

抗菌剤の抗菌活性と臨床効果

西浦常雄・土井達朗・河田幸道

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

(昭和53年12月12日受付)

1. well controlled study により急性単純性膀胱炎に Ampicillin を投与量をかえて3日間投与し、抗菌剤の臨床効果と薬剤感受性との関係を検討した。2g/日、1g/日、0.5g/日、0.2g/日の各投与群の細菌消失率はそれぞれ97%、80%、83%、68%であった。2g/日投与群の細菌消失率は他の投与群に比して有意差を認めた。

2. 検出菌の薬剤感受性分布から100 µg/ml以下のMICの細菌を感性菌、200 µg/ml以上を耐性菌とした。各投与群において感性株群では投与量による消失率の差は認められなかったが、耐性株群では投与量に応じた消失率の低下が認められた。

3. 各群の尿路感染菌株の薬剤感受性累積百分率の細菌消失率に相当する点の阻止濃度を臨床有効濃度(CEL)とすると、CELは、2g/日、1g/日、0.5g/日、0.2g/日の各投与群でそれぞれ1,160 µg/ml, 210 µg/ml, 240 µg/ml, 50 µg/mlであった。

4. 自然治癒傾向が高く、一般に抗菌剤の投与で原因菌の薬剤感受性に関係なく臨床効果がえられると思われている急性単純性膀胱炎でもやはり抗菌活性に比例して臨床効果がえられることを示した。

5. われわれが提唱した臨床有効濃度 clinical effective level; CEL の概念を紹介し、このものが *in vitro* の抗菌活性に対して薬剤の体内動態と host 側のすべての因子を含めた *in vivo* の抗菌活性ともいうべきものでその薬剤を、そのような対象疾患の患者へ、その投与量、投与方法で投与した場合に、感染菌が消失するか否か、すなわち臨床的な感性和耐性の限界値を表したもので、実地診療上に有用なものであることと同時に、抗菌剤の臨床効果を比較検討する上で有用であることを述べた。

緒言

急性単純性膀胱炎は複雑性尿路感染症に比し個々の症例間の back ground の差が少なく、症状および経過の観察が比較的簡単であるため、化学療法の臨床的研究には非常に適した疾患である。急性単純性膀胱炎においては感染の場が膀胱粘膜を中心としていることから、尿中に排泄された抗菌剤による効果が強く加わり、また本来自然治癒傾向が強いことと相俟って、いずれの抗菌剤を投与しても臨床効果は極めて高率の有効率を示し、一見各種抗菌剤の有効率の間に有意差がみられないような感を持たれている。われわれは抗菌剤の抗菌活性と臨床効果の相関を検討するに当たり、まずこのような急性単純性膀胱炎において抗菌剤投与による臨床効果が有意差を現しうるものか否か、ついでその有意差が抗菌剤の抗菌活性に相関したものであるか否かを検討することにした。

一般に臨床効果は数多くの因子に影響され、かなりまちまちの成績がえられるが、その最も大きな原因は検討

方法の不統一である。したがって臨床成績を比較検討するためには、まず臨床効果の検討方法を統一すべきである。

また抗菌活性と臨床効果の相関を最も簡明にみるために、今回は薬剤を ampicillin と一定にし、その \bar{d} response によって検討することとした。

抗菌活性は細菌と薬剤の関係を表現したものであるが、宿主側にはその薬剤の体内動態や生体の感染防禦機構など多数の変動因子を含んでおり、西浦^{1,2)}はこれらを一括した *in vivo* の抗菌活性ともいうべき臨床有効濃度 clinical effective level; CEL という概念を提唱したが、本稿ではこの概念による検討も行ってみた。

対象および方法

1. 症例

急性単純性膀胱炎を対象とし、ampicillin を3日間投与したが、投与量によって4群に分けた。1日量2g投与例63例、1g/日投与例85例、0.5g/日投与例52例、

