

白血球減少症マウスの緑膿菌感染症と ceftazidime の治療効果  
—全身オートバクテリオグラフィによる観察—

石井 信男・谷 佳都・春日 修・芝田 和夫・山口東太郎  
田辺製薬株式会社生物研究所\*

(昭和 63 年 11 月 12 日受付)

緑膿菌の易感染性を白血球減少症マウスと正常マウスとで対比し、大腸菌と比較検討した。さらに、白血球減少症マウスの緑膿菌感染に対する ceftazidime および各種薬剤の治療効果を正常マウスと比較した。全身オートバクテリオグラフィ (ABG) に用いる感染菌はリファンピシン耐性菌株に誘導して用い、マウス感染はムチン添加腹腔内接種によった。細菌の易感染性は各マウスにおける全身 ABG、感染致死力および腹腔内・血中生菌数推移により、薬剤治療効果は ED<sub>50</sub> 値および全身 ABG により検討した。

緑膿菌で感染死を起こす白血球減少症マウスの全身オートバクテリオグラムでは細菌コロニーが全身的に分布し、正常マウスとは異なった感染経過を示した。また、腹腔内および血中の生菌数は菌接種 4 時間後まで正常マウスと同様に推移したが、4 時間以降には急速に増加した。さらに、大腸菌感染では白血球減少症マウスの生菌数推移が正常マウスと変わらない株が見出され緑膿菌のほうが大腸菌よりも易感染化を起こしやすいことが示唆された。白血球減少症マウスの緑膿菌感染に対する ceftazidime および各種薬剤の治療効果は正常マウスに比べていずれも難治性を示した。また、全身 ABG により観察した各薬剤の治療効果は各 ED<sub>50</sub> 値とよく対応した。

**Key words:** Ceftazidime, 緑膿菌, 白血球減少症マウス, 実験感染, 全身オートバクテリオグラフィ

緑膿菌による感染症は生体防御機能の低下した患者で菌交代症または院内感染として起こることが多く、現在では最も難治性の感染症として重要視されている。実験的にはシクロフォスファミド処理により作製した白血球減少症マウスで各種細菌の感染致死力を正常マウスと比較し、白血球減少症マウスは正常マウスよりも少量の接種菌量で感染発症し、易感染化宿主になっていることが報告されている<sup>1,2)</sup>。また、その易感染化の程度は菌種により異なるが、緑膿菌は最も易感染化を起こしやすい菌種とされている<sup>1)</sup>。

今回、我々は白血球減少症マウスにおける緑膿菌の易感染性について全身 ABG、感染致死力および腹腔内・血中生菌数推移により検討した。また、白血球減少症マウスの緑膿菌感染に対する ceftazidime および各種薬剤の治療効果についても検討した。

### I. 実験材料と方法

#### 1. 使用菌株

マウス実験感染には緑膿菌 5 株: *Pseudomonas aeruginosa* PI-67, *P. aeruginosa* 169, *P. aeruginosa* TU-

408, *P. aeruginosa* 229, *P. aeruginosa* 360 および大腸菌 4 株: *Escherichia coli* KC-14, *E. coli* 1346, *E. coli* 2004, *E. coli* JC-2 を用いた。

マウス全身オートバクテリオグラム (ABGM) 作製にはマウス切片中の腸内細菌を抑えて感染菌のみを選択的に培養するためリファンピシン耐性株 (RFP<sup>r</sup>) を誘導して用いた。各菌株の 37°C、一夜培養菌液をリファンピシン (RFP) 100 µg/ml 含有ハートインフュージョン寒天 (HIA, 栄研) 平板に塗布し、37°C、16 時間培養後に生育した耐性コロニーの中から生化学的性状、マウス感染致死力および試験薬剤に対する感受性が親株と変わらない株を選び、*P. aeruginosa* PI-67 RFP<sup>r</sup>, *P. aeruginosa* 229 RFP<sup>r</sup> および *E. coli* KC-14 RFP<sup>r</sup> を ABGM 作製の感染菌とした。

#### 2. 使用動物

Slc: ddY マウス, 4 週齢, 雄, 体重 19~21 g を正常マウスとして用いた。白血球減少症マウスはシクロフォスファミド (ナカライテスク) を滅菌水で溶解し、正常マウス腹腔内へ 250 mg/kg (0.2 ml) 投与により作製し

