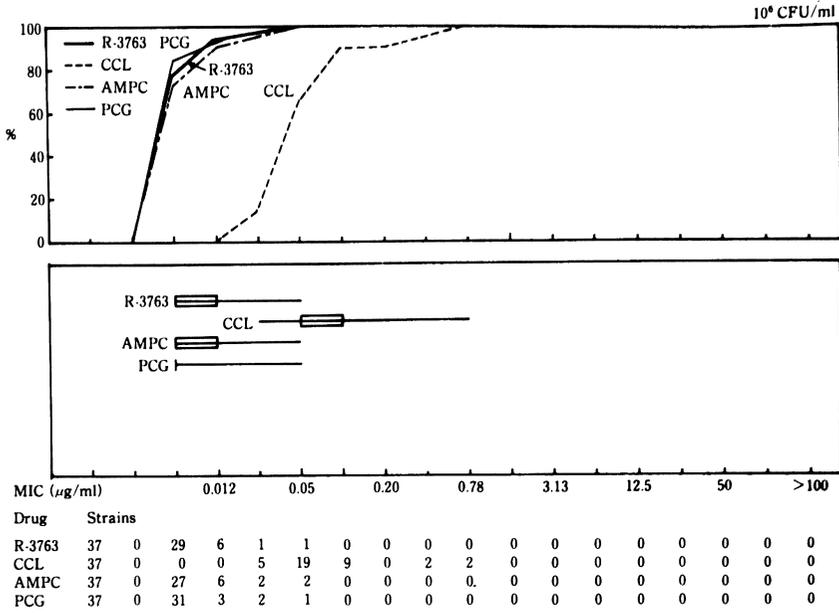


Fig. 9 Susceptibility distribution of *E. coli*

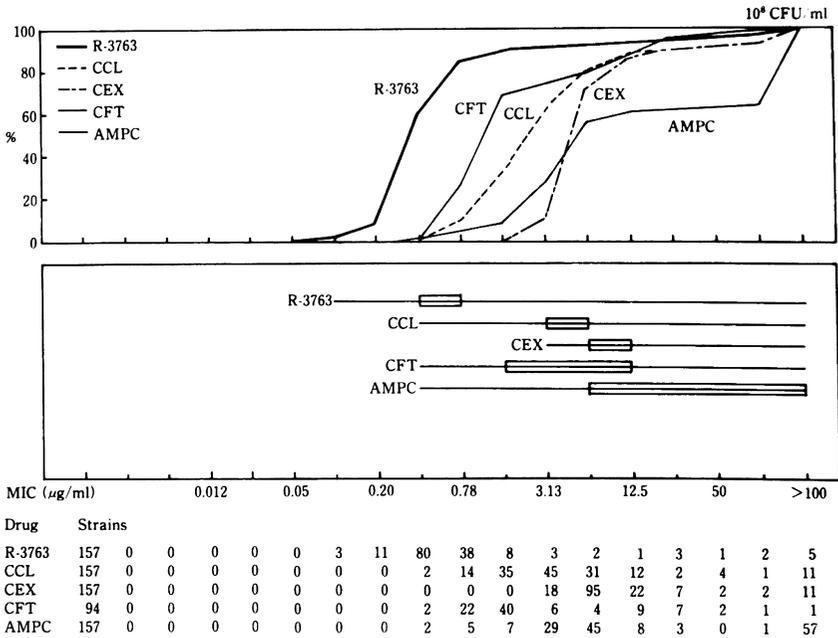
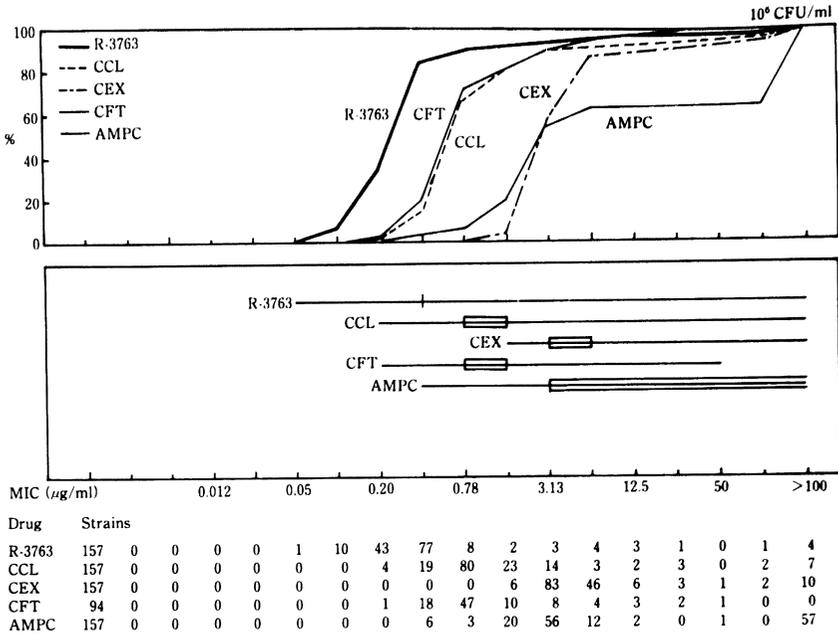


Fig. 10 Susceptibility distribution of *K.pneumoniae*

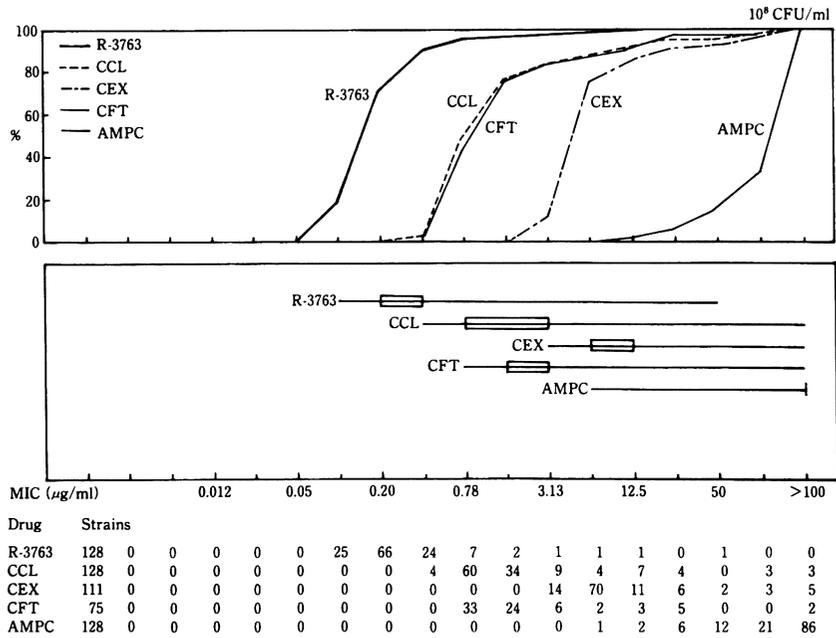
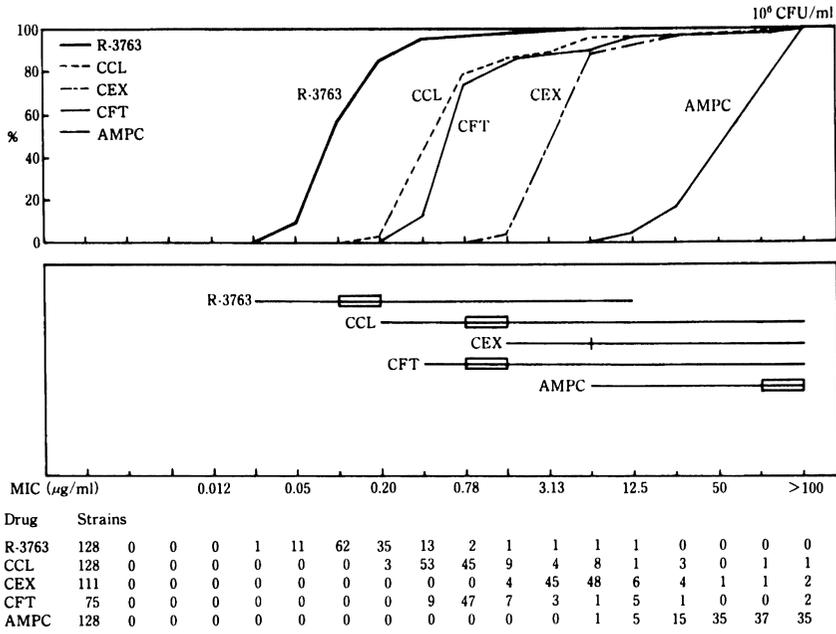


Fig. 11 Susceptibility distribution of *K. oxytoca*

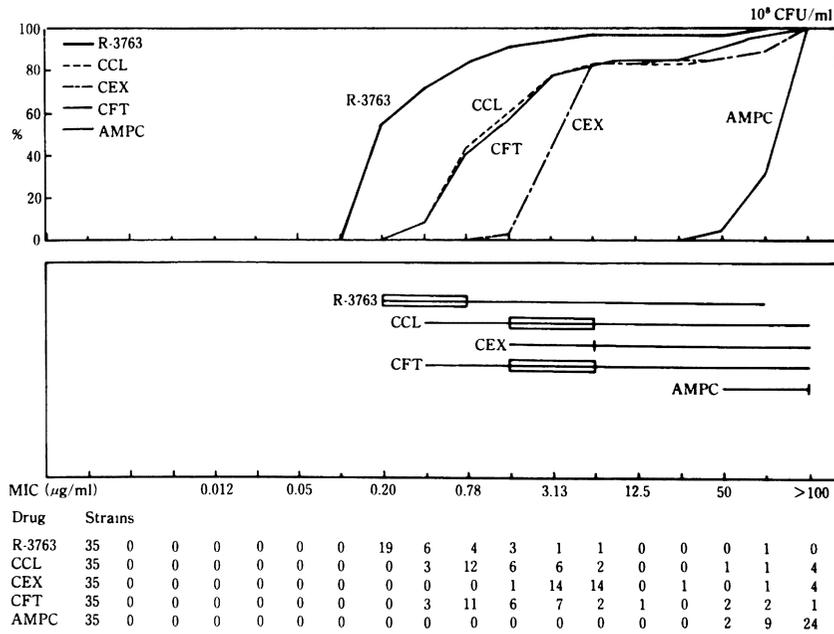
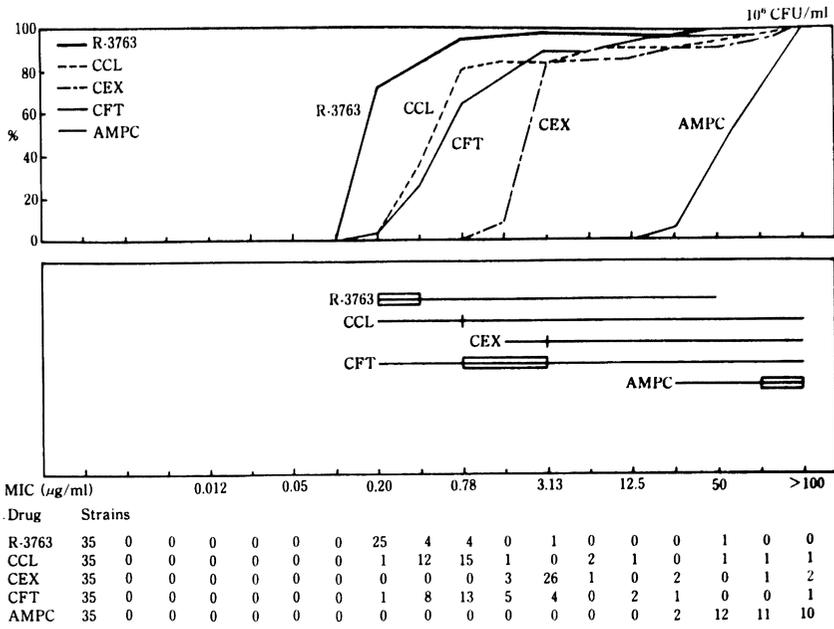


