

Sub MIC (最小発育阻止濃度以下) の抗菌薬の *in vivo* 効果に関する研究

小川正俊  
東邦大学医学部微生物学教室

(昭和 60 年 8 月 23 日受付)

血清中濃度のピーク値が MIC を超えない投与量 (sub MIC) での各種の抗菌薬 (mezlocillin, piperacillin, cefazolin, cefoperazone, cefotaxime, cefmenoxime, ceftazidime, latamoxef, cefsulodin, gentamicin, ofloxacin) が *in vivo* でどのような効果を示すかを各種細菌を用いた全身感染マウスにより検討した。

各薬剤の投与量はマウスの血清中濃度のピーク値が MIC 以下となるよう設定した。

*S. aureus* Smith および *E. coli* 94 による感染に対しては、各薬剤とも MIC 以下の血清中濃度の投与量で高率に生残するマウスが認められ、有効性が確認された。

*K. pneumoniae* TMS 2 および *P. aeruginosa* PI 67 による感染に対しては、すべての薬剤が *in vivo* 効果を示さなかった。

*S. marcescens* TMS 8 の感染では ceftazidime および ofloxacin のみにわずかな生残マウスがあり若干の有効性が認められた。

この実験により、薬剤の sub MIC の *in vivo* 効果は菌種により異なることが明らかにされた。

MIC 以下の濃度の抗菌薬が *in vitro* で細菌に対してどのように作用するかについては、すでに多くの研究があり、形態学的変化、血清の抗菌活性に対する感受性、好中球その他の貪食殺菌に対する影響などが検討されてきた<sup>1-9)</sup>。しかし *in vivo* における効果については、十分な研究がなく、sub MIC (MIC 以下の濃度) の薬剤が各種細菌に対し *in vivo* でどのように作用するかについての詳細な検討成績はない。

本報は 11 種の抗菌薬の *in vivo* における sub MIC の薬剤の効果を 5 菌種によるマウス全身感染モデルを用いて検討した成績である。

薬剤は血清中濃度のピークが感染菌に対するそれぞれの MIC 以下となるよう各種薬剤の投与量を設定した。

*in vivo* における抗菌薬の効果には、生体防御能の影響が大きいため、マウス好中球、血清との殺菌協力作用についても検討した。

### I. 実験材料および実験方法

#### 1. 試薬菌株

*Staphylococcus aureus* Smith

*Escherichia coli* 94

*Klebsiella pneumoniae* TMS 2

*Pseudomonas aeruginosa* PI 67

*Serratia marcescens* TMS 8

#### 2. 使用薬剤

Mezlocillin (925  $\mu$ g/mg, 吉富製薬)

Piperacillin (915  $\mu$ g/mg, 富山化学)

Cefazolin (944  $\mu$ g/mg, 藤沢薬品)

Cefoperazone (947  $\mu$ g/mg, 富山化学)

Cefotaxime (925  $\mu$ g/mg, ヘキスト・ジャパン)

Cefmenoxime (945  $\mu$ g/mg, 武田薬品)

Ceftazidime (845  $\mu$ g/mg, 新日本実業)

Latamoxef (922  $\mu$ g/mg, 塩野義製薬)

Gentamicin (520  $\mu$ g/mg, 日本エッセックス)

Ofloxacin (第一製薬)

#### 3. 薬剤感受性測定法

日本化学療法学会 MIC 測定標準法により測定した<sup>10)</sup>。

#### 4. マウス実験感染における治療効果

マウスは ICR 系, 雄, 体重 19 $\pm$ 1 g, 1 群 10 匹を用い, 細菌の普通寒天斜面培養 18 時間後の菌より調整した液に最終濃度 5% になるように mucin を添加し, その 0.5 ml を腹腔内に接種し, 1 時間後に薬剤を皮下あるいは経口投与した。感染 7 日目のマウスの生死により生残率を求め, 治療効果を判定した。

#### 5. マウス好中球の殺菌作用

前記のマウスに 0.5% glycogen 液 0.5 ml を腹腔内に投与し, 4 時間後に Hanks 液にて腹腔内を洗浄, 好中球を採取した。好中球浮遊液 (10<sup>6</sup> cells/ml) 0.2 ml, 菌液 (10<sup>6</sup> cells/ml) 0.1 ml, マウス新鮮血清 0.2 ml, 薬剤希釈液 0.1 ml, Hanks 液 1.4 ml を混合 (総量 2.0