\* 埼玉県戸田市川岸 2-2-50

た。投与後末梢白血球数が最低値を示す4日目にマウス体重が19~21gのものを選り感染に用いた。

### 3. 使用薬剤

Ceftazidime (CAZ, 田辺製薬), cefoperazone (CPZ, 富山化学), cefsulodine (CFS, 武田薬工), cefpiramide (CPM, 住友化学) および gentamicin (GM, エッセクス日本) を滅菌水に溶解して用いた。

### 4. 感染および薬剤投与

緑膿菌はハートインフュージョンブイヨン(栄研)で、大腸菌はトリプトソイブイヨン(栄研)で37°C, 16時間培養後、滅菌生理食塩液で希釈し、6%ムチン液(ナカライテスク)に懸濁した。その菌液0.5mlを各マウスの腹腔内に接種した。薬剤投与は単回投与の場合には菌感染後1時間に、頻回投与の場合には菌感染後1, 2, 3および4時間に各薬剤濃度の0.2mlを筋肉内投与した。

各マウスに対する細菌の感染致死力測定には1群10匹を用い、5倍希釈系列の菌接種7日後までの生死からMLD(最小致死量)を求めた。また感染マウスに対する薬剤治療効果測定には1群10匹を用い、2倍希釈系列の薬剤投与7日後の生存率からプロビット法によってED<sub>50</sub>を算出した。

### 5. マウス全身 ABGM の作製

感染マウスの全身 ABGM は佐久間ら<sup>3,4)</sup>の方法に準じて作製した。感染菌のマウス体内分布の観察では菌感染直後(0時間)と6, 8, 10および14時間に、薬剤治療効果の観察ではFig. 3および4に示した感染後24あるいは28時間にマウスをクロロホルムガスで麻酔死させ、-40°Cに調節したドライアイス-アセトン中で凍結した。凍結マウスから-15°Cクリオスタット内マイクローム(オートクライオーム, 中川製作所)を用い、滅菌生理食塩液に浸したガーゼを支持体として厚さ40mμの全身垂直縦切切片を作製した。マウス切片はRFP 50 μg/ml およびトリフェニールテトラゾリウムクロライド(TTC) 25 μg/ml を含むHIA平板上にのせ37°C, 16~20時間培養した。RFPは腸内細菌の生育を抑えるため、TTCは生菌細胞内で還元されてトリフェニールホルマザンの赤色沈澱を生成し、細菌コロニーの観察がしやすいため用いられている。寒天平板上に生育したマウス体内での感染菌の分布および密度は写真撮影により記録した。また、薬剤治療効果の観察では、Fig. 3に示したように4段階に区別してそれぞれシンボルで示した。

### 6. 感染マウスの腹腔内および血中菌数測定

各菌株の正常マウスに対する100%致死菌量を正常および白血球減少症マウスの腹腔内へ接種し、2, 4, 6,

8時間後およびマウス死亡直前における各マウスの腹腔内および血中菌数を測定した。滅菌生理食塩液1mlをマウス腹腔内に注入して腹腔洗浄液を回収し、血液はマウス心臓から無菌的に採取した。各試料を直ちに生理食塩液で希釈後HIAを用いて培養し、生菌数を測定した。各時間における生菌数は1群4匹の平均値で示した。

