

化学療法剤の投与方法に関する実験的解析

11. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefamandole の効果

平井芳美・西野武志

京都薬科大学微生物学教室

Cefamandole (CMD) の適切な投与方法について、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 感染症を対象に、比較薬として Cefazolin (CEZ) を用いて検討した。

In vitro では、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対して、CMD, CEZ とともに濃度に応じた殺菌作用を示した。薬物除去後は濃度に応じた再増殖抑制が見られ、CMD のほうが濃度による影響がやや大きかった。

マウスにおける CMD の治療効果は、*Escherichia coli* 感染症の場合 1 回投与と頻回投与で差がみられず、*Klebsiella pneumoniae* 感染症の場合頻回投与により優れた治療効果が認められた。

マウス腹腔内での感染菌の消長を検討した結果、CMD の治療効果を左右する大きな要因は、*Klebsiella pneumoniae* の場合有効濃度の高さよりむしろ有効濃度の総維持時間であることがわかった。また、CMD, CEZ の治療効果の発現には宿主側の影響も大きく関与していると思われた。

緒言

感染症に対して化学療法を実施する際、使用薬の臨床効果を左右する重要な要因の一つに薬剤の投与方法があげられる。

H. EAGLE ら¹⁻⁵⁾ は、 β -hemolytic *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌感染症に対する Penicillin G の投与方法に関する実験的解析を行ない、治療効果を左右する要因は有効濃度の総維持時間にあること、障害を受けた菌は、宿主に対する感受性が高まるため、宿主側の影響も重要な要因であることなどを明らかにしている。わが国においても真下⁶⁾、島田⁷⁾ らが若干の考察を行なっており、最近教室の中沢ら⁸⁾、実験的 *Pseudomonas aeruginosa* 感染症、*Escherichia coli* 感染症に対する Penicillin 系⁹⁻¹⁰⁾、Cephalosporin 系^{11,12)}、Aminoglycoside 系抗生物質^{13,14)} の投与方法について詳細な検討を加え、報告を行なっている。

今回、米国 Eli Lilly 社で開発された Cephalosporin 系抗生物質 CMD¹⁵⁾ の細菌学的評価の一環として、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 感染症に対する治療効果を CEZ を比較薬として投与方法の面から検討を加え、2, 3の知見を得たので報告する。

実験材料および実験方法

1. 使用菌株および薬物

菌株は臨床分離の *Escherichia coli* ST 0198 (MIC; CMD 0.19 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 1.56 $\mu\text{g/ml}$)、および *Klebsiella pneumoniae* (MIC; CMD 0.39 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 3.13 $\mu\text{g/ml}$) を用い、試験薬は CMD、比較薬として CEZ のいずれも力価の明らかなものを使用した。

2. 使用動物

ddY 系の雄性マウスで体重 17±1 g のものを用いた。感染治療実験には 1 群 10 匹、体内液濃度および腹腔内菌数測定の実験には 1 群 3~4 匹とした。

3. *In vitro* における抗菌作用

Tryptosoya ブイオン (TSB: Nissan) で 37°C、一夜培養後の *Escherichia coli* ST 0198 および *Klebsiella pneumoniae* を Heart Infusion ブイオン (HIB: Nissan) に移殖後、37°C にて振とう培養を行なった。*Escherichia coli* ST 0198 は約 2 時間後、*Klebsiella pneumoniae* では約 2.5 時間後の対数増殖期に CMD または CEZ を 1/2, 1, 5, 10 MIC 濃度となるように添加し、引き続き振とう培養を行ない、経時的に生菌数を測定した。

4. *In vitro* における再増殖実験

3.と同様の方法にて対数増殖期に達した菌液に CMD または CEZ の各濃度を添加した。薬物添加後さらに振とう培養を続け、1, 2, 4 時間後に遠心洗滌 (3,500 r.p.m. × 15 min.) にて薬物を除去し、HIB に再浮遊し、引き続き振とう培養を行なって、経時的に生菌数を測定した。

5. マウス実験的感染症に対する治療効果

Escherichia coli ST 0198 は TSB で 37°C、20 時間培養し、この菌液を HIB にて 10⁻⁵ に希釈後 6% Gastric mucin (Orthana-Kemisk-Fabrik-A/S) と等量混合し、その 0.5 ml (10 LD₅₀) をマウス腹腔内に接種した。

Klebsiella pneumoniae の場合は Nutrient ブイヨン (NB: Nissan) で 37°C, 1 晩培養し, これを新たな NB に継代して 37°C, 18 時間培養後, さらに NB にて 10^{-4} に希釈を行なった。この菌液を 6% Gastric mucin と等量混合し, マウスあたり 0.5 ml (1,000 LD₅₀) を腹腔内に接種した。

菌接種後 2 時間めに 1 回薬物を皮下投与した。頻回投与の場合は感染 2 時間後の治療を第 1 回とし, 以後 1 時間間隔で治療を行なった。感染治療日から 7 日間観察を行ない, 生存率を求め, LITCHFIELD-WILCOXON 法¹⁰⁾ により ED₅₀ 値を算出した。

6. マウス体液内濃度の測定

5.と同様の方法により *Klebsiella pneumoniae* を感染させたマウスに対し, 2 時間後に CMD または CEZ を, 0.25, 0.5, 1 mg/mouse 皮下投与した。薬物投与 15, 30, 60, 90, 120 分後, 麻酔下で心臓穿刺により血液を採取し, 血清を分離した。腹水液は, マウスを開腹し直接 paper disk にしみこませた。この様にして調整した検体を, CEZ については *Bacillus subtilis* ATCC 6633, CMD の高濃度には *Staphylococcus aureus* 209P-JC, 低濃度には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層 paper disk 法により, 薬剤濃度を測定した。

