

新 cephamycin MT-141 の基礎的評価

五島瑛智子・辻 明良・小川正俊
金子康子・宮崎修一・桑原章吾
東邦大学医学部微生物学教室

新 cephamycin 剤 MT-141 の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を同系の Cefmetazole, Cefoxitin, および Cefazolin, Cefmenoxime, Latamoxef と比較検討し, 次の結果を得た。

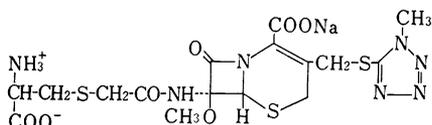
MT-141 はグラム陽性菌, グラム陰性菌の各菌種に抗菌力を有し, とくにグラム陰性菌の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属 (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. organii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*), *S. marcescens* では, 従来の cephamycin 系より強い抗菌力を示した。しかし Cefmenoxime, Latamoxef より弱かった。*B. fragilis* に対しては, 他剤に比べ最も強い抗菌力を示した。

11 菌種 22 菌株から得た不活化酵素に対して, 従来の cephamycin 系同様, 安定であった。

マウス実験感染における MT-141 の治療効果は *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *S. marcescens* 感染では Latamoxef とほぼ同程度で, Cefmetazole より優れていた。

MT-141 は cephamycin 系に属する新抗生物質で, 化学名は sodium (6R, 7S)-7-[(S)-2-(2-amino-2-12carboxyethylthio)acetamido]-7-methoxy-3-[[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio] methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4, 2, 0] oct-2-ene-2-carboxylate であり, 構造式を Fig. 1 に示した。

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



本剤は各種細菌の産生する β -lactamase に対し安定で, グラム陽性菌, グラム陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し, *B. fragilis*, *C. difficile* 等の嫌気性菌にも優れた抗菌力を示すといわれている。また注射により高い血中濃度が得られ, 血中半減期は 2~2.5 時間で持続的であり, 生体内で代謝されず, 尿中排泄率は 8 時間で約 90% であるといわれている。

本報告は MT-141 の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を同系の Cefmetazole, Cefoxitin および既存の cephem 剤と比較した細菌学的評価の概要である。

I. 実験材料および実験方法

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。

2. 試験薬剤

MT-141 (910 μ g/mg, 明治製菓)

Cefmetazole (CMZ, 935 μ g/mg, 三共)

Cefoxitin (CFX, 938 μ g/mg, 第一製薬)

Cefazolin (CEZ, 944 μ g/mg, 藤沢薬品)

Cefmenoxime (CMX, 957 μ g/mg, 武田薬品工業)

Latamoxef (LMOX, 922 μ g/mg, 塩野義製薬)

3. 感受性測定法

日本化学療法学会標準法¹⁾, 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定委員会法²⁾に従って行なった。なお *H. influenzae* はチョコレート寒天平板を用いた。

4. 殺菌作用測定法

E. coli C-11 株を用い, 普通ブイヨンに接種し, 菌数が約 10^6 CFU/ml になったとき, MT-141 の各濃度を添加し, 添加後 1, 3, 5, 8 および 24 時間目にそれぞれの生菌数を測定した。同時に CMZ, LMOX, CEZ についても検討した。

5. 菌の産生する不活化酵素に対する安定性

1) 粗酵素液の調製

E. coli 4 株, *K. pneumoniae* 1 株, *C. freundii* 1 株, *E. cloacae* 1 株, *P. mirabilis* 1 株, *P. vulgaris* 2 株, *P. rettgeri* 1 株, *P. inconstans* 1 株, *S. marcescens* 1 株, *P. aeruginosa* 2 株および *B. fragilis* 7 株の 11 菌種 22 菌株を用い, 37°C 一夜培養後集菌し, 菌体を超音波で破壊した遠心上清を粗酵素液として使用した。

2) 使用薬剤

Penicillin G (PCG), Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC), Mezlocillin (MZPC), Apalcillin (APPC), Piperacillin (PIPC), Cloxacillin (MCIPC), Cephaloridine (CER), Cephalexin (CEX), Cefatrizine (CFT), Cefroxadine (CXD),

Cefaclor (CCL), CEZ, Cefamandole (CMD), CFX, CMZ, Cefuroxime (CXM), Cefotiam (CTM), Cefsulodin (CFS), Cefotaxime (CTX), Cefoperazone (CPZ), Ceftizoxime (CZX), CMX, LMOX

3) 酵素活性の測定 (Bioassay)

各薬剤液を 50 μ g/ml とし, 37°C で粗酵素液を作用させ, 4 時間後 100°C, 1 分間の加温処理を行ない, 残存力価を薄層ディスク法により測定した。なお, MT-141 の測定には *Vibrio percolans* ATCC 8461, CTX には *M. luteus* ATCC 9341, LMOX には *E. coli* 7437, その他の薬剤では *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした。

6. マウス実験感染における防禦効果³⁻⁵⁾

マウスは ICR 系, 雄, 体重 19 \pm 1g を用い, *E. coli* C-11, *K. pneumoniae* 3K25, *C. freundii* GN 346, *S. marcescens* No. 2 を感染菌とした。菌液を調製後, マウス腹腔内に感染させ, 1 時間後に MT-141, CMZ, Cefotetan (CTT), CEZ, LMOX を皮下投与した。観察は感染後 5 日間行ない, マウスの生死より ED₅₀ を算出した。

7. マウス血清中濃度測定法

上述と同条件のマウス 1 群 10 匹を用い, MT-141 および対照薬剤をそれぞれ 1mg/mouse, 0.5mg/mouse 皮下投与し, 5 分, 15 分, 30 分, 1 時間, 2 時間後に

それぞれマウスから血清を採取した後, 1 群をブールした血清を用いディスク法で測定した。MT-141 では検定菌として *Vibrio percolans* ATCC 8461 を用いた。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

教室保存のグラム陽性菌 (4 菌種 7 菌株), 腸内細菌科 (10 菌種 14 菌株) およびブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (9 菌種 18 菌株) について抗菌力を検討した結果を Table 1~4 に示した。接種菌量 10⁶cells/ml において, MT-141 の抗菌力はグラム陽性菌に対しては同系の CMZ, CFX や CEZ, LMOX, CMX より弱かった。しかしグラム陰性の腸内細菌科の菌種に対して CMZ, CFX, CEZ に比べ強い抗菌力を示したが, LMOX, CMX に比べ弱かった。ブドウ糖非発酵菌では CMZ, CFX と同様, *P. aeruginosa* には 100 μ g/ml 以上の耐性を示し, LMOX, CMX より弱かった。

2. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離された *S. aureus* 40 株, *S. pyogenes* 20 株, *S. pneumoniae* 20 株, *S. faecalis* 20 株, *E. coli* 30 株, *K. pneumoniae* 40 株, *P. mirabilis* 30 株, *P. vulgaris* 35 株, *M. morgani* 35 株, *P. rettgeri* 35 株, *P. inconstans* 35 株, *S. marcescens* 35 株, *E. cloacae* 30 株, *P. aeruginosa* 30 株, *P. cepacia* 30 株, *P. malto-*

