

## 抗生剤の尿中抗菌力に関する研究（第2報） —尿中 MIC, MBC 値について—

大井好忠・後藤俊弘・川島尚志  
小島道夫・岡元健一郎  
鹿児島大学医学部泌尿器科学教室  
(主任：岡元健一郎教授)

尿中抗菌力の意義を解析するために、今回 T-1982, CMZ 各 1g を 6 名の健康成人男子に投与し 12 時間まで採尿し、尿中濃度を測定するとともに、人工尿で倍数希釈系列をつくり、尿路感染症に対する両剤の MIC ピーク値に近似した MIC 値を示す *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* 各 1 株に対する尿中抗菌力を測定した。

尿中抗菌力測定成績から抗菌性抗生剤の尿路感染症治療に際しての *in vivo* 効果の予測が可能であり、尿中 MIC, MBC を求めることにより実測 MIC 値と比較した結果、尿中 MIC 値が実測 MIC 値より小になる薬剤は、生体内動態、代謝、尿中細菌にたいする安定性、抗菌力の総和として優れているといえる。また尿中 MIC の測定は最初の 2 時間尿でおこなえば臨床応用が可能なが示唆された。

今回の両剤の成績では T-1982 の方が CMZ に比し、尿中 MIC 値が実測 MIC 値より小さく、長時間小さな尿中 MIC 値を維持し得た。また T-1982, CMZ とともに尿中 MIC と MBC との差は 1 段階以内であった。

尿路感染症の化学療法においても、感受性テストの結果と臨床効果とが必ずしも一致しないことが報告されている<sup>1)</sup>。尿中移行のよい抗菌剤が多く、ディスク法の判定で (一) であっても最小発育阻止濃度 (MIC) または最小殺菌濃度 (MBC) より高濃度の薬剤が尿中に排泄されることが一つの理由である。教室の一連の実験<sup>2-4)</sup>により、尿中濃度または腎組織内濃度が MIC, MBC の数倍に達すると臨床効果が得られることが判明した。しかし  $10^6$ /ml,  $10^8$ /ml 接種時の MIC のいずれが臨床効果との関連性が深いかという知見は得られていない。

一方尿中に排泄された薬剤でも第 1 世代セフェム系抗生剤、ペニシリン剤 (合わせて  $\beta$ -lactam 剤とする) では尿中細菌が尿中で産生する  $\beta$ -lactamase により不活化される<sup>5)</sup>。しかし  $\beta$ -lactamase に安定な  $\beta$ -lactam 剤では尿中細菌存在下においても尿中薬剤は抗菌力を発揮し得

る<sup>6,7)</sup>。また患者に投与した薬剤が尿中に排泄され、抗菌力を発揮するためには、体内における血清蛋白との結合、代謝、尿中排泄、尿中における薬剤の安定性、不活化酵素に対する安定性、抗菌力が総和として表現されることになる。したがって生体に投与され尿中に排泄された薬剤の尿中細菌に対する抗菌力を測定すれば、尿路感染症の治療効果の予知が可能であると考えられる。また複数の抗生剤の *in vivo* 効果の比較の予測も可能であることを述べた<sup>7)</sup>。

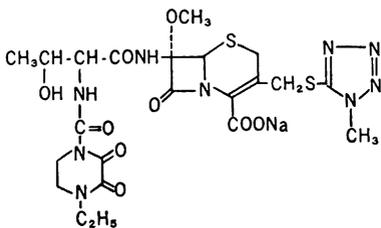
今回第 2 世代セフェム系薬剤である Cefmetazole (CMZ) と新しく開発されたセフェム系薬剤である T-1982 (Fig. 1) の尿中抗菌力を測定したので、その成績について報告する。

### I. 実験材料ならびに方法

健康成人男子 6 名を 2 群にわけ、T-1982, CMZ それぞれ 1g を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解し、3 分間で静注し、1 週間間隔をおいて cross over した。

あらかじめ排尿させ、静注終了後 2, 4, 6, 8, 12 時間後に採尿した。尿検体は尿量測定後一部は尿中濃度測定に供し、他はプラスチック製の滅菌スピッツグラスに入れ、 $-20^{\circ}\text{C}$  に保存した。最終排尿後、すべての尿材料について 2 倍希釈の系列をつくった。尿希釈系列の作成にあたっては、条件を一定にするために MINUTH ら

Fig. 1 Chemical structure of T-1982



(1976)<sup>9)</sup> が用いた人工尿に細菌の発育をより容易にするためにブドウ糖を加えて 0.1% にしたものを使用した。

被検菌は尿路感染症患者から分離し、鹿児島大学泌尿器科で保存している *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* の中から各 1 株を選び、あらかじめ Nutrient broth (栄研) に接種し、over night culture したものをを用いた。

これ等の菌株に対する接種菌量  $10^6$ /ml での T-1982, CMZ の MIC は *E. coli* に対して 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , *K. pneumoniae* に 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , *E. cloacae* に 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , *S. marcescens* に 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であった<sup>9)</sup>。

これらの細菌を薬剤含有尿稀釈液中に  $10^5$ /ml となるように接種し、37°C にて培養し、20 時間後に濁度の消失から MIC に相当する稀釈倍数を決定し、さらに SILVERBLATT & TURCK (1969)<sup>10)</sup> の方法に準じて濁度が消失していると判定された試験管から高濃度側に数本の試験管をとり Heart Infusion Agar 平板に塗抹して培養し、完全にコロニーが発生しなくなった稀釈倍数を最小殺菌濃度 (MBC) に相当するものとした。

