

## 新しい経口セファロスポリン, Cefixime (CFIX) の 各種実験感染モデルにおける治療効果

横田好子・上村利明・若井芳美・俵 修一  
峯 靖弘

藤沢薬品工業株式会社中央研究所

五島瑳智子・西田 実・桑原章吾  
東邦大学医学部微生物学教室

経口用 cephem 剤, Cefixime (CFIX) について各種動物の実験感染モデルを用い治療効果を検討した。マウス全身感染において CFIX は試験した菌種のうち全てのグラム陰性桿菌に対し Cefaclor, Cephalixin および Amoxicillin より明らかに強い防御効果を示した。またグラム陽性球菌のうち *Streptococcus pyogenes* に対し Cefaclor および Cephalixin より強い防御効果を示し, *S. pneumoniae* 感染に対しては Cephalixin より優れ, Cefaclor と同等ないしやや劣った。しかし *Staphylococcus aureus* 感染に対する防御活性は対照薬より有意に劣った。一方, *S. pneumoniae* および *Klebsiella pneumoniae* によるマウス呼吸器感染に対し CFIX は対照薬に比べそれぞれ同等ないし優れる治療効果を示した。また *Escherichia coli* および *Proteus mirabilis* によるマウス腎盂腎炎に対しても対照薬に比べ優れた治療効果が認められた。これらの効果はマウスにおける本剤の血清, 肺および腎中濃度が MIC 濃度をうわまわる総有効濃度が持続的であることによると思われる。さらにラットおよびウサギを用いた上行性尿路感染および *S. pyogenes* による心内膜炎においても CFIX の治療効果は対照薬よりも優れた。

### はじめに

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品・中央研究所で開発された新しい経口 cephem 剤で, *Staphylococcus aureus* を除くグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌群に強い抗菌力をもつ。また吸収排泄動態は従来の経口 cephem 剤と異なり長時間持続する<sup>2)</sup>。今回, 我々は従来のマウス全身感染に加え, 各種の実験動物を用い臨床発生頻度の高い尿路感染および呼吸器感染の実験感染モデルを作成し, CFIX の感染治療効果を他の既知経口剤と比較検討した。

### 実験材料および実験方法

#### 1. 使用抗生剤

Cefixime (CFIX, 藤沢薬品), Cefaclor (CCL, Eli Lilly), Cephalixin (CEX, Eli Lilly) および Amoxicillin (AMPC, Beecham Research Laboratories) のいずれも力価の明らかな標品を使用した。

#### 2. 使用菌株

標準菌株は当研究所で保存しているものを, また他の菌株は臨床施設から分与をうけたものを使用した。

#### 3. 感染菌液の調製

*S. pyogenes* および *S. pneumoniae* は10%ウマ脱繊維

血液加 Brain Heart Infusion (Difco) で37°C, 20時間培養したのち低温で遠心集菌し, 日立分光光度計を用いて OD<sub>660</sub> で1.0になるよう調製した。*S. aureus* は BHI agar (Difco) に, グラム陰性桿菌群は Trypticase soy agar (BBL) で37°C, 20時間培養した後, 滅菌生食に再浮遊し OD<sub>660</sub> 1.0に調製した。これらの菌液は使用直前にそれぞれの菌株の至適濃度となるように滅菌生食あるいは5%ムチンを用い希釈した。

#### 4. 使用動物

使用した実験動物はそれぞれ次の系統のものを用いた。マウスは ICR 系, 雄, 4 週令を一群 10 匹で用いた。ラットは SD 系, 雄, 6 週令のものを一群 6 匹で用い, ウサギは日本白色在来種, 雄, 1.8~2.2kg を一群 6~8 匹で用いた。

#### 5. 生体防御能低下マウスの作成

Cyclophosphamide (CY, 塩野義製薬) の 200mg/kg を感染実験を実施する 4 日前に腹腔内に投与した。Hydrocortisone (HC, 半井化学薬品) は 75mg/kg を感染実験の 4 日前, 3 日前, 2 日前および 1 日前に皮下投与した。X線の照射は 400-R X線を感染実験の 4 日前に照射した。これらの前処置マウスは感染に対する生体

防御能が低下することを確認している<sup>3)</sup>。

## 6. 実験感染動物の作成および治療法

### 1) 全身感染系

#### マウス全身感染

*S. pyogenes* S-23および*S. pneumoniae* IVは菌液の0.2 mlを尾静脈より接種した。他の菌種は5%ムチンに浮遊し腹腔内に0.5mlを接種した。薬剤は0.5%Methyl celluloseに溶解した各種濃度を、菌接種1時間後に1回、経口用ゾンデを用いて経口投与した。

### 2) 局所感染系

#### (1) マウス呼吸器感染

マウスをペントバルビタールで麻酔した。*S. pneumoniae* および *K. pneumoniae* のそれぞれ0.25mlを経鼻的に注入した。薬剤は菌接種4時間後に1回、翌日より1日2回、3日間(計7回)反復投与した。

