

臨床効果よりみた薬剤感受性

土 井 達 朗

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

(昭和 56 年 3 月 17 日受付)

検討方法を統一した well controlled study より得た急性単純性膀胱炎 256 例、複雑性尿路感染症 450 例の成績から、原因菌の薬剤感受性の臨床的意義を検討し、以下の結論を得た。

1. 投与前の原因菌が消失した場合には菌交代が認められても、細菌学的効果の検討においては、消失として扱って差支えない。
2. 急性単純性膀胱炎に対する Ampicillin (以上 ABPC) 1g, 0.5g, 0.2g 投与群、および、複雑性尿路感染症に対する Carbenicillin (以下 CBPC), Carindacillin (以下 CIPC), Pipemidic acid (以下 PPA) 投与群のいずれにおいても、薬剤感受性と細菌学的効果との間に有意の関係が認められた。
3. 臨床効果から推定される臨床有効濃度：CEL(薬剤感受性の上で臨床効果の分れる境界濃度)は、急性単純性膀胱炎に対する ABPC 1g, 0.5g, 0.2g 投与群ではそれぞれ 209 $\mu\text{g/ml}$, 241 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$, 複雑性尿路感染症に対する CBPC, PPA, CIPC 投与群ではそれぞれ 439 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$, 21.8 $\mu\text{g/ml}$ となった。それぞれの投与群で CEL で選別した感性群と耐性群との間には細菌消失率に関して有意差が認められた。さらに投与量を変えて臨床効果を検討した単純性尿路感染症では、各投与群の耐性群の間で明かな dose response が認められた。
4. 複雑性尿路感染症のいずれの宿主側背景因子においても、薬剤感受性に応じた細菌学的効果が得られた。
5. *P. aeruginosa* は感性でも存続しやすく、indole positive *Proteus* は耐性でも消失しやすい傾向にあった。
6. 尿中濃度は CEL の重要な因子と考えられたが、両者の相関関係については、今回の検討では明かな結論は得られなかった。
7. CEL は原因菌と薬剤と宿主の 3 者の相互関係を表わしているので、薬剤感受性と臨床効果の関係を検討する上で、より合理的な指標になると思われた。

化学療法による臨床効果と薬剤感受性との関係については日本化学療法学会総会のシンポジウム等に何回もとらげられているが、まだ具体的な結論は出されていない。また、薬剤感受性試験成績は化学療法の臨床効果を推測する上で何ら意義を有していないという極論さえ出ている。このように薬剤感受性と臨床効果との関係についてはまだ不明確な点が多い。

そこで、筆者は、尿路感染症において、果して臨床効果は薬剤感受性に依りて得られるか否かについて、検討方法を統一した well controlled study の臨床成績から検討を加えてみた。その際、実際に臨床上で細菌が消失するものと存続するものとがわかれる濃度として想定されている臨床有効濃度 clinically effective level(CEL)¹⁻³⁾についても検討を加え、さらにこの概念を用いて複雑性

尿路感染症における抗菌剤の臨床効果に影響を与える宿主側の背景因子について検討し、同時に CEL と抗菌剤の尿中濃度との関係を検討した。

対策および検討方法

1. 対象疾患および患者条件

単純性尿路感染症は女性の急性単純性膀胱炎の 256 例で、投与薬剤はすべて ABPC とし、各 1 日量を分 4 (毎食後および就寝時) で経口投与したが、その内訳は Table 1 に示した。複雑性尿路感染症は尿路に基礎疾患を有する 450 例で、これらには CBPC, CIPC, PPA が投与されており、その内訳は Table 2 に示した。これらの症例はすべて UTI 薬効評価基準⁴⁾の患者条件に合致したものであり、薬剤の投与方法、投薬期間、検査方法などが統一された well controlled study⁵⁻⁹⁾から得ら

Table 1 Cases studied
Acute simple cystitis (Monobacterial infection)
Ampicillin 3 days administration

Dose(g/day)	No. of cases
2g (500mg×4)	63
1g (250mg×4)	85
0.5g (125mg×4)	52
0.2g (50mg×4)	56
Total	256

Table 2 Cases studied
Complicated urinary tract infection (Monobacterial infection)

Drug	Dose	Route	Duration	No. of cases
Carbenicillin	4g (2g×2)	i.v.	5 days	140
Carindacillin	2g (500mg×4)	p.o.	7 days	151
Pipemidic acid	2g (500mg×4)	p.o.	7 days	159
Total				450

れたものである。今回は原因菌であることが明確な1種類の細菌による感染症、すなわち単独感染例のみについて検討した。

2. 臨床効果の判定

臨床効果としては細菌学的効果⁴⁾を用いた。すなわち薬剤投与後の所見は、菌数に関係なく、また菌交代の有無にかかわらず、原因菌の存否によって存続あるいは消失のいずれかに判定した。

3. 感受性の測定

原因菌の薬剤感受性としては Minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した。MIC の測定法は日本化学療法学会標準法¹⁰⁾にしたがったが、今回は overnight culture の100倍希釈液菌液を接種して測定したMIC値だけを使用した。

4. 尿中濃度の測定

ABPC の尿中濃度は健康成人男子5名に食後各1回分を服用させ、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする thin layer cup method により測定した。標準曲線の作成および尿の希釈には 1/15 M, pH 7.0 の phosphate buffer を使用した。CBPC 2g 静注後の尿中濃度は説田ら¹¹⁾の成績を用いた。CIPC 500 mg 経口投与後の尿中濃度は宮本ら¹²⁾、PPA 500 mg 投与後のそれは上田ら¹³⁾の測定した成績を用いた。これらのデータを尿量によるバラツキを補正する意味で、各群の尿中濃度を尿量 1 ml/min とした場合に換算した¹⁴⁾。CBPC 2g 静注後の尿中濃度は投与後8時間までしか測定され

Table 3 Urinary levels of Ampicillin after single oral administration to healthy volunteers (non-fasting)

Observed value		mean±S.D.		
Dose (mg)		Urinary levels (μg/ml)		
		0~2hr.	2~4hr.	4~6hr.
250		324.2±385.6	255.6±174.4	190.0±166.4
125		385±172	290±211	43.4±32.5
50		138±42.5	85.4±36.8	24.3±24.3

n=5

Corrected value
(Urine volume was corrected to 1ml/min.)

Dose (mg)		Urinary levels (μg/ml)		
		0~2hr.	2~4hr.	4~6hr.
250		298.1±320.6	269.9±147.2	185.0±137.0
125		195.5±78.9	152.2±68.0	28.9±21.4
50		81.8±31.7	44.2±18.0	17.2±11.9

n=5

Table 4 Urinary levels after single oral administration to healthy volunteers (non-fasting)

Observed value		mean±S.D.		
Drug (mg)		Urinary levels (μg/ml)		
		0~2hr.	2~4hr.	4~6hr.
Carindacillin* (500mg)		395±316.8	442±311.2	258±211.9
Pipemidic acid** (500mg)		394.7±30.9	729.6±232.0	406.6±204.1

*n=4 **n=3

Corrected value
(Urine volume was corrected to 1ml/min.)

Drug (mg)		levels (μg/ml)		
		0~2hr.	2~4hr.	4~6hr.
Carindacillin* (500mg)		288.6±143.5	440.6±328.7	198.8±151.5
Pipemidic acid**		591.4±182.6	674.7±266.3	529.7±318.8

*n=4 **n=3

ていないので、これらの数値を用いて、one compartment model による薬動学的解析をおこない、それによって理論的に、投与後9時間、11時間の濃度を求めた (Table 3, 4, 5)。

5. 統計的解析

データの解析は YATES の補正をおこなった χ^2 検定法

Table 5 Urinary levels of Carbenicillin after 2g intravenous administration to healthy volunteers
n=4 (mean±S.D.)

