

肺炎桿菌によるマウス実験肺炎の場における aspoxicillin の治療効果

石井 信男・谷 佳 都・春 日 修・佐久間由光

奥 野 哲・松下 忠弘・山口東太郎

田辺製薬株式会社生物研究所*

松 本 慶 蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

(昭和 63 年 6 月 24 日受付)

肺炎桿菌性マウス実験肺炎を場として, aspoxicillin (ASPC) の治療効果を, 薬剤の投与回数および投与間隔の面から piperacillin (PIPC) および mezlocillin (MZPC) と比較検討した。

各薬剤の1回投与量を 50 mg/kg と定め, 1, 2, 3 および 6 時間毎の投与間隔において, 10 回投与後の治療効果を生存率により比較した結果, ASPC は 1, 2 および 3 時間毎投与ではいずれも良好な治療効果が認められたが, 6 時間毎とした場合には効果はやや低下した。一方, PIPC および MZPC は 1 時間毎の投与間隔で良好な効果を示したが, 2 時間毎でやや効果は低下し, 3 時間以上に投与間隔を長くすると効果は著しく低下した。

各薬剤の1回投与, 1 時間毎 10 回投与および 2 時間毎 15 回投与で肺内生菌数を検討した結果, ASPC ではいずれの投与スケジュールでも薬剤投与後, 速やかに肺内生菌数が減少し低値を示し, PIPC および MZPC では緩やかな減少しか示さなかった。

また, 肺炎マウスの各薬剤 50 mg/kg 1 回投与における肺内濃度推移を検討した結果, ASPC の肺内移行性は PIPC および MZPC より良好であり, MIC 以上の薬剤濃度時間 (Time above MIC) が PIPC および MZPC の 2.3 倍と長く, より持続的であることが認められた。

Key words : aspoxicillin, 実験肺炎治療効果, 肺内濃度

抗菌剤の基礎的評価は, *in vitro* における抗菌力, 動物における薬剤の体内動態と安全性, 実験的感染モデルでの治療効果等により総合的に判断され, それらが臨床効果を予測するデータとなっている。さらに, 臨床における宿主の複雑化, 多様化に伴い感染症も変貌しつつある現在, 臨床により近い感染モデルでの検討が要求され, このような背景から各種の感染モデルが報告¹⁾されているが, 呼吸器感染症のモデルとして松本らは肺炎桿菌の噴霧吸入により, 致死性のマウス肺炎モデルを作成し²⁾, 化学療法の解析を行なっている^{3,4)}。

一方, 感染症に対する化学療法の投与法に関する問題は, 治療効果を左右する重要な要因の一つであり, 使用される薬剤の特性をよく把握した上で使用することが, より良好な化学療法の効果に繋がるものと考えられる。

今回, 我々は肺炎桿菌性マウス実験肺炎モデルを用いて, ASPC の治療効果を薬剤の投与回数および投与間

隔の面から検討したので報告する。

I. 実験材料と方法

1) 使用マウス

Slc : ddy 系, 4 週齢, 雄性, 体重 16~18 g を用いた。

2) 使用菌株

Klebsiella pneumoniae B-54 株 (臨床分離株) を用いた。

3) 使用薬剤

Aspoxicillin (ASPC : 田辺製薬)

Piperacillin (PIPC : 富山化学工業)

Mezlocillin (MZPC : バイエル)

を用いた。

4) 殺菌作用および最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

K. pneumoniae B-54 を heart infusion broth (HIB : 栄研) にて, 37°C で 20 時間培養した後, 新鮮な HIB

* 戸田市川岸 2-2-50

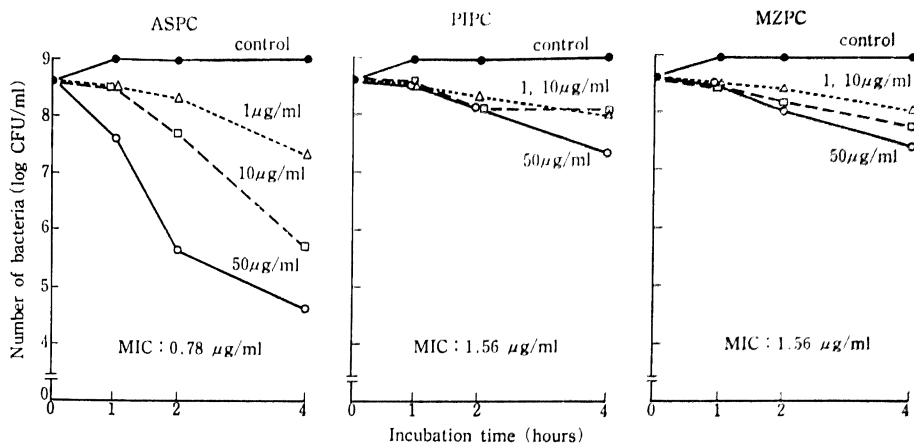


Fig. 1. Bactericidal activity of ASPC, PIPC and MZPC against *K. pneumoniae* B-54

