

## 新オキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の細菌学的評価

五島瑛智子・小川正俊・金子康子

宮崎修一・辻 明良・桑原章吾

東邦大学医学部微生物学教室

新オキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を Latamoxef (LMOX), Cefmenoxime (CMX), Cefotaxime (CTX), Ceftazidime (CAZ) について比較評価し、次の結果を得た。

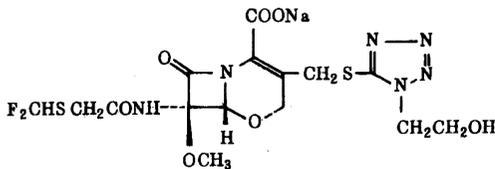
6315-S はグラム陽性菌の *S. aureus*, 特に Methicillin 耐性 *S. aureus* に対し, LMOX, CMX, CTX, CAZ より強い抗菌力を示し, グラム陰性菌に対しても他剤と同様に強い抗菌力を示した。

$\beta$ -lactamase を産生する 10 菌種 15 菌株から得られた粗酵素に対して 6315-S は Richmond type I の  $\beta$ -lactamase を除く, 他のすべての菌株の産生する酵素に安定であった。

*In vivo* におけるマウス実験感染では, 6315-S の ED<sub>50</sub> は LMOX, CMX, CTX, CAZ より小さい値を示し, 強い治療効果がみとめられた。

新オキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef : FMOX), 化学名 (6R, 7R)-7-[2-(difluoromethylthio)acetamido]-7-methoxy-3-[(1-hydroxyethyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo[4, 2, 0]oct-2-ene-2-carboxylic acid sodium salt. は Fig. 1 に示す構造式である。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



本剤の抗菌スペクトラムは他の第三世代の cephem 剤と同様に広域で, 特に Cefazolin 耐性の黄色ブドウ球菌にも強い抗菌力を示し,  $\beta$ -lactamase に対しては cephalosporinase 型の一部を除き, ほとんどの type の  $\beta$ -lactamase に極めて安定とされ, 感染防御効果は *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 感染などの実験感染に有効であるが, *Pseudomonas aeruginosa* には無効である<sup>1, 2)</sup>。

本報告は 6315-S の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を LMOX, CTX, CMX, CAZ<sup>4~7)</sup> と比較した成績を報告する。

## 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

6315-S	(FMOX, 895 $\mu$ g/mg, 塩野義製薬)
Benzylpenicillin (PCG)	1621.9 U/mg, 萬有製薬)
Ampicillin	(ABPC, 911 $\mu$ g/mg, 藤沢薬品)
Carbencillin	(CBPC, 790 $\mu$ g/mg, 藤沢薬品)
Sulbencillin	(SBPC, 887 $\mu$ g/mg, 武田薬品)
Mezlocillin	(MZPC, 925 $\mu$ g/mg, 吉富製薬)
Apalcillin	(APPC, 854 $\mu$ g/mg, 住友化学)
Piperacillin	(PIPC, 915 $\mu$ g/mg, 富山化学)
Ticarcillin	(TIPC, 791 $\mu$ g/mg, 藤沢薬品)
Cloxacillin	(MCIPC, 900 $\mu$ g/mg, 東洋醸造)
Methicillin	(DMPPC, 883 $\mu$ g/mg, 萬有製薬)
Cephaloridine	(CER, 910 $\mu$ g/mg, 塩野義製薬)
Cephalexin	(CEX, 900 $\mu$ g/mg, 萬有製薬)
Cefatrizine	(CFT, 843 $\mu$ g/mg, 萬有製薬)
Cefaclor	(CCL, 960.6 $\mu$ g/mg, 塩野義製薬)
Cefroxadine (CXD)	881 $\mu$ g/mg, 日本チバガイギー)
Cefazolin	(CEZ, 944 $\mu$ g/mg, 藤沢薬品)
Cefamandole	(CMD, 960 $\mu$ g/mg, 塩野義製薬)
Cefuroxime	(CXM, 971 $\mu$ g/mg, 新日本実業)
Cefotiam	(CTM, 820 $\mu$ g/mg, 武田薬品)

Cefsulodin (CFS, 904  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , 武田薬品)  
 Cefoxitin (CFX, 938  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , 第一製薬)  
 Cefmetazole (CMZ, 953  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , 三共)  
 Cefoperazone (CPZ, 947  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , 富山化学)  
 Cefotaxime (CTX, 925  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , ヘキストジャパン)  
 Ceftizoxime (CZX, 857  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , 藤沢薬品)  
 Cefmenoxime (CMX, 945  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , 武田薬品)  
 Latamoxef (LMOX, 922  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , 塩野義製薬)  
 Ceftazidime (CAZ, 845  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , 新日本実業)  
 Ceftriaxone (CTRX, 852  $\mu\text{g}/\text{mg}$ , 日本ロシュ)

### 3. 感受性測定法

日本化学療法学会標準法に準じた<sup>3)</sup>。

### 4. 殺菌作用測定法

*E. coli* C 11 株を用い, Muller Hinton broth に接種し, 37°C で培養, 菌数が  $10^6$  cells/ml になった時点で 6315-S の 4 MIC, 2 MIC, 1 MIC (0.01  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), 1/2 MIC, 1/4 MIC 濃度を添加し, 1, 2, 4, 6, 9 および 24 時間後にそれぞれの時点での生菌数を測定した。同時に LMOX, CTX, CMX, CAZ, 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) 酵素液の調整

*S. aureus* 2 株, *E. coli* 4 株, *K. pneumoniae* 1 株, *Citrobacter freundii* 1 株, *Enterobacter cloacae* 1 株, *Proteus mirabilis* 1 株, *Proteus vulgaris* 2 株, *Providencia rettgeri* 1 株, *Providencia stuartii* 1 株, *Serratia marcescens* 1 株, *P. aeruginosa* 2 株を用い, 各菌株を普通ブイヨン (栄研) で培養し, 菌体を超音波で破壊した遠心上清を粗酵素液とした。

#### 2) 酵素による不活化率の測定

薬剤はそれぞれ 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  になるように前述の粗酵素液を作用させ, 37°C に放置, 経時的に残存力価をディスク法により測定した。なお検定菌として penicillin 系薬剤および CER, CEX, CFT, CCL, CXD, CEZ, CMD, CXM, CFX, CMZ, CZX の測定には, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, CPZ, CTX には *Micrococcus luteus* ATCC 9341, CTM, CMX には *P. mirabilis* ATCC 21100, CFS では *P. aeruginosa* NCTC 10490, 6315-S, LMOX では *E. coli* 7437, CTRX では *E. coli* ATCC 27166 を用いた。

### 6. マウス実験感染における感染防御効果

マウスは ICR 系, 雄  $19 \pm 1$  g を 1 群 6 匹とし, *S. aureus* Smith, *S. aureus* TMS 288, *S. aureus*

TMS 274, *E. coli* C11, *K. pneumoniae* 3 K25 をそれぞれ腹腔内に感染させ, 1 時間後に 6315-S, LMOX, CTX, CMX, CAZ, CEZ を皮下投与した。観察は感染後 7 日間行い, マウスの生死から  $ED_{50}$  を Van der Waerden method により算出した。

### 7. 混合感染実験における防御効果

単独菌感染マウスと同一条件のマウスを使用し, *Bacteroides fragilis* GM 7004 株 (1/40 MLD) *E. coli* C 11 株 (1 MLD) を同時にマウス腹腔内に接種した。感染 1 時間後に, 6315-S, LMOX, CTX, CMX, CAZ をそれぞれ皮下投与し, 以後 7 日間観察し, その生死により Van der Waerden method により  $ED_{50}$  値を算出した。

また死亡マウスの血中分離菌の *E. coli*, *B. fragilis* の割合は, *E. coli* をドリガルスキー改良培地 (BTB 寒天培地, 栄研) で 37°C 好気培養し, *B. fragilis* は CEZ 20  $\mu\text{g}/\text{ml}$  添加 GAM 寒天培地 (白水) を用い, 嫌気培養にて生菌数を測定した。

### 8. マウス血清中濃度

上述と同一条件のマウス 1 群 8 匹を用い 6315-S および LMOX, CTX, CMX, CAZ を各々 1 mg/mouse, 0.5 mg/mouse 皮下投与し, 5, 15, 30 分, 1 時間, 2 時間後にそれぞれマウスから血液を採取し, 1 群 8 匹づつそれぞれ同量をプールした血清を用い, ディスク法により測定した。なお検定菌は前述の不活化酵素に対する安定性試験に使用した菌株と同様である。

## II. 実験成績

### 1. 標準株の感受性分布

*S. aureus* に対する 6315-S の抗菌力は LMOX, CTX, CMX, CAZ より強く MIC は小さい値を示したが, グラム陰性の腸内細菌科の菌種のうち *Klebsiella*, *Proteus* 属に対しては, 6315-S は LMOX とほぼ同等, CTX, CMX, CAZ より大きい MIC であった。