### 7. 薬剤感受性測定

感染菌に対する各薬剤の最小発育阻止濃度(MIC)は日本化学療法学会標準法<sup>6)</sup>に準じて測定した。

## II. 実験結果

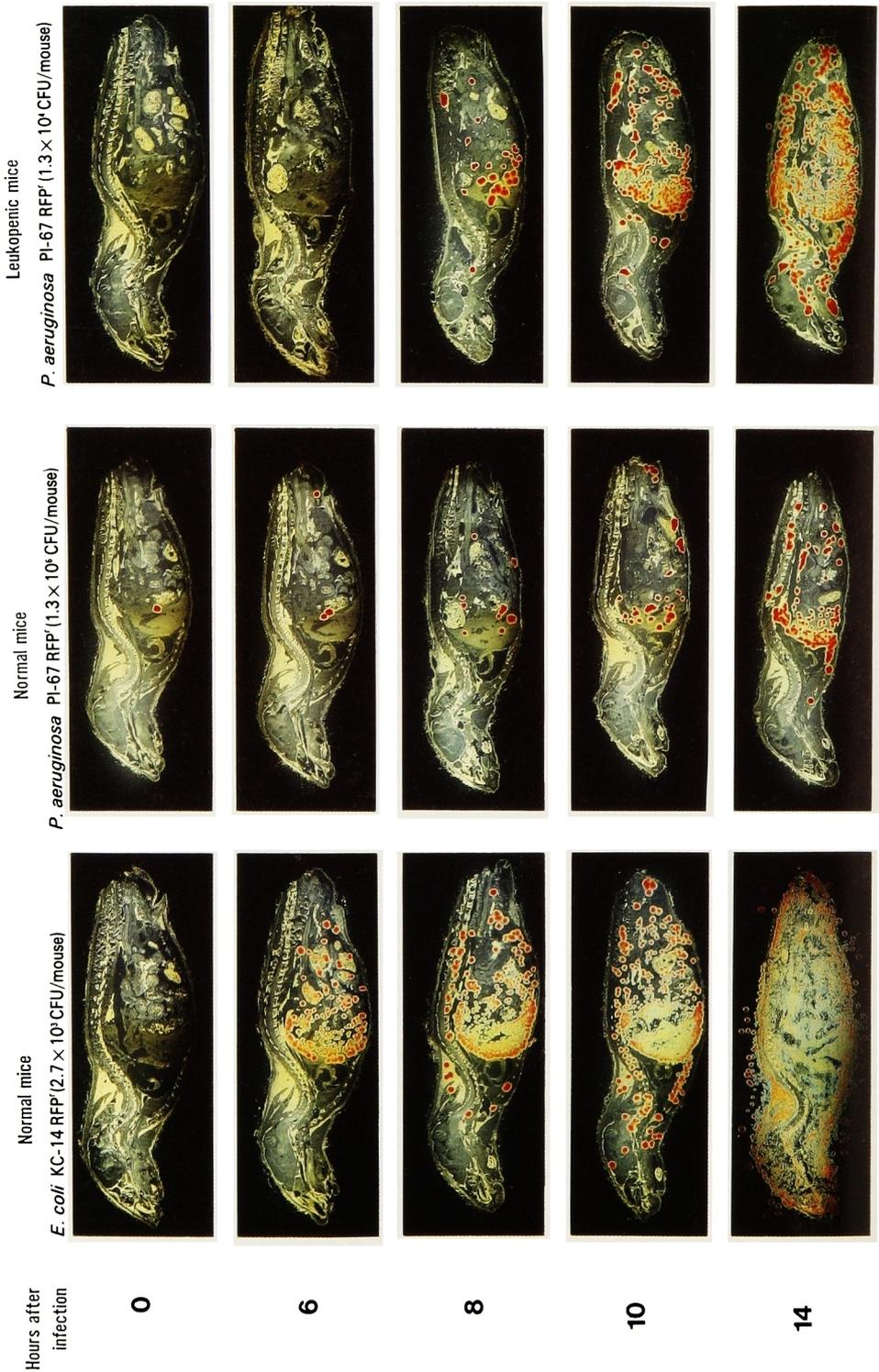
### 1. 全身 ABGM による正常および白血球減少症マウス体内における感染菌の観察

*E. coli* KC-14 RFP<sup>r</sup> ( $2.7 \times 10^3$  CFU/マウス) または *P. aeruginosa* PI-67 RFP<sup>r</sup> ( $1.3 \times 10^6$  CFU/マウス) を正常マウスに腹腔内接種した ABGM および *P. aeruginosa* PI-67 RFP<sup>r</sup> ( $1.3 \times 10^4$  CFU/マウス) を白血球減少症マウスに接種した ABGM を Fig. 1 に示した。正常マウスの *E. coli* 感染では6および8時間後に肝と脾に多数の感染菌コロニーが見られ、10時間後には全身に菌が分布し、死亡直前の14時間後にはさらに全身の菌数増加が認められた。これに対し、正常マウスの *P. aeruginosa* 感染では肝における菌数増加が8時間後から見られ、死亡直前の14時間後に肝、脾および腹腔内でさらに増加したが、全身には分布せず、*E. coli* の場合と明らかな相違が認められた。一方、白血球減少症マウスの *P. aeruginosa* 感染では正常マウスの1/100の接種菌量にもかかわらず8時間後には肝と腹腔内に多数の感染菌コロニーが見られ、その後さらに増加して全身に分布し、マウスは18時間後に死亡した。

