

Cefuroxime axetil (CXM-AX) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について

西野 武志・尾花 芳樹・後藤 季美・谷野 輝雄
京都薬科大学微生物学教室

Cefuroxime (CXM) のプロドラッグである Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力を Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL) および Amoxicillin (AMPC) を比較薬として検討を行い以下の成績を得た。

CXM-AX の原体である CXM はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示したが、*Serratia* およびブドウ糖非発酵菌に対する抗菌力は弱かった。CXM は臨床分離のグラム陽性菌群に対して、AMPC とほぼ同等か劣っていたが、CEX, CCL より優れていた。グラム陰性菌では、*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter calcoaceticus* に対して CXM は AMPC あるいは CCL より劣っていたが、CEX より優れており、その他の菌種ではこれら3薬物より優れていた。

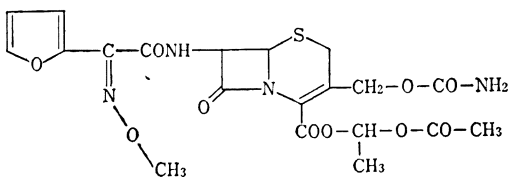
抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加, 接種菌量の影響を検討したところ、CXM は若干影響を受けたが、CEX, CCL より小さいものであった。

マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果では *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. coli* 感染症に対して CXM-AX は CCL とほぼ同等か優れており、また CEX よりは優れていた。また *Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* 感染症に対して CXM-AX は CEX とほぼ同等か優れており、CCL よりは劣っていた。

K. pneumoniae によるマウス実験的呼吸器感染症に対して CXM-AX は CCL と同等の治療効果を示し、CEX より優れていた。マウス実験的尿路感染症では、*E. coli* の場合 CXM-AX は CCL より優れていたが、*K. pneumoniae* の場合若干劣っていた。しかし CEX に比べいずれの場合も優れていた。

Cefuroxime axetil (CXM-AX, SN 407) は、英国 Glaxo 社で開発された Cefuroxime の 1-acetoxyethyl ester 誘導体であり、本体自体にはほとんど抗菌活性がないが、経口投与後腸管内で速やかに脱エステル化を受け、Cefuroxime として吸収され、抗菌力を発揮する¹⁾。本物質の化学名は (RS)-1-acetoxyethyl (6R, 7R)-3-carbamoyloxymethyl-7-[(2Z)-2-(fur-2-yl)-2-methoxyiminoacetamido]-ceph-3-em-4-carboxylate であり、分子式 $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$ 、分子量 510.47 の水に難溶性の白色ないし淡黄色の粉末で、その化学構造式を Fig. 1

Fig. 1 Chemical structure of Cefuroxime axetil



に示した。

原体の Cefuroxime はグラム陽性菌およびブドウ糖非発酵菌を除くグラム陰性菌に対して抗菌力を有しており、また β -lactamase に対して安定であることから Cephem 耐性の *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus* および *Enterobacter* にも抗菌力を示すことが報告されている^{2,3)}。従って Cefuroxime axetil は従来の経口用 Cephem 剤が無効であったこれらの菌種に対して効果が期待される。今回、私どもは Cefuroxime axetil の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力を Cephalexin, Cefaclor および Amoxicillin を比較薬として検討を行ったので報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用薬物

Cefuroxime axetil (CXM-AX ; SN 407 : 力価 806 $\mu\text{g}/\text{mg}$), Cefuroxime (CXM : 力価 930.1 $\mu\text{g}/\text{mg}$), Cephalexin (CEX : 力価 975 $\mu\text{g}/\text{mg}$), Cefaclor (CCL : 力価 960.6 $\mu\text{g}/\text{mg}$) および Amoxicillin (AMPC : 力価

825 µg/mg) のいずれも標準品を使用した。

2. 使用菌株

教室保存の標準株および臨床材料より分離された *S. aureus* 41 株, *S. epidermidis* 13 株, *S. pyogenes* 26 株, *E. coli* 42 株, *K. pneumoniae* 42 株, *E. aerogenes* 22 株, *E. cloacae* 22 株, *P. mirabilis* 27 株, *P. vulgaris* 37 株, *Providencia rettgeri* 16 株, *Morganella morganii* 28 株, *H. influenzae* 41 株, *S. marcescens* 43 株, *Pseudomonas aeruginosa* 17 株と *Acinetobacter calcoaceticus* 21 株を用いた。

このうち, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* と *A. calcoaceticus* については, 昭和 56 年から 59 年に分離された菌株で, そのほかは, 昭和 50 年から 59 年に分離された菌株である。

3. 感受性測定法

前培養に感受性ブイヨン培地(栄研), 測定用に感受性ディスク用培地(栄研)を用い, 日本化学療法学会感受性測定法⁴⁾に準じて行った。なお *Streptococcus* spp. は 10% 馬脱繊維血液を, *Haemophilus influenzae* は 3% Bacto Fildes enrichment (Difco) を含んだ感受性ディスク用培地を用いた。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加および接種菌量の影響について *S. aureus* および *E. coli* を被験菌種として, 感受性ディスク用培地を用いた寒天平板希釈法により検討を行った。

5. 殺菌作用

普通ブイヨン(ニッスイ)で前培養した *S. aureus* SMITH および *E. coli* 444 を同新鮮培地に接種し培養した。菌数が約 10^6 cells/ml になった時に所定の濃度になるように薬物を添加し, 37°C で培養を続け, 経時的に生菌数を測定した。

6. マウス実験的腹腔内感染症に対する効果

実験的腹腔内感染症は *S. aureus* SMITH, *E. coli* 444, *K. pneumoniae* DT-S, *K. pneumoniae* KC-1, *E. cloacae* 113 および *P. mirabilis* 434 をいずれも普通ブイヨンで 37°C 18 時間培養後, 同培地で希釈し, 6% hog gastric mucin (Orthana Kemisk Fabrik A/S) と等量混合した。また *S. pyogenes* C-203 および *S. pneumoniae* III は 10% 馬血清を含んだ普通ブイヨンで 37°C 18 時間培養後, 生理的食塩水で希釈した。この菌液を 1 群 10 匹の Std-ddY 系雄マウス(体重 17~18 g)の腹腔内に接種し, 感染 2 時間後に 1 回薬物を経口投与した。その後 7 日間生死観察を行い, LITCHFIELD-WILCOXON 法⁵⁾により ED₅₀ 値を算出した。なお薬物は 0.5% carboxymethylcellulose に溶解または懸濁して用いた。

7. マウス実験的呼吸器感染症に対する効果

実験的呼吸器感染症は *K. pneumoniae* DT-S を用い, 既報⁶⁾のごとく惹起させた。感染 15 時間後に薬物を 1 回経口投与し, 以後経時的に肺内菌数を測定した。なお 1 群 5 匹のマウスを用いた。

8. マウス実験的尿路感染症に対する効果

Table 1 Antibacterial spectrum of gram-positive bacteria (10^8 cells/ml)

Organism	MIC (µg/ml)			
	CXM	CEX	CCL	AMPC
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-PJC	0.78	3.13	0.78	0.19
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	0.78	1.56	0.78	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	0.78	12.5	3.13	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	0.78	3.13	1.56	0.19
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80(PC ^r)	0.78	3.13	1.56	25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6.25	6.25	1.56	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.012	0.78	0.19	0.012
<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK	0.012	0.78	0.19	0.012
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	≤0.006	0.39	0.10	0.012
<i>Enterococcus faecalis</i>	>100	>100	25	0.39
Viridans group <i>Streptococcus</i>	>100	>100	25	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.025	3.13	0.39	0.012
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.025	1.56	0.39	0.012
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	0.025	3.13	0.78	0.012
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.78	0.78	0.39	0.19
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.10	0.19	0.19	≤0.006
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	1.56	0.78	0.10	0.39
<i>Bacillus anthracis</i>	25	6.25	0.78	0.78

