

## 経口セファロスポリン Cefuroxime axetil (CXM-AX) の細菌学的検討

井上 邦雄・中根たみ子・岡本世紀・三橋 進・井上松久\*

エビゾーム研究所(微生物化学研究所赤城支所)

\* 群馬大学・医・薬剤耐性菌実験施設

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の抗菌力を *in vitro* 系では Cefaclor (CCL), Cephalexin (CEX), Amoxicillin (AMPC), *in vivo* 系では CCL, CEX を対照薬剤とし用い検討し, 下記の結果を得た。

- 1) 標準菌株に対して CXM は広い抗菌スペクトラムを示し, *P. aeruginosa* を除く菌種に対する MIC は 0.025~12.5 µg/ml であった。この傾向は, CCL, AMPC と類似していた。
- 2) 各種臨床分離株に対して CXM の抗菌力は, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対し強い抗菌活性を示した。しかし, CXM のグラム陰性桿菌に対する効果は *E. cloacae*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *P. maltophilia* を除いた菌種に対し, CCL, CEX, AMPC と同等かやや強い結果であった。
- 3) β-lactamase 産生菌株において, CXM の抗菌活性は CCL, CEX, AMPC に比べ優れていた。
- 4) マウス感染実験系における CXM-AX の防御効果は, CCL に比べ劣る結果を示したが, CEX よりは優れた治療効果を示した。

Cefuroxime axetil (CXM-AX), (RS)-1-acetoxyethyl (6R, 7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(2Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylate は, 英国 Glaxo 社で開発されたセフェム系経口剤である。CXM-AX は Cefuroxime (CXM) の 1-acetoxyethyl 誘導体で, 経口投与により腸管内で脱エステル化された後 CXM として吸収され, その結果抗菌力を示す。今回, 抗菌力試験に CXM, 動物感染実験は CXM-AX を用い比較検討を行なった結果を報告する。なお, 比較薬剤として Cefaclor (CCL), Cephalexin (CEX), Amoxicillin (AMPC) を用いた。

## I. 材料と方法

## 1. 使用薬剤

CXM-AX, CXM は新日本実業株式会社から, CCL, CEX は塩野義製薬株式会社, AMPC はピーチャム薬品株式会社からそれぞれ分与されたものを使用した。

## 2. 使用菌株

化学療法学会設定の標準菌株<sup>1)</sup> および 1981~1985 年分離の各種臨床分離株を用いた。臨床分離株は群大医・薬剤耐性菌実験施設で保存のものを用いた。

## 3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

日本化学療法学会感受性測定法<sup>2)</sup> に従って寒天平板希釈法で MIC を測定した。Sensitivity Test Broth (STB, 日水製薬) で 37°C, 18 時間培養した菌液を 10<sup>6</sup> cells/

ml になるように Buffered Saline Gelatin (BSG) で希釈し, その約 5 µl (5 × 10<sup>3</sup> cells/plate) をマイクロプランター (佐久間) を用いて薬剤含有 Sensitivity Disk Agar (SDA) に接種し, 37°C, 18 時間培養後 MIC を判定した。ただし, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* では, 前培養に STB の代わりに 5% 馬血清含有 brain heart infusion broth (BHIB, Difco) を用いた。

## 4. マウス実験感染における治療効果

*S. aureus* SMITH, *E. coli* ML 4707, *K. pneumoniae* GN 6445 及び *P. mirabilis* GN 4754 を感染菌として用いた。感染に際しては 37°C, 24 時間寒天平板で増やした菌を集菌し, 生理食塩水に懸濁し目的の菌量に調整した。被験菌はマウス腹腔内に感染させ, 1 時間後薬剤を経口投与し, 感染 7 日後の生存率から LITCHFIELD-WILCOXON 法<sup>3)</sup>に基づき, ED<sub>50</sub> および 95% 信頼限界を求めた。なお用いたマウスは SLC/ICR ♂ (20 g ± 1 g) を各薬剤 1 濃度あたりそれぞれ 10 匹用いた。

## II. 実験結果

## 1. 抗菌スペクトラム

CXM-AX の抗菌力を CXM を用い治療標準菌株に対する抗菌スペクトラムを CCL, CEX, AMPC を対照薬剤として比較検討した (Table 1)。CXM は *P. aeruginosa* を除く各菌種に対し広い抗菌スペクトラムを示した。この時の MIC 値は, グラム陽性菌では 0.025~