### 2. 正常および白血球減少症マウスの感染菌に対する感受性

*E. coli* の4株および *P. aeruginosa* の5株の白血球減少症マウスに対する感染致死力を正常マウスと比較した。両マウスに腹腔内接種した各菌株のMLD値および易感染化の程度(正常マウスMLD値/白血球減少症マウスMLD値)を算出し、Table 1 に示した。*E. coli* 感染の場合、KC-14株および1346株はMLD値が両マウス間で大差なかったが2004株およびJC-2株は白血球減少症マウスのMLD値が著しく小さくなり、その易感染化の程度は200倍および250倍であった。これに対して *P. aeruginosa* 感染では白血球減少症マウスにおけるMLD値の低下が5株すべてに見出された。

次に *E. coli* の4株および *P. aeruginosa* の4株を用いて正常マウスで100%致死を示す菌量を両マウスに腹腔内接種し、腹腔内および血中生菌数の推移を比較し



*E. coli* : *Escherichia coli*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*  
Fig. 1. Time course of bacterial distribution in mice after infection

Table 1. Susceptibility of normal and leukopenic mice to death by bacterial infection

Test organism		MLD (CFU/mouse)		Relative ratio*
		normal	leukopenic	
<i>Escherichia coli</i>	KC-14	$2.2 \times 10^3$	$2.2 \times 10^3$	1
	1346	$8.5 \times 10^3$	$4.2 \times 10^4$	0.2
	2004	$2.6 \times 10^6$	$1.3 \times 10^4$	200
	JC-2	$6.0 \times 10^6$	$2.4 \times 10^4$	250
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PI-67	$5.2 \times 10^5$	$5.2 \times 10^3$	10,000
	169	$2.4 \times 10^4$	$2.4 \times 10^3$	1,000
	TU-408	$3.6 \times 10^3$	$1.8 \times 10^3$	200
	229	$1.1 \times 10^3$	$5.6 \times 10^3$	20
	360	$2.2 \times 10^6$	$1.1 \times 10^2$	22,000

Infection: i.p., 6% mucin suspension

\*: MLD for normal mice/MLD for leukopenic mice

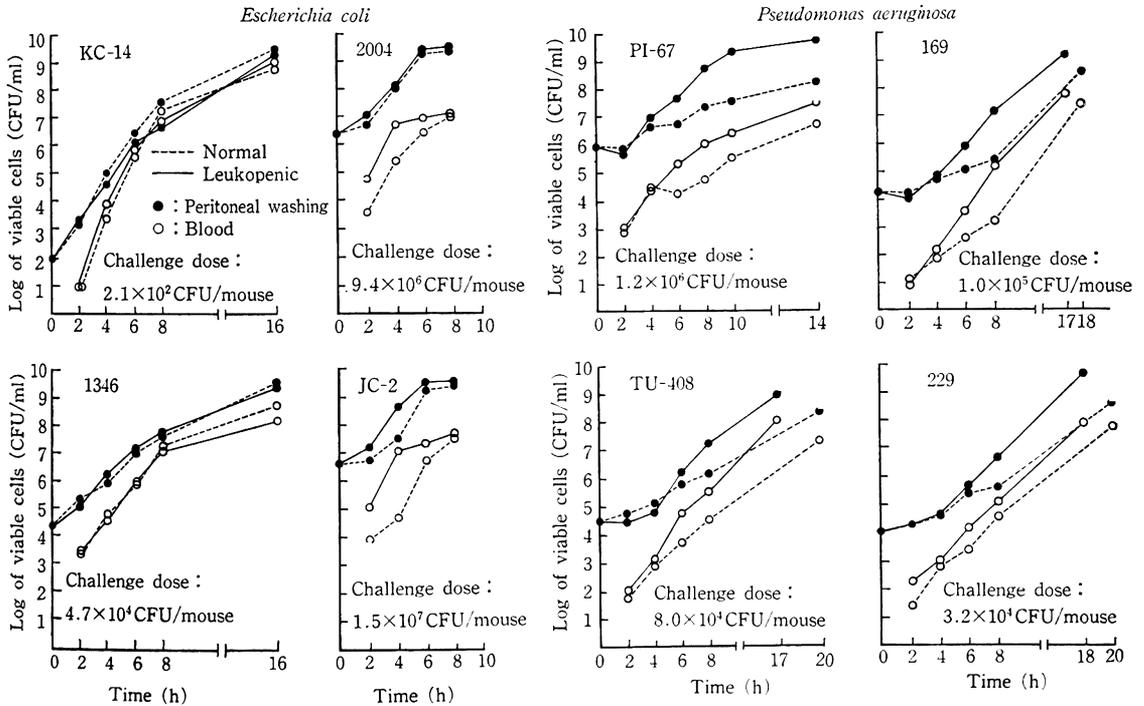


Fig. 2. Viable cell counts in peritoneal lavage fluid and blood of normal or leukopenic mice after infection with bacteria

