

複雑性尿路感染症における薬剤投与後の尿中細菌数の経時変化

宮本 慎一・田宮 高宏・高塚 慶次

砂川市立病院泌尿器科

(昭和 59 年 7 月 27 日受付)

18名の複雑性尿路感染症患者に、gentamicin, latamoxef, MT-141を5日間投与し、薬剤投与前に 10^4 cells per ml以上分離された25菌株の、初回投与6時間後および1日目～5日目までの尿中細菌数を経時的に測定した。その結果、化学療法剤が有効ならば尿中細菌は経時的に減少する、薬剤耐性群より薬剤感性群で、またカテーテルあり群よりカテーテルなし群で尿中細菌数の減少が大きく、しかも早い時期にみられる、5日間の化学療法剤投与にて尿中細菌が陰性化する症例では、投与開始6時間後～1日目には約60%が陰性化している、などのことがわかった。これらの知見は、抗菌剤の薬効評価上重要であることを主張した。

複雑性尿路感染症は一般に難治性で、化学療法剤の治療効果は低い。この複雑性尿路感染症における、化学療法剤投与後の短時間を含めての尿中細菌の推移を検討した報告は少ない。本研究では、複雑性尿路感染症における化学療法剤投与後の尿中細菌の推移を検討した。

I. 対象と方法

18名の複雑性尿路感染症患者を対象とした。年齢は52～79歳、男16名、女2名である。このうち尿路カテーテル留置例は7名、カテーテル非留置例は11名である。尿路基礎疾患としては、前立腺肥大症8名、前立腺癌3名、尿道狭窄2名、膀胱癌3名、神経因性膀胱機能障害1名、水腎症1名である。単独菌感染13名、2菌種感染3名、3菌種感染2名で、上記の対象患者から薬剤投与前に 10^4 cells per ml以上分離された細菌は、*Serratia marcescens* 5, *Pseudomonas cepacia* 6, *Streptococcus faecalis* 3, *Alcaligenes faecalis* 2, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Flavobacterium*, *Staphylococcus epidermidis* 各1の合計25株であった。以下、この25菌株について検討することとする。

化学療法剤の種類と投与量、投与方法は、gentamicin 80 mg (筋注)、latamoxef 1 g (注射用生理食塩水 20 ml に溶解、静注)、MT-141 1 g (明治製菓株式会社より提供、注射用生理食塩水 20 ml に溶解、静注)で、いずれの薬剤も、1日2回(12時間ごと)、5日間投与した。

尿中細菌数は薬剤投与前、初回投与6時間後と、1日目～5日目は、その日の1回目の投与直前に測定した。尿中細菌数は混釈平板法によって測定した。薬剤投与後は、検体を採取後ただちにその1 mlを15,000 rpm, 5

分間遠心し、沈渣を滅菌生理食塩水 1 ml にて洗浄する操作を3回行ない、尿中に排泄された薬剤を除去して尿中細菌数を測定した。

分離菌の薬剤感受性はMICで表わし、MICは寒天平板希釈法にて測定した。増菌用培地、感受性測定用培地は、それぞれMüller-Hinton broth (BBL), Müller-Hinton agar (BBL)を用いた。 10^6 cells per mlの菌液をマイクロプランターにてスポット接種し、37°Cにて18時間培養後MICを判定した。GentamicinについてはMICが $6.25 \mu\text{g per ml}$ 以下の菌を感性菌、 $12.5 \mu\text{g per ml}$ 以上を耐性菌とした。Latamoxef, MT-141は $50 \mu\text{g per ml}$ 以下を感性菌、 $100 \mu\text{g per ml}$ 以上を耐性菌とした。

得られたデータの解析は分散分析法で行ない、検定はF検定にて行なった。

II. 結果

薬剤投与前と、薬剤投与6時間後～5日目までの尿中細菌数をTable 1に示した。化学療法剤の投与によって尿中細菌数は経時的に減少し($F_0=25.55$, $P<0.01$)、薬剤感性群15菌株と薬剤耐性群10菌株の比較では、感性群の尿中細菌数の減少は、耐性群のそれより大きく($F_0=6.87$, $P<0.05$)、しかも早い時期にみられた(Fig. 1)。尿路カテーテルを有する患者から分離された9菌株と、カテーテルを有しない患者から分離された16菌株との比較では、カテーテルなし群での減少は、カテーテルあり群のそれより大きく($F_0=3.36$, $P<0.1$)、しかも早い時期にみられた(Fig. 2)。

5日間の薬剤投与にて、5日目までに陰性化した14菌株の、薬剤投与前から5日目までの菌数の推移をみると、薬剤投与6時間後で14株中5株(36%)が消失

Table 1 Bacterial counts of complicated urinary tract infections before and during a five-day treatment

