

【原著・基礎】

肺炎球菌によるマウス呼吸器感染モデルにおける
各種 β -lactam 系薬の治療効果波多野和男¹⁾・若井 芳美¹⁾・池田 文昭¹⁾・横田 好子²⁾・豊永 義清³⁾¹⁾藤沢薬品工業株式会社薬理研究所*, ²⁾同 情報開発部³⁾山梨赤十字病院小児科

(平成 14 年 4 月 3 日受付・平成 14 年 6 月 12 日受理)

ペニシリンに対して感受性の異なる *Streptococcus pneumoniae* を用いたマウス呼吸器感染モデルに対して、各種 β -lactam 薬をヒトに投与した後の血中濃度推移をマウスに再現した投与方法で治療した時の肺内菌数減少効果を検討した。Penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) による呼吸器感染モデルに対して、経口セファロスポリン薬の cefdinir (CFDN) を 100 mg, cefcapene-pivoxil (CFPN-PI) を 150 mg および cefditoren-pivoxil (CDTR-PI) を 200 mg ヒトに投与した時の血中濃度をマウスに再現して治療を行った場合、いずれの経口セファロスポリン薬においても優れた肺内菌数減少効果が認められた。しかし、penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP) および penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) による呼吸器感染に対しては、優れた MIC を有する CFPN-PI および CDTR-PI がかつ臨床常用量より増量投与後のヒト血中濃度を再現した治療にもかかわらず肺内菌数減少効果は低かった。一方、これらの PISP および PRSP による呼吸器感染モデルに対して注射用 β -lactam 薬である panipenem/betamipron (PAPM/BP) の 500 mg および cefoselis (CFSL) の 1 g を 1 時間点滴した時の血中濃度を再現して治療を行った場合、いずれも顕著な肺内菌数減少効果を示した。血中濃度が MIC 以上を維持する時間 (Time above MIC: TAM) は、いずれの経口セファロスポリン薬の場合でも PSSP に対して 9 時間以上であったが、PISP および PRSP に対しては CFDN は血中濃度が MIC を超えることはなく、CFPN-PI および CDTR-PI は 2~5 時間であった。また、PAPM/BP および CFSL は PISP および PRSP に対して TAM が 9 時間以上であった。これらの β -lactam 薬の血漿中濃度と起菌菌に対する MIC の関係から、投与経路に関係なく TAM が 9 時間以上を維持することができれば起菌菌の肺内菌数を顕著に減少させることができ、臨床的にも治療効果が期待できることが示唆された。

Key words: 肺炎球菌, マウス, β -lactam, 治療効果, simulation

近年 *Streptococcus pneumoniae* のペニシリン耐性株の増加が危惧されているが、ペニシリンが臨床使用されはじめた 1945 年当初は *S. pneumoniae* に対するペニシリンの抗菌力は 0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 前後の優れた活性を示していた。しかし、1970 年後半から、ヨーロッパ諸国でペニシリンに感受性が低下した *S. pneumoniae* が報告¹⁻⁶⁾されるようになり、次第に世界に伝播していった。日本においても 1988 年に有益ら⁷⁾が penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) による髄膜炎を報告して以来急速に増加したものと推察される。木村ら⁸⁾は 1996 年の日本における 16 施設からの臨床分離株のうち PRSP の分離頻度が 38.9% であったと報告し、Nagai ら⁹⁾は南西日本において分離された *S. pneumoniae* の 46.8% が penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP) および PRSP であったと報告している。また、米国においても 1999~2000 年の調査で PISP または PRSP が 34.2% に分離され、耐性菌の分離頻度は 1994~1995 年度に比較し急速に増加していることが報告されている¹⁰⁾。このようなペニシリン耐性