た。各菌株の生菌数推移を Fig. 2 に示した。*E. coli* 感染の場合、KC-14 株および 1346 株の腹腔内および血中の菌数増加は両マウス間で同様に推移し、感染後約 16 時間で死亡した。また高い易感染化を示した 2004 株および JC-2 株の腹腔内および血中の生菌数は白血球減少症マウスでより急速に増加したが、致死時間は両マウス

とも約 8 時間でありいずれの株も致死までの時間は両マウス間でほぼ同じであった。これに対して、*P. aeruginosa* 感染では両マウスの腹腔内における菌数増加はいずれの菌株も 2 時間後まで抑えられ、4 時間後まで正常マウスと同様な推移を示した。4 時間後以降には白血球減少症マウスにおける菌数増加は腹腔内および血中とも

Table 2. Protective effects of ceftazidime, cefoperazone and cefsulodin on experimental infection with *Pseudomonas aeruginosa* PI-67 RFP<sup>r</sup> in normal or leukopenic mice

Mouse	Challenge dose (CFU/mouse)	Therapy (after infection)	Drug	ED <sub>50</sub> * (mg/kg)	MIC (μg/ml)
Normal	2.2×10 <sup>6</sup> (79 LD <sub>50</sub> )	1h	CAZ	60.3	1.56
			CPZ	>400	3.13
			CFS	15.6	0.78
Leukopenic	1.2×10 <sup>4</sup> (4615 LD <sub>50</sub> )	1, 2, 3 and 4h	CAZ	44.8	
			CPZ	>400	
			CFS	15.4	

Administration : i.m.

\* : ED<sub>50</sub> value expressed as single dose.

CAZ : ceftazidime, CPZ : cefoperazone, CFS : cefsulodin

Table 3. Protective effects of ceftazime, cefsulodin, cefpiramide, cefoperazone and gentamicin on experimental infection with *Pseudomonas aeruginosa* in normal and leukopenic mice

Test organism Challenge dose (CFU/mouse)	Drug	MIC (μg/ml)	ED <sub>50</sub> (mg/kg)		Relative ratio*
			normal	leukopenic	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 169 (GM sensitive) Normal : 1.3×10 <sup>5</sup> (500 LD <sub>50</sub> ) Leukopenic : 1.3×10 <sup>3</sup> (2166 LD <sub>50</sub> )	CAZ	1.56	12.5	70.3	5.6
	CFS	1.56	15.3	154.3	10.1
	CPM	1.56	37.1	817.6	22.0
	CPZ	6.25	340.0	2,077.2	6.1
	GM	3.13	4.4	14.7	3.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 229 (GM resistant) Normal : 2.2×10 <sup>4</sup> (293 LD <sub>50</sub> ) Leukopenic : 2.2×10 <sup>2</sup> (58 LD <sub>50</sub> )	CAZ	0.78	30.7	66.8	2.2
	CFS	1.56	33.6	91.5	2.7
	CPM	1.56	80.4	228.6	2.8
	CPZ	1.56	208.3	888.0	4.2
	GM	200	>200	>200	—

Administration : i.m., 1h after infection

\* : ED<sub>50</sub> for leukopenic mice/ED<sub>50</sub> for normal mice

CAZ : ceftazime, CFS : cefsulodin, CPM : cefpiramide, CPZ : cefoperazone, GM : gentamicin

正常マウスに比べて速くなり、白血球減少症マウスにおける各菌株の致死時間は PI-67 株では約 14 時間、その他は約 17~18 時間となり正常マウスより数時間速くなる傾向であった。

3. 正常および白血球減少症マウスの緑膿菌感染に対する薬剤治療効果

正常および白血球減少症マウスの *P. aeruginosa* PI-67 感染に対する CAZ, CPZ および CFS の治療効果を Table 2 に示した。正常マウスには *P. aeruginosa* PI-67 (2.2×10<sup>6</sup> CFU/マウス) を腹腔内接種し、1 時間後に各薬剤を筋肉内へ 1 回投与した。白血球減少症マウスには *P. aeruginosa* PI-67 (1.2×10<sup>4</sup> CFU/マウス) を接種し、1 時間後から 1 時間おきに各薬剤を 4 回投与し

