

Klebsiella pneumoniae の実験的マウス呼吸器感染症に対する cefotiam から cefotiam hexetil へのスイッチ療法

飯沢 祐史・北本 直美・岩日 朋幸・山崎 俊幸

武田薬品工業株式会社研究開発本部生物研究所*

(平成元年 8 月 16 日受付・平成元年 10 月 5 日受理)

Klebsiella pneumoniae DT-S による実験的マウス呼吸器感染症を用い、cefotiam (CTM) の皮下投与と cefotiam hexetil (CTM-HE) の経口投与とを組み合わせるスイッチ療法の治療効果を調べた。スイッチ療法では噴霧感染 30 時間後に CTM を 1 回投与し、その後 CTM-HE を 1 日 3 回 4 日間投与した。生残マウス数を指標とした場合、CTM の 400 mg/kg 1 回投与のみまたは CTM-HE の 12.5 mg/kg 単独の連投による治療では効果が認められなかったが、初回に CTM の 400 mg/kg を投与し、その後 CTM-HE の 12.5 mg/kg を連投することにより 60% 以上のマウスが生残した。また肺内感染菌の除菌率を指標とした場合にも CTM 400 mg/kg の初回投与に続く CTM-HE 200 mg/kg の追跡投与で、CTM 400 mg/kg 単独治療 (1 日 2 回, 5 日間) と同等で、CTM-HE 200 mg/kg 単独治療 (1 日 3 回, 5 日間) より優れた効果が得られた。さらに、投薬期間中の肺内生菌数推移を調べた結果、初回に 400 mg/kg の CTM を投与したマウスでは、以後の 100 mg/kg の CTM-HE 投与によって肺内生菌数が徐々に減少したのに対し、初回から CTM-HE を単独で投与した場合には肺内生菌数の減少がみられなかった。以上の結果から、*Klebsiella* の呼吸器感染症に対する CTM と CTM-HE を組み合わせて用いるスイッチ療法の有効性が示唆された。

Key words : スイッチ療法, Cefotiam hexetil, Cefotiam, *Klebsiella pneumoniae*, 呼吸器感染症

感染症の治療において速効性と確実性を必要とする場合には、高い血中濃度が得られる注射剤の使用が不可欠であるが、注射剤は投薬する側の手間も大きく、患者にとっての注射時の苦痛および入院または短い間隔での通院といった負担も大きい。一方、経口剤ではこのような患者の負担は少ないものの、一般に経口剤の服用によって得られる最高血中濃度は注射剤のそれより低い。すなわち、注射剤および経口剤はそれぞれ特性があり、感染急性期あるいは重篤な症状には確実に高い血中濃度の得られる注射剤がより望ましく、一方、中等症以下の感染症状には経口剤が有効かつ簡便に用いられる。この両者の特性を生かして経口剤の使用範囲を広げる治療法の開発は、医療費の削減という観点からも望ましいと考えられる。

Cefotiam hexetil (CTM-HE, SCE-2174) は cefotiam (CTM) のエステル型プロドラッグであり¹⁾。経口投与後腸管から吸収される際に脱エステル化され、生体では CTM として作用する²⁾。CTM は優れた抗菌活性を有することが知られており³⁾、その経口剤である CTM-HE の有

用性は高い。ただしさきに述べたように、注射剤および経口剤はそれぞれの特性を有しており、注射剤は重症患者に、経口剤は中等症以下の患者に投与されることが多い。しかしながら、注射剤と経口剤とを組み合わせることで注射剤単独に近い効果が得られるならば、経口剤による在宅治療をより確実なものにすることが可能となる。

そこで今回、臨床における肺炎治療を想定し、患者が来院した時に注射剤の投与を受け、以後自宅で経口剤を服用するという治療形態の有用性を実験感染症で証明することを目的として、マウス肺炎モデルを用いて実験を行なった。特に肺炎に対して臨床的に優れた治療効果を示すことが明らかになっている注射用 CTM⁴⁾ と、生体内で同じ CTM として抗菌力を発揮する CTM-HE とを組み合わせた肺炎治療のためのスイッチ投薬方法の検討は、臨床での治療方法に示唆を与えるものと思われる。

I. 材料と方法

1. 動物

Slc : ICR マウス, 雄, 4 週齢 (静岡県実験動物農業協

*大阪市淀川区十三本町2-17-85

Table 1. Therapeutic effect of cefotiam in mice infected with *Klebsiella pneumoniae* DT-S by the aerosol method^{a)}

