

## 各種経口抗菌薬の投与方法による治療効果への影響に関する実験的研究

—投与溶媒と食餌の違いによる血中濃度と治療効果の変動—

宮崎 修一・石田 佳久・勝田 光大

金子 康子・五島 瑳智子

東邦大学医学部微生物学教室\*

(平成元年11月21日受付・平成2年1月17日受理)

経口抗菌薬の投与方法と食餌がマウスの血中濃度および全身感染モデルにどのような影響を与えるかについて実験した。セフェム系3剤〔cefepodoxime-proxetil (CPDX-PR), cefixime (CFIX), cefaclor (CCL)〕, ピリドンカルボン酸系3剤〔ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), enoxacin (ENX)〕について、*Klebsiella pneumoniae*の全身感染マウスモデルを用いて検討した結果、CCLを除く薬剤の血中濃度は経口投与時に用いた薬剤の溶媒による差は認められなかったが、食餌摂取の有無による違いが認められ、治療効果にも影響がみられた。

CFIX, OFLX および ENX では絶食時投与が高い血中濃度を示したが、CPDX-PR および CPFX では摂食条件下投与群の方が高い血中濃度であった。投与時の溶媒に水を用いた群では、CCLの血中濃度は摂食群が高く、ミルクを用いた群では絶食群の方が高い濃度を示した。マウス全身感染に対する治療効果はこれらの薬剤の血中濃度をほぼ反映し、その中  $C_{max}$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) が最も  $ED_{50}$  との相関性が高かった。しかしセフェム系薬剤では水よりもミルクと共に投与した群に  $ED_{50}$  (治療効果) が小さくなる成績が認められた。

**Key words** : 経口抗菌薬, 食餌, 溶媒, lactoferrin

最近、経口抗菌剤の開発が進展し、市販抗菌剤の種類も増加している。これらの新しい経口抗菌剤の特徴として抗菌スペクトルの拡大、抗菌力の増強がみられ、経口抗菌剤の使用範囲が拡大している<sup>1)</sup>。しかし経口抗菌剤は服薬条件が患者に依存するため、治療効果の確実性に欠けるところがある<sup>2)</sup>。また臨床において経口抗菌剤の血中濃度は食事の影響をうけることが指摘されている<sup>3)</sup>、実験動物における検討はほとんどされていない。

本報は経口抗菌剤投与時における食餌条件と投与時の溶媒の違いが、血中濃度と治療効果にどのように影響するかを、実験感染マウスによって検討した興味ある知見の報告である。

## I. 実験材料および方法

## 1. 動物

マウス (ICR 系, 雄, 4 週齢, 体重  $19 \pm 1$  g) を使用した。

## 2. 薬剤

Cefepodoxime-proxetil (CPDX-PR, 三共), cefixime (CFIX, 藤沢薬品), cefaclor (CCL, 塩野義製

薬), ofloxacin (OFLX, 第一製薬), ciprofloxacin (CPFX, バイエル薬品), enoxacin (ENX, 大日本製薬) のいずれも力価の明らかなものを使用した。

## 3. 最小発育阻止濃度測定法

本実験に供試した薬剤の *Klebsiella pneumoniae* 3 K-25 株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した<sup>4)</sup>。

## 4. 溶媒

水は distilled water を高圧蒸気滅菌後使用した。ミルクは市販品 (小岩井乳業) を使用した。lactoferrin 添加水は、lactoferrin (中外製薬) を水に溶解後、ろ過滅菌して使用した。