培地に 1/100 量を接種してさらに振盪培養し、菌数が 4×10^8 CFU/ml になったところで、各薬剤を 1, 10 および 50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度になるよう添加した。その後、経時的に取り出した試料を滅菌生理食塩液で 10 倍系列希釈し、その一部を heart infusion agar (HIA: 栄研) 中に混合して培養し、生育コロニー数を計測する colony forming 法により生菌数を測定し殺菌作用を検討した。また、最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法⁵⁾に準じて測定した。

5) 感染菌液の調製

K. pneumoniae B-54 を HIA 斜面にて 37°C, 20 時間培養後滅菌生理食塩液に懸濁し、光電比色計 (日立) を用いて O. D. 600 nm で測定し、10 倍希釈菌液の O. D. 値が 0.4 となるように調整したものを約 1.0×10^9 CFU/ml の菌量として用いた。

6) 噴霧感染法

噴霧感染装置 (池本理化) を用い、感染菌液 10 ml を約 40 分間噴霧した。この方法で噴霧終了後のマウス肺内生菌数は約 10^5 CFU/lungs (約 100 LD₅₀) であった。

7) 薬剤投与

各薬剤を滅菌水にて溶解し、マウス肺に松本ら²⁾が観察した肉眼的肺炎病巣 (充血性の炎症) が認められる感染 12 時間後から、それぞれの投与スケジュールにより 1 回量 0.1 ml をマウス腹部皮下に投与した。薬剤投与量はヒトにおける投与量を考慮し、1 回量を 50 mg/kg と定めた。

8) 治療効果

1 群 9 匹の感染マウスを用いて薬剤投与間隔を 1 時間毎, 2 時間毎, 3 時間毎および 6 時間毎にて各 10 回投与し、投与終了後 7 日間の生死観察により生存率を求め

比較した。

9) 肺内生菌数の測定

各薬剤の 1 回投与と 1 時間毎 10 回および 2 時間毎 15 回投与した場合について検討した。肺内生菌数の測定は、1 群 3~4 匹を用い 1 回投与を除き各投与時間の直前に無菌的に全肺を摘出し、ただちに肺重量の 9 倍量の滅菌生理食塩液を加えて、ガラスホモジナイザーにより破碎し、colony forming 法により生菌数を測定した。

10) 薬剤の血清中および肺内濃度の測定と薬動力学的解析

感染 12 時間後のマウス 1 群 4 匹を用いて、各薬剤 50 mg/kg 1 回皮下投与後の血清中ならびに肺内濃度について検討した。すなわち薬剤投与後 5, 15, 30, 60, 120 および 240 分に、下肢大腿動・静脈を切断して採血を行ない血清を分離し測定試料とした。また、肺は全肺を摘出後肺重量の 4 倍量の M/15 リン酸緩衝液 pH7.0 を加えて破碎したホモジネート液を、3,000 rpm 15 分間遠心し、上清を測定試料とした。各薬剤濃度は、*E. coli* ATCC 27166 株または *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌として、ペーパーディスク法⁶⁾により測定した。なお、血清試料にはマウス血清を、肺試料はリン酸緩衝液を用いて作成した標準曲線より各薬剤濃度を求めた。また、薬動力学的パラメーターは非線型最小二乗法により ASPC は two-compartment open model, PIPC および MZPC は one-compartment open model に従って算出した。

II. 実験結果

1. 感染菌に対する殺菌作用および最小発育阻止濃度
各薬剤の *K. pneumoniae* B-54 株 10^8 CFU/ml (高菌量) に対する殺菌作用および MIC 値を Fig.1 に示し

Table 1. Survival rate of mice infected with *K. pneumoniae* B-54 after 10 injections of antibiotics (50mg/kg/dose) at various intervals (n=9)

