

が少なくない。

女子の尿道膀胱炎を治療する場合、尿道 Smear を陰性化させるのは、急性例では比較的短期間で可能であるが、mild case や経過の長かつた例ではかなり長期間の治療を必要とした。

また再発を繰り返す例に尿道口の狭いものが多くみられ、長期経過例に有 caruncle 例がかなりみられるという点に注意を要する。

そのような尿道の問題点の治療と、尿道炎を充分治療することが、再発を予防しうることになると考える。

繰り返す女子尿道膀胱炎症例に、予防処置として、Isodine 軟膏を朝夕2回尿道口に押し込むように塗布させて経過をみたところ、かなり効果があつたように考える。

これらのことから、女子尿道膀胱炎患者の治療には、単に尿検査と問診のみによる投薬ではなく、他の疾患で行なうと同様に患部の診察と尿道 Smear 検査を行ないながら、治療、follow up する必要性を強調したい。

新薬シンポジウム

DKB(3,4-Dideoxykanamycin B)

司会 市川 篤 二

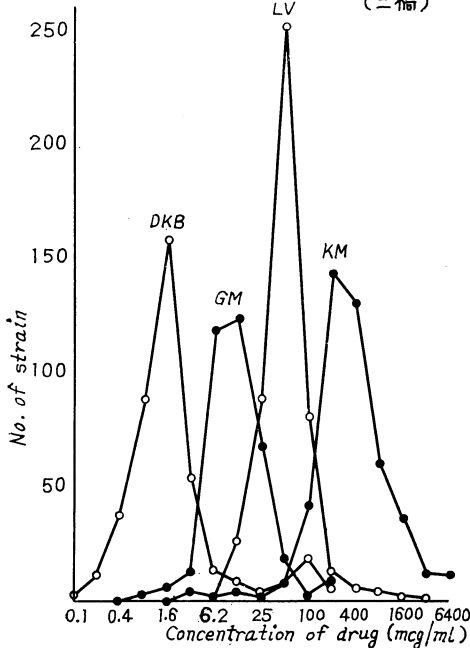
基 礎

DKB の基礎—耐性と構造

梅 沢 浜 夫

微生物化学研究所

図1 緑膿菌に対するアミノ配糖体の抗菌作用 (三橋)



患者から得られるカナマイシンのR因子耐性菌，耐性ぶどう球菌，抵抗性緑膿菌の多くはカナマイシンの3'-OHをATPから磷酸化する酵素をつくっている¹⁾。この酵素にカナマイシンは2'-OH(または2'-NH₂)，3'-OH，6'-NH₂，1-NH₂，3-NH₂(または1-NH₂，3-NH₂のどちらか)で結合すると解析された²⁾。そこで、これら結合基の1つ以上を修飾し、或いは3'-OHを除いて耐性菌，緑膿菌に有効な物質が得られるわけである。この研究を梅沢純夫ら(慶大応化)と共に行ない、3',4'-ジデオキシカナマイシンB(DKB, 図2)をつくつたが³⁾、*in vitro*, *in vivo*で耐性菌，緑膿菌に有効で、さらに三橋ら(群大)により図1の結果が得られ、緑膿菌にはゲンタマイシンより強く、それより毒性が低いので臨床研究に着手した。本文では他のアミノ配糖体抗生物質との交叉耐性関係について述べる。

ゲンタマイシンには図3の3種の酵素がその耐性に参与している。これらのうち3-NH₂のアセチル化酵素はDKBをアセチル化せずこの酵素による緑膿菌はDKBに感受性を有する。

図2

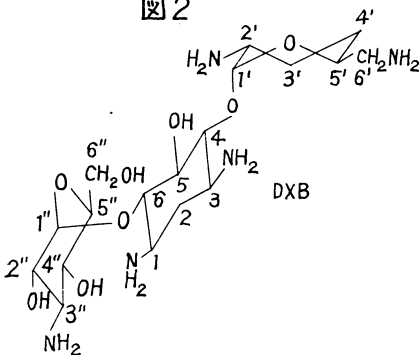


図3

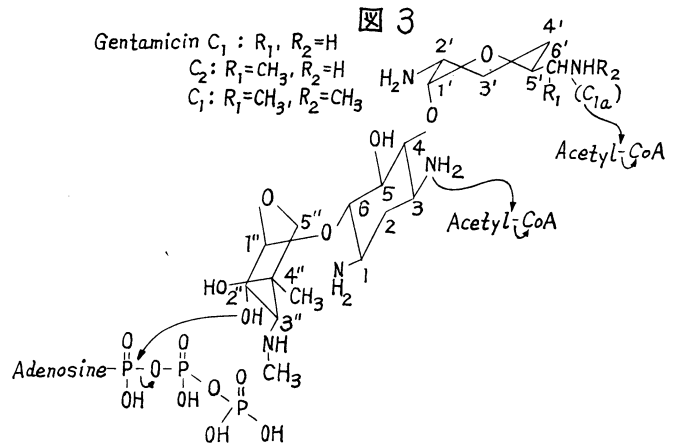
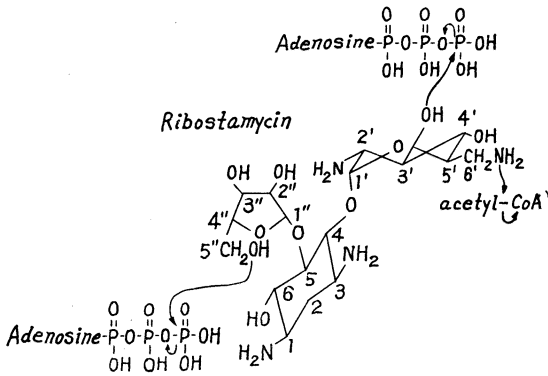


