

抗生物質の尿中抗菌価に関する研究
—Ceftazidime と aztreonam に対する検討—

高木 伸介・前田 浩志・荒川 創一
松本 修・守殿 貞夫
神戸大学泌尿器科*

(平成元年12月15日受付・平成2年2月26日受理)

健康成人男子ボランティア3名に ceftazidime (CAZ) 1 g と aztreonam (AZT) 1 g をクロスオーバー法で点滴静注し、その血漿中濃度、尿中濃度の測定および回収率を算定し、得られた各時間帯の尿中抗菌価(対象菌: MICの異なる *Pseudomonas aeruginosa* 3株, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli* の3菌種5株)を測定した。

その結果、最高血中濃度は CAZ 94.2 $\mu\text{g/ml}$, AZT 103.4 $\mu\text{g/ml}$ 12時間尿中累積回収率は CAZ 90.6%, AZT 65.1%であった。

尿中抗菌価は *P. aeruginosa* の3株のうち2株で CAZ が最高5管優れたが、*S. marcescens* および *E. coli* では AZT が優れた尿中抗菌価を示す時間帯も多くあり、全体的には両剤の尿中抗菌価にあきらかな差を認めなかった。

Key words: 尿中抗菌価, Ceftazidime, Aztreonam

感染症の治療において、投与薬剤の炎症病巣内濃度は非常に重要な位置を占めている。尿路感染症の治療では抗菌薬の尿路臓器内濃度とともに、尿中抗菌薬の存在もきわめて重要である。

著者らは、尿中に排泄された ceftazidime (CAZ) および imipenem/cilastatin (IPM/CS) の *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli* に対する抗菌力をすでに報告したり。

Table 1. Vital statistics of 3 healthy male volunteers

Case	Age (years)	Height (cm)	Body weight (kg)
A	23	174	60
B	24	169	63
C	27	165	68
Mean	24.7	169.3	63.7
S.D.	± 1.7	± 3.7	± 3.3

S.D.: standard deviation

今回は第2報として MIC の異なる3株の *P. aeruginosa* と *S. marcescens*, *E. coli* 各1株の3菌種5株をとりあげ、

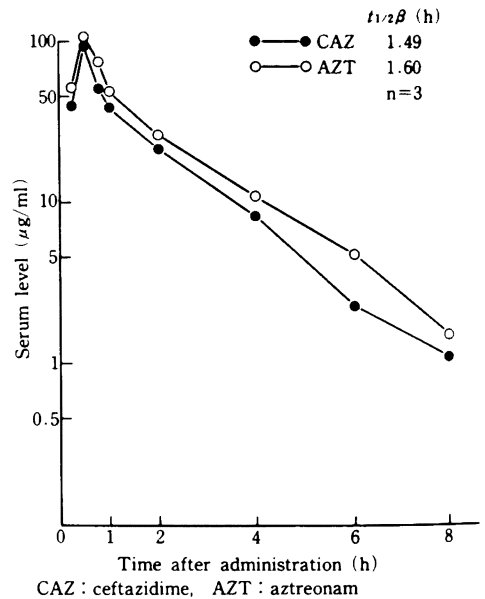


Fig. 1. Mean serum levels of ceftazidime and aztreonam in 3 healthy volunteers after intravenous injection of 1.0 g

Table 2. Serum levels of ceftazidime and aztreonam in 3 healthy volunteers after intravenous administration of 1.0 g