7. マウス腹腔内生菌数の測定

5.と同様の方法で, 感染, 治療時のマウス腹腔内に生理食塩水 (2.5 ml) を接種し, 腹腔内の菌を均一に浮遊させ, この液を直ちに回収し, 生菌数を測定した。この

操作を経時的に行ない, 腹腔内の菌の消長を観察した。

実験結果

1. In vitro における抗菌作用

Escherichia coli ST 0198 に対する抗菌作用の結果は, Fig. 1, 2 に示すとおりである。CMD は 1 MIC 以上の濃度で, CEZ は 1/2 MIC 濃度でも 4 時間まで殺菌

Fig. 2 Effect of CEZ on viability of *E. coli* ST 0198

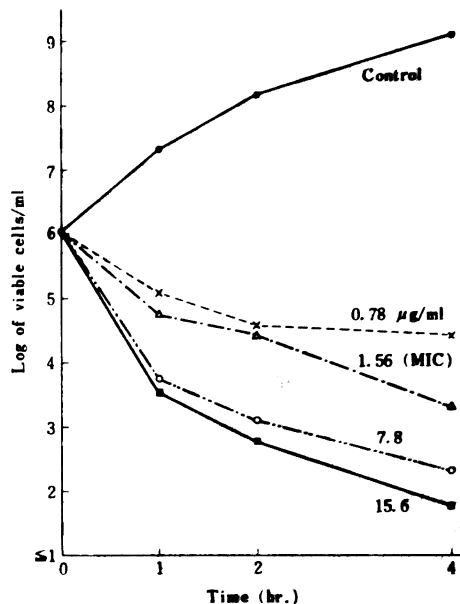


Fig. 3 Effect of CMD on viability of *K. pneumoniae*

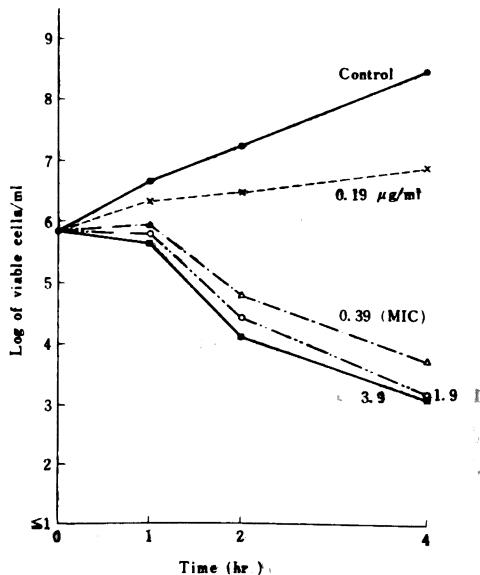


Fig. 1 Effect of CMD on viability of *E. coli* ST 0198

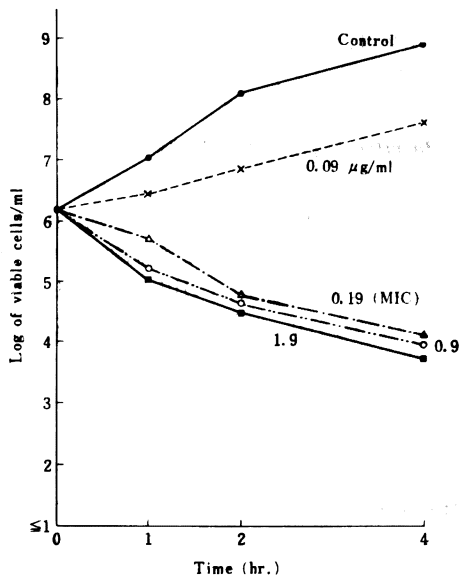
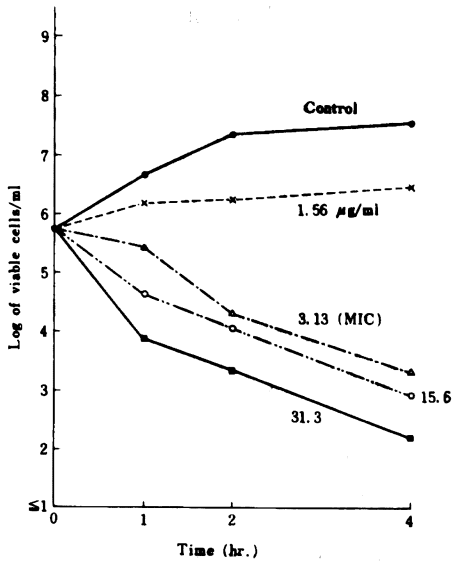


Fig. 4 Effect of CEZ on viability of *K. pneumoniae*



作用が認められた。CMD と CEZ の対応する MIC の濃度での殺菌効果は、CEZ のほうが優れていた。

Klebsiella pneumoniae の場合、Fig. 3, 4 に示すように CMD は薬物添加 1 時間までは静菌的であり、1 MIC 以上の濃度で 2 時間めに著明な殺菌作用が認められ、以後も徐々に菌数が減少していった。CEZ の 1 MIC 濃度では CMD と同様に時間 1 まで静菌的で、以後は殺菌的であり、5, 10 MIC 濃度では 1 時間めから殺菌作用が認められた。

