

Cefmenoxime (SCE-1365) の実験的嫌気性菌マウス 感染症に対する治療効果について

小林とよ子・磯野美登利・青木 誠・梅村厚志
丸井利帆・渡辺邦友・上野一恵
岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設

新しく合成されたセファロスポリン系抗生物質 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) のマウス嫌気性菌感染症に対する治療効果を Cefazolin, Ceftizoxime および 6059-S と比較し下記の成績を得た。

1. Cefmenoxime は *Escherichia coli* と *Bacteroides fragilis* との混合感染症に対する治療実験で明らかに Cefazolin よりすぐれた効果を示した。
2. 脾臓中の細菌数測定結果から Cefmenoxime 投与群にのみ菌数の減少がみとめられた。
3. Cefmenoxime は *B. fragilis* の実験的マウス感染症における治療実験で、6059-S および Ceftizoxime と同等、Cefazolinよりはすぐれた治療効果を示した。

はじめに

著者らは、新抗生物質である Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) は *in vitro* において嫌気性菌に対して強い抗菌力を有し、とくに *Bacteroides fragilis* に対して殺菌的に作用することをみとめた¹⁾。本報では *in vivo* における抗菌力を *B. fragilis* による実験的マウス感染症について CMX の治療効果を Cefazolin (CEZ), 6059-S, Ceftizoxime (CZX) と比較検討したので報告する。

実験方法

1) *B. fragilis* 感染マウスに対する治療効果

16 g ± 1 g のマウス (ICR 系) に *B. fragilis* GAI 0544株の GAM ブイオン24時間培養菌の 10^8 cfu/ml の生菌数を左腹壁皮下に接種した。菌接種後2日目に明らかに膿瘍を形成したマウスを実験に供した。*B. fragilis* GAI 0544株は莢膜形成, Superoxide dismutase 産生, Catalase 産生, Neuramidase 産生, Heprinase 産生の病原性の強い菌株である。本菌株は $10^5 \sim 10^8$ cfu/ml 接種で明らかに膿瘍形成するものである。*B. fragilis* GAI 0544株の CMX に対する MIC は25 µg/ml で β-lactamase 産生株である。

菌接種後2日目に触診により明らかに Tumor を認めたマウスを1群5匹として11群に分けた。1群は CMX 2.5 mg/マウス/日投与群, 2群は CMX 5 mg/マウス/日投与群, 3群は CMX 10 mg/マウス/日投与群とした。4群は 6059-S 2.5 mg/マウス/日投与群, 5群は

6059-S 5 mg/マウス/日投与群, 6群は 6059-S 10 mg/マウス/日投与群とした。7群は Ceftizoxime (CZX) 2.5 mg/マウス/日投与群, 8群は CZX 5 mg/マウス/日投与群, 9群は CZX 10 mg/マウス/日投与群とした。10群は Cefazolin (CEZ) 5 mg/マウス/日投与群とした。11群は非治療群とした。それぞれの抗生剤は菌接種の反対側の腹壁皮下に投与し, 7日間治療を行った。8日後に生存マウスは屠殺剖検し, 局所, 心血, 肺, 肝, 脾, 腎の乳剤を作り, 25 µg/ml 含有の GAM 寒天に塗抹, 嫌気培養して *B. fragilis* GAI 0544株の存在の有無を検討した。

2) CMX 投与による脾臓中の *B. fragilis* の菌数の変動

16 g ± 1 g の ICR マウスの腹壁皮下に上記の方法により *B. fragilis* GAI 0544株を接種し, 1時間後に CMX 5 mg/マウス, CEZ 5 mg/マウス, CZX 5 mg/マウス, 6059-S 5 mg/マウスを1回投与して, 1時間後, 3時間後, 6時間後にマウスを屠殺し, 脾臓中の *B. fragilis* の菌数を定量培養法により検討した。