*P. aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* に対する抗菌力は弱く, LMOX, CTX, CMX と同様で CAZ にはおよばなかった (Table 1, 2)。

### 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* 30 株, Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 78 株, *Staphylococcus epidermidis* 25 株, *Enterococcus faecalis* 30 株, *E. coli* 33 株, *K. pneumoniae* 30 株, *P. mirabilis* 30 株, *P. vulgaris* 20 株, *Morganella morganii* 20 株, *P. rettgeri* 20 株, *P. stuartii* 20 株, *C. freundii* 16 株, *E. cloacae* 25

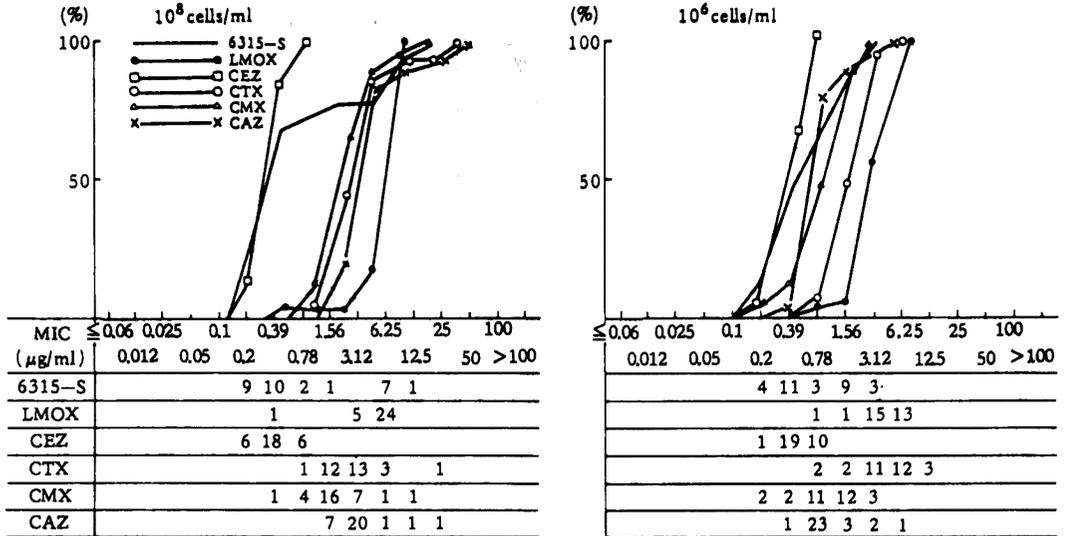
Table 1 Antibacterial spectra of 6315-S, LMOX, CTX, CTM and CAZ against standard strains

Species	inoculum size: 10 <sup>8</sup> cells/ml				
	6315-S	LMOX	CTX	CMX	CAZ
<i>S. aureus</i> 209-P	0.39	3.12	3.12	1.56	12.5
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.39	3.12	1.56	0.78	3.12
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	25	>100	>100	>100	>100
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	25	>100	>100	>100	>100
<i>E. coli</i> NIHJ JC2	0.2	0.78	6.25	50	0.1
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	0.2	0.05	≤0.006	50	6.25
<i>K. oxytoca</i> 1	0.78	3.12	6.25	50	50
<i>S. flexneri</i> 2 a 2	0.2	3.12	1.56	0.025	12.5
<i>S. typhi</i> S60	0.2	0.78	1.56	0.78	1.56
<i>P. mirabilis</i> 1287	6.25	>100	12.5	>100	>100
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	6.25	>100	100	>100	100
<i>M. morgani</i> IFO 3848	3.12	6.25	3.12	1.56	6.25
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	0.39	3.12	0.39	0.78	50
<i>P. stuartii</i> IFO 12930	6.25	50	12.5	25	100
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	0.39	50	>100	>100	0.78
<i>C. freundii</i> 2	50	3.12	6.25	25	12.5
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>100	50	>100	50	6.25
<i>P. putida</i> ATCC 17464	>100	100	50	25	3.13
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	>100	>100	>100	50	3.13
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	>100	>100	>100	50	>100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	>100	>100	>100	50	>100
<i>A. xylooxidans</i> TMS 73	>100	>100	>100	>100	>100
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	25	>100	6.25	50	100

Table 2 Antibacterial spectra of 6315-S, LMOX, CTX, CMX and CAZ against standard strains

Species	inoculum size: $10^6$ cells/ml				
	6315-S	LMOX	CTX	CMX	CAZ
<i>S. aureus</i> 209-P	0.2	3.12	1.56	1.56	3.12
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.012	3.12	1.56	0.78	0.2
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	6.25	100	50	25	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	6.25	>100	50	25	3.12
<i>E. coli</i> NIHJ JC2	0.05	0.2	0.1	0.2	0.39
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	0.12	0.012	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.05
<i>K. oxytoca</i> 1	0.025	0.025	0.025	0.025	0.05
<i>S. flexneri</i> 2 a 2	0.05	0.1	0.025	0.025	0.2
<i>S. typhi</i> S60	0.05	0.05	0.025	0.1	0.39
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.1	0.05	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	0.05	0.05	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.2	0.025	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	0.1	0.025	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>P. stuartii</i> IFO 12930	0.05	0.05	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.2
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	0.2	0.05	0.025	0.05	$\leq 0.006$
<i>C. freundii</i> 2	0.2	0.25	0.1	0.1	0.78
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>100	50	>100	100	3.12
<i>P. putida</i> ATCC 17464	25	50	6.25	12.5	0.78
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	0.05	50	100	50	1.56
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	>100	>100	100	50	6.25
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	0.05	12.5	1.56	3.12	3.12
<i>A. xylooxidans</i> TMS 73	25	100	>100	>100	25
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	12.5	>100	50	25	50

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* 30 strains



株, *S. marcescens* 20 株, *P. aeruginosa* 25 株の感受性分布を 6315-S, CEZ, LMOX, CTX, CMX, CAZ の 6 剤について比較した成績を Fig. 2 ~ Fig. 16 に示した。

*S. aureus* に対する 6315-S の MIC 分布のピークは CEZ と同等で 0.39 μg/ml であり、臨床分離株に対しても LMOX, CTX, CMX, CAZ より抗菌力が強いことが示された。一方、Methicillin 耐性 *S. aureus* (MRSA) に対し、6315-S は幅広い MIC 分布 (0.2 ~ ≥100 μg/ml) を示したが、CEZ, CTX, CMX, CAZ, LMOX, DMPPC より抗菌力の強いことが認められた (Fig. 2, 3)。

*S. epidermidis* に対する 6315-S の MIC のピーク (10<sup>6</sup> cells/ml 接種) は 1.56 μg/ml で CMX, CTX とは同程度であったが、CEZ の抗菌力にはおおよばなかった (Fig. 4)。

*E. faecalis* に対し、6315-S は他の 4 剤と同様抗菌力は弱く、ほとんどの菌株が 50 μg/ml 以上に分布していた (Fig. 5)。

*E. coli* に対する 6315-S の抗菌力は強く、とくに 10<sup>6</sup> cells/ml 接種での MIC のピークは 0.1 μg/ml で、他剤より著しくすぐれているのが注目された。10<sup>6</sup> cells/ml 接種においては、0.1 μg/ml で全ての株の発育を

阻止し、CTX, CMX とほぼ同等であった (Fig. 6)。

*K. pneumoniae* に対する 6315-S の抗菌力は 10<sup>6</sup> cells/ml 接種において 3.12 μg/ml で全株の発育を阻止し、10<sup>8</sup> cells/ml 接種では 0.05 μg/ml 以下に分布し、CTX, CAZ と同程度の抗菌力を示した (Fig. 7)。

*P. mirabilis* に対する 6315-S の MIC 分布のピークは 10<sup>6</sup> cells/ml 接種で 0.1 μg/ml を示し、LMOX, CAZ と同程度であったが、CTX, CMX に比べ抗菌力は弱かった (Fig. 8)。

*P. vulgaris* では、10<sup>6</sup> cells/ml 接種における 6315-S の MIC 分布は 0.2 ~ 0.39 μg/ml で LMOX より強い抗菌力を示した (Fig. 9)。

*M. morgani* に対する 6315-S の抗菌力は CMX, CTX, LMOX, CAZ に比べ弱い、その MIC のピークは 3.12 μg/ml (10<sup>6</sup> cells/ml 接種) であった (Fig. 10)。

*P. rettgeri*, *P. stuartii* に対しては、10<sup>6</sup> cells/ml 接種での 6315-S の MIC 分布は 0.012 ~ 1.56 μg/ml で、そのピークは 0.025 μg/ml であった (Fig. 11, 12)。

