

## Cefmenoxime (SCE-1365) に関する細菌学的評価

新野武志・大槻雅子・宮川行正・大藪有子

田頭洋子・西本佳夫・谷野輝雄

京都薬科大学微生物学教室

新しい合成 Cephalosporin 系抗生物質 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) に関する細菌学的評価を既知の数種の  $\beta$ -lactam 剤を比較薬として行った。

Cefmenoxime はグラム陽性菌、陰性菌に幅広く抗菌力を有し Ceftizoxime に等しい抗菌スペクトラム、抗菌力の強さを示した。臨床分離株の感受性分布も Ceftizoxime と同程度であった。

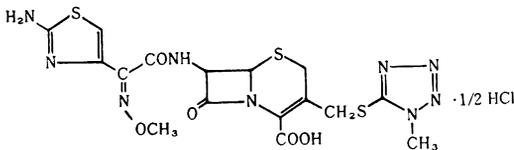
*Escherichia coli* に対する Cefmenoxime の殺菌効果は Ceftizoxime とほぼ同等で、薬剤作用 1 時間目から dose response のある殺菌作用がみられた。

抗菌力におよぼす諸因子の影響は培地 pH が変化した場合、グラム陽性菌と陰性菌で異なる傾向を示し、培地中の馬血清添加量による抗菌力の変動はほとんどみられなかった。また接種菌量が減少すると抗菌力は良好となった。

マウス実験的感染症に対する Cefmenoxime の治療効果をグラム陰性菌 6 株について検討した結果、*Escherichia coli*、*Proteus mirabilis*、*Proteus morganii* では Ceftizoxime と、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa* では Cefoperazone とほぼ同等の効果を示し、*Serratia marcescens* では Cefmenoxime が最も良好な結果を示した。

Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) はわが国において開発された新しい注射用 Cephalosporin 系抗生物質である<sup>1,2)</sup>。化学名は 7 $\beta$ -[2-(2-Aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-3-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl] cephalosporin-3-em-4-carboxylic acid hemihydrochloride で分子式  $C_{16}H_{17}N_9O_5S_3 \cdot \frac{1}{2}HCl$ 、分子量 529.78 の白色ないし帯橙淡黄色の結晶または結晶性の粉末である。化学構造式を Fig. 1 に示した。

Fig. 1 Chemical structure of CMX



本薬はグラム陽性、陰性菌群に対して広範囲に抗菌力を有し、Cefuroxime<sup>3)</sup>、Ceftizoxime<sup>4)</sup>と同様 7 位の Amino 基に 2-methoxyiminoacetic acid が結合しているため  $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を示すといわれ、*Haemophilus influenzae*、*Citrobacter*、*Enterobacter*、Indole 陽性 *Proteus*、*Serratia* さらに Cefazolin 耐性菌にも抗菌力を示すことが特徴とされている。

今回、われわれは Cefazolin<sup>5,6)</sup>、Cefoperazone<sup>7)</sup>、Ceftizoxime<sup>4)</sup> を比較薬として CMX に関する細菌学的評価を行ったので報告する。

## 実験材料および実験方法

## 1. 使用菌株

教室保存のグラム陽性菌 20 株、グラム陰性菌 29 株および臨床材料から分離された *Staphylococcus aureus* 53 株、*Escherichia coli* 66 株、*Klebsiella pneumoniae* 32 株、*Enterobacter* sp. 16 株、*Serratia marcescens* 53 株、*Proteus vulgaris* 27 株、*Proteus mirabilis* 24 株、*Proteus morganii* 27 株、*Proteus rettgeri* 13 株、*Pseudomonas aeruginosa* 75 株、*Acinetobacter calcoaceticus* 30 株を使用した。

## 2. 使用薬

CMX、Cefazolin (CEZ)、Ceftizoxime (CZX)、Cefoperazone (CPZ) はいずれも力価の明らかなものを使用した。

## 3. 感受性測定法

前培養に tryptose broth (ニッスイ)、感受性測定用培地に heart infusion agar (HIA; ニッスイ) を用い、日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定

法<sup>8)</sup>に従い37°C 20時間培養後の MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) を求めた。ただし、*Streptococcus* 属、*Corynebacterium diphtheriae* は10%馬脱纖維血液加 heart infusion agar を用い37°C 20時間培養後の MIC を、*Clostridium* 属は thioglycollate medium (ニッスイ) を用いて37°C 48時間培養後の MIC を求めた。*Neisseria* 属は1%の割合に supplement (栄研) を加えた gonococcus medium (栄研) を用い、ローソク培養を行い、37°C 48時間後の MIC を求めた。

#### 4. 殺菌作用

Tryptosoya broth で37°C、18時間培養した菌液を heart infusion broth で希釈し、振とう培養を行った。約2時間後の対数期途上(約 $10^6$  cells/ml)で種々の濃度の薬剤を作用させ、4時間までの生菌数を測定した。また、接種菌量による殺菌効果の変動についても検討した。

#### 5. 抗菌力におよぼす諸因子の影響

抗菌力におよぼす培地 pH、馬血清添加、接種菌量の影響を *Staphylococcus aureus* 209-PJC、*Escherichia coli* KC-14、*Klebsiella pneumoniae* KC-1、*Pseudomonas aeruginosa* No. 12 株を用いて heart infusion broth (HIB; ニッスイ) を測定用培地とした液体希釈法あるいは HIA を測定用培地とした寒天平板希釈法での MIC 値の変動を調べた。

#### 6. マウス実験的感染症に対する治療効果

使用した動物は ddY 系雄性マウス (生後4週齢, 17~18g) で1群10匹とした。*Escherichia coli* KC-14、*Serratia marcescens* T-55、*Proteus morganii* 101、*Pseudomonas aeruginosa* No. 12株の場合は nutrient broth (NB; ニッスイ) で37°C 14時間振とう培養、*Klebsiella pneumoniae* KC-1 は NB、*Proteus mirabilis* 181は HIB で37°C 18時間静置培養した菌をそれぞれ同培地を用いて希釈を行い、等量の6% gastric mucin (Orthana-Kemisk-Fabrik-A/S) と混合後、マウス腹腔内に接種した。菌接種2時間後に1回、皮下治療し、7日間マウスの生死を観察し、7日目の生存率を求め、LITCHFIELD-WILCOXON法<sup>9)</sup>により ED<sub>50</sub> を算出した。

#### 実験結果および考察

##### 1. 抗菌スペクトラム

教室保存のグラム陽性菌および陰性菌に対する CMX の試験管内抗菌力を CZX, CPZ, CEZ と比較検討した。Table 1, 2は $10^8$  cells/ml の菌液を、Table 3, 4は $10^6$  cells/ml の菌液を接種した場合の MIC を示している。CMX は CZX, CPZ, CEZ と同様グラム陽性菌群、陰性菌群に幅広い抗菌力を有している。その抗菌力を比較すると、グラム陽性菌群では CMX は CZX とほぼ同等

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

Organism	CMX	CZX	CPZ	CEZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	1.56	6.25	1.56	0.19
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	1.56	3.13	3.13	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	1.56	3.13	3.13	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann	3.13	6.25	3.13	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	1.56	3.13	1.56	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80(PC-R)	3.13	6.25	6.25	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3.13	12.5	3.13	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.0125	0.0125	0.09	0.19
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.025	0.025	0.19	0.19
<i>Streptococcus faecalis</i>	>100	>100	50	100
<i>Streptococcus viridans</i>	>100	>100	100	>100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.0125	0.05	0.09	0.19
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.0125	0.05	0.09	0.19
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	0.0125	0.05	0.09	0.19
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.025	0.09	0.19	0.78
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.78	6.25	0.78	0.19
<i>Bacillus anthracis</i>	12.5	50	3.13	0.19
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.78	1.56	3.13	0.39
<i>Clostridium tetani</i>	0.39	0.78	0.39	0.39
<i>Clostridium perfringens</i>	6.25	12.5	6.25	6.25

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

Table 2 Antibacterial spectrum  
Gram-negative bacteria ( $10^8$  cells/ml)

Organism	CMX	CZX	CPZ	CEZ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.003	0.0015	0.0125	0.39
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.003	0.006	0.05	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.09	0.05	0.19	1.56
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.025	0.05	0.09	3.13
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.05	0.05	0.05	1.56
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.39	0.78	0.39	>100
<i>Salmonella typhi</i> T 287	0.025	0.006	0.19	3.13
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.006	0.003	0.09	3.13
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.0125	0.006	0.19	3.13
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.0125	0.006	0.19	1.56
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.05	0.025	0.78	3.13
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.025	0.0125	0.09	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.025	0.025	0.05	3.13
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.0125	0.05	0.09	3.13
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.025	0.025	0.05	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	0.025	0.006	0.05	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.05	0.0125	0.39	6.25
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.09	0.19	0.39	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.05	0.09	0.09	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	1.56	12.5	0.39	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.19	0.19	1.56	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.39	0.09	1.56	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.006	0.003	0.05	>100
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.006	0.025	0.39	50
<i>Proteusmorganii</i> Kono	0.78	3.13	12.5	>100
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	0.0015	0.003	0.003	50
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	0.0125	0.006	0.78	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	12.5	25	6.25	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Nc-5	25	50	12.5	>100

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

Table 3 Antibacterial spectrum  
Gram-positive bacteria ( $10^6$  cells/ml)

Organism	CMX	CZX	CPZ	CEZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	0.39	6.25	0.78	0.09
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	1.56	3.13	1.56	0.19
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	1.56	1.56	1.56	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann	1.56	3.13	1.56	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	1.56	3.13	1.56	0.19
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80 (PC-R)	1.56	6.25	3.13	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3.13	6.25	3.13	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.006	0.006	0.09	0.19
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.0125	0.0125	0.09	0.19
<i>Streptococcus faecalis</i>	12.5	>100	3.13	25
<i>Streptococcus viridans</i>	12.5	>100	3.13	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.006	0.05	0.05	0.05
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.006	0.05	0.09	0.05
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	0.006	0.05	0.05	0.05
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.0125	0.09	0.09	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	1.56	0.39	0.19
<i>Bacillus anthracis</i>	12.5	25	3.13	0.09
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.78	0.78	1.56	0.19

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

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

Organism	CMX	CZX	CPZ	CEZ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.003	0.0015	0.006	0.39
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.003	0.003	0.005	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.05	0.025	0.19	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.006	0.025	0.025	1.56
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.0125	0.0125	0.025	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.09	0.09	0.39	1.56
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.0125	0.003	0.09	1.56
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.006	0.003	0.09	1.56
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.006	0.003	0.19	3.13
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.006	0.003	0.19	1.56
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.025	0.0125	0.39	1.56
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.025	0.0125	0.09	1.56
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.0125	0.0125	0.05	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.0125	0.0125	0.025	1.56
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.006	0.006	0.05	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	0.0125	0.003	0.025	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.0125	0.006	0.05	1.56
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.05	0.05	0.09	50
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.0125	0.0125	0.05	6.25
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.09	0.19	0.19	100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.09	0.09	0.78	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.19	0.05	0.78	100
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.003	0.0125	0.025	6.25
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.003	0.006	0.09	6.25
<i>Proteus morgani</i> Kono	0.025	0.09	1.56	>100
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	0.0015	0.0015	0.003	0.39
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	0.006	0.003	0.39	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	12.5	25	6.25	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Nc-5	12.5	25	6.25	>100

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

の抗菌力を示し、*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* で  $0.0125\sim 0.025 \mu\text{g/ml}$  に感受性を示し、CEZ, CPZ に比べ良好な成績を示した。*Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis* には本剤とも抗菌力は劣り、これら以外の菌には CEZ が良好な値を示した。一方、グラム陰性菌群に対しても CMX は CZX とほぼ同等の効果を示し、CPZ, CEZ に比べると非常に小さい MIC を示した。CMX はグラム陽性菌群よりグラム陰性菌群に対する抗菌力の方が優れていた。 $10^8$  cells/ml と  $10^6$  cells/ml 接種では 2 倍程度 MIC に差を生じた。

## 2. 臨床分離株に対する感受性分布

### a) *Staphylococcus aureus* の場合

Fig. 2 は接種菌量が  $10^8$  cells/ml, Fig. 3 は  $10^6$  cells/ml 時の成績で、上段は感受性の分布、下段はそのときの分布を累積百分率で示している。 $10^8$  cells/ml 接種時の成績をみると CMX では  $1.56\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  に、CPZ, CZX では  $1.56\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ , CEZ では  $0.39\sim$

$3.13 \mu\text{g/ml}$  に分布し、CMX では  $1.56 \mu\text{g/ml}$ , CPZ は  $3.13 \mu\text{g/ml}$ , CZX は  $6.25 \mu\text{g/ml}$ , CEZ は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  にピークを有する 1 峰性の分布が認められ、CMX は CEZ には劣るが、CPZ, CZX よりも良好な感受性を示した。 $10^6$  cells/ml 接種時には CMX は  $10^8$  cells/ml 接種時と比べ、ほとんど同様な感受性分布を示したが、他の 3 薬は 2 倍程度の感性化がみられた。

### b) *Escherichia coli* の場合

Fig. 4 は  $10^8$  cells/ml, Fig. 5 は  $10^6$  cells/ml 接種時の成績で CMX はおのおの  $0.012\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.006\sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に感受性を有する 1 峰性の分布を示し、 $10^6$  cells/ml 接種時にはいずれの薬も 2 倍程度感性化がみられ、CMX と CZX はほぼ同等の分布を示した。

### c) *Klebsiella pneumoniae* の場合

Fig. 6 は  $10^8$  cells/ml の成績を示したもので、CMX は  $0.05\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に 2 峰性の分布を示した。そのピーク値は  $0.1 \mu\text{g/ml}$  と  $3.13 \mu\text{g/ml}$  であった。このときの 60% 増殖阻止濃度を比べると CZX は  $0.05 \mu\text{g/ml}$ ,

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Staphylococcus aureus* 53 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

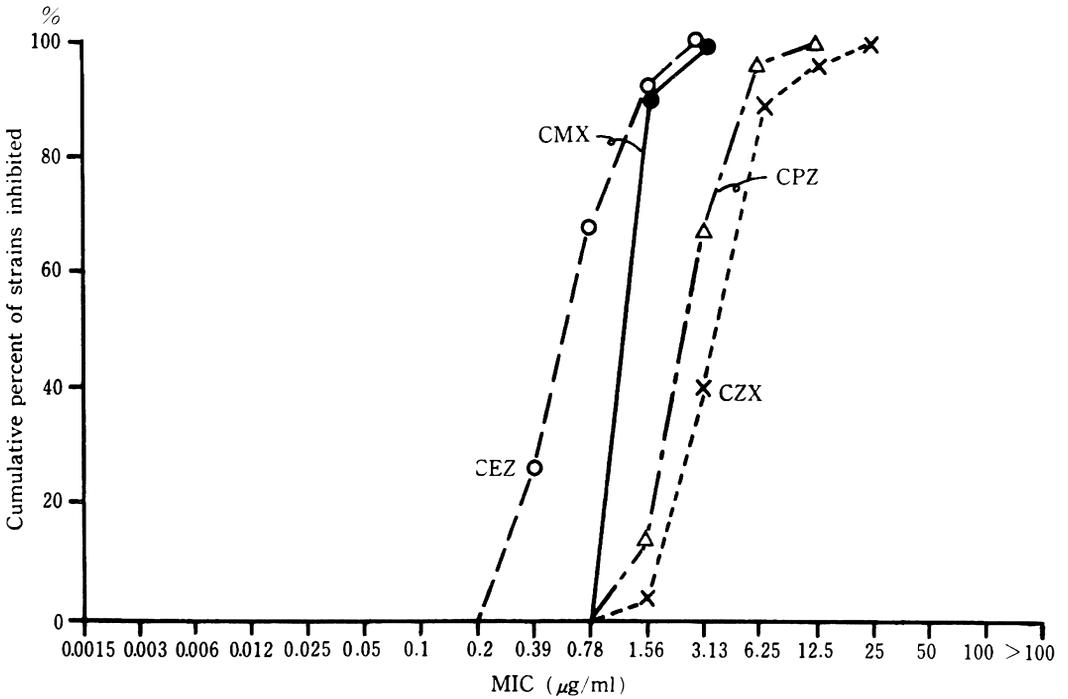
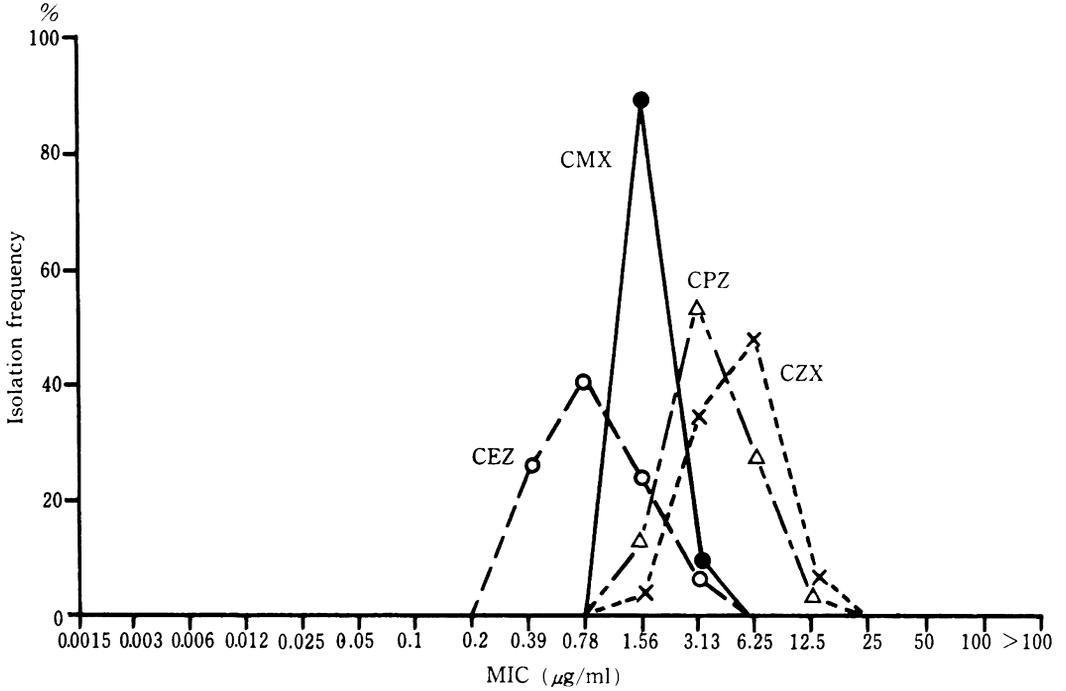


