

マウス実験的局所感染症に対する Cefixime (CFIX) の治療効果について

尾花芳樹・西野武志・谷野輝雄

京都薬科大学微生物学教室

マウス実験的局所感染症に対する Cefixime (CFIX) の治療効果について, Cephalexin (CEX) および Cefaclor (CCL) を比較薬物として検討を行い, 以下のような結果を得た。

Klebsiella pneumoniae による実験的呼吸器感染症に対して, CFIX の効果は CEX および CCL より優れており, 強い殺菌作用および再増殖抑制効果が認められた。

上行性尿路感染症については, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* および *Serratia marcescens* を用いて検討を行ったが, CFIX の効果は CEX および CCL より優れていた。

Escherichia coli による子宮内感染症において, CFIX は CEX および CCL より優れていた。

体内動態を検討したところ, CFIX 経口投与後, 高い血中濃度と持続性が認められ, ピークの高さでは CEX より劣るが CCL とほぼ同等であり, 持続性では両薬物より優れていた。

結 言

Cefixime (CFIX) は藤沢薬品工業 K.K. 中央研究所で合成された経口用 cephem 系抗生物質であり, グラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有する¹⁻³⁾。特に本物質はグラム陰性菌に対する抗菌力に優れており, この特徴は各種腹腔内感染治療実験においても良く反映されており, 良好な治療効果が認められている^{1,3)}。

今回, 我々はマウスを用い, 各種実験的局所感染症を作製し, これらに対する CFIX の治療効果について, 既存の経口用 cephem 系抗生物質である Cephalexin および Cefaclor を比較薬として検討を行ったので報告する。

実験材料および実験方法

1. 使用菌株

Escherichia coli 444, *Klebsiella pneumoniae* KC-1, *K. pneumoniae* DT-S および *Serratia marcescens* T-55 を使用した。

2. 使用薬物

Cefixime (CFIX: 力価 879 μ g/mg), Cephalexin (CEX: 力価 975 μ g/mg) および Cefaclor (CCL: 力価 960.6 μ g/mg) のいずれも標準品を使用した。なお薬物投与は 0.5% carboxymethylcellulose に溶解または懸濁して行った。

3. 使用動物

呼吸器感染実験および血中濃度測定には, Std-ddY 系雄マウス (4 週齢, 17~18g) を, 尿路感染および子宮内感染実験には, 同系雌マウス (5 週齢, 20~21g)

を使用した。

4. 感受性測定

各種感染実験に使用した 3 菌種 4 菌株の各薬物に対する感受性は, 日本化学療法学会感受性測定法⁴⁾ に準じて測定した。

5. 実験的呼吸器感染症に対する治療効果

K. pneumoniae DT-S を nutrient agar (Nissui) で 37°C18 時間培養後, nutrient broth (NB: Nissui) に浮遊させ, nebulizer を用い噴霧, 吸入感染させた⁵⁾。噴霧終了 15 時間後に薬物を 1 回経口投与し, 以後肺を無菌的に摘出し, homogenize 後, 生菌数測定を行った。なお, 1 群 5 匹のマウスを用いた。

6. 実験的上行性尿路感染症に対する治療効果

E. coli 444, *K. pneumoniae* KC-1 および *S. marcescens* T-55 を NB で 37°C18 時間培養後, 同培地で希釈し, 既報⁶⁾ のように経尿道的に膀胱内に接種し, 腎盂腎炎を惹起させた。菌接種 4 時間後に, 各薬物を 1 回経口投与し, 24 時間後, 腎臓を無菌的に摘出し, homogenize 後, 生菌数測定を行った。なお 1 群 8 匹のマウスを用いた。

7. 実験的子宮内感染症に対する治療効果

E. coli 444 を NB で 37°C18 時間培養後, 同培地で希釈し, 既報⁷⁾ のように感染させた。すなわち, マウス下腹部に小切開を入れ, 子宮頸を結紮し, 左側子宮角に菌液 0.025ml を接種し, 瞬間接着剤で菌液の漏れを防止した。投薬は接種 4 時間後に行ない, また投与 20 時間後に子宮を無菌的に摘出し, homogenize 後, 生菌数測定を行った。なお 1 群 5 匹のマウスを用いた。

