

Cefotiam hexetil の抗菌力および β -lactamase に対する安定性について

中根たみ子・井上松久^{a)}・藤井 正・三橋 進

エピゾーム研究所*

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設^{b)}

Cefotiam (CTM) のエステル誘導体 cefotiam hexetil の細菌学的評価を目的として、活性体 CTM の抗菌力および β -lactamase に対する安定性を対照薬剤 cephalexin (CEX), cefatrizine (CFT), cefaclor (CCL), cefroxadine (CXD) と比較検討し、以下の実験結果を得た。

1. CTM は, *Pseudomonas aeruginosa* に抗菌力を示さないが, その他のグラム陽性菌, グラム陰性菌に強い抗菌力を示し, 4 対照薬剤の CEX, CFT, CCL, CXD の何れよりも強い抗菌力を示し, 広い抗菌スペクトルを有していた。
2. CTM は, 4 対照薬剤と比較し, PCase I, II, III および IV 型産生の *Escherichia coli* に強い抗菌力を示し, さらに CSase 産生の *E. coli*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii* に強い抗菌力を有していた。しかし, *P. aeruginosa* をはじめ *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* の β -lactamase 産生菌には弱い抗菌力であった。
3. CTM は, PCase に対して 4 対照薬剤と同様に安定で, CSase には対照薬剤と同程度に加水分解を受けた。また, CXase I および II には加水分解されるが, そのうち CXase II に対して 4 対照薬剤より CTM はやや安定であった。

Key words : Cefotiam hexetil, 抗菌力, β -lactamase 安定性

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は, 1-(cyclohexyloxycarbonyloxy) ethyl 基による cefotiam (CTM) のエステル化により, 経口投与で小腸壁においてエステル部分が加水分解を受け, 血中では活性体である CTM として, その抗菌力を発揮すると言われている。そこで, 我々は CTM-HE の細菌学的評価を目的として, CTM の β -lactamase 産生菌に対する抗菌力および各種 β -lactamase に対する安定性について, cephalexin, cefatrizine, cefaclor および cefroxadine の 4 薬剤と比較検討した。

I. 実験材料および方法

1) 菌株

当研究所保存の標準菌株 25 株および β -lactamase 産生菌株 41 株を用いた。

2) 薬剤

cefotiam (CTM) は武田薬品, cephaloridine (CER) は鳥居薬品, benzylpenicillin (PCG) は明治製菓, cephalexin (CEX) は富山化学, cefatrizine (CFT) は万有製菓, cefaclor (CCL) は塩野義製菓, cefroxadine (CXD) は日本チバガイギーからそれぞれ分与された。

3) 培地

Sensitivity Test Broth (STB, ニッスイ) および Sensitivity Disc Agar (SDA, ニッスイ) を使用した。

4) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定

日本化学療法学会標準法¹⁾にしたがい, 寒天平板希釈法により MIC を測定した。すなわち, STB 培地で 37°C, 18 時間培養した菌液を同培地で希釈し,

* 〒 371-01 群馬県勢多郡富士見村小暮 2220

10⁶ および 10⁸ colony forming units (cfu)/ml の菌液を調製し、その 5 μ l をマイクロプランター (佐久間製作所, 東京) で薬剤含有 SDA 培地に接種し、37°C, 18 時間培養後、各菌株の MIC を判定した。

5) β -Lactamase

当研究所保存の β -lactamase 産生菌株より精製した酵素を用いた。すなわち、*Escherichia coli* GN 5482²⁾, *Morganella morganii* GN5407³⁾, *Citrobacter freundii* GN7391⁴⁾, *Serratia marcescens* GN10875⁵⁾ の 4 菌種より精製した cephalosporinase (CSase) および *Proteus vulgaris* GN7919⁶⁾, *Xanthomonas maltophilia* GN12873 (L-2)⁷⁾, *Flavobacterium odoratum* GN14053⁸⁾ 産生の oxyiminocephalosporinase (CXase) を用いた。また、penicillinase (PCase) として、*E. coli* W3630/Rms212, *E. coli* W3630/Rms213, *E. coli* W3630/Rte16, *Pseudomonas aeruginosa* MI/Rms139 および *Staphylococcus aureus* MS/MS258 のそれぞれより精製した PCase I, II, III, IV および V 型を使用し

