

に較べ排泄率は劣っていない。CER の経胎盤移行を母血清、臍帯血清でみると、母血清では筋注 30~60 分後に最高濃度に達し、以後急速に低下するが、臍帯血清では 90~120 分で最高となり、3 時間以後は母血清を上回る。羊水には筋注 1 時間で CER 測定可能となり、6 時間に最高となる。悪露にも筋注後 6 時間でも有効濃度が証明され、産褥子宮内感染症治療にも有効と考えられた。母乳移行については CER, CET 1.0 g を母体に筋注した場合、移行度は極めてよいが、母乳を通しての新生児への移行は全くみられない。胎児臓器移行は CER では腎>肺>肝>心、CET では腎>肝>肺>心>脳の順であり長期連続投与や腎障害のある妊婦には CP に較べれば軽度はあるが蓄積を考え留意する必要がある。既に Cephalosporin-C 系薬剤が小児細菌性感染症において、すぐれた治療効果を上げていることは言うまでもないが、以上の成績に基づいて未熟児、新生児に対する CER, CET の適正使用量ならびに方法は下記のように行なう。

|               | 未熟児・新生児   | 乳児・幼児・学童                              |
|---------------|---|---------------------------------------|
| Cephaloridine | 25~30 mg<br>(60 mg)/kg/日<br>分 2~3 筋注<br>重症例では 60~100 mg/kg/日<br>まで增量、尿蛋白に注意 | 30~50 mg<br>(100 mg)/kg/日<br>分 2~4 筋注 |
| Cephalothin   | 50 mg/kg/日<br>分 3~4 筋注  |                                       |

## 5. 妊婦・新生児・未熟児及び乳児に対する Penicillin 製剤の適正使用量に関する検討

母子化学療法研究会（会長 真柄正直）

演者 松田 静治

張 南薰、藤井 良知、藤森 速水、船津維一郎  
市橋 保雄、国分 義行、九嶋 勝司、松田 正二  
水野 重光、中沢 進、西村 忠史、柴田 清人  
徳田 源一、八木沢行正、吉岡 一 (ABC 順)

Penicillin 製剤の中でも、Penicillinase 耐性合成 Penicillin および Aminobenzyl-Penicillin 等が、新生児や未熟児の感染症に使用されるようになって来た。中でも上記両剤の合剤が新生児や未熟児の感染症が、グラム陽性・陰性いづれの菌によつても起り得ることや、重篤な経過をとり易いことから使用される機会が多くなつて來た。

しかし、これらの新しい Penicillin 製剤が、新生児や未熟児の体内でいかなる代謝経路をとるのか、適正使用量はどの程度の量であるのかということについては不

明なことが多い。ことに合剤として使用する際には、その代謝の過程は不明なことが多い。今までに判つてゐることは、これらの Penicillin 製剤のあるものについて、血中濃度の半減期が延長すること、またある製剤では血中ビリルビンの蛋白結合との間に競合があるということなどである。

以上のような理由から、研究会では、各種 Penicillin 製剤をとり上げ、合剤をも含めて、各種製剤の新生児・未熟児における血中濃度および尿中排泄率を測定し、併せて妊婦に投与した際の胎児への影響、胎盤および乳汁を通じての新生児への移行、副作用の有無等についてしらべたものを報告する。多くの製剤では血中濃度の半減期は延長し、尿中排泄量も少なくなつてゐる。

### 〔新薬シンポジウム 1〕

#### ナフシリン (Naftillin)

司会 藤井 良知 (東大分院小児科)

#### 細菌学的見地から

順天堂大臨床病理 小酒井 望

昭和 45 年 1 月 31 日の Naftillin 研究会に於いて発表された各研究機関の成績と、私どもの研究成績から、本抗生物質の抗菌力を中心として細菌学的諸成績を総括した。

まず黄色ブドウ球菌の本剤に対する感受性は、12 施設 672 株の検査成績によると、1.2% に  $>100 \text{ mcg/ml}$  のものが認められたが、残る 98.8% はすべて 6.25  $\text{mcg/ml}$  で発育を阻止され、大半は 0.39  $\text{mcg/ml}$  以下であつた。これら NF-PC に高度感性の菌株の中には、PC-G、その他常用抗生物質に耐性の株も多数含まれてゐる。MCI-PC, MPI-PC と MIC 値をくらべると、測定誤差範囲内でほぼ等しいといえる。

*Staph. epidermidis* も黄色ブドウ球菌とはほぼ同様の感受性を示した。

溶血レンサ球菌 78 株の感受性は 0.39~0.025  $\text{mcg/ml}$  で、MCI-PC よりも MIC 値は多少小さいようであつたが、PC-G にくらべると PC-G は 0.1~ $\leq 0.006 \text{ mcg/ml}$  で、MIC 値は劣つていた (順大)。

肺炎球菌、リン菌、ジフテリア菌も NF-PC に感性であるが、その MIC 値は PC-G にくらべると大きく、その抗菌力は劣つていると考えられる (新大眼科)。なお大腸菌、*Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella*, *Rettgerella* の腸内細菌は、計 131 株検査したが、すべて  $>100 \text{ mcg/ml}$  の高耐性であつた (大阪市大第一内科、順大)。

嫌気性菌では、グラム陽性球菌 8 株はすべて 6.25

mcg/ml で発育阻止され、グラム陽性桿菌 7 株は 1 株を除いて 3.13 mcg/ml で発育を阻止された。Veillonella 2 株中 1 株は 0.78 mcg/ml であつたが 1 株は >100 mcg/ml であつた。Bacteroides 8 株の感受性は  $\leq 0.20 \sim 100$  mcg/ml は広範囲に分布した。嫌気性菌は NF-PC に対し MCI-PC と類似した感受性分布を示したが、NF-PC は PC-G とくらべると、MIC 値は PC-G のほうが一般的に小さかつた。

以上を総合すると NF-PC の抗菌スペクトルは MCI-PC, MPI-PC とほぼ同様である。

次に NF-PC は他の PC 剤と同様に培地の pH が酸性に傾くと、抗菌力が強くなり（京都薬大微生物）、培地に人血清を加えることによつて抗菌力が弱まり、また接種菌量を多くすることにより MIC 値が大きくなる傾向がある（京都薬大微生物、慈大第 3 内科）。

### 吸収、排泄の面から

清水 喜八郎

東大第一内科

Nafcillin の血中濃度測定成績を集計してみると、その測定値はかなりのバラツキがみられた。吸収、排泄の研究の前段階としてこのバラツキの原因究明が必要であり、その検討成績の結果、次のことがわかつた。

1) このバラツキの主因は本剤の蛋白結合に起因するもので標準検量線の設定にある。標準を Buffer 希釈とするか、血清希釈とするかの当否は別として、両検量線による測定値の併記の必要であることがしられた。

