

TE-031の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力

五島瑳智子・小川正俊・金子康子・桑原章吾

東邦大学医学部微生物学教室

TE-031の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力を Erythromycin, Josamycin, Ampicillin, Cefaclor と比較検討した。

TE-031は Gram 陽性菌のみならず, Gram 陰性菌の *H. influenzae*, *B. pertussis*, *B. fragillis* にも抗菌力が認められた。

TE-031は各種の感受性菌によるマウスの単独感染にたいして, EM, JM, ABPC より強い治療効果を示した。

各種の細菌による混合感染に対しても, TE-031の *in vivo* 抗菌力は EM, JM, ABPC, CCL より強かった。

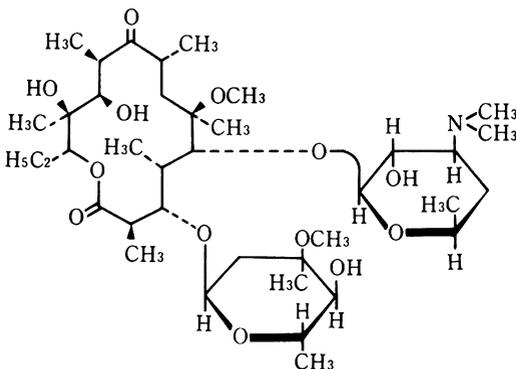
呼吸器感染マウスに対しても TE-031は EM と同等もしくは強い治療効果が認められた。

TE-031は, 大正製薬総合研究所で EM から合成された新しいマクロライド系抗菌剤であり, Fig. 1 に構造式を示した。

TE-031は従来のマクロライド系抗菌剤と同様に, グラム陽性菌, 嫌気性菌, マイコプラズマおよびレジオネラ, インフルエンザ菌など一部のグラム陰性菌に抗菌作用を有し, その抗菌力はマクロライド系抗菌剤のなかでは EM と同等または若干強いといわれている。一方 TE-031は組織移行性が良く, EM と比較して数倍の濃度を示し, 特に肺への移行性が優れると報告されている。

本報は TE-031の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力を EM, JM, ABPC および CCL<sup>1)</sup> などと比較した成績である。

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



(-)-(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*D*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-12,13-dihydroxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- $\beta$ -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecane-2,10-dione

## I. 実験材料および実験方法

## 1. 使用菌株

教室保存株および昭和55~60年にかけて臨床材料から分離したグラム陽性菌, 陰性菌の多数株を使用した。

## 2. 試験薬剤

TE-031(982  $\mu$ g/mg, 大正製薬)

Erythromycin(EM, 985  $\mu$ g/mg, 塩野義製薬)

Josamycin(JM, 950  $\mu$ g/mg, 塩野義製薬)

Ampicillin(ABPC, 909  $\mu$ g/mg, 明治製菓)

Cefaclor(CCL, 958  $\mu$ g/mg, 塩野義製薬)

3. 感受性測定法<sup>2)</sup>

日本化学療法学会標準法 MIC 測定委員会にしたがって行なった。

*S. pneumoniae* および *S. pyogenes* の場合には, Brain Heart infusion agar(Difco)を測定用培地として用いた。*H. influenzae* では Mueller Hinton medium(Difco)に Fildes の消化血液を 5% 添加し, 測定用培地とした。*B. pertussis* の場合, Bordet gengou 培地(Difco)に馬血液を 10% 添加し, 測定用培地として用いた。嫌気性菌では GAM 寒天培地(日水)を測定用培地とした。

## 4. 殺菌作用

*S. aureus* SMITH 株を用い, Mueller Hinton medium(Difco)に接種し, 菌数が約  $5 \times 10^5$  cells/ml になった時, TE-031の 1/4 MIC, 1/2 MIC, 1 MIC, 2 MIC, 4 MIC 量を添加し, 37°C で振盪培養した。添加後, 2, 4, 6, および 24 時間後の生菌数を測定した。同時に EM, JM についても実験を行ない比較した。

## 5. マウス実験感染における感染防御効果

## 1) 単独感染

マウスは ICR 系, 雄, 体重  $19 \pm 1$  g を用い, *S. aureus*

SMITH, *E. faecalis* TMS 3, *S. pyogenes* TMS 22, *S. pneumoniae* TMS 3 を感染菌とした。*S. aureus* は普通寒天平板, *E. faecalis* は Brain Heart infusion 寒天平板, *S. pneumoniae* および *S. pyogenes* は血液寒天平板で20時間培養後, 集菌の上, 所定の菌量に生理食塩液で希釈し, 腹腔内に接種した。感染1時間後に経口投与にて, TE-031, EM, JM, ABPC, CCL による治療を行なった。観察は感染後5日間行ない, マウスの生死により ED<sub>50</sub> 値を VAN DER WAERDEN method により算出した。

## 2) 混合感染

*S. aureus* SMITH を MLD 以上, *E. faecalis* TMS 3 を MLD 以下の感染菌量の混合感染, *E. faecalis* TMS 3 を MLD 以上, *E. coli* C 11 を MLD 以下の混合感染, *E. coli* C 11 および *B. fragilis* GM 7004 とともに MLD 以下の混合感染, *E. faecalis* TMS 3 を MLD 以上, *B. fragilis* 7004 を MLD 以下の混合感染の4種の組み合わせについて,

TE-031, EM, JM, ABPC, CCL の経口投与による治療効果を検討した。

## 6. マウス呼吸器感染における感染防御効果

ICR 系雄マウスをエーテル麻醉し, *S. pneumoniae* TMS 3, *H. influenzae* K 14 の菌液, 50  $\mu$ l を経鼻感染させ, 6時間後に TE-031, EM, JM, ABPC, CCL を経口投与し, *S. pneumoniae* では感染後4日目にマウス肺を摘出し, ホモジナイズ後, 肺内菌数を測定した。*H. influenzae* の場合には感染後2日目にマウス肺を摘出した。

## 7. マウス血清中濃度測定法

感染実験に用いた同条件のマウスを1群10匹とし, TE-031, EM, JM, ABPC, CCL をそれぞれ経口投与した。一定時間ごとに断頭採血した血液の一定量を1群ずつプールし, 分離し血清中の濃度を TE-031, EM, JM は *M. luteus* ATCC 9341, ABPC, CCL は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法にて測定し

Table 1 Antibacterial activities of TE-031 and other drugs against aerobic bacteria

Organism	MIC ( $\mu$ g/ml)			
	TE-031	EM	JM	ABPC
<i>S. aureus</i> 209P	$\leq 0.006$	0.012	0.20	1.56
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.012	0.012	0.20	6.25
<i>S. pneumoniae</i> type I	$\leq 0.006$	0.012	0.20	0.10
<i>S. pneumoniae</i> type II	$\leq 0.006$	0.012	0.025	0.05
<i>S. pneumoniae</i> type III	$\leq 0.006$	0.012	0.025	0.05
<i>E. faecalis</i> TMS 216	0.20	0.20	0.20	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	$\leq 0.006$	0.012	0.012	0.10
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.10
<i>S. typhi</i> S60	>100	>100	>100	100
<i>S. paratyphi</i> PB	>100	>100	>100	100
<i>S. typhimurium</i> No.11	>100	>100	>100	100
<i>S. flexneri</i> 2a-2	>100	>100	>100	100
<i>E. coli</i> NIHJ JC2	>100	>100	>100	100
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	>100	>100	>100	>100
<i>K. oxytoca</i> TMS 1	>100	>100	>100	100
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	>100	>100	>100	>100
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	>100	>100	>100	>100
<i>M. morgani</i> IFO 3848	>100	>100	>100	>100
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	>100	>100	>100	>100
<i>P. stuartii</i> IFO 12930	>100	>100	>100	>100
<i>E. cloacae</i> TMS 1	>100	>100	>100	>100
<i>C. freundii</i> No.2	>100	>100	>100	>100
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	>100	>100	>100	>100

Inoculum size : 10<sup>8</sup> cells/ml

た。

検量線は同マウスの血清をもちいて作製した。JM はエステラーゼによる分解を阻止するために、最終濃度 3 mM で Diisopropylfluorophosphate (DFP) 処理した。

#### 8. マウス肺内濃度測定法

感染実験と同一系統のマウス 1 群 5 匹とし、TE-031, EM, JM, ABPC, CCL を経口投与し、一定時間毎にマウス肺を摘出し、0.01 M Phosphate buffer (pH 7.0) に浮遊し、ホモジナイズ後に遠心分離を行ない、上清中の薬剤を bioassay method により測定した。

検定菌は血清中濃度と同じ菌株を用いた。JM はエステラーゼによる分解を阻止するために最終濃度 3 mM で Diisopropylfluorophosphate (DFP) 処理した。

## II. 実験成績

### 1. 抗菌スペクトル

教室保存のグラム陽性菌、腸内細菌科およびブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、嫌気性菌の感受性を TE-031, EM, JM, ABPC, CCL について比較した成績を Table 1~4 に示した。

TE-031 は EM と同程度の抗菌力をグラム陽性菌において認められたが、グラム陰性菌には無効であった。しかし TE-031 は嫌気性菌ではグラム陽性菌のみならず、グラム陰性菌の *Bacteroides* および *Fusobacterium* に対して抗菌力を示した。

### 2. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離した *S. aureus* 30 株, *S. aureus* (外来患者分離) 20 株, *S. aureus* (入院患者分離) 19 株, Methicillin 耐性 *S. aureus* 60 株, *S. epidermidis* 26 株, *E. avium* 29 株, *E. faecalis* 33 株, *E. faecium* 15 株, *S. pneumoniae* 16 株, *S. pyogenes* 24 株, *H. influenzae* 18 株, *B. pertussis* 21 株, *B. fragilis* 23 株の 10 菌種 334 株の感受性分布を