#### (2) マウス腎盂腎炎

*E. coli* および *P. mirabilis* を用いた。ペントバルビタールで麻酔したマウスの背部を切開し、右腎に直視下で菌液の0.025mlを腎実質部の3ヶ所に分割接種した後アロンアルファーで切開部を接着した<sup>9)</sup>。薬剤はそれぞれ10mg/kgおよび100mg/kgとなるように菌接種6時間後に1回、翌日より1日2回、2日間(計5回)反復投与した。

#### (3) ラットおよびウサギ上行性尿路感染

ラットには *P. vulgaris* を用い、ペントバルビタール麻酔下で開腹した左輸尿管より菌液の0.025mlを注入し、開腹部を縫合した<sup>5,6)</sup>。菌接種24時間後より1 mg/kgおよび10mg/kgとなるように1日2回、3日間(計6回)反復投与した。

ウサギには *E. coli* を用い、麻酔下で開腹し左輸尿管より菌液の0.1mlを26G針を用い注入し、針をさしたまま輸尿管をしぼった後、針を抜き、開腹部を縫合したり。薬剤は20mg/kgを菌接種24時間後より1日2回、3日間反復投与した。

#### (4) ラット心内膜炎

*S. pyogenes* を用いた。ラットを麻酔下で右頸動脈を切開し、ポリエチレンチューブ(内径0.02mm, 外径0.06mm)を挿入した。流血しないようにかたく固定し縫合した。24時間後に菌液0.5mlを尾静脈より接種した<sup>8)</sup>。さらに24時間後より薬剤の10mg/kgを1日2回、3日間反復投与した。

## 7. 感染治療効果の判定

マウス全身感染系では静脈内接種の菌種に対しては菌接種後7日間、5%ムチン添加の菌種に対しては4日間マウスの生死を観察し、生存数よりLITCHFIELD WILCOXON法よりED<sub>50</sub>値を求めた。マウス呼吸器感染で

は *K. pneumoniae* に対しては7日、*S. pneumoniae* に対しては14日間の観察によりED<sub>50</sub>値を求めた。但し本実験におけるED<sub>50</sub>値は1回当りの投与量で表示した。マウス腎盂腎炎では最後の薬剤投与終了後16~20時間後に解剖し、無菌的に腎を摘出し、その10倍量の滅菌生食を加えて均質なホモジネートを作成した。これを10倍菌液として以下至適段階まで希釈し、逆培養法によって腎中の生菌数を測定した。個々の菌数は常用対数に変換し、平均値および有意差検定を行った。ラットおよびウサギの上行性尿路感染は放血後、各必要臓器を無菌的に摘出し、上記の如く菌数を求めた。ラットの心内膜炎は心臓採血後、各臓器を無菌的に摘出し、菌数を求めた。

### 8. マウス吸収排泄実験

0.5%Methyl celluloseに溶解した薬剤(2 mg/ml)を体重25gのマウスに0.25ml(20mg/kg)経口投与した。投与後15分、30分、1時間、2時間および3時間目に1群10匹のマウスからそれぞれ心臓採血し、血清を分離した。肝、腎および肺は各時点で10匹分をプールし、重量の2倍量のエタノールを加えてホモジネートした。遠心上清液をbioassay用の検体とした。血清中濃度算出用の標準曲線にはマウス血清を用い、臓器中濃度算出には66.6%エタノール含有の水で標準曲線を作成した。なお、*E. coli* ATCC 39188を検定菌とするbioassayにより濃度を求めた<sup>9)</sup>。

## 実験結果

### I. マウスを用いた感染モデルに対する有効性

#### 1. 全身感染に対する効果

グラム陽性球菌4株およびグラム陰性桿菌6株についてED<sub>50</sub>値で比較した(Table 1)。

*S. aureus* 47に対するCFIXの効果はその抗菌力の弱さを反映してED<sub>50</sub>は検討した薬剤の中で最も悪かった。*S. pyogenes* S-23に対してCFIXは1.32mg/kgとAMPCの効果には及ばなかったが、CCLおよびCEXより有意に優れた。また、*S. pneumoniae* IIIおよびIVに対する効果はそれぞれ5.59mg/kgおよび2.03mg/kgでCCLとほぼ同等ないしやや劣るがCEXよりも有意に優れた。

*E. coli* 29をはじめ *K. pneumoniae* 38, *P. mirabilis* 4, *P. vulgaris* 5, *E. aerogenes* 9 および *S. marcescens* 51等のグラム陰性桿菌群に対し、検討した薬剤のいずれに対しても有意に優れた感染防御効果を示した。これらの菌種による全身感染に対するCFIXの効果は本剤の抗菌力を反映したものと考える。

#### 2. 呼吸器感染に対する効果

呼吸器感染の起因菌となりうる *S. pneumoniae* IV お

Table 1 Protective activities of Cefixime and related antibiotics against systemic infection in mice