た。

6) β -Lactamase に対する安定性

各薬剤の β -lactamase による加水分解速度は、Direct Spectrophotometric 法^{9,10)} で測定し、Lineweaver-Burk の plot により Vmax を求めた。すなわち、各基質はリン酸緩衝液 (50 mM Na₂HPO₄/KH₂PO₄, pH 7.0) にて 100 μ M に調製し、 β -lactamase 活性は分光光度計 (Beckman Model 24) により 30°C で測定した。各基質の相対加水分解速度は、CER あるいは PCG の Vmax を 100 として算定した。

II. 実験結果

1) MIC 測定

標準菌株 25 株の CTM および 4 対照薬剤 CEX, CFT, CCL, CXD における MIC 測定結果を Table 1 に示した。10⁶ cfu/ml の菌液接種で、CTM は、3 株の *P. aeruginosa* を除く 22 株で、3.13 μ g/ml 以下の MIC を示し、この値は 4 対照薬剤の MIC よ

Table 1 Antibacterial spectrum

Organism	MIC (μ g/ml)									
	10 ⁶ CFU/ml					10 ⁸ CFU/ml				
	CTM	CEX	CFT	CCL	CXD	CTM	CEX	CFT	CCL	CXD
<i>S.aureus</i> FDA 209P JC-1	0.39	3.13	1.56	3.13	3.13	0.78	6.25	1.56	3.13	6.25
<i>S.aureus</i> Terajima	<0.10	0.20	<0.10	0.20	<0.10	0.20	0.39	0.20	0.39	0.39
<i>S.aureus</i> MS353	0.39	1.56	0.78	1.56	0.78	0.39	1.56	0.78	1.56	1.56
<i>S.pyogenes</i> Cook	<0.10	0.39	<0.10	0.39	0.20	<0.10	1.56	0.20	1.56	0.39
<i>E.coli</i> NIHJ JC-2	0.20	6.25	1.56	3.13	3.13	0.39	12.5	3.13	6.25	6.25
<i>E.coli</i> K12 C600	0.20	6.25	3.13	6.25	6.25	0.39	12.5	6.25	6.25	12.5
<i>K.pneumoniae</i> PCI-602	<0.10	3.13	0.78	0.78	1.56	<0.10	3.13	0.78	1.56	3.13
<i>S.typhimurium</i> IID971	0.20	3.13	1.56	1.56	3.13	0.39	6.25	3.13	6.25	6.25
<i>S.typhi</i> 901	<0.10	1.56	0.39	0.39	1.56	0.20	6.25	1.56	1.56	3.13
<i>S.paratyphi</i> 1015	<0.10	12.5	1.56	6.25	6.25	0.20	12.5	3.13	6.25	12.5
<i>S.schottmuelleri</i> 8006	<0.10	1.56	0.39	0.78	1.56	0.20	6.25	0.78	1.56	3.13
<i>S.enteritidis</i> G14	<0.10	3.13	0.78	1.56	3.13	<0.10	6.25	3.13	6.25	6.25
<i>S.marcescens</i> IAM1184	3.13	200	>200	>200	100	50	>200	>200	>200	>200
<i>B.subtilis</i> ATCC6633	0.39	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39	0.78	0.39	0.78	0.39
<i>P.aeruginosa</i> IFO3445	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>P.aeruginosa</i> NCTC10490	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>P.aeruginosa</i> PAO1	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>M.morganii</i> IFO3848	0.20	50	3.13	50	50	25	>200	100	200	100
<i>P.mirabilis</i> IFO3849	0.78	12.5	3.13	6.25	12.5	3.13	50	6.25	12.5	12.5
<i>P.vulgaris</i> OX-19	0.39	12.5	1.56	3.13	12.5	50	50	100	>200	100
<i>P.vulgaris</i> HX-19	0.20	12.5	1.56	12.5	12.5	50	100	100	>200	100
<i>P.rettgeri</i> IFO3850	3.13	3.13	3.13	1.56	1.56	12.5	12.5	25	25	3.13
<i>E.aerogenes</i> ATCC13048	1.56	200	50	>200	50	100	>200	200	>200	200
<i>E.cloacae</i> 963	0.78	>200	50	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>M.luteus</i> ATCC9341	0.20	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	0.39	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10