Table 2 Antibacterial activities of TE-031 and other drugs against aerobic bacteria

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	TE-031	EM	JM	ABPC
<i>S. aureus</i> 209P	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.20	0.20
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.10	$\leq 0.025$
<i>S. pneumoniae</i> type I	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.012	$\leq 0.025$
<i>S. pneumoniae</i> type II	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.012	0.05
<i>S. pneumoniae</i> type III	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.012	0.05
<i>E. faecalis</i> TMS 216	$\leq 0.006$	0.20	0.20	$\leq 0.025$
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.012	$\leq 0.025$
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.10
<i>S. typhi</i> S60	25	50	50	0.20
<i>S. paratyphi</i> PB	50	50	50	0.78
<i>S. typhimurium</i> No.11	25	50	50	6.25
<i>S. flexneri</i> 2a-2	50	50	50	3.13
<i>E. coli</i> NIHJ JC2	25	50	50	3.13
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	>100	>100	>100	12.5
<i>K. oxytoca</i> TMS 1	>100	>100	>100	50
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	>100	>100	>100	0.20
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	>100	>100	>100	3.13
<i>M. morgani</i> IFO 3848	>100	>100	>100	0.39
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	>100	>100	>100	25
<i>P. stuartii</i> IFO 12930	>100	>100	>100	12.5
<i>E. cloacae</i> TMS 1	>100	>100	>100	50
<i>C. freundii</i> No.2	>100	>100	>100	25
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	>100	>100	>100	25
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	>100	>100	>100	>100

Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

TE-031, EM, JM, ABPC, CCL について比較した感受性分布の成績を Fig. 2-14 に示した。

*S. aureus* 30 株に対し、TE-031 は EM と同程度の抗菌力であった。

外来患者から分離された *S. aureus* に対しては、TE-031 は EM と同程度の抗菌力であり、75% の株が  $0.1 \mu\text{g/ml}$  ( $10^6$  cells/ml 接種) で発育が阻止された。

入院患者から分離された *S. aureus* では  $10^6$  cells/ml 接種において TE-031 は、JM と同程度の抗菌力 ( $\text{MIC}_{50}$ :  $1.56 \mu\text{g/ml}$ ) であった。

Methicillin 耐性 *S. aureus* に対し、TE-031 は他剤と同様に抗菌力は弱いことが認められた。

*S. epidermidis* の場合、TE-031 は EM, JM より抗菌力が強く、 $10^6$  cells/ml 接種において、 $0.025 \mu\text{g/ml}$  の濃度で 73% の菌株が発育を阻止された。

*E. avium* では、TE-031 は ABPC より抗菌力は弱かったが、EM, JM より強い活性を示した。*E. faecalis* に対し、TE-031 の抗菌力は EM と同程度で 85% の菌株が

$1.56 \mu\text{g/ml}$  で発育が阻止された。

*E. faecium* の場合、 $10^6$  cells/ml 接種において、TE-031 は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  の濃度で 40% の株が、EM は 47%、JM は 40% の菌株が発育を阻止された。

*S. pneumoniae* に対し、 $10^8$  cells/ml 接種の場合、TE-031 は  $0.025 \mu\text{g/ml}$ 、EM は  $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、JM は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  の濃度において全株の発育を阻止した。

$10^6$  cells/ml では、TE-031、EM が  $0.012 \mu\text{g/ml}$  の濃度で全株の発育が阻止された。

*S. pyogenes* では、TE-031 は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  の濃度において 75% の菌株が発育を阻止され、JM より強い抗菌力であった。

*H. influenzae* に対し、TE-031 は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  の濃度において全株の発育が阻止され、EM, JM, ABPC, CCL より抗菌力は強かった。

*B. pertussis* では、 $10^6$  cells/ml 接種において、TE-031 は  $0.05 \mu\text{g/ml}$  の濃度において全株の発育を阻止し、EM, JM, ABPC, CCL より強い抗菌力が認められた。

Table 3 Antibacterial activities of TE-031 and other drugs against anaerobic bacteria

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	TE-031	EM	JM	ABPC	CCL
<i>B. fragilis</i> GM 7004	1.56	12.5	3.13	>100	>100
<i>B. thetaiotaomicron</i>	0.20	3.13	12.5	6.25	100
<i>B. distasonis</i> TMS 58	0.20	3.13	12.5	6.25	100
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	0.20	3.13	1.56	1.56	50
<i>F. necrophorum</i> TMS 82	0.39	25	12.5	0.78	25
<i>F. varium</i> TMS 112	0.39	3.13	3.13	0.39	25
<i>F. nucleatum</i> TMS 110	0.78	3.13	12.5	0.39	25
<i>P. prevotii</i> GM 1001	0.20	0.20	1.56	25	100
<i>P. variabilis</i> GM 1002	0.20	0.20	1.56	0.39	25
<i>P. asaccharolyticus</i> TMS 83	0.20	0.39	12.5	0.78	>100
<i>P. magnus</i> ATCC 14956	0.39	$\leq 0.025$	1.56	0.39	0.78
<i>C. sporogenes</i> TMS 118	$\leq 0.025$	0.05	1.56	0.39	25
<i>C. botulinum</i> type A	$\leq 0.025$	0.05	1.56	6.25	25
<i>C. botulinum</i> type B	0.10	>100	>100	>100	>100
<i>C. botulinum</i> type C	0.39	0.05	$\leq 0.025$	0.39	1.56
<i>C. botulinum</i> type D	0.20	0.10	1.56	0.78	6.25
<i>C. botulinum</i> type E	0.10	0.10	3.13	0.39	3.13
<i>C. botulinum</i> type F	$\leq 0.025$	0.10	1.56	3.13	12.5
<i>C. perfringens</i> ATCC 13123	0.20	>100	3.13	25	50
<i>C. difficile</i> No. 11011	>100	>100	>100	6.25	>100
<i>C. difficile</i> TMS 29	0.10	0.05	1.56	3.13	50
<i>C. tetani</i> TMS 89	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	1.56	0.78	25

Inoculum size :  $10^8$  cells/ml

*B. fragilis* に対し、TE-031は $10^6$  cells/mlにおいて0.2  $\mu\text{g/ml}$ の濃度で全株の発育を阻止し、EM, JM, ABPC, CCLより強い抗菌力を示した。

### 3. 殺菌作用

*S. aureus* SMITH 株に対するTE-031の殺菌作用をEM, JMと比較した成績をFig. 15に示した。

TE-031のMICは0.05  $\mu\text{g/ml}$ で、EMのMICの1/4, JMの1/16で、1MICの添加時、4時間まで静菌作用である。それ以後に増殖傾向が認められたが、その程度はEMおよびJMよりも弱かった。またTE-031の2MICおよび4MICでは菌の増殖が認められなかったが、EMおよびJMの2MICでは24時間後に著明な増殖が認められた。

### 4. マウス実験感染における防御効果

#### 1) 単独感染における治療効果

*S. aureus* SMITH 株を感染菌とし、TE-031, EM, JM, ABPC, CCLにより治療した成績では、TE-031のED<sub>50</sub>は0.07 mg/mouseで、EM, JM, ABPC, CCLより強い

治療効果を示した(Table 5)。

*E. faecalis* TMS 3株の場合、TE-031のED<sub>50</sub>は0.49 mg/mouseであり、EM, JM, ABPCより小さいED<sub>50</sub>であった(Table 6)。

*S. pyogenes* TMS 22株では、TE-031のED<sub>50</sub>は0.62 mg/mouseを示し、EMは4倍、JMは10倍大きいED<sub>50</sub>であった(Table 7)。

*S. pneumoniae* TMS 3株の場合、TE-031のED<sub>50</sub>は0.62 mg/mouseであり、EM, JMは10倍大きいED<sub>50</sub>値を示し、ABPCは3倍大きい値であり、TE-031の治療効果が他剤よりはるかに強いことが認められた(Table 8)。

#### 2) 混合感染における治療効果

*S. aureus* SMITH 株(MLD以上)と*E. faecalis* TMS 3株(MLD以下)の混合感染に対し、TE-031はEM, JMより強い治療効果を示した(Table 9)。

*E. coli* C 11株(MLD以下)と*E. faecalis* TMS 3株(MLD以上)の混合感染では、TE-031はEM, JM, ABPC,

Table 4 Antibacterial activities of TE-031 and other drugs against anaerobic bacteria

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	TE-031	EM	JM	ABPC	CCL
<i>B. fragilis</i> GM 7004	0.78	6.25	3.13	100	>100
<i>B. thetaiotaomicron</i>	0.20	0.20	0.78	3.13	50
<i>B. distasonis</i> TMS 58	0.20	0.20	0.78	3.13	50
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	$\leq 0.025$	0.39	1.56	1.56	50
<i>F. necrophorum</i> TMS 82	0.10	$\leq 0.025$	0.20	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>F. varium</i> TMS 112	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.20	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>F. nucleatum</i> TMS 110	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.20	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>P. prevotii</i> GM 1001	0.20	0.20	3.13	12.5	50
<i>P. variabilis</i> GM 1002	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>P. asaccharolyticus</i> TMS 83	0.20	0.20	0.78	0.20	0.39
<i>P. magnus</i> ATCC 14956	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.78	$\leq 0.025$
<i>C. sporogenes</i> TMS 118	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.20	0.39
<i>C. botulinum</i> type A	0.05	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.78	6.25
<i>C. botulinum</i> type B	0.10	0.39	1.56	1.56	25
<i>C. botulinum</i> type C	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.20	1.56
<i>C. botulinum</i> type D	0.05	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.78	1.56
<i>C. botulinum</i> type E	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.20	0.78
<i>C. botulinum</i> type F	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.78	1.56
<i>C. perfringens</i> ATCC 13123	0.20	0.10	0.20	0.78	12.5
<i>C. difficile</i> No. 11011	0.20	>100	>100	3.13	50
<i>C. difficile</i> TMS 29	0.05	$\leq 0.025$	0.05	0.78	6.25
<i>C. tetani</i> TMS 89	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$

