

各種抗生剤の最小発育阻止濃度におよぼす 尿 pH および菌量の影響

片 桐 寿

神戸大学医学部泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

INFLUENCE OF URINARY PH AND BACTERIAL COUNT UPON MINIMAL INHIBITOR CONCENTRATION OF VARIOUS ANTIBIOTIC AGENTS FOR BACTERIA

Toshi KATAGIRI

From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine

(Director: Prof. J. Ishigami, M. D.)

In the case of chemotherapy of the urinary tract infection, the influence of urinary pH upon drug effect was investigated. Children with Urinary tract infection were subjected for this study. Antibacterial effect of drug or on sensibility of drug for bacteria was studied by changing pH of the medium which is normally used for sensibility test by means of minimal inhibitor concentration (MIC) for bacteria, and furthermore the influence of inoculated bacterial count was also studied.

1) In 1609 cases, the urinary pH ranged between 4.6 and 8.0 and the average was 5.94. Among these cases, the average urinary pH of patients with urinary tract infection was 5.89, while the average urinary pH of patients without urinary tract infection was 5.98. In the cases of *Proteus* infection, the average urinary pH was 6.8 in acute period and was 6.0 in recovery period, but the average over 7.0 was not noticed. The changes of the daily urinary pH of the patients of the urinary tract infection of children was within 1.1.

2) The influence of pH of the medium at the time of MIC measurement was studied by adjusting of pH at 5, 6, 7 or 8. Among the examined 41 strains except one, any bacterial growth was not observed without antibiotics if pH was adjusted at 5. Growth inhibitory effect by pH itself was noticed.

3) As to CEZ, ABPC, MPC and GM, we measured the MIC for *E.coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* for each drug by changing pH of the medium and bacterial count.

The result:

a) The group in which pH of the medium increased antibacterial effect in alkaline side includes GM for various bacteria like *E.coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* and MPC for *Staphylococcus aureus*. Among these, MPC for *Staphylococcus aureus* showed the contrary phenomenon to the previous concept that acid material usually decreases its antibacterial effect in alkaline side. The group in which antibacterial effect was increased in the acid side, includes CEZ and ABPC for *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and MPC for *E. coli*. The group in which effect was not influenced by pH, includes CEZ and ABPC for *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* and MPC for *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Serratia marcescens*.

b) As to relationship between inoculated bacterial count and MIC, each of combinations such as CEZ for *proteus*, ABPC for *E.coli*, *Proteus*, MPC for *E.coli*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus* and

GM for *E. coli*, *Proteus*, *Staphylococcus aeruginosa* showed increased MIC along with increase of bacterial count. In other combinations, the influence of inoculated bacterial count was not noticed clearly.

緒 言

各種の細菌性感染症に化学療法を施行する場合、まず、病巣から起炎菌を分離、同定し、当該細菌に対する各種化学療法剤の感受性を検し、その良好な薬剤を選択使用するのが原則とされている。この場合、感受性測定には一般にディスク法が用いられ、また必要に応じては最小発育阻止濃度（以下 MIC と略す）の測定もおこなわれている。しかし、このような起炎菌に対する感受性結果からのみ投与薬剤を選ぶことには種々の点で問題がある。たとえば、いかに感受性の高い、すなわち、MIC の低い薬剤であっても、その投与許容量の限界が、投与後の必要病巣濃度にも及ばないようであれば、その臨床的使用は不可能であり、その他、薬剤投与後の体内分布、排泄、さらに代謝による不活性化、すなわち、抗菌力の変化をも考慮にいれる必要がある。また、生体自身の諸因子の細菌に及ぼす影響も無視しえない選択条件となるものである。

一方、尿路感染症においては、尿の pH、浸透圧、および、尿中に含まれる各種の化学物質が、投与薬剤の効果に少なからぬ影響を与えることが知られている。一般に尿路感染症においてしばしば経験される試験管内での感受性検査の結果と、臨床効果の不一致の生ずる原因として、これらの諸因子が影響を及ぼしていることは明らかである。

特に pH については、一般に応用されている感受性測定用培地の pH のほとんどが 7.0 に近く、血中および各種組織内の細菌を対象とした場合には好都合であるが、生理的にも、かなりの範囲に pH 値の変動を示す尿中での薬剤の抗菌力の判定には、この点の配慮が必要であり、尿の pH を変化させることによって感染症の治療効果を高めたとする報告も古くから認められている¹⁻⁵⁾。しかし、尿路感染症の化学療法にさいし、尿中 pH のこれら薬剤効果に及ぼす影響について系統的な検索を行なった報告は少ない。今回著者は、小児尿路感染症を中心に、従来臨床的検査に応用されている培地の pH を変化せしめることにより、薬剤の抗菌力および細菌の薬剤感受性にいかなる差が認められるか否かについて検索し、さらに、これらに対する接種菌量の影響についても検討したので報告する。

実験方法

1. 尿 pH 測定

1) 対象

まず対象として神戸市立中央市民病院小児科外来および入院患者の午前中に採取した中間尿について pH を約 1 年間にわたり測定した。対象患者の内訳は尿路感染症患者が 351 件（78 名）で、そのうち尿中細菌数 $10^5/\text{ml}$ 以上の症例は 26 件（24 名）であった。

さらに、尿路感染症 9 名の患者について、急性期（13 件）、回復期（62 件）について各個人の pH の動きを測定した。また、小児尿路感染症患者の尿 pH の 1 昼夜にわたる変動についても検討した。

2) 測定方法

採取した中間尿について可及的速やかに、Oxphen 濾紙（スイス製）を用いて pH を測定した。

2. 各種細菌に対する薬剤の MIC 測定

教室保存標準株 22 株、臨床分離株 19 株に対する各種抗生剤の MIC をつぎのような方法で測定した。

1) 培地

heart infusion agar（榮研）を使用し、培地 pH の調整は NaOH、または CH_3COOH を培地の 1/50 を越えない範囲内に加えて pH 5, 6, 7, 8 にのおおの調整した。