Table 1 Survival rates of infected mice given antibiotic doses producing peak serum concentrations above and below the MICs

a) *S. aureus* Smith

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Dose for MIC at peak level (mg/mouse)	Survival rates(%) of infected mice given an antibiotic dose producing :				
			2 MIC	1 MIC	1/2 MIC	1/4 MIC	1/8 MIC
Mezlocillin	0.39	0.014	33.3	16.6	16.6	16.6	0
Piperacillin	0.78	0.024	50	33.3	16.6	16.6	0
Cefazolin	0.78	0.0065	100	83.3	83.3	33.3	0
Cefoperazone	1.56	0.033	100	50	16.6	16.6	0
Cefotaxime	3.12	0.048	83.3	50	33.3	16.6	0
Cefmenoxime	6.25	0.064	100	16.6	16.6	16.6	0
Ceftazidime	6.25	0.052	50	33.3	16.6	16.6	0
Latamoxef	6.25	0.052	50	16.6	16.6	0	0
Gentamicin	0.19	0.0025	100	83.3	66.6	66.6	33.3
Ofloxacin*	0.1	0.009	66.6	33.3	33.3	33.3	16.6

Mice : ICR, 4w, male,  $19 \pm 1\text{g}$ , 6 animals/group.

Challenge dose :  $7 \times 10^5$  (5% mucin) CFU/mouse.

$LD_{50}$  :  $1 \times 10^9$  (5% mucin) CFU/mouse.

Administration : S.C., \*P.O.

ml), 振盪培養 (37°C) を行ない、2 時間後に生菌数を測定した。

#### 6. マウス血清の殺菌作用

1 群 30 匹のマウスを断頭し採血した。各マウスより得た 0.5 ml の血液をプールし、遠心後の新鮮血清 1.8 ml, 菌液 ( $10^6$  cells/ml) 0.2 ml を混合、37°C 培養を行ない、2 時間後に生菌数を測定した。

## II. 実験成績

### 1. Sub MIC の抗菌薬の *in vivo* 治療効果

マウスにおける各種抗菌薬の血清中濃度のピーク値が試験菌に対し 2 MIC~1/8 MIC となるよう設定した量の各種薬剤を感染後 1 時間後にそれぞれ投与した。用いた薬剤は、mezlocillin, piperacillin, cefazolin, cefoperazone, cefotaxime, cefmenoxime, ceftazidime, latamoxef, cefsulodin gentamicin, ofloxacin, である。

Ofloxacin のみ経口投与、他剤はすべて皮下投与を行なった。

#### 1) *S. aureus* Smith 感染

Table 1 に示すように、血中濃度が 2 MIC となる投与量では、各薬剤とも高い感染防御効果を示した。しかし MIC またはそれ以下の濃度となる少ない投与量では、各薬剤の効果は、かなりの相違が認められた。すなわちピークが 1/2 MIC レベルの投与量ではマウスの生存率は cefazolin, gentamicin が 66.6% 以上と高く、次いで cefotaxime および ofloxacin が 33.3%, 他の薬剤はいずれも 16.6% であった。1/4 MIC でも gentamicin は 66.6%, cefazolin および ofloxacin で 33.3% 生存した。Latamoxef はこの投与条件では全例死亡したが、

他の薬剤は 1/2 MIC レベルの場合と同率の 16.6% の生存率を示した。1/8 MIC では gentamicin は 33.3%, ofloxacin は 16.6% の生存率を示した。この菌株に対しては、各薬剤の MIC 濃度以下の血清中濃度における *in vivo* 効果に大きな相違が認められた。

#### 2) *E. coli* 94 感染

Table 2 が *E. coli* 94 のマウス感染に対する成績である。

Mezlocillin, cefoperazone および ofloxacin は 2 MIC レベルの血清中濃度を与える投与条件でも、マウスの生存率はそれぞれ 50%, 50%, 33.3% となり他剤と比較して低率であった。1/2 MIC では cefotaxime, cefmenoxime, ceftazidime, gentamicin は 100%, latamoxef は 50% の生存率を示し、cefoperazone は MIC 以下では全くマウスを救命することができなかった。血清中濃度が 1/4 MIC 以下となる投与条件での治療効果を比較すると、cefotaxime, cefmenoxime および ceftazidime 投与に生存マウスが多く、これら 3 薬剤は、*E. coli* 94 感染に対し、MIC 以下の血中濃度における有効性が高いことが示された。

