

Cefetamet pivoxil の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力

五島瑳智子・宮崎 修一・辻 明 良・金子 康子
東邦大学医学部微生物学教室*

In vitro 抗菌力は cefetamet (CEMT), *in vivo* 抗菌力は cefetamet pivoxil (CEMT-PI) を用いて検討し, 下記の成績を得た。

1) CEMT は広域スペクトルを有し, 特に *Streptococcus* 属, *Escherichia coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *Providencia* 属, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* および *Pseudomonas cepacia* に対し強い抗菌力を示した。

2) 検討した各種 β -lactamase に対して, CEMT は安定であった。

3) マウス全身感染モデル, 経鼻的肺感染モデルおよび尿路感染モデルにおいて, CEMT-PI は良好な治療効果を示した。

Key words : Cefetamet pivoxil, 経口用セファロスポリン剤, *in vitro* 抗菌作用, *in vivo* 抗菌作用, β -lactamase

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は, セフェム系抗菌薬 cefetamet (CEMT) の 2 位側鎖をエステル化した経口用プロドラッグである。経口投与後腸管より吸収され, エステラーゼにより加水分解され, CEMT として体内に分布する。CEMT は *Streptococcus* 属, *Escherichia coli*, *Proteus* グループ, *Haemophilus influenzae* などに強い抗菌力を示すことが報告されている¹⁻⁴⁾。

本報では本剤の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力を cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), cefteteram pivoxil (CFTM-PI), cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) と比較検討した成績を報告する。

I. 実験材料と方法

1. 使用菌株

教室保存の標準菌株および昭和 61~平成 1 年の間に臨床材料から分離したグラム陽性および陰性菌を使用した。

2. 使用薬剤

cefetamet (937 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 日本ロシュ)
cefetamet pivoxil (903 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 日本ロシュ)
cefteteram (1000 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 塩野義製薬)
cefteteram pivoxil (867 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 藤沢薬品工業)
cefpodoxime (917 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 三共)
cefpodoxime proxetil (909 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 三共)
cefteteram (977 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 富山化学工業)
cefteteram pivoxil (768 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 富山化学工業)

を用いた。

3. 薬剤感受性測定法

前培養に Mueller-Hinton broth (MHB; Difco), 感受性測定に Mueller-Hinton medium (MHM; Difco) を用いて, 日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に準じて行った⁵⁾。

Streptococcus pyogenes および *Streptococcus pneumoniae* では前培養に Todd Hewitt broth (Difco) を使用し, 測定用培地は MHM に 5% (V/V) の馬脱繊維素血液を加えて使用した。*H. influenzae* 用培地は MHM に 5% (V/V) の Fildes enrichment (Difco) を加えたものを使用した。*Bordetella pertussis* の場合, 10% (V/V) 馬脱繊維素血液添加 Bordet-Geongou 培地 (Difco) を用いた。*Neisseria gonorrhoeae* では supplement (cocarboxylase; 0.001 g, glucose; 20 g, glutamine; 0.5 g, 蒸留水; 100 ml) を濾過滅菌後, 2% の割合で GC medium base (Difco) に加えた培地を用い, ローソク瓶培養法にて培養した。

嫌気性菌は標準法に準じ⁶⁾前培養に GAM アイオン (日水), 測定用培地に GAM 寒天培地 (日水) を使用し, 嫌気培養装置にて 48 時間培養後 MIC を測定した。

4. 殺菌作用

Klebsiella pneumoniae 3 K-25 株を MHB にて 37°C, 18 時間前培養後, 滅菌 MHB に接種し, 約 1 時間振とう培養後, CEMT および対照薬剤 1/4, 1/2, 1,

2 および 4 MIC 量添加し, 37°Cで振とう培養した。なお, 生菌数測定は薬剤添加後 1, 2, 4, 6 および 24 時間目に行った。

5. 不活化酵素に対する安定性

Citrobacter freundii GN 346, *E. coli* 35, *Proteus vulgaris* No.9, *Proteus mirabilis* GN 79 および *E. coli* ML-1410 RGN-823 より, 吉田ら⁹⁾の方法で得た

粗酵素液を用い, 検定菌として CEMT と CFIX は *E. coli* ATCC 39188, ceftoram (CFTM) は *K. pneumoniae* ATCC 10031, cefpodoxime (CPDX) は *E. coli* NIHJ JC 2, CCL は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた Bioassay (ディスク) 法により測定した。

6. マウス実験感染における治療効果

Table 1. Antibacterial spectrum of cefetamet and other antibiotics against aerobic and anaerobic bacteria (Inoculum size : 10⁶ cells/ml)

