

新しい単環性 β -lactam 系抗生物質 Carumonam の細菌学的評価

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

新しい単環性 β -lactam 系抗菌剤 carumonam の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を検討した結果、グラム陽性菌には抗菌作用を示さないが、多くのグラム陰性菌、とくに *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対し強い抗菌作用を示すことを確認した。

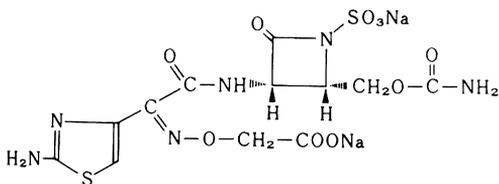
β -Lactamase に対しては aztreonam と同様安定であった。

各種グラム陰性桿菌によるマウス実験感染に対する治療効果は ED_{50} で表わしたが、*in vitro* MIC をよく反映した結果が得られた。

はじめに

Carumonam は武田薬品工業㈱の研究所で開発された monobactam 系に属する新抗生物質で disodium (+)-(Z)-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[2S, 3S)-2-(carbamoyloxymethyl)-4-oxo-1-sulfonato-3-azetidiny] amino]-2-oxoethylidene] amino] oxy] acetate で構造式は Fig. 1 のとおりである。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



Citrobacter freundii, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性桿菌に対して強い抗菌力を有し、グラム陽性菌には抗菌力が弱い。また注射により速やかに高い血中濃度がえられ、大部分が活性体のまま主として尿中に排泄されるといわれている。

本報告は carumonam の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用を aztreonam, cefotaxime, latamoxef, ceftazidime と比較した細菌学的基礎評価の概要である¹⁻⁴⁾。

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。なお臨床分離株は昭和 57 年～昭和 59 年に分離された株である。

2. 使用薬剤

carumonam (CRMN, 900 μ g/mg, 武田薬品)
benzylpenicillin (PCG, 665 μ g/mg, 萬有製薬)
ampicillin (ABPC, 911 μ g/mg, 藤沢薬品)
carbenicillin (CBPC, 790 μ g/mg, 藤沢薬品)
sulbenicillin (SBPC, 887 μ g/mg, 武田薬品)
mezlocillin (MZPC, 925 μ g/mg, 吉富製薬)
apalcillin (APPC, 854 μ g/mg, 住友化学)
piperacillin (PIPC, 915 μ g/mg, 富山化学)
ticarcillin (TIPC, 791 μ g/mg, 藤沢薬品)
cloxacillin (MCIPC, 900 μ g/mg, 東洋醸造)
cephaloridine (CER, 910 μ g/mg, 塩野義製薬)
cephalexin (CEX, 900 μ g/mg, 萬有製薬)
cefatrizine (CFT, 843 μ g/mg, 萬有製薬)
cefroxadine (CXD, 881 μ g/mg, 日本チバガイギー)
ceftaclor (CCL, 960.6 μ g/mg, 塩野義製薬)
cefazolin (CEZ, 944 μ g/mg, 藤沢薬品)
cefamandole (CMD, 960 μ g/mg, 塩野義製薬)
cefoxitin (CFX, 938 μ g/mg, 第一製薬)

cefmetazole (CMZ, 953 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 三共)
 cefuroxime (CXM, 971 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 新日本実業)
 cefotiam (CTM, 820 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 武田薬品)
 cefsulodin (CFS, 904 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 武田薬品)
 cefotaxime (CTX, 925 $\mu\text{g}/\text{mg}$, ヘキストジャパン)
 cefoperazone (CPZ, 947 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 富山化学)
 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, 841.5 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 新日本実業)
 aztreonam (AZT, 947 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 日本スクイブ)

3. 感受性測定法

日本化学療法学会標準法に従って行った⁵⁾。

4. 殺菌作用測定法

Escherichia coli C11 株を用い、Mueller Hinton broth (Difco) に接種し、37°C で静置培養した。菌数が 10^6 cells/ml になったとき CRMN の各濃度 (4, 2, 1, 1/2, 1/4 MIC) を添加し、1, 2, 4, 6, 9, 24 時間後にそれぞれ一定量の菌液を採取し、生菌

数を測定した。同時に AZT, CTX, LMOX, CAZ についても検討した。

5. β -Lactamase に対する安定性

1) 酵素液の調整

10 菌種の中、14 菌株各々を普通ブイヨン(栄研) 50 ml 中で 37°C, 18 時間培養し菌液を遠心にて集菌したのち、少量の生理食塩液に浮遊し、超音波処理により菌体を破壊した。さらに破壊液を無菌濾過し、その濾液に普通ブイヨンを加えて原液量 (50 ml) としたものを粗酵素液として用いた。

2) 反応条件および bioassay 法

上記酵素液に CRMN を 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ になるように加え、37°C で 4 時間 incubation した後、100°C 1 分間熱処理して酵素を不活化し、*E. coli* NIHJ JC-2 を検定菌とする disk 法により残存活性を測定した。また、AZT, CTX, LMOX, CAZ についても同時に測定した。

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, 体重 19 ± 1 g を 1 群 6 匹と

Table 1 Antimicrobial spectra of CRMN, AZT, CTX, LMOX and CAZ

Organisms	M I C ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
	CRMN	AZT	CTX	LMOX	CAZ
<i>S. aureus</i> 209 P	>100	>100	1.56	6.25	12.5
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	>100	100	0.39	6.25	3.12
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	>100	>100	12.5	12.5	>100
<i>E. coli</i> NIHJ JC 2	1.56	0.78	0.19	≤ 0.05	0.1
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	3.12	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05
<i>K. oxytoca</i> 1	0.78	0.78	1.56	0.19	0.19
<i>S. typhi</i> S 60	1.56	1.56	0.19	0.19	1.56
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.78	0.39	0.1	0.1	≤ 0.05
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	100	25	1.56	0.1	≤ 0.05
<i>M. morgani</i> IFO 3848	100	100	0.1	0.1	≤ 0.05
<i>P. rettgeri</i> IFO 1354	100	100	0.1	0.1	≤ 0.05
<i>P. stuartii</i> IFO 12930	100	100	25	25	25
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	100	100	100	100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>100	12.5	>100	100	100
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	100	100	25	>100	50
<i>X. maltophilia</i> IID 1167	>100	>100	>100	100	100
<i>P. putida</i> ATCC 17464	>100	25	50	100	3.12
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	50	100	25	>100	100
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	>100	25	1.56	>100	100
<i>A. xylosoxidans</i> TMS 73	>100	>100	100	>100	>100
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	>100	>100	100	>100	100