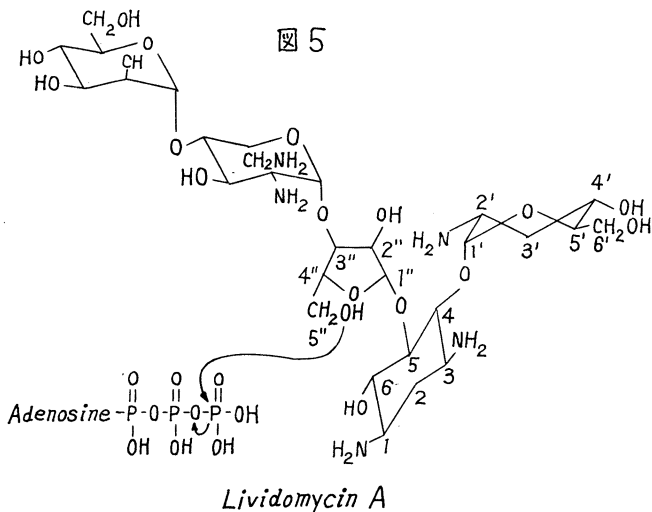
図 4



リボスタマイシン(図4)はカナマイシンの3'-OH 磷酸化酵素或いは6'-NH₂のアセチル化酵素の作用を受けて交叉耐性を示す。また、リビドマイシンの耐性は5''-OHの磷酸化酵素(図5)によるか⁴⁾、リボスタマイシンはこの酵素の作用を受け、リビドマイシンとも交叉耐性を有する。この酵素の耐性菌はこの作用をうけるネオマイシン、パロモマイシンの使用によると思われる。

すでに述べたように、耐性菌および緑膿菌に有効な物質を得るために、カナマイシン分子中の磷酸化酵素に結合する部分を修飾して有効物質を得ることができる。細菌から得られたブチロシンBはリボスタマイシンの1-NH₂に4-アミノ-2-ヒドロキシ酪酸が結合した物質であるが、カナマイシン磷酸化酵素の作用をうけない。川口らのBBK-8はカナマイシンの1-NH₂にこのアミノ酸を結合したものであるが、磷酸化をうけず耐性菌、緑膿菌に有効である。

耐性機転に基づいて耐性菌、緑膿菌に有効物質を得る



ことを筆者は明らかにしたが、DKBはそれらのうち最初に臨床研究が行なわれた物質である。

- 1) UMEZAWA, H., OKANISHI, M., KONDO, S., HAMANA, K., UTAHARA, R., MAEDA, K., MITSUHASHI, S.: Science, 157, 1559 (1967)
- 2) UMEZAWA, H.: Progress in antimicrobial and anticancer chemotherapy, 2, 567(1960). Tokyo University Press
- 3) UMEZAWA, H., UMEZAWA, S., TSUCHIYA, T., OKAZAKI, Y.: J. Antibiotics 24, 485(1971)
- 4) KONDO, S., YAMAMOTO, H., NAGANAWA, H., UMEZAWA, H., MITSUHASHI, S.: J. Antibiotics 25, 483(1972)
- 5) KAWAGUCHI, H., NAITO, T., NAKAGAWA, S., FUJISAWA, K.: Abstracts, 12th Interscience Conference, p. 6. (1972)

抗 菌 力

小 酒 井 望

順天堂大臨床病理

46 研究施設の成績を集計した。抗菌力の比較は、研究施設によつて種々の抗生物質との間に行なわれたが、GM との比較が多かつた。標準株、保存株についての抗菌スペクトルの検討では、DKB はブドウ球菌に強い抗菌力を示したが、レンサ球菌、腸球菌に対する抗菌力は弱い。コリネバクテリウム、バチルス属には強いが、クロストリジウム属には極めて弱い。ナイセリア属には中等度の抗菌力を示した。腸内細菌各種には強い抗菌力を示し、また緑膿菌にも強い抗菌力を示した。GM と抗菌力を比較すると、グラム陽性球菌、桿菌、グラム陰性球菌には GM が倍以上の抗菌力を示すが、腸内細菌では GM とほぼ同じか、多少弱い程度であつた。緑膿菌では逆に、DKB のほうが多少強い。このことは臨床分離株についても、ほぼ同様であつた。

臨床分離菌は黄色ブドウ菌(691株)、表皮ブドウ球菌(33株)、肺炎球菌(6株)、A群溶連菌(115株)、腸球菌(58株)、インフルエンザ菌(131株)、サルモネラ(13株)、赤痢菌(52株)、大腸菌(640株)、クレブシエラ(354株)、エンテロバクテル(23株)、プロテウス群(199株)、緑膿菌(1,150株)、その他の成績が寄せられた。MIC 測定は本学会標準法によつて行なわれた。測定株数100以上の菌種をみると、感受性分布の山は、黄色ブドウ球菌では0.39~0.78 mcg/ml、A群溶連菌12.5 mcg/ml、インフルエンザ菌0.78 mcg/ml、大腸菌3.13~6.25 mcg/ml、クレブシエラ1.56 mcg/ml、プロテウス群6.25~12.5

mcg/ml, 緑膿菌 0.78~1.56 mcg/ml であつた。

ほかに DKB の抗菌力に及ぼす接種菌量, 培地等の影響, 抗菌力と殺菌力の関係, 本剤投与時の血清抗菌力, 本剤の CB-PC による不活化, などの実験が行なわれた。

DKB の薬動学的検討

梅村 甲子 部

明治製菓中央研究所

DKB の生体内代謝と, ヒトおよび動物に投与した時の血中濃度を薬動学的に解析した。

○生体内代謝

³H ラベル DKB をラットに投与し, 血中濃度と尿中排泄を, 生物検定および放射能で測定したが, この両者はよく一致した。また, そのラットの尿を薄層クロマトグラフィーで分析した結果, DKB 以外に放射性物質は検出されなかつた。以上のことから, DKB は体内でほとんど代謝されず, 生物検定で測定される濃度は DKB そのものの濃度と考えられた。

○薬動学モデル

血中濃度の解析には次の薬動学モデルを使用した。

(1) 静脈注射の場合

生体を血液と組織との2つのコンパートメントとして考え, 血液→組織の移動速度定数を k , 組織→血液のそれを k' , 血液→排泄の速度定数を Kel とした。