Organism	MIC (μg/ml)				
	Cefetamet	Cefixime	Cefaclor	Cefpodoxime	Ceftoram
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	25	25	0.20	0.78	1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 13228	1.56	0.78	0.20	0.39	0.78
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	1.56	0.20	0.025	0.78	0.025
<i>Enterococcus faecalis</i> 64	>100	>100	100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.39	0.20	1.56	0.025	0.025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IFO 3512	0.05	0.006	0.78	0.006	0.10
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1	0.025	0.006	0.78	0.025	0.05
<i>Salmonella typhi</i> S60	0.20	0.012	0.20	0.20	0.10
<i>Vibrio cholerae</i> 569B	0.025	0.012	0.78	0.012	0.006
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.012	0.012	0.78	0.012	0.006
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3851	0.012	0.012	25	0.012	0.006
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	0.012	0.012	12.5	0.006	0.006
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501	0.006	0.012	3.13	0.006	0.006
<i>Providencia inconstans</i> IFO 12930	0.006	0.012	3.13	0.006	0.006
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	0.39	0.10	>100	0.20	0.39
<i>Citrobacter freundii</i> 2	0.78	0.39	12.5	0.78	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	>100	100	>100	>100	>100
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> GAI 5506	6.25	3.13	0.78	0.20	0.39
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14956	50	3.13	6.25	0.78	0.20
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> GM 1003	12.5	25	>100	25	25
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> TMS 83	0.39	3.13	0.78	0.39	0.20
<i>Eubacterium limosum</i> GAI 5456	50	1.56	3.13	0.39	0.05
<i>Clostridium botulinum</i> type A	100	12.5	3.13	6.25	12.5
<i>Clostridium botulinum</i> type B	50	6.25	12.5	>100	0.39
<i>Clostridium botulinum</i> type C	1.56	0.78	0.78	0.39	0.10
<i>Clostridium botulinum</i> type D	25	3.13	1.56	3.13	1.56
<i>Clostridium botulinum</i> type E	1.56	0.78	0.78	0.20	0.05
<i>Clostridium botulinum</i> type F	50	6.25	1.56	3.13	1.56
<i>Clostridium difficile</i> TMS 29	>100	>100	50	100	100
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13123	3.13	1.56	1.56	0.025	0.10
<i>Clostridium perfringens</i> GM 1006	3.13	1.56	0.78	0.025	0.10
<i>Clostridium tetani</i> TMS 89	100	12.5	3.13	6.25	12.5
<i>Clostridium sporogenes</i> TMS 118	1.56	3.13	0.78	0.39	0.10
<i>Bacteroides fragilis</i> TMS 7004	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Bacteroides fragilis</i> TMS 26	3.13	6.25	>100	6.25	12.5
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 29327	50	6.25	25	3.13	0.10
<i>Bacteroides vulgatus</i> TMS 129	50	6.25	25	3.13	0.10
<i>Bacteroides distasonis</i> TMS 58	12.5	12.5	100	12.5	12.5
<i>Bacteroides distasonis</i> TMS 128	12.5	6.25	100	12.5	6.25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> WAL 3304	12.5	6.25	100	6.25	6.25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> TMS 126	12.5	6.25	100	12.5	6.25
<i>Fusobacterium nucleatum</i> TMS 110	0.39	0.78	0.10	>100	0.05
<i>Fusobacterium varium</i> TMS 112	0.39	0.78	0.10	0.025	0.05
<i>Fusobacterium varium</i> GAI 5566	50	1.56	100	12.5	12.5
<i>Fusobacterium necrophorum</i> TMS 82	0.39	0.78	0.10	0.025	0.05
<i>Veillonella parvula</i> GAI 5602	0.39	0.39	3.13	0.20	0.39

マウスは ICR 系, 4 週令, 雄, 体重 $19 \pm 1g$ (ただし, 尿路感染モデルでは同条件の雌) を 1 群 6 匹用いた。

1) 全身感染モデル

Staphylococcus aureus Smith, *E. coli* C 11, *K. pneumoniae* 3 K-25, *Serratia marcescens* No 2, および *Pseudomonas aeruginosa* E 7 を感染菌として用いた。Heart infusion agar (Difco) 平板で一晩培養後,

菌体を集菌し, 生理食塩液で所定の菌量に調製し, この菌液に 10% (W/V) gastric mucin (Difco) を等量加え, 腹腔内に接種した。感染 1 時間後に各抗菌薬を 1 回経口投与し, 7 日間マウスの生死を観察し, Van der Waerden 法により ED_{50} 値を算出した。

2) 局所感染モデル

マウス上行性尿路感染には *E. coli* KU-3 を用いた。

Table 2. Antibacterial spectrum of cefetamet and other antibiotics against aerobic and anaerobic bacteria (Inoculum size : 10^8 cells/ml)

Organism	MIC ($\mu g/ml$)				
	Cefetamet	Cefixime	Cefaclor	Cefpodoxime	Ceferam
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	50	25	0.78	1.56	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 13228	6.25	1.56	0.78	0.39	0.78
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	1.56	0.39	0.05	6.25	0.025
<i>Enterococcus faecalis</i> 64	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.39	0.20	12.5	0.20	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IFO 3512	100	3.13	50	0.006	0.78
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1	50	3.13	6.25	0.20	0.39
<i>Salmonella typhi</i> S60	6.25	1.56	0.78	0.20	0.10
<i>Vibrio cholerae</i> 569B	0.10	0.20	0.78	0.025	0.006
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	6.25	25	3.13	25	0.006
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3851	>100	25	>100	0.05	6.25
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	12.5	1.56	>100	0.10	0.006
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501	1.56	1.56	100	0.006	0.012
<i>Providencia inconstans</i> IFO 12930	12.5	6.25	100	0.025	0.05
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	6.25	6.25	>100	0.39	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> 2	3.13	12.5	>100	6.25	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> GAI 5506	12.5	6.25	1.56	0.39	0.39
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14956	100	3.13	12.5	1.56	0.20
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> GM 1003	100	>100	>100	>100	100
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> TMS 83	12.5	50	1.56	1.56	0.78
<i>Eubacterium limosum</i> GAI 5456	100	3.13	12.5	0.78	0.10
<i>Clostridium botulinum</i> type A	>100	25	3.13	12.5	50
<i>Clostridium botulinum</i> type B	>100	>100	100	>100	>100
<i>Clostridium botulinum</i> type C	12.5	3.13	0.78	0.78	0.39
<i>Clostridium botulinum</i> type D	50	6.25	3.13	6.25	3.13
<i>Clostridium botulinum</i> type E	25	3.13	0.78	0.78	0.78
<i>Clostridium botulinum</i> type F	100	6.25	3.13	6.25	6.25
<i>Clostridium difficile</i> TMS 29	>100	>100	100	>100	>100
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13123	>100	>100	12.5	12.5	6.25
<i>Clostridium perfringens</i> GM 1006	>100	>100	12.5	12.5	6.25
<i>Clostridium tetani</i> TMS 89	>100	50	3.13	12.5	25
<i>Clostridium sporogenes</i> TMS 118	12.5	3.13	0.78	1.56	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i> TMS 7004	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Bacteroides fragilis</i> TMS 26	25	50	>100	25	50
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 29327	100	6.25	100	12.5	1.56
<i>Bacteroides vulgatus</i> TMS 129	100	6.25	100	12.5	0.78
<i>Bacteroides distasonis</i> TMS 58	50	100	>100	50	50
<i>Bacteroides distasonis</i> TMS 128	50	100	>100	100	50
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> WAL 3304	50	100	>100	100	50
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> TMS 126	50	100	>100	50	50
<i>Fusobacterium nucleatum</i> TMS 110	1.56	1.56	0.39	>100	0.20
<i>Fusobacterium varium</i> TMS 112	1.56	1.56	0.39	0.20	0.20
<i>Fusobacterium varium</i> GAI 5566	>100	>100	>100	>100	100
<i>Fusobacterium necrophorum</i> TMS 82	1.56	1.56	0.39	0.20	0.20
<i>Veillonella parvula</i> GAI 5602	0.39	0.78	3.13	0.39	0.78