Treatment ^{b)}		Survival ^{c)} rate	Bacterial recovery ^{d)}		50% effective dose (mg/kg) ^{e)}	
Dose (mg/kg)	No. of doses		No. of bacteria (log CFU, mean ± SD)	Negative rate	Survival (SD ₅₀)	Clearance of bacteria (CD ₅₀)
Infected control		0/5		0/5		
6.25	9	0/5		0/5		
12.5	9	0/5		0/5		
25	9	0/5		0/5	98.3	376
50	9	0/5		0/5	(48.2-172.4)	(207-670)
100	9	3/5	7.26 ± 0.14 (3/3)	0/5		
200	9	5/5	4.50 ± 1.06 (5/5)	0/5		
400	9	5/5	2.72 (2/5)	3/5		
50	1	0/5		0/5		
100	1	0/5		0/5		
200	1	0/5		0/5	>800	>800
400	1	0/5		0/5		
800	1	1/5	7.59 (1/1)	0/5		

^{a)}: Four-week-old Slc ICR male mice weighing 19 to 21 g were used. A bacterial suspension (8.20×10^8 CFU/ml) was nebulized at a pressure of 1.2 kg/cm² for 40 min. Bacterial recovery from the lungs of mice immediately after infection was $(4.92 \pm 1.04) \times 10^2$ CFU/lung (mean ± SD of five mice).

^{b)}: Subcutaneous administration was started 30 h after infection (at 17:00) followed by doses at 9:00 and 17:00 for an additional four days, except in the groups receiving single administration. The dose is expressed as the amount of antibiotic per injection.

^{c)}: Survival rate on day 6 after infection (survival/total).

^{d)}: Surviving mice were sacrificed on day 6 after infection and were examined for bacteria in the lungs. The number of bacteria in the lungs was calculated for positive lungs only. Figures in parentheses indicate the number of positive mice per number of surviving mice.

^{e)}: The 50% effective dose (95% confidence limit) was calculated by the probit method, based upon the survival rate for SD₅₀ and negative rate of bacterial recovery for CD₅₀.

同組合)を用いた。

2. 菌株

Klebsiella pneumoniae DT-S 株 (生物型 edwardsii, 莢膜型 1) を用いた。Brain heart infusion broth (Difco) の 1 夜培養菌液を 12,000×g, 20 分間遠心沈澱し、沈渣をリン酸緩衝食塩水で 1 回洗浄後、元の培養菌液の 1/2 量に浮遊させたものを感染菌液とした。

3. 噴霧感染方法

NISHI と TSUCHIYA⁵⁾ の報告に従い、菌液を入れたネブライザーを、約 100 匹のマウスを収容した chamber に装着し、1.2 kg/cm² の圧力で 40 分間菌液を噴霧して感染させた。

4. 薬剤

CTM および CTM-HE は武田薬品工業株式会社で合成した標品を用いた。

5. 薬剤投与

CTM の単独治療の場合には、感染 30 時間後 (17:00) に初回の投与を行ない、その翌日から 9:00, 17:00 の 1 日 2 回の投与を 4 日間継続した (計 9 回投与)。CTM-HE 単独治療の場合には、感染 30 時間後 (17:00) に初回の投与を行ない、その翌日から 9:00, 13:00, 17:00 の 1 日 3 回の投与を 4 日間継続した (計 13 回投与)。また CTM と CTM-HE のスイッチ療法の場合には、感染 30 時間後に CTM を投与し、翌日から CTM-HE を 1 日 3 回 4 日間投与した (CTM は 1 回、CTM-HE は 12 回投与)。CTM は皮下投与を、CTM-HE は経口投与を行なった。各薬剤の投与量については実験成績の項で記載した。

6. 薬効判定

(i) マウス死亡経過の観察

薬剤投与終了翌日、すなわち噴霧感染 6 日後までのマウス死亡経過を観察し、6 日後生残マウス数から

Table 2. Therapeutic effect of cefotiam hexetil in mice infected with *Klebsiella pneumoniae* DT-S by the aerosol method^{a)}

Treatment ^{b)}		Survival ^{c)} rate	Bacterial recovery ^{d)}		50% effective dose (mg/kg) ^{e)}	
Dose (mg/kg)	No. of doses		No. of bacteria (log CFU, mean ± SD)	Negative rate	Survival (SD ₅₀)	Clearance of bacteria (CD ₅₀)
Infected control		0/18		0/18		
12.5	13	0/8		0/8		
25	13	1/18	4.80 (1/1)	0/18		
50	13	13/18	7.67 ± 0.96 (13/13)	0/18	42.0	317
100	13	18/18	5.36 ± 1.11 (18/18)	0/18	(34.7-50.6)	(258-416)
200	13	18/18	3.08 ± 1.02 (16/18)	2/18		
400	13	18/18	1.86 ± 0.59 (5/18)	13/18		

^{a)}: Four-week-old Slc : ICR male mice weighing 19 to 21 g were used. A bacterial suspension (5.00 to 7.30×10^8 CFU/ml) was nebulized at a pressure of 1.2 kg/cm^2 for 40 min. Bacterial recovery from the lungs of mice immediately after infection was $(1.68 \pm 0.85) \times 10^3$ CFU/lung (mean ± SD of ten mice).

