

ウサギ子宮内感染症モデルにおける Cefmenoxime の治療効果について

蘭 守 龍 雄*・鎌 田 洋 一**

大阪府立大学農学部獣医学科

* 家畜外科学教室, ** 獣医公衆衛生学教室

(昭和 58 年 4 月 21 日受付)

セファロスポリン系抗生物質 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365) の子宮内感染症に対する治療効果を、さきに、われわれが開発したウサギ子宮内感染症モデルを用い、対照薬 Cefazolin (CEZ) と比較することにより検討した。

接種 *Escherichia coli* PYO-252 株に対する MIC は、CEZ が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、CMX はその 1/30 以下の 0.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した。CMX および CEZ をそれぞれ静脈内注射し、経時的に血中濃度と子宮組織内濃度を測定した結果、両剤とも血中からの消失は速やかであったが、CMX が注射後 4 時間、MIC レベルを維持したのに対し、CEZ は 2 時間以内に検出不能となった。子宮組織内濃度についても同様の傾向が認められた。両剤を菌接種後 4 日目から 4 日間 1 日 3 回静脈内に注射した治療試験成績において、CMX では 22.5 mg/kg/day の投与により全例に治療“有効”の効果がみられたのに対し、CEZ はその約 3 倍量の 60.0 mg/kg/day が最小治療有効量となった。CMX の投与量を増加すると、組織学的にも化膿性炎症像が消失し、病態からの明らかな回復が認められた。

以上の成績から、CMX が子宮内感染症の治療剤として有効であることが強く示唆された。

さきに、われわれが開発したウサギ子宮内感染症モデル¹⁾を用いて、セファロスポリン系抗生剤 Cefotiam (CTM, SCE-963, 武田薬品) の治療効果について検討し、同剤が子宮内感染症の治療剤として有効であると判断されたことを報告した²⁾。

今回、さきの報告と同様に、新たに開発されたセファロスポリン系抗生剤 Cefmenoxime (CMX, SCE-1365, 武田薬品) について検討を行なった。

I. 材料と方法

1) 使用抗生剤

Cefmenoxime (CMX) を用いた。同剤は武田薬品中央研究所により合成されたものである。対照薬剤として Cefazolin (CEZ, 藤沢薬品, 市販品) を使用した。

2) 使用菌株

前報^{1,2)}と同様、イヌ子宮蓄膿症の病例から分離した *Escherichia coli* PYO-252 株を用いた。

3) 実験動物

New Zealand White 種雌ウサギ、体重 3.7~4.5 kg、平均 4 か月齢のものを、予備実験を含めて合計 95 羽実験に供した。薬剤の血中および子宮組織内濃度の測定には、1 測定点当り 2 羽ないし 3 羽を、治療試験に関しては 5 羽を 1 群として、それぞれ実験を行なった。

4) 最小発育阻止濃度の測定

CMX および CEZ の、*E. coli* PYO-252 株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は、前報²⁾と同様に日本化学療法学会標準法に従い測定した。

5) CMX および CEZ の血中濃度と子宮組織内濃度の測定

非感染ウサギ 36 羽を用いて、CMX と CEZ の血中濃度、および子宮組織内濃度を測定した。10 mg/kg および 20 mg/kg の CMX または CEZ を、それぞれ 10% 溶液としてウサギ耳静脈内に 1 回注射した。注射後 5 分から 4 時間まで、経時的に血漿と子宮組織 (子宮壁全層) を採取し、直ちに -20°C で凍結、濃度測定時まで保存した。両剤の濃度の測定は、武田薬品中央研究所で行なった。

6) ウサギ子宮内感染症の作成と、CMX, CEZ による治療試験

ウサギ子宮内感染症の誘起と、セファロスポリン系抗生剤を用いての治療試験は、前の報告^{1,2)}に従って実施した。その概要を Fig. 1 に示した。PMSG (セロトロピン, 帝國臓器) 50 IU の筋肉内注射と、HCG (プベローゲン, 三共ゾーキ) 100 IU 静脈内注射を行ない、多数の排卵を誘起し、黄体の形成が十分に進展した段階のウサギの 1 側結紮子宮角内に 5% ムチン液 (ガストリック・ムチン, 半井化学) 1 ml に懸濁した *E. coli* PYO-

