

加齢マウスにおける実験的呼吸器感染に対する ceftizoxime の治療効果

横田 好子・若井 芳美・池田 文昭

藤平 司郎¹⁾・峯 靖弘

藤沢薬品工業株式会社
開発研究所, 安全性研究所²⁾

(平成2年1月25日受付・平成2年5月31日受理)

60週齢マウスに *Klebsiella pneumoniae* のエアロゾル噴霧によって惹起した呼吸器感染マウスの肺組織像は4週齢マウスの肺に比べて明らかに重篤な炎症像を示した。このようなマウスを用い *K. pneumoniae* 呼吸器感染に対し抗菌剤の治療効果がどのように影響されるかを検討した。

Ceftizoxime および cefoperazone の *K. pneumoniae* 感染4週齢マウスに対する ED₅₀ はそれぞれ 0.32 mg/kg および 1.41 mg/kg であるのに対し, 60週齢マウスでは 8.98 mg/kg および 57.5 mg/kg とそれぞれ4週齢マウスに比べ ceftizoxime で 27 倍, cefoperazone で 40 倍の投与量を必要とした。この難治化の要因として食細胞の機能低下によるところが大きい, 加えて抗菌剤との協力的殺菌作用の低下にもよることが示唆された。一方, ceftizoxime と gentamicin の併用あるいは ceftizoxime と免疫亢進剤, FK 565 との併用は相加ないし相乗的治療効果が得られたが, これらは *K. pneumoniae* に対する抗菌活性の増強あるいは生体の防御機能回復によるものであった。

Key words : 加齢マウス, 呼吸器感染, Ceftizoxime, 治療法

感染症に対する化学療法は起病因菌に対する有効薬剤を早期に選択適応することであるが, 生体防御能低下宿主においては非常に重要な意義を持つことは言うまでもない。免疫低下あるいは基礎疾患を有する宿主においてはいったん感染を誘発すると難治化することは多くの臨床報告例に示されている通りであるが, このような基礎疾患を有する宿主は別としても感染死亡率の主位を占めているのは高齢者で, なかでも肺炎が死亡率の第1位を占めている^{1,2)}。この原因として生体防御能が低下していることが指摘されているが^{3,4)}, 実験的にそれを証明した報告はほとんどない。前報⁵⁾において我々は60週齢のICR系マウスを用い感染に対する抵抗性を4週齢と比較した結果, 60週齢マウスは *Klebsiella pneumoniae* のエアロゾルによって惹起された呼吸器感染に対する抵抗性が著しく低下すると同時に肺マクロファージの機能が低下していることを明らかにした。そこで我々は本実験において, 加齢マウスの呼吸器感染に対する宿主抵抗性の低下が抗菌剤の治療効果にどのように影響をおよぼすかを検討した。またこのような宿主に対する有用な治療法の試みとして併用効果をあわせ検討した。

I 実験材料および実験方法

1 動物

日本エスエルシー株式会社より入手したICR系雄マウスを用いた。加齢マウスとして60週齢～65週齢(50～55g, ただし併用療法実験は75週齢)を用いたが一般細菌およびウイルス感染をしていないことを確認の上, 当社へ入荷後1か月以内に実験に供した。対照として4週齢マウス(21～24g)を用いた。いずれも陰圧アイソラック内で室温 22±2℃, 湿度 60±5% の状態で飼育した。本文中では特記しない限り60週齢と統一して記載した。

2 菌株

臨床分離の *Klebsiella pneumoniae* FP 221 を用いた。

3. 薬剤

抗菌剤として ceftizoxime (CZX, 藤沢薬品工業株式会社), cefoperazone (CPZ, 富山化学工業株式会社), および gentamicin (GM, エセックス日本株式会社) を用いた。免疫亢進剤として FK 565 (藤沢薬品工業株式会社) を用いた⁶⁾。

¹⁾大阪市淀川区加島町2丁目1-6

4. 実験的呼吸器感染マウスの作成

(1) 菌液の調整

K. pneumoniae は trypticase soy agar (BBL) 斜面培地で 37°C, 20 時間の 2 代継代培養した菌を生食に 1×10^8 cfu/ml となるよう浮遊菌液を作成した。

(2) 感染方法

噴霧感染装置を用いた。すなわち円筒型透明エンビ製チャンパーにマウスを 50 匹入れネブライザーにより菌のエロゾルを陽圧下でチャンパー内に吹き込み、チャンパー内がエロゾルで充満してから 20 分間噴霧を続けた。必要匹数に応じこの操作を繰り返した。