2) 測定用の血液加培地、血液不加培地を用いた場合、Buffer 希釈と血清希釈の検量線の差が異なるので、とくに血中濃度のような低濃度で、その影響がみられる。

3) 1 回 1,000 mg 投与でえられる血中濃度は 1 回 500 mg 投与の場合から予測される以上の高い濃度がえられ、また尿中排泄量を増加する。

このことは、本剤は肝親和性が強く、1,000 mg 投与は肝の処理能をこえたものとして、それとの相関性を考える必要がある。

したがつて、肝障害時における血中濃度、排泄の検討が必要であり、実験的には、CCl<sub>4</sub> 肝障害時には、血中濃度は正常時に比し上昇の傾向がみられた。

4) 本剤は食事摂取の影響をうけやすい。

以上がバラツキの原因になりえるものと考えたが、これらのことを中心として、今後、吸収、排泄の研究の根本になる体液濃度測定方法についての基準化あるいは再検討が必要とおもわれる。

### 臨床面から 内科系

三木文雄

大阪市立大学医学部第一内科

北大真下内科、新潟大木下内科、慈恵医大上田内科、川崎市立病院内科、関西医大大久保内科、泉北病院内科、大阪市大塩田内科、昭和大小児科、大阪医大小児科、計 9 機関における Nafcillin の治療成績の集計を報告する。

内科 7 機関における呼吸器感染症 39 例、胆囊炎 1 例、尿路感染症 2 例、計 42 例に対する Nafcillin の効果は、著効 13 例、有効 20 例、無効 6 例、副作用等による判定不能 3 例で、判定不能の 3 例を除外した 39 例中著効有効合せて 33 例、84.6% の有効率を示した。ことに、咽頭炎、扁桃炎のような上気道炎、肺炎、肺化膿症、肺結核混合感染では著効例が多く、28 例中、判定不能の 2 例以外すべて著効または有効の成績である。

小児科 2 機関における呼吸器感染症 38 例、リンパ節炎 4 例、計 42 例の成績は、著効 22 例、有効 13 例、無効 6 例、判定不能 1 例で、判定不能例を除外した 41 例中著効有効合せて 35 例、85.4% の有効率を示した。

起炎菌別に Nafcillin の効果をみると、内科領域 42 例中、黄色ブ菌による 9 例では、著効 5 例、有効 4 例で 100% の有効率を示し、ブ菌を含めたグラム陽性球菌感染症に於いても 22 例中著効 8 例、有効 12 例、無効 2 例、有効率 90.9% を示した。これに反して、グラム陰性菌感染症 3 例はすべて無効、グラム陽性菌と陰性菌の混合感染症 5 例中、3 例有効 2 例無効の成績を示した。なお起炎菌不明の 12 例で、著効有効それぞれ 5 例、判定不能 2 例の良好な成績を認めたのは、これらの症例の多くが上気道炎で、主としてグラム陽性球菌感染症が大多数を占めるためと考えられる。

小児科領域に於いては、グラム陰性菌感染症は 1 例も投与対象にされていないが、急性上気道炎 27 例中、黄色ブ菌による 5 例中著効 3 例、無効 2 例の成績を示したのは、同一疾患中、起炎菌不明の 8 例中、著効 4 例、有効 3 例、無効 1 例の好成績を考慮に入れた場合、起炎菌検索にも問題があると考えられる。

本剤の抗菌スペクトラムからみて、理論的に臨床効果の期待し得ないグラム陰性菌感染症を除外した症例についての投与量別臨床効果は、内科領域 34 例についてみると、1 日投与量 1 g と 2 g(全症例経口投与)の間にとくに差異は認められず、かえつて 2 g 投与群 14 例中、副作用のため投与中止を余儀なくされた 2 例の存在することは考慮を要する問題である。

小児科領域 42 例の 1 日投与量は 25~50 mg/kg の範囲にあるが、とくに投与量と臨床効果の間に明らかな関係は見出しえない。

副作用として、内科小児科計 84 例中、発疹が 1 例に、食欲不振、上腹部不快感、下痢等の消化管障害が 6 例に認められた。このうち、内科領域の副作用発現例は 5 例で、うち 4 例は 1 日 2 g 投与例であり、2 例は副作用のため投与の継続が不可能であつた。

#### [特別発言]

生 方 公 子  
東大分院小児科

Nafcillin プドウ球菌に対する作用を、主として殺菌効果と形態の面から基礎的に検討したことについて、MPI-PC と比較しながら述べた。

PC-G 感性プドウ球菌では、薬剤処理後の生菌数の変動から見た殺菌効果には、両薬剤間で差はほとんど認められない。また光学顕微鏡、および電子顕微鏡下で観察した形態的な変化では、いずれの薬剤でもそれぞれの MIC より低濃度から菌の膨潤が見え始め、Cell wall や Cross wall の肥厚が著しくなる。さらに MIC 以上になると、菌はグラム陰性に染まるようになり、電顕下では Cell wall の肥厚の他に細胞質の変性や、lysis を起こした菌が多数見られるが、両薬剤間の差はほとんど認められない。

いっぽう、PC-G 耐性のプドウ球菌では、薬剤処理後 9 時間頃までは、Nafcillin と MPI-PC の間に差は認められないが、その後 MPI-PC のほうが Nafcillin に比較すると菌数の増加が見られ、Nafcillin のほうがやや殺菌効果が強いように思われる。形態変化の面から見ると、MIC よりはるかに低濃度で処理した際にも巨大な膨潤像が見え始め、それは MIC 以上でも認められるが、その出現の巾は MPI-PC のほうが Nafcillin に比べて多少広いようである。このような巨大膨潤像は MIC より低濃度で見られること、増殖曲線等から考えると、肥厚した細胞壁のキ裂部分から溶菌に進むものもあるが、細胞質の変性を伴なわない菌は、なお生物学的活性を有していると推測される。

なお、PC-G 耐性菌でみられた MPI-PC と Nafcillin の多少の差は、両薬剤の細菌に対する作用態度が少し異なる可能性を示唆するが、その他に薬剤側の条件として、培地中の安定性の問題、菌側の条件として、Mutants の問題等があるが、その点についても検討を加えた。薬剤力価の点では、MPI-PC のほうが菌の培養時間の経過に伴なつて力価の軽度低下が見られ、Nafcillin

のほうが培地中では安定であることが認められた。また 1 つのクローンから増殖させた菌の両薬剤に対する MIC の分布をレプリカ法で見たところでは、Nafcillin のほうが菌叢の MIC 分布はやや狭いことがわかつた。