Inoculum size :  $10^6$  cells/ml

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

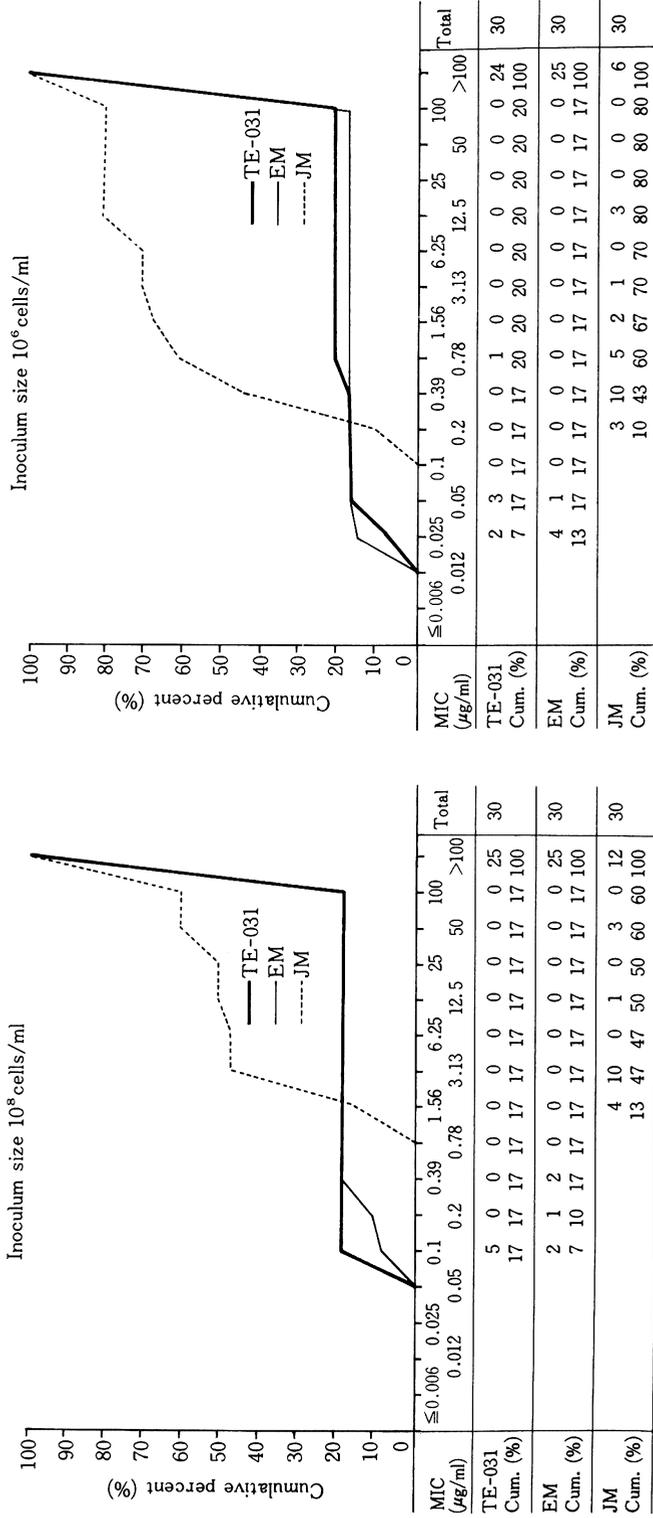


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus* (outpatients) 20 strains

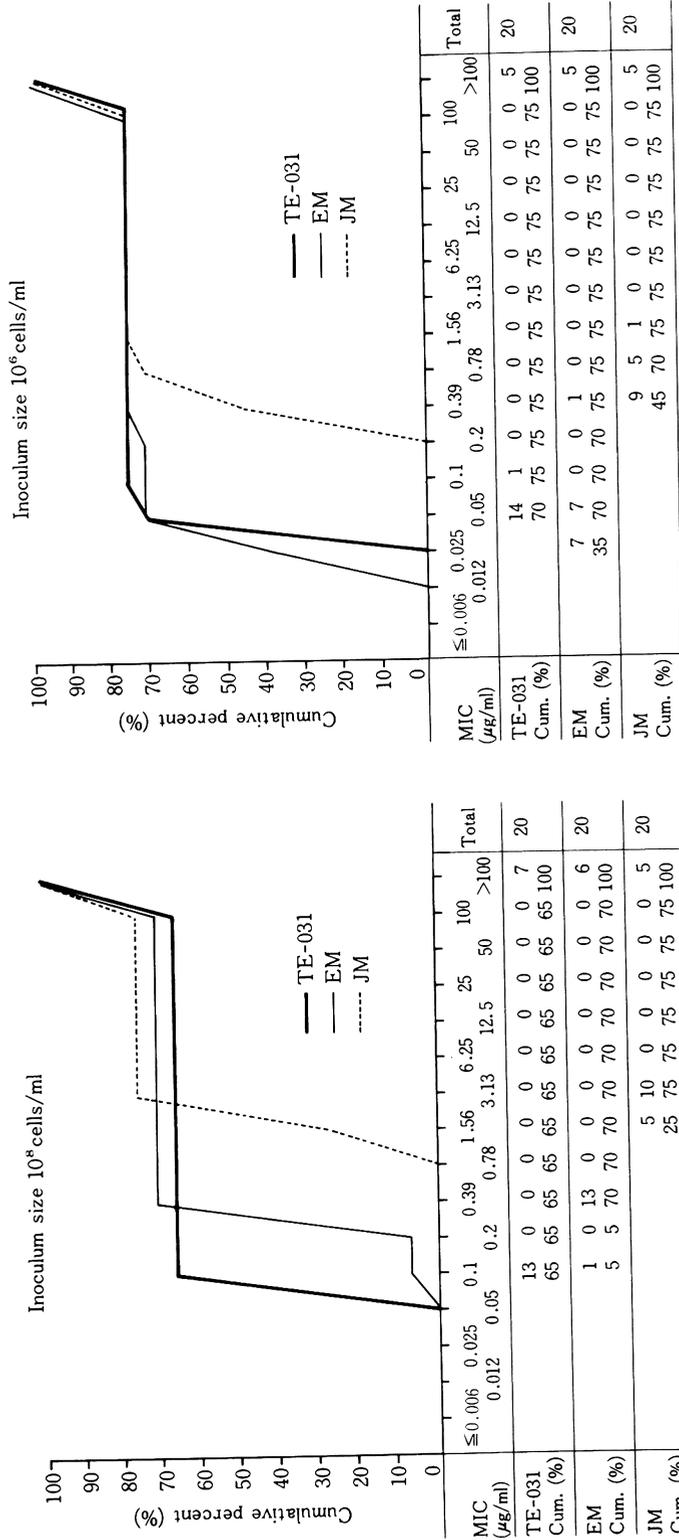


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus* (inpatients) 19 strains

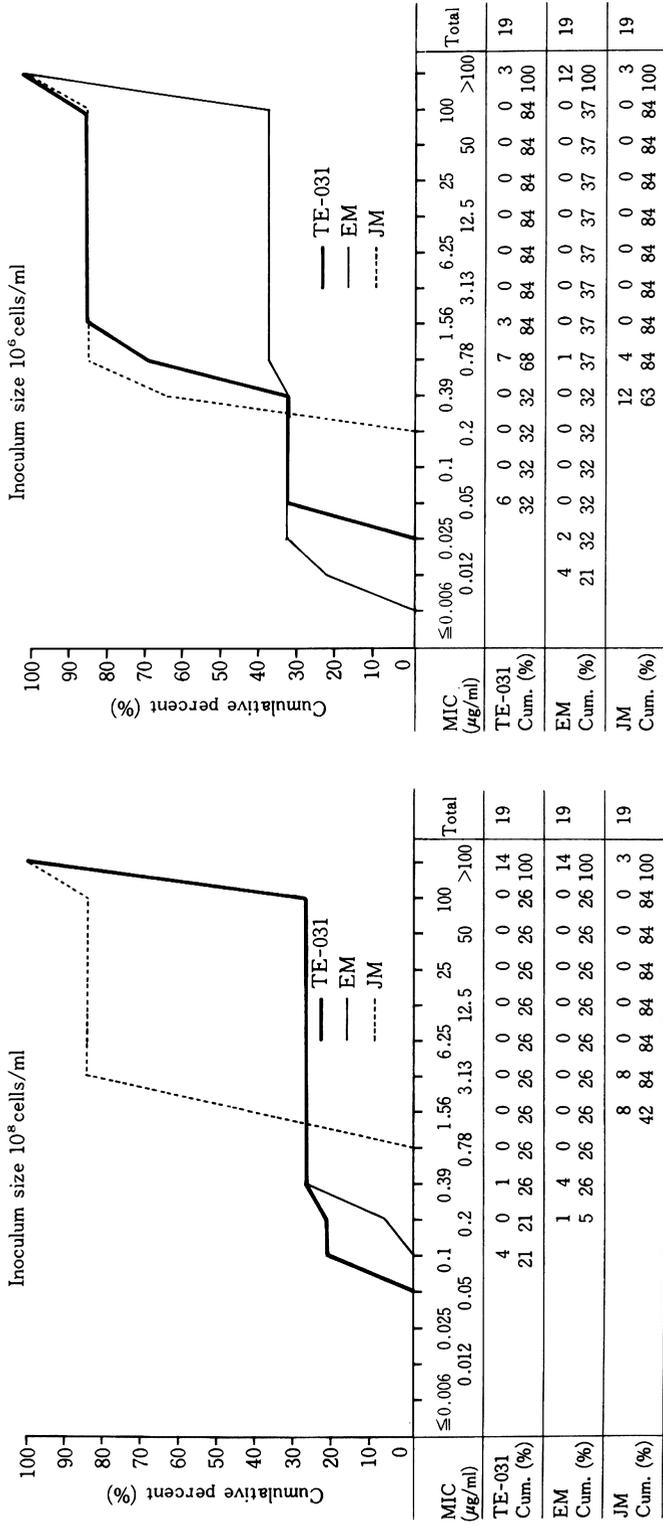


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates of Methicillin-resistant *S. aureus* 60 strains