Drug	Volunteer	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)							
		0.25 h	0.5 h	0.75 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
CAZ	A	53.8	80.9	57.6	45.0	22.7	8.1	2.8	1.1
	B	50.6	104.1	66.3	46.8	21.2	7.2	2.9	1.3
	C	43.6	97.7	59.9	48.8	24.3	9.6	3.8	1.7
	Mean	49.3	94.2	61.3	46.9	22.7	8.3	3.2	1.4
	S. E.	± 2.5	± 5.6	± 2.1	± 0.9	± 0.7	± 0.6	± 0.3	± 0.1
AZT	A	55.7	98.1	71.3	56.5	30.8	13.2	6.0	2.7
	B	48.9	131.9	71.9	56.2	27.3	10.3	4.5	1.9
	C	65.7	80.2	79.2	60.5	29.7	11.9	5.1	2.1
	Mean	56.8	103.4	74.1	57.7	29.3	11.5	5.2	2.2
	S. E.	± 4.0	± 12.4	± 2.1	± 1.1	± 0.8	± 0.7	± 0.4	± 0.2

CAZ : ceftazidime, AZT : aztreonam S. E. : standard error

尿中に排泄された (CAZ) および aztreonam (AZT) のこれら菌株に対する抗菌力を比較検討したので報告する。

1. 対照および方法

健康成人男子ボランティア3名 (Table 1) に, CAZ 1 g, AZT 1 g をクロスオーバー法で, いずれも30分間点滴静注で単回投与し, 血中および尿中濃度を経時的に HPLC 法にて測定した。次いで, 得られた各時間帯の尿検体を用い各ボランティアの新鮮尿の2倍希釈系列を作成し, MIC の異なる3株の *P. aeruginosa* (MIC : ① : CAZ 3.12 $\mu\text{g/ml}$, AZT 3.12 $\mu\text{g/ml}$, ② : CAZ 3.12 $\mu\text{g/ml}$, AZT 6.25 $\mu\text{g/ml}$, ③ : CAZ 25 $\mu\text{g/ml}$, AZT 25 $\mu\text{g/ml}$) と, *S. marcescens* (MIC : CAZ 25 $\mu\text{g/ml}$, AZT 25 $\mu\text{g/ml}$) および *E. coli* (MIC : CAZ 0.1 $\mu\text{g/ml}$, AZT 0.1 $\mu\text{g/ml}$) の3菌種5株をそれぞれ $10^5/\text{ml}$ になるように各希釈系列に接種し, その増殖を阻止する最大希釈度をもって尿中抗菌価とした²⁾。

なお, 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は寒天平板希釈法 (日本化学療法学会標準法) に準拠し, 菌数は 10^6 CFU/ml を用いた。また, 尿中抗菌価測定はマイクロプレートを用いた液体培地希釈法であるセンシタイター (Sensititre, Seward Lab 製, U.K.) を用い, 接種菌量は寒天平板希釈法の 10^6 CFU/ml 接種時の MIC 値が, センシタイター 10^5 CFU/ml 接種時の MIC とよく一致するため, 10^5 CFU/ml 接種を採用した⁶⁾。

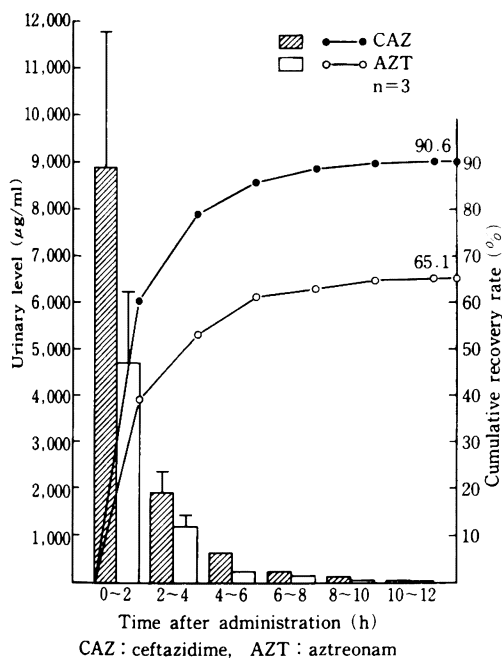


Fig. 2. Urinary excretion of ceftazidime and aztreonam after intravenous injection of 1.0 g in 3 healthy volunteers

Table 3. Urinary levels and cumulative urinary recovery of ceftazidime and aztreonam in 3 healthy volunteers after intravenous administration of 1.0 g