^{b)}: Oral administration was started 30 h after infection (at 17:00) followed by doses at 9:00, 13:00 and 17:00 for an additional four days. The dose is expressed as the amount of antibiotic per administration.

^{c)}: Survival rate on day 6 after infection (survival/total).

^{d)}: Surviving mice were sacrificed on day 6 after infection and were examined for bacteria in the lungs. The number of bacteria in the lungs was calculated for positive lungs only. Figures in parentheses indicate the number of positive mice per number of surviving mice.

^{e)}: The 50% effective dose (95% confidence limit) was calculated by the probit method, based upon the survival rate for SD₅₀ and negative rate of bacterial recovery for CD₅₀.

50% のマウスを生残させるのに必要な投与 1 回当りの量 (50% survival dose, SD₅₀) を probit 法⁶⁾ で算出した。

(ii) 肺内生菌数測定

薬剤投与終了翌日の生残マウスについて肺内生菌数を測定した。無菌的に摘出した肺を 4 ml の滅菌蒸留水と共にホモゲナイズし, trypticase soy broth (BBL) で適宜希釈した後, その 0.1 ml を trypticase soy agar (BBL) と混合して 1 夜培養した。生菌数は培養後の集落数をコロニーカウンターで数えて算出した。さらに肺から感染菌が完全に排除されたマウス数をもとに, 50% のマウスの肺から除菌するのに必要な投与 1 回当りの量 (50% clearance dose, CD₅₀) を probit 法で求めた。また一部の実験では投与期間中のマウス肺内生菌数を経時的または経日的に調べた。測定は初回の投与 2 および 4 時間後または毎日の朝 9:00 に行なった。

II. 成 績

1. CTM 単独投与の治療効果

スイッチ療法で最初に投与する CTM を単独で皮下投与 (計 9 回) した時の治療効果を調べた (Table 1)。投与量は投与 1 回当たり 6.25 ~ 400 mg/kg を用

いた。50 mg/kg 以下の投与量では全例のマウスが感染 6 日後までに死亡した。100 mg/kg では 5 例中 3 例 (60%) が生残し, 200 mg/kg 以上の投与量では全例が感染 6 日後まで生残した。生残マウスの肺からの感染菌の回収については, 200 mg/kg 以下の投与量では全例のマウスから回収されたが, 400 mg/kg 投与では 5 例中 3 例 (60%) のマウスから感染菌が完全に排除された。これらの結果から算出した SD₅₀ および CD₅₀ はそれぞれ 98.3 mg/kg および 376 mg/kg であった。

また感染 30 時間後の 1 回のみでの投与によって治療効果が得られる投与量では, スイッチ療法の効果が判定できず不適当なため, CTM 1 回投与の効果も合わせて調べた (Table 1)。感染 30 時間後に CTM の 50 ~ 800 mg/kg を投与し, この後マウスを放置して死亡経過を観察すると共に, 感染 6 日後生残マウスについて肺内生菌数を測定した。用いた投与量においてマウスが生残したのは, 800 mg/kg の 5 例中 1 例 (20%) のみであった。さらにこの生残マウスの肺からは 10^7 CFU 以上の感染菌が回収された。すなわち, 感染 30 時間後に CTM を 1 回だけ投与した場合には, 800 mg/kg の高投与量でもほとんど治療効果

Table 3. Therapeutic effect of sequential administration of cefotiam and cefotiam hexetil on survival of mice infected with *Klebsiella pneumoniae* DT-S by the aerosol method^{a)}