## 5. 摂食条件

固型飼料 MF (オリエンタル酵母工業) と水を自由に与えた。絶食群では実験開始前 20 時間給餌を中止した。なお、給水については自由とした。

## 6. 血清中薬剤濃度測定

各薬剤を 1 群 6 匹のマウスに経口投与し、投与後 5, 10, 15, 30, 60, 120, 240 および 360 分の各時間に各群

\*大田区大森西 5-21-16

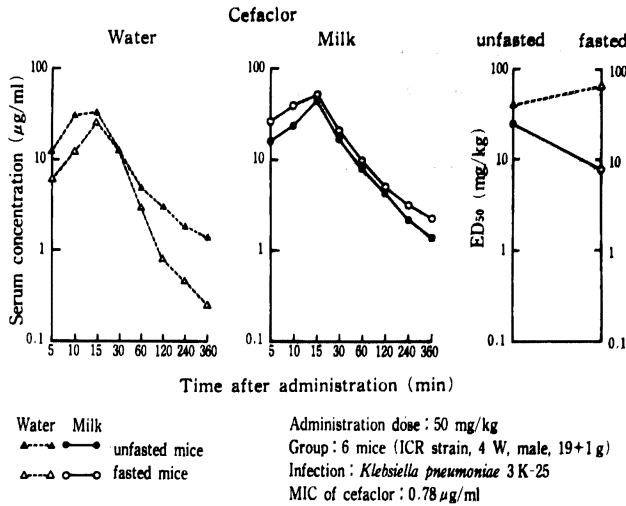


Fig. 1. Influence of two solvents and meal on serum concentration and efficacy in mice infection

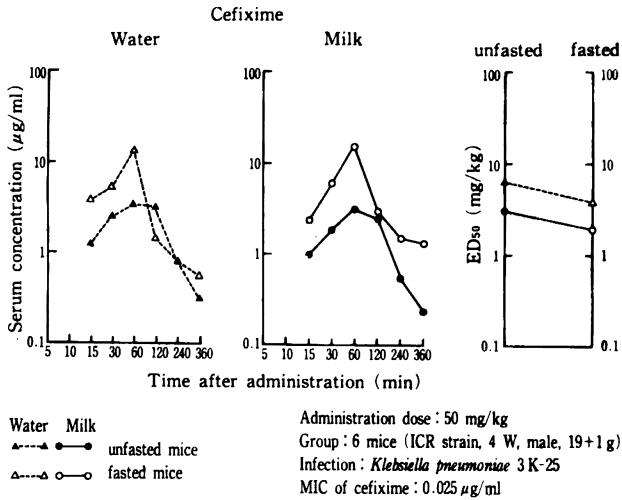


Fig. 2. Influence of two solvents and meal on serum concentration and efficacy in mice infection

のマウスより血液を採取し、プールした。プール血液を3,000回転、4℃、10分間遠心し血清を採取した。CPDX-PRは*Escherichia coli* NIHJ株、CFIXは*E. coli* 39188株、CCLは*Bacillus subtilis* ATCC 6341株、OFLX、CPFX、ENXでは*E. coli* KP株を検定菌とする薄層ディスク法により血清中薬剤濃度を測定した。

7. マウス全身感染実験

*K. pneumoniae* 3 K-25株を使用した。Heart infusion agar (HIA, Difco)にて37℃、18時間、前培養した菌を生理食塩液に浮遊させ、浮遊液の吸光度を吸光度計にて測定し、所定の菌量に調整した。菌液をマウス腹腔内に接種し、接種1時間後に各抗菌剤

を経口投与した。感染後5日間マウスの生死を観察し、Van der Waerden methodにより effective dose 50% (ED<sub>50</sub>)を算出した。また、lactoferrinの治療効果の検討にはCPDX-PRを使用し、上記の方法に従って実施した。

8. マウス各消化管部位におけるpHの測定

摂食および絶食マウスをエーテル軽麻酔下において解剖し、各マウスの消化管を部位ごとに結紮し、部位ごとの内容物中のpHをpH試験紙(Merck)を使用して測定した。

II. 実験成績

(1) 経口投与時の溶媒と食餌条件による血中濃度と感染防御効果

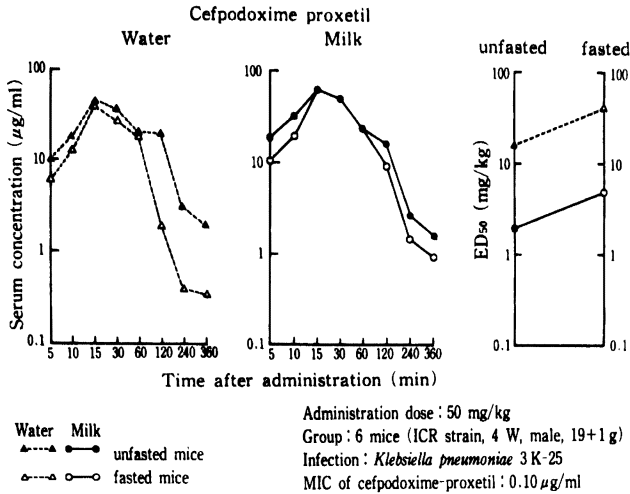


Fig. 3. Influence of two solvents and meal on serum concentration and efficacy in mice infection

