

マウス実験的肺炎桿菌症に対する cefminox の投与方法と感染治療効果

戸塚 恭一・清水 喜八郎

東京女子医科大学内科*

石井 孝弘・渡辺 宏、戸井 一・真山 武志

明治製薬薬品総合研究所

(平成2年7月12日受付・平成2年10月9日受理)

新セファマイシン系抗生物質である cefminox (CMNX) の *in vitro* 殺菌作用および *in vivo* における分割投与による感染治療効果の影響を同系の latamoxef (LMOX), ceftazidime (CAZ), imipenem/cilastatin (IPM/CS) およびアミノ配糖体である gentamicin (GM) を用いて比較検討し、次の結果を得た。

1) 肺炎桿菌を用いたマウス腹腔内感染において GM について CMNX は優れた感染治療効果を示したが CAZ も頻回投与で CMNX と同等の成績を示した。

2) ファルマコキネティックパラメーターと効果との関連性から見ると GM, CMNX, IPM/CS は総投与量と相関し CAZ, LMOX は MIC 以上の持続時間と相関する傾向がうかがえた。

3) *In vitro* 殺菌作用から CMNX, IPM/CS は他の β -lactam 剤と異なり GM と同様の優れた用量依存性の短時間殺菌作用を示し、このことが総投与量と感染治療効果の相関性のあることに反映していると推察された。

Key words : 投与方法, Pharmacokinetic parameter, Time above MIC, 短時間殺菌力

広域性注射用セファマイシン系抗生物質 cefminox は臨床上広く使用されている薬剤である。本剤は7位側鎖にアミノ酸をもち、またメトキシ基を有することが抗菌機序上の特徴となり感染治療実験上 MIC より推定される以上の効果を示すとされている¹⁾⁴⁾。近年臨床において抗生剤の効果を最大限に発揮するような最適な投与方法が注目されている。つまり薬動学的なパラメーターを考慮に入れた投与方法を検討することが重要とされ、これまでの報告では、アミノ配糖体は総投与量ないしは AUC と関連し β -lactam 剤では MIC 以上の濃度持続時間 (Time above MIC) が関連するとされている⁵⁾。

今回我々は cefminox と他の β -lactam 剤およびアミノ配糖体である gentamicin を用い投与方法と感染治療効果について薬動学的解析を考慮に入れ検討したので報告する。

1. 実験材料および方法

1) 使用菌株

教室保存 *Klebsiella pneumoniae* BK 株を使用した。

2) 使用薬剤

Cefminox (CMNX, 770 μ g/mg, 明治製薬), lata-

moxef (LMOX, 791 μ g/mg, 塩野義製薬), ceftazidime (CAZ, 747 μ g/mg, 日本グラクソ), imipenem/cilastatin (IPM/CS, 433 μ g/mg, 萬有製薬), gentamicin (GM, 672 μ g/mg, エセックス)。

3) 薬剤感受性と殺菌作用測定法

感受性測定は前培養に Mueller Hinton broth (MHB, BBL), 感受性測定に Mueller Hinton agar (MHA, BBL) を用いて、接種菌量 10^6 CFU/ml で日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法⁶⁾に準じて行った。

殺菌作用測定は *K. pneumoniae* BK 株を MHB に 10^6 CFU/ml 接種し、37°C で培養して菌数が約 10^7 CFU/ml になった時に薬剤を 1/2, 2, 8, および 32 MIC 量を添加し、さらに 37°C で静置培養を行った。薬剤添加後 1, 2, 4, 6 時間後に Agar colony forming 法で生菌数を測定し、99%, 99.9% 殺菌時間を求めた。

4) マウス血清中濃度測定

マウスは ICR 系、雄、体重 20.0~22.0 g のものを 1 群 5 匹使用し、CMNX, LMOX, CAZ, IPM/CS の投与量は 200 mg/kg, 50 mg/kg, 15 mg/kg, GM は 50

