

第18回日本化学療法学会東日本支部総会
 第20回日本伝染病学会東日本地方会総会
 合同学会

シンポジウム

SF-837

(Mydecamycin)

司会 清水 喜八郎

- | | |
|----------------------|--------|
| 1. 細菌学的見地から | 井上 松久 |
| 2. 吸収・排泄の面から
特別発言 | 加藤 康道 |
| 代 謝 | 梅村 甲子郎 |
| 3. 臨床面から | |
| a. 内科系 | 松本文夫 |
| b. 外科系 | 岩本英男 |
| 特別発言 | |
| 1) 内 科 | 三木文雄 |
| 2) 小 児 科 | 岡 秀 |
| 3) 外科・皮膚科 | 川畑徳幸 |
| 4) 口腔外科 | 名倉英明 |
| 4. 討 論 | |

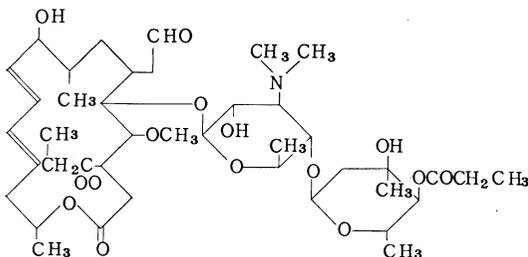
司会 清水 喜八郎

東京大学第一内科

SF-837 は明治製菓の研究陣によって開発された新しい macrolide 系抗生物質である。

SF-837 の構造は、スライド1に示すとおりで、基礎

スライド1 構造式



- 注) 1. 文中では Erythromycin を EM, Josamycin を JM, Oleandomycin を OL と略記した。
 2. SF-837 の日本化学療法学会の正式略号は決定していないが、本号における略号は MDM とした。従がつて学会略号が決定すれば変更することがある。

実験によりその安全性が確認され広く臨床検討が行なわれてきた。

本剤に関する演題が東日本、西日本化学療法学会に多数提出されたが、両会長ご相談の上で本日、全国規模によるこのシンポジウムを開催いたす運びとなつた。本シンポジウム開会に当たりご協力いただいた各研究施設に厚くお礼申し上げる。

SF-837 に類似の薬剤はすでに多数臨床で使用されており、本剤の評価としては、従来の macrolide 系薬剤にくらべてなにか特性があるのか、代謝と薬効との関係、および適応症、グラム陽性球菌感染症、主としてブドウ球菌感染症がその対象になると思うが、本剤を位置づける、これら3点が主として論議されることになると思う。

1. 細菌学的見地から

井上 松久

群馬大学微生物学教室

Macrolide 系抗生物質 SF-837 について細菌学的立場からアンケートを検討したので報告する。

SF-837 についての基礎データに協力いただいた施設は、スライド1に示す。

スライド1 SF-837 アンケート協力機関名

昭和大学	小 児 科
杏林大学	眼 科
大阪医科大学	小 児 科
岡山大学	泌尿器科
順天堂大学	臨床病理
京都薬科大学	微生物
帝京大学	小 児 科
東京大学医科研	内 科
日本大学	石山外科
東邦大学	微生物
名古屋市立大学	第一内科
山口大学	整形外科
順天堂大学	産婦人科
東北大学	第一内科

肺炎球菌 (76 株)

(スライド 6 のつづき)

SF-837			7	18	31	20			
LM	1		9	40	26				
JM			15	24	30	7			
EM	23		41	12					
LCM			3	27	30	13	3		

(順天堂大・臨床病理)

スライド 7 培地 pH と MIC との関係 (1)

	pH 6	pH 7	pH 8	pH 8.5
<i>E. coli</i> NIHJ	100<	100<	100<	100<
" 1	100<	100<	100<	100<
<i>S. aureus</i> 209 P	1.56	0.39	0.19	0.19
" B-5	100<	100<	100<	100<
" B-2	1.56	0.39	0.19	0.19
" B-1	3.12	0.78	0.39	0.19
<i>Proteus vulgaris</i>	100<	100<	100<	100<
<i>Proteus mirabilis</i>	100<	100<	100<	100<
<i>Klebsiella</i>	100<	100<	100<	100<
<i>Pseudomonas aerug.</i> 3445	100<	100<	100<	100<
" 44	6.25	25	25	25

(東邦大・微生物学教室)

マクロライド系抗生物質と pH の関係 (2)
(209 P 使用)

