新注射用セフェム剤cefclidineの *in vitro*および*in vivo*抗菌力

五島瑳智子，宮崎修一，金子康子，豊澤逸生，辻 明良，桑原章吾
東邦大学医学部　微生物学教室*

新しい注射用cephalosporin系抗生物質であるcefclidin(CFCL)の*in vitro* および*in vivo*における抗菌力を既存のcephalosporin系抗生物質と比較検討した。CFCLはグラム陽性菌およびブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有しており，*Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, 特に*Pseudomonas aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter calcoaceticus*に対し強い抗菌力を有し，ceftazidime(CAZ)と比較して優れた抗菌力を示した。

マウスにおける全身感染治療実験においてもCFCLには優れた効果が認められた。*Citrobacter freundii*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*および*A. calcoaceticus*に対し，対照薬のCAZ, cefotaxime, cefmenoximeおよびcefotiamと比べ優れた治療効果を示した。CFCL皮下投与時(1mg/mouse)におけるマウスの血清中濃度のピークは投与5分後に80μg/mlを示し，他剤より若干高いことが認められた。

Key words：Cefclidin, *in vitro* 抗菌力, *in vivo* 抗菌力

Cefclidin(CFCL)は 3 位に4-carbamoylquinuclidine基および7位に5-amino-1,2,4-thiadiazolylmethoxyimino基を導入した新規の半合成の注射用セファロスポリンである。

CFCLはグラム陽性およびグラム陰性菌まで広範囲な抗菌スペクトルを有し，またβ-lactamaseにも安定であるとされている。

本報告では，CFCL[1]の *in vitro*, *in vivo*抗菌活性をceftazidime[2], cefotaxime[3], cefpiramide[4], cefmenoxime[5], cefsulodin[6], cefotiam[7]と比較した成績を報告する。

I．実験材料

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。なお臨床分離株は1982年から1986年にかけて分離した菌株を用いた。

2．使用薬剤

cefclidin(CFCL, 762μg/mg, エーザイ)
ceftazidime(CAZ, 853μg/mg, 日本グラクソ)
cefotaxime(CTX, 907μg/mg, ヘキストジャパン)
cefpiramide(CPM, 899μg/mg, 住友製薬)
cefmenoxime(CMX, 946μg/mg, 武田薬品)
cefsulodin(CFS, 936μg/mg, 武田薬品)
cefotiam(CTM, 820μg/mg, 武田薬品)
cefoperazone(CPZ, 978μg/ml, 富山化学)

3．感受性測定

前培養にMueller-Hinton broth(MHB, Difco),感受性測定にMueller-Hinton agar(MHA, Difco)を用いて，日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定法に準じて行なった[8]。

Streptococcus pneumoniae および *Streptococcus pyogenes*に対しては，brain heart infusion agar(Difco)を用い，*Haemophilus influenzae*に対しては，Fildes消化血液を5％添加したMHAを使用した。*Bordetella pertussis*の場合，20％馬脱繊維血液添加Bordet Gengou medium(Difco)で48時間，前培養した菌を1％casamino acidを含有する0.35％NaCl溶液に懸濁し，これを接種菌液とした。MICの測定用培地としては10％馬脱繊維血液添加の Bordet Gengou mediumを用い，48時間培養した後，判定した。*Neisseria gonorrhoeae* の場合には，GC medium base(Difco)にsupplementとしてcocarboxylase 0.00lg, glucose 20g, glutamine 0.5gを蒸留水l00mlに溶解したものを，2％の割合で加え，ろうそく培養にて18時間培養した。