*東京都新宿区河田町 8-1

mg/kg, 10 mg/kg とし単回皮下投与した。

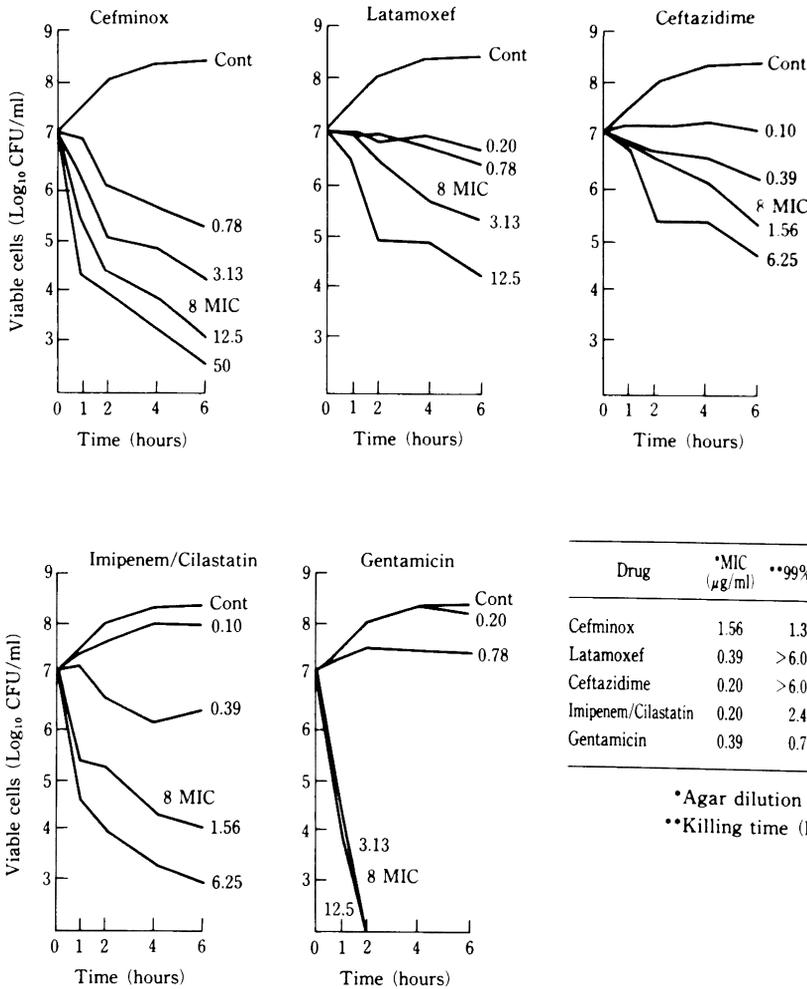
薬剤投与後 5, 15, 30, 60, 90 および 120 分後にマウス腋窩より採血し, 血清中濃度を CMNX, LMOX は *Vibrio percolans* ATCC 8461, CAZ は *Morganella morganii* II D 604, IPM/CS, GM は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層ディスク法にて測定した。

5) 各薬剤の反復投与における持続時間の測定

血清中濃度から Lag-time なしの One-compartment model に Damping Gauss-Newton 法でデータの重みを 1 としてあてはめ各種薬動学的パラメーターを求めた。このパラメーターの平均値からマウスに薬剤を 9 通りの総投与量と 6 通りの投与間隔で 12 時間にわたり反復投与した時の simulation を行い,

Table 1. Antibacterial activity of antibiotics against *Klebsiella pneumoniae* BK

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
Cefminox	1.56
Latamoxef	0.39
Ceftazidime	0.20
Imipenem/cilastatin	0.20
Gentamicin	0.39



Drug	*MIC ($\mu\text{g/ml}$)	**99%	**99.9%
Cefminox	1.56	1.3	3.2
Latamoxef	0.39	>6.0	>6.0
Ceftazidime	0.20	>6.0	>6.0
Imipenem/Cilastatin	0.20	2.4	5.7
Gentamicin	0.39	0.7	1.1

*Agar dilution method
**Killing time (h)

Fig. 1. Time-kill curves of *Klebsiella pneumoniae* BK

MIC, 1/2 MIC, 1/4 MIC 以上の血清中濃度と AUC, さらに血清中濃度の極大値および時間 (分) を求めた。

6) 薬動学的パラメーターと効果との相関性

得られたパラメーター, Time above MIC (T > MIC, >1/2 MIC, >1/4 MIC), AUC (AUC > MIC, >1/2 MIC, >1/4 MIC), Total Dose, Peak 濃度と生存率を用い, Minitab Data Analysis soft ware⁷⁾ を使用して各パラメーターと感染治療効果との相関性を解析した。

7) マウス実験感染に対する感染治療効果

マウスは ICR 系, 雄, 体重 20.0~22.0 g のものを 1 群 8 匹として使用し, 感染菌は *K. pneumoniae* BK 株を使用した。

K. pneumoniae BK 株を Mueller Hinton broth 中で 7~8 時間, 37°C で培養し, この菌液を O. D=0.300 (Shimadzu UV=260 型, Spectrophotometer) に調製し, 同 broth で 10,000 倍に希釈し接種菌液とした。

菌液をマウス腹腔内へ 1.0×10^4 CFU/0.5 ml (100 MLD) 接種し, 2 時間後より治療を開始した。薬剤総投与量を 900 mg/kg から 1.23 mg/kg の範囲で 5 段階に設定し, 各総投与量を 1 回から 12 回に分割し, 投与間隔は総投与量を一定にして菌接種 2 時間後に 1 回, 以後 12 時間に等間隔で 2, 3, 4, 6 および 12 回に分割しマウス背部皮下に投与した。薬剤投与終了後, マウス生存数を観察し, 3 日目の生存数から Litchfield Wilcoxon 法により ED₅₀ 値を算定した。