Strain	Inoculum size (cfu/mouse)	Antibiotic	ED <sub>50</sub> (confidence limit) (mg/kg)	MIC ( $\mu$ g/ml)
<i>S. aureus</i> 47	$3.8 \times 10^7$	Cefixime	36.5 (17.8~82.7)	25
		Cefaclor	0.703* (0.254~1.28)	1.56
		Cephalexin	2.05 * (1.00~3.69)	3.13
		Amoxicillin	8.64 * (3.32~24.5)	1.56
<i>S. pyogenes</i> S-23	$1.4 \times 10^7$	Cefixime	1.32 (0.43~2.86)	0.1
		Cefaclor	8.19* (2.94~28.6)	0.39
		Cephalexin	12.6 * (3.91~89.3)	0.78
		Amoxicillin	0.12* (0.05~0.24)	$\leq 0.0125$
<i>S. pneumoniae</i> III	$7.9 \times 10^5$	Cefixime	5.59 (3.89~7.61)	0.2
		Cefaclor	1.26* (0.68~2.34)	0.2
		Cephalexin	9.77* (7.07~15.6)	1.56
<i>S. pneumoniae</i> IV	$8.0 \times 10^3$	Cefixime	2.03 (0.80~4.87)	0.1
		Cefaclor	1.32 (0.47~3.14)	0.1
		Cephalexin	18.0* (8.70~39.9)	1.56
		Amoxicillin	0.06* (0.04~0.08)	$\leq 0.025$
<i>E. coli</i> 29	$1.2 \times 10^7$	Cefixime	0.64 (0.42~0.92)	0.1
		Cefaclor	2.37* (1.19~4.83)	0.78
		Cephalexin	17.9 * (12.9~25.7)	6.25
		Amoxicillin	7.08* (4.80~12.6)	1.56
<i>K. pneumoniae</i> 38	$6.0 \times 10^7$	Cefixime	0.132 (0.028~0.292)	$\leq 0.025$
		Cefaclor	6.31* (3.73~10.7)	0.78
		Cephalexin	6.31* (3.73~10.7)	3.13
<i>P. mirabilis</i> 4	$6.6 \times 10^6$	Cefixime	0.349 (0.234~0.468)	$\leq 0.025$
		Cefaclor	1.72* (0.879~3.00)	0.78
		Cephalexin	78.8* (48.5~110)	12.5
		Amoxicillin	3.33* (1.83~5.97)	1.56
<i>P. vulgaris</i> 5	$2.4 \times 10^5$	Cefixime	0.121 (0.075~0.169)	$\leq 0.025$
		Cefaclor	10.1* (5.76~17.5)	25
		Cephalexin	>53.9*	25
<i>E. aerogenes</i> 9	$1.5 \times 10^6$	Cefixime	11.8 (1.12~33.1)	3.13
		Cefaclor	207* (92.0~2829)	>100
		Cephalexin	>244*	>100
		Amoxicillin	>244*	>100
<i>S. marcescens</i> 51	$1.8 \times 10^5$	Cefixime	2.02 (1.54~2.78)	1.56
		Cefaclor	>233*	>100
		Cephalexin	>233*	>100

Mouse : ICR-strain, Male, 4 weeks old, n=10

Infection : Organisms were inoculated intraperitoneally with mucin suspension.

*S. pyogenes* S-23 and *S. pneumoniae* IV were inoculated intravenously.

Therapy : Drugs were given orally 1 h after challenge.

MIC was determined by agar dilution method with Mueller-Hinton agar at 37°C for 18 h.

\* Significant difference from Cefixime ( $p < 0.05$ )

よび *K. pneumoniae* FP 221 について検討した (Table 2)。これらの菌を経鼻接種するとマウスは3日ないし

4日後より死亡しはじめる。本報では1回の投与では十分な治療効果が得られないことがわかったので3日間の

Table 2 Therapeutic effect of Cefixime against respiratory infection induced by intranasal inoculation of *S. pneumoniae* and *K. pneumoniae* in mice

Organism	Drug	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	MIC (μg/ml)	
			10 <sup>0</sup>	10 <sup>-2</sup>
<i>S. pneumoniae</i> IV (1.8×10 <sup>8</sup> /M)	Cefixime	3.55 (1.17~7.38)	0.1	0.1
	Cefaclor	4.74 (1.85~9.76)	0.39	0.1
	Amoxicillin	1.17 (0.004~3.64)	≤0.025	≤0.025
<i>K. pneumoniae</i> FP221 (3.0×10 <sup>4</sup> /M)	Cefixime	0.70 (0.34~1.27)	0.2	0.1
	Cefaclor	35.9* (18.4~99.1)	1.56	0.78
	Cephalexin	>80.0*	6.25	3.13
	Amoxicillin	13.9* (7.61~24.9)	3.13	3.13