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Staphylococcus aureus* 53 strains ( $10^6$  cells/ml)

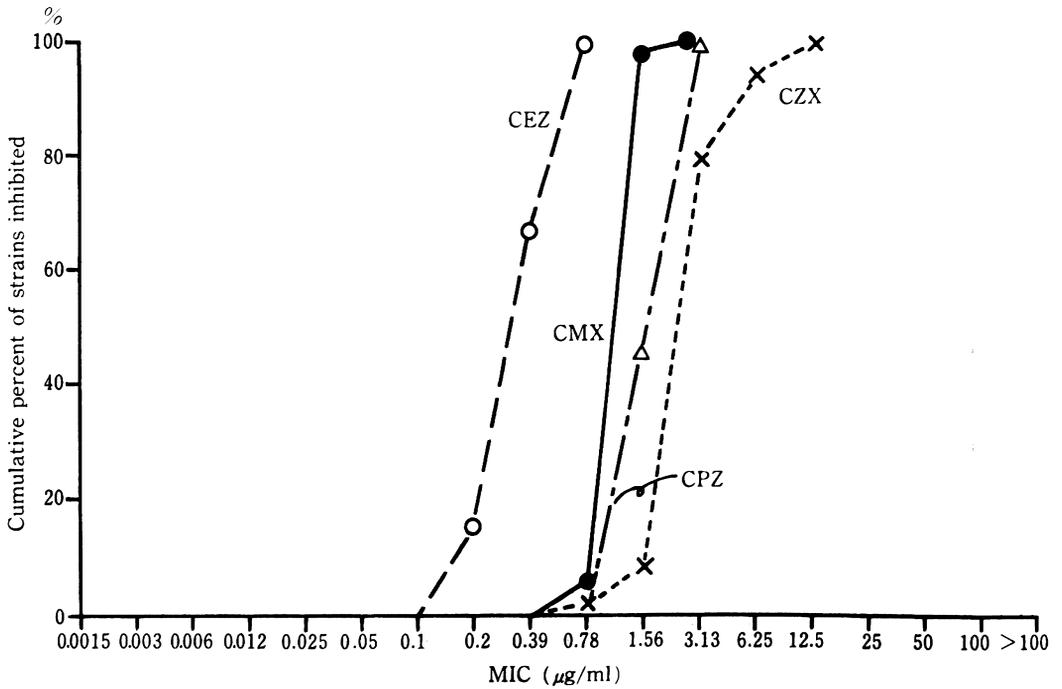
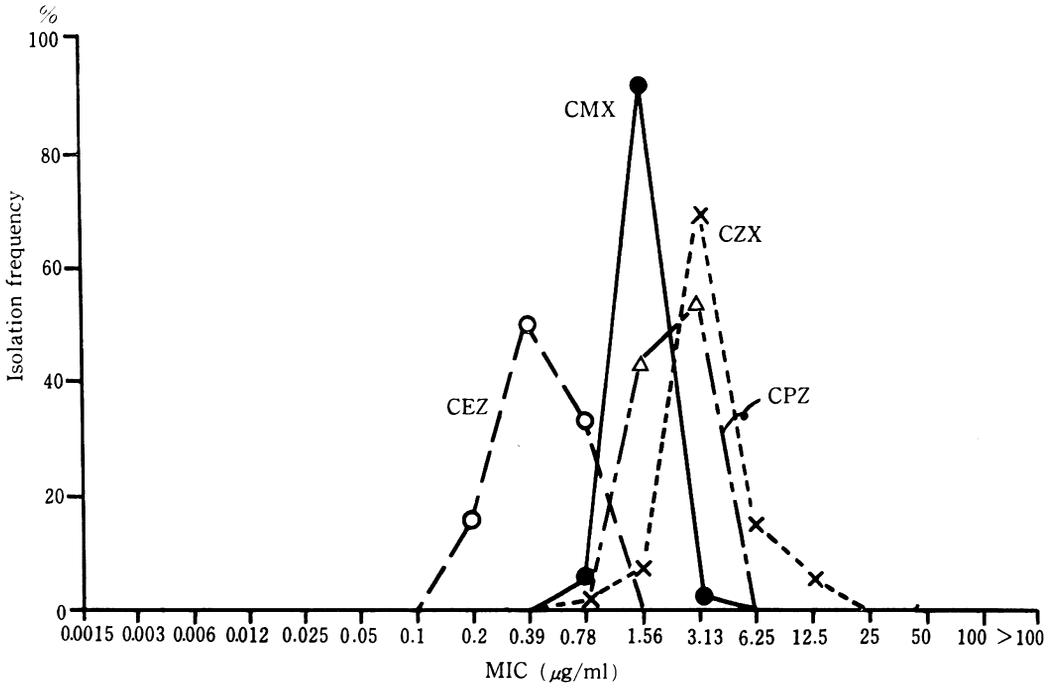


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Escherichia coli* 66 strains ( $10^8$  cells/ml)

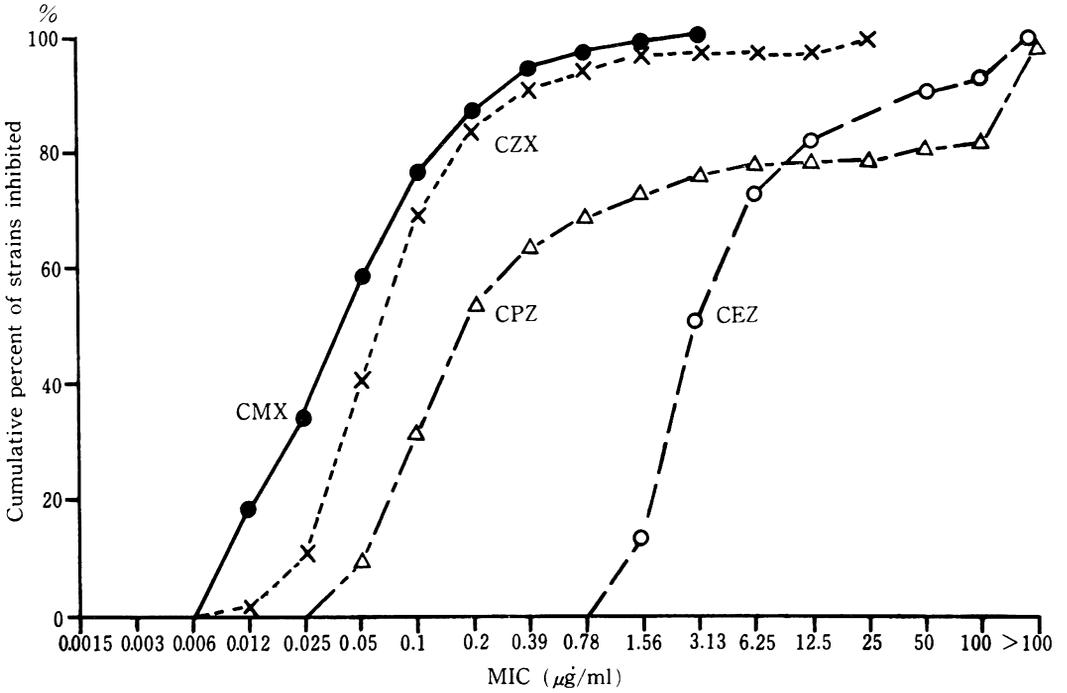
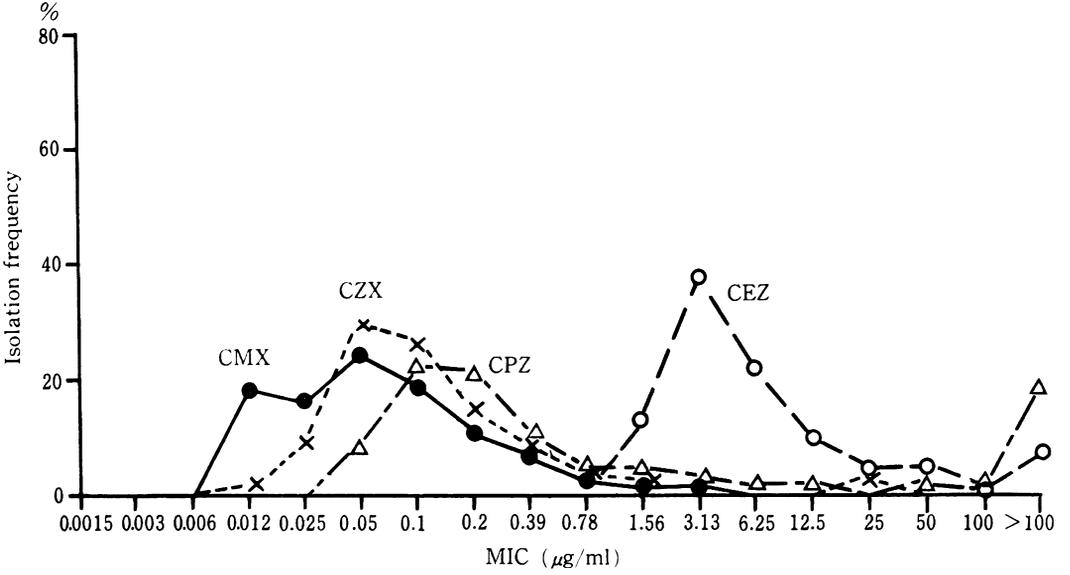


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Escherichia coli* 66 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

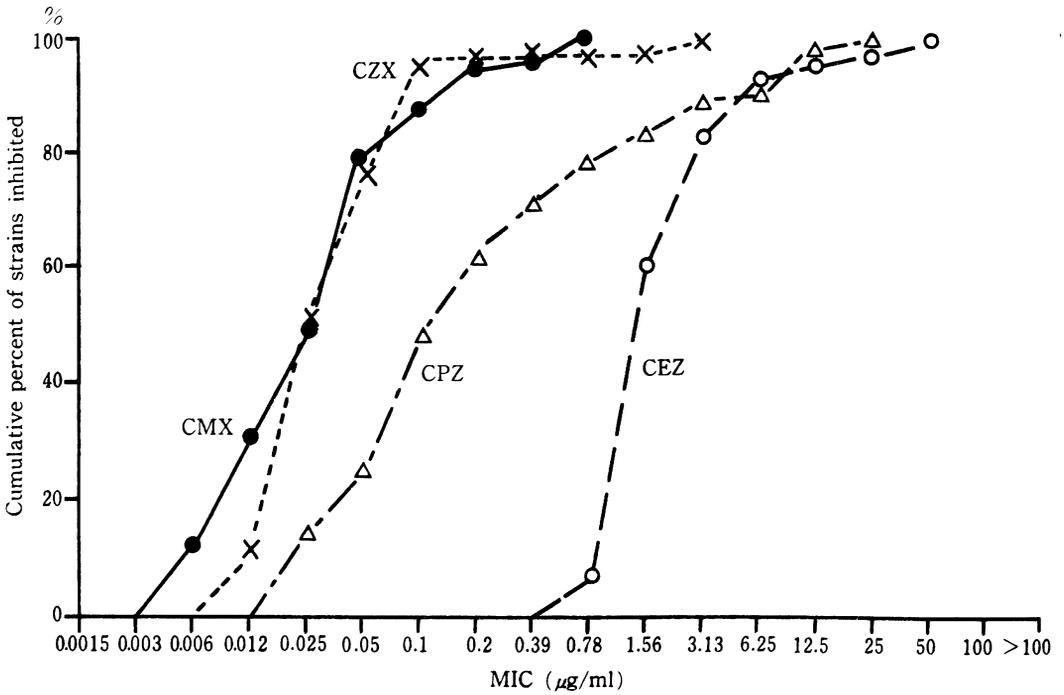
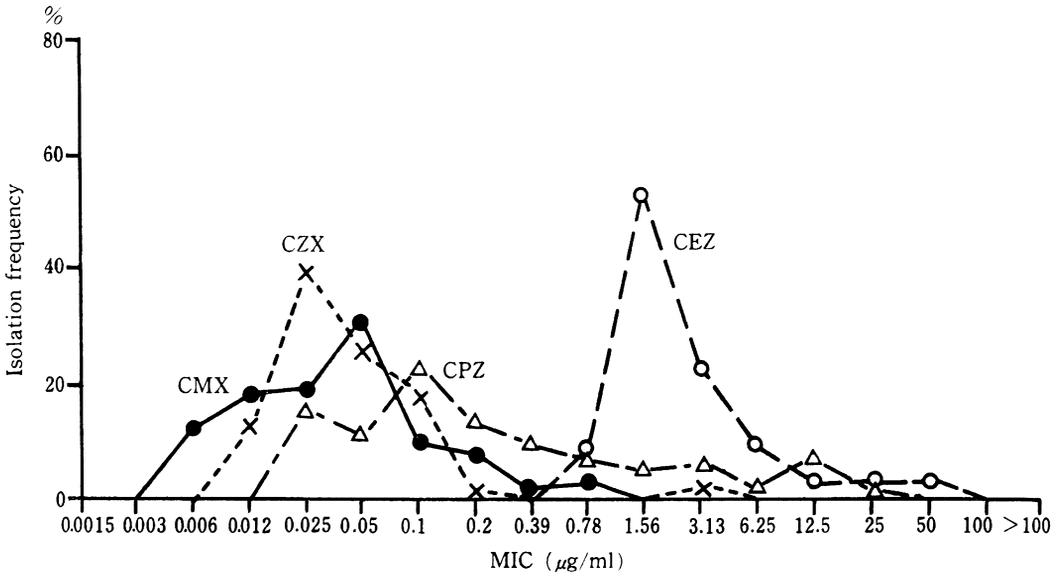


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Klebsiella pneumoniae* 32 strains ( $10^8$  cells/ml)