4．マウス実験感染における治療効果

マウスはICR, 雄，体重19±1g, 4週令を用い，*Sta-*

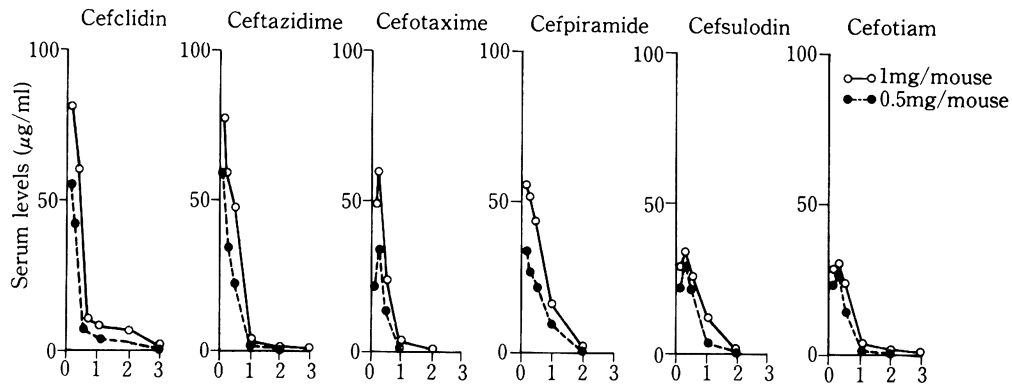
*〒143 東京都大田区大森西5-21-16

phylococcus aureus TM109, *Escherichia coli* C11, *Klebsiella pneumoniae* TM264, *Citrobacter freundii* TM92, *Enterobacter cloacae* TM33, *E. cloacae* TM85, *Pseudomonas aeruginosa* TM1, *P. aeruginosa* TM2, *P. aeruginosa* TM3, *P. aeruginosa* E7, *Acinetobacter calcoaceticus* TM154, *A. calcoaceticus* TM171を，それぞれ brain heart infusion 寒天平板で1夜培養後，生理食塩液で所定の濃度に調製し，さらに最終濃度5％になるようにムチン液を添加し，腹腔内に接種した。菌接種1時間後に各薬剤をそれぞれ皮下投与した。感染後5日間生死を観察し，マウスの生死からvan der Waerden法によりED_{50}を算出した。

Table 1. Antimicrobial spectra of cefclidin, ceftazidime, cefotaxime, cefpiramide, cefmenoxime, cefsulodin and cefotiam

Organisms	MIC (μg/ml)						
	cefclidin	ceftazidime	cefotaxime	cefpiramide	cefmenoxime	cefsulodin	cefotiam
S. aureus 209P	3.13	3.13	1.56	1.56	0.78	25	0.39
S. epidermidis ATCC 12228	0.39	3.13	0.78	0.39	0.20	3.13	0.39
S. pneumoniae type 1	0.10	0.10	0.012	0.39	0.012	12.5	0.05
S. pneumoniae type 2	0.20	0.20	0.012	0.39	0.012	100	0.025
S. pneumoniae type 3	0.20	0.10	≦0.006	0.39	0.012	100	0.025
B. subtilis ATCC 6633	3.13	3.13	1.56	0.39	0.78	12.5	0.39
E. coli NIHJ JC 2	0.05	0.39	0.10	1.56	0.20	25	0.20
K. pneumoniae IFO 3512	0.05	0.20	0.10	0.39	≦0.006	25	0.05
K. oxytoca 1	0.10	0.20	0.10	6.25	0.78	50	0.39
S. typhi S 60	0.10	0.78	0.10	3.13	0.10	25	1.56
P. mirabilis 1287	0.10	0.05	≦0.006	0.20	≦0.006	50	0.20
P. vulgaris IFO 3851	0.05	0.05	≦0.006	≦0.006	≦0.006	50	0.10
M. morganii IFO 3848	0.05	0.05	≦0.006	1.56	0.012	50	0.10
P. rettgeri IFO 1354	0.025	0.05	≦0.006	0.10	≦0.006	50	0.10
P. stuartii IFO 12930	0.012	0.25	≦0.006	≦0.006	≦0.006	12.5	0.025
S. marcescens IFO 12648	0.05	0.39	0.025	0.20	0.012	50	0.78
P. aeruginosa IFO 3445	0.78	1.56	25	25	25	12.5	>100
P. cepacia ATCC 17759	1.56	1.56	100	6.25	6.25	25	>100
A. calcoaceticus NCTC 7844	0.39	6.25	6.25	50	6.25	25	>100
A. faecalis NCTC 655	3.13	3.13	1.56	1.56	1.56	6.25	1.56
A. xylosoxydans TMS 73	100	12.5	50	25	50	25	>100

(Inoculum size : 10^6 CFU/ml)



Mouse: ICR strain, 4 week-old(n=6)
Administration:s.c.

Fig.1.Serum levels of cefclidin, ceftazidime, cefotaxime, cefpiramide, cefsulodin and cefotiam in mice

5．マウス血清中濃度

実験感染と同じマウスを使用した。薬剤を皮下投与後，5分，15分，30分，1時間，2時間，3時間目に一群6匹のマウスから採血した血液をプールし，各時点での血清中濃度を測定した。測定法として，CFCLには*E. coli* E01174，CAZには*Morganella morganii* IID602，CTXには*Micrococcus luteus* ATCC9341，CPMには*Bacillus subtilis* ATCC6633，CTMには*Proteus mirabilis* ATCC 21110，CFSには*P. aeruginosa* NCTC10490を検定菌とする薄層ディスク法を用いた。なお，検量線は薬剤をそれぞれマウス血清により希釈して作製した。