#### 3) *K. pneumoniae* TMS 2 感染

この試験菌によるマウス感染に対して、1 MIC の血清中濃度を与える薬剤の投与で、cefotaxime, cefmenoxime, ceftazidime および ofloxacin は 16.6%~33.3% の生存率を得たが、他の薬剤では生残マウスは認められなかった。さらに 1/2 MIC 以下では、何れの薬剤でも全マウスが死亡しすべて無効であった (Table 3)。

#### 4) *P. aeruginosa* PI 67 感染

Table 2 Survival rates of infected mice given antibiotic doses producing peak serum concentrations above and below the MICs

b) *E. coli* 94

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Dose for MIC at peak level (mg/mouse)	Survival rates(%) of infected mice given an antibiotic dose producing :				
			2 MIC	1 MIC	1/2 MIC	1/4 MIC	1/8 MIC
Mezlocillin	0.19	0.007	50	33.3	16.6	0	0
Piperacillin	0.39	0.012	83.3	33.3	33.3	0	0
Cefazolin	0.78	0.0065	83.3	50	16.6	0	0
Cefoperazone	0.012	0.00025	50	0	0	0	0
Cefotaxime	0.012	0.0002	100	100	100	50	16.6
Cefmenoxime	0.012	0.00013	100	100	100	33.3	0
Ceftazidime	0.19	0.0016	100	100	100	33.3	0
Lataxoxef	0.05	0.00041	100	100	50	16.6	0
Gentamicin	3.12	0.041	100	100	100	16.6	0
Ofloxacin*	0.025	0.0022	33.3	16.6	16.6	0	0

Mice : ICR, 4w, male,  $19 \pm 1\text{g}$ , 6 animals/group.Challenge dose :  $1 \times 10^2$  (5% mucin) CFU/mouse.LD<sub>50</sub> :  $2.4 \times 10$  (5% mucin) CFU/mouse.

Administration : S.C., \*P.O.

Table 3 Survival rates of infected mice given antibiotic doses producing peak serum concentrations above and below the MICs

c) *K. pneumoniae* TMS 2

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Dose for MIC at peak level (mg/mouse)	Survival rates(%) of infected mice given an antibiotic dose producing :				
			2 MIC	1 MIC	1/2 MIC	1/4 MIC	1/8 MIC
Mezlocillin	3.12	0.115	16.6	0	0	0	0
Piperacillin	6.25	0.19	16.6	0	0	0	0
Cefoperazone	0.78	0.0165	16.6	0	0	0	0
Cefotaxime	0.19	0.003	33.3	16.6	0	0	0
Cefmenoxime	0.78	0.008	33.3	16.6	0	0	0
Ceftazidime	3.12	0.026	66.6	33.3	0	0	0
Lataxoxef	0.78	0.0065	0	0	0	0	0
Gentamicin	0.78	0.001	16.6	0	0	0	0
Ofloxacin	0.39	0.035	50	16.6	0	0	0

Mice : ICR, 4w, male,  $19 \pm 1\text{g}$ , 6 animals/group.Challenge dose :  $3 \times 10^7$  (5% mucin) CFU/mouse.LD<sub>50</sub> :  $1.4 \times 10^7$  (5% mucin) CFU/mouse.

Administration : S.C., \*P.O.

