

実験的尿路および呼吸器感染症に対する Cefotetan (YM09330) の効果

斎藤 正人・西野 武志・谷野 輝雄

京都薬科大学微生物学教室

要 旨

新 Cephamycin 系抗生物質 Cefotetan (CTT, YM09330) の実験的マウス尿路および呼吸器感染症に対する治療効果について、比較薬として Cefmetazole (CMZ), Latamoxef (LMOX) および Cefazolin (CEZ) を用いて検討し、以下の成績を得た。

E. coli および *K. pneumoniae* を用いた尿路感染症に対して Cefotetan は CMZ および CEZ に比し、優れた効果を示し、LMOX と同等もしくはそれよりも優れた効果を示した。

K. pneumoniae を用いた呼吸器感染症に対して Cefotetan は CMZ および CEZ に比し優れた治療効果を示したが、LMOX とはほぼ同等の効果であった。

はじめに

従来、抗生物質の *in vivo* での評価は主としてマウスを用いた敗血症型の全身感染症に対する効果によってなされてきた。しかし、抗生物質は臨床上全身感染症のみならず、さまざまな領域の局所感染症に対しても投与されている。したがって実験動物を用いた局所感染症に対する抗生物質の効果を検討し、その有用性を評価することは重要なことと考えられる。近年種々の実験動物を用いた数多くの実験系が報告されているが、今回、我々はマウスを用いた尿路感染症¹⁾ならびに呼吸器感染症²⁻⁴⁾に対する Cefotetan (CTT, YM09330) の効果を Cefmetazole, Latamoxef および Cefazolin と比較検討したので報告する。

実験材料および実験方法

1. 使用動物

SLC-ddY マウス 4～5 週令(雄および雌)の体重 19±2 g を用いた。

2. 使用薬

CTT, Cefmetazole (CMZ), Latamoxef (LMOX) および Cefazolin (CEZ) のいずれも力価の明らかなものを用いた。

3. 使用菌株

E. coli KC-14, *K. pneumoniae* KC-1 および *K. pneumoniae* DT-S (武田薬品 K.K. 中央研究所分与株) の 3 菌株を使用した。使用した菌株はすべて tryptosoy agar (TSA, 日水) 斜面培地で約 20 時間前培養し、尿路感染用の *E. coli* KC-14 および *K. pneumoniae* KC-1 については nutrient broth (NB, 日水) に懸濁させ、また呼吸器感染用の *K. pneumoniae* DT-S については

phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.2) に懸濁させ、spectrophotometer (日立) を用い所定の感染菌液を作製した。

4. 感染および投与方法

1) 尿路感染症¹⁾

感染菌として *E. coli* KC-14 および *K. pneumoniae* KC-1 の 2 株を用いた。前日より約 15 時間絶水させた雌マウスを強制的に排尿させ、Pentobarbital (大日本製薬) 麻酔下に先端を丸めた注射針を用いて菌液 0.1 ml を経尿道的に膀胱内に注入した。膀胱触診により注入の成否を確認し外尿道口を 4 時間クリップで止め排尿を阻止し、上行性の尿路感染症を惹起した。薬剤による治療は *E. coli* 感染系では感染 4 時間後に 1 回、また *K. pneumoniae* 感染系では感染 4、20 および 26 時間後の計 3 回、皮下投与により行った。投与終了後の翌日両腎を摘出し、NB を加えてホモジナイズした後、*E. coli* 感染系では desoxycholate agar (DCA, 日水) を用い、*K. pneumoniae* 感染系では nutrient agar (NA, 日水) を用いて生菌数を測定した。マウスは 1 群 3 匹あるいは 4 匹とし、腎内生菌数は腎 1 g あたりを平均値で示した。

2) 呼吸器感染症²⁻⁴⁾

感染菌として *K. pneumoniae* DT-S を用いた。長崎大学熱帯医学研究所内科松本教授らの考案された噴霧感染装置^{2,4)} に雄マウスを入れ、約 1.0×10^8 cells/ml の菌液 10 ml を 1 kg/cm² の圧で約 40 分かけて噴霧吸入させ肺に感染させた。薬による治療は感染 3 時間後から 40 分ごとに連続 3 回皮下投与により行った。感染 24 時間後に肺を摘出し、NB を加えてホモジナイズした後、NA を用いて生菌数を測定した。マウスは 1 群 3 匹とし、マウス肺