(2) 筋肉注射の場合

生体を投与部位と血液組織との2つのコンパートメントとして考え, 投与部位→血液組織の移動速度定数を Ka , 血液組織→排泄の速度定数を Kel とすると, 血中濃度 $B(t)$ は次式であたえられる。

$$B(t) = W/Vd \cdot Ka / (Ka - Kel) \cdot (e^{-Kel t} - e^{-Ka t})$$

ただし W は投与量, Vd は分布容積である。血中濃度のデータを, この式にあてはめ, それぞれの定数を電子計算機により算出した。

○解析結果

(1) 動物

a ウサギ 静脈注射: 分布容積 0.2159 L/kg

生物半減期 1.22 hr

筋肉注射: 分布容積 0.2104 L/kg

生物半減期 1.35 hr

これより静注でも筋注でも DKB の体内動態はほぼ同じと考えられた。

b イヌ

筋肉注射のみ解析した。分布容積は 0.26~0.28 L/kg, 生物半減期は 1.29~1.46 hr であつた。

(2) 成人 ($n=7$)

分布容積: 平均 0.1763 L/kg, $\sigma_e=0.0176$ L/kg, 生物半減期: 平均 2.76 hr, $\sigma_e=0.79$ hr であつた。腎機能障害患者でも, 定常状態にあるものは, 連続投与第1日の血中濃度から計算により第15日目の血中濃度を予想できた。

(3) 小児 ($n=8$)

主として学童を対照とした。

分布容積はバラツキ大きく, 平均 0.2894 L/kg, $\sigma_e=0.1104$ L/kg であつた。

生物半減期: 平均 2.25 hr, $\sigma_e=0.75$ hr で, 成人との間に有意差は認められなかつた。

(4) 乳幼児 ($n=4$)

分布容積: 平均 0.1255 L/kg, $\sigma_e=0.0164$ L/kg, 生物半減期: 平均 2.17 hr, $\sigma_e=0.97$ hr で生物半減期については成人との間に有意差は認められず, 腎機能が正常である限り, いずれの対照においても投与24時間後には血中濃度は検出限度以下に低下していた。

〔謝 辞〕

本研究に対し, 有効な御助言と, データおよび試料の提供をいただいた下記諸先生に対し, 厚く感謝の意を表します。

国立東京第一病院

市川篤二博士, 中野巖博士, 広川勲博士, 岡田清巳博士

東京都立荏原病院, 昭和大学医学部

中沢進博士, 佐藤肇博士, 渡辺修博士, 定岡啓三博士

吸 収 ・ 排 泄

三 木 文 雄

大阪市大第一内科

全国34研究機関で行なわれた, DKB の吸収, 排泄, 体内分布についての成績の集計を報告する。

DKB は筋注により速やかに吸収され, 血中濃度の peak は30分~1時間後に存在し, pH 7.8~8.0 の磷酸緩衝液稀釈標準液を用いると, 50 mg 投与で平均 10.31 mcg/ml, 100 mg 投与で平均 15.4 mcg/ml, 人血清稀釈標準液を用いると, 50 mg 投与で平均 4.08 mcg/ml, 100 mg 投与で平均 5.29 mcg/ml の最高値を示し, 8~12 時間後には, いずれも血中からほとんど消失する。

尿中へは, 比較的短時間内に大量に排泄され, 2時間内にほぼ30%, 8時間内にほぼ60% が回収される。

腎機能障害患者においては腎からの排泄が遅れ, それにともなつて, 長時間 DKB の血中停滞が認められる。

腎障害患者に投与する場合には、蓄積に留意する必要があると認められる。

臍帯血あるいは胎児への移行は、母体血の1/3~1/5とかなり良好に認められ、妊婦に投与する場合、胎児への影響を考慮すべきである。

喀痰内への移行は、血中濃度の1/10以下の低濃度に認められ、いつばう、DKB吸入時の気道粘膜から全身への吸収はごく微量である。

胆汁中への移行は極めて少ないが、リンパ液へは高濃度に移行する。

腹膜灌流患者の灌流液へのDKB移行は、血中濃度のほぼ1/3に認められる。

ラットにおけるDKBの臓器移行は、腎が最も高濃度を示し、血中濃度の2~10倍を示す。肺濃度は血中濃度の1/10~1/20であるが、長時間持続する傾向を示し、DKB投与量を極めて大量にすると、腎、血清、肺に次いで、脾、肝、筋肉、脳にDKBが検出される。マウスに於いてもラットと臓器移行性に大差をみない。

透析法による馬血清蛋白との結合率は平均12.5%、めん羊血球吸着率は平均-1.82と小さい値である。

毒 性(聴器)

秋 吉 正 豊

東京医科歯科大学難聴研究施設病理研究部

DKBの聴器におよぼす毒性を動物実験で検討した施設の結果について報告した。

1) 10,000 Hz以上20,000 Hzまでの高周波音域用オーディオメータによる聴力検査と蝸牛の連続セロイジン切片についての病理組織学的検索(難聴研究施設病理研究部)

Hartley 系白色モルモット(体重350g)に次のような投与実験を行なった。

DKB 50 mg/kg×28日間筋注 10匹(0)
Gentamicin (GM) 40 mg/kg×28日間筋注 10匹(2)
Kanamycin (KM) 200 mg/kg×28日間筋注 5匹(0)
DKB 100 mg/kg×14日間筋注 5匹(1)
GM 80 mg/kg×14日間筋注 5匹(3)
KM 400 mg/kg×14日間筋注 5匹(1)

()内は死亡動物数

聴力検査は500 Hzから10,000 Hzまでの検査音域のオーディオメータと12,000, 15,000, 20,000 Hzの検査音域の高音域用のオーディオメータを用いて耳介反射を観察した。耳介反射試験は注射前、注射中、注射後に行ない、さらに最終注射終了後に生体灌流固定を行ない、内耳の連続セロイジン切片を病理組織学的に検索した。

DKB 50 mg/kg注射の10匹中3匹は20,000 Hzで16 db以上の聴力損失をきたした。そのうち1例は注射前から20,000 Hzの反射消失を示していたので除くことにし、残りの2例のうち22 dbの損失をきたした1例では、同時にラセン器下端に局限した外有毛細胞の消失を起こしていた。