2. *In vitro* における再増殖実験

Escherichia coli ST 0198 の薬物除去後の再増殖の様子 は Fig. 5, 6 に示すとおりである。CMD の 1 MIC 濃度作用では、薬物作用後の菌数減少は CEZ に比べ少なく薬物除去後直ちに菌は正常菌と同様に増殖を開始した。10 MIC 濃度作用では、薬物除去後約 1 時間の lag があり、その後急速に増殖を開始した。

CEZ の場合は、1 MIC 濃度作用では薬物除去後約 1 時間の lag が認められ、その後菌は正常菌と同じ速度で増殖していった。10 MIC 濃度作用では薬物除去後約 2 時間の lag があり、その後の増殖は比較的ゆるやかで、対応する MIC の濃度では CEZ のほうが CMD に比べ菌に対するダメージが大きいように考えられた。

また、*Klebsiella pneumoniae* の場合を Fig. 7, 8 に示した。CMD の 1 MIC 濃度作用では、薬物除去 1 時間後まで、菌はゆるやかに増殖し、以後の増殖は正常菌とほとんど同様であった。10 MIC 濃度作用では、薬物除去後約 2 時間の lag が認められた。CEZ では、1 MIC 濃度 1 時間作用を除いてすべてに、約 1 時間の lag が存在した。その後の増殖は、1 MIC 濃度作用では正常菌とほとんど同様であったが、10 MIC 濃度作用は、lag のあとの 1 時間の増殖は比較的ゆるやかであった。

3. マウス実験の感染症に対する治療効果

マウス実験の感染症に対する CMD と CEZ の治療効果を ED₅₀ 値であらわし、Table 1, 2 に示した。なお、ED₅₀ 値は総投与量で示した。

Table 1 に示すように *Escherichia coli* ST 0198 の場合、CMD の 1 回治療は 0.0126 mg/mouse, 2 回が 0.0105 mg/mouse, 4 回が 0.0135 mg/mouse となり

Fig. 5 Behavior *in vitro* of *E. coli* ST 0198 previously exposed to CMD

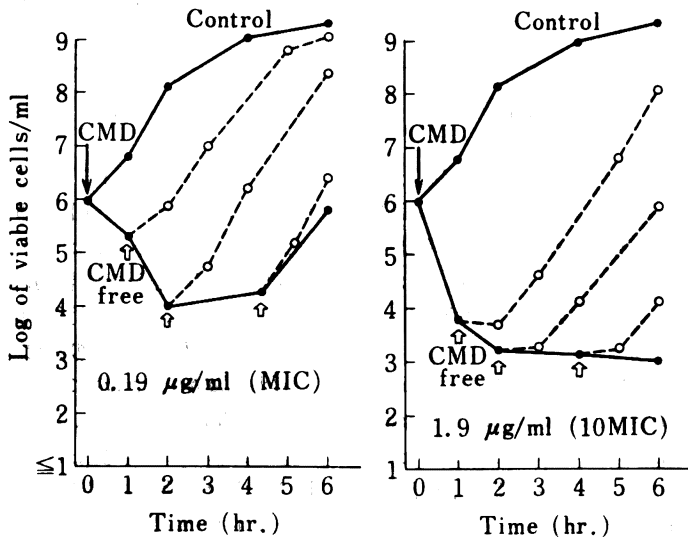
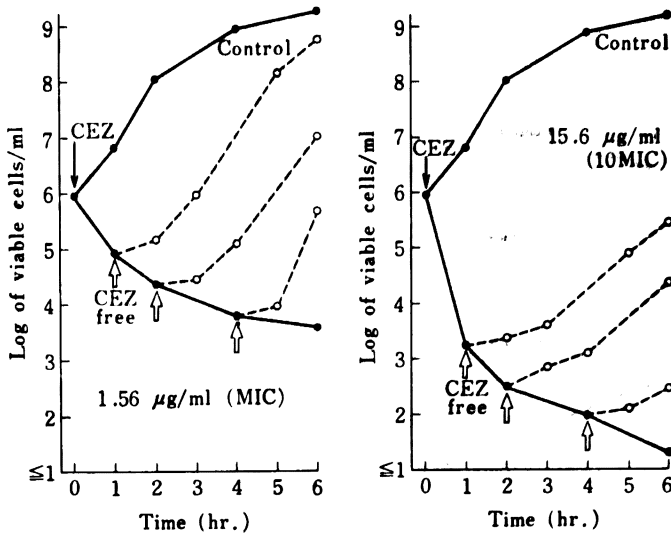
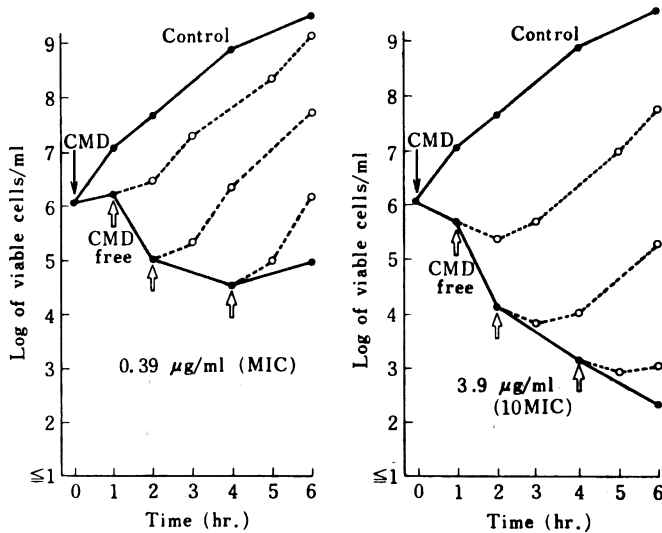