8. 血中濃度測定

正常マウスに薬物を経口投与し、経時的に採血を行い、血清を分離後、薄層 paper disc 法により濃度測定を行った。なお CFIX は、*E. coli* ATCC39188, CEX および CCL は *Bacillus subtilis* ATCC6633 をそれぞれ検定菌とし、1群5匹のマウスを用いて測定した。

実験結果

1. 感受性測定

各感染実験に供試した菌株の感受性について検討した結果を Table 1 に示す。CFIX の抗菌力は接種菌量 10^8 および 10^6 cells/ml のいずれにおいても、CEX および CCL より優れていた。

2. 実験的呼吸器感染症に対する治療効果

K. pneumoniae DT-S による実験的呼吸器感染症に対する効果について検討した結果を Fig. 1 に示す。

CFIX の効果は 8 mg および 2 mg 投与群のいずれにおいても非常に優れており、投薬24時間後まで肺内菌数の減少が認められ、投与時の菌数の $1/100 \sim 1/10,000$ を示した。一方、CEX および CCL 投与群では、肺内菌数の減少率は非常に低く、また投与8時間以後は、再増殖が認められ、24時間後には $10^7 \sim 10^8$ cells/lung に達した。

3. 実験的上行性尿路感染症に対する治療効果

a) *E. coli* 感染

E. coli 444 感染症に対する治療効果について検討を行った結果を Fig. 2 に示す。CFIX では dose dependent な腎内菌数の減少が認められ、0.3mg 投与におい

ても腎内菌数は 1×10^4 cells/kidney に抑制されていた。一方、CCL では治療効果が認められるが、これらの濃度では dose dependent な効果が得られず、CFIX より劣っていた。また CEX の治療効果は両薬物の効果より劣っていた。

b) *K. pneumoniae* 感染

K. pneumoniae KC-1 感染症に対する治療効果について検討を行った結果を Fig. 3 に示す。CEX および CCL では dose dependent な腎内菌数の減少が認められたが、その効果は CFIX より劣っていた。一方、CFIX では 0.3mg 投与においても優れた治療効果が認められ、腎内菌数は 1×10^4 cells/kidney であった。

c) *S. marcescens* 感染

S. marcescens T-55 感染症に対する治療効果について検討を行った結果を Fig. 4 に示す。本菌に対して抗菌力の弱い CEX および CCL では治療効果は認められなかったが、抗菌力を有する CFIX では dose dependent な効果が認められ、1 mg 以上の投与群において、有効性が認められた。

4. 実験的子宮内感染症に対する治療効果

E. coli 444 による実験的子宮内感染症に対する効果について検討した結果を Fig. 5 に示す。CFIX 投与群では dose dependent な子宮内菌数の減少が認められ、CEX および CCL より優れた効果が得られた。また CEX では 8 mg 投与においても無投与群 (control) とほぼ同様の菌数であった。

5. 血中濃度測定

正常マウスにおける薬物経口投与 (1 mg/mouse)

Table 1 Minimum inhibitory concentrations of CFIX, CEX and CCL

Organism	Inoculum size (CFU)	MIC (μ g/ml)		
		CFIX	CEX	CCL
<i>E. coli</i> 444	10^6	0.78	3.13	1.56
	10^8	0.78	12.5	12.5
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	10^6	0.025	6.25	0.39
	10^8	0.05	6.25	0.78
<i>K. pneumoniae</i> DT-S	10^6	0.05	3.13	0.39
	10^8	0.1	6.25	0.78
<i>S. marcescens</i> T-55	10^6	0.2	100	50
	10^8	12.5	>100	>100

Fig. 1 Effect of CFIX, CEX and CCL on number of bacteria in the lung of mice infected with *K.pneumoniae* DT-S by the aerosol method