5. 治療実験

(1) ED₅₀

1 群 20 匹のマウスを用いた。噴霧感染後 4 時間目に各段階濃度に希釈した薬剤を 0.2 ml/head 皮下投与し、さらに翌日から 1 日 2 回, 3 日間投与した。これらのマウスは 10 日間観察し、生存数からプロビット法で ED₅₀ を算出した。

(2) Ceftizoxime と gentamicin の併用投与

1 群 20 匹のマウス (加齢マウスは 75 週齢) を用い上記と同様の投与時間で ceftizoxime (10, 40 mg/kg) と gentamicin (1, 4 mg/kg) をそれぞれ単独および併用で、感染 4 時間後に 1 回および翌日から 1 日 2 回, 3 日間 (計 7 回) 皮下投与し、10 日間観察後生存率を求めた。

(3) Ceftizoxime と FK 565 の併用投与

1 群 10 匹 (加齢マウスは 75 週齢) のマウスを用いた。FK 565 は感染前 6, 5, 4 および 1 日前に 1 mg/kg を皮下投与した。Ceftizoxime は感染 4 時間後に 1 回および翌日から 1 日 2 回, 3 日間 (計 7 回) 皮下投与した。

(4) 肺内菌数の測定

治療実験と並行して経時的に 1 群 5 匹のマウスの肺を無菌的に採取した。肺を滅菌生食 10 ml に入れてポリトロンホモジナイザーを用い均質にした後、生食で 10 倍希釈系列を作成し、その 1 ml を培養して肺あたりの菌数を計測した。同様に血液中の菌数は心臓穿刺により採血し、血液 1 ml 当りの菌数を求めた。

6. 腹腔細胞と ceftizoxime の協力的食食殺菌作用

マクロファージの採取はヘパリン加 Hank's BSS 4 ml を腹腔内投与し、よくマッサージ後腹腔液を注射針で採取した。顕微鏡下で 99% はマクロファージであることを確認し、 2×10^7 cells/ml に調整した。好中球の採取は 0.5% グリコーゲン を 2 ml 腹腔内投与 3 時間後にヘパリン加 Hank's BSS 4 ml を腹腔内投与し同様

に腹腔液を採取した。顕微鏡下で 85% 以上好中球であることを確認の上 2×10^7 cells/ml に調整した。腹腔液 0.1 ml, *K. pneumoniae* (1×10^8 cfu/ml) 0.1 ml, マウス血清 0.1 ml, ceftizoxime (0.06 μg/ml) 0.1 ml および Hank's BSS 0.6 ml を加え 37°C, 3 時間ゆっくり振盪培養した。この反応液は各 2 本ずつ作成し、反応後 10 倍量の滅菌水を加え細胞を破壊後残存菌数を常法に従い測定した。測定値は 2 つの平均を求めた。

7. 病理組織学的検討

K. pneumoniae FP 221 1.0×10^8 cfu/ml, 20 分, 噴霧感染後 2 日目のマウスを放血致死せしめ肺を摘出し、10% 中性緩衝ホルマリン液で固定後常法に従いパラフィンで包埋し、マイクロームで組織切片を作成した。ヘマトキシリン・エオジン染色後顕微鏡観察を行った。

II. 結 果

1. 実験的肺炎の組織学的検討

4 週齢マウスは感染 3 日目から死に始めるが、60 週齢マウスは感染翌日から死にはじめ 4 日以内に全例が

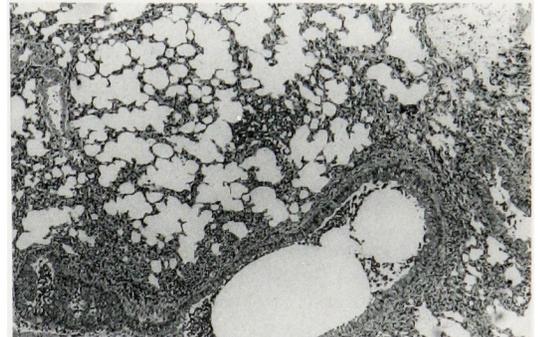


Fig. 1. Micrograph of lung of 4-week-old mice 2 days after challenge with *Klebsiella pneumoniae* aerosol (HE stain, $\times 25$)

