

## 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析

## 15. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefadroxil の効果

中野一行・西野武志・谷野輝雄

京都薬科大学微生物学教室

新しい経口用セファロsporin系抗生物質 Cefadroxil (CDX) の投与方法に関して、マウス腹腔内大腸菌および肺炎桿菌感染症について、Cephalexin (CEX) を比較薬として実験的解析を行なった。

*In vitro* における殺菌作用を *Escherichia coli* KC-14, *Klebsiella pneumoniae* KC-1 を用いて検討したところ、CDX および CEX は dose response のある殺菌的作用を示したが、両薬物間に差は認められなかった。また再増殖実験でも同様に両薬物間に差は見られなかった。*E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1 に対する治療効果を検討したところ CDX, CEX 間に差は認められなかった。また接種菌量の影響に関して検討したところ、*E. coli* KC-14 では *in vitro* の結果と同様、菌量の増加と共に治療効果は悪くなった。しかし、 $10^7$  の高い菌量接種では、CDX は CEX より菌量の影響を受けにくいようであった。*K. pneumoniae* KC-1 では菌量の影響を受け両薬物間に差はみられなかった。頻回投与の効果を検討したところ、*E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1 両菌株に対して低菌量および高菌量において、CDX および CEX は共に頻回投与の効果は認められなかった。*E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1 で感染させた時の腹水内菌数の消長を検討したところ、両薬物とも投与量に応じて菌数の減少がみられた。*E. coli* KC-14 で感染させた時の血漿中濃度を測定したところ両薬物とも4時間後においてもかなりの濃度が持続しており、治療効果を左右する因子は有効濃度以上の高さではなく、有効濃度の維持時間であると考えられた。

## はじめに

細菌感染症に対する化学療法において、使用薬剤の投与方法に関する問題は、治療効果を左右する重要な要因の一つであると考えられる。投与方法に関する研究は、1940～1950年代にかけて、H. EAGLEら<sup>1)~7)</sup>は、*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性球菌感染症に対する Penicillin G の治療効果は、感染病巣部位における薬の有効濃度の総維持時間に大きく左右されることや、薬の感染菌に対する直接殺菌作用だけでなく宿主側の感染防禦能も重要な役割を演じていることをあげている。近年、起炎菌として問題となっているグラム陰性桿菌感染症に対する各種抗生物質の投与方法について、当教室の中沢ら<sup>8)~10)</sup>は詳細に検討を行ない報告してきた。

今回、米国プリストル社研究所で開発された新しい経口用セファロsporin系抗生物質 Cefadroxil についてマウスにおける大腸菌および肺炎桿菌感染症を対象に投与方法に関する実験的解析を行なったので報告する。

## 実験材料および実験方法

## 1) 使用菌株および使用薬

菌株として臨床分離 *Escherichia coli* KC-14, *Klebsiella pneumoniae* KC-1 を用いた。薬は力価の明らかな Cefadroxil (CDX) と、比較薬として Cephalexin (CEX) を

用いた。

2) *In vitro* における殺菌作用

Tryptosoya ブイヨン (TSB, 日水) で前培養した菌を Heart Infusion ブイヨン (HIB, 日水) に移植し 37°C で対数増殖期まで振盪培養を行なった。この菌液に CDX または CEX を 1/2, 1, 5, 10 MIC となるように添加し、振盪培養で 1, 2, 4 時間後の生菌数を測定した。なお MIC は、HIB を用いた液体希釈法で求めた。

3) *In vitro* における再増殖実験

TSB で前培養した菌を HIB で対数増殖期まで培養し、*E. coli* KC-14 では、1, 5 MIC, *K. pneumoniae* KC-1 では、1, 10 MIC となるように薬を添加した。薬添加後 1, 2, 4 時間目に遠心洗浄により薬を除去し、薬を含まない新しい HIB に再懸濁させ、経時的に生菌数を測定した。

## 4) 使用動物

SLC-ddY 系雄マウス、体重 16～18 g, 4 週令を用いた。感染実験には 1 群 10 匹、腹腔内生菌数および体液内濃度測定には 1 群 3 匹を用いた。

## 5) マウス感染治療実験

Heart Infusion 寒天 (HIA, 日水) 斜面培地に、1 昼

夜培養した菌を10% calf serum (非働化済) 加 HIB で懸濁し、 $-80^{\circ}\text{C}$  に凍結保存した菌液を用時融解させ、普通プイヨン (NB, 日水) で希釈して所定の菌液を作

製した。この菌液に、6% gastric mucin (Orthana-Kemisk-Fabrik-A/S) を等量混合し、その 0.5 ml をマウス腹腔内に接種した。薬は 0.5% CMC 水溶液に懸