Fig. 6 Behavior *in vitro* of *E. coli* ST 0198 previously exposed to CEZFig. 7 Behavior *in vitro* of *Klebsiella pneumoniae* previously exposed to CMD

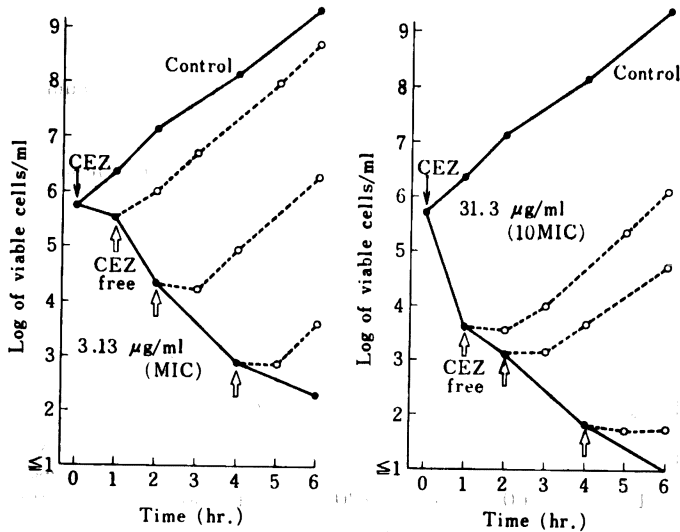
2回治療がやや良好であった。CEZの場合もCMDとはほぼ同様で、1回治療が0.044 mg/mouse, 2回が0.031 mg/mouse, 4回が0.066 mg/mouseと、2回治療がやや良好であった。また、各治療回数でのED₅₀値は、この菌に対するCMDとCEZの感受性を反映して、CMDのほうが小さな値となった。

*Klebsiella pneumoniae*ではTable 2に示すようにCMDは1回治療2.45 mg/mouse, 2回2.05 mg/mouse, 4回0.21 mg/mouse, 6回0.13 mg/mouseとなり、1回と2回ではあまり差は認められず、4, 6回治療において、1回治療の10~20倍治療効果が良好とな

った。また、CEZは1回治療が2.0 mg/mouse, 2回が1.15 mg/mouse, 4回0.65 mg/mouse, 6回0.6 mg/mouseであり、2回治療で1回治療の約1.7倍、4, 6回では約3倍治療効果が良好となったが、CMDに見られたような、大幅な効果の増強は認められなかった。

4. マウス体液内濃度の測定

*Klebsiella pneumoniae*により感染をおこさせた病態マウスにCMD, CEZの1, 0.5, 0.25 mgを皮下投与した際の血清, 腹水中濃度を測定し、その結果をFig. 9, 10に示した。両薬物ともに、血清, 腹水中のピークは薬物投与15分後であった。

Fig. 8 Behavior *in vitro* of *Klebsiella pneumoniae* previously exposed to CEZTable 1 Effect of the schedule of administration on the therapeutic efficacy of CMD and CEZ in an infection with *E. coli* ST 0198 in mice

Drug	Interval	* ED ₅₀ (mg/mouse)		
		Injection times		
		X 1	X 2	X 4
CMD	0 hr	0.0126		
	1 hr		0.0105	0.0135
CEZ	0 hr	0.044		
	1 hr		0.031	0.066

* LITCHFIELD WILCOXON method

血清中濃度のピーク値は、CMD の 1 mg 投与で 69 $\mu\text{g/ml}$ 、0.5 mg で 47 $\mu\text{g/ml}$ 、0.25 mg で 26 $\mu\text{g/ml}$ となり、各濃度とも 90~120 分後にはほとんど消失していた。また、CEZ は 1 mg 投与で 76 $\mu\text{g/ml}$ 、0.5 mg で 48 $\mu\text{g/ml}$ 、0.25 mg で 15 $\mu\text{g/ml}$ となり、CEZ のほうが血中濃度の維持時間が長く、120 分後も残存していた。

腹水中では、CMD の 1 mg 投与は 39 $\mu\text{g/ml}$ 、0.5 mg は 26 $\mu\text{g/ml}$ 、0.25 mg は 10 $\mu\text{g/ml}$ となり、血清中と同様に 90~120 分後にはほとんど消失していた。CEZ では 1 mg 投与は 60 $\mu\text{g/ml}$ 、0.5 mg は 21 $\mu\text{g/ml}$ 、0.25 mg は 11 $\mu\text{g/ml}$ となり、CMD に比べ 1 mg 投与で高い濃度が得られ、腹水中での薬物維持時間も長く、120 分後も CEZ は残存していた。