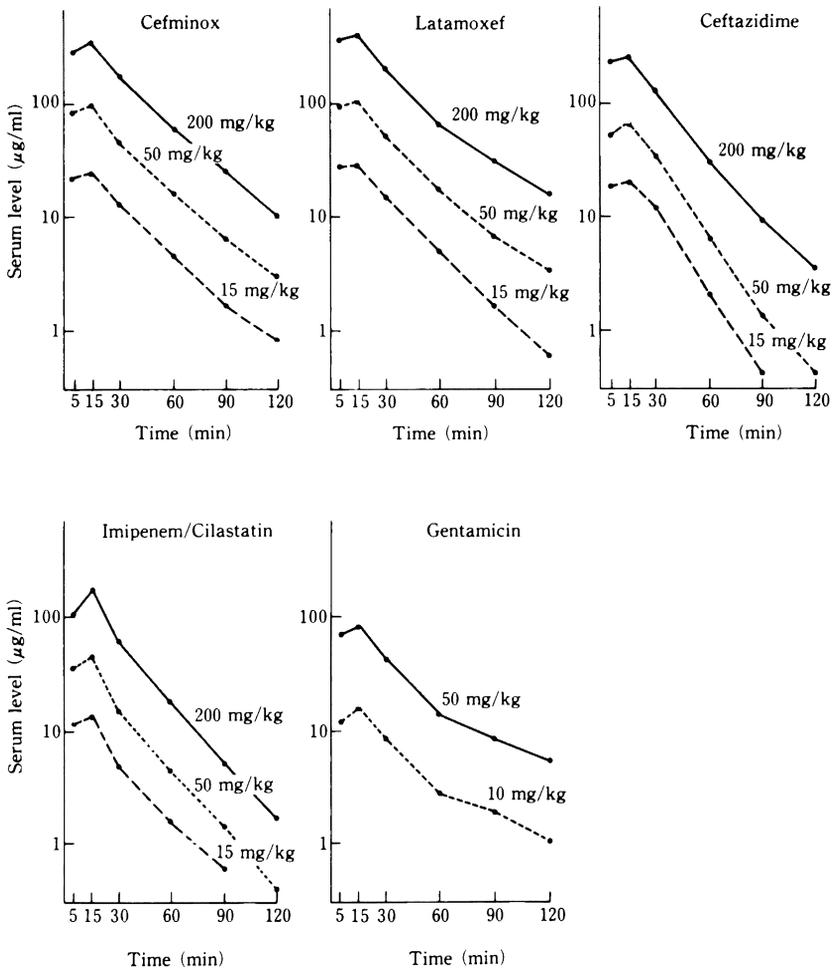


Fig. 2. Serum level of cefminox, latamoxef, ceftazidime, imipenem/cilastatin and gentamicin in mice after subcutaneous administration

II. 実験成績

1) 薬剤感受性と殺菌作用

各薬剤の抗菌力を Table 1 に殺菌作用を Fig. 1 に示した。K. pneumoniae BK 株に対する各薬剤の抗菌力は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ から 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と良い抗菌力を示した。

各薬剤の 1/2, 2, 8 および 32 MIC 濃度における殺菌力は GM が優れ 8 MIC 濃度以上で 2 時間以内に菌が

10^2 CFU/ml 以下に速やかに減少した。また CMNX は 2 MIC 以上で、IPM/CS は 8 MIC 以上で 2 オーダーから 3 オーダーの良い殺菌力を認めその効果は用量依存的であった。一方 LMOX, CAZ においては 8 MIC 量での殺菌力は弱く 32 MIC 量で約 2 オーダーの殺菌を認めた。

また 8 MIC 濃度における 99%, 99.9% 殺菌時間は GM が 0.7 時間, 1.1 時間と最も短く, ついで CMNX 1.3

Table 2. Pharmacokinetic parameters of cefminox, latamoxef, ceftazidime, imipenem/cilastatin and gentamicin calculated by one compartment model from the serum concentration in mice

Drug	Dose	Ka min ⁻¹	Kel min ⁻¹	Vd l/kg	t _{1/2} min	AUC min $\cdot\mu\text{g/ml}$
CMNX	200 mg/kg	0.221	0.0370	0.392	18.7	13.800 $\times 10^3$
	50 mg/kg	0.259	0.0370	0.370	18.8	3.650 $\times 10^3$
	15 mg/kg	0.259	0.0365	0.414	19.0	0.993 $\times 10^3$
Mean (n=3)		0.246	0.0368	0.392	18.8	
LMOX	200 mg/kg	0.257	0.0369	0.342	18.8	15.900 $\times 10^3$
	50 mg/kg	0.249	0.0387	0.318	17.9	4.070 $\times 10^3$
	15 mg/kg	0.256	0.0394	0.340	17.6	1.120 $\times 10^3$
Mean (n=3)		0.254	0.0383	0.333	18.1	
CAZ	200 mg/kg	0.196	0.0465	0.472	14.9	9.110 $\times 10^3$
	50 mg/kg	0.120	0.0611	0.361	11.4	2.270 $\times 10^3$
	15 mg/kg	0.145	0.0557	0.376	12.4	0.715 $\times 10^3$
Mean (n=3)		0.154	0.0544	0.403	12.9	
IPM/CS	200 mg/kg	0.156	0.0522	0.772	13.3	4.960 $\times 10^3$
	50 mg/kg	0.209	0.0543	0.695	12.8	1.330 $\times 10^3$
	15 mg/kg	0.237	0.0484	0.725	14.3	0.428 $\times 10^3$
Mean (n=3)		0.201	0.0516	0.731	13.5	
GM	50 mg/kg	0.255	0.0336	0.468	20.7	3.180 $\times 10^3$
	10 mg/kg	0.233	0.0319	0.505	21.7	0.620 $\times 10^3$
Mean (n=2)		0.244	0.0328	0.487	21.2	