## II. 実験成績

### 1) 尿中排泄ならびに尿中濃度

6 名の健康成人男子に T-1982 を 1 g 静注投与した時の尿中排泄ならびに尿中濃度を Table 1 に示した。

6 名の平均値で最初の 2 時間までに 504.8 mg (50.5%) が排泄され、尿中濃度は 4,785  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に達する。以後尿中濃度は 2~4 時間尿で 1,285  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 4~6 時間尿で 665  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 6~8 時間尿 264  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 8~10 時間尿 108.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 10~12 時間尿 75.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と維持された。尿中回収率は 6 時間で 72.1%, 8 時間までに 74.5%, 12 時間までに 76.3% に達し、6 時間までの回収率が大きいことが示された。

CMZ 1 g 静注後、尿中濃度は最初の 2 時間尿で 6 名の平均値で 6,343  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に達し、以後 2~4 時間尿 1,481  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 4~6 時間尿 566.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり、T-1982 とほぼ同等に高濃度の尿中濃度が維持されたが、6~8 時間尿以降では尿中濃度は T-1982 に比し低値となった (Table 2)。

### 2) 尿中抗菌力

T-1982, CMZ 各 1 g を静注投与後に得られた時間尿の前記 4 菌種に対する MIC に相当する濃度を得るに要する稀釈段階数ならびに MBC に相当するそれを Table 3, 4 に一覧し、それぞれ 6 名の稀釈段階数の平均値から稀釈倍数を求めた成績を Table 5 に示した。

T-1982 を 1 g 静注投与後の尿中薬剤が *E. coli* (MIC

0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) に対して静菌的抗菌力を発揮し得る最終稀釈段階数は 2 倍稀釈で表示して 6 名平均 16.2 段階、75,281 倍が最初の 2 時間尿で得られた。以後 MIC に相当する静菌的抗菌力を発揮し得る最終稀釈段階数、稀釈倍数は 2~4 時間尿で 14.5 段階、23,170 倍、4~6 時間尿 14 段階、16,384 倍によって得られ、10~12 時間尿でも 8.8 段階、446 倍稀釈によって得られた。それぞれの時間尿中薬剤濃度を稀釈倍数で除した数値もそれぞれ 0.06, 0.06, 0.04, 0.04, 0.09, 0.17, 平均 0.08 となり、実測された MIC と大差ないか、より小さい数値であることが示された。

また *E. coli* に対して殺菌的抗菌力を発揮し得る最終稀釈段階数は 6 名の平均値で同様に 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~12 時間尿で稀釈段階数で 14.3, 13.3, 12.5, 11.7, 10, 8.5 であり稀釈倍数はそれぞれ 20,171, 10,086, 5,793, 3,327, 1,024, 362 倍であった。尿中薬剤濃度を稀釈倍数で除した数値は 0.24, 0.13, 0.11, 0.08, 0.11, 0.21, 平均 0.15 となり、MIC に相当する稀釈倍数で得られる数値の 2 倍となり、*E. coli* (MIC 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) に対する MIC と MBC の間に 1 段階程度の差が存在するものと思われた。

CMZ では 6 名の平均でこの *E. coli* に対して MIC に相当する静菌的濃度を得るに必要な最終稀釈段階数および稀釈倍数は 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~12 時間尿で 11.8 段階・3,566 倍、10.2 段階・1,176 倍、9.8 段階・891 倍で得られ、以後さらに 64 倍、28 倍、14 倍の稀釈倍数を要した。得られた各時間尿の尿中濃度を MIC に相当する濃度を得るに要する稀釈倍数で除した数値は、各時間尿についてそれぞれ、1.78, 1.26, 0.64, 1.95, 1.61, 1.21, 平均 1.41 となり、CMZ の *E. coli* に対する MIC 値 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の約 2 倍であった。MBC に相当する濃度を得るに要する稀釈段階ならびに稀釈倍数は 0~2 時間尿で 11.3 段階・2,521 倍、2~4 時間尿で 9.8 段階・891 倍、4~6 時間尿でも 8.8 段階・446 倍に達し、8~10 時間尿で 4.3 段階・20 倍、10~12 時間尿でも 2.8 段階・7 倍稀釈を要した。各時間尿に得られた尿中濃度を MBC に相当する濃度を得るに要する稀釈倍数で除して得られる数値は 2.52, 1.66, 1.27, 2.23, 2.26, 2.43, 平均 2.06 となり、CMZ の MIC 値 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の約 3 倍であった。したがって CMZ の *E. coli* に対する MIC と MBC の間に 1~2 段階の差が存在することが示された。またこの結果は尿中に排泄された CMZ も尿中に存在する MIC 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の *E. coli* によって不活化されないことを示している。

*K. pneumoniae* に対する 1 g 静注後に尿中に排泄さ

Table 1 Urinary excretion of T-1982

No.	Name	Age	0-2 hrs.		2-4 hrs.		4-6 hrs.		6-8 hrs.		8-10 hrs.		10-12 hrs.		Total						
			$\mu\text{g/ml}$	mg	mg	%															
1	H. T.	25	6,800	507	823	116	11.6	630	71	7.1	248	26	2.6	64.5	12	1.2	46.3	9	0.9	741	74.1
2	M. T.	29	6,675	474	2,075	168	16.8	1,111	74	7.4	385	30	3.0	343	20	2.0	170	9	0.9	775	77.5
3	H. S.	33	1,315	488	770	143	14.3	857	60	6.0	263	25	2.5	95.3	10	1.0	93.5	9	0.9	735	73.5
4	H. M.	24	5,700	519	1,373	178	17.8	398	55	5.5	248	23	2.3	59.5	8	0.8	42	5	0.5	788	78.8
5	M. K.	28	5,717	503	1,803	178	17.8	708	64	6.4	238	20	2.0	61.5	12	1.2	24.5	6	0.6	783	78.3
6	K. T.	29	2,500	538	867	140	14.0	286	49	4.9	199	20	2.0	28.5	7	0.7	—	—	—	754	75.4
	Mean	28	4,785	504.8	1,285	153.8	15.4	665	62.2	6.2	264	24.0	2.4	108.7	11.5	1.2	75.3	7.6	0.8	762.7	76.3
	$\pm$		$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$												
	S. D.		2,307	22.6	557	24.9	2.5	301	9.5	0.9	63	3.8	0.4	116.7	4.6	0.5	58.8	1.9	0.2	22.4	2.2

