

化学療法剤の投与法に関する実験的解析

17. 大腸菌に対する 6059-S の効果

堀 賢 司・西 野 武 志・谷 野 輝 雄

京都薬科大学微生物学教室

Oxacephem 系抗生物質 6059-S の大腸菌感染症に対する投与法について、比較薬として Cefazolin (CEZ) を用いて検討した。

In vitro では、大腸菌に対して 6059-S および CEZ ともに濃度に応じた殺菌作用を示した。薬物除去後は濃度および作用時間に応じた再増殖抑制が見られたが、その後は正常菌と同様の速度で増殖した。

マウスにおける 6059-S の治療効果は、大腸菌感染症の接種菌量 10^4 cells/mouse の場合、1 回投与と分割投与に差はみられなかったが、接種菌量 10^6 cells/mouse の場合、分割投与を行なうことにより 1 回投与の場合の約 6 倍の優れた治療効果が得られた。一方、CEZ ではいずれの菌量においても、頻回投与により治療効果は良好とならなかった。

マウス腹腔内での感染菌の消長を検討した結果、6059-S の治療効果を左右する大きな要因は、接種菌量が 10^4 cells/mouse の場合有効血中濃度の高さあるいは有効血中濃度の総維持時間のどちらともいえなかったが、接種菌量 10^6 cells/mouse の場合は有効濃度の総維持時間であることがわかった。また、6059-S および 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。

は し め に

細菌感染症の治療上もっとも重要なことは、原因菌をすみやかに決定して起炎菌に有効な抗菌剤を最適な投与法で用いることであると思われる。抗菌剤の投与法に関しては EAGLE らの一連の実験があり¹⁻³⁾、われわれの教室では、これらをもとにして主としてグラム陰性桿菌感染症の起炎菌の主流を占める大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌に対する数種の抗菌剤のより効果的な投与法の解析を試み報告してきた⁴⁻¹¹⁾。すなわち、薬剤によって最適な投与法は異なり「有効血中濃度の高さ」を必要とするものと「有効血中濃度の維持時間」を必要とするものの2つの型に分類できるということであった。また、われわれは前報¹⁰⁾において、6059-S は緑膿菌実験的感染症に対してその治療効果は、1 回投与よりも分割投与の方が約 4 倍良好であると報告した。

今回、大腸菌による実験的感染症に対する 6059-S の投与法について、CEZ を比較薬として詳細に基礎的検討を行なったので報告する。

実験材料および実験方法

1) 使用菌株および薬物

菌株は臨床分離の *Escherichia coli* KC-14 株を用いた。試験薬としては、6059-S と Cefazolin (CEZ) のいずれも力価の明らかなものを用いた。

2) *In vitro* における抗菌作用および薬物除去後の菌の再増殖に関する実験

E. coli KC-14 を Tryptosoya broth (TSB: Nissui) で 37°C, 20 時間培養後、Heart infusion broth (HIB: Nissui) に適量を加え、37°C で数時間振盪培養した。この菌液を 10^6 cells/ml 前半あるいは 10^8 cells/ml 前半となるように調製し、種々の濃度の 6059-S あるいは CEZ を添加し、経時的に生菌数測定を行なった。試料から薬物を除去する方法としては遠心分離 (3,500 r. p. m., 10分) にて行なった。沈殿した被検菌は予め 37°C に保温した新鮮 HIB にすみやかに懸濁し、以後 37°C で振盪培養して薬物除去後の生菌数を経時的に測定した。

3) マウス実験的感染症に対する治療効果

E. coli KC-14 を Nutrient broth (NB: Nissui) で 37°C, 20 時間振盪培養後さらに同培地で 37°C, 14 時間振盪培養した。この菌液を同培地で希釈し、6% gastric mucin (Orthana-Kemisk-Fabrik-A/S) と等量混合し、接種菌液とした。菌液は SLC-ddY マウス (4 週令, ♂, 20 ± 1 g) の腹腔内に 0.5 ml 接種した。なお、治療に関しては菌接種後 2 時間目に 1 回薬物を皮下投与した。分割投与の場合は菌接種後 2 時間目の投与を第 1 回として以後 1 時間間隔で投与を行なった。その後 7 日目の生存率から plobit 法^{6,7)} により ED₅₀ 値および信頼限界値 (95%) を算出し、総投与量で示した。