GM 40 mg/kg注射の10匹中1匹は途中で死亡したが、残りの9匹中4匹は20,000 Hzのみ、あるいは20,000 Hzから4,000 Hzまたは500 Hzまでの高度の聴力障害(反射消失)をきたした。このうち20,000 Hzの反射消失をきたした2匹ではラセン器下端部(300~400 μ)における外有毛細胞の消失を起こしていた。また2,000 Hzで14~16 dbの聴力低下を示した他の3匹中2匹は、ラセン器下端に局限した外有毛細胞の消失を起こしていた。残りの2匹は20,000 Hzで軽度の聴力低下を示したが、ラセン器には外有毛細胞の消失はみられなかつた。KM 200 mg/kg注射の5匹ではいずれも14 db以上の聴力低下を20,000 Hzあるいは、20,000 Hzから15,000 Hzまで、またはさらに12,000 Hzまで起こしており、病理組織学的にも、ラセン器の下端付近、あるいは、1回転の1/4まで及ぶ外有毛細胞の消失を同時に示していた。

DKB 100 mg/kg注射の5匹では、14日まで死亡したものはなく、聴力障害もみられなかつた。しかしながら21日では20,000 Hzだけ、または20,000 Hzから15,000 Hzまでの反射消失が2匹にみられ、12 dbの聴力低下が1匹にみられた。これらの3匹はいずれも病理組織学的にもラセン器の下端部の外有毛細胞の消失をきたしていた。残りの2匹は機能的にも、病理組織学的にも変化はみられなかつた。GM 80 mg/kg注射の5匹では3匹が14日以前に死亡し、14日まで生存したものは2匹であつた。この2匹は20,000 Hzでの聴力低下は8~16 dbで軽かつたが、うち1匹は病理組織学的にラセン器の下端部の外有毛細胞の消失を起こしていた。KM 400 mg/kg注射した5匹のうち14日まで生存したものは4匹で、これらは20,000 Hzから15,000 Hzまで、あるいは20,000 Hzから12,000 Hzまたは8,000 Hzまでの高音域の聴力損失(反射消失)をきたし、病理組織学的にもラセン器の下端から1回転の1/4あるいは2/4におよぶ外有毛細胞の消失をきたしていた。

以上の結果を成人投与量との関係で考察すると、DKB 50 mg/kg×28日間の耳毒性はGM 40 mg/kg×28日間の耳毒性よりはるかに軽いと判定できる。GMの成人投与量を100 mgとした場合のkgあたりの2 mg/kgの20倍量が40 mg/kgにあたるので、DKB 50 mg/kgの実験投与量から逆算すれば、臨床的に2.5 mg/kg×

50=125 mg では GM 100 mg より耳毒性が軽いと考えられる。

2) 京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室での DKB 100 mg/kg×30~40 日間, DKB 200 mg/kg×10 日間投与したモルモットの電気生理学的, 組織化学的検索の結果も, 同時に行なつた GM 100 mg/kg のモルモットよりも DKB の耳毒性は弱いと報告された。

3) 大阪市立医科大学耳鼻咽喉科学教室で行なわれた, DKB 50~300 mg/kg×15~30 日間投与したマウスの蝸牛ラセン器, および前庭の末梢感覚器の走査電顕および電顕の検索の結果も DKB の聴器毒性は臨床的には添耳の時に注意を要するほかはほとんど問題にならないと報告された。

腎・肝 毒 性

山 作 房 之 輔

新潟大学第 2 内科

DKB の腎毒性の位置づけを中心に 4 研究施設の成績をまとめた。

新潟大学第 2 内科の成績

家兎に DKB を連日 10 日間筋注すると 20 mg/kg 群では軽度の蛋白尿だけが出現した。50 mg/kg 群では 3 羽中 1 羽に, 100 mg/kg 群では 3 羽中 2 羽に著明な BUN, 血清クレアチニン上昇, DKB 血中蓄積を認め, 100 mg/kg 群の 2 羽は実験途中で死亡した。

DKB にアルギン酸ソーダを併用すると腎毒性の増強がみられ, とくに 100 mg/kg 群では早期から著明な高窒素血症, DKB 血中蓄積が起り, 全例実験途中で死亡した。

GM の腎毒性と比較すると 20 mg/kg 群の腎障害は両剤とも極めて軽く, 100 mg/kg 群の腎毒性は GM のほうがやや強いようである。

同じ方法で行なつた各種アミノ配糖体の腎毒性と比較すると, DKB の腎毒性は AKM より強く, GM, AMD とほぼ同程度と考えられる。

関西医大外科の成績

ラッテに DKB 100 mg/kg を 21 日間連日筋注時の BUN 上昇, 蛋白尿の強さは GM 100 mg/kg 筋注時に比し, やや軽度であつた。

東京歯大口腔外科の成績

低分子デキストラン併用時の DKB と AKM のラッテに対する腎毒性を比較すると 20 mg/kg 1 回筋注群では両剤とも BUN は正常値が, 僅かに上昇する。100 mg/kg 1 回注射群では両剤ともほぼ同程度に BUN の中等度, 高度上昇例, 死亡例が認められる。

国立福岡中央病院泌尿器科の成績

脱水ラッテに対するアミノ配糖体抗生剤の腎毒性を比較すると, 150 mg/kg 単独 1 回筋注時には AMD, DKB, AKM の順に BUN の軽度上昇がみられるが, 死亡例はない。低分子デキストラン併用時には各抗生剤ともに腎毒性の増強がみられ, AKM, AMD, DKB の死亡率は 100% で, KM の死亡率は 50%, VSM は 0% である。DKB の使用量が 30 mg/kg の場合には BUN 上昇はなく, デキストランと併用時にも死亡例はない。

KM 300 mg/kg, ならびに DKB 30 mg/kg 筋注 1 時間後の腎組織中の Acid phosphatase ならびに Glucose-6-phosphatase 分布には大きな変化を認めない。