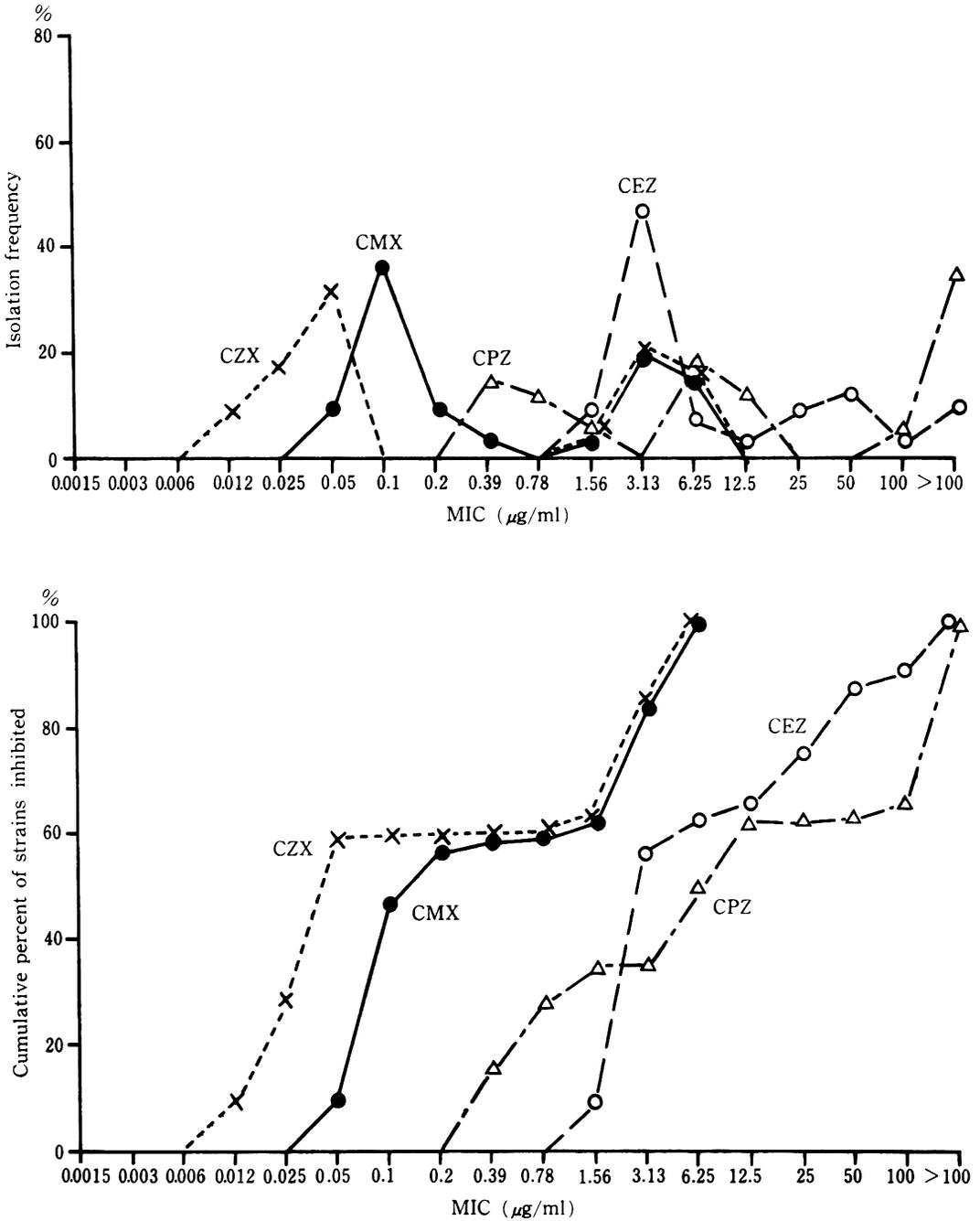


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Klebsiella pneumoniae* 32 strains (10<sup>6</sup> cells/ml)

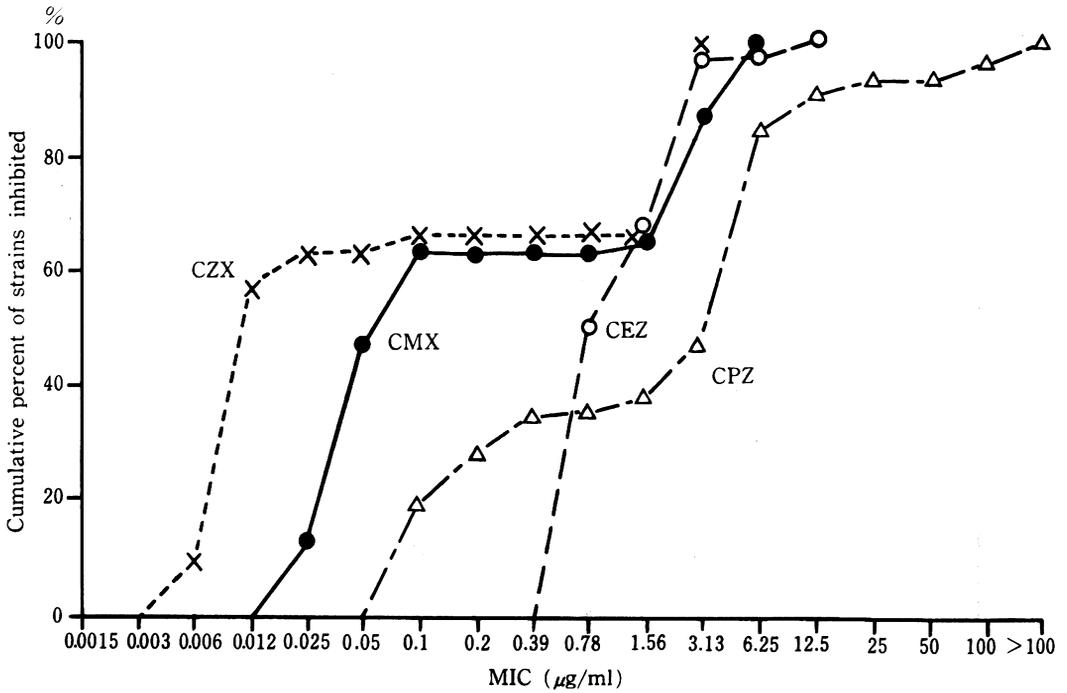
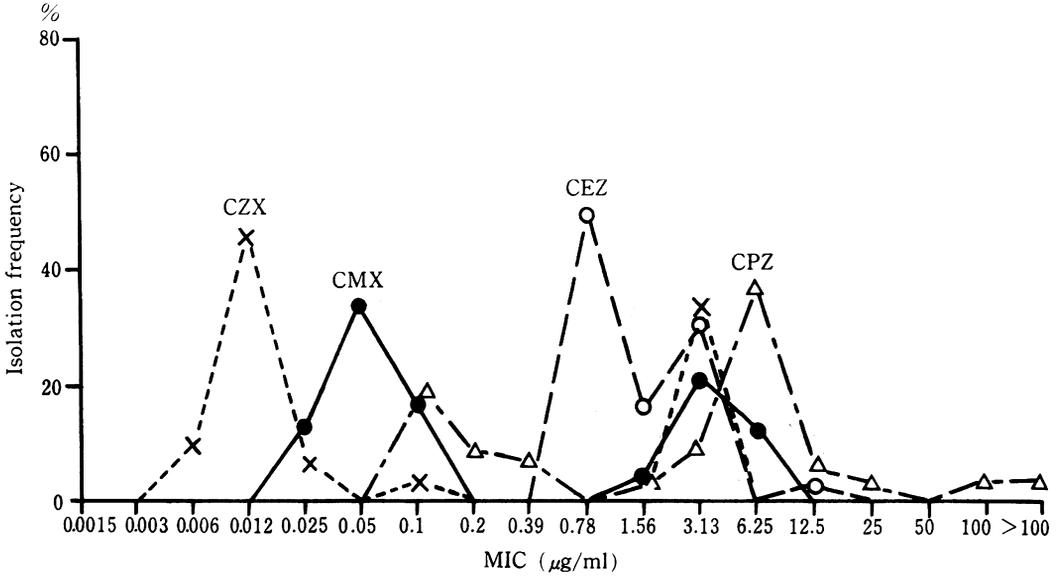


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Enterobacter* sp. 16 strains ( $10^8$  cells/ml)

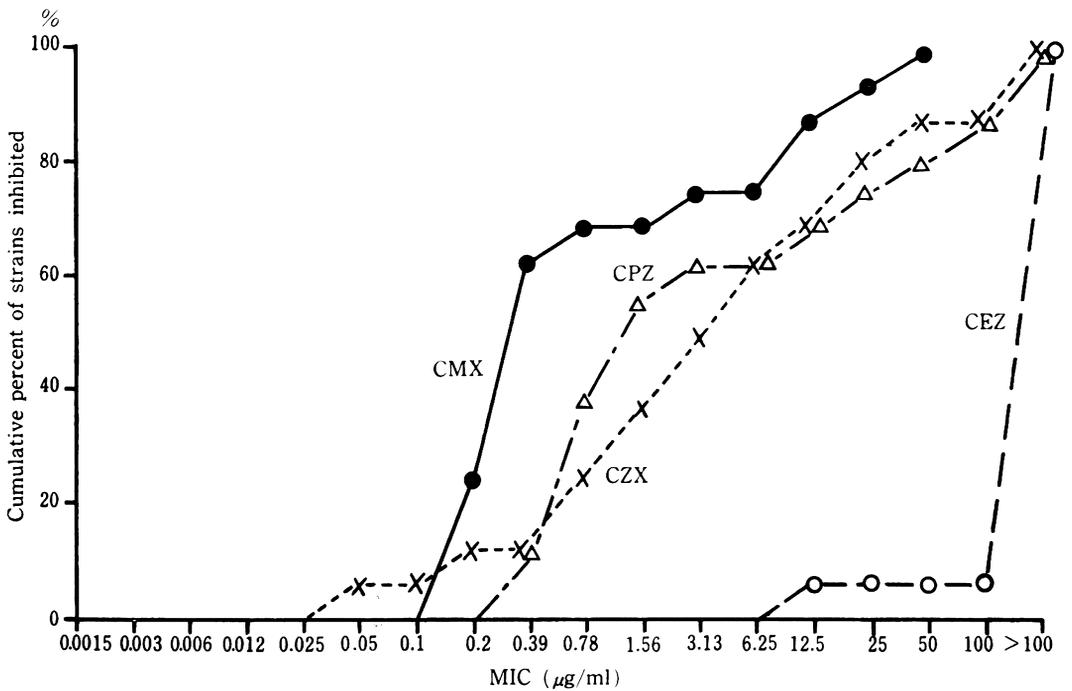
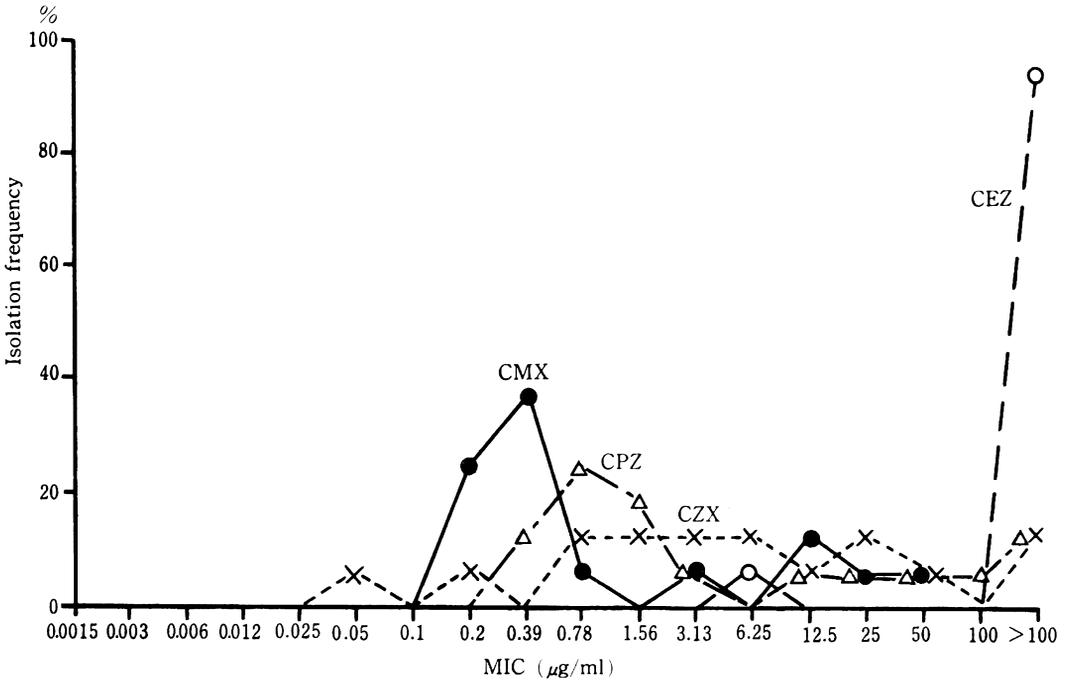


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Enterobacter* sp. 16 strains (10<sup>6</sup> cells/ml)

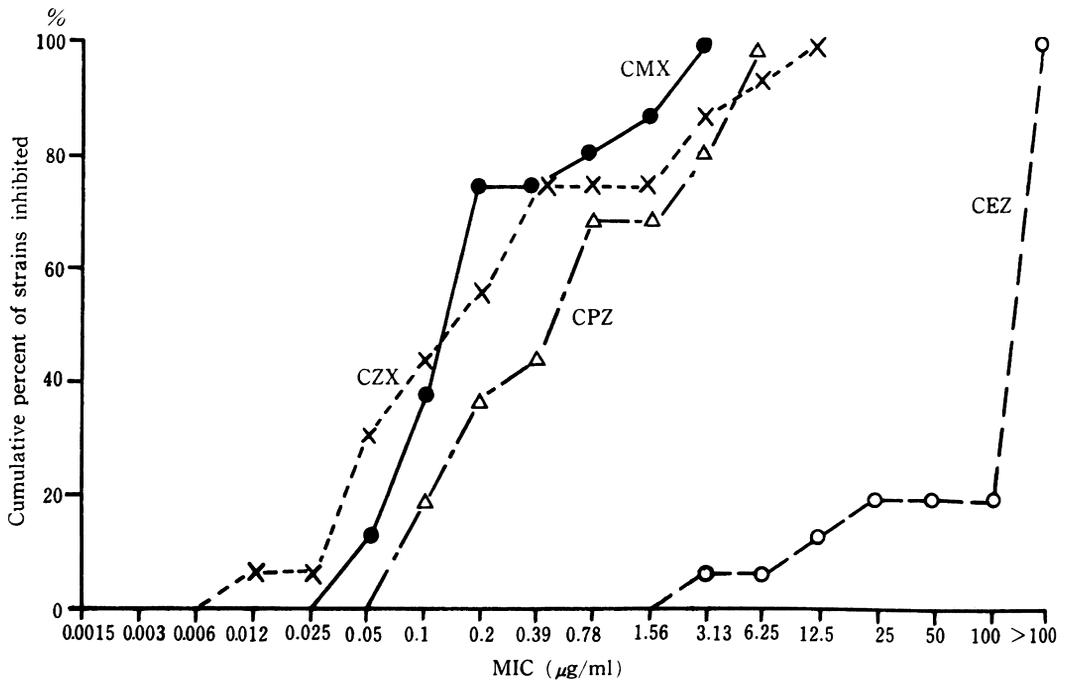
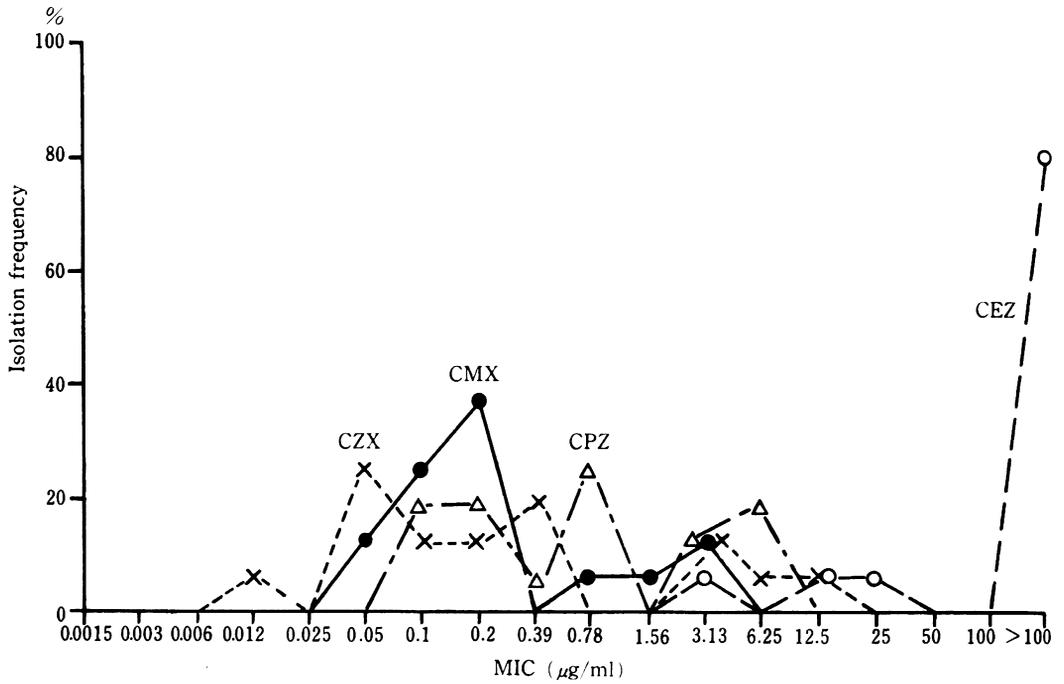
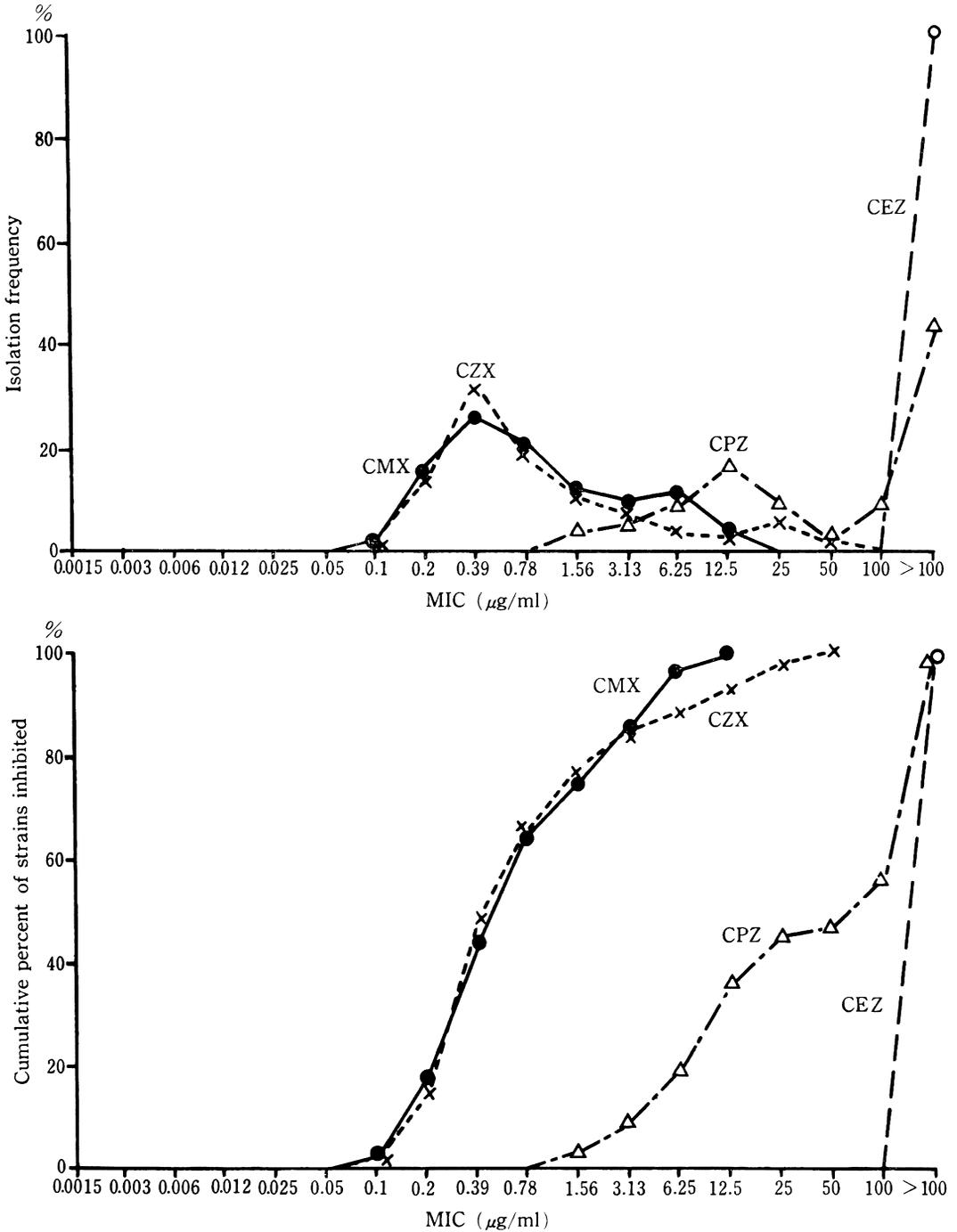