Mouse : ICR-strain, Male, 4 weeks old, n=10

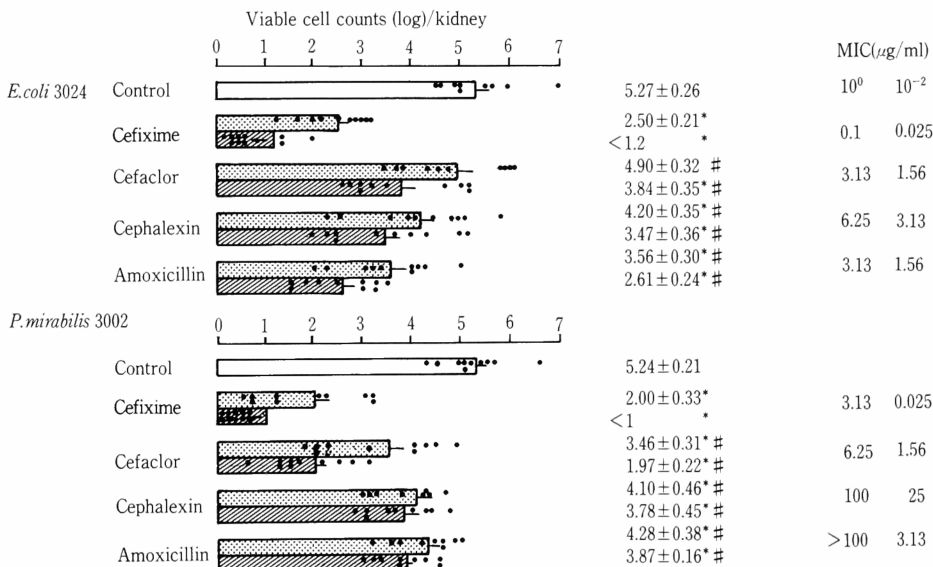
Infection : Organism was inoculated intranasally.

Therapy : Drug was given orally once 4 h after challenge and thereafter twice a day for 3 days (total 7)

Observation : 14 (*S. pneumoniae*) and 7 (*K. pneumoniae*) days after challenge

\* Significant difference from Cefixime (p<0.05)

Fig.1 Therapeutic effect of Cefixime against experimental pyelonephritis due to *E.coli* and *P.mirabilis* in mice



Mouse : ICR-strain, Male, 4weeks old, n=10

Infection : *E. coli*(2.4×10<sup>4</sup>cfu/head)and *P. mirabilis*(9.1×10<sup>4</sup>cfu/head)were inoculated into kidney directly. Therapy : Drug was given orally once 6h after challenge thereafter twice a day for 2days (total 5). Observation : viable cell counts were determined 3days after challenge.

\* Significant difference from control (p<0.05)

# Significant difference from CFIX (p<0.05)

反復投与を行った。

*S. pneumoniae* IV に対し CFIX の ED<sub>50</sub> は 3.55mg/kg, CCL は 4.74mg/kg, AMPC は 1.17mg/kg で、これらの効果はほぼ抗菌力の強さに比例しているが薬剤間

に有意差はなかった。しかし *K. pneumoniae* FP221 の感染に対しては CFIX の ED<sub>50</sub> は 0.70mg/kg (CCL : 35.9mg/kg, CEX : >80mg/kg, AMPC : 13.9mg/kg) と対照薬に比べ有意に優れた効果が認められた。

### 3. 腎盂腎炎に対する効果

急性尿路感染の主原因となる *E. coli* および *P. mirabilis* について腎中の残存生菌数を指標に治療効果を検討した (Fig. 1)。 *E. coli* 3024によって惹起された実験的腎盂腎炎に対し、CFIXの10mg/kgを投与すると腎中生菌数は $2.50 \pm 0.21$  (対数値平均, 以下省略) に減少し、無治療群の $5.27 \pm 0.26$  に対し明らかに優れた。投与量を100mg/kgに増加するとマウス10匹中7匹の腎からは菌を検出できなかった。これに対してCCL, CEXおよびAMPCの治療効果は両投与量においてCFIXより有意に劣るが、いずれも10mg/kgよりも100mg/kgの方が治療効果は優れ dose dependentであった。 *P. mirabilis* 3002による実験的腎盂腎炎に対し、CFIXの治療による腎中生菌数は10mg/kgの投与で $2.00 \pm 0.33$  (無治療群 $5.24 \pm 0.21$ ) と著効が認められた。さらに100mg/kgを投与すると全例において菌の検出を認めなかった。これに対してCCL, CEXおよびAMPCの治療効果はいずれの投与量においてもCFIXの効果に及ばなかった。

### 4. 生体防御能低下宿主における感染防御効果

CY, HC およびX線照射の前処置によって惹起された生体防御能低下マウスに対し、それぞれ1 MLDの攻撃菌量による全身感染に対する防御効果を検討した

(Table 3)。

CYの前処置マウスにおける *S. pyogenes* 感染に対する効果を無処置マウスと比較した結果、CY処置マウスにおけるCFIXのED<sub>50</sub>は6.83mg/kgでCCL (56.9 mg/kg) およびCEX (80.4mg/kg) に比べ有意に優れた。また無処置マウスの1.32mg/kgに比べ約5倍のED<sub>50</sub>値の低下となったが、他の三剤に比べ低下率は最も軽度であった。一方、*E. coli*の感染に対しCFIXのED<sub>50</sub>は11.5mg/kgでCCLの38.6mg/kgに比べ有意に優れた。無処置マウスに比べると約12倍の低下が認められたが、CCLのそれよりも軽度であった。

HCの前処置マウスにおける *E. coli* 感染に対しCFIXのED<sub>50</sub>は10.0mg/kgで、CCLの18.8mg/kgとの間に有意差は認められなかった。

X線照射はマウスにおける *E. coli* 感染に対しCFIXは6.14mg/kgで、CCLは16.6mg/kgとCFIXの方が優れる傾向にあるが両者間には有意差は認められなかった。これらの前処置による生体防御能低下マウスの感染に対しCFIXの効果は他の薬剤の場合と同様に低下することが明らかとなったが、その低下率はCCLおよびCEXより軽度であった。