Table 2 Urinary excretion of CMZ

No.	Name	Age	0-2 hrs.		2-4 hrs.		4-6 hrs.		6-8 hrs.		8-10 hrs.		10-12 hrs.		Total						
			$\mu\text{g/ml}$	mg	mg	%															
1	H. T.	25	12,200	713.7	2,070	146.9	14.7	600	46.2	4.6	212.0	14.4	1.4	75.0	5.5	0.6	22.8	1.7	0.2	928	92.8
2	M. T.	29	6,380	638.0	1,580	153.3	15.3	580	41.7	4.2	148.0	12.6	1.3	53.0	4.4	0.4	21.1	1.6	0.2	851	85.1
3	H. S.	33	3,720	643.5	1,590	238.5	23.9	645	49.0	4.9	92.8	15.9	1.6	12.2	5.5	0.6	14.9	2.3	0.2	955	95.5
4	H. M.	24	4,250	671.5	880	132.9	13.3	508	38.3	3.8	81.0	9.6	1.0	17.2	3.0	0.3	17.2	1.2	0.1	857	85.7
5	M. K.	28	7,480	706.8	1,790	150.3	15.0	625	49.0	4.9	185.0	15.9	1.6	77.0	6.5	0.7	15.0	2.0	0.2	930	93.0
6	K. T.	29	4,025	668.1	975	149.1	14.9	440	41.8	4.2	30.0	10.3	1.0	36.8	4.4	0.4	11.0	1.6	0.2	875	87.5
	Mean	28	6,343	673.6	1,481	161.8	16.2	566.3	44.3	4.4	124.8	13.1	1.3	45.2	4.9	0.5	17.0	1.7	0.2	899	89.9
	$\pm$		$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$												
	S. D.		3,232	31.4	465	38.2	3.8	77.9	4.4	0.4	68.8	2.7	0.3	27.9	1.2	0.2	4.4	0.4	0.0	43.8	4.4

Table 3 Antibacterial activities of T-1982 and CMZ in urine

Species	Volunteer	Minimal bacteriostatic dilution (Dilution 2 <sup>-n</sup> )											
		T-1982						CMZ					
		0-2 hrs.	2-4 hrs.	4-6 hrs.	6-8 hrs.	8-10 hrs.	10-12 hrs.	0-2 hrs.	2-4 hrs.	4-6 hrs.	6-8 hrs.	8-10 hrs.	10-12 hrs.
<i>E. coli</i>	1	17	15	14	12	10	7	14	11	11	7	4	4
	2	16	14	14	13	11	9	12	10	10	8	6	4
	3	16	16	15	13	11	10	10	11	10	9	4	3
	4	16	13	14	13	10	9	12	11	10	7	5	4
	5	17	15	15	13	10	9	10	10	10	7	6	4
	6	15	14	12	12	9	9	12	9	9	3	5	4
	Av.	16.2	14.5	14.0	12.7	10.2	8.8	11.8	10.2	9.8	6.0	4.8	3.8
<i>K. pneumoniae</i>	1	18	17	15	13	11	10	11	11	9	6	5	5
	2	18	16	16	15	13	12	11	11	9	5	4	2
	3	18	17	15	14	12	11	11	11	9	6	4	4
	4	17	15	13	13	10	10	13	11	8	9	5	4
	5	15	15	14	12	10	10	9	10	9	8	6	5
	6	15	14	12	14	10	8	11	7	9	2	4	2
	Av.	16.8	15.7	14.2	13.5	11.0	10.2	11.0	9.8	8.7	6.0	4.7	3.7
<i>E. cloacae</i>	1	18	17	16	14	12	12	16	12	8	5	2	<0
	2	20	18	18	17	13	11	13	9	7	5	3	1
	3	18	17	15	14	14	10	12	9	8	2	1	<0
	4	19	17	16	16	13	11	11	9	8	3	1	<0
	5	18	18	16	14	12	10	13	10	8	5	2	<0
	6	18	17	15	14	11	10	11	9	7	4	1	<0
	Av.	18.5	17.3	16.0	14.8	12.5	10.7	12.7	9.7	7.7	4.0	1.7	0.2
<i>S. marcescens</i>	1	16	14	14	12	10	8	13	9	9	5	5	3
	2	18	18	16	15	12	12	10	8	8	5	4	4
	3	17	17	16	15	13	11	12	8	6	5	4	0
	4	18	16	15	15	13	11	12	9	8	6	3	2
	5	18	16	15	13	11	10	8	9	7	6	5	3
	6	17	15	14	13	10	10	10	10	7	8	4	0
	Av.	17.3	16.0	15.0	13.8	11.5	10.3	10.8	8.8	7.5	5.8	4.2	2.0