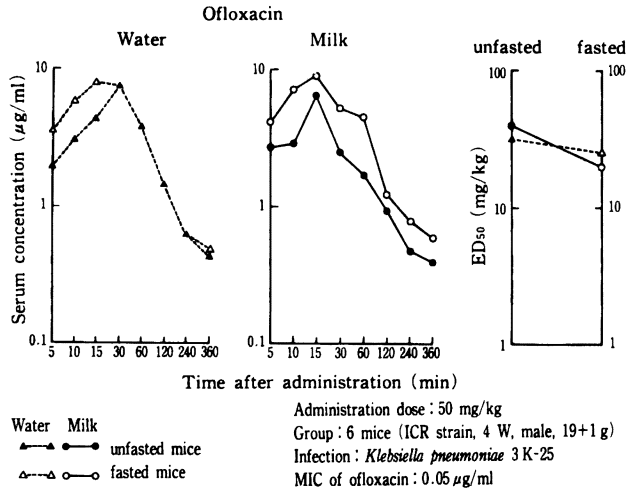


Fig. 4. Influence of two solvents and meal on serum concentration and efficacy in mice infection

1. セフェム剤

1) Cefaclor

CCLの血中濃度は水を溶媒とした場合、摂食時に吸収が早く、ミルクを溶媒とした場合には絶食時に若干吸収が早くなる傾向が認められた (Fig. 1)。いずれの群も血中濃度推移パターンに大差はないが、水を溶媒とした群では絶食餌  $T_{1/2}$  が若干短くなる傾向を示した。

感染実験における治療効果は水で投与した場合、摂食時の  $ED_{50}$  (39.4 mg/kg) は絶食時 ( $ED_{50}$ : 62.5 mg/kg) の約 3/5 であり、血中濃度を反映した成績が得られたが、ミルクを用いた場合は摂食、絶食群とも血中濃度は大差を示さないにもかかわらず、絶食群

の  $ED_{50}$  が 7.8 mg/kg であり摂食時 ( $ED_{50}$ : 24.8 mg/kg) の 3/10 の値となった。

2) Cefixime

CFIXの血中濃度は、ミルクと水との差は認められず、食餌による影響のみが認められた (Fig. 2)。すなわち、絶食時に投与の方が摂食マウスに比べ吸収が早く  $C_{max}$  も高くなり、この傾向はミルクと水を用いた群の双方に認められた。

感染治療効果では絶食時の  $ED_{50}$  が 2.0 mg/kg (ミルクを用いた場合)、3.9 mg/kg (水を用いた場合) であり、摂食時の  $ED_{50}$  はそれぞれ 3.1 mg/kg, 6.2 mg/kg で、血中濃度の高い絶食時投与の方が  $ED_{50}$  が小さく治療効果が高かった。しかし、ミルクと水を

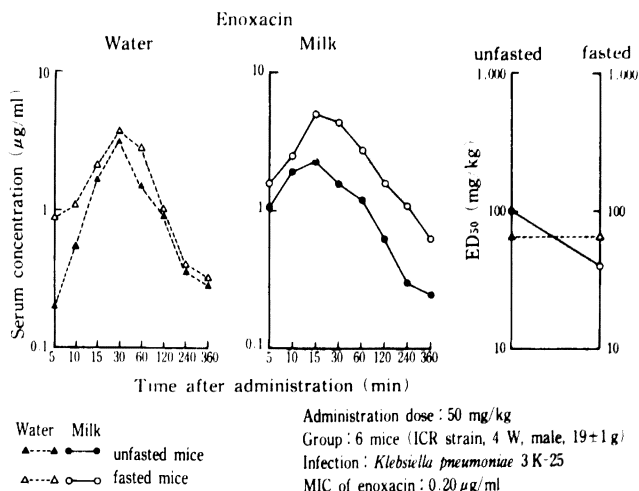


Fig. 5. Influence of two solvents and meal on serum concentration and efficacy in mice infection