0.2g/日投与例 56 例で、合計 256 例の急性単純性膀胱症例はすべて UTI 薬効評価基準³⁾の患者条件に準じたものである。Ampicillin は、それぞれの 1 日量を毎食後と就寝前の 4 回に分け経口投与した。今回の目的は抗菌活性との比較検討であるため 臨床効果は細菌学的効果によることとし 3 日間の薬剤投与後に尿中細菌が消失するか否かで判定した。したがって細菌の生菌数に関しては、投与前の菌数は 10^4 コ/ml 以上と患者条件の一つとなっているが、投与後は菌数に関係なくその存否で判定した。また解析を簡単にするために混合感染例は除外したが急性単純性膀胱炎では混合感染例は極めて稀であった。

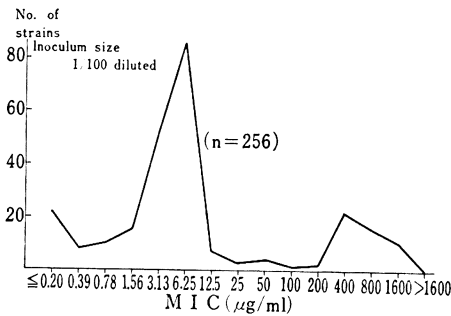
2. 薬剤感受性の測定

急性単純性膀胱炎症例から分離された投与前尿中細菌 256 株に対する Ampicillin の感受性は日本化学療法学会標準法にしたがい MIC で測定し、100 倍希釈液接種について行った。薬剤濃度は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ から 1,600 $\mu\text{g/ml}$ にいたる 14 段階とした。

3. 統計的解析

データの解析は YATES の補正をおこなった X^2 検定法、あるいは FISHER の直接確率計算法を用いた。この

Fig. 1 Susceptibility of the strains to ABPC



場合危険率は両側危険率を採用し、危険率 5% を有意水準とした。有意水準 5% 以下には * 印を、1% 以下には ** 印を付した。

結 果

1. 細菌消失率

Table 1 に示すとおり、Ampicillin を 1 日 2g 投与した場合には 97% の起炎菌が消失したが、投与量を半減して 1 日 1g を投与すると、細菌消失率は 80% と低下し、2g 投与群は 1g 投与群に比して推計学的に有意にすぐれた結果を示した。投与量をさらに半減して、1 日 0.5g の投与とすると細菌の消失率は 83% で、1 日 1g 投与の場合と有意差を認めなかった。投与量をさらに低くして 1 日 0.2g とすると、細菌消失率は 68% と低下した。2g 投与群とそれ以下の投与群の消失率の間には有意の差を認めるが、常用投与量以下の量と考えられる 0.2g 投与群では 1g、0.5g 投与群と推計学的に有意差を認めていない。

2. 感受性別の細菌消失率

100 倍希釈液接種における投与前分離菌の MIC 分布

Fig. 2 Eradication rate of the urinary pathogens classifying by their susceptibility

Dosage	Inoculum size 1/100 diluted	
	Sensitive (MIC \leq 100 $\mu\text{g/ml}$) Eradication rate	Resistant (MIC \geq 200 $\mu\text{g/ml}$) Eradication rate
2 g	98%	80%
1 g	89%	47%
0.5g	98%	20%
0.2g	95%	6%

Statistical analysis	2 g		1 g		0.5 g		0.2 g	
	2 g	1 g	2 g	1 g	2 g	1 g	2 g	1 g
$P_0 = **$ 0.002	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
$P_0 = *$ 0.022	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
$P_0 < **$ 0.001	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Table 1 Eradication rate of the urinary pathogens in ABPC-treated acute simple cystitis 3-days administration