Fig. 1 Effect of CDX on viability of *E. coli* KC-14

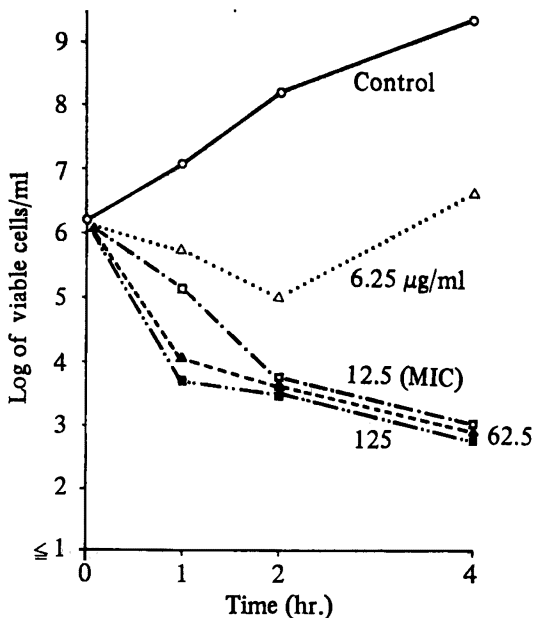


Fig. 2 Effect of CEX on viability of *E. coli* KC-14

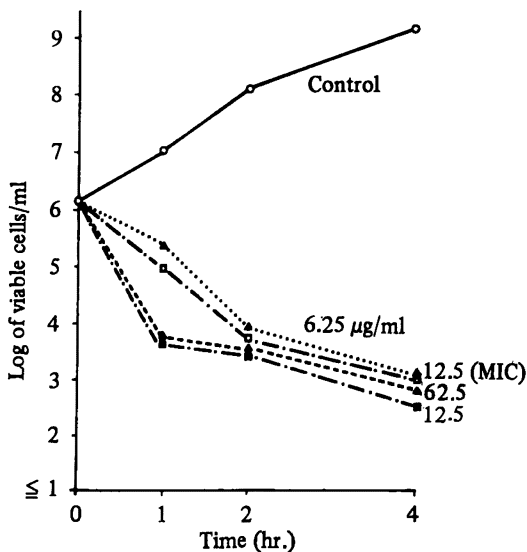


Fig. 3 Effect of CDX on viability of *K. pneumoniae* KC-1

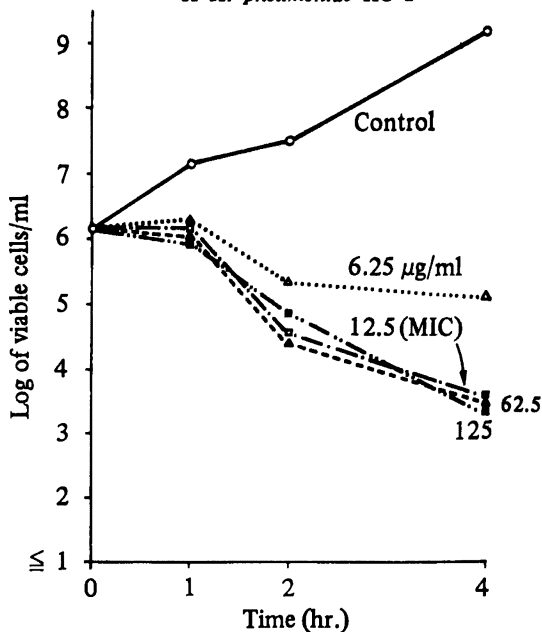
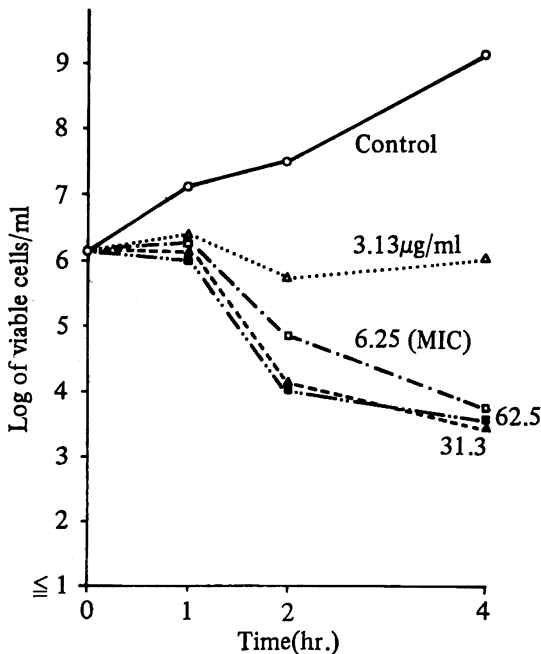


Fig. 4 Effect of CEX on viability of *K. pneumoniae* KC-1



濁し調製した。治療は感染2時間後を1回目とし、頻回投与の場合は以後1時間間隔で経口投与を行なった。ED<sub>50</sub>値は、7日目の生存率からLITCHFIELD-WILCOXON法<sup>19)</sup>により算出した。なお頻回投与のED<sub>50</sub>値は、総投与量で表わした。

#### 6) マウス体液内濃度の測定

*E. coli* KC-14 で感染させたマウスに対し、2時間後にCDXまたはCEXを1 mg/mouse および0.5 mg/mouse 経口投与した。薬投与後15, 30, 60, 120, 240分目に血液、腹腔内液を採取した。血液はエーテル麻醉下で上膊動脈を切断して採血し、遠心で血漿を分離した。腹腔内液は、1/10M phosphate buffer (PBS) pH 6.5, 2.5 ml を腹腔内に注入し、十分腹腔内を洗浄後、その洗浄液を採取した。CDX, CEX 共に、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする paper disc 法で測定した。血漿中濃度は血漿標準曲線、腹腔内液中濃度はPBS標準曲線より算出した。なお腹腔内液中濃度は、洗浄液1 ml 当りで表示した。

#### 7) マウス腹腔内生菌数の測定

腹腔内における生菌数の測定は、滅菌生理食塩水 2.5 ml を腹腔内に注入し、腹腔内を十分洗浄後採取した洗浄液の生菌数を測定した。なお、腹腔内生菌数は洗浄後1 ml 当りで表示した。

### 実験成績

#### 1) *In vitro* における殺菌作用

*E. coli* KC-14 に対するCDXとCEXの殺菌作用をFig. 1, 2に示した。CDXはMIC以上で殺菌的作用を示したが、CEXは1/2 MIC以上で殺菌的作用を示し

た。*K. pneumoniae* KC-1 に対する殺菌作用はFig. 3, 4に示したように両薬物とも1/2 MICで静菌的作用、MIC以上では殺菌的作用を示した。

#### 2) *In vitro* における再増殖実験

*E. coli* KC-14 にCDXまたはCEXを各々1 MICおよび5 MICを作用させ、一定時間経過後薬を除去した場合の再増殖の結果をFig. 5, 6に示した。CDX, CEX共に1 MIC, 5 MIC作用で薬除去後、速やかに再増殖を開始し両薬物間には差が認められなかった。

また*K. pneumoniae* KC-1 に対する再増殖の結果をFig. 7, 8に示した。1 MIC作用では両薬物とも速やかに再増殖するが、10 MIC作用ではCDXで1時間程度のlag timeがみられ、CEXと比較して若干再増殖抑制効果が強いように思われた。

#### 3) マウス感染治療実験

1回投与における*E. coli* KC-14 に対するCDXのED<sub>50</sub>は0.22 mg/mouse, CEXは0.21 mg/mouse, *K. pneumoniae* KC-1 に対するCDXのED<sub>50</sub>は1.7 mg/mouse, CEXは1.1 mg/mouseであった。CDX, CEXの治療効果はほぼ同等であった。