*C. freundii*, *E. cloacae* に対する 6315-S の抗菌力は LMOX, CTX, CMX, CAZ より弱く、10<sup>6</sup> cells/ml 接種では 0.025 μg/ml ~ ≥100 μg/ml と幅広い MIC 分布であった (Fig. 13, 14)。

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates Methicillin-resistant *S. aureus* 78 strains

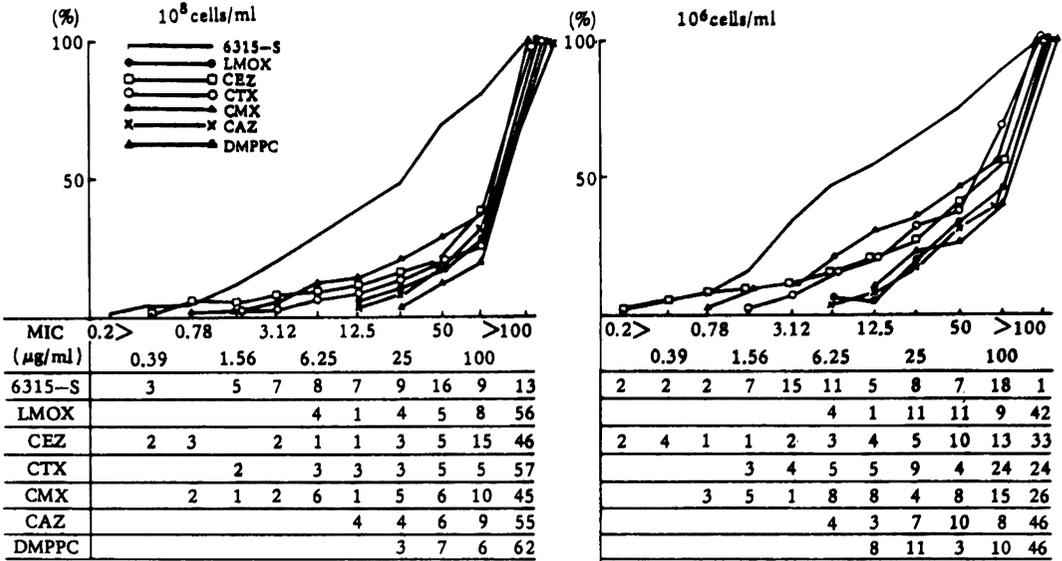


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* 25 strains

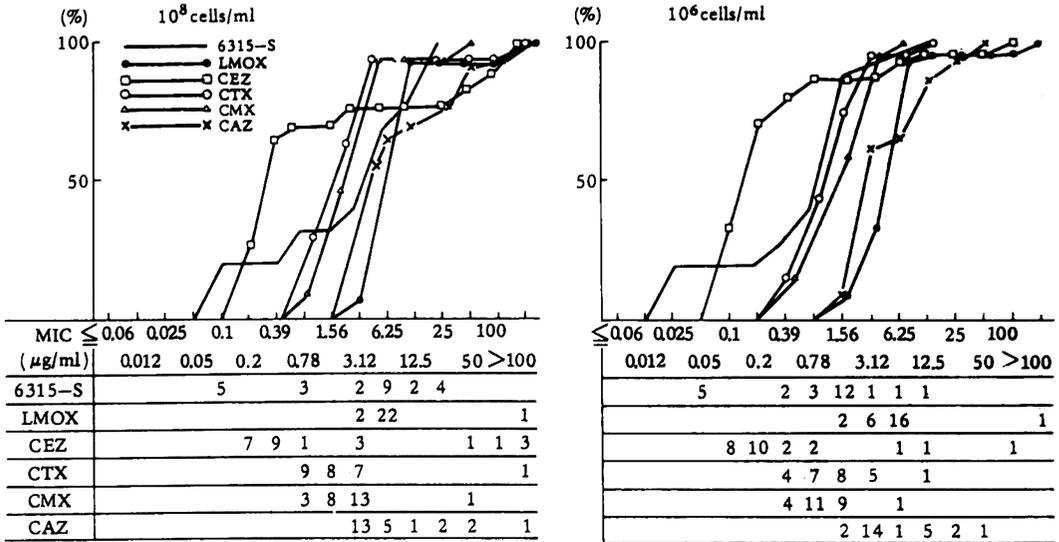


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. faecalis* 30 strains

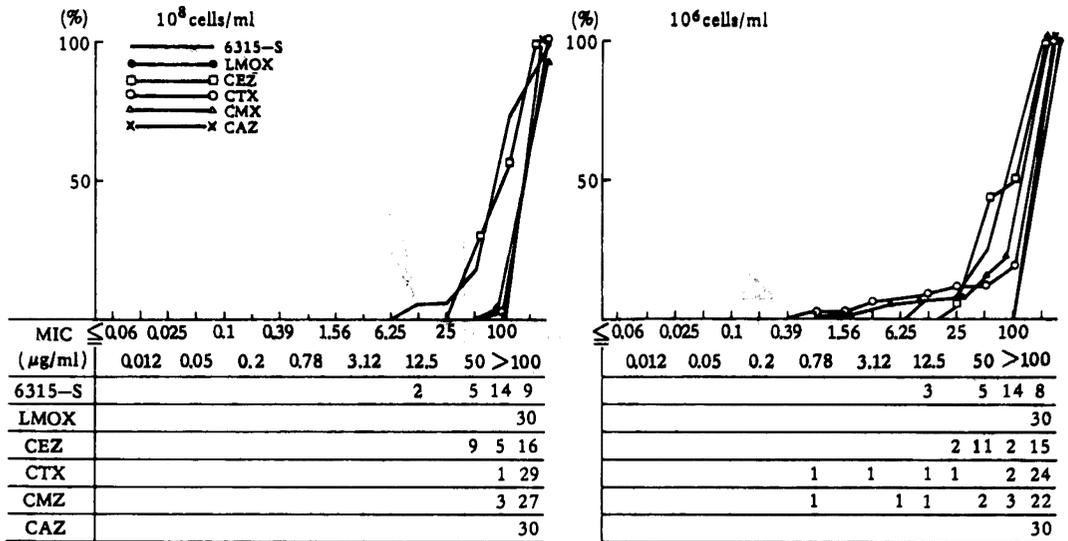


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 33 strains

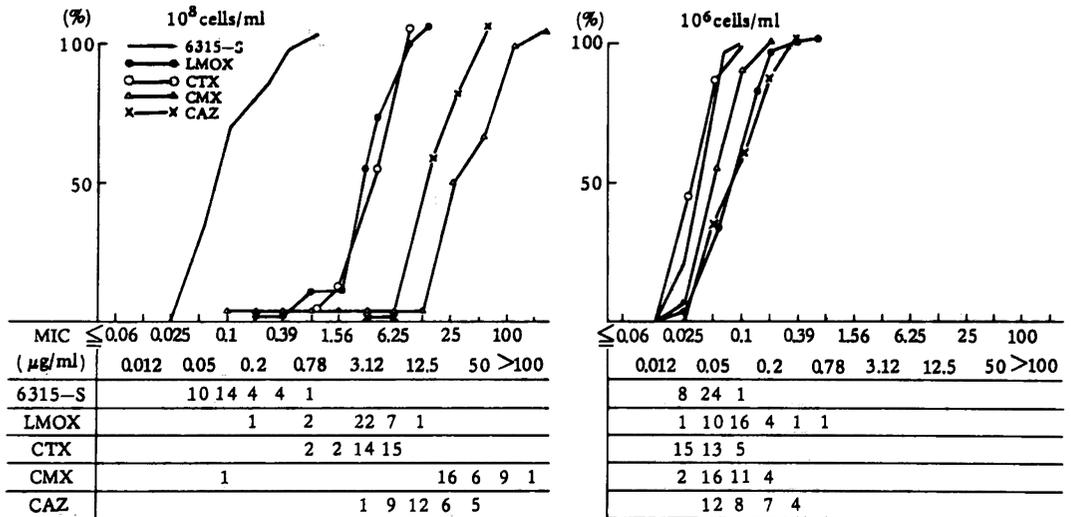


