

[Jpn. J. Hosp. Pharm.]
20(1) 50 - 54 (1994)

抗生物質の効果比較のための新しい手法と ED₅₀ との相関性について

藤浦敏治*†¹, 川添 豊†²

碧南市民病院薬剤科†¹

名古屋市立大学薬学部†²

Mutual Relation Ship between ED₅₀ and a New Method for Comparing Antibacterial Activity

TOSHIHARU FUJIURA*†¹, and YUTAKA KAWAZOE†²

Department of Pharmacy, Hekinan Municipal Hospital†¹

Faculty of Pharamaceutical Science, Nagoya City University†²

(Received June 7, 1993)
(Accepted October 7, 1993)

The Mutual relation ship was investigated between ED₅₀ and a reliable method which was previously reported, i. e., the area under the effect vs. time curve (AUE). In comparing AUE, AUC and MIC, AUE was found to be the most closely related with ED₅₀. AUE involves are conversion of time-concentration curves into time-effect curves, and is considered to be a simple and reliable method for definitely demonstrating antibacterial effects.

Keywords—antibiotic, blood concentration, MIC, ED₅₀, effect

緒 言

先に報告したように¹⁾, 抗生物質の殺細胞効果を MIC または最高血中濃度の比較だけから作用・効果を比較することは難しく, よりわかりやすく表示するために, 血中濃度曲線 (time-concentration curve) を効果曲線 (time-effect curve) に換算する方法が有用である. この効果曲線は血中濃度曲線とは異なる形を示し, 対象菌種ごとに得られる.

†¹ 碧南市平和町 3-6; 3-6, Heiwa-cho, Hekinan-shi, 447 Japan

†² 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1; 3-1, Tanabedori, Mizuho-ku, Nagoya, 467 Japan

今回, マクロライド系抗生物質 Clarithromycin 等を対象として, 効果曲線と横軸からなる領域の面積 AUE (area under the effect vs. time curves) と *in vivo* の動物実験結果との相関性を検討したので報告する.

方 法

1. 使用データ

Clarithromycin (CAM), Erythromycin (EM), Josamycine (JM) の感受性 (MIC)²⁾, 血中濃度³⁾および ED₅₀²⁾ のデータはすでに報告されているものを使用した.

2. 効果曲線の作成

抗生物質の MIC の値を示す濃度-効果曲線とし

て感受性分布グラフを使用することとした。感受性分布グラフにおいて縦軸は累積発育阻止率を示すものであり、確率的にはその濃度(MIC)における抗生物質の殺細胞効果の期待値(%)とすることができる。したがって血中濃度曲線から得られた投与後各時間における血中濃度の値と感受性分布グラフから投与後各時間における期待される殺細胞効果(%)のグラフが作成できる。この得られた曲線を抗生物質投与後の効果曲線とした。効果曲線と横軸からなる領域の面積を AUE とし、単位は(%・hr)とした。

S. aureus, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* を対象菌種として CAM, EM, JM 内服時の効果曲線を作成した。

結 果

1. 効果曲線

S. aureus, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* を対象とした CAM, EM, JM の効果曲線を Fig. 1~3 に示した。また、これらの効果曲線から得られたそれぞれの AUE の値を Table 1 に示した。

2. ED₅₀ と AUE の相関性

in vivo の実験との相関性をみるために ED₅₀ に対する AUE, AUC, MIC の相関性を比較した (Fig. 4~6)。横軸は CAM の値を 1 としたときの ED₅₀ の値、縦軸は CAM の値を 1 としたときの CAM, EM, JM の AUE, AUC, MIC の値を示す。ただし、MIC については AUE などとの比