S. pneumoniae の増加の要因として、経口セファロスポリン薬の乱用などが指摘されている。

抗菌薬の臨床効果はその抗菌力と体内動態が大きく反映することが過去の多くの報告によって明らかにされており^{11,12)}、ペニシリンを含む β -lactam 薬の場合、血中濃度が MIC を上回る時間 (Time Above MIC: TAM) が臨床効果を反映することが報告されている。一般に経口用セファロスポリン薬は注射用セファロスポリン薬に比べて常用量における血漿中濃度が低く、ペニシリン耐性の *S. pneumoniae* による感染に対して TAM が短くなり治療上有効性が発揮され難いことが推察される。そこで、PRSP に対する MIC が比較的優れ、血中濃度が MIC を超えることができる経口用セファロスポリン薬がヒトの PRSP 感染に対して治療効果を発揮するかどうかを推察し、 β -lactam 薬の血中濃度とその薬剤の起菌菌に対する MIC が治療効果とどのような関係を示すかを明確にする目的で、ペニシリンに感受性が異なる 3 株の *S. pneumoniae* を接種し作製したマウス呼吸器感染モデルを用

い, cefdinir (CFDN), cefcapene-pivoxil (CFPN-PI), cefditoren-pivoxil (CDTR-PI), panipenem/betamipuron (PAPM/BP) および cefoselis (CFSL) の臨床で使用されるそれぞれの投与量で得られる血中濃度の経時的な推移を感染マウスで再現したモデルを使用して β -lactam 薬の治療効果を検討し, これらの薬剤の *S. pneumoniae* 感染症に対する臨床的血中濃度での有効性を推測したので報告する。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

1998年に喀痰または咽頭ぬぐい液から分離された *S. pneumoniae* のうちペニシリンに対する感受性の異なる以下の3株を用いた (Table 1)。NCCLSの薬剤感受性測定法^{13,14)}による感受性区分および血清型別 (PneumotestTM, Statens Seruminstitut, Copenhagen S, Denmark) はそれぞれ, *S. pneumoniae* #18238;

penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP, Sero type 6), *S. pneumoniae* #18262; penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP, Sero type 19), *S. pneumoniae* #18281; penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP, Sero type 19) であった。

2. 使用薬剤

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品工業株式会社・化学研究所で合成され, 力価の明らかなものを用いた。Cefcapene-pivoxil (CFPN-PI), および cefditoren-pivoxil (CDTR-PI) のヒト血漿中濃度の再現には, 藤沢薬品工業株式会社・化学研究所で合成され品質検定された cefcapene (CFPN), および cefditoren (CDTR) を用いた。また, panipenem/betamipuron (PAPM/BP) はカルベニン点滴用TM (三共株式会社, 東京) を, cefoselis (CFSL) はウィンセフ点滴用TM (藤沢薬品工

Table 1. MICs of antimicrobial agents for 3 *Streptococcus pneumoniae* strains

Drugs	MICs* ($\mu\text{g/mL}$)		
	#18238	#18262	#18281
Penicillin-G	0.063	1	2
Cefdinir	0.063	4	8
Cefcapene	0.031	0.5	1
Cefditoren	0.016	0.5	1
Panipenem/betamipron	0.008	0.031	0.063
Cefoselis	0.031	0.5	1

*Broth dilution. #18238: penicillin-susceptible *S. pneumoniae*, #18262: penicillin-intermediate *S. pneumoniae*, #18281: penicillin-resistant *S. pneumoniae*.

Table 2. Dose of fractional administration for simulation of human plasma concentration on mice pneumonia caused with *Streptococcus pneumoniae*

Time	Dose of fractional administration (mg/kg)				
	cefdinir	cefcapene	cefditoren	panipenem/ betamipron	cefoselis
0.0	0.028	0.088	0.570	9.35	38.00
0.5	0.078	0.245	0.765	20.10	0.00
1.0	0.184	0.437	0.484	15.80	38.00
1.5	0.338	0.594	0.329	8.10	0.00
2.0	0.452	0.619	0.222	5.20	18.00
2.5	0.546	0.565	0.150	3.55	0.00
3.0	0.610	0.469	0.101	2.55	12.00
3.5	0.645	0.378	0.068	1.85	0.00
4.0	0.622	0.285	0.046	1.35	10.00
4.5	0.549	0.203	0.031	0.98	0.00
5.0	0.801	0.248	0.029	1.26	8.00
6.0	0.662	0.150	0.019	0.68	6.00
7.0	0.489	0.080	0.009	0.36	4.00