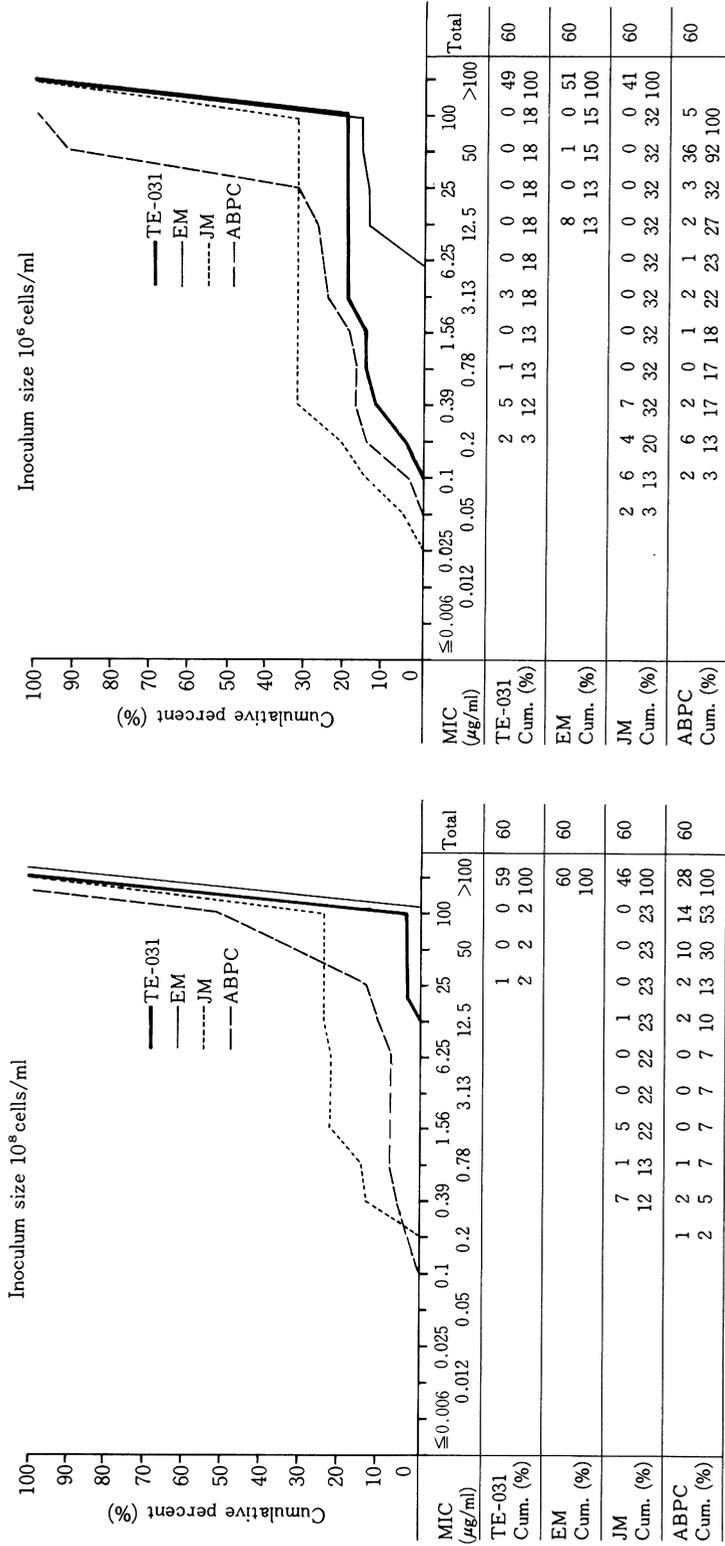


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. epidermidis* 26 strains

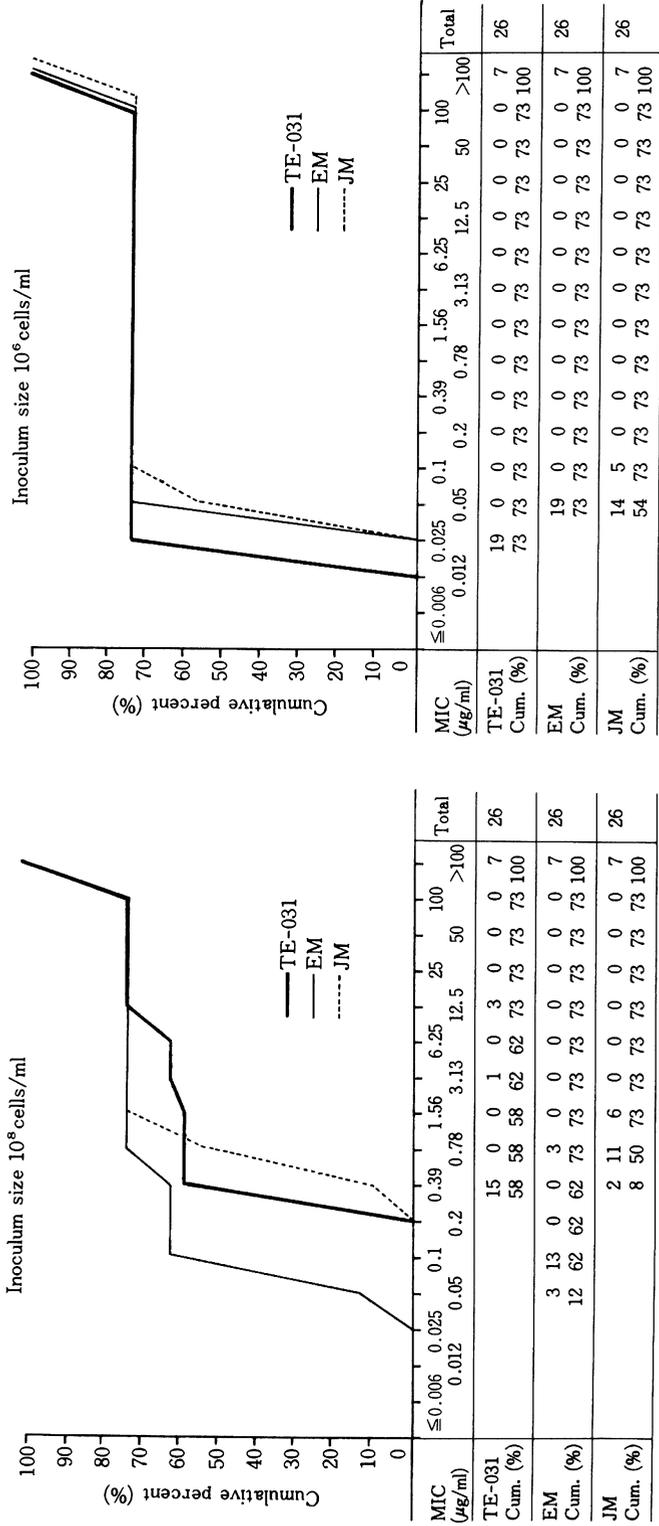


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. avium* 29 strains

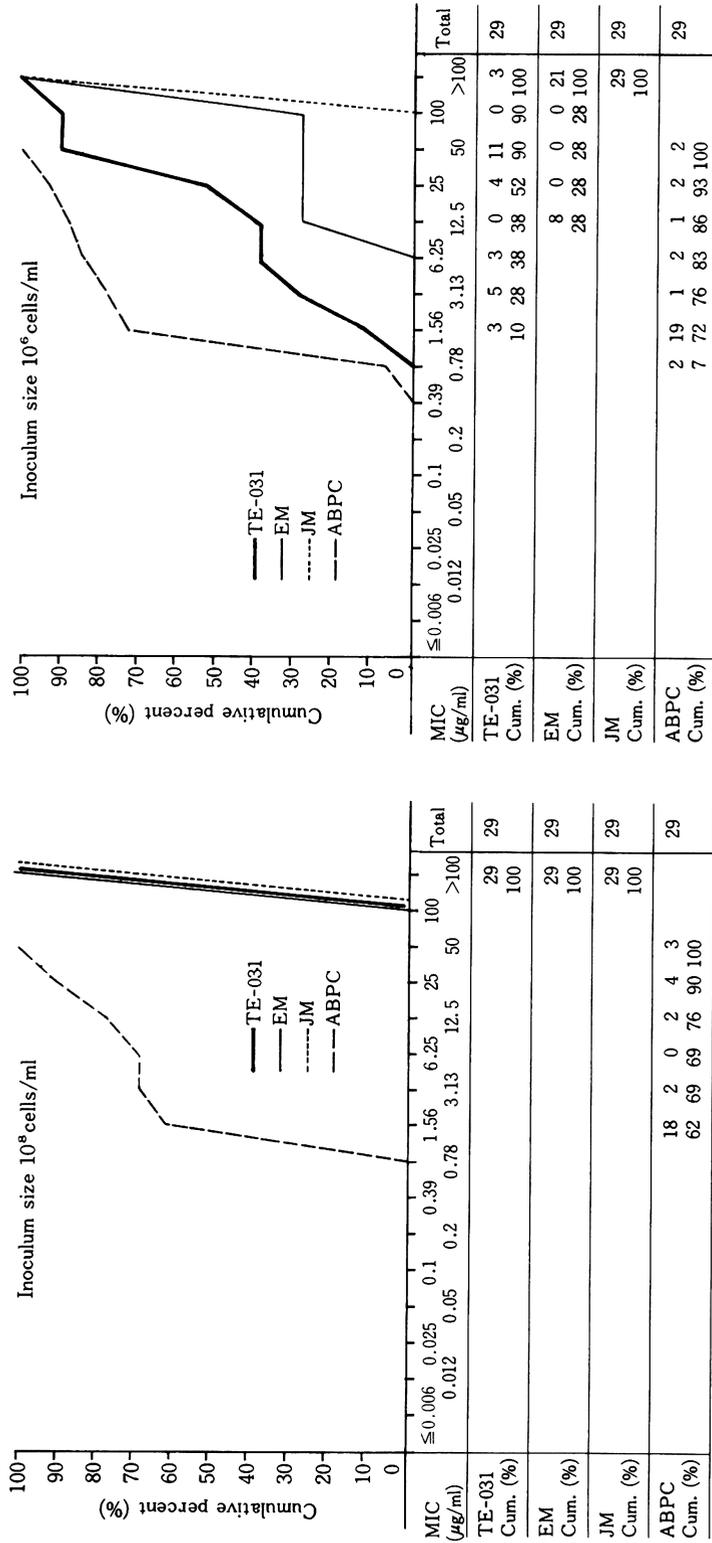


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. faecalis* 33 strains