Table 1 Antibacterial activity of CXM against standard strains of bacteria

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) *			
	CXM	CCL	CEX	AMPC
<i>S. aureus</i> FDA 209 PJC-1	1.56	1.56	3.13	0.2
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.39	0.1	0.1	0.05
<i>S. aureus</i> MS 353	0.78	0.78	1.56	0.2
<i>S. pyogenes</i> Cook	0.025	0.78	0.78	0.025
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	12.5	0.2	0.78	0.05
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.1	0.0125	0.05	$\leq 0.006$
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.25	0.78	6.25	3.13
<i>E. coli</i> K-12 C 600	3.13	0.78	6.25	3.13
<i>E. cloacae</i> 963	12.5	>200	>200	>200
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	6.25	>200	>200	>200
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	0.05	0.2	1.56	6.25
<i>S. typhimurium</i> IID 971	6.25	0.78	6.25	0.78
<i>S. typhi</i> 901	1.56	0.2	1.56	0.39
<i>S. paratyphi</i> 1015	0.2	0.78	6.25	0.78
<i>S. schottmuelleri</i> 8006	1.56	0.39	3.13	0.39
<i>S. enteritidis</i> G 14	0.1	0.39	6.25	0.78
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	12.5	>200	>200	50
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.39	25	50	6.25
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	3.13	3.13	25	1.56
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.78	12.5	12.5	25
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.39	3.13	12.5	25
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	0.1	0.39	1.56	0.39
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>200	>200	>200	100
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	100	>200	>200	12.5
<i>P. aeruginosa</i> PAO 1	>200	>200	>200	>200

\* By the agar-dilution method (Inoculum size :  $10^6$  cells/ml)

12.5  $\mu\text{g/ml}$ , グラム陰性菌で 0.05~12.5  $\mu\text{g/ml}$  を示した。この傾向は対照薬剤の CCL, CEX, AMPC においても、一部の菌を除き、同様の結果であった。

## 2. 臨床分離株に対する抗菌力

臨床分離株 18 菌種に対する CXM の抗菌力を累積百分率として、その一部を Fig. 1~Fig. 12 に、Table 2 に各菌種の試験菌株の 50%, 90% を阻止する各薬剤の MIC ( $\text{MIC}_{50}$ ,  $\text{MIC}_{90}$ ) をまとめた。

*S. aureus* 99 株に対する CXM の感受性ピークは AMPC とほぼ同程度の 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に存在し、この値は CCL, CEX に比べ、1, 2 管 (2~4 倍) 強い抗菌力を示した (Fig. 1)。

*S. epidermidis* 100 株に対する CXM の抗菌力には明確なピークが認められず、この傾向は対照薬剤 CCL, CEX, AMPC にも認められた。しかし、 $\text{MIC}_{50}$ ,  $\text{MIC}_{90}$  で比較するとその抗菌力の強さは AMPC > CCL  $\approx$  CXM > CEX の順であった (Table 2)。

*S. pyogenes* 51 株に対する CXM は AMPC と同様に強い抗菌活性を示し、その感受性分布は 1 峰性であり、

CXM, AMPC の感受性ピークは共に 0.0125  $\mu\text{g/ml}$  であった。なお、その他の対照薬の感受性ピークは、CCL (0.1  $\mu\text{g/ml}$ ), CEX (0.39  $\mu\text{g/ml}$ ) であった (Fig. 2)。

*S. pneumoniae* に対する抗菌力は、*S. pyogenes* の場合と同様の傾向を示した。すなわち CXM と AMPC は共に 0.025  $\mu\text{g/ml}$  に感受性ピークを示し、CCL のそれは 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , CEX は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  にそれぞれの MIC ピークを示した (Fig. 3)。

一方、グラム陰性菌の *E. coli* 50 株に対する CXM の感受性ピークは AMPC と同様に 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$  を示したが、CXM は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  で全ての菌の発育を阻止した。しかし、AMPC ではその全体の約 20% が耐性菌であった。また、CCL に比べ CXM の抗菌力は 1 管程度劣ったが、CEX より約 2 倍強い抗菌力を示した (Fig. 4)。

*E. cloacae* 100 株に対して、CXM は比較的広い MIC 分布を示し、100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌が約 30% 認められた。この傾向は対照薬剤 CCL, CEX, AMPC についても同様で、これらの薬剤には試験株の 70~80% が

Table 2 *In vitro* antibacterial activity of CXM against clinical isolates

Strains	No. of strains	MIC <sub>50</sub> (μg/ml)*				MIC <sub>90</sub> (μg/ml)*			
		CXM	CCL	CEX	AMPC	CXM	CCL	CEX	AMPC
<i>S. aureus</i>	99	0.586	1.118	2.142	0.513	1.034	1.934	3.403	1.134
<i>S. epidermidis</i>	100	1.56	1.65	5.45	0.573	25.0	22.9	41.0	6.82
<i>S. pyogenes</i>	51	0.008	0.08	0.265	0.008	0.011	0.199	0.385	0.011
<i>S. pneumoniae</i>	24	0.017	0.348	1.79	0.015	0.024	0.648	2.79	0.023
<i>E. coli</i>	50	2.67	1.02	5.00	3.77	5.58	2.68	10.5	>100
<i>E. cloacae</i>	100	33.0	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>C. freundii</i>	52	4.74	11.1	31.5	>100	43.3	>100	>100	>100
<i>K. pneumoniae</i>	104	1.49	0.468	2.93	28.6	2.96	0.776	5.74	>100
<i>K. oxytoca</i>	73	1.36	0.574	2.48	58.8	9.26	5.09	6.15	>100
<i>S. marcescens</i>	50	35.4	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. mirabilis</i>	99	1.45	1.05	11.4	0.598	2.82	1.48	21.8	1.23
<i>P. vulgaris</i>	80	80.2	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. rettgeri</i>	54	0.36	10.9	74.3	50	4.94	>100	>100	>100
<i>M. morgani</i>	95	27.4	>100	>100	>100	61.6	>100	>100	>100
<i>P. stuartii</i>	99	1.373	12.8	21.4	49.3	8.50	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i>	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. maltophilia</i>	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. cepacia</i>	39	11.4	93.7	>100	>100	40.9	>100	>100	>100

\* MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values were represented as the concentration at which more than 50% and 90% of the isolates were inhibited, respectively.

Inoculum size: 1 loopful of bacterial suspension (10<sup>6</sup> cells/ml)

>100 μg/ml の耐性菌であった (Fig. 5)。

*C. freundii* 52 株に対する感受性分布は *E. cloacae* と同様の分布を示した。CXM の場合、調べた菌の 70% が 6.25 μg/ml でその発育を抑え、CCL, CEX, AMPC では 25 μg/ml 以上であった (Fig. 6)。

*K. pneumoniae* 104 株に対し、CXM の感受性ピークは 1.56~3.13 μg/ml であり、この値は CCL に比べ 2 管程度劣った。しかし、CXM の抗菌力は CEX (3.13~6.25 μg/ml), AMPC (25~50 μg/ml) に比べ優れた値を示した (Fig. 7)。

*K. oxytoca* 73 株は、*K. pneumoniae* と同様の感受性分布を示し、その感受性ピークは CCL (0.78 μg/ml), CXM (1.56 μg/ml), CEX (3.13 μg/ml) であったが、AMPC は明確なピークが認められず全株の 45% が ≥100 μg/ml の値を示した。

*S. marcescens* 50 株に対する CXM の MIC ピークは 25~50 μg/ml であり、全体の約 40% の菌は 100 μg/ml ないし >100 μg/ml, CCL, CEX, AMPC は 80~100% 近い菌株が >100 μg/ml の耐性菌であった (Fig. 8)。

インドール (-) 菌 *P. mirabilis* 99 株に対して、CXM は強い抗菌活性を示し、1.56~3.13 μg/ml にその感受性ピークが認められ 6.25 μg/ml で全ての菌の発育を完全に抑えた。一方、CCL, AMPC の感受性ピークは

CXM より優れていた。MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 値で比較するとその抗菌力は AMPC>CCL>CXM>CEX の順であった (Fig. 9, Table 2)。

一方、インドール (+) 菌の *P. vulgaris* 80 株, *M. morgani* 95 株両菌種は明確な感受性ピークが認められなかった。しかし、MIC<sub>50</sub> 値で示すと CXM は *P. vulgaris* では 80.2 μg/ml, *M. morgani* は 27.4 μg/ml であった。対照薬剤 CCL, CEX, AMPC の MIC<sub>50</sub> 値は >100 μg/ml であり、MIC<sub>90</sub> の場合も同様であった (Table 2)。

*P. rettgeri* 54 株に対し、4 剤とも明確な感受性ピークは認められないが、CXM では 12.5 μg/ml で 100% 近くの菌の発育を抑えた。しかし、CCL, CEX, AMPC はその 40% 前後が >100 μg/ml の MIC 値を示した (Fig. 10)。

*P. stuartii* 99 株に対する抗菌力は、*P. rettgeri* と同様に MIC 領域の差が広く明確な感受性ピークが認められなかった。しかし、MIC<sub>90</sub> 値で比較すると CXM は 8.50 μg/ml, CCL, CEX, AMPC は共に >100 μg/ml を示し、4 剤の中では CXM の抗菌力が優れていた。この傾向は MIC<sub>50</sub> でも同様であった (Table 2)。

*P. aeruginosa* 100 株, *P. maltophilia* 50 株に対する 4 剤の抗菌活性は低くほとんどの株が 100 μg/ml 以上の