業株式会社, 東京) を使用した。

3. 使用動物および感染方法

マウスは CBA/JNCrj (日本チャールスリバー, 5 週齢, 雄) を十分な予備飼育の後, 1 群 7~8 匹で用いた。菌の調整は Brain heart infusion broth (Difco, MI, USA) で 35°C, 18~24 時間培養した菌液を生理食塩水で *S. pneumoniae* # 18238: 3.8×10^8 CFU/mL, *S. pneumoniae* # 18262: 2.6×10^8 CFU/mL および *S. pneumoniae* # 18281: 1.56×10^8 CFU/mL に希釈した。菌の接種は, 50 mg/kg のネブタール注射液™ (大日本製薬, 大阪) で麻酔したマウスに上記で調整した菌液の 25 μ L を経鼻接種して呼吸器感染モデルを作成した。

4. 治療方法

Hatano らの方法¹⁵⁾に従い, 感染 17 時間後から以下の薬剤をマウスに頬皮下投与することによって, CFDN¹⁶⁾は 100 mg, CFPN-PI¹⁷⁾は最大投与量の 150 mg, および CDTR-PI¹⁸⁾は 2 倍量に相当する 200 mg をそれぞれヒトに経口投与し, PAMP/BP¹⁹⁾は 500 mg を, CFSL²⁰⁾は 1 g をそれぞれ 1 時間かけてヒトに点滴した時の血中濃度の経時的推移をマウスに再現した。文献に示された計算式にしたがって算出した投与時間と投与量を Table 2 に示した。このスケジュールにしたがって投与されたマウスモデルはおおむね設定した血中濃度を精度よく再現していた。

5. 効果判定

治療開始 8 時間後および 24 時間後にマウスを屠殺し, 肺を無菌的に摘出して生理食塩水でホモジネートした後

適宜希釈して血液寒天にて培養後, 生菌数を計測した。治療効果の判定は, 肺あたりの残存生菌数の減少をもって判断した。

6. 有意差検定

得られた肺内生菌数は, 一元配置分散分析および Tukey-Kramer の多重比較を行った。なお, 本実験の検出限界は 10 cfu/mouse であった。

II. 結 果

1. PSSP 感染マウスにおける治療効果

S. pneumoniae # 18238 を 9.5×10^6 CFU/mouse 経鼻感染させ, 材料と方法の項で記述した投与スケジュールにしたがい CFDN, CFPN-PI, CDTR-PI は経口投与の, PAMP/BP, CFSL は点滴静注による治療を再現した。治療開始 8 時間後および 24 時間後の肺内生菌数をそれぞれ Fig. 1-A, B に示した。感染 17 時間後にあたる治療開始時点の無治療群の肺内生菌数は 5.21 ± 0.13 log CFU/lung で, さらに 8 時間および 24 時間経過した時点の肺内生菌数は, 8 時間後: 5.44 ± 0.20 log CFU/lung, 24 時間後: 6.18 ± 0.19 log CFU/lung であった。一方, 経口投与を再現した 3 剤はいずれも 8 時間後: 2.64~3.03 log CFU/lung, および 24 時間後: 2.80~3.31 log CFU/lung の菌数が残存し, 無治療コントロールに比べ有意に菌数が減少した ($p < 0.01$)。さらに点滴静注を再現した PAMP/BP および CFSL の群は 1.77~1.98 log CFU/lung (8 時間) および $< 1.25 \sim < 1.44$ log CFU/lung (24 時間) で著しい肺内生菌数の減少が認められ, PSSP 感染に対して経口薬の 3 剤および注射薬