### 5. マウスにおける薬剤の体内動態

感染治療効果に大きな影響を及ぼす体内動態をマウス

Table 3 Protective effect of Cefixime and related antibiotics against systemic infection in immunosuppressed mice

Organism	Immunosuppressant	Challenge size (mg/mouse)	Antibiotic	ED <sub>50</sub> (mg/kg)		MIC (μg/ml)
				Immunosuppressed	Normal	
<i>S. pyogenes</i> S-23	Cyclophosphamide	$2.8 \times 10^4$ a)	Cefixime	6.83 (2.37~23.2)	1.32 (0.43~2.86)	0.1
			Cefaclor	56.9* (17.4~1920)	8.19* (2.94~28.6)	0.39
		$1.4 \times 10^7$ b)	Cephalexin	80.4* (31.3~2097)	12.6* (3.91~89.3)	0.78
			Amoxicillin	3.05 (1.05~54.7)	0.12* (0.05~0.24)	0.0125
<i>E. coli</i> 22	Cyclophosphamide	$1.5 \times 10^6$ a)	Cefixime	11.5 (6.22~23.6)	0.917 (0.342~2.24)	0.78
		$3.5 \times 10^7$ b)	Cefaclor	38.6* (19.0~86.5)	1.23 (0.370~2.66)	1.56
		$3.5 \times 10^7$ a)	Cefixime	10.0 (4.00~44.0)	1.23 (0.370~2.66)	1.56
	Hydrocortisone	$3.5 \times 10^7$ b)	Cefaclor	18.8 (9.63~37.1)	1.23 (0.370~2.66)	1.56
		$5.8 \times 10^6$ a)	Cefixime	6.14 (2.87~15.7)	1.23 (0.370~2.66)	1.56
			$3.5 \times 10^7$ b)	Cefaclor	16.6 (6.30~47.5)	1.23 (0.370~2.66)

Mouse : ICR-strain, Male, 4 weeks old, n=10

Infection : *S. pyogenes* was inoculated intravenously. *E. coli* was inoculated intraperitoneally.

Therapy : Drugs were given orally 1 h after challenge.

Immunosuppressed mice : Cyclophosphamide was given in an i. p. dose of 200 mg/kg 4 days before challenge.

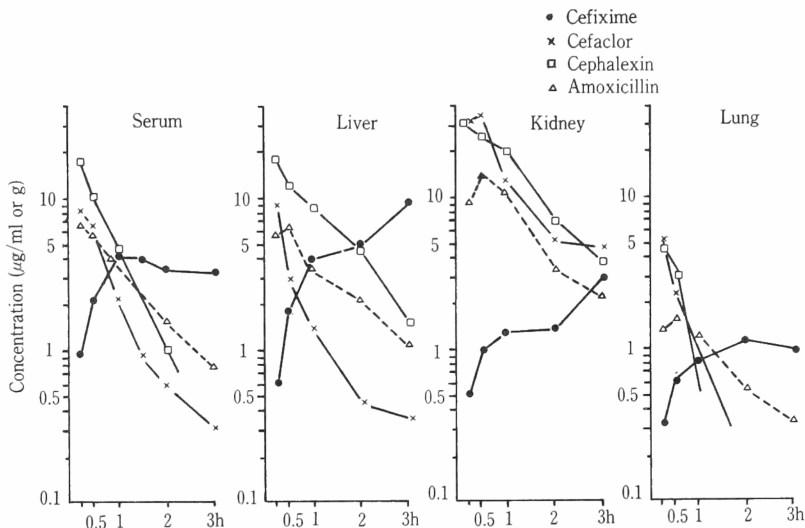
Hydrocortisone was given in s.c. doses of 75 mg/kg 4, 3, 2 and one day before challenge.

400-R was irradiated 4 days before challenge.

\* Significant difference from Cefixime (p<0.05)

Inoculum size : a) Immunosuppressed mice, b) Normal mice

Fig. 2 Serum and tissue levels of Cefixime and other antibiotics after oral dosing with 20mg/kg in mice



に20mg/kg 経口投与して検討した (Fig. 2)。

CFIX の血清中への移行は他の三剤に比べ明らかに挙動が異った。すなわち投与15分後では0.97 $\mu$ g/mlであるが1時間後には4.14 $\mu$ g/mlとなり、3時間後においても3.53 $\mu$ g/mlの濃度が持続した。一方、CCL, CEXおよびAMPCはそれぞれ15分後がピークで、その濃度はそれぞれ8.60, 17.5および6.49 $\mu$ g/mlであったが、その後の消失はいずれの薬剤も速やかであった。肝、腎および肺へのCFIXの移行性は特異的で投与後2時間から3時間がピークとなる傾向が認められた。すなわち肝へは1時間後から3時間後までCFIXは4.05~9.82 $\mu$ g/gの高濃度が持続しているが、肺への移行性は低濃度(0.84~1.16 $\mu$ g/g)ではあるが肝と同様の挙動を示した。一方、腎への移行性は他の三剤に比べ5分~2時間にわたってかなり低い濃度推移を示した。