2) 抗生剤の種類

被検抗生剤としては cefazolin（以下 CEZ と略す）、aminobenzyl penicillin（以下 ABPC と略す）、mccillinam（以下 MPC と略す）、gentamicin（以下 GM と略す）の 4 種の薬剤を用いた。おのおのの薬剤を、1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.2, 15.6, 7.8, 3.9, 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度に pH 5, 6, 7, 8 の磷酸緩衝液で作製し、それぞれ 2 cc を同じ pH の培地 18 ml に加えて平板とした。すなわち培地には各剤とも 100 ~ 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が含まれていることになる。

また、培地 pH 5 で抗生剤無添加培地も作製した。

3) 実験菌種および菌量

実験に供する菌種は Table 1 のごとく、教室保存標準株として *E. coli* 5 株、*Proteus* 7 株、*Pseudomonas aeruginosa* 4 株、*Staphylococcus aureus* 6 株、臨床分離株として *E. coli* 15 株、*Serratia marcescens* 4 株を用いた。これらの菌をトリプトソイブイオン（榮研）で増菌し、蒸留水で希釈して 10^5 , 10^6 , 10^7 , $10^8/\text{ml}$ の菌液

Table 1. 実験菌種

<i>Escherichia coli</i>	J C 2
"	K P
"	O 78
"	N I P
"	K - 12
臨床分離株	15 株
<i>Proteus vulgaris</i>	P - 49
"	B - 838
"	O X - 19
<i>mirabilis</i>	1287
"	P - 74
<i>morganii</i>	Kano
<i>rettgeri</i>	P - 112
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	No - 5
	No - 12
	N - 308
	Tsuchijima
<i>Staphylococcus aureus</i>	
	J C 1
	209 - P J C
	Smith
	Terajima
	Neuman
	E - 46
<i>Serratia marcescens</i>	
臨床分離株	M - 6
	M - 106
	M - 146
	M - 15

を作整し, typing apparatus を使用して平板上に塗
株し, 37°C, 18 時間培養後判定した。

実 験 結 果

1. 尿 pH

1609 件測定の結果, pH は 4.6~8.0 に分布し, 平

均値は 5.94 で, ピークは 6.4 であった。そのうち尿
路感染症患者は 351 件で, その pH は 4.6~8.0 に分布
し, 平均値は 5.89 でピークは 5.6 であった。尿路感
染症患者と, 非尿路感染症患者では, 何れも 5.2~6.8
に多くが分布するが, ピークは前者が 5.6, 後者は 6.4
で, その平均値は前者が 5.89, 後者は 5.98 で前者に
やや酸性にかたむく傾向がみられた。

さらに小児尿路感染症患者のうち尿中細菌数が
10⁵/ml 以上の尿 pH については 26 件について検討し
た。この結果全例が pH 5.2~6.8 の範囲内で, 平均
5.94 であった。

尿中に存在する菌種別に検討すると, *E. coli* は pH
5.2~6.8 に分布している。*Enterococcus* は 2 例とも 6.0
であった。*Klebsiella* では 6.0 と 5.2 におおの 2 例
を認め, また *Proteus* は 2 例であるがいずれも 6.8
高い pH であった。しかし, pH 7.0 以上のものは認
められなかった (Table 2)。

つぎに, 小児尿路感染症患者 pH の 1 昼夜におけ
る変動について検討した。急性期の乳児 1 例, 幼児 1
例, 学童 2 例, および, 回復期の乳児 1 例, 幼児 1
例, 学童 3 例, 計 9 例について測定した。9 例とも食
事内容に関係なく 1 昼夜の尿 pH の変動は 1.1 以内に
止まっていた。

2. 各種細菌に対する薬剤の MIC 測定

抗生剤無添加の pH 5 の培地では検討した 41 株中,
臨床分離 *E. coli* 1 株のみが接種菌量 10⁸/ml で集落
を作ったのみで, 他の 40 株では集落を認めなかった。
したがって, 以後の検討は培地 pH 6, 7, 8 について
検討した。

各種薬剤別に上記実験菌種について測定した結果は
以下のごとくである。

1) CEZ

i) *E. coli*

教室保存標準株 5 株に対する CEZ の MIC は接種
菌量にかかわらず pH 6 で 0.78 µg/ml に, pH 7 で
は 1.56 µg/ml, pH 8 では 3.12 µg/ml にそれぞれピ

Table 2. 小児尿路感染症患者の尿 pH (菌量 ≥ 10⁵/ml)

pH	<4.8	4.9 ~5.2	5.3 ~5.6	5.7 ~6.0	6.1 ~6.4	6.5 ~6.8	6.9<	計
<i>E. coli</i>		1	6	4	3	4		18
<i>Proteus</i>						2		2
<i>Kleb.</i>		2		2				4
<i>Entero</i> <i>-coccus</i>				2				2
計	0	3	6	8	3	6	0	26

ークを示し、pH が6から7, 8 と高くなるにしたがって、その MIC も上昇傾向を示した。一方、菌量による MIC への影響は判然としない。

一方、臨床分離株15株に対する本剤の MIC は、いずれの条件下でも標準株に比しやや高い傾向を示した。pH 6 では $0.78 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, pH 7 で $1.56 \sim 6.12 \mu\text{g/ml}$, pH 8 で $1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークはおおの 0.78, 1.56, $3.12 \mu\text{g/ml}$ を示し、標準株同様に pH が高くなるに従ってその MIC も上昇する傾向が認められた。接種菌量による影響はこの場合もほとんど認められなかった (Fig. 1)。