Table 2 Antibacterial spectrum of gram-positive bacteria (10^8 cells/ml)

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	CXM	CEX	CCL	AMPC
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-PJC	0.78	3.13	0.78	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	0.78	1.56	0.78	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	0.78	12.5	3.13	0.19
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	0.78	1.56	0.78	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80(PC ^r)	0.39	1.56	1.56	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6.25	6.25	1.56	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.012	0.78	0.19	0.012
<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK	0.012	0.78	0.19	0.012
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	0.012	0.19	0.10	≤ 0.006
<i>Enterococcus faecalis</i>	>100	>100	25	0.39
Viridans group <i>Streptococcus</i>	>100	>100	25	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.025	3.13	0.39	0.012
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.025	1.56	0.39	0.025
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	0.025	3.13	0.39	0.012
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.39	0.78	0.39	0.19
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.19	0.05	0.025	≤ 0.006
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.19	0.78	0.10	0.012
<i>Bacillus anthracis</i>	12.5	1.56	0.39	0.05

Table 3 Antibacterial spectrum of gram-negative bacteria (10^8 cells/ml)

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	CXM	CEX	CCL	AMPC
<i>Escherichia coli</i> NIHJJC-2	6.25	12.5	12.5	12.5
<i>Escherichia coli</i> NIH	1.56	25	6.25	6.25
<i>Escherichia coli</i> K-12	6.25	12.5	3.13	6.25
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	25	>100	>100	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.78	3.13	0.39	0.19
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.78	3.13	0.78	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.78	6.25	0.78	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> B	1.56	6.25	0.78	0.39
<i>Salmonella enteritidis</i>	3.13	6.25	0.78	0.78
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	3.13	6.25	1.56	3.13
<i>Shigella flexneri</i> EW-10	3.13	6.25	1.56	3.13
<i>Shigella boydii</i> EW-28	1.56	12.5	6.25	6.25
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	1.56	6.25	3.13	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NTCC 9632	6.25	>100	50	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	100	>100	>100	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	>100	>100	>100	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	25	>100	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	50	>100	>100	50
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.19	25	6.25	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	>100	100	>100	>100
<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	0.78	>100	>100	>100
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	3.13	>100	>100	12.5
<i>Morganella morganii</i> Koso	50	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1095	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC 25416	>100	>100	>100	>100
<i>Xanthomonas maltophilia</i> ATCC 13637	>100	>100	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO 12552	>100	100	>100	>100

Table 4 Antibacterial spectrum of gram-negative bacteria (10^6 cells/ml)

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	CXM	CEX	CCL	AMPC
<i>Escherichia coli</i> NIHJJC-2	3.13	6.25	1.56	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.39	6.25	1.56	3.13
<i>Escherichia coli</i> K-12	3.13	6.25	1.56	3.13
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	3.13	>100	25	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.19	1.56	0.19	0.19
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.39	3.13	0.78	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.39	6.25	0.78	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.39	3.13	0.39	0.39
<i>Salmonella enteritidis</i>	3.13	3.13	0.78	0.39
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	3.13	6.25	1.56	3.13
<i>Shigella flexneri</i> EW-10	1.56	6.25	0.78	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.78	6.25	1.56	3.13
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	1.56	3.13	1.56	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	1.56	25	0.78	50
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	6.25	>100	50	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	6.25	>100	100	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	3.13	>100	25	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	100	>100	>100	50
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.19	6.25	0.78	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	3.13	12.5	12.5	6.25
<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	0.39	>100	>100	>100
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	0.39	6.25	0.78	0.19
<i>Morganella morganii</i> Kono	12.5	12.5	1.56	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	6.25	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1095	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC 25416	>100	>100	>100	>100
<i>Xanthomonas maltophilia</i> ATCC 13637	>100	>100	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO 12552	>100	>100	>100	100

実験的尿路感染症は *E. coli* 444 および *K. pneumoniae* KC-1 を用い、既報⁷⁾のごとく惹起させた。感染 4 時間後に薬物を 1 回経口投与し、投与 20 時間後に腎内菌数を測定した。なお 1 群 8 匹のマウスを用いた。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトル

教室保存のグラム陽性菌群およびグラム陰性菌群に対する感受性について検討した結果を Table 1~4 に示した。接種菌量 10^6 cells/ml において、グラム陽性菌群に対する CXM の抗菌力 (MIC) は、*S. aureus* では 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、AMPC より若干劣るが CEX, CCL とほぼ同等もしくは優れていた。*Streptococcus* spp. に対して CXM の MIC は AMPC とほぼ同等であり、CEX, CCL より明らかに優れていた。しかしながら *E. faecalis*, Viridans group *Streptococcus* には抗菌力を示さなかった。グラム陰性菌群では、ブドウ糖非発酵菌、*Serratia marcescens* を除く各菌種に対し

て、CEX, CCL, AMPC より良好な抗菌力を示し、*Citrobacter*, *Enterobacter* spp., *Hafnia* などにも MIC は 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、既存の経口用 Cephem 剤が無効の菌種にも抗菌力を有していた。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

臨床分離株に対する CXM の抗菌力について検討した成績を Fig. 2~16 に示した。

S. aureus に対する CXM の MIC は Fig. 2 に示すように 0.05~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、0.78 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する一峰性の分布を示した。その抗菌力は AMPC より劣るが、CEX, CCL より優れていた。

S. epidermidis に対して、CXM は AMPC より劣り CEX, CCL より優れていたが、MIC は 0.2~>100 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、耐性菌も存在していた。

S. pyogenes に対して CXM は 0.012 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、その抗菌力は CEX, CCL より優れており、AMPC とほぼ同等の良好な抗菌力を示した。

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* 41 strains (10^6 cells/ml)

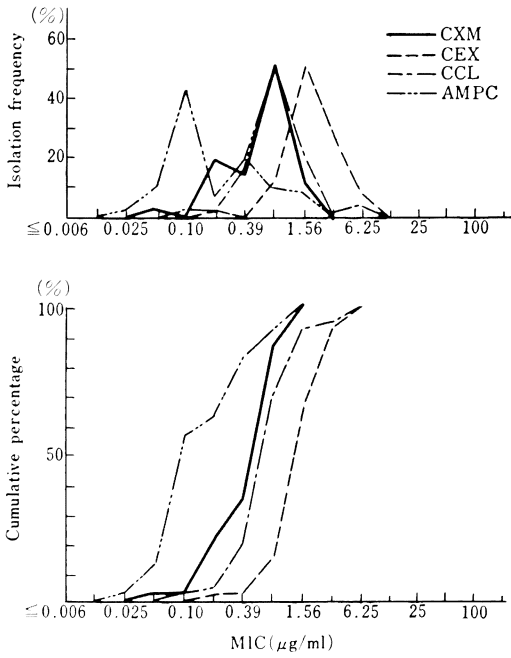


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. pyogenes* 26 strains (10^6 cells/ml)

