

Minocycline による *Serratia* 尿路感染症の治療

宮本 慎一・田宮 高宏・高塚 慶次

砂川市立病院泌尿器科

(昭和 55 年 11 月 4 日受付)

1. Minocycline の *Serratia* に対する MIC は 12.5 mcg/ml にピークがあり、これは Gentamicin に近い抗菌力であり、経口用抗菌剤の Miloxacin, Pipemidic acid よりも優れた抗菌力であった。
2. *Serratia* 尿路感染症患者 27 名に Minocycline を 5~14 日間、経口投与あるいは点滴静注し、16 例 (59%) に *Serratia* の消失をみた。
3. *Serratia* に対する Minocycline の MIC が 25 mcg/ml 以上の症例では、菌消失をみなかった。
4. Minocycline の MIC が 12.5 mcg/ml 以下の症例でも、尿路カテーテル留置症例では非留置症例に比べて菌消失率は低かった。
5. MIC が 12.5 mcg/ml 以下の症例では、Minocycline を 10~14 日間投与した症例の方が、5~9 日間投与した症例よりも菌消失率が高かった。
6. Gentamicin が無効であった 4 症例に Minocycline を投与したところ、いずれも有効であった。

Serratia marcescens (以下 *Serratia* と略す) 感染症の有効抗菌剤としては、Gentamicin, Dibekacin, Tobramycin, Amikacin などの aminoglycoside 系抗生物質があげられる¹⁾。

Minocycline が *in vitro* で *Serratia* に感受性を有するという報告があるが、本剤による *Serratia* 尿路感染症の臨床効果に関する報告は少ない。

著者らは Minocycline の *Serratia* に対する抗菌力を測定するとともに、*Serratia* 尿路感染症患者に本剤を投与し、その有効性を検討した。

I. 対象と方法

(1) 薬剤感受性の測定

尿路感染症患者から分離された *Serratia* 26 株の薬剤感受性を測定した。被検薬剤は、Minocycline, Gentamicin, Pipemidic acid および Miloxacin である。最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法²⁾に準じ、感受性試験用培地 (栄研) を用いたカンテン平板法によって測定した。増菌用培地はトリプトソイブイオン (栄研) を使用した。

(2) *Serratia* 尿路感染症の治療

Minocycline の投与対象は、当科入院および外来通院患者で、尿中細菌数 10^6 /ml 以上の *Serratia* 尿路感染症患者である。Minocycline の投与量は、経口剤は 1 日

100~200 mg、小児の 1 例は 3.8 mg/kg/日 (60 mg/日)、点滴静注は 1 日 200 mg であり、投与期間は 5~14 日間である。

得られたデータの解析は分散分析法によって行なった。

II. 結 果

(1) 薬剤感受性の測定

対象患者から分離された *Serratia* 26 株に対する各薬剤の MIC は、 10^6 /ml 接種では Minocycline は 12.5 mcg/ml に、Gentamicin は 6.25~12.5 mcg/ml にピークがあった。一方、Miloxacin は 26 株中 23 株が、また Pipemidic acid は全株が 100 mcg/ml 以上であった (Fig. 1)。

10^6 /ml 接種時の MIC は、Gentamicin は 3.13 mcg/ml にピークがあり、Minocycline のそれは 12.5 mcg/ml であった。Miloxacin のピークは 25 mcg/ml で、Pipemidic acid はやはり全株が 100 mcg/ml 以上であった (Fig. 2)。

(2) *Serratia* 尿路感染症の治療

Minocycline を投与した症例は、年齢 49~90 歳の男 26 名と 4 歳女児 1 名の、計 27 名であった。このうち Minocycline の経口投与は 24 名、点滴静注 1 名、点滴静注後ひきつづいて経口剤を投与したものが 2 名であっ

Fig. 1 MICs of minocycline, gentamicin, miloxacin and pipemidic acid for 26 strains of *Serratia marcescens* isolated from patients with *Serratia* urinary tract infection. MICs of each drug were determined by the agar dilution method, and the inoculum used was 10^6 cfu/ml.

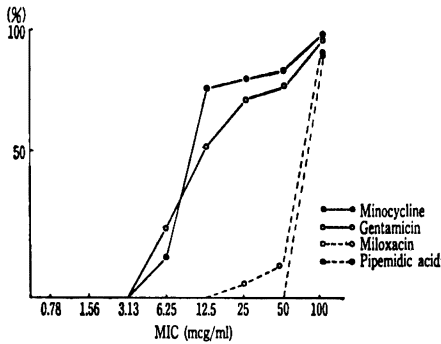


Fig. 2 MICs of minocycline, gentamicin, miloxacin and pepemidic acid for the same strains in Fig. 1. MICs were determined by the agar dilution method, and inoculum used was 10^6 cfu/ml.