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 30 strains

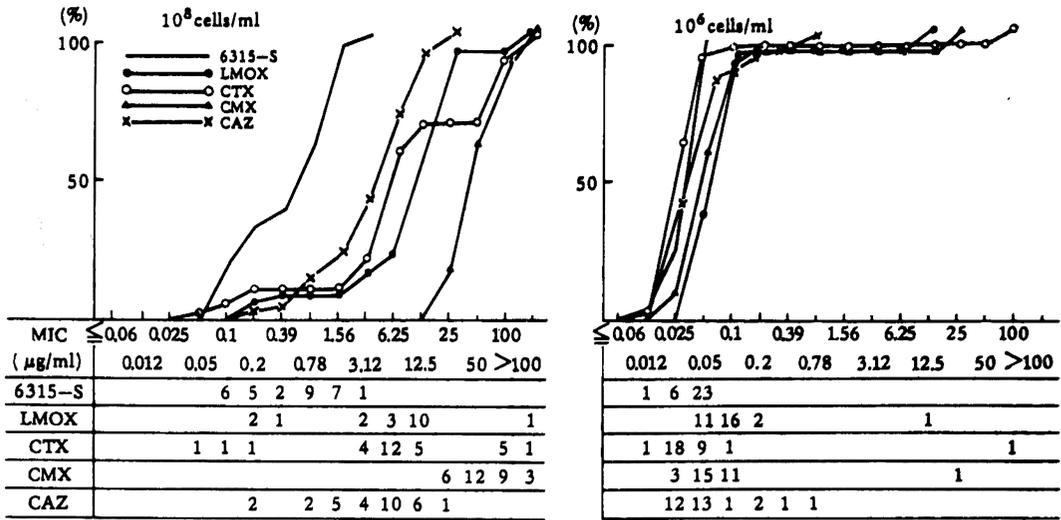


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 30 strains

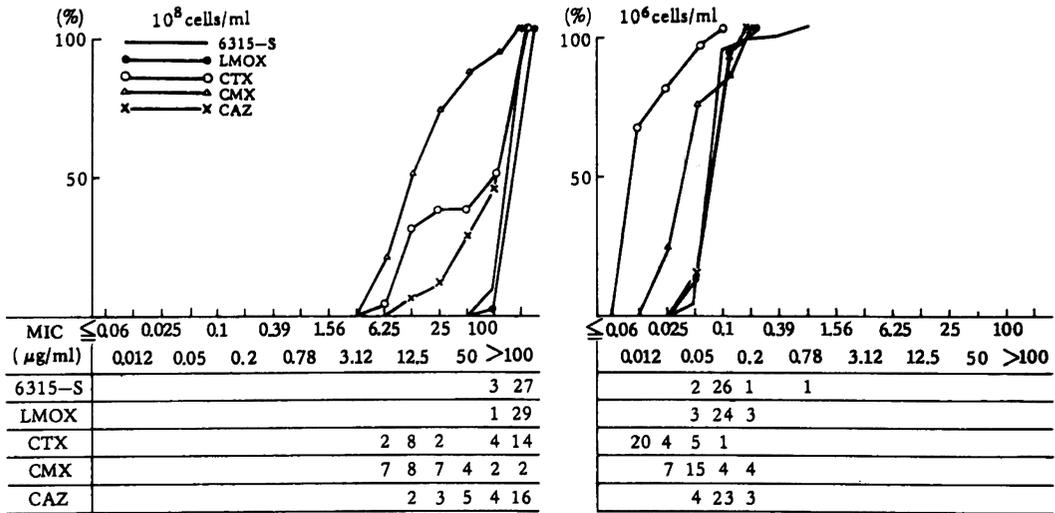


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 20 strains

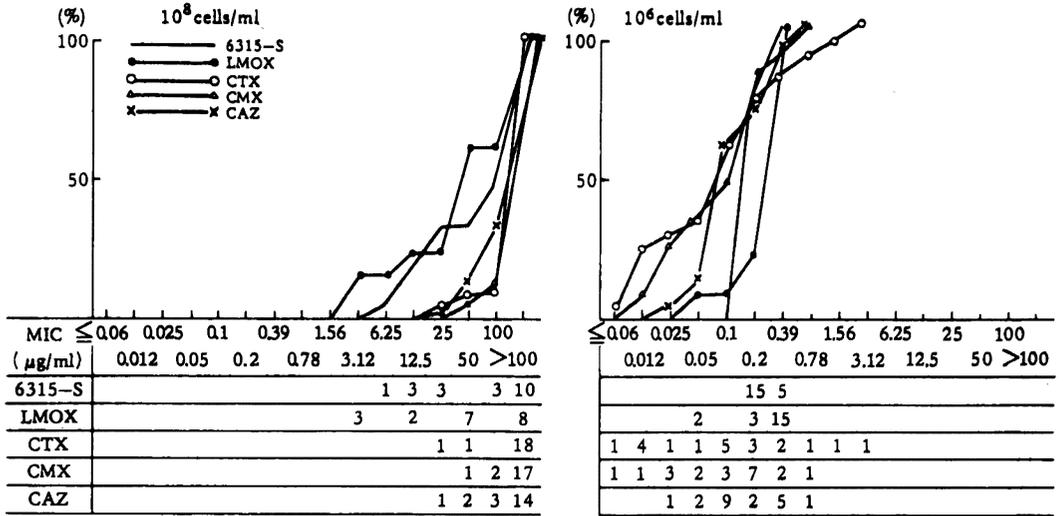


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *M. morgani* 20 strains

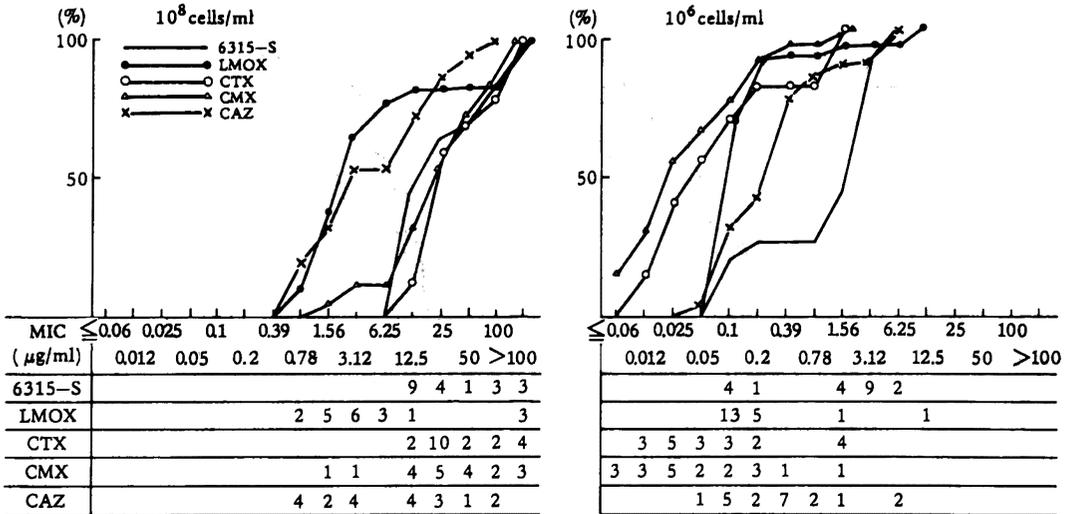


Fig.11 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. rettgeri* 20 strains

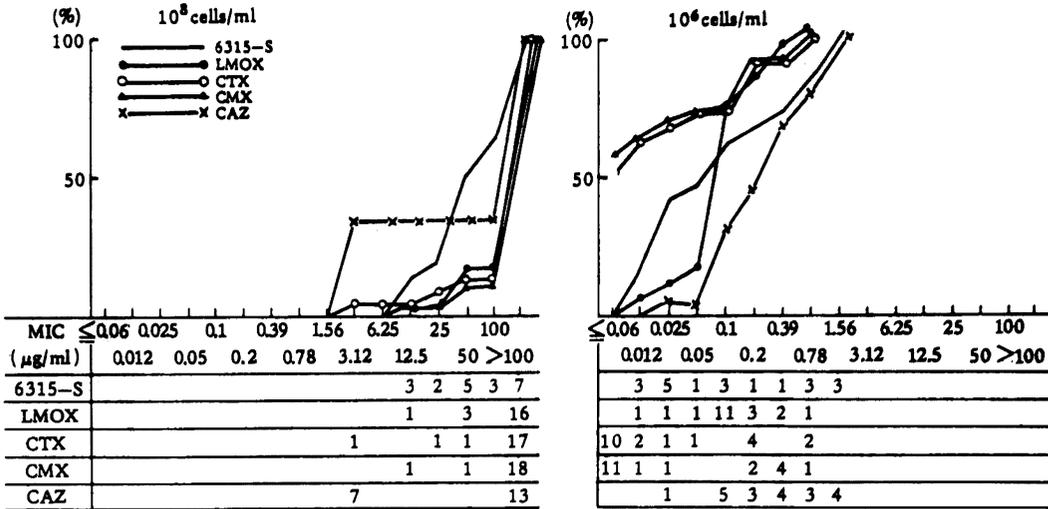


Fig.12 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*P. stuartii* 20 strains