Treatment ^{b)}				Survival rate ^{c)}		Time to death ^{d)} (days, mean ± SD)
30h		2d-5d		Survival /total	%	
Drug	Dose	Drug	Dose			
Infected control				0/13	0	3.2 ± 0.7
CTM	400	—		0/8	0	4.0 ± 0.8
CTM	400	CTM	400	13/13	100	
CTM-HE	12.5	CTM-HE	12.5	1/13	8	4.3 ± 1.0
CTM-HE	25	CTM-HE	25	0/13	0	5.2 ± 0.9
CTM-HE	50	CTM-HE	50	9/13	69	5.5 ± 0.6
CTM-HE	100	CTM-HE	100	12/13	92	3.0
CTM-HE	200	CTM-HE	200	8/8	100	
CTM	400	CTM-HE	12.5	8/13	62	5.2 ± 0.4
CTM	400	CTM-HE	25	9/13	69	6.0 ± 0.0
CTM	400	CTM-HE	50	13/13	100	
CTM	400	CTM-HE	100	13/13	100	
CTM	400	CTM-HE	200	8/8	100	

^{a)}: Four-week-old Slc : ICR male mice weighing 19 to 21 g were used. A bacterial suspension 2.16 to 3.10×10^8 CFU/ml) was nebulized at a pressure of 1.2 kg/cm^2 for 40 min. Bacterial recovery from the lungs of mice immediately after infection was $(2.11 \pm 1.47) \times 10^3$ CFU/lung (mean ± SD of ten mice).

^{b)}: Treatment was started 30h after infection (at 17:00) and continued for an additional four days, while CTM and CTM-HE were administered subcutaneously twice a day (9:00 and 17:00) and orally three times a day (9:00, 13:00 and 17:00), respectively. The dose is expressed as the amount of antibiotic per administration.

^{c)}: Survival rate on day 6 after infection.

^{d)}: Time to death was calculated for fatal cases only.

CTM : cefotiam, CTM-HE : cefotiam hexetil

が得られないことが明らかとなった。

2. CTM-HE 単独投与の治療効果

次に、スイッチ療法で2回目以後に投与するCTM-HEを単独で経口投与(計13回)した時の治療効果を調べた(Table 2)。投与量は12.5~400 mg/kgを用いた。25 mg/kg以下の投与量ではほとんどのマウスが死亡したが、50 mg/kg投与では18例中13例(72%)が、100 mg/kg以上では全例が生残した。感染6日後生残マウスの感染菌回収率については、100 mg/kg以下の投与量では全例のマウスの肺から感染菌が回収されたが、200 mg/kg投与では18例中2例(11%)、400 mg/kg投与では18例中13例(72%)から感染菌が排除された。CTM-HEのSD₅₀およびCD₅₀はそれぞれ42.0 mg/kgおよび317 mg/kgであった。

3. CTMからCTM-HEへのスイッチ療法の治療効果

CTMを1回投与しただけでは、400 mg/kgでも全例のマウスが死亡した。またCTM-HEを単独で連投した場合には、200 mg/kg以下の投与量では肺内感染菌を十分に排除することができなかった。そこで、感染30時間後に400 mg/kgのCTMを皮下投与し、感染翌々日からの投与を200 mg/kg以下のCTM-HEに切り換えるスイッチ療法の治療効果を調べた。CTM-HEは、12.5~200 mg/kgを1日3回経口投与した。

(i) マウス死亡経過

CTM 400 mg/kgの単独治療で全例のマウスが生残したが、CTM 400 mg/kgを感染30時間後に1回のみ投与した場合には感染4日前後で全例が死亡した(Table 3)。一方、CTM-HEの単独治療に関しては、100 mg/kg以上の投与ではほぼ全例のマウスが生残したが、50 mg/kgでは13例中4例(31%)が

Table 4. Therapeutic effect of sequential administration of cefotiam and cefotiam hexetil on bacterial recovery from lungs of mice infected with *Klebsiella pneumoniae* DT-S by the aerosol method^{a)}

Treatment ^{b)}				Bacterial recovery ^{c)}		
30h		2d-5d		Positive rate (positive/survival)	No. of bacteria (log CFU, mean ± SD)	Negative rate (negative/total, %)
Drug	Dose	Drug	Dose			
Infected control						0/13 (0)
CTM	400	—				0/8 (0)
CTM	400	CTM	400	6/13	2.36 ± 0.88	7/13 (54)
CTM-HE	12.5	CTM-HE	12.5	1/1	7.19	0/13 (0)
CTM-HE	25	CTM-HE	25			0/13 (0)
CTM-HE	50	CTM-HE	50	9/9	7.81 ± 0.45	0/13 (0)
CTM-HE	100	CTM-HE	100	12/12	6.55 ± 1.30	0/13 (0)
CTM-HE	200	CTM-HE	200	8/8	3.54 ± 1.13	0/8 (0)
CTM	400	CTM-HE	12.5	8/8	7.65 ± 0.38	0/13 (0)
CTM	400	CTM-HE	25	8/9	7.05 ± 0.87	1/13 (8)
CTM	400	CTM-HE	50	11/13	5.18 ± 2.21	2/13 (15)
CTM	400	CTM-HE	100	10/13	3.20 ± 1.65	3/13 (23)
CTM	400	CTM-HE	200	4/8	3.19 ± 0.58	4/8 (50)

^{a)}: As described in Table 3, footnote a).