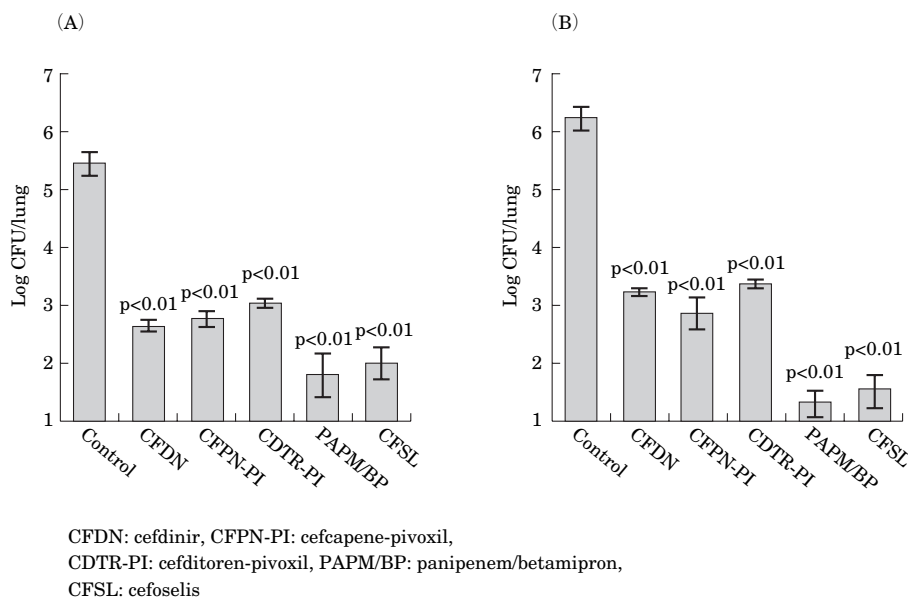


Fig. 1. Therapeutic effect of β -lactam antibiotics against pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* # 18238 (PSSP) at 8 hours (A) and 24 hours (B) after initial administration of antibiotics. Initial bacterial count in lungs was 5.21 ± 0.13 (log CFU/lung). Significant differences from controls were evaluated by ANOVA and Tukey-Kramer multiple comparison.

の2剤は共に優れた治療効果を示した。

2. PISP 感染マウスにおける治療効果

S. pneumoniae #18262 を 6.5×10^6 CFU/mouse 経鼻感染させ、*S. pneumoniae* #18238 感染と同様の投与スケジュールで投与した時の肺内生菌数を Fig. 2-A, B に示した。治療開始時の肺内生菌数は 5.92 ± 0.31 log CFU/lung で、無治療群の肺内生菌数は、8 時間後: 6.31 ± 0.24 log CFU/lung, 24 時間後: 6.36 ± 0.28 log CFU/

lung で推移した。これに対して、CFDN, CFPN-PI および CDTR-PI による経口投与再現群は 8 時間後にそれぞれ 5.18 ± 0.25 ($p < 0.05$), 5.24 ± 0.22 ($p < 0.05$) および 5.29 ± 0.08 log CFU/lung, および 24 時間後に 5.13 ± 0.13 ($p < 0.01$), 4.97 ± 0.17 ($p < 0.01$) および 5.15 ± 0.1 ($p < 0.01$) log CFU/lung であった。経口薬の3剤はいずれも無治療群に比較して有意に菌数減少効果は認められたものの、菌数の減少はいずれも 1/100 以内