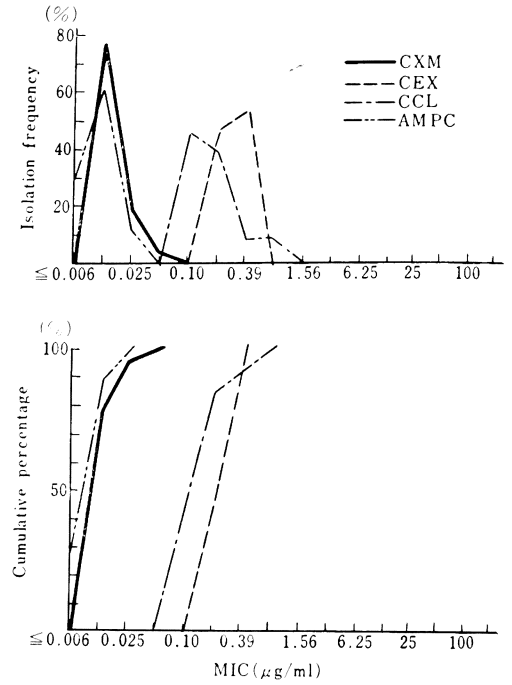


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. epidermidis* 13 strains (10^6 cells/ml)

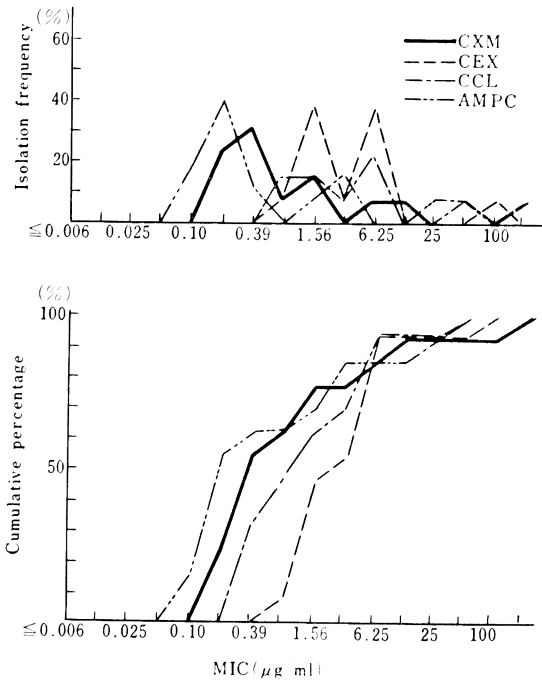


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 42 strains (10^6 cells/ml)

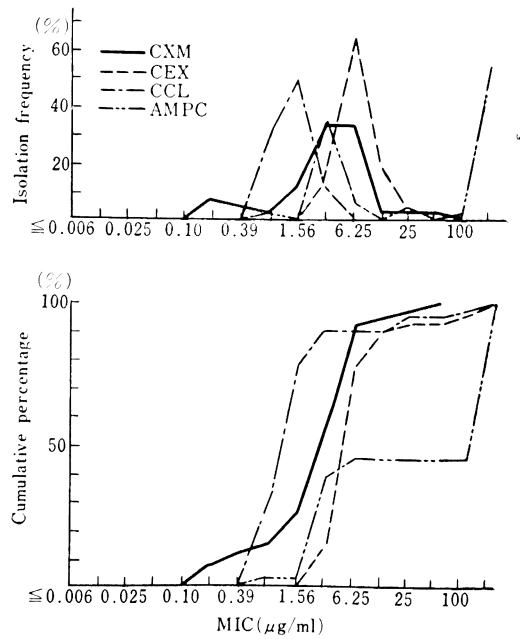


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 42 strains (10^6 cells/ml)

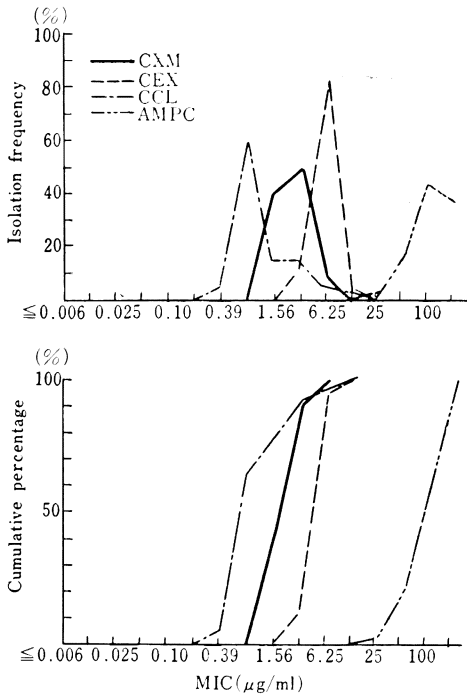


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. aerogenes* 22 strains (10^8 cells/ml)

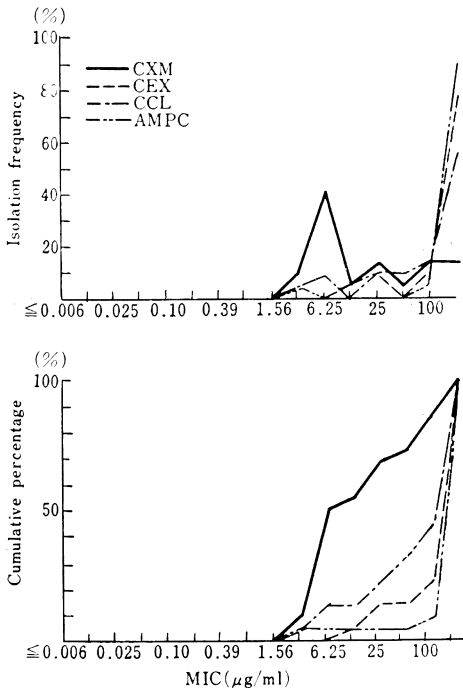
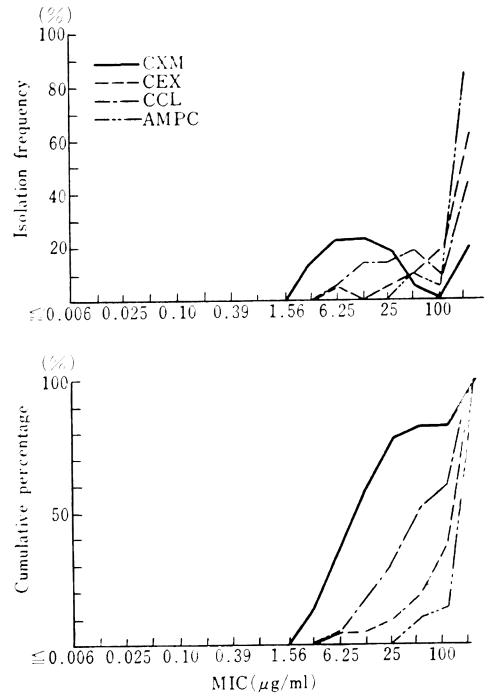


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. cloacae* 22 strains (10^6 cells/ml)



E. coli に対する CXM の MIC は Fig. 5 に示すように 0.2~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, CEX, AMPC より優れていたが, CCL より劣っていた。

K. pneumoniae に対する CXM の MIC は 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布していたが, この場合も CEX, AMPC より優れているものの CCL より劣っていた。

E. aerogenes および *E. cloacae* に対する抗菌力は Fig. 7, 8 に示すように AMPC, CEX, CCL では >25 $\mu\text{g/ml}$ に大部分の菌株が分布し, 耐性であったが, CXM の MIC は 3.13~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 他の3薬物に比べ明らかに優れていた。

インドール陰性の *P. mirabilis* に対する CXM の MIC は 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, CEX より優れていたが, CCL, AMPC より劣っていた。