組織学的所見

各施設ともに尿細管上皮の変性, 壊死を中心とする変化を認め, 他のアミノ配糖体抗生剤と同質の変化であつた。

まとめ: 各施設の成績をまとめると,

1. DKB の腎毒性の強さの程度

$GM \cong DKB \cong AMD \cong AKM$

2. DKB の腎毒性は血漿増量剤併用により増強される。

3. 臨床的に用いる場合には 1 日量 100~200 mg までは腎障害の危険は少ないであろう。ただし, すでに腎障害を有する患者に対する使用は注意を要する。

4. 肝に対する毒性は上記の使用量による動物実験では認められなかつた。

臨 床

内 科

岡 捨 巳

東北大抗酸菌病研

22 機関の協力のもとに DKB を使用した 130 例について検討した。

投与方法は 3 人を除き 127 人で筋注法が行なわれ, 投与量は 1 回量 50 mg, 1 日 2 回, すなわち 1 日量 100 mg 投与が 127 人中 97 名 (76%) で多い。総量は 300~4,000 mg, その中, 1,000~2,000 mg が大部分である。筋注以外は, 2 例で 25 mg 1 日 4 回の吸入法, 1 例において 50 mg 1 日 4 回の静脈内投与法, 他抗生物質と併用されたもの 4 例も集計に加え, 次の成績を得た。

1. 合併症のほとんどない呼吸器感染症は 21 例 (第 1 群)。臨床効果は著効および有効は 17/21, 不適当であるが理解し易くするため, 仮りに有効率 % とすると 85% になる。同様に細菌学的有効率は不検例を除けば 9/13 (69%) である。起炎菌別にはスウドモナス, クレブシエラ 9 例中 6 例が菌が消失。

2. 肺に基礎疾患がある続発性呼吸器感染症は 36 例(第 2 群)。第 1 群と同様の方法で集計すると、臨床の有効率は 46%, 細菌学的有効率は 52%, 起炎菌別には、スウドモナス 18, クレブシエラ 8 などグ陰性菌 33 例中 17 例(50%)に有効であつた。第 1 群と第 2 群を比較すると第 1 群は臨床学的に有意義に優れていたが、細菌学的効果は、両群に有意義の差のない呼吸器疾患では工夫を加えれば、グ陰性菌感染症を少なくとも一時的にはおさえることを教える。

3. 尿路感染症は 27(第 3 群)、臨床の有効率は 100%, 細菌学的には 96%, 起炎菌別にもスウドモナス、クレブシエラ、コリーなど検査し得た 22 例中 21 例(95%)に有効。

4. 中枢血管障害その他の重篤な疾患があり続発性ないし合併性におこつた尿路感染症は 23 例(第 4 群)、臨床の有効率は 52%, 細菌学的有効率は 48%, スウドモナス、クレブシエラなどグ陰性菌 23 株の有効率は 52%, 第 3 群と第 4 群においては、臨床的にも細菌学的にも効果に有意義差のあることはグ陰性菌尿路感染症をまねくような基礎疾患、宿主の抵抗力、宿主の免疫力などを考慮して化学療法を行なうべきことを教えている。

5. 胆のう胆管炎 7, 白血病に感染が加わつたもの 5, 悪性腫瘍の皮膚感染創 7, 敗血症, 心内膜炎, 不明熱 5 の臨床的細菌学的効果は分析するに例数が少ない。

6. 起炎菌別の DKB の効果はスウドモナス 35 中 16 に有効, 以下不検を除いてクレブシエラ 19 中 11 に有効, コリーでは 22 中 18 に有効, 起炎菌 130 中 64% に有効。次にデスク法で判定された KM 耐性菌と KM 感受性菌が DKB 投与によつて消失する頻度を比較すると、例数は少ないが χ^2 検定法で両群に有意差がない。DKB は KM 耐性菌にも有効であることを示している。

7. DKB の使用量と副作用には関係を見出し得ない。注射部の疼痛は 21% であつたが、コントロールがないため、疼痛頻度に対しては評価が出来ない。耳鳴 2, 難聴 4 は既使用薬剤に VM, SM, KM などがあり、かつ DKB 使用前の客観的データがないため、耳鳴、難聴が DKB に起因するとは断定出来なかつた。また、腎障害と記載された 2 名も極めて軽度なものである。

現在、多くの有効な抗生物質が使用されているので、新しく登場する抗生物質には、従来の抗生物質のもつていない異なつた特性をもつことが要請される。DKB は広域スペクトルを有し、抗菌力が強いだけでなく、スウドモナス、クレブシエラ、コリー、耐性菌に対して強い抗菌力を有することが臨床的にも証明された。

アンケート協力機関名

北大第二内科 大阪市大塩田内科

東北大抗研内科 長崎大篠島内科
日本大第一内科 富山県立中央病院
慶応義塾大 松山日赤
東大第一内科 九大胸疾研
国立東一内科 順天堂大内科
東大医科研内科 国立泉北病院
川崎市立病院 九州大第一内科
横浜市大第一内科 大阪星ヶ丘厚生年金病院
静岡県立中央病院 東京共済病院
愛知県がんセンター 慈恵医大上田内科

小児科領域

藤井良知

帝京大学

臨床使用 98 症例のアンケートを 9 施設からうけた点、まずその協力に感謝する。アンケートを熟読すると 23 症例は他の抗生物質との併用例で脱落する。ある施設では報告 15 症例すべてが AB-PC, CEX などの併用例である。新薬の研究段階ではこれらも有効例に算入され、副作用の数値も異なつて来る可能性がある。効果判定は報告者の意志を尊重したが従来の経験に基づいて有効率は著効・有効例を合計算出し、やや有効例はとらなかつた。疾患別効果は肺炎 23 例について 82.6% 有効をはじめ、百日咳、敗血症およびその疑い、膿痂疹など例数の関係もあろうが 100%, 尿路感染症 18 例につき 88.8%, その他 8 例 87.5% となつている。気管支炎 5 例 40%, 膿胸 2 例で 0% は不良の例である。その他の項目には皮下膿瘍、褥創、緑膿菌性下痢症などが含まれた。総計で 75 例につき有効率 81.1% が得られ、かなり良い成績である。