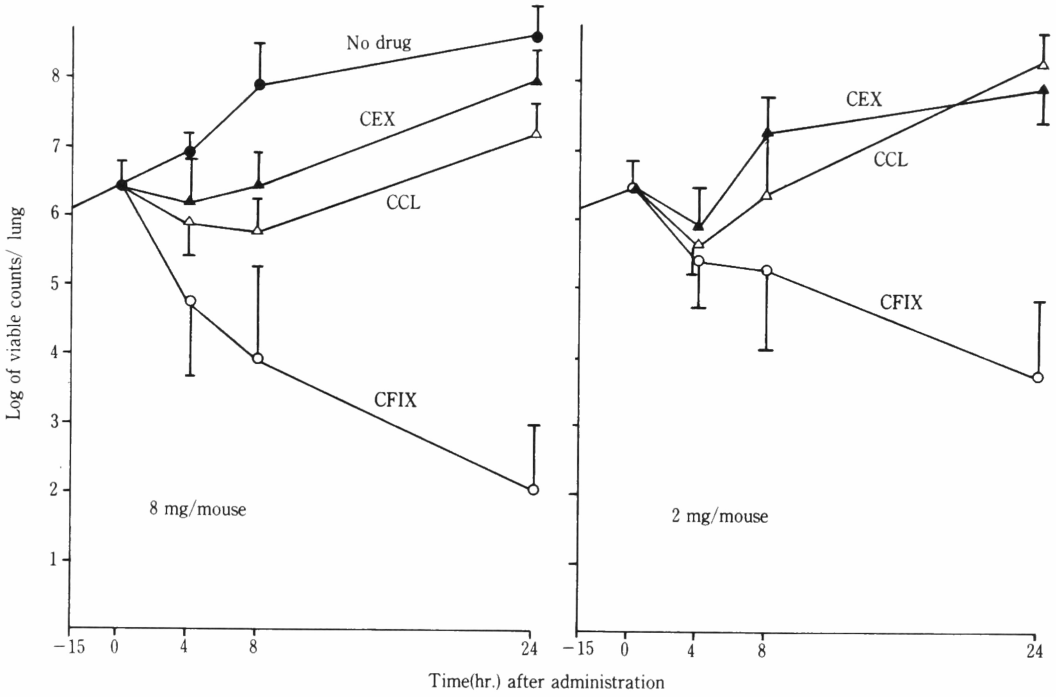


Fig. 2 Therapeutic efficacy of CFIX, CCL and CEX against experimental urinary tract infection with *E.coli* 444 in mice

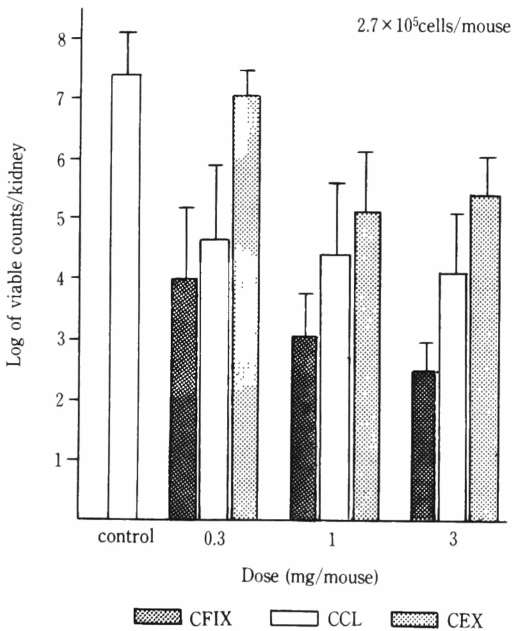


Fig. 3 Therapeutic efficacy of CFIX, CCL and CEX against experimental urinary tract infection with *K.pneumoniae* KC-1 in mice