4) マウス体液内濃度の測定

上記の方法で、*E. coli* KC-14 に感染させた 1 群 3 匹のマウスを用いて、6059-S あるいは CEZ の 3.13,

12.5, 50 mg/kg を感染後 2 時間目に 1 回皮下投与し、経時的に測定した。すなわち、血漿としては腋下動脈から採取した血液を遠心操作にて分離したものを用い、腹水液としては 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 1 ml をマウス腹腔内に注入し、マッサージ洗浄後、その液を採取したものを試料とした。なお、腹水中濃度は洗浄液 1 ml 当りに表示し、6059-S および CEZ の薬物濃度はともに *E. coli* 7437 を検定菌とした薄層 paper disk 法により測定した。

5) マウス腹腔内生菌数の測定

E. coli KC-14 感染マウスに上記 3) と同様なスケジュールで 6059-S あるいは CEZ を皮下治療後、経時的に 1 群 3~5 匹のマウスの腹腔内に 1/15 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 2.5 ml を注入し、マッサージ洗浄後、その液を採取し、その生菌数を測定した。なお腹腔内生菌数は洗浄液 1 ml 当りの菌数として示した。

実験結果

1) *In vitro* における殺菌作用

E. coli KC-14 の増殖曲線に及ぼす 6059-S と CEZ の効果を Fig. 1, 2 に示した。すなわち、薬物作用時の菌量が 10^6 cells/ml の場合、両剤とも 1 MIC (6059-S: $0.1 \mu\text{g/ml}$, CEZ: $1.56 \mu\text{g/ml}$) 以上の濃度で殺菌作用が認められたが、菌数の著明な減少は CEZ では 1 時間目から、6059-S では 2 時間目から現われた。薬物作用時の菌量が 10^8 cells/ml になると、殺菌作用の発現だけでなく接種菌量による影響も受け、4 時間後に 99% 以上殺菌させるために必要な 6059-S の濃度は、 10^6 cells/ml のときは 1 MIC 相当 ($0.1 \mu\text{g/ml}$) で充分であるのに対し、 10^8 cells/ml では 100 MIC 相当 (10

$\mu\text{g/ml}$) が必要であった。一方、CEZ では 1 MIC 相当 ($1.56 \mu\text{g/ml}$) から 4 MIC 相当 ($7.8 \mu\text{g/ml}$) に増加したにすぎず 6059-S に比べてあまり菌量の影響を受けなかった。

2) *In vitro* における菌の再増殖について

E. coli KC-14 の薬物除去後の再増殖のようすを Fig. 3, 4 に示した。すなわち、6059-S の 1 MIC 相当濃度 ($0.1 \mu\text{g/ml}$) 作用では薬物除去と同時に再増殖を開始したが、10 MIC 相当濃度作用では再増殖までに約 0.5~1 時間の抑制が認められた。CEZ では 1 MIC 相当濃度 ($1.56 \mu\text{g/ml}$) で約 0.5~1 時間、10 MIC 相当で約 1 時間の抑制の後に再増殖が開始され、薬剤濃度、作用時間に応じて再増殖抑制時間の延長が認められた (Fig. 4)。同一 MIC 相当濃度では 6059-S の方が CEZ に比べて *E. coli* KC-14 に与えるダメージが弱いように思われた。

3) マウス実験的感染症に対する治療効果

マウス実験的感染症に対する 6059-S と CEZ の治療効果を ED_{50} 値で表し、Table 1 に示した。Table 1 に示すように *E. coli* KC-14 の接種菌量 10^4 cells/mouse の場合、6059-S の ED_{50} 値は 1, 2, 4 回投与とも 0.12~0.18 mg/kg であり、分割投与により治療効果は良好とならなかった。CEZ も 6059-S と同様で頻回投与により治療効果は良好とならなかった。しかし、接種菌量 10^6 cells/mouse の場合、6059-S の ED_{50} 値は 1 回投与で 4.20 mg/kg となり、 10^4 cells/mouse の時と比べて菌量の影響を受けて値が大きくなったが、2 回、4 回と分割することにより、その ED_{50} 値はそれぞれ 1.54 mg/kg, 0.74 mg/kg と減少し、分割投与により治療効