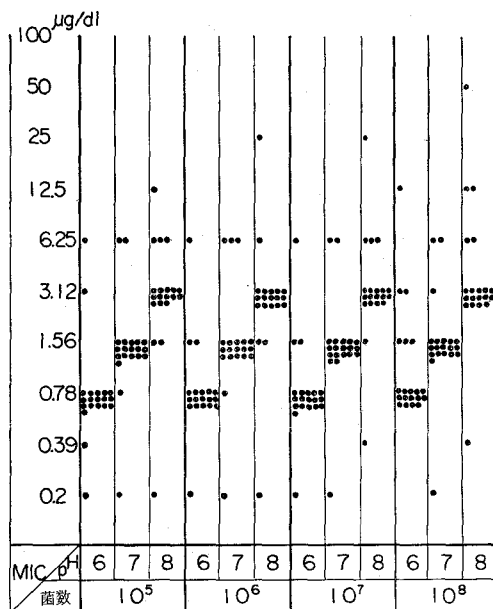


Fig. 1. 培地 pH および接種菌量別 MIC の変動: CEZ (*E. coli*)

ii) Proteus 属

Proteus 属7株では、CEZ の MIC は菌量 $10^6/\text{ml}$ でみた場合、pH 6 では $0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布しているが、pH 7 ではやや高い傾向を示し、pH 8 ではさらに高く全株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した。他の菌量の場合も同様の傾向であった。すなわち本菌に対する CEZ の抗菌力は pH の影響を受けやすく、pH 6 より 7, 8 とアルカリ性に傾くにつれ抗菌力は減弱する傾向が認められた。接種菌量の影響では、菌量の増加とともに MIC も軽度上昇傾向を認めた (Fig. 2)。

iii) Pseudomonas aeruginosa

本菌4株に対する MIC は、pH 6 では接種菌量 $10^5 \sim 10^7/\text{ml}$ で $0.2 \mu\text{g/ml}$ 1株, $0.78 \mu\text{g/ml}$ 2株, $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に1株みられ、 $10^8/\text{ml}$ においても 0.2

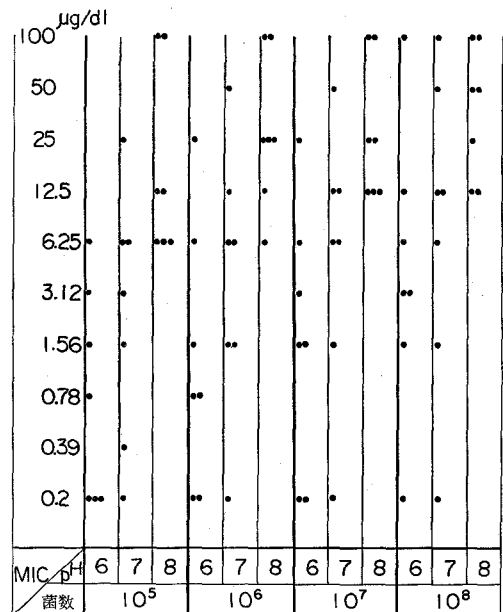


Fig. 2. 培地 pH および接種菌量別 MIC の変動: CEZ (*Proteus*)

$\mu\text{g/ml}$, $0.78 \mu\text{g/ml}$, $3.12 \mu\text{g/ml}$, $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に各1株を示し、pH 7 では $1.56 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ に2株, $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に2株と MIC の上昇を示した。菌量による変化は認められなかった。さらに、pH 8 では接種菌量 $10^5/\text{ml}$ の場合のみ2株に $0.39 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示したが $10^6/\text{ml}$ 以上では4株すべ

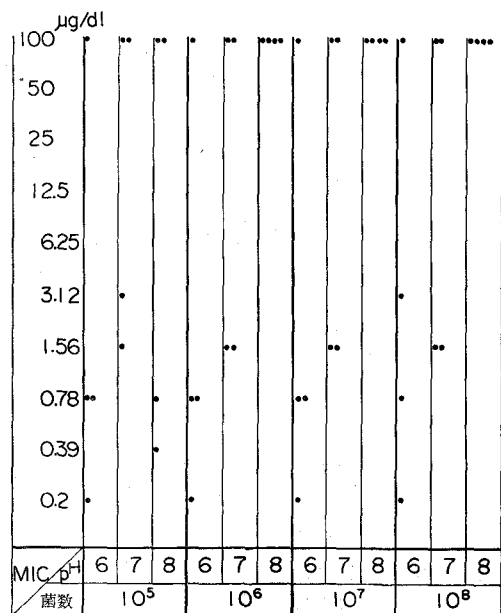


Fig. 3. 培地 pH および接種菌量別 MIC の変動: CEZ (*Pseudomonas aeruginosa*)

て $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示し、本菌に対する CEZ の MIC は pH がアルカリ性に傾くにつれて明らかに上昇傾向を示すことが認められた (Fig. 3).

iv) *Serratia marcescens*

臨床分離株 4 株について検討したが pH 6, 7, 8 のいずれの条件下においても、また接種菌量にかかわらずすべて $< 100 \mu\text{g/ml}$ であった。なお ABPC, および MPC においても同様結果であった。

v) *Staphylococcus aureus*

本菌 6 株に対しては接種菌量 $10^8/\text{ml}$ で、pH 8 での 1 株が 1～2 管高い MIC を認めた以外はほとんど $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ で、本菌に対する本剤の MIC は接種菌量、培地 pH とほとんど影響を受けないように思われた。

2) ABPC

i) *E. coli*

標準株 5 株に対する本剤の MIC は pH 6 で $0.2 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ に分布するが、pH 7 では $0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, pH 8 では $0.2 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ と pH の上昇につれて MIC も軽度上昇傾向を認めた。また、接種菌量についても pH に関係なく菌量の増加による MIC の上昇が軽度認められた。臨床分離株も同じ傾向であった (Fig. 4)。