またインドール陽性 *P. vulgaris*, *P. rettgeri* に対する CXM の抗菌力は他の薬物と同様弱いものであった。*M. morgani* に対しては CXM の抗菌力は他の薬物より優れていたが, 全般的に弱く耐性菌も存在していた。

H. influenzae に対して CXM は良好な抗菌力を有しており, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する一峰性の分布を示した。その抗菌力は AMPC に比べ若干劣るものの CEX, CCL より優れていた。

S. marcescens に対して Fig. 14 に示すように CXM は

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 27 strains (10^6 cells/ml)

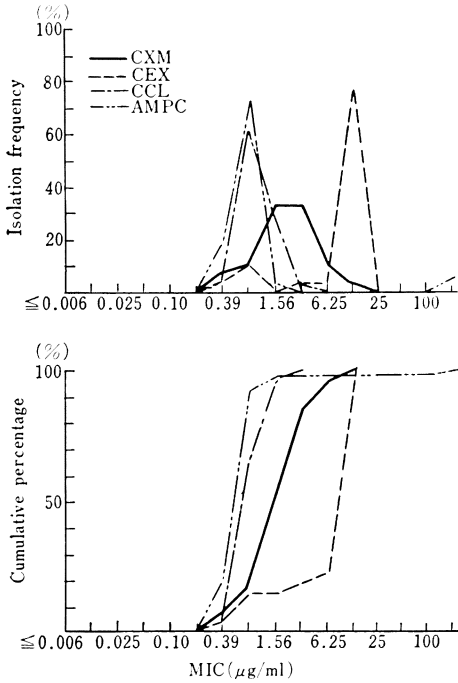


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. rettgeri* 16 strains (10^6 cells/ml)

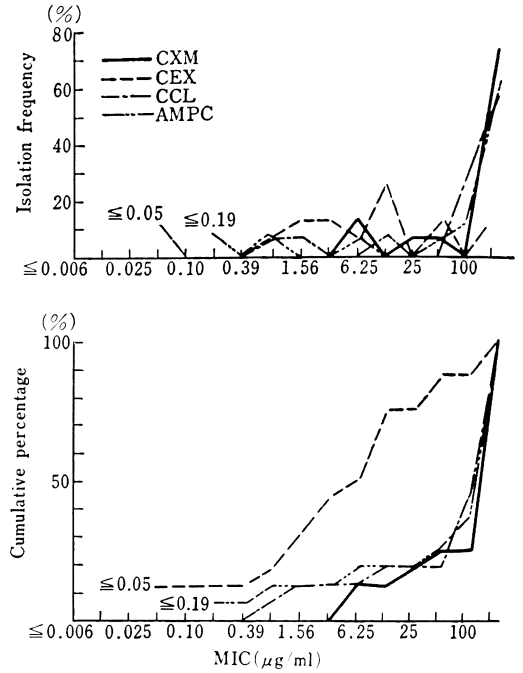


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 37 strains (10^6 cells/ml)

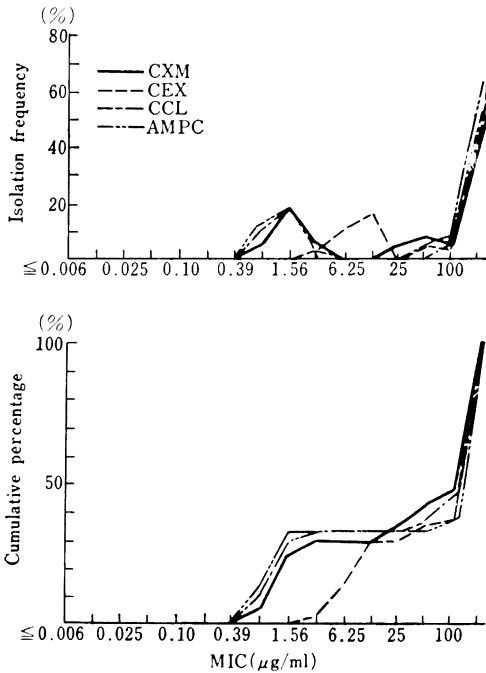


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *M. morgani* 28 strains (10^6 cells/ml)

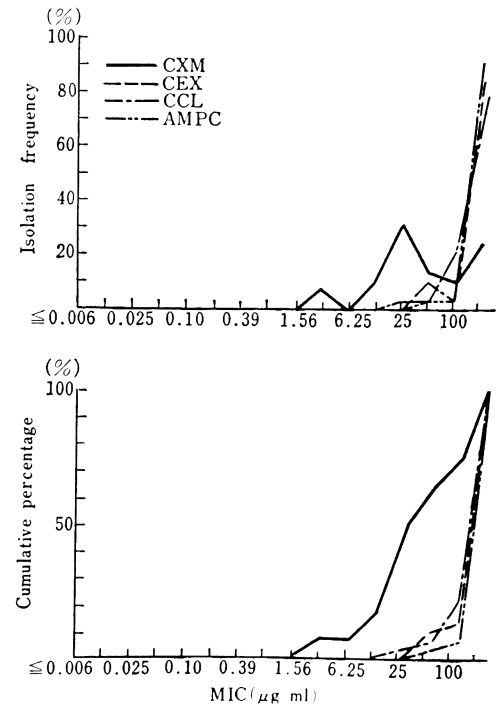


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *H. influenzae* 41 strains (10^8 cells/ml)

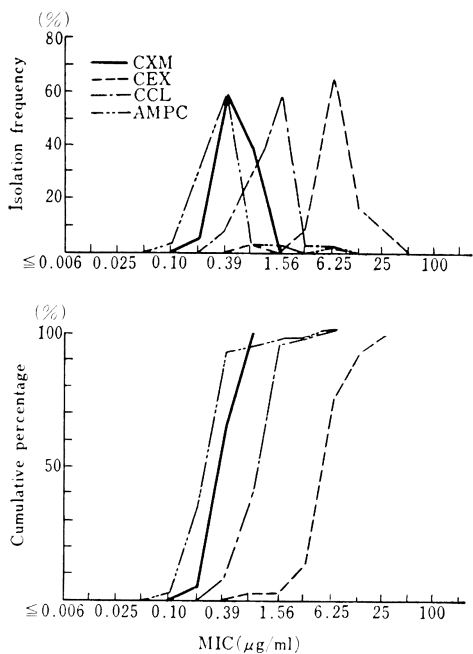


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* 17 strains (10^8 cells/ml)

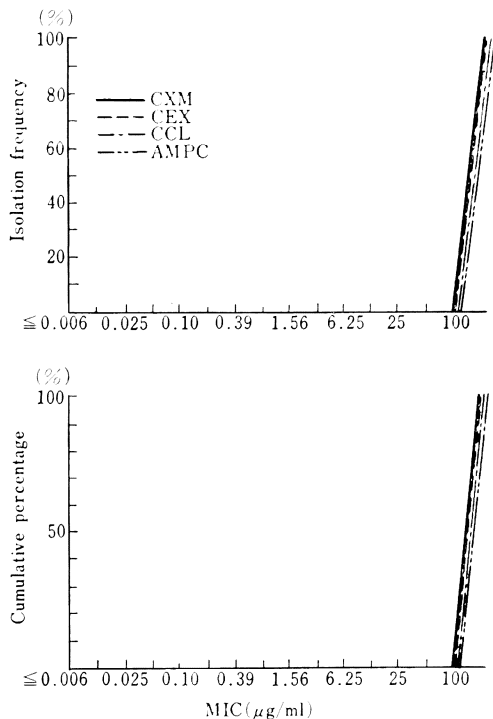


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 43 strains (10^8 cells/ml)