	Urinary level (μg/ml)						
	0~1hr.	1~2hr.	2~4hr.	4~6hr.	6~8hr.	8~10hr.	10~12hr.
Observed value	6765±1981	5677±1339	1396±347	431±47	103±19		
Corrected value*	7915±982.5	3617.1±206.6	2526.3±342.8	593.8±94.4	142.9±19.0		
Computed value	15150.8	7388.7	2516.3	598.5	142.3	33.9	8.1

*Urine volume was corrected to lml/min

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in acute simple cystitis

1) Cases, treated with oral Ampicillin, 2g daily for 3 days

Bacteriological response	MIC(μg/ml), Inoculum with 10 ⁻² dilution of culture														Total No. of strains
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	≥1600	
Eradicated	10	1	1	4	11	24	3	1						4	59
Replaced	1					1									2
Persistent						1							1		2

2) Cases, treated with oral Ampicillin, 1g daily for 3 days

Bacteriological response	MIC(μg/ml), Inoculum with 10 ⁻² dilution of culture														Total No. of strains
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	≥1600	
Eradicated	6	2	1	6	18	19	2		2			5	2	2	65
Replaced	1		1		1										3
Persistent	1		1	1	2	2					1	6	1	2	17

3) Cases, treated with oral Ampicillin, 0.5g daily for 3 days

Bacteriological response	MIC(μg/ml), Inoculum with 10 ⁻² dilution of culture														Total No. of strains
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	≥1600	
Eradicated	3	1	6	2	16	11		1				1	1		42
Replaced				1											1
Persistent									1			4	2	2	9

4) Cases, treated with oral Ampicillin, 0.2g daily for 3 days

Bacteriological response	MIC(μg/ml), Inoculum with 10 ⁻² dilution of culture														Total No. of strains
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	≥1600	
Eradicated		4		1	3	25	2		1				1		37
Replaced						1									1
Persistent						1				1	1	6	8	1	18

あるいは FISHER の直接確率計算法, WILCOXON の順位
和検定法を用いておこなったが, この場合危険率は両側
危険率を採用し, 危険率 5% を有意水準とした。表中に
は, 有意水準 5% 以下には * 印を, 1% 以下には * * 印
を付した。

結 果

1. 菌交代症例の検討

単純性尿路感染症, 複雑性尿路感染症ともに感受性の

良好なる細菌は消失するはずであるとの考えにたち, 投
与後に原因菌の消失した場合には, 菌交代のみられた時
も消失と判定したが, この考えを裏付ける意味で各薬剤
投与症例ごとに, 薬剤投与後に原因菌の消失した症例,
存続した症例および菌数に関係なく菌交代した症例につ
いて投与前の原因菌の MIC 分布を比較してみた。

急性単純性膀胱炎においては, いずれの投与群とも菌
交代の頻度がすくなく推計学的な検定は無理であるが,

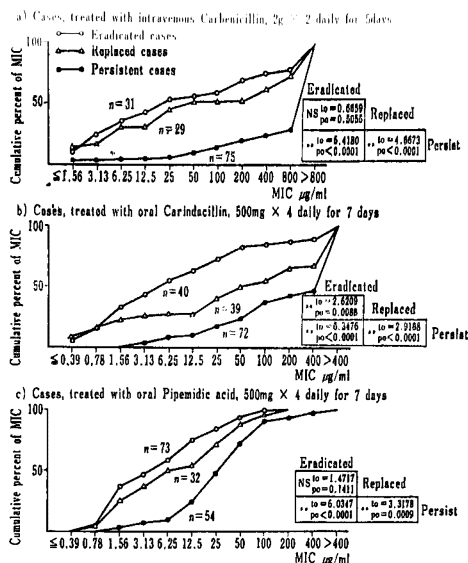


Fig. 1 Comparison of MIC in eradicated, replaced and persistent strains in complicated urinary tract infection (Inoculum with 10^{-2} dilution of culture)

投与後に菌交代した症例における投与前原因菌のMIC分布は感性側に偏った分布を示した (Table 6)。

複雑性尿路感染症に対して CBPC を投与した場合における投与前原因菌の MIC 累積分布曲線を Fig. 1-a) に示した。投与後に菌交代した症例の投与前原因菌の MIC 分布は消失例のそれとほとんど差を認めず、また存続したものに比べて有意に感性側に偏った分布を示した。

CIPC 投与群 (Fig. 1-b) では消失した原因菌の MIC 分布は菌交代した症例の投与前原因菌の MIC 分布に比べて、有意に感性側にあったが、存続例のそれと比べると消失例、菌交代例とも有意に感性側にあった。PPA 投与群 (Fig. 1-c) では菌交代した症例の投与前原因菌の MIC 分布は存続例のそれに比べて有意に感性側にあり、しかも消失したものとは比べて差を認めなかった。

このように単純性尿路感染症、複雑性尿路感染症ともに、菌交代例における投与前原因菌の MIC 分布は、いずれの薬剤投与群でも、存続したものに比べて、感性側に偏った分布を示した。したがって、原因菌の薬剤感受性と臨床効果との関係を論ずる場合には、投与後に菌交代が認められても原因菌が消失した場合には消失と判定して大過ないものと考えられ、以後の検討はこのような取扱いで進めた。

2. 薬剤感受性と臨床効果との相関

各薬剤投与群とも、縦軸に原因菌株の累積百分率を、

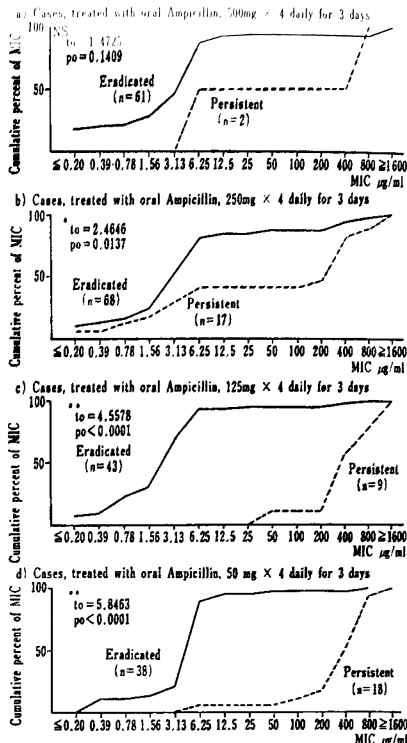


Fig. 2 Comparison of MIC in eradicated and persistent strains in acute simple cystitis (Inoculum with 10^{-2} dilution culture)

横軸に MIC 値をとり、消失例の原因菌の MIC 累積分布曲線を実線で、存続例のそれを点線で描き、両者の曲線の開きを推計学的に検討した。

i) 急性単純性膀胱炎

ABPC 2g 投与群では Fig. 2-a) のように実線の消失例が左側に、すなわち感性側に、点線の存続例が右側の耐性側に偏った分布であったが、存続株は 2 株にすぎず (Table 6)、両者の MIC 分布の間に推計学的には有意差は認められなかった。1g 投与群では Fig. 2-b) のように、消失例と存続例との原因菌の MIC 累積分布曲線の間に有意差が認められた。0.5g 投与群では Fig. 2-c) のように、0.2g 投与群では Fig. 2-d) のように、いずれも消失例は感性側に、存続例は耐性側に偏った分布を示し、両者の分布の間に有意差が認められた。

ii) 複雑性尿路感染症

CBPC 投与群 (Fig. 3-a) では消失例の原因菌の MIC 分布は感性側にあり、存続例のそれは耐性側にあり、両者の MIC 分布の間に有意差が認められた。CIPC 投与群でも Fig. 3-b) のように、さらに PPA 投与群でも Fig. 3-c) のようにやはり、消失例と存続例との MIC 分布の間に有意差が認められた。

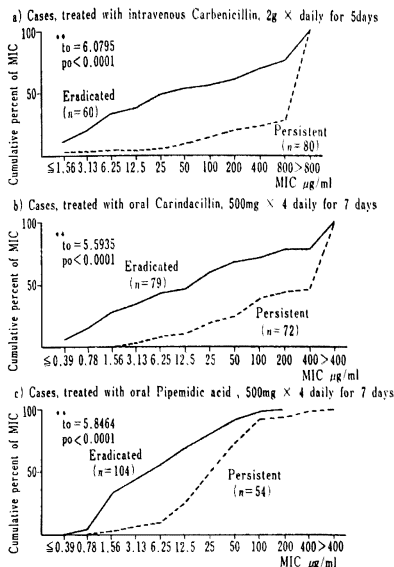


Fig.3 Comparison of MIC in eradicated and persistent strains in complicated urinary tract infections (Inoculum with 10^{-2} dilution of culture)

ほとんどの原因菌が消失してしまった ABPC 2g 投与群を除いて、推計学的な検討によっても、単純性尿路感染症および複雑性尿路感染症において薬剤投与後消失した原因菌は感性的のものが多く、存続しているものは耐性のものが多いという有意な結果が得られた。すなわち、薬剤感受性と臨床効果との間に有意の相関が認められた。

3. 臨床有効濃度 (CEL)

以上のように、臨床効果が薬剤感受性に応じて得られたので、臨床的な感性和耐性をわける境界値がどこかに存在するはずであると考えられる。ある薬剤が投与された場合、投与量、投与方法およびその薬剤に特有な体内動態に応じて病巣内濃度の推移がえられるが、抗菌活性という面からは MIC に対比すべきある平均的な病巣内濃度が設定されるものと思われる。これにさらにその薬剤の抗菌機序、生体の感染防御力などの多数の因子が促進的あるいは抑制的に加わることとなる。これらのすべての因子が加味された濃度、もちろんこれは抽象的な濃度であるが、これをわれわれは臨床有効濃度 clinically effective level; CEL³⁾と名付けた (Fig. 4) が、この CEL より低い MIC 値をもつ細菌は理論的には消失するはずであり、これより高い MIC 値をもつ細菌は存続するはずである。CEL は理論的には計算しうるはずであるが、投与対象、投与量、投与方法などの他にあまりにも多数の因子が関連しているので、少なくとも現在では