用いた場合の血中濃度にほとんど差が認められないのに ED<sub>50</sub>はミルクと共に投与した方が小さい値を示し、この治療成績が血中濃度パターンのみでは説明し得ない成績となった。

### 3) Cefpodoxime proxetil

投与時の溶媒として用いた水およびミルクのいずれの群においても、摂食時投与の方が高い血中濃度を示した (Fig. 3)。C<sub>max</sub>は絶食時とほぼ同等となるが、薬剤の吸収は摂食群の方が早く、また延長する傾向が認められた。

マウス全身感染モデルを用いた感染治療効果においてもこの血中濃度結果を反映し、摂食時の ED<sub>50</sub>はミルクと共に投与した場合 2.0 mg/kg、水を用いた場合 15.7 mg/kg であり、絶食条件下 (ミルク: 4.9 mg/kg, 水: 39.4 mg/kg) に比べ、ともに約 2/5 程度小さい値を示した。この場合も、溶媒としてミルクを用いた群の ED<sub>50</sub>が著しく小さくなっていた。

## 2. ピリドンカルボン酸剤

### 1) Ofloxacin

食餌条件によって血中濃度に違いが認められた (Fig. 4)。絶食時投与群の方が吸収が早く、C<sub>max</sub>も若干高くなった。

感染実験治療効果もこの血中濃度を反映した成績が得られた。すなわち絶食時の水およびミルクを用いた場合の ED<sub>50</sub>はそれぞれ 25.2, 20.0 mg/kg であり、これらの値は摂食群 (水: 31.8 mg/kg, ミルク: 40.0 mg/kg) の約 1/2 ~ 4/5 であった。

### 2) Enoxacin

ENX は、OFLX と同様絶食群の方が吸収が早く、

C<sub>max</sub>も高い傾向を示した (Fig. 5)。

感染実験における治療効果も血中濃度の成績を反映して、水を用いた場合、摂食、絶食いずれの群においても ED<sub>50</sub>は 63.5 mg/kg であった。ミルクを用いた場合は絶食群の ED<sub>50</sub>は 40.0 mg/kg となり、摂食群 (100.8 mg/kg) に比べ小さい値となった。

### 3) Ciprofloxacin

CPFX では、食餌摂取の有無により血中濃度に違いが認められた (Fig. 6)。摂食群では水、ミルク共に C<sub>max</sub>が絶食群より高く、また水で投与した場合は血中への移行が早くなる傾向が認められた。しかし、このような傾向はミルク群では認められなかった。

感染実験の治療効果は、OFLX とは逆に摂食群の治療効果の方が高く、ED<sub>50</sub>はそれぞれ水では 5.0 mg/kg, ミルクでは 20.0 mg/kg となり、絶食群 (水: 7.95 mg/kg, ミルク: 31.8 mg/kg) の値の約 3/5 であった。

## (2) マウスの各消化管部位における pH

食餌の有無による血中濃度の差がマウス消化管内の pH によるか否かを調べるため、摂食および絶食マウスの胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸における pH を検討した (Fig. 7)。

摂食マウスでは、各消化管部位においてあまり変動は認められなかったが、絶食マウスでは胃の pH に変動が認められ、その範囲は pH 約 2.0 ~ 5.0 となり、摂食マウスと比較するとやや低いものであった。胃以外の部位では摂食、絶食による違いは認められなかった。