	EM	LM	JM	SPM	SF-837
pH 9.0	0.006	0.19	0.09	0.09	0.19
8.0	0.012	0.19	0.09	0.19	0.19
7.0	0.39	0.39	0.39	3.12	0.78
6.0	0.78	1.56	1.56	50	1.56
5.0	3.12	6.25	3.12	50<	6.25

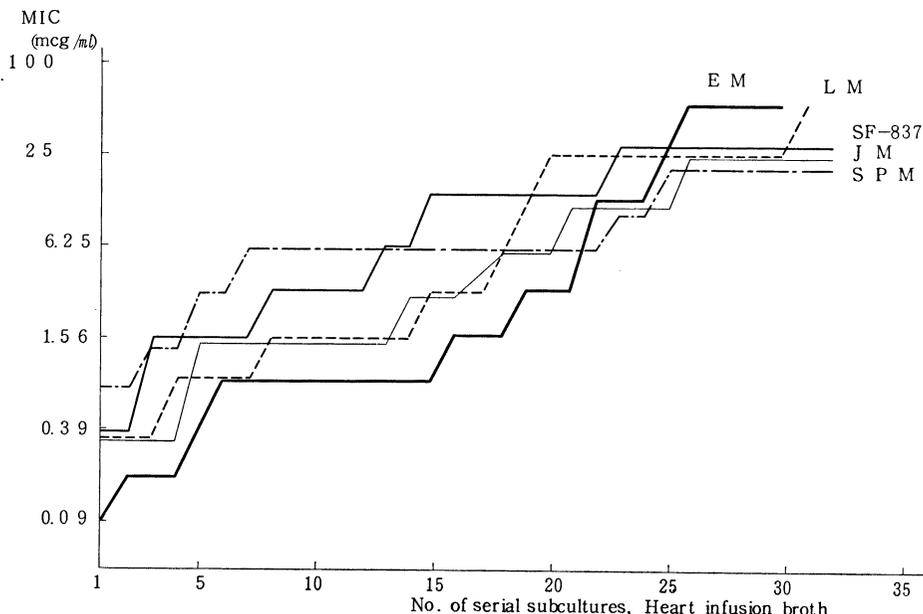
(京都薬大・微生物学教室)

macrolide 系抗生物質と同様に抗菌力が強まる。そのほか、血清添加による影響はほとんどない (スライド 7)。

接種菌量に対する MIC の変動も、従来の macrolide 系抗生物質と同様の傾向を示した (スライド 8)。

SF-837 の *in vitro* における耐性獲得状況を *Staphylococcus aureus* 209P を用いて検討した結果, Kitasamycin,

スライド 9 Development of resistance of *Staph. aureus* 209-P JC *in vitro*



(京都薬大・微生物学教室)

JM とほぼ同様に段階的に耐性上昇がみられ、35 継代で JM, Spiramycin (以下、SPM) とともに 25 mcg/ml の耐性上昇がみられる (スライド 9)。

Staphylococcus aureus を用いて SF-837 と JM, Kitasamycin との交差耐性を検討した結果、中には交差耐性が見られない株もあるが、ほとんどの場合、交差耐性が認められた (スライド 10, 11)。

SF-837 と EM との交差耐性では、交差耐性の認められるものと認められないものの 2 つのグループに分けられると思う (スライド 12)。

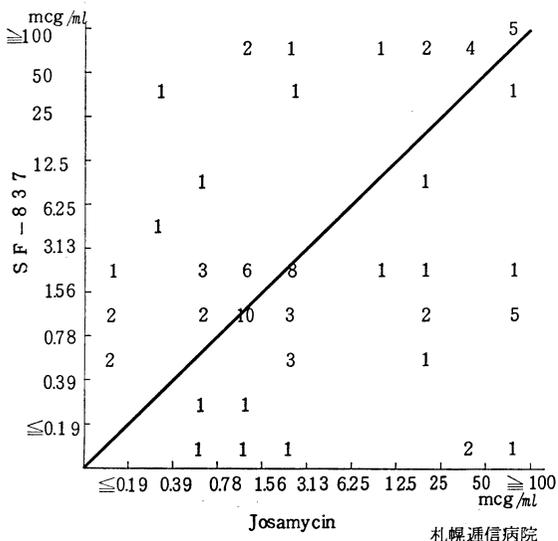
Staphylococcus aureus に対する macrolide 系抗生物質の耐性型は、誘導耐性を示す —inducible なものと、あら