Fig. 1 Effect of 6059-S on viability of *E. coli* KC-14

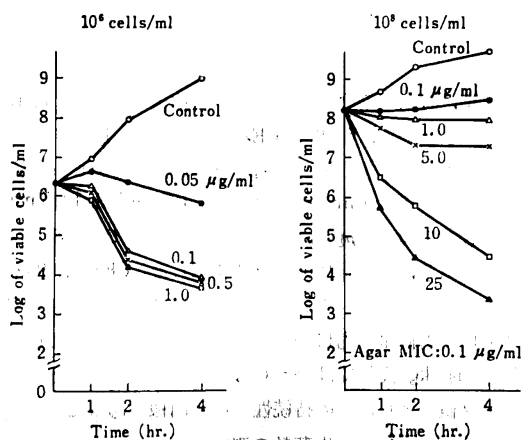


Fig. 2 Effect of CEZ on viability of *E. coli* KC-14

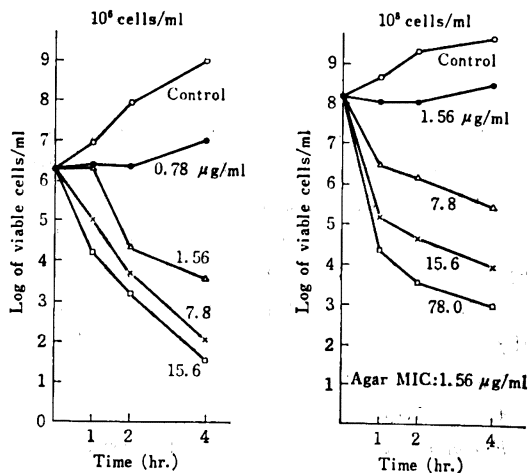
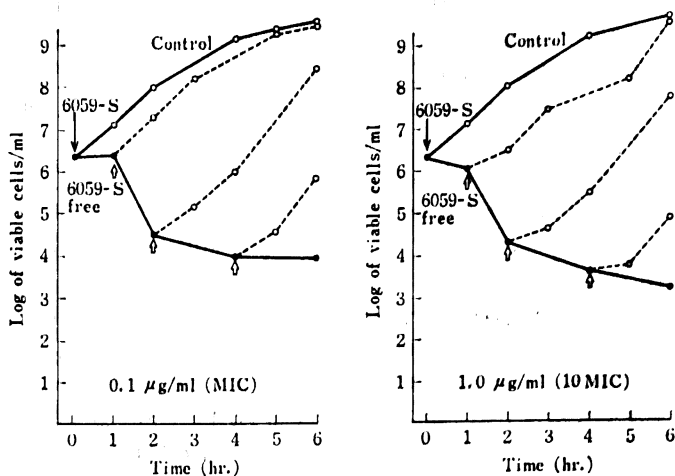
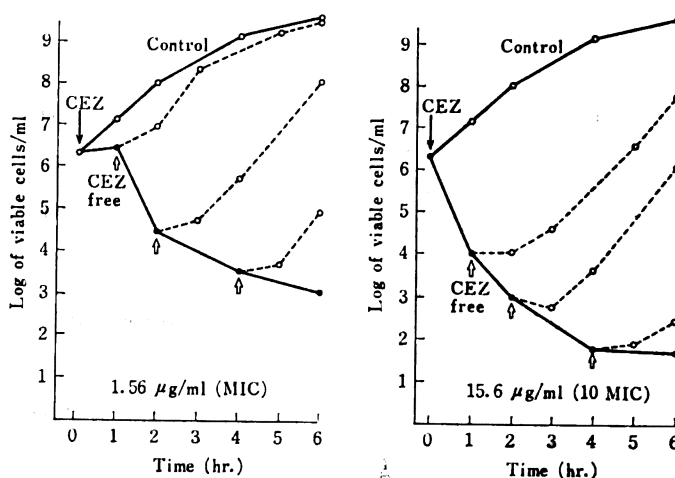


Fig. 3 Behavior *in vitro* of *E. coli* KC-14 previously exposed to 6059-SFig. 4 Behavior *in vitro* of *E. coli* KC-14 previously exposed to CEZ

果が良好となった。CEZ は 1 回投与で 10 mg/kg であり、あまり接種菌量の影響を受けなかったが、分割投与により治療効果は良くなかった。

このように、6059-S の分割投与による治療効果は、同じ *E. coli* KC-14 でも接種菌量により差が認められたので、この原因が何に由来するものか、さらにマウス体液内濃度の測定およびマウス腹腔内生菌数の消長について詳細に検討を行なった。

4) マウス体液内濃度の測定

E. coli KC-14 を感染させたマウスに 6059-S および CEZ の 3.13, 12.5, 50 mg/kg を皮下投与し、経時的

に血漿、腹水中濃度を測定し、その結果を Fig. 5 に示した。すなわち、6059-S, CEZ ともに血漿、腹水中のピークは皮下投与後 15 分であった。血漿中でのピーク値は 6059-S の 50 mg/kg 投与では 100 µg/ml, 12.5 mg/kg 投与では 30 µg/ml, 3.13 mg/kg 投与では、8.5 µg/ml であり、投与量に応じた値を示した。CEZ も 6059-S とほぼ同様のピーク値および持続性を示した。腹水中においても両剤ともに 50 mg/kg 投与では 30 µg/ml, 12.5 mg/kg 投与では 8~10 µg/ml と投与量に応じたピーク値を示し、その持続性もほぼ同様であった。