Table 4 Antibacterial activities of T-1982 and CMZ in urine

Species	Volun- teer	Minimal bactericidal dilution (Dilution 2 <sup>-n</sup> )											
		T-1982						CMZ					
		0-2 hrs.	2-4 hrs.	4-6 hrs.	6-8 hrs.	8-10 hrs.	10-12 hrs.	0-2 hrs.	2-4 hrs.	4-6 hrs.	6-8 hrs.	8-10 hrs.	10-12 hrs.
<i>E. coli</i>	1	14	12	11	12	10	7	13	11	9	6	3	4
	2	13	13	13	13	10	9	12	10	8	8	6	1
	3	14	15	14	12	11	10	11	10	9	4	3	2
	4	15	13	12	11	10	9	12	10	9	7	5	4
	5	16	14	14	12	10	8	10	9	9	7	5	3
	6	14	13	11	10	9	8	10	9	9	3	4	3
	Av.	14.3	13.3	12.5	11.7	10.0	8.5	11.3	9.8	8.8	5.8	4.3	2.8
<i>K. pneumoniae</i>	1	17	16	15	11	11	8	12	10	7	6	5	5
	2	17	16	16	13	11	11	11	9	8	5	4	1
	3	18	17	14	13	11	10	10	9	7	6	3	3
	4	17	12	13	13	10	10	12	9	7	7	4	3
	5	15	15	13	12	10	9	8	8	7	6	5	4
	6	15	14	12	13	9	8	11	7	8	2	4	0
	Av.	16.5	15.0	13.8	12.5	10.3	9.3	10.7	8.7	7.3	5.3	4.2	2.7
<i>E. cloacae</i>	1	16	14	14	13	12	8	12	9	8	5	2	0
	2	17	16	16	14	12	11	12	9	7	5	3	1
	3	18	16	13	13	12	10	11	8	8	2	1	<0
	4	17	14	14	13	11	9	12	9	7	3	0	<0
	5	17	17	15	13	12	9	12	10	7	2	0	<0
	6	17	15	14	13	10	7	11	9	6	3	<0	<0
	Av.	17.0	15.3	14.3	13.2	11.5	9.0	11.7	9.0	7.2	3.3	1.0	0.2
<i>S. marcescens</i>	1	15	13	13	11	9	7	11	9	8	5	5	1
	2	17	17	15	14	11	11	10	8	7	5	2	1
	3	16	16	14	14	11	10	8	8	6	5	4	<0
	4	17	14	13	10	10	10	11	9	7	5	2	1
	5	16	15	14	12	10	9	8	7	6	4	4	1
	6	16	13	12	11	9	9	10	9	7	7	4	1
	Av.	16.2	14.7	13.5	12.0	10.0	9.3	9.7	8.3	6.8	5.2	3.5	0.8

Table 5 Antibacterial activities of T-1982 and CMZ in the urine by doubling dilutions with synthesized urine

Species		T-1982								CMZ							
		0-2 hrs.	2-4 hrs.	4-6 hrs.	6-8 hrs.	8-10 hrs.	10-12 hrs.	0-2 hrs.	2-4 hrs.	4-6 hrs.	6-8 hrs.	8-10 hrs.	10-12 hrs.				
<i>E. coli</i>	MIC	16.2	14.5	14.0	12.7	10.2	8.8	11.8	10.2	9.8	6.0	4.8	3.8				
	Dilutions	75, 281	23, 170	16, 384	6, 654	1, 176	446	3, 566	1, 176	891	64	28	14				
<i>E. coli</i>	MBC	14.3	13.3	12.5	11.7	10.0	8.5	11.3	9.8	8.8	5.8	4.3	2.8				
	Dilutions	20, 171	10, 086	5, 793	3, 327	1, 024	362	2, 521	891	446	56	20	7				
<i>K. pneumoniae</i>	MIC	16.8	15.7	14.2	13.5	11.0	10.2	11.0	9.8	8.7	6.0	4.7	3.7				
	Dilutions	114, 105	53, 232	18, 820	11, 585	2, 048	1, 176	2, 048	891	416	64	26	13				
<i>E. cloacae</i>	MIC	16.5	15.0	13.8	12.5	10.3	9.3	10.7	8.7	7.3	5.3	4.2	2.7				
	Dilutions	92, 682	32, 768	14, 263	5, 793	1, 261	630	1, 663	416	158	39	18	6				
<i>E. cloacae</i>	MIC	18.5	17.3	16.0	14.8	12.5	10.7	12.7	9.7	7.7	4.0	1.7	0.2				
	Dilutions	370, 728	161, 369	65, 536	28, 526	5, 793	1, 663	6, 654	832	208	16	3	1				
<i>E. cloacae</i>	MIC	17.0	15.3	14.3	13.2	11.5	9.0	11.7	9.0	7.2	3.3	1.0	0.2				
	Dilutions	131, 072	40, 342	20, 171	9, 410	2, 896	512	3, 327	512	147	10	2	1				
<i>S. marcescens</i>	MIC	17.3	16.0	15.0	13.8	11.5	10.3	10.8	8.8	7.5	5.8	4.2	2.0				
	Dilutions	161, 369	65, 536	32, 768	14, 263	2, 896	1, 261	1, 783	446	181	56	18	4				
<i>S. marcescens</i>	MIC	16.2	14.7	13.5	12.0	10.0	9.3	9.7	8.3	6.8	5.2	3.5	0.8				
	Dilutions	75, 281	26, 616	11, 585	4, 096	1, 024	630	832	315	111	37	11	2				