Table 3. Susceptibility of clinical isolates to cefetamet and other antibiotics
(Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Strains (No. of isolates)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (76)	cefetamet	25 ~ >100	50	>100
	cefixime	6.25 ~ >100	12.5	>100
	cefaclor	1.56 ~ >100	6.25	>100
	cefpodoxime	1.56 ~ >100	3.13	>100
	cefeteram	1.56 ~ >100	6.25	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (50)	cefetamet	6.25 ~ >100	12.5	>100
	cefixime	1.56 ~ >100	3.13	50
	cefaclor	0.05 ~ 100	1.56	3.13
	cefpodoxime	0.39 ~ >100	0.78	6.25
	cefeteram	0.39 ~ >100	1.56	6.25
<i>Streptococcus pyogenes</i> (23)	cefetamet	0.025	0.025	0.025
	cefixime	0.05 ~ 0.1	0.05	0.1
	cefaclor	0.2 ~ 1.56	0.78	1.56
	cefpodoxime	0.006	0.006	0.006
	cefeteram	0.006 ~ 0.012	0.006	0.006
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (37)	cefetamet	0.1 ~ >100	0.2	0.78
	cefixime	0.006 ~ 50	0.1	0.78
	cefaclor	0.2 ~ >100	1.56	3.13
	cefpodoxime	0.006 ~ 12.5	0.012	0.78
	cefeteram	0.006 ~ 6.25	0.006	0.025
<i>Enterococcus faecalis</i> (40)	cefetamet	12.5 ~ >100	>100	>100
	cefixime	6.25 ~ >100	>100	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
	cefpodoxime	3.13 ~ >100	>100	>100
	cefeteram	1.56 ~ >100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> (50)	cefetamet	0.05 ~ 0.78	0.39	0.78
	cefixime	0.05 ~ 0.39	0.1	0.39
	cefaclor	0.39 ~ 6.25	3.13	3.13
	cefpodoxime	0.1 ~ 0.78	0.39	0.78
	cefeteram	0.025 ~ 0.39	0.2	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (39)	cefetamet	0.025 ~ 100	0.1	0.39
	cefixime	0.006 ~ >100	0.025	0.1
	cefaclor	0.1 ~ 25	0.78	1.56
	cefpodoxime	0.025 ~ 0.39	0.1	0.2
	cefeteram	0.006 ~ 25	0.2	0.39
<i>Klebsiella oxytoca</i> (27)	cefetamet	0.05 ~ 50	0.1	0.39
	cefixime	0.006 ~ 0.78	0.012	0.1
	cefaclor	0.78 ~ >100	1.56	>100
	cefpodoxime	0.05 ~ 6.25	0.1	1.56
	cefeteram	0.05 ~ 3.13	0.2	0.78
<i>Proteus mirabilis</i> (30)	cefetamet	0.025 ~ 0.78	0.1	0.1
	cefixime	0.006 ~ 0.012	0.006	0.012
	cefaclor	1.56 ~ >100	3.13	6.25
	cefpodoxime	0.012 ~ 0.78	0.05	0.1
	cefeteram	0.006 ~ 0.39	0.1	0.1
<i>Proteus vulgaris</i> (30)	cefetamet	0.05 ~ 3.13	0.2	1.56
	cefixime	0.006 ~ 0.1	0.012	0.05
	cefaclor	3.13 ~ >100	>100	>100
	cefpodoxime	0.025 ~ 12.5	0.39	6.25
	cefeteram	0.025 ~ 25	0.2	0.78
<i>Providencia rettgeri</i> (30)	cefetamet	0.006 ~ 0.39	0.006	0.39
	cefixime	0.006 ~ 0.78	0.006	0.10
	cefaclor	1.56 ~ >100	25	>100
	cefpodoxime	0.006 ~ 3.13	0.006	0.78
	cefeteram	0.012 ~ 25	0.012	3.13
<i>Providencia stuartii</i> (30)	cefetamet	0.006 ~ 0.78	0.025	0.2
	cefixime	0.006 ~ 1.56	0.012	0.2
	cefaclor	0.78 ~ >100	50	>100
	cefpodoxime	0.012 ~ 6.25	0.1	0.39
	cefeteram	0.025 ~ 25	0.39	3.13
<i>Morganella morganii</i> (30)	cefetamet	0.012 ~ >100	1.56	>100
	cefixime	0.006 ~ 100	0.39	50
	cefaclor	6.25 ~ >100	>100	>100
	cefpodoxime	0.006 ~ 100	0.78	100
	cefeteram	0.05 ~ 50	0.2	25
<i>Citrobacter freundii</i> (25)	cefetamet	0.78 ~ >100	>100	>100
	cefixime	0.39 ~ >100	>100	>100
	cefaclor	12.5 ~ >100	>100	>100
	cefpodoxime	0.78 ~ >100	>100	>100
	cefeteram	0.78 ~ >100	>100	>100