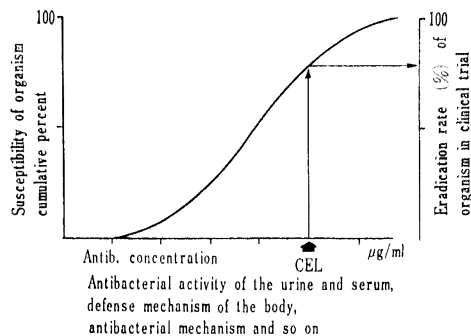


Fig.4 A schematic representation of the clinically effective level (CEL)

算出することはできない。しかし、ある比較的均一な尿路感染症の集団に対して、ある薬剤を一定の投与方法で投与した場合には、理論上では CEL より低い MIC 値の原因菌は消失し、CEL より高い MIC 値の原因菌は存続することとなる。この効果が1症例1原因菌の単独感染の集団であれば、原因菌を MIC 値の順にならべると、CEL の濃度以下の MIC 値を示す株の全株に対する頻度、すなわち原因菌の MIC 累積分布曲線が CEL 値の濃度を横切る点の頻度がこの集団における細菌の消失率となる。したがって、逆に、このような条件の集団に対してある薬剤を投与し、その細菌消失率を求めれば、原因菌の薬剤感受性累積分布曲線の細菌消失率に相当する百分率の部分の MIC 値が CEL となる。いうまでもなく、CEL という概念は細菌が MIC 値に相応して消失するという仮定に立ったもので、臨床例における薬剤感受性と臨床効果との不一致（感菌が存続あるいは耐性菌が消失）を集団として取扱うことによって相殺して評価しているものである。なお、実際の臨床例において、推計学的に薬剤感受性に応じた臨床効果が得られているということについては、前項までの検討で明かである。

i) 急性単純性膀胱炎

ABPC 各投与量群の細菌消失率と原因菌の MIC 分布曲線からこれらの投与条件における CEL を求めると、ABPC 1g 投与群 (Fig. 5-a) では $2.09 \mu\text{g/ml}$, 0.5g 投与群 (Fig. 5-b) では $241 \mu\text{g/ml}$, 0.2g 投与群 (Fig. 5-c) では $50 \mu\text{g/ml}$ となった。なお 2g 投与群では存続株は2株にすぎず、薬剤感受性と臨床効果の間に有意の関係が得られなかったのでこの項の検討からは除外した。したがって、1g 投与群および 0.5g 投与群では原因菌の MIC 値が $200 \mu\text{g/ml}$, 0.2g 投与群では $50 \mu\text{g/ml}$ 以下の症例が感性側症例となる。そのように群別した場合の各群の実際の細菌消失率は Table 7 のよう

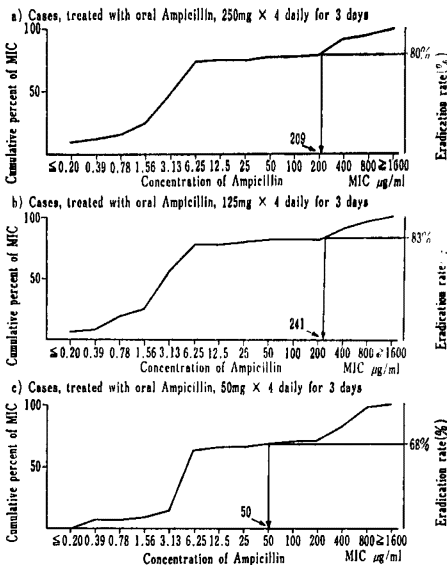


Fig. 5 Clinically effective level in acute simple cystitis (Inoculum with 10⁻² dilution of culture)

Table 7 Comparison of eradication rates in sensitive and resistant group
1) Acute simple cystitis ABPC administration

Dose (g/day)	Sensitive		Resistant		Statistical analysis
	No. of cases	Eradicated(%)	No. of cases	Eradicated(%)	
1g	67	59(88%)	18	9(50%)	.. $\chi^2=10.5765$ $Po=0.0011$
0.5g	42	41(98%)	10	2(20%)	** $Po<0.0001$
0.2g	38	37(97%)	18	1(6%)	** $Po<0.0001$

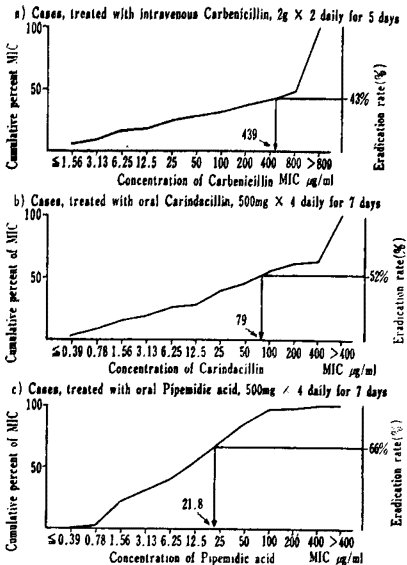


Fig. 6 Clinically effective level in complicated urinary tract infections (Inoculum with 10⁻² dilution of culture)

に、各投与群とも感性群における細菌消失率が有意にすぐれていた。しかも、各投与群とも感性群ではそれぞれの細菌消失率は 88%, 98%, 97% で、投与量の増加による消失率に有意差を認めないが、耐性群では 50%, 20%, 6% と投与量に応じて消失率が低下し、dose response の傾向が認められた。

ii) 複雑性尿路感染症

同様にして複雑性症例について CEL を求めると、CBPC (4g/日、i. v.) 投与群 (Fig. 6-a) では 439 μg/ml、CIPC (2g/日、p. o) 投与群 (Fig. 6-b) では 79 μg/ml、PPA (2g/日、p. o) 投与群 (Fig. 6-c) では 21.8 μg/ml となった。したがって原因菌の MIC 値が CBPC

Table 8 Comparison of eradication rates in sensitive and resistant group
2) Complicated urinary tract infection

Drug	Sensitive		Resistant		Statistical analysis
	No. of cases	Eradicated(%)	No. of cases	Eradicated(%)	
Carbenicillin	59	41(69%)	81	19(23%)	.. $\chi^2=27.6891$ $Po<0.0001$
Carindacillin	70	53(76%)	81	26(32%)	.. $\chi^2=26.9123$ $Po<0.0001$
Pipemidic acid	85	72(85%)	74	33(45%)	.. $\chi^2=26.6188$ $Po<0.0001$

Table 9 Response to treatment in patients with various clinical characteristics by sensitivity of organism to drugs used

Clinical characteristics			Sensitive		Resistant		Statistical analysis
			No. of cases	Eradicated (%)	No. of cases	Eradicated (%)	
Sex	Male		164	126 (77%)	183	53 (29%)	$\chi^2 = 77.4444$ $Po < 0.0001$
	Female		50	40 (80%)	53	25 (47%)	$\chi^2 = 10.5422$ $Po = 0.0012$
Site of infection	Kidney		61	43 (70%)	63	19 (30%)	$\chi^2 = 18.5855$ $Po < 0.0001$
	Bladder		119	96 (81%)	132	50 (38%)	$\chi^2 = 45.3563$ $Po < 0.0001$
	Prostate		34	27 (79%)	41	9 (22%)	$\chi^2 = 22.3383$ $Po < 0.0001$
Type of infection (UTI grouping)	G-I		59	44 (75%)	94	37 (39%)	$\chi^2 = 16.6568$ $Po < 0.0001$
	G-II		34	27 (79%)	41	9 (22%)	$\chi^2 = 22.3383$ $Po < 0.0001$
	G-III		46	34 (74%)	38	9 (24%)	$\chi^2 = 19.0501$ $Po < 0.0001$
	G-IV		75	61 (81%)	63	23 (37%)	$\chi^2 = 27.0326$ $Po < 0.0001$
Catheter indwelled	+		59	44 (75%)	94	37 (39%)	$\chi^2 = 16.6568$ $Po < 0.0001$
	-		155	122 (79%)	142	41 (29%)	$\chi^2 = 72.3334$ $Po < 0.0001$
	Site	Kidney	5	2 (40%)	5	1 (20%)	NS $Po = 0.2424$
		Ureter	7	5 (71%)	18	8 (44%)	NS $Po = 0.3783$
		Bladder	3	3 (100%)	6	4 (67%)	NS $Po = 0.5000$
		Urethra	44	34 (77%)	65	24 (37%)	$\chi^2 = 15.5759$ $Po = 0.0001$
Catheter not indwelled	Site of infection	Kidney	46	34 (74%)	39	9 (23%)	$\chi^2 = 19.8343$ $Po < 0.0001$
		Bladder	75	61 (81%)	62	23 (37%)	$\chi^2 = 26.1676$ $Po < 0.0001$
	Underlying disease	Prostate	34	27 (79%)	41	9 (22%)	$\chi^2 = 22.3383$ $Po < 0.0001$
		Upper obstructive uropathy	5	5 (100%)	8	3 (38%)	NS $Po = 0.0754$
		Lower obstructive uropathy	56	47 (84%)	43	17 (40%)	$\chi^2 = 19.0768$ $Po < 0.0001$
		Tumor	12	8 (67%)	13	3 (23%)	* $Po = 0.0472$
		Others	30	23 (77%)	22	6 (38%)	$\chi^2 = 10.6310$ $Po = 0.0011$
		Prostate postop.	34	27 (79%)	41	9 (22%)	$\chi^2 = 22.3383$ $Po < 0.0001$
		Tumor postop.	9	5 (56%)	9	2 (22%)	NS $Po = 0.3348$
		Others postop.	9	7 (78%)	6	1 (20%)	* $Po = 0.0406$