以上、Nafcillin と MPI-PC について同種類の薬剤でもその作用態度には多少差のあることを述べた。

#### [特別発言]

斎 藤 玲  
北海道大学第二内科

Nafcillin の胆汁中排泄および肝における態度について検討を行なつた。イヌを麻酔下開腹し、総胆管にテフロン管を挿入し、胆汁を採取出来るようにして、Nafcillin 25 mg/kg 静注後、経時的に血液、胆汁、尿等を採取した。それぞれの検体を溶連菌 S-8 株を検定菌とする鳥居氏重層法で濃度測定を行なつた。正常犬 3 頭の実験で、特異的な現象を認めたのでまず述べる。それは Nafcillin 静注後直ちに胆汁排泄量が増加し、対象の 5~7 倍になつた。この傾向は約 1 時間持続し、また元に戻つた。同時に胆汁の色調も稀薄になり、モイレンゲラハト値で 1/5~1/7 までなつた。1 頭のみであるが、胆汁中コレステロール値を測定したが、これも同様の変化を示した。以上のことから本剤は水利胆作用も有する物質と考える。その作用機序は側鎖部分にある Naphthalen 環のためであろう。Nafcillin の血中、胆汁中、尿中の動態を、3 頭まとめてみると、血中濃度は 10 分で 30~40 mcg/ml で 2~3 時間で 0.1 mcg/ml 以下になつた。血中半減時間は平均 0.29 時間と極めて短かつた。胆汁中濃度は 10~20 分で最高になり、その値も 20 mg/ml を越える極めて高い濃度であつた。それにともない胆汁中排泄率も高く、3 時間で 70~80% であつた。しかもその大部分は胆汁量の増加している 1 時間以内に排泄されている。尿中排泄率は 3~5 時間で 4.8~8.1% であつた。以上の成績から各減少率 (Ks, Kr, Kb) を算出し、Ks に対する比でみると、平均値で Kr/Ks は 0.07, Kb/Ks は 0.96 となり、大部分が胆汁へ排泄されるものである。このことは他の PC 効果と全く異なり、本剤のみも特異的な性質である。四塩化炭素で肝障害を起こしたイヌについて同様の実験を行なつた。Nafcillin 投与後胆汁量はあまり増加しなかつたが、モイレンゲラハト値の低下は認められた。血中濃度は正常犬にくらべ高く、血中半減時間も延長した。胆汁中濃度は正常犬の 1/2 程度であるが、持続傾向を示した。胆汁中排泄率は 3 時間で 25.5% と少なく、尿中排泄率は 35.8% であつた。このことは肝障害のため、代償的に尿中へ排

泄されたものと考える。しかし特にクリアランスが増加したわけではない。正常ラットと四塩化炭素による肝障害ラットに Nafcillin 50 mg/kg 筋注後の臓器内濃度を比較した。正常例では肝が最も高く、かつ持続し、他臓器では急激な濃度低下を認めた。しかし肝障害例では、肝はあまり高くならず、正常例の 1/2 であった。それに反して、腎は肝より高くなり、血漿、肺、脾では正常の 10 倍の濃度を示し、かつ持続する傾向を示した。これはイヌの実験と共通する成績である。以上のことより、Nafcillin は肝にとられ、その大部分が胆汁に排泄され、同時に水利胆作用を有しているものである。この性状は側鎖の Naphthalen 環によるものであろう。そして肝障害があると、排泄が遅延し、体内に貯留する傾向が認められる。

[討論] 清水喜八郎 (東大第一内科)

1) 本剤は肝親和性がつよいということから他の臓器の感染症の場合にこの投与量が臨床的にどう影響するかということが 1 つの Point である。

2) 肝に本剤が集中することは肝・胆感染症に対しては本剤はあまり効果がないので Merit にもならないし、またこれが副作用との関連から考えて Demerit もならないであろう。

[討論] 小酒井 望 (順大臨床病理)

私どもは新抗生素質の評価に当つて、とかく抗菌力のみ重点をおく傾向があるが、Nafcillin が他の Penicillinase 耐性 Penicillin 剤と抗菌力の差はほとんどないのに拘わらずその MIC 前後の濃度で細菌に対する作用機序が特徴的である点が注目される。この作用機序については、なお今後の検討が必要とされるであろう。

### [新薬シンポジウム 2]

#### セファゾリン (Cefazolin)

司会 上田 泰 (東京慈恵医大内科)

#### 1. 細菌学的検討 (1) 抗菌力

中沢 昭三

京都薬科大学微生物

新しい合成セファロスルピリン C 系抗生素質である Cefazolin は既知同系抗生素質である Cephalothin, Cephalaridine 同様グラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトラムを有しているが、その標準保存菌株に対する *in vitro* 抗菌力はグラム陽性菌に対しては Cephalaridine よりやや弱く、グラム陰性桿菌に対しては 3 薬剤ほぼ同程度であった。全国 27 研究機関から集められた臨床分離ブドウ球菌に対する感受性分布は Cephalaridine

は 0.19 mcg/ml に、Cefazolin, Cephalothin では 0.39 mcg/ml にピークを有し Cephalaridine の感受性が最もよかつた。全国 26 研究機関から集められた臨床分離大腸菌に対する感受性分布は Cefazolin が最もよく次で Cephalaridine, Cephalothin の順であった。全国 14 研究機関から集められた肺炎桿菌に対する感受性分布は臨床分離大腸菌同様 Cefazolin の抗菌力が最もよく次で Cephalaridine, Cephalothin の順であった。抗菌力に及ぼす諸因子の影響は試験菌種により多少の差はあるが 3 薬剤ともに酸性側での抗菌力の増強がみられた。人血清による影響は Cefazolin, Cephalothin でわずかにみられた。培地内における薬剤の安定性は Cefazolin > Cephalaridine > Cephalothin の順に安定であった。抗菌作用の型式は薬剤濃度に応じた殺菌、静菌作用を示し、4 MIC では 24 時間後まで著しい殺菌作用を示し、2 MIC, MIC では 8 時間後まで殺菌作用が認められたが 8 時間から 24 時間後にかけて生存菌の再び増殖がみられた。試験管内耐性獲得状態はブドウ球菌においては 3 薬剤同程度の階段的上昇を示したが大腸菌 NIH 株で、とくに Cephalothin の耐性化が早いようであつた。また試験管内で得られたこれら薬剤に対する耐性菌は交互の薬剤間で完全な交差耐性を示した。*In vivo* の抗菌作用として感染マウスにおける治療実験ではペニシリン耐性ブドウ球菌、肺炎球菌等のグラム陽性菌および大腸菌、肺炎桿菌等のグラム陰性桿菌感染症における治療効果いざれも Cefazolin は Cephalaridine と Cephalothin の中間的な効果を示した。