CMNX, cefminox; LMOX, latamoxef; CAZ, ceftazidime; IPM/CS, imipenem/cilastatin; GM, gentamicin

Table 3 1.

interval: 12 h

Drug	Parameter	Dose (mg/kg)								
		900	300	100	33.3	11.1	3.7	1.23	0.41	0.14
CMNX	T (>MIC) (min)	201	171	141	112	82	52	19	0	0
LMOX		234	205	176	148	119	90	61	32	0
CAZ		178	158	137	117	97	77	57	35	0
IPM/CS		173	152	131	109	88	67	46	22	0
GM		261	227	194	160	127	93	60	24	0
CMNX	AUC (>MIC) (min· μ g/ml)	61.984	20.470	6.662	2.089	598	132	8	0	0
LMOX		70.408	23.413	7.755	2.541	813	244	62	9	0
CAZ		40.984	13.639	4.527	1.491	483	149	41	8	0
IPM/CS		23.801	7.912	2.619	856	272	81	19	2	0
GM		56.191	18.668	6.168	2.008	633	183	41	3	0
CMNX	Peak concentration (μ g/ml)		548.0	183.0	60.8	20.3	6.8	2.3	0.75	0.26
LMOX		1.931	644.0	215.0	71.4	23.8	7.9	2.6	0.88	0.30
CAZ		1.264	421.0	140.0	46.8	15.6	5.2	1.7	0.58	0.20
IPM/CS		770.0	257.0	85.5	28.5	9.5	3.2	1.1	0.35	0.12
GM		1.352	451.0	150.0	50.0	16.7	5.6	1.9	0.62	0.21

interval: 4 h

Drug	Parameter	Dose (mg/kg)								
		300	100	33.3	11.1	3.7	1.23	0.41	0.137	0.047
CMNX	T (>MIC) (min)	513	423	336	246	156	57	0	0	0
LMOX		615	528	444	357	270	186	96	0	0
CAZ		474	411	351	291	231	171	105	0	0
IPM/CS		456	393	327	264	201	138	66	0	0
GM		681	582	480	381	279	180	72	0	0
CMNX	AUC (>MIC) (min· μ g/ml)	61.416	19.989	6.274	1.793	395	26	0	0	0
LMOX		70.244	23.267	7.631	2.438	732	186	27	0	0
CAZ		40.918	13.581	4.476	1.448	448	123	23	0	0
IPM/CS		23.736	7.856	2.571	817	242	58	6	0	0
GM		56.019	18.510	6.033	1.899	548	125	10	0	0
CMNX	Peak concentration (μ g/ml)	548.0	183.0	60.9	20.3	6.8	2.3	0.7	0.25	0.09
LMOX		644.0	215.0	71.5	23.8	7.9	2.7	0.9	0.29	0.10
CAZ		421.0	140.0	46.8	15.6	5.2	1.7	0.6	0.19	0.07
IPM/CS		257.0	85.5	28.5	9.5	3.2	1.1	0.4	0.12	0.04
GM		451.0	150.0	50.1	16.7	5.6	1.9	0.6	0.21	0.07

CMNX, cefminox; LMOX, latamoxef; CAZ, ceftazidime; IPM/CS, imipenem/cilastatin; GM, gentamicin

Table 3 2.

interval: 1 h

Drug	Parameter	Dose (mg/kg)								
		75	25	8.33	2.78	0.925	0.308	0.103	0.034	0.012
CMNX	T (>MIC) (min)	798	768	738	560	161	0	0	0	0
LMOX		833	804	775	746	681	320	0	0	0
CAZ		794	774	753	733	623	358	0	0	0
IPM/CS		787	766	745	723	491	191	0	0	0
GM		851	817	784	750	666	232	0	0	0
CMNX	AUC (>MIC) (min·μg/ml)	61,055	19,540	5,733	1,200	39	0	0	0	0
LMOX		70,175	23,180	7,522	2,308	580	68	0	0	0
CAZ		40,861	13,516	4,404	1,368	362	56	0	0	0
IPM/CS		23,678	7,790	2,496	734	164	10	0	0	0
GM		55,962	18,438	5,939	1,779	404	23	0	0	0
CMNX	Peak concentration (μg/ml)	137.0	45.7	15.2	5.1	1.7	0.6	0.2	0.06	0.02
LMOX		161.0	53.6	17.9	6.0	2.0	0.7	0.2	0.07	0.03
CAZ		105.0	35.1	11.7	3.9	1.3	0.4	0.1	0.05	0.02
IPM/CS		64.1	21.4	7.1	2.4	0.8	0.3	0.1	0.03	0.01
GM		113.0	37.6	12.5	4.2	1.4	0.5	0.2	0.05	0.02

CMNX, cefminox; LMOX, latamoxef; CAZ, ceftazidime; IPM/CS, imipenem/cilastatin; GM, gentamicin

時間, 3.2 時間, IPM/CS 2.4 時間, 5.7 時間と優れた短時間殺菌効果を示したが CAZ, LMOX においてはいずれも 6 時間以上であり殺菌に時間を要した。