投与群では 400 μ g/ml, CIPC 投与群では 50 μ g/ml, PPA 投与群では 12.5 μ g/ml 以下の症例が感性側症例となった。

この CEL を基準にして各症例を原因菌の MIC 値で感性側と耐性側に群別すると, Table 8 に示すようにな

る。各薬剤投与群とも感性群の細菌消失率は耐性群のそれに比べて有意にすぐれており, MIC に応じた細菌学的効果が得られた。

4. 薬剤感受性と臨床効果との関係に対する背景因子の影響

Table 10 Comparison of eradication rates by age and susceptibility of organisms to the drug used in treatment

Age(year)	Sensitive		Resistant		Statistical analysis
	No. of cases	Eradicated(%)	No. of cases	Eradicated(%)	
16~39	24	20(83%)	14	5(36%)	$\chi^2=6.9183$ $Po=0.0085$
40~59	49	37(76%)	59	22(37%)	$\chi^2=14.2736$ $Po=0.0002$
60 or more	141	109(77%)	163	51(31%)	$\chi^2=62.3811$ $Po<0.0001$

Table 11 Comparison of eradication rate by clinical characteristics
Sensitive group

Clinical characteristics			No. of cases	Eradicated (%)	Statistical analysis
Sex	Male		164	77%	NS $\chi^2=0.0767$ $Po=0.7819$
	Female		50	80%	
Site of infection	Kidney		61	70%	$\chi^2=2.4810$ NS ($\phi=2$) $Po=0.2892$
	Bladder		119	81%	
	Prostate		34	79%	
Type of infection (UTI grouping)	G-I		59	75%	$\chi^2=1.3343$ NS ($\phi=3$) $Po=0.7210$
	G-II		34	79%	
	G-III		46	74%	
	G-IV		75	81%	
Catheter Indwelled	+		59	75%	NS $\chi^2=0.2157$ $Po=0.6423$
	-		155	79%	
	Site	Kidney	5	40%	$\chi^2=4.3808$ NS ($\phi=3$) $Po=0.2232$
		Ureter	7	71%	
		Bladder	3	100%	
		Urethra	44	77%	
Catheter not indwelled	Site of infection	Kidney	46	74%	$\chi^2=0.9497$ NS ($\phi=2$) $Po=0.6220$
		Bladder	75	81%	
		Urethra	34	79%	
	Underlying disease	Upper obstructive uropathy	5	100%	$\chi^2=7.0452$ NS ($\phi=6$) $Po=0.3167$
		Lower obstructive uropathy	56	84%	
		Tumor	12	67%	
		Others	30	77%	
		Prostate postop.	34	79%	
		Tumor postop.	9	56%	
		Others postop.	9	78%	

以上の検討によって、原因菌の薬剤感受性を CEL に
よって選別して細菌消失率を比較すると、いずれの薬剤
投与群においても薬剤感受性と臨床効果の間に強い相関
関係がみられることが明かとなったが、なお感性側で存
続あるいは耐性側で消失という不一致を示すものがある
。その原因については、従来からも数多くのことが考
えられているが、ここではまずその中でも重要と思われ
る宿主側の背景因子について検討を加えることにした。
対象としては背景因子の影響の強い複雑性尿路感染症と
し、3薬剤投与群の症例を一括して検討を加えた。宿主
側の背景因子は性、年齢分布、感染部位、UTI 疾患病
態群¹⁾、カテーテル留置の有無および留置部位、カテー
テル非留置例の感染部位および基礎疾患について調べた。
まず、宿主の背景因子ごとに細菌の消失率を、CEL
によって群別した感性群と耐性群の間で比較した。

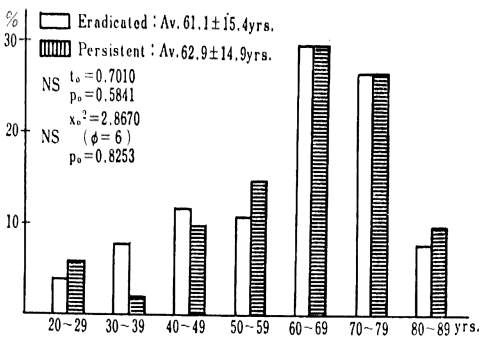


Fig. 7 Age distribution in sensitive group

Table 9 に示すように、いずれの背景因子においても感
性群の消失率は耐性群のそれに比べてすぐれ、ほとんど
が推計学的な有意差を示していた。年齢については年代

Table 12 Comparison of eradication rate by clinical characteristics
Resistant group

Clinical characteristics			No. of cases	Eradicated (%)	Statistical analysis
Sex	Male		183	29%	$\chi^2 = 5.3623$ $P_0 = 0.0206$
	Female		53	47%	
Site of infection	Kidney		63	30%	$\chi^2 = 3.9115$ NS ($\phi = 2$) $P_0 = 0.1415$
	Bladder		132	38%	
	Prostate		41	22%	
Type of infection (UTI grouping)	G- I		94	39%	$\chi^2 = 5.8217$ NS ($\phi = 3$) $P_0 = 0.1206$
	G- II		41	22%	
	G- III		38	24%	
	G- IV		63	37%	
Catheter indwells	+		94	39%	NS $\chi^2 = 2.3579$ $P_0 = 0.1247$
	-		142	29%	
	Site	Kidney	5	20%	$\chi^2 = 3.0163$ NS ($\phi = 3$) $P_0 = 0.3891$
		Ureter	18	44%	
		Bladder	6	67%	
		Urethra	65	37%	
	Site of infection	Kidney	39	23%	$\chi^2 = 3.6363$ NS ($\phi = 2$) $P_0 = 0.1623$
		Bladder	62	37%	
		Urethra	41	22%	
Catheter not indwells	Underlying disease	Upper obstructive uropathy	8	38%	$\chi^2 = 4.4958$ NS ($\phi = 6$) $P_0 = 0.6099$
		Lower obstructive uropathy	43	40%	
		Tumor	13	23%	
		Others	22	38%	
		Prostate postop.	41	22%	
		Tumor postop.	9	22%	
		Others postop.	6	20%	

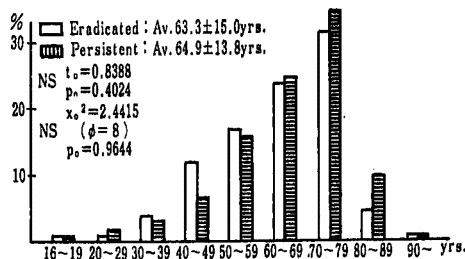
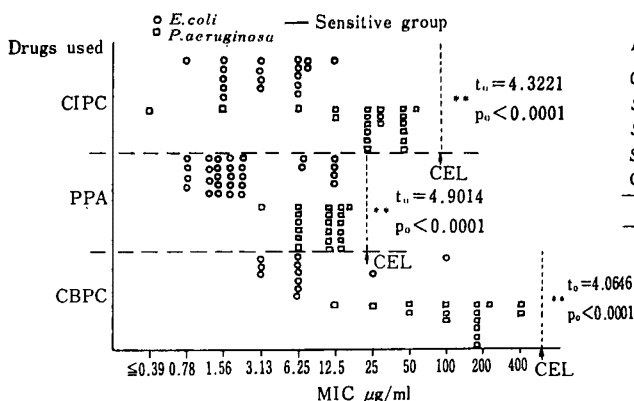


Fig. 8 Age distribution in resistant group

Fig. 9 Comparison of MIC distribution of *E. coli* with those of *P. aeruginosa*

を10~30歳台, 40~50歳台, 60歳台以上の3つに区分して検討したが, いずれの年代でも感性群の消失率は耐性群のそれに比べて有意にすぐれていた (Table 10)。すなわち, いずれの宿主側の背景因子においても MIC に相応した細菌学的効果が得られた。

Table 11 は感性群における, 各背景因子の中での消失率の比較である。いずれの背景因子においてもその中の要素の間の消失率に有意差を認めなかった。Fig. 7 は感性群における消失例と存続例を年齢分布で比較したものであるが, 年齢分布および平均年齢に関して消失例と存続例の間に差は認められなかった。

同様のことを耐性群においても検討した。Table 12 のように, 耐性群においては, 女性例の細菌消失率は男性例のそれに比べて有意にすぐれていたが, 他の背景因子では消失率に差を認めなかった。年齢分布 (Fig. 8) でも消失例と存続例の間に, 分布および平均年齢について有意差を認めなかった。

感性群において原因菌の菌種相互の間でその消失率を比較すると Table 13 のように *E. coli* は他の菌種に比べてより消失しやすく, *P. aeruginosa* はより存続しやすいという結果であった。そこでこの *E. coli* と *P. ae-*