II．実験成績

1．抗菌スペクトラム

当教室保存の各種グラム陽性菌およびブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌に対する10^6CFU/ml接種時のCFCLの感受性をCAZ，CTX，CPM，CMX，CFS，CTMと比較した(Table 1)。

CFCLは*Alcaligenes xylosoxydans* TMS73株を除くグラム陽性菌4菌種6株，グラム陰性菌14菌種14株に対して，CAZと同様にバランスのとれた抗菌力を示した。

2．各種臨床分離株に対する抗菌力

臨床材料から分離された各種臨床分離株に対するCFCLおよび対照薬剤のMIC range，MIC_{50}およびMIC_{90}をTable 2に示した。

S. aureus(メチシリン感受性*S. aureus*, 39株)に対するCFCLの抗菌力はCAZより強いが，他の比較薬剤に比べやや弱かった。

メチシリン耐性*S. aureus*(MRSA，メチシリンのMIC値≧12.5μg/ml, 23株)に対し，本剤は他剤と同様に抗菌力は弱かった。

Staphylococcus epidermidis (30株)に対して，CFCLのMIC_{50}とMIC_{90}値はそれぞれ6.25μg/mlと12.5μg/mlでありCAZの値と同等であったが，他の比較セフェム剤より大きかった。

Enterococcus faecalis (36株)に対しては，CPMを除きいずれの薬剤も抗菌力は認められなかった。

S. pneumoniae(26株)と*S. pyogenes*(26株)に対するCFCLのMIC_{90}はいずれも0.20μg/mlであり，CTX，CMXより弱いもののCAZと同等であった。

E. coli(28株)に対して，CFCLは0.10μg/mlのMIC_{90}を示し，CTX, CMXよりやや弱いが，CAZおよびCPMより強かった。

K. pneumoniae(28株)に対するCFCLのMIC_{90}は0.10μg/mlであり，CTXより弱く，CMXと同等，CAZおよびCPMより強い抗菌力を示した。さらに，本剤は比較薬剤のすべてに認められた耐性株に対しても≦0.20μg/mlのMICを示し，薬剤耐性株にも抗菌力を示した。

K. oxytoca(17株)に対するCFCLのMIC_{50}およびMIC_{90}はそれぞれ0.10μg/mlおよび0.20μg/mlを示し，CAZ, CTX, CMXと同様に強い抗菌力を示した。

P. mirabilis (30株)および*P. vulgaris*(26株)に対して，CFCLのMIC_{50}, MIC_{90}はともにそれぞれ0.20μg/mlおよび0.39μg/mlを示し，CTX, CMXより弱いがCAZと同等でCPMより優れていた。

M. morganii (28株)，*P. rettgeri* (22株)および*P. stuartii* (22株)に対するCFCLのMIC_{90}は0.05～0.10μg/mlであり，比較薬剤より明らかに強い抗菌活性を示した。また，これらの菌種においても，*K. pneumoniae* と同様に対照薬に対する耐性株が見られたが，本剤はこれらの耐性株にも強い抗菌力を示した。

E. cloacae (23株)において，CFCLのMIC_{50}およびMIC_{90}はそれぞれ0.10μg/mlおよび0.39μg/mlで，この菌種においても比較薬剤より優れた抗菌力を示し，それらの薬剤の耐性株に対しても本剤は強い抗菌力を示した。

C. freundii (16株)に対するCFCLのMIC_{50}およびMIC_{90}はそれぞれ0.05μg/mlおよび0.10μg/mlで，CMXと同等であり，他の比較対照薬より強い抗菌力を示した。

S. marcescens (31株)に対するCFCLのMIC_{90}は1.56μg/mlであり，ほぼCAZと同様な値を示し，他の対照薬よりも優れた抗菌活性が認められた。

P. aeruginosa (32株)に対するCFCLのMIC rangeは0.10～1.56μg/ml，MIC_{50},MIC_{90}がそれぞれ0.39μg/mlおよび1.56μg/mlで，CFSの8倍，CAZより2倍以上優れた抗菌力を示し，既存のセフェムでは最も強い抗緑膿菌活性が認められた。本剤の抗緑膿菌活性はgentamicin耐性*P. aeruginosa*(35株)においても同様に認められ，MIC_{90}においてCFSの4倍，CAZより2倍強い活性を示した。

また，*A. calcoaceticus* (20株)に対してもCFCLは強い抗菌活性を示し，そのMIC_{50}, MIC_{90}は0.10μg/mlおよび0.39μg/mlで，全ての比較対照薬剤より4倍以上強い抗菌活性を有していた。