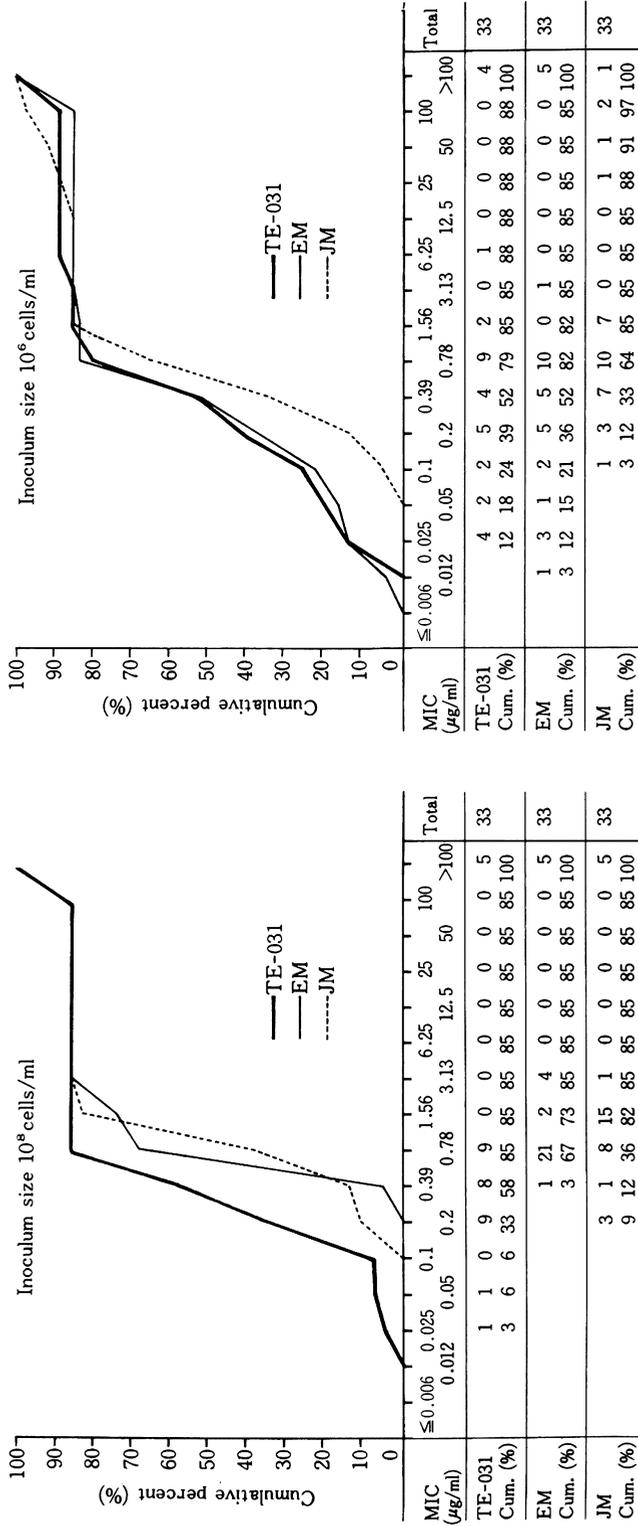


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. faecium* 15 strains

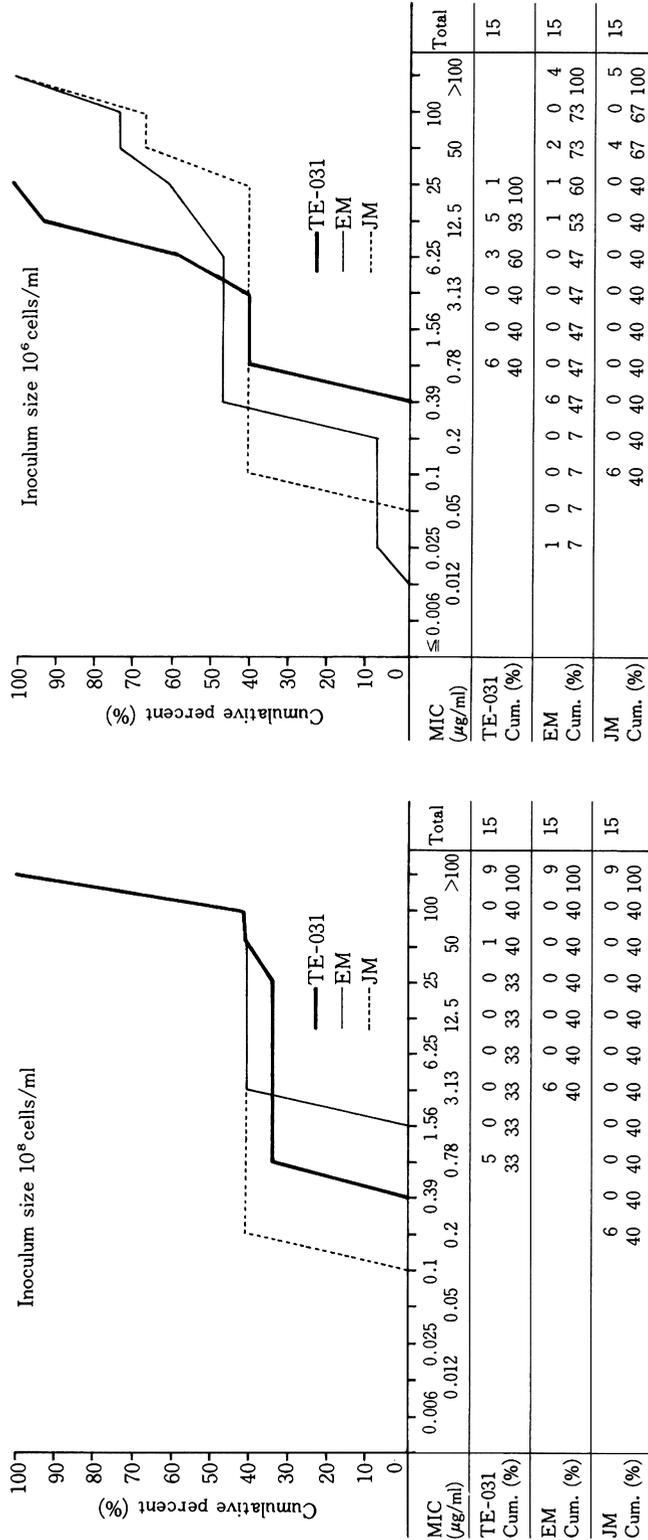




Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. pyogenes* 24 strains

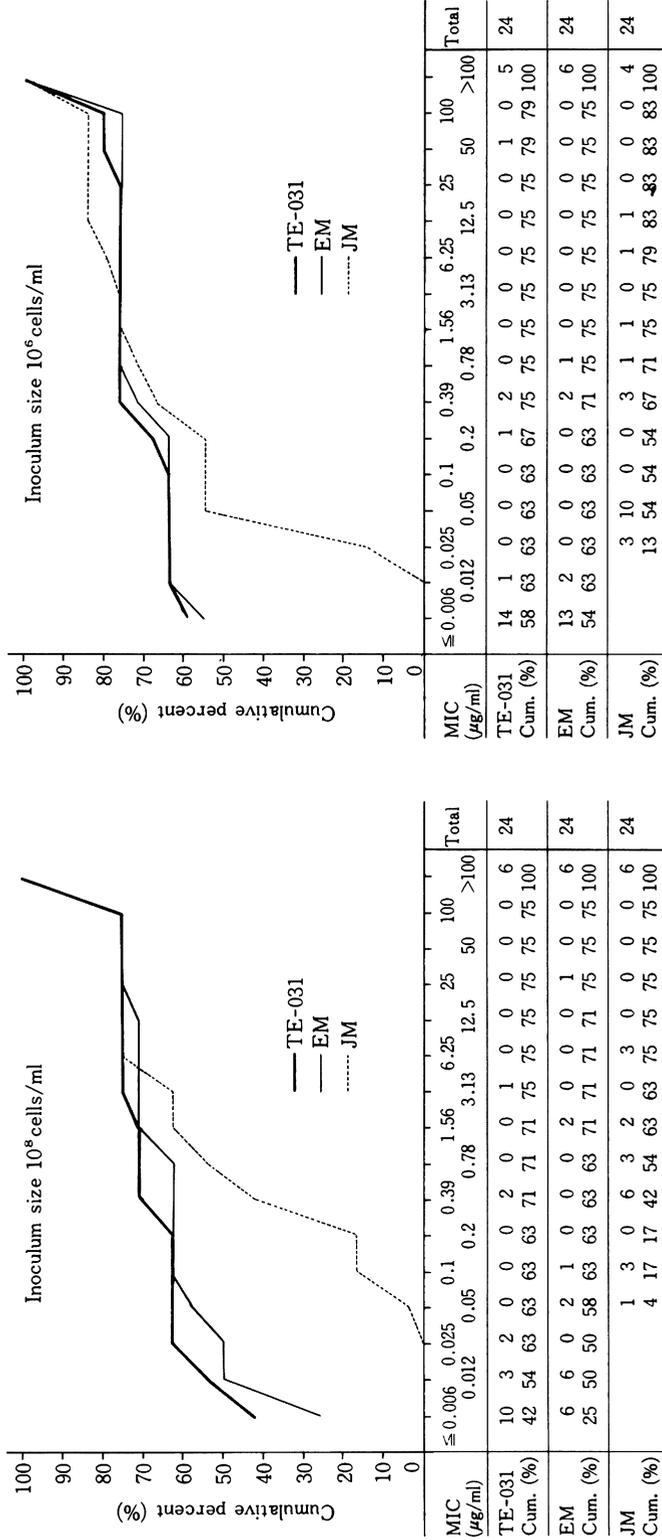




Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates of *B. pertussis* 21 strains