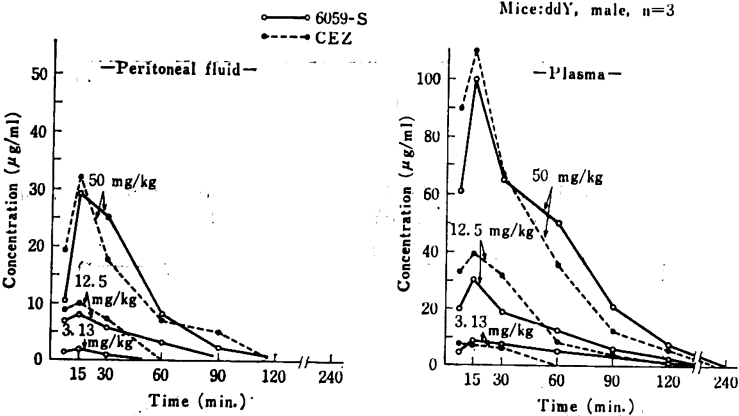
5) マウス腹腔内生菌数の測定

Table 1 Protecting effect of 6059-S and CEZ on experimental infection with *E. coli* KC-14 in mice
- Influence of divided administration and inoculum size -

Challenge dose (cells/mouse)	Drug	Interval	ED ₅₀ (mg/kg)		
			Injection times		
			x 1	x 2	x 4
2.1 × 10 ⁶ (314 LD ₅₀)	6059-S	0 hr	0.18 (0.10-0.27)		
		1 hr		0.12 (0.076-0.20)	0.12 (0.076-0.20)
	CEZ	0 hr	5.34 (1.57-8.40)		
		1 hr		3.78 (2.52-6.42)	4.42 (0.93-5.94)
2.5 × 10 ⁶ (37420 LD ₅₀)	6059-S	0 hr	4.20 (3.29-7.48)		
		1 hr		1.54 (0.76-2.80)	0.74 (0.41-1.19)
	CEZ	0 hr	10.0 (4.53-14.9)		
		1 hr		10.4 (6.90-14.3)	11.9 (9.07-16.7)

Mice: ddY strain, male, 18-20g
Challenge route: I.P. infection of 0.5 ml/3% mucin suspension
(): 95% confidence limits

Fig. 5 Concentration of 6059-S and CEZ after subcutaneous administration to mice infected with *E. coli* KC-14



E. coli KC-14 感染マウスに 6059-S または CEZ の皮下投与を行ない、その後の腹腔内生菌数の推移は Fig. 6~13 に示した。グラフ右端の数字は、同時に同一条件で感染および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)を表している。また、腹腔

内生菌数の推移で二方に分岐したものは、サンプル採取時に生存はしているが感染死期に近いマウスと、回復にむかって元気な状態に近いマウスが同時に存在した場合に各々の群から 2~3 匹サンプリングして測定したものである。

Fig. 6 Bactericidal activity of 6059-S after subcutaneous administration to mice infected with *E. coli* KC-14 (10^4 cells/mouse)

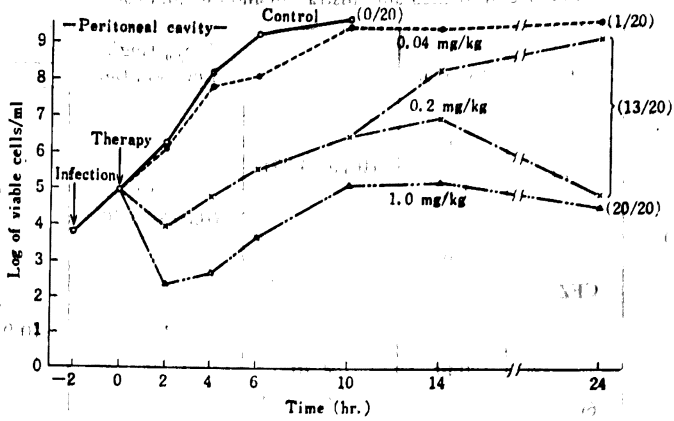


Fig. 7 Bactericidal activity of 6059-S after subcutaneous administration to mice infected with *E. coli* KC-14 (10^4 cells/mouse)