Table 1 Antibacterial activities (MIC: $\mu\text{g/ml}$) on test organisms

Antibiotics	CTT		LMOX		CMZ		CEZ	
	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6
<i>E. coli</i> KC-14	0.20	0.10	0.20	0.10	1.56	0.78	3.13	1.56
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	0.10	0.05	0.20	0.10	1.56	0.78	3.13	1.56
<i>K. pneumoniae</i> DT-S	0.10	0.05	0.20	0.10	0.78	0.39	3.13	1.56

あたりの生菌数を示した。

実験結果

Table 1 に日本化学療法学会感受性測定法⁵⁾に準拠して求めた使用菌株の MIC を示した。CTT はいずれの菌株に対しても CMZ あるいは CEZ よりも優れた MIC を示した。

1. 尿路感染症に対する治療効果

1) *E. coli* KC-14 感染

Fig. 1 に *E. coli* KC-14 を感染菌とした場合の成績を示した。マウスに 2.9×10^5 cells/bladder の菌数を感染させると感染24時間後には腎中に 10^8 cells/g 以上の菌が定着した。各薬剤の12.5, 50および200mg/kg を感染4時間後に1回皮下投与することにより治療を行った。CTT は12.5mg/kg 投与ではまだ約 10^5 cells/g の菌数が腎中に存在したが、投与量を4倍量の50mg/kg に増量すると腎内菌数は約 10^3 cells/g に減少した。また、200mg/kg 投与でもほぼ 10^3 cells/g の菌数であった。

一方、他剤と比較すると、LMOX は各投与量とも CTT とほぼ同様の腎内菌数を示したが、CMZ および CEZ は各投与量とも CTT に比し、腎内菌数は多く効果は劣っていた。特に50mg/kg 投与において効果の優劣が顕著に認められた。

2) *K. pneumoniae* KC-1 感染

Fig. 2 に *K. pneumoniae* KC-1 を感染菌とした場合の成績を示した。マウスに 1.0×10^6 cells/bladder の菌数を感染させると、感染24時間後には腎中に 10^8 cells/g 以上の菌が定着した。各薬剤の3.13, 12.5, 50および200mg/kg を感染4, 20および26時間後にそれぞれ皮下投与し治療効果について検討を行った。CTT は 3.13×3 および 12.5×3 mg/kg 投与ではほとんど効果は認められず control とほぼ同様の菌数を示したが、 50×3 および 200×3 mg/kg 投与ではそれぞれ約 10^5 cells/g および約 5×10^2 cells/g の菌数に減少し、dose response のある効果が認められた。

また、他剤と比較すると、LMOX は 3.13×3 および 12.5×3 mg/kg 投与では CTT とほぼ同様の腎内菌数を示したが、 50×3 mg/kg や 200×3 mg/kg 投与では

Fig. 1 Protective effect on experimental urinary tract infection with *E. coli* KC-14 in mice

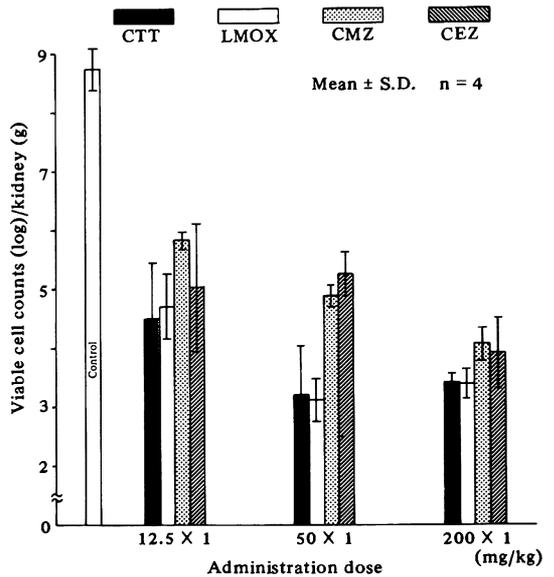
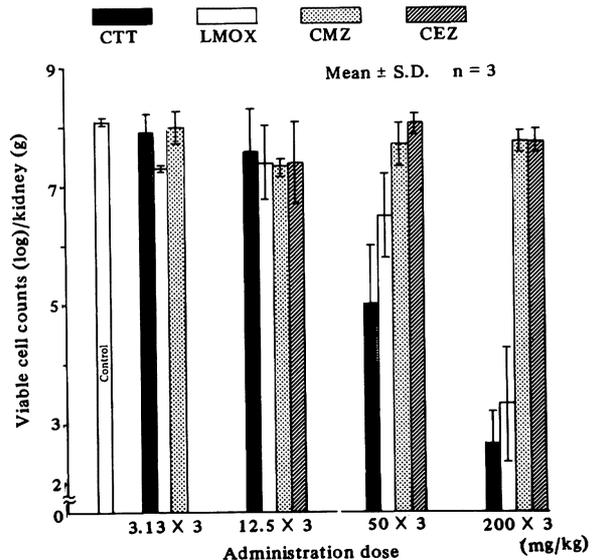