Fig. 12 Susceptibility distribution of *C. freundii*

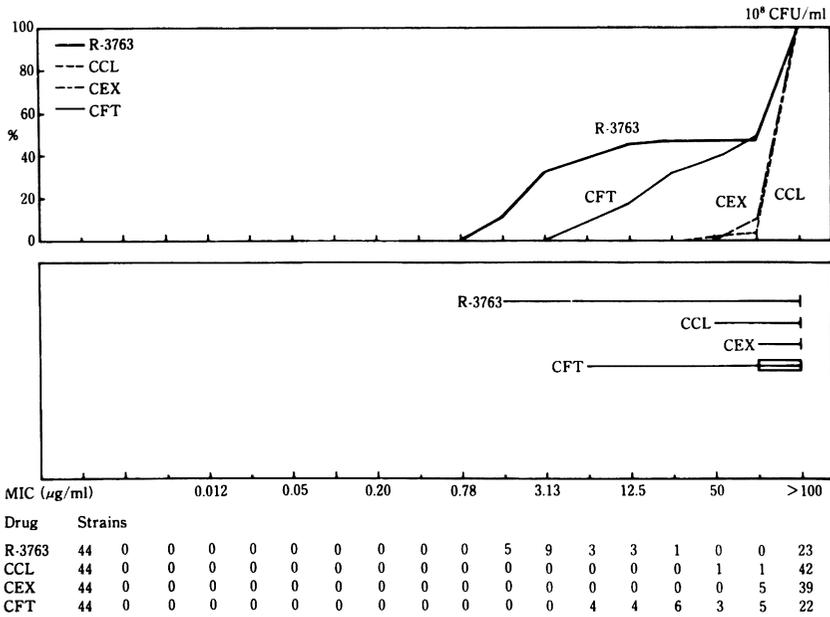
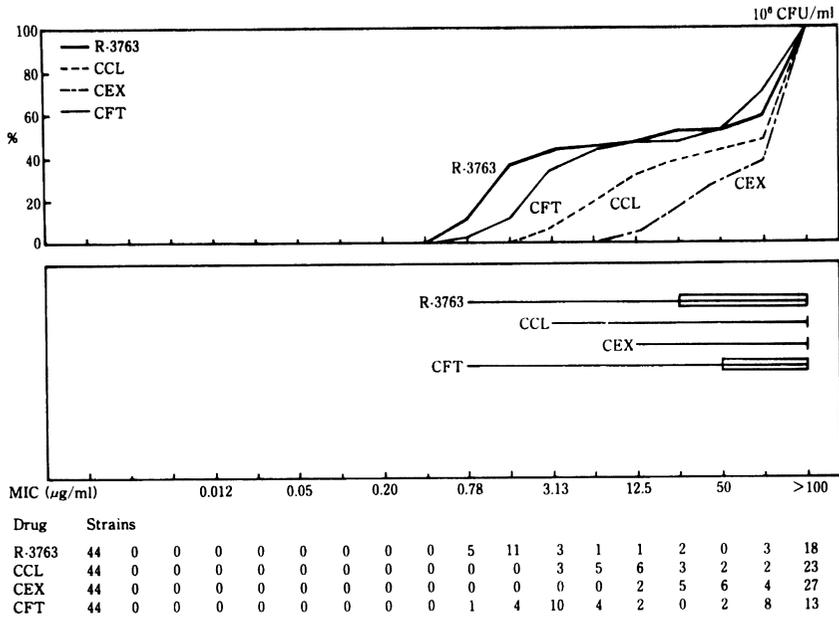


Fig. 13 Susceptibility distribution of *P. mirabilis*

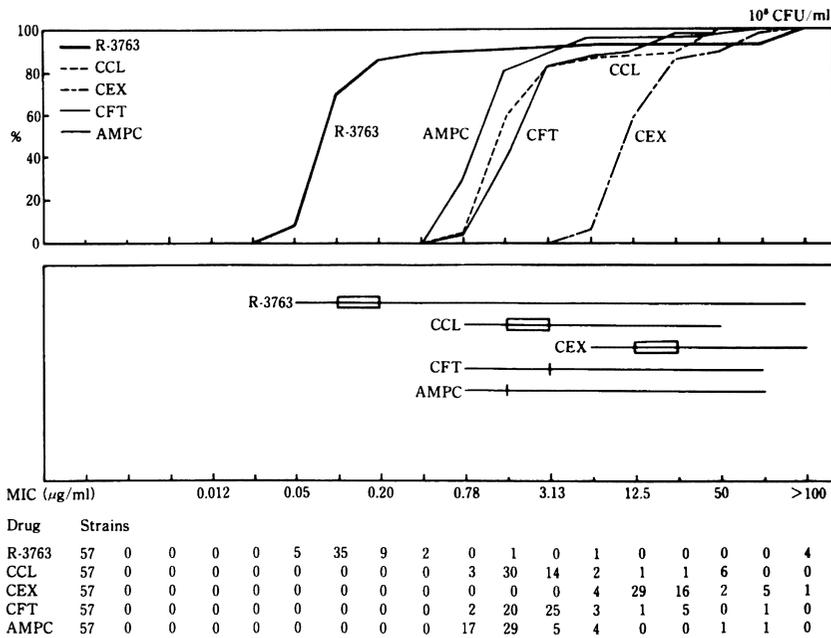
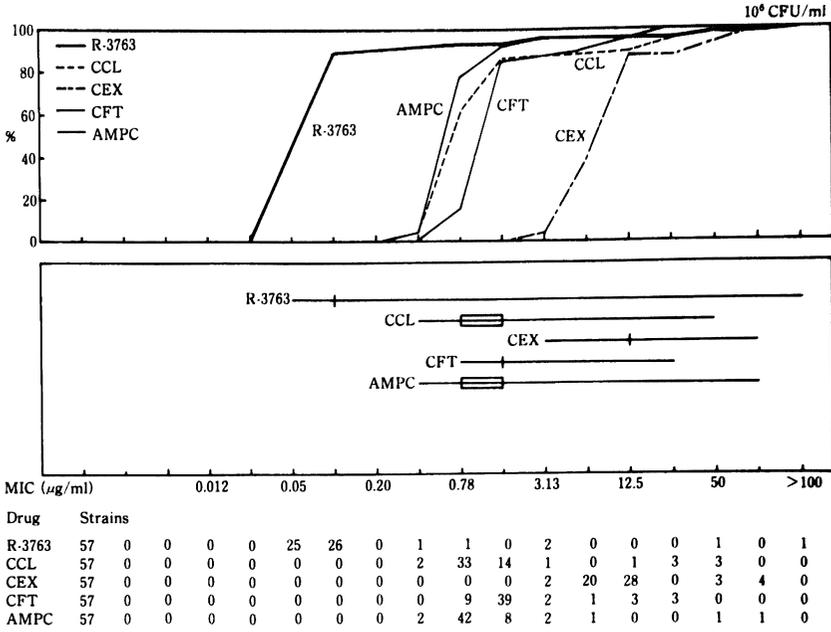
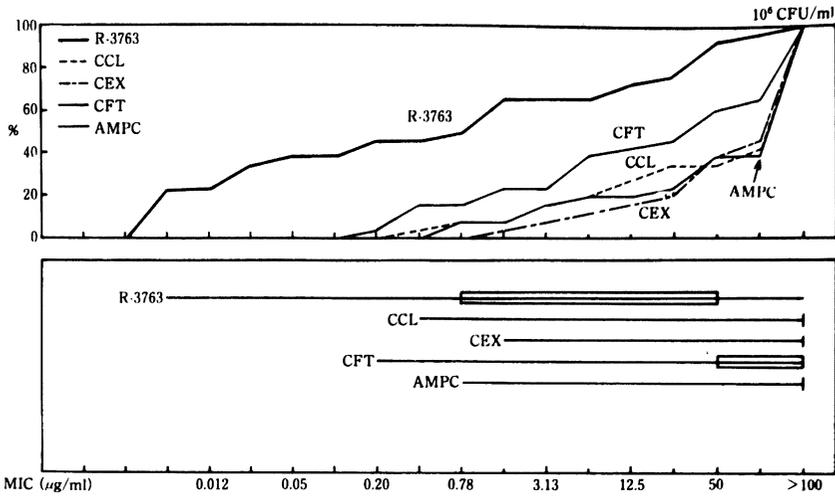
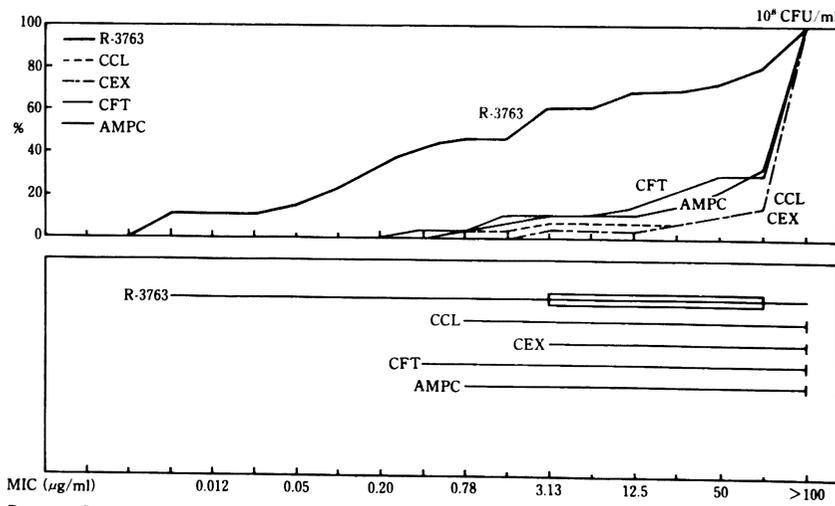


Fig. 15 Susceptibility distribution of *P. rettgeri*



Drug	Strains	26	0	6	0	3	1	0	2	0	1	4	0	0	2	1	4	1	1
R-3763	26	0	6	0	3	1	0	2	0	1	4	0	0	2	1	4	1	1	
CCL	26	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	2	1	2	2	0	2	15	
CEX	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	5	2	14	
CFT	26	0	0	0	0	0	0	1	3	0	2	0	4	1	1	4	1	9	
AMPC	26	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0	1	4	0	16	



Drug	Strains	26	0	3	0	0	1	2	3	2	1	0	4	0	2	0	1	2	5
R-3763	26	0	3	0	0	1	2	3	2	1	0	4	0	2	0	1	2	5	
CCL	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	22	
CEX	26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	22	
CFT	26	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	1	2	2	0	18	
AMPC	26	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	2	3	17	

Fig. 16 Susceptibility distribution of *M. morgani*

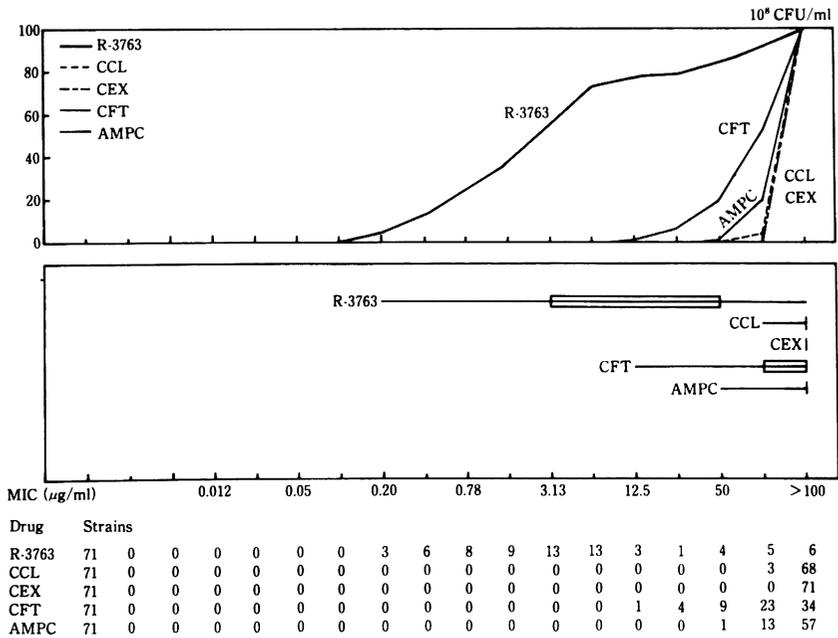
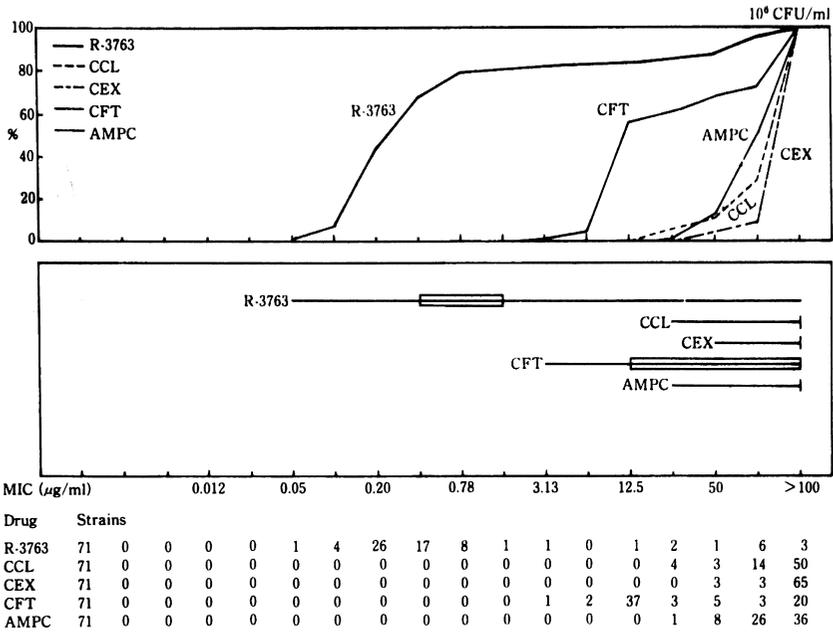