スライド 8 菌数と感受性分布の変動

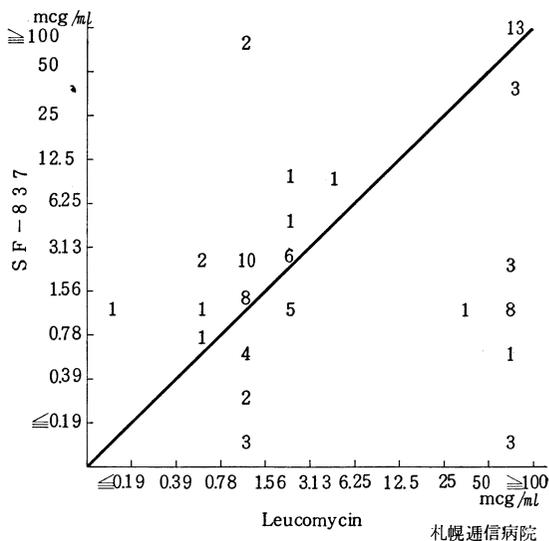
MIC	菌量		LM		EM		OM		SF-837	
	10 ⁸	10 ⁶								
100 ≤	15	12	23	15	18	13	15	13		
50		3	2		1					
25	1		1		10	3	2			
12.5	3	1	1	1	3	3	2	1		
6.25	8	11	2	7	40			2		
3.1	47	5	2	3	25	19	36	2		
1.56	22	30	8	2	2	41	4	14		
0.78	3	16	52	5		14	4	54		
0.39		25	8	30		6		9		
0.2	1	7	1	37	7	1	1	5		

検査株数：100 株
(東邦大・微生物学教室)

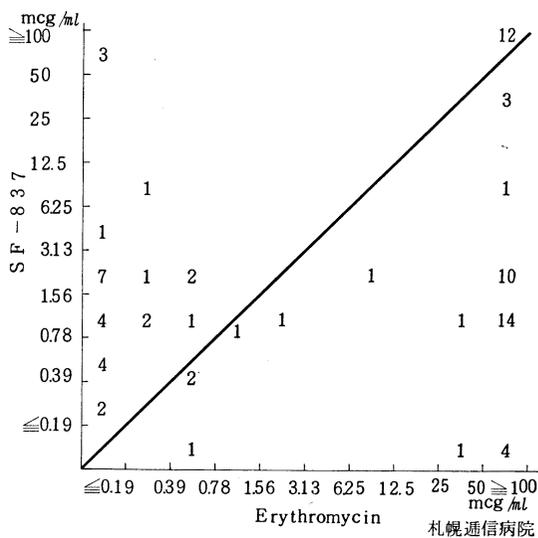
スライド 10 Cross resistance *Staphylococcus aureus* 80 strains SF-837-Josamycin



スライド 11 Cross resistance *Staphylococcus aureus* 80 strains SF-837-Leucomycin



スライド 12 Cross resistance *Staphylococcus aureus* 80 strains SF-837-Erythromycin



スライド 13 Classification of resistance to macrolide antibiotics in strains of *S. aureus*

Group	tested	No. of resistant strains			
		SF	EM	OM	LM
constitutive	56	56	56	56	56
inducible	44	0	44	21	0

(群大・微生物学教室)

ゆる macrolide 系抗生物質および Lincomycin に耐性を示す—constitutive なものと分けられる。

SF-837 および他の macrolide 系抗生物質をこれら2つのグループに属する臨床分離菌を用いて検討した結果、SF-837 は誘導性を示す耐性菌に効くように思われる (スライド 13)。

SF-837 の耐性誘導能の有無について検討した結果、macrolide 系抗生物質誘導耐性株は EM 存在下で菌の増殖がみられるが、SF-837 単独では菌の増殖がみられない。従がつて SF-837 は非誘導型の抗生物質であることがわかる (スライド 14)。

スライド 14 Effect of SF induction on the growth of an inducible strain *S. aureus* MS 537

Induction	Inducer		Bacterial growth on the plate containing (50 mcg/ml)*			
	Drug	Conc. (mcg/ml)	no drug	EM	EM+SF	SF
—	—	—	+++	+++	+++	—*
+	EM	0.1	+++	+++	+++	—
+	SF	0.05	+++	+++	+++	—
+		0.1	+++	+++	+++	—
+		0.2	+++	+++	+++	—
+		0.5	+++	+++	+++	—
+		0.1	+++	+++	+++	—

* EM (125 mg/ml) was added as an inducer.