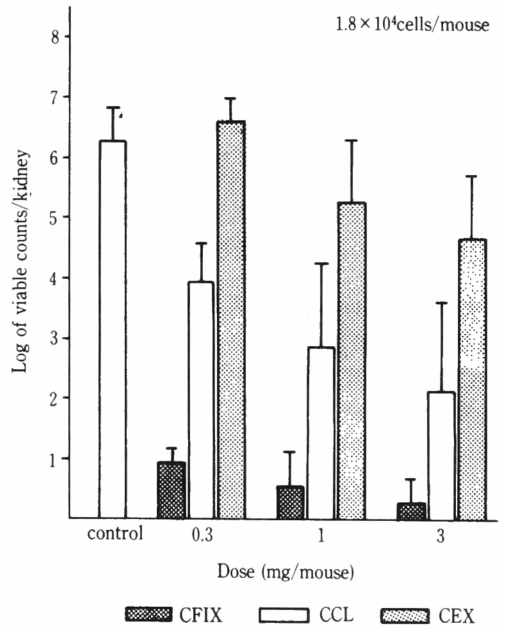


Fig. 4 Therapeutic efficacy of CFIX, CCL and CEX against experimental urinary tract infection with *S. marcescens* T-55 in mice

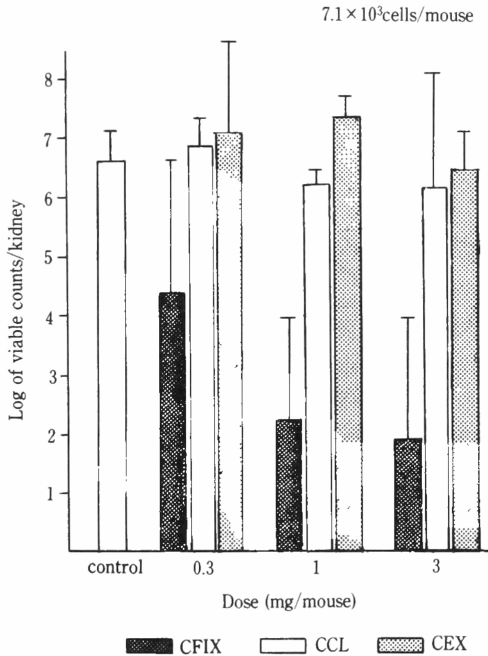
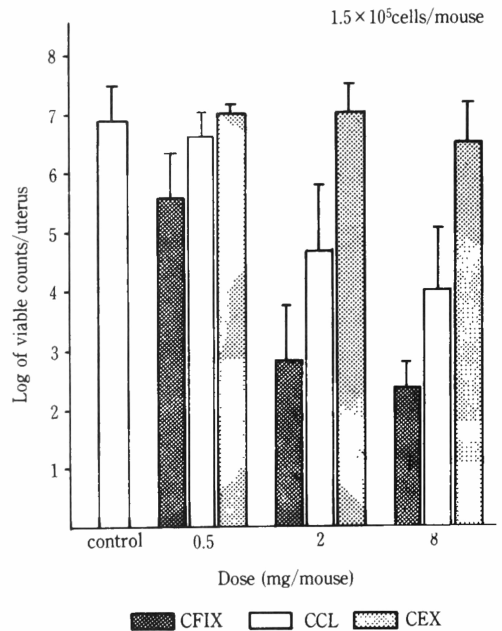


Fig. 5 Therapeutic efficacy of CFIX, CCL and CEX against experimental uterus infection with *E. coli* 444 in mice



後の血中濃度測定を行った結果を Fig. 6 に示す。CFIX 投与後の血中濃度は30分値4.51 μ g/ml, 60分値8.78 μ g/ml, 120分値10.41 μ g/ml, 240分値8.44 μ g/mlであり, 吸収がゆるやかで排泄が遅いことが認められた。一方, CEX および CCL では血中濃度のピークは投与30分後にあり, それぞれ26.17 μ g/ml, 8.86 μ g/mlであった。また240分後にはいずれの薬物も検出限界以下の薬物濃度であり, CEX ではピークの高さではCFIX よりも優れるが持続性で, CCL ではピークの高さおよび持続性でCFIX よりも劣ることが認められた。