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Serratia marcescens* 53 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)



CMX は 0.78 µg/ml, CEZ は 6.25 µg/ml, CPZ は 12.5 µg/ml であった。Fig. 7 は 10<sup>6</sup> cells/ml 接種時の成績で、いずれの場合にも感性化が認められた。しか

し、CMX, CZX では1.56~3.13 µg/ml 付近に感受性を有する菌株での感性化はみられなかった。

d) *Enterobacter* sp. の場合

Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Serratia marcescens* 53 strains ( $10^6$  cells/ml)

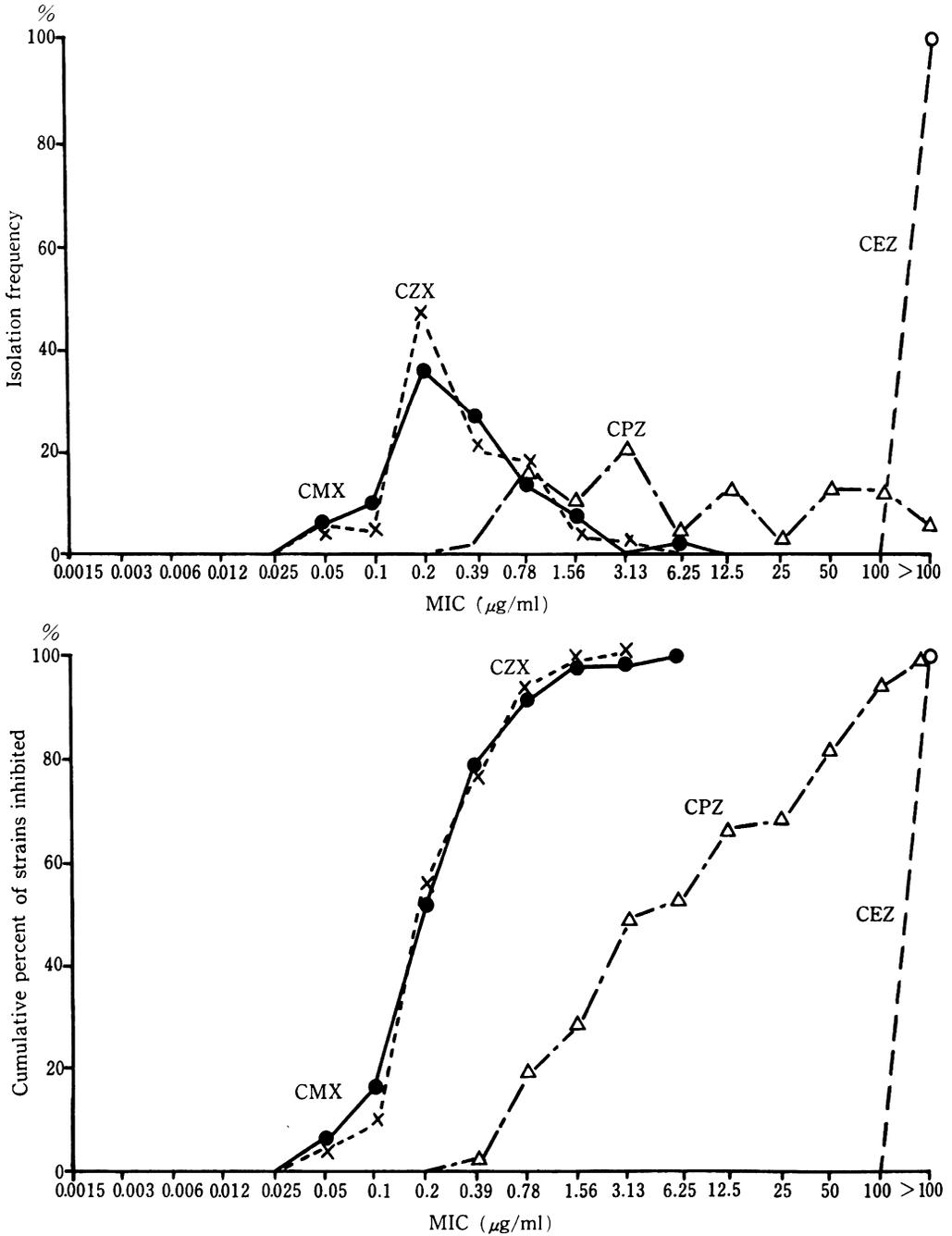


Fig. 8 は $10^8$  cells/ml, Fig. 9 は $10^6$  cells/ml 接種の場合の成績である。CMX は $10^8$  cells/ml 接種時には 0.2 ~ 50  $\mu\text{g/ml}$  に、 $10^6$  cells/ml 接種時には 0.05 ~ 3.13  $\mu\text{g/ml}$  に感受性の分布がみられた。いずれの接種菌量にお

いても感受性値の小さいところでは若干 CZX の抗菌力が強いようであるが、大きいところでは CMX の方が良好な成績を示した。

e) *Serratia marcescens* の場合

Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Proteus vulgaris* 27 strains ( $10^8$  cells/ml)

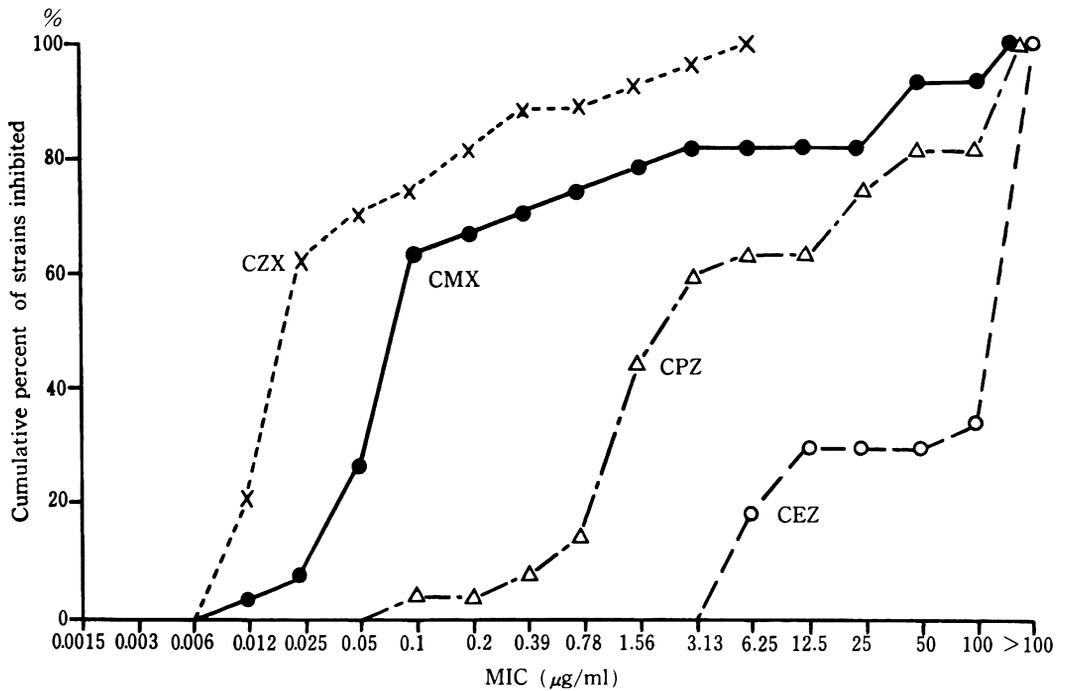
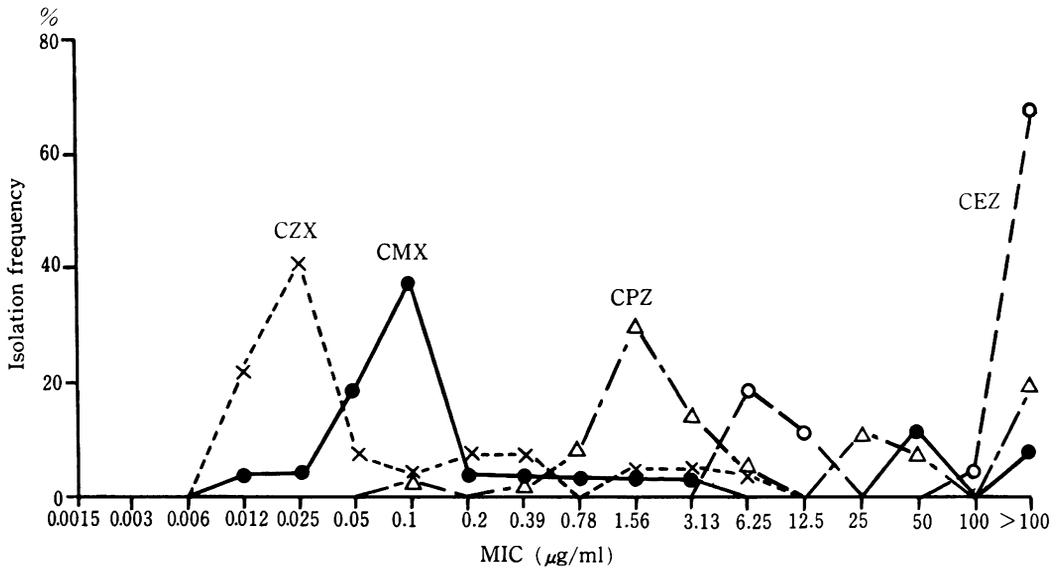
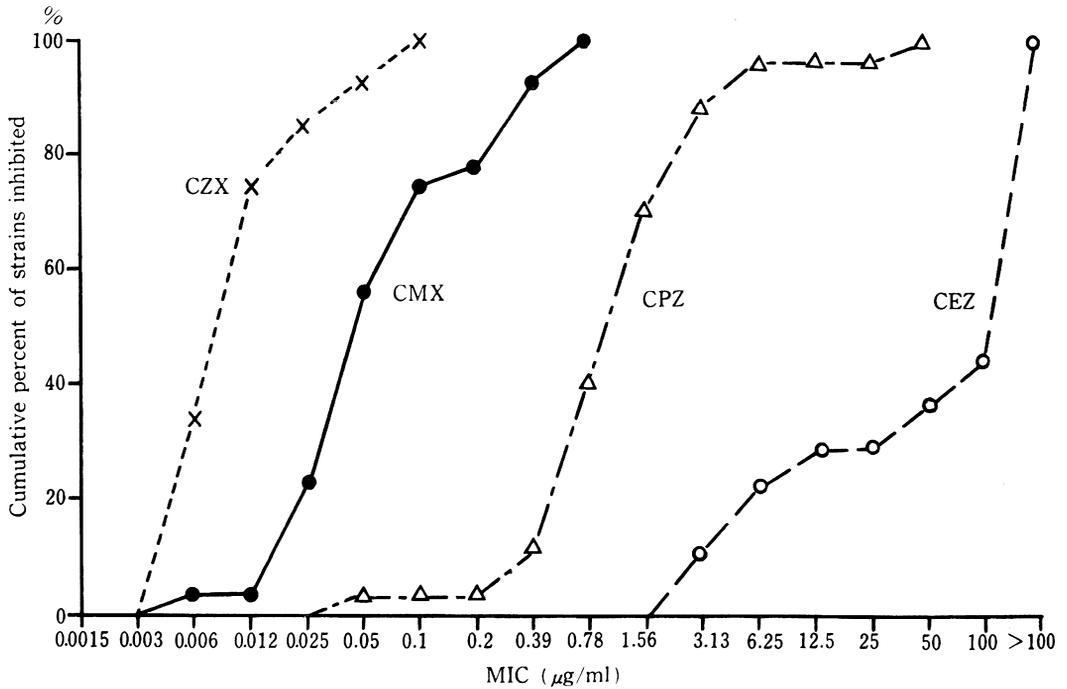
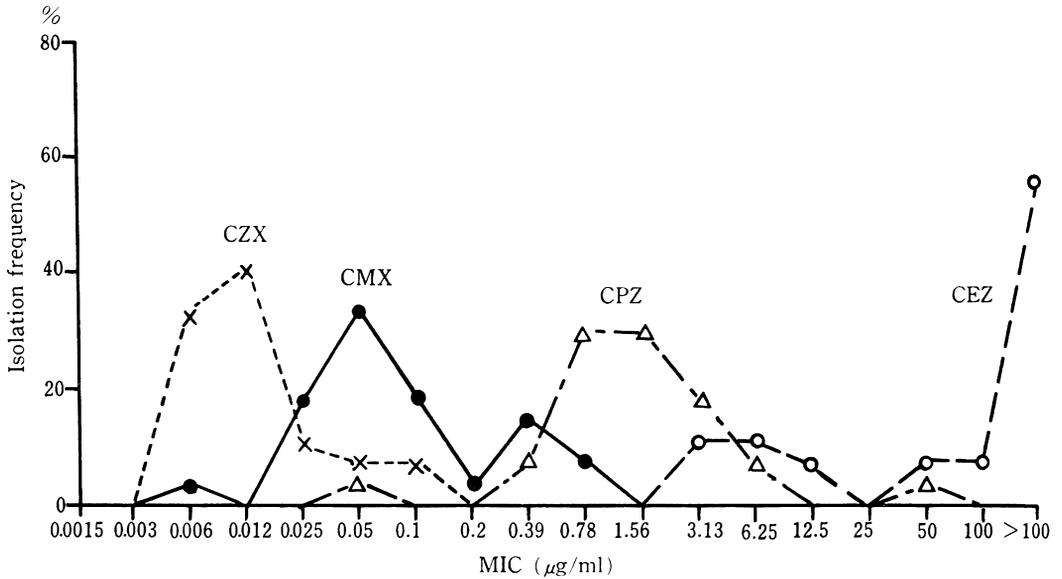


Fig. 10 は  $10^8$  cells/ml, Fig. 11 は  $10^6$  cells/ml 接種の成績である。CEZ はいずれの菌量においても全て  $>100$   $\mu\text{g/ml}$  を示した。 $10^8$  cells/ml 接種時についてみると CMX は  $0.1 \sim 12.5$   $\mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークは  $0.39$

$\mu\text{g/ml}$  に存在していた。CZX はほぼこれに近い分布を示したが、CPZ では約 45% の株が  $>100$   $\mu\text{g/ml}$  であった。 $10^6$  cells/ml 接種の場合には CEZ を除き感性化がみられた。

Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Proteus vulgaris* 27 strains ( $10^6$  cells/ml)