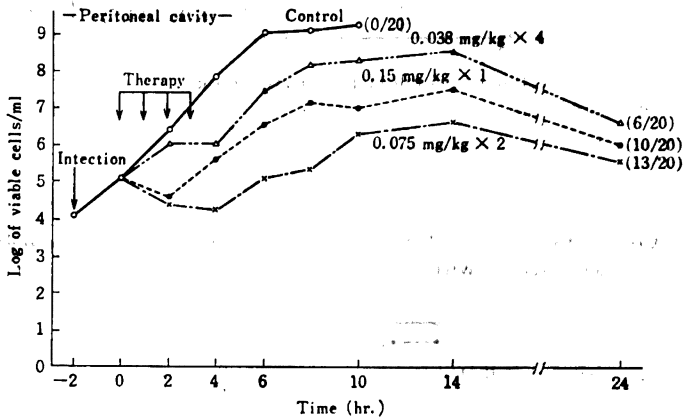


Fig. 8 Bactericidal activity of CEZ after subcutaneous administration to mice infected with *E. coli* KC-14 (10^4 cells/mouse)

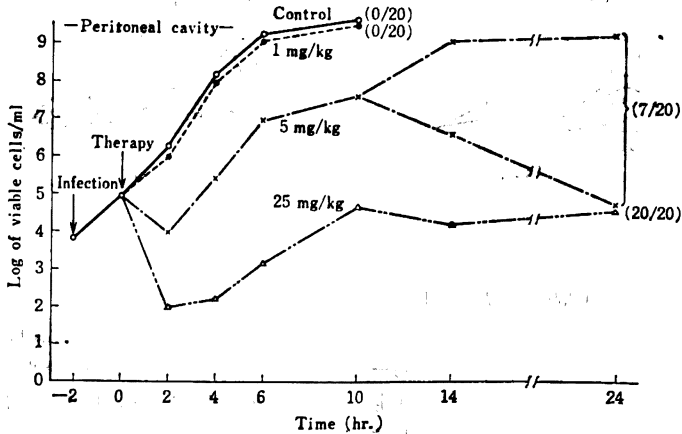


Fig. 9 Bactericidal activity of CEZ after subcutaneous administration to mice infected with *E. coli* KC-14 (10^6 cells/mouse)

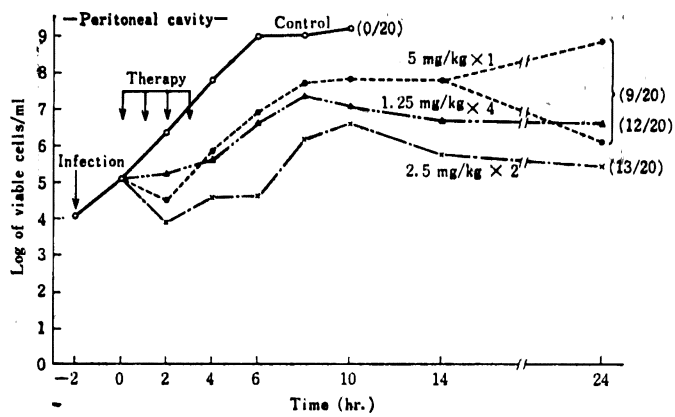


Fig. 10 Bactericidal activity of 6059-S after subcutaneous administration to mice infected with *E. coli* KC-14 (10^6 cells/mouse)

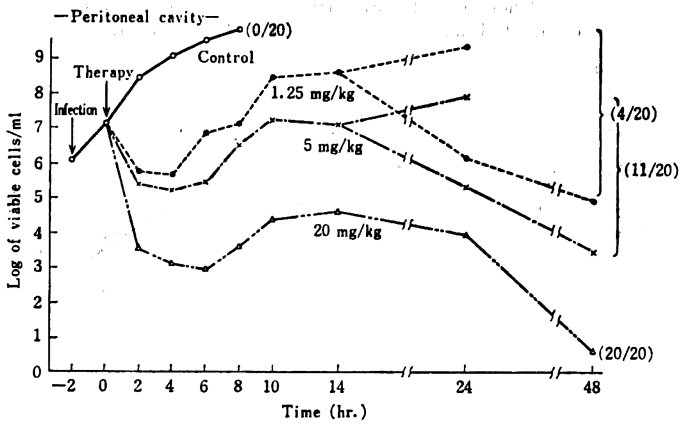


Fig. 11 Bactericidal activity of 6059-S after subcutaneous administration to mice infected with *E. coli* KC-14 (10^6 cells/mouse)