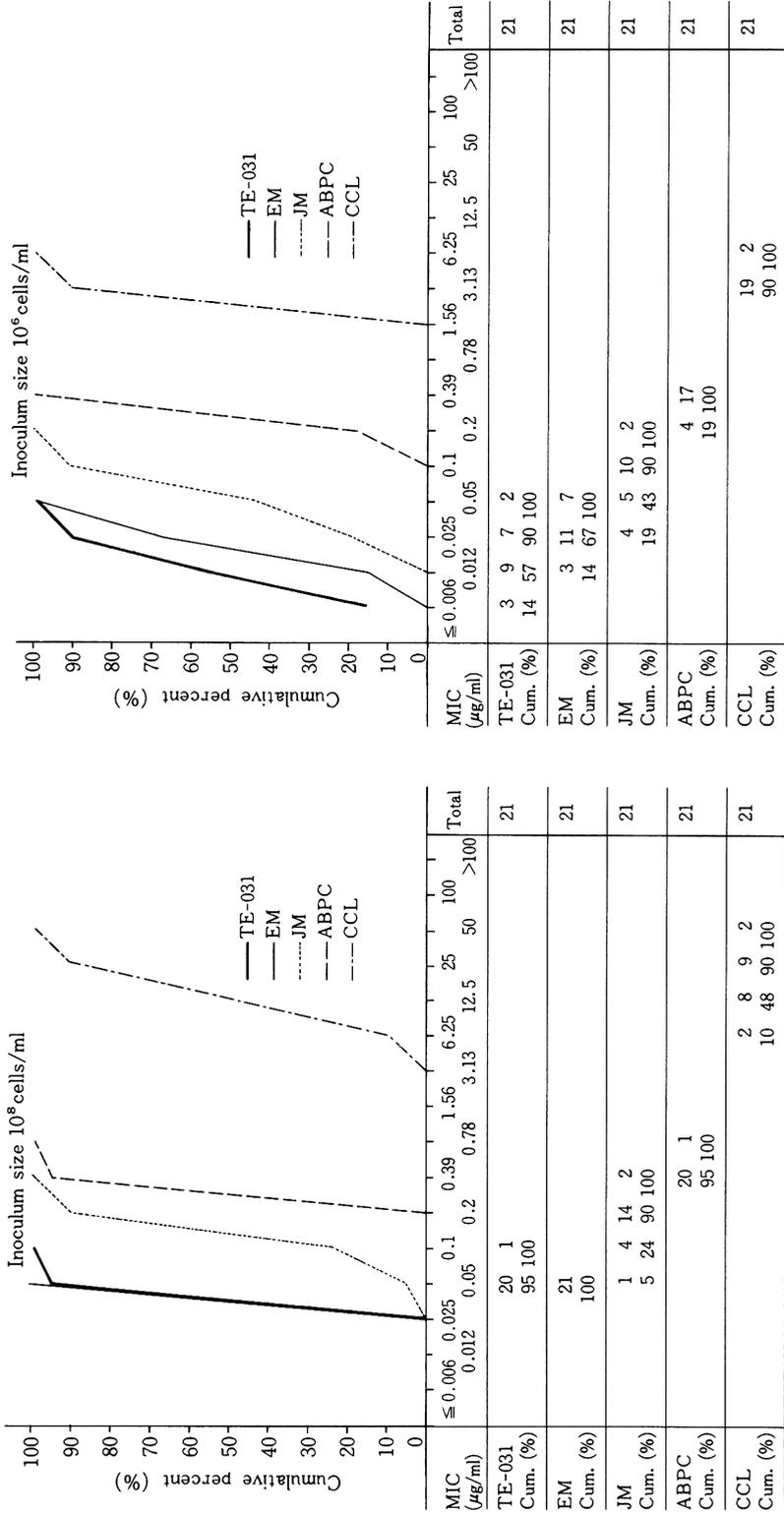
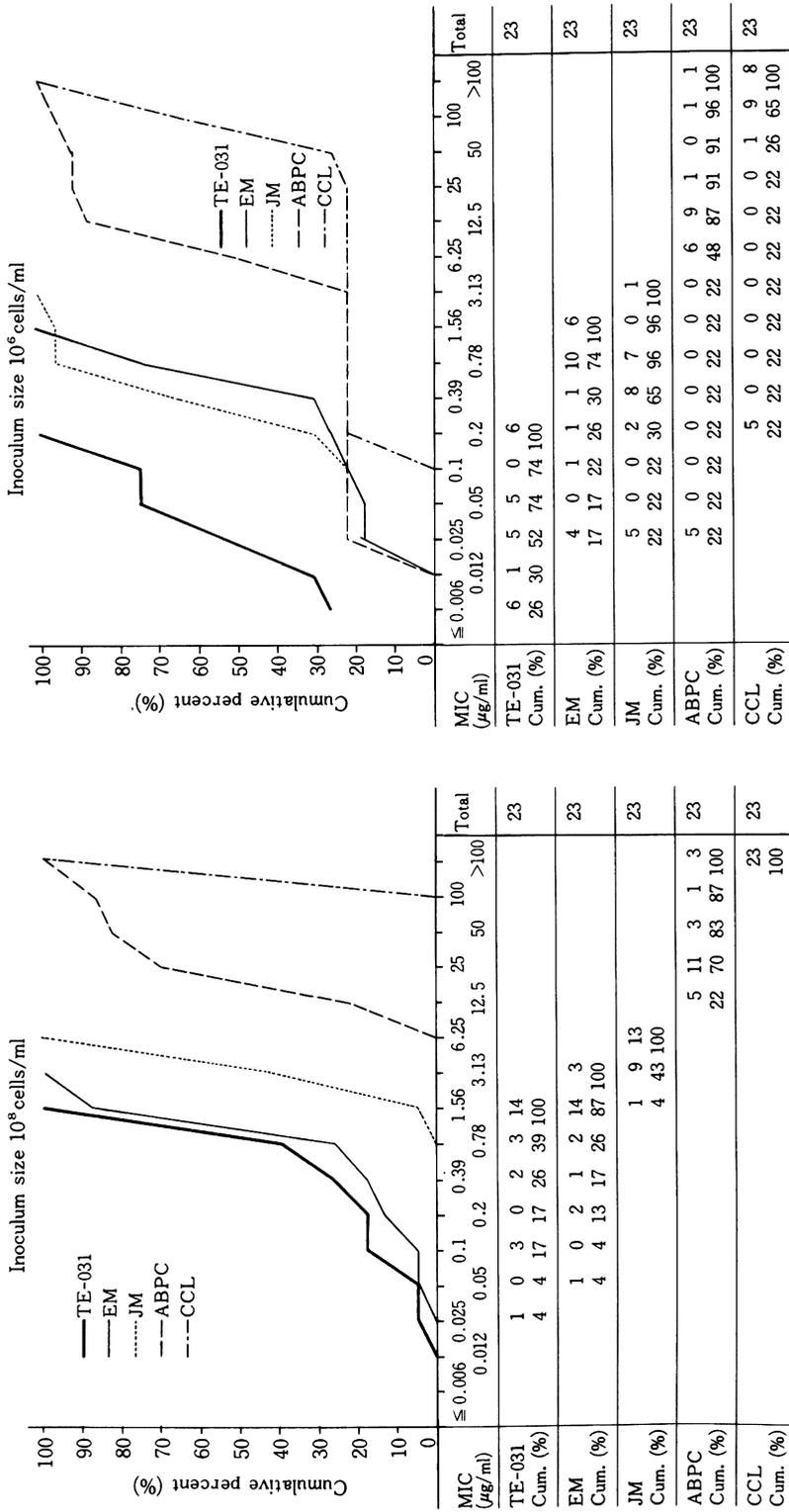


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates of *B. fragilis* 23 strains



CCLより強い治療効果であった(Table 10)。

*E. coli* C 11株(MLD以下)と*B. fragilis* GM 7004株(MLD以下)の混合感染においても、TE-031の治療効果はEM, JM, ABPC, CCLより強いことが認められた(Table 11)。