5. マウス腹腔内生菌数の測定

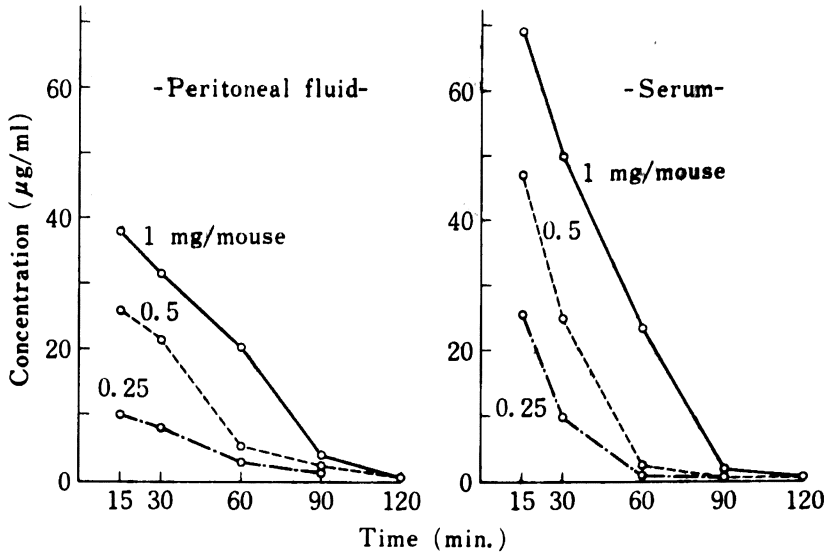
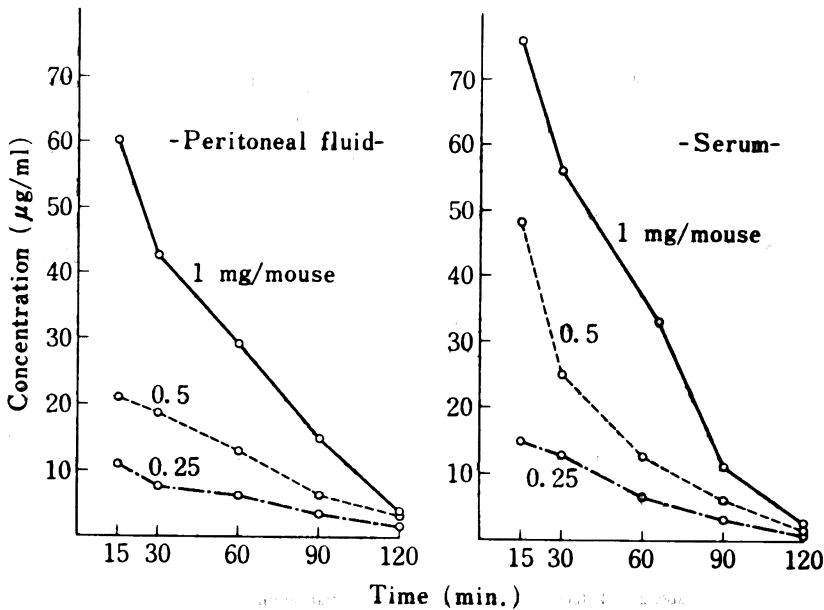
感染マウスに CMD または CEZ を皮下より投与し、その際の腹腔内生菌数の推移を Fig. 11~14 に示した。グラフ右端の数字は、同時に同一条件で感染治療を行なったマウスの 7 日後の生存率 (生存匹数/使用匹数) を表わしている。

Fig. 11, 12 は *Escherichia coli* ST 0198 の場合で、CMD の総投与量は 0.0156 mg/mouse、CEZ は 0.05 mg/mouse でこれらは単投与での ED₅₀ 値に近い値である。Control では、菌感染後、菌数は漸時上昇していき、14 時間後に全例死亡した。

Table 2 Effect of the schedule of administration on the therapeutic efficacy of CMD and CEZ in an infection with *Klebsiella pneumoniae* in mice

Drug	Interval	* ED ₅₀ (mg/mouse)			
		Injection times			
		X 1	X 2	X 4	X 6
CMD	0 hr.	2.45			
	1 hr.		2.05	0.21	0.13
CEZ	0 hr.	2.0			
	1 hr.		1.15	0.65	0.6

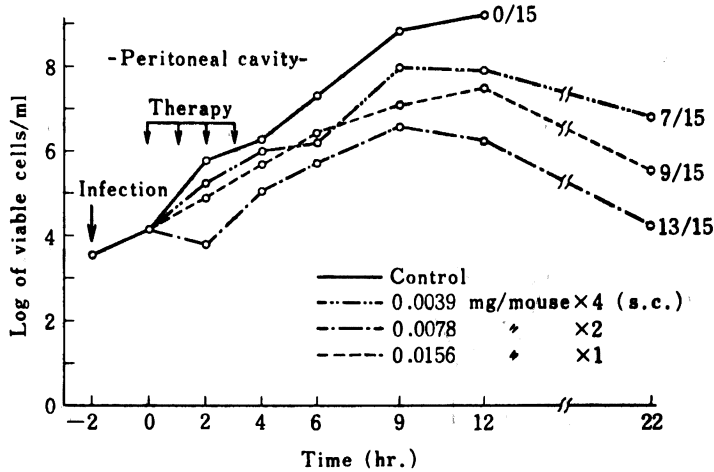
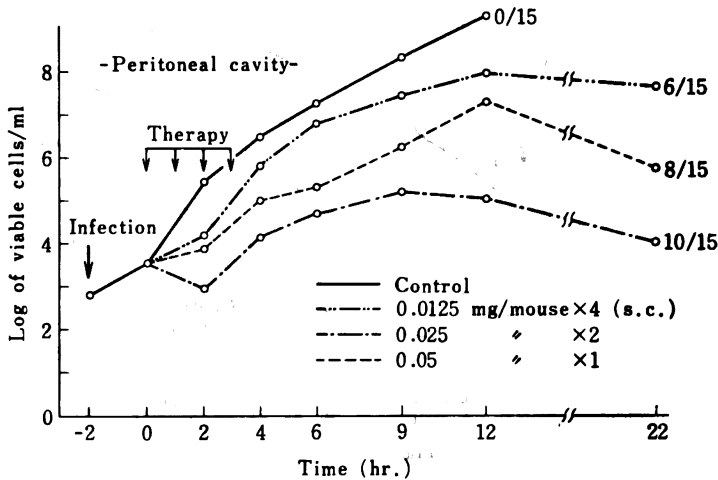
* LITCHFIELD WILCOXON method