Inoculum size 10^8 cells/ml

Table 2 Antimicrobial spectra of CRMN, AZT, CTX, LMOX and CAZ

Organisms	M I C ($\mu\text{g/ml}$)				
	CRMN	AZT	CTX	LMOX	CAZ
<i>S. aureus</i> 209 P	>100	100	0.78	6.25	6.25
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	>100	25	0.19	6.25	1.56
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	>100	100	6.25	12.5	50
<i>E. coli</i> NIHJ JC 2	0.19	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05
<i>K. oxytoca</i> 1	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>S. typhi</i> S 60	0.19	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05
<i>P. mirabilis</i> 1287	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>M. morgani</i> IFO 3848	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>P. rettgeri</i> IFO 1354	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05
<i>P. stuartii</i> IFO 12930	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05	0.19
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	0.1	0.1
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	12.5	6.25	12.5	3.12	0.78
<i>P. cepacia</i> ATCC 17759	1.56	6.25	6.25	100	50
<i>X. maltophilia</i> IID 1167	3.12	3.12	100	6.25	50
<i>P. putida</i> ATCC 17464	12.5	12.5	25	50	1.56
<i>A. calcoaceticus</i> NCTC 7844	25	12.5	25	12.5	6.25
<i>A. faecalis</i> NCTC 655	25	25	1.56	≤ 0.05	3.12
<i>A. xylosoxidans</i> TMS 73	>100	100	50	3.12	12.5
<i>F. meningosepticum</i> TMS 466	>100	100	1.56	12.5	6.25

Inoculum size 10^6 cells/ml

し、*E. coli* C11, *Klebsiella pneumoniae* 3K25, *C. freundii* GN346, *S. marcescens* No.2, *P. aeruginosa* P121 を感染菌とし、腹腔内に感染させた。1時間後に CRMN, AZT, CTX, LMOX, CAZ を皮下投与し、感染5日後のマウスの生死から ED₅₀ を算出した。

E. coli C11 と *Bacteroides fragilis* GM7004 の混合感染では *E. coli* C11 を MLD 以上、*B. fragilis* GM7004 は MLD 以下の感染菌量で腹腔内に接種した。

薬剤は単独感染と同様に、感染1時間後に投与し、マウスの生死により ED₅₀ を算出した。同時に死亡マウスの血液から *E. coli* と *B. fragilis* の検出を試みた。検出培地として *E. coli* には BTB 培地 (栄研)、*B. fragilis* には GAM 寒天平板 (日水) に CEZ 20 $\mu\text{g/ml}$ 含有平板を用いた。

7. マウス血清中濃度測定法

感染治療実験と同条件のマウス1群10匹を用い、CRMN, AZT, CTX, LMOX および CAZ を各々 1 mg/mouse, 0.5 mg/mouse 皮下投与し、5分、15

分、30分、1時間、2時間後に各々マウスから血清を採取した。各群でプールした血清を用い、disk 法による bioassay で薬剤濃度を求めた。CRMN の濃度測定時の検定菌には *E. coli* NIHJ JC-2 を用いた。

実験成績

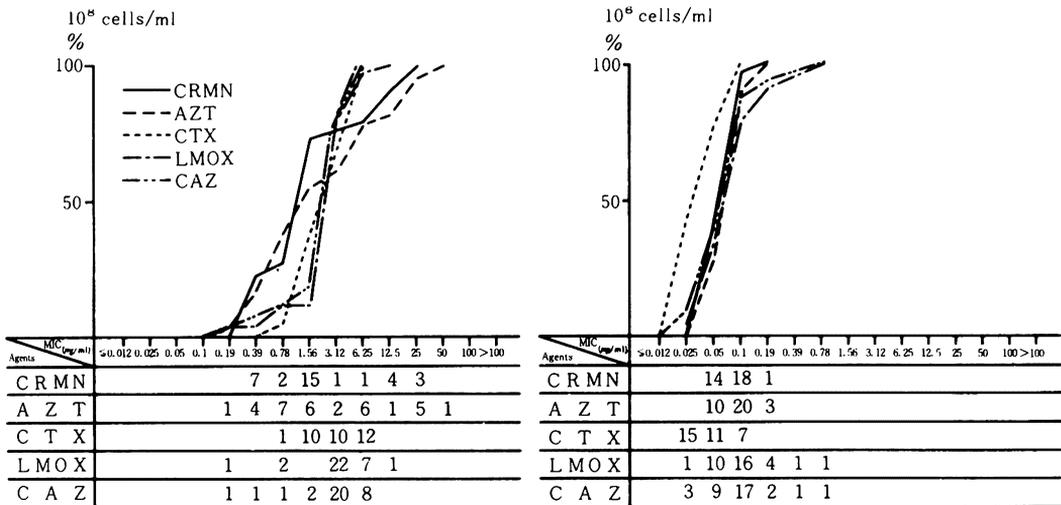
1. 抗菌スペクトル

グラム陽性菌、グラム陰性菌について CRMN の抗菌力を検討した結果を Table 1, 2 に示した。

10^6 cells/ml 接種において、CRMN のグラム陽性菌に対する抗菌力は弱く、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* では 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し、CTX, LMOX および CAZ と比べ明らかに弱かった。グラム陰性菌に対しては対照薬剤と同様 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属, *S. marcescens* に強い抗菌力を示した。また *P. aeruginosa* では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、CAZ, LMOX より弱い CTX と同等の抗菌力であった。

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* 24 株、

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 33 strains

Enterococcus faecalis 71株, *E. coli* 33株, *K. pneumoniae* 25株, *P. mirabilis* 30株, *P. vulgaris* 20株, *Morganella morganii* 20株, *Providencia rettgeri* 20株, *Providencia stuartii* 20株, *C. freundii* 8株, *E. cloacae* 20株, *S. marcescens* 37株, *P. aeruginosa* 26株の CRMN, AZT, CTX, LMOX および CAZ の 5 薬剤 に対する 感受性 分布 の 成績 を Fig. 2~14 に 示した。

S. aureus, *E. faecalis* に対する CRMN の MIC は 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml のいずれの接種条件でも全株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上を示し, AZT と同様に抗菌作用が認められなかった (Fig. 2, 3)。