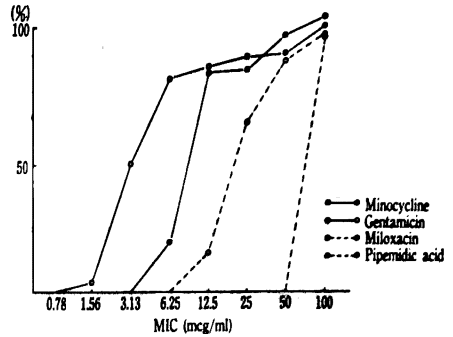
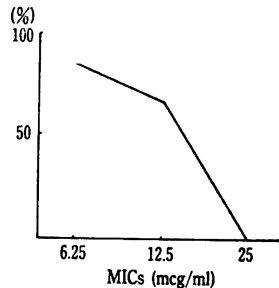


Fig. 3 Response of patients with *Serratia* urinary tract infection to treatment with minocycline, in regard of MICs.

Disappearance rate of *Serratia* in the case with MICs below 6.25 mcg/ml was 84%, and that in the case with MICs 12.5 mcg/ml was 66%. While, it was 0% in the case with MICs above 25 mcg/ml.



た。投与症例を一括して Table 1 に示した。症例 12 は 4 日間、症例 13 は 5 日間点滴静注後に経口剤を投与した。

Serratia 尿路感染症における Minocycline の細菌学的効果は、菌消失 16 例、菌数減少 1 例、菌数不変 10 例であり、菌消失率は 59% であった。

Minocycline の MIC (10^6 /ml 接種時の測定値) と菌消失率についてみると、MIC が 6.25 mcg/ml 以下の場合、菌消失率は 84%、MIC が 12.5 mcg/ml では 66%、25 mcg/ml 以上では 0% であった (Fig. 3)。

尿路カテーテル留置の有無と菌消失率をみると、A で示した MIC が 12.5 mcg/ml 以下の症例では、カテーテル留置症例の菌消失率が 40% であるのに対し、カテーテル非留置症例における菌消失率は 85% であった。A' で示した MIC が 25 mcg/ml 以上の症例では、カテーテル留置の有無とは無関係に、菌消失をみたものがなかった (Fig. 4)。

Minocycline の投与期間を 5~9 日間と、10~14 日間に分けて菌消失率をみると、A で示した MIC が 12.5 mcg/ml 以下の症例では、Minocycline を 5~9 日間投与した群の菌消失率は 36% であり、一方、10~14 日間投与した群のそれは 90% であった。また A' で示した MIC が 25 mcg/ml 以上の症例では、いずれの投与期間でも菌消失率は 0% であった (Fig. 5)。

Minocycline 投与直前まで投与されて、しかもそれが *Serratia* 尿路感染症に無効であった薬剤は 22 例、22 剤 (Cephalexin 6 例、Pipemidic acid 5 例、Gentamicin 4 例、Sulfamethoxazole-trimethoprim 3 例、Amika-

cin, Cefoxitin, Ampicillin, Hetacillin 各 1 例) であり、このうち Minocycline に変更してこれが有効であったものは 13 例 (Gentamicin→Minocycline 4 例、Cephalexin→Minocycline 4 例、Pipemidic acid→Minocycline 2 例、Ampicillin→Minocycline, Hetacillin→Minocycline, Sulfamethoxazole-trimethoprim→Minocycline 各 1 例) であった。

III. 考 察

Serratia に対しては aminoglycoside 系抗生物質、なかんづく Gentamicin, Dibekacin, Tobramycin, Amikacin, Sisomicin, Sagamicin などが強い抗菌力を有している^{1,3)}。また最近開発された Cefotaxime⁴⁾、6059-S⁵⁾ も強い抗菌力を有するが、いずれも注射剤であり、長期