2) マウス血清中濃度

薬剤をマウスに単回皮下投与した時の血中濃度推移を Fig. 2 に, 各薬動学的パラメーターを Table 2 に示した。

薬剤を皮下に単回投与した時の各薬剤のピークは 15 分にあり, 50 mg/kg 投与で CMNX 96.0 μg/ml, LMOX 108.0 μg/ml, CAZ 68.0 μg/ml, IPM/CS 46.0 μg/ml, GM 80.0 μg/ml で CMNX は LMOX について高い値を示した。また半減期は CMNX 18.8 分, LMOX 17.9 分, GM 20.7 分でほぼ同様の値を示したが, CAZ, IPM/CS においてはそれぞれ 11.4 分, 12.8 分とやや短い値を示した。

3) 反復投与時の持続時間

マウスに CMNX 等を 9 通りの総投与量と 6 通りの投与間隔で反復投与を行ったが同様の傾向にあり代表例として 3 通りの投与間隔を Table 3 に示した。T>MIC は 1 回投与で最大 173~261 分, 12 回投与で最大 787~851 分であり, 分割して投与回数を増加させると, T>MIC が延長した。AUC>MIC は各投与法では

ほとんど変わらず最大約 23,000~70,000 min·μg/ml までであった。ピーク値は 1 回投与では最小 0.12~0.3 μg/ml から最大 770~1,931 μg/ml まで広い範囲にわたったが, 12 回投与では最小 0.01~0.03 μg/ml, 最大 64.1~161 μg/ml までの範囲で投与回数の増加とともに最大ピーク値は低下した。

4) 総投与量, MIC 以上の濃度持続時間と効果との関係

Fig. 3, 4 に総投与量, MIC 以上の濃度持続時間と効果の相関を散布図で示した。総投与量との関係は GM (r=0.92) においてもっとも良い相関が認められ, ついで IPM/CS (r=0.86), CMNX (r=0.86) に良い相関を認めた。MIC 以上の濃度持続時間との関係では CAZ (r=0.85) が良い相関を示した。

5) 効果とパラメーターとの関連

生存率と総投与量, 生存率とパラメーターについて, 単変量および多変量解析で分析した結果を Table 4, 5 に示した。

単変量解析では GM, IPM/CS, CMNX が総投与量と良い相関を示し, それぞれ 84.6%, 74.7%, 73.7% を認め, LMOX, CAZ においてはそれぞれ 48.0%, 66.6% で低い値を示した。また多変量解析では単変量解析