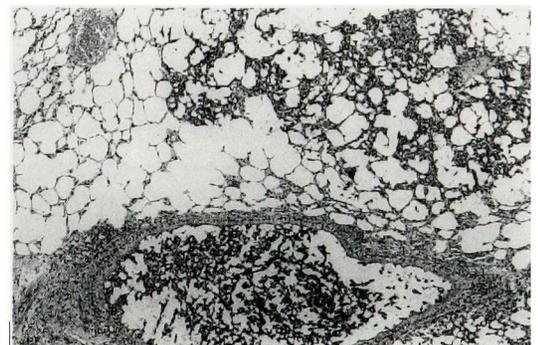


Fig. 2. Micrograph of lung of 60-week-old mice 2 days after challenge with *Klebsiella pneumoniae* aerosol (HE stain, $\times 25$)

Table 1. Functions of macrophages and PMN leukocytes in pulmonary and peritoneal cavities of mice

Test	Age: 4 weeks	60 weeks	Grade (60w/4w)
Alveolar Macrophages:			
Superoxide anion production (NBT reduction)	2.42 ± 0.33	1.08 ± 0.05*	↓
% phagocytosing latex	73.4 ± 1.25	56.7 ± 1.61*	↓
No. of latex particles/100 Mφ	513 ± 27.7	284 ± 97.8*	↓
% killing activity <i>K. pneumoniae</i>	76.8	41.0	↓
<i>In vitro</i> chemotaxis	40.0 ± 5.4	32.7 ± 3.9	→
Lysosomal enzyme activity	2.22 ± 0.05	2.55 ± 0.25	→
Resident cells in pulmonary cavity (× 10 ⁵)	1.43 ± 0.25	1.50 ± 0.11	→
Pulmonary exudated PMNs:			
Superoxide anion production (cytochrome c reduct.)	48.9 ± 4.87	52.2 ± 3.60	→
Peritoneal Macrophages:			
Superoxide anion production (cytochrome c reduct.)	196 ± 18.2	172 ± 19.0	.
Superoxide anion production (NBT test)	1.94 ± 0.30	2.07 ± 0.08	→
No. of latex particles/100 Mφ	204 ± 8.0	186 ± 8.0	.
% killing activity <i>K. pneumoniae</i>	85.0	70.2	.
Resident cells in peritoneal cavity (× 10 ⁶)	2.56 ± 0.18	4.92 ± 0.79	*
Peritoneal exudated PMNs:			
Superoxide anion production (cytochrome c reduct.)	66.5 ± 0.64	63.9 ± 0.37	→
No. of latex particles/100 Mφ	164 ± 10.0	162 ± 12.0	→
% killing activity <i>K. pneumoniae</i>	59.0	36.0	.

* Significant difference from 4-week-old mice (p<0.05)

K. pneumoniae: *Klebsiella pneumoniae*

死亡した。感染2日目の肉眼による肺所見では4週齢マウスはほとんど変化がなかったが、60週齢マウスは膿瘍が散見された。また4週齢マウスの組織所見は一般的に強いものではなく、気管支内およびその周辺の肺胞内に好中球を主体とした炎症細胞の浸潤像が散見された (Fig. 1)。これに対し60週齢マウスでは気管支内およびその周辺の広範な肺胞内に多数の炎症細胞浸潤が観察された (Fig. 2)。

2. 60週齢マウスと4週齢マウスの食細胞機能の比較

Table 1は4週齢と60週齢マウスの肺胞マクロファージ、肺に浸出した好中球、腹腔マクロファージおよび腹腔好中球の諸機能について今までに得られたデータをまとめた成績である⁵⁾。肺胞マクロファージはラテックスの貪食能、*K. pneumoniae*に対する殺菌活性およびsuperoxide anion産生が4週齢マウスに比べて有意に低下した。しかし、*in vitro* および *in vivo*

遊走能は著しい変化はなかった。一方、腹腔内マクロファージの機能はいずれもわずかに低下傾向がみられたのみであった。

3. 実験的呼吸器感染に対するceftizoximeとcefoperazoneの治療効果の比較

1) マウス肺内および血中*K. pneumoniae*に対する殺菌効果

K. pneumoniae エロゾルで惹起した呼吸器感染マウスに対し、ceftizoxime および cefoperazone を4週齢マウスに対しては2 mg/kgを、60週齢マウスに対しては20 mg/kgをそれぞれ皮下投与し、肺および血中菌数を測定した (Figs. 3 a, b, 4 a, b)。