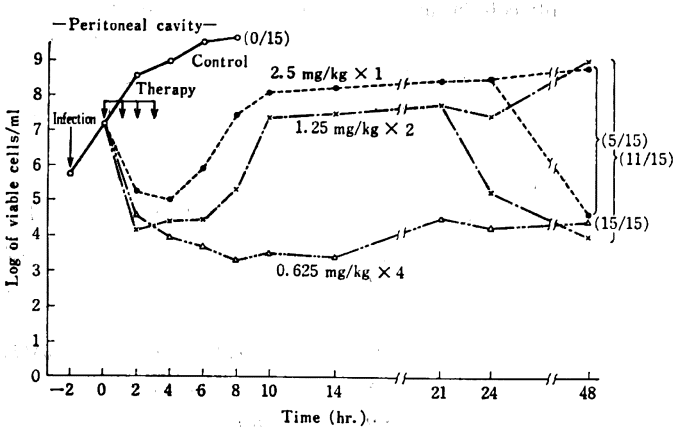


Fig. 12 Bactericidal activity of CEZ after subcutaneous administration to mice infected with *E. coli* KC-14 (10^6 cells/mouse)

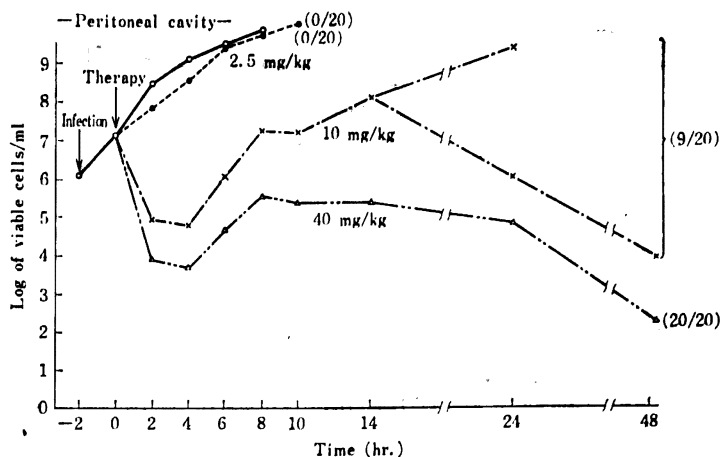


Fig. 13 Bactericidal activity of CEZ after subcutaneous administration to mice infected with *E. coli* KC-14 (10^6 cells/mouse)

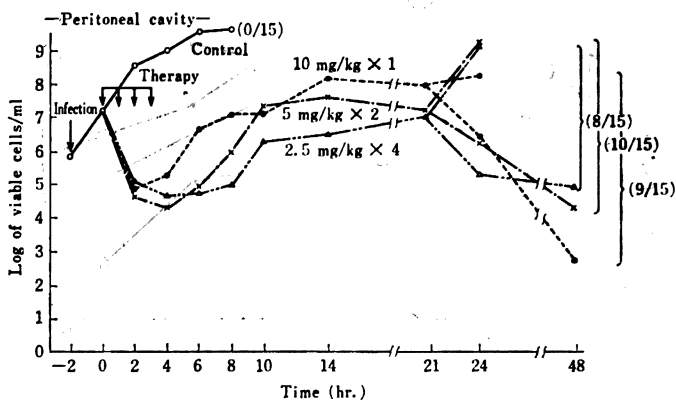


Fig. 6~9 は *E. coli* KC-14 の 10^6 cells/mouse 感染時の場合で、control 群は感染後菌数が漸時上昇していき 10 時間で全例死亡した。Fig. 6, 7 は 6059-S の 1 回投与、分割投与の結果を示したもので、1 回投与において薬物濃度に応じた菌数の減少、その後の増殖抑制効果が認められた。すなわち、0.04 mg/kg 投与群では control 群と同様に増殖し、24 時間後には 95% のマウスが死亡した。0.2 mg/kg 投与群では投与後菌数の減少が認められ、2 時間後から緩やかな増殖を開始し、14 時間後からは死亡するマウスも見られたが、65% のマウスが生存した。1 mg/kg 投与群では投与後著しく菌数が減少し、以後緩やかな増殖を開始したが、マウスは 100% 生存した。Fig. 7 に示すように、分割投与では 2

回分割投与群で菌数減少後増殖までに 2 時間の lag が見られ、4 回分割投与群でも菌増殖の抑制効果が認められたが、24 時間後での菌数に大差なく、生存数でも差が認められなかった。すなわち、分割投与により治療効果は良好とならなかった。

CEZ 投与群でも Fig. 8, 9 に示すように 6059-S 1 とほとんど同様の傾向であり、1 回投与では薬物濃度に応じた菌数の減少および増殖抑制効果が認められた。また、わずかであるが分割投与において 2 回投与群が 1 回投与より優れていた。