A. xylosoxidans (20株)に対するCFCLのMIC_{50}は0.39μg/mlで，対照薬と比較して最も強い活性を示したが，MIC_{90}は100μg/mlとなり他剤と同様に弱い活性であった。*X. maltophilia* (20株)に対するCFCLの抗菌力は強く，MIC_{50} MIC_{90}はそれぞれ0.39μg/ml 6.25μg/mlで比較対照薬より4倍以上強い活性を示した。

H. influenzae (18株)に対してCFCLは1.56μg/mlの

Table 2. Susceptibility of clinical isolates to cefclidin and other antibiotics

Strain (No. of isolate)	Antibiotics	MIC (μg/ml)		
		range	50%	90%
S. aureus(39)	Cefclidin	3.13～50	6.25	12.5
	Ceftazidime	6.25～>100	12.5	25
	Cefotaxime	0.78～25	1.56	3.13
	Cefpiramide	1.56～100	3.13	6.25
	Cefmenoxime	0.78～6.25	1.56	3.13
S. aureus(MRSA) (23)	Cefclidin	6.25～>100	25	100
	Ceftazidime	25～>100	100	>100
	Cefotaxime	12.5～>100	50	>100
	Cefpiramide	12.5～>100	25	>100
	Cefmenoxime	6.25～>100	25	>100
S. epidermidis(30)	Cefclidin	0.025～25	6.25	12.5
	Ceftazidime	0.78～50	6.25	12.5
	Cefotaxime	0.20～6.25	0.78	1.56
	Cefpiramide	0.78～12.5	1.56	1.56
	Cefmenoxime	≦0.006～6.25	0.39	0.78
E. faecalis(36)	Cefclidin	50～>100	>100	>100
	Ceftazidime	50～>100	>100	>100
	Cefotaxime	50～>100	>100	>100
	Cefpiramide	25	25	25
	Cefmenoxime	100～>100	>100	>100
S. pneumoniae(26)	Cefclidin	0.05～0.20	0.20	0.20
	Ceftazidime	0.025～0.20	0.10	0.20
	Cefotaxime	≦0.006～0.012	≦0.006	0.012
	Cefpiramide	0.025～0.39	0.10	0.20
	Cefmenoxime	≦0.006～0.012	0.012	0.012
S. pyogenes(26)	Cefclidin	0.025～0.20	0.05	0.20
	Ceftazidime	0.10～0.20	0.10	0.20
	Cefotaxime	0.012	0.012	0.012
	Cefpiramide	0.39～0.78	0.39	0.78
	Cefmenoxime	0.006～0.05	0.012	0.025
E. coli(28)	Cefclidin	0.025～0.10	0.05	0.10
	Ceftazidime	0.05～0.20	0.10	0.20
	Cefotaxime	0.012～0.05	0.012	0.05
	Cefpiramide	0.05～25	0.20	3.13
	Cefmenoxime	0.012～0.10	0.012	0.05
K. pneumoniae(28)	Cefclidin	0.025～0.20	0.10	0.10
	Ceftazidime	0.05～50	0.20	0.39
	Cefotaxime	0.012～50	0.012	0.025
	Cefpiramide	0.10～25	1.56	25
	Cefmenoxime	0.012～12.5	0.025	0.10
K. oxytoca(17)	Cefclidin	0.05～0.20	0.10	0.20
	Ceftazidime	0.10～0.20	0.10	0.20
	Cefotaxime	0.012～0.20	0.025	0.20
	Cefpiramide	0.05～100	0.20	100
	Cefmenoxime	0.012～0.39	0.05	0.20
P. mirabilis(30)	Cefclidin	0.10～6.25	0.20	0.39
	Ceftazidime	0.10～12.5	0.20	0.20
	Cefotaxime	≦0.006～0.78	≦0.006	0.012
	Cefpiramide	3.13～25	6.25	12.5
	Cefmenoxime	0.025～0.20	0.025	0.025
P. vulgaris(26)	Cefclidin	0.05～0.78	0.20	0.39
	Ceftazidime	≦0.006～0.78	0.10	0.39
	Cefotaxime	≦0.006～1.56	0.012	0.05
	Cefpiramide	≦0.006～50	3.13	25
	Cefmenoxime	≦0.006～1.56	0.025	0.10
M. morganii(28)	Cefclidin	≦0.006～0.20	0.10	0.10
	Ceftazidime	0.025～50	0.20	12.5
	Cefotaxime	≦0.006～6.25	0.012	3.13
	Cefpiramide	0.025～100	1.56	25
	Cefmenoxime	≦0.006～1.56	0.012	0.78
P. rettgeri(22)	Cefclidin	0.12～0.20	0.05	0.10
	Ceftazidime	0.025～3.13	0.20	3.13
	Cefotaxime	≦0.006～0.78	≦0.006	0.78
	Cefpiramide	0.05～50	6.25	25
	Cefmenoxime	≦0.006～1.56	0.012	1.56
P. stuartii(22)	Cefclidin	0.012～0.10	0.025	0.05
	Ceftazidime	0.05～3.13	0.10	0.20
	Cefotaxime	≦0.006～1.56	0.025	0.39
	Cefpiramide	0.20～50	6.25	50
	Cefmenoxime	≦0.006～0.78	0.025	0.39
E. cloacae(23)	Cefclidin	0.05～3.13	0.10	0.39
	Ceftazidime	0.10～>100	0.39	12.5
	Cefotaxime	0.012～>100	0.10	12.5
	Cefpiramide	0.025～>100	0.20	>100
	Cefmenoxime	0.012～100	0.10	3.13
C. freundii(16)	Cefclidin	0.012～0.78	0.05	0.10
	Ceftazidime	0.20～50	0.20	3.13
	Cefotaxime	0.025～25	0.10	1.56
	Cefpiramide	0.10～50	0.20	12.5
	Cefmenoxime	0.025～6.25	0.05	0.10