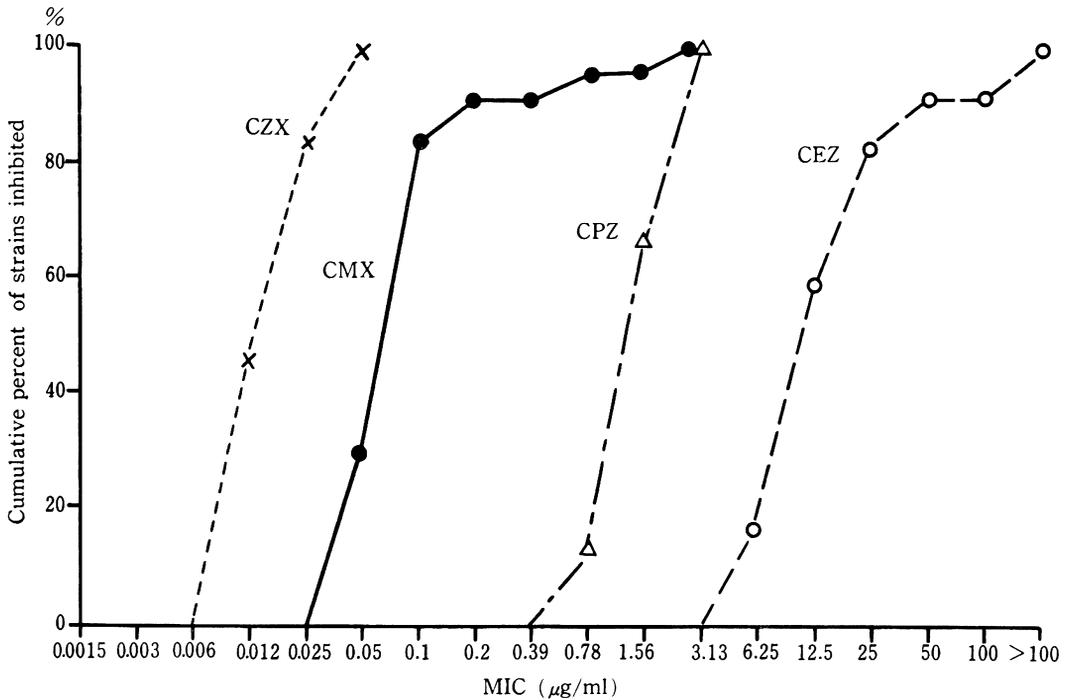
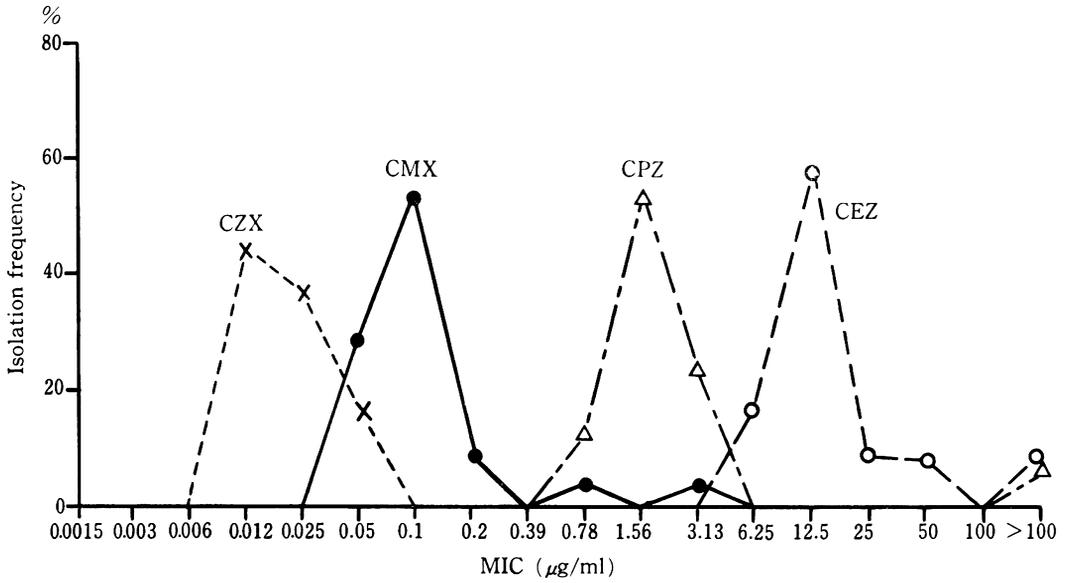


f) *Proteus vulgaris* の場合

Fig. 12は $10^8$  cells/ml 接種時の成績で CMX は0.012 ~>100  $\mu\text{g/ml}$  に感受性の分布を示し, >100  $\mu\text{g/ml}$  の株が数株認められたが, CEZ, CPZ に比べるとその

割合は小さかった。CZX, CMX, CPZ, CEZ の順に良好な感受性を示し, この傾向は Fig. 13 に示す  $10^6$  cells/ml 接種の成績と同じであった。しかし,  $10^6$  cells/ml 接種の場合, CMX は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下で全株が感

Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Proteus mirabilis* 24 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)



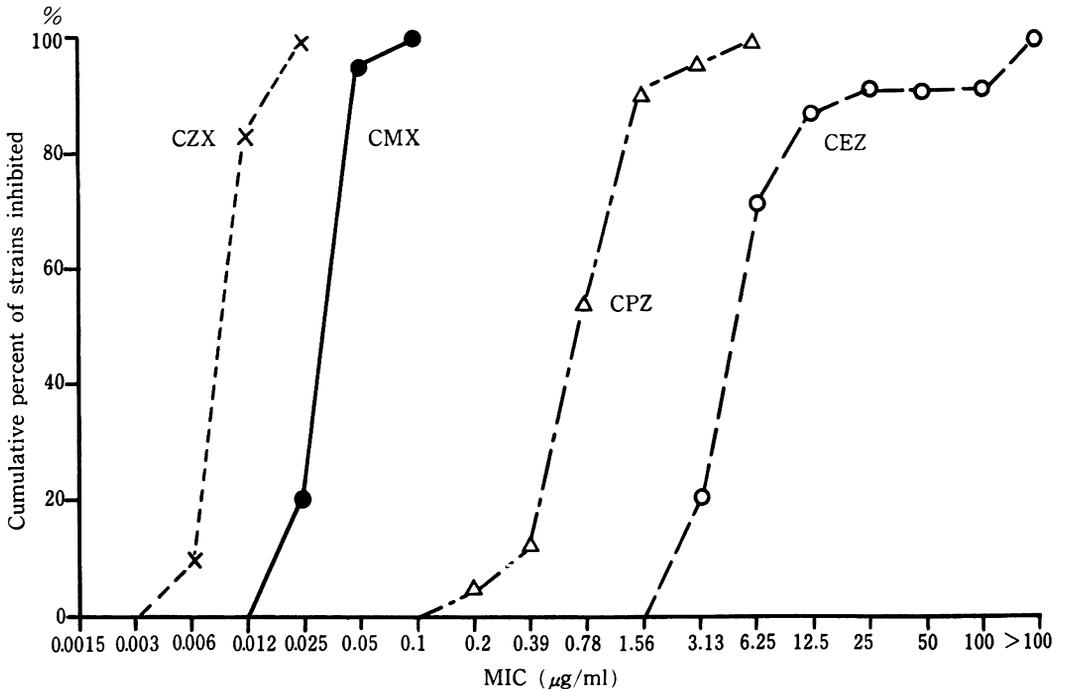
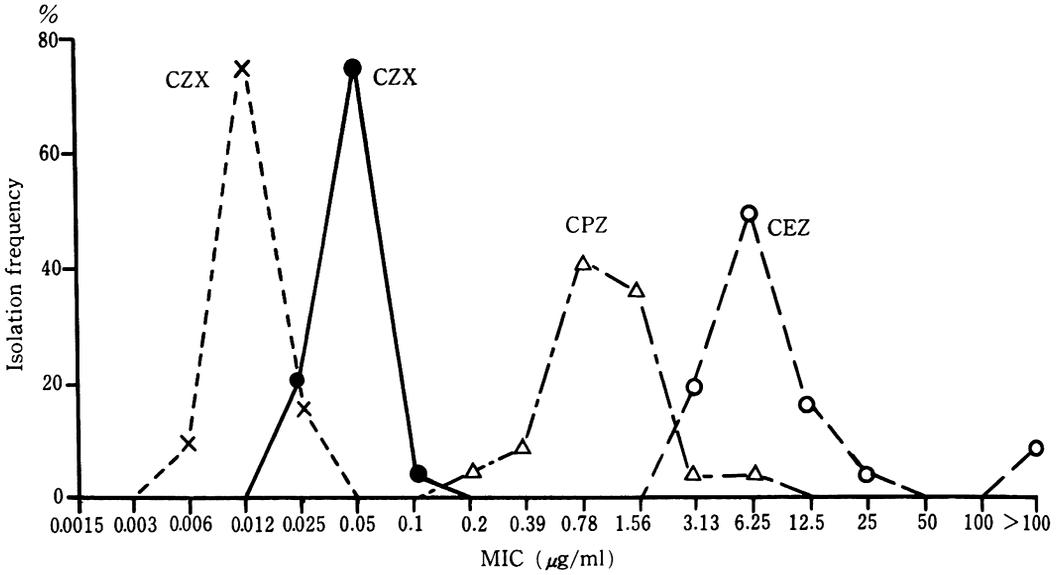
受性を示し、CMX の感性化が著明であった。

g) *Proteus mirabilis* の場合

10<sup>8</sup> cells/ml 接種時の分布は Fig. 14 に示すとおりである。CZX, CMX, CPZ, CEZ の順に強い抗菌力を有

し、それぞれのピーク値は 0.012 µg/ml, 0.1 µg/ml, 1.56 µg/ml, 12.5 µg/ml であった。10<sup>6</sup> cells/ml 接種時の成績は Fig. 15 で、10<sup>8</sup> cells/ml 接種時と比べ感受性は良好となったが、その傾向は変わらなかった。

Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Proteus mirabilis* 24 strains (10<sup>6</sup> cells/ml)



h) *Proteus morgani* の場合  
Fig. 16は10<sup>8</sup> cells/ml 接種時の成績で CMX は0.025 ~12.5 μg/ml に分布を示した。CMX が最も良好な値を示し、全株が CEZ に ≥100 μg/ml で、CZX と

CPZ はほぼ同様な分布のパターンを示した。Fig. 17は 10<sup>6</sup> cells/ml の成績で、いずれの薬剤においても感受性値の低下がみられた。

i) *Proteus rettgeri* の場合

Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates

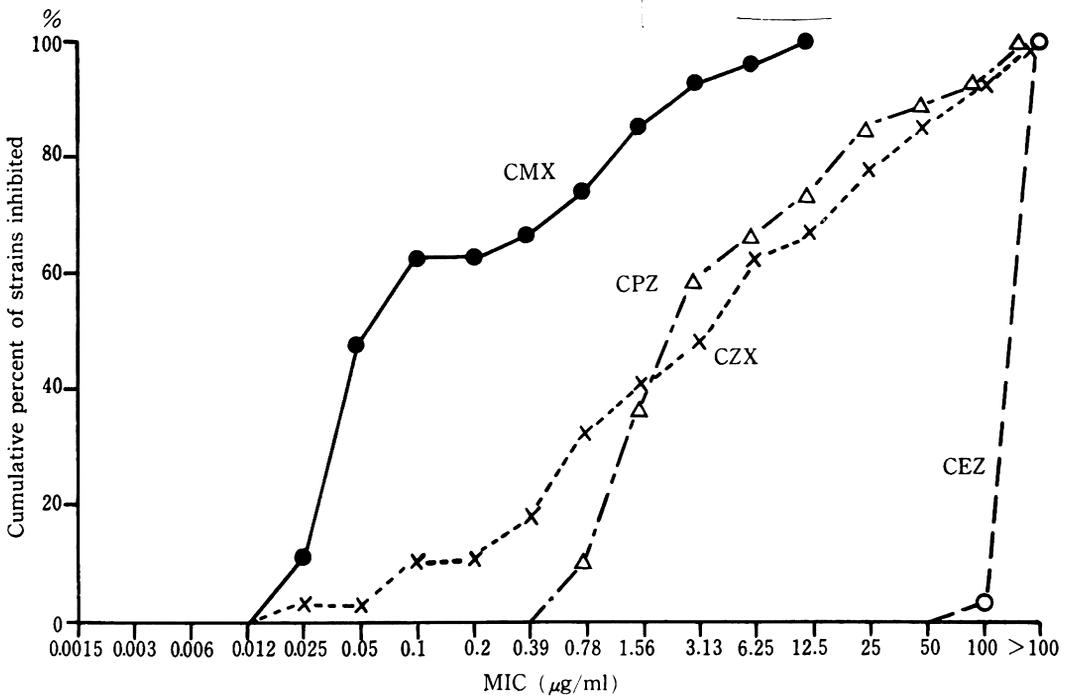
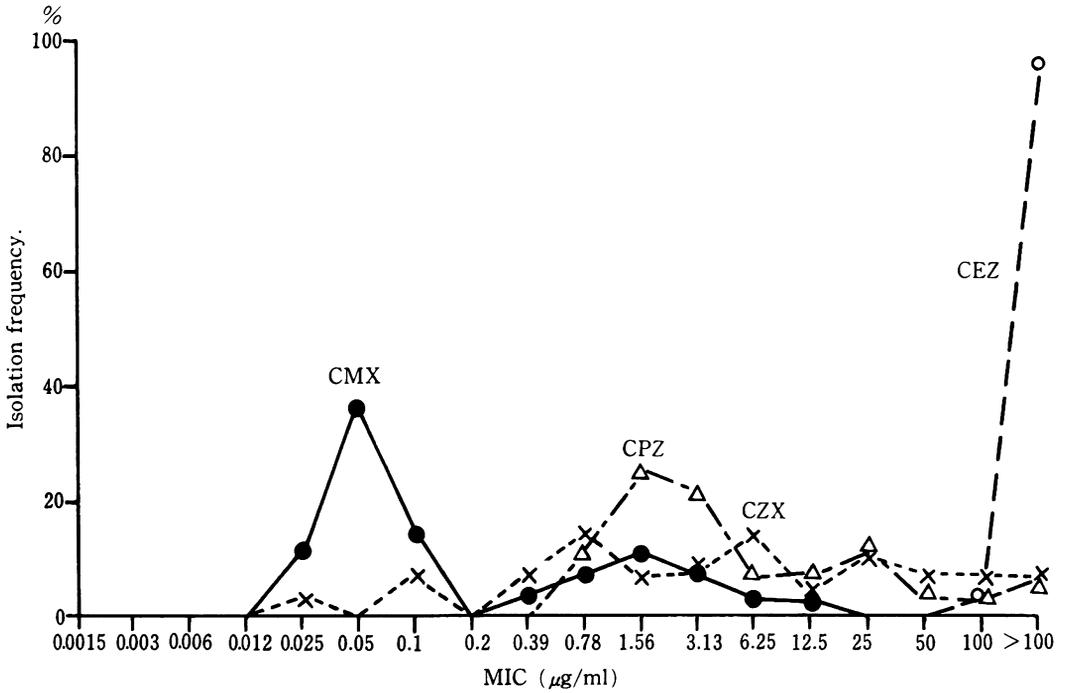
*Proteus morganii* 27 strains ( $10^8$  cells/ml)

Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Proteus morganii* 27 strains (10<sup>6</sup> cells/ml)