Table 3. continued

Strains (No. of isolates)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Enterobacter cloacae</i> (24)	cefetamet	0.05 ~ >100	3.13	>100
	cefixime	0.025 ~ >100	3.13	>100
	cefaclor	0.78 ~ >100	>100	>100
	cefpodoxime	0.1 ~ >100	1.56	>100
	cefteram	0.1 ~ >100	1.56	>100
<i>Serratia marcescens</i> (50)	cefetamet	0.39 ~ 100	0.78	25
	cefixime	0.1 ~ 100	0.39	25
	cefaclor	>100	>100	>100
	cefpodoxime	0.2 ~ 100	0.78	25
	cefteram	0.78 ~ 100	1.56	100
<i>Salmonella</i> spp. (30)	cefetamet	0.2 ~ 1.56	0.2	0.78
	cefixime	0.006 ~ 0.2	0.012	0.2
	cefaclor	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13
	cefpodoxime	0.1 ~ 1.56	0.2	0.78
	cefteram	0.1 ~ 1.56	0.2	0.78
<i>Shigella</i> spp. (30)	cefetamet	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39
	cefixime	0.012 ~ 0.78	0.1	0.39
	cefaclor	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
	cefpodoxime	0.05 ~ 0.39	0.2	0.39
	cefteram	0.025 ~ 0.78	0.1	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (40)	cefetamet	100 ~ >100	>100	>100
	cefixime	25 ~ >100	100	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
	cefpodoxime	>100	>100	>100
	cefteram	50 ~ >100	>100	>100
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (28)	cefetamet	12.5 ~ >100	>100	>100
	cefixime	12.5 ~ >100	>100	>100
	cefaclor	100 ~ >100	>100	>100
	cefpodoxime	>100	>100	>100
	cefteram	100 ~ >100	>100	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> (26)	cefetamet	0.2 ~ >100	1.56	3.13
	cefixime	0.2 ~ >100	3.13	6.25
	cefaclor	6.25 ~ >100	>100	>100
	cefpodoxime	0.39 ~ >100	6.25	12.5
	cefteram	0.39 ~ >100	12.5	50
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (24)	cefetamet	0.39 ~ 50	3.13	25
	cefixime	0.78 ~ 100	6.25	25
	cefaclor	0.05 ~ >100	100	>100
	cefpodoxime	0.2 ~ 25	6.25	12.5
	cefteram	0.05 ~ >100	12.5	100
<i>Flavobacterium meningosepticum</i> (21)	cefetamet	0.025 ~ >100	12.5	50
	cefixime	0.006 ~ >100	50	>100
	cefaclor	0.2 ~ >100	>100	>100
	cefpodoxime	0.012 ~ >100	12.5	25
	cefteram	0.006 ~ 50	25	50
Non-penicillinase producing <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (46)	cefetamet	0.006 ~ 0.1	0.012	0.025
	cefixime	0.006 ~ 0.025	0.006	0.012
	cefaclor	0.006 ~ 6.25	0.78	1.56
	cefpodoxime	0.006 ~ 0.1	0.006	0.012
	cefteram	0.006 ~ 0.05	0.006	0.012
Penicillinase producing <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (27)	cefetamet	0.006 ~ 0.05	0.025	0.025
	cefixime	0.006	0.006	0.006
	cefaclor	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13
	cefpodoxime	0.006 ~ 0.025	0.012	0.012
	cefteram	0.006 ~ 0.012	0.006	0.012
<i>Haemophilus influenzae</i> (33)	cefetamet	0.2 ~ 0.78	0.2	0.39
	cefixime	0.006 ~ 0.2	0.012	0.012
	cefaclor	0.78 ~ 12.5	1.56	3.13
	cefpodoxime	0.025 ~ 0.2	0.05	0.1
	cefteram	0.006 ~ 0.025	0.006	0.012
<i>Bacteroides fragilis</i> (42)	cefetamet	6.25 ~ >100	25	100
	cefixime	6.25 ~ >100	50	100
	cefaclor	>100	>100	>100
	cefpodoxime	6.25 ~ >100	25	>100
	cefteram	6.25 ~ >100	25	100
<i>Clostridium difficile</i> (18)	cefetamet	>100	>100	>100
	cefixime	>100	>100	>100
	cefaclor	50 ~ 100	100	100
	cefpodoxime	>100	>100	>100
	cefteram	100	100	100

大森ら⁸⁾の方法に従い感染させた後、24時間目より1日2回3日間各薬剤を0.5 mg/mouse 経口投与した。最終投与24時間後に両腎を無菌的に摘出し、生理食塩液2 mlを加えてホモジナイズし、生菌数を測定した。マウス経鼻的呼吸器感染には *K. pneumoniae* 3 K-25を用いた。宮崎ら⁷⁾の方法により経鼻感染後6時間、1, 2, 3日目の計4回 CEMT-PI と CCL を1 mg/mouse 経口投与した。感染後経日的に肺を無菌的に摘出し、生理食塩液2 mlを加えホモジナイズし、生菌数を測定した。

7. 体内動態

実験感染に用いた同条件の雄マウスを1群6匹として使用した。CEMT-PI および対照薬剤を1 mg または0.5 mg/mouse 経口投与後15分、30分、1時間、2時間および4時間目にエーテル麻酔下で心臓採血(0.5 ml/mouse)し、6匹のマウスの血液をプールして血清を採取した。また同時に腎および肺を摘出し、2 mlの生理食塩液を加えホモジナイズし、遠心分離により上清を得た。これらの各試料中の薬剤濃度を5項で記述した各検定菌を用いて、Bioassay 法にて測定した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトラム

接種菌量約10⁶cells/mlの場合、*S. aureus* 209 P, *Enterococcus faecalis* 64, *P. aeruginosa* IFO 3445を除く好気性菌に対するCEMTの抗菌活性はCCLより強く、他の対照薬剤と同様であった(Table 1)。嫌気性菌に対しCEMTはCFTM, CFIX, CPDXより若干弱く、CCLとほぼ同等の抗菌力を示した。10⁸cells/ml接種時の各抗菌薬のMICは10⁸cells/ml接種時に比べ大きくなる傾向が認められ、この傾向は好気性菌で