+++ : full growth, — : no growth after 24 hr of incubation at 37°C

(群大・微生物学教室)

スライド 15 マウスの黄色ブドウ球菌皮下感染に対する治療効果

MIC : SF-837, LM ともに 100 mcg/ml
薬剤200 mg/kg, 経口連日1週間投与

群	膿瘍径 (mm)	評点	平均	1週間後膿瘍部から菌培養
SF-837	6×11.5	3.5	2.4	∞
	(5×5)	1.5		—
	(3×3)	1.5		—
	5×10	3		∞
LM	5×9	3	2.9	++
	3.5×9	2.5		+
	8×13	3.5		∞
	8×8	2.5		—
control	10×14*	4	3.6	∞
	9×7.5*	2.5		+
	14×9*	4		++
	14×11*	4		∞

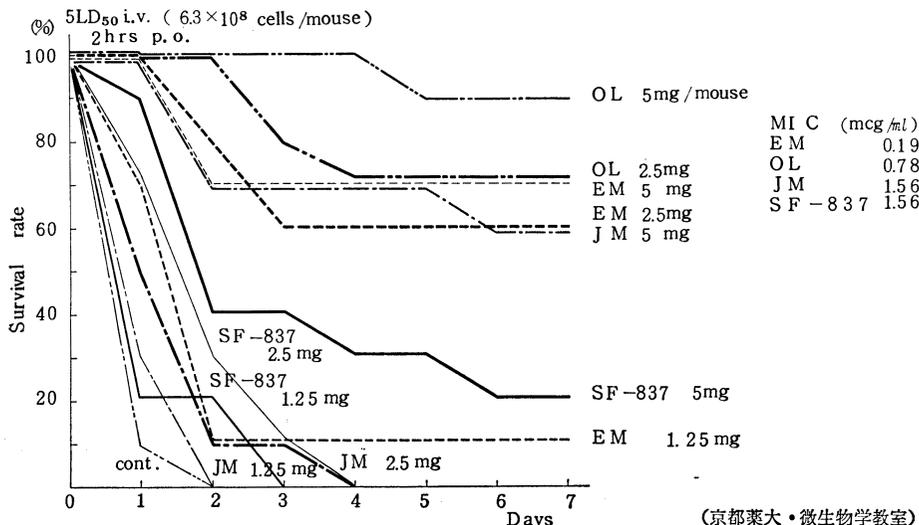
() : 癰瘍形成・ほとんど治癒

* : 組織破壊を示す (東大・医科研内科学教室)

Staphylococcus aureus を用いたマウス感染治療実験では Kitasamycin, JM と同様の成績が得られた (スライド 15, 16)。

以上、SF-837 は Kitasamycin, JM と同様の抗菌力を持ち、非誘導型の macrolide 系抗生物質に属するものと思われる。しかしながら動物実験の結果は今後さらに検討し、Kitasamycin, JM などと比較検討を要するものと思われる。

スライド 16 Protective effect with EM, OL, JM, SF-837 for experimental *Staph. aureus* No. 50774 infection in mice



2. 吸収・排泄の面から

加藤 康道

北海道大学第二内科

吸収・排泄，体内分布についてアンケートの集計結果を報告する。スライド1の各研究機関からアンケートを頂戴した。

測定法はカップ法，重層法などが行なわれ，検定菌としては *Sarcina lutea*, *Bacillus subtilis* および溶連菌などが使用されている。

スライド1 アンケート協力機関名

広島大学	薬理
長崎大学	第一内科
関西医科大学	第一内科
大阪市立大学	第一内科
国立泉北病院	内科
東京大学・医科研	内科
東京大学	第一内科
慶応大学	五味内科
東京慈恵会医科大学	上田内科
東北大学	第一内科
北海道大学	第二内科
広島大学	第一外科
名古屋市立大学	第一外科
日本大学	石山外科
東京慈恵会医科大学	整形外科
大阪医科大学	小児科
昭和大学	小児科
帝京大学	小児科
神戸中央病院	産婦人科
順天堂大学	産婦人科
鹿児島大学	泌尿器科
岡山大学	泌尿器科
神戸大学	泌尿器科

新潟県立ガンセンター	泌尿器科
新潟病医院	皮膚科
信州大学	耳鼻咽喉科
札幌通信病院	眼科
新潟大学	眼科
杏林大学	眼科
明治製菓	中央研究所

培地は Heart infusion agar が多く，pH は 7~7.4 が使用されている。さらに標準系列は Buffer 希釈で作成されている場合が多く，血清希釈系列との間に大きな差は認められない（スライド2）。

SF-837 経口投与後の人の血中濃度を投与量別に集計し，測定法を考慮せずに平均値をとった結果，いずれの投与量でも個体によるばらつきが多くみられ，また研究機関ごとによつても大幅な差がみられる。