た。各薬剤の ED<sub>50</sub> 値を 1 回投与量で示すと、両マウス間でその値がほぼ同等であった。白血球減少症マウスでは各薬剤とも正常マウスと同等の治療効果を得るためには約 4 倍の投与量が必要であった。

次に GM 感受性臨床分離株 *P. aeruginosa* 169 および GM 耐性臨床分離株 *P. aeruginosa* 229 の感染に対する CAZ, CFS, CPM, CPZ および GM の治療効果を白血球減少症マウスと正常マウスで比較した。Table 3 に各薬剤の感染菌に対する MIC 値および両マウスの感染に対する ED<sub>50</sub> 値および治療低下の程度(白血球減少症マウス ED<sub>50</sub> 値/正常マウス ED<sub>50</sub> 値)を示した。*P. aeruginosa* 169 感染では白血球減少症マウスにおける各薬剤の ED<sub>50</sub> 値は正常マウスに比べ大きい値を示し、その

Drug	Dose (mg/kg)	Distribution density of bacteria in mice									
CAZ	100×4	○	○	○	○	●●	●●	●●	●●	○	○
	50×4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	25×4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●
CPZ	400×4	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●
Infected controls		○	○	○	○	●	●	●	●	Death	Death

Drugs were administered intramuscularly 1, 2, 3 and 4h after infection.

Mice were frozen for autobacteriography 28h after infection for treated groups and 22h after infection for control mice.

Symbol of mouse autobacteriograms :

- : No colony detected
- : Scattered colonies in the peritoneal cavity
- : Dense colonies mainly in the peritoneal cavity
- : Dense colonies over the whole area

Fig. 3. Comparison of the antibacterial effects of ceftazidime and cefoperazone by whole body autobacteriography in leukopenic mice infected with *Pseudomonas aeruginosa* PI-67 RFP<sup>r</sup>

治療効果は低下した。CAZ の治療効果は正常および白血球減少症マウスとも GM より劣ったが、試験したセファロスポリン剤中で最も優れていた。GM 耐性株 *P. aeruginosa* 229 感染ではいずれのセファロスポリン剤も白血球減少症マウスにおいて治療効果は低下したが、その中で CAZ が最も優れた治療効果を示した。また、CAZ の ED<sub>50</sub> 値は両株の正常マウス感染において CFS と同等であったが、白血球減少症マウス感染では CAZ の ED<sub>50</sub> 値は CFS よりも小さく、治療低下の程度も小さい値を示した。

#### 4. 全身 ABG による白血球減少症マウスの緑膿菌感染に対する薬剤治療効果の観察

白血球減少症マウスに *P. aeruginosa* PI-67 RFP<sup>r</sup> (1.2×10<sup>4</sup> CFU/マウス) を接種し、1 時間後から 1 時間おきに CAZ (100, 50 および 25 mg/kg) および CPZ (400 mg/kg) を 4 回投与した。薬剤投与群は感染後 28 時間に、無投与対照群は 22 時間に全身 ABGM を作製し、その成績を Fig. 3 にシンボルで示した。CAZ 100 mg/kg 投与群では感染菌の検出されないマウスが 4 例、腹腔内にまばらに検出されたマウスが 4 例および腹腔内に密に検出されたマウスが 2 例であった。CAZ 50 mg/kg では検出されないマウスが 4 例、腹腔内に密に検出

が 6 例、25 mg/kg では腹腔内に密に検出が 9 例、全身に分布が 1 例であった。CPZ 400 mg/kg 投与群では腹腔内に密に検出が 8 例、全身に分布が 2 例であった。これに対し、対照群では腹腔内に密に検出が 4 例、全身に分布が 4 例であり、2 例は死亡した。ABGM により観察される CAZ の抗菌作用は Table 2 に示した ED<sub>50</sub> 値をよく反映しており、CPZ よりも優れていた。

白血球減少症マウスに *P. aeruginosa* 229 RFP<sup>r</sup> (2.2×10<sup>2</sup> CPU/マウス) を接種し、1 時間後に CAZ, CFS (400, 100 および 25 mg/kg) および CPM (1,600, 400 および 100 mg/kg) を、また CPZ は (1,600 および 400 mg/kg) を 1 回投与した。薬剤投与群は感染後 24 時間に、無投与対照群は 18 時間に全身 ABGM を作製し、その成績を Fig. 4 に示した。CAZ および CFS 400 mg/kg 投与では菌の検出されないマウスが 6 例、100 mg/kg 投与では 4 および 3 例であり、検出されたマウスの菌分布および密度は投与量依存的であった。また、25 mg/kg 投与では大半が死亡し、生存していたマウスは全例に感染菌が検出された。一方、CPM および CPZ 投与群は 1,600 mg/kg 投与では CPZ の 2 例が腹腔内にまばらに検出されたただけであったが、それ以下の投与量ではほぼ全例に感染菌が認められ死亡例も存在した。以上の