特に著明であった(Table 2)。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

10⁶cells/mlの成績に基づいて各抗菌薬の抗菌力を比較した(Table 3)。

S. aureus (76株)と *Staphylococcus epidermidis* (50株)に対するCEMTのMICはそれぞれ25, 6.25 μg/ml以上に分布し、他剤に比べ弱い抗菌力であった。

S. pyogenes (23株)と *S. pneumoniae* (37株)に対するCEMTの抗菌力はCCLより強く、CFIXとほぼ同等、CPDX, CFTMより弱かった。

E. faecalis (40株)に対しては、すべての抗菌薬とも抗菌力が認められなかった。

E. coli (50株), *K. pneumoniae* (39株)および *Klebsiella oxytoca* (27株)に対する各抗菌薬のMIC₉₀はCEMT; 0.39~0.78 μg/ml, CFIX; 0.1~0.39 μg/ml, CCL; 1.56~>100 μg/ml, CPDX; 0.2~1.56 μg/ml, CFTM; 0.39~0.78 μg/mlであり、CEMTの抗菌力はCCLより強く、CPDX, CFTMと同等、CFIXよりやや弱かった。

P. mirabilis (30株), *P. vulgaris* (30株), *Providencia rettgeri* (30株), *Providencia stuartii* (30株)に対するCEMTの抗菌力はCCLより強く、CPDX, CFTMと同等、CFIXより弱かった。

Morganella morganii (30株)に対するCEMT, CFIX, CPDX, CFTMのMICは≤0.006~>100まで幅広く分布し、MIC₉₀はCEMT; >100 μg/ml, CFIX; 50 μg/ml, CPDX; 100 μg/ml, CFTM; 25 μg/mlであった。

CEMTは *C. freundii* 25株中12株を1.56 μg/ml以下で発育阻止したが、約50%の株に対するMICは

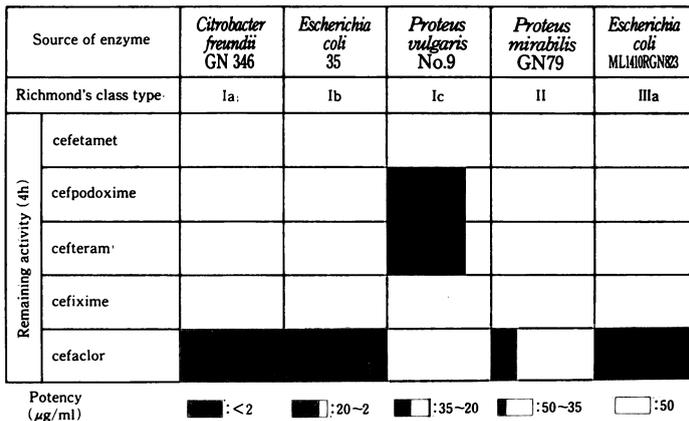


Fig. 1. Stability of cefetamet and other drags to various types of β-lactamase.

100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。この結果は CFIX, CPDX, CFTM と同様、CCL より良好であった。

Enterobacter cloacae (24 株), *S. marcescens* (50 株) に対する CEMT の抗菌力は CFIX, CPDX, CFTM と同等であり、MIC は広範囲に分布した。なお CCL はこれら 2 菌種に対して抗菌力をほとんど示さなかった。

Salmonella 属 (30 株) に対する CEMT の抗菌力は CCL より強く、CPDX, CFTM と同等、CFIX より弱かった。

Shigella 属 (30 株) に対し、CEMT, CFIX, CPDX および CFTM の MIC₉₀ は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、CCL では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

P. aeruginosa (40 株), *Xanthomonas maltophilia* (28 株) に対し、各抗菌薬はいずれも抗菌活性を示さなかった。

Pseudomonas cepacia (26 株) に対する CEMT の抗菌力は用いた対照薬剤より強く、本剤の MIC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Acinetobacter calcoaceticus (24 株), *Flavobacterium*

meningosepticum (21 株) に対する CEMT の抗菌力は CCL, CFTM より強く、CFIX, CPDX と同等であった。

N. gonorrhoeae (46 株), Penicillinase producing *N. gonorrhoeae* (PPNG) (27 株) に対し、CEMT, CFIX, CPDX および CFTM は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育を阻止したが、CCL の MIC₁₀₀ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

H. influenzae (33 株) に対する CEMT の MIC₉₀ は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、本剤の抗菌力は CCL より強く、CFIX, CPDX, CFTM より弱かった。

Bacteroides fragilis (42 株) に対する CEMT の抗菌力は対照 4 剤に比べ強く、本剤の MIC₅₀ は 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Clostridium difficile (18 株) に対し、各抗菌薬は抗菌力を示さなかった。

3. β -lactamase に対する安定性

粗酵素液中での各薬剤濃度：50 $\mu\text{g/ml}$ の安定性を Fig. 1 に示した。

Table 4. Therapeutic efficacy of cefetamet pivoxil and other antibiotics in mice systemically infected with bacteria

Infected strain (Challenge dose : cfu/mouse)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ (mg/mouse)
		10 ⁸ cfu/ml	10 ⁶ cfu/ml	
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith (1.6 × 10 ⁸)	cefetamet pivoxil	50	0.10	5.000 (3.667 ~ 6.817)
	cefaclor	12.5	1.56	0.248 (0.164 ~ 0.375)
	cefixime	25	3.13	1.984 (1.575 ~ 2.500)
	cefteram pivoxil	6.25	6.25	5.000 (3.667 ~ 6.817)
	cefpodoxime proxetil	6.25	3.13	2.500 (1.654 ~ 3.780)
<i>Escherichia coli</i> C11 (7.5 × 10 ⁴)	cefetamet pivoxil	3.13	0.012	0.0010 (0.0008 ~ 0.0013)
	cefaclor	6.25	0.39	0.0010 (0.0007 ~ 0.0017)
	cefixime	1.56	≤ 0.006	0.0010 (0.0007 ~ 0.0017)
	cefteram pivoxil	≤ 0.006	≤ 0.006	0.0003 (0.0001 ~ 0.0004)
	cefpodoxime proxetil	0.39	0.05	0.0010 (0.0008 ~ 0.0013)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3K-25 (1.1 × 10 ⁹)	cefetamet pivoxil	12.5	0.05	0.049 (0.039 ~ 0.062)
	cefaclor	6.25	0.78	0.625 (0.385 ~ 1.015)
	cefixime	6.25	0.025	0.020 (0.014 ~ 0.027)
	cefteram pivoxil	0.20	0.10	0.039 (0.028 ~ 0.054)
	cefpodoxime proxetil	6.25	0.10	0.020 (0.014 ~ 0.027)
<i>Serratia marcescens</i> No.2 (7.35 × 10 ⁶)	cefetamet pivoxil	50	1.56	0.124 (0.068 ~ 0.225)
	cefaclor	> 100	> 100	5.000 (3.667 ~ 6.817)
	cefixime	25	0.39	0.248 (0.179 ~ 0.344)
	cefteram pivoxil	50	6.25	3.150 (2.500 ~ 3.969)
	cefpodoxime proxetil	> 100	1.56	1.984 (1.367 ~ 2.880)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E7 (1.45 × 10 ⁴)	cefetamet pivoxil	> 100	> 100	10.000 (10.000 ~ 10.000)
	cefaclor	> 100	> 100	15.874 (11.851 ~ 21.262)
	cefixime	> 100	> 100	10.000 (10.000 ~ 10.000)
	cefteram pivoxil	> 100	> 100	20.000 (14.669 ~ 27.268)
	cefpodoxime proxetil	> 100	> 100	20.000 (14.669 ~ 27.268)