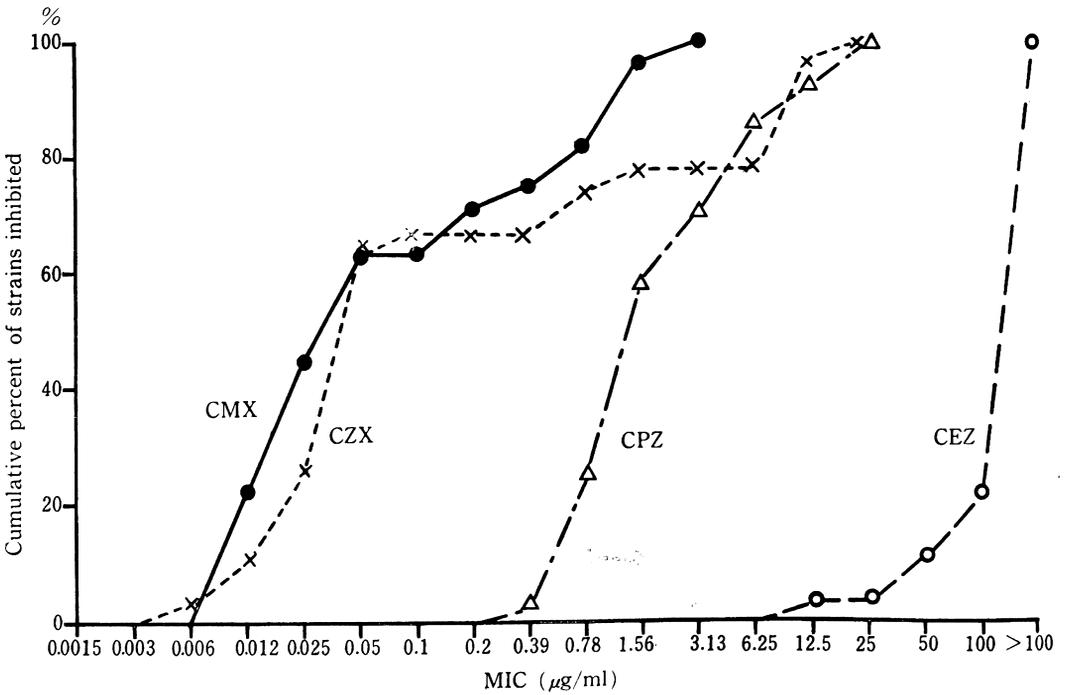
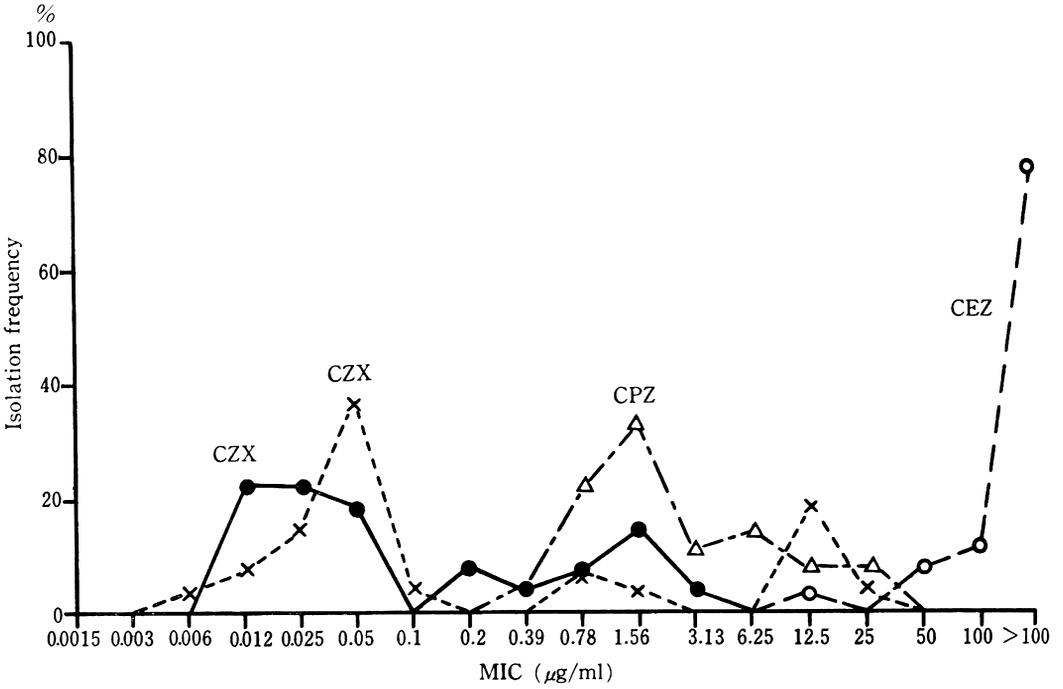


Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Proteus rettgeri* 13 strains ( $10^8$  cells/ml)

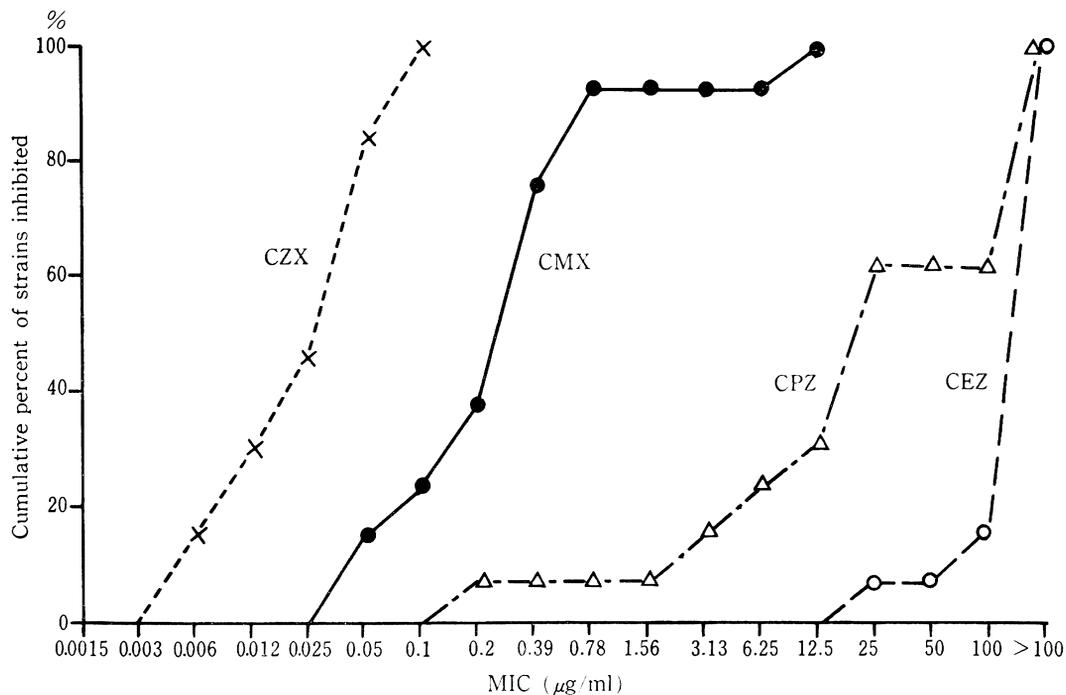
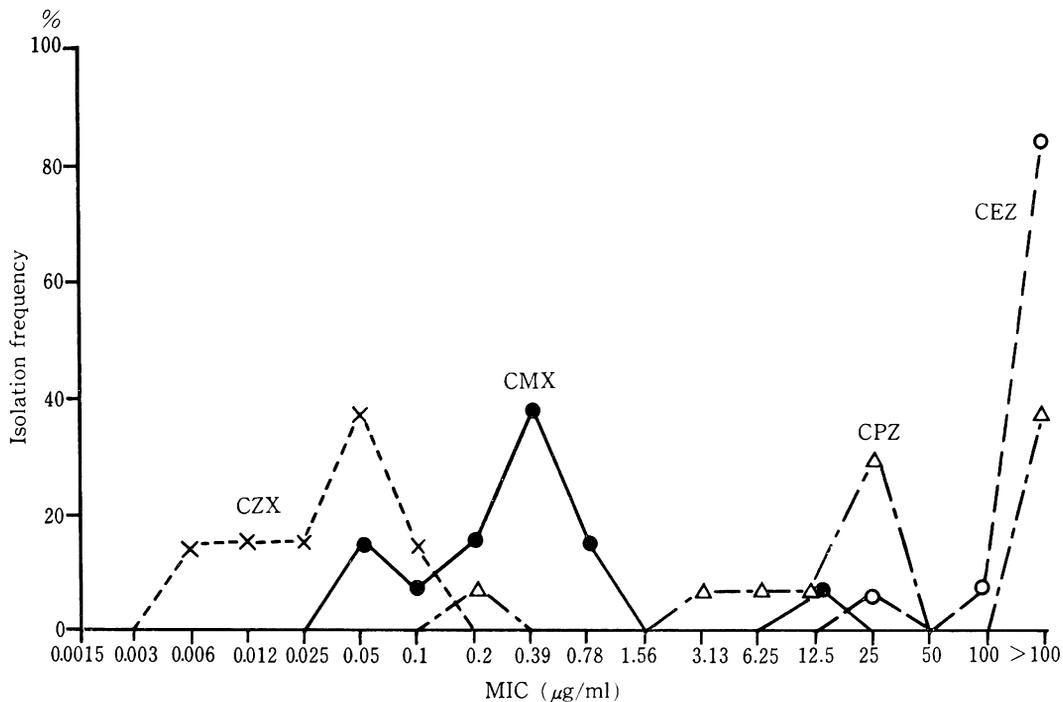


Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Proteus rettgeri* 13 strains ( $10^6$  cells/ml)

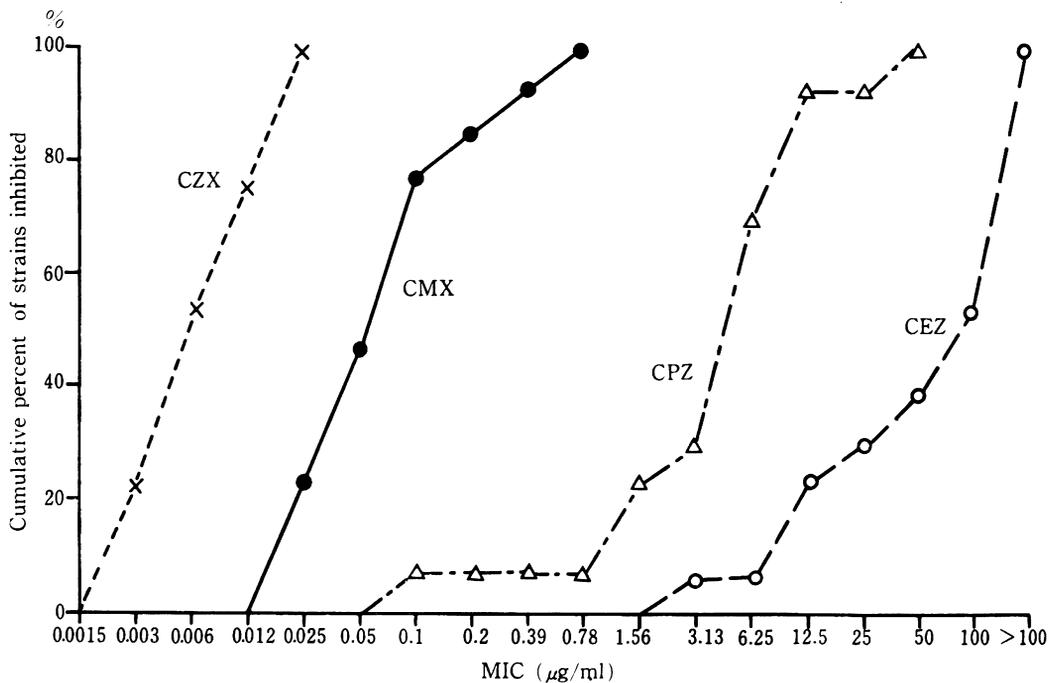
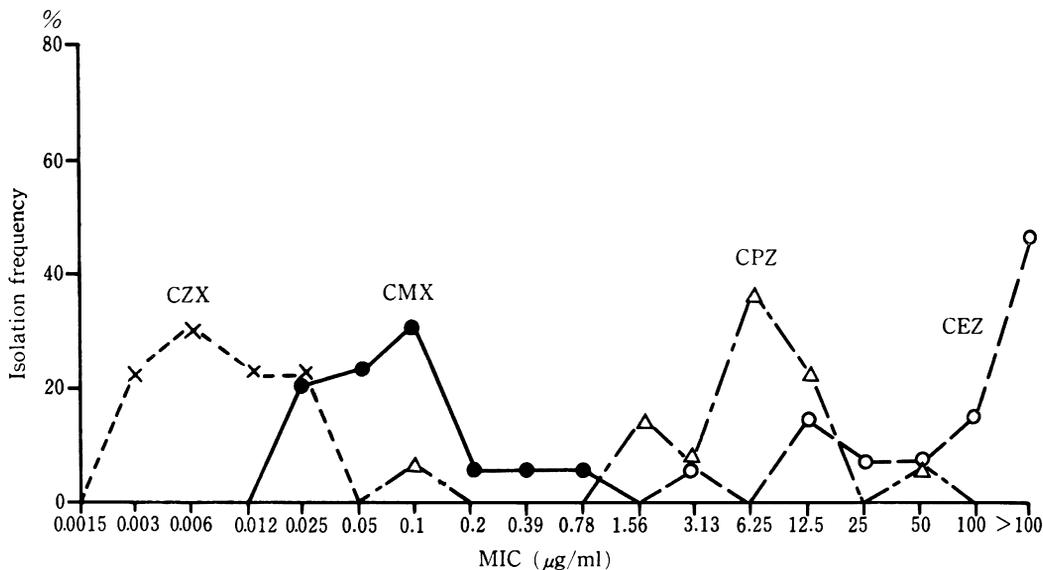


Fig. 18は  $10^8$  cells/ml, Fig. 19は  $10^6$  cells/ml 接種時の成績である。CMX ではそれぞれ  $0.78 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.39 \mu\text{g/ml}$  で約90%の増殖を阻止したが、これらの菌に対する抗菌力は CZX, CMX, CPZ, CEZ の順に良好で

あった。

j) *Pseudomonas aeruginosa* の場合

Fig. 20は  $10^8$  cells/ml, Fig. 21は  $10^6$  cells/ml 接種時の成績で、CPZ, CMX, CZX の順に感受性を示

Fig. 20 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Pseudomonas aeruginosa* 75 strains (10<sup>8</sup> cells/ml)

