

427 微生物動力学の生体系への応用について

(武田薬品・中研) 河野竹彦, 浅井幹友, 中尾義雄, 近藤正熙, 土屋鏡司

1. 目的 生体内における微生物の増殖と薬物の吸収・排泄についての知見に基づいて、生体内微生物に対する薬物の投与効果を速度論的に取扱う化学療法動力学に関する一般式を提出した。(1), (2)

$$dCx/d\theta = \{Kv1Cr^{n1} \mp Cx + Kv2Cr^{n2} (1-\mp)Cx\} \tag{1}$$

$$dCr/d\theta = Cro^m \sum_i \sum_j Kai e^{-Kbi(\theta-\theta_j)} - \{Ke1Cr \mp Cx + Ke2Cr (1-\mp)Cx\} \tag{2}$$

ここでは、*Proteus mirabilis* の尿路感染によるマウスの腎盂腎炎および *Klebsiella pneumoniae* の気道感染によるマウスの肺炎に対する cefotiam と cefazolin の投与効果について解析を行い適合性を検討した。

2. 方法 ① 尿路感染と薬物投与: CF#1/b マウス(♀, 4~5w) に *P. mirabilis* IFO 3849 の懸濁液を尿路から膀胱内に注入し腎臓に感染させた。感染3日目から薬物を1日2回皮下注射し5日間の継続投与を行った。② 気道感染と薬物投与: S1c-ICR マウス(♀, 4w) に *K. pneumoniae* DT-5 の懸濁液を噴霧し肺臓に感染させた。感染後30時間目から薬物を1日2回(1回4本)皮下注射し10日間の継続投与を行った。③ 薬物の血中濃度: 薬物投与後のマウスの血中濃度をアガーウエル法で測定した。

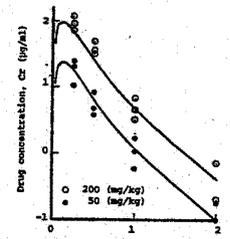


Fig. 1 Plasma levels of cefotiam after a single subcutaneous injection in mice

3. 結果 薬物の血中濃度を基準として投与効果を解析する場合は(2)式の右辺が2項を省略することが出来る。また、薬物の血中濃度の経時変化を濃度式で表わす方が実用上便利なので(2)式を次のように書きかえることが出来る。

$$dCr/d\theta = Cro^m \sum_i \sum_j Kai e^{-Kbi(\theta-\theta_j)} \tag{3}$$

Fig. 1 は CF#1/b マウスに cefotiam を 50 および 200 (mg/kg) 皮下注射したときの plasma 内濃度の経時変化を示す。Plasma 内濃度は3項の指数関数で近似出来る。

$$Cr = Cro (0.20 e^{-2.29\theta} + 1.75 e^{-6.43\theta} - 1.95 e^{-11.68\theta}) \tag{4}$$

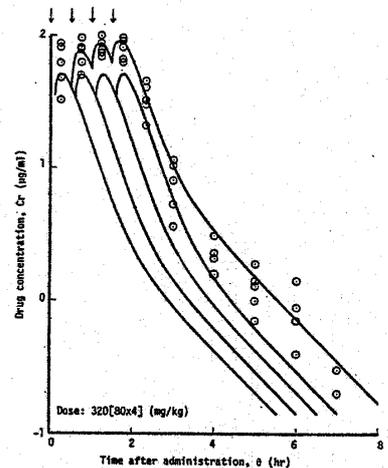


Fig. 2 Plasma levels of cefotiam after four subcutaneous injections in mice

Fig. 2 は S1c-ICR マウスに cefotiam を 80 (mg/kg) ずつ4回30分間隔で皮下注射したときの plasma 内濃度の経時変化を示す。Plasma 内濃度は3項の指数関数の合成和として近似出来る。

$$Cr = Cro \sum_{j=1}^4 \{ 0.10 e^{-0.74(\theta-\theta_j)} + 2.81 e^{-2.84(\theta-\theta_j)} - 2.91 e^{-4.98(\theta-\theta_j)} \} \tag{5}$$

$$\theta_1 = 0, \theta_2 = 0.5, \theta_3 = 1.0, \theta_4 = 1.5$$

シンポジウム(酸酵動力学の応用)

Fig. 3は感染後3日目迄の *P. mirabilis* の腎臓内菌数を示す。腎臓内における菌の増殖は *in vitro* と異なり複雑な様相を示すが、この期間では見掛け上指数的に増えていることが観察される。Fig. 4は感染後30時間目迄の *K. pneumoniae* の肺臓内菌数を示す。肺臓における菌の増殖は *in vitro* と異なり複雑な様相を示すが、この期間では見掛け上指数的に増えていることが観察される。すなわち、 $\alpha = 1$ とみなせるので(1)式を次のように書きかえることができる。

$$dCx/d\theta = (Kx - KrCr^n)Cx \quad (6)$$

薬物の継続投与後に臓器内に菌が検出されたマウスの比率が Table 2 の Exp. 欄に示されている。なお臓器内菌数の検出限界は40 CFUであった。薬物の投与量、投与間隔、投与期間、血中濃度および臓器内に菌が検出されたマウスの比率から、(6)式の Kr および n の値を求めることができる。Table 1は(3)式および(6)式の特徴値をまとめて表示したものである。これらの値を用いて、薬物の継続投与後に臓器内に菌が検出されるマウスの比率を計算した結果が Table 2 の Calc. 欄に示されている。実験値と計算値はよく一致している。