Fig. 1 Schedule of experiment

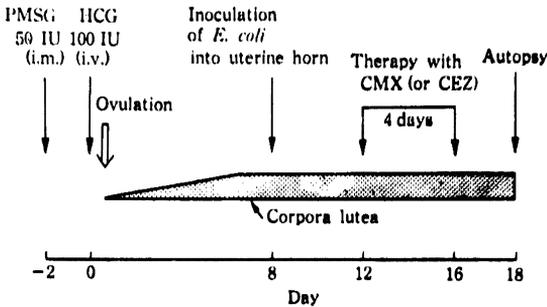


Table 1 MIC of CMX and CEZ

Strain of <i>E. coli</i>	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	CMX	CEZ
PYO-252	0.1	3.12
NIHJ JC-2	0.2	1.56

252 株 10^9 個を接種した。予備実験によって、接種後 4 日目には感染が十分に成立していることが確認されているので、この時点より CMX あるいは CEZ を 1 日 3 回 (9:30, 15:30, 21:30) 4 日間連日投与した。両剤はそれぞれ 10% 溶液として耳静脈内に注射した。剖検は菌接種後 10 日目に行なった。薬剤の治療効果の判定基準は前報²⁾に準じ、子宮腔内から菌が陰性化したものを治療“有効”、さらに、化膿性炎症像までも消退したものを“著効”とした。

II. 結 果

1. CMX と CEZ の, *E. coli* PYO-252 株に対する MIC

CMX および対照薬 CEZ の MIC を Table 1 に示した。感染誘起に用いた *E. coli* PYO-252 株は、両剤に対して良好な感受性を示した。とくに、CMX は *E. coli* PYO-252 株については CEZ の 1/30 以下の MIC を示した。

2. 静脈内注射時の CMX と CEZ の血中および子宮組織内濃度

CMX および CEZ を、それぞれウサギ耳静脈内に 1 回注射を行なった場合の、血中濃度と子宮組織内濃度の経時の変化を Fig. 2, 3 と Table 2, 3 に示した。

両剤とも注射後 5 分以内に血中にピークを示し、その後の減衰は、ともに極めて類似した傾斜度で急速に進行した。注射後 2 時間までは CEZ の血中濃度は CMX のそれよりも高かったが、4 時間目の測定では CEZ は測定限界 ($0.1 \mu\text{g/ml}$) 以下となったのに対し、CMX の濃

Fig. 2 Plasma level of CMX after a single intravenous injection into rabbit

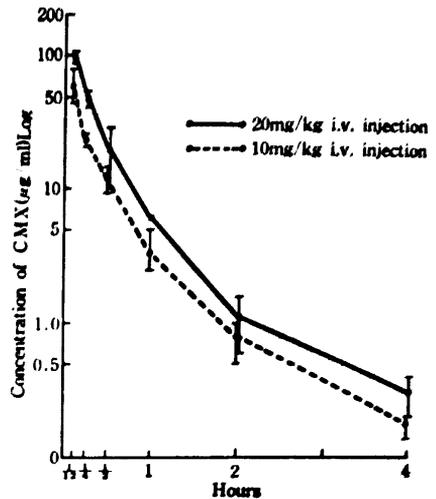
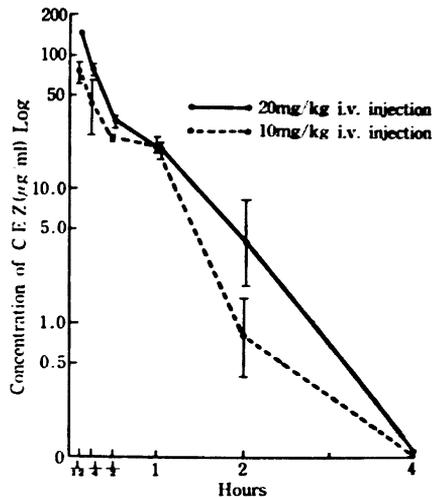