## (3) 各種薬動学的パラメーターによる解析



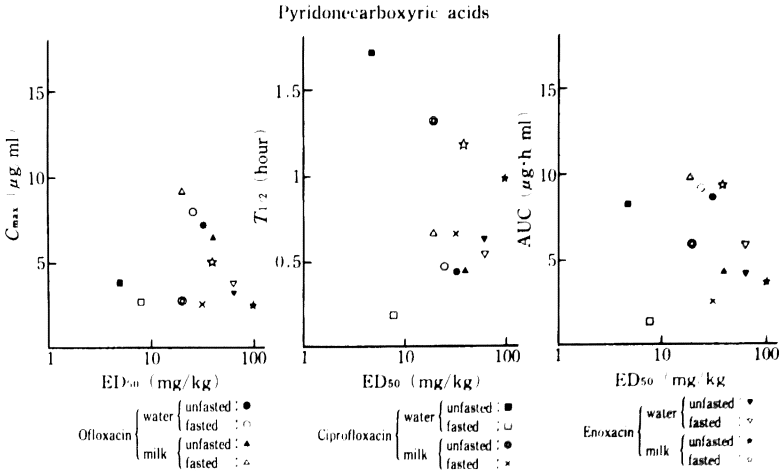


Fig. 9. Relationship between pharmacokinetic parameters and efficacy

Table 1. Effect of lactoferrin on efficacy in mice infected with *Klebsiella pneumoniae* 3K25 infection mice

Lactoferrin concentration (mg/ml)	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
0	39.40 (27.15-56.15)
0.05	15.65 ( 9.95-24.50)
0.5	15.65 ( 9.95-24.50)
5.0	9.85 ( 6.80-14.30)

Antibiotic : cefpodoxime proxetil  
 Solvent : distilled water  
 Challenge dose : 1.4 × 10<sup>6</sup> cfu/mouse

1. セフェム系薬剤における検討

感染治療効果の指標である ED<sub>50</sub> (effective dose 50%) と血中濃度の成績の指標として用いられる C<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>, AUC (area under the curve) の相関関係について解析した (Fig. 8)。

セフェム系薬剤では溶媒が同じであれば ED<sub>50</sub> と C<sub>max</sub> の間に高い相関性が認められたが、ミルクと水の群の間では、血中濃度特に C<sub>max</sub> と ED<sub>50</sub> の間には必ずしも相関性がなく、投与時の溶媒の影響が示唆される成績である。

2. ピリドンカルボン酸系薬剤における検討

ピリドンカルボン酸系薬剤についてもセファロsporin系薬剤と同様の解析を行った (Fig. 9)。

ピリドンカルボン酸系薬剤はセファロsporin系薬剤にみられる傾向は明らかではなく、特に ENX と OFLX は血中濃度、治療効果ともに同じようなパ

ターンを示したが、CPFAX はまったく異なる成績が得られた。

(4) lactoferrin の治療効果に及ぼす影響

経口投与時に水よりもミルクを用いた場合、血中濃度に比べ治療効果が優れる傾向がセフェム系薬剤にみられたが、ピリドンカルボン酸系の3剤ではその傾向は示されなかった。セフェム剤での現象を調べるため、ミルク中に存在する lactoferrin を 0.05, 0.5, 5 mg/ml 濃度に溶解した水溶液を溶媒として用いた治療実験を行った結果、CPDX-PR の ED<sub>50</sub> は Table 1 に示すように水を用いた群の約 1/3 ~ 1/4 小さい ED<sub>50</sub> 値となった。また用いた lactoferrin 濃度間での治療効果に有意差は認めなかった。この成績はミルク中の lactoferrin に治療効果を高める何らかの作用があると考えられた。

III. 考 察

近年開発されたセフェム系およびピリドンカルボン酸系抗菌剤の経口吸収性に及ぼす食餌および溶媒の影響について検討し、さらに治療成績にどのように影響するかを調べた結果、セフェム系の CFIX とピリドンカルボン酸系の OFLX, ENX は絶食条件下にいずれも薬剤の吸収が良くなる傾向を示した。しかし、CPDX-PR, CPFAX では、摂食条件下において良好な吸収を示した。また、これらの薬剤においては溶媒を変化させても血中濃度にはほとんど影響を及ぼさなかった。しかし、CCL では食餌ならびに溶媒の条件によって血中濃度が影響をうけ、水を溶媒にした場合は摂食時、ミルクを溶媒にした時では絶食時に良好な血中濃度を示した。これらの投与条件において行った全身感染実験においては、大部分が血中濃度を反映す