Fig. 9 Concentration of CMD after S. C. administration to mice infected with *K. pneumoniae*Fig. 10 Concentration of CEZ after S. C. administration to mice infected with *K. pneumoniae*

CMD 治療群の場合、0.0156 mg/mouse 1 回と 0.0039 mg/mouse 4 回治療では、薬剤を投与しても菌数減少は認められず、1 回投与は 6 時間まで、4 回投与は 9 時間まで control と同様の速度で増殖した。しかしそれ以後の増殖はゆるやかになり、12 時間後から菌数は次第に減少した。0.0078 mg/mouse を 2 回投与した場合は、治療開始後 2 時間の lag が認められ、9 時間まで菌数は増加し、その後減少した。

CEZ 治療群でも CMD とほとんど同様の傾向であり、22 時間後の菌数は、CMD、CEZ とともに 4 回投与群が最も多く、ついで 1 回、2 回投与の順となった。同時に同一条件で行なった感染治療実験の生存率もこの結果を反映し、2 回治療群の生存率が最も高く 70~80%、1 回が 50~60%、4 回が 40~50% となった。

Klebsiella pneumoniae の場合は、Fig. 13, 14 に示すとおりで、両薬剤ともに総投与量は 1 mg である。Con-

Fig. 11. Bactericidal activity of CMD to mice infected with *E. coli* ST 0198Fig. 12. Bactericidal activity of CEZ to mice infected with *E. coli* ST 0198

trol は、感染と同時に菌数の増加が認められ、22~48 時間までに全群死亡した。

CMD 治療群は、薬物投与と同時にすべての投与量でいったん菌数の減少がおり、1 mg 1 回投与は 2 時間まで、0.5 mg 2 回投与は 4 時間まで菌の増殖は抑制された。また、再増殖の速度は control に比べると比較的ゆるやかであった。0.25 mg 4 回投与群では、CMD の投与を行なっている間菌数は減少しつづけ、投与終了後も菌の再増殖は抑制され、9 時間まで菌数増加は認められなかった。9 時間後からやや増殖が認められたが、12 時間目から再び菌数が減少した。このことが 100% の生存率と結びついたと考えられる。

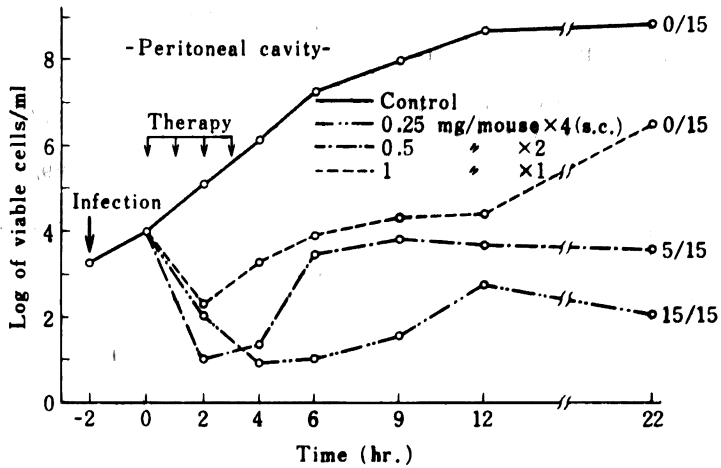
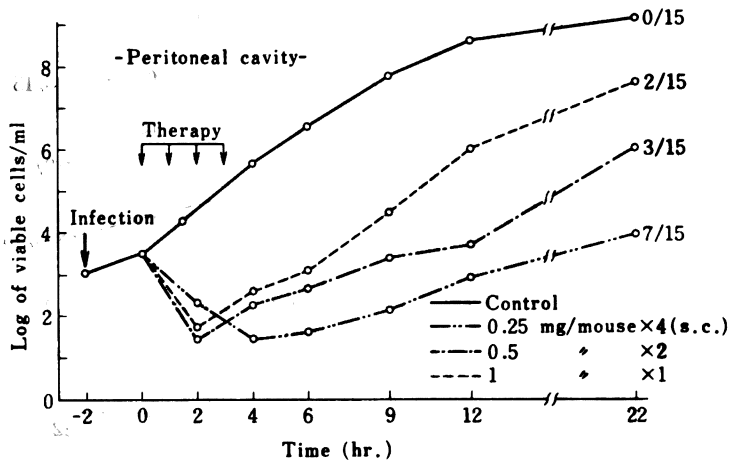
CEZ の場合も CMD とほとんど同様の傾向で、0.25 mg 4 回投与が菌の再増殖抑制が最も強く、生存率が最

も良好であった。

したがって、CMD、CEZ とともに *Klebsiella pneumoniae* の場合は、腹腔内の菌の消長および生存率の両面から分割による治療効果の増強が認められた。しかし、CMD では 1 mg 1 回投与では 0%、0.25 mg 4 回投与では 100% の生存率が得られるのに比べ、CEZ のそれは 13% と 46% であった。このことから CMD のほうが分割投与により効果の増強が大きいことが認められた。

考 察

Escherichia coli ならびに *Klebsiella pneumoniae* 感染症を対象として新しい Cephalosporin 系抗生物質 Cefamandole の投与方法を、比較薬として Cefazolin を用