*E. coli* KC-14 に対する接種菌量の影響を検討した成績をTable 1に示した。CEXは10<sup>4</sup>接種では0.21 mg/mouse, 10<sup>6</sup>では0.55 mg/mouse, 10<sup>7</sup>では $\geq 30$  mg/mouseと*in vitro*の結果(Table 2)と同様、菌量の増加と共に治療効果は悪くなり、特に10<sup>6</sup>~10<sup>7</sup>では大きく菌量の影響を受けていた。CDXは10<sup>4</sup>では0.22 mg/mouse, 10<sup>6</sup>では0.77 mg/mouse, 10<sup>7</sup>では21 mg/mouseとなり、CEXの場合と同様菌量の増加と共に治

Fig. 5 Behavior *in vitro* of *E. coli* KC-14 previously exposed to CDX and CEX

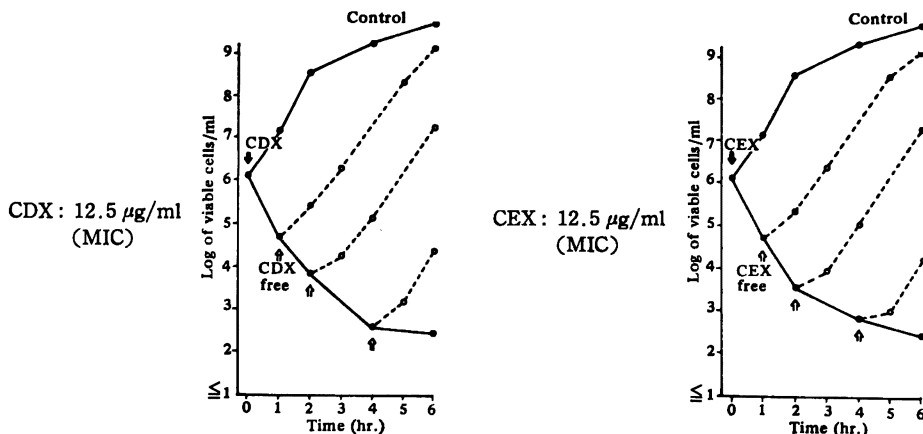


Fig. 6 Behavior *in vitro* of *E. coli* KC-14 previously exposed to CDX and CEX

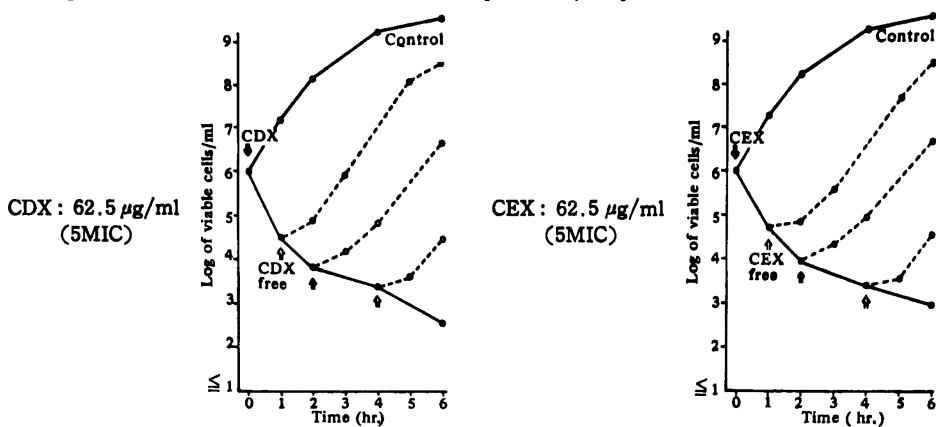


Fig. 7 Behavior *in vitro* of *K. pneumoniae* KC-1 previously exposed to CDX and CEX

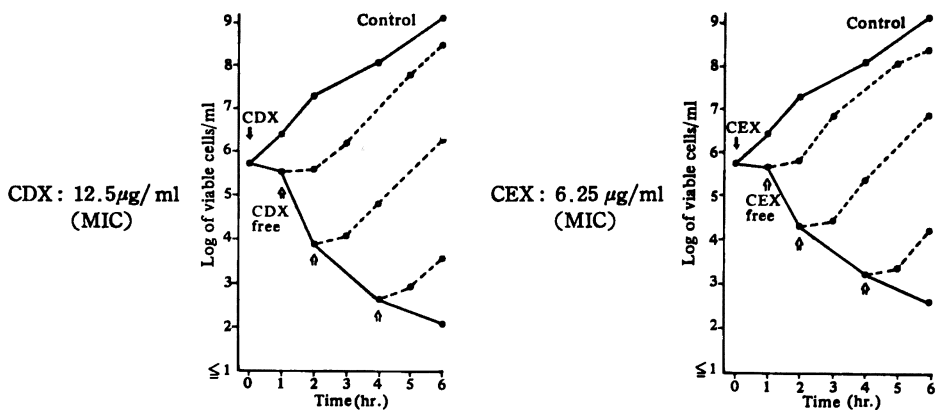
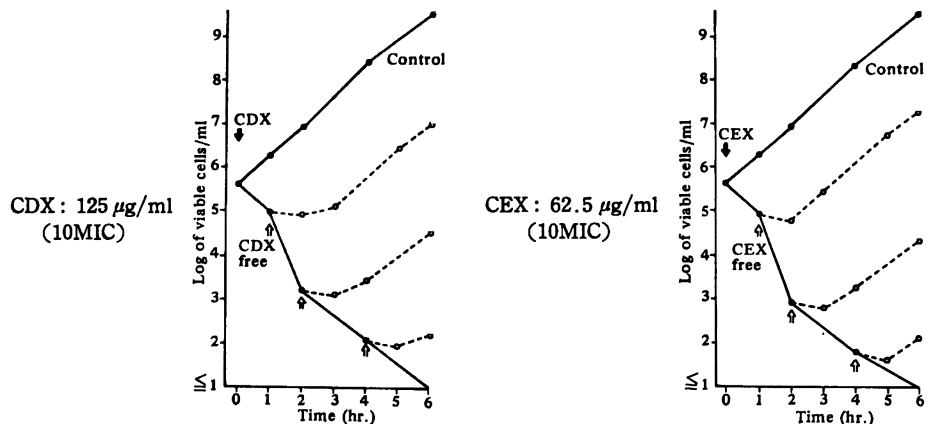