E. coli に対する CRMN の MIC 分布は 10^6 cells/ml 接種において, 全株 $0.19 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し, AZT, LMOX, CAZ と同程度の抗菌力を示したが, 10^8 cells/ml 接種では $0.39\sim 25 \mu\text{g/ml}$ と AZT と同様, MIC の分布域は広範囲であった (Fig. 4)。

K. pneumoniae では CRMN の MIC のピークは $0.05\sim 0.1 \mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml 接種) で, CTX と比べ 1 管劣るが, AZT, LMOX, CAZ と同程度であった。 10^8 cells/ml では各薬剤とも抗菌力は低下し, *E. coli* の場合と同様, 接種菌量による MIC の変動がみられた (Fig. 5)。

P. mirabilis に対する CRMN の MIC 分布は 10^6 cells/ml 接種で全株 $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し, AZT, CTX よりやや劣るが, LMOX, CAZ よりすぐれた抗菌力を示した。しかし, 10^8 cells/ml 接種

では全株 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上となり, 接種菌量により MIC の変動が認められた (Fig. 6)。

P. vulgaris に対し, CRMN の抗菌力は 10^6 cells/ml 接種で AZT より劣るが, 他の 3 剤よりすぐれ, その MIC ピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。しかし 10^8 cells/ml 接種では AZT と同様 CRMN の MIC は全株 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig. 7)。

M. morganii では AZT, CTX と同程度の抗菌力を示し, MIC ピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であった (10^6 cells/ml 接種)。 10^8 cells/ml 接種においては各薬剤とも幅広い分布を示し, MIC_{80} (菌株の 80% を阻止する濃度) は CRMN で $3.12 \mu\text{g/ml}$ を示し, LMOX と同等で他剤より小さかった (Fig. 8)。

P. rettgeri, *P. stuartii* に対する CRMN の抗菌力は AZT と同程度で, 他剤よりすぐれ, MIC ピークは $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であった (10^6 cells/ml 接種)。 10^8 cells/ml 接種では幅広い MIC 分布を示したが, 両菌種とも CRMN が強い抗菌力を示した (Fig. 9, 10)。

C. freundii では菌株数が少ないが, CRMN の抗菌力は他剤よりすぐれ, 菌株の 75% は $0.19 \mu\text{g/ml}$ 以下 (10^6 cells/ml 接種) に分布していた (Fig. 11)。

E. cloacae に対しては, CRMN の抗菌力は AZT と同等で, MIC ピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ (10^6 cells/ml 接種) であった (Fig. 12)。