Fig. 3 Plasma level of CEZ after a single intravenous injection into rabbit



度は MIC の 2 倍以上 ($0.2 \sim 0.4 \mu\text{g/ml}$) を示した。

子宮組織内濃度は、得られた測定結果にややばらつきがみられたが、それぞれの血中濃度の減衰とはほぼ平行して推移した。すなわち、注射後 1 時間までは CEZ の子宮組織内濃度は CMX のそれよりも高かったが、以後 CEZ は子宮組織内から速やかに消失し、2 時間目以降は測定不能となった。一方、CMX は 4 時間目までなお組織内から検出され、その値は MIC 程度を維持した。

3. CMX と CEZ によるウサギ子宮内感染症の治療

Table 2 Uterine tissue level of CMX after a single intravenous, injection into rabbit

Dose (mg/kg)	Number of rabbit	Tissue CMX concentration ($\mu\text{g/g}$)			
		Time after injection (hr.)			
		1/2	1	2	4
10	8	2.7	0.7	0.1	0.1
		3.5	0.5	0.1	ND
20	12	7.4	2.3	0.5	0.2
		3.5	1.4	0.1	ND
		8.1	1.9	0.9	0.1

ND: <0.1 $\mu\text{g/g}$

Table 3 Uterine tissue level of CEZ after a single intravenous injection into rabbit

Dose (mg/kg)	Number of rabbit	Tissue CEZ concentration ($\mu\text{g/g}$)			
		Time after injection (hr.)			
		1/2	1	2	4
10	8	6.8	7.4	ND	ND
		5.8	7.0	ND	ND
20	8	18.7	11.4	ND	ND
		18.6	14.1	ND	ND

ND: <0.1 $\mu\text{g/g}$

Table 4 Results of the therapeutic examination with CMX and CEZ

Dose (mg/kg/day)	Ratio of cured case	
	CMX	CEZ
	(%)	(%)
7.5	3/5 (60)	0/5 (0)
15.0	4/5 (80)	1/5 (20)
22.5	5/5 (100)	—
30.0	5/5 (100)	3/5 (60)
45.5	5/5 (100)	4/5 (80)
60.0	5/5 (100)	5/5 (100)

試験

非投薬の対照ウサギでは剖検時、平均 20 ml 程度の *E. coli* 陽性膿汁が接種子宮宫腔内に貯留し、子宮内膜に、強い化膿性炎症像が認められた (Fig. 4)。

CMX 7.5 mg/kg/day を 4 日間連日投与した群では、5 例中の 3 例は、少量の膿の残存と軽度の炎症像が観察されたものの、菌検査結果は陰性であったので治療“有効”と判定した (Fig. 5)。CMX 22.5 mg/kg/day 投与では全 5 例が“有効”例であったが、うち 1 例については、内膜の炎症像もほとんど認められなかったため、“著効”と判定した。CMX 30.0 mg/kg/day 以上を投与すると、すべて治療“有効”以上を示し、30.0 mg/kg/

Fig. 4 Pathological finding on the 10th day after inoculation.

E. coli (10^8 +mucin) was inoculated into the left uterine horn and 5% mucin solution as control was inoculated into the right horn.

A: About 25 ml of *E. coli* positive pus was accumulated in the inoculated horn.

B: Poly- and mono-nuclear leukocytes severely infiltrated in lamina propria of the endometrium of the inoculated horn.



day 投与では 5 例中 1 例、45.0 mg/kg/day および 60.0 mg/kg/day 投与では、それぞれ 5 例中 2 例が“著効”を示した (Fig. 6)。

CEZ の投与では、治療“有効”例は 15.0 mg/kg/day 投与群で初めて認められた (5 例中 1 例)。60.0 mg/kg/day 投与で 5 例全例が“有効”であった。

CMX と CEZ の治療試験における結果を Table 4 に示した。治療有効率の比較から、最小治療有効量は、CMX 22.5 mg/kg/day、CEZ 60.0 mg/kg/day となり、CMX は CEZ に比べおよそ 1/3 量の投与ではほぼ同等の薬効を示した。

なお、CMX、CEZ を投与した全 55 例において、薬剤投与による副作用は認められなかった。

III. 考 察

CMX を用いた治療試験は、各臨床領域で広く実施され、子宮内感染症についても報告^{3,4)}がなされており、CMX の高い有用性を認めている。今回、われわれが実

Fig. 5 Uterine finding in an effective case, injected with CMX, 7.5 mg/kg/day, for 4 days.