Fig. 8 Behavior *in vitro* of *K. pneumoniae* KC-1 previously exposed to CDX and CEX



療効果は悪くなった。*K. pneumoniae* KC-1 に対する成績は Table 3 に示すように、接種菌量の増加に伴って治療効果の低下が見られ、CDX と CEX は共に同程度

の影響を受けた。なお *in vitro* の結果は Table 4 に示した。

次に頻回投与の効果について菌量を変えて検討した。

Table 1 Influence of inoculum size on ED<sub>50</sub> of CDX and CEX in experimental *E. coli* KC-14 infection in mice

| Inoculum size (cells/mouse) | Challenge LD <sub>50</sub> | ED <sub>50</sub> (mg/mouse) |                       | Ratio (b/a) |
|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------|-------------|
|                             |                            | CDX <sup>a</sup>            | CEX <sup>b</sup>      |             |
| 2.3 × 10 <sup>4</sup>       | 2 × 10 <sup>3</sup>        | 0.22<br>(0.13 - 0.44)       | 0.21<br>(0.12 - 0.30) | 0.95        |
| 2.3 × 10 <sup>6</sup>       | 2 × 10 <sup>4</sup>        | 0.77<br>(0.35 - 1.2)        | 0.55<br>(0.32 - 0.88) | 0.71        |
| 2.3 × 10 <sup>7</sup>       | 2 × 10 <sup>5</sup>        | 21<br>(7.2 - 29)            | ≥ 30                  | 1.43        |

Table 2 Effect of inoculum size on antibacterial activity of CDX and CEX in *E. coli* KC-14

1) Broth dilution method

| Inoculum size (cells/ml) | MIC (μg/ml) |      |
|--------------------------|-------------|------|
|                          | CDX         | CEX  |
| 1.3 × 10 <sup>7</sup>    | 400         | 400  |
| 1.3 × 10 <sup>6</sup>    | 12.5        | 12.5 |
| 1.3 × 10 <sup>5</sup>    | 6.25        | 6.25 |
| 1.3 × 10 <sup>4</sup>    | 6.25        | 6.25 |

2) Agar dilution method

| Inoculum size (cells/ml) | MIC (μg/ml) |      |
|--------------------------|-------------|------|
|                          | CDX         | CEX  |
| 7.1 × 10 <sup>8</sup>    | 25          | 12.5 |
| 7.1 × 10 <sup>7</sup>    | 6.25        | 6.25 |
| 7.1 × 10 <sup>6</sup>    | 6.25        | 6.25 |
| 7.1 × 10 <sup>5</sup>    | 6.25        | 6.25 |
| 7.1 × 10 <sup>4</sup>    | 3.13        | 3.13 |
| 7.1 × 10 <sup>3</sup>    | 3.13        | 3.13 |
| 7.1 × 10 <sup>2</sup>    | 1.56        | 3.12 |

⊂ ( ) : 95% confidence limit

Table 4 Effect of inoculum size on antibacterial activity of CDX and CEX in *K. pneumoniae* KC-1

1) Broth dilution method

| Inoculum size (cells/ml) | MIC (μg/ml) |      |
|--------------------------|-------------|------|
|                          | CDX         | CEX  |
| 1.3 × 10 <sup>7</sup>    | 200         | 400  |
| 1.3 × 10 <sup>6</sup>    | 12.5        | 6.25 |
| 1.3 × 10 <sup>5</sup>    | 12.5        | 6.25 |
| 1.3 × 10 <sup>4</sup>    | 12.5        | 6.25 |
| 1.3 × 10 <sup>3</sup>    | 6.25        | 6.25 |

2) Agar dilution method

| Inoculum size (cells/ml) | MIC (μg/ml) |      |
|--------------------------|-------------|------|
|                          | CDX         | CEX  |
| 1.3 × 10 <sup>8</sup>    | 12.5        | 6.25 |
| 1.3 × 10 <sup>7</sup>    | 6.25        | 3.13 |
| 1.3 × 10 <sup>6</sup>    | 6.25        | 3.13 |
| 1.3 × 10 <sup>5</sup>    | 6.25        | 3.13 |
| 1.3 × 10 <sup>4</sup>    | 6.25        | 3.13 |

Table 3 Influence of inoculum size on ED<sub>50</sub> of CDX and CEX in experimental *K. pneumoniae* KC-1 infection in mice

| Inoculum size (cells/mouse) | Challenge LD <sub>50</sub> | ED <sub>50</sub> (mg/mouse) |                     | Ratio (b/a) |
|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------|-------------|
|                             |                            | CDX <sup>a</sup>            | CEX <sup>b</sup>    |             |
| 5.0 × 10 <sup>3</sup>       | 1 × 10 <sup>4</sup>        | 1.7<br>(0.86 - 3.5)         | 1.1<br>(0.67 - 2.2) | 0.64        |
| 5.0 × 10 <sup>4</sup>       | 1 × 10 <sup>5</sup>        | 2.4<br>(1.2 - 3.6)          | 2.4<br>(1.2 - 3.6)  | 1.00        |
| 5.0 × 10 <sup>5</sup>       | 1 × 10 <sup>6</sup>        | 9.5<br>(5.4 - 24)           | 11<br>(6.7 - 22)    | 1.16        |

( ) : 95% confidence limit

Table 5 Protecting effect of CDX and CEX in experimental *E. coli* KC-14 infection in mice

| Therapeutic times | ED <sub>50</sub> (mg/mouse) |                        |
|-------------------|-----------------------------|------------------------|
|                   | CDX                         | CEX                    |
| 1                 | 0.22<br>(0.13 - 0.44)       | 0.21<br>(0.12 - 0.30)  |
| 2                 | 0.20<br>(0.12 - 0.34)       | 0.17<br>(0.086 - 0.35) |
| 4                 | 0.34<br>(0.21 - 0.74)       | 0.24<br>(0.12 - 0.36)  |
| 6                 | 0.34<br>(0.21 - 0.74)       | 0.23<br>(0.12 - 0.63)  |

Inoculum size:  $2.4 \times 10^8$  cells/mouse with 3% mucin.  
( ) : 95% confidence limit