Fig. 18 Susceptibility distribution of *E.aerogenes*

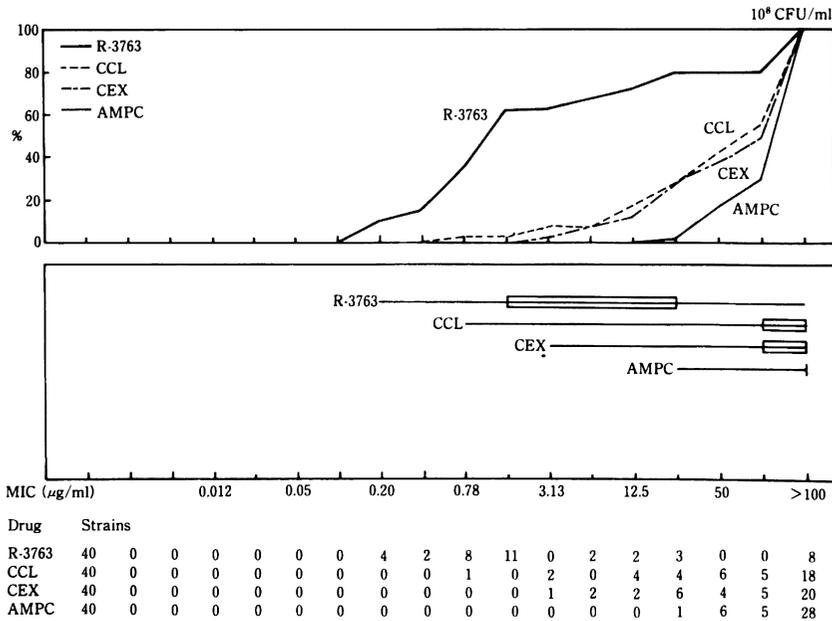
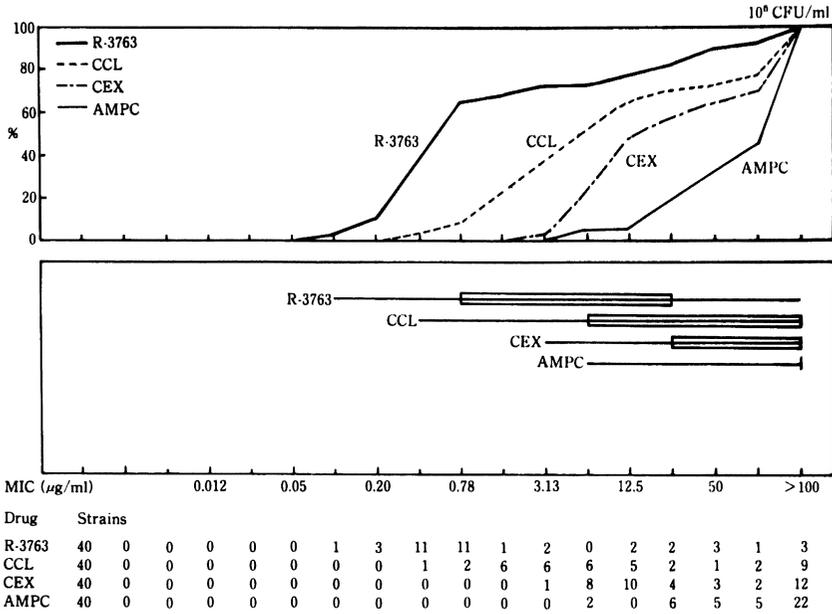


Fig. 19 Susceptibility distribution of *S.marcescens*

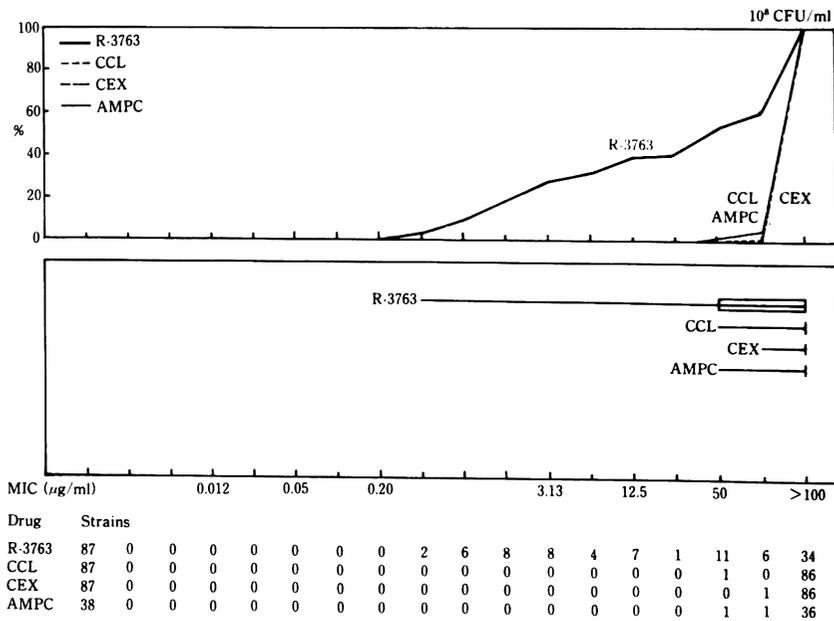
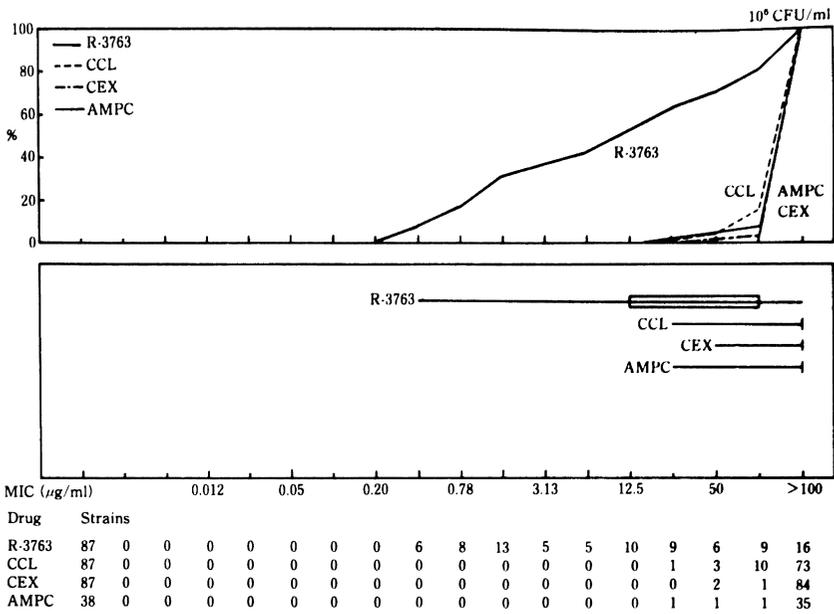
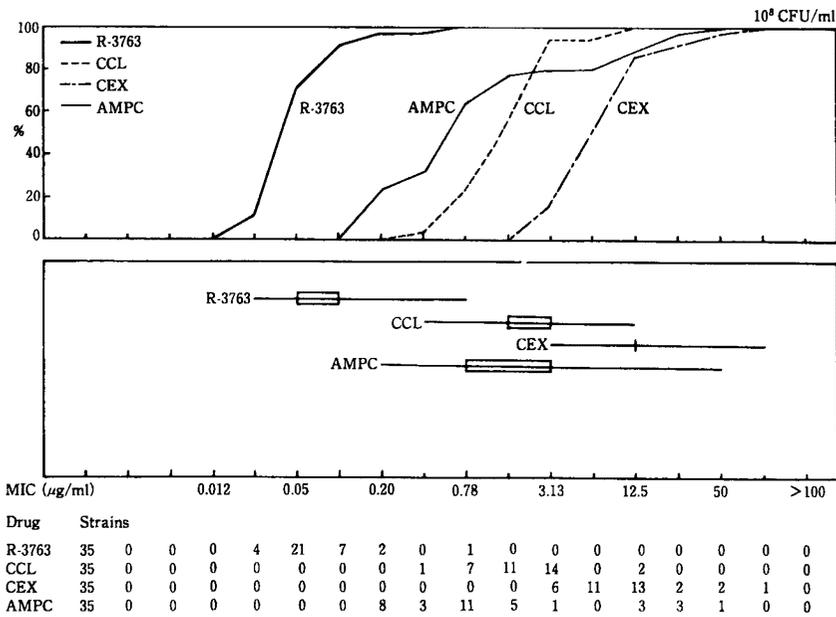
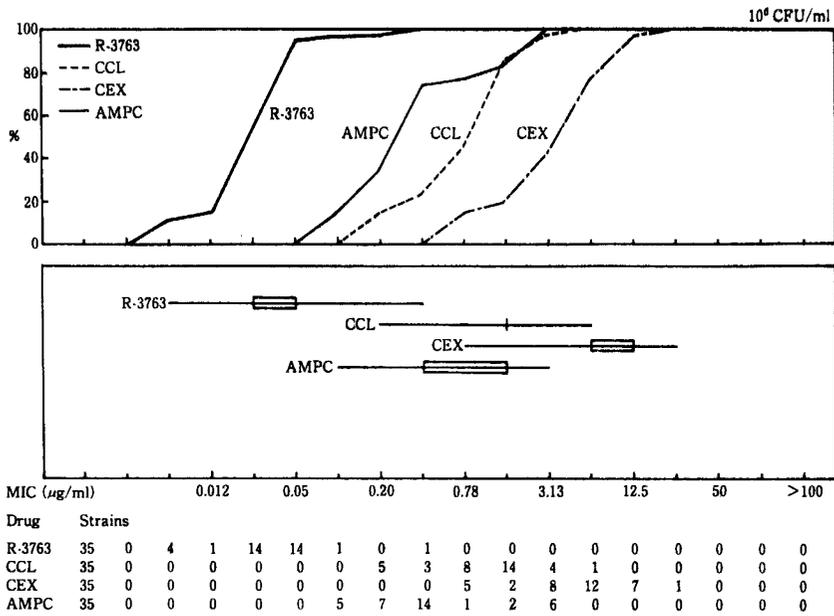


Fig. 20 Susceptibility distribution of *H. influenzae*



総括して示した。好気性菌では *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, β -streptococci, *H. influenzae*, *P. mirabilis* などに対して極めて強い抗菌力を示し、それらの MIC₈₀ は、すべて 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。また、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *M. morgani* にも強い抗菌力を示し、それらへの MIC₈₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. rettgeri*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *P. cepacia*, *Y. enterocolitica* に対する抗菌力は中等度 (MIC₈₀ : 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$) であり、*C. freundii*, *S. marcescens* にはやや弱く、*E. faecalis* と *P. aeruginosa* を含む多くのブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌には弱く、それらの MIC₈₀ は 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。嫌気性菌に対しては、*B. fragilis* に中等度の抗菌力を示したが、*C. difficile* および β -lactamase 産生 *B. fragilis* に対する抗菌力は弱かった。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

R-3763 の抗菌力に及ぼす培地の種類、培地 pH、血清添加および接種菌量の影響を、グラム陽性菌 4 菌種 5 株、グラム陰性菌 16 菌種 17 株について検討した。抗菌力の判定は、すべて 37°C、18~20 時間培養後に行なった。