Inoculating condition was same as Fig. 4

A : About 8 ml of pus was recognized in the inoculated horn, but *E. coli* disappeared in that.

B : Slightly cell infiltration was found in lamina propria of the endometrium of the inoculated horn.



験的に *E. coli* を接種して作成したウサギ子宮内感染症のモデルに対し、CMX の治療剤としての有用性が明らかに実証された。CMX の最小治療有効量 22.5 mg/kg/day を成人にあてはめると、約 1.0 g の 1 日量に該当し、臨床的薬用量とされている範囲内に入る。また、本治療試験を通して、副作用を全く感知しなかった。以上のことから、CMX が一般に *E. coli* による子宮内感染症に対して、その治療剤としての高い有効性を発揮するものと判断された。

本実験中、CMX と CEZ の薬効の比較で、MIC 測定時にみられた *in vitro* 抗菌力の差 8~30 : 1 と、治療試験時に認められた最小治療有効量の差 3 : 1 にはかなり大きな開きがある。この理由について本実験の結果から十分に論議することは困難である。ただ、血中濃度と子宮組織内濃度の経時的な推移から、CMX は CEZ に比べて減少は速やかであるがその持続性が高かった点が注目される。

前報²⁾で検討した Cefotiam (CTM) の薬効と今回の CMX のそれとを比較すると、最小治療有効量は CTM

Fig. 6 Uterine finding in a distinctly effective case, injected with CMX, 60 mg/kg/day, for 4 days.

Inoculating condition was same as Fig. 4

A : Almost no pus remained in the inoculated horn.

B : Only few inflammatory lesions were left in the endometrium.



30.0 mg/kg/day, CMX 22.5 mg/kg/day である。PYO-252 株に対する MIC は、両剤に差はなく 0.1 μg/ml であったので、両剤の治療効果の差は、子宮組織内濃度が CTM は 2 時間以内の持続であったのに対し、CMX では 4 時間まで持続を示したことの影響によるものと推測された。

文 献

- 1) 鎌田洋一, 松田浩珍, 野村敏一, 關守龍雄: ウサギを用いての子宮内感染モデルの作成。日本不妊学会雑誌, 28 : 205~210, 1983
- 2) 鎌田洋一, 關守龍雄: ウサギ子宮内感染症モデルを用いての Cefotiam (SCE-963) の薬効について。Chemotherapy, 印刷中, 1983
- 3) 中村英世, 岩田嘉行, 林 茂: 産婦人科感染症に対する Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1) : 941~944, 1981
- 4) 高瀬善次郎, 井上久美子, 白藤博子, 内田昌宏: 産婦人科領域における Cefmenoxime (SCE-1365) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 29 (S-1) : 962~970, 1981

EFFECT OF CEFMENOXIME ON A RABBIT UTERINE INFECTION MODEL

TATSUO IMORI and YOHICHI KAMATA

Department of Surgery and Obstetrics, School of Veterinary
Science, College of Agriculture, University of Osaka Prefecture,
Mozuumemachi, Sakai, Osaka 591, Japan

We carried out an examination of the therapeutic effects of cefmenoxime (SCE-1365, CMX) against uterine infectious diseases using our rabbit experimental model of intra-uterine infection. Cefazolin (CEZ) was used as the standard antibiotic in each test.

1) The MIC of CMX and CEZ against 10^6 cells/ml of *Escherichia coli* PYO-252 strain, inoculated into rabbit uteri, was 0.1 $\mu\text{g/ml}$ and 3.1 $\mu\text{g/ml}$, respectively.

2) When each antibiotic was singly injected into the rabbit ear vein, their plasma level quickly fell. 60 minutes after injection, the concentration of CEZ was a little higher than that of CMX; but, CMX remained in the plasma 4 hours after injection, and its concentration corresponded to its MIC level. The patterns of decrease of both antibiotic in uterine tissue were similar to those in plasma.

3) *In vivo*, after the injection of 60.0 mg/kg/day of CMX for 4 days in the model, the inoculated *E. coli* disappeared and almost no pathological findings were recognized in the inoculated uterine horn. The minimal effective dose measured by the disappearance of *E. coli* was 22.5 mg/kg/day of CMX and 60.0 mg/kg/day of CEZ.

These findings suggest that CMX may be used effectively in the therapy of uterine infectious diseases.