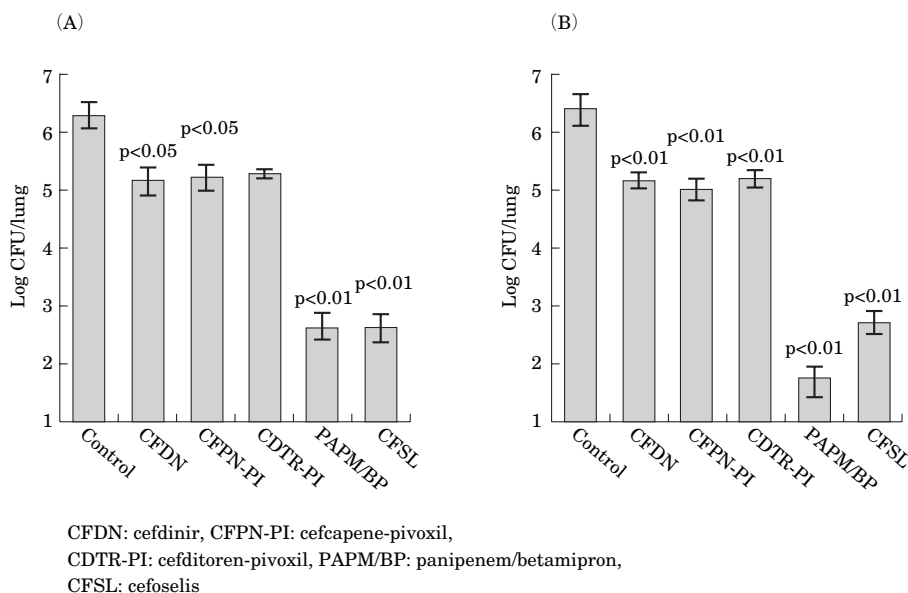


Fig. 2. Therapeutic effect of β -lactam antibiotics against pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* #18262 (PISP) at 8 hours (A) and 24 hours (B) after initial administration of antibiotics. Initial bacterial count in lungs was 5.92 ± 0.31 (log CFU/lung). Significant differences from controls were evaluated by ANOVA and Tukey-Kramer multiple comparison.

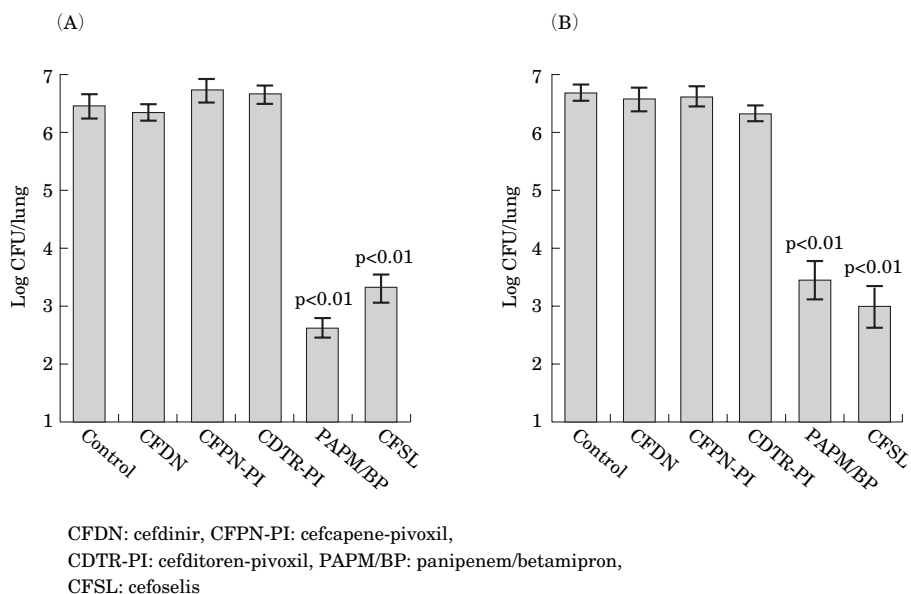


Fig. 3. Therapeutic effect of β -lactam antibiotics against pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* #18281 (PRSP) at 8 hours (A) and 24 hours (B) after initial administration of antibiotics. Initial bacterial count in lungs was 6.47 ± 0.24 (log CFU/lung). Significant differences from controls were evaluated by ANOVA and Tukey-Kramer multiple comparison.

であった。一方、PAPM/BP および CFSL の注射薬による治療では 8 時間後にそれぞれ 2.64 ± 0.24 ($p < 0.01$) または 2.61 ± 0.25 ($p < 0.01$), 24 時間後にそれぞれ 1.64 ± 0.26 ($p < 0.01$) または 2.65 ± 0.20 ($p < 0.01$) log CFU/lung の肺内生菌数が得られ、いずれの時点においても経口投与群よりも菌数減少効果は顕著であった。