#### 1. 細菌学的検討 (2) 殺菌作用と菌の形態変化について

紺野 昌俊

東大分院小児科

Cefazolin の殺菌効果を、種々の大腸菌を用いて薬剤含有液体培地中に於ける生菌数から推測すると、接種菌量  $10^6/ml$  での 6 時間培養で、MIC の上、8 倍から 32 倍濃度で、生菌はほとんど認められなくなる。いっぽう、殺菌効果と関係を有するフィラメント像は MIC の 4 倍の濃度まで認められるに過ぎない。この両者の現象は Cefazolin の大腸菌に対する溶菌作用は強いものがあることを物語ついている。また実際に光学顕微鏡下で Cefazolin 処理の際の大腸菌のフィラメント像やスフェロプラスト像を観察すると、その像の出現は僅かで、大多数の菌は lysis を起している。このような現象を、各種 Cephalosporin 系薬剤と比較すると、Cefazolin は Cephalaridine にはほぼ匹敵した作用を示しており、Ce-

phalothin よりも大腸菌に対する溶菌作用は優れており、 Cephalexin が最も劣るという結果になる。Cefazolin 处理による電子顕微鏡下の観察でも、菌はただ長くなるだけで、著明の変化のないものもみられるが、多くは cell wall の解離、細胞質が粗になつたもの、cell membrane の陥入、リボゾームの凝集像等がみられ、中には細胞質が全く抜けてしまつた像もみられた。

いっぽう、ブドウ球菌に対する Cefazolin の溶菌作用については、Cephaloridine とやや異なる態度を示している。種々のブドウ球菌を用いて、Cefazolin の種々の濃度で処理した際の菌の形態変化を観察すると、Penicillin-G 感性菌では、Cephaloridine と特に異なるつたという印象は受けないが（微細な点での相異はある）、Penicillin-G 耐性菌に対しては Cephaloridine とはかなり異なる態度を示す。MIC 附近の処理では Cephaloridine は、PC-G 処理の際とほぼ同等の膨潤像を示すが、Cefazolin では巨大な膨潤像を示す。そして、MIC 以下ではさらにその像は著明となる。さらに MIC 以上では、Cephaloridine は容易に lysis を起こすが、Cefazolin では lysis を起こさずに残つてゐる菌の像がかなりみられる。このような Cefazolin の溶菌作用の態度は MPI-PC と類似している。また電子顕微鏡下の観察でも、Cephaloridine 処理では、cross wall の肥厚、cell wall の脆弱・解離に伴なつて細胞質の流出が多くみられるが、Cefazolin では、cross wall の肥厚、cross wall 先端部の乱れは著明にみとめられるが、菌は著明に膨潤するだけで、MIC 附近では cell wall の亀裂による細胞質の流出はあまり認められない。

以上を要約すると、Cefazolin は大腸菌に対しては、Cephaloridine とほぼ同等の優れた溶菌作用を示すが、ブドウ球菌、ことに PC-G 耐性菌に対しては、Cephaloridine とはやや異なる作用態度を示すように考えられ、溶菌作用としては弱いように考えられる。

### 1. 細菌学的検討 (3) 酵素による不活化

宮村 定男

新潟大細菌

セファゾリン (CEZ) に対し、グラム陰性菌では 1.56 mcg/ml、ブドウ球菌では 0.39 mcg/ml 以上の最小発育阻止濃度を示す菌株の大部分のブイヨン培養は、5 mcg/ml の CEZ の生物学的活性を失なわせた。その分解産物の赤外線分光分析は CEZ の  $\beta$ -lactam 環に一致する吸収の消失と、新たに Carboxy 基の吸収の出現することにより、この作用が  $\beta$ -lactamase によることが知られた。

ブドウ球菌 123 株の検索では、PC, CER, CEZ とともに不活化するもの 43 株、PC, CER を不活化するもの 51 株、PC のみ不活化するもの 11 株、3 剤ともに不活化しないもの 18 株で、CEZ の不活化が PC と関連のあることが知られた。

CEZ に高度耐性を示した *Sh. sonnei* は *E. coli* K-12 にその CEZ 耐性を伝達させることができた。すなわち CEZ に伝達耐性の存在が認められ、この場合 Donor が持つていた CEZ 耐性だけでなく PC, CER のほか PC, SM, TC の耐性も伝達された。同時に伝達された *E. coli* K-12 R は、原株の有しなかつた PC, CER, CEZ および CP 不活作用をも獲得した。

ブドウ球菌 R-56 株および *E. coli* K-12 R の耐性は、Panfuran S の処理で除去され、この場合ブドウ球菌においては、原株の保有していた PC, CET, CER, CEZ, CP, SM, TC のすべての耐性が除去された感性株が得られたが、*E. coli* K-12 R では以上のうち、PC, CET, CER, CEZ のみの耐性が除去され CP, SM, TC 耐性は残存した。このことは、この両群の耐性因子の存在部位のかなりはなれていることを示唆させる。なお上記の感性株はいずれも PC, CER, CEZ の不活化作用は消失した。

ブドウ球菌および大腸菌の CEZ および PC 不活化物質は、培養濾液、菌体両者から抽出することができ、その產生はともに inducible で PC, CER, CEZ の処理で、共通にその產生増強された。

### 1. 細菌学的検討 (4) 抗原性について

峯 靖 弘

藤沢薬品中央研究所

新セファロスボリン誘導体、セファゾリンの抗原性ならびに、benzylpenicillin および Cephaloridine との免疫学的交差性について検討した。

免疫原および抗血清の作製は、セファゾリンおよび他の抗生物質 200 mg とウサギ血清アルブミン (RSA) または、牛  $\gamma$ -グロブリン (BGG) 50 mg を Veronal buffer (pH 8.5) の 5 ml に溶解し、37°C、24 時間反応させた後、透析によって free の抗生物質を除去したものを作原として使用し、この抗生物質-RSA 結合物を FREUND's complete adjuvant で emulsion をつくり、ウサギに免疫して得られた血清を抗血清として使用した。

#### 1) 赤血球凝集ハプテン阻止反応

Cefazolin, benzylpenicillin および Cephaloridine 抗原抗体系で赤血球凝集反応を 100% 阻止するのに必要なハプテンの最小濃度でその交差性を比較検討した。

Benzylpenicillin および Cephaloridine 抗原抗体系の赤血球凝集反応を阻止するために、Cefazolin ハプテンは、benzylpenicillin および Cephaloridine ハプテンにくらべ、かなり大量を必要とすることから、両抗体に対し Cefazolin は、交差性が弱い。

いつばう Cefazolin 抗原抗体系で、その反応を阻止するため Cephaloridine および benzylpenicillin ハプテンが、Cefazolin ハプテンにくらべ、かなり大量を必要とすることからも、Cefazolin 抗体に対し benzylpenicillin および Cephaloridine は、交差性が弱い。それに反し、benzylpenicillin と Cephaloridine の間にには、かなり強い交差性が認められた。

### 2) 定量沈降ハプテン阻止反応

Cefazolin, benzylpenicillin および Cephaloridine 抗原抗体系の沈降反応を 50% 阻止するために必要なハプテン濃度で、その交差性を比較した。

血球凝集阻止反応の結果と同様に、Cefazolin は、benzylpenicillin および Cephaloridine との交差性が弱い。それに反し、Cephaloridine と benzylpenicillin 間には、強い交差性が認められた。