*P. aeruginosa* PI67 感染マウスでは各薬剤の *in vivo* 効果は他菌種に比べ最も低く、各薬剤とも 1 MIC でも生存マウスはなく、sub MIC レベルでは当然、全く効果を示さなかった (Table 4)。

5) *S. marcescens* TMS 8 感染

本菌株による感染では、MIC 以上の血清中濃度における各薬剤の効果にかなりの相違がみられた。Ceftazidime および ofloxacin でそれぞれ 83.3% および 66.6% の生存率を示し、他の薬剤はこの条件で全例死亡した。この 2 剤については 1/2 MIC でも効果が認められ、ceftazidime では 50%、ofloxacin では 16.6% の生残率

が認められた (Table 5)。

## 2. 感染菌株に対するマウス血清および好中球の殺菌作用

薬剤の *in vivo* 抗菌作用には宿主の防御能の影響が大きいことから、上記の実験感染に用いた *S. aureus* Smith, *E. coli* 94, *K. pneumoniae* TMS 2, *P. aeruginosa* PI67, *S. marcescens* TMS 8 に対するマウス血清と好中球の殺菌作用を調べた。

Fig. 1 に示したようにマウス血清中では 5 菌種とも全く殺菌されなかったが、マウス好中球により貪食殺菌された。この成績からマウスの場合には、生体防御能とし

Table 4 Survival rates of infected mice given antibiotic doses producing peak serum concentrations above and below the MICs

d) *P. aeruginosa* PI 67

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Dose for MIC at peak level (mg/mouse)	Survival rates(%) of infected mice given an antibiotic dose producing :				
			2 MIC	1 MIC	1/2 MIC	1/4 MIC	1/8 MIC
Mezlocillin	12.5	0.46	0	0	0	0	0
Piperacillin	1.56	0.048	0	0	0	0	0
Cefoperazone	6.25	0.105	0	0	0	0	0
Cefotaxime	12.5	0.27	33.3	0	0	0	0
Cefmenoxime	25	0.13	33.3	0	0	0	0
Ceftazidime	12.5	0.104	16.6	0	0	0	0
Latamoxef	12.5	0.104	0	0	0	0	0
Cefsulodin	1.56	0.027	16.6	0	0	0	0
Ofloxacin*	1.56	0.147	0	0	0	0	0

Mice : ICR, 4w, male,  $19 \pm 1\text{g}$ , 6 animals/group.

Challenge dose :  $2 \times 10^5$  (5% mucin) CFU/mouse.

LD<sub>50</sub> :  $2.4 \times 10^3$  (5% mucin) CFU/mouse.

Administration : S.C., \*P.O.

Table 5 Survival rates of infected mice given antibiotic doses producing peak serum concentrations above and below the MICs

e) *S. marcescens* TMS 8

Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Dose for MIC at peak level (mg/mouse)	Survival rates(%) of infected mice given an antibiotic dose producing :				
			2 MIC	1 MIC	1/2 MIC	1/4 MIC	1/8 MIC
Mezlocillin	6.25	0.23	0	0	0	0	0
Piperacillin	1.56	0.048	33.3	0	0	0	0
Cefoperazone	1.56	0.033	0	0	0	0	0
Cefotaxime	0.19	0.003	33.3	0	0	0	0
Cefmenoxime	0.39	0.004	16.6	0	0	0	0
Ceftazidime	1.56	0.013	100	83.3	50	16.6	0
Latamoxef	0.39	0.0032	33.3	0	0	0	0
Gentamicin	6.25	0.082	33.3	0	0	0	0
Ofloxacin*	0.78	0.071	100	66.6	16.6	0	0

Mice : ICR, 4w, male,  $19 \pm 1\text{g}$ , 6 animals/group.

Challenge dose :  $1 \times 10^5$  (5% mucin) CFU/mouse.

LD<sub>50</sub> :  $6.3 \times 10^3$  (5% mucin) CFU/mouse.

Administration : S.C., \*P.O.

て好中球が重要な因子であることが認められた。そこで sub MIC の薬剤の存在下における好中球の殺菌作用を検討した。

### 3. Sub MIC の cefotaxime の存在下におけるマウス好中球の殺菌作用

抗菌薬として cefotaxime を用い、*in vitro* において sub MIC の各種濃度存在下におけるマウス好中球の殺菌作用を比較した Fig. 2~3 に示したように、37°C, 2 時間作用で、好中球または薬剤単独と比べ著明な生菌数の減少がみられた。

#### 1) *S. aureus* Smith

Cefotaxime の *S. aureus* Smith に対する殺菌作用は

Fig. 2 のようにそれほど著明でなく、1/2 MIC で好中球の殺菌効果と同レベルであった。好中球との共存により効果は若干強まり生菌数は薬剤または好中球単独より減少した。