CTM: cefotiam, CEX: cephalixin, CFT: cefatrizine, CCL: cefaclor, CXD: cefroxadine

り低い値であった。菌液接種 10^8 cfu/ml を用いた結果, CTM は対照薬剤と同様, 2 ないし 4 倍程度の MIC の上昇が認められた。特に, *S. marcescens*, *M. morgani*, *Enterobacter aerogenes* および *Enterobacter cloacae* での MIC は 25~200 μ g/ml を示し, 接種菌量の影響が見られた。

次に, CSase 産生株に対する CTM および対照薬剤の MIC を Table 2 に示した。 10^6 cfu/ml において, CTM の *E. coli*, *Providencia rettgeri*, *M. morgani* 3 菌種に対する MIC は 1.56 μ g/ml 以下を示し, 4 対照薬剤の MIC と比較し低い値を示した。しかし, *P. aeruginosa*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens* の 4 菌種に対しては, CTM および 4 対照薬剤ともにその抗菌力は弱かった。 10^8 cfu/ml の CTM の MIC は 10^6 cfu/ml のそれらに比べ著しく劣っていた。

Table 3 には CXase 産生の *P. vulgaris*, *X. maltophilia*, *Pseudomonas cepacia*, *Klebsiella oxytoca* の 4 菌種および PCase 産生の *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* での MIC を示した。 10^6 cfu/ml を用い求めた CTM の MIC のうち, CXase 産

生菌に対する CTM の MIC は 6.25~>200 μ g/ml の範囲であった。この値は, 4 対照薬剤のこれら菌種に対する MIC (>200 μ g/ml) より低く, CTM の抗菌力は, 4 対照薬剤のそれより強いことが認められた。

また, PCase 産生の *E. coli* では, 10^6 および 10^8 cfu/ml の菌液接種での CTM の MIC が <0.10~0.39 μ g/ml と低い値を示し, この値は 4 対照薬剤より低い値であった。加えて, CTM の MIC は, 菌数による変化は対照薬剤のそれに比べ僅かの差であった。さらに, TEM, OXA, PSE および SHV 型の β -lactamase 産生の *E. coli* に対する CTM の MIC は, 10^6 cfu/ml において, 1.56 μ g/ml 以下であり, この値は, 4 対照薬剤での MIC より低い値を示した。 10^8 cfu/ml の場合もほぼ同様の傾向を示した。

2) β -Lactamase に対する安定性

Table 4 に示すように, *E. coli*, *M. morgani*, *C. freundii* および *S. marcescens* の 4 菌種が産生する CSase に対する CER の Vmax を 100 とすると, CTM のそれはそれぞれ, 93, 36, <1 および 22 を

Table 2 Antibacterial activity of cefotiam against cephalosporinase producing strains

Organism	MIC (μ g/ml)									
	10^6 CFU/ml					10^8 CFU/ml				
	CTM	CEX	CFT	CCL	CXD	CTM	CEX	CFT	CCL	CXD
<i>E.coli</i> GN5482	1.56	>200	>200	>200	200	100	>200	>200	>200	>200
<i>E.coli</i> GN14929	0.39	12.5	6.25	6.25	25	3.13	50	100	100	50
<i>E.coli</i> GN14930	0.78	200	100	>200	50	50	>200	>200	>200	>200
<i>P.rettgeri</i> GN5284	<0.10	100	6.25	25	25	<0.10	200	25	>200	200
<i>P.rettgeri</i> GN4430	<0.10	50	1.56	12.5	25	<0.10	200	6.25	>200	100
<i>P.rettgeri</i> GN4424	0.20	>200	12.5	>200	100	>200	>200	>200	>200	>200
<i>P.rettgeri</i> GN4429	<0.10	50	0.78	12.5	25	<0.10	>200	200	>200	>200
<i>P.rettgeri</i> GN4762	1.56	200	50	200	100	200	>200	200	>200	>200
<i>M.morgani</i> GN5407	0.39	>200	50	>200	>200	100	>200	>200	>200	>200
<i>M.morgani</i> GN5307	0.39	200	12.5	100	100	100	>200	200	>200	>200
<i>M.morgani</i> GN5375	0.39	200	12.5	100	100	100	>200	200	>200	>200
<i>P.aeruginosa</i> GN918	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>P.aeruginosa</i> GN10362	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>P.aeruginosa</i> GN10367	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>C.freundii</i> GN346	25	>200	200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200
<i>C.freundii</i> GN7391	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>E.cloacae</i> GN7471	100	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>E.cloacae</i> GN7476	200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>E.cloacae</i> GN5797	200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>S.marcescens</i> GN10857	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>S.marcescens</i> GN14931	12.5	>200	>200	>200	>200	200	>200	>200	>200	>200
<i>S.marcescens</i> GN14932	50	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200