しかし平均すると，ピークは1時間前後にあり，400 mg 投与では30分で，1.40 mcg/ml，600 mg では1時間で0.92 mcg/ml，800 mg では0.66 mcg/ml，1,000 mg では1.93 mcg/ml であつた。この値は JM 同量投与と比較して大差はないと思われる。しかし，血中からの消失がいずれの投与量でも多少早いようである（スライド3）。

剤型による差をみた報告では，coating した場合は血中濃度が高く，食後投与の場合ではピークの出現が遅れる傾向がみられた（スライド4）。

投与量の増加による血中濃度の上昇について cross over 法により測定された成績では，投与量の増加に伴ない平均値が高くなつている（スライド5）。

血中濃度の数値にばらつきがみられたので，測定法等の相違によるものかを調べるために重層法とカップ法によるものを集計し比較した結果，重層法による測定値のほうが高く出ている（スライド6）。

また測定例数の多い 400 mg と 1,000 mg 投与例について，検定菌別に平均値を求めたところ，400 mg 投与では溶連菌と *Sarcina lutea* を比較すると，両者に大差は

スライド2 Assay methods

Test organism	<i>Sarcina lutea</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>Streptococcus hemolyticus</i>	Others	Total
Cup plate method	8	5		1	27
Vertical method			8	3	
Others	2				

pH of media

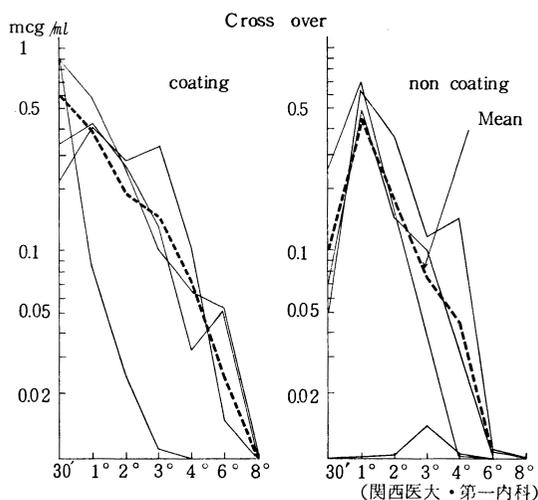
pH	≤6.8	7.0	7.2-7.4	7.5	7.8-8.0	No description	Total
		6	9	1	6	5	27

スライド 3 Blood concentration of SF-837 in human subjects
(oral dose)

(mcg/ml)

dosis		1/2	1	2	3	4	5	6	8 hour
400 mg	N	7	27	24	11	22	7	19	10
	range	(0~3.8)	(0~4.4)	(0~5.2)	(0~1.1)	(0~2.2)	(0)	(0~1.4)	(0~0.6)
	mean	1.40	0.80	1.03	0.78	0.41	0	0.11	0.15
600	N	5	5	5		5		5	
	range	(0~0.4)	(0~3.5)	(0~0.6)		(0)		(0)	
	mean	0.08	0.92	0.24		0		0	
800	N	2	11	11	11	9	7	9	
	range	(0~0.05)	(0~3.4)	(0~2.5)	(0~1.7)	(0~0.8)	(0~0.6)	(0)	
	mean	0.03	0.66	0.49	0.46	0.33	0.20	0	
1000	N	11	16	16	2	16		16	3
	range	(0~4.9)	(0~1.5)	(0~1.9)	(0~0.17)	(0~1.0)		(0)	(0)
	mean	0.66	1.93	0.80	0.08	0.31		0	0

スライド 4 Blood levels (SF-837 1,000 mg p.o.)

スライド 5 Blood concentrations of SF-837 after single 400 mg and 800 mg oral dose
(cross-overed)

(mcg/ml)

	Group A	1	2	3	4	5	hr.
	// B						6
400 mg		0.3	—	0.6	0.4	—	—
		—	0.3	—	—	—	—
		—	—	0.4	—	—	—
		—	—	0.3	—	—	—
		—	—	0.4	—	—	—
	mean	0.06	0.06	0.34	0.08	—	—

800 mg		1.6	0.4	1.3	0.4	0.3	—
		—	—	—	0.5	—	—
		—	—	0.5	—	—	—
		0.9	2.5	0.5	0.8	0.4	—
		3.4	0.8	1.0	0.5	0.6	—
	mean	1.2	0.74	0.66	0.44	0.26	—

Cup plate method *S. lutea*

(杏林大学 眼科)

スライド6 Blood concentration of SF-837 400 mg P.O.