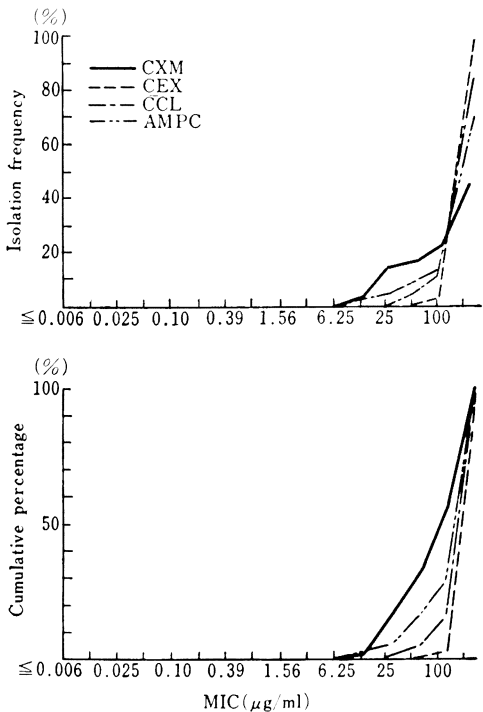
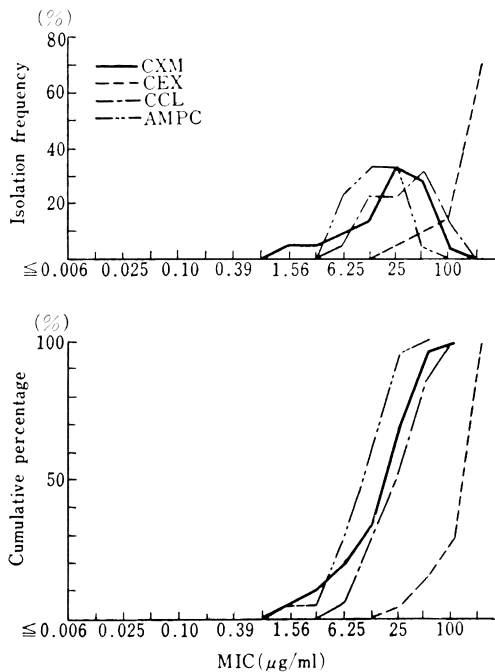


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates *A. calcoaceticus* 21 strains (10^8 cells/ml)



若干の抗菌力を有するが、他の薬物と同様に非常に弱いものであった。

ブドウ糖非発酵菌の *P. aeruginosa* に対して CXM は全く抗菌力を示さなかったが、*A. calcoaceticus* に対しては CCL とほぼ同等の抗菌力を示した。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

CXM の抗菌力に及ぼす培地 pH、血清および接種菌量の影響について検討した結果を Fig. 17~22 に示した。

抗菌力に及ぼす培地 pH の影響では *S. aureus* の場合、pH7.0 では MIC のピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ であったが、pH6.0 では $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、pH8.0 では $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり酸性側で抗菌力は若干上昇した。*E. coli* では

CXM、CEX の場合、酸性側で若干抗菌力の低下が認められた。

馬血清添加の影響では *S. aureus* の場合、血清添加により若干抗菌力が低下したが、その影響は CEX、CCL より小さいものであった。また *E. coli* では血清添加により若干感受性の上昇する株も認められたが、殆んど影響されないものと思われた。

接種菌量の影響については *S. aureus*、*E. coli* のいずれも菌量の増加に伴い若干抗菌力の低下が認められたが、CEX、CCL の場合よりも小さいものであった。

4. 殺菌作用

S. aureus SMITH に対して CXM、CEX の $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ および CCL $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 作用により薬

Fig. 17 Effect of medium pH on the antibacterial activity of CXM, CEX and CCL *S. aureus* 10 strains (10^6 cells/ml)

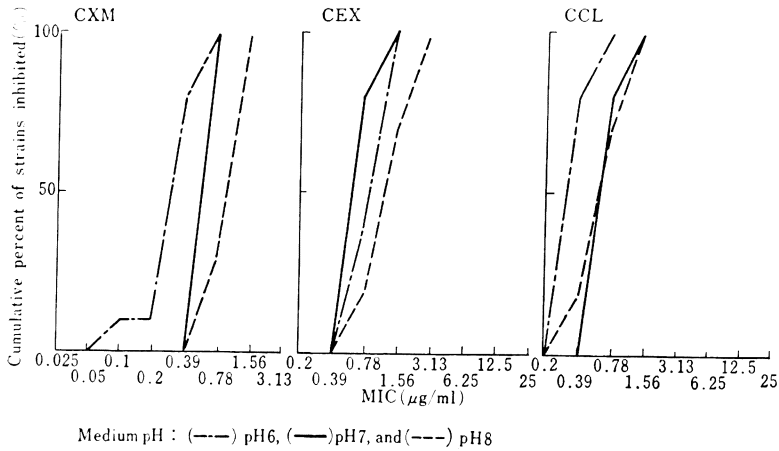


Fig. 18 Effect of medium pH on the antibacterial activity of CXM, CEX and CCL *E. coli* 9 strains (10^6 cells/ml)

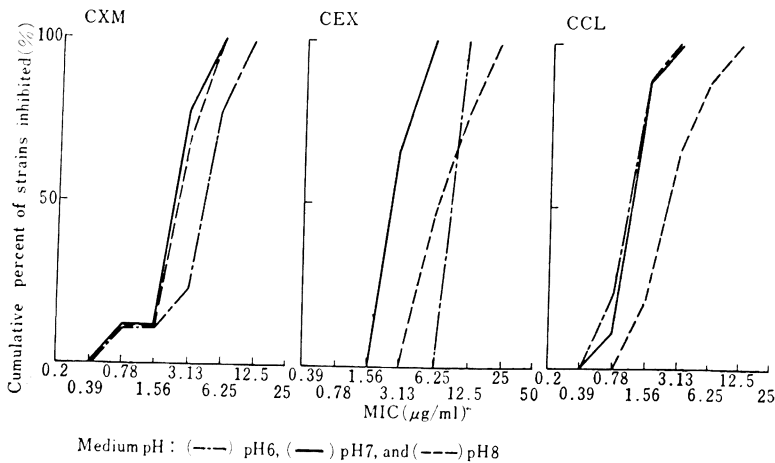


Fig. 19 Effect of serum concentration on the antibacterial activity of CXM, CEX and CCL
S. aureus 10 strains (10^8 cells/ml)