CTM: cefotiam, CEX: cephalixin, CFT: cefatrizine, CCL: cefaclor, CXD: cefroxadine

Table 3 Antibacterial activity of cefotiam against β -lactamase producing strains

Organism	Type of β -lactamase	MIC (μ g/ml)													
		10 ⁶ CFU/ml						10 ⁸ CFU/ml							
		CTM	CEX	CFT	CCL	CXD	CTM	CEX	CFT	CCL	CXD	CXD			
<i>E. coli</i> W3630/Rms212	PCase I	0.39	12.5	3.13	6.25	25	0.39	25	12.5	12.5	25	0.39	25	12.5	25
<i>E. coli</i> W3630/Rms213	PCase II	0.20	3.13	1.56	3.13	12.5	0.20	6.25	3.13	12.5	25	0.20	6.25	3.13	25
<i>E. coli</i> ML1410/Rte16	PCase III	0.20	3.13	1.56	3.13	12.5	0.20	6.25	3.13	12.5	25	0.20	6.25	3.13	25
<i>E. coli</i> C/Rms149	PCase IV	0.20	6.25	1.56	3.13	12.5	0.20	6.25	3.13	12.5	25	0.20	6.25	3.13	12.5
<i>K. pneumoniae</i> GN69	PCase	<0.10	3.13	1.56	1.56	12.5	0.39	6.25	3.13	12.5	25	0.39	6.25	3.13	25
<i>E. coli</i> ML4901/TEM-1	TEM-1	0.39	12.5	3.13	3.13	25	0.39	25	25	25	25	0.39	25	25	25
<i>E. coli</i> ML4901/TEM-2	TEM-2	0.78	12.5	50	12.5	25	12.5	50	>200	>200	>200	12.5	>200	>200	200
<i>E. coli</i> ML4901/OXA-1	OXA-1	0.39	6.25	3.13	3.13	25	1.56	12.5	3.13	25	25	1.56	12.5	12.5	25
<i>E. coli</i> ML4905/OXA-2	OXA-2	1.56	6.25	3.13	6.25	12.5	6.25	12.5	6.25	12.5	25	6.25	12.5	6.25	12.5
<i>E. coli</i> ML4901/PSE-1	PSE-1	0.39	12.5	3.13	3.13	12.5	0.39	12.5	3.13	12.5	25	0.39	12.5	6.25	25
<i>E. coli</i> ML4901/PSE-3	PSE-2	0.39	12.5	3.13	3.13	25	0.39	25	3.13	25	25	0.39	25	12.5	25
<i>E. coli</i> J53-2/SHV-1(R1010)	SHV-1	<0.10	3.13	1.56	1.56	12.5	0.20	6.25	1.56	12.5	25	0.20	6.25	6.25	25
<i>P. vulgaris</i> GN76	CXase I	6.25	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>P. vulgaris</i> GN7919	CXase I	100	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>P. vulgaris</i> GN4413	CXase I	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>X. maltophilia</i> GN12873	CXase I, II	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
<i>P. cepacia</i> GN1164	CXase II	200	200	50	>200	100	>200	200	>200	100	100	>200	>200	>200	200
<i>K. oxytoca</i> GN10560	CXase II	12.5	50	>200	>200	200	>200	50	>200	200	200	>200	>200	>200	>200

CTM : cefotiam, CEX : cephalaxin, CFT : cefatrizine, CCL : cefaclor, CXD : cefroxadine