Fig. 2 Protective effect on experimental urinary tract infection with *K. pneumoniae* KC-1 in mice



CTTに比し、腎内菌数は多く効果は劣っていた。一方、CMZおよびCEZは各投与量ともほとんど腎内菌数の減少はみられず、ほとんど治療効果は認められなかった。

2. 呼吸器感染症に対する治療効果

Fig. 3に *K. pneumoniae* DT-Sを感染菌とした場合の成績を示した。約 1.0×10^9 cells/mlの菌液10mlをnebulizerで噴霧すると3時間後には約 7.0×10^2 cells/lungの菌数となり、感染24時間後には肺内菌数はほぼ 10^6 cells/lungレベルに達した。薬剤は感染3時間後より40分ごとに連続3回投与した。

CTTの 6.25×3 mg/kg投与では肺内生菌数は3匹中1匹は 10^2 cells/lung未満であったが、他の2匹は 10^3 cells/lungのオーダーであった。 25×3 mg/kg投与では3匹中1匹が 10^2 cells/lungのオーダーであり、他の2匹はそれ未満の菌数であり、また 100×3 mg/kg投与では3匹とも 10^2 cells/lung未満の菌数に減少し、dose responseのある効果を示した。

一方、他剤と比較するとLMOXは各投与量ともCTTとほぼ同レベルの肺内菌数を示した。しかし、CMZはdose responseのある菌数の減少を示したが、CTTに比し、肺内菌数はかなり多く、効果は劣っていた。また、CEZではあまりdose responseを有する菌数の減少を示さず、 100×3 mg/kg投与においても肺内菌数はかなり多く、CTTに比し効果はかなり劣っていた。

総括ならびに考察

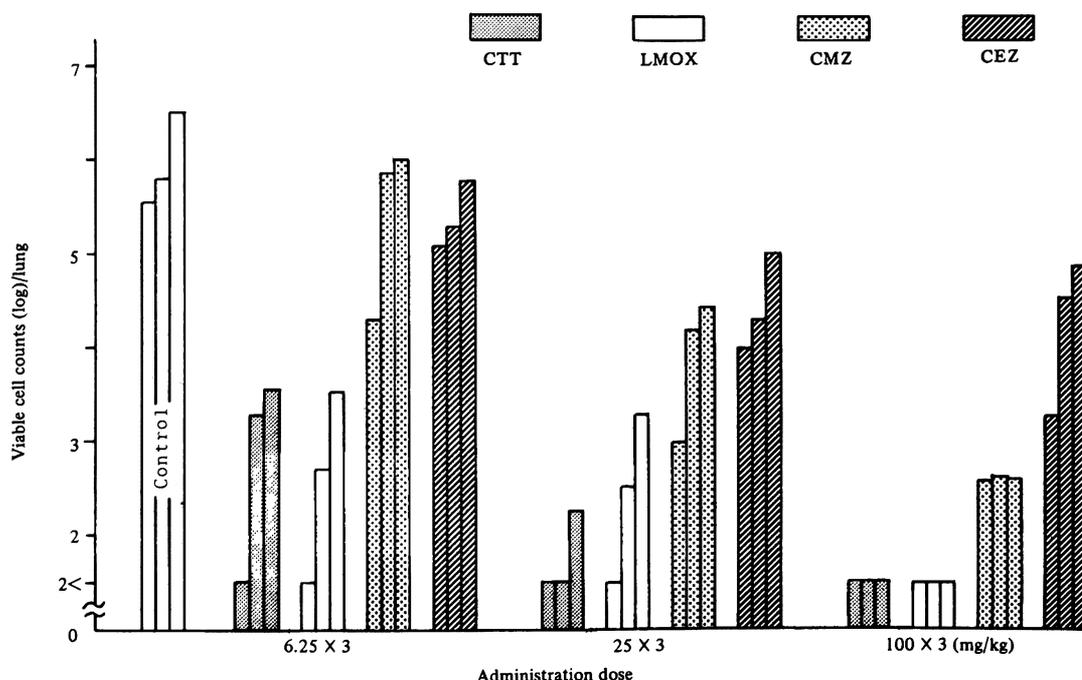
新Cephamycin系抗生物質CTTの実験的マウス尿路感染症に対する効果については、*E. coli* KC-14および*K. pneumoniae* KC-1を感染菌とし、実験的呼吸器感染症に対する効果については、*K. pneumoniae* DT-Sを感染菌として、CMZ、LMOXおよびCEZを比較薬として検討を行った結果、CTTはCMZおよびCEZに比し、明らかに優れており、LMOXとは同等もしくは若干優れた効果を示した。