^{b)}: As described in Table 3, footnote b).

^{c)}: Surviving mice, indicated in Table 3, were sacrificed on day 6 after infection and were examined for bacteria in the lungs. The number of bacteria in the lungs was calculated for positive lungs only.

CTM: cefotiam, CTM-HE: cefotiam hexetil

死亡し、さらに 25 mg/kg 以下の投与ではほとんどのマウスが死亡した。しかしながら、初回に CTM の 400 mg/kg を投与し、その後 CTM-HE を投与するスイッチ療法においては、CTM-HE の 12.5 mg/kg および 25 mg/kg 投与においてもそれぞれ 13 例中 8 例 (62%) および 9 例 (69%) が生残した。

(ii) 感染 6 日後生残マウスの肺内生菌数

上記実験で、感染 6 日後生残マウスの肺内生菌数を測定した (Table 4)。CTM 400 mg/kg 単独治療で 13 例中 7 例 (54%) のマウスの肺から感染菌が完全に排除されたが、CTM-HE の単独治療では 200 mg/kg 投与でも全例のマウスから感染菌が回収された。しかしながらスイッチ療法では、CTM-HE の 200 mg/kg 投与で 8 例中 4 例 (50%)、100 mg/kg 投与で 13 例中 3 例 (23%)、50 mg/kg 投与で 13 例中 2 例 (15%) のマウスの肺から感染菌が完全に排除された。さらに菌が回収されたマウスの肺内生菌数に関しても、CTM-HE の単独治療では 50 mg/kg および 100 mg/kg 投与でそれぞれ 10^8 CFU 弱および 10^6 CFU 強の生菌数であったのに対して、スイッチ療法では、CTM-HE の 50 mg/kg および 100

mg/kg 投与はそれぞれ 10^6 CFU 強および 10^3 CFU 強と低い生菌数を示した。

(iii) 投薬期間中の肺内生菌数推移

以上の結果から、CTM の 400 mg/kg を初回に投与しておくことにより、その後低投与量の CTM-HE でフォローしても優れた治療効果が得られることが示された。このスイッチ療法の効果をさらに詳細に検討するため、CTM の 400 mg/kg と CTM-HE の 100 mg/kg との組み合わせを用いて投薬期間中の肺内生菌数を経日的に測定した (Fig. 1)。感染 30 時間後に CTM または CTM-HE を投与したマウスの翌朝 (感染 2 日後) の肺内生菌数は、CTM 投与群で CTM-HE 投与群より若干低くなったが顕著な差ではなく、両群とも投薬時点とはほぼ同等の生菌数を示した。CTM-HE 単独投与群 (Fig. 1 中▲で示す) ではその後も肺内生菌数に大きな変化はみられず、感染 6 日後まで 10^6 CFU 強で推移した。CTM 単独治療群 (▼) の肺内生菌数は投薬開始 2 日後から低下し始め、5 日後には 10^3 CFU 弱となった。一方、CTM と CTM-HE のスイッチ療法群 (◇) の肺内生菌数は投薬開始 2 日後より徐々に低下し、5 日後には