Table 4 Stability of cefotiam against β -lactamase

β -Lactamase source	Type of β -lactamase	Vmax ^a (Relative hydrolysis)						
		CER	PCG	CTM	CEX	CFT	CCL	CXD
<i>E. coli</i> GN5482	CSase	100	— ^b	93	49	39	69	97
<i>M. morganii</i> GN5407	CSase	100	—	36	18	23	50	61
<i>C. freundii</i> GN7391	CSase	100	—	<1	44	14	13	62
<i>S. marcescens</i> GN10857	CSase	100	—	22	11	12	58	12
<i>E. coli</i> W3630/Rms212	PCase I	—	100	1	<1	3	2	1
<i>E. coli</i> W3630/Rms213	PCase II	—	100	<1	<1	<1	9	<1
<i>E. coli</i> W3630/Rte16	PCase III	—	100	8	<1	11	252	<1
<i>P. aeruginosa</i> MI/Rms139	PCase IV	—	100	<1	<1	<1	<1	<1
<i>S. aureus</i> MS258/rMS258	PCase V	—	100	<1	<1	<1	7	<1
<i>P. vulgaris</i> GN7919	CXase I	100	—	124	35	141	124	78
<i>X. maltophilia</i> GN12873 (L-2)	CXase I	100	—	1	<1	2	1	2
<i>F. odoratum</i> GN14053	CXase II	100	—	82	196	497	764	272

^aHydrolysis of β -lactam was assayed spectrophotometrically by measuring the decrease in absorbance of the substrate specific wavelength at 30°C in 3 ml 50 mM Na₂HPO₄/KH₂PO₄ buffer, pH 7.0. Rates of hydrolysis are expressed as the relative rate of hydrolysis, taking the hydrolysis of PCG or CER as 100.

^bNot Tested

CER: cephaloridine, PCG: benzylpenicillin, CTM: cefotiam, CEX: cephalixin, CFT: cefatrizine, CCL: cefaclor, CXD: cefroxadine

示し, *C. freundii* 産生の CSase に安定であることが認められた。CTM は, *C. freundii* を除く 3 菌種の産生する CSase により水解され, 水解率は 4 対照薬剤と同程度であった。

P. vulgaris および *X. maltophilia* の産生する CXase I 型に対する CER での Vmax を 100 で示すと, CTM はそれぞれ 124 および 1 で, *X. maltophilia* の CXase には安定であるが, *P. vulgaris* の CXase に不安定で, このことは 4 対照薬剤についても同傾向であった。*F. odoratum* 産生の CXase II 型は, CER の Vmax を 100 とすると CTM のそれは 82 で, 加水分解され易いが, 4 対照薬剤は CTM 以上に加水分解され易いことが認められた。

PCase I, II, III, IV および V 型に対する PCG の Vmax を 100 とすると, CTM のそれは 1, <1, 8, <1 および <1 で, PCase III 型を除く PCase によりほとんど加水分解されず比較的安定であった。また, 4 対照薬剤の CEX, CFT, CCL, CXD も CTM と同様, PCase III 型を除く PCase に安定であった (Table 4)。

III. 考 察

CTM は, 標準菌株の中で, とくに *S. marcescens*, *M. morganii*, *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris* に対し 4 対照薬剤より強い抗菌力を示し, 抗菌スペクトルの拡大が見られた。しかし, *P. aeruginosa* に対し, 対照薬剤と同様に抗菌力を示さなかった。また, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *M. morganii*, *P. vulgaris* などの菌株では接種菌量による MIC の変動が認められた。さらに, PCase 産生菌を除く CSase, CXase 産生菌での CTM の MIC は, 10⁶, 10⁸ cfu/ml で著しく変動していた。

CTM の β -lactamase 安定性は, PCase に安定であるが CSase, CXase に不安定であった。これらの結果より, CTM の CSase, CXase 産生菌での接種菌量による MIC の著しい変動は, 酵素による加水分解に起因すると考えられた。

しかし, CTM は, *E. coli*, *M. morganii* の産生する CSase には対照薬剤と同程度に加水分解されるにもかかわらず, 対照薬剤と比較して強い抗菌力を有することが認められた。CTM のこれら CSase