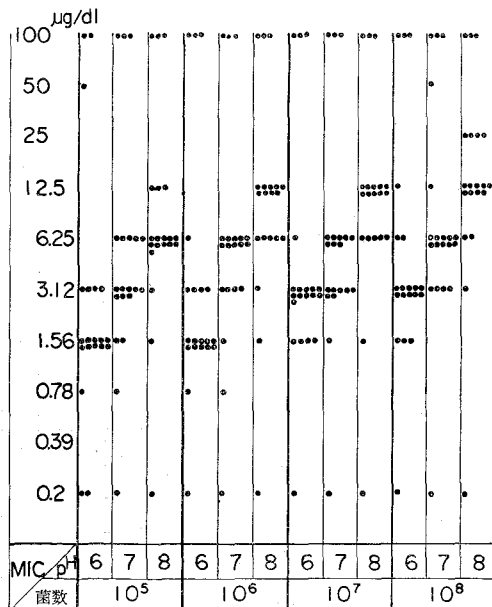


Fig. 4. 培地 pH および接種菌量別 MIC の変動：ABPC (*E. coli*)

ii) *Proteus* 属

本菌に対する MIC は pH 6, 7, 8 いずれも $0.2 \sim$

$100 \mu\text{g/ml}$ に広く分布し、pH, 菌量による影響では pH 6 に比して 7 および 8 の場合に MIC の高い株を 1～2 株ずつ認めた以外判然としなかった。

iii) *Pseudomonas aeruginosa*

本菌では pH 6 で $0.2 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布するが、pH 7, 8 で全株 $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ と pH の上昇に伴って MIC も著しい上昇を示した。しかし、接種菌量による影響は認めなかった (Fig. 5)。

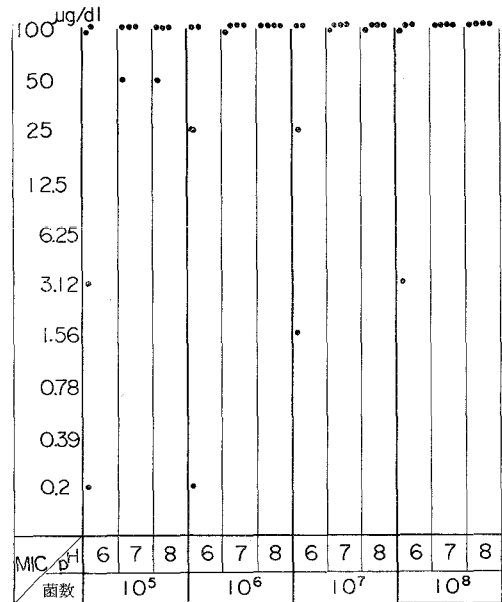


Fig. 5. 培地 pH および接種菌量別 MIC の変動：ABPC (*Pseudomonas aeruginosa*)

iv) *Staphylococcus aureus*

接種菌量 $10^8/\text{ml}$ で pH 7 の場合に 2 株が $0.78 \mu\text{g/ml}$ を示した以外はいずれの条件下においても全株 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ で、菌量および pH の影響は認めなかった。

3) MPC

i) *E. coli*

本菌の標準株に対する MPC の MIC は、pH 6 では $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に、pH 7 で $0.2 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$, pH 8 で $0.2 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、pH の上昇につれて MIC も上昇する株を半数以上認めた。また、その程度は pH 6 と 7 を比較した場合よりも、7 から 8 に変わる場合の方が MIC の上昇が著しい傾向がみられた。接種菌量については菌量の増加とともに MIC も上昇傾向を認めた。臨床分離株の場合も同様の傾向を示した (Fig. 6)。

ii) *Proteus* 属

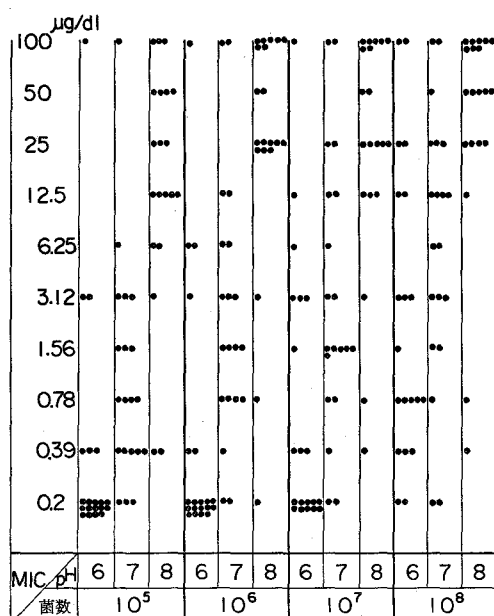


Fig. 6. 培地 pH および接種菌量別 MIC の変動 : MPC (*E. coli*)

いずれの条件下においても 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の 1 株を認めた. この感受性株 1 株を除くと pH 6 では 25~100 $\mu\text{g/ml}$, pH 7 で 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$, pH 8 で 25~100 $\mu\text{g/ml}$ といずれも耐性株が多く培地 pH の影響はほとんど認めなかったが, 接種菌量による影響では菌量の多いほど MIC が上昇し, 特に 10⁸/ml では前述の感受性株 1 株を除くと全株 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であった.

iii) *Pseudomonas aeruginosa*

菌量 10⁵, 10⁶/ml で pH 7, 8 にみられる $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ の 1~2 株を除くと, いずれの条件下でも $>100 \mu\text{g/ml}$ で, 菌量 10⁷, 10⁸/ml では全株 $>100 \mu\text{g/ml}$ であった.

iv) *Staphylococcus aureus*

pH 6 で 1.56~50 $\mu\text{g/ml}$, pH 7 で 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$, pH 8 で 0.2~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と pH の上昇につれて MIC は低下する傾向を示し, その程度は菌量の少ない場合にやや強く認められた. また接種菌量による影響では菌量の増加による MIC の上昇が認められた (Fig. 7).