1) 培地の影響

Mueller Hinton agar (MHA, BBL), brain heart infusion agar (BHIA, Difco), heart infusion agar (HIA, Eiken), nutrient agar (NA, Difco), Trypticase soy agar (TSA, BBL), sensitivity test agar (STA, BBL) の 6 種類の培地を用いて、R-3763 の抗菌力を測定した。R-3763 の抗菌力は、接種菌量 10⁶ CFU/ml, 10⁸ CFU/ml とともに培地の種類による影響をほとんど受けなかった (Table 4)。

2) pH の影響

HIA を基礎培地として、その pH を 5.5, 6.5, 7.5, 8.5 に修正し MIC を測定した。グラム陽性菌に対する R-3763 の抗菌力は、酸性側で強くなる傾向がみられた。グラム陰性菌については、一部を除きほとんど影響を受けなかった (Table 5)。

3) 血清添加の影響

HIA にウマ血清を 5, 10, 25, 50% 添加して MIC を測定した。血清非添加時の MIC と比較して大部分の菌株では、変動を認めなかったが、グラム陰性桿菌の一部に血清添加により抗菌力の増強が認められた (Table 6)。

4) 接種菌量の影響

10⁸, 10⁶, 10⁴ CFU/ml のレベルで MIC を測定し

Fig. 21 Susceptibility distribution of *Pseudomonas* spp. to R-3763

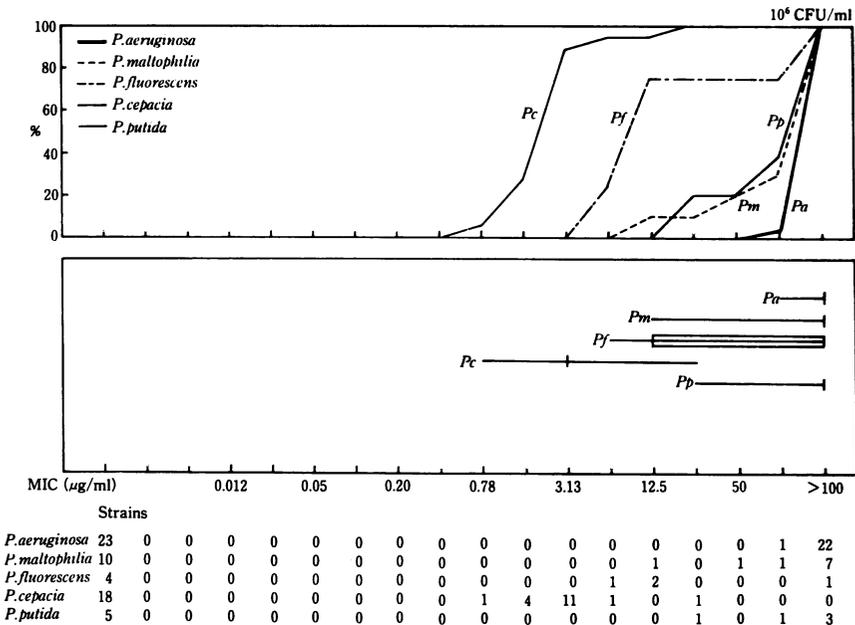


Fig. 23 Susceptibility distribution of *Y. enterocolitica*

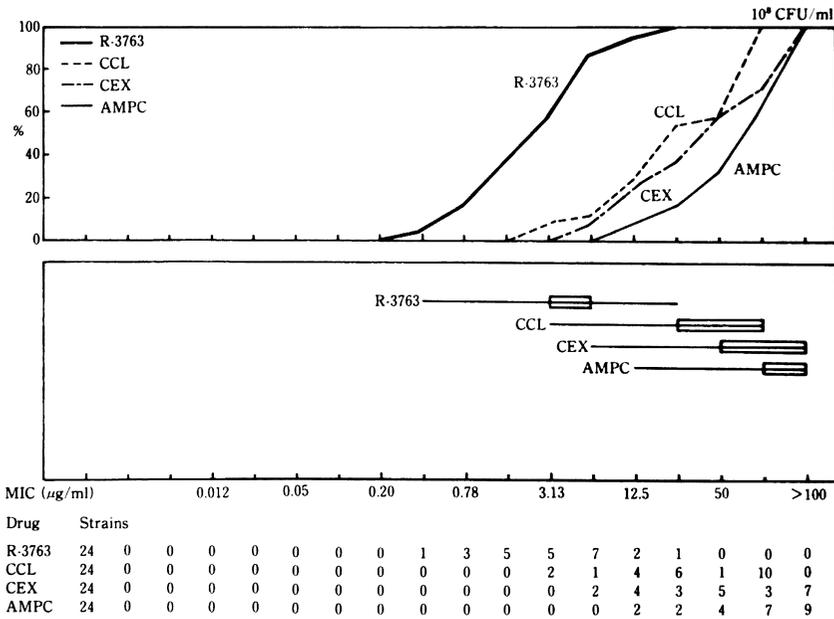
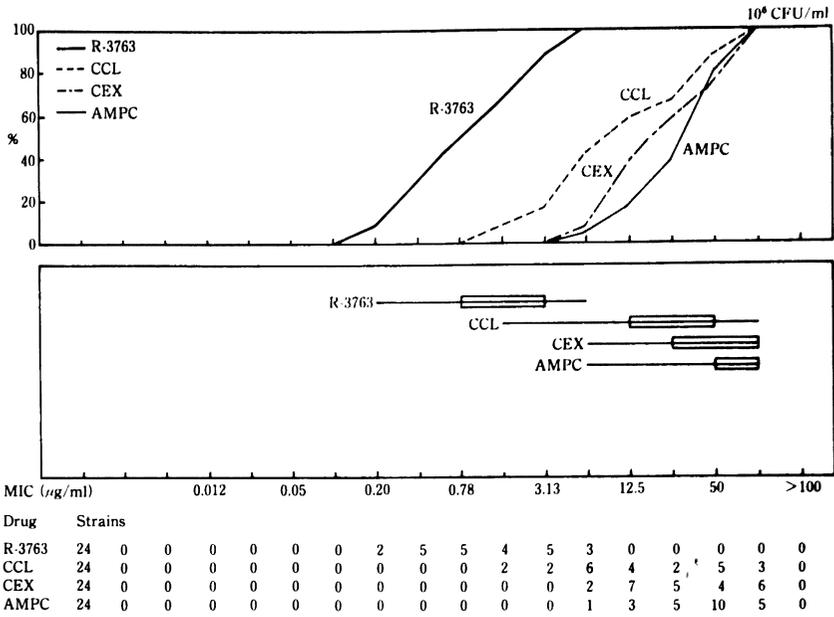


Fig. 24 Susceptibility distribution of *C.difficile*

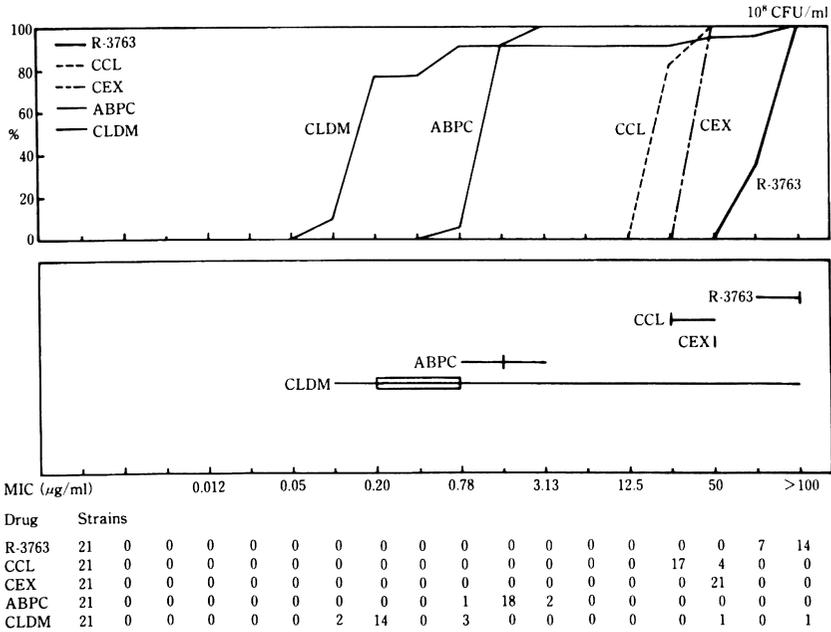
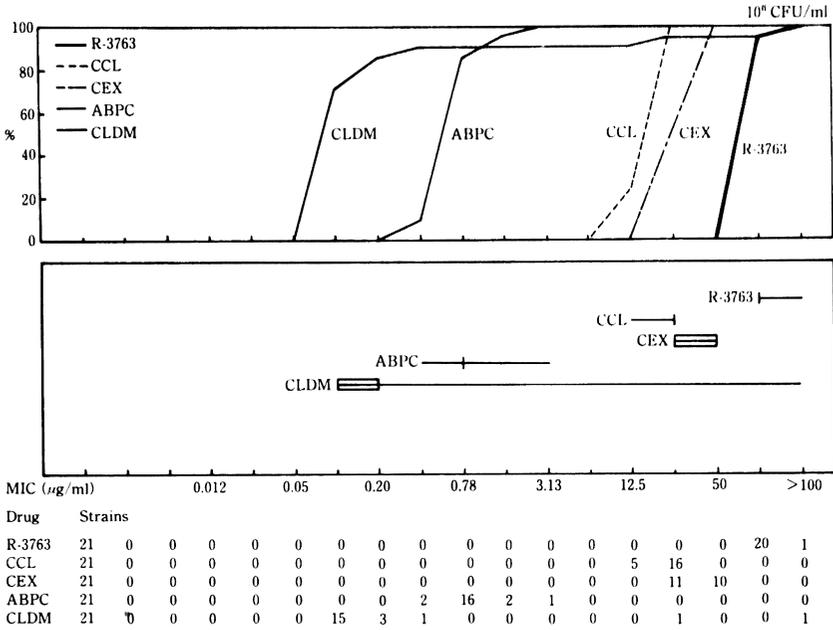
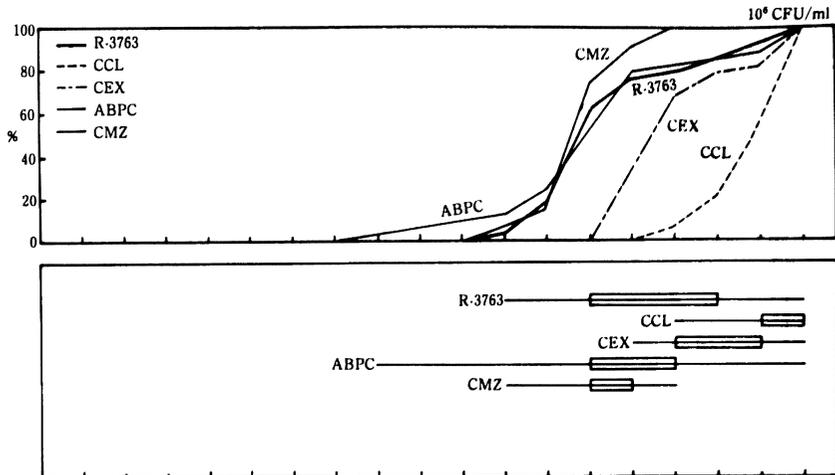
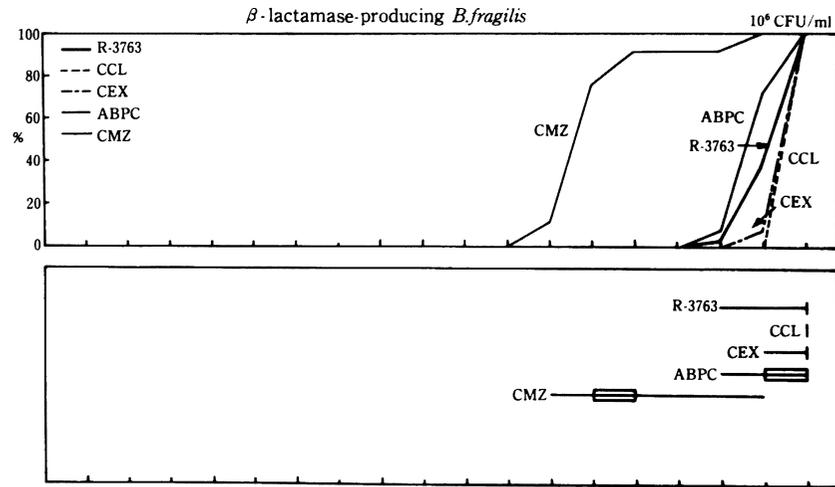