3) *B. fragilis* と *Escherichia coli* との混合感染マウスにおける CMX の治療効果

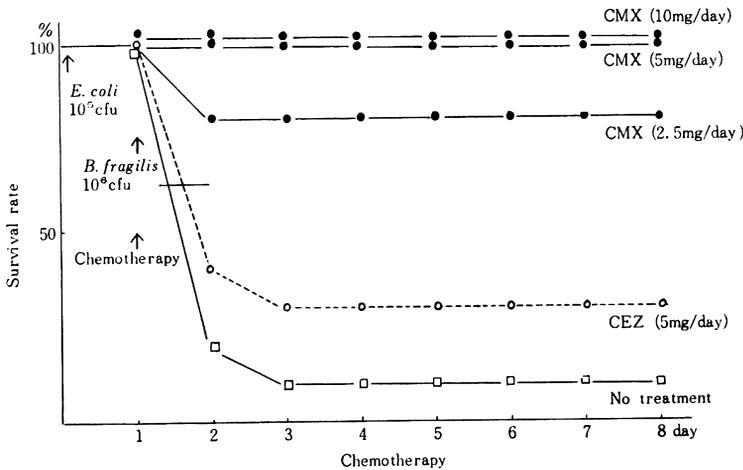
16 g ± 1 g の ICR マウスに *E. coli* の GAM ブイオン24時間培養菌を希釈して 10^6 cfu/ml とした菌液を左腹壁の皮下に0.1 ml 接種した。*E. coli* の CMX に対する MIC は0.2 µg/ml であった。この接種菌量ではマウスは死亡しない。ついで翌日, 上記の *B. fragilis* GAI 0544株の 10^7 cfu/ml の菌液の0.1 ml を, *E. coli* を接種

Table 1 Chemotherapeutic effect of cefmenoxime, 6059-S, ceftizoxime and cefazolin on experimental infection with *B. fragilis* in mice

Drug	Dose mg/mouse/day	Local site injected	Splenomegaly	Recovery of <i>B. fragilis</i> from					
				Local site injected	Heart	Lung	Liver	Spleen	Kidney
CMX	2.5	U, A*	5/5	5/5	2/5	3/5	4/5	4/5	5/5
	5	U, A	5/5	5/5	2/5	3/5	3/5	1/5	3/5
	10	U, A	4/5	5/5	1/5	2/5	1/5	2/5	2/5
6059-S	2.5	U	5/5	5/5	1/5	1/5	4/5	3/5	1/5
	5	U, A	5/5	5/5	1/5	2/5	3/5	2/5	0/5
	10	U, A	2/5	5/5	1/5	1/5	1/5	2/5	1/5
CZX	2.5	U	5/5	5/5	1/5	4/5	3/5	2/5	2/5
	5	U, A	5/5	5/5	2/5	2/5	4/5	3/5	4/5
	10	U, A	4/5	5/5	2/5	1/5	2/5	3/5	3/5
CEZ	5	U, A	5/5	5/5	4/5	3/5	2/5	2/5	4/5
Control	0	U	5/5	5/5	2/5	3/5	5/5	4/5	4/5

* : U : Ulcer, A : Abscess, 5/5 : No. of mouse isolated *B. fragilis*/No. of mouse used

Fig. 1 Chemotherapeutic effect of cefmenoxime and cefazolin on experimental mixed infection with *E. coli* (β -lactamase -) and *B. fragilis* (β -lactamase +) in mice



した同一部位に再び接種した。*B. fragilis* 接種後ただちに CMX を菌接種の反対側皮下に投与した。CMX の投与量は2.5 mg/マウス/日, 5 mg/マウス/日, 10 mg/マウス/日とした。対照薬剤として CEZ を用い, 5 mg/マウス/日で投与した。

7日間薬剤を投与し, マウスの死亡を観察した。

実験成績

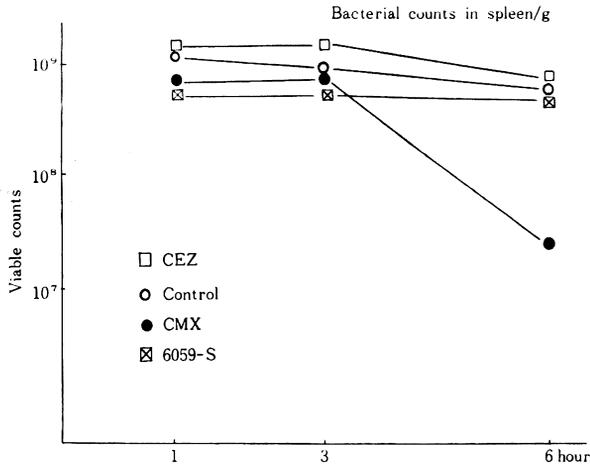
1. 実験的 *B. fragilis* 感染マウスにおける CMX の治療効果

CMX, 6059-S, CZX, CEZ および非治療群ともに実験経過中に死亡したマウスはみとめられなかった。

7日間の治療後, マウスはエーテルによって屠殺し, 剖検と細菌検索を行った成績を Table 1 に示した。

CMX, CZX, 6059-S および CEZ は, いずれも *B. fragilis* による膿瘍形成マウスに対する治療効果に大きな差はみとめられなかった。しかし, 各薬剤とも投与量の増加により治療効果は増強し, Dose response を認めた。

Fig. 2 Bactericidal effect of cefmenoxime, cefazolin and 6059-S after subcutaneous administration to mice infected with *B. fragilis*