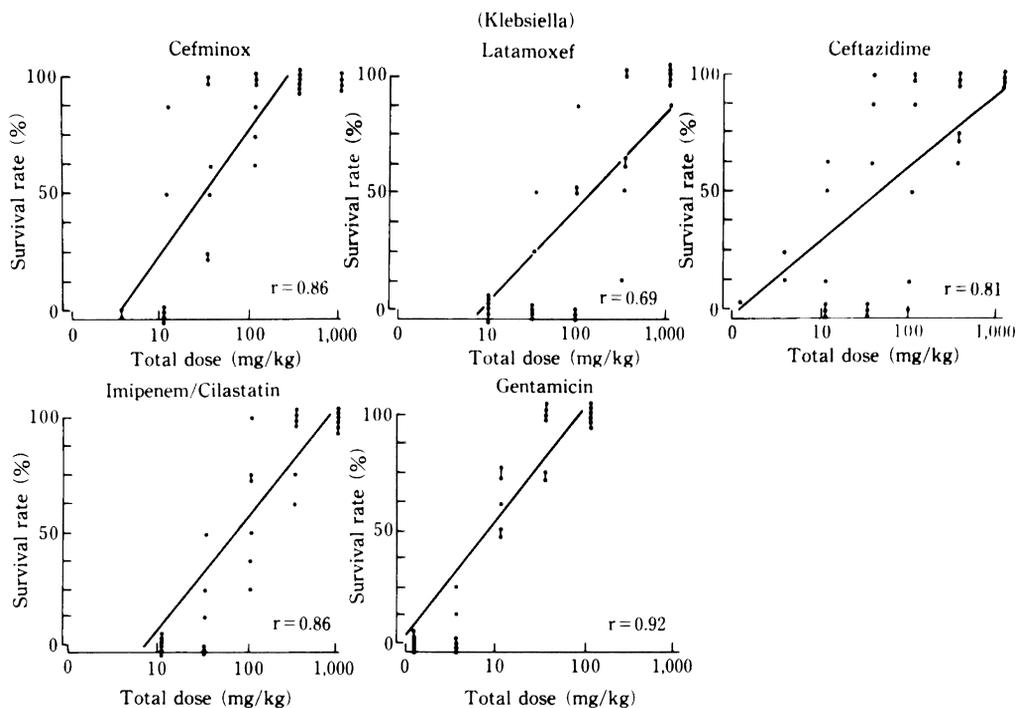


Fig. 3. Correlation of protective effect and total dose

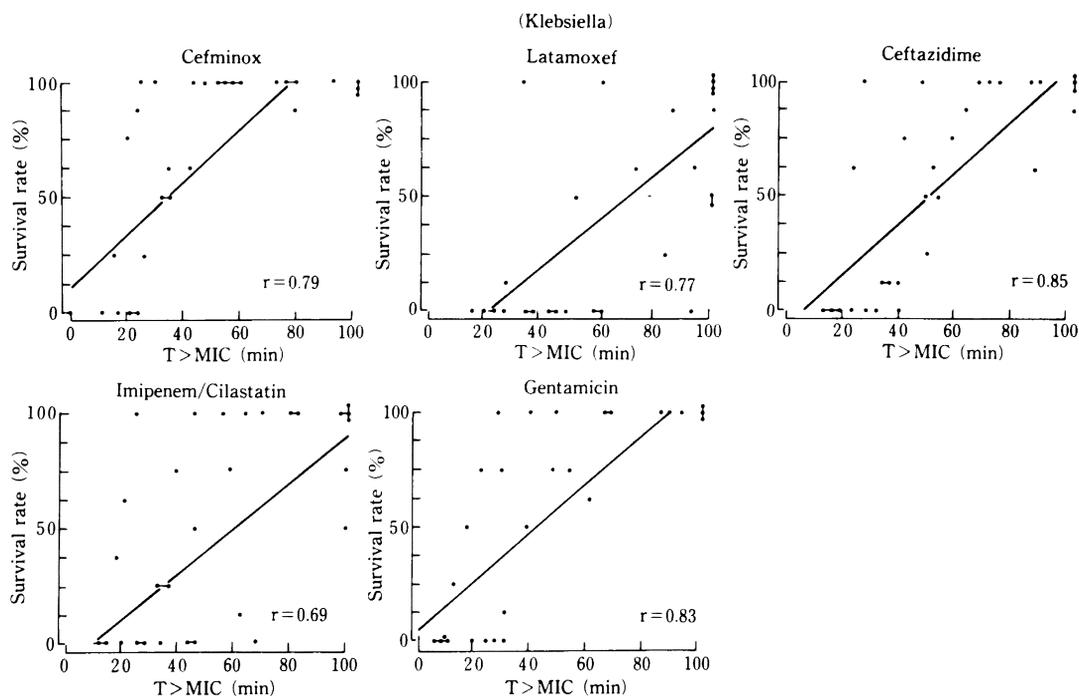


Fig. 4. Correlation of protective effect and time above MIC

とほぼ同様の傾向を示したがGM, IPM/CS, CMNXで Log_{10}TD とTime above MICを合わせたものでやや良い相関が認められた。

6) マウス肺炎桿菌症に対する分割投与による感染治療効果の影響

Table 6, Fig. 5に*K. pneumoniae* BK株を用いた腹腔内感染に対するCMNX, LMOX, CAZ, IPM/CS, GMの治療効果を ED_{50} 値で示した。1回投与の場合GMの ED_{50} は11.1 mg/kg, CMNX 57.7 mg/kg, IPM/CS 173.2 mg/kg, CAZ 260.0 mg/kg, LMOX 520.0 mg/kgでGMが最も優れついでCMNXが優れ、またIPM/CSにも良い治療効果が認められた。12回投与の場合GM, CMNX, CAZの ED_{50} 値はそれぞれ

Table 4. Correlation of protective effect and total dose

Antibiotic	Univariate analysis
	Correlation rate (R^2)
Cefminox	73.7 %
Latamoxef	48.0 %
Ceftazidime	66.6 %
Imipenem/cilastatin	74.7 %
Gentamicin	84.6 %

Table 5. Correlation of protective effect and other parameters

Antibiotic	Parameters	Multivariate analysis
		Correlation rate (R^2)
Cefminox	Log_{10}TD	73.7 %
	$\text{Log}_{10}\text{TD} + T > 1/4 \text{ MIC}$	86.5 %
Latamoxef	$T > \text{MIC}$	58.9 %
	$T > \text{MIC} + \text{Log TD}$	69.6 %
Ceftazidime	$T > \text{MIC}$	72.2 %
	$T > \text{MIC} + \text{Log TD}$	81.3 %
Imipenem/cilastatin	Log_{10}TD	74.7 %
	$\text{Log}_{10}\text{TD} + T > 1/2 \text{ MIC}$	82.1 %
Gentamicin	Log_{10}TD	84.6 %
	$\text{Log}_{10}\text{TD} + T > \text{MIC}$	86.8 %

Table 6. Protective effect of CMNX, LMOX, CAZ, IPM/CS and GM against *Klebsiella pneumoniae* BK infection in mice

Antibiotic	Administration times					
	ED_{50} (mg/kg)					
	1	2	3	4	6	12
CMNX	57.7	65.8	33.3	27.0	11.1	7.6
LMOX	520.0	300.0	311.2	152.2	74.6	39.1
CAZ	260.0	198.4	133.9	28.9	9.5	8.5
IPM/CS	173.2	173.2	74.6	69.0	63.0	44.6
GM	11.1	8.7	14.9	8.7	8.3	7.4

Challenge Dose: 1.0×10^4 CFU/mouse (100 MLD)

CMNX, cefminox; LMOX, latamoxef; CAZ, ceftazidime; IPM/CS, imipenem/cilastatin; GM, gentamicin