Table 1 Antibacterial spectrum

Inoculum size : 10 ⁶ cells/ml						
Organisms \ Antibiotics	MT-141	CMZ	CFX	CEZ	LMOX	CMX
<i>S. aureus</i> 209-P	12.5	1.56	3.13	0.78	6.25	1.56
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	25	1.56	3.13	0.78	6.25	1.56
<i>S. aureus</i> NEUMAN	25	1.56	3.13	1.56	6.25	1.56
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	25	1.56	3.13	0.78	6.25	1.56
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	25	1.56	1.56	0.78	12.5	1.56
<i>S. lutea</i> ATCC 934	0.78	\leq 0.2	0.39	0.78	1.56	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3.13	1.56	1.56	0.39	6.25	3.13
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1.56	3.13	12.5	6.25	1.56	0.39
<i>E. coli</i> C-11	1.56	3.13	3.13	6.25	6.25	0.78
<i>E. coli</i> GN 823	0.78	3.13	6.25	>100	0.39	0.78
<i>E. coli</i> HI 54	50	50	50	>100	1.56	3.13
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	3.13	1.56	3.13	6.25	6.25	1.56
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	6.25	50	50	25	100	25
<i>P. vulgaris</i> IFO 3857	12.5	100	25	>100	12.5	50
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	3.13	3.13	3.13	50	0.39	\leq 0.2
<i>M. morgani</i> IFO 3848	25	12.5	12.5	>100	3.13	3.13
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	12.5	50	12.5	100	100	25
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	50	100	100	>100	100	100
<i>S. marcescens</i> 16	100	50	100	>100	25	>100
<i>E. cloacae</i> No. 91	>100	>100	>100	>100	12.5	100
<i>C. freundii</i> GN 346	>100	>100	>100	>100	12.5	25

(MIC : μ g/ml)

Table 2 Antibacterial spectrum

Inoculum size : 10 ⁸ cells/ml							
Organisms	Antibiotics	MT-141	CMZ	CFX	CEZ	LMOX	CMX
<i>S. aureus</i> 209-P		12.5	1.56	3.13	0.39	6.25	0.78
<i>S. aureus</i> TERAJIMA		12.5	1.56	1.56	0.39	6.25	1.56
<i>S. aureus</i> NEUMAN		12.5	1.56	3.13	0.39	6.25	1.56
<i>S. aureus</i> ATCC 25923		12.5	1.56	3.13	0.39	6.25	0.78
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228		25	1.56	1.56	0.39	6.25	0.78
<i>S. lutea</i> ATCC 934		0.78	≤0.2	0.39	0.39	0.39	≤0.2
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633		1.56	0.78	1.56	≤0.2	6.25	0.39
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2		0.78	1.56	3.13	1.56	≤0.2	≤0.2
<i>E. coli</i> C-11		0.78	0.39	0.78	1.56	≤0.2	≤0.2
<i>E. coli</i> GN 823		0.78	0.78	3.13	50	≤0.2	≤0.2
<i>E. coli</i> HI 54		12.5	25	25	50	0.78	0.78
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512		0.39	0.39	0.39	0.78	≤0.2	≤0.2
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849		0.39	3.13	6.25	12.5	≤0.2	≤0.2
<i>P. vulgaris</i> IFO 3857		0.39	0.78	1.56	25	≤0.2	≤0.2
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501		0.39	3.13	3.13	6.25	≤0.2	≤0.2
<i>M. Morganii</i> IFO 3848		0.39	1.56	3.13	50	≤0.2	≤0.2
<i>P. inconstans</i> IFO 12930		12.5	100	100	100	6.25	1.56
<i>S. marcescens</i> IFO 12648		6.25	3.13	12.5	>100	≤0.2	≤0.2
<i>S. marcescens</i> 16		6.25	6.25	12.5	>100	≤0.2	≤0.2
<i>E. cloacae</i> No.91		>100	>100	>100	>100	12.5	12.5
<i>C. freundii</i> GN 346		>100	100	>100	>100	6.25	12.5

(MIC : μg/ml)

Table 3 Antibacterial spectrum

Inoculum size : 10 ⁸ cells/ml							
Organisms	Antibiotics	MT-141	CMZ	CFX	CEZ	LMOX	CMX
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445		>100	>100	>100	>100	>100	100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3455		>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC ·10490		>100	>100	>100	>100	12.5	6.25
<i>P. aeruginosa</i> A 14		>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759		>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. cepacia</i> 393		50	100	>100	>100	>100	>100
<i>P. maltophilia</i> IID 1167		>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. maltophilia</i> 227		>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. fluorescens</i> ATCC 13525		>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. fluorescens</i> IFO 3081		>100	>100	100	>100	1.56	25
<i>P. stutzeri</i> ATCC 11607		100	50	100	>100	50	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655		0.39	12.5	50	50	6.25	100
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844		>100	>100	>100	>100	100	100
<i>A. calcoaceticus</i> 402		>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. xylosoxidans</i> 73		>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>A. xylosoxidans</i> 289		>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>F. meningosepticum</i> 460		50	25	25	>100	>100	50
<i>F. meningosepticum</i> 469		25	50	25	>100	100	100

(MIC : μg/ml)

Table 4 Antibacterial spectrum

Inoculum size : 10 ⁶ cells/ml							
Organisms	Antibiotics	MT-141	CMZ	CFX	CEZ	LMOX	CMX
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445		>100	>100	>100	>100	12.5	25
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3455		>100	>100	>100	>100	50	50
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 10490		>100	>100	>100	>100	6.25	0.78
<i>P. aeruginosa</i> A 14		>100	>100	>100	>100	12.5	25
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759		>100	50	50	>100	≦ 0.2	12.5
<i>P. cepacia</i> 393		25	25	100	>100	≦ 0.2	6.25
<i>P. maltophilia</i> IID 1167		>100	>100	>100	>100	≦ 0.2	50
<i>P. maltophilia</i> 227		>100	>100	>100	>100	≦ 0.2	>100
<i>P. fluorescens</i> ATCC 13525		>100	>100	>100	>100	≦ 0.2	50
<i>P. fluorescens</i> IFO 3081		>100	100	50	>100	≦ 0.2	1.56
<i>P. stutzeri</i> ATCC 11607		25	25	50	>100	12.5	3.13
<i>A. faecalis</i> NCTC 655		≦ 0.2	1.56	1.56	25	≦ 0.2	3.13
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844		100	100	>100	>100	6.25	6.25
<i>A. calcoaceticus</i> 402		25	100	50	>100	25	25
<i>A. xylosoxidans</i> 73		25	>100	>100	100	6.25	50
<i>A. xylosoxidans</i> 289		25	>100	>100	50	6.25	50
<i>F. meningosepticum</i> 460		25	25	12.5	>100	50	12.5
<i>F. meningosepticum</i> 469		12.5	25	12.5	>100	25	3.13

(MIC : μg/ml)

philia 30 株, *A. calcoaceticus* 29 株, *A. xylosoxidans* 30 株, *F. meningosepticum* 23 株, *H. influenzae* 8 株 および *B. fragilis* 27 株の 21 菌種 672 株の感受性分布を MT-141, CMZ, CFX, CEZ, CMX, LMOX の 6 薬剤について比較した成績を Fig. 2~Fig. 22 に示した。

1) 各菌種の感受性分布

S. aureus に対する MT-141 の抗菌力は最も弱く, その MIC のピークは 12.5 μg/ml であった。

Streptococcus 属では *S. pyogenes* に対しては, *S. aureus* と同様 MT-141 の抗菌力は他の 5 剤に比べ最も弱かったが, その MIC ピークは 1.56 μg/ml であった。

S. pneumoniae では同系の CMZ, CFX や CEZ, CMX と比べ弱い, LMOX より強く, その MIC は 1.56 μg/ml である。*S. faecalis* に対しては CEZ が最も強い抗菌力を示したが, MT-141 は CMZ, CFX, LMOX と同様 100 μg/ml 以上の耐性であった。