### 3) Passive cutaneous anaphylaxis

モルモットで PCA 反応をおこない、その反応部位の色素を抽出し、その色素量で相互の交差性を検討した。その結果、抗 benzylpenicillin 抗体に対し、Cephaloridine は 59% の強い交差性を認めたが、Cefazolin では認められなかつた。また抗 Cephaloridine 抗体に対しても、benzylpenicillin は 21% の交差性を示すのにに対し、Cefazolin は、わずか 10% の交差性を示したにすぎない。いつばう、抗 Cefazolin 抗体に対し、benzylpenicillin および Cephaloridine は、交差性を示さなかつた。

以上要約すると、① Cefazolin は、他のペニシリン、セファロスポリン抗生物質と同様、アルカリ条件で Carrier 蛋白と結合して特異抗体を産生する。② Cefazolin は、Cephaloridine および benzylpenicillin との交差性がひじょうに弱い。それに反し、Cephaloridine と benzylpenicillin 間の交差性は、かなり強く認められる。

## 2. 吸収・排泄・臓器内濃度

### (1) 体液内濃度測定条件

清水 喜八郎  
東大第一内科

#### 1) 検定菌

*Streptococcus hemolyticus* S 8, Cook

重層法にて使用可

#### *B. subtilis* ATCC 6633

カップ法で使用可、重層法では阻止帶

#### *B. subtilis* PCI 219

測定が困難なことがある

#### *Staph. aureus* 209

### 2) 培地

培地 pH 6~8 の間では標準曲線作成上ほとんど影響はなかつた。培地の種類によつては、若干感度が上昇するが、標準曲線作成上には影響はなかつた。

### 3) 標準溶液の作成

1/15 M リン酸緩衝液 pH 6.0~8.0 を用いても標準曲線にはほとんど差がでなかつた。血清希釈の標準溶液を併せ使用する場合は、使用血清の種類により差が認められるので、必ずヒト血清を使用すべきである。

### 4) 各方法の測定条件

a) 重層法：*Streptococcus hemolyticus* を用い、18 時間、血液加 BHI Broth 培養菌液 0.05~0.2% を培地に加え測定用チューブを作成する。測定用培地への血液添加量は 5~10%。

b) カップ法：*Staph. aureus* は 18 時間ブイヨン培養菌液を 1% に培地に添加、*B. subtilis* は芽胞浮遊液  $10^6$ ~ $10^8$  に接種する。

### 5) 臓器内濃度の測定

使用動物は本剤の血清歩合結合率がヒトに近い家兎またはラットの使用が望ましい。

### 6) 測定検体量層後の氷室内拡散時間

拡散時間の長短により、測定値に差があるので、どの拡散時間がもつとも適當かは今後の問題となる。

### 7) 検体の保存

検体採取後すみやかに測定することが望ましいが 5°C 保存で 3 日以内であれば、力価の減少は少ない。

## 2. 吸収・排泄・臓器内濃度

### (2) 血中・尿中・臓器内濃度

松 本 文 夫

東京慈恵会医科大学上田内科

Cefazolin の吸収・排泄および臓器内濃度をアンケート集計成績と自験例から検討したのでその結果を報告する。

#### 1. 血中濃度

健康成人あるいは腎機能正常入院患者計 33 例を対象に本剤 500 mg 1 回筋注使用した際の血中濃度 (buffer 稀釀) の推移を他の Cephalosporin 剤のそれと比較すると、CET, CER, CEX の peak は 30 分値にあるのに對して本剤のそれは筋注後 1 時間にあり、血中への移行がやや遅延している。ただし、血中濃度 (peak 時) は

13.9 mcg/ml で他の Cephalosporin 剤より高値を示している。また、本剤の half life は 2.3 時間で他の Cephalosporin 剤のそれより 2~3 倍延長している。

なお、本剤は人血清稀釈 standard curve によつて血中濃度を測定した際は buffer 稀釈のそれの約 3 倍の数値となる。この傾向は他の Cephalosporin 剤ではみられない。

## 2. 尿中排泄

健康成人あるいは腎機能正常入院患者に本剤 500 mg 1 回筋注した際の尿中濃度は 6 時間までの観察では 200 ~ 2,000 mcg/ml であり、また、この間の尿中回収率は 81.6% と極めて高い。この成績は他の Cephalosporin 剤より 10~20% 高く、本剤の尿中排泄は Cephalosporin 剤中もつとも良好である。

## 3. 胆汁内濃度

イヌおよび家兎での検討成績では本剤の胆汁内濃度は血中濃度の 20~30 倍であり、胆汁内移行の良好な CEX よりもさらに約 10 倍の高値で、Cephalosporin 剤中もつとも胆汁内移行が良好である。

## 4. 臓器内濃度

ラットでの検討成績では本剤の臓器移行は良好で、腎、肝、肺への移行がとくによく、腎では血中濃度の約 7 倍、肝では約 4 倍、肺では約 1.5 倍の濃度がえられる。この成績は他の Cephalosporin 剤よりむしろ AB-PC にくく類似している。

## 5. 腎排泄機序

本剤の使用に際して probenecid を併用すると高い血中濃度とその持続が得られる。さらに top flow 法により本剤の腎排泄機序を検討したところ、本剤は糸球体濾過、近位および遠位尿細管での分泌によつて腎から排泄される。すなわち本剤は腎において処理される量の大きいことが明らかである。

## 6. 結語

Cefazolin の吸収・排泄および臓器内濃度を検討すると、本剤は他の Cephalosporin 剤にくらべて血中濃度は高く、また、臓器内濃度は腎および肝において圧倒的に高い。したがつて、尿中、胆汁内濃度は Cephalosporin 剤中もつとも高値を示した。

## 2. 吸収・排泄・臓器内濃度

### (3) 腎障害時の体内動態

山作房之輔  
新潟大学第二内科

Cefazolin はすべて 500 mg を 1 回静注した。体液中濃度測定は *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層

cup 法により行ない、血中濃度測定時の standard は 90% ヒト血清により稀釈した。

腎機能正常者 3 例、GFR 28~75 ml/min. の腎機能中等度障害者 3 例、GFR 20 ml/min. の高度障害者 3 例についての血中濃度は、正常例では 9 時間後に測定不能となるが、腎機能低下に従がつて持続性になり、高度障害者では 24 時間後でも 9~40 mcg/ml で、72 時間後まで測定可能であつた。

これらの 3 群と Kiil 型人工腎による血液透析中の 3 例について各群の平均血中濃度を片対数グラフ上にプロットすると、ほぼ直線的に減少し、平均血中濃度半減期は正常群 1.6 時間、中等度障害群 2.7 時間、高度障害群 14.9 時間と腎機能低下につれて著明に延長する。しかし血液透析的には 6.1 時間に短縮するが、他の Cephalosporin 系抗生剤より血液透析の影響は少ない。このことは本剤の血清蛋白結合能が強いために人工透析膜透過性が不良なためと思われる。

以上の各例について静注 9 時間後までの Cefazolin の尿中回収量を測定すると正常例では 50~100% を回収するが、GFR が 30 ml/min. 以下のものの回収率は 20% 以下となり、GFR 7.2 ml/min. の 1 例では 7.3% しか回収されなかつた。