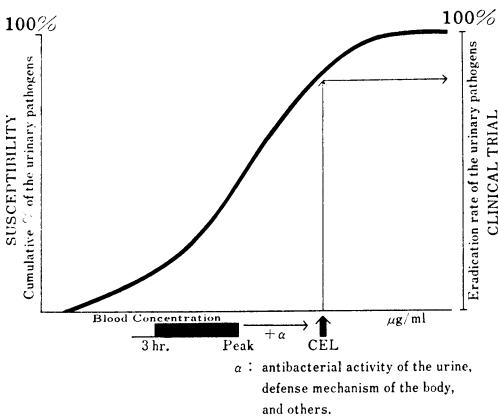
Dosage	No. of cases	Eradicated	Persisted	Rate	Statistical analysis																			
2g/day (500 mg \times 4)	63	61	2	97%	<table border="1"> <tr> <td colspan="2">2g</td> <td colspan="2">1g</td> <td colspan="2">0.5g</td> <td colspan="2">0.2g</td> </tr> <tr> <td>$P_0 = **$ 0.002</td> <td>NS</td> <td>$x^2 = 0.027$ $P_0 = 0.869$ NS</td> <td>NS</td> <td>$x^2 = 2.056$ $P_0 = 0.152$ NS</td> <td>$x^2 = 2.423$ $P_0 = 0.119$ NS</td> <td>NS</td> <td>NS</td> </tr> </table>				2g		1g		0.5g		0.2g		$P_0 = **$ 0.002	NS	$x^2 = 0.027$ $P_0 = 0.869$ NS	NS	$x^2 = 2.056$ $P_0 = 0.152$ NS	$x^2 = 2.423$ $P_0 = 0.119$ NS	NS	NS
2g		1g		0.5g					0.2g															
$P_0 = **$ 0.002	NS	$x^2 = 0.027$ $P_0 = 0.869$ NS	NS	$x^2 = 2.056$ $P_0 = 0.152$ NS					$x^2 = 2.423$ $P_0 = 0.119$ NS	NS	NS													
1g/day (250 mg \times 4)	85	68	17	80%																				
0.5g/day (125 mg \times 4)	52	43	9	83%																				
0.2g/day (50 mg \times 4)	56	38	18	68%																				

を Fig. 1 に示す。6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の高い peak があり、400 $\mu\text{g/ml}$ にもう一つの peak がみられた。そこでこの感受性分布の谷間に当る 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC の細菌を感性菌、200 $\mu\text{g/ml}$ 以上を耐性菌とした。Fig. 2 に各投与群において、MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感性株群と 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株群の細菌消失率を示す。感性株群の間では投与量による消失率の差は認められなかったが、耐性株群では 2g/日群 80%、1g/日群 47%、0.5g/日群 20%、0.2g/日群 6%と投与量に応じて消失率の明かな低下がみられた。この耐性株群間の消失率の dose response は 2g/日群と 0.2g/日群、および 1g/日群と 0.2g/日群との間にだけ推計学的に有意の差を認めているが、他のものには有意差は認められず、おそらく症例数が少ないことによるものと思われる。Table 1 に示した全体の細菌消失率では 1g/日、0.5g/日、0.2g/日投与群間の消失率に差を認めなかったが、このように感受性にみていると耐性株群で dose response が認められた。

3. 臨床有効濃度

抗菌剤と細菌だけの関係から考えると、抗菌剤の病巣内濃度以下の MIC 値の細菌が消失することになる。実際の臨床例に投与した場合、菌血症では血中濃度がそのまま病巣内濃度となるが、尿路感染症では尿路臓器内濃度に尿中の薬剤の抗菌活性が加わり、さらに生体の防禦力が加わるので、より高い MIC 値の細菌も消失することになる。すなわち実際の臨床例で尿中細菌の消失株と存続株との境界となる MIC 値の薬剤濃度は現実には体内に存在しないが、この概念的濃度を臨床有効濃度 clinical effective level(CEL) と名付けた。Fig. 3 に示すとおり、ある抗菌剤の clinical trial における起炎菌の感受性累積分布曲線を描いてみると、この濃度(CEL)

Fig 3 Clinical effective level of CEL



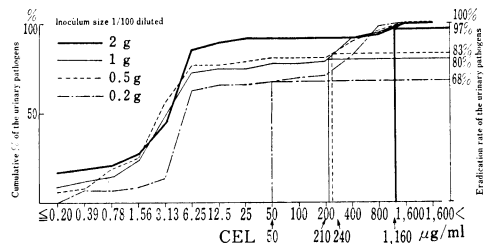
以下の細菌が薬剤の投与後に消失することになる。すなわちこの MIC 累積分布曲線と CEL との交点の百分率がその trial の細菌消失率に相当することとなり、逆に well controlled study の細菌消失率から CEL を算出することができることを意味している。Fig. 4 に急性単純性膀胱炎における Ampicillin 各投与群の CEL を示した。2g 投与群では 1,160 $\mu\text{g/ml}$ 、1g 投与群では 210 $\mu\text{g/ml}$ 、0.5g 投与群では 240 $\mu\text{g/ml}$ 、0.2g 投与群では 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。すなわち、各投与群においてこれらの濃度以下の MIC 値の細菌が消失することを意味している。