Drug	Volunteer	Urinary level ($\mu\text{g/ml}$)						Cumulative urinary recovery rate (%)					
		0-2 h	2-4 h	4-6 h	6-8 h	8-10 h	10-12 h	0-2 h	2-4 h	4-6 h	6-8 h	8-10 h	10-12 h
CAZ	A	4.515	835	340	183	162	62.2	19.1	7.2	2.8	1.3	0.6	93.2
	B	15.986	3.998	1,155	520	221	81.9	18.4	6.1	2.7	1.3	0.5	94.5
	C	6.195	706	500	99.6	49.5	27.1	18.4	7.0	3.1	1.7	0.6	84.2
	Mean	8.887	1,846	665	286	144.2	57.1	18.6	6.8	2.9	1.4	0.6	90.6
	S.E.	± 2.924	± 879	± 204	± 105	± 41.1	± 13.1	± 0.2	± 0.3	± 0.1	± 0.1	± 0.03	± 2.6
AZT	A	2.221	760	161	112	39.2	12.3	15.2	6.4	2.9	1.3	0.5	66.5
	B	3.565	918	119	97.0	91.2	34.5	12.9	5.0	2.5	0.9	0.4	62.0
	C	8.298	1,870	520	234	129	29.8	14.2	10.6	2.3	1.0	0.4	66.7
	Mean	4.695	1,182	266	147	86.5	25.5	14.1	7.3	2.6	1.1	0.4	65.1
	S.E.	± 1.505	± 283	± 104	± 35.4	± 21.3	± 5.5	± 0.5	± 1.4	± 0.1	± 0.1	± 0.03	± 1.3

CAZ: ceftazidime, AZT: aztreonam S.E.: standard error

II. 結 果

1. 体内動態

1) 血漿中濃度 (Table 2, Fig. 1)

両剤とも点滴終了時に最高値に達し, CAZ で 94.2 $\mu\text{g/ml}$, AZT で 103.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。 β 相血清中半減期は CAZ で 1.49 時間, AZT で 1.60 時間であった。

2) 尿中濃度および回収率 (Table 3, Fig. 2)

平均尿中濃度は, 両剤とも 0~2 時間で最高値を示し, CAZ で 8,887 $\mu\text{g/ml}$, AZT で 4,695 $\mu\text{g/ml}$ であった。10~12 時間では AZT 25.5 $\mu\text{g/ml}$ に対し, CAZ 57.1 $\mu\text{g/ml}$ が得られた。12 時間までの尿中累積回収率は CAZ 90.6%, AZT 65.1% であった。

2. 尿中抗菌価

上記ボランティアの各時間帯の尿検体中に排泄された薬剤の抗菌活性を測定した。

1) *P. aeruginosa* ① (Fig. 3, MIC : CAZ 3.12 $\mu\text{g/ml}$, AZT 3.12 $\mu\text{g/ml}$)

ボランティア A においては CAZ と AZT の尿中抗菌価は同程度であった。

ボランティア B では注射後 10 時間までの尿で CAZ の尿中抗菌価が AZT より 1 から 4 管ほど優れていた。

ボランティア C ではボランティア B とは逆に AZT

の尿中抗菌価が CAZ より 1 から 3 管ほど優れていた。

2) *P. aeruginosa* ② (Fig. 4, MIC : CAZ 3.12 $\mu\text{g/ml}$, AZT 6.25 $\mu\text{g/ml}$)

ボランティア A では 0~2 時間の尿で AZT の尿中抗菌価が CAZ より 1 管優れていたが, 4~12 時間では CAZ が優れていた。

ボランティア B では 0~2 時間の尿では同じ尿中抗菌価であったが, それ以後では CAZ が優れていた。

ボランティア C では 0~2 時間の尿で AZT の尿中抗菌価が CAZ より 2 管優れていたが, それ以後では同じ尿中抗菌価または CAZ が優れていた。

3) *P. aeruginosa* ③ (Fig. 5, MIC : CAZ 25 $\mu\text{g/ml}$, AZT 25 $\mu\text{g/ml}$)