10^6 cells/mouse 感染時の場合は Fig. 10~13 に示すように control 群は感染と同時に菌数の増加が認められ、8 時間で全例死亡した。Fig. 10 は 6059-S の 1.25,

5, 20 mg/kg をそれぞれ 1 回投与したときの結果である。薬物濃度に応じた菌数の減少が見られたが感染菌量が多いためか 5 mg/kg 投与群では、菌数がいったん 1/100 に減少した後に漸増して 45% が死亡した。また、20 mg/kg 投与群では投与後 2 時間目の菌数が 1/1,000 以下となり、さらに増殖抑制効果が見られ、100% のマウスが生存した。Fig. 11 は投与量 2.5 mg/kg の分割投与の結果である。各投与群に菌数の減少が認められ、1 回投与群では 2 時間の lag, 2 回投与群でも 6 時間の lag を経て増殖を開始し、それぞれ 67%, 27% のマウスが死亡した。しかし、4 回投与群は菌の再増殖が抑制され、48 時間まで菌数はほとんど増加せず 100% のマウスが生存した。

CEZ の 2.5, 10, 40 mg/kg をそれぞれ 1 回投与した時も、Fig. 12 に示すように薬物濃度に応じた菌数の減少および増殖抑制効果が見られた。Fig. 13 は CEZ の投与量 (10 mg/kg) を一定にして 1 回, 2 回, 4 回に分割投与した時の結果を示しており、いずれの場合も投与後菌数の減少が見られ、投与回数に応じた lag の延長が認められたが、それ以後漸増していき 10 時間後ではほとんど同様の菌数に達した。その後 21 時間目附近から死にはじめ、それぞれの生存率は 60%, 67% および 53% となり、 10^4 cells/mouse 接種の場合と同様に分割により治療効果は良好とはならなかった。

総括ならびに考察

今回、われわれは Oxacephem 系抗生物質 6059-S の大腸菌感染症に対する投与法を、比較薬として CEZ を用いて検討した。

まず、*in vitro* の抗菌作用型式について検討を行なったところ、接種菌量が 10^6 cells/ml の場合、6059-S は MIC 値を反映して CEZ に比べて低濃度で強い殺菌作用を示した。しかし、あくまでも MIC 濃度を中心にして考えた場合、6059-S は CEZ に比べ菌量の影響を受けやすく、接種菌量が 10^6 cells/ml の場合、6059-S の 10~50 MIC 相当濃度を作用させても、静菌作用は見られるものの著明な菌数の減少は認められなかった。一方、CEZ では 5 MIC 相当濃度で殺菌作用が認められた。

次に、再増殖の実験を行なったところ、6059-S、CEZ とともに薬物濃度に応じた lag time が見られたが、6059-S の大腸菌に与えるダメージは CEZ に比べて弱いように思われた。

以上の結果を抗菌作用機作の面から考えると、6059-S は Penicillin binding protein 3 に対する親和性が強く、autolysin を活性化させる能力が弱いのではないかとと思われる。

In vitro において以上のような抗菌作用の特徴をもつ 6059-S および CEZ が、*in vivo* でどのような結果として反映されるか、次に接種菌量を変えて頻回投与の治療効果に及ぼす影響について検討を行なった。接種菌量が 10^4 cells/mouse の場合、6059-S および CEZ はともに頻回投与により、治療効果は良好とはならなかった。しかし、接種菌量が 10^6 cells/mouse の場合、6059-S は頻回投与により一回投与の約 6 倍治療効果が良好となった。一方、CEZ では 10^4 cells/mouse の場合と同様、頻回投与により治療効果は良好とはならなかった。これらの治療効果と *in vitro* 抗菌作用の結果を考えると、 10^6 cells/ml での殺菌作用と 10^4 cells/mouse の治療効果が対応し、 10^4 cells/ml での殺菌作用と 10^6 cells/mouse の治療効果が対応するように思われた。すなわち、6059-S は菌量の影響を受けやすく、接種菌量が多くなると菌との接触時間つまり有効血中濃度を維持する時間が治療効果を左右するのではないかと考えられ、分割投与を行なうことにより有効血中濃度が保たれ、長時間菌と接触することにより治療効果が良好になるものと考えられる。前報²⁰⁾で報告した緑膿菌の場合も全く同様に推察される。