れた T-1982 の尿中抗菌力は、MIC に相当する濃度を得るに要する稀釈段階、稀釈倍数で表示すると、Table 3, 5のごとくであり、各時間尿においてそれぞれ6名の平均値で *E. coli* に対する稀釈段階数に近似したが、稀釈倍数では大となった。各時間尿中濃度を MIC に相当する濃度を得るに要する稀釈倍数で除した数値は 0.02~0.06、平均 0.04 となり、実測 MIC 値より小となった。また MBC に相当する濃度を得るに要する稀釈段階数、稀釈倍数も *E. coli* に対するものより大となった (Table 4, 5)。したがって各時間尿中薬剤濃度を MBC に相当する濃度を得るに要する稀釈倍数で除した数値は 0.04~0.12、平均 0.07 となり、MIC、MBC に相当する理論的尿中薬剤濃度に差が少ないことが示された。

しかし CMZ では各時間尿中薬剤濃度から *K. pneumoniae* に対する MIC ならびに MBC に相当する濃度を得るに要する稀釈段階数および稀釈倍数は、T-1982 に比し最初の 2 時間尿でいずれも 5.8 段階・156 倍劣り以後の時間尿における稀釈段階数、稀釈倍数も同様であった。また各時間尿中濃度を MIC、MBC に相当する濃度を得るに要する稀釈倍数で除した数値はそれぞれ 1.31~3.10、平均 1.85、2.51~3.81、平均 3.25 となり、実測 MIC 値 (1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) より大となり、MIC と MBC に相当する尿中薬剤濃度に差が生じるものと思われた。したがって *K. pneumoniae* に対する尿中抗菌力は T-1982 の方が強いと考えられた。

T-1982 投与後の尿の *E. cloacae* (MIC 0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) に対する抗菌力は MIC に相当する濃度を得るための稀釈段階数、稀釈倍数は前 2 菌に比しきわめて大となり、本剤が *E. cloacae* に抗菌力が強いことを裏づけた。MBC に相当する濃度を得る