Mouse : ICR, 4W, male, 19 ± 1g, 6 animals/group

ED₅₀ : Van der Waerden method

MLD : *Staphylococcus aureus* Smith (6.5 × 10⁸), *Escherichia coli* C11 (1.0 × 10⁹), *Klebsiella pneumoniae* 3K-25 (1.0 × 10⁹),

Serratia marcescens No.2 (1.0 × 10⁶), *Pseudomonas aeruginosa* E7 (5.5 × 10³)

Mucin was added at a final concentration of 5%

CEMT と CFIX は用いた5つの型の酵素に安定であった。CPDX と CFTM はIc型酵素にやや不安定であった。CCLはIa, Ib, およびIII a型酵素に不安定で、II型酵素に対してもやや不安定であった。

4. 殺菌作用の検討

CEMT を2または4 MIC濃度添加時、生菌数は経時的に減少し、薬剤添加24時間後 10^3 cfu/mlレベルに

低下した。本剤の作用は対照薬剤と同様殺菌的であったが、その殺菌力はやや弱かった (Fig. 2)。

5. マウス全身感染モデルにおける治療効果

S. aureus Smith株による感染マウスにおいて、CEMT-PIのED₅₀値は5.0 mg/mouseであり、CFTM-PIと同等の治療効果であるが、CCL, CFIX およびCPDX-PRより劣っていた。

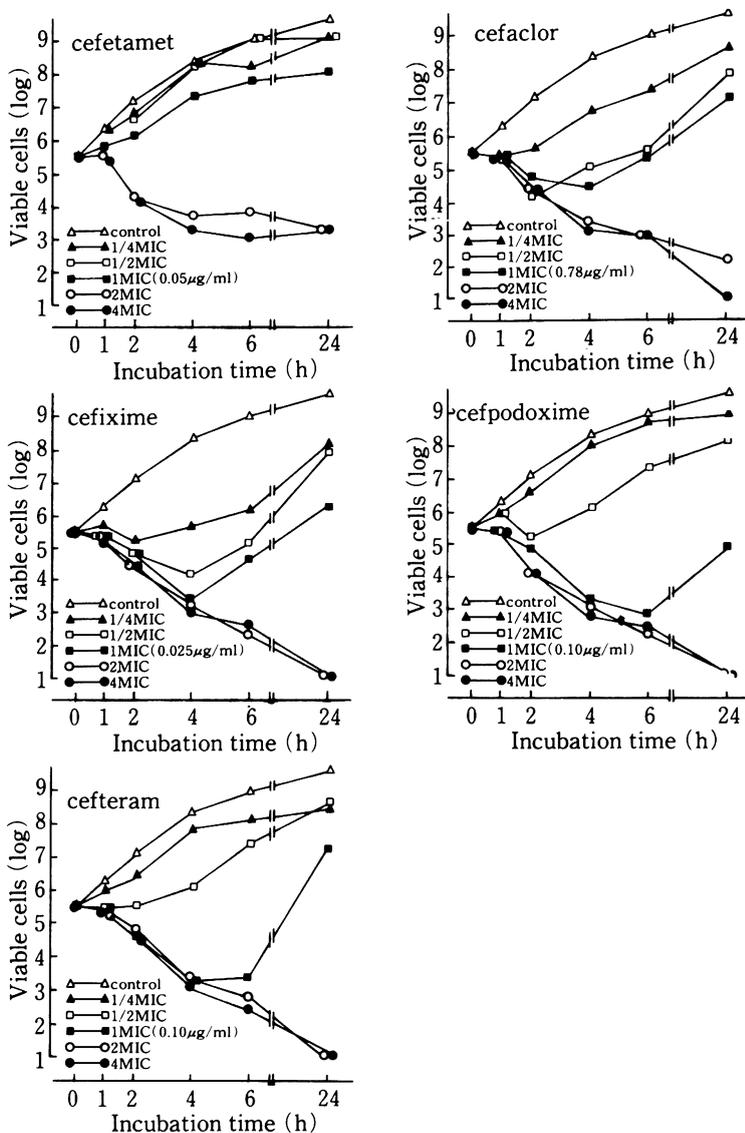
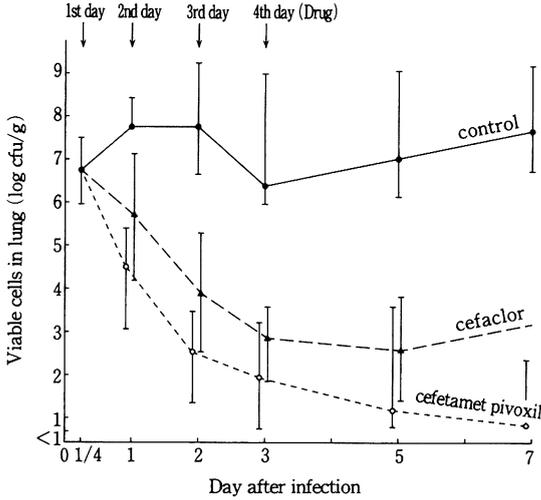