#### 2) *E. coli* 94

*E. coli* 94 に対する cefotaxime の殺菌作用は強く、1 MIC はもちろん 1/2~1/4 MIC の sub MIC 域でも生菌数は著明に低下した。好中球の殺菌効果は sub MIC の cefotaxime の存在下で顕著に増強された。比較した5種類のうち好中球の殺菌作用に対する sub MIC の影響は *E. coli* 94 で最も著明であった。

#### 3) *K. pneumoniae* TMS 2

Fig. 1 Correlation of *in vitro* bactericidal activities of serum and PMNs of mice against several bacteria

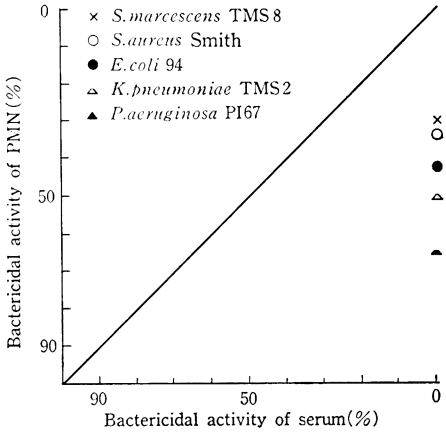


Fig. 2 *In vitro* bactericidal activity of cefotaxime at peak serum concentrations above and below the MICs in mice with or without PMNs

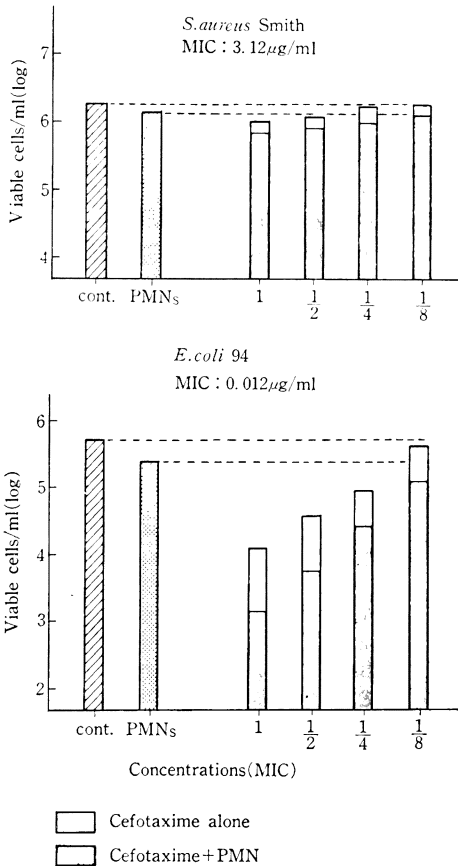
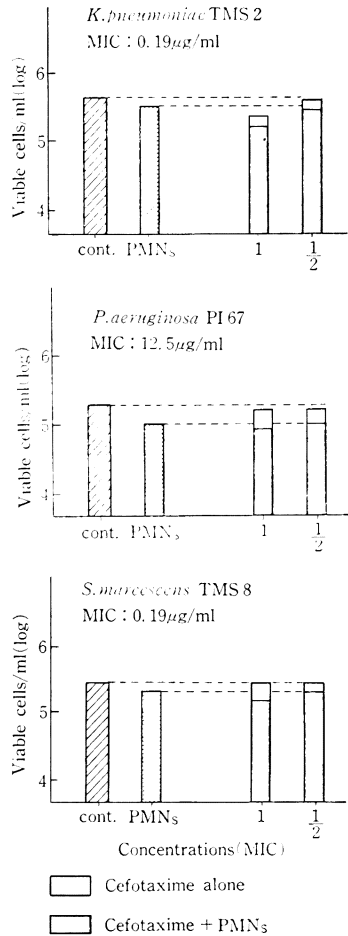


Fig. 3 *In vitro* bactericidal activity of cefotaxime at peak serum concentrations above and below the MICs in mice with or without PMNs



Cefotaxime は 1 MIC で若干の殺菌効果を示し、好中球も単独でわずかながら殺菌作用を示している。しかし 1/2 MIC の薬剤単独の殺菌効果は好中球のそれより低い。MIC の薬剤を共存させると殺菌効果はやや高まるが、1/2 MIC では好中球単独の殺菌効果とほとんど差が認められなかった。