(mcg/ml)

Assay method		1/2	1	2	3	4	5	6	8 ^{hour}
Cup plate method	N		15	12	11	10	7	7	3
	range		(0~1.03)	(0~2.4)	(0~1.1)	(0~0.68)	(0)	(0~0.55)	(0)
	mean		0.27	0.72	0.78	0.26	0	0.08	0
Vertical method	N	7	12	12		12		12	7
	range	(0~3.8)	(0~4.4)	(0~5.2)		(0~2.2)		(0~1.4)	(0~0.6)
	mean	1.40	1.46	1.34		0.54		0.28	0.21

スライド7 Urinary recovery of SF-837 in human subjects

dosis		0-5	0-6		0-8	0-12 ^{hour}	
mg P.O. 400	例数	2	1	3	3	2	東大 内科 名古屋大 外科 広島大 外科 順天堂大 産婦人科 帝京大 小児科 長崎大 内科
	回収率 %	0.66%	2.5%	1.8%	6.4%	2.9%	
600	N		2	5			
	%		4%	3.3%			
800	N		2	4			日大 外科 神戸中央病院 産婦人科
	%		0.98%	1.08%			
1000	N		3	2	2		阪市大 内科 長崎大 内科 神戸大 泌尿科
	%		2.96%	1.35%	1.9%		

スライド8 Blood concentration and urinary recovery in children

	1	2	3	4	6	8 ^h	0-6 h amount of excretion	recovery rate	mean of b.w.
200 mg N=2	—	—		—	—	—	mcg/ml	%	20.3
400 mg N=1	0.9	0.6		—	—	—	mg	%	14
600 mg N=3	<0.26		1.03		<0.09		16.24	2.7	
1000 mg N=3	<0.2		1.63		0.99		33.6	33.6	

一昭和大学 小児科
一大阪医大 小児科

スライド 9 Concentration of SF-837 in fetal blood, amniotic fluid and milk (mcg/ml)

	Maternal blood	Umbilical cord blood	Amniotic fluid	Milk
*800 mg 2.4 h p.o.	0.8	0.3	trace	
4 h	0.5	trace		
†400 mg p.o. 1~6 h (mean of 3 subjects)				0~trace

* Vertical method. *Staph. aur.* (神戸中央病院 産婦人科)† Vertical method. *S. lutea* (順天堂大 産婦人科)

Biliary excretion 600 mg P.O. (mcg/ml)

1	2	3	4	6	8 h
2	142	138	126	68	1

Cup plate method, *B. subtilis* (広大 外科)

スライド 10 Concentration of SF-837 in nasopharyngeal tissue 1,000 mg P.O.

	Serum	Tissue
Palatine tonsils	2.5 mcg/ml	0.4 mcg/g
	2.5	0.6
	1.9	0.2
Maxillary sinusitis	2.3	trace
	1.6	trace
	1.2	—

Vertical method. *Str. hemolyt.*

(札幌通信病院 耳鼻咽喉科)

Synovial fluid 1,000 mg P.O. (mcg/ml)

	1/2	1	2	3	4	6	8 h
Blood	0.1	0.16	0.2	0.17	0.17	0.11	—
Synovial fluid		trace	0.1	0.13	0.15	0.10	—

Patient with rheumatoid arthritis

Cup plate method, *S. lutea*

(慈恵医大 整形外科)

みられないが、1,000 mg では溶連菌のほうが高い測定値が得られている。尿中排泄については例数が少なく十分な検討ができないが、尿中濃度は数 mcg/ml~数 10 mcg/ml で低く、いずれの投与量でも6時間までに投与量の2~3%程度が回収されている(スライド7)。

小児の血中濃度と尿中排泄率について検討した結果、400 mg, 600 mg 程度の投与では成人と同様に低く、1,000 mg 投与で平均 1.6 mcg/ml のピークが得られている。また、尿中排泄率も成人に比較して大差ない(スライド8)。

人の体液内濃度測定の結果、臍帯血、羊水中濃度は低

スライド 11 Animal experiment (1)

Tissue levels of SF-837 Rat 200 mg P.O.

Cup plate method, *S. lutea*

	1/2	1	2	3	hours
Liver	0.26	—	0.22	1.0	mcg/g or ml
Kidney	0.12	0.12	1.64	1.32	
Lung	0.24	1.36	0.88	3.6	
Spleen	0.63	5.10	6.75	3.94	
Serum	0.33	0.09	0.10	0.62	

(日大 外科)

Cup plate method, *S. lutea*

	1/2	1	2	4	6	hours
Liver	4.0	6.9	14.2	1.7	1.5	
Kidney	2.4	3.2	4.9	1.5	1.1	
Lung	2.1	7.1	12.0	2.9	2.5	
Serum	1.5	3.0	4.5	1.2	0.9	

(長崎大 内科)

Vertical method, *Str. hemolyt.*

Liver		3.12	4.64	7.48	4.64
Kidney		1.2	1.2	—	—
Lung		3.03	5.62	1.2	—
Spleen		—	6.24	—	—
Blood		0.4	1.01	0.4	—

(慈恵大 内科)

スライド 12 Tissue concentration of SF-837 in rat (100 mg/kg i.m.)