## II. ラットを用いた感染モデルに対する有効性

### 1. 心内膜炎に対する効果

心内膜炎の原因となる *S. pyogenes* を用い、生菌数を指標に治療効果の程度を判定した (Table 4)。感染病巣である心臓中の生菌数は、無治療群が5.56 $\pm$ 0.57であるのに対しCFIX治療群では2.06 $\pm$ 0.19、CCLでは4.56 $\pm$ 0.61、AMPCでは1.36 $\pm$ 0.57となり、AMPCとの間に有意差はないがCCLに比べ有意に優れた。またCFIXおよびAMPC治療群は肝および血液中に菌を認めなかったが、CCLは無治療群と同レベルの菌数が検出された。

### 2. 上行性尿路感染に対する効果

*P. vulgaris* 5 を用い腎中生菌数で効果を判定した (Fig. 3)。無治療群の腎中生菌数が7.00 $\pm$ 0.13であるのに対し1 mg/kg 投与群では4.19 $\pm$ 0.89で、個々の腎中生菌数をみると1~7の範囲に分布していた。しかし10mg/kg 投与群では2.48 $\pm$ 0.46に減少し著しい治療効果が認められた。

### III. ウサギの上行性尿路感染モデルに対する効果

*E. coli* 3056 を用い感染臓器中の生菌数と肉眼所見による膿瘍形成の程度について検討した (Table 5)。*E. coli* の3.3~3.4を左輸尿管に接種すると24時間後に腎g当り7.06 $\pm$ 0.28の菌数が検出されたが、肉眼的には殆んど変化は認められなかった。この時点から薬剤投与を開始し4日後に解剖して治療効果を判定した。無治療群の菌接種側の腎中生菌数は8.35 $\pm$ 0.14が検出された。肉眼的にも腎は約2倍に肥大し、腎皮質表面全体に膿瘍が形成され、腎盂にも膿が貯っている像が観察された。また膀胱尿中にも6.16 $\pm$ 0.45が検出された。これに対してCFIX治療群は左感染腎に3.40 $\pm$ 0.66が検出され、腎盂尿中にも3.17 $\pm$ 0.88が検出されたが肉眼的にはほぼ正常に近いものであった。一方、CCL治療群は左感染腎に6.59 $\pm$ 0.39、腎盂尿中に9.26 $\pm$ 0.91が検出された他に、膀胱組織および肝にも菌が検出され、肉眼所見においても感染腎はやや肥大し(+)~(++)の膿瘍形成が認められた。

Table 4 Therapeutic effect of Cefixime against experimental endocarditis due to *S. pyogenes* in rats

Drug	Viable cell counts (log) /g, ml			MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	Heart	Liver	Blood	$10^0$	$10^{-2}$
Cefixime	2.06 $\pm$ 0.19*	<1.66*	<1.0	0.1	0.1
Cefaclor	4.56 $\pm$ 0.61#	3.94 $\pm$ 0.75#	2.30 $\pm$ 0.56#	0.78	0.39
Amoxicillin	1.36 $\pm$ 0.57*	<1.0 *	<1.0	0.025	$\leq$ 0.0125
Control	5.56 $\pm$ 0.57	3.95 $\pm$ 0.64	<1.99		

Rat : SD-strain, Male, 6 weeks old, n=6

Infection : A polyethylen tube was canulated into the artery of the neck one day before challenge.

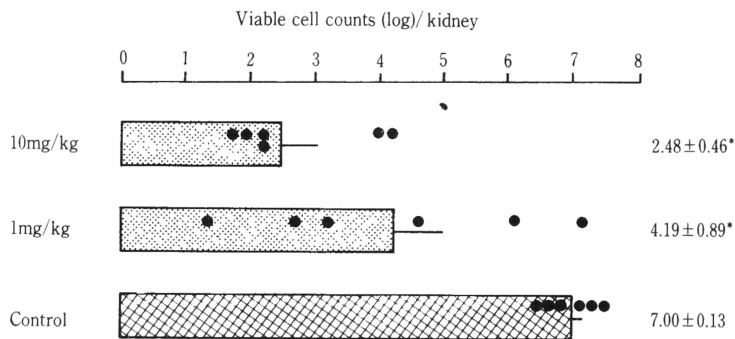
*S. pyogenes* S-23 of  $7.4 \times 10^9$  was inoculated intravenously.

Therapy : 10 mg/kg was given orally twice a day for 3 days from 24 h after challenge.

Observation : Viable cell counts was determined 6 days after challenge.

\* Significant difference from control ( $p < 0.05$ )

# Significant difference from Cefixime ( $p < 0.05$ )

Fig. 3 Therapeutic effect of Cefixime against ascending urinary tract infection due to *P. vulgaris* in rats

Rat : SD-strain, Male, 6 weeks old, n=6

Infection : *P. vulgaris* 5 ( $2.0 \times 10^5$  cfu/head) was inoculated into urethral tract.

Therapy : Drug was given orally twice a day for 3 days from 24h after challenge.

Observation : Viable cell counts were determined 4 days after challenge.