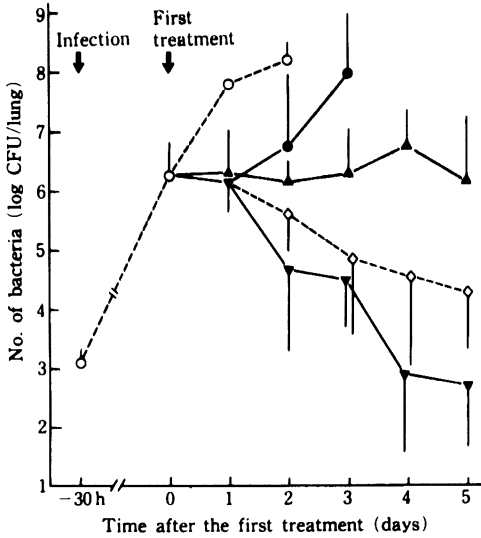


Fig. 1. Effect of sequential administration of cefotiam (CTM) and cefotiam hexetil (CTM-HE) on bacterial counts in the lungs of mice infected with *Klebsiella pneumoniae* DT-S by the aerosol method. Treatment was started 30 h after infection (17:00) and was continued for an additional four days, while CTM and CTM-HE were administered s.c. twice a day (9:00 and 17:00) and orally three times a day (9:00, 13:00 and 17:00), respectively. Symbols: ○, no treatment; ●, CTM (400 mg/kg) was administered only at 30 h; ▲, CTM-HE (100 mg/kg) was administered throughout the dosage regimen; ▼, CTM (400 mg/kg) was administered throughout the dosage regimen; ◇, CTM (400 mg/kg) was administered at 30 h and CTM-HE (100 mg/kg) was administered for the additional four days. The data are expressed as means (\pm SD) of five to ten mice

10^4 CFU 強となった。投薬開始2日以降のスイッチ療法群における肺内生菌数は、CTM 単独治療群より若干高く推移したが、CTM-HE 単独治療群と比べると、明らかに少なかった。

CTM-HE の単独治療群とスイッチ療法群で治療効果には明らかな差があったにもかかわらず、初回の投与翌朝の肺内生菌数は両群間で大きな差がみられなかったことから、次に初回投与後初期における肺内生菌数推移に注目して検討を行なった。感染30時間後にCTMの400 mg/kg またはCTM-HEの100 mg/kg を投与し、その後2、4および16時間における肺内生菌数を測定した (Fig. 2)。CTM-HE 投与2時間

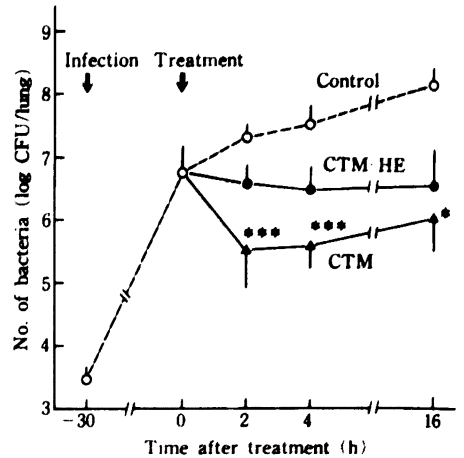


Fig. 2. Effect of cefotiam (CTM) and cefotiam hexetil (CTM-HE) on bacterial counts in the lungs of mice infected with *Klebsiella pneumoniae* DT-S by the aerosol method. CTM (400 mg/kg, s.c.) or CTM-HE (100 mg/kg, orally) was administered at 30 h after infection. The data are expressed as means (\pm SD) of ten mice. Significantly different from the value for mice treated with CTM-HE: *, $P < 0.05$; ***, $P < 0.001$

後の肺内生菌数は投与時点より若干低下したのみであったが、CTM 投与では1オーダー以上の低下がみられ、CTM-HE 投与群と比べて統計的に有意に低い肺内生菌数を示した ($P < 0.001$, t 検定)。投与後2時間から4時間にかけては、両群共肺内生菌数はあまり大きく変化しなかった。16時間後の肺内生菌数もCTM 投与群の方がCTM-HE 投与群より有意に低かったが ($P < 0.05$)、投与2時間後の肺内生菌数と比べると、CTM-HE 投与群ではほとんど変化がみられなかったのに対して、CTM 投与群では増加していた。すなわち、CTM-HE 100 mg/kg 投与の効果は投与16時間後まで比較的静菌的であったのに対し、CTM 400 mg/kg 投与の効果は投与後初期において殺菌的であり、その後CTM 投与群では感染菌が再増殖して、投与16時間後にはCTM-HE 投与群とほぼ同様の肺内生菌数となった。

III. 考 察

注射剤で最初の治療を行ない、その後経口剤でフォローするスイッチ療法は、注射剤と経口剤のそれぞれの特徴を生かした新しい治療形態であり、経口剤の使用範囲を広げる投与方法である。近年、セフェム系の経口抗生剤がいくつか開発されていることから⁷⁾、スイッチ療法において様々な注射剤と経口剤を組み合わせ

て用いることが可能である。しかしながら、CTM と CTM-HE のように生体内で同一有効成分で効果を発揮する注射剤と経口剤を用いることにより治療方法の統一性が保たれ、かつ治療効果の解析も容易になる。さらに、CTM が肺炎に対して高い有効性を示すことが臨床明らかとなっており、肺炎治療における CTM と CTM-HE のスイッチ療法の試みは、臨床意義深いと思われる。そこで今回、CTM と CTM-HE を組み合わせて用いるスイッチ療法の有効性についてマウスの実験的肺炎モデルを用いて検討した。