考 按

投与された抗菌剤の臨床効果はその薬剤の抗菌活性に比例して得られる筈である。しかも、ほとんどの抗菌剤は腎から排泄されるので、尿路感染症では組織内濃度のほかに尿中濃度が加味されて、他の感染症に比して有利と考えられる。しかし、薬剤感受性が良好であるにもかかわらず尿中細菌が存続したり、感受性がないにもかかわらず消失したりする症例に出会うことが日常臨床では少なくない^{4,5)}。その原因として色々な事柄が関係しているが、その一つに検討方法の不統一があげられる。ある抗菌剤を投与してその臨床効果を比較検討する際には、まずそれらの臨床症例が対象疾患病態、薬剤の投与量、投与方法、投与期間、観察方法、効果の判定方法などを統一して評価されたものであることが必要である。我々は数年来、これらの検討方法を統一した、いわゆる well controlled study による臨床経験を積重ねてきたが、今回も同様に検討方法を統一して検討した。

Ampicillin を 1日 2g 投与した場合の細菌消失率は 97%で、これはこれ以下の投与群に比して有意にすぐれていた (Table 1)。0.2g/日投与群では 1g/日投与群や 2g日投与群と有意差は認められていないが、やはり有効率の低下の傾向がみられている。しかし 1g/日投与群と、0.5g/日投与群との間では、その差は僅かとはいえ

Fig. 4 Dose response of CEL in ABPC-treated acute simple cystitis



消失率は逆転している。すなわちこの成績では、2g/日投与群以外は臨床効果は抗菌活性と比例しないということとなる。しかし、この成績を感染菌の薬剤感受性によって2分して解析してみると、感性株群の間では投与量による細菌消失率の差は認められなかったが、耐性株群では投与量に応じた消失率の低下が認められた(Fig. 2)。これらの消失率は株数が少なくなるためにそれらのすべての間に有意差が認められているわけではないが、投与量の減少に従って有効率が低下する傾向がみられている。

今回の検討では1日投与量は0.2gまででそれ以下の投与量の成績は持っていないが、これ以下の投与量では、耐性株群の細菌消失率の著明な低下が予想されるだけでなく感性株群の細菌消失率の低下顕著になってくるものと思われる。たとえば、熊本ら⁶⁾はAB206での検討で1日0.25g投与では総合臨床効果で74%の有効率がえられるが、1日0.125g投与では42%に著減したと報告している。

自然治癒率が高く^{5,7)}、一般に常用量の投与では原因菌の薬剤感受性に関係なく臨床効果がえられると思われる急性単純性膀胱炎でも耐性株群でdose responseが認められたことは興味深いことである。

また、100 µg/ml以下のMIC値の細菌がほとんど消失しているということは、急性単純性膀胱炎においては血中濃度よりも遙かに高いMIC値の細菌が消失していることを表し、尿中の抗菌剤の効果が重要であることを示している。

感性と耐性との間の境界に関しては、今回の急性単純性膀胱炎では投与前分離菌256株の100倍希釈液接種におけるMIC分布曲線からみて、その感受性分布の谷間に当る100 µg/ml以下のMICの細菌を感性菌、200 µg/ml以上を耐性菌として検討した。薬剤感受性と臨床効果との関係を検討する際、現在化学療法学会でおこなわれている2段階の接種菌量のうち、どちらの接種菌量におけるMIC値を採用すべきかまだ明らかにされていないが、100倍希釈菌液を使用したほうがデータの振れが少なく、正確な値がえられる^{8,9)}とされているので、今回は100倍希釈液接種における感受性で検討した。

薬剤の投与によって細菌が消失するか否かの境界の薬剤感受性値、すなわち臨床的な感性と耐性の境界のMIC値の濃度は各感染症の病態、抗菌剤の種類や投与量などによって変るものであるが、一般にはその薬剤の常用量投与における血中濃度を基準として漠然と定められている。ABBOUD & WEISBREN¹⁰⁾は大体の抗菌剤において感染菌の感性と耐性との境界は3~6 µg/mlであるとし、また西浦ら^{4,5)}、河田¹¹⁾は尿路感染症においてはdisc