Drug	Dose (mg/kg)	Distribution density of bacteria in mice									
CAZ	400	○	○	○	○	○	○	●●	●●	●●	○
	100	○	○	○	○	●●	●●	●●	●●	●●	○
	25	●●	●●	●●	○	○	Death	Death	Death	Death	Death
CFS	400	○	○	○	○	○	○	●●	●●	●●	○
	100	○	○	○	●●	●●	●●	●●	○	○	Death
	25	●●	○	○	○	Death	Death	Death	Death	Death	Death
CPM	1,600	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	400	○	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
	100	○	○	○	○	○	●	●	Death	Death	Death
CPZ	1,600	○	○	○	○	○	○	○	○	●●	●●
	400	○	●●	○	○	Death	Death	Death	Death	Death	Death
Infected controls		○	○	○	●	●	●	Death	Death	Death	Death

Drugs were administered intramuscularly 1h after infection.  
 Mice were frozen for autobacteriography 24h after infection for treated groups and 18h after infection for control mice.  
 See legend of Fig. 3. for symbols of mouse autobacteriograms.

Fig. 4. Comparison of the antibacterial effects of ceftazidime, cefsulodine, cefpiramide and cefoperazone by whole body autobacteriography in leukopenic mice infected with *Pseudomonas aeruginosa* 229 RFP\*

ように各薬剤の ABGM における抗菌作用は Table 3 に示した ED<sub>50</sub> 値を反映した菌分布および密度を示した。

III. 考 察

我々は緑膿菌のマウス腹腔内感染における感染菌の消長を全身オートバクテリオグラフィ (ABG) により大腸菌と比較し、緑膿菌感染では腹腔内の菌増殖に lag time があり、血中への菌侵入性が大腸菌に比べて低いことを報告した<sup>5)</sup>。今回のシクロフォスファミド前処理による白血球減少症マウスの緑膿菌感染では、感染 8 時間後に肝と腹腔内に多数の菌コロニーが見られ、その後感染菌は血中に侵入して全身に分布し、正常マウスの感染経過とは明らかな差異が見出された。また、白血球減少症マウスでは試験した *P. aeruginosa* の 5 株すべてに MLD 値の低下が認められたことおよび腹腔内・血中生菌数が菌接種 4 時間以降には正常マウスに比べて急速に増加し、マウス致死時間が短縮したことなど、緑膿菌による易感染化は顕著であった。

横田<sup>2)</sup>はシクロフォスファミド投与マウスの *P. aeruginosa* 腹腔内接種で 6 時間後に動員される腹腔内好中球数の増加率が正常マウスに比べて低いとしている。また、同マウスでは腹腔マクロファージの数および機能は正常マウスと大差なく、末梢血中の食細胞数も差がなかったと報告している。したがって、今回白血球減少症マウスで見出された緑膿菌感染における 4 時間以降の急速な菌数増加は腹腔内に動員される好中球数の不足により起こったことを示唆しており、血中生菌数は腹腔内の増加に付随して推移したものと考えられた。

試験した *E. coli* のうち低い易感染化を示した KC-14 株および 1346 株は腹腔内および血中生菌数推移が両マウス間で変わらず、さらに血中生菌数は 8 時間以降には腹腔内菌数と同レベルに到達した。これに対して、高い易感染化率を示した 2004 株および JC-2 株では両マウスとも血中菌数は常に腹腔内菌数より低く、1.5 logs 以上の差が死亡直前まで持続して認められた。このような