E. coli, *K. pneumoniae*, および *Proteus* 属 (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. organii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*) に対する MT-141 の抗菌力は CMX, LMOX より弱い, CFX, CMZ, CEZ に比べ強い。その MIC のピークは 0.39~1.56 μg/ml であった。

S. marcescens, *E. cloacae* では, MT-141 の抗菌力

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

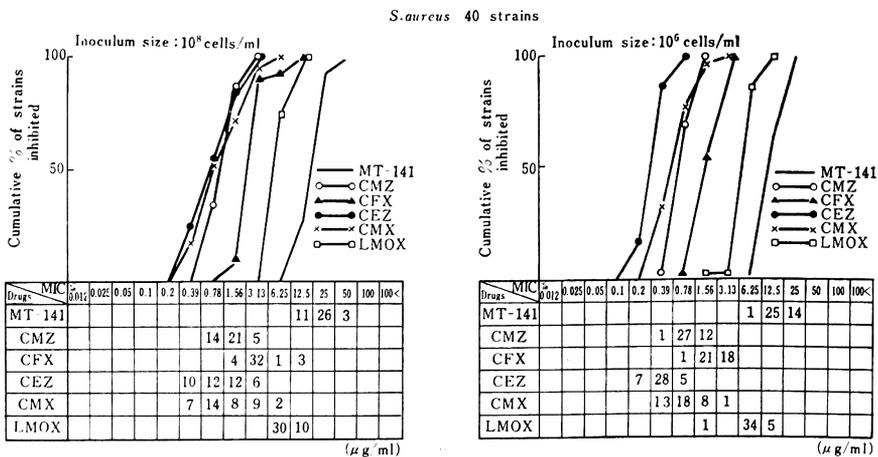


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

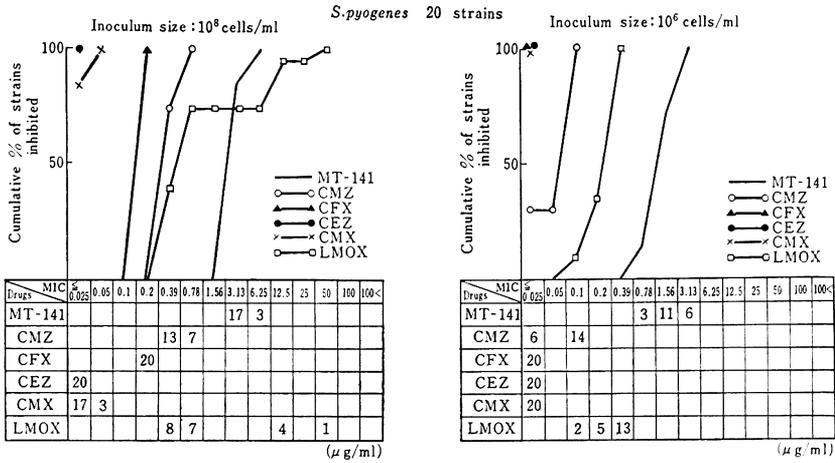


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

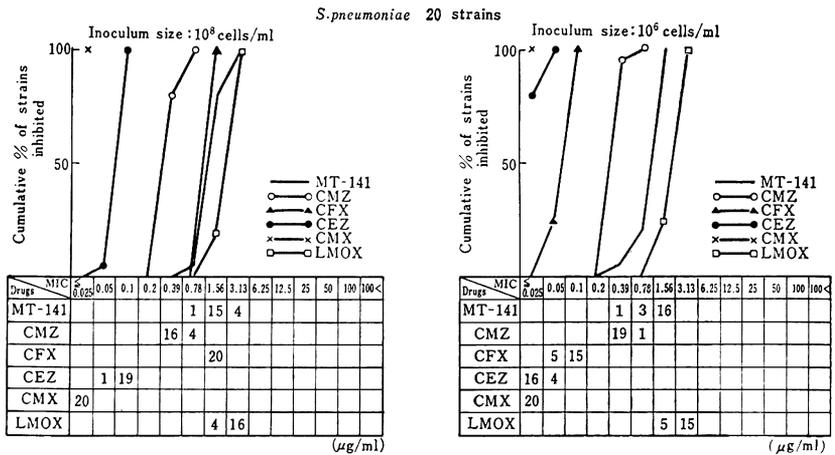


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

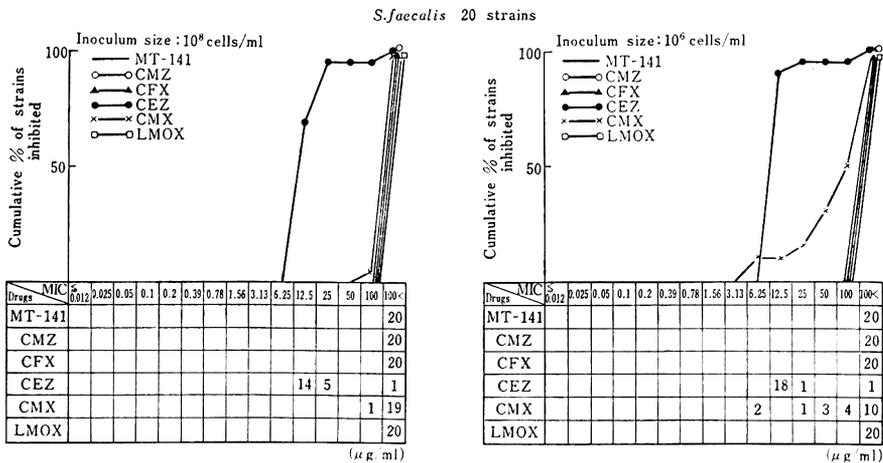


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

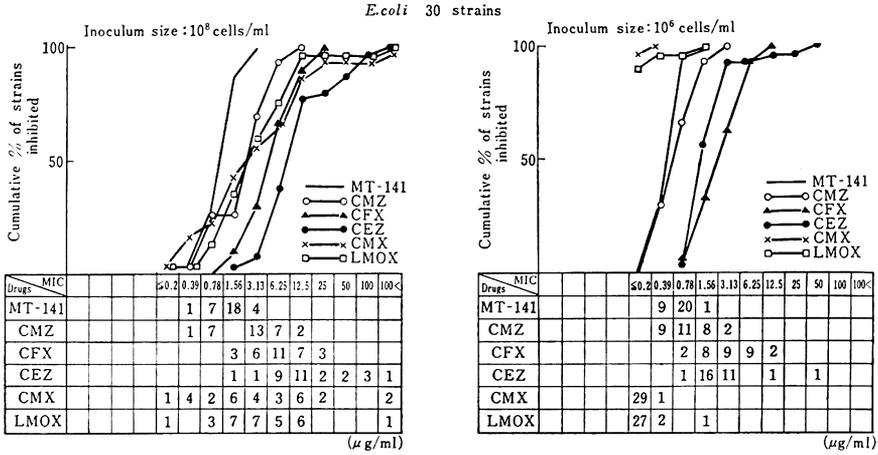


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates

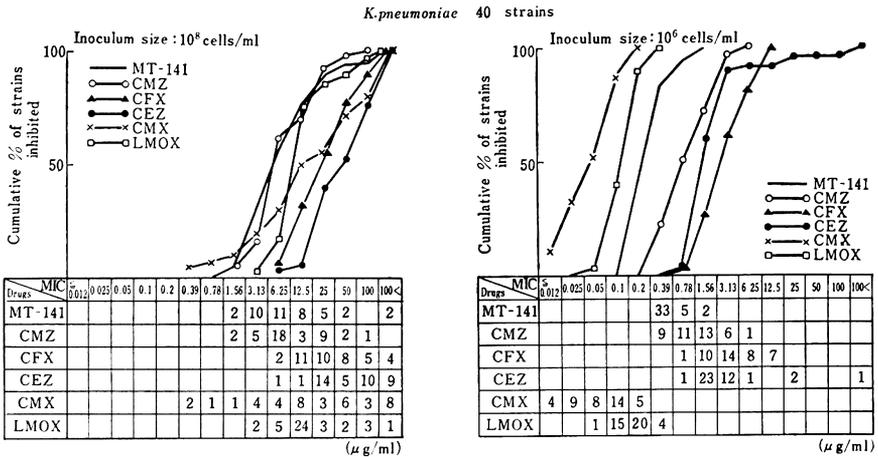


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates

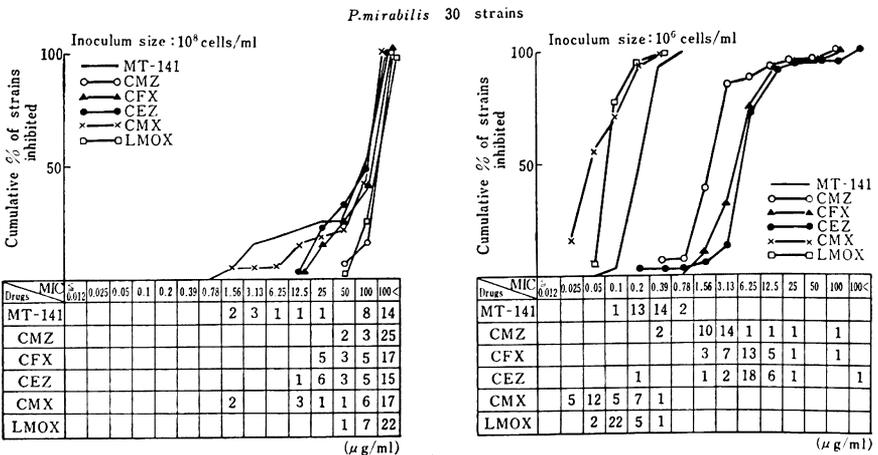


Fig.12 Sensitivity distribution of clinical isolates

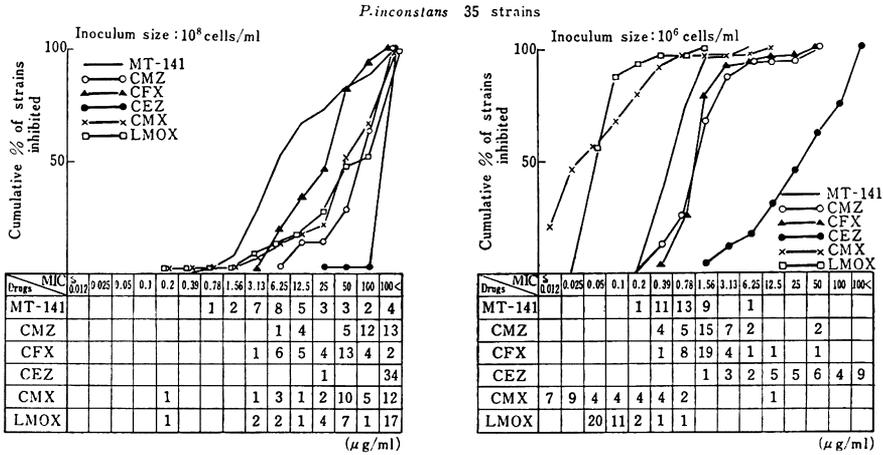


Fig.13 Sensitivity distribution of clinical isolates

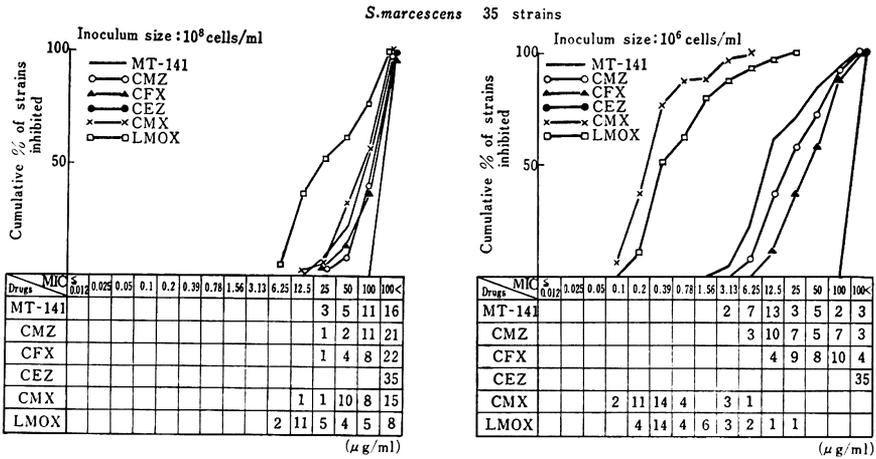


Fig.14 Sensitivity distribution of clinical isolates

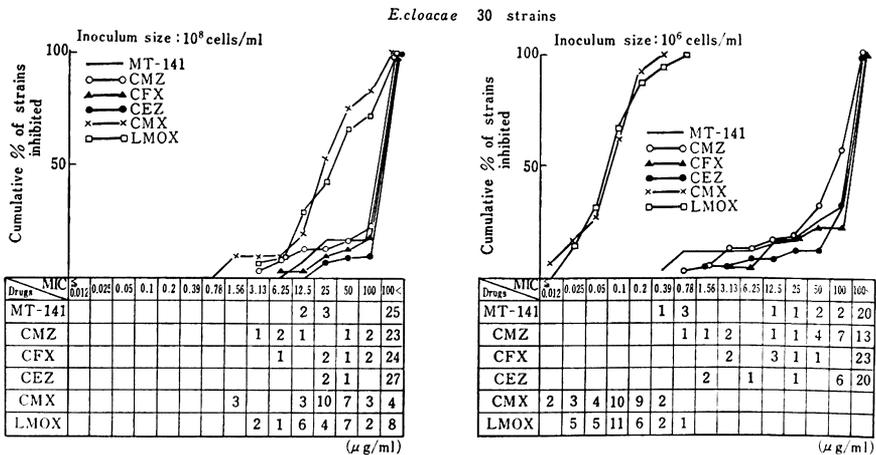


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates

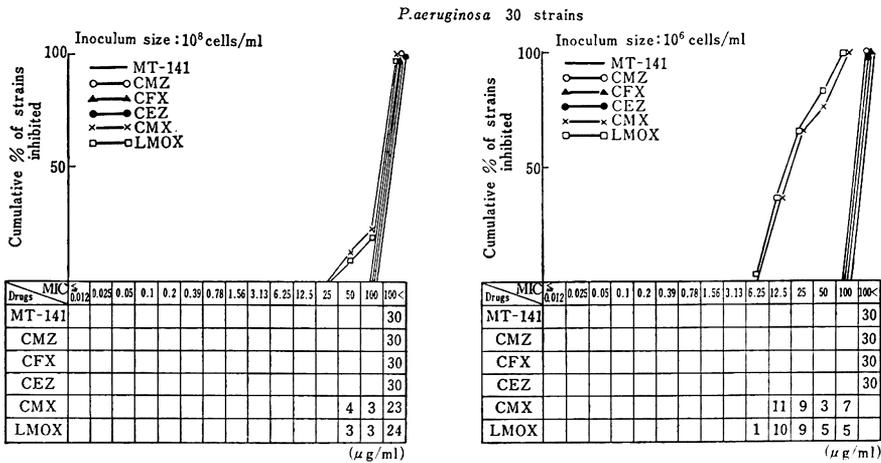


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates

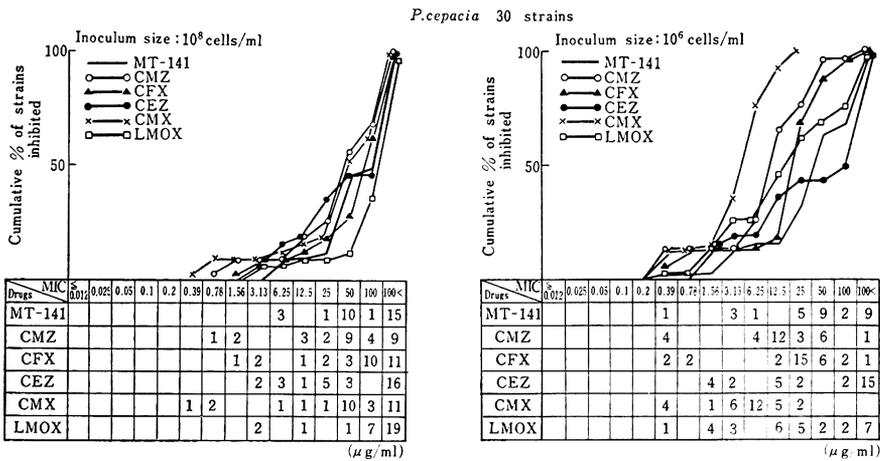


Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates

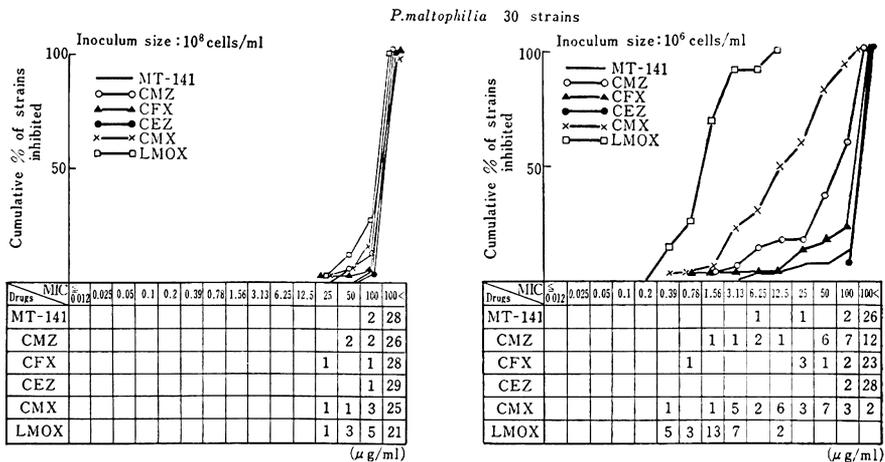


Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates

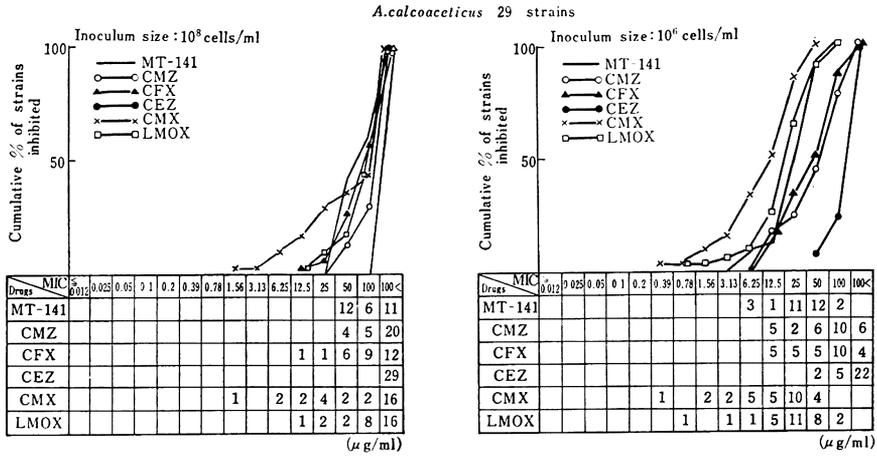


Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates

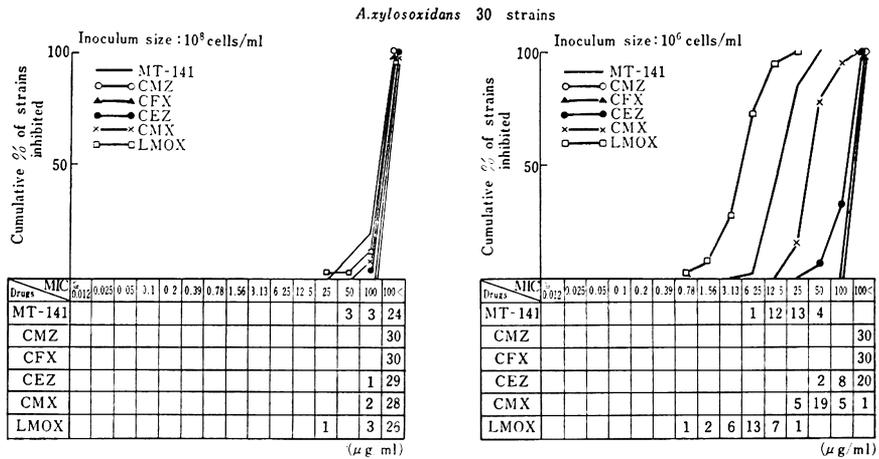


Fig. 20 Sensitivity distribution of clinical isolates