Table 13 Comparison of eradication rates by bacterial species Sensitive group

Species	No. of strains	Eradicated(%)	Statistical analysis
<i>E. coli</i>	58	51 (88%)	$\chi^2 = 4.1261$ Po = 0.0422
<i>Citrobacter</i>	4	2 (50%)	NS Po = 0.2179
<i>Klebsiella</i>	12	9 (75%)	NS $\chi^2 = 0.0186$ Po = 0.8914
<i>Enterobacter</i>	9	8 (89%)	NS Po = 0.6874
<i>Serratia</i>	9	7 (78%)	NS Po = 1.0000
<i>Proteus</i> indole(-)	20	17 (85%)	NS $\chi^2 = 0.3082$ Po = 0.5788
indole(+)	20	18 (90%)	NS Po = 0.2584
<i>P. aeruginosa</i>	57	33 (58%)	$\chi^2 = 15.7797$ Po = 0.0001
Other GNR	5	4 (80%)	NS Po = 1.0000
<i>S. aureus</i>	5	4 (80%)	NS Po = 1.0000
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	NS Po = 1.0000
<i>S. faecalis</i>	10	8 (80%)	NS Po = 1.0000
Other GPC	3	3 (100%)	NS Po = 1.0000
Total	214	166 (78%)	

Table 14 Comparison of eradication rates by bacterial species Resistant group

Species	No. of strains	Eradicated(%)	Statistical analysis
<i>E. coli</i>	48	15 (31%)	NS $\chi^2 = 0.0157$ Po = 0.9003
<i>Citrobacter</i>	12	6 (50%)	NS $\chi^2 = 0.9336$ Po = 0.3339
<i>Klebsiella</i>	30	6 (20%)	NS $\chi^2 = 2.0130$ Po = 0.1560
<i>Enterobacter</i>	8	3 (38%)	NS $\chi^2 = 0.0121$ Po = 0.9123
<i>Serratia</i> spp.	51	7 (14%)	$\chi^2 = 9.8950$ Po = 0.0017
<i>Proteus</i> indole(-)	4	2 (50%)	NS Po = 0.6007
indole(+)	15	14 (93%)	$\chi^2 = 0.0001$
<i>P. aeruginosa</i>	57	19 (33%)	NS $\chi^2 = 0.0120$ Po = 0.9127
Other GNR	4	2 (50%)	NS Po = 0.6007
Other GPC	7	4 (57%)	NS $\chi^2 = 0.9366$ Po = 0.3332
Total	236	78 (33%)	

eruginosa の MIC 分布を比較してみると, いずれの薬剤投与群においても *P. aeruginosa* は, CEL で分別した感性という範囲の中でも, 有意に高い MIC の分布を示した (Fig. 9)。

Table 14 は耐性群での原因菌の菌種相互の間での消

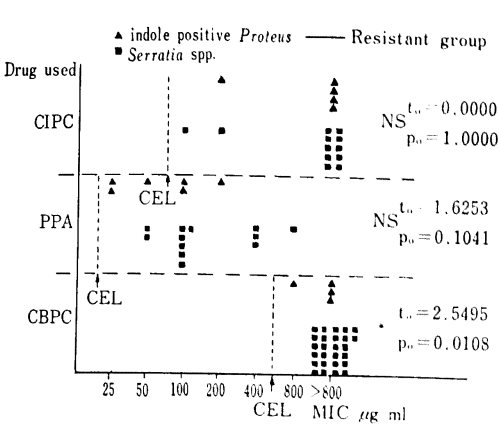


Fig.10 Comparison of MIC distribution of indole positive *Proteus* with those of *Serratia* spp.

失率の比較である。*Serratia* spp. はより存続しやすく、indole positive *Proteus* は逆に耐性であるにもかかわらず、より消失しやすいという結果であった。Fig. 10は indole positive *Proteus* と *Serratia* spp. の MIC 分布の比較である。indole positive *Proteus* のそれは CBPC 投与群で、CEL で分別した耐性という感受性の範

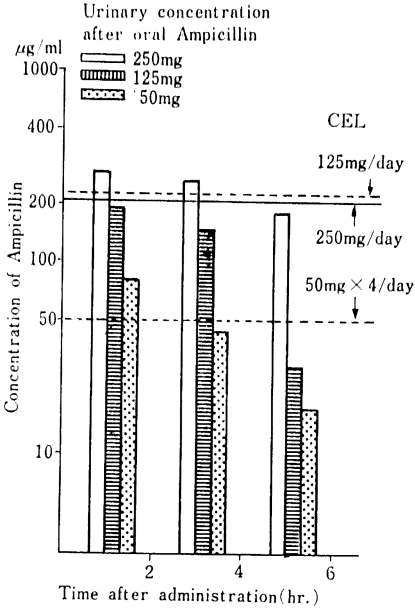


Fig. 11 Relation of clinically effective level to urinary concentration in acute simple cystitis treated with oral Ampicillin(Inoculum with 10^{-2} dilution of culture)

Table 15 Comparison of eradication rates by bacterial species and sex of patient

Species	Male	Female	Statistical analysis
<i>E.coli</i>	75 (21%)	31 (30%)	NS $\chi^2=2.7206$ $P_0=0.0991$ ($P<0.1$)
<i>Citrobacter</i>	13 (4%)	3 (3%)	NS $\chi^2=0.0097$ $P_0=0.9217$
<i>Klebsiella</i>	32 (9%)	10 (10%)	NS $\chi^2=0.0019$ $P_0=0.9651$
<i>Enterobacter</i>	13 (4%)	4 (4%)	NS $\chi^2=0.0530$ $P_0=0.8180$
<i>Serratia</i>	52 (15%)	8 (8%)	NS $\chi^2=2.9841$ $P_0=0.0841$ ($P<0.1$)
<i>Proteus</i> indole(-)	16 (5%)	8 (8%)	NS $\chi^2=1.0042$ $P_0=0.3163$
indole(+)	28 (8%)	7 (7%)	NS $\chi^2=0.0459$ $P_0=0.8304$
<i>P.aeruginosa</i>	91 (26%)	23 (22%)	NS $\chi^2=0.4477$ $P_0=0.5035$
Other GNR	6 (2%)	3 (3%)	NS $\chi^2=0.1244$ $P_0=0.7243$
<i>S.aureus</i>	4 (1%)	1 (1%)	NS $P_0=1.0000$
<i>S.epidermidis</i>	3 (1%)	2 (2%)	NS $P_0=0.3225$
<i>S.faecalis</i>	10 (3%)	1 (1%)	NS $P_0=0.4693$
Other GPC	4 (1%)	2 (2%)	NS $P_0=0.6235$
Total	347(100%)	103(100%)	

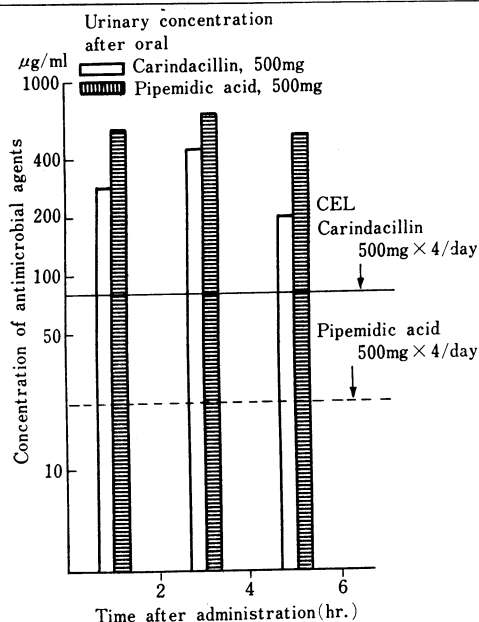


Fig. 12 Relation of clinically effective level to urinary concentration in complicated urinary tract infection (Inoculum with 10^{-2} dilution of culture)

圈内でも低い MIC の分布を示した。男性例と女性例の原因菌菌種の比較を Table 15 に示した。いずれの菌種においても性別に有意のかたよりはみられなかったが、しかし女性例では、耐性側でより存続しやすい *Serratia* spp. が少なく、感性側でより消失しやすい *E. coli* が多い傾向にあった。

5. 臨床有効濃度 (CEL) と抗菌剤の尿中濃度

急性単純性膀胱炎における ABPC 各 1 回量投与後の尿中濃度と CEL の関係を Fig. 11 に示した。薬剤の投与間隔 6 時間のうち、CEL を下まわる時間は 1 回 250 mg (1g/日) 投与群では 2 時間、1 回 50mg (0.2g/日) 投与群では 4 時間であったが、1 回 125mg (0.5g/日) 投与群では 6 時間までの尿中濃度が常に CEL を下まわっていた。

複雑性尿路感染症の PPA, CIPC 投与群 (投与間隔 6 時間) ではいずれも 6 時間までの尿中濃度は CEL を上まわっていた (Fig. 12)。CBPC 投与群では投与間隔 12 時間のうち、尿中濃度が CEL を上まわる時間は 6 時間で、下まわる時間も 6 時間であった (Fig. 13)。