Table 7 Protecting effect of CDX and CEX in experimental *K. pneumoniae* KC-1 infection in mice

| Therapeutic times | ED <sub>50</sub> (mg/mouse) |                       |
|-------------------|-----------------------------|-----------------------|
|                   | CDX                         | CEX                   |
| 1                 | 1.4<br>(1.1 - 2.2)          | 0.55<br>(0.30 - 0.99) |
| 2                 | 0.99<br>(0.60 - 1.6)        | 0.55<br>(0.30 - 0.99) |
| 4                 | 1.2<br>(0.83 - 2.0)         | 0.55<br>(0.30 - 0.99) |
| 6                 | 1.1<br>(0.71 - 1.8)         | 0.89<br>(0.51 - 1.4)  |

Inoculum size :  $6.3 \times 10^3$  cells/mouse with 3% mucin.  
( ) : 95% confidence limit

Fig. 9 Plasma level of CDX and CEX after oral administration to mice infected with *E. coli* KC-14

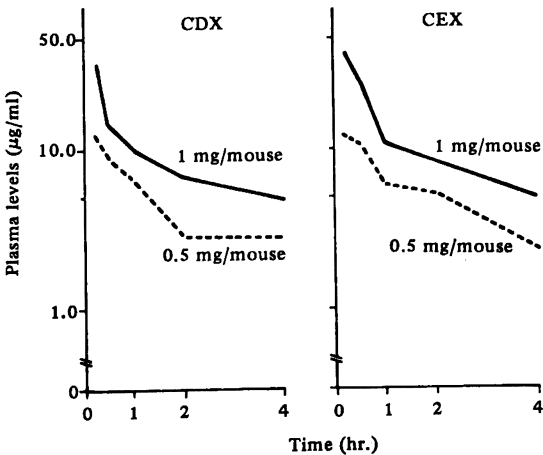


Table 6 Protecting effect of CDX and CEX in experimental *E. coli* KC-14 infection in mice

| Therapeutic times | ED <sub>50</sub> (mg/mouse) |                 |
|-------------------|-----------------------------|-----------------|
|                   | CDX                         | CEX             |
| 1                 | 21<br>(12 - 30)             | ≥ 30            |
| 2                 | 11<br>(6.7 - 22)            | 22<br>(13 - 44) |
| 4                 | 13<br>(4.7 - 26)            | > 30            |
| 6                 | 24<br>(12 - 36)             | > 30            |

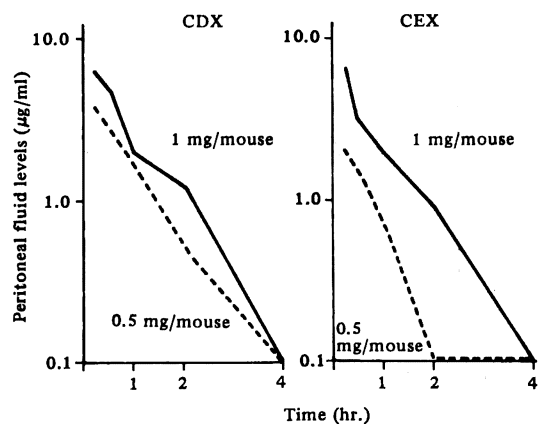
Inoculum size:  $2.3 \times 10^7$  cells/mouse with 3% mucin.  
( ) : 95% confidence limit

Table 8 Protecting effect of CDX and CEX in experimental *K. pneumoniae* KC-1 infection in mice

| Therapeutic times | ED <sub>50</sub> (mg/mouse) |                 |
|-------------------|-----------------------------|-----------------|
|                   | CDX                         | CEX             |
| 1                 | 17<br>(11 - 27)             | ≥ 30            |
| 2                 | 8.3<br>(4.7 - 19)           | 26<br>(15 - 57) |
| 4                 | 20<br>(12 - 34)             | > 30            |
| 6                 | 24<br>(12 - 36)             | 20<br>(12 - 34) |

Inoculum size:  $5.0 \times 10^5$  cells/mouse with 3% mucin.  
( ) : 95% confidence limit

Fig. 10 Peritoneal fluid level of CDX and CEX after oral administration to mice infected with *E. coli* KC-14



*E. coli* KC-14 の成績を Table 5, 6に, *K. pneumoniae* KC-1 の成績を Table 7, 8 に示した。低菌量接種は Table 5, 7 に示すように, 両薬物とも頻回投与によりその治療効果は良くならなかった。また, 高菌量接種でも Table 6, 8 に示すように, 両薬物とも頻回投与により特にめだって治療効果は良くならなかった。

#### 4) マウス体液内濃度

*E. coli* KC-14 感染 2 時間後のマウスに CDX と CEX の 1 mg/mouse ならびに 0.5 mg/mouse を経口投与した時の血漿中, 腹腔内液中濃度を Fig. 9, 10 に示した。血漿中濃度は 1 mg/mouse 投与の場合そのピークは 15 分値で CDX 34.6  $\mu\text{g/ml}$ , CEX 35.1  $\mu\text{g/ml}$  であり, 240 分値でも CDX 4.8  $\mu\text{g/ml}$ , CEX 4.6  $\mu\text{g/ml}$  とかな

りの持続性を認め, 両薬物は同パターンを示した。また 0.5 mg/mouse 投与の場合では, ピークは 15 分値で CDX 12.1  $\mu\text{g/ml}$ , CEX 11.7  $\mu\text{g/ml}$  であり, 240 分値は CDX 2.7  $\mu\text{g/ml}$ , CEX 2.2  $\mu\text{g/ml}$  と持続性を示した。

腹腔内液中濃度は, 1 mg/mouse 投与では両薬物とも同様な傾向を示したが, 0.5 mg/mouse 投与では 15 分値で CDX 3.6  $\mu\text{g/ml}$ , CEX 1.8  $\mu\text{g/ml}$  と CDX は若干高い値を示した。

#### 5) マウス腹腔内生菌数の測定

*E. coli* KC-14 に対する CDX, CEX 1 回投与時の腹腔内菌数の消長の成績を Fig. 11, 12 に示した。なお, 図中数字は 7 日後の生存率 (生存匹数/使用匹数) を表わしている。両薬物共に 1/5  $\text{ED}_{50}$  量投与では菌数の減