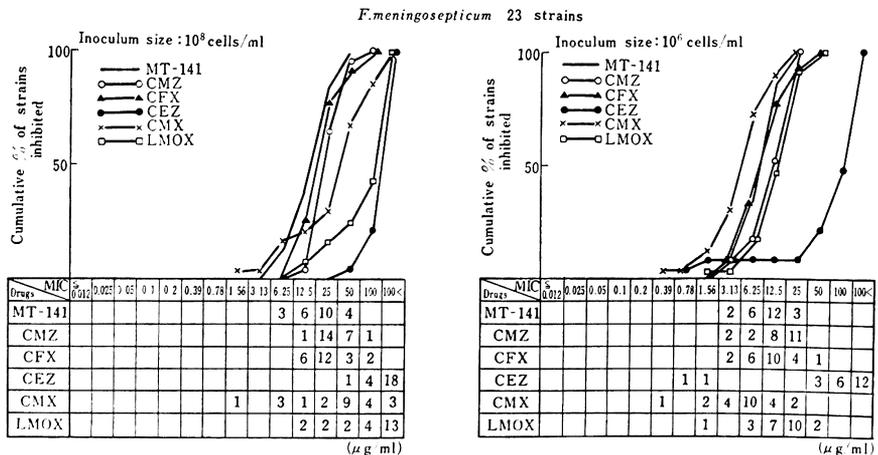


Fig. 21 Sensitivity distribution of clinical isolates

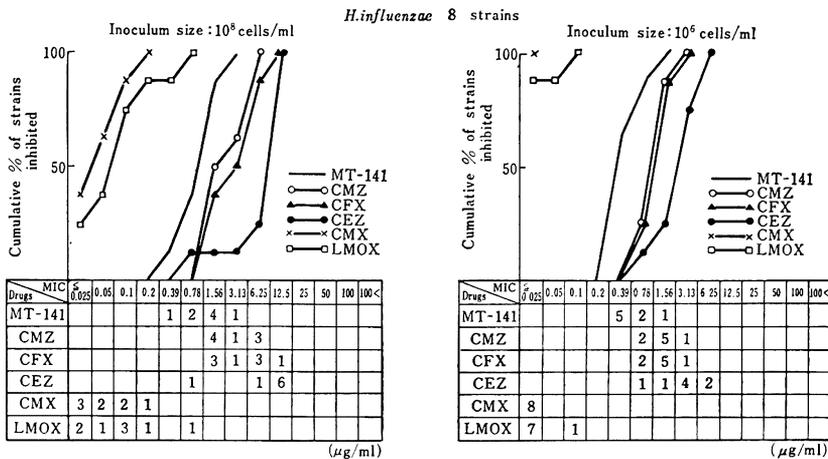
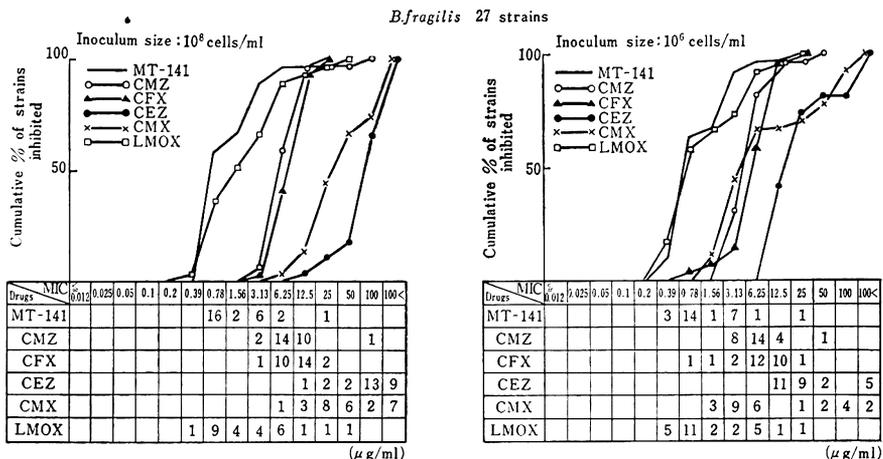


Fig. 22 Sensitivity distribution of clinical isolates



は弱く、ほとんどの株が 50 μg/ml 以上で CEZ よりやや強いが、他の 4 剤より劣っていた。

P. aeruginosa に対しては CMZ, CFX, CEZ と同様すべての株は 100 μg/ml であった。*P. cepacia* では 0.39 μg/ml から 100 μg/ml 以上の MIC を示し、ほとんどの株が 50 μg/ml 以上で CEZ とほぼ同等であったが他の 5 剤より劣っていた。*P. maltophilia* では CEZ と同様、100 μg/ml 以上の MIC であった。

A. calcoaceticus に対し、ほぼ LMOX と同程度の抗菌力を示し、CMX より劣るが、他剤より優れ、MIC のピークは 25~50 μg/ml であった。

A. xylosoxidans では LMOX より劣るが、他剤より強く、その MIC のピークは 12.5~25 μg/ml であった。

F. meningosepticum に対する MT-141 の抗菌力は、CFX と同程度で CMX より劣るが、他剤より強かった。

MIC のピークは 12.5 μg/ml であった。

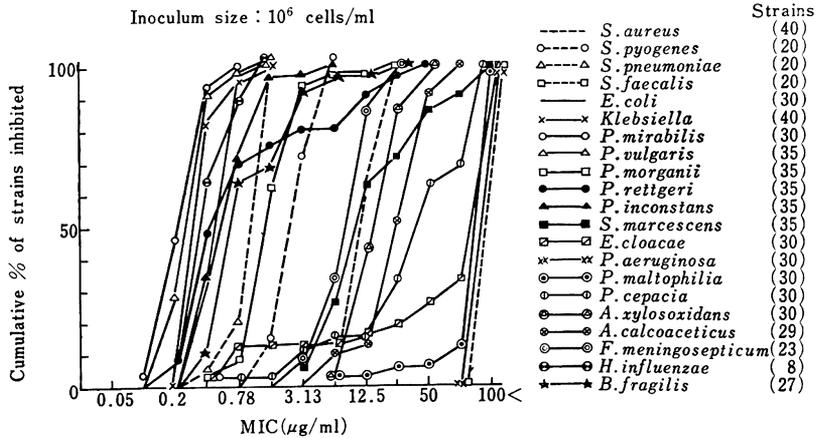
H. influenzae に対する MT-141 の MIC 分布は CEZ, CMZ, CFX より強く、そのピークは 0.39 μg/ml であったが、CMX, LMOX より劣っていた。

B. fragilis に対する MT-141 の抗菌力は最も強く、その MIC のピークは 0.78 μg/ml を示し、同系の CMZ, CFX より強かった。