S. marcescens に対する CRMN の抗菌力は 10^6

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 25 strains

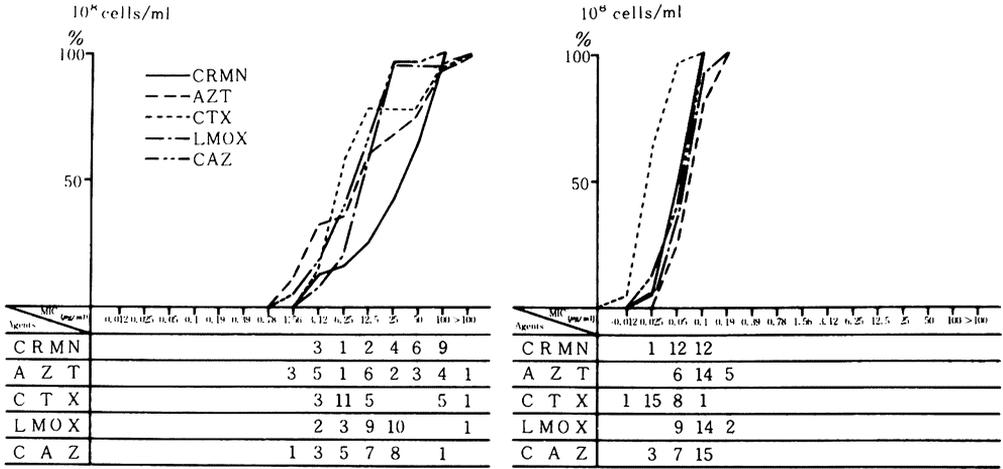


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 30 strains

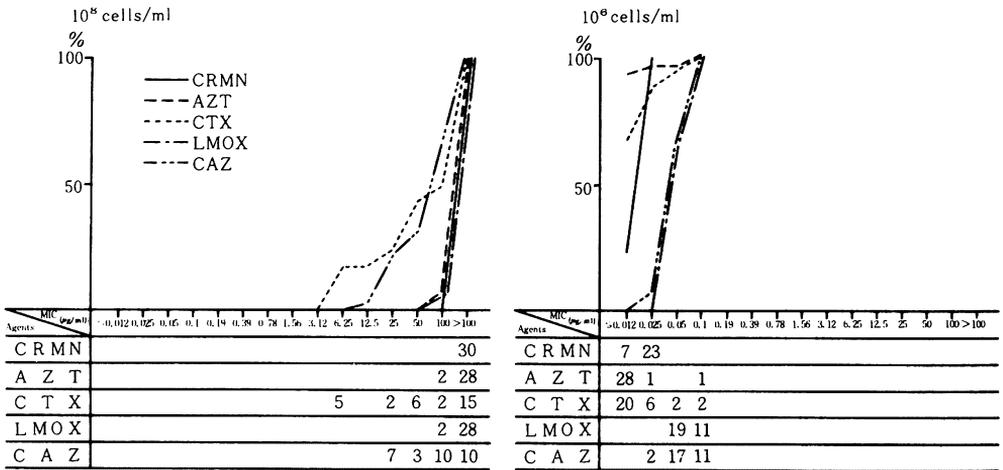


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 20 strains

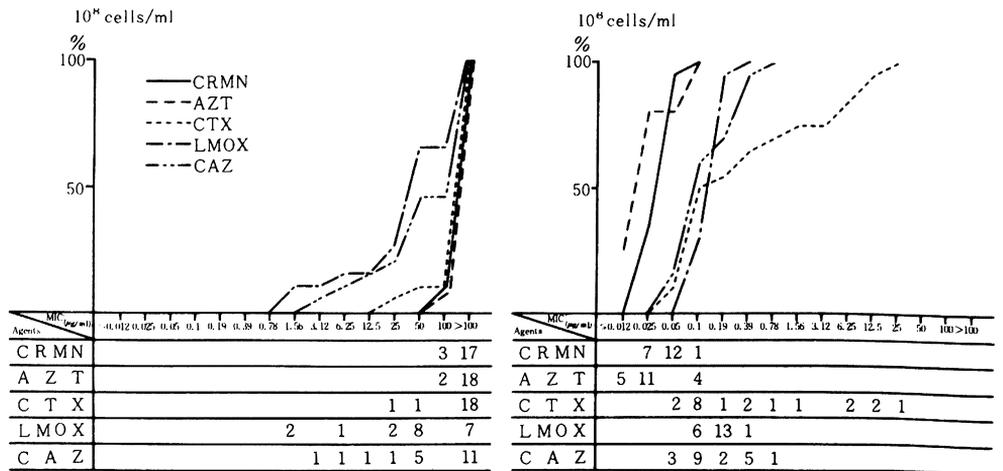


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *M. morganii* 20 strains

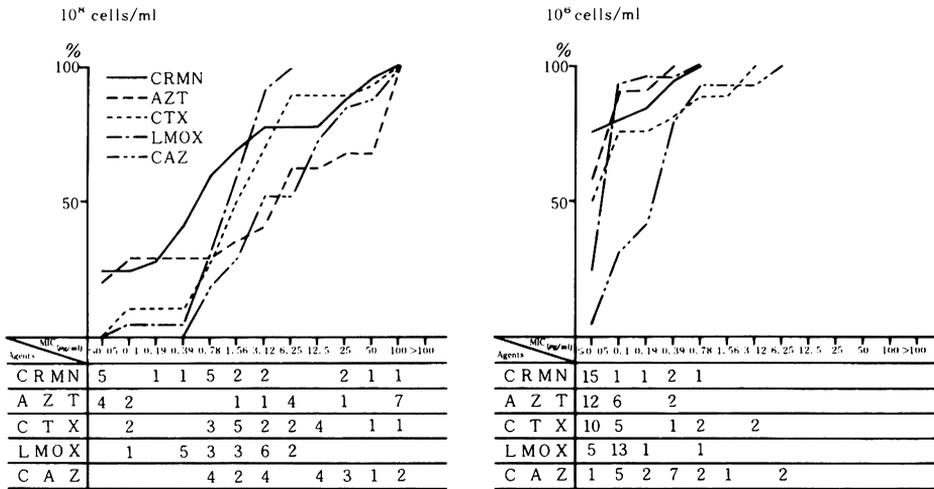


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. rettgeri* 20 strains

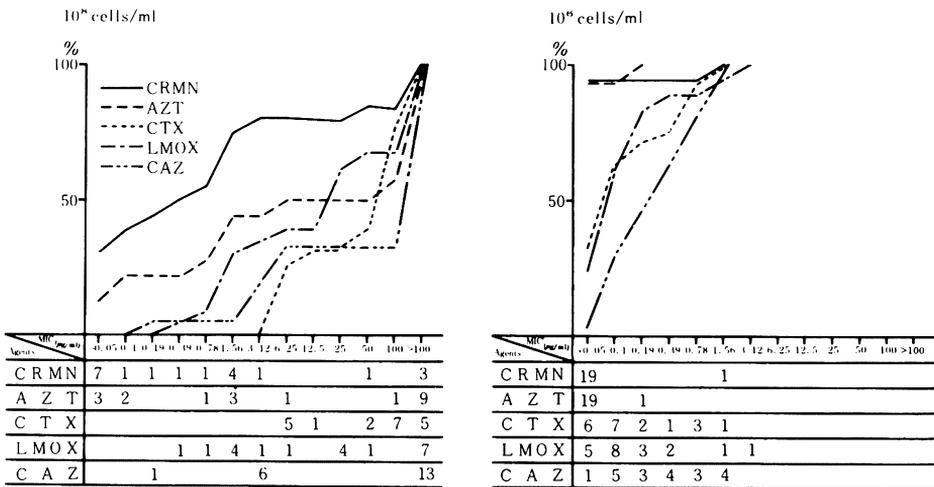