Fig. 2 Minimum bacteriostatic dilutions

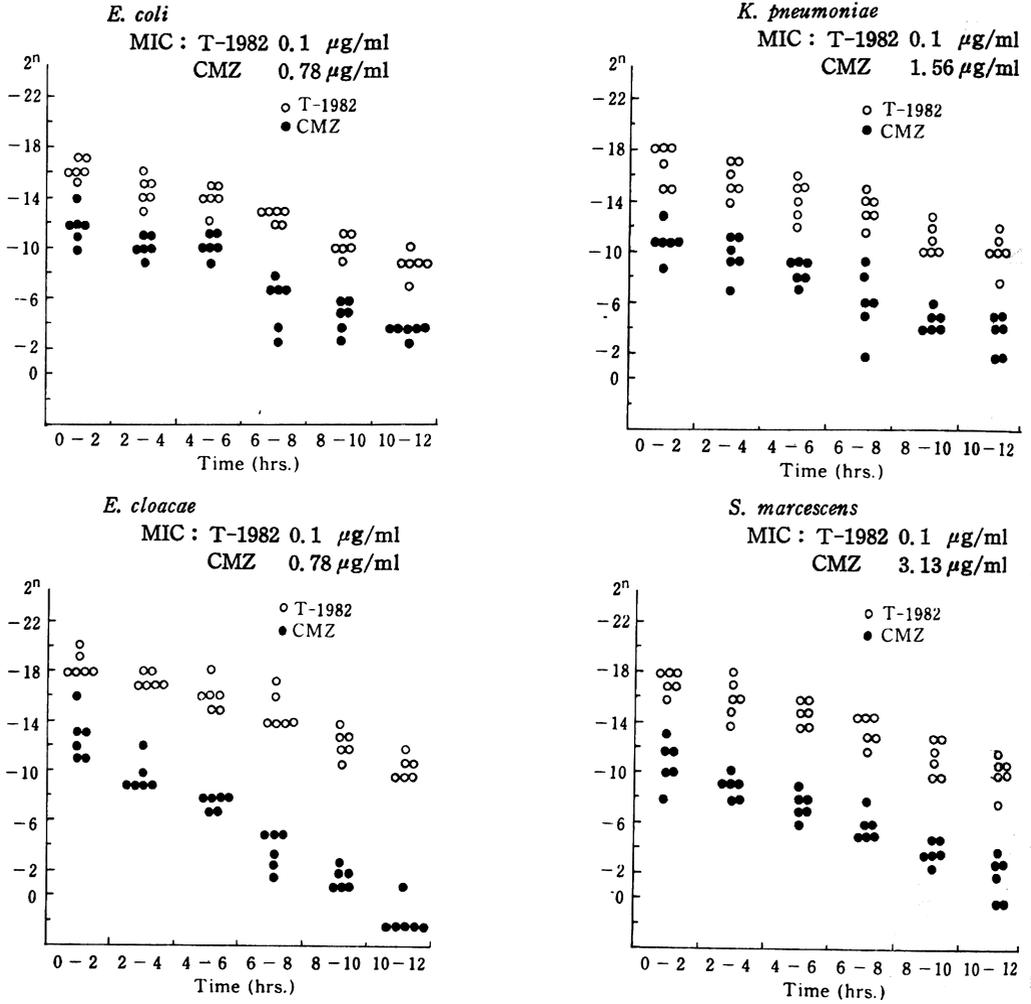


Fig. 3 Minimum bactericidal dilutions

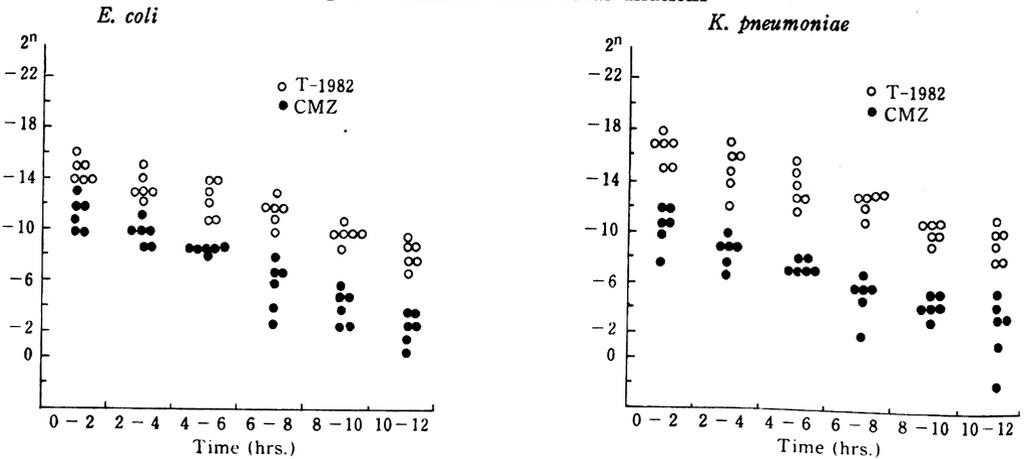


Fig. 3 (continued)

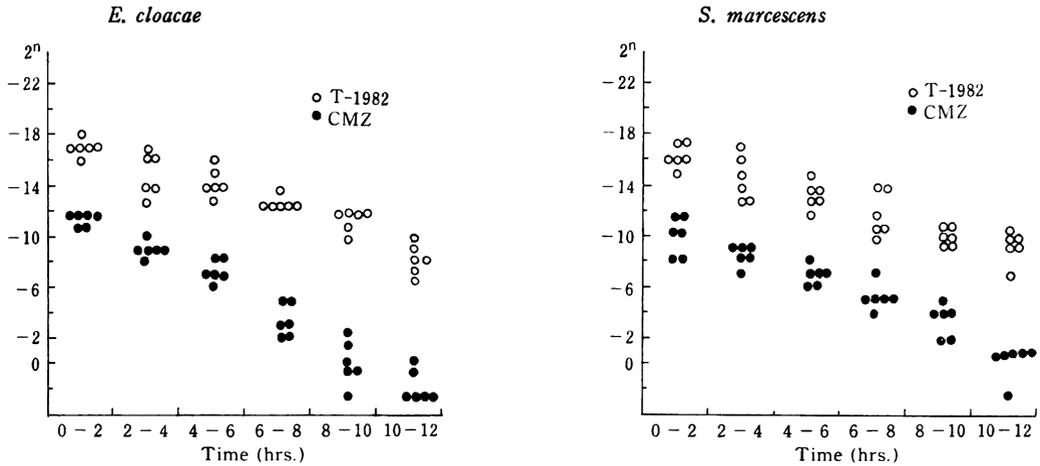


Table 6 Theoretically calculated MIC and MBC value in the urine ( $\mu\text{g/ml}$ )

		0-2hrs.	2-4hrs.	4-6hrs.	6-8hrs.	8-10hrs.	10-12hrs.	Mean
<i>E. coli</i> T (0.1) C (0.78)	MIC T	0.06	0.06	0.04	0.04	0.09	0.17	0.08
	MIC C	1.78	1.26	0.64	1.95	1.61	1.21	1.41
	MBC T	0.24	0.13	0.11	0.08	0.11	0.21	0.15
	MBC C	2.52	1.66	1.27	2.23	2.26	2.43	2.06
<i>K. pneumoniae</i> T (0.1) C (1.56)	MIC T	0.04	0.02	0.04	0.02	0.05	0.06	0.04
	MIC C	3.10	1.66	1.36	1.95	1.74	1.31	1.85
	MBC T	0.05	0.04	0.05	0.05	0.09	0.12	0.07
	MBC C	3.81	3.56	3.58	3.20	2.51	2.83	3.25
<i>E. cloacae</i> T (0.1) C (0.78)	MIC T	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.05	0.02
	MIC C	0.95	1.78	2.72	7.80	15.07	17.00	7.55
	MBC T	0.04	0.03	0.03	0.03	0.04	0.15	0.05
	MBC C	1.91	2.89	3.85	12.48	22.60	17.00	10.12
<i>S. marcescens</i> T (0.1) C (3.13)	MIC T	0.03	0.02	0.02	0.02	0.04	0.06	0.03
	MIC C	3.56	3.32	3.13	2.23	2.51	4.25	3.17
	MBC T	0.06	0.05	0.06	0.06	0.11	0.12	0.08
	MBC C	7.62	4.70	5.10	3.37	4.11	8.50	5.57

T : T-1982, C : CMZ, ( ) :  $\mu\text{g/ml}$

ための稀釈倍数もきわめて大であった。各時間尿中薬剤濃度を MIC ならびに MBC に相当する濃度を得るに要する稀釈倍数で除した数値はそれぞれ0.01~0.05, 平均0.02, 0.03~0.15, 平均0.05となり実測 MIC 値を下廻った。

一方 CMZ (*E. cloacae* に対する MIC 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ) 投与後の尿中濃度は T-1982 よりも 0~6 時間尿では大

であるが、MIC ならびに MBC に相当する濃度を得るための稀釈倍数は T-1982 より小であった。本菌株にたいする両薬剤の MIC の差は 3 段階であるが MIC に相当する濃度を得るに要する稀釈段階数では両剤間に 6~10 段階の開きがあり、MBC に相当する濃度を得るための稀釈段階数でも 5 段階以上の差がみられ、MIC 値の差を考慮しても T-1982 の本菌に対する尿中抗菌力は