スイッチ療法の実験スケジュールとしては、*K. pneumoniae* DT-S 株の噴霧感染 30 時間後を 17:00 となるように設定し、この時刻に CTM を皮下投与し、その翌日の朝 9:00 から CTM-HE を 1 日 3 回 4 日間連続経口投与するものとした。ここで用いた治療スケジュールは、臨床において患者が来院し、肺炎の診断を受けた後 CTM の投与を受け、以後経口剤を服用して自宅療法するという治療形態を想定して設定したものである。この治療スケジュールにおいて、初回の投与から 2 回目の投与までの間隔が 16 時間と長く、かつこの間において非投薬マウスの肺内生菌数は 10^6 CFU から 10^8 CFU と増加し、その 1、2 日後にはマウスが死の転帰をとることから、初回の投薬が治療の成否に最も重要な意味を持つ。スイッチ療法は、経口剤の単独治療の初回投与を注射剤に置き換えるものであり、初回投与に重点を置いた治療方法であることから、今回用いた実験スケジュールはスイッチ療法の評価に適している。

この実験スケジュールにおけるスイッチ療法の効果を調べたところ、CTM-HE の単独治療ではほぼ全例のマウスが死亡する 12.5 mg/kg の投与においても、初回の投与を CTM の 400 mg/kg とすることにより 60% 以上のマウスが生残した。また CTM の 400 mg/kg と CTM-HE の 200 mg/kg とのスイッチ療法によって、CTM の 400 mg/kg 単独治療と同等の効果が得られた。すなわち、CTM の 400 mg/kg と CTM-HE の 200 mg/kg 以下の投与量を組み合わせるスイッチ療法が有効であることが明らかとなった。

このスイッチ療法の有効性は、初回に高投与量の CTM を投与することにより肺内生菌数が大きく減少し、初回に CTM-HE の低投与量を投与したものよりも、その翌朝、すなわち 2 回目の投薬時点における肺内生菌数が低くなったことによると考えられた。そこで CTM の 400 mg/kg と CTM-HE の 100 mg/kg の組み合わせを用い、投薬期間中の肺内生菌数推移を

調べた。しかしながら予想に反し、初回投与翌朝の肺内生菌数は、初回に CTM を投与したマウスと CTM-HE を投与したマウスとで大きな差はみられなかった。それにもかかわらず、感染 2 日後 CTM-HE 投与に切り換えたスイッチ療法群では投薬開始 5 日後までに 2 オーダー近い菌数の減少が観察され、一方初回から CTM-HE を投与した CTM-HE 単独治療群では肺内生菌数の低下がみられなかった。初回投与翌朝の肺内生菌数の平均値は大きな差ではないものの CTM 投与マウスで CTM-HE 投与マウスに比べ若干低く、この差がその後の CTM-HE 単独治療群とスイッチ療法群における肺内生菌数推移の違いに多少反映している可能性はあるが、両群の生菌数推移の違いを充分に説明できるほどの差ではないと思われた。

そこで次に、初回の投与後初期における肺内生菌数推移について検討した。この実験において投与 16 時間後、すなわち投与翌朝の肺内生菌数は、CTM 投与群の方が CTM-HE 投与群より有意に低くなったが、顕著な差ではなかった。一方、投与 2 時間後の肺内生菌数は、CTM-HE 投与群では投与時点と同様であったが、CTM 投与群では 1 オーダー低下した。この結果は、CTM-HE 100 mg/kg 投与の効果は静菌的であるが、CTM 400 mg/kg 投与の効果は殺菌的であること、さらに CTM 投与マウスの肺では投与 2 時間後から 16 時間後にかけて残存感染菌が増殖したことを示している。一般に β -lactam 剤は増殖の活発な菌に対してより高い活性を有することが知られている。したがって、CTM 投与マウスの肺内感染菌の方が CTM-HE 投与マウスのそれより増殖が活発であったために、感染 2 日後朝における CTM-HE の投与に対して高い感受性を示した可能性が考えられる。他の可能性としては、菌数には表現されないが、初回の投与によって感染菌が受けた障害の程度が CTM 投与マウスで大きかったことが考えられる。このことを明らかにするには感染菌の光学顕微鏡あるいは電子顕微鏡レベルでの形態学的観察等が必要と思われる。