4) GM

i) *E. coli*

標準株に対する本剤の MIC は pH 6 で 0.2~3.12 $\mu\text{g/ml}$, pH 7 で 0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$, pH 8 で 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, pH が高くなるにともなってその他の薬剤と異なり MIC は軽度低下傾向を示すが, 一

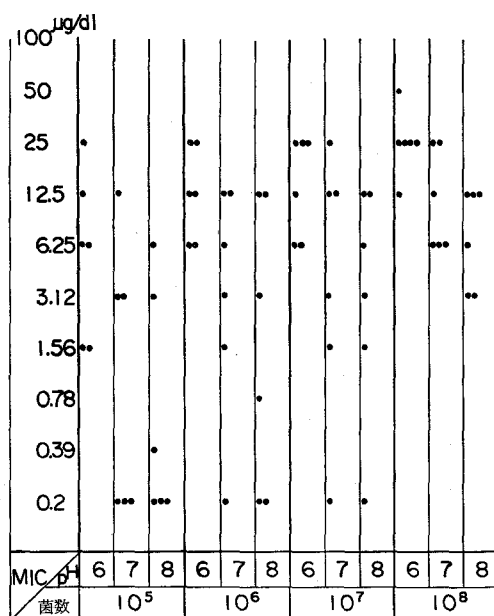


Fig. 7. 培地 pH および接種菌量別 MIC の変動 : MPC (*Staphylococcus aureus*)

方, 菌量の変化ではその増加とともに MIC は上昇の傾向を認めた. 臨床分離株の場合も同様の傾向を示した (Fig. 8).

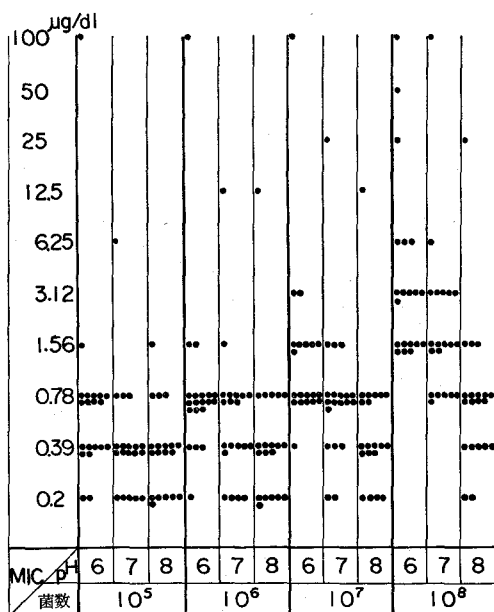


Fig. 8. 培地 pH および接種菌量別 MIC の変動 : GM (*E. coli*)

ii) *Proteus* 属

MIC は pH 6 で 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$, pH 7 で 0.2~

6.25 $\mu\text{g/ml}$, pH 8 で 0.2~3.12 $\mu\text{g/ml}$ と本菌にたいしても GM は pH が高くなるにつれて MIC は低下を認め、その傾向は接種菌量が多いほど顕著であった。また、接種菌量による影響では菌量の増加に従って MIC は上昇した (Fig. 9)。

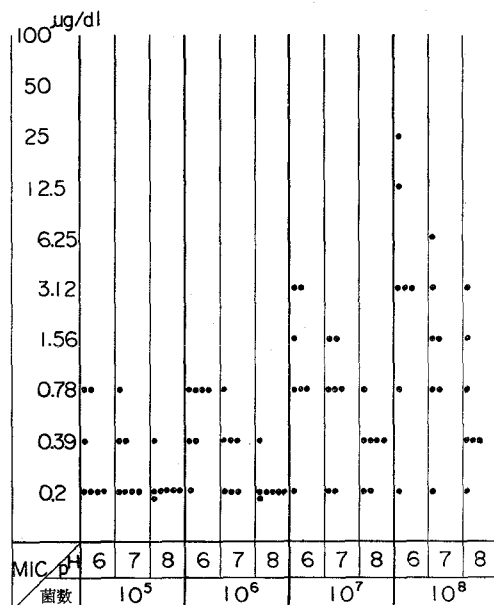


Fig. 9. 培地 pH および接種菌量別 MIC の変動：
GM (*Proteus*)

iii) *Pseudomonas aeruginosa*

ごく一部の株で pH が 7 より 8 に上昇した時軽度の MIC の上昇をみる場合もあるが、多くは pH 6 で 0.2~100 $\mu\text{g/ml}$, pH 7 で 0.2~25 $\mu\text{g/ml}$, pH 8 で 0.2~3.12 $\mu\text{g/ml}$ と pH がアルカリ性に傾くにつれて MIC は著明に低下し、この傾向は $10^8/\text{ml}$ で特に著明であった。接種菌量による影響としては 10^5 , $10^6/\text{ml}$ では目立った変動は認めなかったが、それにくらべ、 10^7 , $10^8/\text{ml}$ の時の MIC は高くなっていた (Fig. 10)。

iv) *Serratia marcescens*

本菌に対する MIC は CEZ, ABPC, MPC ではないずれの条件下でもすべて $>100 \mu\text{g/ml}$ であったが、GM では pH 6 で 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$, pH 7 で 0.2~3.12 $\mu\text{g/ml}$, pH 8 で 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と本菌でも pH が上昇するに従ってその MIC は低下した。接種菌量による影響としては菌量の増加に従って MIC の上昇傾向がみられた (Fig. 11)。

v) *Staphylococcus aureus*

MIC は pH 6 で 0.2~3.12 $\mu\text{g/ml}$ であり、pH が 7, 8 になると接種菌量 $10^8/\text{ml}$ の時の 3 株を除く大多