ボランティア A, B では各時間帯とも CAZ の尿中抗菌価が AZT のそれより高かった。

ボランティア C では 0~2 時間, 4~6 時間, 10~12 時間の尿で CAZ の尿中抗菌価が AZT より 1 管優れていたが, 他の時間帯では同じ尿中抗菌価であった。

4) *S. marcescens* (Fig. 6, MIC : CAZ 1.56 $\mu\text{g/ml}$, AZT 1.56 $\mu\text{g/ml}$)

ボランティア A では注射後 8 時間までの尿で AZT の尿中抗菌価が CAZ のそれより高かったが, 8 から 12 時間では同じ尿中抗菌価であった。

ボランティア B では 0~2 時間, 10~12 時間では

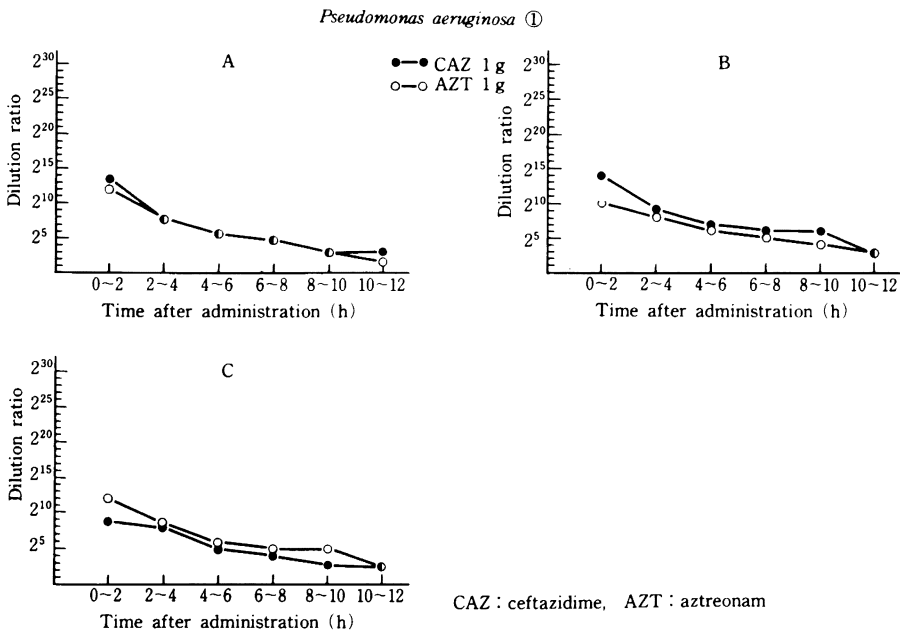


Fig. 3. Antimicrobial activity of ceftazidime and aztreonam in urine against *Pseudomonas aeruginosa* ①, (MIC : ceftazidime 3.12 $\mu\text{g/ml}$, aztreonam 3.12 $\mu\text{g/ml}$), in 3 healthy volunteers

CAZの尿中抗菌価がAZTより優れていたが、2から10時間では同じ尿中抗菌価を示した。
 ボランティアCの0~10時間ではAZTの尿中抗

菌価がCAZより優れていた。
 5) *E. coli* (Fig. 7, MIC; CAZ 0.1 $\mu\text{g/ml}$, AZT 0.1 $\mu\text{g/ml}$)