考 察

1. 薬剤感受性と臨床効果との効果について

薬剤感受性と臨床効果の関係を主題にした研究は多くの人たちによっておこなわれ、両者はおおむね平行する¹⁵⁻¹⁷⁾ことが報告されているが、かなり不一致を示す場合があることも知られている^{18,19)}。そこで、筆者は

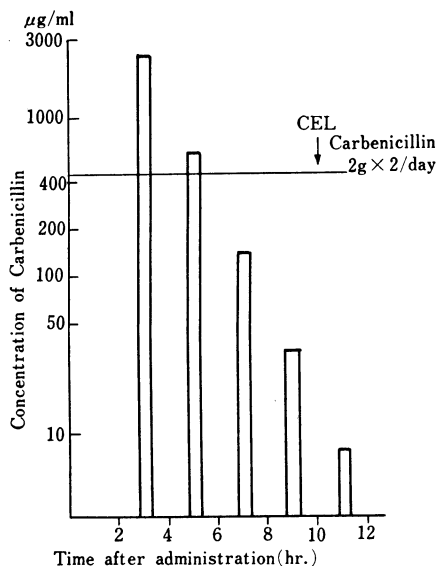


Fig. 13 Relation of clinically effective level to urinary concentration in complicated urinary tract infection treated with Carbenicillin (Inoculum with 10^{-2} dilution of culture)

まず薬剤感受性と臨床効果の関係について検討した。検討の対象はすべて UTI 薬効評価基準⁴⁾にしたがった well controlled study による症例である。これは、臨床効果と薬剤感受性との関係を検討する際には投与対象、患者条件、投与方法、検討方法、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絶対に必要であるからである。臨床効果としては、検討目的が薬剤感受性との比較であるので、細菌学的効果によることとし、原因菌が 1 種類である単独感染症例だけを対象として、一定期間 (単純性尿路感染症では 3 日間、複雑性尿路感染症では 5 日あるいは 7 日間) の薬剤投与後の原因菌の存否をもって菌数に関係なく存続あるいは消失として判定した。この際、菌交代がみられた場合が問題となるが、感受性の良好なる細菌は消失するはずであるとの考えにたち、菌交代が認められても原因菌が認められない場合を消失として判定したが、それを確かめる意味で、まず、投与前原因菌の MIC 分布を、投与後消失例、菌交代例、菌存続例の 3 群に分けて比較、検討してみた。その結果は、菌交代がみられる場合でも投与前原因菌の MIC 分布は存続例のそれに比べて、いずれの薬剤投与群においても感性側に偏った分布で、消失例として取扱った方が妥当という成績がえられた。薬剤感受性については、現在日本化学療法学会では 2 段階の接種菌量による MIC の検討がおこなわれているが、どちらの接種菌量における MIC 値がより臨床効果に比例する

か、あるいは液体培地の方がより尿路感染症に適するか、などについてはまだ明かにされていない。しかし、100 倍希釈液を使用した方がデータの振れがすくなく、正確な値が得られる^{20,21)}とされており、また最近日本化学療法学会の MIC 測定法改訂に際しても 10^8 /ml の菌液を標準とする方向で進められているので²²⁾、今回は 100 倍希釈液接種における MIC 値で検討した。

次に薬剤感受性に応じた臨床効果が得られているか否かを検討した。薬剤投与後の臨床成績から、細菌消失群および存続群の 2 群に群別して、それぞれの原因菌の MIC 累積分布曲線の開きを推計学的に調べ、投与後消失した細菌は感性側に、存続しているものは耐性側に偏った分布を示しているか否かを検討した。

急性単純性膀胱炎では 1g, 0.5g, 0.2g 投与群で薬剤感受性と細菌学的効果との間に有意の関係が認められた。ところが、2g 投与群では存続例が 2 例にすぎなかったためか、推計学的には有意の関係とはならなかった。西浦ら³⁾は今回と同様に ABPC の投与量をかえた dose response の検討において、投与前原因菌の MIC 分布曲線の谷間を境界として、MIC 値が 100 μ g/ml 以下を感性側症例、200 μ g/ml 以上を耐性側症例とした時の両者の細菌消失率を比較し、感性群の消失率は各投与群間に有意差を認めないが、耐性群では消失率に dose response の傾向が認められたと報告している。しかも、2g 投与群でだけ感性群と耐性群の消失率に差を認めていない。2g 投与群ではそれ以下の量の投与群に比べて有意にすぐれた消失率を示したことから考えて、この投与量では必要薬剤濃度以上の高濃度の組織内濃度が得られ、より高い MIC 値をもつ細菌に対しても高い細菌学的効果が得られたためと考えられる。

複雑性尿路感染症の 3 薬剤投与群のいずれにおいてもやはり、薬剤感受性と細菌学的効果の間に有意の関係が認められた。複雑性尿路感染症は急性単純性膀胱炎に比べて個々の症例間の back ground の差が大で、化学療法だけでは効果を期待できない難治性感染症をも含み、薬剤感受性に比例しない場合が少なくないと思われるが、集団としてみた場合には臨床効果はやはり薬剤感受性に依じて得られることが確認された。

2. 臨床有効濃度

薬剤感受性は細菌と薬剤との関係を表わしたものであるが、臨床効果は細菌と薬剤と宿主の 3 者が関係するので、投与対象、投与方法、薬剤の体内動態など多数の因子が複雑に絡んで、その結果として得られるものである。臨床効果により反映される薬剤感受性を求めて、臨床的な感性、耐性の境界濃度について過去多くの人たち^{15-17,23-26)}によって研究がおこなわれてきたが、これ

らは感染症の種類、抗菌剤の種類、投与量、投与方法などが統一された上での検討とは認められないものが少なくない。この臨床的感性、耐性の境界も薬剤の投与方法、病巣の部位などによって異なり、同じ感受性の菌でもある場合には感性で、ある場合には耐性であることがおこりうる。たとえば、今回の急性単純性膀胱炎の ABPC 2g 投与群においてみられたように、ある菌による感染症に、ある薬剤を普通量投与した場合には無効でも、大量投与すれば有効になることがある。また、ある感染症において耐性と判定され、実際に抗菌剤を投与して無効であっても、たとえば病巣に高濃度の抗菌活性がえられるような尿路感染症では効果が認められるかもしれない。

河田ら²⁷⁾は well controlled study による症例の臨床成績から急性単純性膀胱炎、複雑性尿路感染症とも臨床的な感性と耐性の境界は 4 段階表示上の disc(+)と(−)との間におくことが適当であると報告している。臨床的な感性、耐性の境界濃度の設定にあたっては²⁸⁾、①体液中の薬剤の活性濃度の分布を参考にして定める方法、②分離菌の MIC とその薬剤の臨床効果についての多数のデータから定める方法、③この両者を参考にして決定する方法がある。この病巣内の抗菌剤の濃度から求める方法は普遍的と思われるが、病巣内の薬剤濃度は病巣の種類、場所、炎症の時期などによってかなり異なり、さらに、一般に基準として用いられている血中濃度といってもどの時点の濃度をとるのがよいのかという問題もある。しかも、抗菌剤を感染症に投与した時、その効果に影響を与えるのはこの病巣内濃度だけでなく、生体の防御能、薬剤の抗菌機序など多数の因子が関係する。したがって、これらの多数の因子を無視して臨床的な感性と耐性の境界濃度をきめることは、不正確な方法であると思われる。

そこで筆者ら¹⁻³⁾はこれらの因子がすべて加味された濃度、ある尿路感染症にある抗菌剤のある投与量、ある投与方法で投与した場合、尿中の細菌が消失するものと存続するものとがわかる濃度を臨床有効濃度 (CEL) と名付けた (Fig. 4)。しかし、少なくとも現在、薬剤の有効病巣内濃度、抗菌機序、生体の防御能などは計算することができないので、臨床治験から逆算して CEL を求めた。作図上は単に逆の操作であるにすぎないが、原因菌の明確な単独感染の集団といえども疾患病態の混じり具合やその集団の菌種分布は変るものであり、今回求めた CEL はもちろん絶対的なものとはいえない。

急性単純性膀胱炎において CEL を求めると、ABPC 1g 投与群と 0.5g 投与群の CEL はほぼ同じ 200 μ g/ml となったが、1g 投与群の原因菌の薬剤感受性分布

と 0.5g 投与群のそれとの間には差は認められず、臨床的な細菌消失率のわずかな偏りが細菌消失率と薬剤感受性分布曲線から逆に CEL を求めた作図上の操作で、0.5g 投与群の CEL が多少高めに評価されたものと思われる。すなわち、種々な因子で影響されやすい臨床効果から、CEL を逆算するというこの方式の避けられない欠点を表わしたものである。

これらの CEL 値を基準にして各症例を原因菌の MIC 値で感性側と耐性側に群別すると、各投与群とも感性群の消失率は耐性群のそれに比べて有意にすぐれていた。しかも、感性群では各投与群の消失率の間に差を認めなかったが、耐性群では dose response の傾向が認められた。投与量を変えた 3 群の全体の消失率の間に有意差は認められなかったが、すべての症例が背景因子の比較的均質な急性単純性膀胱炎であることから、この耐性群での dose response は投与量の差によるものであると思われる。