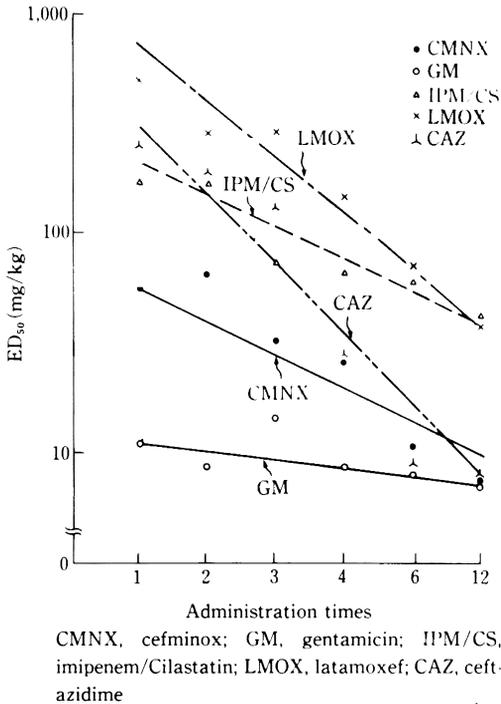


Fig. 5. Protective effect of CMNX, CAZ, LMOX, IPM/CS and GM on *Klebsiella pneumoniae* BK infection in mice (Challenge dose: 1.0×10^4 CFU/mouse)

7.4 mg/kg, 7.6 mg/kg, 8.5 mg/kg と優れた治療効果を示したが、LMOX, IPM/CSにおいてはそれぞれ 39.1 mg/kg, 44.6 mg/kg と高い値を示した。また 2 回から 6 回投与の場合には各薬剤間の優劣は 1 回投与の場合とほぼ同様の傾向にあった。さらに各薬剤ごとの分割投与による ED₅₀ 値の推移を見ると IPM/CS においては投与回数による影響は比較的少なく CMNX では IPM/CS と同様の傾向が認められた。一方 LMOX, CAZ は 1 回から 3 回までの ED₅₀ 値の変動はあまり認められないが以後投与回数が増すにつれ急激に ED₅₀ 値は小さくなりそれは CAZ においてより顕著に認められた。GM においては投与回数にかかわらずほぼ一定の ED₅₀ 値を示した。

III. 考 察

CMNX は類縁のセファマイシン系抗生物質に比し短時間殺菌力の優れた薬剤であるといわれている。また MIC から予想される以上の良好な感染治療効果を示すことが特徴で、この特異な殺菌活性は β -lactam 環の関与する PBP に対する結合親和性と 7 位側鎖の D-アミノ酸による二重作用 (Dual action) とされてい

る⁹⁾。また IPM/CS はグラム陰性菌の PBP 2, 1a, 1b との親和性が強く、そのため他の β -lactam 剤と異なり細菌の伸長化が少なく、強い短時間殺菌力を示すとされている⁹⁾。このような作用は多くの β -lactam 剤で見られる時間依存性作用と比べると異なる作用と言える。一般に β -lactam 剤の効果は MIC 以上の持続時間と関連するとされている。Frimodt-Molier らは肺炎球菌を使用したマウス腹腔感染モデルでセフェム剤の ED₅₀ とファルマコキネティックパラメーターとの関係を分析し、Time above MIC が最も関連することを示している¹⁰⁾。Craig らはグラム陰性菌について大腿中の生菌数の減少とファルマコキネティックパラメーターとの関係を検討し同様の報告をしている⁵⁾。In vivo の抗菌力の検討として 1 回投与での ED₅₀ の検討が行われているが、マウスではヒトに比べて血中半減期が短いために短時間で抗菌力の有無を検討していると言える。したがって in vivo における 1 回投与での ED₅₀ はほぼ in vitro における短時間殺菌作用の結果に近いものと考えられ、いずれにおいても GM, CMNX, IPM/CS, CAZ, LMOX の順に優れた結果が得られた。通常の β -lactam 剤の作用特性やマウスにおける血中濃度半減期から考えると 1 回投与の ED₅₀ のみでは必ずしもヒトにおける β -lactam 剤の抗菌活性を反映しているとは限らないので、1 時間毎に 12 時間にわたり治療した場合の ED₅₀ を求めると GM, CMNX, CAZ が優れていた。

β -lactam 剤では頻回に投与することにより効果が増し、特に CMNX, CAZ で優れた効果が示された。CMNX はどのような投与間隔においても β -lactam 剤のうち最も優れた効果を示し、薬動学的パラメーターの解析からもその効果は総投与量との関連が認められ、他の β -lactam 剤に見られない作用が得られたことは大きな特徴と言える。CAZ では最大の効果を示すためには特に MIC 以上の持続時間が重要であると言える。GM ではどの投与方法においてもほぼ一定の ED₅₀ を示しており、効果がすでに報告されている⁵⁾ ごとく TD ないしは AUC と関連していることが示唆された。PAE の実験からアミノ配糖体などの PAE の長い薬剤では投与間隔をあけても次に投与した薬剤の効果を上乘せすることができると、総投与量ないしは AUC と効果が関連するが、 β -lactam 剤などの PAE がないか短い薬剤では細菌と薬剤の接触がなくなると直ちに再増殖をきたすため、効果は MIC 以上の濃度持続時間との関連性が強くなると考えられている¹¹⁾。CMNX には他の β -lactam 剤よりも強い再増殖抑制作用がある¹²⁾ ことから GM と同様の効果が得られた