Table 2. Continued

Strain (No. of isolate)	Antibiotics	MIC (μg/ml)		
		range	50%	90%
S. marcescens (31)	Cefclidin	0.05～6.25	0.20	1.56
	Ceftazidime	0.10～6.25	0.20	0.78
	Cefotaxime	0.025～>100	1.56	12.5
	Cefpiramide	0.39～>100	25	>100
	Cefmenoxime	0.012～12.5	0.10	6.25
P. aeruginosa (32)	Cefclidin	0.10～1.56	0.39	1.56
	Ceftazidime	≦0.006～3.13	1.56	3.13
	Cefotaxime	≦0.006～100	25	50
	Cefpiramide	0.05～50	6.25	25
	Cefmenoxime	3.13～100	25	50
	Cefsulodin	0.10～25	3.13	12.5
P. aeruginosa (35) (GM resistant)	Cefclidin	≦0.006～6.25	0.78	3.13
	Ceftazidime	0.10～25	3.13	6.25
	Cefotaxime	0.012～>100	25	100
	Cefpiramide	0.025～>100	12.5	25
	Cefmenoxime	0.025～>100	25	100
	Cefsulodin	0.025～>100	6.25	12.5
A. calcoaceticus (20)	Cefclidin	≦0.006～0.39	0.10	0.39
	Ceftazidime	0.20～3.13	0.78	1.56
	Cefotaxime	0.012～12.5	0.78	6.25
	Cefpiramide	0.20～25	3.13	12.5
	Cefmenoxime	0.10～25	0.78	25
A. xylosoxydans (20)	Cefclidin	0.10～>100	0.39	100
	Ceftazidime	0.20～25	0.78	25
	Cefotaxime	0.78～>100	6.25	>100
	Cefpiramide	0.20～50	1.56	25
	Cefmenoxime	0.05～100	3.13	100
X. maltophilia (20)	Cefclidin	≦0.006～25	0.39	6.25
	Ceftazidime	0.025～>100	6.25	100
	Cefotaxime	0.39～>100	50	>100
	Cefpiramide	0.05～100	1.56	50
	Cefmenoxime	≦0.006～100	1.56	50
H. influenzae (18)	Cefclidin	0.39～1.56	0.78	1.56
	Ceftazidime	0.20～6.25	0.39	3.13
	Cefotaxime	≦0.006～0.10	0.012	0.10
	Cefpiramide	6.25～100	6.25	50
	Cefmenoxime	0.05～0.20	0.05	0.20
B. pertussis (21)	Cefclidin	≦0.006～0.10	≦0.006	0.05
	Ceftazidime	≦0.006～0.05	≦0.006	0.05
	Cefotaxime	≦0.006～0.20	≦0.006	0.05
	Cefpiramide	≦0.006～0.05	≦0.006	0.05
	Cefmenoxime	≦0.006～0.20	≦0.006	0.10
N. gonorrhoeae (40) (non PPNG)	Cefclidin	≦0.006～0.10	0.012	0.05
	Ceftazidime	≦0.006～0.012	0.012	0.012
	Cefotaxime	≦0.006	≦0.006	≦0.006
	Cefpiramide	≦0.006～0.39	0.025	0.10
	Cefmenoxime	≦0.006～0.39	≦0.006	0.025
N. gonorrhoeae (33) (PPNG)	Cefclidin	≦0.006～0.05	0.012	0.05
	Ceftazidime	≦0.006～0.05	0.012	0.012
	Cefotaxime	≦0.006	≦0.006	≦0.006
	Cefpiramide	0.10～3.13	0.39	0.78
	Cefmenoxime	≦0.006～0.39	0.10	0.39
B. fragilis (17)	Cefclidin	12.5～>100	25	100
	Ceftazidime	6.25～>100	6.25	>100
	Cefotaxime	3.13～>100	3.13	>100
	Cefpiramide	12.5～>100	100	>100
	Cefmenoxime	1.56～>100	1.56	>100