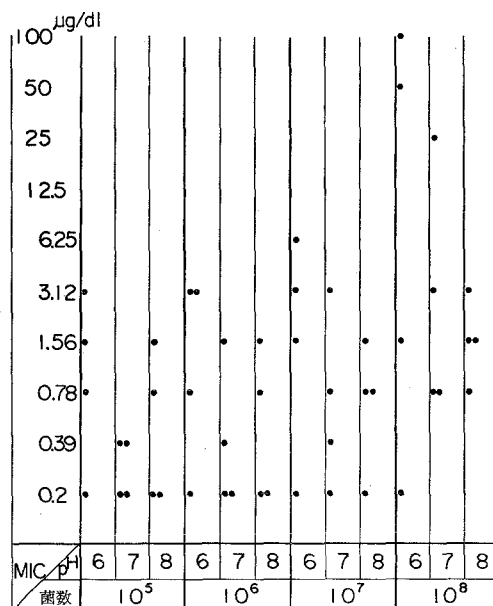


Fig. 10. 培地 pH および接種菌量別 MIC の変動：
GM (*Pseudomonas aeruginosa*)

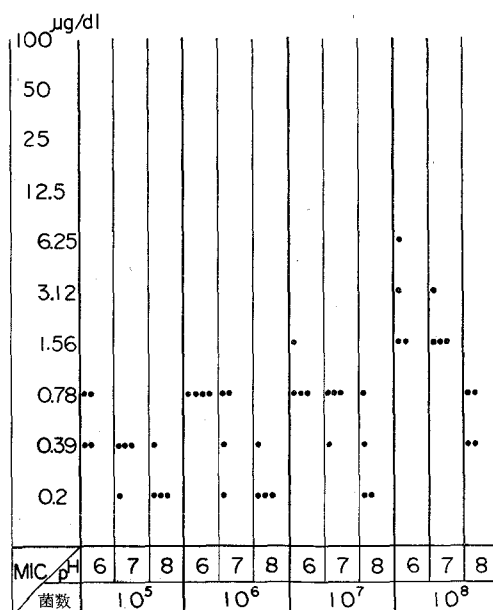


Fig. 11. 培地 pH および接種菌量別 MIC の変動：
GM (*Serratia marcescens*)

数の株が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に低下しており、pH の上昇による MIC の低下を物語っていた。また接種菌量の増加にともなう MIC の上昇がみられる株が pH 6 で認められ、pH 7, 8 での $10^5 \sim 10^7/\text{ml}$ では全株 $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ であるが、 $10^8/\text{ml}$ では pH 7 で 2 株、pH 8 で 1 株が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と 1 管上昇していた。

総括ならびに考察

一般に体液の pH はほぼ一定しているが、尿は例外で広範囲にわたっている。Elliot⁶⁾ は健康人18人 (251検体) の尿 pH は 4.78~7.41 に分布し、平均 5.85 (男 5.98, 女 5.72) で、その 90% は 6.6 以下で、7.2 以上は 1% であったと述べている。さらに、一昼夜にわたる尿 pH の変動は大多数例において朝と食後に高く、夜に低くなる傾向がみられるが、その pH の差は平均 1.5 以内であったと報告している。また、Maslow⁷⁾ は 24 時間尿で 5.1~6.8, 平均 6.02, Asscha⁸⁾ は早朝尿で男 5.59, 女 5.71 と報告している。著者は小児科外来および入院患者について尿 pH を測定したが、1609 件中 99.5% が 4.8~7.4 に分布し、諸家の健常例の報告とほぼ一致していた。そのうち尿路感染症患者の検体では 4.8~7.4 に 98.5% が分布しており、平均 6.0 であった。この結果尿 pH は体液 pH より低い値を示す場合が多いといえる。また、小児尿路感染症患者尿の 1 昼夜にわたる pH の変動は 1.1 以内に止っていて、Elliot⁶⁾ の報告に近い成績であった。このことは各個人の尿 pH の日内変動は比較的狭い範囲内にあり、化学療法施行に際し、日内変動はそれ程考慮する必要がないと考えられる。一方、尿路感染症では、起炎菌によって尿 pH に特徴がみられる場合がある。Proteus による 2 例の感染症患者の尿では、菌量 $\geq 10^5$ /ml の時は pH 6.8 と高く、症状の改善にともない速やかに 6.0 以下に低下した。周知のごとく Proteus は尿素分解作用で尿をアルカリ性にするため、Proteus 感染症にさいしては培地の pH 7 での MIC を参考にして薬剤を選択するのが良いと考えられる。

Sas and Szold⁹⁾ は一般桿菌感染時、尿 pH は 5.2~6.0 と報告しており、著者の成績でも平均 6.0 であった点などから、MIC 測定時の培地 pH の影響を検討するにあたり、培地の pH には体液の pH に近い pH 7 と、尿の pH に近い pH 6 を選択し、さらに変化の傾向をより確認しやすいように pH 5 および 8 を加えて実験を行なった。しかし、pH 5 では抗生剤無添加の場合でも 41 株中 40 株は発育が抑制され、集落を認めなかった。そこで、培地の pH は 6, 7, 8 の場合について検討を行なった。また、実験に共する菌種は教室保存の標準株として *E. coli* 5 株, *Staphylococcus aureus* 6 株, *Proteus* 7 株, *Pseudomonas aeruginosa* 4 株および臨床分離株として尿路感染症分離の *E. coli* 15 株, *Serratia marcescens* 4 株と尿路感染症の起炎菌として多くみられる菌種を選択した。また被検抗生剤としては尿路感染症の治療薬剤として常用されている

CEZ, ABPC, GM に最近開発された MPC を加え、4 種類について検討を行なった。

実験結果を薬剤別にみると、CEZ では、*E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* の場合培地 pH が高くなりアルカリ性に傾くにつれてその MIC も高くなり、抗菌力の低下傾向がみられた。その程度は *E. coli* では 1 管の変化にとどまるが、*Proteus* ではより大きな変動がみられた。一方、接種菌量による MIC への影響は *Proteus* で軽度認めた以外は認められなかった。*Serratia marcescens* ではいずれの条件下でも全株 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の耐性株で接種菌量、培地 pH の影響は認めなかった。また *Staphylococcus aureus* では培地 pH 7 で pH 6 に比し 1 管上昇した株を認めたが、pH 8 ではそのほとんどが再度下降しており、その MIC は培地 pH, 接種菌量ともほとんど影響を受けないように思われる。