Antibiotic	Intervals (hourly)	Survival rate (%)						
		Days after final injection						
		1	2	3	4	5	6	7
ASPC	1	100	100	100	88.8	66.6	22.2	11.1
	2	100	100	77.7	66.6	66.6	44.4	33.3
	3	100	88.8	77.7	77.7	55.5	11.1	11.1
	6	100	100	88.8	44.4	0	0	0
PIPC	1	100	100	88.8	55.5	55.5	33.3	22.2
	2	100	100	77.7	22.2	11.1	0	0
	3	88.8	22.2	11.1	0	0	0	0
	6	44.4	11.1	11.1	0	0	0	0
MZPC	1	100	100	88.8	55.5	44.4	11.1	0
	2	100	100	66.6	22.2	11.1	0	0
	3	33.3	0	0	0	0	0	0
	6	22.2	11.1	0	0	0	0	0
Cont.*	1	44.4	0	0	0	0	0	0

* The mice were administered with 0.9% NaCl solution for 10 times at 1 hr interval.

Table 2. Effect of single injection of antibiotics 50mg/kg on viable bacterial cell count in lung of mice infected with *K. pneumoniae* B-54 (n=4)

Antibiotic		Number of bacteria (log CFU/lung)						
		Hours after injection						
		-12	0	2	4	6	8	24
ASPC	Mean	—	—	4.7	4.6	4.0	4.2	6.3
	±SE	—	—	±0.27	±0.18	±0.32	±0.23	±0.48
PIPC	Mean	—	—	5.6	5.4	5.5	5.6	8.0
	±SE	—	—	±0.19	±0.14	±0.21	±0.23	±0.25
MZPC	Mean	—	—	5.4	5.2	5.6	5.9	8.9
	±SE	—	—	±0.23	±0.14	±0.31	±0.32	±0.16
Cont.	Mean	5.3	5.6	—	—	—	6.6	9.0
	±SE	±0.09	±0.09	—	—	—	±0.59	±0.22

た。

ASPC の殺菌作用は濃度に依存し、50 μ g/ml 作用 4 時間後には生菌数は約 1/10⁴ に減少し、さらに 1 μ g/ml 作用でも 4 時間後には約 1/10 に減少した。一方、PIPC および MZPC 50 μ g/ml 作用では ASPC の 1 μ g/ml 作用と同様の殺菌作用しか認められず、1 および 10 μ g/ml 作用では静菌的な作用であった。

各薬剤の MIC 値は、ASPC : 0.78 μ g/ml, PIPC :

1.56 μ g/ml および MZPC : 1.56 μ g/ml であった。

2. 治療効果

各薬剤の投与間隔を 1, 2, 3 および 6 時間毎として、それぞれ 10 回投与後マウスの生死を観察し、その生存率を Fig. 2 に示した。薬剤非投与群は感染後 48 時間から死亡し 72 時間までに全例のマウスが死亡した。ASPC 投与の場合、いずれの投与間隔においても、投与終了 3 日後の生存率は 70% 以上であった。以後 1, 2

Table 3. Effect of repeated injections of antibiotics (50mg/kg/dose) on viable bacterial cell count in lung of mice infected with *K. pneumoniae* B-54 (n=3)
— 1-hourly×10 times —

Antibiotic		Number of bacteria (log CFU/lungs)											
		Hours after injection											
		-12	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ASPC	Mean		—	4.5	3.8	3.0	2.2	2.3	2.1	1.8	2.8	2.1	2.0
	±SE		—	±0.12	±0.41	±0.37	±0.32	±0.03	±0.15	±0.12	±0.47	±0.41	±0.37
PIPC	Mean		—	4.7	4.4	4.4	4.1	3.9	3.7	3.4	3.3	3.4	3.4
	±SE		—	±0.07	±0.32	±0.21	±0.19	±0.24	±0.22	±0.12	±0.18	±0.61	±0.39
MZPC	Mean		—	5.0	4.8	4.3	4.4	4.1	3.3	3.5	3.5	3.0	2.8
	±SE		—	±0.44	±0.36	±0.51	±0.60	±0.26	±0.24	±0.40	±0.12	±0.47	±0.35
Cont.	Mean	5.4	5.6	—	—	5.4	—	—	—	—	—	—	6.7
	±SE	±0.03	±0.10	—	—	±0.40	—	—	—	—	—	—	±0.09

Table 4. Effect of repeated injections of antibiotics (50mg/kg/dose) on viable bacterial cell count in lung of mice infected with *K. pneumoniae* B-54 (n=4)
— 2-hourly×15 times —