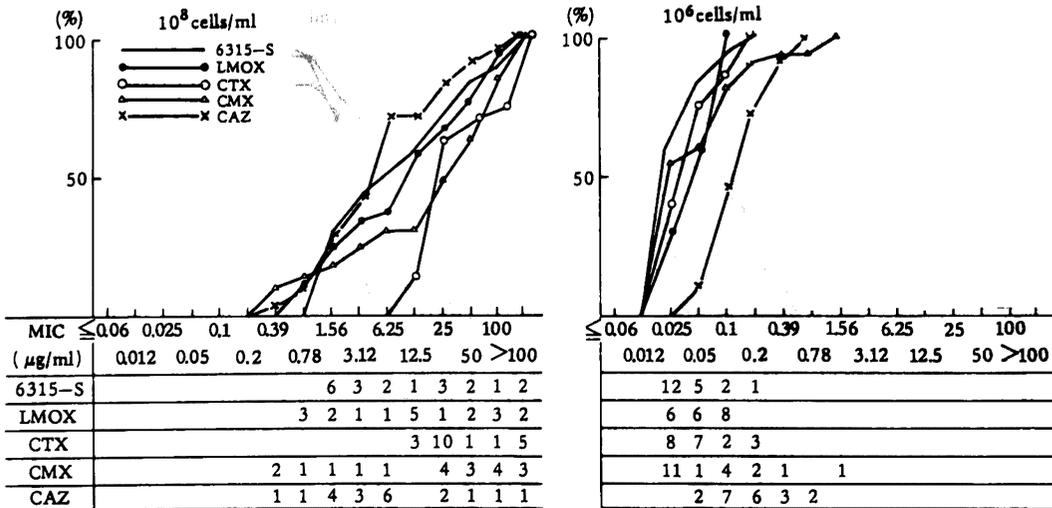


Fig.13 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii* 16 strains

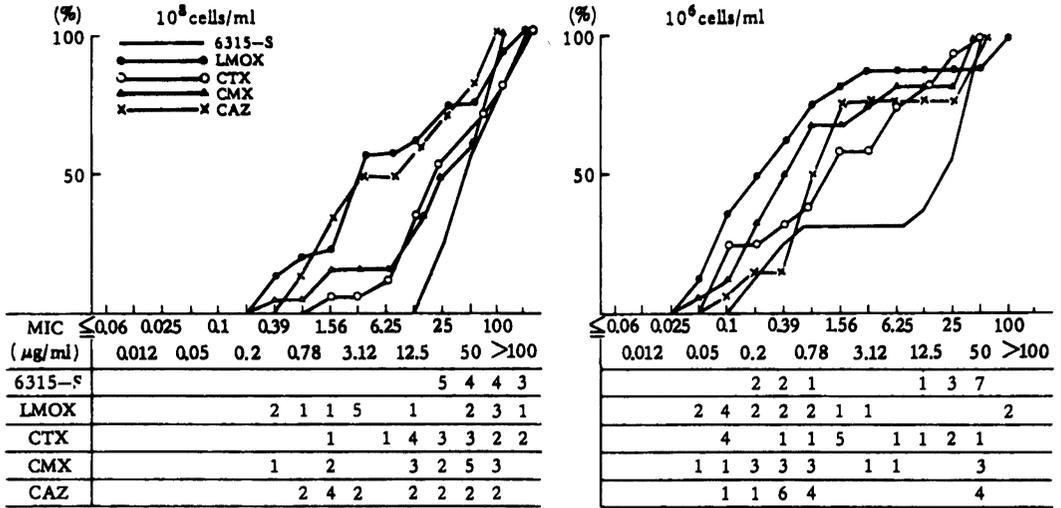
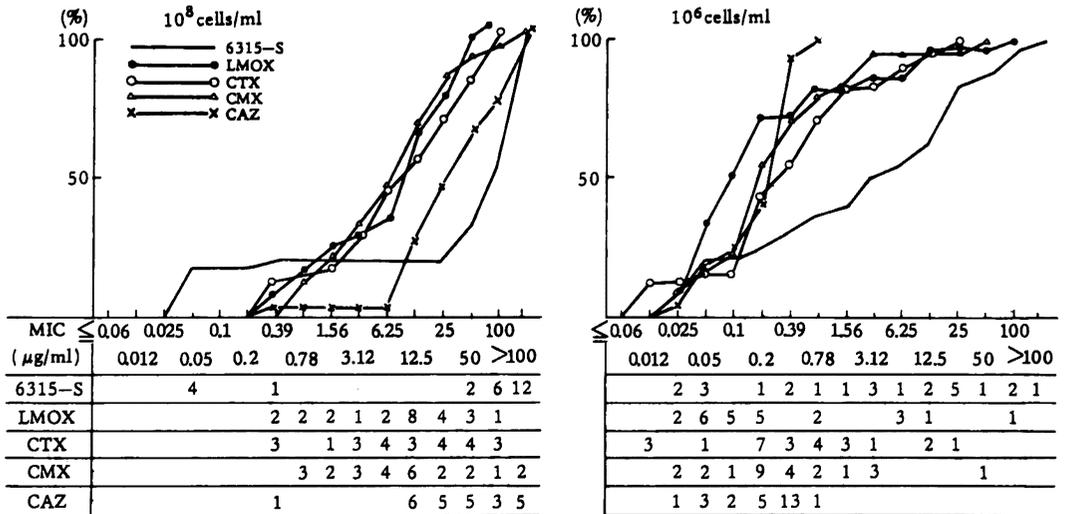


Fig.14 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 25 strains

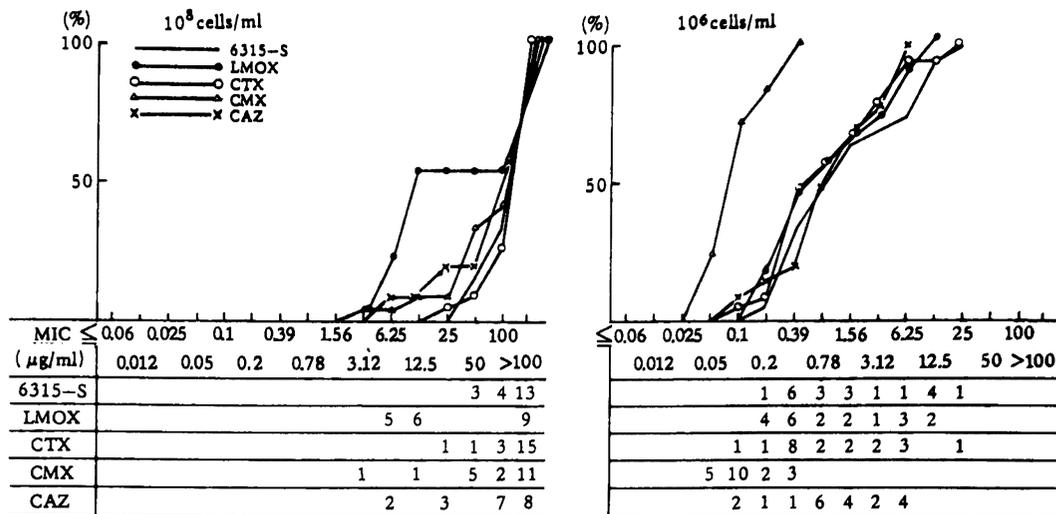


*S. marcescens* では 6315-S の MIC 分布は (10<sup>8</sup> cells/ml 接種) はば 0.2 μg/ml~25 μg/ml であり, LMOX, CTX と同程度の抗菌力で CMX, CAZ より

弱いことが認められた (Fig.15)。

*P. aeruginosa* に対する 6315-S の抗菌力は弱く, 10<sup>6</sup> cells/ml 接種においても全株 100 μg/ml 以上の

Fig.15 Sensitivity distribution of clinical isolates  
*S. marcescens* 20 strains



MICであった (Fig.16)。

Fig.17は以上の臨床分離株14菌種に対する6315-Sの抗菌力をまとめたものである。感受性のよい菌種は*K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. stuartii*でそのMICピークは0.025 μg/ml~0.05 μg/mlを示し、ついで他の*Proteus*属, *S. aureus*であり, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*に対し感受性は無効であった。

3. 殺菌作用

*E. coli* C11株に対する6315-S, LMOX, CTX, CMX, CAZの殺菌作用を検討した成績をFig.18に示した。

6315-SはLMOXと同程度の殺菌作用を示し、1/2 MIC添加で著明な菌数の減少が添加6時間目まで認められ、CTX, CMX, CAZよりすぐれていた。

4. 菌の産生する不活化酵素に対する安定性

*E. coli* 35, *E. coli* ML 1410 RGN 238, *E. coli* ML 1410 RGN 823, *E. coli* 121, *K. pneumoniae* GN 69, *C. freundii* GN-346, *E. cloacae* 91, *P. mirabilis* GN 79, *P. vulgaris* GN 76, *P. vulgaris* 9, *P. rettgeri* GN 624, *P. stuartii* GN 627, *S. marcescens* 78, *P. aeruginosa* 47, *P. aeruginosa* 11よりそれぞれ得られた不活化酵素に対する6315-Sの安定性を他のβ-lactam剤と比較した成績をFig.19