3. PRSP 感染マウスにおける治療効果

S. pneumoniae #18281 を 3.9×10^6 CFU/mouse 経鼻感染させた時の肺内生菌数を Fig. 3-A, B に示した。治療開始時の肺内生菌数は 6.47 ± 0.24 log CFU/lung で、無治療群の肺内生菌数は、8 時間: 6.44 ± 0.21 log CFU/lung, 24 時間後: 6.72 ± 0.14 log CFU/lung で推移した。一方、CFDN, CFPN-PI および CDTR-PI の経口薬では 8 時間後それぞれ 6.34 ± 0.13 , 6.71 ± 0.20 および 6.65 ± 0.16 log CFU/lung, および 24 時間後 6.62 ± 0.20 , 6.66 ± 0.17 および 6.37 ± 0.13 log CFU/lung で、無治療群に比較して菌数の減少効果はまったく認められなかった。しかし、PAPM/BP および CFSL による治療では 8 時間後それぞれ 2.61 ± 0.18 ($p < 0.01$) および 3.31 ± 0.26 ($p < 0.01$), 24 時間後 3.50 ± 0.33 ($p < 0.01$) および 3.04 ± 0.36 ($p < 0.01$) log CFU/lung で、菌数の顕著な減少効果を示した。

III. 考 察

S. pneumoniae は喀痰や上咽頭、鼻咽腔などから高頻度に分離される菌で上気道炎や中耳炎、肺炎の主要起因菌である。最近、問題となっているペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) は、PBP 1 A, PBP 2 B の変異や変種の PBP 2 X の獲得により耐性化することが判明

しており、高度耐性株では、複数の PBP の変異が起きている株が多いが²¹⁻²³、病原性については PRSP と PSSP の間に著しい相違は認められないことが報告されている²⁴。そこで、 β -lactam 薬に対する感受性のみ着目し、感受性レベルの異なる菌株を用いた呼吸器感染モデルにおける今回の治療効果の結果を薬動学的観点、特に治療効果と TAM の関係について考察した。Fig. 4 に本モデルで再現した各種 β -lactam 薬の臨床常用量または増量投与時のヒト血中濃度の経時的推移¹⁶⁻²⁰とそれぞれの薬剤の本感染モデルに用いた菌株に対する MIC を示した。PSSP に対する経口 β -lactam 薬および注射用 β -lactam 薬の MIC はいずれも優れており、これらの薬剤は Fig. 4 に示すように 9~>12 時間の長い TAM を有していた。これを反映してマウス呼吸器感染に対して優れた治療効果(菌数減少効果)が確認された。一方、CFDN は PISP および PRSP に対する MIC が劣り、CFDN の血中濃度はその株に対する MIC を上回ることができない。これはマウス呼吸器感染に対しても弱いまたはまったく治療効果を示さない結果として反映した。これに対して、CFPN-PI および CDTR-PI は PISP, PRSP に対して MIC が優れており、2~5 時間の TAM が得られるが、マウス治療効果(菌数減少効果)は低く、CFDN と大差ない結果であった。他方、注射用 β -lactam 薬の 2 剤は優れた MIC と高い血中濃度によって長い TAM (9~>12 時間) が得られ、マウス呼吸器感染に対する優れた治療効果として反映した。