る結果が得られた。

経口セフェム剤 FK-482 の体内動態は、動物種差の大きいことが報告されている<sup>9)</sup>。しかし本実験によって、同一条件の動物を用いても食餌や投与時の溶媒によって血中濃度パターンが変動し、治療効果に影響することが明らかとなった。さらに実験感染治療においてミルクを溶媒とした群での治療効果が水を溶媒とした場合に比べ、血中濃度と相関しないほど明らかに良好となる現象がセフェム剤に認められたため、ミルク中の lactoferrin を用いて実験を行った。この物質は、食細胞の賦活化の他に細菌の増殖阻止効果のあることが報告されている<sup>6,7)</sup>。本実験結果では *in vivo* においても水に lactoferrin を添加することにより、水よりもミルクを溶媒とした場合に近い良好な治療効果が得られ、添加 lactoferrin 濃度の影響を受けなかった。したがってミルクを溶媒とした場合、セフェム剤とミルク中の lactoferrin との *in vivo* 協力作用により優れた治療効果が得られたものと推考される。lactoferrin の投与時期、投与量などについては今後さらに詳細に検討すべき課題と考え、実験系を考慮中である。

一方、ピリドンカルボン酸系抗菌剤ではこのような現象が見られなかった。この理由はまだ確かめられていないが、おそらくピリドンカルボン酸剤は *in vitro*

殺菌力が強く、セフェム剤より食細胞の影響が少ないためと考えている。

#### 文 献

- 1) 五島 瑳智子, 宮崎 修一: 抗菌薬の現状と進歩。耳鼻咽喉科・頭頸部外科, Vol. 61, No. 3: 231 ~ 238, 1989
- 2) 石崎 高志: ナースに必要な新しい臨床薬理の知識。医学書院, 1983
- 3) 斉藤 玲: 経口抗菌剤と食事の関係。感染症, Vol. 18, No. 5: 17 ~ 20, 1988
- 4) 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
- 5) GOTO S, OGAWA M, KANEKO Y, KUWAHARA S: Antibacterial activity of FK-482, a new orally active cephalosporin. 28th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, abstract (199), 1988
- 6) LAW B A, REITER B: The isolation and bacteriostatic properties of lactoferrin from bovine milk whey. Journal of Dairy Research, 44, 595 ~ 599, 1977
- 7) AMBRUSO D R, JOHNSON R B: Lactoferrin enhances hydroxyl radical production by human neutrophils, neutrophil particulate fractions, and an enzymatic generating system. J clin. Invest. 67: 352 ~ 360, 1981

ADMINISTRATION METHOD AND EFFICACY OF ORAL  
ANTIBIOTICS: INFLUENCE OF MEAL AND SOLVENTS  
ON SERUM CONCENTRATION AND EFFICACY

SHUICHI MIYAZAKI, YOSHIHISA ISHIDA, MITSUHIRO KATSUTA, YASUKO KANEKO  
and SACHIKO GOTO

Department of Microbiology School of Medicine, Toho University,  
5-21-16 Omorinishi, Ota-ku 143 Tokyo, Japan

We studied the influence of meal and solvents on the therapeutic efficacy of quinolones and oral cepheims. The serum concentration and  $ED_{50}$  of oral antimicrobial agents suspended in water or milk were determined in fasted or non-fasted mice.

When cefixime, ofloxacin or enoxacin was orally administered to fasted mice, the serum concentration of each drug was higher than when water was used as a solvent. In contrast, when cefpodoxime proxetil or ciprofloxacin was administered to non-fasted mice, the serum concentration was higher in fasted mice. When cefaclor was suspended in water, the serum concentration in non-fasted mice was higher than that in fasted mice, but in fasted mice it was higher than in non-fasted when milk was used as a solvent. These results affected the drugs' efficacy in mice systemically infected with *Klebsiella pneumoniae*, in whom  $C_{max}$  correlated best with  $ED_{50}$ . However, the  $ED_{50}$  of cepheims suspended in milk was lower than that in cepheims suspended in water.