検出菌別効果を見ると、黄色葡萄菌 9 例につき有効率 88.8%, B 溶連菌 3 例は理由はともかく 100%, G(+) 球菌 5 例で 60%, 肺炎球菌 8 例 87.5%, *E. coli* 13 例 92.3, *Klebsiella*, *Proteus* 各 2 例は 100%, G(-) 桿菌 5 例で 80% と成績がよく、殊に緑膿菌感染は、混合感染例に含まれる 4 例の緑膿菌感染例において 2 例に菌消失を含め有効であつたことから 12 例中 9 例、75% に有効であつたこととなる。

投与量については新生児期の 6 例で当 kg 1 日 1.9 mg 以下の有効率 33.3%, 2~3.9 mg 5%, 4~5.9 mg 100%, 乳児期の 21 症例では各々 83.3, 87.5, 100% となつている。幼児期の 35 例では各々 55.5, 80.0, 100% であり、学童期になると 13 例いずれも 100% である。これから見ると、一般感染症には 2~3.9 mg/kg/日 が標準量であり、平均して 3 mg/kg/日 となる。重症者には

4~6 mg/kg まで増量してよいであろう。

起因菌の DKB 感受性が測定されてある 32 例について見ると、感受性(+)群は有効 25, 無効 4, (-)群はそれぞれ 1 と 2 であり $X^2=4.989$ で危険率 5% で有意である。化学療法剤として当然のことであるが、DKB は感受性菌感染に対して有効であることを示している。

副作用は 75 症例につき GOT, GPT の軽度上昇 1 例, 投与 2 日目から始り数日続き中止を必要とした下痢, 投与 5 日目から数日続いた軽い下痢, 投与 5 日目から数日続いた軽い下痢の計 3 例 4% であるが、いずれも DKB の副作用となし得るか否か問題はあがあるが、今後の集積を必要としよう。なお研究会段階で報告された高音部に生じた難聴例は間違いであつたことが高知中央病院小児科から正式に通知されたのでとり消しておく。疼痛は記載のあつた 43 例中 7 例 17% から、記載のなかつたものは問題なしとして計算した 8% の間にあるのであろうが、耐えられない特別の局所痛はないようである。しかし疼痛のない製剤であることが望ましい。

結論として以上から 3 つのことが言えよう。

まず、DKB は緑膿菌感染症に確かに有効であり、副作用の少ないことから見ても有意義な抗生物質であると考えられる。

第 2 に新生児期・未熟児に対するデータが不足し、殊に pharmacodynamics の研究が不十分であるから、この時期に臨床的に使用することについては保留しておくたい。

第 3 に新薬研究会段階のまとめにはかなり問題があることが想像される。短時間内に有効率を計算し、副作用を確認することは不可能に近い。化学療法学会の新薬シンポジウムの行き方にはもちろん問題点は多く、改善を必要とするけれども、存在理由がないわけではない。いな、アンケート形式で資料をあつめ時間をかけ検討することが行なわなければ、私達はかなり誤まつた結論を出す可能性があり、そこに新薬シンポジウムのメリットを見るのである。

外科領域

(整形外科, 皮膚科, 口腔外科を含む)

柴田 清人

名古屋市立大学第一外科

外科, 整形外科, 皮膚科, 口腔外科の 19 施設からの臨床使用症例 249 例について報告する。

外科領域に於ける疾患のうち主に表在性軟部組織感染症 46 例についてはフレグモーネ, 癰, 癰症などが多いが、これらに対しては 93.3% 有効という極めて良好な

成績である。

術後感染を主とする深部感染症 81 例中 62 例に有効で 80.5% の有効率であつた。特に術後の腹腔感染(腹膜炎), 逆行性胆道感染, 膿胸, 肺化膿症, 遺残膿瘍, 術後の感染性瘻孔などにすぐれた効果を示した。これらの外科症例中, 起炎菌の検出された症例 127 例について起炎菌別有効率を見ると, 葡萄球菌によるものが最も高く 94.1% の有効率で, 著効例もまたこれに最も多い。緑膿菌, 大腸菌感染はともに 87% の有効率を示した。殊に緑膿菌を主とする混合感染に 89.5% と高い有効率を示したことは緑膿菌単独感染の 87% とともに, 優秀な成績であると考えられる。

外科症例について 1 日投与量別有効率を見ると成人筋注投与で 1 日 100~200 mg 投与が多く, これによる有効率は 71.4~86.4% である。小児は 15 例あり, 0.9~4.5 mg/kg が使用され, 全例有効であつた。このうち乳児は 10 例で先天性胆道閉鎖症 2, 腹膜炎, 虫垂炎, 正中頸瘻, 頸部淋巴節炎各 1 例, その他軟部感染症で 0.9~4.2 mg/kg が 1 日量使用されて, なんらの副作用は認められていない。

外科成人症例について 1 日投与量と除菌効果を見ると, 100~200 mg の 1 日投与量で 70% 前後の除菌効果が得られている。

菌種別に DKB 投与による除菌効果を見ると大腸菌が 89.5% と最も高く, ブ菌は 86.7%, 緑膿菌は 73.7%, 混合感染では緑膿菌が主体をなすものでは 41.2%, 大腸菌が主となるものでは 88.9% となり, 大腸菌が最も成績が良く, 緑膿菌が最も成績が劣つている。

臨床的效果と細菌学的効果を外科症例 127 例について総括すると, 当然のことであるが, 著効の場合は除菌率は 100%, 有効は 86%, やや有効は 56.3% と順次低下する。

同じく外科症例で検出菌の DKB に対する MIC が測定された 61 症例について MIC と臨床効果の関係を見ると, 有効例にも 12.5 mcg/ml 以上が 4 例 (13.7%) に見られるが, 無効例では 25 mcg/ml 以上が 50% である。しかし 0.2, 0.4, 1.6 mcg/ml 菌株の症例にも無効例があり, 臨床効果と MIC はすべて一致するとは考え難いことは当然である。

整形外科領域 46 例の疾患別有効率は 85.7% で, 殊に骨髓炎, 化膿性関節炎, 手術創感染等に有効であつた。

皮膚科領域 65 例の有効率は 94.8% (54/65) と極めて高く, 膿痂疹, 汗腺膿瘍, 癰等に有効であり, 起炎菌としてはブ菌が最も多く, 起炎菌別有効率ではブ菌が 96.2% と最も高い。口腔外科領域の有効率は 71.4% であ