以上のことから、PSSP 感染に対しては経口 β -lactam 薬においても十分な TAM が確保でき、良好な

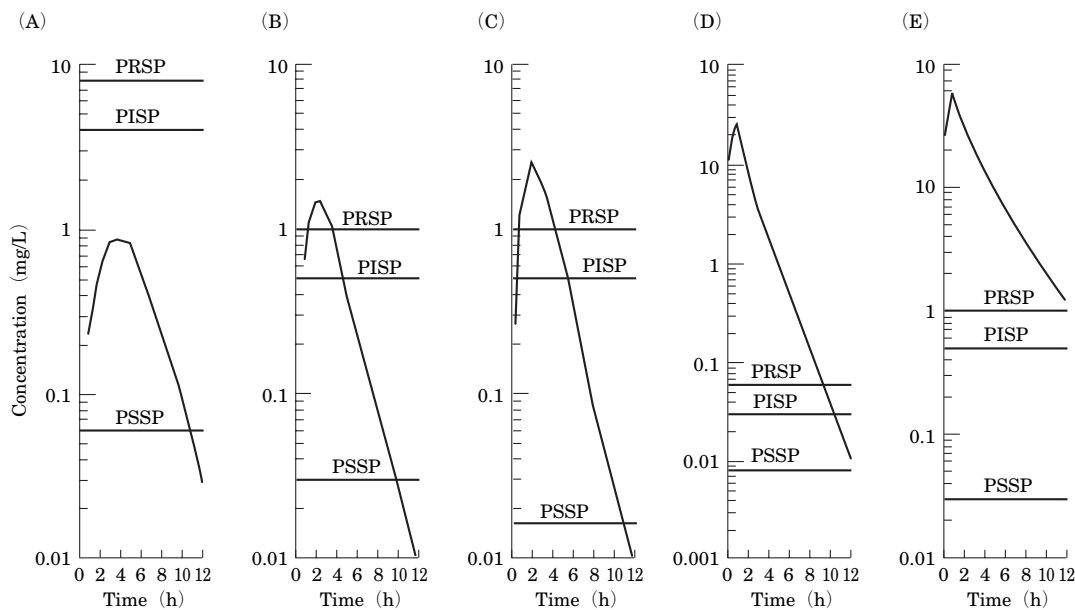


Fig. 4. Relationship between MICs of *Streptococcus pneumoniae* and human plasma concentrations after oral administration of 100 mg of cefdinir (A), 150 mg of cefcapene-pivoxil (B) and 200 mg of cefditoren-pivoxil (C), and drip-infusion of 500 mg of panipenem-betamipron (D) and 1 g of cefoselis (E) for 1 hour in healthy volunteers.

臨床治療効果が期待できると推察された。一方、PISP, PRSP 感染に対しては、経口セフェム薬では抗菌力と血中濃度の両方の要因を反映する TAM が 2~5 時間しか得られないことから十分な臨床治療効果は期待できないが、9 時間以上の TAM を有する注射薬では十分に臨床治療効果が期待できることが実験的に確認された。今回の解析は抗菌力と血中濃度との関係に限定したものであるが、感染局所の肺内濃度あるいは蛋白結合率などの有効性に影響をおよぼす要因を加味した評価が必要であり、より臨床に近い有効性評価法を実験的に確立することが今後の課題であろうと考える。

文 献

- 1) Casal J: Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*: serotype distribution of penicillin-resistant strains in Spain. *Antimicrob. Agents Chemother.* 22: 222~225, 1982
- 2) Acar J F, Bau-Hoi A Y: Resistant patterns of important gram-positive pathogens. *J Antimicrob. Chemother.* 21 (Supple C): 41~47, 1988
- 3) Milatovic D, Machka K, Heck W, et al.: Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in West Germany. *Infection* 9: 220~222, 1981
- 4) Verhaegen J, Glupczynski Y, Verbist L, et al.: Capsular types and antibiotic sensitivity of pneumococci isolated from patients with serious infections in Belgium, 1980 to 1988. *Eur. J Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 9: 390~395, 1990
- 5) Wall R A, Emmerson A M, Lamport P: Penicillin-resistant pneumococci in London. *Lancet (letter)*, 2 (8238): 148, 1981
- 6) Modde H K: *Streptococcus pneumoniae* isolates relatively insensitive to penicillin G recovered from patients in Switzerland. *Chemother.* 24: 227~230, 1978
- 7) 有益 修, 目黒英典, 白石裕昭, 他: β -ラクタム剤が無効であった肺炎球菌髄膜炎の 1 例。感染症学会誌 62: 682~683, 1988
- 8) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—その 1 1996 年度分離グラム陽性球菌について—。日化学療法誌 46: 324~342, 1998
- 9) Nagai K, Matsuo Y, Tsumura N, et al.: Antimicrobial susceptibilities and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in southwestern Japan and correlation of penicillin-binding protein 2 b and 2 x mutations in susceptibilities of penicillin G and cefotaxime. *Diagn. Microb. Infect. Dis.* 27: 107~113, 2000
- 10) Doern G V, Heilmann K P, Huvnh H K, et al.: Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United State during 1999-2000, including a comparison of resistance rates since 1994-1995. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 1721~1729, 2001
- 11) Vogelman B, Gudmundsson S, Leggett J, et al.: Correlation of antimicrobial pharmacokinetic parameters with therapeutic efficacy in an animal model. *J Infect. Dis.* 158: 831~847, 1988
- 12) Craig W A: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Diseases.* 26: 1~10, 1998
- 13) NCCLS: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically—Third edition; M 7-A 3. NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 1993
- 14) NCCLS: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 9th informational supplement M 100-S 9. NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 1999
- 15) Hatano K, Wakai Y, Watanabe Y, et al.: Simulation of Human Plasma Levels of Beta-Lactams in Mice by Multiple Dosing and the Relationship Between the Therapeutic Efficacy and Pharmacodynamic Parameters. *Chemother. (Basel)* 40: 3~7, 1994
- 16) FK 482 新薬シンポジウムブックレット, p.74, 第 36 回日本化学療法学会西日本支部総会, 高知, 1988
- 17) S-1108 新薬シンポジウムブックレット, p.86, 第 40 回日本化学療法学会総会, 名古屋, 1992
- 18) ME-1207 新薬シンポジウムブックレット, p.72, 第 39 回日本化学療法学会総会, 東京, 1991
- 19) CS-976 新薬シンポジウムブックレット, p.85, 第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会, 岐阜, 1990
- 20) FK 037 新薬シンポジウムブックレット, p.61, 第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会, 神戸, 1993
- 21) Asahi Y, Ubukata K: Association of a Thr-371 substitution in a conserved amino acid motif of penicillin-binding protein 1 A with penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 2267~2273, 1998
- 22) Ubukata K, Asahi Y, Yamane A, et al.: Combinational detection of autolysin and penicillin-binding protein 2 B genes of *Streptococcus pneumoniae* by PCR. *J Clin. Microbiol.* 34: 592~596, 1996
- 23) Asahi Y, Takeuchi Y, Ubukata K: Diversity of substitution within or adjacent to conserved amino acid motif of penicillin-binding protein 2 X in cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 1252~1255, 1999
- 24) 賀来満夫, 吉田良滋: 細菌感染症難治化の諸要因—耐性菌の virulence factors. *日本臨床* 52: 322~326, 1994