総括および考察

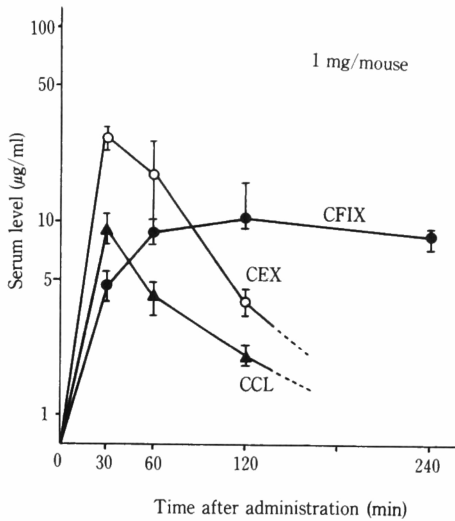
E. coli, *K. pneumoniae* および *S. marcescens* による各種マウス実験的局所感染症に対する Cefixime (CFIX) の治療効果について, CEX および CCL を比較薬物として検討を行った。CFIX の効果は, 各感染系において CEX および CCL の効果よりも優れており, dose dependent な治療効果が認められた。この様に CFIX の治療効果が良好である要因の一つとして, *in vitro* における抗菌力の強さが考えられる。グラム陰性菌に対する CFIX の外膜透過性は, CEX や CCL よりも劣っている⁸⁾が, *Bacteroides fragilis* 以外の *B-*

lactamase に対して非常に安定であり⁸⁾, また *E. coli* のペニシリン結合蛋白質 1 bs に親和性が強い⁸⁾ため, CEX および CCL の抗菌力よりも強い活性を持つことが報告されている。さらに CFIX の体内動態について検討したところ, 血中濃度のピークの高さは, CEX より劣るが, 持続性の点では CEX および CCL より優れており, この現象は肺, 腎および子宮の各感染症においても認められるものと推察され, 良好な治療効果の要因であると考えられる。このように本物質はグラム陰性菌に対して非常に良好な治療効果を示し, 特に従来の経口用 cephem 系抗生物質が無効であった *Citrobacter*, *Enterobacter*, インドール陽性 *Proteus* spp., *Serratia* などにも有効であり, また経口投与後の体内動態にも特徴があり, これらの感染症に対して効果が発揮されるものと思われる。

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) NEU, H. C.; N. CHIN & P. LABTHAVIKUL:

Fig. 6 Serum levels of CFIX, CCL and CEX in normal mice



Comparative *in vitro* activity and β -lactamase stability of FR17027, a new orally active ce-

phalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 26: 174~180, 1984

- 3) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム FK027, 1984 (横浜)
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 5) 尾花芳樹, 石黒啓司, 星合真紀子, 平田收正, 山村直弘, 西野武志, 谷野輝雄: マウス実験的局所感染症に対する Cefotaxime (SN401) の効果。 *Chemotherapy* 31: 102~110, 1983
- 6) 尾花芳樹, 折笠義則, 西野武志, 谷野輝雄: *Acinetobacter calcoaceticus* に関する研究第4報 マウス実験的尿路感染症について。 *Chemotherapy* 30: 996~1003, 1982
- 7) 尾花芳樹, 北川英男, 田中和重, 中るり子, 西野武志, 谷野輝雄: マウス実験的子宮内感染症の作製と抗菌剤の治療効果について。第32回日本化学療法学会西日本支部総会抄録集 (岡山): 63, 1984
- 8) SHIGI, Y.; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO: Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK027. *J. Antibiotics* 37: 790~796, 1984

THERAPEUTIC EFFICACY OF CEFIXIME AGAINST
EXPERIMENTAL LOCAL INFECTIONS IN MICE

YOSHIKI OBANA, TAKESHI NISHINO and TERUO TANINO
Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University

The therapeutic efficacies of cefixime (CFIX) were evaluated in models of local infections in mice and compared with those of cephalexin (CEX) and cefaclor (CCL), and following results were obtained.

In experimental pulmonary infection with *Klebsiella pneumoniae* DT-S in mice, CFIX demonstrated superior efficacy to CEX and CCL and also showed strong bactericidal action and inhibitory activity of regrowth. In experimental urinary tract and uterus infections with *Escherichia coli* 444, *K. pneumoniae* KC-1, and *Serratia marcescens* T-55 in mice, the efficacy of CFIX was superior to that of CEX and CCL. CFIX showed high peak and prolonged serum levels in normal mice following oral administration. The peak serum concentration of CFIX was lower than that of CEX, but comparable to that of CCL. CFIX had longer half life than that of CEX and CCL.