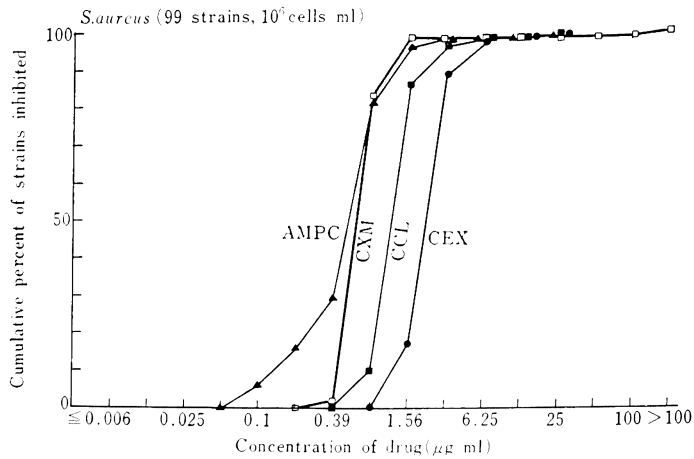
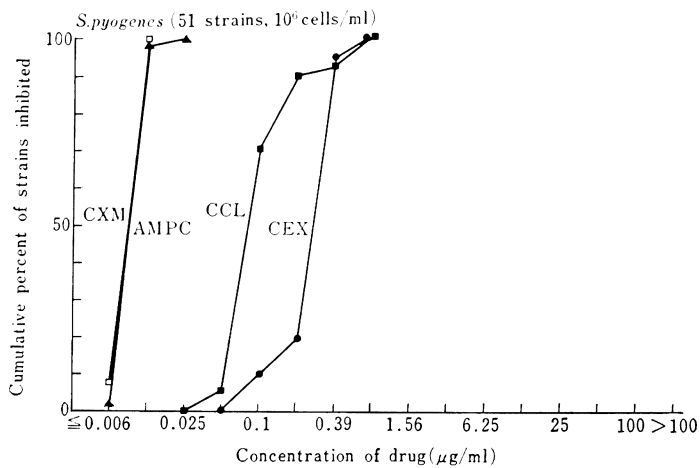
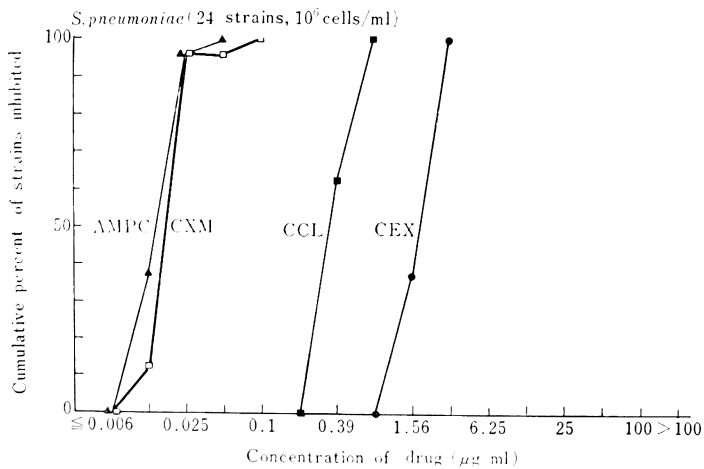
Fig. 1 Antibacterial activity of CXM against *S. aureus*Fig. 2 Antibacterial activity of CXM against *S. pyogenes*Fig. 3 Antibacterial activity of CXM against *S. pneumoniae*