(Log ₁₀ bacteria/ml of urine)									
No.	S	C	K ₁	K ₂	K ₃	K ₄	K ₅	K ₆	K ₇
1	1	1	5.57	3.87	2.60	0.00	0.00	0.00	0.00
2	1	1	5.40	2.30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
3	1	1	4.72	4.34	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
4	1	1	6.30	3.48	4.08	0.00	2.11	0.00	0.00
5	1	1	6.72	2.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
6	1	1	4.58	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
7	1	1	4.23	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
8	1	1	5.62	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
9	1	1	6.97	4.86	4.85	3.60	4.62	4.53	3.30
10	1	1	4.70	4.85	4.60	4.60	5.91	5.83	4.30
11	1	2	6.68	5.40	5.90	4.62	0.00	0.00	0.00
12	1	2	5.66	1.78	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
13	1	2	7.00	7.00	4.11	0.00	3.57	0.00	0.00
14	1	2	7.04	4.49	3.70	0.00	0.00	0.00	0.00
15	1	2	5.28	4.66	5.15	4.15	4.18	5.40	3.78
16	2	1	5.40	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
17	2	1	4.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
18	2	1	6.38	3.00	4.30	5.76	5.04	4.43	4.61
19	2	1	5.99	3.95	4.38	4.34	4.67	4.08	4.32
20	2	1	4.00	3.00	3.30	3.84	4.00	4.00	4.00
21	2	1	5.76	4.00	4.78	4.30	5.08	5.83	4.00
22	2	2	6.85	6.57	6.08	7.20	4.36	3.94	2.78
23	2	2	7.48	5.72	4.70	6.00	2.60	4.56	3.70
24	2	2	7.75	6.76	6.20	3.30	4.04	5.11	6.11
25	2	2	7.18	6.59	6.59	3.48	4.00	5.18	5.81

Abbreviation S, drug sensitivity S₁: drug-sensitive, S₂: drug-resistant,
 C, urinary catheter C₁: catheterless, C₂: catheterized,
 K, treatment day K₁: 0h; K₂: 1/4 day, K₃: 1st day, K₄: 2nd day,
 K₅: 3rd day, K₆: 4th day, K₇: 5th day,

* The logarithm of 0 to the base 10 is approached to 0.

Fig. 1 Bacteriological response to chemotherapy in complicated urinary tract infections. Drug-sensitive bacteria (A) decreased more rapidly than drug-resistant bacteria (B)

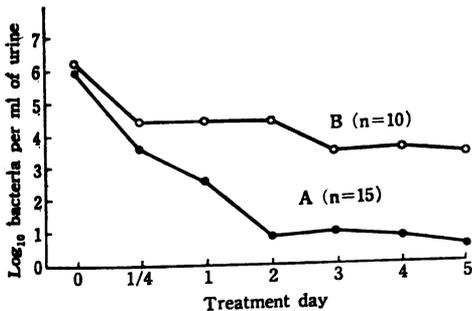
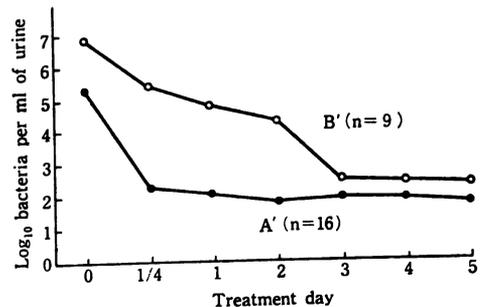


Fig. 2 Bacteriological response to chemotherapy in complicated urinary tract infections. Bacteria of the case without urinary catheter (A') decreased more rapidly than those of the case with urinary catheter (B')



し、1日目までに9株(64%)、2日目までには13株(93%)が消失していた(Fig. 3)。一方、5日間の薬剤投与にて陰性化しなかった11菌株については、初回投与

6時間で菌数の減少をみるものもあるが、全体としては薬剤投与前の菌数とは 10^{-2} ~ 10^{+2} 程度の増減で5日目まで推移していた(Fig. 4)。

Fig. 3 Profile of bacterial counts responsive to a five-day treatment

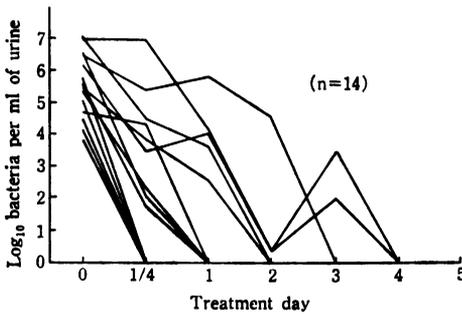
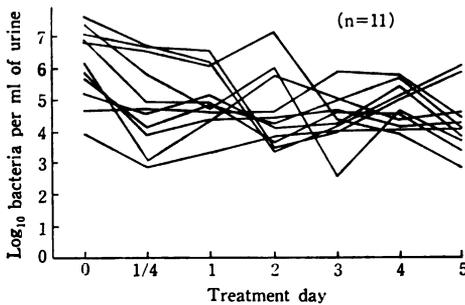