Pseudomonas aeruginosa ②

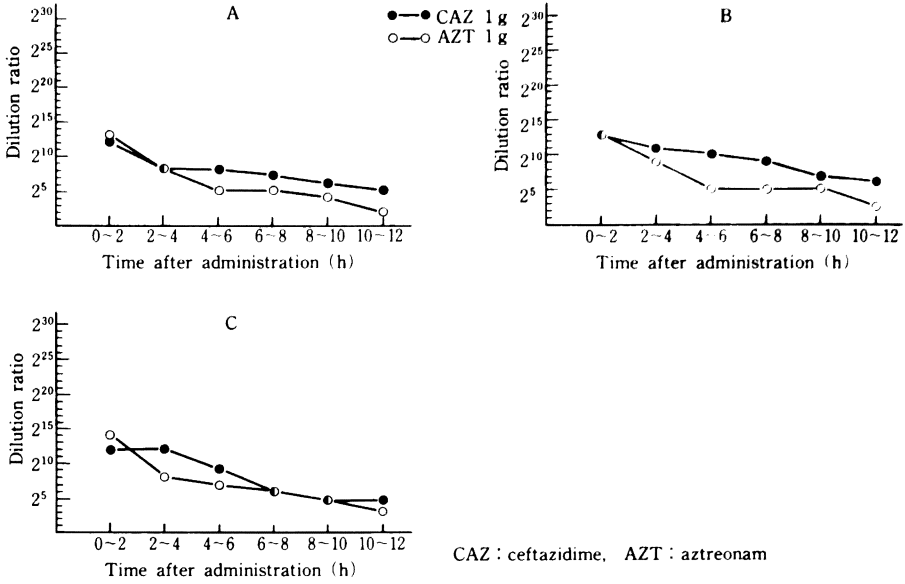


Fig. 4. Antimicrobial activity of ceftazidime and aztreonam in urine against *Pseudomonas aeruginosa* ②, (MIC : ceftazidime 3.12 $\mu\text{g/ml}$, aztreonam 3.12 $\mu\text{g/ml}$), in 3 healthy volunteers

Pseudomonas aeruginosa ③

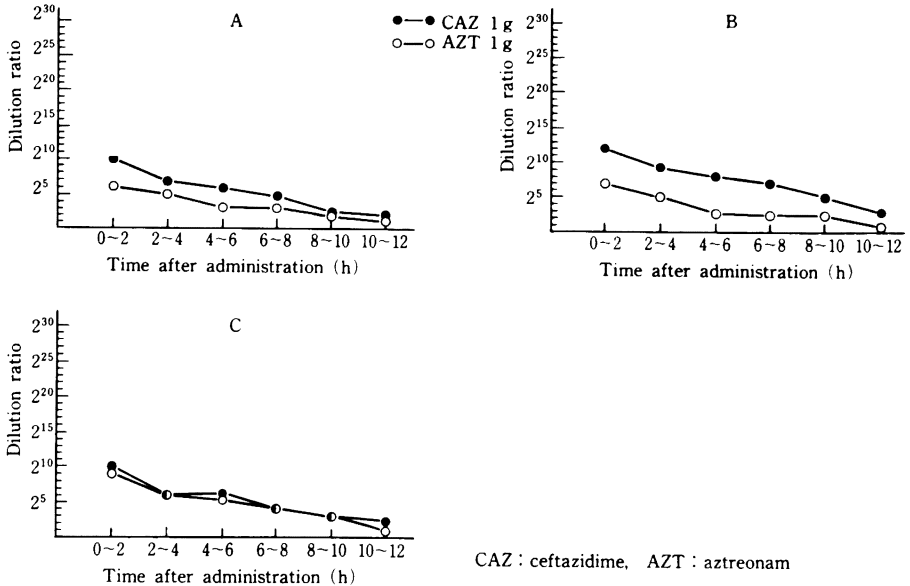


Fig. 5. Antimicrobial activity of ceftazidime and aztreonam in urine against *Pseudomonas aeruginosa* ③, (MIC : ceftazidime 25 $\mu\text{g/ml}$, aztreonam 25 $\mu\text{g/ml}$), in 3 healthy volunteers