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. stuartii* 20 strains

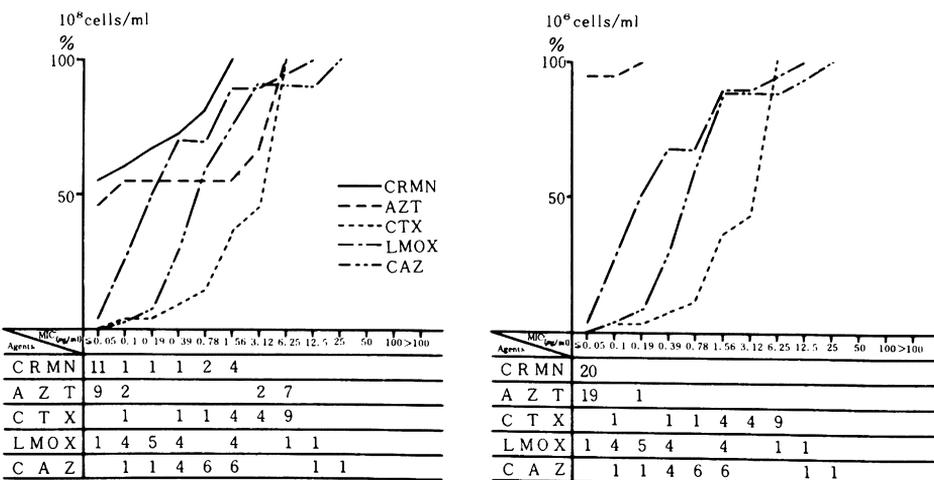


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii* 8 strains

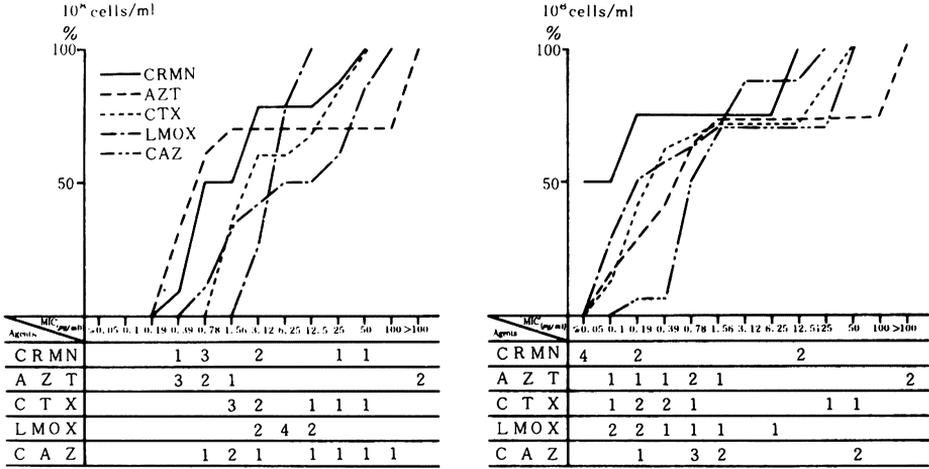


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 20 strains

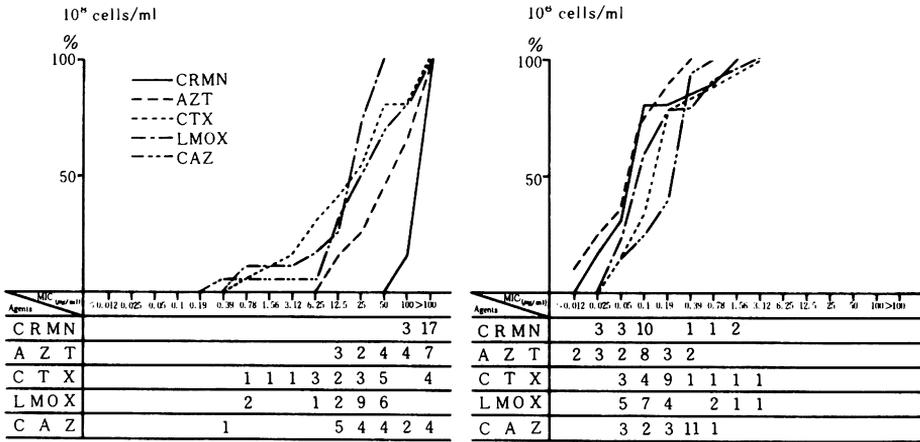


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 37 strains

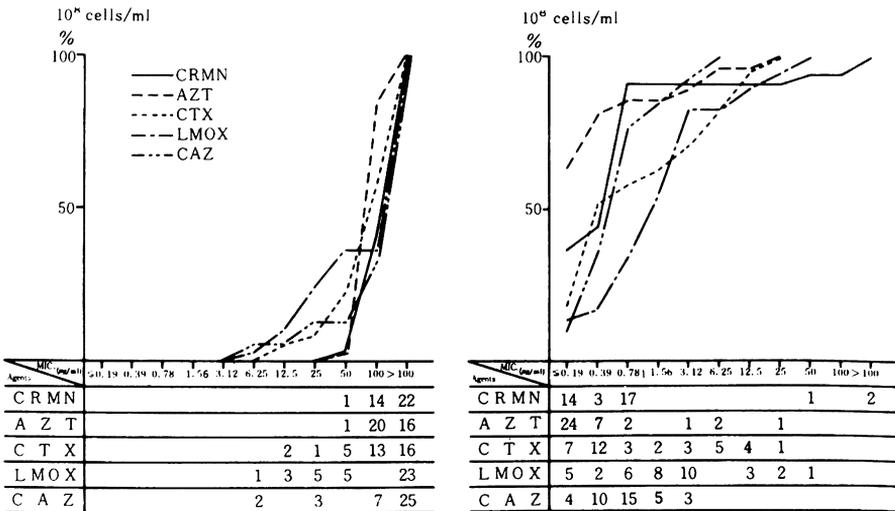


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 26 strains

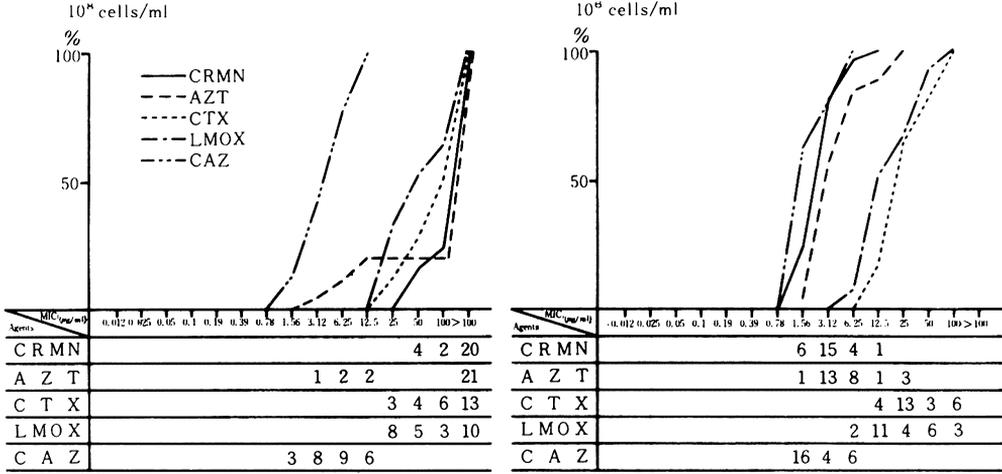


Fig. 15 Bactericidal activity of CRMN, AZT, CTX, LMOX and CAZ against *E. coli* C11 (Medium: MH broth (37°C))