Antibiotic		Number of bacteria (log CFU/lungs) ¹																
		Hours after injection																
		-12	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
ASPC	Mean ±SE	—	—	4.8 ±0.15	4.1 ±0.41	2.8 ±0.11	2.2 ±0.25	1.7 ±0.25	1.7 ±0.14	1.4 ±0.25	1.6 ±0.29	1.7 ±0.25	0.5 ±0.29	0.2 ±0.16	0.6 ±0.36	0.6 ±0.20	0.7 ±0.17	0.8 ±0.24
PIPC	Mean ±SE	—	—	5.0 ±0.21	4.5 ±0.29	4.2 ±0.27	4.4 ±0.32	4.1 ±0.32	3.5 ±0.41	2.9 ±0.52	3.6 ±0.19	3.4 ±0.23	2.7 ±0.13	3.7 ±0.13	3.0 ±0.49	3.4 ±0.31	3.1 ±0.47	3.0 ±0.38
MZPC	Mean ±SE	—	—	5.3 ±0.25	4.3 ±0.17	4.0 ±0.15	3.6 ±0.10	3.7 ±0.29	4.0 ±0.16	3.9 ±0.31	3.4 ±0.10	3.1 ±0.35	2.8 ±0.31	3.5 ±0.59	2.5 ±0.67	2.5 ±0.56	3.6 ±0.28	3.8 ±0.33
Cont.	Mean ±SE	5.3 ±0.07	5.3 ±0.44	—	—	6.4 ±0.42	—	—	6.8 ±0.70	—	—	—	7.3 ±0.55	—	—	—	—	8.8 ±0.24

および3時間毎投与での生存率はほぼ同様の経過を辿り、5日後で60%、7日後には約20%であった。また、6時間投与では4日後の生存率は約50%となり5

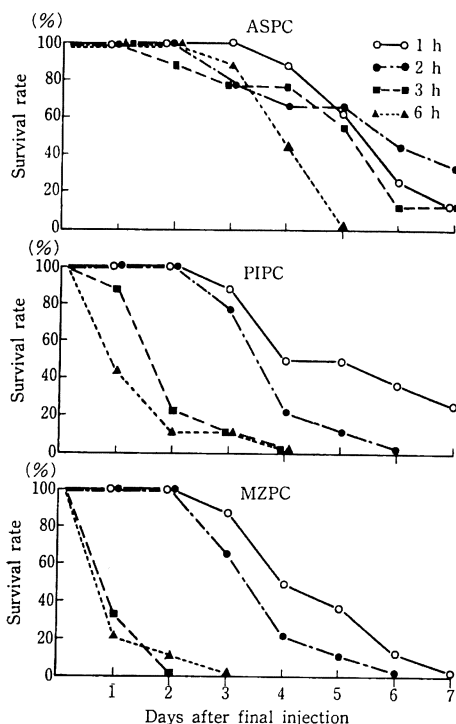


Fig. 2. Survival rate of mice infected with *K. pneumoniae* B-54 after 10 injections of antibiotics (50 mg/kg/dose) at various intervals (n=9)

日後には全例のマウスが死亡し治療効果は低下した。

一方、PIPC および MZPC 投与における生存率は、両剤はほぼ同様の傾向を示した。すなわち1時間毎投与における3日後の生存率は約90%であったが、5日後で約40%となり、7日後にはPIPC 約20%、MZPC 0%であった。また、2時間毎投与における両剤の生存率は、投与終了2日後より1時間毎投与に比べやや低い生存率で推移し、6日までに全例のマウスが死亡した。さらに投与間隔を3および6時間毎と長くした場合には、投与終了翌日より死亡するマウスが存在し、2日後における両薬剤の生存率は約20%となり治療効果は著しく低下した。

3. 肺内生菌数の推移

1) 1回投与の場合

感染12時間後(肺内生菌数 4.2×10^5 CFU/lungs)に、各薬剤50 mg/kgを1回投与した際の肺内生菌数の推移をFig. 3に示した。

ASPC投与後の肺内生菌数は他剤に比べて速やかに減少し6時間後では 1.0×10^4 CFU/lungsと投与開始時の約1/40に減少したが、24時間後には 4.7×10^6 CFU/lungsに増加した。PIPC および MZPC 投与では、対照群に比べて肺内生菌数の増加は抑えられ、6時間後では約 4.0×10^5 CFU/lungsであったが、24時間後には 10^6 CFU/lungs以上に増加した。