ボランティア A では 4～6 時間、10～12 時間で CAZ と AZT は同じ尿中抗菌価を示したが、他の時間帯では AZT が優れていた。

ボランティア B で注射後 4 時間までと 10～12 時間は AZT の尿中抗菌価が 1 から 2 管優れていたが、4～6 時間では CAZ が 1 管優れ、6 から 10 時間では同

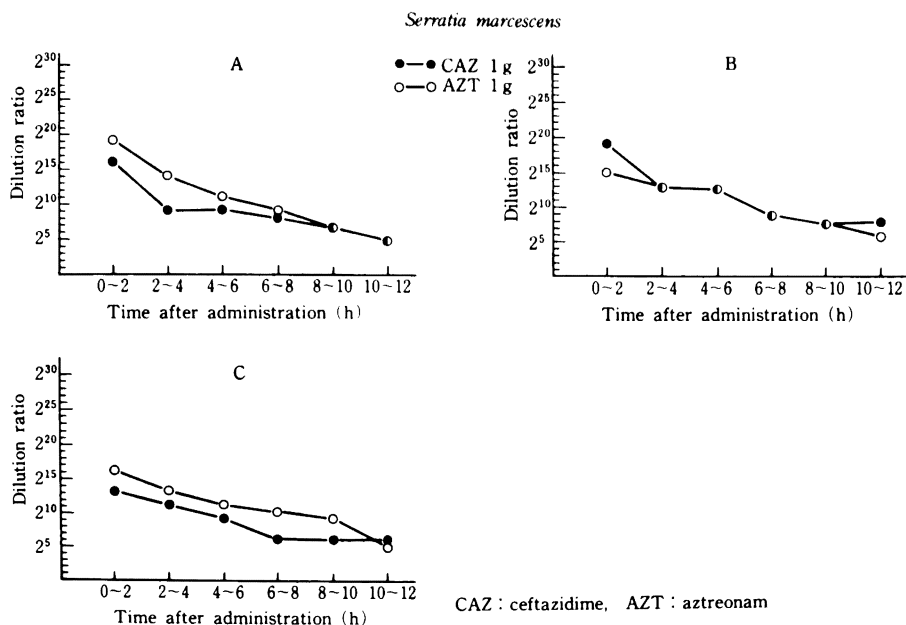


Fig. 6. Antimicrobial activity of ceftazidime and aztreonam in urine against *Serratia marcescens*, (MIC : ceftazidime $1.56 \mu\text{g/ml}$, aztreonam $1.56 \mu\text{g/ml}$), in 3 healthy volunteers