今回検討した急性単純性膀胱炎の原因菌の薬剤感受性分布は 2 峰性であるが、複雑性尿路感染症の各薬剤投与群のそれはいずれも多峰性であり、しかも効果に影響を及ぼす宿主側の因子が多数存在する。しかし、いずれの薬剤投与群においても、薬剤感受性と細菌学的効果との間に有意の関係がえられたので、どこかに臨床的な感性、耐性の境界があるはずであると考え、急性単純性膀胱炎と同様の方法で各投与群の CEL を求めた。これらの CEL によって臨床的な感性側症例と耐性側症例に分別し、それぞれの細菌消失率を比較してみると、いずれの薬剤投与群でも有意差が認められ、薬剤感受性に応じた臨床効果が得られていることが実証された。

3. 複雑性尿路感染症の背景因子について

今回の複雑性尿路感染症は急性単純性膀胱炎と同様にすべて well controlled study による症例で、種々な検討条件は統一されている。背景因子別に、CEL で感性側症例と耐性側症例に選別して検討したが、少なくともここで対象とした症例 (UTI 疾患病態群別の単独感染症) では、いずれの場合も感性群の細菌消失率は耐性群のそれに比べてすぐれており、MIC に相応した細菌学的効果がえられた。TUNEVALL¹⁵⁾も臨床的な感性和耐性の境界濃度を論じた文献を集め、Chloramphenicol 投与例を除いた薬剤投与群において、薬剤感受性と臨床効果の一致率は 84~97% であったと報告している。

しかし、複雑性尿路感染症では宿主の全身状態、基礎疾患の種類や程度、手術の影響、カテーテル留置の有無など、尿中細菌の消長に影響を及ぼす多数の因子が存在し²⁸⁻³¹⁾、筆者の検討でも MIC から期待できる細菌学的効果に不一致を示すものもかなりみられた。そこで、薬

剤感受性と細菌学的効果の不一致をきたすべき宿主の背景因子を調べてみた。GIERTZ²³⁾は感性菌が存続した理由として不適当な投与量、腎機能の低下、高度の利尿など、抗菌剤の尿中濃度を低下せしめる環境を挙げているが、筆者の検討では感性側症例であるにもかかわらず、存続しやすいというはっきりした宿主側の因子は認められなかった。耐性群でも女性例の細菌消失率が男性例のそれに比べてすぐれているという以外には、はっきりした宿主側の因子は認められなかった。JACKSON³²⁾は化学療法による複雑性尿路感染症の効果に影響を及ぼす因子の一つとして、原因菌が *E. coli* か他のグラム陰性桿菌か否かを挙げている。筆者も同じ感受性の範囲内でも菌種によってその効果に差がみられるか否かを検討し、感性群では *E. coli* は他のものに比べてより消失しやすく、*P. aeruginosa* はより存続しやすいという結果であった。耐性群では *Serratia* pp. は他のものに比べてより存続しやすく、indole positive *Proteus* は消失しやすいという結果であった。また、女性例の投与前原因菌菌種をみると、耐性群でより存続しやすい *Serratia* spp. が女性例に少なく、感性側でより消失しやすい *E. coli* が多い傾向にあり、原因菌菌種分布の差が女性例の細菌消失率の有意にすぐれた理由であると思われる。これら不一致をきたした細菌の MIC 分布を比較してみると、感性群ではより消失しやすい *E. coli* の MIC 分布に比べて、*P. aeruginosa* のそれは同じ感受性の範囲内でもより高い MIC の分布を示した。耐性群では indole positive *Proteus* の MIC 分布はより存続しやすい *Serratia* spp. のそれに比べて、同じ感受性内でもより低い MIC の分布であった。これらのことは原因菌の菌種が CEL に影響することを表わしていると思われる。

CEL を構成する因子のなかで抗菌剤の尿中濃度は大きな比重を占められると思われるが、尿中濃度は疾患病態、腎機能、尿量、尿路死腔などによって個々の症例で大きく変るが、CEL は集団としてみたものである。すなわち、腎機能低下などで尿中濃度の低い症例ではその症例の臨床有効濃度は低くなり、その症例では集団として求めた CEL よりも低い MIC 値の細菌が存続する可能性があり、逆に尿中排泄の良好なる症例では有効濃度も高くなって、集団として求めた CEL よりも高い MIC 値の細菌が消失してしまう場合もあると思われる。JACKSON³²⁾は宿主側の因子に基く抗菌剤の病巣への移行不良が尿路感染症の治療の失敗の理由の一つとして挙げているが、筆者の検討でも尿中濃度の疾患病態および個人差による有効濃度の高低、すなわち個々の症例における pharmacokinetics の差が薬剤感受性と細菌学的効果と

の間に不一致をきたす大きな理由の一つと考えられた。

4. CEL と抗菌剤の尿中濃度

抗菌剤の尿中濃度が尿中細菌の消長を決定するといわれている³¹⁻³³⁾。また、治療効果を得るためには薬剤の有効濃度が必ずしも連続している必要はなく、それ以外に宿主側の何らかの要因も重要な役割を演じていることも報告されている^{36,37)}。しかし、尿中濃度といっても、どの時点の濃度をとるのが尿中細菌の消失に必要なのかよくわかっていない^{14,38)}。島田ら³⁹⁾は高齢者の敗血症症例について Cephalothin, Cephaloridine の投与量、投与間隔をもとに推定血中濃度曲線を作図して、cover 時間(血中濃度が MIC を上まわる時間)が 1~1.5 時間以上、谷間時間(血中濃度が MIC を下まわる時間)が 6 時間以内になる level を求め、この level の濃度より高い MIC 値の症例と低い MIC 値の症例の効果を比較して、両者の間に有意差が認められたと報告している。

筆者も今回、CEL と抗菌剤の尿中濃度との関係を、尿量を 1 ml/min として尿中濃度を補正した上で¹⁴⁾、CEL を下まわる時間(次の投与時間まで)、すなわち島田らの谷間時間を検討してみた。急性単純性膀胱炎における谷間時間は、ABPC 1 回量 250 mg 投与群では 2 時間、50 mg 投与群では 4 時間であったが、125 mg 投与群では 6 時間までの尿中濃度が常に CEL を下まわっていた(Fig. 11)。しかし今回の 125 mg 投与群の CEL が先述のように臨床効果のわずかなぶれによって作図上多少高めに計算されたものと考え、谷間時間は 2 時間ぐらいいではないかと推定することもできる。なお谷間時間が 4 時間の 50 mg 投与群では細菌消失率が 68% と、他の投与群より低いことから考えると、このような場合に良い臨床効果を得るためには、尿中抗菌剤濃度の谷間時間が 2 時間以内となるような投与法が適当と推定される。

複雑性尿路感染症では谷間時間は CBPC 静注投与群では 6 時間であったが、PPA および CIPC 経口投与群ではともに 6 時間(次回内服)までの尿中濃度は CEL を上まわっていた。複雑性尿路感染症では CEL に関連する因子が数多く、CEL と尿中の薬剤濃度との関係だけで臨床効果を推定することは無理であるとも考えられるが、少なくとも CBPC 投与群(細菌消失率 43%)については dose up あるいは注射回数を増すことによって、谷間時間を短縮すればより高率の細菌消失率がえられるものと推定される。

以上のような結果から、尿路感染症において良好な臨床効果を得るためには、CEL を下まわる谷間時間は単純性尿路感染症では 2 時間、複雑性尿路感染症では 0 時間とあえて推定することもできるが、推論以上のまとも

は得られず、少なくとも今回の検討では、CEL と尿中濃度の関係を明確にすることはできなかった。先に述べたように、CEL は尿中濃度だけで決定されるものではないが、しかし、今回の筆者の検討で背景因子が比較的均質と思われる急性単純性膀胱炎の CEL が投与量によって異なっていること、ABPC 各 1 回量投与後の最高血中濃度はせいぜい数 $\mu\text{g/ml}$ にすぎないのに、1 g, 0.5 g, 0.2 g 投与群の CEL がそれぞれ 209 $\mu\text{g/ml}$, 241 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ と高いことから、臨床的な感性、耐性の境界濃度である CEL の基礎となっている種々の因子のうち、抗菌剤の尿中濃度がやはり大きな比重を占めているものと思われた。今後さらに臨床経験を増加し、このような検討を続けることによって興味ある結果がえられるものと考えられる。

本論文の要旨は第 26 回日本化学療法学会総会および第 28 回日本化学療法学会総会において発表した。なお、本研究の一部は文部省科学研究費(No. 444058 尿路感染症における抗菌剤の適正投与方法に関する研究、代表: 西浦常雄)によってなされたことを付記する。