ものと考えられる。 β ラクタム剤のうちでもCMNXやIPM/CSなどの効果と総投与量との関係が強い薬剤では投与量を増加させることにより効果が上がる可能性が考えられるが副作用などの面からさらに検討が必要と考えられる。マウス大腿中薬剤濃度は血中濃度とほぼ等しいことが示されているが蛋白結合率の高い薬剤などでは組織移行性を考慮した検討が必要であろう¹³⁾。今回の実験では *K. pneumoniae* BK 株についての成績であるが、さらに菌種を増やして検討する必要がある。

文 献

- 1) 岡本了一, 井上松久, 伊予部志津子, 三橋 進: MT-141の細菌学的検討。Chemotherapy 32 (S-5): 1~10, 1984
- 2) 五島瑳智子, 辻 明良, 小川正俊, 金子康子, 宮崎修一, 桑原章吾: 新Cephameycin MT-141の基礎的評価。Chemotherapy 32 (S-5): 17~33, 1984
- 3) 西野武志, 折笠義則, 豊田雅子, 幸田輝子, 大槻雅子, 谷野輝雄: 新しいCephameycin系抗生物質MT-141に関する細菌学的評価。Chemotherapy 32 (S-5): 34~54, 1984
- 4) Inouye S, Goi H, Watanabe T, Hara T, Miyauchi K, Yoshida T, Kazuno Y, Kadosawa H, Hirano F, Kawaharajo K, Orihara Y, Nishino T: *In vitro* and *In vivo* antibacterial activities of MT-141, a new semisynthetic cephamycin, compared with those of five cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother. 26: 722~729, 1984
- 5) Craig W A, Leggett J, Totsuka K, Vogelmann B: Key pharmacokinetic parameters of antibiotic efficacy in experimental animal model. J Drug Dev 1 (Suppl 3): 7~15, 1988
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法再改定について, Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 7) Barbara F Ryan, Brian L Joiner, Thomas A Ryan Jr: Minitab Handbook Second Edition, Minitab, Inc, Philadelphia, 1986
- 8) 松橋通生, 鶴岡 勉: MT-141の作用機作。Chemotherapy 32 (S-5): 11~16, 1984
- 9) 横田 健, 丸山映子, 鈴木妙子, 新井京子, 加藤尚代: Imipenem (MK-0787) の試験管内抗菌力, β -lactamase 不活化作用, ペニシリン結合蛋白親和性及びマウスの脳と腎ホルモンに対する安定性。Chemotherapy 33 (S-4): 43~53, 1985
- 10) Frimodt-Molier N, Bentzon M W, Thomsen V F: Experimental infection with *Streptococcus pneumoniae* in mice: correlation of *in vitro* activity and pharmacokinetic parameters with *in vivo* effect for 14 cephalosporins. J Infect Dis 154: 511~517, 1986
- 11) 戸塚恭一, 清水喜八郎: 抗菌薬のPAEと投与法。総合臨床 37: 2187~2190, 1988
- 12) 第37回日本化学療法学会総会: CMNXの菌再増殖抑制効果: 第2報 *in vivo*における再増殖抑制効果, 東京, 1989
- 13) Ryan D M, Cars O. Antibiotic assays in muscle: are conventional tissue levels misleading as indicator of the antibacterial activity? Scand J Infect Dis 12: 307~309, 1980

ADMINISTRATION METHOD AND THERAPEUTIC EFFICACY OF
CEFMINOX AGAINST EXPERIMENTAL MOUSE
KLEBSIELLA PNEUMONIAE INFECTION

Kyoichi Totsuka and Kihachiro Shimizu

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College,
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

Takahiro Ishii, Hiroshi Watanabe, Hitoshi Goi and Takeshi Mayama

Pharmaceutical Research Center Meiji Seika Kaisha, Ltd.

The *in vitro* bactericidal effect of cefminox (CMNX), a new cephamycin antibiotic, and its *in vivo* therapeutic efficacy against infection in divided administration were compared with those of the cephamycin antibiotics latamoxef (LMOX), ceftadizime (CAZ), imipenem/cilastatin (IPM/CS), and the aminoglycoside gentamicin (GM). The following results were obtained.

1) Against intraperitoneal infection in mice induced by *Klebsiella pneumoniae*, CMNX showed outstanding efficacy, second only to GM, but when frequent by administered CAZ had the same results as CMNX.

2) Regarding the relation between pharmacokinetic parameters and efficacy, a correlation with the total dose was noted for GM, CMNX and IPM/CS, while for CAZ and LMOX a tendency towards correlation with duration above the MIC was assumed.

3) CMNX and IPM/CS differ from other β -lactam drugs in their *in vitro* bactericidal action, in that they display the same outstanding, dose-dependent shortterm bactericidal action as GM.

This is thought to reflect the correlation between total dose and efficacy against infection.