*E. faecalis* TMS 3株(MLD以上)と*B. fragilis* GM 7004株(MLD以下)の混合感染の場合、TE-031のED<sub>50</sub>は、0.12 mg/mouseであり、EM, JM, ABPC, CCLより強い治療効果であった(Table 12)。

3) マウス呼吸器感染における感染防御効果

*S. pneumoniae* TMS 3株に対し、TE-031はcontrolよりも肺内菌数の減少傾向は強く、EM, ABPC, CCLと同程度であった。

*H. influenzae* K 14株の場合、TE-031はABPCと同程

度の肺内菌数の減少傾向が認められ、EM, JMよりははや強い治療効果がみられた(Fig. 16)。

5. マウス体内濃度

1) 血清中濃度

TE-031, EM, JM, ABPC, CCLを2 mg/mouse 経口投与した時のマウス血清中濃度の成績をFig. 17に示した。

TE-031のピークは15分にあり、2.7 μg/ml, EMは0.82 μg/ml, JMでは30分にピークがあり1 μg/mlであった。

ABPCでは30分にピークがあり、9.5 μg/ml, CCLでは52 μg/mlを示し、TE-031はEM, JMよりはマウス血清中濃度が高いが、ABPC, CCLよりは低い濃度であった。

Fig. 15 Bactericidal activity of TE-031, EM and JM against

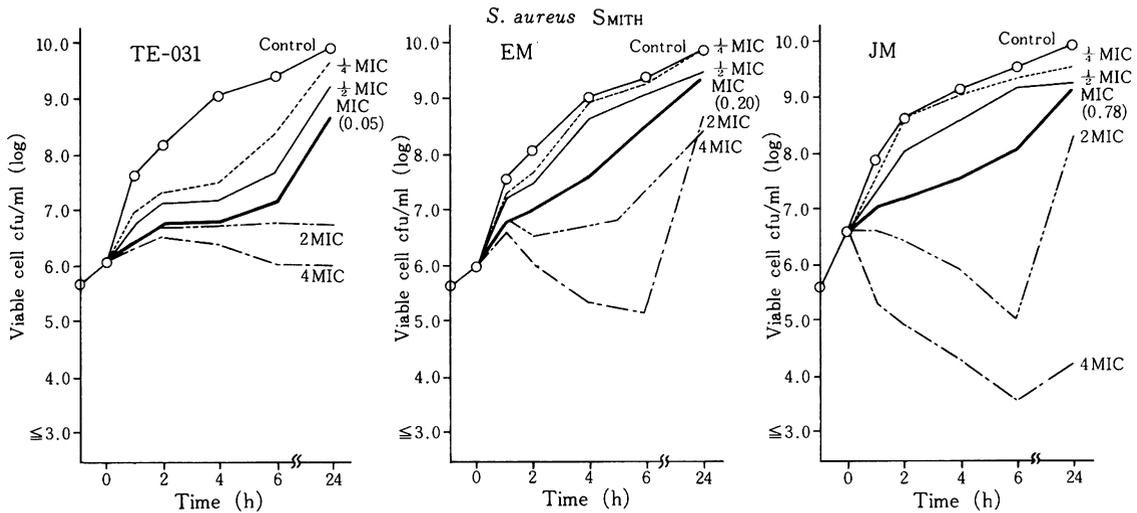


Table 5 Protective effect of TE-031 and other drugs against experimental infection due to *S. aureus* in mice

Organism	Drug	MIC (μg/ml)		ED <sub>50</sub> (mg/mouse) (95% confidence)
		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
<i>S. aureus</i> SMITH 1.2×10 <sup>6</sup> cfu/mouse* (12 MLD)	TE-031	0.10	0.05	0.07 (0.04~0.14)
	EM	0.20	0.10	0.16 (0.09~0.26)
	JM	0.78	0.39	0.18 (0.10~0.33)
	ABPC	6.25	0.20	0.24 (0.16~0.36)
	CCL	3.13	1.56	0.39 (0.29~0.52)

ED<sub>50</sub> : VAN DER WAERDEN method

Therapy : p.o. 1 hour after infection

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

\* : 5% mucin

Table 6 Protective effect of TE-031 and other drugs against experimental infection due to *E. faecalis* in mice

Organism	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> (mg/mouse) (95% confidence)
		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
<i>E. faecalis</i> TMS 3 2×10 <sup>9</sup> cfu/mouse* (6.7 MLD)	TE-031	0.78	0.39	0.49 (0.34~0.72)
	EM	0.78	0.39	3.14 (2.05~4.82)
	JM	1.56	0.78	5.00 (3.66~6.81)
	ABPC	1.56	0.78	1.25 (0.91~1.70)

ED<sub>50</sub> : VAN DER WAERDEN method

Therapy : p.o. 1 hour after infection

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

\* 5% mucin

Table 7 Protective effect of TE-031 and other drugs against experimental infection due to *S. pyogenes* in mice

Organism	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> (mg/mouse) (95% confidence)
		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
<i>S. pyogenes</i> TMS 22 7×10 <sup>8</sup> cfu/mouse* (7 MLD)	TE-031	≤0.006	≤0.006	0.62 (0.41~0.94)
	EM	0.05	≤0.006	2.50
	JM	1.56	0.05	6.29 (4.70~8.43)

ED<sub>50</sub> : VAN DER WAERDEN method

Therapy : p.o. 1 hour after infection

Mice ICR, 4W, ♂, 19±1g, 6 animals/group

\* 5% mucin

Table 8 Protective effect of TE-031 and other drugs against experimental infection due to *S. pneumoniae* in mice

Organism	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		ED <sub>50</sub> (mg/mouse) (95% confidence)
		10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
<i>S. pneumoniae</i> TMS 3 1×10 <sup>9</sup> cfu/mouse* (5 MLD)	TE-031	≤0.006	≤0.006	0.62 (0.41~0.94)
	EM	0.012	≤0.006	7.93 (6.30~10.0)
	JM	0.025	0.012	6.29 (4.70~8.43)
	ABPC	0.05	0.05	1.57 (1.17~2.10)

ED<sub>50</sub> : VAN DER WAERDEN method

Therapy : p.o. 1 hour after infection

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

\* 5% mucin

Table 9 Protective effect of TE-031 and other drugs against mixed infection with *S. aureus* and *E. faecalis*

Drug	Challenge dose (cfu/mouse)		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				ED <sub>50</sub> (mg/mouse) (95% confidence)
	<i>S. aureus</i> SMITH	<i>E. faecalis</i> TMS 3	<i>S. aureus</i> SMITH		<i>E. faecalis</i> TMS 3		
			10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
TE-031			0.10	0.05	0.78	0.39	0.24 (0.18~0.33)
EM	1.2×10 <sup>6</sup> *	1×10 <sup>6</sup> *	0.20	0.10	0.78	0.39	0.62 (0.40~0.96)
JM			0.78	0.39	1.56	0.78	0.78 (0.51~1.20)

ED<sub>50</sub> : VAN DER WAERDEN method

Therapy : p.o. 1 hour after infection

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

MLD : *S. aureus* SMITH 1×10<sup>5</sup> cfu/mouse\*

\* : 5% mucin

*E. faecalis* TMS 3 3×10<sup>8</sup> cfu/mouse\*Table 10 Protective effect of TE-031 and other drugs on mice infected simultaneously with *E. coli* and *E. faecalis*

Drug	Challenge dose (cfu/mouse)		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				ED <sub>50</sub> (mg/mouse) (95% confidence)
	<i>E. coli</i> C 11	<i>E. faecalis</i> TMS 3	<i>E. coli</i> C 11		<i>E. faecalis</i> TMS 3		
			10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
TE-031			25	12.5	0.78	0.39	0.25 (0.15~0.41)
EM			>100	100	0.78	0.39	0.39 (0.23~0.67)
JM	1×10 <sup>6</sup>	8×10 <sup>8</sup> *	>100	>100	1.56	0.78	0.79 (0.43~1.45)
ABPC			6.25	1.56	1.56	0.78	6.30 (4.70~8.44)
CCL			12.5	0.78	>100	100	5.00 (3.67~6.82)

ED<sub>50</sub> : VAN DER WAERDEN method

Therapy : p.o. 1 hour after infection

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

MLD : *E. coli* C 11 3×10<sup>8</sup> cfu/mouse\*

\* : 5% mucin

*E. faecalis* TMS 3 3×10<sup>8</sup> cfu/mouse\*Table 11 Protective effect of TE-031 and other drugs on mice infected simultaneously with *E. coli* and *B. fragilis*

Drug	Challenge dose (cfu/mouse)		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
	<i>E. coli</i> C 11	<i>B. fragilis</i> GM 7004	<i>E. coli</i> C 11		<i>B. fragilis</i> GM 7004		
			10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
TE-031			25	12.5	1.56	0.78	3.96 (2.96~5.84)
EM			>100	100	12.5	6.25	20.00
JM	2×10 <sup>8</sup>	2×10 <sup>8</sup>	>100	>100	3.13	3.13	15.87
ABPC			6.25	1.56	>100	>100	7.93 (6.30~10.00)
CCL			12.5	0.78	>100	100	6.29 (4.70~8.43)

ED<sub>50</sub> : VAN DER WAERDEN method

Therapy : p.o. 1 hour after infection

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

MLD : *E. coli* C 11 3×10<sup>8</sup> cfu/mouse

\* : 5% mucin

*B. fragilis* GM 7004 5×10<sup>8</sup> cfu/mouse

Table 12 Protective effect of TE-031 and other drugs on mice infected simultaneously with *E. faecalis* and *B. fragilis*