に示した。

6315-Sは*E. coli* 35の産生する不活化酵素に対し不安定であったが、他の菌株の産生する酵素に対して安定であった。

MRSAのTMS 288株, TMS 274株から得られた不活化酵素に対する6315-Sの安定性の成績をFig.20に示した。

MRSAの産生する不活化酵素に対し6315-SはCER, CTX, CMX, CAZ, LMOXと同様に安定であった。

5. マウス実験感染における防御効果

*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*感染に対する6315-Sの治療効果の成績をTable 3に示した。

1) *S. aureus* 感染

*S. aureus* Smith株を感染菌とした場合、6315-SのED<sub>50</sub>は0.0472 mg/mouseで、CEZより大きい値を示したが、他剤より2~5倍強い治療効果を示した。

MRSAのTMS 288株およびTMS 274株のマウス実験感染に対し、6315-Sのみが治療効果を示し、他剤は無効であった。

2) *E. coli* 感染

*E. coli* C11株を感染菌としたとき、6315-SのED<sub>50</sub>は0.0019 mg/mouseでCMX, CAZより大き



Fig.18 Bactericidal activity of 6315-S, CTX, CAZ, LMOX and CMX against *E. coli* C11

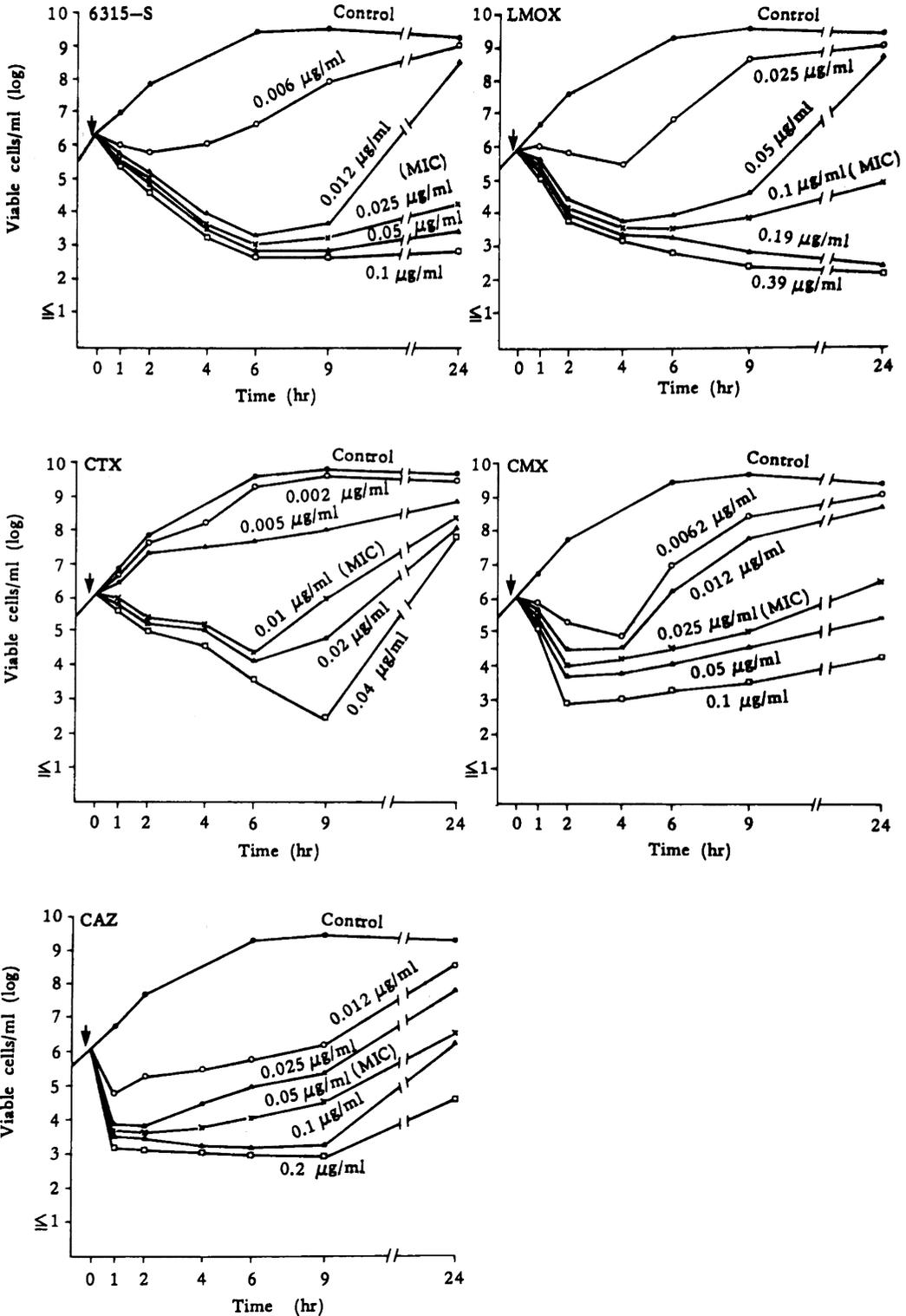


Fig.19 Enzymatic Stability of Penicilins and Cephalosporins

Incubation time 4 hr.

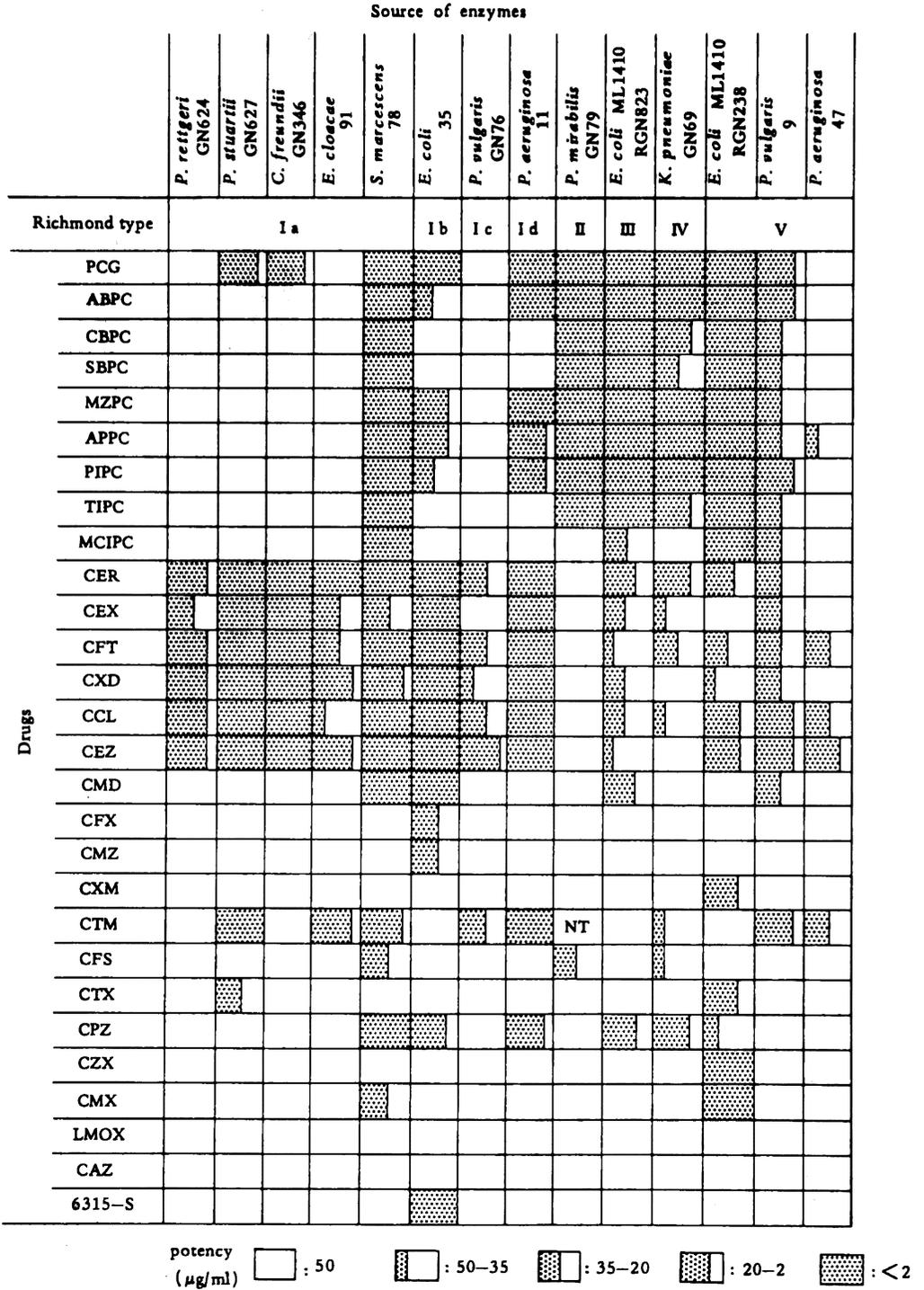
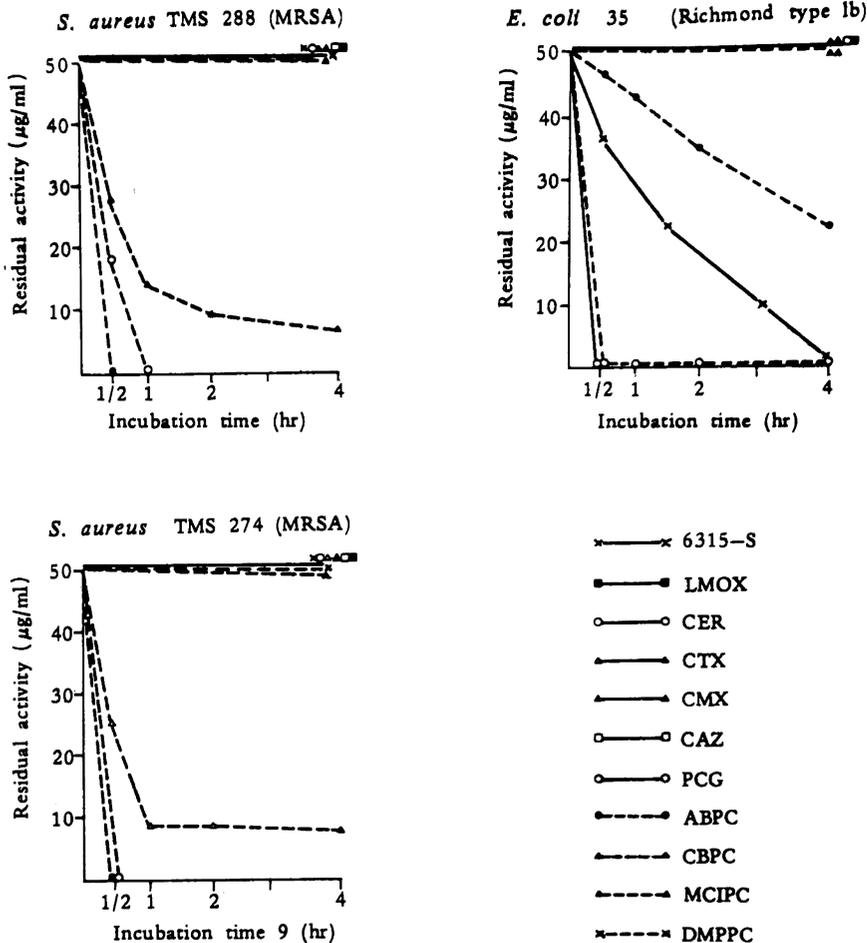