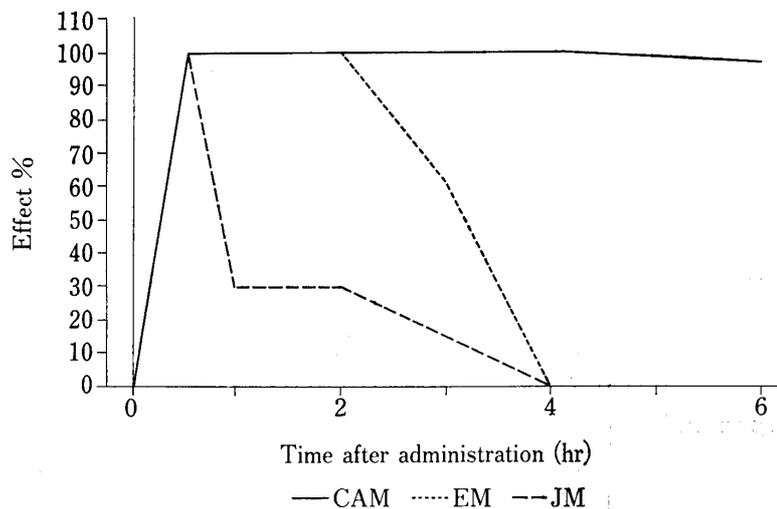


Fig. 1. Antibacterial Effect against *S. aureus*

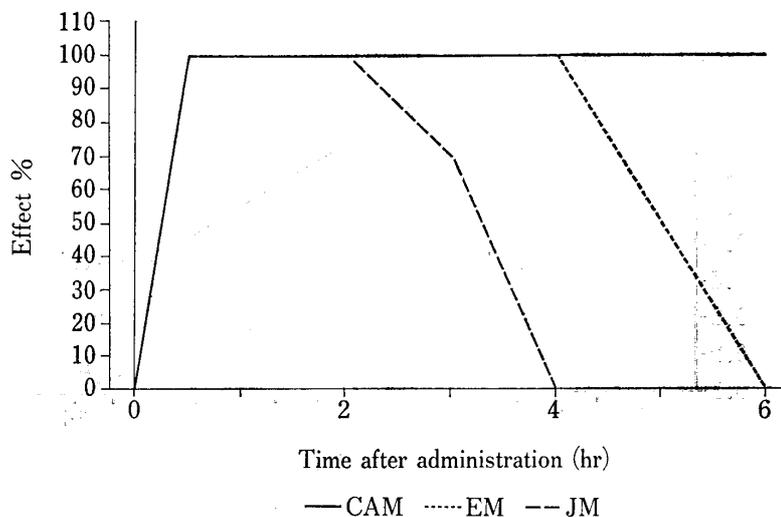


Fig. 2. Antibacterial Effect against *S. pyogenes*

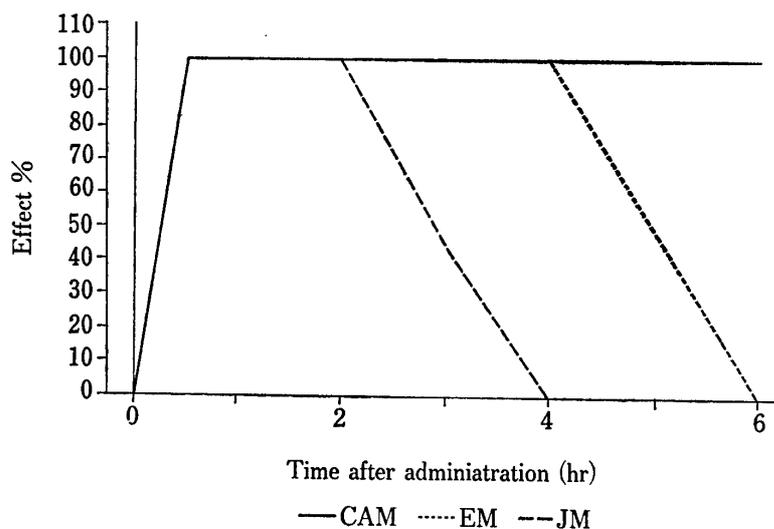


Fig. 3. Antibacterial Effect against *S. pneumoniae*

Table 1. Correlation between ED₅₀ and Other Indexes of Clarithromycin, Erythromycin and Josamycin

		CAM	EM	JM	R ²
<i>S. aureus</i>	ED ₅₀ (mg/kg)	0.36	1.68	5.17	
	AUC(ug/ml·hr)	6.52	3.46	2.93	0.57
	MIC(ug/ml)	0.3	0.3	0.8	0.855
	AUE(%·hr)	571	291	120	0.909
<i>S. pyogenes</i>	ED ₅₀	0.15	1.56	5.13	
	AUC	6.52	3.46	2.93	0.622
	MIC	0.017	0.05	0.2	0.975
	AUE	571	291	120	0.991
<i>S. pneumoniae</i>	ED ₅₀	0.18	0.79	2.17	
	AUC	6.52	3.46	2.93	0.721
	MIC	0.05	0.05	0.17	0.825
	AUE	575	472	276	0.999