CMZ よりも強いと思われた。

*S. marcescens* (T-1982 の MIC 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , CMZ の MIC 3.13  $\mu\text{g/ml}$ ) に対しても T-1982 投与後尿中濃度から MIC に相当する濃度を得るに要する稀釈倍数は大きく、MBC も同様であった。

CMZ 投与後の尿を稀釈して MIC ならびに MBC に相当する濃度を得るための稀釈段階数は平均値で T-1982 に比し 6~7 段階の差で劣り、両薬剤の実測 MIC の差が 5 段階であること、稀釈倍数でもその差を上廻る差が両剤間にみとめられることから T-1982 の尿中抗菌力が優れているといえる。しかし各時間尿中濃度を MIC に相当する濃度を得るに要する稀釈倍数で除した数値は CMZ では 2.23~4.25 であり、その平均値は 3.17 となり実測 MIC 値ときわめて近似した。したがって CMZ は被検 *S. marcescens* による尿中での不活化は受けにくいことが示された。しかし各時間尿中濃度を MBC を得るに要する稀釈倍数で除した数値は 3.37~8.50 (平均 5.57) となり、約 1 段階 MIC と MBC の間に差があることが示された。

両薬剤が尿中において各被検菌種に対して MIC または MBC に相当する濃度を得るに要する稀釈段階数を Fig. 2, 3 に示した。

また各時間尿中濃度を両薬剤について、MIC ならびに MBC に相当する濃度を得るに要した稀釈倍数で除した数値 (6 名の平均値) と 12 時間までの平均値とを Table 6 に示した。

### III. 考 察

尿路感染症の治療という立場から抗菌性化学療法を考えた場合に、治療を左右する因子として、薬剤の体内における代謝ならびに不活化、薬剤の排泄経路ならびに動態、尿中における薬剤の安定性、抗菌スペクトル、抗菌力を等閑視するわけにはいかない。つまり尿路感染症治療には腎排泄型で、必要十分量の活性の薬剤が腎を介して尿中に排泄され、しかも尿中細菌の産生する不活化酵素により影響をうけず、標的細菌に対して理に適った抗菌力を発揮する薬剤が必要になる。その意味では人体という複雑な酵素系機構をもつ生体を通して得られる尿中薬剤を用いて、被検細菌に対する抗菌力を測定することは、尿路感染症の治療効果の予知に有用であろうことを述べた<sup>7)</sup>。

またディスク法による感受性テスト結果と臨床効果が一致しないこと<sup>8)</sup>、現在慣用している平板稀釈法そのものと、接種菌量による差がどのように臨床に反映するかが不詳であることから、少なくとも尿路感染症において使用薬剤の臨床効果予知のための、*in vivo* 抗菌力試験

とも考えられる尿中抗菌力を測定することは意味があるものと思われる。しかし尿中抗菌力の測定にはきわめて多くの器具と労力を必要とする点には問題が残り、今後はより簡便におこなえるような方法論を開拓することも一つの課題であろう。

今回対照薬剤として CMZ を選んだのは第 2 世代セフェム剤に包含され、構造上 7 ACA の 7 $\alpha$  位に OCH<sub>3</sub> 基をもつセファマイシン系薬剤であり、 $\beta$ -lactamase にきわめて安定であり、かつ現在すでに臨床的に慣用されているからである。T-1982 の化学構造式はセファマイシン系薬剤に属し、きわめて類似しているが 7 $\beta$  の側鎖 Piperazine 環が特長である (Fig. 1)。

尿中排泄ならびに尿中濃度の推移は CMZ の方が早い時間尿中に多量に排泄されるが遅い時間尿中では逆に T-1982 の尿中濃度が大きくなり、血中濃度の推移を反映した。

教室の今までの実験から<sup>2-4)</sup> は尿中濃度がより高く得られる CMZ の方が治療効果を得るためには有利と考えられる。しかし別報<sup>9)</sup> のように教室保有の尿路感染症分離菌に対する MIC 測定成績では T-1982 の方が優れている。したがって両剤の平均的抗菌力の差を表現する方法として、両剤の 10<sup>6</sup> cells/ml 接種時の MIC ピーク値に近似する菌株を選択した。その結果、尿中薬剤濃度では CMZ 有利、抗菌力では T-1982 有利という実験設定をおこなったことになる。

著者らは各時間尿中薬剤濃度を MIC に相当する濃度を得るに要する稀釈倍数で除した数値を仮に理論的 MIC とすることを提唱した<sup>7)</sup>が、今回はさらに MBC に相当する濃度を得るに要する稀釈倍数で除した数値についても検討を加えた。これらの数値は尿中に排泄されている薬剤の尿中細菌にたいする MIC または MBC とも考えられるので、尿中 MIC または尿中 MBC と表現した方がより妥当であろう。

今回の T-1982, CMZ の尿中抗菌力測定成績では、尿中排泄が大である CMZ が実測 MIC の差のために、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* のいずれの菌株に対しても MIC または MBC 相当濃度を得るに要する稀釈段階数、稀釈倍数ともに小さく、日常臨床に使用した場合 T-1982 の方が CMZ より有利であろうと思われた。

尿中抗菌力を得るに必要な稀釈倍数と実測 MIC との関連をより適切に表現するため、尿中細菌存在下における薬剤の不活化、抗菌力を包括して検討するために、いわゆる尿中 MIC, MBC を計算した。