2) 1時間間隔10回投与

各薬剤の1時間毎10回投与中における肺内生菌数の推移をFig. 4に示した。

ASPC投与における肺内生菌数の減少は速やかで、投

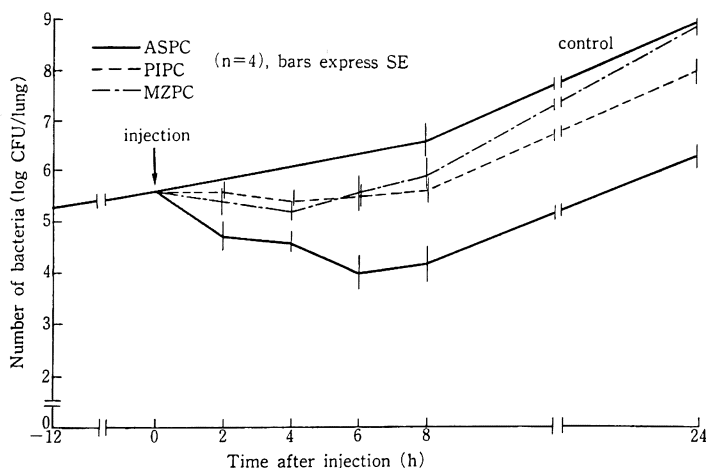


Fig. 3. Effect of single injection of antibiotics 50 mg/kg on viable bacterial cell count in lung of mice infected with *K. pneumoniae* B-54

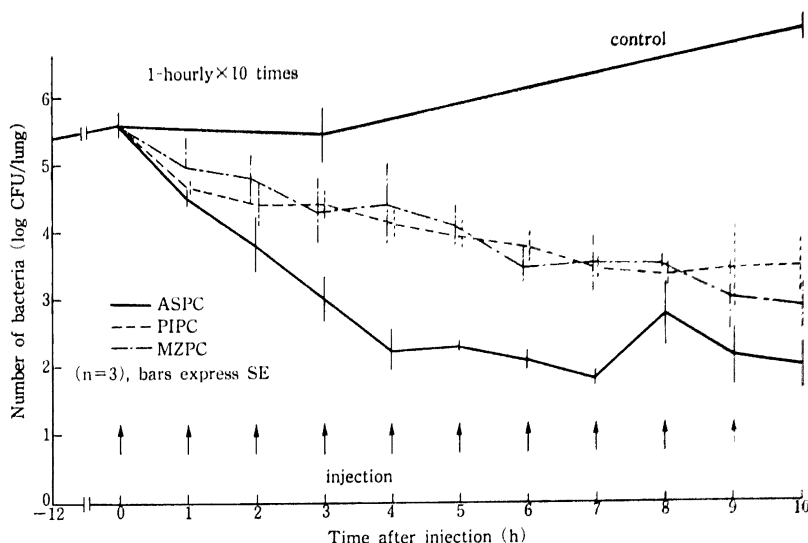


Fig. 4. Effect of repeated injections of antibiotics (50 mg/kg/dose) on viable bacterial cell count in lung of mice infected with *K. pneumoniae* B-54

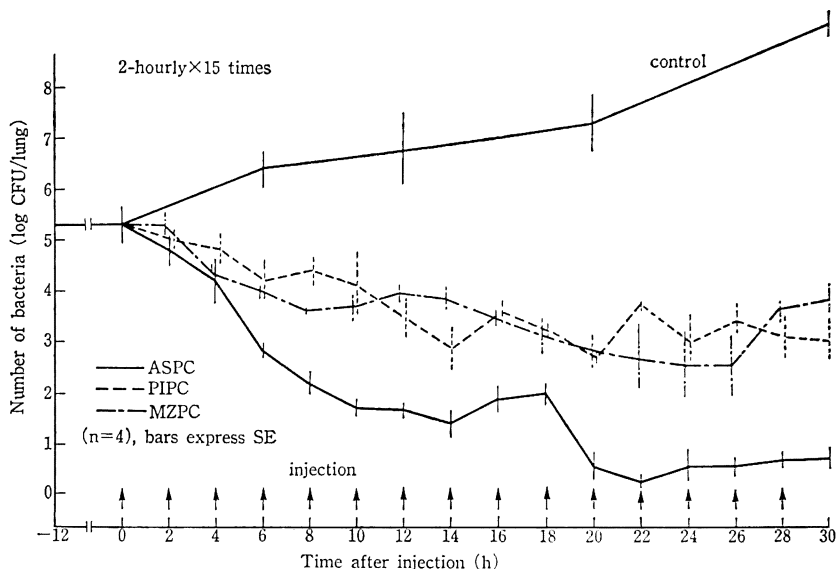


Fig. 5. Effect of repeated injections of antibiotics (50 mg/kg/dose) on viable bacterial cell count in lung of mice infected with *K. pneumoniae* B-54