(Inoculum size : 10^6 CFU/ml)

Table 3. Therapeutic effect of cefclidin and other cephalosporins in systemic infection in mice

Organism	Challenge dose (CFU/mouse)	Drug	MIC (μg/ml)	ED_{50} (mg/mouse) (95% confidence limits)
S. aureus TM 109	5.3×10^{7} (10 MLD)	Cefclidin	12.5	0.79 (0.54～1.14)
		Ceftazidime	25	1.25 (0.92～1.70)
		Cefotaxime	3.13	0.50 (0.32～0.76)
		Cefpiramide	6.25	1.25 (0.78～2.01)
		Cefoperazone	6.25	1.25 (0.86～1.81)
		Cefotiam	0.78	0.79 (0.54～1.14)
E. coli C 11	3.0×10^{6} (30 MLD)	Cefclidin	0.05	0.078 (0.045～0.113)
		Ceftazidime	0.012	0.013 (0.013～0.014)
		Cefotaxime	0.012	0.006 (0.006～0.007)
		Cefpiramide	0.39	0.090 (0.060～0.140)
		Cefotiam	0.10	1.089 (0.959～1.235)
K. pneumoniae TM 264	7.1×10^{6} (100 MLD)	Cefclidin	0.20	0.05 (0.03～0.08)
		Ceftazidime	0.39	0.06 (0.05～0.08)
		Cefotaxime	0.025	0.04 (0.03～0.06)
		Cefpiramide	1.56	0.50 (0.39～0.63)
		Cefoperazone	0.20	0.63
		Cefotiam	0.20	0.16
C. freundii TM 92	1.0×10^{6} (30 MLD)	Cefclidin	0.39	0.006 (0.005～0.008)
		Ceftazidime	100	1.25 (0.92～1.70)
		Cefotaxime	25	0.79 (0.63～0.99)
		Cefpiramide	>100	6.30 (4.70～8.44)
		Cefoperazone	25	1.57 (1.14～2.18)
		Cefotiam	100	2.50
E. cloacae TM 33	3.0×10^{5} (10 MLD)	Cefclidin	0.10	0.010
		Ceftazidime	0.10	0.008 (0.006～0.010)
		Cefotaxime	0.10	0.025 (0.016～0.038)
		Cefpiramide	1.56	0.248 (0.185～0.332)
		Cefoperazone	0.10	0.020 (0.014～0.027)
		Cefotiam	0.78	0.625
E. cloacae TM 85	1.0×10^{5} (3 MLD)	Cefclidin	0.78	0.01 (0.01～0.02)
		Ceftazidime	50	1.98 (1.58～2.50)
		Cefotaxime	100	3.15 (2.50～3.97)
		Cefpiramide	>100	>20
		Cefoperazone	100	3.15 (2.50～3.97)
		Cefotiam	>100	7.94 (6.30～10.00)
P. aeruginosa TM 1	3.6×10^{5} (30 MLD)	Cefclidin	0.78	0.31 (0.22～0.45)
		Ceftazidime	12.5	3.15 (1.96～5.06)
		Cefpiramide	12.5	3.15 (2.17～4.57)
		Cefoperazone	12.5	>20
		Cefsulodin	3.13	2.50 (1.80～3.47)
P. aeruginosa TM 2	3.0×10^{5} (10 MLD)	Cefclidin	1.56	1.57 (1.18～2.11)
		Ceftazidime	1.56	1.98 (1.37～2.88)
		Cefpiramide	3.13	10.0
		Cefoperazone	12.5	>20
		Cefsulodin	3.13	3.97 (2.96～5.32)
P. aeruginosa TM 3	7.6×10^{4} (100 MLD)	Cefclidin	0.20	0.12 (0.09～0.18)
		Ceftazidime	1.56	0.31 (0.22～0.45)
		Cefpiramide	1.56	0.63 (0.41～0.95)
		Cefoperazone	3.13	5.00 (3.67～6.82)
		Cefsulodin	1.56	0.31 (0.23～0.43)
P. aeruginosa E 7	2.1×10^{4} (10 MLD)	Cefclidin	0.78	0.05 (0.04～0.06)
		Ceftazidime	3.13	0.20 (0.14～0.29)
		Cefpiramide	6.25	0.39 (0.27～0.58)
		Cefoperazone	12.5	3.15 (2.17～4.57)
		Cefsulodin	6.25	0.50 (0.39～0.63)
A. calcoaceticus TM 154	1.9×10^{6} (100 MLD)	Cefclidin	1.56	0.79 (0.54～1.14)
		Ceftazidime	3.13	2.50
		Cefotaxime	12.5	5.00 (3.67～6.82)
		Cefpiramide	50	>20
		Cefoperazone	50	>20
		Cefotiam	100	>20
A. calcoaceticus TM 171	8.0×10^{5}	Cefclidin	1.56	0.16
		Ceftazidime	3.13	0.79 (0.63～0.99)
		Cefotaxime	12.5	1.57 (1.18～2.11)
		Cefpiramide	>100	10.0
		Cefoperazone	100	7.94 (6.30～10.0)
		Cefotiam	100	7.94 (6.30～10.0)