Fig. 25 Susceptibility distribution of *B. fragilis*



Drug	Strains	0.012	0.05	0.20	0.78	3.13	12.5	50	>100								
R-3763	33	0	0	0	0	0	1	5	14	5	1	2	1	4			
CCL	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	11	15		
CEX	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	11	4	1	6	
ABPC	33	0	0	0	0	0	1	1	1	1	4	9	9	1	1	3	2
CMZ	33	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	19	6	3	0	0	0



Drug	Strains	0.012	0.05	0.20	0.78	3.13	12.5	50	>100							
R-3763	25	0	0	0	0	0	0	0	1	9	15					
CCL	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25					
CEX	25	0	0	0	0	0	0	0	0	2	23					
ABPC	25	0	0	0	0	0	0	0	0	2	16	7				
CMZ	25	0	0	0	0	0	0	0	0	3	16	4	0	0	2	0

Table 3-1 Susceptibility of clinical isolates to R-3763

Organism	Drug	No. of isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
			MIC Range		MIC 50	MIC 80	
<i>S. aureus</i>	R-3763	105	0.78	-	>100	3.13	6.25
	CCL	105	0.78	-	100	1.56	6.25
	CEX	105	1.56	-	>100	3.13	12.5
	CFT	105	0.20	-	50	0.78	1.56
	AMPC	105	0.10	-	50	0.78	3.13
	DMPPC	105	0.78	-	100	3.13	3.13
<i>S. epidermidis</i>	R-3763	54	0.20	-	>100	1.56	25
	CCL	54	0.20	-	>100	1.56	25
	CEX	54	0.78	-	>100	3.13	25
	CFT	54	0.10	-	25	0.78	3.13
	AMPC	54	0.025	-	50	0.39	3.13
<i>E. faecalis</i>	R-3763	21	3.13	-	>100	100	>100
	CCL	21	25	-	50	50	50
	CFT	21	12.5	-	50	25	25
	AMPC	21	0.20	-	0.78	0.39	0.39
<i>S. agalactiae</i>	R-3763	14	0.012	-	0.025	0.025	0.025
	CCL	14	0.78	-	3.13	1.56	3.13
	CEX	14	1.56	-	3.13	3.13	3.13
<i>S. pneumoniae</i>	R-3763	48	0.012	-	0.10	0.025	0.025
	CCL	48	0.025	-	12.5	0.39	1.56
	AMPC	48	0.006	-	0.05	0.012	0.025
	PCG	30	0.006	-	0.10	0.025	0.025
<i>S. pyogenes</i>	R-3763	37	0.006	-	0.05	0.006	0.012
	CCL	37	0.025	-	0.78	0.05	0.10
	AMPC	37	0.006	-	0.05	0.006	0.012
	PCG	37	0.006	-	0.05	0.006	0.006
β -streptococci	R-3763	20	0.012	-	0.05	0.05	0.05
	CCL	20	0.10	-	1.56	0.78	1.56
	AMPC	20	0.012	-	0.10	0.05	0.10
	PCG	20	0.025	-	0.10	0.05	0.05
<i>E. coli</i>	R-3763	157	0.05	-	>100	0.39	0.39
	CCL	157	0.20	-	>100	0.78	1.56
	CEX	157	1.56	-	>100	3.13	6.25
	CFT	94	0.20	-	50	0.78	1.56
	AMPC	157	0.39	-	>100	3.13	>100
<i>K. pneumoniae</i>	R-3763	128	0.025	-	12.5	0.10	0.20
	CCL	128	0.20	-	>100	0.78	1.56
	CEX	111	1.56	-	>100	6.25	6.25
	CFT	75	0.39	-	>100	0.78	1.56
	AMPC	128	6.25	-	>100	100	>100
<i>K. oxytoca</i>	R-3763	35	0.20	-	50	0.20	0.39
	CCL	35	0.20	-	>100	0.78	0.78
	CEX	35	1.56	-	>100	3.13	3.13
	CFT	35	0.20	-	>100	0.78	3.13
	AMPC	35	25	-	>100	100	>100
<i>C. freundii</i>	R-3763	44	0.78	-	>100	25	>100
	CCL	44	3.13	-	>100	>100	>100
	CEX	44	12.5	-	>100	>100	>100
	CFT	44	0.78	-	>100	50	>100
<i>P. mirabilis</i>	R-3763	57	0.05	-	>100	0.10	0.10
	CCL	57	0.39	-	50	0.78	1.56
	CEX	57	3.13	-	100	12.5	12.5
	CFT	57	0.78	-	25	1.56	1.56
	AMPC	57	0.39	-	100	0.78	1.56
<i>P. vulgaris</i>	R-3763	54	0.025	-	25	0.10	0.39
	CCL	54	0.78	-	>100	100	>100
	CEX	54	6.25	-	>100	100	>100
	CFT	54	0.39	-	>100	6.25	>100
	AMPC	54	0.39	-	>100	50	>100
<i>P. rettgeri</i>	R-3763	26	0.006	-	>100	0.78	50
	CCL	26	0.39	-	>100	>100	>100
	CEX	26	1.56	-	>100	>100	>100
	CFT	26	0.20	-	>100	50	>100
	AMPC	26	0.78	-	>100	>100	>100

Table 3-2 Susceptibility of clinical isolates to R-3763

Organism	Drug No. of isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
		MIC Range		MIC 50	MIC 80	
<i>M. morgani</i>	R-3763 71	0.05	-	>100	0.39	1.56
	CCL 71	25	-	>100	>100	>100
	CEX 71	50	-	>100	>100	>100
	CFT 71	3.13	-	>100	12.5	>100
	AMPC 71	25	-	>100	>100	>100
<i>E. cloacae</i>	R-3763 30	0.20	-	>100	3.13	>100
	CCL 30	0.39	-	>100	>100	>100
	CEX 30	6.25	-	>100	>100	>100
	AMPC 30	6.25	-	>100	>100	>100
<i>E. aerogenes</i>	R-3763 40	0.10	-	>100	0.78	25
	CCL 40	0.39	-	>100	6.25	>100
	CEX 40	3.13	-	>100	25	>100
	AMPC 40	6.25	-	>100	>100	>100
<i>S. marcescens</i>	R-3763 87	0.39	-	>100	12.5	100
	CCL 87	25	-	>100	>100	>100
	CEX 87	50	-	>100	>100	>100
	AMPC 38	25	-	>100	>100	>100
<i>H. influenzae</i>	R-3763 35	≤ 0.006	-	0.39	0.025	0.05
	CCL 35	0.20	-	6.25	1.56	1.56
	CEX 35	0.78	-	25	6.25	12.5
	AMPC 35	0.10	-	3.13	0.39	1.56
<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>P. aeruginosa</i> 23	100	-	>100	>100	>100
	<i>P. maltophilia</i> 10	12.5	-	>100	>100	>100
	<i>P. fluorescens</i> 4	6.25	-	>100	12.5	>100
	<i>P. cepacia</i> 18	0.78	-	25	3.13	3.13
	<i>P. putida</i> 5	25	-	>100	>100	>100
<i>A. calcoaceticus</i>	R-3763 46	6.25	-	50	12.5	25
	CCL 46	25	-	>100	50	50
	CEX 46	100	-	>100	>100	>100
<i>Y. enterocolitica</i>	R-3763 24	0.20	-	6.25	0.78	3.13
	CCL 24	1.56	-	100	12.5	50
	CEX 24	6.25	-	100	25	100
	AMPC 24	6.25	-	100	50	100
<i>C. difficile</i>	R-3763 21	100	-	>100	100	100
	CCL 21	12.5	-	25	25	25
	CEX 21	25	-	50	25	50
	ABPC 21	0.39	-	3.13	0.78	0.78
	CLDM 21	0.10	-	>100	0.10	0.20
<i>B. fragilis</i>	R-3763 33	1.56	-	>100	6.25	50
	CCL 33	25	-	>100	100	>100
	CEX 33	12.5	-	>100	25	100
	ABPC 33	0.20	-	>100	6.25	25
	CMZ 33	1.56	-	25	6.25	12.5
<i>B. fragilis</i>	R-3763 25	50	-	>100	>100	>100
	CCL 25	>100	-	>100	>100	>100
	CEX 25	50	-	>100	>100	>100
	ABPC 25	50	-	>100	100	>100
	CMZ 25	3.13	-	100	6.25	12.5

た。高～低接種菌量間で MIC に大差のみられたのは、*E. cloacae* のみであった (Table 7)。

4. MIC & MBC

臨床材料から分離された *S. aureus* 51 株, *E. coli* 25 株および *K. pneumoniae* 25 株について, R-3763, AMPC, CCL の MIC と MBC とを比較した成績を Fig.26～28 に示した。*S. aureus* と *E. coli* では 3 薬剤とも MIC と MBC とは接近していた。*K. pneumoniae* では, R-3763 の MIC と MBC とには, それぞれ, ほとんど差が認められなかったものの CCL および

AMPC では 1 管程度の差が認められた。

5. 増殖曲線に及ぼす影響

Table 8 には使用菌株の各抗生剤に対する MIC を示した。以後, 殺菌作用の実験には各抗生剤とも 1 MIC を基準作用濃度として用いた。

対数増殖期の菌液に各抗生剤を添加し, 経時的に生残菌数を調べた成績を Fig.29～32 に示した。24 時間後の生残菌 (コロニー形成能) の有無は, 作用 4 時間後のプロットの右端に (+) または (-) の記号で示した。

Table 4 Effect of medium on antimicrobial activity of R-3763

(A) 10⁶ CFU/ml

Organism	MHA	BHIA	NA	HIA	TSA	STA
<i>S. aureus</i> 209P	3.13	1.56	0.78	1.56	3.13	1.56
<i>S. aureus</i> 56	1.56	1.56	1.56	1.56	3.13	1.56
<i>S. epidermidis</i> IAM 1296	0.78	0.39	0.39	0.78	0.78	0.39
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.39	0.10	0.20	0.20	0.20
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39
<i>E. coli</i> 609	0.78	0.78	0.39	0.78	0.78	1.56
<i>C. freundii</i> IID 976	1.56	1.56	3.13	1.56	1.56	1.56
<i>S. enteritidis</i>	0.10	0.10	0.10	0.05	0.05	0.05
<i>S. typhi</i>	0.20	0.39	0.10	0.10	0.10	0.20
<i>S. typhimurium</i> IID 971	0.20	0.39	0.39	0.20	0.20	0.20
<i>S. dysenteriae</i>	0.20	0.20	0.10	0.20	0.20	0.20
<i>S. flexneri</i> IID 642	0.39	0.39	0.10	0.78	0.39	0.39
<i>K. pneumoniae</i> IID 865	0.10	0.10	0.20	0.10	0.10	0.10
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	0.78	0.78	6.25	0.78	0.78	0.39
<i>E. cloacae</i> 963	6.25	1.56	3.13	1.56	0.78	0.39
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.39	0.39	1.56	0.20	0.39	0.20
<i>P. vulgaris</i> IID 874	0.05	0.05	0.10	0.05	0.05	0.025
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.10	0.20	0.025	0.10	0.10	0.10
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.012	0.012	≤0.006	0.012	0.012	0.012
<i>Y. enterocolitica</i> IID 981	0.78	0.39	0.20	0.39	0.39	0.39
<i>A. calcoaceticus</i> 2081	6.25	6.25	12.5	6.25	6.25	3.13
Medium :	BBL	Difco	Difco	Eiken	BBL	BBL