Fig.20 Hydrolysis of 6315-S and other  $\beta$ -lactams by  $\beta$ -lactamases from *S. aureus* and *E. coli*



い値を示したが、LMOX、CTX よりすぐれた治療効果が認められた。

3) *K. pneumoniae* 感染

*K. pneumoniae* 3K25 を感染菌としたとき、6315-S の ED<sub>50</sub> は 0.99 mg/mouse で最も小さい値を示し、CMX の 1/2 で、LMOX、CTX、CAZ よりはるかに治療効果はすぐれていた。

6. *E. coli* と *B. fragilis* の混合感染における治療効果

*E. coli* C 11 株と *B. fragilis* GM 7004 株の混合感染における 6315-S の治療効果の成績を Table 4 に示した。

混合感染における接種菌量は *E. coli* 1 MLD, *B.*

*fragilis* 1/40 MLD での組み合わせであるが、6315-S の ED<sub>50</sub> は 4.35 mg/mouse を示し、他剤よりも小さい値を示し、すぐれた治療効果が認められた。

Fig.21. 22 は 6315-S, LMOX 投与により死亡したマウスの血中菌数を調べ、その割合を検討した成績である。

6315-S, LMOX 投与群とも、死亡マウスからは *E. coli*, *B. fragilis* 両菌種が検出された。

7. マウス血清中濃度

6315-S をマウスに 1 mg/mouse, 0.5 mg/mouse 皮下投与した時の血清中濃度を LMOX, CEZ, CTX, CMX, CAZ と比較した成績を Fig.23 に示した。

6315-S の 1 mg/mouse および 0.5 mg/mouse 投

Table 3 Therapeutic effect of 6315-S and reference cepheims on infection with *S. aureus*, *E. coli* and *K. pneumoniae* in mice

Organisms	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> (mg/mouse)	
		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>		
<i>S. aureus</i> Smith	6315-S	0.39	0.39	0.0472	(0.03-0.073)
	LMOX	6.25	6.25	0.198	(0.154-0.255)
	CTX	6.25	3.12	0.0702	(0.0446-0.11)
	CMX	6.25	3.12	0.078	(0.06-0.102)
	CAZ	6.25	6.25	0.248	(0.197-0.313)
	CEZ	0.39	0.39	0.0312	(0.0106-0.0162)
<i>S. aureus</i> TMS 288	6315-S	50	12.5	1.98	(1.46-3.07)
	LMOX	>100	>100	>20	
	CTX	>100	>100	>20	
	CMX	>100	>100	>20	
	CAZ	>100	>100	>20	
	CEZ	>100	>100	20	
<i>S. aureus</i> TMS 274	6315-S	12.5	6.25	7.93	
	LMOX	>100	>100	>20	
	CTX	>100	>100	>20	
	CMX	>100	>100	>20	
	CAZ	>100	>100	>20	
	CEZ	>100	>100	>20	
<i>E. coli</i> C 11	6315-S	0.1	0.025	0.0019	(0.0014-0.0025)
	LMOX	0.05	0.025	0.00229	(0.0018-0.0072)
	CTX	0.78	0.025	0.00247	(0.00116-0.00526)
	CMX	0.025	0.025	0.0012	(0.0007-0.0018)
	CAZ	0.025	0.025	0.00141	(0.00095-0.002)
<i>K. pneumoniae</i> 3K25	6315-S	0.19	0.05	0.99	(0.61-1.6)
	LMOX	>100	0.1	7.91	(5.36-11.67)
	CTX	6.25	0.78	4.98	(3.58-6.93)
	CMX	25	0.1	1.55	(1.0-2.39)
	CAZ	0.78	0.19	5.0	(3.15-8.02)

Mice: ICR, 4W, ♂, 19 ± 1g 6 animals/group  
Drug dosing: S.C. 1 hr after challenge

	Challenge dose (cfu/mouse)	MLD (cfu/mouse)
<i>S. aureus</i> Smith	1.2 × 10 <sup>6</sup> (+)	1 × 10 <sup>6</sup> (+)
<i>S. aureus</i> TMS 288	3 × 10 <sup>8</sup> (+)	3 × 10 <sup>8</sup> (+)
<i>S. aureus</i> TMS 274	1 × 10 <sup>9</sup> (+)	6 × 10 <sup>8</sup> (+)
<i>E. coli</i> C11	1.2 × 10 <sup>4</sup> (+)	1 × 10 <sup>3</sup> (+)
<i>K. pneumoniae</i> 3K25	1 × 10 <sup>6</sup> (+)	1 × 10 <sup>3</sup> (+)

(+): 5% mucin

与における血清中濃度のピークは投与後5分でそれぞれ64  $\mu\text{g/ml}$ , 40  $\mu\text{g/ml}$ を示し, 他剤より低い, 1時間後の血清中濃度は16  $\mu\text{g/ml}$ , 8  $\mu\text{g/ml}$ で他剤より高い傾向が認められた。

### III. 考 察

新オキサセフェム系抗生剤 6315-S は Latamoxef の誘導体で, その構造中に F (フッ素) を含む物質である。これまでの実験からこの物質がグラム陽性菌, グラム陰性菌に対する広域の抗菌スペクトルをもち, しかもこれまでの第三世代セフェム系の弱点であった

*S. aureus*, さらに Methicillin 耐性 *S. aureus* に対し強い抗菌力を示す特徴のあることが認められた。しかし *P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱く, CAZ にはおおよそ CTX, CMX などと同等であった。