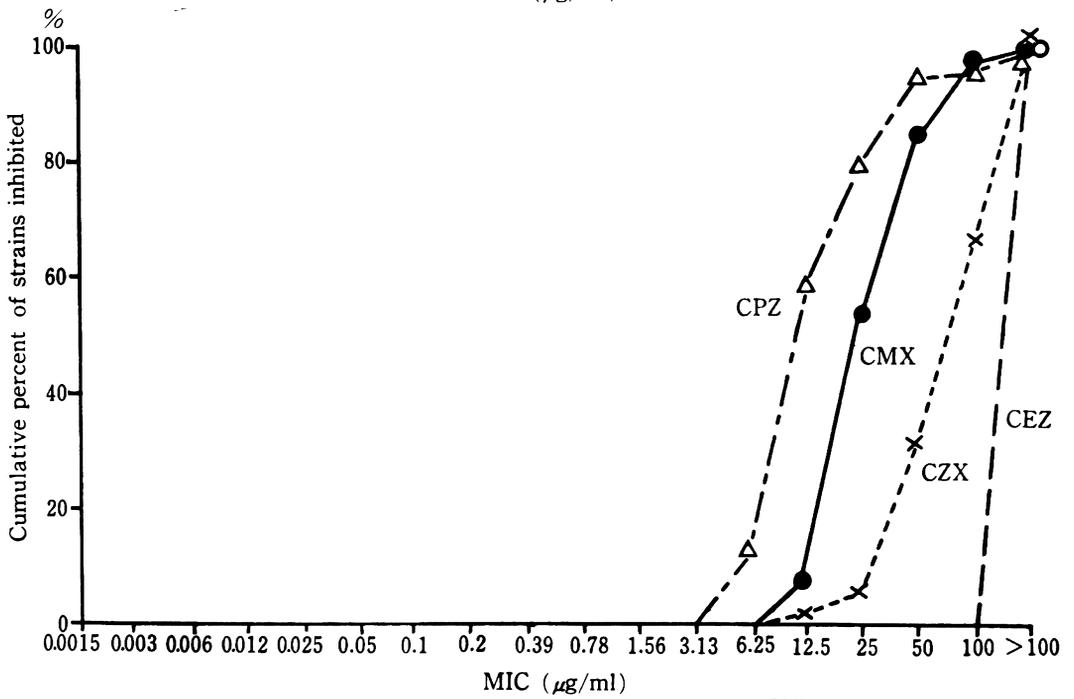
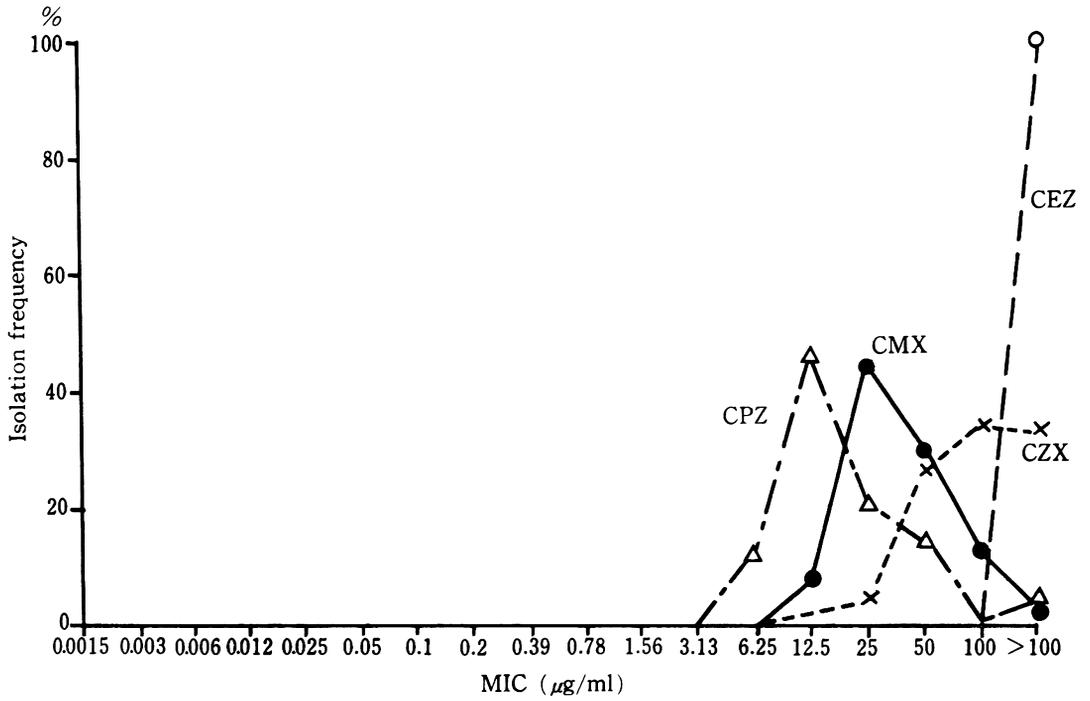
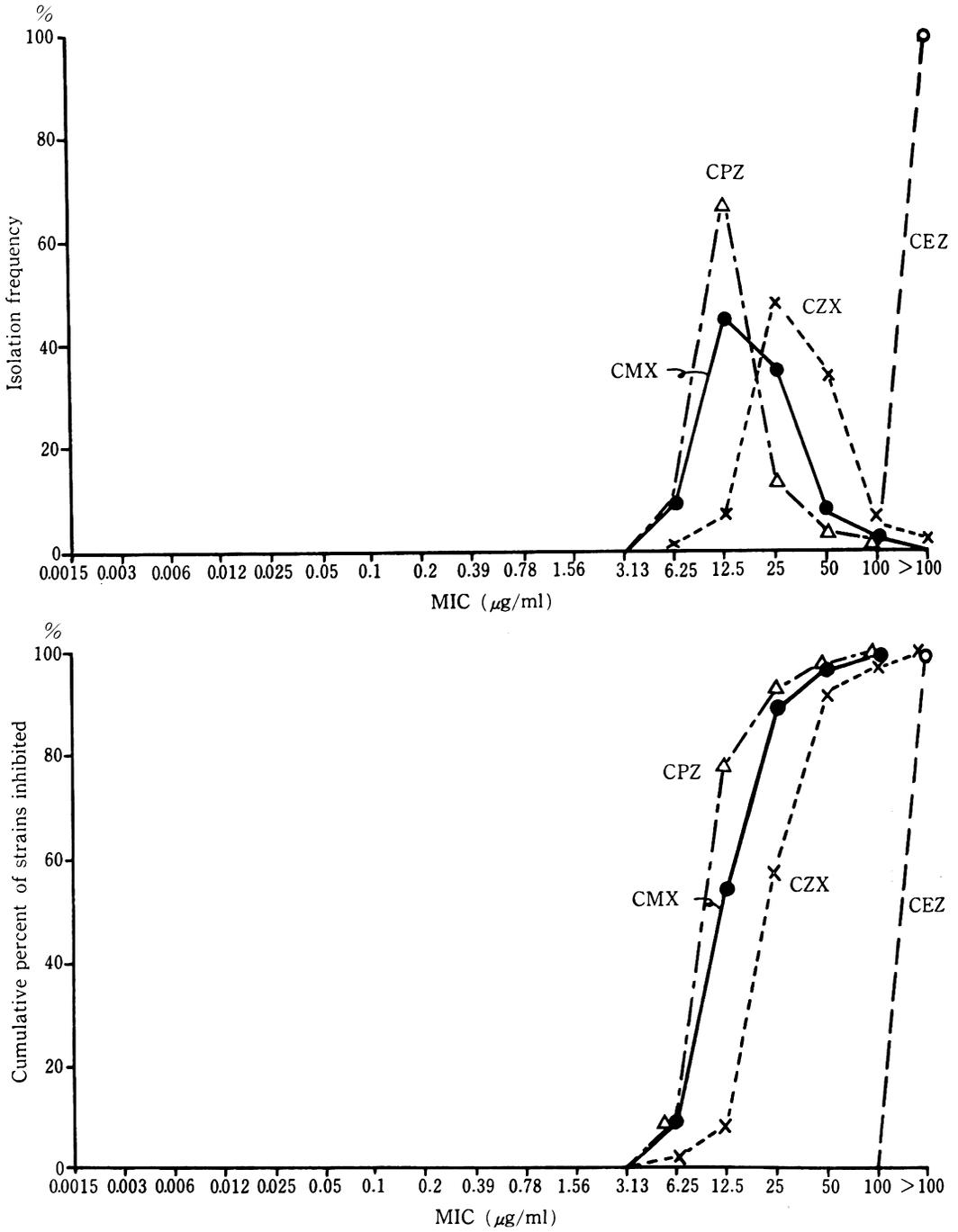


Fig. 21 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Pseudomonas aeruginosa* 75 strains ( $10^6$  cells/ml)



し、CEZ は  $>100$   $\mu\text{g/ml}$  と感受性を示さなかった。 $10^6$  cells/ml では CMX, CZX で感性化がみられ、CMX は CPZ とほぼ同程度の感受性を示した。

k) *Acinetobacter calcoaceticus* の場合

Fig. 22は  $10^8$  cells/ml, Fig. 23は  $10^6$  cells/ml 接種時の成績である。全株、CEZ に  $>100$   $\mu\text{g/ml}$  の感受性を示した。いずれの接種菌量においても CZX がよい感受性を示し、次いで CMX であった。

Fig. 22 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Acinetobacter calcoaceticus* 30 strains ( $10^8$  cells/ml)

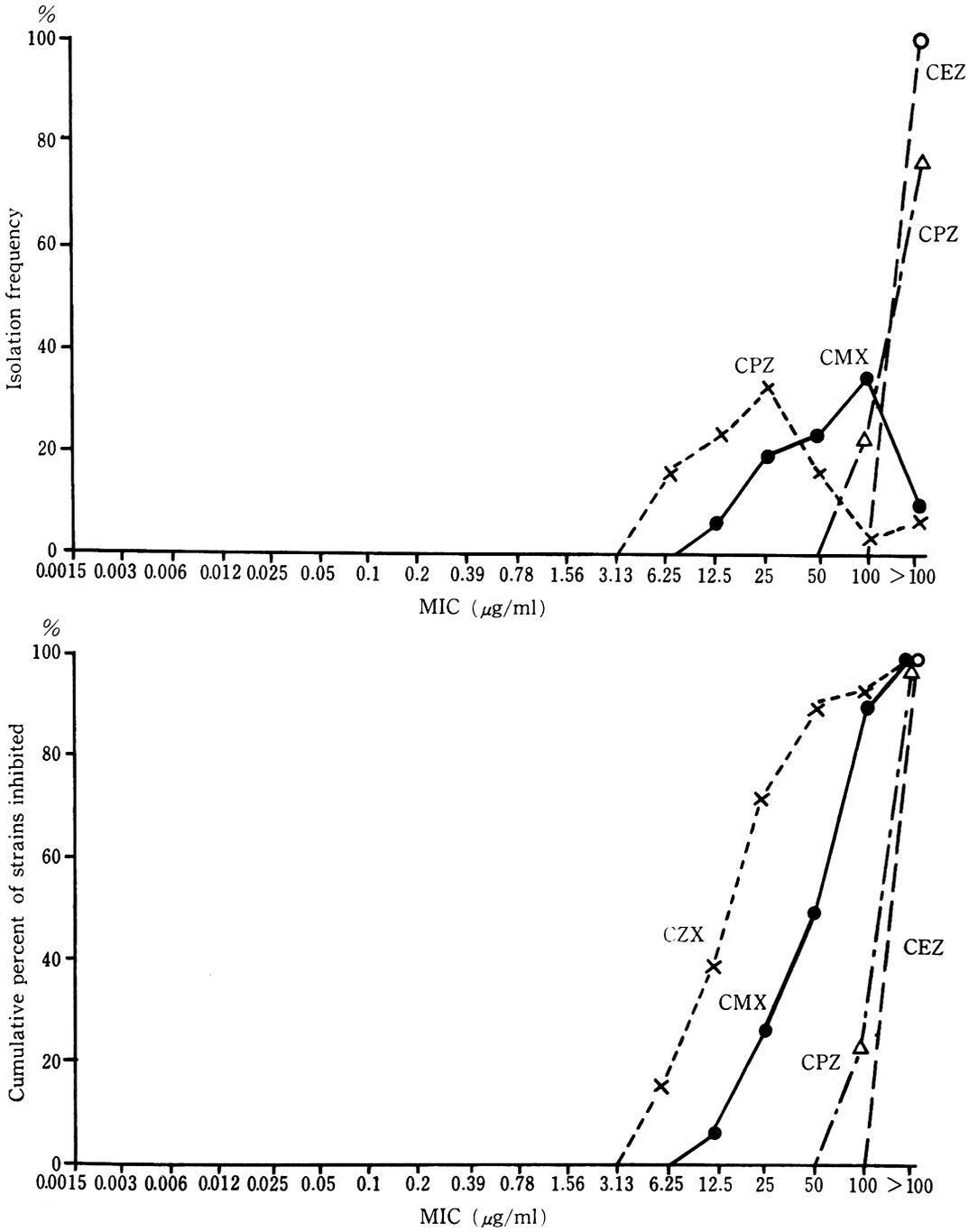


Fig. 23 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*Acinetobacter calcoaceticus* 30 strains ( $10^6$  cells/ml)

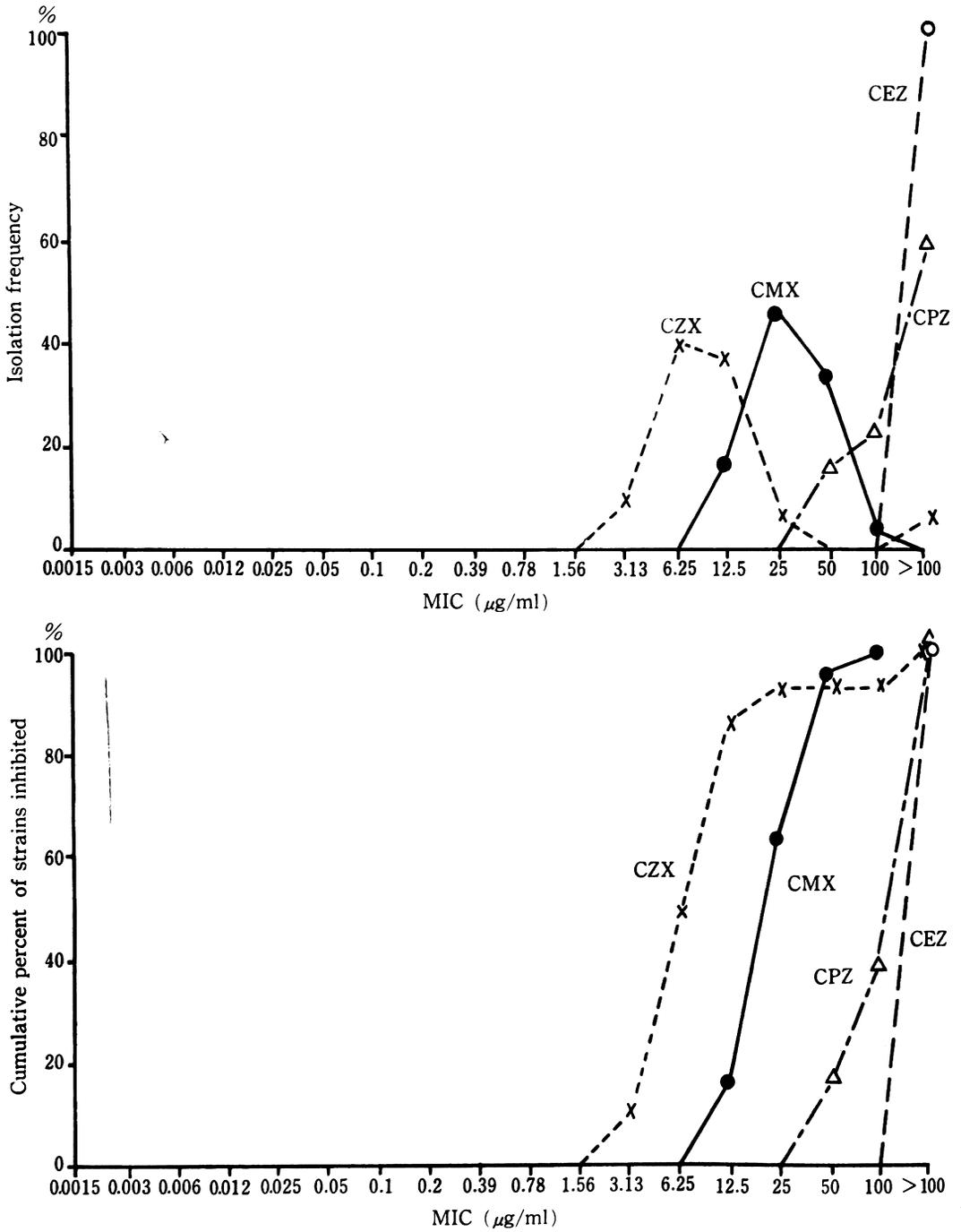
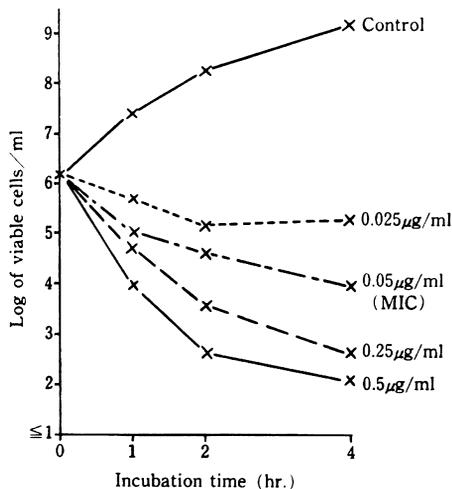
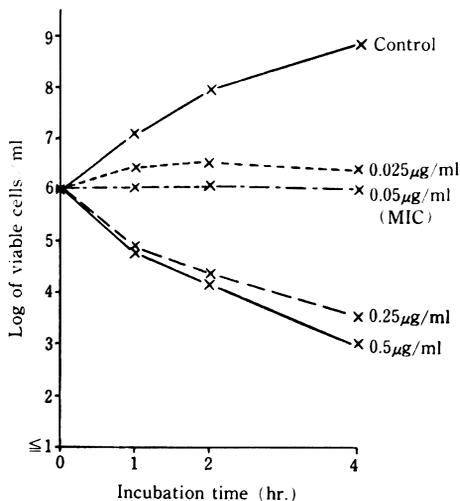
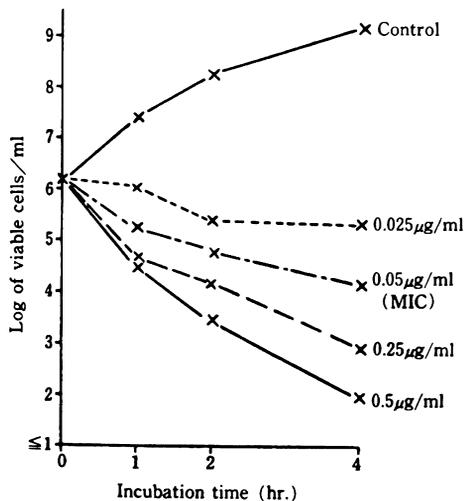
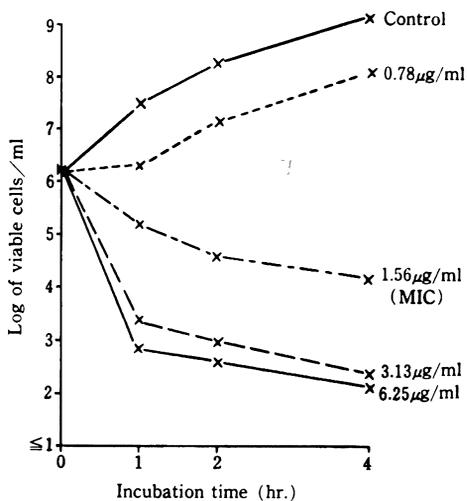


Fig. 24 Effect of CMX on viability of *E. coli* K-12Fig. 26 Effect CPZ on viability of *E. coli* K-12Fig. 25 Effect of CZX on viability of *E. coli* K-12Fig. 27 Effect of CEZ on viability of *E. coli* K-12

抗菌スペクトラムおよび種々の臨床分離株に対する感受性分布の実験結果から、CMX は広域抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性菌では *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌力が CEZ より強く、*Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, Indole 陽性 *Proteus*, *Serratia marcescens* を含むグラム陰性菌にまで幅広く有効であることがわかった。そして、CMX は同じ methoxyiminoacetic acid を有する CZX と同様な態度を示した。また、*Citrobacter*, *Enterobacter*,

*Serratia* などへの抗菌スペクトラムが拡大したことはこれらの菌の産生する  $\beta$ -lactamase に対し、CMX が安定であることを示唆しているように考えられる。