つた。

全部をまとめるとブ菌には 93.1%，大腸菌 88%，緑膿菌およびその混合感染がそれぞれ 86.7，92.0% というすぐれた有効率を示した。

DKB 投与前後の諸検査成績では GOT は 86 例中 4 例，GPT は 92 例中 7 例に増悪が認められたが，いずれも肝，胆道系に基礎疾患を有するものと悪性腫瘍の末期の 1 例であつた。BUN は 48 例中 4 例に軽微の上昇が認められた。副作用としては発疹と注射部位疼痛がやや目立つた程度である。

以上，外科関連領域の 249 症例の臨床使用成績はグラム陽性菌よりグラム陰性菌に汎る広い感染症に対し優秀な臨床効果が認められた。

殊に我々が現在，治療に困難を感じている緑膿菌ならびにその混合感染による重症例に良好な成績が得られたことは，今後に期待がもてる次第である。しかし副作用等についてはさらに多数例について検討を要するものと考ええる。

特 別 発 言

大 石 正 夫

新潟大眼科

最初に，DKB の眼内移行の成績を述べる。

I. 眼内移行

(1) 前房水内移行

実験はすべて家兎眼により行なつた。筋注は 20 mg/kg，25 mg/kg，50 mg/kg の 3 投与量について検討された。前房水内濃度の peak は 1 $\frac{1}{2}$ ～2 時間後にあり，3.5 mcg/ml (20 mg/kg 投与)，12.0 mcg/ml (25 mg/kg 投与)，20.0 mcg/ml (50 mg/kg) であつた。6 時間後も移行濃度を証明した。

これらの房水/血清比は，房水濃度の peak 時で 15.7～40% を示した (杏林大，長崎大，新潟大)。

(2) 眼組織内濃度

本剤の水溶液点眼，結膜下注射による局所投与ならびに筋注時の眼組織内濃度を検討した。

結膜下注射によれば前眼部組織にもつとも高濃度が得られ，ついで点眼による移行が高い。眼球内部へは筋注時がつとも高濃度で，結膜下注射がこれに次ぎ，点眼では移行を認めない (新潟大)。

(3) 人眼における前房水内移行

人に 50 mg 1 回筋注後の前房水内移行を検討した。1 時間 0.3～0.72 mcg/ml，1 $\frac{1}{2}$ 時間 0.3 mcg/ml，2 時間 0.46 mcg/ml，3 時間 0.6 mcg/ml の濃度を証明した (長崎大)。

II. 臨床成績

眼感染症にたいする DKB の臨床効果は，杏林大，長崎大，新潟大の各眼科で検討された。

症例は，眼瞼炎 2 例，外麦粒腫 16 例，眼瞼蜂窠織炎 5 例，急性涙囊炎 2 例，慢性涙囊炎 1 例，角膜浸潤 2 例，角膜潰瘍 4 例，角膜膿瘍 1 例，全眼球炎 3 例，眼窩蜂窠織炎 1 例および眼窩感染 3 例の計 40 例である。

これらに対して，DKB を 1 回 25～100 mg，1 日 1～2 回筋注し，症例によつて眼局所には 0.5% DKB 水溶液点眼および結膜下注射を併用した。筋注の投与日数は 2～10 日にわたり，投与総量は 75～1,000 mg である。

疾患別の効果では眼瞼炎では著効 2，有効 2 で 100% 有効，外麦粒腫では著効，有効あわせて 12 例，有効率 75.1% であつた。眼瞼蜂窠織炎は有効例 4 で有効率 80%，急性涙囊炎，慢性涙囊炎はそれぞれ全例に有効であつた。角膜疾患では，角膜浸潤，角膜膿瘍に全例効果を認めたが，角膜潰瘍では 50% の有効率であつた。全眼球炎では 2 例に有効で，有効率 66.7% である。眼窩蜂窠織炎の 1 例には有効に作用しており，眼窩感染症は 2 例に有効，66.7% の有効率を示した。

以上，著効 11 例，有効 20 例，やや効 5 例，無効 2 例，不明 2 例の成績で，著効，有効あわせて 31 例で，有効率 77.5% である。

起炎菌別の効果をみるに，*Staph. aureus* では 10 例中 7 例が有効で，有効率 70.0%，*Klebsiella* の 1 例は無効，*Ps. aeruginosa* の 3 例には全例有効に作用した。

Ps. aeruginosa を起炎菌とするものは，慢性涙囊炎，角膜潰瘍，眼窩感染の各 1 例である。DKB 1 回 50～100 mg，1 日 1～2 回筋注して，6～10 日間に総量 600～1,000 mg を投与した。眼局所には 0.5% DKB 液による点眼，涙囊洗滌，0.5% DKB 軟膏点入，8 mg/0.5 ml 結膜下注射を併用した。前 2 者には著効，のこり 1 例には有効であつた。これらの分離 *Ps. aeruginosa* の DKB 感受性は 1.56～3.13 mcg/ml の MIC を示した。

副作用として 40 例中 6 例に注射痛を訴えた。うち 1 例は 1 回 100 mg を 1 日 1 回筋注，4 日目で疼痛のため他剤に切りかえざるを得なかつた。その他，アレルギー性反応等，重篤なものは 1 例にも認められなかつた。

以上の臨床成績から，DKB は細菌性眼感染症に有効性のたかい抗生剤で，とくに緑膿菌性眼疾患に有用な薬剤であると考えられた。

特別発言 耳鼻咽喉科

馬 場 駿 吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

関東通信病院耳鼻咽喉科，札幌通信病院耳鼻咽喉科，

弘前大学耳鼻咽喉科，名古屋市立大学耳鼻咽喉科の4機関におけるDKBの臨床成績を集計報告した。

薬剤投与方法は筋注投与方法には成人1日量50~100mg，小児には年齢により1日量25~50mgを用い，局所応用には応用部位によつて使用量が多少異なるが濃度0.5~1.25%のものが用いられた。臨床効果は著効，有効，やや有効，無効の4段階判定によつた。