MIC_{90}を示した。これはCAZより1管小さい値であったが，CTX, CMXより明らかに大きい値であった。

B. pertussis (21株)に対するCFCLのMIC_{90}は0.05 μg/mlで，対照薬と同様，強い抗菌活性を示した。

N. gonorrhoeae に対するCFCLの抗菌力は，CAZおよびCTXの1/4～1/8であったが，penicillinase産生株(PPNG,33株)および非産生株(non PPNG,40株)いずれに対してもMIC_{90}が0.05μg/mlを示し，強い抗菌力であった。

B. fragilis (17株)に対するCFCLの抗菌力は，他剤と同様に弱かった。

3．マウス実験感染治療効果

マウス全身感染モデルにおけるCFCLの治療効果の成績をTable 3に示した。

S. aureus TM109感染マウスにおいて，CFCLのED_{50}は0.79mg/mouseであり，CTXよりやや大きいが，CTMと同じで，CAZ, CPM, CPZより小さい値を示した。

E. coli C11を感染菌とした場合，CFCLのED_{50}は0.078mg/mouseであり，本剤の治療効果はCAZ, CTXより劣るものの，CPMと同等，CTMより優れていた。

K. pneumoniae TM264に対する抗菌力はCPMを除き各薬剤ほぼ同等であったが，CFCLのED_{50}は0.05 mg/mouseを示し，CAZ, CTXとほぼ同等であり，CPM, CPZ, CTMより約10倍以上優れていた。

C. freundii TM92感染モデルでは，CFCLのED_{50}は*in vitro*の抗菌力を反映し，0.006mg/mouseと他剤に比べ100から1000倍優れた効果が認められた。

E. cloacae TM33感染マウスにおいて，CFCLのED_{50}値は0.010mg/mouseを示し，CAZとほぼ同程度，CTXおよびCPZの2倍以上，CPMおよびCTMの25倍以上の*in vivo*抗菌活性を示した。β-lactamase産生*E. cloacae* TM85に対しても，CFCLのED_{50}値は*in vitro*抗菌力を反映して，0.01mg/mouseと他剤より160倍以上強い治療効果を示した。

P. aeruginosa 4菌株を用いた場合，CFCLのED_{50}値は，それぞれ0.31, 1.57, 0.12, 0.05mg/mouseを示した。これらのED_{50}値は対照薬より小さく，本剤は*P. aeruginosa*感染に対して優れた治療効果を示した。

A. calcoaceticus TM154に対して，CFCLのED_{50}値は0.79mg/mouseを示し，CAZの3倍，CTXより6倍優れた治療効果を示した。また，*A. calcoaceticus* TM171に対してもCFCLのED_{50}値は0.16mg/mouseとなり，他剤と比較して5倍以上優れた治療効果が認められた。これらの治療効果は*in vitro*抗菌力をよく反映していた。

4．マウス血清中濃度

マウスにCFCL 1 mg/mouseおよび0.5mg/mouseを皮下投与した時の血清中濃度を，CAZ, CTX, CPM, CFSおよびCTMと比較した成績をFig. 1に示した。

CFCL 1 mg/mouse投与における血清中濃度のピークは，投与後5分で80μg/ml, CAZ 5分：76.4μg/ml, CTX15分：60μg/ml, CPM 5分：56μg/ml, CMX 5分：76μg/ml, CFS 5分：33.5μg/ml, CTM15分：30 μg/mlであった。CFCLのマウス血清中濃度のピークは他剤より若干高いことが認められた。