Fig. 4 Antibacterial activity of CXM against *E. coli*

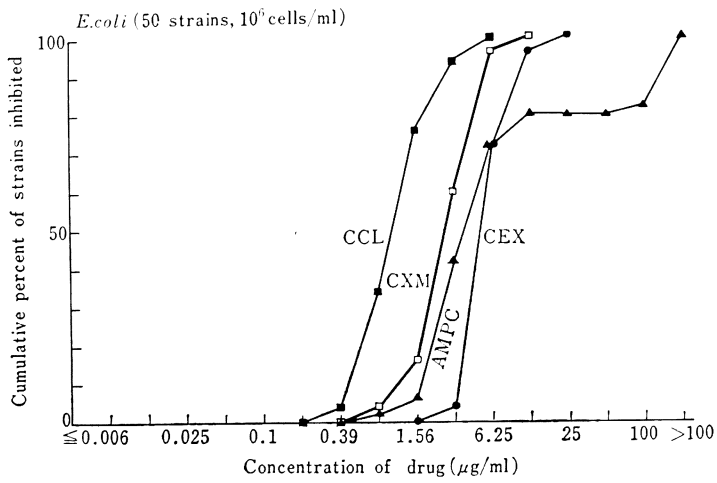


Fig. 5 Antibacterial activity of CXM against *E. cloacae*

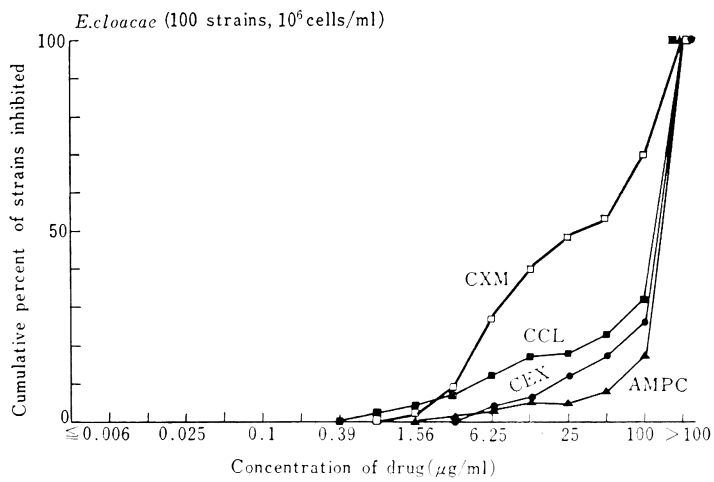


Fig. 6 Antibacterial activity of CXM against *C. freundii*

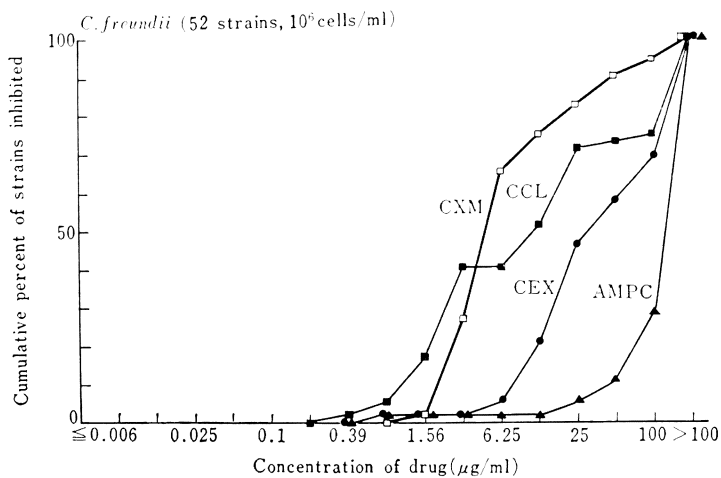


Fig. 7 Antibacterial activity of CXM against *K. pneumoniae*

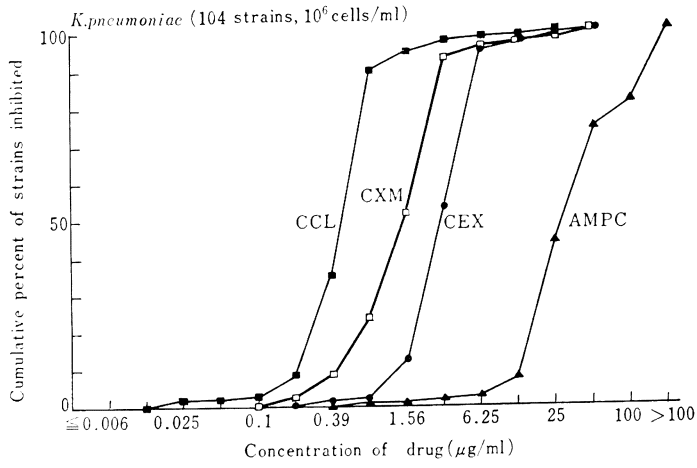


Fig. 8 Antibacterial activity of CXM against *S. marcescens*

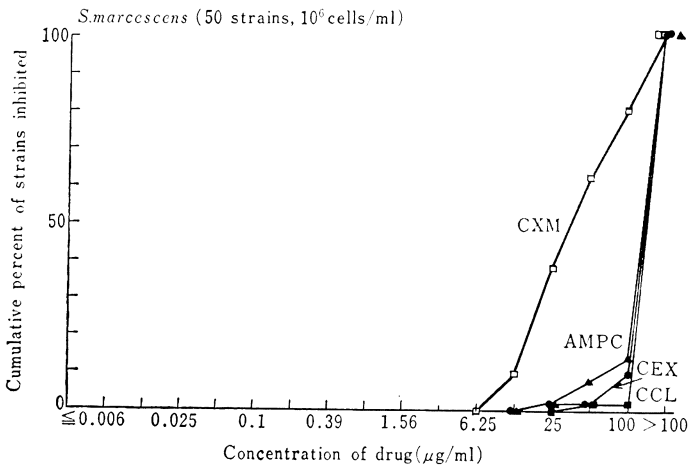


Fig. 9 Antibacterial activity of CXM against *P. mirabilis*

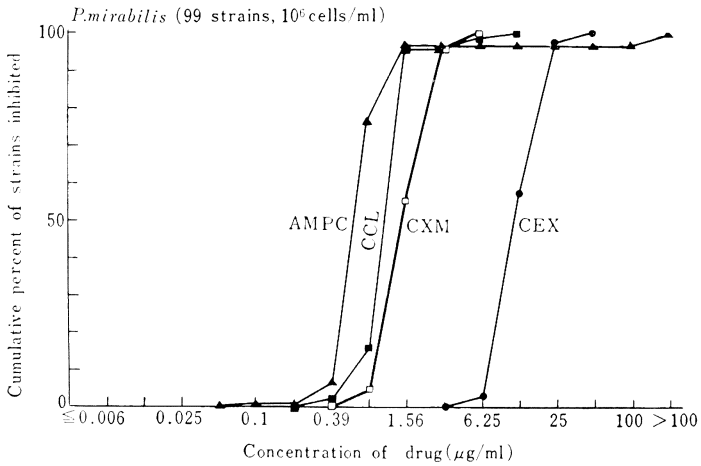


Fig. 10 Antibacterial activity of CXM against *P. rettgeri*

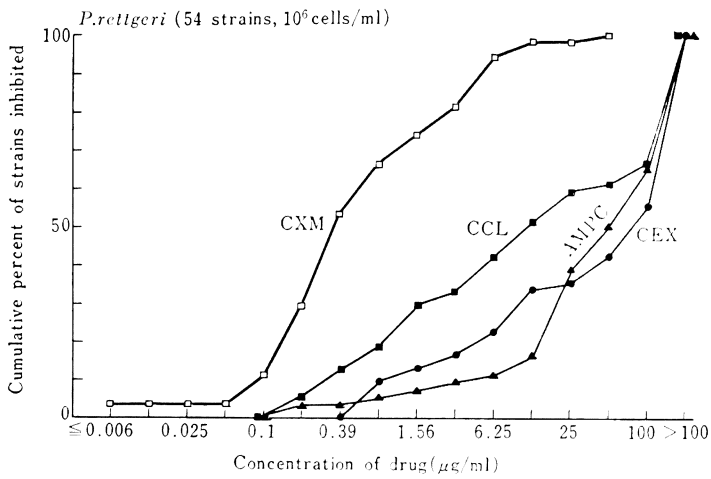


Fig. 11 Antibacterial activity of CXM against *P. aeruginosa*