症例総数は106例で，そのうち全身投与群84例，局所応用群22例であつたが，この他に全身投与中副作用で途中中止された症例が1例あつた。治療成績についてみると，まず筋注投与群では急性化膿性中耳炎，乳様突起炎，耳癰，鼻癰，急性扁桃炎，扁桃周囲膿瘍，喉頭蓋軟骨膜炎または蜂窩織炎など急性疾患に対しては著効・有効合せて約94%の高い有効率を示した。一般に慢性疾患や術後感染症に対する有効率は低かつたが，単純な感染症とはみなし得ない慢性化膿性中耳炎の7例中4例に，短期間で耳漏の停止をみ，著効または有効と判定し得たものがあつたのは，水準以上の成績といえよう。これら筋注群のみの治療成績をまとめると，84例中著効・有効合せて72例，有効率85.7%を示した。次に局所応用群についてみると，上顎全摘術後のグラム陰性桿菌術後感染3例では全例により成績が得られており，局所応用にも充分用いられることをうかがい得た。しかし慢性化膿性中耳炎の点耳，耳浴17例では有効3例，やや有効7例，無効7例で，必ずしもよい成績とはいえなかつた。以上の臨床成績を総まとめると，106例中，著効32例，有効47例，計79例で有効率は74.5%であり，各種の疾患を一括した成績としては優れた成績と考えられる。次にこの成績を検出菌種別にみると，単独菌種の感染の場合，ブドウ球菌などグラム陽性球菌に対する成績はほぼ良好であり，また注目の緑膿菌感染症では11例中2例に著効，3例に有効をみたことからして，かなり期待出来ると思われた。嫌気性菌 *Peptococcus* 検出例は無効で，1例では判然としたことは言い難いが，他のアミノ配糖体系抗生物質と同様，あまりよい効果は望み得ないのではないかと推定された。混合感染では，種々の組合せのものがあるが，比較的により成績で *Proteus*，*E. coli*，*Pseudomonas* などグラム陰性桿菌が加わっているものにも好成绩が得られている。菌不明例の成績がかなりよかつたのは検査材料がとれない軽症のものが多かつたためと考えられた。以上の菌種別からみた成績では，グラム陰性桿菌感染症や混合感染に有力な薬剤を得たとの印象が強かつた。

副作用の発現頻度は107例中，僅か2例で，1例は3回筋注後の下痢であつたが，投与は続行，他の1例は初回筋注後，悪感あり，そのまま投与を中止した。聴器の

副作用もわれわれの領域における報告例のうちにはみられず，投与前後の聴力検査上，聴力低下をみたものはなかつた。しかし本剤の性格上，今後も聴器毒性には注意を払う必要がある。局所応用に当つても0.5~1%程度のものでは粘膜刺激症状はみられなかつた。

患者の上顎洞粘膜および扁桃組織内濃度についての成績を附言すると，上顎洞粘膜では成人50mg筋注後1時間の5例平均で1.36mcg/g，扁桃では小児25mg筋注1時間の3例平均で0.49mcg/gであり，従来のものに比し，上顎洞粘膜内によく移行する傾向がみられた。

産婦人科・泌尿器科

西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

産婦人科7機関，泌尿器科15機関からのDKB臨床試験は366症例で，これらを5群にわけて臨床効果を検討した。DKBは1回50mgを1日2回筋注するという投与方法が最も多く，ついで50mgあるいは100mgを1日1回筋注という方法で，投与期間はほとんどが1週以内であつた。異常所見がすべて消失したものを著効とし，異常所見のいずれもが改善，あるいはいずれもが著しく改善したものを有効，著変の認められなかつたものを無効と判定した。急性尿路感染症群は178例で，94%の有効率をえたが，単純性症例では97%，複雑性症例では91%で，急性単純性膀胱炎では著効率51%をえた。慢性尿路感染症群は133例で，71%の有効率をえたが，手術後症例では64%，複雑性症例74%であつた。産婦人科の感染症群は27例で，78%の有効率をえた。手術創や瘻孔の感染などの群は8例で，86%の有効率をえた。尿路手術時の感染予防に使用した群は16例で，いずれも所期の目的を達していた。この他に4例で効果判定が不能であつた。

尿路感染症309例について，尿路感染菌の消長を検討した。投与前の細菌が消失したものは45%，菌交代あるいは著明な菌数の減少が認められたもの35%で，存続は20%にすぎなかつた。尿培養上の効果と投与方法との関係を検討してみると，1日投与量が同じであつても，50mgを2回筋注するよりも100mgを1回筋注するほうが優れているように思われた。なお再発例や無効例の検討から，投与方法，投与期間にさらに工夫が必要と思われた。慢性尿路感染症133例について腎機能と尿培養上の効果とを比較すると，腎機能正常例では細菌消失例が56%であるのに対し，障害例では32%であつた。

尿路感染症309例から363株の尿路感染菌が分離さ

れたが、その中の 76% はグラム陰性桿菌で、大腸菌について緑膿菌が多く、66 株認められたが、DKB 投与によつて 39 株が消失している。投与後の分離菌は 144 株で、やはり緑膿菌が最も多く、32 株で、次いで腸球菌が 20 株認められ、興味深かつた。124 株の分離菌に対する DKB の MIC は、77% が 12.5 mcg/ml 以下で、大腸菌では全株が、緑膿菌では 77% の株がそれ以下であつた。腸球菌は 12 株中 9 株が 25 mcg/ml 以上であつた。臨床的には MIC 12.5 mcg/ml 以下のもので

は 70% 以上の細菌消失率が認められている。

副作用としては、注射痛 8 例、胃腸障害（悪心、食思不振など）4 例、発疹、耳鳴、真菌性腔炎の各 1 例が認められた。GOT, GPT が投与前後に異常値を示したのはそれぞれ 16 例、19 例で、手術後症例に多かつた。BUN は 47 例であつたが、いずれも投与前後の変動は軽度であつた。白血球数が 3,000 以下に減少したものが 3 例あつたが、1 例は抗癌剤投与中、他の 2 例は放射線療法中であつた。