次に、これらのことをさらに詳細に観察するため、マウス体液中濃度の測定およびマウス腹腔内生菌数の消長について検討を行なった。その結果、接種菌量が 10^6 cells/mouse の場合、6059-S の治療効果を左右する大きな要因は、有効血中濃度の高さよりむしろ有効血中濃度の持続時間であることが判った。また、接種菌量が 10^4 cells/mouse の場合、治療効果を左右する要因として有効血中濃度がある一定時間持続することが必要であるが、必要以上に分割することにより血中濃度のピークが低下し、その分だけ有効血中濃度以上の持続時間が短くなり、分割投与の効果が出なくなったものと思われる。また、マウス腹腔内においては *in vitro* の場合と異なり、薬物が完全に消失していると思われる 10 時間後でも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 6059-S および CEZ の直接作用だけでなく、薬物作用を受けた菌と宿主の関係、さらに菌接種時に添加する mucin の影響が時間と共に減弱化することにより、生体防禦機能が回復した結果と思われる。

以上のように 6059-S の大腸菌に対する投与法について検討した結果、6059-S は先にわれわれが指摘した大腸菌に対する Cephalothin¹⁴⁾、Cefamandole¹⁵⁾、緑膿菌に対する Sulbenicillin⁴⁾、Piperacillin⁹⁾、Ticarcillin¹⁰⁾ の場合と同様、6059-S の治療効果を左右する大きな要因は有効濃度の高さよりむしろ有効濃度の総維持時間で

あると考えられた。しかし、菌種や接種菌量によっても異なってくる可能性があるため今後さらに検討する必要があると思われる。6059-S の抗菌作用の特徴を十分に考慮した投与法がとられるならば、*in vitro* で示された優れた抗菌力と同様の効果が各種感染症に期待できるものと考えられる。

引用文献

- 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) BLISS, C. I.: The method of probits. Science 79: 38~39, 1934
- 7) BLISS, C. I.: The method of probits. A correction. Science 79: 409~410, 1934
- 8) 岩日朋幸, 中沢昭三: 化学療法剤の投与法に関する実験的解析 1. 緑膿菌に対する Sulbenicillin 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
- 11) 三和秀明, 平井芳英, 大槻雅子, 中沢昭三: 化学療法剤の投与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) 戸辺達介, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与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: 化学療法剤の投与法に関する実験的解析 5. 緑膿菌に対する KW-1082 の効果。Chemotherapy 25: 1839~1843, 1977
- 15) 平井芳英, 西野武志: 化学療法剤の投与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
- 16) 大槻雅子, 西野武志: 化学療法剤の投与法に関する実験的解析 12. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefuroxime の効果。Chemotherapy 27 (S-6): 83~90, 1979
- 17) 尾花芳樹, 西野武志, 故中沢昭三: 化学療法剤の投与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
- 18) 宇津井幸男, 西野武志, 故中沢昭三: 化学療法剤の投与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): 57~58, 1978
- 19) 岩日朋幸, 西野武志: 化学療法剤の投与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
- 20) 西野武志, 堀 賢司, 谷野輝雄: Oxacephem 系抗生物質 6059-S に関する細菌学的評価。Chemotherapy 28 (S-7): 52~75, 1980

EXPERIMENTAL STUDIES OF ADMINISTRATION METHOD OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

17. EFFECTS OF 6059-S ON *E. COLI*

KENJI HORI, TAKESHI NISHINO and TERUO TANINO

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

Administration method of 6059-S, a new oxacephem antibiotic, for mice infections caused by *E. coli* was studied as compared with cefazolin (CEZ).

In vitro studies, both 6059-S and CEZ showed bactericidal action on *E. coli* which well correlated with concentration of the drugs. The higher the concentration of the drugs, the longer the time required for regrowth of bacteria after withdrawal of the drugs, and then it showed similar pattern of growth speed to that of intact bacteria.

In vivo therapeutic effects of 6059-S in mice infections caused by *E. coli*, the effects were almost same between a single administration group and divided administration group with inoculum size of 10^4 cells per mouse, but in case of inoculum size of 10^6 cells per mouse, the effects in divided administration group were potentiated about 6 times stronger than those of a single administration group. With CEZ, the tendency of potentiated effect by divided administration was not observed in any inoculum size.

Judging from the therapeutic effect and the number of viable cells in the peritoneal cavity, the dominant factor influencing the therapeutic effect of 6059-S was the total maintenance time of effective blood level rather than the height of effective blood level in case of inoculum size of 10^6 cells per mouse. With inoculum size of 10^4 cells per mouse, no such clear correlationship was observed between them. Moreover, the therapeutic effect of 6059-S and CEZ seemed to depend greatly on the host's factors.