Therapeutic effect of β -lactam antibiotics on murine streptococcal pneumonia

—Relationship between MICs and therapeutic efficacies—

Kazuo Hatano¹⁾, Yoshimi Wakai¹⁾, Fumiaki Ikeda¹⁾,
Yoshiko Yokota²⁾ and Yoshikiyo Toyonaga³⁾

¹⁾Medicinal Biology Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., 2-1-6 Kashima, Yodogawa-ku, Osaka, Japan

²⁾Product Information Development, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

³⁾Department of Pediatrics, Yamanashi Red Cross Hospital

Therapeutic activities of several β -lactam antibiotics against murine pneumonia caused by penicillin-susceptible, intermediate, and resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* were examined using a murine simulation model reproducing human plasma concentrations. Orally active cephalosporins cefdinir (CFDN), cefcapene-pivoxil (CFPN-PI), and cefditoren-pivoxil (CDTR-PI) had potent therapeutic activity against murine pneumonia caused by penicillin-susceptible *S. pneumoniae*. However, these 3 orally active cephalosporins did not have enough efficacy against murine pneumonia caused by penicillin-intermediate *S. pneumoniae* and did not have efficacy against that caused by penicillin-resistant *S. pneumoniae*, even though CFPN-PI and CDTR-PI had superior MICs against these strains compared to CFDN. Against murine pneumonia caused by penicillin-intermediate and penicillin-resistant *S. pneumoniae*, injectable agents panipenem/betamipron (PAPM/BP) and cefoselis (CFSL) had potent therapeutic activity with marked reduction of residual pathogen in lung tissue. Time above MIC (TAM) of the 3 orally active cephalosporins against PSSP was over 9 hours. In PISP and PRSP, CFPN-PI and CDTR-PI displayed TAM of 2 to 5 hours whilst CFDN did not show TAM. In contrast, PAPM/BP and CFSL showed TAM of over 9 hours against all types of *S. pneumoniae*. These results suggest that β -lactam antibiotics with a TAM of over 9 hours have potent efficacy and a good reduction of residual pathogen in lungs, based on the relationship between plasma concentration of β -lactam antibiotics and MIC, and is not dependent on the route of administration of β -lactam antibiotics. These antibiotics with enough TAM may have good potency in a clinical setting.