Fig. 13 Bactericidal activity of CMD to mice infected with *K. pneumoniae*Fig. 14 Bactericidal activity of CEZ to mice infected with *K. pneumoniae*

い実験解析を行なった結果、次のような結果が得られた。

1. *In vitro*における抗菌作用について、同一のMICでは、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*に対しCMDはCEZよりもやや殺菌効果は弱いようであった。しかし、両菌株に対する抗菌力(MIC)は、CMDがCEZに比べ約8倍程度良好であるため、同じ薬物濃度で比較すればまた異なった結果が得られるかも知れない。

2. *In vitro*における再増殖実験を行なった結果、*Escherichia coli*の場合はCMDの1MIC(0.19 μ g/ml)、1, 2, 4時間作用では薬物除去後直ちに再増殖が認められ、10MICでは約1時間のlagが存在した。また、CEZでは1MIC(1.56 μ g/ml)で約1時間、

10MICで約2時間のlagが認められ、CMD、CEZともに薬物濃度により再増殖を抑制する時間の延長が認められた。また、同一MICではCMDの*Escherichia coli*に与えるダメージはCEZに比べ弱いように思われた。

*Klebsiella pneumoniae*の場合は、CMDの1MIC(0.39 μ g/ml)作用では薬物除去と同時に再増殖が開始されたが、10MIC作用では約2時間の抑制が認められた。CEZではいずれの濃度でも約1時間のlagの後に再増殖が開始された。このことからCMDのほうが作用濃度に依存した再増殖抑制時間を延長する効果はCEZより大きいと考えられた。

また、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*で得られたこれらの結果は、EAGLEらの「1.5時間Penicillin

処理をした B 群 β -hemolytic *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae* では、薬物を除去したのちもその毒性から回復して本来の増殖を再開するまで 2~3 時間の回復期間が必要である。」とは幾分異なっていた。これは使用した薬物濃度および菌種の差によるのではないかと考えられた。

3. マウス実験的感染症に対する治療効果で、*Escherichia coli* に対する治療効果は CMD, CEZ とともに 2 回治療が最も良く、4 回治療になるとかえって治療効果が悪くなってしまった。このことは、*Escherichia coli* 感染症では有効血中濃度がある一定時間継続することは必要であるが、それ以上は必要がなく、必要以上に分割することにより 1 回の投与量が減少しすぎ、かえって治療効果が悪くなったのではないかと考えられた。

Klebsiella pneumoniae の場合は、CMD, CEZ とともに 6 回分割が最もよく、ついで 4 回、2 回、1 回というようになり、とくに CMD は 2 回と 4 回の間で大幅な ED₅₀ 値の変動が認められ、1, 2 回治療では CEZ のほうが治療効果は優れていたが、4, 6 回になると逆転し、CMD のほうが良好となった。このことは、CMD が短時間の殺菌作用が CEZ より弱いためと考えられる。しかし、菌と薬との接触時間が長くなると、感受性の差から CMD のほうが優れた治療効果を示したと考えられる。また、*Klebsiella pneumoniae* は *Escherichia coli* と異なり、試験薬との接触時間、つまり有効血中濃度を維持する時間がかなり必要なのではないかと考えられ、EAGLE⁴⁾ や中沢ら⁵⁻¹¹⁾ が報告しているように、CMD に関して治療効果を左右する大きな要因は、有効濃度の総維持時間であると思われる。この様に、必要とされる CMD の有効血中濃度維持時間は感染菌により異なること、また菌に対する CMD の直接作用を考えあわせ使用すれば、CMD は CEZ より優れた治療効果を発揮するのではないかと考えられる。

4. マウス体内濃度の測定を血清および腹水について検討したところ、CMD, CEZ とともに投与後すみやかに吸収され、15 分後にピークに達した。血液中、腹水中とも CEZ のほうがやや高めであった。また、CMD は 90 分位で消失してしまうため、有効血中濃度を維持するためには薬剤の投与間隔は 90 分以内としなければならないと思われる。

CMD と CEZ とを等量投与した時の血清、腹水に移行する量の差にはそれほど大きな違いがないため、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* などに対する有効濃度が CMD は CEZ よりもかなり低いことを考慮に入れると、CMD は CEZ よりも低い投与量で同等の効果を発揮できると考えられる。

5. マウス腹腔内生菌数を測定した結果、*Escherichia coli* では CMD, CEZ とともに 2 回分割投与のみに投与終了後 1 時間まで菌数の減少が認められ、1 回、4 回分割投与では菌数減少はほとんど認められなかった。1 回と 2 回分割投与を比べると、有効濃度の維持時間は 2 回のほうが約 1 時間長く、また、4 回治療では 1 回に投与する薬物量が少なく、有効濃度に達しなかったのではないかと考えられ、*Escherichia coli* においても有効濃度の総維持時間が影響すると考えられた。しかし、薬物が完全に消失していると思われる 12 時間後から、腹腔内の菌数はすべての投与回数で減少の傾向にあった。これは菌に対する CMD および CEZ の直接作用ではなく、薬物作用を受けた菌と宿主との関係であり、試験薬の作用の強弱にかかわらず、何らかのダメージを受け、宿主による作用をうけやすくなっていると考えられる。また、腹腔内の菌数の動向は 3. で述べた治療効果の結果とよく一致しており、CMD は CEZ の約 1/3 の投与量で同等の効果が得られることを認めた。