III．考察

注射用セフェム剤として開発されたCFCLは3位側鎖にquinuclidine骨格を導入したことにより，グラム陽性菌からブドウ糖非発酵菌を含むグラム陰性菌にまで，幅広い抗菌スペクトルを示すと報告されている[1]。*in vitro*および*in vivo*の本研究成績から，本剤はCTX, CMXなどで代表されるいわゆる第三世代セフェムと同様，広範な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有していることが確認された。特にCFCLは，*K. pneumoniae*, *M. morganii*, *P. rettgeri*, *E. cloacae*, *C. freundii*などに対するMIC分布域が対照薬より狭く，しかも対照薬のどれよりも強い抗菌活性を有することが認められた。このことより本剤は多種のβ-lactamaseに安定であることが推測される。この*in vitro* 抗菌力の特徴は*in vivo*マウス全身感染実験に反映した。具体的にはβ-lactamase産生株である*C. freundii* TM92, *E. cloacae* TM85に対するCFCLの治療効果が実証している。また，CFCLはグラム陰性ブドウ糖非発酵菌，特に*P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*に対する抗菌力において特徴を認めた。*P. aeruginosa*に対する本剤の抗菌力は比較薬剤より2～30倍強く，*A. calcoaceticus*に対する本剤の抗菌力は4～100倍以上強かった。この*in vitro*抗菌力が*in vivo*にも反映し，優れた治療効果が認められた。さらに本剤では*in vitro*抗菌力に比べ*in vivo*治療効果が優れる傾向がみられた。この原因の一つとして良好な血中濃度推移が考えられる。

文　　献

1) Watanabe N, Katsu K, Moriyama M, and Kitoh K : *In vitro* evaluation of E1040, a new cephalosporin with potent anti-pseudomonal activity. Antimicrob Agent Chemother 32 : 693～701, 1988
2) 五島瑳智子, 逵彦二, 辻明良, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾 : 7位にCarboxypropyl oxyimino基を有するCephalosporin系誘導体Ceftazidimeの細菌学的評価。Chemotherapy 31(S-3) 46～68, 1983
3) 五島瑳智子, 辻明良, 小川正俊, 金子康子, 桑原章吾 : 新Cephalosporin剤Cefotaximの細菌学的評価。Chemotherapy 28(S-1) : 23～32, 1980
4) 五島瑳智子, 小川正俊, 宮崎修一, 辻明良, 桑原章吾 : 抗*Pseudomonas aeruginosa*作用のあるCephalosporin系誘導体, Cefpiramide(SM-1652)の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力に関する細菌学的検討。Chemotherapy 31 (S-1) : 30～47, 1983
5) 五島瑳智子, 辻明良, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾 : 7位にmethoxyimino基, 3位にmethyl-tetrazol-thiomethyl基を有するCephalosporin系新誘導体Cefmenoxime(SCE-1365)の細菌学的評価。Chemotherapy 29(S-1) : 8～31, 1981
6) 五島瑳智子, 小川正俊, 辻明良, 金子康子, 桑原章吾 : 抗緑膿菌作用を主とするCephalosporin剤Cefsulodin(SCE-129)の細菌学的評価。Chemotherapy 27(S-3) : 1～11, 1979
7) 五島瑳智子, 小川正俊, 辻明良, 金子康子, 桑原章吾 : 新しいCephalosporin, Cefotiam(SCE-963)の*in vitro*, *in vivo*抗菌作用と細菌学的評価。Chemotherapy 27(S-3) : 1～14, 1979
8) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度(MIC)の測定法改訂について。Chemotherapy 29 : 76～79, 1981

IN VITRO AND *IN VIVO* ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFCLIDIN, A NEW PARENTERAL CEPHALOSPORIN

Sachiko Goto, Syuichi Miyazaki, Yasuko Kaneko, Toshio Toyosawa, Akiyoshi Tsuji, Shogo Kuwahara

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University
5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143, Japan

Cefclidin (CFCL) is a novel oxyimino-type cephalosporin bearing 4-carbamoyl-1-quinuclidine moiety on the 3-position. CFCL had a widely expanded antibacterial spectrum including glucose-nonfermentative bacteria. CFCL was markedly superior to ceftazidime (CAZ) against *Pseudomonas aeruginosa*.

Furthermore, CFCL manifested a strong activity against both *Enterobacter cloacae* and *Citrobacter freundii* as compared with CAZ. CFCL exhibited an excellent therapeutic effect against systemic infection with various species of Gram-negative and Gram-positive bacteria in mice. The efficacy of CFCL against *P. aeruginosa* infection was distinctly superior to that of CAZ. In addition, CFCL was more effective against infections caused by *E. cloacae*, *C. freundii*, and *Acinetobacter calcoaceticus* than CAZ.