Fig. 5およびFig. 6は投与期間中の臓器内菌数の変化を(3)式、(6)式およびTable 1の特徴値から推定したものである。

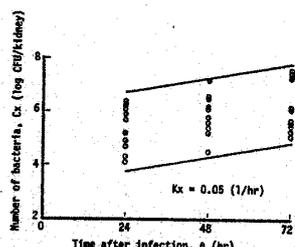


Fig. 3 Bacterial growth in the kidney of mice infected with *P. mirabilis*

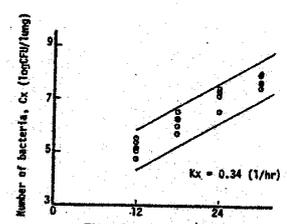


Fig. 4 Bacterial growth in the lung of mice infected with *K. pneumoniae* DT-5

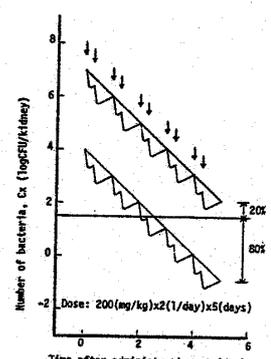


Fig. 5 Prediction of the therapeutic effect of cefotiam on the experimental pyelonephritis caused by *P. mirabilis* in mice

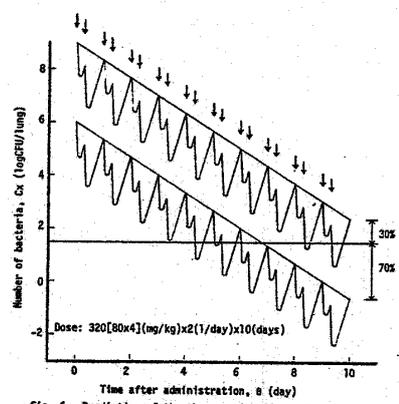


Fig. 6 Prediction of the therapeutic effect of cefotiam on the experimental pneumonia caused by *K. pneumoniae* DT-5 in mice

Drug	cefotiam	cefotiam
Bacteria	<i>P. mirabilis</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Organ	kidney	lung
Mice	CF1/b 4-5M	StC-1CR 4M
Kx	0.05	0.34
Kr	7.34	0.54
Ka_1	0.20	0.10
Ka_2	1.75	2.81
Ka_3	-1.95	-2.91
Kb_1	2.29	0.74
Kb_2	6.43	2.84
Kb_3	11.63	4.36
n	1.00	1.00
α	0.04	0.05

Experimental pyelonephritis				Experimental pneumonia			
Administration (mg/kg)(1/day)(day)	Positive ratio Exp.	Positive ratio Calc.		Administration (mg/kg)(1/day)(day)	Positive ratio Exp.	Positive ratio Calc.	
50	2	5	33% 33%	10x4	2	10	100% 100%
100	2	5	27 27	20x4	2	10	100 100
200	2	5	20 20	40x4	2	10	90 90
400	2	5	14 13	80x4	2	10	30 30
800	2	5	0 6	160x4	2	10	0 0

C_r : 薬物の血中濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$), C_{r0} : 薬物の投与量 (mg/kg), C_x : 臓器内の菌数 (CFU/organ), K_a : 係数 ($(\mu\text{g}/\text{ml})/(\text{mg}/\text{kg})$) または $((1/\text{hr})(\mu\text{g}/\text{ml})/(\text{mg}/\text{kg}))$, K_b : 係数 ($1/\text{hr}$), K_e : 薬物と菌との接触による薬物の分解または賦活速度係数 ($(1/\text{hr})/(\text{CFU}/\text{organ})$), K_r : 菌の増殖に対する薬物の阻害速度係数 ($(1/\text{hr})/(\text{mg}/\text{kg})$), K_x : 菌の増殖速度係数 ($1/\text{hr}$), m : 投与量の指数 (-), n : 薬物濃度の指数 (-), θ : 時間 (hr) または (day), α : 菌の増殖活性係数 (-)

- 1) 河野竹彦, 浅井幹友; 昭和53年度日本薬師工学会 講演要旨集
- 2) 河野竹彦, 浅井幹友, 中尾義雄; 昭和54年度日本薬師工学会 講演要旨集