4週齢マウスにおける*K. pneumoniae* エロゾル直後の肺内菌数は5.1 (5例の対数値平均) であった。1日後には3.9と約1オーダー減少したが2日後から増加し4日後には7.3に達した。Ceftizoximeを2 mg/kg投与したマウスは2日後には検出限界以下にまで

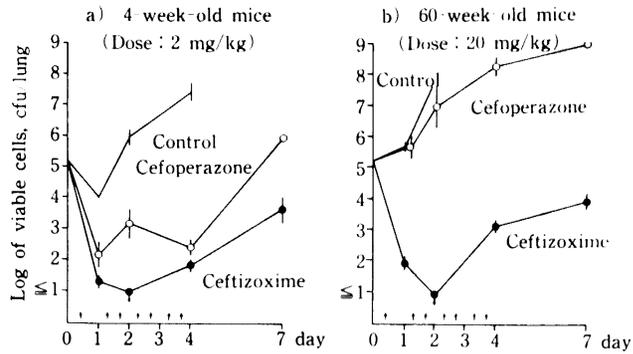


Fig. 3. Bactericidal effect of ceftizoxime and cefoperazone against *Klebsiella pneumoniae* in lungs of mice with respiratory tract infection.

The antibiotics were given subcutaneously 4 h after infection and thereafter twice a day for 3 days (total 7 times)

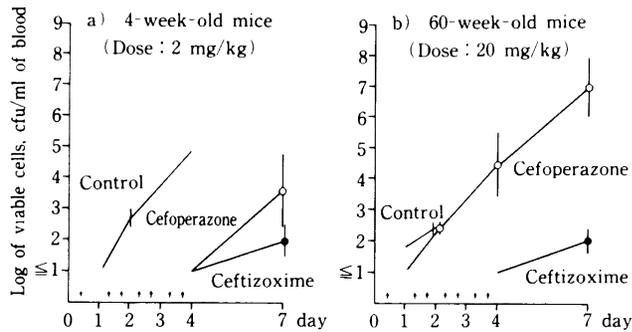


Fig. 4. Bactericidal effect of ceftizoxime and cefoperazone against *Klebsiella pneumoniae* in blood of mice with respiratory tract infection.

The antibiotics were given subcutaneously 4 h after infection and thereafter twice a day for 3 days (total 7 times)

菌数は減少したが投薬中止後再増殖した。また cefoperazone を投与中のマウスの肺内菌数は 2.2~3.2 の菌数であったが、投薬中止後の再増殖は ceftizoxime より急速であった。一方、60 週齢マウスにおけるエロゾール直後の肺内菌数は 4 週齢マウスに近い 5.3 であったがほとんど減少することなく急速な菌数の増加が観察され 2 日後には全例死亡した。4 週齢マウスより 10 倍多い 20 mg/kg の投与によって ceftizoxime 投与群の肺内菌数の動向は 4 週齢マウスの場合に比較的近似した傾向を示したが、cefoperazone はまったく肺内菌数を減少させることはできなかった。一方、血中菌数は 4 週齢マウスの抗菌剤治療群では 7 日目にいずれも血中に菌が検出されたが、肺内菌数より

1~2 オーダ低かった。60 週齢マウスでは cefoperazone 投与群は 2 日目からすでに血中に菌が検出された。すなわち、肺内で菌数が 10^4 レベル以上に増加した時点で血中に菌が検出される時期と思われる。

2) ED_{50}

K. pneumoniae 呼吸器感染に対する ceftizoxime と cefoperazone の ED_{50} を比較した (Table 2)。4 週齢マウスにおいて ceftizoxime と cefoperazone が 50% の治療効果を得るに必要な投与量 (ED_{50}) は ceftizoxime で 0.32 mg/kg, cefoperazone で 1.41 mg/kg であった。この結果はそれぞれの MIC を反映していると思われる。

一方、60 週齢マウスにおける *K. pneumoniae* 呼吸

Table 2. ED₅₀ values of ceftizoxime and cefoperazone in respiratory tract infection with *Klebsiella pneumoniae* in mice

Antibiotic	ED ₅₀ (mg/kg)		ED ₅₀ ratio (60w/4w)	MIC (μg/ml)
	4 week old	60 week old		
Ceftizoxime	0.32 [#] (0.025 - 0.60)	8.98* [#] (4.35 - 20.0)	27	0.0125
Cefoperazone	1.41 (0.17 - 4.29)	57.5* (30.3 - 256)	40	0.05

Animals were observed for 8 days after infection. Significant difference between 4 week old and 60 week old mice (* p<0.05), and between ceftizoxime and cefoperazone in the same aged mice ([#] p<0.05).