		Liver	Lung	Kidney	Spleen	Blood
1°	Non- treated	1.4	10.6	1.4	4.8	1.3 mcg/ml or g
	CCl ₄ treated	<0.8	6.0	3.4	16.0	1.4
2°	Non- treated	1.7	16.8	3.4	8.4	1.8
	CCl ₄ treated	1.2	6.4	4.4	4.8	2.8

Vertical method, *Str. hemolyt.*

(北大 二内)

く、また母乳中にもほとんど証明されてない。なお、胆汁中濃度はひじょうに高く、100 mcg/ml を超える (スライド 9)。

耳鼻咽喉科領域では口蓋扁桃、上顎洞粘膜等の報告では、いずれも低く、血中濃度との比は 0.2 以下である。

関節液内濃度の 1 例では、炎症時血中濃度とほぼ同程度に証明されている (スライド 10)。

動物実験での組織内濃度測定成績は 6 機関から報告されている。ラットに 200 mg/kg 経口投与例では、いずれも肺および脾がひじょうに高く、肝は一定していない。なお、肝濃度に関して、日大外科からの報告はエタノール処理で酵素活性を除くと肺濃度が高くなるという報告がある (スライド 11)。

肝障害により体内分布に正常時と差があるかをみるため、100 mg/kg 筋肉内投与による正常ラットと四塩化炭素による肝障害ラットでの組織内分布について検討した結果、大差は認められなかつた (スライド 12)。

マウス、ラットの組織内濃度成績をまとめた結果、脾・肺>腎≧血液≧肝または脾・肺・肝>腎≧血液という順で、肝は高いという成績と低いという成績があり一定しない。なお、東北大・内科から、感染肺では濃度がひじょうに高いという成績があつた (スライド 13)。

家兎に SF-837 200 mg/kg 経口投与後の眼内濃度測定の成績では、血中濃度との比をとると 0.3~1.0 程度である (スライド 14)。

スライド 13 組織内濃度

脾・肺 > 腎 ≧ 血液 ≧ 肝
脾・肺・肝 > 腎 ≧ 血液

スライド 14 Animal experiment (2)

Aqueous humor	Rabbit 200 mg/kg P.O. (mcg/ml)						
	1/2	1	2	3	4	6	8 h
Blood	1.3	1.2	0.8	0.5	0.5	0.4	
		3.7	2.1		0.4		<0.2
Aqueous humor	0.4	0.4	0.7	0.4	0.3	0.3	
		0.4	0.5		0.3		<0.2
	0.4	0.4	0.6	0.4	0.3	0.3	<0.2

(新大 眼科, 杏林大 眼科)