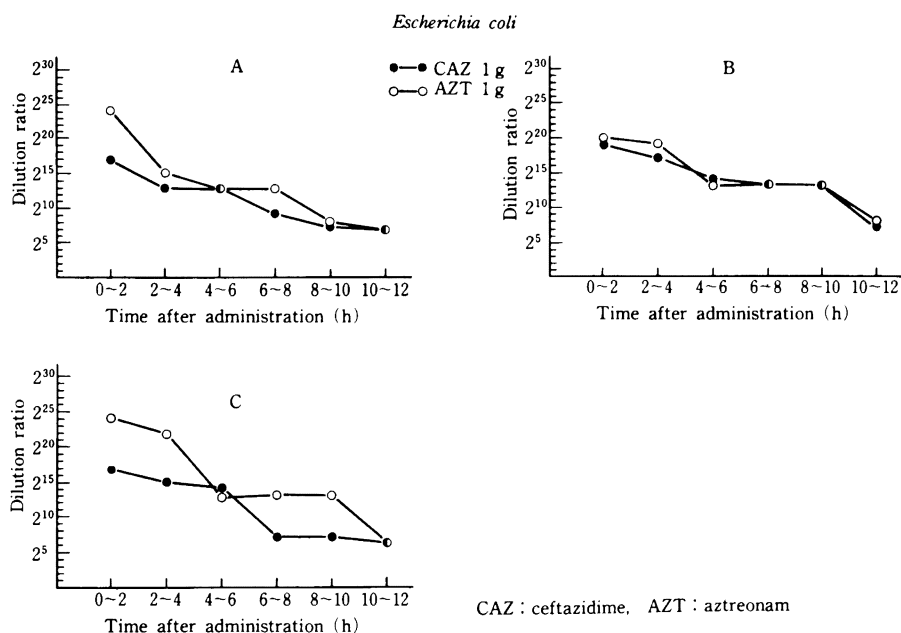


Fig. 7. Antimicrobial activity of ceftazidime and aztreonam in urine against *Escherichia coli*, (MIC : ceftazidime $0.1 \mu\text{g/ml}$, aztreonam $0.1 \mu\text{g/ml}$), in 3 healthy volunteers

じ尿中抗菌価であった。

ボランティア C では 4 ~ 6 時間を除きすべての時間帯で AZT の尿中抗菌価が優れていた。

III. 考 察

抗菌化学療法中の膀胱組織内抗菌物質の由来は血中を介して膀胱組織へ移行するものと、尿中に排泄された抗生物質がふたたび膀胱粘膜を介して組織へ移行するものとが考えられ、この二つの経路から到達した抗菌剤が治癒効果を発揮する³⁾。このことから、UTI の治療においては尿中に排泄された抗菌薬の量的および質的なことが問題となる。かかる観点から今回 *P. aeruginosa* を含めグラム陰性桿菌全般に強い抗菌活性を有する注射用セフェム剤である CAZ と、モノバクタム系抗生剤である AZT の両者について、質的評価としての尿中抗菌活性を比較検討した。被検菌株は尿路感染症起炎菌の代表的なものとして MIC の異なる *P. aeruginosa* 3 株、*S. marcescens*、および *E. coli* 各 1 株の 3 菌種 5 株とした。

試験用量としてはともに標準 1 回投与量と考えられる 1 g を選定し、30 分間点滴静注した。

体内動態成績は、すでに報告されているもの^{4,5)}とよく一致していた。

尿中抗菌価について

1) *P. aeruginosa* ① (Fig. 3, MIC ; CAZ 3.12 $\mu\text{g/ml}$, AZT 3.12 $\mu\text{g/ml}$)

CAZ, AZT とともに同程度の尿中抗菌価を示しており、AZT は CAZ に比し尿中濃度が低いにもかかわらず優れた成績を示した。

2) *P. aeruginosa* ② (Fig. 4, MIC ; CAZ 3.12 $\mu\text{g/ml}$ AZT 6.25 $\mu\text{g/ml}$)

CAZ が AZT に比し相対的にやや優れた成績を示した。その理由としては本菌に対する AZT の MIC が CAZ より 1 管劣ることと尿中濃度の差などによるものと考えられた。

3) *P. aeruginosa* ③ (Fig. 5, MIC ; CAZ 25 $\mu\text{g/ml}$, AZT 25 $\mu\text{g/ml}$)

ボランティア 3 人のうち 2 人で CAZ が AZT に比し明らかに優れた成績を示した。本菌の MIC が CAZ, AZT とともに同じ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であることから、尿中濃度の差が要因と考えられた。

4) *S. marcescens* (Fig. 6, MIC ; CAZ 1.56 $\mu\text{g/ml}$, AZT 1.56 $\mu\text{g/ml}$)

CAZ, AZT とともに、同程度の成績を示した。

5) *E. coli* (Fig. 7, MIC ; CAZ 0.1 $\mu\text{g/ml}$, AZT 0.1 $\mu\text{g/ml}$)