### 3. 殺菌作用

*Escherichia coli* K-12 株に対する 4 薬剤の殺菌作用を検討した成績が Fig. 24~27 である。 $10^6$  cells/ml で MIC に相当する濃度の  $\frac{1}{2}$ , 1, 5, 10 倍を作用させた。Fig. 24 は CMX, Fig. 25 は CZX の場合でいずれも作用濃度に応じた殺菌効果が得られ、類似の殺菌パター

Table 5 Influence of pH on the antibacterial activity

Organism	pH	CMX	CZX	CPZ	CEZ
<i>S. aureus</i> 209-P JC	8.5	1.56	12.5	1.56	0.39
	7.0	1.56	6.25	1.56	0.39
	5.5	0.1	0.39	0.19	0.1
<i>E. coli</i> NIH JC-2	8.5	0.1	0.025	0.19	3.13
	7.0	0.19	0.05	0.39	1.56
	5.5	0.39	0.1	0.78	1.56
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	8.5	0.05	0.006	0.78	6.25
	7.0	0.05	0.0125	0.78	3.13
	5.5	0.39	0.1	0.78	3.13
<i>P. aeruginosa</i> No. 12	8.5	12.5	25	1.56	>100
	7.0	25	50	1.56	>100
	5.5	25	100	0.19	>100

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

Medium : Heart infusion agar

Table 6 Influence of horse serum on the antibacterial activity

Organism	Horse serum (%)	CMX	CZX	CPZ	CEZ
<i>E. coli</i> NIH JC-2	0	0.1	0.05	0.39	1.56
	10	0.05	0.1	0.39	1.56
	25	0.05	0.1	0.78	1.56
	50	0.05	0.1	0.78	3.13
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0	0.0125	0.0125	0.19	1.56
	10	0.0125	0.0125	0.19	1.56
	25	0.0125	0.025	0.19	1.56
	50	0.0125	0.025	0.19	3.13

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

Medium : Heart infusion broth

Table 7 Influence of inoculum size on the antibacterial activity

Organism	Inoculum size (cells/ml)	CMX	CZX	CPZ	CEZ
<i>S. aureus</i> 209-P JC	$1.2 \times 10^8$	1.56	6.25	1.56	0.39
	$1.2 \times 10^7$	0.78	3.13	0.78	0.19
	$1.2 \times 10^6$	0.39	3.13	0.78	0.19
	$1.2 \times 10^5$	0.39	3.13	0.78	0.19
<i>E. coli</i> NIH JC-2	$1.1 \times 10^8$	0.19	0.05	0.39	1.56
	$1.1 \times 10^7$	0.19	0.05	0.19	1.56
	$1.1 \times 10^6$	0.1	0.05	0.19	0.78
	$1.1 \times 10^5$	0.1	0.025	0.19	0.78
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	$2.4 \times 10^8$	0.05	0.0125	0.78	1.56
	$2.4 \times 10^7$	0.05	0.0125	0.39	1.56
	$2.4 \times 10^6$	0.05	0.0125	0.19	1.56
	$2.4 \times 10^5$	0.025	0.006	0.1	1.56
<i>P. aeruginosa</i> No. 12	$4.6 \times 10^8$	25	50	12.5	>100
	$4.6 \times 10^7$	25	25	6.25	>100
	$4.6 \times 10^6$	12.5	12.5	3.13	>100
	$4.6 \times 10^5$	12.5	12.5	3.13	>100

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

Medium : Heart infusion agar

Fig. 28 Effect of CMX, CZX and CEZ on viability of *E. coli* KC-14

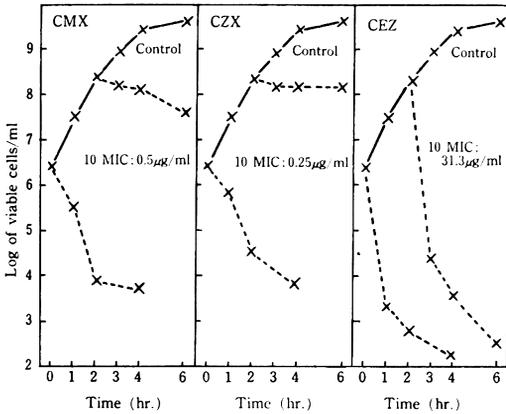
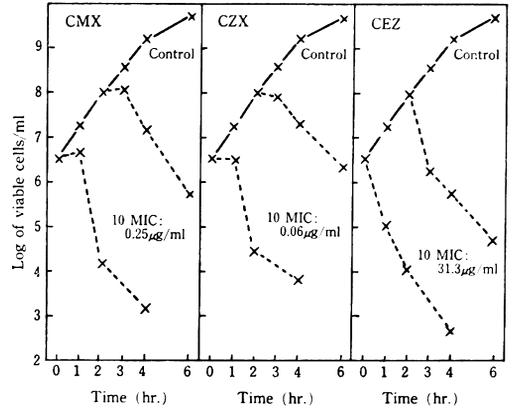


Fig. 29 Effect of CMX, CZX and CEZ on viability of *K. pneumoniae* KC-1



ンを示した。Fig. 26 は CPZ, Fig. 27 は CEZ の場合である。MIC に相当する濃度を基準に 4 薬剤の 99.9% 殺菌に要する時間を比較すると CMX は 10 MIC で 1.6, 5 MIC で 2.8 時間, CZX の場合は 10 MIC で 2.4, 5 MIC で 3.7 時間, CPZ の場合 10 MIC で 4 時間, CEZ の場合 10 MIC で 0.9, 5 MIC で 1.5 時間と短時間の殺菌効果は CEZ が最も優れ, 次いで CMX, CZX の順で CPZ の効果は劣っていた。

Fig. 28, 29 は菌量による影響を生菌数測定によって検討したもので, Fig. 28 は *Escherichia coli* KC-14 Fig. 29 は *Klebsiella pneumoniae* KC-1 の成績である。いずれも MIC に相当する濃度の 10 倍量を作用させている。CEZ は生菌数が  $10^6$ ,  $10^8$  cells/ml いずれの時点で作用させても 1 時間より著しい殺菌作用の発現がみられた。CMX, CZX では *Escherichia coli* KC-14 の場合には菌量が高くなるとその殺菌効果は減弱した。*Klebsiella pneumoniae* KC-1 の場合には  $10^6$ ,  $10^8$  cells/ml いずれも薬剤を作用させた後 1 時間の lag が認められ, 以後殺菌作用が現われた。*Escherichia coli* KC-14 および *Klebsiella pneumoniae* KC-1 の殺菌作用型式から, われわれは今まで Cefmetazole<sup>10)</sup>, Cefuroxime<sup>11)</sup>, Cefamandole<sup>12)</sup> での短時間の殺菌作用とマウスを用いた投与方法の実験結果を考慮すると, *Escherichia coli* の高菌量を接種した場合, そして *Klebsiella pneumoniae* のマウス実験的感染症に対する治療効果は CMX の単投与, すなわち, 血中濃度を一時的に高値にするより有効血中濃度の維持, すなわち, 同一の投与量を分割して連投する方がより良好な結果が得られることを示唆しているように思われる。

#### 4. 抗菌力におよぼす諸因子の影響

抗菌力におよぼす pH の影響について検討した成績が Table 5 である。CEZ では酸性側で抗菌力の増強がみられた。CMX の場合, *Staphylococcus aureus* では酸性側, 他の 3 株ではアルカリ側で抗菌力の増強が認められ, CZX も同様な傾向を示した。

馬血清添加による抗菌力の変動の有無を検討したのが Table 6 である。馬血清添加量が増しても CMX の抗菌力に大きな変化は認められなかった。

Table 7 は接種菌量による抗菌力 (MIC) の変動を検討した成績である。 $10^8 \sim 10^5$  cells/ml の菌液を 1 白金耳移植した場合, CMX は若干影響を受けるようであった。

#### 5. マウス実験的感染症に対する治療効果

*Escherichia coli* KC-14, *Klebsiella pneumoniae* KC-1, *Serratia marcescens* T-55, *Proteus mirabilis* 181, *Proteus morgani* 101, *Pseudomonas aeruginosa* E-2 感染時の治療効果を Table 8, 9 に示した。治療効果は ED<sub>50</sub> (mg/mouse) で表示している。CMX の治療効果は CEZ に比較すると非常に少量で有効であることがわかる。*Klebsiella pneumoniae* KC-1 感染時には 0.28 mg/mouse と CPZ と同等の効果を示した。*Pseudomonas aeruginosa* E-2 感染では CMX は 11 mg/mouse と CZX, Carbenicillin (CBPC) とほぼ同等で, その他の菌種による感染では 0.0017~0.18 mg/mouse と CZX と同等の効果を示し, CMX の有効性がうかがえる。Table 10 は *Escherichia coli* KC-14 感染時にマウスへの攻撃菌量を変え, 治療効果をみたものである。 $1.7 \times 10^4$  と  $1.7 \times 10^6$  cells/mouse をマウス腹腔内に投与した場合,  $1.7 \times 10^4$  cells/mouse で得られる ED<sub>50</sub> は CMX

Table 8 Protecting effect CMX of on experimental infection in mice

Organism	Challenge dose (cells/mouse)	Antibiotic	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)	MIC (μg/ml)	
				10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>E. coli</i> KC-14	1000 LD <sub>50</sub>	CMX	0.0017(0.0012-0.0025)	0.05	0.025
	2.0 × 10 <sup>4</sup>	C Z X	0.0012(0.00083-0.0017)	0.05	0.0125
		C P Z	0.0034(0.0023-0.0049)	0.19	0.09
		C E Z	0.094 (0.065-0.14)	1.56	0.78
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	5000 LD <sub>50</sub>	CMX	0.28 (0.18-0.44)	0.025	0.0125
	6.5 × 10 <sup>3</sup>	C Z X	0.046 (0.032-0.067)	0.006	0.003
		C P Z	0.35 (0.23-0.53)	0.05	0.025
		C E Z	3.2 (2.5-4.1)	3.13	1.56
<i>S. marcescens</i> T-55	75 LD <sub>50</sub>	CMX	0.047 (0.025-0.089)	0.39	0.09
	5.0 × 10 <sup>6</sup>	C Z X	0.13 (0.054-0.31)	12.5	3.13
		C P Z	1.3 (0.69-2.3)	0.39	0.19
		C E Z	>16	>100	>100

( ): 95% confidence limits

Table 9 Protecting effect of CMX on experimental infection in mice

Organism	Challenge dose (cells/mouse)	Antibiotic	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)	MIC (μg/ml)	
				10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>
<i>P. mirabilis</i> 181	50 LD <sub>50</sub>	CMX	0.012 (0.007-0.021)	0.025	0.0125
	6.5 × 10 <sup>6</sup>	C Z X	0.014 (0.009-0.022)	0.0125	0.0125
		C P Z	0.21 (0.13-0.33)	0.78	0.39
		C E Z	0.40 (0.23-0.69)	12.5	6.25
<i>P.morganii</i> 101	5000 LD <sub>50</sub>	CMX	0.18 (0.14-0.23)	0.05	0.025
	3.0 × 10 <sup>6</sup>	C Z X	0.19 (0.12-0.31)	0.39	0.05
		C P Z	2.8 (2.2-3.6)	1.56	0.78
		C E Z	7.8 (5.4-11)	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> E-2	5000 LD <sub>50</sub>	CMX	11 (6.0-20)	25	12.5
	1.5 × 10 <sup>4</sup>	C Z X	20 (10-40)	50	25
		C P Z	7.8 (4.6-13)	12.5	6.25
		CBPC	23 (12-44)	50	25

( ): 95% confidence limits

Table 10 Influence of inoculum size on ED<sub>50</sub> of CMX, CZX and CEZ in experimental *E. coli* KC-14 infection in mice

Inoculum size (cells/mouse)	Challenge LD <sub>50</sub>	CMX	CZX	CEZ
1.7 × 10 <sup>4</sup>	60	0.0014 (0.0011-0.0017)	0.00085 (0.00062-0.0012)	0.056 (0.042-0.074)
1.7 × 10 <sup>6</sup>	6000	0.0039 (0.0026-0.0059)	0.0043 (0.0029-0.0064)	0.28 (0.20-0.39)

ED<sub>50</sub> (mg/mouse) : LITCHFIELD-WILCOXON method

で0.0014 mg/mouse, CZX で0.00085 mg/mouse, CEZ で0.056 mg/mouse であり, 1.7 × 10<sup>6</sup> cells/mouse になるとそれぞれ 0.0039 mg/mouse, 0.0043 mg/mouse, 0.28 mg/mouse と治療効果が低下した。しかし, 低下

の程度は CMX が2.8倍, CZX, CEZ で5倍となり, CMX は CZX や CEZ に比べると接種菌量による影響を受けにくいことを示している。

CMX に関する細菌学的評価についての文献はほとんど

ど報告されていない。Cefotaxima, Cefotiam, Cefazolin との比較成績<sup>12)</sup>と今回のわれわれの得た成績を比較すると、CMX の抗菌スペクトラムの拡大、Cephalosporinase 産生菌に対して抗菌活性を示すこと、マウス実験的感染症に対する治療効果が優れていることなど、*in vitro*, *in vivo* 効果が良好であるという点で同様な結果を得た。

### 文 献

- 1) GOTO, S.; M. OGAWA, A. TSUJI, S. KUWAHARA, K. TSUCHIYA, M. KONDO & M. KIDA : SCE-1365, a new cephalosporin : *In vitro* antibacterial activities. *Current Chemotherapy & Infections Disease*. 1 : 264~266, 1979
- 2) TSUCHIYA, K. ; M. KONDO, Y. KITA, I. YAMAZAKI, T. FUGUNO, S. GOTO, M. OGAWA, A. TSUJI & S. KUWAHARA : SCE-1365, a new cephalosporin : *In vivo* antibacterial activities and fates in experimental animals. *Current Chemotherapy & Infections Disease*. 1 : 266~269, 1979
- 3) 大槻雅子, 宇津井幸男, 日置恵二, 平畑賢一, 西野武志 : 新しいセファロsporin系抗生物質 Cefuroxime に関する細菌学的評価。 *Chemotherapy* 27 (S-6) : 32~49, 1979
- 4) 西野武志, 横田好子, 谷野輝雄 : 新合成セファロsporin系抗生物質 Ceftizoxime (CZX) に関する細菌学的評価。 *Chemotherapy* 28 (S-5) : 58~82, 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) NISHIDA, M. ; T. MATSUBARA, T. MURAKAWA, Y. MINE, Y. YOKOTA, S. GOTO & S. KUWAHARA : Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. II. *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activity. *J. Antibiotics* 23 : 137~148, 1970
- 7) 西野武志, 大槻雅子, 宮川行正, 大井麻美子, 平野葉子, 谷野輝雄 : セファロsporin系抗生物質 Cefoperazome (T-1551) に関する細菌学的評価 *Chemotherapy* 28 (S-6) : 45~67, 1980
- 8) 日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 23 : 1~2, 1975
- 9) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON : A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96 : 99~113, 1949
- 10) 宇津井幸男, 西野武志, 中沢昭三 : 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 9. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する CS-1170 の効果。 *Chemotherapy* 26 (S-5) : 57~66, 1978
- 11) 大槻雅子, 西野武志 : 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 12. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefuroxime の効果。 *Chemotherapy* 27 (S-6) : 83~90, 1979
- 12) 平井芳美, 西野武志 : 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 11. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefamandole の効果。 *Chemotherapy* 27(S-5) : 59~69, 1979

## BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF CEFMENOXIME (SCE-1365)

TAKESHI NISHINO, MASAKO OTSUKI, YUKIMASA MIYAGAWA,  
YUKO OYABU, YOKO TAGASHIRA, YOSHIO NISHIMOTO and TERUO TANINO

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

A bacteriological evaluation of Cefmenoxime (CMX, SCE-1365), a new synthetic cephalosporin antibiotic, was made using several known  $\beta$ -lactam preparations for comparison.

Cefmenoxime was found to possess wide range antibacterial activity against gram-positive and gram-negative bacteria. Cefmenoxime showed antibacterial spectrum and activity as wide and strong as those of ceftizoxime (CZX). Sensitivity distributions of clinical isolates to cefmenoxime were almost the same as those to ceftizoxime.

The bactericidal effect of cefmenoxime against *Escherichia coli* was almost equivalent to that of ceftizoxime, and bactericidal action with dose response was begun to be observed within the first hour of exposure to the preparation. As for the effects of various factor on cefmenoxime's antibacterial activity, the effects on its activity against grampositive bacteria showed different tendency from the effects on 'cefmenoxime's activity against gram-negative ones, when the medium pH was changed. There was almost no change in antibacterial activity observed according to the quantity variation of horse serum in the medium.

The antibacterial activity of cefmenoxime was increased as the inoculum size was reduced.

The therapeutic effects of cefmenoxime against experimental mice infections were examined with 6 strains of gram-negative bacteria. Cefmenoxime was as effective, against *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Proteus morgani*, as ceftizoxime. Against *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*, cefmenoxime was as effective as cefoperazone. Cefmenoxime showed the best effect against *Serratia marcescens* among preparations compared.