その結果 *E. coli* に対しては各時間尿についての平均

値で CMZ では尿中 MIC は実測 MIC の 2 倍となり、尿中 MBC はさらに 1 段階の差をみせた。この事実から CMZ では尿中 MIC は実測値より 1 段階劣るが、T-1982 ではやや優れるという結果を得た。*K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens* に対しても T-1982 の尿中 MIC は実測 MIC を凌駕し、CMZ では尿中 MIC は実測 MIC に近似するかまたは劣った。尿中 MBC は両剤とも各菌種に対して尿中 MIC より 1 段階近く劣った。この結果から尿中 MIC が実測 MIC よりも低く得られた T-1982 の方が尿中抗菌力は強いと推定された。

通常尿中抗菌力として MIC, MBC に相当する濃度を得るに要する稀釈倍数によって複数の抗菌剤の *in vivo* 効果を、薬剤の尿中排泄と抗菌力の総合として捉えることが可能なことは前報で述べた<sup>7)</sup>。

今回は前報で理論的 MIC として述べた数値をいわゆる尿中 MIC ならびに MBC として評価をおこなうために、各時間尿中薬剤濃度を MIC, MBC に相当する濃度を得るに必要な稀釈倍数で除した数値を実測 MIC と比較検討した。その結果実測 MIC より低い尿中 MIC が得られれば、*in vivo* 効果はさらに期待できるものと考えた。また将来患者に抗菌性薬剤を投与して one point の分割尿が得られれば、患者分離菌を用いて尿中 MIC の測定が可能であるかどうかの予測のために今回の分析を試みた。

その結果最初の 2 時間尿が最も高濃度であり、尿中 MIC と実測 MIC とを比較対比するのには好都合であると思われた。Table 6 の成績のように尿中排泄の減衰の速い薬剤では 6 時間以後の尿中薬剤は低濃度となり、信頼性に乏しくなる。また実際にも最初の 2 時間までの高濃度の尿中薬剤により治療効果は影響されると考えられるので臨床的応用の可能性が示唆された。

投与された抗菌性薬剤が何時間尿まで尿中抗菌力を保持し得るかを検討しておけば、尿中細菌の再増殖に要す

る時間的關係さえ把握すれば、尿路感染症における 1 日投与回数設定にも有用であり、この意味でも尿中抗菌力測定は臨床的に役立つものと考えられる。この観点からは 1 日 2 回投与の場合尿中排泄が遷延し、尿中抗菌力が長時間保持される T-1982 の方が CMZ より有用であろう。

## 文 献

- 1) 大井好忠：尿路感染症の薬剤耐性と臨床効果。皮と泌 28：301～305, 1966
- 2) 角田和之：実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究。泌尿紀要 19：931～962, 1973
- 3) 坂本日朗：腎盂腎炎の化学療法に関する実験的研究 大腸菌性閉塞性腎盂腎炎による検討。Chemotherapy 28：31～48, 1980
- 4) 川島尚志：緑膿菌性腎盂腎炎の化学療法に関する実験的研究。Chemotherapy 25：2371～2386, 1977
- 5) 大井好忠，他：尿路感染症における  $\beta$ -lactamase の基礎的臨床的研究。西日泌尿 41：1055～1067, 1979
- 6) 川島尚志，大井好忠，小島道夫，後藤俊弘，長沼広三郎，岡元健一郎：尿路感染症における Cefoperazone (T-1551) の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 28(S-6)：765～778, 1980
- 7) 大井好忠，川島尚志，後藤俊弘，小島道夫，岡元健一郎：抗生剤の尿中抗菌力にかんする研究—Ceftizoxime(FK749)と Cefotiam の比較を中心として—。Chemotherapy 28(S-5)：789～796, 1980
- 8) MINUTH, J. N.; D. M. MUSHER & S. B. THORSTEINSON: Inhibition of the antibacterial activity of gentamicin by urine. J. Inf. Dis. 133：14～21, 1976
- 9) 大井好忠，後藤俊弘，川島尚志，小島道夫，岡元健一郎，阿世知節夫，坂本日朗，永田進一，陳英輝，柿木敏明：尿路感染症に対する T-1982 の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 30(S-3)：842～862, 1982
- 10) SILVERBLATT, F. & M. TURCK: Laboratory and clinical evaluation of carbenicillin. Antimicrob. Agents & Chemoth. 5：279～285, 1969

ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF ANTIMICROBIALS IN THE URINE  
II. Proposal of urinary MIC and MBC, a comparative study on T-1982 and CMZ

YOSHITADA OHI, TOSHIHIRO GOTO, TAKASHI KAWABATA,  
MICHIO OBATA and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

Antibacterial activities of T-1982 and cefmetazole (CMZ) in the urine against each strain of *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *S. marcescens* isolated from patients with urinary tract infections were measured.

Urine samples were collected in 12 hours after intravenous injection of 1g of the drug to 6 healthy male volunteers. Urine samples collected at intervals of 2 hours were diluted 2-fold with synthesized urine. Inoculum size of the bacteria was  $10^5$ /ml. Bacteriostatic and bactericidal dilutions were measured after 20 hours incubation at 37°C.

So-called urinary MIC and MBC values were calculated by dividing drug levels in the fractional urine samples by dilutions to obtain bacteriostatic and bactericidal state.

Urinary MIC values of T-1982 were smaller than those measured by agar dilution method against all bacterial strains tested, while urinary MICs of CMZ were larger than those values except *S. marcescens*. Differences between urinary MIC and MBC were also recognized.

Thus, the prospect of *in vivo* effect of antimicrobials in the urine may be possible by measuring antibacterial activities in the urine samples obtained after giving the drugs, because the results totally reflect urinary concentrations, inactivation of the drugs by bacteria and antibacterial activities of the drug.