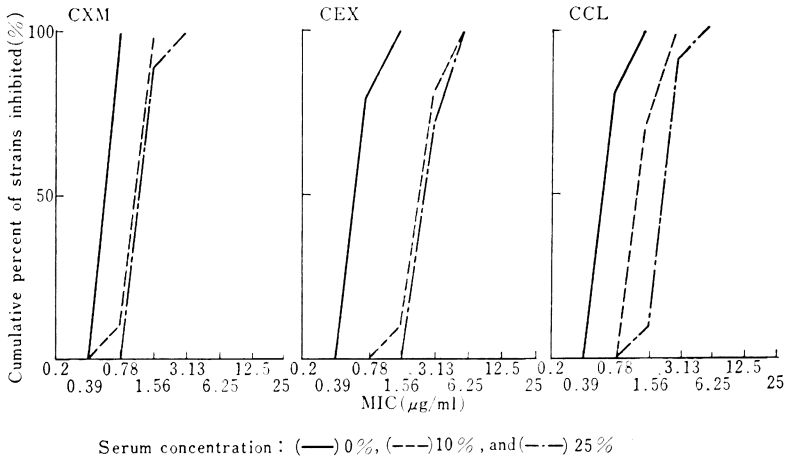
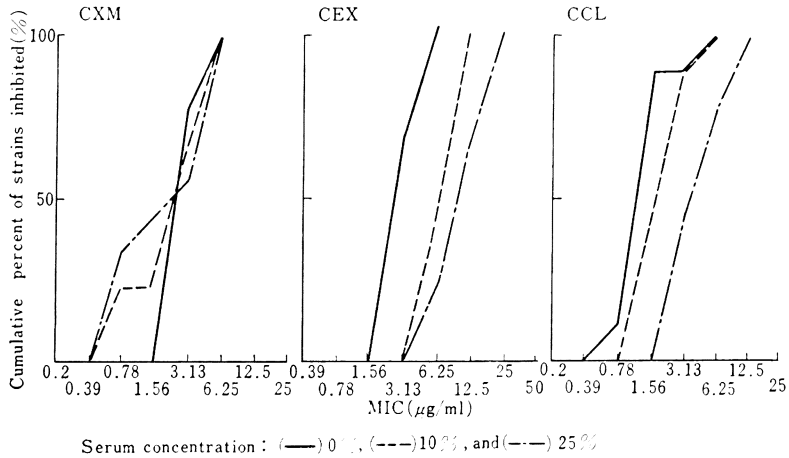


Fig. 20 Effect of serum concentration on the antibacterial activity of CXM, CEX and CCL
E. coli 9 strains (10^6 cells/ml)



剤濃度に応じた殺菌効果が認められたがあまり強い作用を示すものではなかった。また *E. coli* 444 では CXM は、CEX および CCL よりも低い濃度において殺菌的で、濃度に対応した強い殺菌作用が認められた。

5. マウス実験的腹腔内感染症に対する効果

グラム陽性菌3株、グラム陰性菌5株を用いた腹腔内感染症に対する CXM-AX の治療効果について検討した成績を Table 5~13 に示した。なお表中の MIC はいずれも 10^6 cells/ml における測定結果である。

a) グラム陽性菌による感染症

S. aureus SMITH による感染症に対して CXM-AX の ED₅₀ 値は 0.0975 mg/mouse であり、CEX, CCL より劣っていた。*S. pneumoniae* III では CXM-AX の

ED₅₀ 値は 0.10 mg/mouse であり、CEX, CCL より優れており、*S. pyogenes* C-203 では CXM-AX の ED₅₀ 値は 0.024 mg/mouse で、CCL とほぼ同等であり、CEX より優れていた。

b) グラム陰性菌による感染症

E. coli 444 による感染症においては感染菌量が 7.5×10^5 および 5.0×10^4 cells/mouse の場合 CXM-AX の ED₅₀ 値はそれぞれ 0.185 mg, 0.035 mg/mouse であり、いずれも CCL とほぼ同等で CEX より優れていた。*K. pneumoniae* KC-1 では CXM-AX の効果は CEX とほぼ同等で CCL より劣っていた。

K. pneumoniae DT-S では CXM-AX の ED₅₀ 値は 0.170 mg/mouse であり、その治療効果は CCL より劣

Fig. 21 Effect of inoculum size on the antibacterial activity of CXM, CEX and CCL *S. aureus* 10 strains

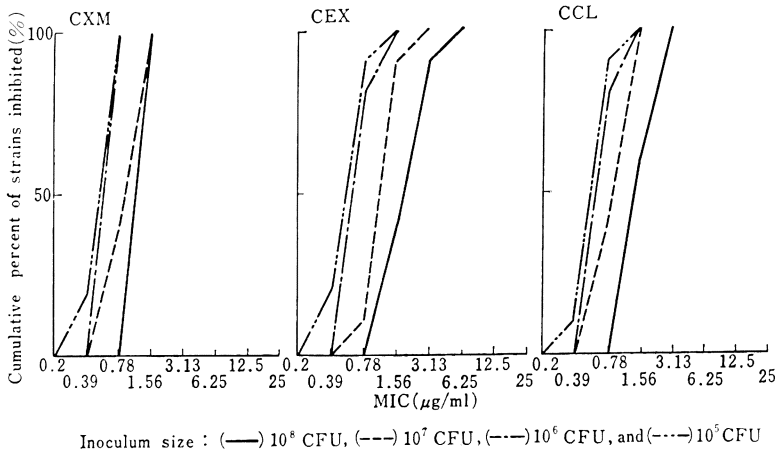


Fig. 22 Effect of inoculum size on the antibacterial activity of CXM, CEX and CCL *E. coli* 9 strains

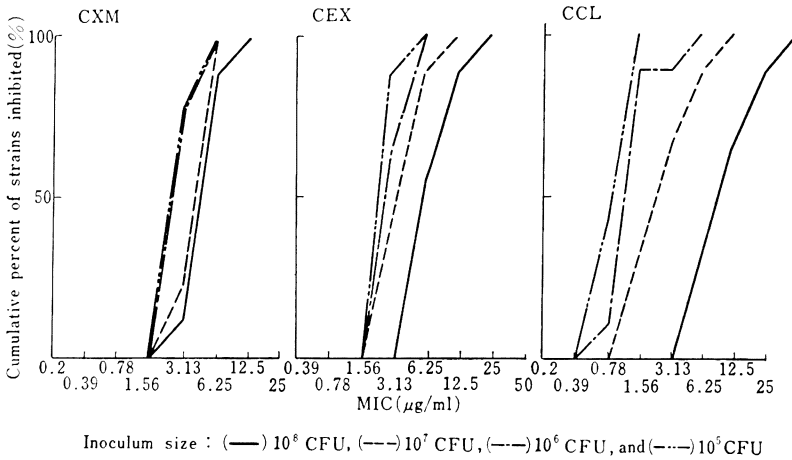


Table 5 Protective effect of CXM-AX, CEX and CCL on experimental infection with *S. aureus* SMITH in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC (μg/ml)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CXM-AX	6.0 × 10 ⁵	0.78	0.0975 (0.0800 ~ 0.1190) *
CEX	(25 LD ₅₀)	0.78	0.0050 (0.0037 ~ 0.0067) *
CCL		0.39	0.0025 (0.0019 ~ 0.0032) *

* 95 % confidence limits

Table 6 Protective effect of CXM-AX, CEX and CCL on experimental infection with *S. pneumoniae* III in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC (μg/ml)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CXM-AX	6.5 × 10 ⁴	0.025	0.10 (0.064 ~ 0.155) *
CEX	(10 LD ₅₀)	3.13	1.30 (0.998 ~ 1.694) *
CCL		0.39	0.40 (0.255 ~ 0.627) *