2) 臨床分離株に対する MT-141 の抗菌力
検討した 21 菌種 672 菌株に対する MT-141 の抗菌力の成績を Fig. 23 に示した。

MT-141 は *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *H. influenzae* に対し強い抗菌力を示し、0.78 μg/ml 以下に分布していた。*S. pneumoniae*, *B. fragilis*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *P. inconstans* では菌株の 80% は 1.56 μg/ml の濃度で阻止され、*S.*

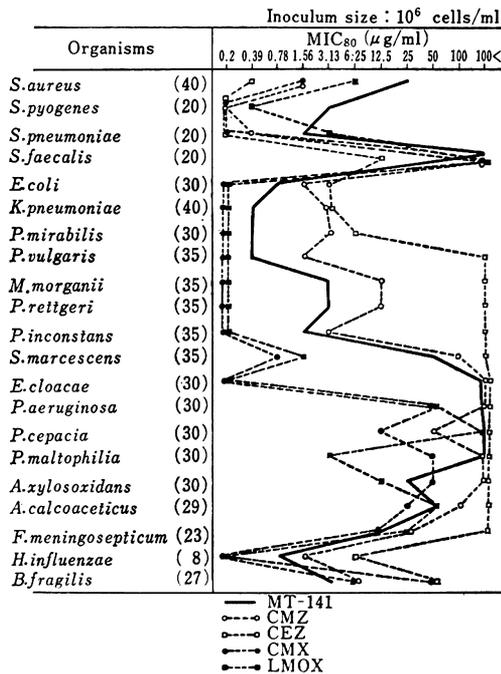
Fig. 23 *In vitro* activity of MT-141 against clinical isolates



S. pyogenes では $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。*F. meningosepticum*, *S. aureus*, *A. xylosoxidans*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus* に対する抗菌力はやや弱く, $12.5 \mu\text{g/ml}$ ~ $25 \mu\text{g/ml}$ であり, *P. cepacia*, *E. cloacae*, *P. maltophilia*, *P. aeruginosa*, *S. faecalis* では $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。

3) 臨床分離株に対する各薬剤の 80% 発育阻止濃度検討した 21 菌種 672 菌株に対する各薬剤の抗菌力を, 菌株の 80% を阻止する濃度で示したのが Fig. 24 であ