(1濃度 disc) 感受性と臨床効果との関係の検討で急性単純性膀胱炎では臨床的な感性と耐性の境界は(+)と(-)の間にあると報告している。KLASTERSKYら¹²⁾は各種感染症における薬剤投与中の血清および尿と原因菌とを使用してtube dilution methodによって血清および尿の殺菌あるいは静菌活性を測定し、尿路感染症において十分な効果を与えるためには、投与薬剤を含んだ尿中の静菌活性が4倍をこえることが必要であるとしている。このように臨床的な感性耐性の境界の決定の際には尿路感染症においては尿路病巣組織内濃度の推定の際に尿中に排泄されたその薬剤の濃度も考慮する必要がある。今回の有効組織内濃度の意味をひろげ、実際に臨床で細菌が消失するものと存続するものとが分かれる濃度を想定して、これを臨床有効濃度 clinical effective level と名付けた¹⁾。この濃度には薬剤の体内動態、病巣内濃度、生体防禦力、細菌の抗菌機序など多数の因子が加わっている。たとえば急性症では薬剤の組織内濃度から推定して細菌学的に耐性と思われる細菌でも生体の防禦力などがプラス因子となって消失することもあるし、慢性症では生体の防禦力の低下がマイナス因子となって感性と思われる細菌も存続する場合があると考えられる。したがって *in vivo* において抗菌剤の臨床効果と薬剤感受性との関係を論ずる際には、薬剤投与によってえられる組織内濃度を指標とするだけでなく、この濃度に生体の防禦能、抗菌機序等の因子を加えて検討することが、ぜひ必要である。

急性単純性膀胱炎におけるAmpicillinの各投与量におけるCELは2g投与群で1,160 µg/ml、1g投与群で210 µg/ml、0.5g投与群で240 µg/ml、0.2g投与群で50 µg/mlであった。1g投与群と0.5g投与群との間にはdose responseが認められなかったが、おそらく1gと0.5gの投与量では、CELの基礎となっている種々の因子の差があまりないことを意味しているかもしれない。現在、Ampicillin投与量は1日0.2gまでで、それ以下の投与量の臨床成績はもっていないが、たとえばFig. 4に示すとおり、投与量をどんどん落して、その結果CELが6.25 µg/ml以下を示す投与量のclinical trialでは、感受性分布曲線が急峻となるため少量の投与量の変化が大きく細菌消失率にひびくようになってくる。また、ある程度以上の投与量では感受性分布曲線がなだらかになるため、dose responseによる効果がほとんど期待できないことがわかる。さらに、0.2g/日投与群のCELは50 µg/mlであるが、この投与方法で今回の2g/日投与群の対象(Fig. 4にみるようにこの対象の感染菌は感受性菌が多い)に投与した場合にはFig. 4から92%の細菌消失率がえられると思われるが、このように対象

集団の感染菌の薬剤感受性がわかれば、逆に CEL によってその臨床効果を推定することができる。またこのことから、臨床効果（消失率）は対象集団の感染菌の薬剤感受性によって種々な値がえられる可能性があるので、臨床効果の表現や比較検討にはむしろ CEL のほうが適していることがわかる。ある疾患病態群に対するある薬剤のある投与方法における CEL を知ることによって、実地臨床上でその疾患病態の患者の感染菌の MIC がわかればその薬剤のその投与方法で臨床効果がえられるか否かを推定することができるわけである。

この概念は集団としてとらえたものであり、さらに2倍希釈法で測定した *in vitro* の感受性を連続した曲線として考えているという大きな欠点はあるが、*in vivo* の抗菌活性という大体の傾向をつかむためには有用であると考えられる。感染菌の薬剤感受性が細菌と薬剤との間の関係を表した *in vitro* の抗菌活性であるのに対し CEL は薬剤と宿主との間の関係を表した *in vivo* の抗菌活性というべきもので、将来はこれらの中の諸因子を解析することにより CEL を算出することもできるものと思われる。