つぎに、ABPC では、*E. coli* の場合 CEZ における時と同様にアルカリ性に傾くにつれてその MIC も高くなるが、その程度は CEZ の時よりやや大きい変化を認めた。また菌量の増加による MIC の上昇は CEZ では認めなかったが本剤では軽度に認めた。さらに、*Pseudomonas aeruginosa* の場合 pH 6 で $0.2 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ が pH 7, 8 では全株 $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ とアルカリ性に傾くにつれ MIC の著明な上昇を示した。しかし、菌量による影響は認めていない。また *Proteus*, *Serratia marcescens* および *Staphylococcus aureus* では pH 菌量ともに影響を認めていない。

GM では、実験に供した 5 種のいずれの菌種の場合でもアルカリ性に傾くにつれて MIC は低下し、抗菌力が増強している。接種菌量による影響では菌量の増加により MIC の上昇がみられ、その程度は pH が低いほど顕著であった。また菌量が増すにつれて pH の影響が強くと認められた。すなわち pH が低く、菌量が多いと抗菌作用は最も悪く、逆に pH が高く菌量が少ないと抗菌作用は良くなるといえる。

MPC では、*E. coli* の場合アルカリ性に傾くにつれて MIC は著しく上昇し、しかも pH 7 から 8 に変わると MIC の上昇は一層著明で、抗菌力が低下した。逆にみると通常行なわれている pH の感受性検査結果で耐性株と判定されても、臨床的には酸性尿の場合には良い感受性を示す株があって、そのような症例では臨床効果を期待しうる場合もある。したがって大腸菌感染症では本剤使用時は尿を酸性にするような薬剤^{1,10)} の併用も効を奏すると推察される。菌量による影響では pH による変化ほど著明ではないが、菌量の増加とともに MIC の上昇を認めた。*Staphylococcus*

抗菌力への影響	抗生剤	CEZ	ABPC	MPC	GM
増強	pH低下時	E.coli Proteus Pseudomonas	E.coli Proteus Pseudomonas	E.coli	
	pH上昇時			Staph.aur.	E.coli Proteus Pseudomonas Serratia Staph.aur.
	不変または不明	Serratia Staph.aur.	Serratia Staph.aur.	Proteus Pseudomonas Serratia	
菌量増加時の 抗菌力低下株		Proteus	E.coli Proteus	E.coli Proteus Staph.aur.	E.coli Proteus Pseudomonas Staph.aur.

また細菌は尿中でよく増殖するといわれており^{24,25)}、猪狩¹⁰⁾は尿 pH 6~8 では尿浸透圧にほとんど関係なく尿中細菌増殖が著明であり、またその増殖は菌種により異なると述べている。また Stamey¹⁶⁾ は炎症が膀胱に限られている時は膀胱自身ではなく、尿自体に感染があるといっている。他方、尿そのものの抗菌作用についての報告も多く、その作用は主として、pH、浸透圧、尿素に関係している。Shoh¹⁷⁾ は *E. coli* が pH 4.6~5.0 と 9.2~9.6 では発育しないことを、Kelsted¹⁸⁾ などは *in vitro* で pH 5 およびそれ以下の尿は *E. coli* に対して殺菌的または増殖抑制に働く、Assher⁸⁾ は *E. coli* の発育は pH 6~7 で最高で、

pH が 5.5 以下で浸透圧が 600 mosm/kg H₂O 以上の時増殖は阻害されるということを、また猪狩¹⁹⁾も尿 pH が 5 以下では尿中細菌増殖は抑制され、増殖阻止作用は尿浸透圧が高くなるほど増強すると報告している。

Kaye²⁰⁾ は *E. coli* の増殖阻止作用は pH 5 で最も強く、pH 5.5, 6.0 では濃縮された尿で同様の作用がみられ、抗菌作用は浸透圧や、ammonium 濃度よりも尿素濃度に大きく関係していると述べている。著者の実験でも pH 5 以下では実験に供したほとんどの株は発育をみていない。尿 pH が生理的範囲の下限およびそれ以下になると殺菌または静菌作用が出てくることから、mandelamine¹⁾, methionin^{4,24)}, hippuric acid^{2,3)}, ascorbic acid⁵⁾ で pH を下げる努力が行なわれ、体液の pH を調整して化学療法を施行する試み^{11,26)} も行なわれている。また O'Dell²¹⁾ は実験的に尿素は sulfamethazol と同程度の静菌作用があるので尿路感染の予防に利用できるという。Tallgren¹²⁾ は各種抗生剤と細菌の組合せで pH を変えてディスク法で感受性変化を検討し、尿路感染症の根本的治療として原因菌に対する抗生剤の至適 pH を決め、その値に尿 pH を調整して行くことを、そして臨床効果を最大に発揮しうる至適 pH は通常行なわれる臨床検査の範囲外の時があるので、この特殊な pH での感受性測定を行なうのが良いと提言しているが、著者の MIC 測定による検討結果でも全く同意見である。熊沢^{14,22)} も同様に感染菌種と使用薬剤を考慮した上で尿の pH の調整を企てるべきで、さらにその調整と化学療法剤の併用は今後さらに追求するに値するものであると述べている。Zimmer¹³⁾ は *E. coli* に効果がないとされている erythromycin がアルカリ環境では感受性が出現することを *in vitro*, *in vivo* で確認している。著者は pH 5 以下の条件で ABPC, MPC, GM の 3 薬剤が、他の pH で >100 µg/ml の耐性株を示した株でも <0.2 µg/ml の好感受性となることを、また CEZ も pH 5 では著しく MIC が低値となることを知ったが、このことは薬剤無添加でも増殖阻止作用の認められる点から pH により影響を受ける薬剤そのものの性質というより、pH そのものによる増殖阻止作用のためであると考えられる。