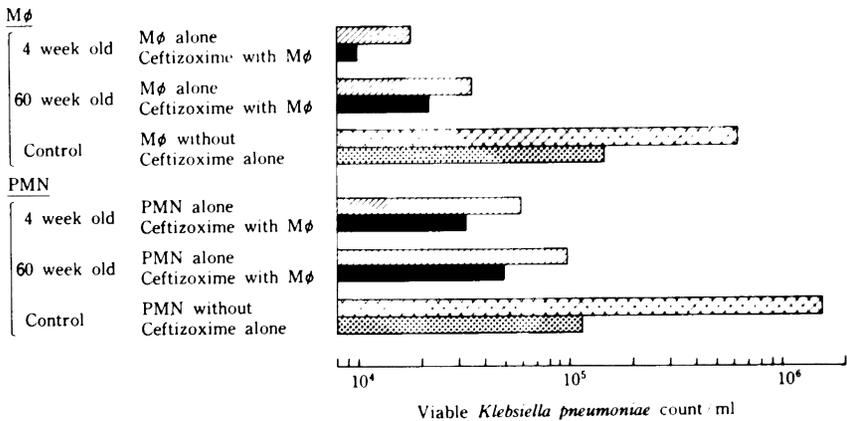


Fig. 5. Concomitant bactericidal activity of ceftizoxime with peritoneal macrophages and PMN leukocytes of mice.

Klebsiella pneumoniae (1×10^5 cfu/ml) 0.1 ml, peritoneal Mφ or PMN (2×10^7 cells/ml) 0.1 ml, mouse antiserum to *Klebsiella pneumoniae* 0.1 ml, ceftizoxime (0.06 μg/ml, final 1/2 MIC) 0.1 ml and Hank's BSS 0.6 ml were added and incubated shaking slowly for 3 h at 37°C

器感染に対しては ceftizoxime の ED₅₀ は 8.98 mg/kg であり, cefoperazone のそれは 57.5 mg/kg で, 4 週齢と比較してそれぞれ 27 倍および 40 倍の治療効果 (ED₅₀) の低下が認められた。

3) 食細胞と抗菌剤の *in vitro* 併用効果

Ceftizoxime の sub-MIC とマクロファージあるいは好中球との協同殺菌作用を検討した (Fig. 5)。60 週齢のマクロファージおよび好中球は 4 週齢のそれに比較して貪食殺菌活性は弱いが ceftizoxime との併用ではほぼ同比率で貪食殺菌活性は増強された。しかし残存菌数は 60 週齢マウスの方が多く, 生体内での殺菌効果の弱いことが示唆された。

4 加齢マウスの実験的呼吸器感染に対する有効的治療法の検討

Fig. 3 および Table 2 に示すごとく 60 週齢マウスは 4 週齢マウスと比較して抗菌剤の治療効果が著しく低下し明らかに難治化傾向を示したので, より有益な治療法の検討として作用機作の異なる抗菌剤同士の併用および宿主の低下要因を修復する免疫亢進剤との併用について検討した。

1) Ceftizoxime と gentamicin の併用

60 週齢マウスの *K. pneumoniae* 呼吸器感染に対する ceftizoxime と gentamicin の併用効果を生存率で比較した (Fig. 6)。Ceftizoxime の 10 mg/kg の投与

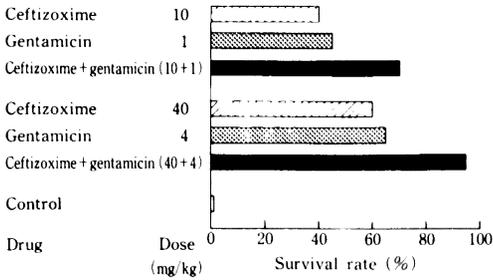


Fig. 6. Therapeutic effect of ceftizoxime and gentamicin in combination against respiratory tract infection with *Klebsiella pneumoniae* in 75-week-old mice.