Klebsiella pneumoniae では、CMD, CEZ とともに 4 回分割投与が最も有効で、とくに CMD では、4 回分割投与の場合、CMD がほとんど消失していると考えられる 6, 9 時間後においてはいったん再増殖をみたがそれ以後は横ばい状態であり、1 回投与と、CEZ の各投与回数で菌は 22 時間まで増殖を続けた。しかし、CEZ の 22 時間後の菌数も 1, 2, 4 回の順で、投与回数がふえるに従って、菌数は少なくなっていた。このことから、*Klebsiella pneumoniae* の場合も有効濃度の維持時間が長くなると菌の受けるダメージが大きくなり、宿主の感染防禦も受けやすくなると考えられる。ただ、*Klebsiella pneumoniae* のほうが有効濃度を維持し続ける時間は *Escherichia coli* よりも長く必要で、いったん再増殖がおけると *Escherichia coli* よりも食菌などの宿主の働きを受けにくいように思われた。これは莢膜の有無などの菌種による差であると考えられた。また、CMD は CEZ に比べると 1 回投与と 4 回分割投与の差が大きく、1 mg 1 回では治療効果は CEZ のほうが優れていたが、0.25 mg の 4 分割にすると CEZ よりも優れており、3. で述べた治療効果とよく一致していた。したがって、CMD は分割投与を行ない、有効濃度の総維持時間を十分に長くすれば、CEZ よりも優れた治療効果を発揮できると考えられた。

以上のように、*in vitro*, *in vivo* での CMD の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対する作用を検討した結果、CMD は中沢らの *Pseudomonas aeruginosa* に対する Sulbenicillin, Piperacillin, Ticarcillin, *Escherichia coli* に対する Cephalothin の場合と同様に、

有効濃度の総維持時間にその治療効果が左右されるが、必要とされる長さは菌により多少違うように考えられた。したがって、CMD は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* による感染症では十分な濃度と維持時間があれば、抗菌力の差から CEZ よりも少量で同等の治療効果が期待できると考えられる。

文 献

- 1) EAGLE, H & A. D. MUSSELMAN: The rate of bactericidal action of penicillin *in vitro* as a function of its concentration, and its paradoxically reduced activity at high concentration against certain organisms. *J. Exp. Med.* 88: 99~131, 1948
- 2) EAGLE, H. & A. D. MUSSELMAN: The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. *J. Bacteriol.* 58: 475~490, 1949
- 3) EAGLE, H; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: The bactericidal action of penicillin *in vivo*. The participation of the host and the slow recovery of surviving organisms. *Ann. Intern. Med.* 33: 544~571, 1950
- 4) EAGLE, H; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. *Ann. J. Med.* 9: 280~299, 1950
- 5) EAGLE, H; R. FLEISCHMAN & M. LEVY: "Continuous" vs. "discontinuous" therapy with penicillin. The effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. *New Engl. J. Med.* 248: 481~488, 1953
- 6) 真下啓明: 抗生剤大量投与の適応と限界。ファルマシア 10: 271~273, 1974
- 7) 島田 繁: Cephalothin 大量療法の実用と限界。最新医学 29: 887~887, 1974
- 8) 岩日朋幸, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 1. 緑膿菌に対する Sulbencillin の効果。Chemotherapy 26: 337~344, 1978
- 9) 渡辺泰雄, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 4. 緑膿菌に対する T-1220 の効果。Chemotherapy 25: 747~754, 1977
- 10) 尾花芳樹, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法にかんする実験的解析 6. 緑膿菌に対する Ticarcillin の効果。Chemotherapy 25: 2422~2427, 1977
- 11) 三和秀明, 平井芳美, 大槻雅子, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 3. 大腸菌に対する Cephalothin の効果。Chemotherapy 25: 616~617, 1977
- 12) 戸辺建介, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 7. 大腸菌に対する Cefoxitin の効果。Chemotherapy 26 (S-1): 100~119, 1978
- 13) 佐藤 清, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 2. 緑膿菌に対する Gentamicin の効果。Chemotherapy 25: 616, 1977
- 14) 皆川治重, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 5. 緑膿菌に対する KW-1062 の効果。Chemotherapy 25: 1839~1843, 1977
- 15) 西野武志, 平井芳美: セファロスポリン系抗生物質 Cefamandole に関する細菌学的評価。Chemotherapy 27 (S-5): 42~58, 1979
- 16) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiments *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 96: 99~113, 1949

EXPERIMENTAL STUDIES OF
ADMINISTRATION METHOD OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

11. EFFECTS OF CEFAMANDOLE ON *E. COLI* AND *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

YOSHIMI HIRAI and TAKESHI NISHINO

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

Appropriate methods for administration of cefamandole (CMD) as compared with cefazolin (CEZ) in infections caused by *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* were discussed.

1) In *in vitro* experiments, both CMD and CEZ showed bactericidal effect on *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* which correlated with concentration. The higher the drug concentration, the longer the time required for regrowth after withdrawal of the drugs. The tendency was more marked with CMD than with CEZ.

2) Judging from the therapeutic effects in mice and the number of viable bacteria in the peritoneal cavity, the efficacy of CMD and CEZ were better when the drugs were administered in divided doses, thus maintaining the effective concentrations in the serum. When the effective serum levels were maintained for sufficient length of time, ED₅₀ of CMD and CEZ reflected the MIC's of bacteria well and CMD showed a superior therapeutic effect to CEZ.

3) Judging from the number of viable bacteria in the intraperitoneal cavity, the therapeutic effects of CMD and CEZ seemed to depend greatly on the host's factors.