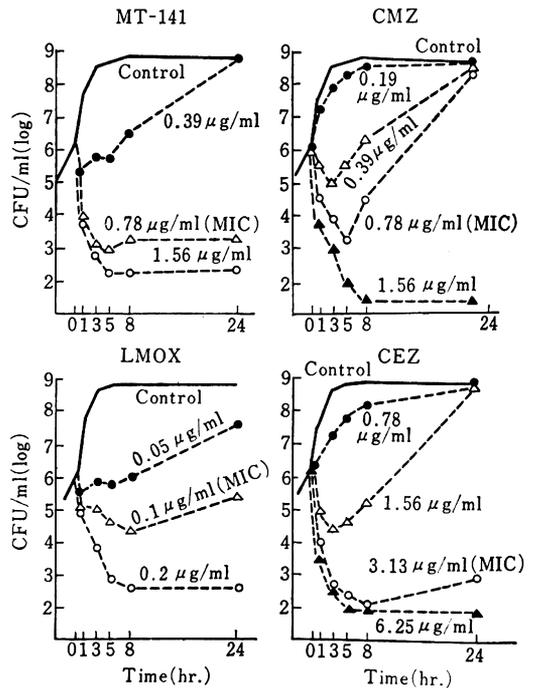
Fig. 24 80% inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$) of MT-141 against clinical isolates



る。

MT-141 はグラム陽性球菌に対して他剤より弱く, グラム陰性の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属, *S. marcescens*, *H. influenzae* では同系の CMZ や CEZ より優れた抗菌力を示すが CMX, LMOX より弱い。ブドウ糖非発酵菌では抗菌力は弱く, その中では *F. meningosepticum*, *A. xylosoxidans*, *A. calcoaceticus* では CMZ, CEZ より強い。*B. fragilis* に対しては他剤と比べ, 最も強い抗菌力を示した。

Fig. 25 Bactericidal activity of MT-141, CMZ, CEZ and LMOX against *E. coli* C-11



3. 殺菌作用

E. coli C-11 株に対する MT-141 の殺菌作用を CMZ, LMOX, CEZ と同時に比較した成績を Fig. 25 に示した。

MT-141 の殺菌作用は MIC 添加では CEZ よりやや弱い、LMOX, CMZ より強かった。MT-141 の MIC は CMZ と同等であったが、CMZ は添加 8 時間後以降再増殖が認められたが、MT-141 では認められなかった。

4. 不活化酵素に対する安定性

腸内細菌科 9 菌種 13 株, *P. aeruginosa* 2 菌株よりそれぞれ得られた不活化酵素 (β -lactamase) に対する MT-141 の安定性を penicillin 系 9 薬剤, cephalosporin 系 14 薬剤, cephamycin 系 2 薬剤および oxacephem 系 1 薬剤と比較した成績を Fig. 26 に示した。MT-141 は *E. coli* 35 株の産生する酵素によりわずかに不活化されたが、他の菌株の産生する酵素に対しては CFX, CMZ, CXM, CZX, LMOX と同様安定であった。

B. fragilis 7 菌株より得られた不活化酵素に対する MT-141 の安定性の成績を Fig. 27 に示した。MT-141

Fig. 26 Enzymatic stability of penicillins and cepheids

Source of enzyme	Incubation time 4hr.													Potency (μ g/ml)			
	I			II			III			IV			□: 50	□: 20-2	□: 50-35	□: <2	
Drug	<i>E. coli</i> 35	<i>E. coli</i> ML-1410	<i>E. coli</i> RGN 238	<i>E. coli</i> ML-1410	<i>E. coli</i> RGN 263	<i>E. coli</i> 121	<i>K. pneumoniae</i> GN-69	<i>C. freundii</i> GN-346	<i>E. cloacae</i> No. 91	<i>P. mirabilis</i> GN-79	<i>P. fragilis</i> GN-76	<i>P. mirabilis</i> No. 9	<i>P. aeruginosa</i> GN-624	<i>P. aeruginosa</i> GN-627	<i>S. marcescens</i> No. 78	<i>P. aeruginosa</i> No. 47	<i>P. aeruginosa</i> No. 11
PCG	I b	V a	I l l														
ABPC																	
CBPC																	
SBPC																	
MZPC																	
APPC																	
PIPC																	
TIPC																	
MCIPC																	
CER																	
CEX																	
CFT																	
CXD																	
CCL																	
CEZ																	
CMD																	
CFX																	
CMZ																	
CXM																	
CTM																	
CFS																	
CTX																	
CPZ																	
CZX																	
CMX																	
LMOX																	
MT-141																	

Fig. 27 Enzymatic stability of cepheids

Potency □: 35-20
 Incubation time 4 hr. (μ g/ml) □: 20-2
 □: 50-35 □: <2

Drug	Source of enzyme						
	<i>B. fragilis</i> No.19	<i>B. fragilis</i> No.32	<i>B. fragilis</i> No.48	<i>B. fragilis</i> No.69	<i>B. fragilis</i> GM7000	<i>B. fragilis</i> GM7002	<i>B. fragilis</i> GM7004
CER							
CEX							
CFT							
CXD							
CCL							
CEZ							
CMD							
CFX							
CMZ							
CXM							
CTM							
CFS							
CTX							
CPZ							
CZX							
LMOX							
CMX							
MT-141							

はこれらの酵素に対し、最も安定であった。

5. マウス実験感染における防禦効果

1) *E. coli* 感染

E. coli C-11 株を感染菌としたときの成績を Table 5 に示した。

大量菌感染における MT-141 の ED₅₀ 値は最も大きく、他剤より劣っていたが、小量菌感染では 0.121mg/mouse を示し、CMZ, CTT, CEZ より小さいが、LMOX より大きい値であった。

2) *K. pneumoniae* 感染

K. pneumoniae 3K25 株を感染菌としたときの成績を Table 6 に示した。

CEZ 耐性株である *K. pneumoniae* 3K25 株に対する MT-141 の ED₅₀ は 0.156mg/mouse で最も小さく、CEZ, CMZ, LMOX より優れていた。

3) *C. freundii* 感染

C. freundii GN 346 を感染菌としたときの成績を Table 7 に示した。

大量菌感染, 小量菌感染とも MT-141 の ED₅₀ 値は最も小さく、LMOX とほぼ同等か、わずかに優れ、同系の CMZ や CEZ より優れた感染防禦効果を示した。

4) *S. marcescens* 感染

S. marcescens No. 2 を感染菌としたときの成績を Table 8 に示した。

MT-141 の ED₅₀ 値は 0.312mg/mouse を示し CTT, LMOX よりわずかに大きな値であったが CMZ, CEZ

Table 5 Protecting effect of MT-141 against *E. coli* infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	5 % mucin	MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁶	10 ⁵	
<i>E. coli</i> C-11	MT-141	7×10^8	3×10^8	-	1.56	0.78	2.973 (2.084~4.240)
	CMZ				3.13	0.39	0.991 (0.782~1.250)
	CEZ				6.25	1.56	0.992 (0.857~1.150)
	LMOX				6.25	≤ 0.2	0.787 (0.737~0.840)
	MT-141	4×10^6	1×10^3	+	1.56	0.78	0.121 (0.110~0.134)
	CMZ				3.13	0.39	0.496 (0.449~0.547)
	CTT				3.13	0.78	0.197 (0.180~0.214)
	CEZ				6.25	1.56	0.393 (0.334~0.414)
	LMOX				6.25	≤ 0.2	0.039 (0.032~0.048)

Mouse : ICR, 4 W, ♂, 19 ± 1 g, 6 animals/group.

Challenge : I.P.

Administration : S.C. 1 hr. after infection.

ED₅₀ : Van der Waerden method.

Table 6 Protecting effect of MT-141 against *K. pneumoniae* infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	5 % mucin	MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁶	10 ⁵	
<i>K. pneumoniae</i> 3K-25	MT-141	7×10^5	1×10^3	+	3.13	0.39	0.156 (0.107~0.226)
	CMZ				6.25	3.13	>10
	CEZ				>100	>100	>10
	LMOX				>100	0.19	0.312 (0.215~0.453)

Mouse : ICR, 4 W, ♂, 19 ± 1 g, 6 animals/group.