4) *P. aeruginosa* PI 67

*P. aeruginosa* PI 67 では、1, 1/2 MIC の cefotaxime 単独時の殺菌効果は好中球単独より弱かった。しかし好中球の殺菌作用は、1 MIC の薬剤を共存させることによりわずかに増強された。

5) *S. marcescens* TMS 8

*S. marcescens* TMS 8 の場合もほぼ、*P. aeruginosa* PI 67 の場合と同様の傾向を示し、1 MIC の薬剤と好中球

の共存下で、殺菌効果はそれぞれの単独時に比べ、若干増強されたが、1/2 MIC の薬剤では好中球単独と変らなかった。

### III. 考 察

感染症治療に投与された抗菌薬が生体内、ないし感染部位で *in vitro* における MIC 以下の濃度で存在するとき、感染菌にどのように作用するかということは生体の防御能との関連性を無視して解析することはできない。

これまで *in vitro* においては、sub MIC レベルの抗菌薬により傷害を受けた細菌は正常な細菌細胞に比べ、好中球その他の生体防御因子の作用が受けやすくなり、これらの成績から *in vivo* の有効性が推察されていた。*in vivo* では Ozk<sup>8)</sup> らがラットを用いた腹腔内 *E. coli* 感染ラットで薬剤の腹腔内濃度を sub MIC とした実験報告があるが、その機作についての解析は充分とはいえない。

本報では各種の抗菌薬が sub MIC の生体内濃度において感染治療実験にどのような効果をもたらすかを菌種をかえて検討した最初の報文である。

実験方法の設定については、各種のモデルが考えられるが、多数の動物を用いて多数の抗菌薬を同時に評価するという目的から最も一般的なマウスの全身感染モデルを用いた。投与方法はあらかじめ、各種投与量でマウス血清中濃度を測定し、その成績から抗菌薬投与後のピーク値(約5分)を感染菌の MIC となるように投与量を調整した。それ以下はピーク値が 1/2, 1/4 MIC となるような投与量を算出した。

薬剤の血中濃度はピークが高くても半減期が小さいものもあり、またその逆の動態を示す薬剤もあるので、この方法が最善かどうかは今後の検討をまたなければならない。

しかし少なくとも本実験によって次のことが明らかとなった。血清中濃度のピーク値が sub MIC 域の投与で治療効果が認められたのは *S. aureus* Smith および *E. coli* 94 で、*K. pneumoniae* TMS 2, *P. aeruginosa* PI 67 および *S. marcescens* TMS 8 はほとんど効果を示さなかった。後者の3菌種は臨床的にも前2菌種に比べ、治療に抵抗する菌群であり、この傾向と本実験成績とははからずも一致をみた。たとえば、*S. marcescens* TMS 8 は一部の薬剤を除き、各抗菌剤に感性的で小さい MIC 値を示したが、sub MIC レベル投与では全く感染防御効果がみられなかった。

*S. aureus* Smith および *E. coli* 94 では逆に sub MIC レベルで有効性が認められたが、この原因についても必ずしも説明は充分ではない。しかし *E. coli* 94 では sub MIC の薬剤(cefotaxime)の存在下で好中球による貪食

殺菌作用の増強が著しく、少なくともこのことは有効性に強く関与するものと考えられた。

また *P. aeruginosa*, *S. marcescens* は一般に抗菌薬の殺菌作用に抵抗性があり、加えて白血球の貪食殺菌作用に抵抗する酵素(たとえば super oxide dismutase など)を産生する菌株が多く、このことも有効性の低い一因と考えられる。

いま一つは、同一菌種株に対し sub MIC の濃度で有効性を示す薬剤間に差があることである。最も顕著な例は、*S. marcescens* TMS 8 に対する ceftazidime, ofloxacin の効果である。

Sub MIC における抗菌作用が薬剤によって異なることは、薬剤の作用機作の違いによるものと考えられるが、本実験ではこれらの点について解析するには至らなかった。これらの問題点は今回 sub MIC の濃度の薬剤の *in vivo* 効果が、薬剤、菌種によって異なることを明らかにしたことによって、新たな検討課題として注目されよう。