The antibiotics were given subcutaneously 4 h after infection and thereafter twice a day for 3 days (total 7 times). Animals were observed for 8 days after infection

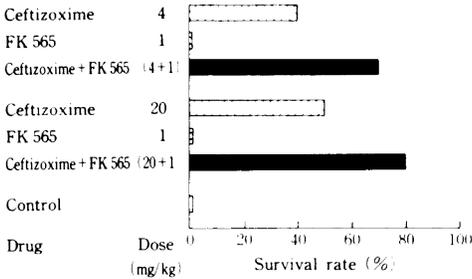


Fig. 7. Therapeutic effect of ceftizoxime and FK 565 in combination against respiratory tract infection with *Klebsiella pneumoniae* in 75-week-old mice.

FK 565 was given subcutaneously 6, 5, 4 and one day before infection (total 4 times), and ceftizoxime was given subcutaneously 4 h after infection and thereafter twice a day for 3 days (total 7 times). Animals were observed for 8 days after infection

では8/20(40%)のマウスが生存し, gentamicin 1 mg/kgの投与では9/20(45%)が生存した。これに対し両剤の併用は14/20(70%)のマウスが生存し, 明らかに併用の方が生存率は高かった。また投与量を増量して検討した結果においても同様の傾向が認められた。

つぎにデータを省略したが肺内菌数に対する影響を ceftizoxime 2.5 mg/kg, gentamicin 0.25 mg/kg の併用で検討した結果, 投薬中併用群の肺内菌数は検出限界以下であったが投薬中止後菌は増加した。しかし, それぞれの単独群よりもいずれの時点においても菌数

は低いレベルで推移し, 肺内菌数の挙動からみても上記の併用効果を裏付ける成績が得られた。

2) 実験的呼吸器感染に対する ceftizoxime と FK 565 の併用効果

免疫亢進剤である FK 565 を感染前投与した場合における ceftizoxime の感染治療効果を検討した (Fig. 7)。FK 565 の 1 mg/kg を感染前投与したマウスは *K. pneumoniae* 感染によってマウスはまったく生存しなかった。一方, ceftizoxime は 20 mg/kg および 4 mg/kg の投与量でそれぞれ 50% および 40% のマウスが生存したのに対し, FK 565 を前投与したマウス群ではそれぞれ 80% および 70% の生存率がみとめられた。

III. 考 察

優れた医薬品の開発や医療技術の発展を背景に国民の死亡原因および死亡率も年々変化してきているものの, 感染症領域においては高齢者の死亡原因はやはり呼吸器感染が圧倒的に多く, 難治化することは今も変わっていない。その原因として生体の免疫機能の他に器質的機能的防御能の低下があげられているが⁷⁻¹⁰⁾, 老化と細菌感染との因果関係を明らかにするには生活環境, 栄養および生体を組織している各関連器官との関係まで包括して分析しなければならずあまりに複雑な要因が多いためか明確な解析をなされた報告はない。

前報⁵⁾において我々は, より簡潔な系で老化における易感染化を解明する目的で飼育管理の容易なマウスを用い実験的呼吸器感染モデルを作成して生体の感染防御に果たす食細胞の意義を検討した。マウスは系統によって平均寿命は異なるが, ICR 系は各種の系統の中で中間(平均寿命: 75 週齢)に位置する strain で平均寿命から統計的にみて 60~75 週齢を加齢マウスとして実験に使用した。生体防御因子として重要な役割を果たすマクロファージおよび好中球の諸機能を検討した結果, 同一個体であるにもかかわらず肺胞マクロファージと腹腔マクロファージは食食殺菌活性が著しく異なることが明らかとなった。すなわち加齢マウスの腹腔マクロファージは食食殺菌活性がほとんど低下していないにもかかわらず肺胞マクロファージのそれは 4 週齢マウスに比較して有意に低下していた。これらの食細胞機能の相違は 60 週齢マウスにおいては全身感染に対する感染抵抗性が低下していなかったのに反し, 急性呼吸器感染に対して著しく低下した事実をよく反映していた。ただ慢性感染あるいは反復感染に対しては単に食細胞機能のみから分析することは不可能で細胞性免疫および液性免疫が関与するため背景はもっと複雑となっている。

本報ではこのような生体防御能の低下した宿主の感

染に対し抗菌剤の治療効果がどのように反映するかを加齢および若齢マウスを用い実験的マウス呼吸器感染について検討した。Ceftizoxime と cefoperazone の治療効果を ED₅₀ および肺、血中生菌数推移を指標として比較した結果、加齢マウスは若齢マウスに比べ両剤とも著しく効果が低下した。また加齢マウスにおいて cefoperazone の治療効果の低下率が ceftizoxime より著しかった原因は cefoperazone の肺内濃度が ceftizoxime に比べやや低く、かつ抗菌活性が劣ることが肺内菌に対する殺菌作用に影響をおよぼしたものと考えられる。これらの結果は食細胞機能の低下およびそれに基づく抗菌剤との協力的殺菌作用の低下の影響によるもので、若齢マウスと同じ用量、用法では十分な効果が期待できないことを示唆している。