ボランティア 3 人のうち 2 人で、AZT が CAZ に比

しやや優れた成績を示した。

荒川らは、CAZ と IMP/CS の尿中抗菌価に対する同様の検討²⁾において、被検 3 菌種 (*P. aeruginosa* [MIC ; CAZ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ IPM/CS 1.56 $\mu\text{g/ml}$], *S. marcescens* [MIC ; CAZ 1.56 $\mu\text{g/ml}$, IPM/CS 0.78 $\mu\text{g/ml}$], *E. coli* [MIC ; CAZ 0.1 $\mu\text{g/ml}$, IPM/CS 0.1 $\mu\text{g/ml}$]) のいずれでも、CAZ が IPM/CS に比して優れた成績を示したとしている。今回の CAZ と AZT の検討では、*P. aeruginosa* の 3 株のうち 2 株で CAZ が優れた尿中抗菌価を示していたが、*S. marcescens* および *E. coli* では AZT がより優れた尿中抗菌価を示す時間帯も多くあり、全体的には両剤の尿中抗菌価にはあきらかな差を認めなかった。

今後多くの抗菌薬の尿中抗菌価を測定することにより、尿路感染症治療における尿中薬剤の意義を検討していきたい。

IV. ま と め

健常成人男子ボランティア 3 名に、CAZ 1 g と AZT 1 g をクロスオーバー法で点滴静注し、その血中および尿中濃度を経時的に測定した。それら試験で得られた各時間帯の尿中抗菌価を測定し以下の成績を得た。

1. 最高血中濃度は CAZ 94.2 $\mu\text{g/ml}$, AZT 103.4 $\mu\text{g/ml}$, 12 時間尿中累積回収率は CAZ 90.6 %, AZT 65.1 % であった。

2. 尿中抗菌価は MIC の異なる *P. aeruginosa* の 3 株のうち 2 株で CAZ が優れた尿中抗菌価を示していたが、*S. marcescens* および *E. coli* では AZT が優れた尿中抗菌価を示している時間帯が多く、全体的には両剤の尿中抗菌価にはあきらかな差を認めなかった。

文 献

- 1) 荒川創一, 高木伸介, 前田浩志, 他: 抗生物質の尿中抗菌価に関する研究—CAZ と IPM/CS に対する検討—. 泌尿器外科, Vol. 2, No. 3, 317~321, 1989
- 2) 荒川創一, 武市佳純, 中筋徹也, 他: 泌尿器科領域における cefixime (CFIX) の基礎的および臨床的検討. Chemotherapy 33 (S-6), 704~734, 1985
- 3) 三田俊彦: 尿路感染症に対する抗生物質の尿中濃度の意義に関する実験的研究. 泌尿紀要 19, 595~605, 1973
- 4) 新薬シンポジウム I SN401 (ceftazidime): 第 30 回日本化学療法学会, 東京, 1982
- 5) 新薬シンポジウム SQ 26,776 (aztreonam): 第 30 回日本化学療法学会東日本支部総会, 東京, 1983
- 6) 片岡陳正: MIC 測定法に関する研究—マイクロプレート (Sensifitree 法) と寒天板希釈法の比較検討—. 最新検査 2 : 41~51, 1984

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CEFTAZIDIME AND AZTREONAM IN URINE

SHINSUKE TAKAGI, HIROSHI MAEDA, SOICHI ARAKAWA,

OSAMU MATSUMOTO and SADA0 KAMIDONO

Department of Urology, Kobe University School of Medicine, Kobe, Japan

(Prof. SADA0 KAMIDONO)

We investigated serum and urinary concentrations of ceftazidime and azthreonam in three healthy male volunteers after a single 1.0 g intravenous administration, and evaluated their antimicrobial activity in urine against clinical isolates of three *Pseudomonas aeruginosa* with different MICs, *Serratia marcescens* and *Escherichia coli*. The peak serum level of ceftazidime was 94.2 μ g/ml (HPLC) and that of aztreonam was 103.4 μ g/ml (HPLC).

The cumulative urinary recovery rate of ceftazidime at 12 hours after intravenous administration was 90.6% (HPLC) and that of aztreonam was 65.1% (HPLC).

Antimicrobial activity of ceftazidime and aztreonam in urine was calculated by the dilution ratio. That of ceftazidime was higher against two of the three isolates of *P. aeruginosa*, but against *S. marcescens* and *E. coli* there was only a slight difference.