文 献

- 1) 西浦常雄：MICの意義について，臨床から。第24回日本化学療法学会東日本支部総会（特別講演），札幌，1977
- 2) 西浦常雄：抗菌活性の測定法，抗菌活性と臨床評価との関係，特に泌尿器感染症を中心として（シンポジウム），東京，1978
- 3) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準（第1版）第25回日本化学療法学会総会，岐阜，1977
- 4) 西浦常雄，高崎悦司，山本隆司，河田幸道，足立卓三，横山繁：尿路感染症における薬剤の感受性とその臨床効果（その1）。治療 47：1309～1316，1965
- 5) 西浦常雄，高崎悦司，山本隆司，河田幸道，足立卓三，横山繁：尿路感染症における薬剤の感受性とその臨床効果（その2）。治療 47：1495～1505，1965
- 6) 熊本悦明，他（10施設及び関連施設）：抗菌剤による女子急性単純性膀胱炎治療効果における dose response の研究，AB 206 での検討。第26回日本化学療法学会総会（演），東京，1978
- 7) 西浦常雄，田村公一，上野一恵，二宮敏字：急性膀胱炎の自然治癒率と薬剤効果の判定，Cephalexin に関連して。泌尿紀要 16：185～191，1970
- 8) 三橋進，永井裕，田中徳満，橋本一：赤痢菌の耐性値測定法について。Chemotherapy 17：1956～1963，1969
- 9) 原田賢治：抗菌活性の測定法，寒天平板希釈法。第25回日本化学療法学会東日本支部総会（シンポジウム），東京，1978
- 10) ABBOUD, F. M. & B. A. WAISBREN: Correlation between results of the tube dilution method for determining bacterial sensitivity to antibiotics and the results of the administration of these antibiotics to patients with staphylococcal bacteremia. Antibiotics Annual 1958～1959. H. WELCH & F. MARTI-IBRAMEZ ed. pp. 748～756
- 11) 河田幸道：感受性検査（disc法）と臨床効果，臨床面からの検討，尿路感染症。第26回日本化学療法学会総会（シンポジウム），東京，1978
- 12) KLASTERSKY, J.; D. DANEAU, G. SWINGS & D. WEERTS: Antibacterial activity in serum and urine as a therapeutic guide in bacterial infections. J. Infect. Dis. 129：187～193，1974

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CLINICAL EFFICACY OF ANTIMICROBIAL THERAPY AND THE DRUG SUSCEPTIBILITY

TSUNEO NISHIURA, TATSUO DOI and YUKIMICHI KAWADA
Department of Urology, Gifu University School of Medicine
(Director : Prof. T. NISHIURA)

The relationship between the clinical efficacy of antimicrobial therapy and the drug susceptibility from well controlled study of ampicillin (ABPC) on acute simple cystitis was investigated.

1. The results of antimicrobial therapy were assessed as whether urinary pathogens were eradicated or not, after 3-days administration of ABPC p.o.,q.i.d. The eradication rate of urinary pathogens of 2g, 1g, 0.5g, and 0.2g per day treated-groups were 97%, 80%, 83%, and 68%, respectively. The eradication rate of 2g per day treated-group was more significantly excellent, compared to those of other three treated-groups.

2. With ABPC susceptibility distribution curve of urinary pathogens obtained, the strains with the MICs values less than 100 $\mu\text{g/ml}$ were defined as sensitive and the strains with the MICs values more than 200 $\mu\text{g/ml}$ as resistant. In the sensitive groups there were no significant differences in the eradication rate among the four treated-groups, but in the resistant groups the eradication rates decreased with reducing the dosage. The clinical response of antimicrobial agents was obtained in proportion to the *in vitro* antibacterial activity of the drug even in acute simple cystitis.

3. We established the notional concentration (the clinical effective levels ; CEL) as the cut-off point whether or not the pathogen is eradicated, which was estimated by correlating the clinical eradication rate of a controlled trial with the cumulative susceptibility curve of pathogens. The CEL in 2g, 1g, 0.5g, and 0.2g per day treated-groups were 1,160 $\mu\text{g/ml}$, 210 $\mu\text{g/ml}$, 240 $\mu\text{g/ml}$, and 50 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The CEL could be useful in predicting the clinical outcome, in study of the infectious diseases in investigation of the clinical effectiveness of a new antimicrobial agent and in definition of the usual dosage.