(B) 10⁸ CFU/ml

Organism	MHA	BHIA	NA	HIA	TSA	STA
<i>S. aureus</i> 209P	3.13	1.56	1.56	3.13	3.13	1.56
<i>S. aureus</i> 56	3.13	1.56	1.56	1.56	3.13	1.56
<i>S. epidermidis</i> IAM 1296	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.39
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.10
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	1.56	0.78	0.39	0.39	0.78	0.78
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78
<i>E. coli</i> 609	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>C. freundii</i> IID 976	3.13	1.56	6.25	3.13	3.13	3.13
<i>S. enteritidis</i>	0.10	0.20	0.20	0.05	0.10	0.10
<i>S. typhi</i>	0.39	0.39	0.20	0.20	0.20	0.20
<i>S. typhimurium</i>	0.78	0.78	0.39	0.78	0.39	0.39
<i>S. dysenteriae</i>	0.39	0.39	0.20	0.39	0.39	0.39
<i>S. flexneri</i> IID 642	0.39	0.78	0.20	0.78	0.78	0.39
<i>K. pneumoniae</i> IID 865	0.20	0.20	0.39	0.20	0.20	0.20
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	1.56	0.78	12.5	1.56	0.78	0.78
<i>E. cloacae</i> 963	25	3.13	12.5	12.5	3.13	1.56
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.39	0.78	3.13	0.39	0.78	0.39
<i>P. vulgaris</i> IID 874	0.10	0.10	3.13	0.20	0.10	0.025
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.10	0.39	0.05	0.20	0.10	0.39
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.025	0.025	0.012	0.012	0.012	0.05
<i>Y. enterocolitica</i> IID 981	1.56	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78
<i>A. calcoaceticus</i> 2081	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	3.13
Medium :	BBL	Difco	Difco	Eiken	BBL	BBL

Table 5 Effect of pH on antimicrobial activity of R-3763

(A) 10⁶ CFU/ml

Organism	pH 5.5	pH 6.5	pH 7.5	pH 8.5
<i>S. aureus</i> 209P	0.025	0.78	1.56	1.56
<i>S. aureus</i> 56	0.20	0.78	3.13	3.13
<i>S. epidermidis</i> IAM 1296	0.10	0.39	0.78	0.78
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.012	0.10	0.10	0.10
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.05	0.10	0.20	0.20
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.20	0.39	0.39	0.39
<i>E. coli</i> 609	0.39	0.78	0.78	0.78
<i>C. freundii</i> IID 976	0.39	0.78	1.56	1.56
<i>S. enteritidis</i>	0.10	0.05	0.05	0.05
<i>S. typhi</i>	0.20	0.20	0.10	0.10
<i>S. typhimurium</i> IID 971	0.20	0.20	0.20	0.20
<i>S. dysenteriae</i>	0.10	0.20	0.10	0.39
<i>S. flexneri</i> IID 642	0.05	0.39	0.78	0.39
<i>K. pneumoniae</i> IID 865	0.20	0.10	0.10	0.10
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	0.39	0.78	0.78	0.78
<i>E. cloacae</i> 963	0.39	0.78	0.78	0.78
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.39	0.20	0.39	0.39
<i>P. vulgaris</i> IID 874	0.025	0.05	0.05	0.05
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.05	0.10	0.10	0.10
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.012	0.012	0.012	0.012
<i>Y. enterocolitica</i> IID 981	0.39	0.78	0.39	0.20
<i>A. calcoaceticus</i> 2081	3.13	6.25	6.25	6.25

Medium: HIA

(B) 10⁸ CFU/ml

Organism	pH 5.5	pH 6.5	pH 7.5	pH 8.5
<i>S. aureus</i> 209P	0.10	0.78	3.13	3.13
<i>S. aureus</i> 56	0.20	0.78	3.13	6.25
<i>S. epidermidis</i> IAM 1296	0.10	0.39	1.56	1.56
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.05	0.10	0.20	0.20
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.20	0.39	0.78	0.78
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	0.78	0.78	0.78
<i>E. coli</i> 609	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>C. freundii</i> IID 976	0.78	1.56	3.13	6.25
<i>S. enteritidis</i>	0.10	0.10	0.10	0.10
<i>S. typhi</i>	0.39	0.39	0.20	0.20
<i>S. typhimurium</i> IID 971	0.78	0.39	0.39	0.39
<i>S. dysenteriae</i>	1.56	0.39	0.39	0.39
<i>S. flexneri</i> IID 642	1.56	0.78	0.78	0.39
<i>K. pneumoniae</i> IID 865	0.39	0.20	0.20	0.20
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	1.56	0.78	1.56	3.13
<i>E. cloacae</i> 963	1.56	3.13	6.25	6.25
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	1.56	0.39	0.39	0.39
<i>P. vulgaris</i> IID 874	0.39	0.39	0.20	0.05
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.39	0.20	0.20	0.20
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.05	0.025	0.05	0.05
<i>Y. enterocolitica</i> IID 981	1.56	3.13	1.56	1.56
<i>A. calcoaceticus</i> 2081	6.25	12.5	6.25	6.25

Medium: HIA

Table 6 Effect of serum on antimicrobial activity of R-3763

(A) 10^6 CFU/ml

Organism	0%	5%	10%	25%	50%
<i>S. aureus</i> 209P	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>S. aureus</i> 56	1.56	3.13	3.13	3.13	3.13
<i>S. epidermidis</i> IAM 1296	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.20	0.20	0.39	0.39	0.20
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.20	0.20	0.78	0.78	0.20
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	0.39	0.39	0.10	0.10
<i>E. coli</i> 609	0.78	0.39	0.39	0.10	0.10
<i>C. freundii</i> IID 976	1.56	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>S. enteritidis</i>	0.05	0.05	0.05	0.05	≤ 0.006
<i>S. typhi</i>	0.10	0.10	0.10	0.025	≤ 0.006
<i>S. typhimurium</i> IID 971	0.20	0.20	0.20	0.10	0.10
<i>S. dysenteriae</i>	0.20	0.20	0.20	0.10	0.10
<i>S. flexneri</i> IID 642	0.78	0.39	0.39	0.39	0.20
<i>K. pneumoniae</i> IID 865	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	1.56	1.56	1.56	0.78	0.78
<i>E. cloacae</i> 963	1.56	1.56	1.56	1.56	0.39
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.20	0.20	0.20	0.20	0.39
<i>P. vulgaris</i> IID 874	0.05	0.05	0.05	0.025	0.025
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012
<i>Y. enterocolitica</i> IID 981	0.39	0.39	0.20	0.20	0.10
<i>A. calcoaceticus</i> 2081	6.25	6.25	6.25	6.25	12.5

Medium: HIA + Horse serum

(B) 10^8 CFU/ml

Organism	0%	5%	10%	25%	50%
<i>S. aureus</i> 209P	3.13	3.13	3.13	6.25	6.25
<i>S. aureus</i> 56	3.13	3.13	3.13	6.25	6.25
<i>S. epidermidis</i> IAM 1296	0.78	1.56	1.56	3.13	3.13
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.20	1.56	3.13	6.25	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.39	1.56	3.13	6.25	0.78
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.78	0.78	0.78	0.39	0.20
<i>E. coli</i> 609	1.56	1.56	1.56	0.39	0.20
<i>C. freundii</i> IID 976	3.13	1.56	3.13	3.13	3.13
<i>S. enteritidis</i>	0.10	0.10	0.05	0.05	≤ 0.006
<i>S. typhi</i>	0.20	0.20	0.20	0.20	0.012
<i>S. typhimurium</i> IID 971	0.39	0.39	0.39	0.39	0.20
<i>S. dysenteriae</i>	0.20	0.39	0.39	0.39	0.20
<i>S. flexneri</i> IID 642	0.78	0.78	0.78	0.39	0.20
<i>K. pneumoniae</i> IID 865	0.39	0.20	0.20	0.20	0.10
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	3.13	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>E. cloacae</i> 963	25	12.5	25	3.13	1.56
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.78	0.78	0.39	0.39	0.39
<i>P. vulgaris</i> IID 874	0.78	0.78	0.78	0.20	0.05
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.39	0.20	0.20	0.20	0.10
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.025	0.025	0.05	0.10	0.10
<i>Y. enterocolitica</i> IID 981	0.78	0.78	0.39	0.39	0.20
<i>A. calcoaceticus</i> 2081	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5

Medium: HIA + Horse serum

Table 7 Effect of inoculum size on antimicrobial activity of R-3763

Organism	10 ⁶ CFU/ml	10 ⁸ CFU/ml	10 ¹ CFU/ml
<i>S. aureus</i> 209P	3.13	1.56	1.56
<i>S. aureus</i> 56	3.13	1.56	1.56
<i>S. epidermidis</i> IAM 1296	0.78	0.78	0.78
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.20	0.20	≤0.006
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.20	≤0.006
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.78	0.39	0.39
<i>E. coli</i> 609	1.56	0.78	0.78
<i>C. freundii</i> IID 976	3.13	1.56	1.56
<i>S. enteritidis</i>	0.10	0.05	0.05
<i>S. typhi</i>	0.20	0.10	0.10
<i>S. typhimurium</i> IID 971	0.39	0.20	0.20
<i>S. dysenteriae</i>	0.20	0.20	0.20
<i>S. flexneri</i> IID 642	0.78	0.78	0.39
<i>K. pneumoniae</i> IID 865	0.39	0.10	0.10
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	3.13	1.56	0.78
<i>E. cloacae</i> 963	25	1.56	0.78
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.78	0.20	0.20
<i>P. vulgaris</i> IID 874	0.78	0.05	0.05
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.39	0.10	0.10
<i>M. organii</i> IFO 3848	0.025	0.012	0.012
<i>Y. enterocolitica</i> IID 981	0.78	0.39	0.39
<i>A. calcoaceticus</i> 2081	12.5	6.25	3.13

Medium: HIA

1) *S. aureus* Smith に対する殺菌作用 (Fig.29)

R-3763: 1/4 MIC 添加では経時的に増殖をやや抑制したものの増殖を許した。1 MIC (3.13 μg/ml), 4 MIC, 16 MIC 添加では薬剤添加後経時的に殺菌作用を発現し, 3 ~ 4 時間程度で 99.9% 殺菌を達成した。また 24 時間培養後には, 4 MIC 以上では生残菌が認められず完全殺菌を達成した。

CCL: 1/4 MIC 添加では 4 時間目まで菌数はわずかに減少した。1 MIC (1.56 μg/ml), 4 MIC, 16 MIC では, 添加後いずれも経時的に殺菌作用を示し,

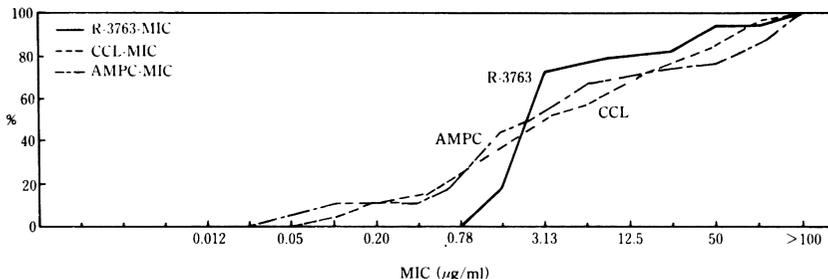
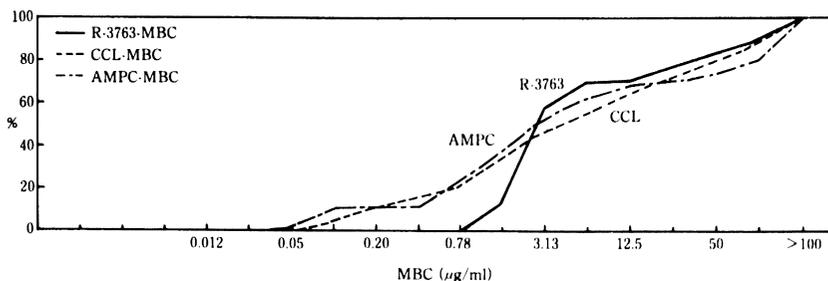
各濃度とも 2 ~ 3 時間程度で 99.9% 殺菌を達成し, これらのうち 4 MIC 以上では 24 時間後には生残菌が認められず完全殺菌を達成した。

CEX: 1/4 MIC 添加ではおおむね静菌的な作用を示し, 1 MIC (3.13 μg/ml) 添加では 2 時間目以後殺菌的に作用し 4 時間目には添加時の 1/10 以下に菌数が減少した。4 MIC, 16 MIC では添加後経時的に菌数の減少が認められたが, 99.9% 殺菌は 4 MIC では達成できず, 16 MIC 作用では約 4 時間を要して達成し得た。培養 24 時間後 1 MIC 以上では完全殺菌が認めら

Table 8 Antibacterial activity of various antibiotics

Organism	MIC (μg/ml)				
	R-3763	CCL	CEX	CFT	AMPC
<i>S. aureus</i> Smith	3.13	1.56	3.13	1.56	0.20
<i>S. pneumoniae</i> No. 2132	0.025	0.78	3.13	0.39	0.025
<i>E. coli</i> No. 3229	0.20	3.13	12.5	3.13	6.25
<i>-K. pneumoniae</i> No. 806	0.20	0.78	6.25	1.56	>100