産生菌に対する強い抗菌力は、細菌細胞膜の透過性が良好で、さらに、 β -lactam 剤の標的酵素のペニシリン結合蛋白質との結合親和性が強いこと^{11,12)}によるものと考えられる。これらのことより、CTM のエステル誘導体 CTM-HE は、経口投与後の臨床効果が期待される。

文 献

- 1) MIC 測定法改訂委員会：最小発育濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 2) MINAMI S, INOUE M, MITSUHASHI S: Purification and properties of cephalosporinase in *Escherichia coli*. Antimicrob. Agents Chemother. 18: 77~80, 1980
- 3) TODA M, INOUE M, MITSUHASHI S: Properties of cephalosporinase from *Proteus morgani*. J. Antibiotics. 34: 1469~1475, 1981
- 4) TAJIMA M, TAKENOUCHE Y, SUGAWARA S, INOUE M, MITSUHASHI S: Purification and properties of chromosomally mediated β -lactamase from *Citrobacter freundii* GN7391. J. Gen. Microbiol. 121: 449~456, 1981
- 5) TAJIMA M, MASUYOSHI S, INOUE M, TAKEUCHI Y, SUGAWARA S, MITSUHASHI S: Purification and properties of β -lactamase from *Serratia marcescens*. J. Gen. Microbiol. 126: 179~184, 1981
- 6) MATSUBARA M, INOUE M, MITSUHASHI S: Purification and some properties of a cephalosporinase from *Proteus vulgaris*. Antimicrob. Agents Chemother. 19: 185~187, 1981
- 7) SAINO Y, INOUE M, MITSUHASHI S: Purification and properties of an inducible cephalosporinase from *Pseudomonas maltophilia* GN12873. Antimicrob. Agents Chemother. 25: 362~365, 1984
- 8) SATO K, FUJII T, OKAMOTO R, INOUE M, MITSUHASHI S: Biochemical properties of β -lactamase produced by *Flavobacterium odoratum*. Antimicrob. Agents Chemother. 27: 612~614, 1985
- 9) HIRAI K, IYOBE S, INOUE M, MITSUHASHI S: Purification and properties of a new β -lactamase from *Pseudomonas cepacia*. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 355~358, 1980
- 10) MINAMI S, YOTSUJI A, INOUE M, MITSUHASHI S: Induction of β -lactamase by various β -lactam antibiotics in *Enterobacter cloacae*. Antimicrob. Agents Chemother. 18: 382~385, 1980
- 11) 小此木研二, 木田 誠, 米田雅彦, 三橋 進: Cefotiam (SCE-963) の β -lactamase に対する態度および細菌細胞外膜透過性。Chemotherapy 27 (S-3): 94~105, 1979
- 12) NOZAKI Y, IMADA A, YONEDA M: SCE-963, a new potent cephalosporin with high affinity for penicillin-binding proteins 1 and 3 of *Escherichia coli*. Antimicrob. Agents Chemother. 15: 20~27, 1979

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND B-LACTAMASE STABILITY OF CEFOTIAM HEXETIL

TAMIKO NAKANE, MATSUHISA INOUE*,

TADASHI FUJII and SUSUMU MITSUHASHI

Episome Institute, 2220 Kogure, Fujimi-mura, Seta-gun, Gunma 371-01, Japan

*Laboratory of Drug Resistance in Bacteria, School of Medicine, Gunma University, Maebashi

Cefotiam hexetil (CTM-HE), an orally active ester derivative, is a new cefotiam (CMT) pro-drug. We compared the *in vitro* antibacterial activity and β -lactamase stability of CTM with those of cephalixin (CEX), cefatrizine (CFT), cefaclor (CCL) and cefroxadine (CXD).

CTM had stronger antibacterial activity against Gram-positive and-negative bacteria except for *Pseudomonas aeruginosa* than did CEX, CFT, CCL and CXD, and showed a broad antibacterial spectrum. CTM, as well as CEX, CFT, CCL and CXD, was stable to penicillinases (PCases) but was hydrolyzed by cephalosporinases (CSases) or oxyiminocephalosporinases. Against types I, II, III, and IV, PCase-producing strains of *Escherichia coli* and CSase-producing strains of *E. coli*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morgani*, CTM had an antibacterial activity higher than did CEX, CFT, CCL and CXD.