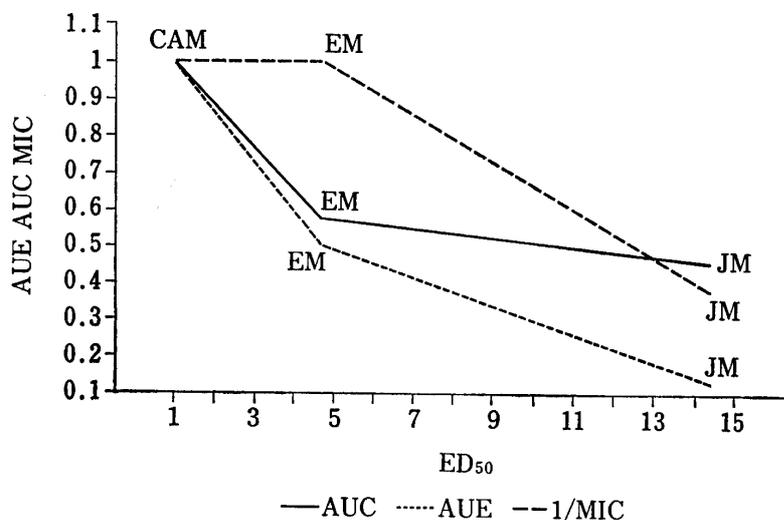
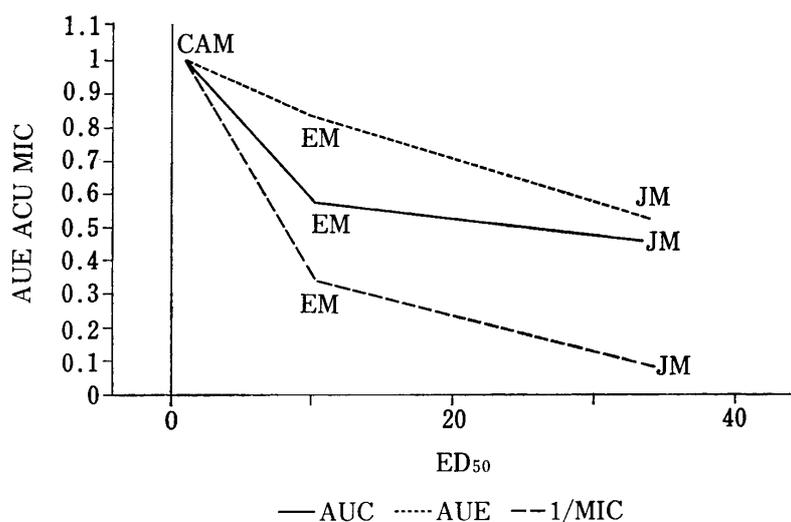
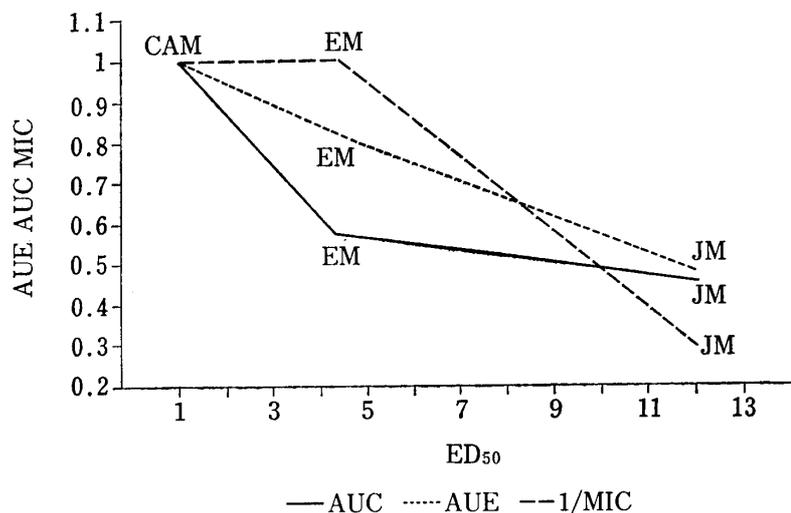


Fig. 4. Correlations between ED₅₀ and Other Indexes against *S. aureus*

Fig. 5. Correlation between ED_{50} and Other Indexes against *S. pyogenes*Fig. 6. Correlation between ED_{50} and Other Indexes against *S. pneumoniae*

較のため逆数を用いて比較することとした。AUE, AUC, MICのうちAUEがより直線性を示し ED_{50} との相関性が高いことが示された。Table 1に各係数の値および ED_{50} とAUC, MIC, AUEとの相関性を示す相関係数 R^2 の値を示した。AUEが ED_{50} とより高い相関関係にあることがわかる。

考 察

対象菌種の感受性の違いにより、抗生物質血中濃度曲線から、Fig.1~3の異なる効果曲線が得られた。これらはいずれも血中濃度曲線とは異なる形状のものであり、経時的な期待効果の変化が

明確に表現されたように思われる。今回、血中濃度と対象菌種感受性を考察したが、特定組織ごとの期待効果を得るためには標的組織での濃度との比較が必要となる。

Fig.4~6およびTable 1の結果からAUEと ED_{50} の値とは高い相関関係があることが示された。抗生物質の殺細胞効果は濃度と作用時間とに密接に関係することからも濃度と時間の積を効果に変換したAUEの値が*in vivo*の実験と高い相関を示したことはうなずける。このことはAUEの値の比較より*in vivo*の値の大小が予想できることを示している。

今回、マクロライド系抗生物質を対象として検

討した。他の抗生物質に対しても検討する余地があると思われる。連続投与の結果も単回投与の結果と同様の結果が予想される。なぜならば、AUEは生体側の薬物動態因子である血中濃度に、薬物の Potency である MIC の値を加味した値であり、いわば薬物の Efficacy により近い値を示していると思われるからである。

AUE による期待効果判定の限界として、経時的变化がしやすく、また地域により異なる感受性分布をその因子に含む統計的数値であることがあげられる。いい換えれば、MIC の値が一点しか

得られない場合には期待効果曲線は得られない。このような場合についての期待効果判定法も考察中である。

引用文献

- 1) 藤浦敏治, 北澤正康, 川添 豊, 病院薬学, 19, 191-195 (1993).
- 2) 小野武夫, 沼田和生, 井上松久, 三橋 進, *Chemotherapy*, 36 (S-3), 1-34 (1988).
- 3) 五島瑛智子, 小川正俊, 金子康子, 桑原章吾, *Chemotherapy*, 36 (S-3), 35-58 (1988).