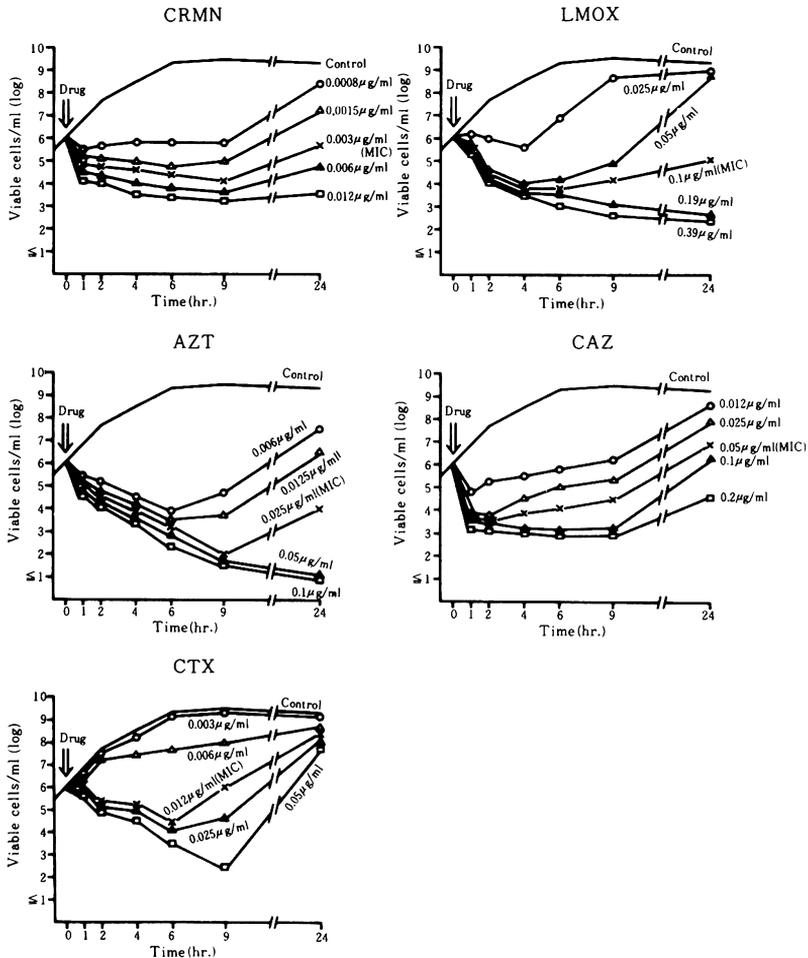
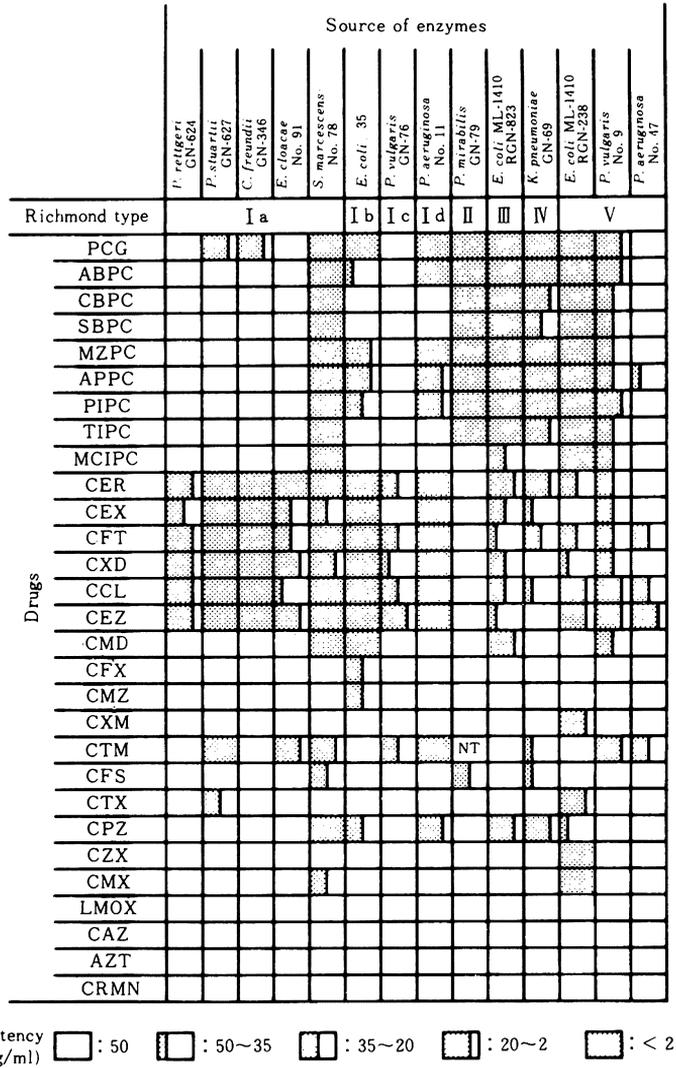


Fig. 16 Enzymatic stability of penicillins and cephalosporins
incubation time 4 hr.



cells/ml 接種において、AZT と同等で、MIC₈₀ は 0.78 µg/ml を示し、CTX, LMOX および CAZ よりすぐれていた (Fig. 13)。

P. aeruginosa に対する CRMN の MIC 分布は、10⁶ cells/ml 接種において、CAZ と比べ 1 管程度弱い、その MIC ピークは 3.12 µg/ml で AZT と同等であり、CTX, LMOX よりすぐれていた (Fig. 14)。

3. 殺菌作用

E. coli C11 に対する CRMN の殺菌作用を AZT, CTX, LMOX, CAZ と同時に比較した成績を Fig. 15 に示した。

CRMN の MIC は 0.003 µg/ml で、AZT および CTX の 1/8, CAZ の 1/16, LMOX の 1/32 であるが、MIC 添加で菌数の減少が認められ、LMOX 同様、添加 24 時間後でも増殖抑制効果が認められた。4MIC 添加で、CTX, CAZ は添加 9 時間から再増殖が認められたが、CRMN, AZT, LMOX では再増殖がみられなかった。

4. β-Lactamase に対する安定性

10 菌種 14 菌株より得られた不活化酵素 (β-lactamase) に対する CRMN の安定性を各種の β-lactam 剤 (ペニシリン系 9 剤, セフェム系 19 剤) と

Table 3 Therapeutic effect of CRMN and related antibacterial drugs on experimental infection in mice