Drug	Challenge dose (cfu/mouse)		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )				ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
	<i>E. faecalis</i> TMS 3	<i>B. fragilis</i> GM 7004	<i>E. faecalis</i> TMS 3		<i>B. fragilis</i> GM 7004		
			10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	
TE-031			0.78	0.39	1.56	0.78	0.12 (0.08~0.19)
EM			0.78	0.39	12.5	6.25	1.57 (1.02~2.44)
JM	8×10 <sup>8</sup> *	1×10 <sup>7</sup>	1.56	0.78	3.13	3.13	0.99 (0.56~1.75)
ABPC			1.56	0.78	>100	>100	3.97
CCL			>100	100	>100	100	7.94

ED<sub>50</sub> : VAN DER WAERDEN method

Therapy : p.o. 1 hour after infection

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

MLD : *E. faecalis* TMS 3 3×10<sup>8</sup> cfu/mouse\*

\* : 5% mucin

*B. fragilis* GM 7004 5×10<sup>8</sup> cfu/mouse

Fig. 16 Effect of TE-031 and other drugs on viable cells in lungs of mice intranasally infected with *S. pneumoniae* TMS 3 or *H. influenzae* K-14

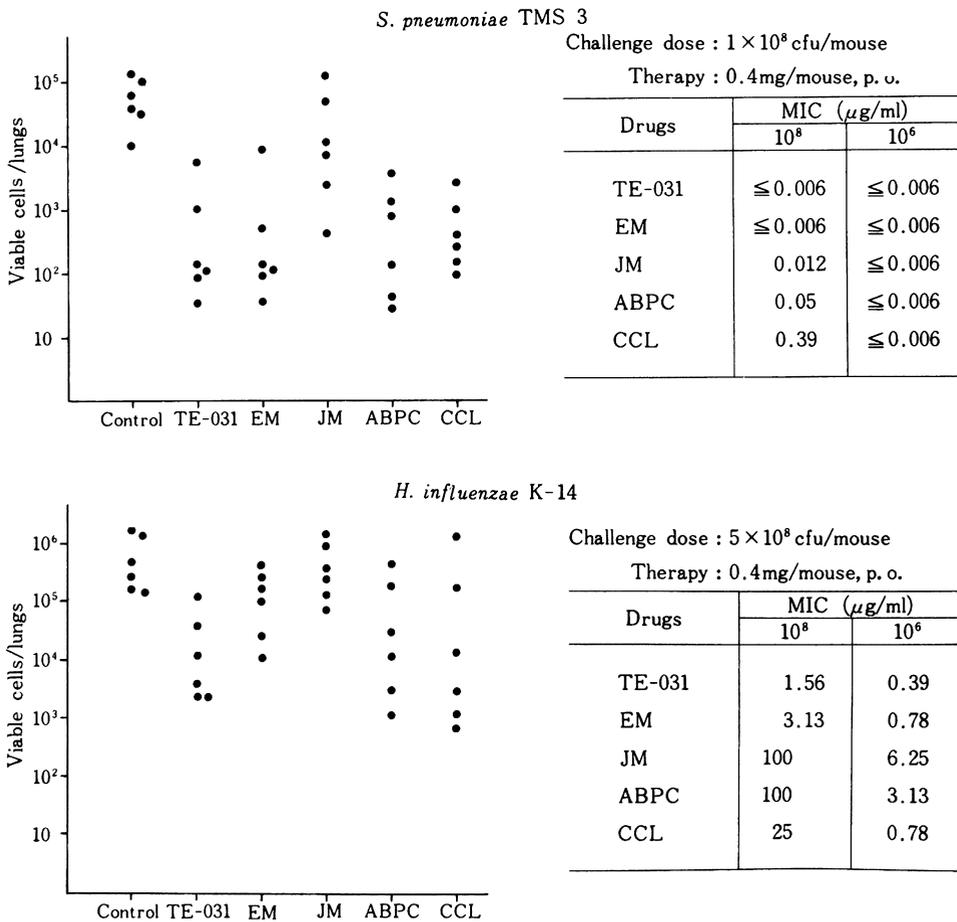


Fig. 17 Serum levels of TE-031 and other drugs in mice

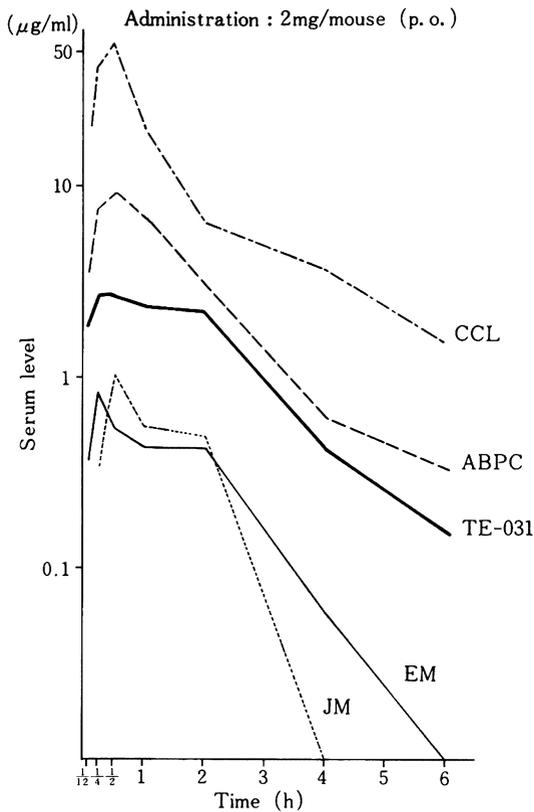
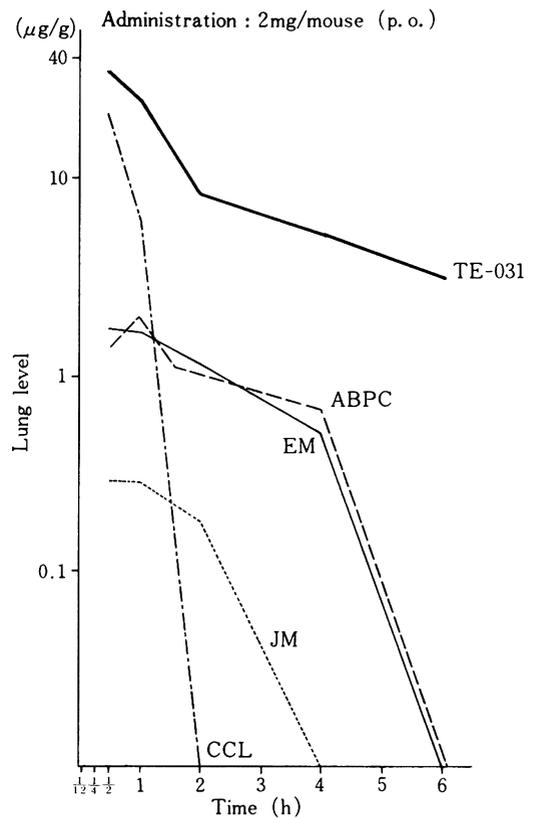


Fig. 18 Lung levels of TE-031 and other drugs in mice



## 2) 肺内濃度

TE-031, EM, JM, ABPC, CCL を 2 mg/mouse 経口投与した時のマウス肺内濃度の成績を Fig. 18 に示した。

TE-031 は EM, JM, ABPC, CCL より高い肺内濃度を示した。

## Ⅲ. 考 察

新しく開発された TE-031 の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力を EM, JM, ABPC, CCL と比較検討した。

TE-031 はグラム陽性菌に強い抗菌力を示し、EM と同程度の抗菌力を有することが認められた。グラム陰性菌の *H. influenzae*, *B. pertussis*, *B. fragilis* に対し、TE-031 は  $10^6$  cells/ml 接種において、0.39 µg/ml, 0.05 µg/ml, 0.2 µg/ml 以下で全株の発育が阻止され、その抗菌力は EM, JM, ABPC, CCL より強いことが認められた。

*S. aureus* に対する殺菌作用も TE-031 は強く、各菌種を用いた感染防御効果でも、EM, JM, ABPC と比べ、優れた治療効果が認められた。

混合感染においても、TE-031 の治療効果は強く、EM,

JM, ABPC, CCL より強いことが認められた。

マウス実験の呼吸器感染においても、TE-031 は EM と同程度の治療効果を示し、臨床的にも応用が期待される。これらの実験感染における TE-031 の優れた治療効果の一因として、本剤は経口投与後、他のマクロライド系薬剤よりも血清中濃度が高く、とくに肺内濃度では、この傾向が著明であった。ABPC および CCL は TE-031 よりも高い血清中濃度をあたえたが、肺内の TE-031 濃度はこれらの薬剤よりも高く、持続性があった。生体内持続性とその強い抗菌活性は抗菌剤としての本剤の重要な特長である。

## 文 献

- 1) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子康子, 辻 明良, 吉田 勇, 桑原章吾: 新経口 cephalosporin 剤 cefaclor (CCL) と cefalexin の抗菌作用の比較。Chemotherapy, 27(S-7): 1~13, 1979
- 2) 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

---

*IN VITRO AND IN VIVO* ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF TE-031 (A-56268)

SACHIKO GOTO, MASATOSHI OGAWA, YASUKO KANEKO and SHOGO KUWAHARA  
Department of Microbiology, Toho University School of Medicine, Tokyo

*In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of TE-031 (A-56268) was compared with those of erythromycin, josamycin, ampicillin and cefaclor.

TE-031 was mainly active against Gram-positive bacteria but also against some Gram-negative bacteria including *H. influenzae*, *B. pertussis*, and *B. fragilis*. The drug's therapeutic effect was more potent than that of the control antibiotics against monomicrobial infections in mice due to various pathogens susceptible to TE-031.

TE-031 also proved to be more active than the control antibiotics against polymicrobial infections in mice. The therapeutic effect of TE-031 against respiratory infections in mice was equal or superior to that of EM.