Fig. 4 Profile of bacterial counts not responsive to a five-day treatment



5日目までに陰性化した14菌株の、特に6時間目の菌数をみると、初回投与6時間ですでに陰性化していたものは5株(36%)、 10^8 cells per ml未滿に減少したものが3株(21%)、 10^8 cells per ml以上であったものは6株(43%)であった。 10^8 cells per ml未滿に減少した3株はいずれも1日目には陰性化していた。

なお種々検討したが、今回用いた薬剤では、薬剤による特徴はみられなかった。

III. 考 察

尿路感染症は、投与した薬剤が有効であれば、短期間のうちに尿中細菌は陰性化するとされており¹⁻³⁾、この短期間での反応は *in vivo* における感受性試験として考えられる²⁾。急性単純性膀胱炎では、多くの症例は治療開始後短期間で尿中細菌は陰性化する^{4,5)}が、複雑性尿路感染症での薬剤投与後の短時間を含めての経時的变化は充分検討されていない。

本研究では、18名の複雑性尿路感染症患者に gentamicin, latamoxef, MT-141 を5日間投与し、経時的に尿中細菌数を測定した結果、化学療法剤が有効な場合は、尿中細菌は経時的に減少する、薬剤耐性群より薬剤感性群で、またカテーテルあり群よりカテーテルなし群で、尿中細菌の減少が大きく、しかも早い時期にみられる。5日間の化学療法剤投与にて尿中細菌が陰性化する症例では、初回投与後6時間~1日目にすでに約60%が陰性化している、などのことがわかった。

今回得られた知見は、以下の理由で重要である。

(1) 化学療法剤の尿路感染症における効果は、薬剤投与1~2日目の成績で予測できる。

(2) 化学療法剤投与後の尿中細菌数の変化は、特に投与開始後の短時間内においては dynamic であり、薬効評価上、短時間の所見をも含めた成績で薬剤の効果のみた方が、より薬剤の特性を把握できる。

(3) 一定期間の投与後に効果を判定して薬効評価をする場合、判定日以前に得られたデータは大部分が効果判定の資料から除外されてしまうが、これには重要な情報が多く、除外すべきではない。

本論文の要旨は、第32回日本化学療法学会総会(1984年、札幌)にて発表した。

本研究において技術的援助を与えられた明治製菓株式会社中央研究所、石井孝弘氏、砂川市立病院中央検査部、横内好之技師にお礼を申しあげる。

文 献

- 1) STAMY, T. A.: Pathogenesis and treatment of urinary tract infections. WILLIAMS & WILKINS, Baltimore/London, 1980
- 2) KUNIN, C. M.: Detection, prevention and management of urinary tract infection. 3rd ed., LEA & FEBIGER, Philadelphia, 1979
- 3) KAYE, D.: Urinary tract infection and its management. The C. V. Mosby Company, Saint Louis, 1972
- 4) 宮本慎一, 田宮高宏, 高塚慶次, 熊本説明: 急性膀胱炎の研究——治療開始後短時間の尿所見の変化——。臨床と細菌 11: 76~78: 1984
- 5) OHKOSHI, M.: Evaluation of amoxicillin in Urology. in Amoxicillin(International symposium, London, Sept. 1973), pp.39~41, Excerpta Medica, Amsterdam, 1974

A CHANGE OF URINARY BACTERIAL COUNTS AFTER ADMINISTRATION OF ANTIMICROBIAL AGENTS IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SHIN-ICHI MIYAMOTO, TAKAHIRO TAMIYA and KEIJI TAKATSUKA
Department of Urology, Sunagawa City Medical Center

We studied a change of urinary bacterial counts of twenty-five strains isolated from eighteen patients with complicated urinary tract infections, after administration of antimicrobial agents. Urinary bacteria sensitive to drug *in vitro* were eliminated more rapidly than those resistant to drug, and urinary bacteria in the case without urinary catheter were eliminated more rapidly in the case with urinary catheter.

Most of bacteria were no longer present in the urine 2 to 3 days after treatment with an appropriate antimicrobial agents. In particular, some of them were eliminated 6 hours after administration of antimicrobial agents.

Based on our observations in this study, we emphasize that quantitative bacterial counts in urine within 1 to 2 days after initiation of chemotherapy are important for the clinical evaluation of antimicrobial agents.