今回の一連の検討で *Klebsiella* による呼吸器感染症に対して、CTM と CTM-HE のスイッチ療法が有効であることが明らかとなった。このスイッチ療法の試みは、注射剤と経口剤のそれぞれの欠点を補い、かつそれぞれの利点を生かした新しい治療形態を提示しており、臨床意義深いものと思われる。また、これまでに CTM-HE が種々な実験感染症において cephalixin および cefaclor と同等かまたは優れた治

療効果を有することが明らかにされている⁸⁻¹⁰⁾。このように CTM-HE は単独投与でも高い有効性を示すが、CTM とのスイッチ療法として用いることにより、CTM-HE の有効性はさらに高まると思われる。

文 献

- 1) NISHIMURA T, YOSHIMURA Y, MIYAKE A, YAMAOKA M, TAKANOHASHI K, HAMAGUCHI N, HIRAI S, YASHIKI T, NUMATA M: Orally active 1-(cyclohexyloxy-carbonyloxy) alkylester prodrugs of cefotiam. *J. Antibiot.* 40: 81~90, 1987
- 2) 棚山薫晴, 吉田清志, 三谷政義, 塚本剛司, 鳥井洋: 新規経口セファロsporin cefotiam hexetil のラット, マウス, イヌにおける生体内運命。エステル側鎖由来成分を中心にした検討。 *Chemotherapy* 36 (S-6): 146~166, 1988
- 3) TSUCHIYA K, KIDA M, KONDO M, ONO H, TAKEUCHI M, NISHI T: SCE-963, a new broad-spectrum cephalosporin: *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities. *Antimicrob. Agents Chemother.* 14: 551~568, 1978
- 4) 大泉耕太郎, 他 (47 施設): 細菌性肺炎・肺化膿症に対する 6315-S (flomoxef) と cefotiam の薬効比較試験。 *Chemotherapy* 35 (S-1): 749~779, 1987
- 5) NISHI T, TSUCHIYA K: Experimental respiratory tract infection with *Klebsiella pneumoniae* DT-S in mice: chemotherapy with kanamycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17: 494~505, 1980
- 6) LITCHFIELD J T, WILCOXON F: A simple method of evaluating dose effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Thera.* 96: 99~113, 1949
- 7) 原 耕平: 経口セフェム薬。呼吸 7: 1157~1162, 1988
- 8) 五島達智子, 小川正俊, 金子康子, 桑原章吾: 新規経口セファロsporin cefotiam hexetil の細菌学的評価。 *Chemotherapy* 36 (S-6): 7~36, 1988
- 9) 西野志志, 大槻雅子, 松田早人, 谷野輝雄: 新しい経口用 cephem, cefotiam hexetil の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。 *Chemotherapy* 36 (S-6): 59~79, 1988
- 10) 近藤正熙, 岩日朋幸, 中尾雅文, 飯沢祐史, 内藤貴子, 林 良吾, 今田 哲: 経口セファロsporin cefotiam hexetil の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用。 *Chemotherapy* 36 (S-6): 80~110, 1988

SEQUENTIAL ADMINISTRATION OF CEFOTIAM AND CEFOTIAM HEXETIL AGAINST EXPERIMENTAL RESPIRATORY TRACT INFECTION CAUSED BY *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* IN MICE

YUJI IZAWA, NAOMI KITAMOTO, TOMOYUKI IWAHI and TOSHIYUKI YAMAZAKI

Biology Research Laboratories, Research and Development Division, Takeda Chemical Industries, Ltd., 2-17-85 Juso-honmachi, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan

We examined the therapeutic effect of sequential administration of cefotiam (CTM), an injectable cephalosporin, and cefotiam hexetil (CTM-HE), an orally active prodrug of CTM, using an experimental respiratory tract infection caused by *Klebsiella pneumoniae* DT-S in mice. Mice were treated with a subcutaneous injection of CTM 30 hours after infection, followed by oral administration of CTM-HE 3 times a day for 4 consecutive days. More than 60% of mice given sequential therapy of 400 mg/kg CTM and 12.5 mg/kg CTM-HE survived, while neither a single treatment with CTM nor repeated treatment with CTM-HE alone was effective. A dose of 400 mg/kg CTM followed by 200 mg/kg CTM-HE was as effective in eliminating bacteria from the lungs as repeated dose of 400 mg/kg CTM alone and more effective than 200 mg/kg CTM-HE alone. Bacterial counts in the lungs of the mice previously given 400 mg/kg CTM decreased with repeated doses of 100 mg/kg CTM-HE but not in the mice without CTM pretreatment. These results indicate that injection of CTM followed by oral administration of CTM-HE is useful against respiratory tract infections caused by *Klebsiella*.