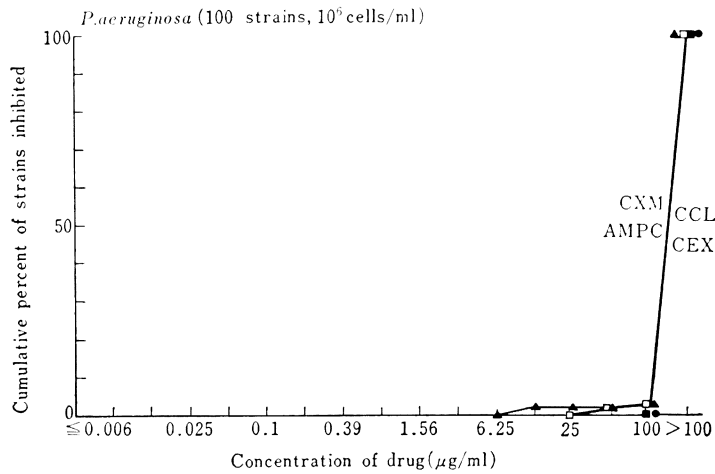
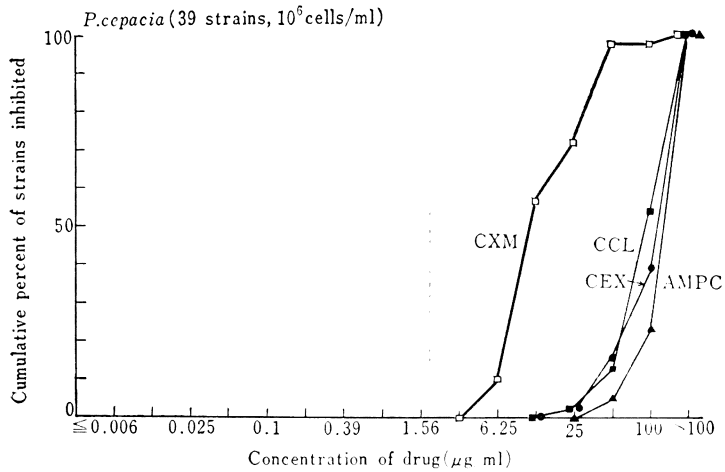


Fig. 12 Antibacterial activity of CXM against *P. cepacia*



値を示した (Fig. 11, Table 2)。

一方, *P. cepacia* 39 株に対する CXM の MIC ピークは 12.5~50  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 用いた 39 株中 38 株が 50  $\mu\text{g/ml}$  濃度でその発育が抑えられた。

しかし, 対照薬剤 CCL, CEX, AMPC は 50~80% の株が >100  $\mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 12)。

### 3. $\beta$ -lactamase 産生菌株に対する CXM の抗菌力

Table 3 は各種の  $\beta$ -lactamase 産生菌に対する CXM の抗菌力を示している。Table 3 に示したごとく *P. aeruginosa* M-15 保有の PCase type IV を除く他の I, II, III, IV 型 PCase 産生菌に対し, CXM の MIC 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$  でありこの値は, CCL に比べ 1, 2 管程度劣った。しかし, CEX, AMPC と比較すると CXM は強い抗菌力を示した。CSase 産生菌に対し, CXM は対照薬剤より強い抗菌力を示した。しかし, *E. cloacae*,