各群の平均尿中回収率は正常群では 84%、中等度障害群 33%、高度障害群では 10% に低下する。いっぽう、Cefazolin の平均腎 clearance は正常群 49 ml/min. であるが、中等度障害群では 12.1 ml/min. に、高度障害群では僅か 1.5 ml/min. に著減した。

以上の成績から腎機能障害患者では Cefazolin の減量、あるいは間歇的使用的必要があり、とくに GFR 10 ml/min. 以下の腎不全例では 500 mg を 36~48 時間毎に用いることが適当であろう。

## 2. 吸収・排泄・臓器内濃度

### (5) 蛋白結合

斎藤玲  
北海道大学第二内科

Cefazolin (CEZ) の蛋白結合率をウシ血清を用い、セロハン囊透折法で検討した。外液の CEZ 濃度を 20 および 10 mcg/ml とし、対象には pH 7.0 の buffer 生食水を用いた。4°C 48 時間透折し、外液濃度を測定し、蛋白結合率を算出した。CEZ は平均 68.8% であつた。同時に行なつた CER は平均 35.2% であつた。次にヒト血清とウシ血清を用い、超遠心法で蛋白結合率をみた。CEZ 濃度を 50 および 10 mcg/ml とした。4°C で 55,000 ppm 16 時間行ない、その上清の CEZ 濃度を測

定した。各濃度の平均値では、ヒト血清で 65.5%，ウシ血清で 61.5% であった。同時に行なつた CER は、それぞれ 21.5% と 24.6% であった。2つの方法で行なつた成績は近似しており、かつヒト血清とウシ血清の差はなかつた。また CER に比較すると蛋白結合率は大きかつた。西田等の成績によると、超遠心法による蛋白結合率は Man 74%，Dog 20%，Rabbit 90%，Rat 91% となつてゐる。この成績で特異なことは Dog の値が極めて小さいことである。これはどんな理由によるものか不明である。溶連菌 S-8 株を検定菌として鳥居氏重層法で、ヒト血清、イヌ血清および pH 7.0 buffer を用いて標準曲線を作つた。イヌと buffer の間の阻止帯長の差はなかつたが、ヒトでは阻止帯の短縮が認められ、蛋白結合率に一致した結果が得られた。ヒト血清を buffer 稀釈し、阻止帯長におよぼす影響をみると、8~16 倍稀釈で buffer と同じ阻止帯長となつた。このことは血清稀釈することにより蛋白結合が比較的簡単に解離するものと考えられる。

CEZ を含む血清を 1.5% 寒天を基質とし、pH 8.6 Veronal buffer を用いて電気泳動を行ない、Bioautography で CEZ の位置を確かめ、蛋白との関係をみようとしたが、Albumin と CEZ の Rf が全く同じであり、本法でこの両者の分離が出来ず詳細は分らなかつた。

## 2. 吸収・排泄・臓器内濃度

### (6) 生体内代謝について

西 田 実

藤沢薬品・中央研究所

Cefazolin をヒト、その他実験動物に非経口的に投与すると、ほぼ 80% 以上の活性物質が尿中から回収される。われわれは、Cefazolin 投与後の血清・尿・胆汁中の活性物質について検索したのでその結果を報告する。

Cefazolin をヒトに 500 mg、1 回筋注し、1 時間、3 時間に採取した血清、および投与後 3 時間までと、3 時間から 6 時間に得られた尿を各種の溶媒系で展開し、Bioautography で移動度を比較した。その結果、血清、尿中の活性物質は、authentic cefazolin とほとんど同一の Rf 値を示した。また Cefazolin は血中に存在する場合、free form と bound form で存在すると考えられ、限外濾過によつて濾液中の unbound Cefazolin の存在を確認した。

さらに Cefazolin 投与をうけたヒト尿を濃縮、抽出し、活性物質を結晶として取り出し、赤外吸収をみた結果、Cefazolin であることを確認した。

またラットの胆汁中に排泄される活性物質が Cefazolin であることを Thin layer chromatography で確認した。

以上、Cefazolin 投与後の血清、尿、胆汁中の活性物質が Cefazolin であることを報告した。

〔追加〕 桑原 章吾 (東邦大微生物)

本薬は *in vitro* では Gram (+), Gram (-) 菌に対する活性がやや平均化したこと、また代謝面では血中濃度が高い反面、タンパク結合力の強い点に問題がある。

## 3. 臨 床

### (1) 内科領域

岡 本 緩 子

関西医大・大久保内科

内科系の 17 カ所の施設からいただいた総計 191 例の CEZ の使用例について臨床的効果を検討したので報告する。アンケートに御協力くださつた方々に謝意を表する。

有効、無効の判定は主として各主治医の判定にしたがつたが、他剤併用例では 1段階、効果判定をおとしたものがあることを御了承いただきたい。

まず、投与方法は筋注だけのものが大多数で 164 例、静注と筋注の併用例が 16 例、慢性呼吸器疾患、胆道感染症の複雑例（胆石や癌のあるもの）および SBE など、比較的なおりにくい疾患のうち 8 例に筋注と点滴静注の併用がおこなわれている。また膿胸の局所注入例が 2 例あり、その他、吸入が 1 例あつた。

1 回投与量は 1 g が 57 例、2 g が 54 例で、ついで 1.5 g の 42 例であり、1 g 以下の少量投与例は外来患者に多く、逆に 4 g 以上（最高 6 g）の大量投与群は治療困難例に、しかも経過途中から增量されているものが多い。

投与日数は 7~14 日が 75 例で 1 番多く 22 日以上が 41 例、ついで 4~7 日（31 例）、14~21 日（32 例）の順であるが、投与日数は、もともと無効または著効のときは比較的早期に中止され、ある程度、効果が見られたときには長期に使用されるのが、ふつうである（しかし SBE の 1 例、敗血症 2 例、糖尿病・ロイマチスに慢性気管支炎を合併した 1 例は長期投与でも無効であつた）。

投与総量は 10~20 g が 73 例、ついで 5~10 g, 20~30 g であるが、41 g 以上のものが 33 例あつた（最高 224 g [SBE]）。

つぎに疾患別分類で効果をみると、呼吸器感染症 110 例（著効 26、有効 43）中、63.9% に有効で、肺炎 31/58、肺化膿症 7/11、慢性気管支炎および混合感染 12/

28、急性気管支炎 6 例と急性上気道炎 3 例には全例有効、しかし膿胸の 4 例中 3 例はやや有効、他は無効であった。

胆道感染症 16 例中 62.5% に有効であり、本剤が胆汁内に多く排泄されるといわれるとおり胆石や癌の合併例においても有効例がみとめられた(有石 7 例、癌 4 例、単純 5 例)。

尿路感染症は 40 例で有効率 70% であり、単純 21/28 (75%)、癌あるいは有結石などの複雑例 7/12 (58.2%) で、複雑なものは単純例より効果がおちる。