Organisms (Challenge dose) (cfu/mouse) ×MLD	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ (mg/mouse)
		10 ⁸	10 ⁶	
<i>E. coli</i> C11 1.2×10 ⁴ (+) 10MLD	CRMN	50	≤0.006	0.0003(0.0002~0.0007)
	AZT	12.5	0.025	0.0025(0.0016~0.0037)
	CTX	0.78	0.025	0.0024(0.0011~0.0052)
	LMOX	0.05	0.025	0.0022(0.0018~0.0072)
	CAZ	0.025	0.025	0.0014(0.0009~0.0020)
<i>K. pneumoniae</i> 3K25 1.5×10 ⁶ (+) 1500MLD	CRMN	100	0.05	1.25(0.88~1.62)
	AZT	>100	0.1	1.37(0.96~1.93)
	CTX	25	0.19	4.98(3.58~6.92)
	LMOX	>100	0.19	7.91(5.36~11.66)
	CAZ	12.5	0.39	1.23(0.79~1.92)
<i>C. freundii</i> GN346 4.5×10 ⁷ (+) 57.7MLD	CRMN	100	6.25	9.92(6.40~15.3)
	AZT	50	12.5	7.93(4.55~13.8)
	CTX	25	3.12	5.00(3.99~6.26)
	LMOX	12.5	1.56	0.39(0.30~0.50)
	CAZ	12.5	6.25	5.00(3.22~7.73)
<i>S. marcescens</i> No.2 5×10 ⁶ (+) 50MLD	CRMN	100	0.025	0.062(0.038~0.098)
	AZT	>100	0.05	0.055(0.027~0.110)
	CTX	100	0.78	0.776(0.385~1.532)
	LMOX	25	0.39	0.078(0.051~0.118)
	CAZ	>100	0.39	0.062(0.042~0.090)
<i>P. aeruginosa</i> P121 6×10 ⁵ (+) 2MLD	CRMN	>100	1.56	1.25(0.82~1.88)
	AZT	>100	3.12	1.57(1.13~2.18)
	CTX	12.5	6.25	5.27(3.45~8.07)
	LMOX	>100	12.5	1.30(0.87~1.94)
	CAZ	0.78	0.78	0.22(0.15~0.32)

(+) : 5% mucin

ED₅₀ : Van der Waerden method

Administration : S. C. 1hr. after infection

Mouse : ICR, 4 weeks, male, 19±1g, 6 animals/group

比較した成績を Fig. 16 に示した。

CRMN は Richmond type の Ia, Ib, Ic, Id, II, III, IV, V の β -lactamase に対し, AZT, LMOX, CAZ と同様, 安定であった。

5. マウス実験感染における感染防御効果

1) 単独感染

E. coli C11, *K. pneumoniae* 3K25, *C. freundii* GN346, *S. marcescens* No.2, *P. aeruginosa* P121 の 5 菌株を感染菌とした時の感染防御効果の成績を Table 3 に示した。

(1) *E. coli* 感染

E. coli C11 を感染菌とした場合に, CRMN の ED₅₀ は 0.0003 mg/mouse で他の 4 剤より最も小さい ED₅₀ を示した。

(2) *K. pneumoniae* 感染

K. pneumoniae 3K25 を感染菌とした場合, CRMN の ED₅₀ は 1.25 mg/mouse で, CAZ とほぼ同値で, AZT の 1.37 mg/mouse, CTX の 4.98 mg/mouse, LMOX の 7.91 mg/mouse より小さい値を示し, 優れた治療効果を示した。

(3) *C. freundii* 感染

C. freundii GN346 を感染菌とした時に, CRMN の ED₅₀ は 9.92 mg/mouse で, 他の 4 剤より大きい値を示し, 治療効果は弱かった。

(4) *S. marcescens* 感染

S. marcescens No.2 を感染菌とした場合には, CRMN の ED₅₀ は 0.062 mg/mouse で AZT の 0.055 mg/mouse, LMOX の 0.078 mg/mouse, CAZ の 0.062 mg/mouse とほぼ同程度の治療効果を示したが, CTX よりは約 12 倍すぐれた治療効果

Table 4 Protective effect of CRMN and other antibacterial drugs on mice experimentally infected with a mixture of *B. fragilis* and *E. coli*

Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				ED ₅₀ • mg/mouse
	<i>B. fragilis</i> GM7004		<i>E. coli</i> C11		
	10 ⁸ cells/ml	10 ⁶ cells/ml	10 ⁸ cells/ml	10 ⁶ cells/ml	
CRMN	100	25	50	≤ 0.006	6.59 (5.33~8.15)
AZT	>100	50	12.5	0.025	7.57 (6.22~9.21)
CTX	>100	100	0.78	0.025	10.0
LMOX	6.25	3.12	0.05	0.025	5.74 (4.58~7.19)
CAZ	>100	100	0.025	0.025	11.48

• Van der Waerden method

Administration : S. C. 1hr. after infection

Mice : ICR, 4w, male, 19 \pm 1g, 10 animals/group

	challenge dose	MLD
<i>B. fragilis</i> GM7004	1.3 \times 10 ⁸ cfu/mouse	5 \times 10 ⁹ cfu/mouse
<i>E. coli</i> C11	3 \times 10 ⁸ cfu/mouse	3 \times 10 ⁸ cfu/mouse

を示した。

(5) *P. aeruginosa* 感染

P. aeruginosa P121 を感染菌とした場合に、CRMN の ED₅₀ 値は 1.25 mg/mouse で LMOX と同程度、CAZ より大きい値を示したが、AZT および CTX よりはすぐれた成績であった。

2) *E. coli* と *B. fragilis* による混合感染

感染菌量を *E. coli* C11 は 3 \times 10⁸cfu/mouse (MLD), *B. fragilis* GM7004 は 1.3 \times 10⁸cfu/mouse (1/10 MLD) としてマウス腹腔内に混合感染させた場合の治療成績を Table 4 に示した。

CRMN の ED₅₀ 値は 6.59 mg/mouse で LMOX の 5.74 mg/mouse より大きい値であったが、AZT, CTX, CAZ より小さい値を示した。

死亡マウスからの血中分離菌の成績を Fig. 17 に示したが、AZT と同様、死亡マウスからは *E. coli* と *B. fragilis* の両者が検出された。

(6) マウス血清中濃度

CRMN をマウスに 1 mg/mouse および 0.5 mg/mouse 皮下投与したときの血清中濃度を AZT,

CTX, LMOX, CAZ と比較した成績を Fig. 18 に示した。

CRMN 1 mg/mouse 投与における血清中濃度のピークは投与後 5 分で 75 $\mu\text{g/ml}$ を示した。CRMN の血中移行濃度は AZT, LMOX より低いが、CTX より高く、CAZ とほぼ同程度であった。また持続性については、各薬剤とも 2 時間後ではほとんど検出できなかった。

考 察

CRMN は β -lactam 環をもつ抗菌剤であるが、単環性で従来の penicillin 系および cephem 系と異なる β -lactam 剤である。

我々は各種臨床分離株および標準株について CRMN の抗菌力を検討した。

CRMN はグラム陽性の *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermidis*) には抗菌力が弱いから、グラム陰性菌に対しては強く、とくに *E. coli*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *P. rettgeri*, *P. stuartii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, などでは AZT とほぼ同等で、