Table 1 27 cases with *Serratia* urinary tract infection received minocycline

Case No.	Age	Sex	Underlying disease & catheter	Dose (mg/day)	Route	Duration (day)	MICs (mcg/ml)	Outcome of chemotherapy	
1	73	m	cancer of prostate	—	100	R 1	14	6.25	0
2	47	m	op. renal calculi	—	100	R 1	8	6.25	0
3	87	m	hyperplasia of prostate	+	200	R 1	7	25	+
4	87	m	hyperplasia of prostate	+	200	R 1	14	12.5	0
5	67	m	hyperplasia of prostate	+	200	R 1	10	12.5	±
6	67	m	hyperplasia of prostate	+	200	R 1	14	12.5	0
7	66	m	urethral stricture	+	200	R 1	12	12.5	+
8	73	m	cancer of prostate	+	200	R 1	7	12.5	+
9	84	m	cancer of prostate	+	200	R 1	9	12.5	+
10	82	m	hyperplasia of prostate	+	200	R 1	7	50	+
11	60	m	op. cancer of bladder	+	200	R 2	5	6.25	+
12	71	m	op. hyperplasia of prostate	+	200	R 3	12	12.5	0
13	68	m	op. hyperplasia of prostate	+	200	R 3	14	12.5	0
14	69	m	op. hyperplasia of prostate	—	200	R 1	13	*	0
15	71	m	op. hyperplasia of prostate	—	200	R 1	9	12.5	+
16	79	m	op. hyperplasia of prostate	—	200	R 1	14	12.5	0
17	52	m	op. hyperplasia of prostate	—	200	R 1	14	12.5	0
18	65	m	op. hyperplasia of prostate	—	200	R 1	14	12.5	0
19	74	m	op. hyperplasia of prostate	—	200	R 1	14	12.5	0
20	73	m	cancer of prostate	—	200	R 1	6	>100	+
21	76	m	urethral stricture	—	200	R 1	7	12.5	0
22	90	m	hyperplasia of prostate	—	200	R 1	5	100	+
23	83	m	cancer of bladder	—	200	R 1	14	12.5	0
24	72	m	hyperplasia of prostate	—	200	R 1	7	6.25	0
25	75	m	op. hyperplasia of prostate	—	200	R 1	7	12.5	0
26	73	m	cancer of prostate	—	200	R 1	7	100	+
27	4	f	op. VUR, pyelonephritis	—	60	R 1	7	12.5	0

Note. Sex m : male, f : female

Route R1 : oral administration, R2 : intravenous drip infusion

R3 : oral administration following intravenous drip infusion

Outcome of chemotherapy ± : persistence of *Serratia*, + : decrease of *Serratia*, 0 : elimination of *Serratia*

* Not examined

間あるいは外来患者への投与に困難があることが多く、そこに経口剤で *Serratia* 感染症に有効な薬剤が必要となる理由がある。

Minocycline の *Serratia* に対する抗菌力は、那須ら⁹⁾によると 12.5~50 mcg/ml にピークがある。今回の著者の成績でも 12.5 mcg/ml に MIC のピークがあり、抗菌力の面から *Serratia* 感染症に対し Minocycline が効果をあげることが推察される。

Serratia に対する Pipemidic acid の抗菌力は、五島ら⁷⁾によると、10⁹/ml 接種時は MIC のピークは 100 mcg/ml、西野ら⁸⁾の成績では 10⁹/ml 接種時の MIC のピークは 3.13 mcg/ml となっており、その成績に開き

がある。著者が検討した 26 株の成績では全株とも 100 mcg/ml 以上であった。

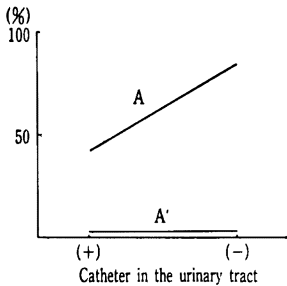
Miloxacin についても 10⁹/ml 接種時の MIC は、五島ら⁷⁾は 6.25~50 mcg/ml に分布する株が多く、西野ら⁸⁾は 1.56 mcg/ml に MIC のピークがあると報告している。著者の成績では 100 mcg/ml がピークであり、施設間でこれらの薬剤の感受性に差がみられる。

Minocycline による *Serratia* 尿路感染症の治療成績については、高本ら⁹⁾が 7 例に点滴用 Minocycline を 1 日 200 mg 投与し、2 例 (29%) において *Serratia* の消失をみたしと報告している。今回の著者の行なった 27 例の検討 (Minocycline の経口剤および点滴静注製剤の

Fig. 4 Response of patients with *Serratia* urinary tract infection to treatment with minocycline, in regard of catheter.

In the case with MICs below 12.5 mcg/ml (A), disappearance rate was 85% when with catheter in the urinary tract, while it was 40% when without catheter.

In the case with MICs above 25 mcg/ml (A') disappearance rate was 0% regardless of catheter in the urinary tract.



投与) では、菌消失率 59% と、高本らの成績よりも高い菌消失率を得た。

菌消失率と MIC の関係を検討してみると、感染部位やカテーテルの有無とは無関係に、*Serratia* に対する Minocycline の MIC が 25 mcg/ml 以上の症例では菌消失はなかったため、MIC が 25 mcg/ml 以上の症例では Minocycline による治療は困難であろう。

また MIC が 12.5 mcg/ml 以下でもカテーテル留置例ではカテーテル非留置例よりも菌消失率は低くなっており、尿路カテーテルを留置してある尿路感染症患者においては、抗菌剤のみで尿中細菌を陰性化させることは難しいと考える。