SBE と敗血症では 50% の有効率をしめた。

その他に髄膜炎、化膿性疾患なども加えて、総計 191 例中、効果判定不能の 6 例を除いての有効および著効は 64.9%、無効 16.2% で、やや有効を入れるならば有効率 83.8% で抗生素としていちおうの有効率と云えよう。

起炎菌の種類をみると Gram 陽性菌 41 例、Gram 陰性菌 59 例で、著効、有効例は Gram 陽性菌で 66%，Gram 陰性菌で 50% の有効率である。

胆道および尿路感染症では *E. coli* による症例が多い。*E. coli* によるこれら感染症では 3 分の 2 の例に有効であった。

敗血症では *Strept.* の 2 例、*Coryne.*、*E. coli* の各 1 例に有効であった。

菌別に全症例についてみると、*Diplococcus*、*Staph. aur.*、*E. coli* に有効例が多く、*Strept.* および *Klebs.* には半数例に有効であった。

菌の CEZ に対する MIC と臨床効果をみると著効、有効の大部分が 1.6 mcg/ml 以下の MIC にあり、やや有効、あるいは無効のものは 1 例が 0.2 であるが、他はすべて 1.6 mcg/ml 以上であった。

また CER の Disc 法での感受性と CEZ の臨床効果との関係をみると、著効のものは全例 CEZ の感受性 (++) のものである。有効、やや有効例は大多数が (++) あるいは (+) であるが (-) または (-) のものもある。また無効のものは、やはり感受性 (-) のものが多く、Disc 法で (++) あるいは (+) と出ながら無効のものが数例づつあつた。

つぎに症例を数例紹介する。

第 1 例は慈恵医大の 33 才の *Klebsiella* による肺炎および心嚢炎合併例である。1 月 10 日から肺炎として他医で加療中、心肥大をきたして 2 月 10 日入院、以後 CER と KM の併用で下熱したが、胸部 X 線像は改善されず、3 月 18 日突然高熱、呼吸困難をきたし、KM はそのままつけ、CEZ 1 日 3 g を筋注して 3 日目から下熱し、漸次胸部 X 線像の改善がみとめられた。

第 2 例は湖西総合病院の 32 才の *Klebsiella* による

肺炎例であるが、CEZ 1 日 1.5 g 使用で胸部 X 線像も不变で、自、他覚症状の改善なく 7 日間で中止された無効例で、CEZ の感受性は使用前後とも 12.5 mcg/ml であつた。

第 3 例は横浜市大の 55 才の胆のう炎で、Chloramphenicol、AB-PC で効なく、CEZ をはじめ 1 日 1 g ついて 1 日 2 g に增量し著効を呈した例で、CEZ の感受性は 0.8 mcg/ml であつた。起炎菌は *St. aur.*、MIC 0.8 mcg/ml。

第 4 例は川崎市立病院の 34 才の *Strep. virid.* による SBE の症例で 1 日 4 g の CEZ を筋注し白血球、血沈の改善、血中菌の消失をみたが、肝脾腫および微熱がつづき 1 日 2 g の CEZ の点滴静注を併用し、約 1 カ月で全く平熱となり肝脾腫も消失した。

第 5 例は関西医大の 25 才の *E. coli* による腎盂腎炎で CEZ 1 日 1.5 g の筋注をおこない 2 日目には著明に尿中菌が減少し、計 13.5 g (9 日間) で有効だった CEZ の MIC 3.2 mcg/ml の例である。

最後に副作用について述べる。

191 例中、注射局所の疼痛をふくめ副作用をみとめたものは 45 例で、疼痛 37 例、うち硬結 6、発赤を伴なつたもの 4 例、胸やけ、悪心あるいは食欲不振、各 1 例、発疹 3 例である。BUN 上昇例が 1 例あるが、これは腎不全と肺膿瘍の合併例で使用前すでに BUN が 40 mg/ml と高く、1 日 3 g 41 日間使用で、さらに 108 mg/ml に上昇したもので、腎不全がもともとあつたため必ずしも CEZ だけによるとは断言できない。

血液障害としては、Erythromycin と CEZ の併用された気管支肺炎例で経過中、鼻出血を来し、当時の血小板数 94,000 で中止 5 日目に 28,000 であるが、使用前の血小板数が不明で、また他剤を併用しているので、何によるか確言しがたい。

また尿路感染症に 1 日 2 g の CEZ を 16 日間投与し、使用前白血球数が 5,900 であつたものが 11 日後 2,500 となつた例がある。

なお Coombs' Test を行なつた例が京都府立医大丸本内科に 9 例あるが、うち 3 例が CEZ 使用後、直接クーモスが (+) になつたのみである。

以上 CEZ は内科的疾患に使用した症例を集計した結果、そういう期待できる抗生素に属するものと思われる。

### 3. 臨 床

#### (2) 小児科領域

西 村 忠 史

大阪医大小児科

Cefazolin の小児科領域における臨床検討は 11 機関の協力によつて行なわれた。効果判定保留、効果不明症例を除き集計検討された症例は 215 例で、気道感染症 183 例、腸管感染症 4 例、皮膚・筋肉・淋巴節・関節・髄膜・腹膜感染症 15 例、泌尿器感染症 9 例、敗血症 2 例、溶連菌感染症 2 例である。効果判定基準は各機関により差があるため、一定の基準を決められなかつたが、投与後 24 時間以内に症状の改善をみとめたものを著効、気道感染症とくに上気道感染症では 72 時間まで、その他疾患では臨床症状、諸検査とくに起炎菌の消失を目標に有効性を決めた。先ず本剤の投与方法は 215 例中 206 例は筋注、3 例は筋注より点滴静注、6 例は点滴静注を行なわれている。筋注例での 1 日投与回数は 174 例中 1 回 32 例、2 回 85 例、3 回 30 例、4 回 27 例で、約半数が 1 日 2 回分割筋注を行なつてゐる。投与期間は 215 例中 1~7 日が最も多く 137 例で、8~14 日 59 例、15~21 日 11 例、22~28 日 4 例、29 日以上に亘る症例は 4 例である。治療効果は気道感染症 183 例中著効 18 例、有効 128 例、無効 37 例で有効率 79.7% であるが、これを上気道、下気道感染症に分けてみると前者の有効率 92.1% に比し後者では 76.5% と有効率は低下している。とくに肺炎 88 例では有効率 80.7% で、気管支炎では 70.8% と低下しているのは喘息様気管支炎の無効例が多いためである。なお腸管感染症は 4 例中有効 3 例、皮膚、筋肉、淋巴節、関節等の感染症では 15 例中 1 例著効、有効 8 例で有効率 54.4% であつた。泌尿器感染症 9 例では著効 2 例、有効 5 例で、ブ菌性敗血症 2 例、溶連菌感染症 2 例はすべて有効であつた。起炎菌種別に効果判定を行なうと、Coagulase 陽性グロバクテリウムによるもの 49 例中著効 4 例、有効 34 例、有効率 77.5%，溶連菌によるもの 15 例中著効 4 例、有効 10 例、有効率 93.3% で、とくに溶連菌によるものの成績がよい。肺炎球菌 5 例はすべて有効例であつた。グラム陰性菌では大腸菌によるもの 12 例中著効 2 例、有効 6 例、有効率 66.7%，変形菌によるもの 2 例中 1 例、肺炎桿菌による 1 例は有効であつた。すなわち菌種別有効率はグラム陽性菌が 81.1%，グラム陰性菌 66.7% であつた。CEZ 投与量と臨床効果を有効例でみると、1 日 50~100 mg/kg 投与例に有効率が高いが、とくに気道感染症において上気道感染症に対しては 1 日 65 mg/kg 以下 (10~65