菌の産生する不活化酵素に対する安定は, *E. coli* 35 (Richmond type 1b) の産生する不活化酵素以外には安定で, 各菌種に対する 6315-S の抗菌力が裏付けられた。しかし, *P. aeruginosa* の産生する不活化酵素に対しては, 6315-S は安定であるのに, 100  $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し, *in vivo* でも効果はなかった。本剤はこの菌種に対しては透過性が悪いためと考えられた。



Fig.22 Alteration of the microbial flora and survival of LMOX-treated mice experimentally infected with a mixture of *B. fragilis* and *E. coli*

Organisms challenge dose (cfu/mouse)	Dose of drugs (mg/mouse)	Survival rate (%)	Viable cells in blood from died mice (cfu/ml)							
			<i>B. fragilis</i>				<i>E. coli</i>			
			2	4	6	8	2	4	6	8
<i>B. fragilis</i> GM7004 $1.25 \times 10^8$ + <i>E. coli</i> C11 $3 \times 10^8$	0	0	████████████████████				████████████████████			
	0.31	0	████████████████████				████████████████████			
	1.25	0	████████████████████				████████████████████			
	5	40	████████████████████				████████████████████			
	20	100								

マウス実験感染に対し、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* を感染菌としたとき、6315-S のすぐれた治療効果がみとめられ、*in vitro* での成績を反映していた。また *E. coli* と *B. fragilis* による混合感染に対し、6315-S はもっとも小さい ED<sub>50</sub> を示したが、これは *E. coli* と *B. fragilis* の各々の MIC の差の開きが他剤より小さいためと、マウス血清中濃度持続時間の長さが、他剤よりすぐれていること、および *B. fragilis* の酵素に本剤が安定なためと考えられる。

以上のように 6315-S は抗菌力の点から、従来の第三世代の薬剤の弱点であった *S. aureus* 感染症にも有効性が期待できると推察された。

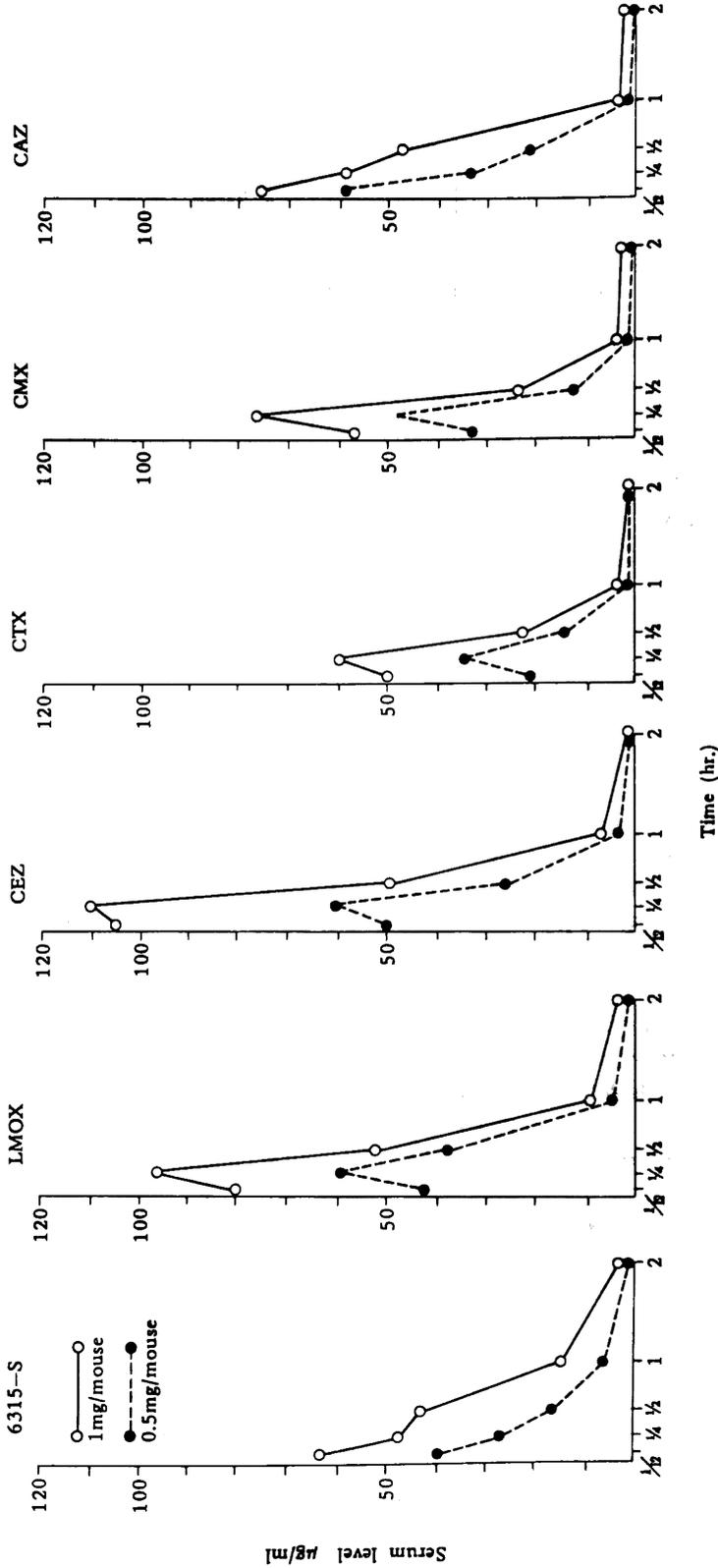
#### 文 献

- 1) YOSHIDA, T. ; T. TSUJI, S. MATSUURA, T. MATSUBARA, Y. HARADA & S. KUWAHARA : 6315-S, a novel oxacephem for parenteral use : Antibacterial activity and pharmacology. 23th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Las Vegas. USA (1983,10)
- 2) GOTO, S. ; M. OGAWA, S. MIYAZAKI, Y.

KANEKO & S. KUWAHARA : 6315-S, a novel oxacephem for parenteral : Bacteriological *in vitro* and *in vivo* study. 24th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington. USA (1984,10)

- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改定について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 4) 五島達智子, 辻明良, 小川正俊, 金子康子, 桑原章吾：新 Cephalosporin 剤 Cefotaxime の細菌学的評価。Chemotherapy 28 (S-1) : 23~32, 1980
- 5) 五島達智子, 吉田 勇, 小川正俊, 辻明良, 金子康子, 宮崎修一, 桑原章吾：Cephalosporin 系の母核の 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) : 1~28, 1980
- 6) 五島達智子, 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

Fig.23 Serum level in mice



administration : S. C.  
Mice : ICR, 4W, ♂, 19 ± 1g, 8 animals/group

- (SCE-1365) の細菌学的評価。Chemotherapy  
29 (S-1) : 8~31, 1981
- 7) 五島礎智子, 遠彦二, 辻明良, 小川正俊, 宮崎  
修一, 金子康子, 桑原章吾 : 7 位に Carboxy-

propyl oxyimino 基を有する Cephalosporin 系  
誘導体 Ceftazidime の細菌学的評価。Chemo-  
therapy 31(S-3) : 46~68, 1983

## BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF A NEW OXACEPHEM ANTIBIOTIC, 6315-S (FLOMOXEF)

SACHIKO GOTO, MASATOSHI OGAWA, YASUKO KANEKO,  
SHUICHI MIYAZAKI, AKIYOSHI TSUJI and SHOGO KUWAHARA  
Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

The antimicrobial activity of a new oxacephem antibiotic 6315-S (flomoxef), was bacteriologically evaluated by comparison with latamoxef, cefmenoxime, cefotaxime and ceftazidime.

It was stronger against Gram-positive bacteria than any other third-generation cephem, being the most effective against methicillin-resistant *S. aureus*, but as weak as the other drugs against *E. faecalis*.

As regards Gram-negative bacteria, 6315-S exhibited an MIC similar to that of cefotaxime against *E. coli* and *K. pneumoniae* but had weaker activity against *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, and *M. morgani* than did the other drugs. It affected *P. rettgeri* more strongly than did ceftazidime, but slightly less actively than other drugs. Against *P. stuartii*, it showed stronger activity than did latamoxef, cefmenoxime and ceftazidime.

All strains of *P. aeruginosa* were resistant to 6315-S, with MIC's of over 100  $\mu\text{g/ml}$ .

Although relatively stable against most  $\beta$ -lactamases, 6315-S was inactivated by the  $\beta$ -lactamase produced by *E. coli* 35 (Richmond type I).

In experimental mouse infections, 6315-S showed superior therapeutic effects against *S. aureus*, *E. coli*, and *K. pneumoniae* infections.

In mice with mixed infections caused by *E. coli* and *B. fragilis*, the lowest ED<sub>50</sub> among the drugs tested was that of 6315-S. This may be owing to 1) the slight difference in MIC'S of 6315-S against *E. coli* and *B. fragilis* and 2) the long-standing serum level of the compound in mice.