*P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* 及び *P. maltophilia* に対して CXM は対照薬剤と同様にその活性は弱かった。

### 4. マウス感染治療実験

*S. aureus* SMITH, *E. coli* ML 4707, *K. pneumoniae* GN 6445, *P. mirabilis* GN 4754 を用い, CXM-AX の *in vivo* 抗菌活性をマウス感染症に対する感染防御効果で比較検討した (Table 4)。*S. aureus* SMITH に対する CXM-AX の ED<sub>50</sub> は 2.78 mg/kg であり CCL, CEX に比べるとその活性は弱かった。

*E. coli* ML 4707 に対する CXM-AX の ED<sub>50</sub> 値は 6.38 mg/kg であった。その結果は, CEX の 2 倍程度強い活性を示した。しかし, CCL に比べると *S. aureus* SMITH と同様にその活性は弱かった。

*K. pneumoniae* GN 6445 に対し, CXM-AX の ED<sub>50</sub>

Table 3 Antibacterial activity of CXM against  $\beta$ -lactamase producing organisms

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) *			
	CXM	CCL	CEX	AMPC
<i>P. rettgeri</i> GN 5284	1.56	100	$\geq 200$	100
<i>P. rettgeri</i> GN 4430	0.39	3.13	25	12.5
<i>P. rettgeri</i> GN 4424	0.78	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>P. rettgeri</i> GN 4429	0.2	12.5	$\geq 200$	100
<i>P. rettgeri</i> GN 4762	1.56	$\geq 200$	$\geq 200$	100
<i>E. coli</i> G N 5482	12.5	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>E. coli</i> No. 1058	6.25	3.13	12.5	$\geq 200$
<i>E. coli</i> No. 96	12.5	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>E. cloacae</i> GN 7471	100	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>E. cloacae</i> GN 7467	100	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>E. cloacae</i> GN 5797	50	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>M. morgani</i> GN 5407	25	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>M. morgani</i> GN 5307	12.5	100	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>M. morgani</i> GN 5375	12.5	100	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>P. vulgaris</i> GN 76	50	100	100	100
<i>P. aeruginosa</i> GN10362	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>S. marcescens</i> L-48	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>S. marcescens</i> L-65	100	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>S. marcescens</i> L-82	50	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>P. maltophilia</i> GN12873	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>P. vulgaris</i> GN7919	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>P. vulgaris</i> GN4413	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
<i>K. oxytoca</i> GN10650	50	50	25	$\geq 200$
<i>P. cepacia</i> GN11164	6.25	25	50	$\geq 200$
Rms 212/ <i>E. coli</i> W 3630 type I	6.25	1.56	12.5	$\geq 200$
Rms 213/ <i>E. coli</i> W 3630 type II	3.13	1.56	6.25	$\geq 200$
Rte 16/ <i>E. coli</i> ML 1410 type III	3.13	1.56	6.25	$\geq 200$
Rms 149/ <i>E. coli</i> C type IV	3.13	1.56	6.25	$\geq 200$
Rms 139/ <i>P. aeruginosa</i> type IV	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$

\* Inoculum size : 1 loopful of bacterial suspension ( $10^6$  cells/ml)



Table 4 A comparison of the *in vivo* antibacterial activity of CXM-AX, CCL and CEX against systemic infection

Challenge organism	Challenge dose (cells/mouse)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	95% confidence limit
<i>S. aureus</i> SMITH	$2.0 \times 10^7$	CXM-AX	0.78	2.78	1.20 — 4.37
		CCL	0.78	0.42	0.24 — 0.69
		CEX	1.56	0.64	0.38 — 1.02
<i>E. coli</i> ML 4707	$1.9 \times 10^7$	CXM-AX	1.56	6.38	3.69 — 12.9
		CCL	0.78	1.16	0.38 — 2.03
		CEX	3.13	11.5	6.69 — 20.4
<i>K. pneumoniae</i> GN 6445	$2.3 \times 10^7$	CXM-AX	1.56	6.52	2.44 — 14.3
		CCL	0.39	1.76	0.71 — 3.54
		CEX	3.13	7.22	2.84 — 19.9
<i>P. mirabilis</i> GN 4754	$2.3 \times 10^7$	CXM-AX	1.56	12.4	7.45 — 16.9
		CCL	0.78	3.81	1.99 — 6.02
		CEX	6.25	37.1	23.6 — 63.1

は 6.52 mg/kg で、この値は CEX とほぼ同程度の値であった。しかし、CCL の ED<sub>50</sub> 値に比べると約 3 倍低かった。

また、*P. mirabilis* GN 4754 における ED<sub>50</sub> 値は CXM-AX (12.4 mg/kg), CCL (3.81 mg/kg), CEX 37.1 mg/kg) を示し、この結果より、抗菌力の強さは CCL が強く、続いて CXM-AX, CEX の順であった。