マウスは他の動物に比べ、血清中の補体活性が低いので、マウスを用いる感染モデルの成績が必ずしもヒトの感染を反映するとはいえない。しかし *in vivo* における今回の実験成績で sub MIC レベルの薬剤の作用が菌種により異なることは、臨床での各種報告と一致した。この現象は全身感染モデルであるが、感染部位によっては関与する生体防御能も異なるので、今後検討すべき課題は多い。

本実験は MIC の抗菌薬の生体内効果を検討する方法を提示し、解析の糸口を示し得たものと考えている。

本研究は、第32回日本化学療法学会総会のパネルドィスカッション“抗菌物質存在下における Sub MIC の意義”で発表した。

稿を終るにあたり、御指導いただいた辻 明良講師、御校閲を賜った五島瑛智子教授に深謝いたします。また御協力をいただいた石井哲夫氏および微生物学教室の皆様に感謝いたします。

### 文 献

- 1) TRAUB, W. H. & J. C. SHERRIS: Studies on the interaction between serum bactericidal activity and antibiotics *in vitro*. Microbiology 15: 70~83, 1970
- 2) MICHAEL, J. R.; J. A. BRADAL, C. G. COBBS & W. E. DISMUKES: Correlation of aminoglycoside dosages with serum concentrations during therapy of serious gram-negative bacillary disease. Antimicrob. Agents and Chemoth. 16: 353~361, 1979
- 3) HERMAN, F. & G. H. WARREN: Enhanced susceptibility of Penicillin-Resistant *Staphylo-*

- cocci* to phagocytosis after *in vitro* incubation with low doses of nafcillin (38177). Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 146:707~711, 1974
- 4) NEIRINCK, L. G. & I. W. DEVOE: Anomalous cellular morphology and growth characteristics of *Neisseria meningitidis* in subminimal inhibitory concentrations of Penicillin G. Antimicrob. Agents and Chemoth. 19: 911~916, 1981
  - 5) SVANBORG, C.; T. SANBERG, K. STENOVIST & S. AHISTEDT: Decrease in adhesion of *Escherichia coli* to human urinary tract epithelial cells *in vitro* by sub inhibitory concentrations of ampicillin. Infection 6(S-1): 121~124, 1978
  - 6) VICTOR, L. & L. D. SABATH: Penicillins and cephalosporins: Differences in morphologic effects on *Proteus mirabilis*. J. Infec. Diseases 125: 560~564, 1972
  - 7) 四辻 彰, 田井 賢, 笹倉かの子, 柿澤裕美, 岡本直子, 保田 隆, 才川 勇, 上田 泰:  $\beta$ -lactam 系抗生剤の sub-MIC に関する研究 (第一報) ヒトおよび各種動物血清中での殺菌作用。Chemotherapy 31: 1047~1054, 1983
  - 8) ZAK, O. & F. KRADOLFER: Effects of subminimal inhibitory concentrations of antibiotics in experimental infections. Rev. Infect. Dis. 1: 862~878, 1979
  - 9) ATKINSON, B. A. & V. LORIAN: Subminimum inhibitory concentrations of antibiotics. Antimicrobial Therapy, edited by A. M. Ristuccia and B. A. Cunha, Raven Press, New York, 23~35, 1984
  - 10) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

## IN VIVO EFFECT ON THE SUB-MIC (BELOW THE MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION) OF ANTIBIOTICS

MASATOSHI OGAWA

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

We studied the effects of various antibiotics (mezlocillin, piperacillin, cafazolin, cefoperazone, cefotaxime, cefmenoxime, ceftazidime, latamoxef, cefsulodin, gentamicin and ofloxacin) at various peak serum concentrations below the MIC (sub-MIC) against an experimental systemic infections caused by various organisms in mice.

The administration dose of various antibiotics that was used had the peak serum concentrations below the MIC.

These antibiotics were fairly active against infections with *S. aureus* Smith and *E. coli* 94 even though peak serum concentrations did not reach the MICs.

These antibiotics, when using peak serum concentrations below the MICs were not active *in vivo* against infections with *K. pneumoniae* TMS 2 and *P. aeruginosa* PI 67 strains.

However ceftazidime and ofloxacin were slightly active against *S. marcescens* TMS 8 strains.

These results showed that *in vivo* effect of antibiotics on the sub-MIC were different in each species.