10⁶ CFU/ml in TSB (final cell number to be inoculated)

Fig. 26 Bactericidal activity of R-3763 against *S. aureus*

Drug	Strains																	
R-3763-MBC	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	23	6	0	4	3	3	5
R-3763-MIC	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	27	3	1	1	6	0	3
CCL-MBC	51	0	0	0	0	0	2	4	2	3	7	6	4	5	4	4	4	6
CCL-MIC	51	0	0	0	0	0	2	4	2	5	6	7	3	6	4	4	6	2
AMPC-MBC	51	0	0	0	0	1	4	1	0	6	7	8	5	3	1	2	3	10
AMPC-MIC	51	0	0	0	0	3	2	1	0	6	11	4	6	3	2	1	4	8

れた。

CFT: 1/4 MIC 添加では弱い殺菌に作用を示し, 1 MIC (1.56 $\mu\text{g/ml}$), 4 MIC, 16 MIC では殺菌作用を発現し, とくに 4 MIC, 16 MIC では早くも 1 時間目において 90% 以上の殺菌が認められた。また 1, 4, 16 MIC のいずれの濃度も約 2 ~ 3 時間で 99.9% 殺菌を達成し, 24 時間後においては完全殺菌を達成し得た。

AMPC: 1/16 MIC 添加では静菌的な作用が認められた。1 MIC (0.02 $\mu\text{g/ml}$), 4 MIC, 16 MIC 添加ではいずれも経時的な菌数の減少が認められ, 4 MIC, 16 MIC では約 3 時間で 99.9% 殺菌を達成した。24 時間後には, 1 MIC 以上の濃度で完全殺菌を達成

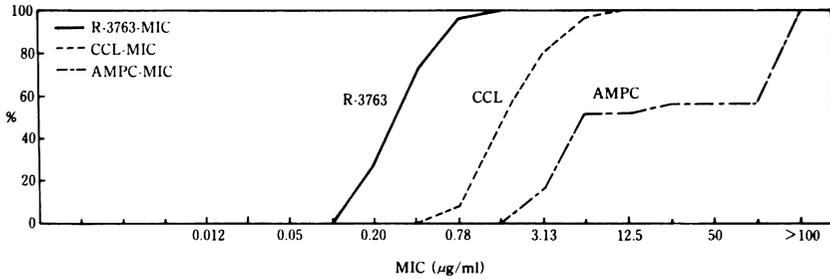
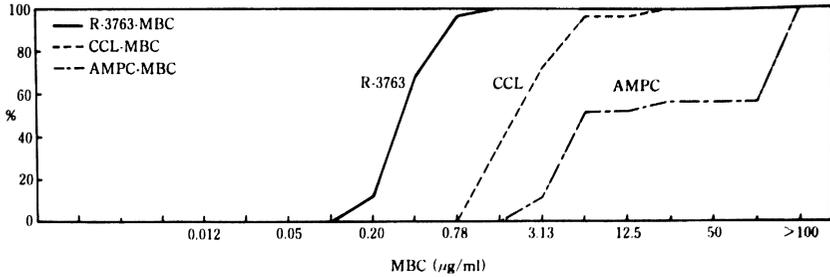
した。

2) *S. pneumoniae* No. 2132 株に対する殺菌作用 (Fig. 30)

R-3763: 1/4 MIC 添加ではほぼ静菌作用を示した。1 MIC (0.025 $\mu\text{g/ml}$), 4 MIC, 16 MIC 添加では 1 時間目の生菌数は薬剤添加時とほとんど変化がなかったが 2 時間目以降は生菌数の減少が認められ, それらのうち 16 MIC では約 4 時間を要して 99.9% 殺菌を達成した。24 時間後には 4 MIC 以上の濃度で完全殺菌を達成した。

CCL: 1/4 MIC 添加では静菌作用を示した。1 MIC (0.78 $\mu\text{g/ml}$) では 1 時間目の菌数は薬剤添加時

Fig. 27 Bactericidal activity of R-3763 against *E.coli*



Drug	Strains															
R-3763-MBC	25	0	0	0	0	0	0	3	14	7	1	0	0	0	0	0
R-3763-MIC	25	0	0	0	0	0	0	7	11	6	1	0	0	0	0	0
CCL-MBC	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	9	6	0	1	0
CCL-MIC	25	0	0	0	0	0	0	0	0	2	10	8	4	1	0	0
AMPC-MBC	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	10	0	1	0
AMPC-MIC	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	9	0	1	0

と変化がなかったが2時間目以降は生菌数の減少が認められた。4 MIC, 16 MIC 添加では経時的に殺菌作用を発現し、約4時間を要して99.9%殺菌を達成し、24時間後には完全殺菌を達成した。

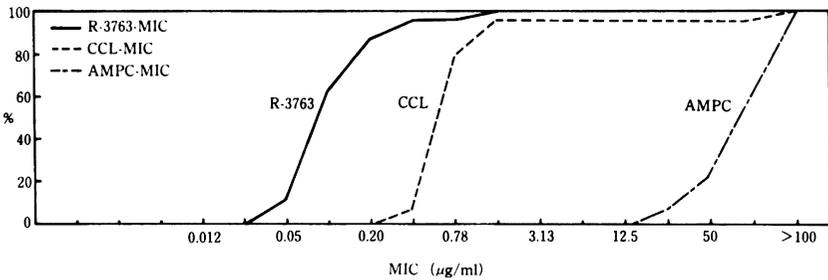
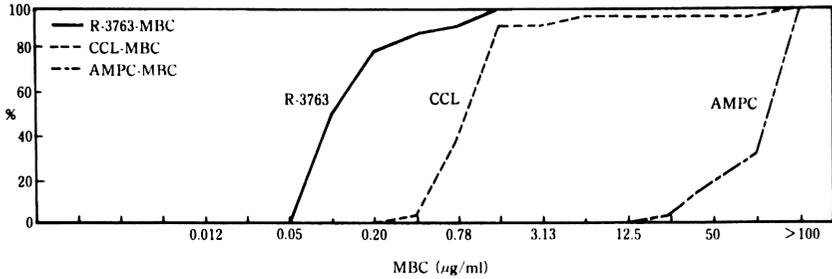
CEX: 1/4 MIC 添加では control と同等の増殖を許した。1 MIC (3.13 μg/ml), 4 MIC, 16 MIC のいずれの添加でも1時間目の菌数は薬剤添加時とほとんど変化がなかったが2時間目以降は生菌数を減少させ4 MIC 添加, 16 MIC 添加では約4時間を要して99.9%殺菌を達成し、また24時間後には完全殺菌を達成した。

CFT: 1/4 MIC 添加では control に比べてわずかに増殖抑制が認められたものの経時的に菌数の増加を許し

た。1 MIC (0.39 μg/ml), 4 MIC, 16 MIC それぞれの添加では1時間目の菌数は薬剤添加時とほとんど変化がなかったが2時間目以後は生菌数の減少が認められ、それらのうち16 MIC 添加では約4時間を要して99.9%殺菌を達成した。また4 MIC と16 MIC では24時間後には完全殺菌を達成した。

AMPC: 1/4 MIC 添加では control とほぼ同等の増殖を許し、1 MIC (0.025 μg/ml), 4 MIC, 16 MIC 添加ではいずれも経時的な殺菌作用を発現し、4 MIC 添加と16 MIC 添加では、約3時間で99.9%殺菌を達成するとともに24時間後には完全殺菌を達成した。

Fig. 28 Bactericidal activity of R-3763 against *K. pneumoniae*



Drug	Strains																
R-3763-MBC	25	0	0	0	0	0	13	7	2	1	2	0	0	0	0	0	0
R-3763-MIC	25	0	0	0	0	3	13	6	2	0	1	0	0	0	0	0	0
CCL-MBC	25	0	0	0	0	0	0	0	1	9	13	0	1	0	0	0	1
CCL-MIC	25	0	0	0	0	0	0	0	2	18	4	0	0	0	0	0	1
AMPC-MBC	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	3	17
AMPC-MIC	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	4	10	9

3) *E. coli* No. 3229 に対する殺菌作用 (Fig.31)

R-3763: 1/16 MIC 添加ではほぼ静菌的な作用を示した。1/4 MIC, 1 MIC (0.20 μg/ml), 4 MIC, 16 MIC のいずれの添加でも 1 時間目の菌数は薬剤添加時とほとんど変化はなかった。各作用濃度とも 2 時間目以降は生菌数を減少させ、それらのうち 16 MIC 添加では約 4 時間を要して 99.9% 殺菌を達成した。また 24 時間後の完全殺菌は 1 MIC 以上の作用濃度で達成された。

CCL: 1/4 MIC 添加, 1 MIC (3.13 μg/ml) 添加ではともに 1 時間目の菌数は薬剤添加時と変化はなかったが, 2 時間目以後は菌数の減少が認められた。4

MIC, 16 MIC 添加では経時的に殺菌作用を発現し, 特に 16 MIC 作用では 1 時間以内に 99.9% 殺菌を達成し, 4 MIC 作用でも 2 時間強で 99.9% 殺菌を達成した。24 時間後には 1 MIC 以上の作用濃度で完全殺菌を達成した。

CEX: 1/4 MIC 添加では 2 時間目までは増殖を抑制し, 薬剤添加時の菌数とほとんど変化はなかったが以後は再増殖を許した。1 MIC (12.5 μg/ml), 4 MIC, 16 MIC 添加では 1 時間目の菌数は薬剤添加時とほとんど変化はなかったが, それ以後は菌数の減少が認められ, それらのうち 4 MIC, 16 MIC 添加ではそれぞれ約 4 時間, 約 2 時間を要して 99.9% 殺菌を達成