### III. 考 察

*In vitro* における CXM-AX の抗菌力を CXM を用い検討した。まず、標準菌株を用い調べたが、先に報告されているように<sup>4)</sup>本剤は *P. aeruginosa* を除く菌種に対して広い抗菌スペクトラムを有していた。この結果は、各菌種の臨床分離株に対しても同様の結果を示した。特にグラム陽性菌の中では *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対し、AMPC と同様の抗菌力を示し、CEX, CCL に比べ優れた抗菌活性を示した。しかし、グラム陰性菌の中で CXM は *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *P. maltophilia* に対する抗菌力は、対照薬 CCL, CEX, AMPC と同様に低い結果であった。しかし、他のグラム陰性桿菌に対し、CXM は中等度の抗菌力を示した。特に *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. rettgeri*, *M. morgani*, *P. stuartii*, *P. cepacia* に対する抗菌力は、対照薬 CCL, CEX, AMPC に比べ、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> で明らかに強い値を示した点は、本剤の一つの特徴として挙げられよう。

異なるペニシリナーゼ (PCase) を産生する薬剤耐性プラスミド Rms 149 (IV型), Rms 212 (I型), Rms 213 (II型), Rte (III型) 保有の *E. coli* は、いずれも AMPC 高濃度耐性を示す。しかし、これらの菌に対し、

CXM は強い抗菌力を示したものの、CXM は Rms 139 (IV型) 保有の *P. aeruginosa* M 15 に対しては無効であった。これは宿主が *P. aeruginosa* であることによる。この結果は、CXM が各種ペニシリナーゼに対して安定であることを示唆するものである。一部の菌株を除きグラム陰性桿菌の産生する  $\beta$ -lactamase は染色体性遺伝子支配の菌種特有のセファロスポリナーゼ (CSase) やオキシミノセファロスポリナーゼ (CXase) である。しかもこれらの CSase や CXase を量的に多く産生する菌は同時にプラスミド支配の PCase を同時に作る場合が多い。従って、CXM が PCase や CSase に対し安定であることは、抗菌力にも反映することが考えられた。事実、Table 3 に示したごとく CXM の抗菌力は CSase 産生菌に対し、対照薬 CCL, CEX, AMPC より強い結果であった。又、CXM は CXase によって加水分解されることも知られている<sup>5)</sup>。*P. vulgaris*, *P. cepacia* に対する抗菌力の弱さはこの CXase によるものと推定された。しかし、CXM の *S. marcescens*, *M. morgani* に対する抗菌力の結果は如何なる機構によるのか現在のところ不明である。

マウス感染治療実験における CXM-AX の治療効果は、使用した菌種 *E. coli* ML 4707, *K. pneumoniae* GN 6445, *P. mirabilis* GN 4754 共に対照薬 CCL に比べ劣る ED<sub>50</sub> 値を示した。この結果は、CXM-AX の血中・尿中への移行性が空腹時に比べ、食後投与の方が高いことや脱エステル化率など投与条件による有効性が異なることも当然予想される<sup>6)</sup>。従って、CXM-AX の効果はマウス感染治療効果以上に上記条件下での臨床治療効果が期待される。

## 文 献

- 1) 三橋 進, 井上松久: MIC 測定用標準菌株。Chemotherapy 27: 561, 1979
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simple method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. 92: 99~113, 1984
- 4) 第 26 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ。Cefuroxime (SN 107), 都市センターホール, 1979
- 5) MITSUHASHI, S. & M. INOUE: Mechanisms of resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics.  $\beta$ -lactam Antibiotics (Mitsuhashi, S., ed.), Japan Scientific Societies Press: 41~56, 1981
- 6) 第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I。Cefuroxime axetil (SN 407), 大阪, 1985

*IN VITRO* AND *IN VIVO* ANTIBACTERIAL  
ACTIVITY OF CEFUROXIME AXETIL

KUNIO INOUE, TAMIKO NAKANE, SEIKI OKAMOTO,  
SUSUMU MITSUHASHI and MATSUHISA INOUE\*

Episome institute

\* Laboratory of Drug Resistance in Bacteria, Gunma Univ. School of Medicine

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cefuroxime axetil (CXM-AX), the 1-acetoxyethyl ester of cefuroxime (CXM), were investigated in comparison with those of CCL, CEX and AMPC. CXM showed a broad antibacterial spectrum against both gram-positive and gram-negative bacteria. Among them, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. rettgeri*, *M. morgani*, *P. stuartii* and *P. cepacia* were extremely susceptible, but *P. aeruginosa* was resistant to CXM. CXM was also active against most of  $\beta$ -lactam resistant strains but not active against CXase producing strains. As to the protective effects in experimental infections with various bacteria, CXM-AX was more effective than CEX but not as effective as CCL.