一方、マウスでの実験感染における比較成績から、ヒトの治療効果を予測するには動物種差による体内動態の相違を無視することはできない。すなわち、マウスでは一般に抗菌剤の排泄速度がヒトに比較して著しく早く、特に cefoperazone は ceftizoxime に比べこの種差が大きい。マウス感染モデルそのものがヒト感染症の病態とギャップがあることは別にして、1日2回の投与では抗菌剤が生体内からフリーになる時間が長く、ヒトに両剤を1日2回投与した場合は治療効果は著しく異なってくることが予測される。したがって、この問題を解決する方法として坂本ら¹¹⁾が報告したようにヒトの体内動態を動物で simulate した系で評価するか、松本ら¹²⁾が cefazolin について報告しているようにヒトの血中濃度持続時間に近づけるために短い時間間隔で頻回投与する投与方法等を試みる必要があると思われる。

堀内ら¹³⁾は高齢者の感染症に対し ceftizoxime の臨床有効率はほとんど低下しなかったが、投与期間はやや長くなったと報告している。また野口ら^{14,15)}は高齢者の呼吸器感染症の場合状況に応じて投与量を適宜調節する必要があり、十分な抗菌効果を得るには全身投与に加えて抗菌剤のネブライザーによる吸入法を補助療法とすることも一案であるとしている。

一般に難治感染症に対する有用な治療手段として抗菌剤同士あるいは免疫グロブリンとの併用療法がよく実施されている。我々の検討でも実験的呼吸器感染に対する ceftizoxime と gentamicin の併用効果はそれぞれ単独投与時よりマウスの生存率を高めることができた。この効果は ceftizoxime と gentamicin の殺菌作用が *K. pneumoniae* に対し相乗的に作用した結果¹⁶⁾が *in vivo* に反映されたこと、および松本ら¹⁷⁾の証明した再増殖抑制時間の延長が寄与したものと思わ

れる。データを示さなかったが *K. pneumoniae* 106 株に対する ceftizoxime と gentamicin の併用時の MIC において ceftizoxime の 1/4~1/8 MIC 存在下で gentamicin の MIC はすべての株において 1/2 以下に減少し、相乗あるいは相加作用が証明された。一方、免疫亢進作用をもつ FK 565 との併用においても ceftizoxime の治療効果が増強した。FK 565 の作用機作については腹腔内マクロファージおよび好中球の数および機能(食食、殺菌、遊走能)を亢進することについては証明済みであるが¹⁸⁾、肺胞マクロファージについては採取量が非常に限定されるため検討であるものの恐らく肺胞マクロファージに対しても同様の亢進作用がみられ、これが ceftizoxime の抗菌作用と協力的に働いた結果と考えられる。

以上のごとく、加齢によって難治化した呼吸器感染に対し、抗菌剤同士の併用あるいは免疫亢進剤等の併用療法の有用性が実験的に証明されたが、治療の長期化を防ぐためにも宿主の生体防御能の回復および修復は抗菌剤療法に大きな意義をもたらすものであり、かつ宿主への副作用軽減の意味からも相乗作用の認められる抗菌剤同士の併用療法は臨床上有意義な手段だと思われる。

文 献

- 1) 池本秀雄: Immunocompromised host と感染一特に呼吸器感染について一。最新医薬 38: 1720~1725, 1983
- 2) 稲松孝思, 浦山重子, 島田 馨: 老人の感染症。日本臨床 41: 2232~2237, 1983
- 3) 根来 茂, 原 英記, 岸本 進: バイオ産物の臨床応用と生体の response。老化生体防御 3: 257~266, 1986
- 4) 福島保喜: 老化と細菌感染。生体防御 4: 51~58, 1987
- 5) Yokota Y, Wakai Y, Mine Y, Goto S, Nishida M, Kuwahara S: Degradation of Host Defenses against Respiratory Tract Infection by *Klebsiella pneumoniae* in Aged Mice. Infect. Immuni. 56: 996~971, 1988
- 6) 横田好子: 実験的免疫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: 29~46, 1984
- 7) Steinn Jonsson, Daniel M Musher, Alan Chapman, Allen Goree, E Clinton Lawrence: Phagocytosis and Killing of Common Bacterial Pathogens of the Lung by Human Alveolar Macrophages. J. Infect. Disease 152: 4~13, 1985
- 8) Barbara J Law, Melvin I Marks: Age-Related Prevalence of Human Serum IgG and IgM Antibody to the Core Glycolipid of *Escherichia coli* Strain J 5, as Measured by ELISA. J. Infect.