MIC が 25 mcg/ml 以上の症例では、Minocycline の投与日数とは無関係にいずれも無効であったが、MIC が 12.5 mcg/ml 以下の場合、Minocycline の 10~14 日間投与群の菌消失率が、5~9 日間投与群のそれより高いことは、いわゆる複雑性尿路感染症において、比較的短期間のうちに投与薬剤の効果を判定することに問題があるかもしれない。

(本論文の要旨は、第 28 回日本化学療法学会総会において発表した)

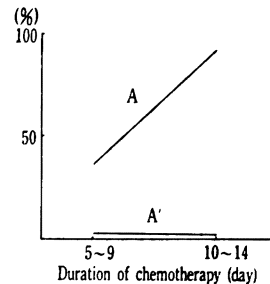
文 献

- 1) 清水喜八郎：病原菌の最近の推移：グラム陰性桿菌。最新医学 31：1300~1305, 1976
- 2) MIC測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 22：1126~1128, 1974
- 3) 上田 泰, 松本文夫, 斎藤 篤, 大森雅久, 柴

Fig. 5 Response of patients with *Serratia* urinary tract infection to treatment with minocycline, in regard of duration of chemotherapy.

In the case with MICs below 12.5 mcg/ml (A), disappearance rate was 36% when received minocycline for 5~9 days, while it was 90% when received minocycline for 10~14 days.

But, in the case with MICs above 25 mcg/ml (A'), disappearance rate was 0% regardless of duration of chemotherapy.



孝也, 山路武久, 井原裕宣：尿路感染症。日本臨床 35：117~123, 1977

- 4) 小酒井 望, 小栗豊子：最近臨床材料から分離した各種病原細菌に対する Cefotaxime の抗菌力及び他のセファロsporin 剤との比較について。Chemotherapy 28 (S-1)：12~22, 1980
- 5) 五島登智子：第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, 6059-S., 1979
- 6) 那須 勝, 猿渡勝彦, 中富昌夫, 森 信興, 斎藤厚, 原 耕平：最近の臨床材料から分離された *Serratia marcescens* の化学療法剤感受性。Chemotherapy 25：397~404, 1977
- 7) 五島登智子, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 桑原章吾：AB-206 の細菌学的効果, とくに *in vitro*, *in vivo* におけるグラム陰性桿菌に対する抗菌作用について。Chemotherapy 26 (S-4)：7~17, 1978
- 8) 西野武志, 尾花芳樹, 和田美智, 故中沢昭三：新合成化学療法剤 AB-206 に関する細菌学的効果。Chemotherapy 26(S-4)：27~40, 1978
- 9) 高本 均, 鎌田日出男, 平野 学, 近藤藤嘉, 荒木 徹, 大森弘之：緑膿菌とセラチアに対する Minocycline の抗菌力および臨床効果の検討。Chemotherapy 28：398~405, 1980

TREATMENT OF *SERRATIA* URINARY TRACT INFECTION WITH MINOCYCLINE

SHIN-ICHI MIYAMOTO, TAKAHIRO TAMIYA and KEIJI TAKATSUKA

Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital

The purpose of this report is to present (1) the sensitivity of minocycline, gentamicin, miloxacin and pipemidic acid to *Serratia marcescens* isolated from patients with urinary tract infection, and (2) data on 27 patients with *serratia* urinary tract infection received minocycline.

When inoculum used was 10^8 cfu/ml, peak of minimal inhibitory concentrations (MICs) of minocycline against 26 strains of *serratia* was 12.5 mcg/ml, gentamicin 6.25~12.5 mcg/ml, miloxacin and pipemidic acid above 100 mcg/ml.

While inoculum used was 10^6 cfu/ml, that of minocycline was 12.5 mcg/ml, gentamicin 3.13 mcg/ml, miloxacin 25 mcg/ml and pipemidic acid above 100 mcg/ml.

27 patients with *Serratia* urinary tract infection were given minocycline orally or intravenous drip infusion for 5~14 days, at a daily dose of from 60 mg to 200 mg. In 16 of 27 patients *Serratia* were eradicated.

Disappearance rate of *Serratia* in the case with MICs below 6.25 mcg/ml was 84%, and that in the case with MICs 12.5 mcg/ml was 66%. While, it was 0% in the case with MICs above 25 mcg/ml.

In the case with MICs below 12.5 mcg/ml, disappearance rate was 85% when with catheter in the urinary tract, while, it was 40% when without catheter. In the case with MICs above 25 mcg/ml, disappearance rate was 0% regardless of catheter in the urinary tract.

In the case with MICs below 12.5 mcg/ml, disappearance rate was 36% when received monocycline for 5~9 days, while it was 90% when received minocycline for 10~14 days. But, in the case with MICs above 25 mcg/ml, disappearance rate was 0% regardless of duration of chemotherapy.

4 patients with *Serratia* urinary tract infection, in those gentamicin was not effective, were given minocycline, and outcome was good in all of them.