mg) 投与量でも 85.1% の有効率を示してゐるが、下気道感染症の場合は、この範囲の投与量では有効率は 63.9% と低く、66~100 mg/kg の投与量によつて有効率は上つてくる。無効例 47 例では 1 日 65 mg/kg 以下 29 例、66 mg/kg 以上 18 例であつた。なお副作用としては 215 例中血管性紫斑 1 例、硬結 1 例をみとめたにすぎない。治療経過中に GOT, GPT 検査が 30 症例について実施されているが、麻疹肺炎 1 例で CEZ 4 日間使用によつて血清トランヌアミラーゼ値の上昇を認めた (使用前 GOT 77 u, GOT 16 u, 4 日後 GOT 158 u GPT 36 u)。

### 3. 臨 床

#### (4) 産婦人科、泌尿器科領域

名 出 賴 男

慶應大・泌尿器科

泌尿器科 8 施設から 123 例、産婦人科 5 施設から 45 例の感染症治験例を集計し、従来我々の用いて来た、他覚的所見の変化を主体とする判定基準により総合判定を加えた。

先ず泌尿器科系疾患では、急性尿路感染症（いずれも合併症のないもの）では下部尿路感染症 51 例中有効 39、やや有効 2、無効 4、不明 6、有効率（不明を除いて計算する）80%，上部尿路感染症のもので 6 例中有効 5 例、不明 1 例、有効率 83%，尿道炎では 4 例中 2 例有効 1 例、不明 1 例、無効、有効率 67%，と悪くはなかつたが、慢性症では下部尿路 37 例（31 例に合併症あり）、上部尿路 16 例（9 例に合併症あり）、上部および下部尿路感染合併例 3 例のうち、有効と判定出来たのは上部尿路の 1 例と合併例の 1 例のみで、有効率は 3% と極めて低い結果が見られた。起炎菌別に見ても急性症の主な起炎菌である大腸菌感染症では有効率 78% と高いが、他のグラム陰性桿菌数が起炎菌となるものでは慢性症が多いため有効率は 10% に満たない。

いっぽう、産婦人科領域疾患では、尿路感染症例でも合併症の程度が軽い（軽度ないし中等度の麻痺性膀胱が多い）ためもあり、急性症では、ほとんど 100% 有効である。また慢性症でも 43% 位の有効率を示している。産婦人科臓器の感染症では、創感染に無効例を見ただけで、90% 以上の有効率を示した。

一般論として、抗菌スペクトルの及ばない起炎菌による慢性感染症には無効例の多いのは当然で、セファロスボリン系薬剤一般の共通の弱点である。いっぽう、基礎疾患の比較的軽く、従がつて弱毒菌感染成立の見られるこの少ない尿路感染等では、有効率が高くなるのもま

た当然であろう。副作用としては注射局所の疼痛以外には発疹 1 例、肝機能および腎機能に影響が見られたかとの疑問あるもの各 1 例である。

### 3. 臨 床

#### (6) 眼科領域

大石正夫

新潟大眼科

葉田野博

東北大眼科

眼科領域からは、CEZ の眼内移行の態度、臨床成績について述べる。

##### 1. 眼内移行

###### 1) 家兎眼における成績

###### i) 前房内移行

家兎に  $50 \text{ mg/kg}$  1 回筋注した際の房水内濃度は、筋注後  $1/2$  時間ですみやかに上昇し、1 時間後も高濃度を持続し、以後 4 時間まで漸減してみられた。投与量を増して  $100 \text{ mg/kg}$  筋注によれば 6 時間後も房水内移行が認められて、持続が長くなるようである。

$25 \text{ mg}/0.1 \text{ ml}$  結膜下注射によれば、筋注時にくらべて数倍高い房水内濃度が得られた。

###### ii) 眼組織内濃度

$50 \text{ mg/kg}$  1 回筋注による 30 分、1 時間、2 時間、4 時間後の家兎眼組織内濃度を検討すると、外眼部、眼球内部組織ともかなりすぐれた移行濃度が認められた。水晶体、硝子体へは移行が証明されなかつた。

###### 2) 眼手術患者における眼組織内濃度

各種眼手術患者に、術前 CEZ を筋注して手術時得ら

れた眼組織の移行濃度を調べた。

角膜、網膜、ブドウ膜に極めて高い移行濃度が証明された。これらはいずれも炎症眼のもので、本剤の筋注により炎症眼への移行はすぐれていることが知られた。

##### 2. 臨床成績

症例は、麦粒腫 8 例、慢性涙嚢炎 1 例、角膜潰瘍 3 例、全眼球炎 3 例、眼窩蜂窩織炎 2 例、穿孔性外傷 5 例および眼手術後の感染予防の目的に用いたもの 10 例の、計 32 例である。

投与法は、成人には 1 回  $1 \text{ g}$ 、1 日  $1 \sim 2$  回、小児に  $0.5 \text{ g}$  を 1 日 2 回筋注した。

麦粒腫は大部分 *Staph. aur.* を起炎菌としたもので、 $1 \sim 8 \text{ g}$  投与により 7 例に有効であつた。

慢性涙嚢炎は生食水による涙嚢洗滌を併用して、10 日間  $10 \text{ g}$  を筋注し、やや効の結果である。

角膜潰瘍には本剤の  $0.5\%$  水溶液を点眼し、筋注を行なつて  $6 \sim 12 \text{ g}$  投与で全例に潰瘍の消失がみられている。

全眼球炎に対しては、*Staph. aur.* を起炎菌とする 1 例には  $10 \text{ g}$  筋注が有効であつたが、他の 2 例には無効で眼球内除去を行なつた。

穿孔性外傷はいずれも眼球内異物を除去して本剤を筋注したもので、全例外傷による眼内部化膿症を発症することなく有効に作用している。

眼手術後の感染防止には、5~7 日間  $5 \sim 10 \text{ g}$  を筋注して、全例その目的を達している。

以上全 32 例中、著効 5、有効 21、やや効 3、無効 2、不明 1 の成績で、有効率  $81.3\%$  となる。

副作用として、口渴様の訴え 1 例、全身発疹 1 例を認めたほか、重篤なアレルギー症状はみられなかつた。