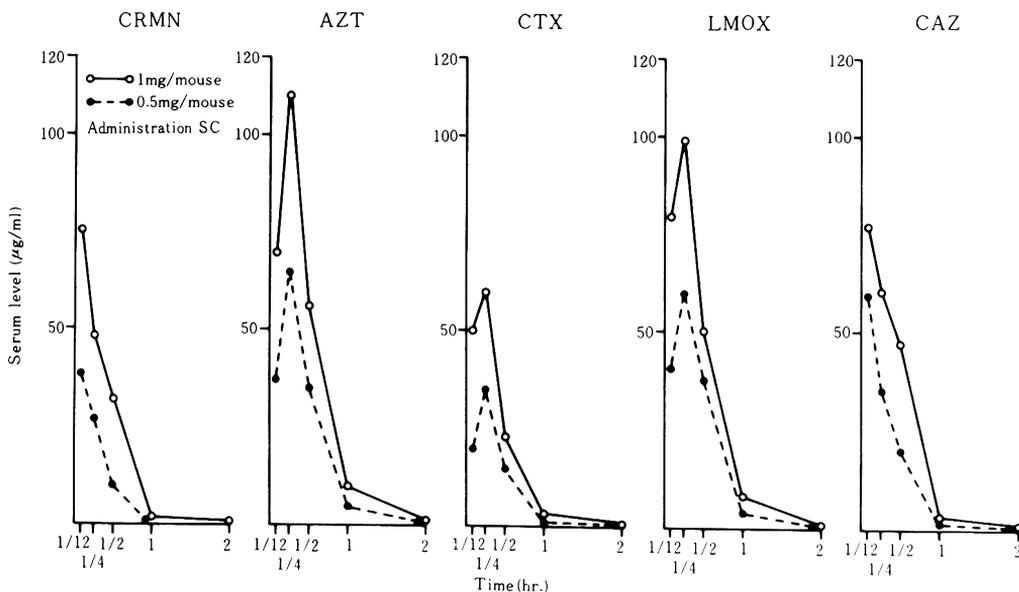
Fig. 17 Alteration of the microbial flora and survival of CRMN and AZT treated mice experimentally infected with a mixture of *B. fragilis* and *E. coli*

Organisms (challenge dose) cfu/mouse	Dose of drugs (mg/mouse)	Survival rate (%)	CRMN								AZT							
			Viable cells in blood from died mice (cfu/mouse)								Viable cells in blood from died mice (cfu/mouse)							
			<i>B. fragilis</i>				<i>E. coli</i>				<i>B. fragilis</i>				<i>E. coli</i>			
			2	4	6	8	2	4	6	8	2	4	6	8	2	4	6	8
<i>B. fragilis</i> GM7004 (1.25×10 ⁸) <i>E. coli</i> C 11 (3×10 ⁸)	0	0	[Horizontal bars representing viable cells]								[Horizontal bars representing viable cells]							
	0.31	0	[Horizontal bars representing viable cells]								[Horizontal bars representing viable cells]							
	1.25	0	[Horizontal bars representing viable cells]								[Horizontal bars representing viable cells]							
	5	30	[Horizontal bars representing viable cells]								[Horizontal bars representing viable cells]							
	20	100	[Empty space]								[Empty space]							

Drugs	M I C		$\mu\text{g/ml}$	
	<i>B. fragilis</i> GM7004 10 ⁸	10 ⁶	<i>E. coli</i> C 11 10 ⁸	10 ⁶
C R M N	100	25	50	≤ 0.006
A Z T	>100	50	12.5	0.025

Mice : ICR, 4W, male,
19±1g, 10 animals/group

Fig. 18 Serum level in mice



Mice : ICR, 4W, ♂, 19±1g, 9 animals/group

CTX, LMOX, CAZ より強い傾向が認められた。

本剤の特徴の1つは β -lactamase に対する安定性がよいことである。各種グラム陰性桿菌の産生する β -lactamase に対する安定性を検討したが、CRMN は AZT, CAZ, LMOX と同様、安定であった。Cephem 剤では 7ACA (aminoccephalosporanic acid) の7位側鎖に methoxy 基 (cephamycin 系, LMOX), methoxyimino 基 (cefotaxime, ceftizoxime など) さらに carboxypropyloxyimino 基 (CAZ) などが存在すると β -lactamase に安定であることが知られている。本剤の構造は単環性 β -lactam 剤であるが、その側鎖に methoxyimino 基があり、それが β -lactamase に対する安定性を高めていると推測された。

マウス実験感染における防御効果では、感染菌を *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* としたとき、CRMN の治療効果は CTX よりすぐれ、感染菌の *in vitro* 抗菌力 (MIC) とよく相関していた。

E. coli と *B. fragilis* の混合感染では、CRMN の ED₅₀ が LMOX よりはやや劣るが、他剤より小さ

く、この菌種の混合感染にも効果が得られることが示唆された。

文 献

- 1) 五島瑛智子, 小川正俊, 宮崎修一, 辻 明良, 金子康子, 桑原章吾: 新しい β -lactam 抗生物質, Azthreanam (SQ 26, 776) の細菌学的評価。Chemotherapy 33 (S-1): 39~53, 1985
- 2) 五島瑛智子, 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 Carboxypropyloxyimino 基を有する Cephalosporin 系誘導体 Ceftazidime の細菌学的評価。Chemotherapy 31 (S-3): 46~68, 1983
- 3) 五島瑛智子, 吉田 勇, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 宮崎修一, 桑原章吾: Cephalosporin 系の母核の S 原子を O 原子で置換した新誘導体 6059S の *in vitro*, *in vivo* 細菌学的評価。Chemotherapy 28 (S-7): 1~28, 1980
- 4) 五島瑛智子, 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) 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

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF A NEW MONOCYCLIC β -LACTAM ANTIBIOTIC CARUMONAM

SACHIKO GOTO, MASATOSHI OGAWA, SHUICHI MIYAZAKI,
AKIYOSHI TSUJI, YASUKO KANEKO and SHOGO KUWAHARA

Department of Bacteriology,

Toho University School of Medicine, Tokyo

In a study of the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of a new monocyclic β -lactam antibiotic, carumonam, the drug proved to have potent antibacterial activity against a number of Gram-negative bacteria, especially *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*.

Carumonam further proved to be as stable to β -lactamase as is aztreonam.

The therapeutic response in mice with experimental infections induced by various Gram-negative rods (given as ED₅₀) correlated well with the *in vitro* MIC's for the respective rods.