与開始 (4.0×10^5 CFU/lungs) から4時間後には、 1.6×10^2 CFU/lungs まで減少し、その後は 10^2 CFU/lungs 台を推移した。PIPC および MZPC 投与後の肺内生菌数の減少は ASPC に比べいずれも緩やかで10回投与後の肺内生菌数は、PIPC: 2.5×10^3 CFU/lungs および MZPC: 1.0×10^3 CFU/lungs であった。

3) 2時間間隔 15 回投与

Fig. 5 に各薬剤の2時間毎 15 回投与中における肺内生菌数の推移を示した。

各薬剤の投与を肺内生菌数 1.6×10^5 CFU/lungs に開始したが、ASPC 投与後の菌数は速やかに減少し、6回投与時には、 5.1×10^1 CFU/lungs まで減少した。その後10回投与時まで 10^1 CFU/lungs 台を推移し、11回投与以後にはそれ以下に減少した。PIPC 投与では、菌数は

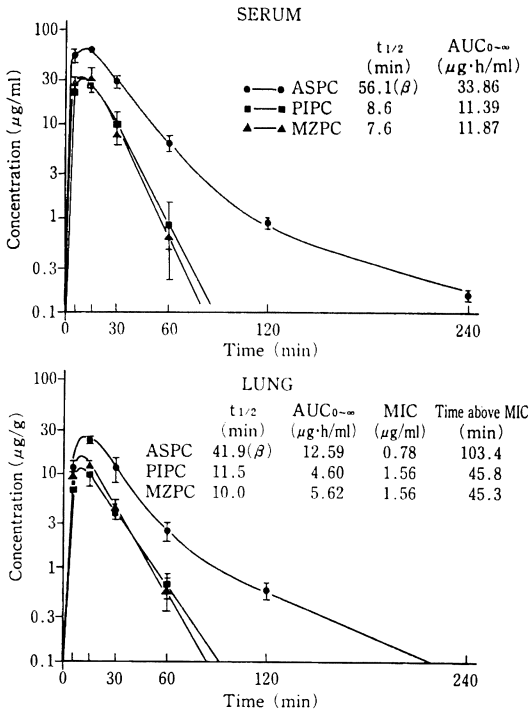


Fig. 6. Simulation curve of serum and lung concentrations of antibiotics after single subcutaneous injection of 50 mg/kg to mice infected with *K. pneumoniae* B-54

緩やかに減少し4回投与時に 1.6×10^4 CFU/lungs となったが、6回投与時まで 10^4 CFU/lungs 台、その後7～15回投与中は 10^3 CFU/lungs 台を推移した。また、MZPC 投与では5回投与時まで菌数は緩やかに減少し 4.0×10^3 CFU/lungs となったが、その後は15回投与まで 10^3 CFU/lungs 台を推移した。

上述の成績より ASPC 投与における肺内生菌数の減少は、いずれの投与スケジュールにおいても PIPC および MZPC より速やかであり、投与回数が多いほど肺内生菌数は減少した。また、いずれの薬剤も投与間隔を1時間毎に短縮した場合に早期に菌数が減少し、その程度は ASPC において顕著であった。

4. 薬剤の血清中および肺内濃度

肺炎マウスにおける各薬剤の血清中および肺内濃度の simulation curve および薬動学的パラメーターを Fig. 6 に示した。いずれの薬剤も15分で最高値を示し、血清中および肺内濃度は ASPC: 59.8 ± 1.33 (S. E.) $\mu\text{g}/\text{ml}$ および 22.9 ± 1.04 $\mu\text{g}/\text{g}$, PIPC: 25.5 ± 2.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および 9.7 ± 1.17 $\mu\text{g}/\text{g}$, MZPC: 30.8 ± 4.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および 12.5 ± 0.65 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。以後 ASPC 濃度

は他剤に比べて高値を持続し、120分における血清中および肺内濃度は 0.9 ± 0.07 $\mu\text{g}/\text{ml}$ および 0.6 ± 0.07 $\mu\text{g}/\text{g}$ で、PIPC および MZPC は測定限界値以下であった。

次に感染の場合における肺内濃度の薬動学的パラメーター値と比較すると $AUC_{0-\infty}$ は、ASPC が最も大きく 12.59 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であり PIPC の2.7倍および MZPC の2.2倍の値を示した。また各薬剤の肺における MIC 以上の薬剤濃度時間 (time above MIC) が、ASPC は103.4分であり PIPC および MZPC の約2.3倍と長かった。