Fig. 29 Bactericidal effect of R-3763 on *S. aureus* Smith

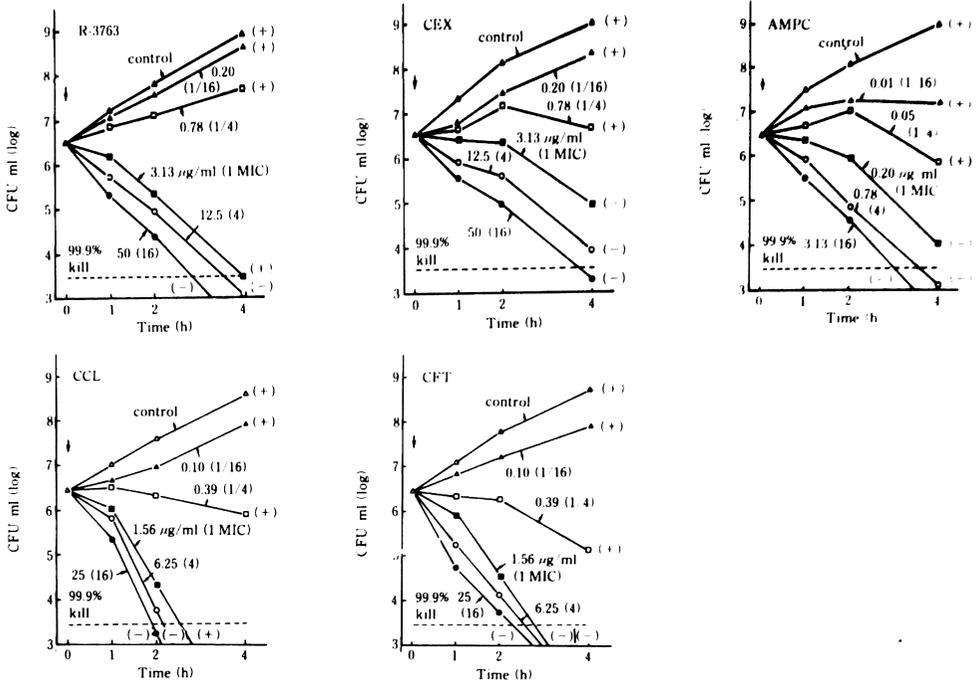


Fig. 30 Bactericidal effect of R-3763 on *S. pneumoniae* No.2132

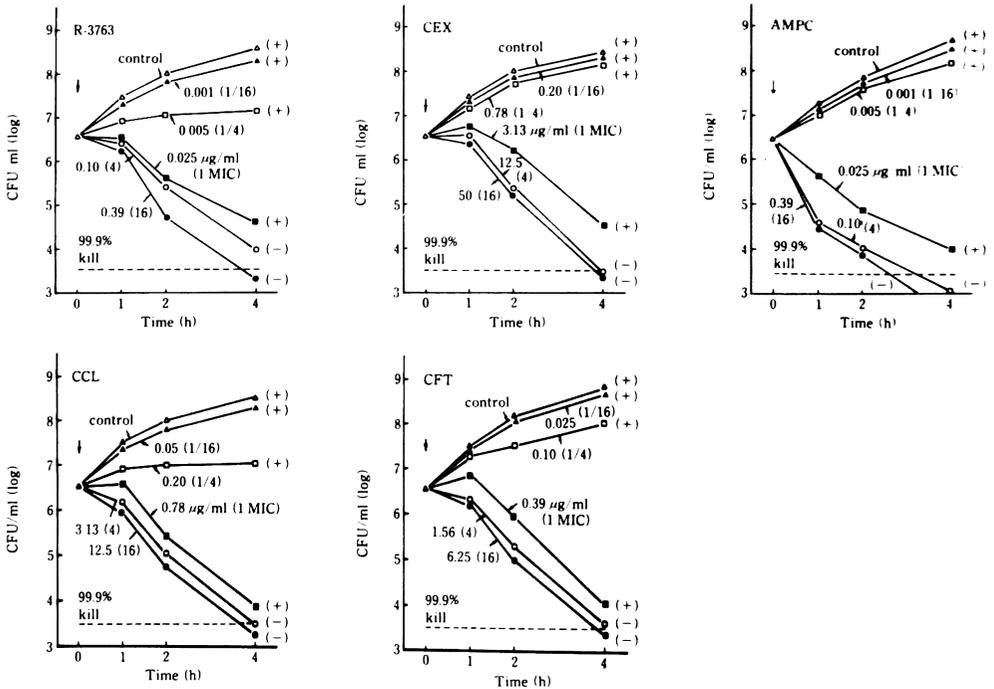


Fig. 31 Bactericidal effect of R-3763 on *E. coli* No.3229

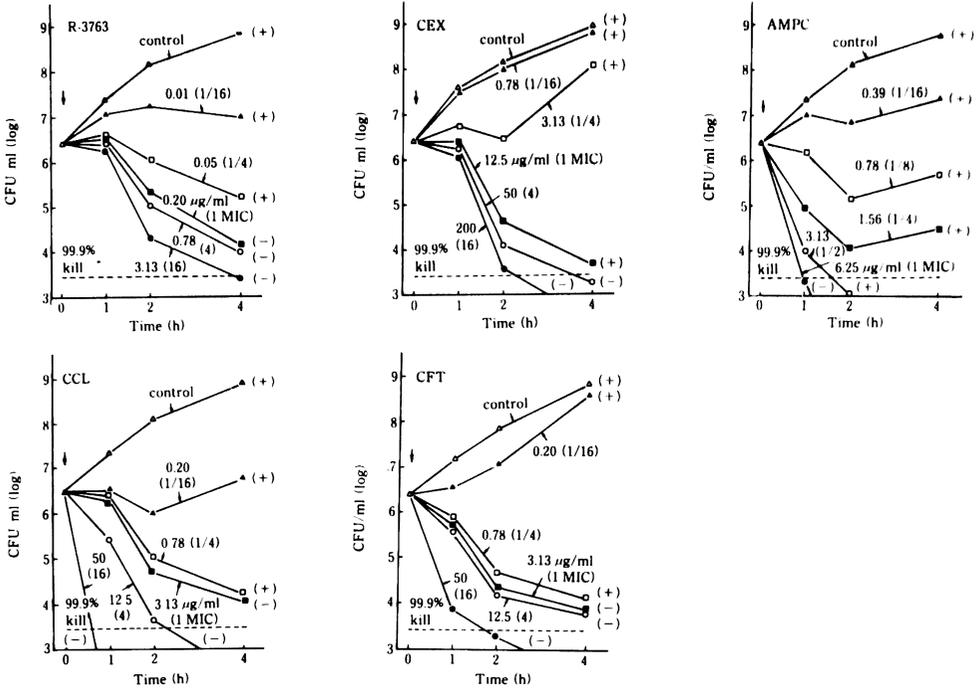
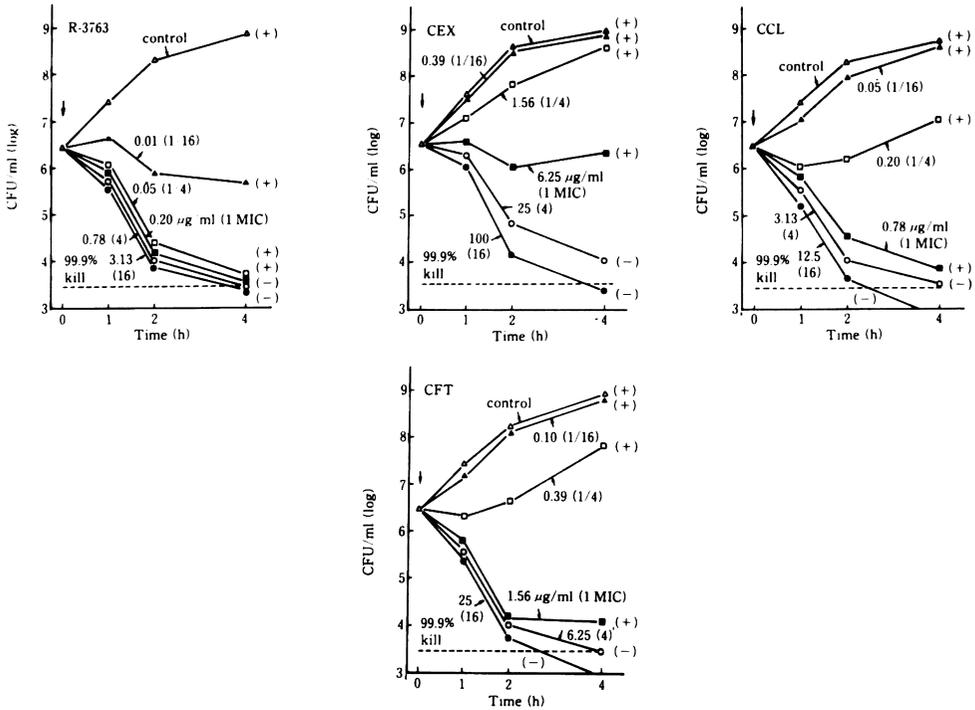


Fig. 32 Bactericidal effect of R-3763 on *K. pneumoniae* No.806



した。また4 MIC, 16 MICでは24時間後に完全殺菌を達成した。

CFT: 1/4 MIC, 1 MIC (3.13 $\mu\text{g/ml}$), 4 MIC添加では経時的に菌数を減少させたが4時間以内には99.9%殺菌を達成できなかった。16 MIC添加では著明な殺菌作用を発現し、約2時間で99.9%殺菌を達成した。また1 MIC以上では24時間後に完全殺菌を達成した。

AMPC: 1/8 MIC, 1/4 MIC添加では一時的に菌数を減少させたが、4時間目には増加を許した。1/2 MIC, 1 MIC (6.25 $\mu\text{g/ml}$)添加では著明な殺菌作用を発現し、特に1 MIC添加では1時間で、1/2 MICでも2時間以内に99.9%殺菌を達成した。また1 MIC作用では24時間後に完全殺菌を達成した。

4) *K. pneumoniae* No.806に対する殺菌作用 (Fig.32)

R-3763: 1/16 MIC添加では弱い殺菌的な作用を示した。1/4 MIC, 1 MIC (0.20 $\mu\text{g/ml}$), 4 MIC, 16 MIC添加ではそれぞれ経時的に菌数を減少させたが、各時間での生残菌数は添加濃度ごとにほとんど差がなかった。4 MIC, 16 MICでは4時間を要して99.9%殺菌を達成し、ともに24時間後には完全殺菌を達成した。

CCL: 1/4 MIC添加では1時間目にはわずかに菌数を減少させたが、それ以後は再増殖を許した。1 MIC (0.78 $\mu\text{g/ml}$), 4 MIC, 16 MIC添加では経時的に殺菌作用を発現し、これらのうち4 MIC, 16 MIC添加ではそれぞれ4時間、2時間でおおむね99.9%殺菌を、さらに24時間後には完全殺菌を達成した。

CEX: 1 MIC (6.25 $\mu\text{g/ml}$)添加では2時間目にはわずかに菌数を減少させたが、以降は静菌作用を示した。4 MIC, 16 MIC添加では経時的に菌数を減少させ、16 MIC添加では約4時間で99.9%殺菌を達成した。また両濃度とも24時間以内に完全殺菌を達成した。

CFT: 1/4 MIC添加ではcontrolに比べて増殖をかなり抑制したものの菌数の増加を許した。1 MIC (1.56 $\mu\text{g/ml}$), 4 MIC, 16 MIC添加では経時的に殺菌作用を発現し、これらのうち4 MIC, 16 MIC作用ではそれぞれ約4時間、約3時間で99.9%殺菌を、さらに24時間後には完全殺菌を達成した。

III. 総括および考察

新経口用セファロsporin系抗生物質CS-807の活性体R-3763に関する細菌学的評価を、主として既知

経口用 β -lactam剤であるcefaclor (CCL), cephalixin (CEX), cefatrizine (CFT), および amoxicillin (AMPC)等を比較薬剤として検討を行った。その結果、R-3763はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して既知抗生剤よりも幅広い抗菌スペクトラムを有していた。*S. aureus*を除くグラム陽性球菌では比較薬剤の中で最も抗菌力が強かったAMPCとほぼ同等であり、*S. aureus*に対してはCCLよりやや弱くCEXと同等であった。グラム陰性菌に対しても、対照に用いた既知 β -lactam系抗生剤に比較し、多くの菌種で優れていた。新鮮臨床分離株に対するR-3763の抗菌力は、*S. aureus*に対してはAMPC, CCLより劣っていたが、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*に対してはpenicillin G, AMPCとほぼ同等の強い抗菌力を有し、MIC₉₀は共に0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。グラム陰性菌の*E. coli*, *K. pneumoniae*に対しては、CCL, CEX, CFTより強かった。他のグラム陰性菌に対してもおおむね同様な傾向であった。R-3763の*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*などの菌種に対する抗菌力は、培地の種類、培地pH, ウマ血清添加、接種菌量などの影響をほとんど受けなかった。また、R-3763の殺菌作用は、*S. aureus*と*S. pneumoniae*に対してはAMPCより劣るものCCLやCFTと同等ないしは優れ、*E. coli*と*K. pneumoniae*に対しては最も優れていた。以上の結果からR-3763は、対照に用いた既存の経口 β -lactam剤と比較し抗菌スペクトラム、抗菌力とも優れている事が明らかとなり、*in vitro*はもとより*in vivo*効果について更に評価を加える必要があると思われた。

文 献

- 1) FUJII, K., et al. 1987. Studies on orally active cephalosporin esters. J. Antibiotics 40 (3): 370-384, 1987.
- 2) 駒井亨, 他: 経口用セフェム剤CS-807の実験動物における体内動態について。Chemotherapy 36(S-1): 229-240, 1988
- 3) 日本化学療法学会MIC測定法委員会。最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。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。嫌気性菌の発育阻止濃度(MIC)。Chemotherapy 27: 559-560, 1979.

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CS-807,
A NEW ORALLY ACTIVE CEPHALOSPORIN
I. COMPARISON OF *IN VITRO* ACTIVITY OF CS-807

MASAZO TAJIMA, SATOSHI OHYA, YUKIO UTSUI,
HARUKI DOMON, KIYOMI SAKAO, YUMIKO TSUKADA,
SUMIE YURUGI, TERUO MAGARIBUCHI, and MASAYUKI IWATA
Biological Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd., Tokyo

CS-807 is an orally-active third generation cephalosporin antibiotic. Its activity compared with those of cefaclor, cephalexin, cefatrizine, amoxicillin and clindamycin. R-3763, the active metabolite of CS-807, had activity comparable to those of cefaclor and amoxicillin for *S. aureus*. It was more active than cefaclor, cephalexin, and cefatrizine, inhibiting the *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, beta-streptococci, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani* and *H. influenzae*, at concentration of ≤ 1.56 ug/ml. R-3763 had an activity against *S. epidemidis*, *P. rettgeri*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* and *Y. enterocolitica*, but not against *E. faecalis*, *P. aeruginosa* and beta-lactamase-producing *B. fragilis*.