- Disease 151: 988~994, 1985
- 9) Gareth M Green, George J Jakab, Robert B Low, Gerald S Davis: Defense Mechanisms of the Respiratory Membrane. *Am. Rev. Resp. Dis.* 115: 479~514, 1977
- 10) 杉本峯晴, 安藤正幸, 堀尾直, 菅守隆, 島津和泰: 肺領域の生体防御機構。日胸疾会誌 19: 956~959, 1981
- 11) 坂本博, 波多野和男, 東康之, 峯靖弘: 抗菌剤のヒト血中濃度に simulate した *in vivo* kinetic model について。第 35 回日本化学療法学会東日本支部総会 1988
- 12) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武毅, 穴戸春美, 鈴木寛, 野口行雄, 玉置公俊, 井出政利, 渡辺貴和雄: 肺炎桿菌性マウス実験肺炎を場とする cefazolin による化学療法の解析。Chemotherapy 27: 109~115, 1979
- 13) 堀内至, 他 (16 施設および関連施設): 高齢者感染症に対する ceftizoxime の臨床効果及び安全性の検討。J. J. Antibiotics 39: 1671~1679, 1986
- 14) 野口行雄, 田口幹雄, 降杉正和, 坂本 剛, 松本慶蔵: Dibekacin の吸入療法に関する研究, 咯痰中濃度に関する考察。J. J. Antibiotics 36: 3405~3411, 1983
- 15) 野口行雄: 抗生物質の気管支肺胞系における吸収に関する研究。Chemotherapy 30: 425~436, 1982
- 16) 松本 哲, 池田文昭, 横田好子, 峯 靖弘: 第三世代 cephem 耐性弱毒菌に対する ceftizoxime (CZX) と gentamicin (GM) の *in vitro* 併用効果。第 34 回日本化学療法学会総会, 1986
- 17) 宇塚良夫, 永武 毅, 松本慶蔵, 穴戸春美, 力富直人, 渡辺貴和雄: 実験的肺炎を場とする CEZ・GM 併用療法の解析。Chemotherapy 28: 809~815, 1980
- 18) Mine Y, Watanabe Y, Tawara S, Yokota Y, Nishida M, Goto S, Kuwahara S: Immunoactive Peptide, FK 156 and FK 565. III, Enhancement of Host Defense Mechanisms against Infection. J. Antibiotic. 36: 1059~1066, 1983

THERAPEUTIC EFFECT OF CEFTIZOXIME AGAINST RESPIRATORY TRACT INFECTION BY *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* IN AGED MICE

Yoshiko Yokota, Yoshimi Wakai, Fumiaki Ikeda,
Shiro Fujihira* and Yasuhiro Mine

Product Development Laboratories, Toxicology Research Laboratories*,
Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., 2-1-6 Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan

Histopathologically, inflammation of the lungs in 60-week-old mice with respiratory tract infection induced by exposure to *Klebsiella pneumoniae* by aerosol was more severe than that in 4-week-old mice. We studied the therapeutic effect of antibiotics in the aged mice with respiratory tract infection. ED₅₀ values of ceftizoxime and cefoperazone were 0.32 and 1.41 mg/kg in 4-week-old mice with *K. pneumoniae* infection. In 60-week-old mice, ED₅₀ values were 8.98 mg/kg for ceftizoxime and 57.5 mg/kg for cefoperazone, and the efficacy decreased 27- and 40-fold. The difficulty in treating aged mice suggests that the host defense against respiratory tract infection was degraded by a decline in the function of phagocyte cells and in the concomitant bactericidal activity of antibiotics with the phagocyte cells.

On the other hand, the additive and synergistic effects were obtained by the combination of ceftizoxime with gentamicin and of ceftizoxime with an immunopotentiator, FK 565, and these effects were due to enhancement of the bactericidal activity against *K. pneumoniae* or restoration of host defense factors.