Fig. 2. Bactericidal activity of cefetamet, cefaclor, cefixime, cefpodoxime-proxetil and ceftoram pivoxil against *Klebsiella pneumoniae* 3K-25

E. coli C 11 株感染群では, CEMT-PI の治療効果は CCL, CFIX および CPDX-PR と同様優れており, ED₅₀値は 0.001 mg/mouse であるが, CFTM-PI よりやや大きい。



Organism: *Klebsiella pneumoniae* 3K-25
 Mouse: ICR, 4W, male, 19 ± lg, 6 animals/group
 Challenge dose: transnasal inoculation (20 μl: 1.3 × 10⁷ cfu/mouse)
 Therapy: s.c. once a day for 4 days, each 1 mg/mouse
 MIC (μg/ml, 10⁶ cfu/ml): cefetamet pivoxil; 0.05, cefaclor; 0.78
 — : data represent the range of each value of 6 animals

Fig. 3. Therapeutic effect of cefetamet pivoxil and cefaclor in respiratory tract infection due to *Klebsiella pneumoniae*.

K. pneumoniae 3 K-25 全身感染モデルにおいて, CEMT-PI の ED₅₀値 (0.049 mg/mouse) は CCL より小さく, CFTM-PI とほぼ同等, CFIX と CPDX-PR より大きい値である。

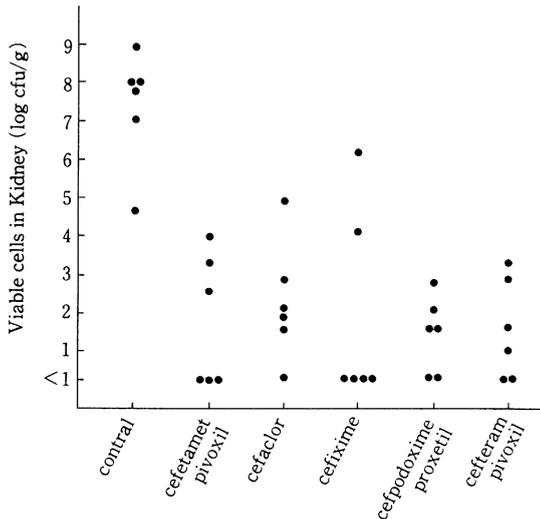
S. marcescens No. 2 感染の場合, CEMT-PI の治療効果 (ED₅₀: 0.124 mg/mouse) は最も優れており, CFIX: 0.248 mg/mouse, CPDX-PR: 1.984 mg/mouse, CFTM-PI: 3.15 mg/mouse, CCL: 5.0 mg/mouse より小さい値であった (Table 4)。

P. aeruginosa E 7 株を用いた場合, CEMT-PI の ED₅₀値は CFIX と同様 10 mg/mouse と治療効果は弱かった。

6. マウス局所感染モデルでの治療効果

経鼻感染マウスモデルにおいて, 無治療群は感染 7 日後まで肺内生菌数は 10⁷cfu/g レベルを維持していた。CCL 投与群では経日的に生菌数が減少し, 感染 3 ~ 5 日後 10³cfu/g になったが, 感染 7 日後再増加の傾向が認められた。CEMT-PI 投与群では CCL 投与群に比べ肺組織ホモジネート中の生菌数減少が著明で, 特に感染 7 日後 6 匹中 5 匹のマウス肺組織ホモジネート中から菌は検出限界以下となっていた。CCL よりも明らかに有効であった (Fig. 3)。

上行性尿路感染マウスモデルにおいて無治療群での感染 4 日後の腎組織ホモジネート中の生菌数は 5 × 10⁴ ~ 1 × 10⁹cfu/g である。しかし CEMT-PI, CPDX-PR, CFTM-PI 投与群では 10⁴cfu/g 以下の生菌が検出され, 用いた 6 匹中 2 ~ 3 匹は検出限界以下となって



Challenge dose: 8.2 × 10⁶/mouse.
 Therapy: 0.5 mg/mouse, p.o.
 2 times/day × 3 days

Drugs	MIC (μg/ml)	
	10 ⁸	10 ⁶
cefetamet pivoxil	12.5	0.39
cefteteram pivoxil	1.56	0.20
cefaclor	100	3.13
cefixime	25	0.10
cefpodoxime proxetil	0.39	0.10

Mouse: ICR strain, 4 weeks, female, 19 ± lg, 6 mice/group

Fig. 4. Therapeutic effect of cefetamet pivoxil and other drugs against experimental urinary tract infection due to *Escherichia coli* KU-3 in mice.

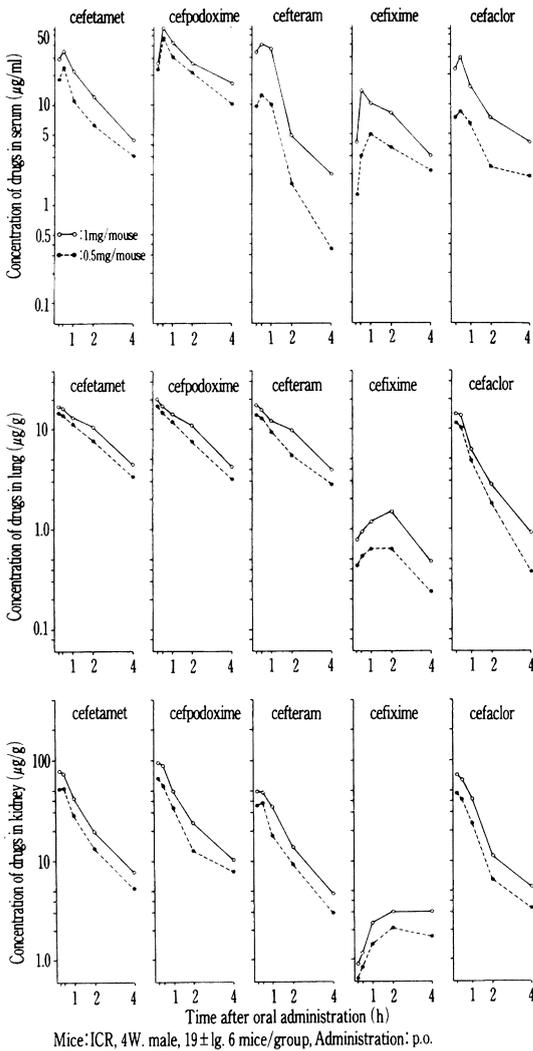


Fig. 5. Serum, lung and kidney levels of cefetamet and other drugs in mice.