血中菌数の低レベル推移は *P. aeruginosa* の4株すべてに見出され、感染菌の易感染性は感染部位からの血中侵入性と関連していた。

緑膿菌感染に対する CAZ の治療効果を CFS と比較すると、Table 3 に示したように正常マウスでは両剤がほぼ同等の ED<sub>50</sub> 値を示したのに白血球減少症マウスでは CAZ の方が CFS よりも小さい値を示し、白血球減少症マウスでの治療低下の程度（白血球減少症マウス ED<sub>50</sub> 値/正常マウス ED<sub>50</sub> 値）もより小さい値を示した。しかし、いずれの薬剤も白血球減少症マウスでは難治性を示し、頻回投与による治療（Table 2）においても同様の傾向であった。SANDE ら<sup>7)</sup>は白血球減少症マウスの感染治療実験で immunocompromised host では薬剤の殺菌作用がその効果を左右すると報告している。しかし、緑膿菌に対する両剤の *in vitro* 殺菌作用には大差が示されていないこと<sup>8,9)</sup>から、本実験菌株に対する両剤の *in vitro* 殺菌作用および白血球減少症マウスの感染における *in vivo* 殺菌作用、Post antibiotic 効果または生体内の好中球と sub MIC での協力作用等の検討が必要と考えられた。

#### 文 献

- 1) 川崎賢二, 関口金雄, 小川正俊, 辻 明良, 五島 瑛智子: Opportunistic pathogen と 宿主防衛機能の関連について, 実験的白血球減少症マウスにおける各菌種の易感染化と抗菌薬の治療効果について. *Chemotherapy* 28: 14~21, 1980
- 2) 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. *日本細菌学雑誌* 39: 29~45, 1984

- 3) 佐久間真理, 佐藤善重: 体内における細菌の分布と治療効果判定に用いる新技法, Whole body bacteriography. *薬学雑誌* 89: 1740~1742, 1969
- 4) 佐久間真理, 粟田口重美, 佐藤善重: Whole body bacteriography によるブドウ球菌のマウス生体内分布に関する研究. *薬学雑誌* 90: 1100~1106, 1970
- 5) 谷 佳都, 遠藤幸夫, 山口東太郎, 藤居美智子, 高橋忠男: 全身オートバクテリオグラフィーによる実験的腹腔感染マウスにおける感染菌の消長および TA-058 の *in vivo* 抗菌作用の観察. *Chemotherapy* 32 (S-2): 158~165, 1984
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 7) SANDE M A, OVERTON J W: *In vivo* antagonism between gentamicin and chloramphenicol in neutropenic mice. *J. Infect. Dis.* 128: 247~250, 1973
- 8) 五島瑛智子, 遠 彦二, 辻 明良, 小川正俊, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 7位に Carboxypropyl oximimino 基を有する Cephalosporin 系誘導体 Ceftazidime の細菌学的評価. *Chemotherapy* 31 (S-3): 46~68, 1983
- 9) 西野武志, 尾花芳樹, 平田収正, 山村宣弘, 大槻雅子, 谷野輝雄: Ceftazidime (SN 401) に関する細菌学的評価. *Chemotherapy* 31 (S-3): 80~101, 1983

BACTERIAL DISTRIBUTION IN LEUKOPENIC MICE INFECTED  
WITH *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* AND  
THERAPEUTIC EFFECT OF CEFTAZIDIME BY  
WHOLE BODY AUTOBACTERIOGRAPHY

NOBUO ISHII, KATO TANI, OSAMU KASUGA,  
KAZUO SHIBATA and TOUTARO YAMAGUCHI

Biological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.,  
2-2-50, Kawagishi, Toda, Saitama, Japan

The virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in normal and leukopenic mice was compared with that of *Escherichia coli* by whole body autobacteriography (ABG), susceptibility tests, and viable bacterial counts in peritoneal lavage fluid and blood. The therapeutic effect of antibacterial drugs including ceftazidime against experimental *P. aeruginosa* infections in leukopenic mice was also evaluated. For the ABG, infective organisms were selected rifampicin-resistant strains. Mouse infections were induced by intraperitoneal inoculation with bacteria suspended in 6% mucin.

In the autobacteriograms of leukopenic mice which were infected with *P. aeruginosa* and died within 24 h, bacterial cells were distributed throughout the body. Up to 4 h post-infection, the increase of bacterial counts in the peritoneal cavity of the leukopenic mice was suppressed as in normal mice. After 4 h post-infection, the bacterial counts of leukopenic mice increased more rapidly than those of normals in all tested strains. In contrast, some strains of *E. coli* showed equal virulence in both normal and leukopenic mice. These findings suggest that the virulence of *P. aeruginosa* in the immuno-suppressed host is severer than that of *E. coli*.

The ED<sub>50</sub> values of antibacterial drugs including ceftazidime against *P. aeruginosa* infections in leukopenic mice were higher than in normals, and chemotherapy was also less effective. The therapeutic effect of these drugs in whole body ABG reflected their ED<sub>50</sub> well.