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) : 0.2 ( $10^0$ ), 0.0125 ( $10^{-2}$ )

\* Significant difference from control ( $p < 0.05$ )

## 考 察

近年、ヒトの感染症に対する抗生剤の有用性を評価する一手段として、臨床に相応した実験感染モデルの作成が試みられている<sup>4-7,10</sup>。我々は各種の実験動物を用い、局所の持続系感染モデルを作成し、Cefixime (CFIX) の治療効果を既知経口剤と比較検討した。また従来より一般に実施されているマウス全身感染に対する防御効果についてもあわせ検討した。

CFIX はグラム陰性桿菌群に対し対照薬の CCL,

CEX および AMPC に比較して明らかに強い抗菌活性を持つ。またグラム陽性の *Streptococcus* に対しても強い抗菌活性を持つが、*S. aureus* に対しては弱い。これらの *in vitro* 抗菌活性の強さはマウス全身感染に対する防御効果に反映されており、特に各種グラム陰性桿菌群の感染防御効果は対照薬より約10倍あるいはそれ以上強い効果を示した。一方、呼吸器系感染の主な起因菌である *S. pneumoniae* および *K. pneumoniae* をマウスに経鼻接種すると、これらの菌は肺で増殖し4日後より血液中に検出され数日後に死亡する。呼吸器感染に対する

Table 5 Therapeutic effect of Cefixime against ascending urinary tract infection due to *E. coli* in rabbits

	Organ	1 day after challenge (1st. dosing)	4 days after challenge		
			Control	Cefixime	Cefaclor
Viable cell counts (log) per ml or g	Infected left kidney	7.06±0.28	8.35±0.14	3.40±0.66*	6.59±0.39*#
	Control right kidney	2.67±0.64	3.14±0.84	<1 *	<1 *
	Urine in pelvis	8.98±0.13	8.92±0.23	3.17±0.88*	9.26±0.91*#
	Urine in bladder	6.55±1.11	6.16±0.45	<1 *	<2.16*
	Bladder tissue	5.60±0.87	5.39±0.84	<1.3*	2.61±1.82*#
	Liver	2.64±0.88	3.14±0.39	<1 *	2.08±1.93*#
	Blood	<1.3	<1.3	<1	<1
Grade of abscess	Cortex	—	+++~++++	-~+	+~+++
	Medulla	—	+++~++++	-~+	+~++
	Pelvis	—	++~++++	-~+	+~+++

Rabbit : Male, Japanese White, 1.8~2.2kg

Infection : *E. coli* 3056,  $2.0\sim 2.8 \times 10^3$ cfu/rabbit, 0.1 ml/rabbit, Inoculation into urinary tract

Therapy : 20 mg/kg was given orally twice a day for 3 days from 24 h after challenge.

\* Significant difference from control ( $p < 0.05$ ), # Significant difference from Cefixime ( $p < 0.05$ )

薬剤の治療効果は感染病巣内における有効濃度の持続が大きく影響すると考えられ、CFIXは対照薬に比し同等ないし優れた治療効果を示した。この感染モデルにおいて単回投与では十分な効果は期待できず、反復投与が必要であった。事実、川西<sup>11)</sup>は実験的肺感染病巣内におけるCeftizoximeおよびCefazolinの*K. pneumoniae*に対する検討において単回投与よりも分割投与の方がより殺菌的に作用したと述べ、30分毎の分割投与の方が形態学的にもspheroplastあるいはlysisをおこした変化像が多く、さらに多形核好中球による貪食像も多かったことを明らかにした。CFIXは従来のcephem剤に比し血清中濃度および各臓器中における有効濃度の持続が長い特徴をもつ。さらに上村ら<sup>12)</sup>の報告によればCFIXは他剤に比べ低濃度のsubinhibitory concentrationにおいても貪食細胞と協力的に作用し、殺菌効果を増強することを挙げている。これらの総合的な作用の結果としてCFIXの優れた感染防御効果が得られたものと考えられる。他方、感染病巣が腎に限局されたマウス腎盂腎炎においてCFIXは*E. coli*および*P. mirabilis*の両菌種に対し、他のいずれの薬剤よりも優れた治療効果が認められた。また感染経路の異なる上行性尿路感染に対する効果はラットおよびウサギを用いた感染モデルにおいても同様にCFIXの有効性が証明された。さらにラットを用いた*S. pyogenes*の実験的心内膜炎に対するCFIXの治療効果は、臨床的にその有用性が証明されているAMPCと同等で、CCLより優れた結果を得た。ラットにおけるCFIXの血中濃度は坂

本ら<sup>2)</sup>の報告に示すようにマウスと同様のパターンを示し、持続型であることが治療効果の増強を賦与したと考える。抗生剤の感染病巣への移行は病巣部位、炎症の程度によって大きく変化することが知られており、特に腎障害時における影響は大きい<sup>13,14)</sup>。しかし正常動物における体内動態を知ることは病態動物における有効性を推測する上で有益な手がかりと言えよう。一方、特に経口剤の場合、動物種によって吸収および体内動態は様ではなく、さらに薬剤の種類によっても異なる為動物の体内動態と感染動物に対する治療効果の相関を、臨床評価上の判断資料とすることに多少問題があるかもしれない。しかし尿路感染および呼吸器感染が感染症の主位を占めていることは事実で、このような局所における持続感染モデルを用いた基礎評価は少なくとも既存の薬剤の臨床効果と照合することで、ある程度臨床有効性を判断するに有益な示唆を与えるものと考えられる。