CPDX, CFIX よりやや劣っていた。

2) 肺内濃度

CFIX を除く各薬剤の最高濃度は投与 15 分後にみられ、1 mg/mouse 投与の場合、CEMT ; 16.8 $\mu\text{g/g}$, CPDX ; 20.2 $\mu\text{g/g}$, CFTM ; 17.0 $\mu\text{g/g}$, CCL ; 14.7 $\mu\text{g/g}$ で、CFIX では投与 2 時間後に 1.56 $\mu\text{g/g}$ の最高濃度となった。CEMT の肺内濃度推移パターンは CPDX, CFTM と同様であった。

3) 腎内濃度

肺内濃度推移同様 CFIX を除き、各薬剤の腎内濃度推移は類似しており、最高濃度は投与 15 分後にみら

れ、1 mg/mouse 投与群の場合、CEMT ; 83 $\mu\text{g/g}$, CPDX ; 98 $\mu\text{g/g}$, CFTM ; 56 $\mu\text{g/g}$, CCL ; 68 $\mu\text{g/g}$ であり、CFIX は投与 2 時間後に最高値 3 $\mu\text{g/g}$ となった。

以上肺内および腎内濃度は血清中濃度を反映しており、しかも dose response が認められた (Fig. 5)。

III. 考 察

CEMT は *in vitro* において臨床分離のグラム陽性菌では *Streptococcus* 属、グラム陰性菌では *C. freundii* を除く腸内細菌科の各菌種および *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae* に対し全体的に CCL より強く、CFTM, CPDX と同等、CFIX より若干弱い抗菌力を示した。また試験した各菌種の MIC₅₀ と MIC₉₀ を比較した場合、CCL の値の変動が最も大きく、CEMT や他の 3 剤での変動は少なかった。この一要因として、本剤が β -lactamase に安定であることがあげられよう。

CEMT-PI 経口投与後の体内動態は CPDX-PR, CFTM-PI とほぼ同等、CCL よりやや良好で、CFIX より明らかに良好であった。以上の *in vitro* 抗菌力と体内動態が、マウス全身感染モデルおよび局所感染(呼吸器感染, 尿路感染)モデルを用いた *in vivo* 治療効果に反映し、CEMT-PI は CCL より優れ、CFIX, CPDX-PR, CFTM-PI とほぼ同等の治療成績を得たと考えられる。

現状の外來細菌感染症患者における主要起炎菌の内、グラム陰性桿菌は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* が知られている。CEMT は他の 4 薬剤同様接種菌量 10⁸ cells/ml 時に比べ 10⁶ cells/ml 時に MIC が大きくなる傾向を示した。したがって、本剤は軽症, 中等症のこれら菌種による外來感染症患者に対しての有用性が期待される。

文 献

- 1) PEETERS M, PIOT P : *In vitro* activity of Ro 15-8074, a new oral cephalosporin. J Antimicrob Chemother 16 : 469~473, 1985.
- 2) WISE R, ANDREW JM, PIDDOCK LJ : *In vitro* activity of Ro 15-8074 and Ro 19-5247, two orally administered cephalosporin metabolites, Antimicrob Agents Chemother 29 : 1067~1072, 1986
- 3) NEU HC, CHIN N, LABTHAVIKUL P : *In vitro* activity and β -lactamase stability of two oral cephalosporins, cefetamet (Ro 15-8047) and cefetamide (Ro 19-5247). Antimicrob Agents Chemother 30 : 423~428, 1986
- 4) JONES RN, FUCHS PC, BARRY AL, AYERS LW, GERLACH EE, GAVAN TL : Antimicrobial activity of Ro 15-8074, active metabolite of a new oral cephalosporin (Ro 15-8075), against 7,775 recent clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 30 : 961~

- 963,1986
- 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) 日本化学療法学会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27：559～560, 1979.
- 7) 宮崎修一, 大野 章, 北矢 進, 草地信也, 五島瑛智子：呼吸器感染における *H. influenzae* および *S. pneumoniae* の組織親和性と発症機序に関する実験的研究, 感染症学雑誌, 61：310～317, 1987.
- 8) 大森康男, 小川正俊, 宮崎修一, 五島瑛智子：各種グラム陰性桿菌による実験的尿路感染症に関する基礎的研究。Chemotherapy 30：1237～1250, 1982.
- 9) 吉田 勇, 小川正俊, 宮崎修一, 西勝恵子, 五島瑛智子：グラム陰性桿菌の産生する不活化酵素に対する各種 β -lactam 系薬剤の安定性。Chemotherapy 29：865～879, 1981.

IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF CEFETAMET PIVOXIL

SACHIKO GOTO, SHUICHI MIYAZAKI, AKIYOSHI TSUJI, YASUKO KANEKO
Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University
5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku Tokyo 143, Japan

We studied the *in vitro* antibacterial activity of cefetamet (CEMT) and the *in vivo* antibacterial activity of cetetamet pivoxil (CEMT-PI) and obtained the following results.

- 1) CEMT showed a broad antibacterial spectrum, and especially against *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* and *Pseudomonas cepacia*, the drug was highly potent.
- 2) CEMT was stable to various types of β -lactamase.
- 3) In systemic infection, intra-nasal respiratory tract infection and urinary tract infection models in mice, the therapeutic effect of CEMT-PI was excellent.