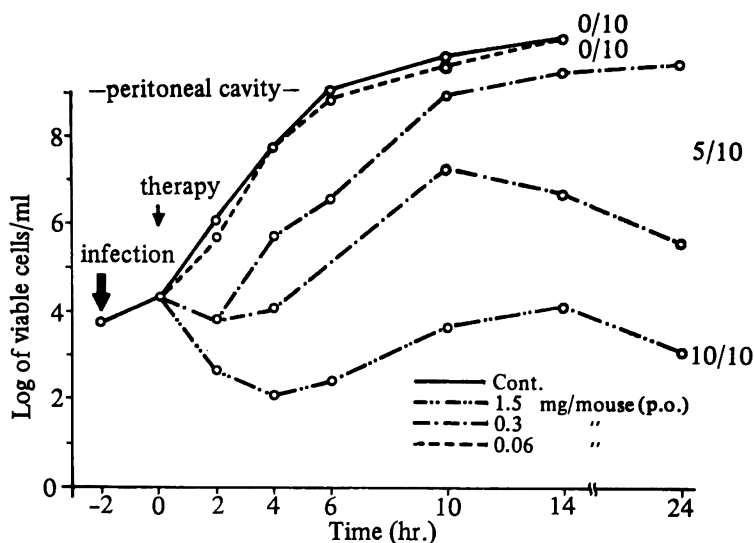


Fig. 11 Bactericidal activity of CDX to mice infected with *E. coli* KC-14

$\text{ED}_{50}$ : 0.3 mg/mouse

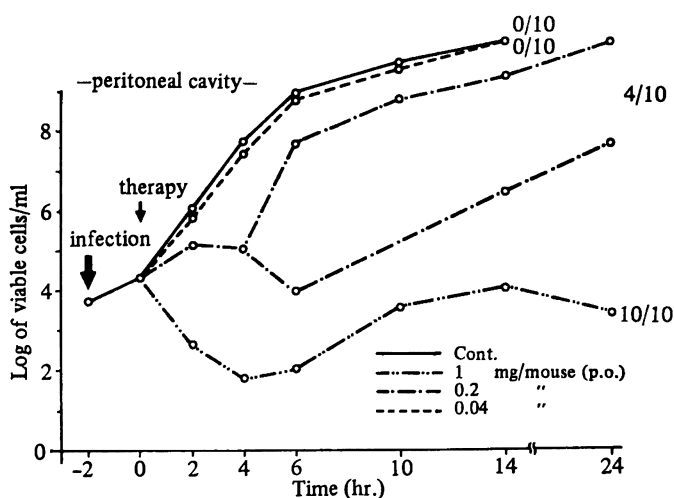


Fig. 12 Bactericidal activity of CEX to mice infected with *E. coli* KC-14

$\text{ED}_{50}$ : 0.2 mg/mouse

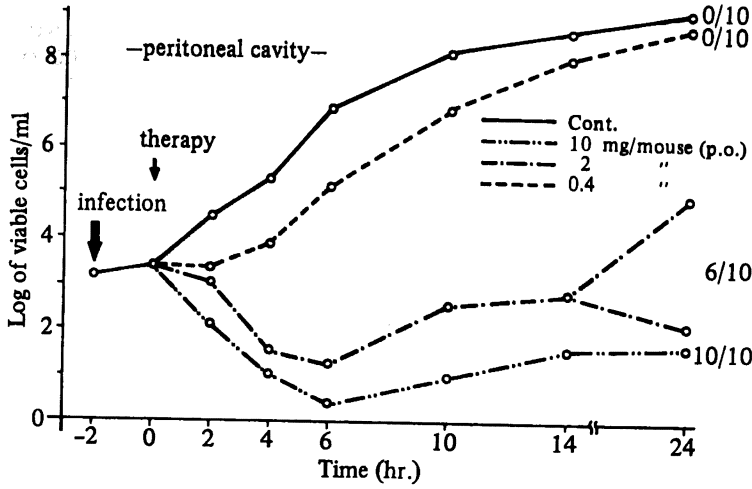


Fig. 13 Bactericidal activity of CDX to mice infected with *K. pneumoniae* KC-1

ED<sub>50</sub>: 2 mg/mouse

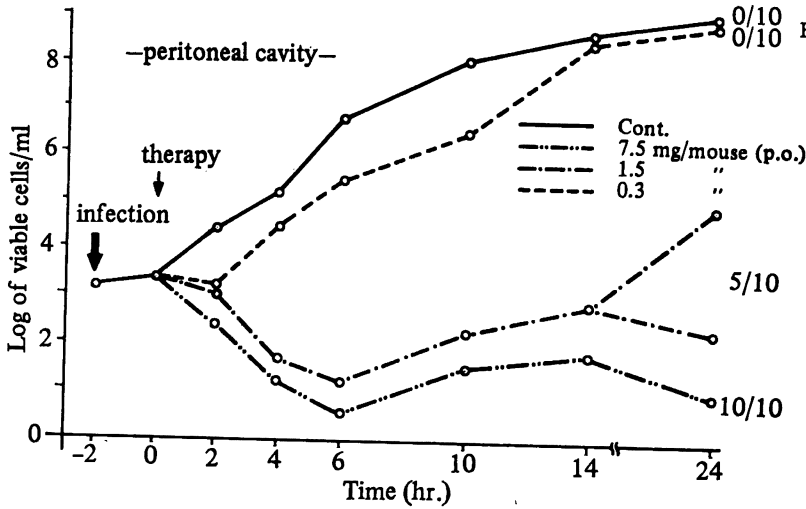


Fig. 14 Bactericidal activity of CEX to mice infected with *K. pneumoniae* KC-1

ED<sub>50</sub>: 1.5 mg/mouse

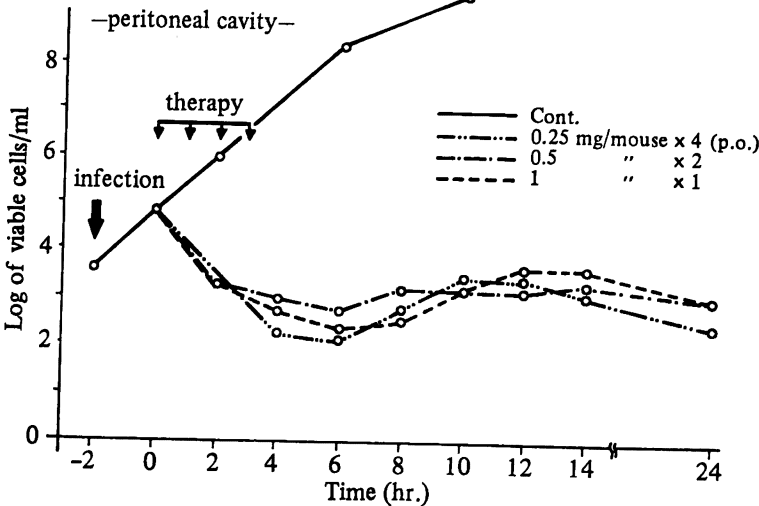


Fig. 15 Bactericidal activity of CDX to mice infected with *E. coli* KC-14



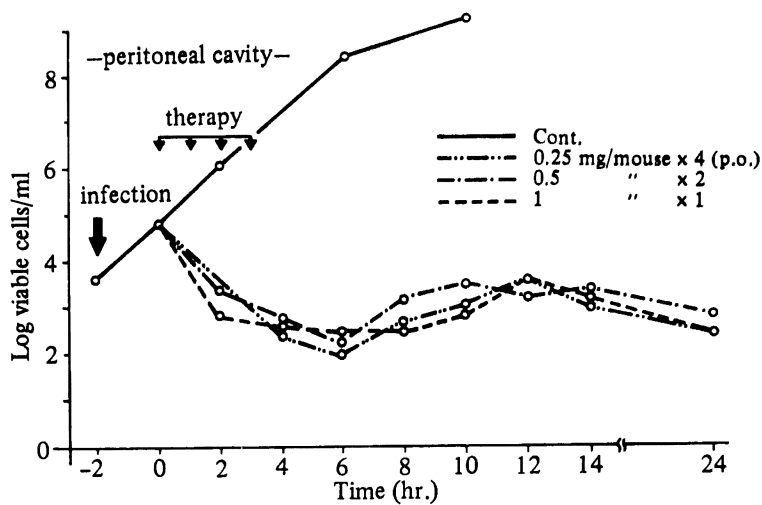


Fig. 16 Bactericidal activity of CEX to mice infected with *E. coli* KC-14