CTTはマウスにおいて投与後48時間の尿中回収率は67.2%で、その大部分は最初の6時間で回収されることが報告されている⁶⁾。

今回のマウスを用いた尿路感染においてCTTは他剤に比し、優れた効果を示したがこのことはCTTの*in vitro*抗菌力の強さおよび尿中回収率の良好さがCTTの優れた効果に反映されたものと思われる。

一方、一般に肺内濃度は尿中濃度よりも遙かに低いものと考えられる³⁾。それゆえ、肺内有効濃度を維持するためには投与間隔を短縮した頻回投与が必要と思われる。松本ら³⁾は*K. pneumoniae* B-54を用いた実験肺炎において、CEZでの治療では投与間隔を短縮すると化学療法法の効率が上がると報告している。また、西ら⁴⁾はKanamycinでの治療において24時間ごとの投与に比し、12時間

Fig. 3 Protective effect on experimental respiratory tract infection with *K. pneumoniae* DT-S in mice



ごとの投与の方が優れた治療効果を示すと報告している。

今回、我々は尿路感染については1回投与(*E. coli*の場合)および3回投与(*K. pneumoniae*の場合)の成績を、また、呼吸器感染では3回投与の成績を示したが、両感染系とも今後さらに投与間隔と投与回数についても検討を加える必要があると思われる。

文 献

- 1) 松浦真三, 三和秀明, 東山伊佐夫, 島岡 登: Cefaclor の *in vivo* 抗菌作用. *Chemotherapy* 27(S-7): 98~104, 1979
- 2) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 宍戸春美, 鈴木 寛, 野口行雄, 玉置公俊, 羅 士易, 井手政利: 噴霧吸入感染によるグラム陰性桿菌性肺炎モデル. *日本胸部疾患学会雑誌* 16: 581~587, 1978
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 宍戸春美, 鈴木 寛, 野口行雄, 玉置公俊, 井手政利, 渡辺貴和雄: 肺炎桿菌性マウス実験肺炎を場とする Cefazolin による化学療法解析. *Chemotherapy* 27: 109~115, 1979
- 4) NISHI, T. & K. TSUCHIYA: Experimental respiratory tract infection with *Klebsiella pneumoniae* DT-S in mice: Chemotherapy with kanamycin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 17: 494~504, 1980
- 5) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について. *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974
- 6) TACHIBANA, A.; M. KOMIYA, Y. KIKUCHI, K. YANO & K. MASHIMO: Pharmacological studies on YM09330, a new parenteral cephamycin derivative. *Current Chemotherapy and Infectious Disease. Proceedings of the 11th International Congress of Chemotherapy and the 19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* vol. 1, pp. 273~275, 1980

THE PROTECTIVE EFFECT OF CEFOTETAN (YM09330) ON EXPERIMENTAL URINARY OR RESPIRATORY TRACT INFECTION

MASATO SAITO, TAKESHI NISHINO and TERUO TANINO

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

The protective effects of cefotetan (CTT, YM09330), a new cephamycin-type antibiotic on an experimental urinary or respiratory tract infection in mice were compared with those of cefmetazole, latamoxef and cefazolin, and the following results were obtained.

1) Cefotetan showed a more potent protective effect on the experimental urinary tract infection with *E. coli* and *K. pneumoniae* than cefmetazole and cefazolin, and was as effective as latamoxef or more.

2) The protective effect of cefotetan on the experimental respiratory tract infection with *K. pneumoniae* was superior to those of cefmetazole and cefazolin, and was almost the same as that of latamoxef.