III. 考 察

ASPC は比較的幅広い抗菌スペクトラムを有し^{7,8)}、ペニシリン結合性蛋白 PBP 2, 1A, 1Bs に親和性を示す殺菌力の強いペニシリン剤とされている^{9,10)}。また、高い血中濃度と優れた組織移行性^{11,12)}等に基づき *in vitro* 抗菌作用から予想される以上に *in vivo* 効果に優れ、一般臨床試験においてもその効果が認められている¹³⁾。このような ASPC の *in vivo* 効果は今回のマウス肺炎モデルでも示された。すなわち、肺炎マウスに1, 2, 3および6時間毎10回投与の治療効果において、ASPC は3時間毎投与で1時間毎とほぼ同等の効果を示し、6時間毎投与でも PIPC および MZPC に比較して明らかに良好な効果を示した。また、肺内生菌数の減少も他剤に比べ速やかに起こった。

西野¹⁴⁾らは、化学療法剤の *in vitro* における短時間内殺菌能が *in vivo* での治療効果に大きな影響を及ぼすとしている。そして、殺菌力の弱い薬剤あるいは抗菌剤の効きにくい菌種、菌株に対しては薬剤の濃度の高さよりも、有効濃度の持続性が重要であり、他方、殺菌力の強い薬剤は濃度の高さが重要であるとしている。ASPC の本菌に対する抗菌力 (MIC) および殺菌作用は Fig. 1 に示したように、PIPC および MZPC より強く、感染の場合における肺内濃度 (Fig. 6) もそれらより高いことから ASPC は肺炎マウスに対して優れた治療効果と、肺内生菌数の速やかな減少を示したものと考えられる。さらに、ASPC が投与間隔を3時間または6時間と長くした場合にも良好な治療効果を示したことから、感染の場合における薬剤有効濃度の持続性が治療効果を大きく左右することが示唆された。すなわち Fig. 6 に示したように、PIPC および MZPC は投与1時間後の肺内濃度が MIC 以下 ($0.6 \sim 0.7$ $\mu\text{g}/\text{g}$ of lung) であり、肺から速やかに消失したのに対して、ASPC は1時間値が 2.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ of lung と高く、また肺内濃度の time above MIC が103.4分と PIPC および MZPC (約45分) に比べて著しく長く、ASPC が投与間隔を長くした場合でも優れた治療効果を示したものと考えられる。一般的に薬剤が

in vivo において優れた治療効果を発揮するには薬剤の良好な抗菌力および強い殺菌力と感染の場への高い移行性に加えて長い有効濃度の持続性が重要であることが示唆され、ASPC はこれらの治療効果に及ぼす好ましい性質を持ち合わせていることが今回の成績から明らかになった。

松本ら^{3,4)}は、肺炎モデルの CEZ による化学療法法の解析で薬剤投与中にも関わらず肺内生菌数減少の停止期間があることを見出し、その後、他のセファロスポリン剤でも肺内生菌数は、急速、緩徐、急速の 3 相性の減少パターンを示すことを明らかにし、この 3 相性の減少パターンの第 2 相の緩徐期間を短縮することがより効率の良い化学療法に繋がると報告している¹⁵⁾。我々の ASPC 2 時間毎 15 回投与中における肺内生菌数の推移 (Fig. 5) では 6 回投与時まで肺内生菌数は速やかに減少し、その後 10 回投与時までにはほとんど減少せず、11 回投与時から再び減少し、松本らの 3 相性の減少パターンと類似した。しかしながら、PIPC および MZPC では緩やかな減少パターンしか示さず、この 3 相性の減少パターンは殺菌力の強い薬剤においてのみ示されると考えられた。また、1 時間毎投与 (Fig. 4) における肺内生菌数の減少の程度を 2 時間毎投与 (Fig. 5) と比較すると、各薬剤 1 時間毎投与で肺内生菌数は早期に減少し、特に ASPC では急速となっていた。しかし、ASPC 10 回投与後の治療効果の検討で生存率が同等であったことは両投与間隔での 10 回投与後の肺内生菌数がほぼ同等 (10^2 CFU/lungs) であり松本らの提唱する緩徐期であったものと考えられた。

以上のように、肺炎桿菌によるマウス実験肺炎において、ASPC が PIPC および MZPC よりも優れた治療効果を示すことを明らかにしたが、力富ら¹⁶⁾ は β -lactam 剤のヒトにおける喀痰中移行率を検討し、ASPC は高い移行率を示したと報告している。このことよりヒト呼吸器感染症の分野でも従来のペニシリン系薬剤に比べ ASPC の優れた効果が期待される。