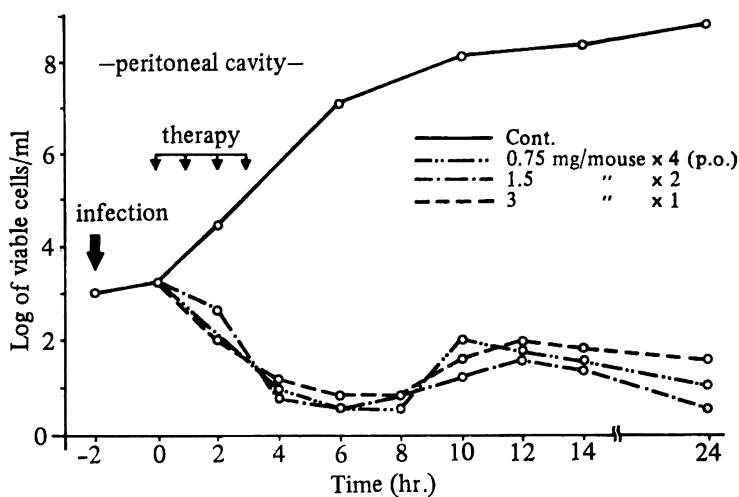


Fig. 17 Bactericidal activity of CDX to mice infected with *K. pneumoniae* KC-1

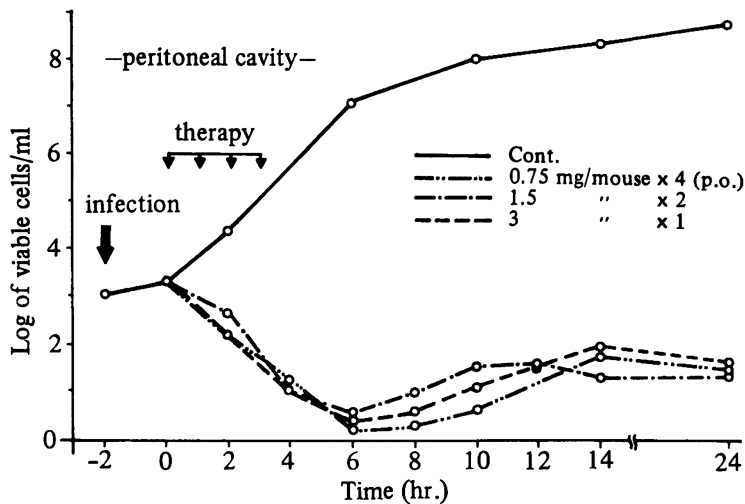


Fig. 18 Bactericidal activity of CEX to mice infected with *K. pneumoniae* KC-1

少は認められず、無処置群と同様、速やかに増殖し全例死亡した。ED<sub>50</sub> 量投与では薬投与後 CDX では約2時間、CEX では約4時間菌数増加が認められず、その後マウスの生死が分れる菌数の変化を示した。5ED<sub>50</sub> 量投与では両薬物共に4時間の菌数の減少が見られ、その後緩やかに増加するが全例生存した。

*K. pneumoniae* KC-1 に対する CDX, CEX 1 回投与時の成績は Fig. 13, 14 に示すように、1/5 ED<sub>50</sub> 量投与では両薬物ともに約2時間の増殖抑制がみられるが、その後増殖し全例死亡した。ED<sub>50</sub> 量投与で、両薬物とも6時間まで菌数の減少が見られ14時間目以降に生死が分かれる菌数の変化が表われた。5ED<sub>50</sub> 量投与では両薬物共に6時間の菌数の減少を認め、その後緩やかに増加するが全例生存した。

Fig. 15, 16 は *E. coli* KC-14, Fig. 17, 18 は *K. pneumoniae* KC-1 の頻回投与時の成績を示した。両菌株、両薬物共に総投与量を一定にして、2, 4 回頻回投与を行なっても、1 回投与時と同様な菌数パターンを描き、治療実験の成績を裏付けていた。