## 文 献

- 1) KAMIMURA, T.; H. KOJO, Y. MATSUMOTO, Y. MINE, S. GOTO & S. KUWAHARA: *In vitro* and *in vivo* antibacterial properties of FK027, a new orally active cephem antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 25: 98~104, 1984
- 2) SAKAMOTO, H.; T. HIROSE, S. NAKAMOTO & Y. MINE: Mechanism of renal excretion of FK027 in dogs and rabbits. *J. Antibiotics* in press
- 3) 横田好子: 実験的免疫能低下宿主の感染防御機構と免疫賦活剤による修復. *Japanese Journal of Bacter-*



- iology 39 : 29~46, 1984
- 4) MILLER, T. E. & K. B. ROBINSON : Experimental pyelonephritis: A new method for inducing pyelonephritis in the rat. *J. Inf. Dis.* 127 : 307~310, 1973
  - 5) 百瀬俊郎, 熊沢浄一, 橋橋勝利, 日高正昭 : 実験的腎盂腎炎に対する Enduracidin の効果。 *Chemotherapy* 16 : 466~469, 1968
  - 6) ARTHUR R. ENGLISH ; Activity of tetracycline, nalidixic acids, and nitrofurantoin in two experimental models of *Escherichia coli*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 136 : 1094~1096, 1971
  - 7) 川島尚志 : 緑膿菌性腎盂腎炎の化学療法に関する実験的研究。 *Chemotherapy* 25 : 2371~2386, 1977
  - 8) SANTRO J. & M. E. LEVINSON ; Rat model of experimental endocarditis. *Inf. & Immunity.* 19 : 915~918, 1978
  - 9) 坂本 博, 広瀬俊治, 大木俊光, 峯 靖弘 : Cefixime (CFIX) の体液内濃度測定法。 *Chemotherapy* 33, S-6 : 143~156, 1985
  - 10) 尾花芳樹, 石黒啓司, 星合真紀子, 平田収正, 村山直弘, 西野武志, 谷野輝雄 : マウス実験的局所感染症に対する Ceftazidime の効果。 *Chemotherapy* 31, S-3 : 102~110, 1983
  - 11) 川西正泰 : 実験的肺感染病巣内における肺炎桿菌に対する Ceftizoxime と Cefazolin の効果に関する研究。一特に形態変化と多形核白血球による貪食殺菌作用に及ぼす効果について— *Chemotherapy* 31 : 707~716, 1983
  - 12) 上村利明, 俵 修一, 坂本 博, 広瀬俊治, 渡辺裕二, 峯 靖弘, 五島瑳智子, 西田 実, 桑原章吾 : 新しい経口セファロsporin, Cefixime (CFIX) の *in vitro* 抗菌作用。 *Chemotherapy* 33, S-6 : 109~122, 1985
  - 13) 石戸則孝, 公文裕巳, 赤沢信幸, 宮田和豊, 沖宗正明, 大森弘之 : 腎障害時における化学療法剤の体内動態。 *Chemotherapy* 31 : 815~822, 1983
  - 14) 山作房之輔, 鈴木康稔, 竹田 元, 関根 理, 薄田芳丸 : Ceftizoxime (CZX) の薬動力学的研究, 健康者ならびに腎機能障害者について。 *Chemotherapy* 28, S-5 : 338~343, 1980

## THERAPEUTIC EFFECT OF CEFIXIME IN EXPERIMENTAL INFECTION MODELS IN MICE, RATS AND RABBITS

YOSHIKO YOKOTA, TOSHIKI KAMIMURA, YOSHIMI WAKAI  
SHUICHI TAWARA and YASUHIRO MINE  
Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

SACHIKO GOTO, MINORU NISHIDA and SHOGO KUWAHARA  
Department of Microbiology, Toho University, School of Medicine

The therapeutic effect of cefixime (CFIX), a new oral cephem antibiotic, was compared with that of cefaclor, cephalixin, and amoxicillin against systemic and local infections in mice, rats and rabbits. CFIX was far more potent than cefaclor, cephalixin and amoxicillin in protective activity against systemic infection induced by all the test gram-negative bacteria in mice. The protective activity of CFIX was more potent than that of cefaclor and cephalixin against *Streptococcus pyogenes* and was almost the same as or slightly inferior to that of cefaclor against *S. pneumoniae*. Against *Staphylococcus aureus* CFIX was less active than the control drugs but more active than cephalixin.

The therapeutic effect of CFIX was superior to or almost the same as that of the control drugs in experimental respiratory infection induced by *S. pneumoniae* and *K. pneumoniae* in mice. The therapeutic effect of CFIX was superior to that of the control drugs against experimental pyelonephritis induced by *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* in mice. These findings suggest that the total AUC values over the MICs of CFIX in the serum, lungs, and kidneys of mice for the above test organisms were the largest of all the test drugs. The therapeutic effect of CFIX was superior to that of the other drugs in rats and rabbits with ascending urinary tract infection induced by gram-negative bacteria and endocarditis induced by *S. pyogenes*.