2) CMX 投与による脾臓中の *B. fragilis* の菌数の変動

B. fragilis 接種後、ただちに CMX, CEZ, 6059-S を投与し、脾臓中の *B. fragilis* の菌数の変動を定量培養法により検討した成績を Fig. 1 に示した。マウスは1群5匹として実験を行った。

CMX 5 mg 投与により6時間後に脾臓中の *B. fragilis* の菌数が明らかに減少した。しかし、CEZ, 6059-S 投与群では、非投与群と同様に大きな変化はみとめられなかった。

3. *B. fragilis* と *E. coli* との混合感染マウスにおける CMX の治療効果

β -lactamase 非産生の *E. coli* を接種し、翌日 *E. coli* を接種した同一部位に β -lactamase 産生の *B. fragilis* を再び接種した混合感染マウスに、CMX と CEZ を投与して治療実験を行った成績を Fig. 2 に示した。

非治療群では *B. fragilis* の接種後、翌日では80%のマウスが死亡し、2日目では90%のマウスが死亡した。これらのマウスでは心臓、肝臓、脾臓、腎臓、肺から *E. coli* が無数に検出され、*B. fragilis* は少数菌ながら検出された。このマウスの死亡原因は *E. coli* のエンドトキシンによるものと考えられる。一方、CMX の投与群では2.5 mg/マウス/日投与群で10匹中20%が翌日死したのみであった。もちろん5 mg/マウス/日、10 mg/マウス/日投与群ではマウスは死亡しなかった。CEZ 5 mg/マウス/日投与群では、投与翌日に60%、2日目80%が死亡し、いずれも *E. coli* によるエンドトキシンによるものと考えられた。

総括および考案

CMX は *B. fragilis* の実験のマウス感染症における治療実験で6059-S および CZX と同等の治療効果を認め、CEZ よりは優れていることがみとめられた。しかし CMX 1回投与後の脾臓中の *B. fragilis* の菌数を測定したところ、CMX 投与群のみが菌数が減少し、6059-S および CEZ 投与群では非治療群と同様に菌数は減少しなかった。この理由は明らかでなく、今後さらに検討する必要があるが、CMX が嫌気性菌感染症の治療剤として充分期待できることを示唆している。

ついで、近年臨床的にしばしばみられる複数菌感染症のモデルとして *B. fragilis* と *E. coli* の混合感染マウスにおける CMX の治療実験を行った。この場合、*B. fragilis* は β -lactamase 産生株を用いた。CEZ 投与群は非治療群と同様にマウスの死亡率は極めて高いが、CMX 投与群は著しい治療効果をもとめた。CEZ 投与群で治療効果がみとめられなかったのは、*E. coli* は β -lactamase 非産生株で CMX に極めて感受性の高い菌株であるが、*B. fragilis* が β -lactamase 産生株であるため、混合感染させた *B. fragilis* の産生する β -lactamase によって CEZ が加水分解され、*E. coli* および *B. fragilis* に無効となったものと考えられる。したがって *E. coli* と *B. fragilis* の組合せによる相乗的な病原性の増大によって、非治療群と同様に高い死亡率を示したものであろう。しかし CMX は *B. fragilis* の β -lactamase に比較的安定なために加水分解されず *E. coli* と *B. fragilis* の両菌種に抗菌的に作用して治療効果を発揮し

たものと考えられる。

以上の実験から CMX は *B. fragilis* 単独感染および *E. coli* との混合感染症など嫌気性菌感染症に充分治療効果を期待することができる薬剤である。

文 献

- 1) 小林とよ子, 磯野美登利, 丸井利軌, 山田 寿, 渡辺邦友, 上野一恵: Cefmenoxime (SCE-1365) の嫌気性菌に対する *in vitro* 抗菌作用について. *Chemotherapy* 29(S-1): 42~52, 1981

IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFMENOXIME (SCE-1365) AGAINST ANAEROBES

TOYOKO KOBAYASHI, MIDORI ISONO, MAKOTO AOKI,
ATSUSHI UMEMURA, TOSHINORI MARUI,
KUNITOMO WATANABE and KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

The therapeutic efficacy of cefmenoxime (CMX, SCE-1365) against experimental anaerobic infections in mice was compared with those of cefazolin, 6059-S and ceftizoxime.

1. Cefmenoxime showed more potent therapeutic effect than cefazolin against experimental mixed infections with *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* β -lactamase producing.
2. Cefmenoxime exhibited significant bactericidal effects judging from the growth curves in mice spleen of *B. fragilis*.
3. Cefmenoxime showed excellent *in vivo* activity against experimental infection with *B. fragilis* in mice.