* 95 % confidence limits

Fig. 23 Effect of CXM, CEX and CCL on the viability of *S. aureus* SMITH

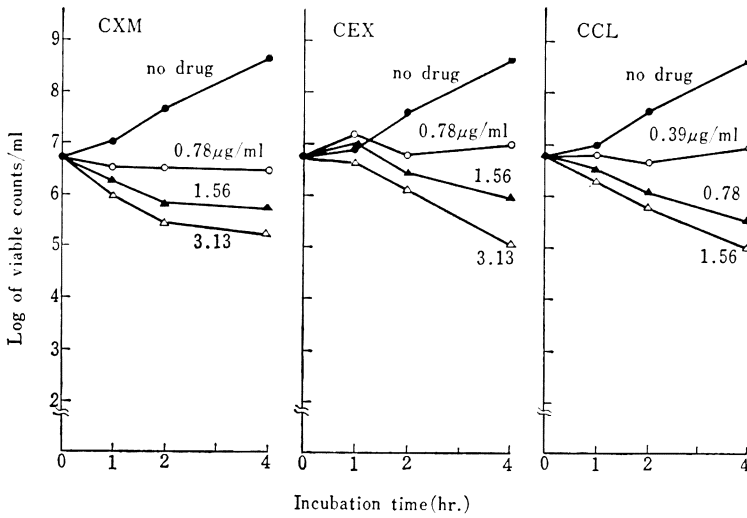


Fig. 24 Effect of CXM, CEX and CCL on the viability of *E. coli* 444

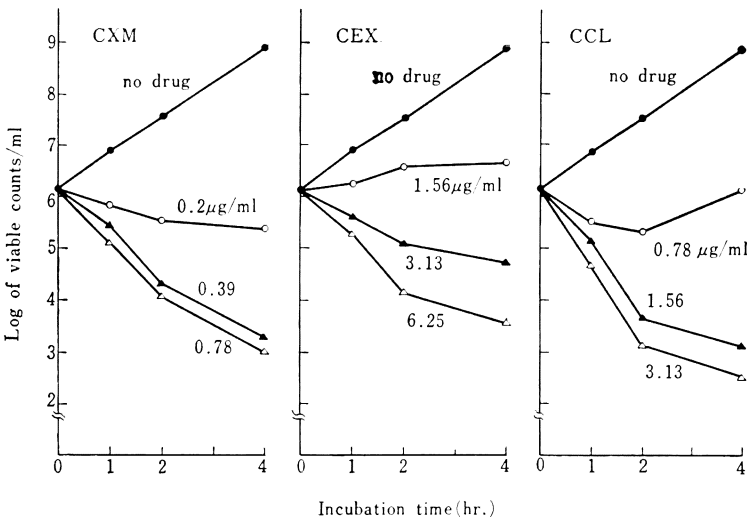


Table 7 Protective effect of CXM-AX, CEX and CCL on experimental infection with *S. pyogenes* C-203 in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC (µg/ml)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CXM-AX	4.0 × 10 ³ (130 LD ₅₀)	≤0.006	0.024 (0.018 ~ 0.032) *
CEX		0.19	0.065 (0.054 ~ 0.078) *
CCL		0.1	0.018 (0.014 ~ 0.024) *

* 95 % confidence limits

Table 8 Protective effect of CXM-AX, CEX and CCL on experimental infection with *E. coli* 444 in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC (µg/ml)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CXM-AX	7.5 × 10 ⁵ (200 LD ₅₀)	0.39	0.185 (0.118 ~ 0.291) *
CEX		3.13	0.550 (0.356 ~ 0.849) *
CCL		1.56	0.175 (0.111 ~ 0.277) *

* 95 % confidence limits

Table 9 Protective effect of CXM-AX, CEX and CCL on experimental infection with *E. coli* 444 in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CXM-AX	5.0×10^4 (10 LD ₅₀)	0.39	0.035 (0.026 ~ 0.046) *
CEX		3.13	0.120 (0.086 ~ 0.167) *
CCL		1.56	0.035 (0.026 ~ 0.046) *

* 95 % confidence limits

Table 10 Protective effect of CXM-AX, CEX and CCL on experimental infection with *K. pneumoniae* KC-1 in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CXM-AX	3.5×10^2 (250 LD ₅₀)	0.78	1.50 (1.119 ~ 2.010) *
CEX		6.25	2.00 (1.660 ~ 2.400) *
CCL		0.39	0.21 (0.152 ~ 0.290) *

* 95 % confidence limits

Table 11 Protective effect of CXM-AX, CEX and CCL on experimental infection with *K. pneumoniae* DT-S in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CXM-AX	6.0×10^2 (40 LD ₅₀)	1.56	0.170 (0.110 ~ 0.264) *
CEX		6.25	0.550 (0.346 ~ 0.874) *
CCL		0.39	0.100 (0.055 ~ 0.182) *

* 95 % confidence limits

Table 12 Protective effect of CXM-AX, CEX and CCL on experimental infection with *E. cloacae* 113 in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CXM-AX	26×10^6 (40 LD ₅₀)	6.25	1.95 (1.599 ~ 2.378) *
CEX		50	1.00 (0.679 ~ 1.473) *
CCL		12.5	0.93 (0.657 ~ 1.316) *

* 95 % confidence limits

Table 13 Protective effect of CXM-AX, CEX and CCL on experimental infection with *P. mirabilis* 434 in mice

Drug	Challenge (cells/mouse)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)
CXM-AX	5.0×10^6 (10 LD ₅₀)	0.78	0.130 (0.107 ~ 0.157) *
CEX		12.5	>1
CCL		1.56	0.090 (0.069 ~ 0.117) *

* 95 % confidence limits

干劣っていたが、CEX より優れたものであった。*E. cloacae* 113 では CXM-AX の効果は CEX, CCL より劣っており、MIC から予想される結果とは異なっていた。*P. mirabilis* 434 では CXM-AX の効果は CCL より若干劣っていたが、CEX より優れたものであった。

6. マウス実験の呼吸器感染症に対する効果

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. 25 に示した。CXM-AX および CCL 8 mg/mouse 投与群では投与 24 時間後の肺内菌数はいずれも 10^5 cells/lung レベルであ

Fig. 25 Effect of CXM-AX, CEX and CCL on number of bacteria in the lung of mice infected with *K. pneumoniae* DT-S by the aerosol method

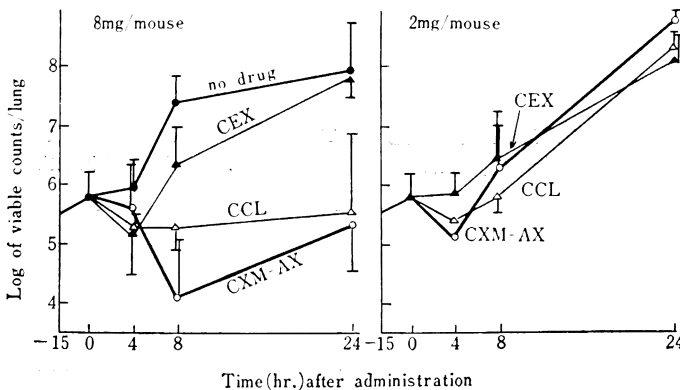


Fig. 26 Therapeutic efficacy of CXM-AX, CCL and CEX against experimental urinary tract infection with *E. coli* 444 in mice