化学療法剤の血中濃度に比べ、尿中濃度は桁違いに高いので尿中で有効濃度を得るのは容易である。化学療法剤の体液濃度に関する報告は数多くあり、最高濃度を高くするよりも有効濃度を持続させることが効果的であるとの説もあり²³⁾、最初は血中にも、尿中にも高濃度に認められる薬剤を用い、病巣の細菌を攻撃

し、細菌が消失もしくは L 型菌に変化した時点で尿中に絶えずある程度の薬剤が存在し、尿中細菌増殖を抑制し、あるいは再感染を防止すれば良いわけで、そうすれば投与量も少なく、副作用も少なくすむ¹⁶⁾。慢性、難治性尿路感染症や、しばしば再感染を繰り返す症例には長期にわたる化学療法剤の投与をよぎなくされる場合も多く、かかる場合薬剤の体内分布、排泄、代謝、副作用なども考慮した上で、できる限り少ない投与量でより効果が得られるよう努力すべきで、その手段として尿、血液の pH や菌量による抗菌力への影響を考えあわせた上で薬剤を選択する必要がある、ときには薬剤の至適 pH にあわせて尿 pH を変えてみたり、尿の生理的限界に近い pH に変え、尿そのものの抗菌作用を薬剤の作用の上に相加してより一層の抗菌効果が期待できるよう努力をおしむべきではないと考える。

結 語

尿路感染症の化学療法にさいし、尿中 pH の薬剤効果に及ぼす影響について検討する目的で小児尿路感染症を中心に培地の pH を変化せしめることにより薬剤の抗菌力および細菌の薬剤感受性にいかなる差が認められるかについて薬剤の細菌に対する最少発育阻止濃度にて検索し、さらにこれらに対する接種菌量の影響についても検討した。

1) 1609 件の小児の尿 pH は 4.6~8.0 に分布し平均 5.94 であった。そのうち尿路感染症患者では平均 5.89、非尿路感染症患者は 5.98 であった。Proteus 感染症例では急性期で 6.8、回復期で 6.0 であったが 7.0 以上のものは 1 例も認めなかった。

小児尿路感染症患者の尿 pH の日内変動は 1.1 以内であった。

2) MIC 測定時の培地 pH の影響を pH 5, 6, 7, 8 について検討したが、pH 5 では抗生剤無添加の場合でも実験に供した 41 株中 1 株以外は発育を認めず、pH そのものによる増殖阻止作用が認められた。

3) CEZ, ABPC, MPC, GM について各薬剤別に *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* に対する MIC を培地 pH および菌量を変化せしめ測定した。その結果、

① 培地 pH がアルカリ性側で抗菌力が増強する群として *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* の全菌種に対する GM, および、*Staphylococcus aureus* に対する MPC がある。なかでも *Staphylococcus aureus* に対する MPC は、酸性物質ではアルカリ性側で抗菌力が減少するという従

来の概念に相反する現象であった。

酸性側で抗菌力が増強する群としては *E. coli*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する CEZ, ABPC, また *E. coli* に対する MPC がある。

pH の影響を余り受けない群としては, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus* に対する CEZ, ABPC, また *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* に対する MPC がある。

⑥ 接種菌量と MIC の関係では菌量の増加に伴い MIC の上昇する組合せとしては, *Proteus* に対する CEZ, *E. coli*, *Proteus* に対する ABPC, *E. coli*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus* に対する MPC, *E. coli*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する GM が認められた。その他の組合せでは接種菌量の影響は余り受けなかった。

稿を終るに当り終始ご指導、ご校閲をいただきました恩師 石神襄次教授に厚く感謝いたします。

参 考 文 献

- Holland, N.H., & West C.D.: Amer. J. Dis. Child., **105**: 560, 1963.
- Bodel, P.T et al.: J. Lab. Clin. Med., **54**: 881, 1959.
- Gerstein, A.R.: J. Urol., **100**: 767, 1968.
- Kass, E.H., & Ziai, M.: Antibiot. Ann., **80**: 1957~1958, 1958.
- Mc Donald, D.F. & Murphy, G.P.: New. Engl. J. med., **261**: 803, 1959.
- Elliot, J.S., et al.: J. Urol., **81**: 339, 1959.
- Maslow., J. Urol., **35**: 674, 1936.
- Asscher, A.W., et al.: Lancet, **12**: 1037, 1966.
- Sas & Szold.: Ztschr. f. Urol. Chir, **28**: 442, 1929.
- Abraham, E.P. & Duthie, E.S.: Lancet, **1**: 455, 1949.
- Brumfitt, w., & Percival, A: Lancet, **1**: 186, 1962.
- Tallgren, L.G. & Bonsdorff, C.H.: Acta Medica Scand., **178**: 543, 1965.
- Zimmers, S.H.: Lancet, **19**: 1267, 1967.
- 熊沢浄一・ほか: Chemotherapy, **21**: 1913, 1971.
- Waksman, S.H., Bugie, E. & Schatz, A.: Proc. Mayo Clin., **19**: 537, 1944.
- Stamey, T.A., et al.: Medicine, **44**: 1, 1965.
- Shohl, A.T., & Janney, J.H.: J. Urol., **1**: 211, 1917.
- Kelsted & Schiodt: Acta Med. Scand., **19**: 268 1929.
- 猪狩 淳: 伝染病学会誌, **42**: 342, 1969.
- Kaye, D.: J. Clin. Invest., **47**: 2374, 1968.
- O'Dell, R.M., et al.: J. Urol., **97**: 145, 1967.
- 熊沢浄一: 臨泌, **26**: 47, 1972.
- 坂 義人・ほか: Chemotherapy, **21**: 1901, 1971.
- Kass, E.H.: Am. J. Med., **18**: 764, 1955.
- Cox, ce, & Hinman, F., Jr.: J. Urol., **86**: 739, 1961.
- Mulbolland, S.G., et al.: Invest. Urol., **6**: 569, 1968.

(1980年3月14日受付)