Challenge : I.P.

Administration : S.C. 1 hr. after infection.

ED₅₀ : Van der Waerden method.

Table 7 Protecting effect of MT-141 against *C. freundii* infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	5 % mucin	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁸	10 ⁶	
<i>C. freundii</i> GN346	MT-141	8.5×10^8	2.5×10^7	-	>100	50	1.25 (0.807~2.486)
	CMZ				>100	100	6.302 (4.118~9.646)
	CEZ				>100	>100	>20
	LMOX				12.5	6.25	1.575 (1.086~2.284)
	MT-141	4.8×10^7	7.8×10^5	+	>100	50	0.624 (0.43~0.905)
	CMZ				>100	100	5.0 (3.61~6.925)
	CEZ				>100	>100	>20
	LMOX				12.5	6.25	0.787 (0.535~1.158)

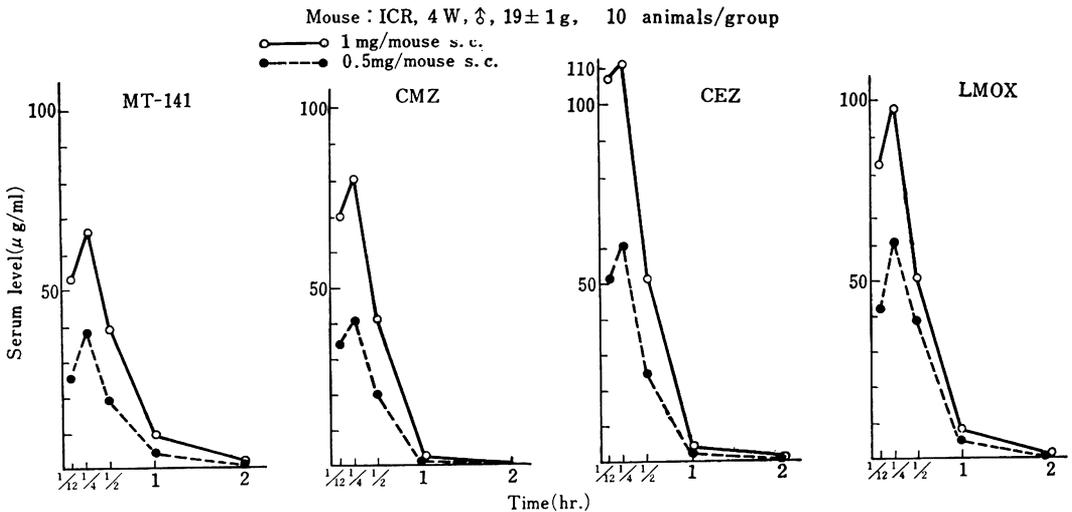
Mouse : ICR, 4 W, ♂, 19 ± 1 g, 6 animals/group.
 Challenge : I.P.
 Administration : S.C. 1 hr. after infection
 ED₅₀ : Van der Waerden method.

Table 8 Protecting effect of MT-141 against *S. marcescens* infection in mice

Organism	Drug	Challenge dose (cells/mouse)	MLD (cells/mouse)	5 % mucin	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ (mg/mouse)
					10 ⁸	10 ⁶	
<i>S. marcescens</i> No. 2	MT-141	4.3×10^6	1×10^5	+	>100	3.12	0.312 (0.206~0.472)
	CMZ				>100	1.56	0.625 (0.373~1.047)
	CTT				>100	0.78	0.155 (0.093~0.261)
	CEZ				>100	>100	>10
	LMOX				>100	0.1	0.247 (0.154~0.397)

Mouse : ICR, 4 W, ♂, 19 ± 1 g, 6 animals/group.
 Challenge : I.P.
 Administration : S.C. 1 hr. after infection.
 ED₅₀ : Van der Waerden method.

Fig. 28 Serum level of mice



より小さい値であった。

5. マウス血清中濃度

MT-141, CMZ, CEZ および LMOX をそれぞれ 1 mg/mouse, 0.5 mg/mouse 皮下投与したマウスの血中濃度を Fig. 28 に示した。

各薬剤はともにピークは投与後 15 分にあり, MT-141 は 1 mg/mouse 投与で 69 μg/ml で他剤より低い値であった。しかし, 投与後 1 時間目の濃度は 10 μg/ml で, 他剤より優れた持続性を示した。

III. 考 察

MT-141 は同系の CFX, CMZ と同様, グラム陽性菌, 陰性菌に対し抗菌スペクトルを有すが, グラム陽性菌では CFX, CMZ より弱い。しかし, とくにグラム陰性菌のうち, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属 (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*), *S. marcescens* に対しては, 優れた抗菌力を示し, CEZ および同系の CFX, CMZ より強いが, CMZ, LMOX より弱い傾向が認められた³⁻⁵⁾。また, *B. fragilis* に対しては他剤に比べ, 最も強い抗菌力を示した。このような抗菌力の特徴は不活化酵素 (11 菌種 22 菌株から得た酵素) に対する安定性の実験からも裏付けられ, 他の cephamycin 系同様, 安定であった。これは cephamycin 系に共通な構造上の特徴である β-lactam 環の 7 位に methoxy 基が存在するためと考えられる。

E. coli C-11 株に対する短時間殺菌作用は MIC 添加量で, CEZ と同等, CMZ, LMOX より優れた殺菌効果

が認められた。

マウス実験感染での成績は *in vitro* での抗菌力とはほぼ相関し, CEZ, CMZ より優れた治療効果を得た。また MT-141 のマウス血中濃度は, CMZ と比べ血中ピーク値はやや劣るが, 持続性において優れ, LMOX と同等であった。このことはマウス実験感染で CMZ より優れた効果がみられた原因の一つと考えられた。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 2) 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27 : 559~560, 1979
- 3) 五島瑛智子, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 桑原章吾：Cephameycin 系新物質 CS-1170 の細菌学的評価。Cephalosporin 剤および Cefoxitin との抗菌作用の比較。Chemotherapy 26 (S-5) : 1~20, 1978
- 4) 五島瑛智子, 吉田 勇, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 宮崎修一, 桑原章吾：Cephalosporin の母核の S 原子を O 原子で置換した新誘導体 6059-S の *in vitro*, *in vivo* 細菌学的評価。Chemotherapy 28 (S-7) : 1~20, 1980
- 5) 五島瑛智子, 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

FUNDAMENTAL STUDIES OF MT-141, A NEW CEPHAMYCIN

SACHIKO GOTO, AKIYOSHI TSUJI, MASATOSHI OGAWA, YASUKO KANEKO

SHUICHI MIYAZAKI and SHOGO KUWAHARA

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

In vitro and *in vivo* antibacterial activities of MT-141, a new cephamycin antibiotic, were compared with those of cefmetazole, cefoxitin, cefazolin, cefmenoxime and latamoxef.

MT-141 was active against gram-negative and gram-positive bacteria showing greater activity than other cephamycins particularly against gram-negative bacteria including *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp. (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. rettgeri* & *P. inconstans*) and *S. marcescens*, but less active than cefmenoxime and latamoxef. Activity of MT-141 against *B. fragilis* was stronger than any other cepheems tested.

MT-141 was as stable as other cephamycins to inactivating enzymes derived from 22 strains of 11 species.

Therapeutic efficacy of MT-141 was comparable to latamoxef being superior over cefmetazole in experimental infections on mice caused by *K. pneumoniae*, *C. freundii* and *S. marcescens*.