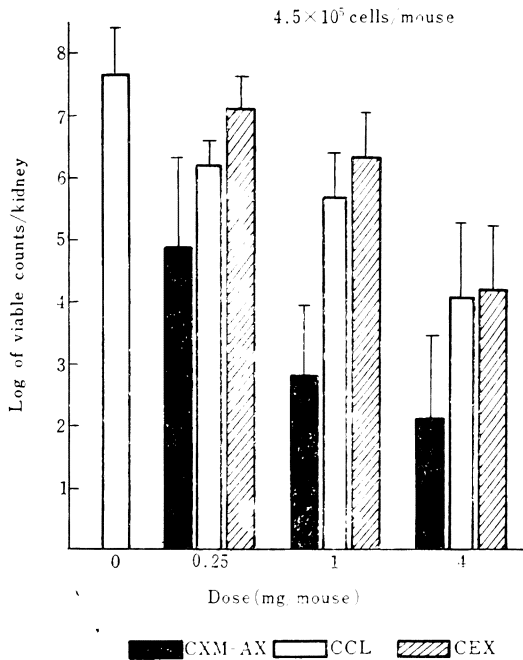
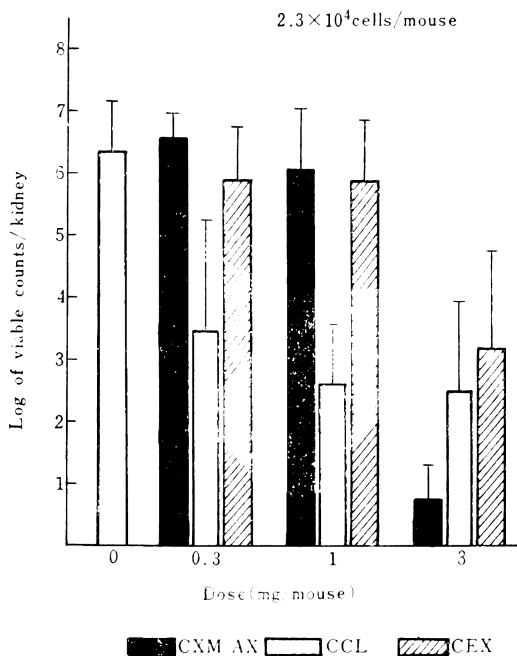


Fig. 27 Therapeutic efficacy of CXM-AX, CCL and CEX against experimental urinary tract infection with *K. pneumoniae* KC-1 in mice



り、増殖抑制効果は認められたが一回治療では不十分であると考えられた。また CEX ではほとんど効果は認められなかった。さらに 2 mg/mouse 投与群ではいずれの薬物も全く効果を示さなかった。

7. マウス実験の尿路感染症に対する効果

E. coli 444 および *K. pneumoniae* KC-1 による実験的尿路感染症に対する効果について検討した結果を Fig. 26, 27 に示した。

E. coli では CXM-AX は薬物投与量に応じた腎内菌数の減少が認められた。CEX, CCL においても投与量に対応した腎内菌数の減少が認められたが、その治療効果は CXM-AX より劣っていた。

K. pneumoniae では CXM-AX の 3 mg/mouse 投与群では明らかな効果が認められたが、1 mg/mouse 以下ではほとんど効果は認められなかった。CCL はこれらの投与量においては、投与量に応じた効果が認められなかったが、CXM-AX より優れていた。また CEX の治療効果は両薬物より劣っていた。

III. 総括および考察

CXM のプロドラッグである Cefuroxime axetil (CXM-AX; SN 407)¹⁾ の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力について CEX, CCL および AMPC を比較薬物として検討を行った。

CXM-AX の原体である CXM を使用し、*in vitro* の実験を行ったが、本物質はグラム陽性菌群に対して、AMPC の抗菌力とほぼ同等もしくは劣っており、CEX, CCL よりは優れていた。またグラム陰性菌群では CXM の抗菌力は *P. rettgeri* を除いて試験菌種の全てにおいて CEX より優れていたが、*E. coli*, *K. pneumoniae* では AMPC より優れるものの CCL より劣り、*H. influenzae*, *A. calcoaceticus* では CCL より優れているが AMPC より劣っていた。*P. mirabilis* では CCL, AMPC より劣っていた。しかしながら *Enterobacter* spp., インドール陽性の *Protus* spp. (*P. rettgeri*, *M. morgani* を含む) に対しては他の薬物より優れていたが抗菌力はあまり強いものではなく、*S. marcescens*, *P. aeruginosa* にはほとんど抗菌力を示さなかった。

一般的に β -lactam 抗生物質のグラム陰性桿菌に対する抗菌力は 1) 外膜の透過性, 2) β -lactamase に対する安定性, 3) PBP に対する親和性, これら 3つの因子により大きく影響を受けることが知られている。CXM の特徴ある抗菌力もこれら 3つの因子の関与の結果現われたものと思われる¹⁾。

In vivo 効果については CXM-AX を用いて検討したが、マウス実験的感染症における効果についてグラム陽性菌の場合、*S. aureus* 感染では CXM-AX は CEX,

CCL より劣っていたが, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* 感染では CCL とほぼ同等か優れ, CEX よりは明らかに優れていた。グラム陰性菌の場合, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* において CXM-AX の効果は CCL とほぼ同等か劣っており, CEX より優れていた。また呼吸器および尿路の局所感染系において CXM-AX の効果は CCL とほぼ同等か若干優れ, CEX よりは優れていた。

このように CXM-AX の効果は全般的には CCL とほぼ同等か若干劣り, CEX より優れていることが判った。

CXM-AX をマウスに経口投与し, 血清中濃度の推移が測定された成績では, 投与 30 分後に最高血清中濃度を示し, その濃度は CEX より低く, CCL とほぼ同等で, その後の推移は CEX と同様の傾向を示す¹⁾。

これらのことより, 特にグラム陰性菌感染症に対する CXM-AX の効果が CCL より若干劣るのは体内動態および *in vitro* 抗菌力が反映されたものと推察された。

文 献

- 1) 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
- 2) 大槻雅子, 宇津井幸男, 日置恵二, 平畑賢一, 西野武志: 新しいセファロsporin系抗生物質 Cefuroxime に関する細菌学的評価。Chemotherapy 27 (S-6): 32~49, 1979
- 3) 大槻雅子, 西野武志: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 12. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefuroxime の効果。Chemotherapy 27 (S-6): 83~90, 1979
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 5) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiment. J. Pharmacol. Exp. Therap. 96: 99~113, 1949
- 6) OBANA, Y.; T. NISHINO & T. TANINO: Therapeutic efficacy of β -lactam and aminoglycoside antibiotics on experimental pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* B-54 in diabetic mice. J. Antibiotics 38: 941~947, 1985
- 7) OBANA, Y.; T. NISHINO & T. TANINO: *In vitro* and *in vivo* activities of antimicrobial agents against *Acinetobacter calcoaceticus*. J. Antimicrob. Chemother. 15: 441~448, 1985

IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITIES
OF CEFUROXIME AXETIL (CXM-AX), A NEW
ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC

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

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cefuroxime axetil (CXM-AX ; SN 407), a prodrug of cefuroxime, were compared with those of cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), and amoxicillin (AMPC). The following results were obtained.

CXM (the active form of CXM-AX) had broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative organisms, but showed low antibacterial activity against *Serratia* and glucose non-fermentative organisms. The antibacterial activities of CXM against clinically isolated gram-positive organisms were either similar or inferior to those of AMPC, but were superior to those of CEX and CCL. The antibacterial activities of CXM against gram-negative organisms, such as *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, and *Acinetobacter calcoaceticus*, were inferior to those of AMPC or CCL, but were superior to those of CEX. Moreover, CXM was more active than these comparators against other gram-negative organisms.

The antibacterial activity of CXM was only slightly affected by the pH of the medium, the addition of horse serum, and the inoculum size.

The therapeutic efficacy of CXM-AX against experimental intraperitoneal infections caused by *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* and *E. coli* in mice was either comparable or superior to that of CCL and superior to that of CEX. Against the infections with *Staphylococcus aureus*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* and *Proteus mirabilis* in mice, the therapeutic efficacy of CXM-AX was either comparable or superior to that of CEX but inferior to that of CCL.

In experimental respiratory tract infections with *Klebsiella pneumoniae* in mice, CXM-AX demonstrated efficacy comparable to CCL and superior to CEX. Therapeutic efficacy of CXM-AX against experimental urinary tract infections in mice was superior to that of CEX and CCL against the infections with *E. coli*, slightly inferior to that of CCL and superior to that of CEX against the infections with *K. pneumoniae*.