稿を終るに臨み、ご指導ならびにご校閲を賜った西浦常雄教授、河田幸道助教授に深甚の謝意を表わすと共に、種々のご協力をいただいた医局員諸兄に感謝いたします。

文 献

- 1) 西浦常雄: MIC の意義, 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)。Chemotherapy 27: 117, 1979
- 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(とくに尿路感染症を中心として)。第 25 回日本化学療法学会東日本支部総会(シンポジウム)。Chemotherapy 27: 410, 1979
- 3) 西浦常雄, 土井達朗, 河田幸道: 抗菌剤の抗菌活性と臨床効果。Chemotherapy 27: 669~674, 1979
- 4) UTI 研究会(代表: 大越正秋): UTI(尿路感染症)薬効評価基準。Chemotherapy 28: 321~341, 1980
- 5) 河田幸道, 他(13 施設): 急性単純性膀胱炎に対する Carfecillin と Ampicillin の二重盲検法による効果の比較。Chemotherapy 23: 2487~2496, 1975
- 6) 河田幸道, 他(12 施設): 急性単純性膀胱炎に対する Bacampicillin と Ampicillin の効果の比較。Chemotherapy 27 S-4: 318~335, 1979
- 7) 河田幸道, 他(14 施設及び関連施設): 慢性複雑性尿路感染症に対する piperacillin と carbenicillin の二重盲検法による効果の比較。泌尿紀要 23: 713~742, 1977
- 8) 坂 義人, 他(13 施設及び関連施設): 複雑性尿

- 路感染症に対する Cefoperazone (T-1551) の臨床評価——Carbenicillin を対照とした比較試験——。Chemotherapy 28 S-6: 947~974, 1980
- 9) 河田幸道, 他 (17 施設及び関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Pipemidic acid と Carindacillin の二重盲検法による効果の比較。Chemotherapy 26: 285~310, 1978
 - 10) 小酒井望, 五島瑳智子, 中沢昭三, 紺野昌俊, 三橋 進, 松本文夫, 中山一誠, 清水喜八郎, 岡本綾子: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
 - 11) 説田 修, 酒井俊助, 郷 漢彬, 坂 義人, 西浦常雄: 抗菌剤の尿中抗菌力と臨床効果——Cefoperazone (T-1551) を用いた検討——。Chemotherapy 28 S-6: 719~730, 1980
 - 12) 宮本慎一, 水戸部勝幸, 西尾 彰, 青山竜生: 尿路感染症における Carbenicillin indanyl sodium の研究。Chemotherapy 23: 685~691, 1975
 - 13) 上田 泰, 他: Pipemidic acid に関する臨床的研究。Chemotherapy 23: 2798~2807, 1975
 - 14) 熊本悦明, 他 (10 施設): 女子急性単純性膀胱炎における抗菌剤治療効果の dose response に関する研究: Miloxacin における検討。Chemotherapy 28: 563~581, 1980
 - 15) TUNEVALL, G. & H. ERICSSON: Sensitivity tests by disc method as a guide for chemotherapy. Antibiot. & Chemoth. 4: 886~893, 1954
 - 16) ABOUD, F. M. & B. A. WAISBREN: Correlation between *in vitro* studies and response to antibiotic therapy in Staphylococcal bacteremia. Arch. Int. Med. 104: 226~233, 1959
 - 17) 金沢 裕: 細菌の化学療法剤感受性測定法としての感受性ディスク法。Chemotherapy 9: 50~67, 1961
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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: 1356~1963, 1969
 - 21) 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)。Chemotherapy 27: 405, 1979
 - 22) 五島瑳智子, 徐 慶一郎, 河喜多龍祥, 小酒井望, 三橋 進, 西野武志, 大沢伸孝, 田波 洋: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
 - 23) GIERTZ, G. & B. GULLBRING: Comparison between clinical results and bacterial sensitivity tests in the treatment of urinary tract infections with chemotherapy. Acta Chir. Scand. 102: 121~127, 1951
 - 24) 金沢 裕: 臨床応用を目的とした感性ディスク法の研究。J. antibiotics, Ser. B 10: 85~91, 1957
 - 25) 金沢 裕: 臨床応用を目的とした感性ディスク法の研究, 第 2 報。J. antibiotics, Ser. B 12: 149~153, 1959
 - 26) 松本悦雄: ブドウ球菌感染症の治療とブドウ球菌の抗生剤耐性について。Chemotherapy 8: 326~336, 1960
 - 27) 河田幸道, 土井達朗, 西浦常雄: 尿路感染症における薬剤感受性と臨床効果について。日泌尿会誌 70: 327~336, 1979
 - 28) 小酒井 望, 舟橋と志子, 矢野成敏: 細菌の薬剤耐性と臨床——病原ブドウ球菌を中心に——。臨床病理 7: 35~40, 1959
 - 29) GARRAD, L. P., R. A. SHOOTER, & M. P. CURWEN: The results of chemotherapy in urinary infections. Brit. M. J. 2: 1003~1008, 1954
 - 30) TURCK, M., A. A. BROWDER, R. I. LINDEMAYER, N. K. BROWN, K. N. ANDERSON, & R. G. PETERSDORF: Failure of prolonged treatment of chronic urinary tract infections with antibiotics. New Engl. J. Med. 267: 999~1005, 1962
 - 31) MCCABE, W. R. & G. G. JACKSON: Treatment of pyelonephritis. Bacterial, drug and host factors in success or failure among 252 patients. New Engl. J. Med. 272: 1037~1044, 1965
 - 32) JACKSON, G. G.: Methods for the clinical evaluation of antibiotics in urinary tract infections. Scand. J. Infect. Dis., Suppl. 14: 289~294, 1978
 - 33) STAMEY, T. A., D. E. GOVAN, & J. M. PALMER: The localization and treatment of urinary tract infections: The role of bacterial urine levels as opposed to serum levels. Medicine 44: 1~36, 1965
 - 34) MUSER, D. M., J. N. MINUTH, S. B. THORSTEINSON & T. HOLMES: Effectiveness of tetracyclines against "Tetracycline-Resistant" pathogenic bacteremia. J. Infect. Dis. 131: 40~44, 1975
 - 35) MINUTH, J. N., D. M. MUSER, & S. B. THORSTEINSON: Inhibition of the antibacterial activity of gentamicin by urine. J. Infect. Dis. 133: 14~21, 1976
 - 36) 岩田朋幸, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析 I。緑膿菌に対する Sulbenicillin の効果。Chemotherapy 26: 337~343, 1978
 - 37) 坂 義人: 抗菌剤の投与方法に関する研究——投与形式の試験管内実験による検討——。日泌尿会誌 69: 1467~1486, 1978
 - 38) 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

39) 島田 肇, 稻松孝思: 敗血症における抗生物質の投与理論とその臨床的検討——とくに Cephalosporin 系抗生物質について。最新医学 32: 1497~1504, 1977

BACTERIAL SUSCEPTIBILITY IN VIEW OF CLINICAL EFFICACIES OF TREATMENT WITH ANTIMICROBIAL AGENTS IN URINARY TRACT INFECTIONS

TATSUO DOI

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Director: Prof. T. Nishiura, M. D.)

This study was conducted to investigate the relationship between the *in vitro* susceptibility of the organisms and the outcome of treatment in urinary tract infections. The results achieved in the treatment of 256 patients with acute simple cystitis and 450 patients with complicated urinary tract infections in well controlled study. Summaries were as follows.

1. Clinical response to antibiotic treatment was categorized as either "eradicated" or "persistent" by bacteriological response. "Replaced" was defined as "eradicated" when bacteria of identical species to the origin strain were not isolated after treatment.

2. Significant correlations between bacteriological response to treatment and MIC of the given drug to causative organism were obtained in the cases with acute simple cystitis treated with ABPC 1g, 0.5g, and 0.2g daily and in the cases with complicated urinary tract infections.

3. CELs; clinically effective levels, the critical levels of antibiotics which are the minimum necessary to eradicate the urinary organisms, were determined as 209 $\mu\text{g/ml}$, 241 $\mu\text{g/ml}$, and 50 $\mu\text{g/ml}$ for the cases with acute simple cystitis treated with ABPC 1g, 0.5g, and 0.2g daily respectively. CELs were determined as 439 $\mu\text{g/ml}$, 79 $\mu\text{g/ml}$, and 21.8 $\mu\text{g/ml}$ for the cases with complicated urinary tract infections treated with CBPC 4g, i. v., CIPC 2g, p. o., and PPA 2g, p. o. daily respectively. The difference in eradication rates of causative organisms in these sensitive and resistant groups was statistically significant.

4. Significant agreement between *in vitro* and *in vivo* results was obtained despite any host factor influencing the outcome of treatment. In evaluation for differentiation of host factor modifying the bacteriological response, the frequent discrepancy between *in vitro* and *in vivo* results can't be attributable in the sensitive group. The significantly excellent eradication rate of resistant strains in female cases may be attributed to the differences in characteristics of the causative organisms between male and female cases.

5. The persistency, despite treatment, of sensitive strains in *P. aeruginosa* infection and the eradication of resistant strains in indole positive *Proteus* spp. infection were observed.

6. No attempt was made to define the relation of urinary concentrations to CEL. But antibacterial activity in the urine was considered as a prerequisite for eradication of bacteria.

7. In investigating the relationship between *in vitro* susceptibility and response of urinary organisms to antimicrobial therapy, CEL was considered as more reasonable critical level of urinary tract infections.