文 献

- 1) 五島瑤智子, 小川正俊: 感染モデル治療効果—基礎的考察。最新医学 9: 1805~1811, 1980
- 2) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 矢戸春美, 鈴木寛, 野口行雄, 玉置公俊, 羅 士易, 井手正利: 噴霧吸入感染によるグラム陰性桿菌性肺炎モデル。

ル。日本胸部疾患学会誌 16: 581~588, 1978

- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 矢戸春美, 鈴木寛, 野口行雄, 玉置公俊, 井手政利, 渡辺貴和雄: 肺炎桿菌性マウス実験肺炎を場とする Cefazolin による化学療法法の解析。Chemotherapy 27: 109~115, 1979
- 4) 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵, 矢戸春美, 力富直人, 渡辺貴和雄: 実験肺炎を場とする CEZ-GM 併用療法法の解析。Chemotherapy 28: 809~815, 1980
- 5) 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
- 6) 谷 佳都, 他: TA-058 の体内濃度測定法 I. 微生物学的定量法。Chemotherapy 32 (S-2): 99~111, 1984
- 7) 西野武志, 石井信男, 谷野輝雄: 半合成ペニシリン系抗生物質 TA-058 に関する細菌学的評価。Chemotherapy 32 (S-2): 47~66, 1984
- 8) 山口東太郎, 松下忠弘, 春日 修, 香山恵子, 前澤 功, 石井信男: 半合成ペニシリン TA-058 の *in vitro* 抗菌作用。Chemotherapy 32 (S-2): 77~89, 1984
- 9) 西野武志, 後藤直正, 石井信男, 谷野輝雄: TA-058 の大腸菌に対する抗菌作用機作に関する研究。Chemotherapy 33: 126~132, 1985
- 10) 中西憲之, 芝田和夫, 松下忠弘, 谷 佳都, 山口東太郎: Aspoxicillin の大腸菌に対する殺菌作用について。Jap. J. Antibiotics 41: 427~436, 1988
- 11) 松本慶蔵, 他: Aspoxicillin の健康成人における安全性および吸収・排泄。Jap. J. Antibiotics 38: 2699~2715, 1985
- 12) 山口東太郎, 他: 実験動物における TA-058 の体内動態。Chemotherapy 32 (S-2): 119~132, 1984
- 13) 松本慶蔵: Aspoxicillin. Jap. J. Antibiotics 40: 1221~1241, 1987
- 14) 西野武志, 中沢昭三: 抗生物質の投与量, 投与間隔, 期間をめぐって (1) 基礎の立場から。Chemotherapy 26: 48~52, 1978
- 15) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 矢戸春美, 渡辺貴和雄: 実験肺炎治療過程における 3 相性肺内生菌数減少パターン。Chemotherapy 27: 801~806, 1979
- 16) 力富直人, 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵: 細菌性呼吸器感染症治療時における抗生物質の体液中濃度測定の意義。Chemotherapy 34: 250~261, 1986

THERAPEUTIC EFFECT OF ASPOXICILLIN ON EXPERIMENTAL PNEUMONIA INDUCED WITH *KLEBSIELLA* *PNEUMONIAE* IN MICE

NOBUO ISHII, KATO TANI, OSAMU KASUGA, YOSHIMITSU SAKUMA,
SATOSHI OKUNO, TADAHIRO MATSUSHITA and TOUTARO YAMAGUCHI
Biological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd., 2-2-50,
Kawagishi, Toda, Saitama, Japan

KEIZO MATSUMOTO
Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

The therapeutic effect of aspoxicillin (ASPC) on experimental pneumonia induced with *Klebsiella pneumoniae* B-54 in mice was compared with those of piperacillin (PIPC) and mezlocillin (MZPC) under various administration schedules. A 50 mg/kg/dose of each drug was subcutaneously injected to the mice 10 times at 1, 2, 3 or 6-hourly intervals and the survival rates were determined. Under the 1, 2 and 3-hourly regimens, the survival rates with ASPC were nearly equal, but at 6-h intervals decreased slightly. The survival rates with PIPC and MZPC decreased with an increase in interval.

Mice were given 50 mg/kg/dose of each drug by single injection, 10 times at 1-hourly or 15 times at 2-hourly intervals, and the bacterial counts in the lung measured. The decrease in viable bacterial count after injection of ASPC occurred more rapidly than with the other drugs under all administration schedules. On the other hand, treatment with PIPC or MZPC exerted only a slow decrease during the injection period.

Mice were given 50 mg/kg of each drug and concentrations in the lung were determined. The concentrations of ASPC were higher than those of others and the time above MIC value of ASPC was about 2.3 times longer.