#### 総括および考察

*E. coli* KC-14 ならびに *K. pneumoniae* KC-1 マウス腹腔内感染症を対象に、新しい経口用セファロsporin 系抗生物質 Cefadroxil の投与方法に関する実験的解析について CEX を比較薬として検討を行なった。

1. *In vitro* における *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1 に対する殺菌効果は、CDX と CEX 共に MIC 濃度以上では殺菌的に作用した。

2. *In vitro* における再増殖に関する実験で *E. coli* KC-14 に対して、CDX, CEX を 1 MIC, 5 MIC 作用させた場合、薬除去後速やかに再増殖し両薬物間に差は認められなかった。

*K. pneumoniae* KC-1 に対しては、1 MIC 作用では両薬物共に薬除去後速やかに再増殖したが、10 MIC 作用では CDX は1時間程度の lag time がみられ、CEX と比較して若干再増殖抑制効果が強いように思われた。 $\beta$ -溶血連鎖球菌に対する Penicillin G の作用において EAGLE ら<sup>9)</sup> が報告したような長い lag はみられず、中沢ら<sup>10), 14), 16), 18)</sup> が報告している結果と一致していた。

3. マウス腹腔内感染症に対する治療効果では、*E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1 に対して CDX と CEX はほとんど同様な治療効果を示した。接種菌量の影響では *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1 の両菌種とも、接種菌量の増加とともにその治療効果は低下した。*E. coli* KC-14 に対して 10<sup>8</sup> と 10<sup>7</sup> とを比較すると CDX は CEX よりやや菌量の影響を受けにくかったのは、*in vitro* において菌量の影響をやや受けにくいこ

とが1つの要因であると思われる。前報<sup>10)</sup>で報告したように、*E. coli* No. 29 においても同様な結果を得ている。

頻回投与により、*E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1 に対する治療効果が良くならなかったのは、1 回投与でも240分値で両薬物ともかなりの血漿中濃度の持続性が認められたことが1つの原因を成しているものと考えられた。

頻回投与の治療に要する総投与量と1回投与の投与量が変わらないため、頻回における1回投与量は減少することになる。また、1回投与と頻回投与における腹腔内菌数の消長が違わないということなどを考えると、両薬物共に治療効果を発現させるためには、有効濃度以上の高さではなく、有効濃度の総維持時間が必要であると考えられる。

#### 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.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: The serum concentration of penicillin G in mice, rabbits, and men after its intramuscular injection in aqueous solution. *J. Bacteriol.* 57: 119~126, 1949
- 3) EAGLE, H. & A. D. MUSSELMAN: The slow recovery of bacteria from the toxic effects penicillin. *J. Bacteriol.* 58: 475~490, 1949
- 4) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: The effective concentrations of penicillin *in vitro* and *in vivo* for *Streptococci*, *Pneumococci*, *Treponema pallidum*. *J. Bacteriol.* 59: 625~643, 1950
- 5) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. *Am. J. Med.* 9: 280~299, 1950
- 6) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: The bactericidal action of penicillin *in vivo*. The participation of the host and the slow recovery of the surviving organisms. *Ann. Intern. Med.* 33: 544~571, 1950
- 7) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & M. LEVY: "Continuous" vs "Discontinuous" therapy with penicillin. The effect of the interval between injection on therapeutic efficacy. *New Engl. J. Med.* 248: 481~488, 1953
- 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 Sulbenicillin の効果. *Chemotherapy* 25: 615~616, 1977

- 9) 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
- 10) 三和秀明, 平月芳美, 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 尾花芳樹, 西野武志, 故中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 6. 緑膿菌に対する Ticarcillin の効果。Chemotherapy 25: 2422~2427, 1977
- 14) 戸辺健介, 西野武志, 故中沢昭三: 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
- 15) 尾花芳樹, 西野武志, 故中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 8. 緑膿菌に対する AB-206 の効果。Chemotherapy 26(S-4): 41~47, 1978
- 16) 宇津井幸男, 西野武志, 故中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 9. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する CS-1170 の効果。Chemotherapy 26(S-5): 57~66, 1978
- 17) 岩日 朋幸, 西野武志: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 10. 緑膿菌に対する Cefsulodin (SCE-129) の効果。Chemotherapy 27(S-2): 87~100, 1979
- 18) 平井芳美, 西野武志: 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。Chemotherapy 27(S-5): 59~69, 1979
- 19) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96: 99~113, 1949
- 20) 西野武志, 中野一行, 谷野輝雄: Cefadroxil に関する細菌学的評価。Chemotherapy 28(S-2): 1~21, 1980

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE ADMINISTRATION  
METHOD OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS  
XV. EFFECT OF CEFADROXIL ON *E. COLI*  
AND *K. PNEUMONIAE*

KAZUYUKI NAKANO, TAKESHI NISHINO and TERUO TANINO  
Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

On the administration method of cefadroxil (CDX), a new cephalosporin antibiotic for oral use, an experimental analysis was performed on the intraperitoneal infection of *E. coli* and *K. pneumoniae* in mice using cephalixin (CEX) as control agent.

*In vitro* bactericidal action was investigated with *Escherichia coli* KC-14 and *Klebsiella pneumoniae* KC-1. CDX and CEX showed bactericidal action with dose response, and yet no difference was noticed too on the difference of two drugs on regrowth experiment. Therapeutic effect was investigated on *E. coli* KC-14 and *K. pneumoniae* KC-1, and no difference was noticed between CDX and CEX. Investigation was made also on the effects of inoculum size, and it was found with *E. coli* KC-14 that therapeutic effect decreased as inoculum size increased similarly to the *in vitro* result, though CDX was more difficultly affected by CEX with large inoculum size of  $10^7$ .

*K. pneumoniae* KC-1 was affected by inoculum size, and no difference was found between two drugs. Effect of repeated administration was investigated, and both CDX and CEX showed no effect of repeated administration with small and large inoculum sizes of *E. coli* KC-14 and *K. pneumoniae* KC-1. Behavior of viable cells in peritoneal cavity was investigated after the animals were infected with *E. coli* KC-14 and *K. pneumoniae* KC-1, and both drugs showed a decrease of viable cells according to the dosis. Serum levels of drugs were determined after the animal was infected with *E. coli* KC-14, and both drugs maintained fair concentrations even in 4 hours. It was considered that a factor dominating the therapeutic effects was the height of drug concentration rather than total duration of the effective concentration.