家兎に SF-837 250 mg/kg 経口投与後の胆汁内排泄は、血中濃度の 50~100 倍となり、12 時間までに 0.36 % が回収されている。

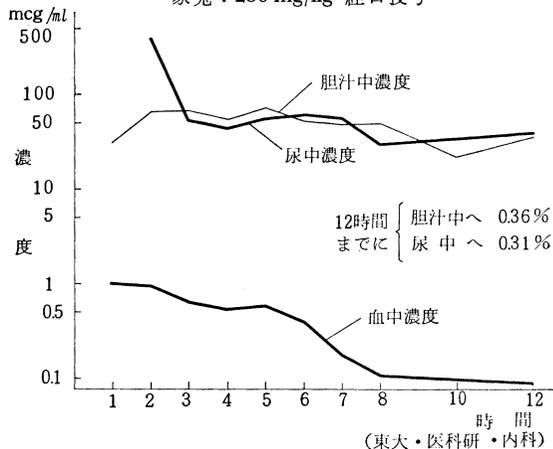
尿中排泄率もほぼ同様の傾向を示した (スライド 15)。

ラットに SF-837 50 mg/kg 静注時の皮膚内濃度は、血中濃度にくらべかなり高くなる。また、経口投与時も

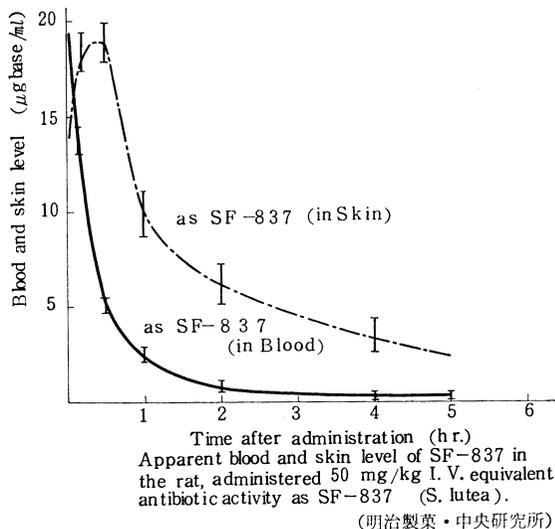
同様の成績である (スライド 16)。

SF-837 の蛋白結合率は測定法により相違があるが、

スライド 15 SF-837 の胆汁・尿中・血中濃度
家兎：250 mg/kg 経口投与



スライド 16 血中濃度および皮膚濃度



スライド 17 蛋白結合率・その他

	結合率	結合活性	再生	不活性 %
ウシ 血清	76.81	52.86	19.53	4.41 %
ウサギ 肝 microsome	90.01	7.43	14.77	67.32
Ultra filtration		(広島大 薬理)		
ウマ 血清	16~37% (27%)			
Cellophane bag dialysis		(東大 医科研 内科)		
ウマ 血清	10 mcg/ml	14.8 %		
平衡透析法		(慶大 五味内科)		

Ultrafiltration では高い値が出ており、平衡透析法では低い値が得られている。これは他の macrolide 系薬剤の値と大差ない (スライド 17)。

以上まとめると、血中濃度測定値のばらつきが JM 等と同様大きいことの説明として、1) 検定菌の種類によつて差が生じる、2) 培地 pH、3) standard 希釈系列の pH による差、が考えられるが、アンケート集計の結果、2) および 3) の pH の変化と測定値のばらつきというものは平行しない。4) 次に SF-837 の体液中における安定性の問題が考えられる。5) さらに腸管吸収の良否の問題があるが、ラットの成績では 50~60% ぐらい吸収される。

結論として、人の血中濃度はばらつきが多く、比較的低い値である。また、尿中排泄も低く数%である。

人および動物の体液濃度もあまり高くないが、胆汁中にはひじょうに高濃度に排泄される。

動物の組織内濃度では肺濃度がひじょうに高く、肝では一定しない。肝臓中でかなり不活性化されると考えられる。

蛋白結合率は比較的低いようである。

司 会

血中、尿中、臓器内濃度の報告では、測定値の間はかなりばらつきが多いようである。それには種々条件があると思うが、その鍵を握っているものはやはりこの薬剤の代謝の問題があるかと思う。

【特別発言】

梅 村 甲子郎

明治製薬株式会社中央研究所

新しい macrolide 系抗生物質 SF-837 の代謝について報告する。

従来の macrolide 系抗生物質の多くは、単一成分でなく、多くの minor component を含んでいるために代謝の研究はかなり困難であつた。

SF-837 はだいたい単一成分の抗生物質であるため、macrolide の代謝研究のモデルに使つて、たいへん都合な薬剤ではないかと思う。

SF-837 はだいたい単一であるので、Thin Layer Chromatography (以下、TLC) ではおおむね mono spot に出るのであるが、研究の必要上、とくに精製を加え完全な mono spot になつたものを試料とした。

SF-837 をラットに投与し、その尿、胆汁、血液を TLC で検討した結果、代謝物として M₁、M₂ の spot が認められる。これ以外に M₂ から原点の近くに、犬およびラットではわずかに、また、人の場合にはかなりはつきりした別の代謝物 spot が現われている。

Mass analyser による分子量は M₁ が 757、M₂ が

699 である。

SF-837 を standard とした場合の代謝物 M₁、M₂ の *Sarcina lutea* に対する力価は、だいたい M₁ で 1/4、M₂ で 1/8 になる (スライド 1)。

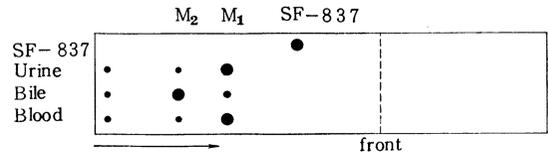
スライド 1 Metabolites of SF-837 (Rat)

Symbol	Rf*	M.N.	Antibiotic activity (<i>S. lutea</i>) SF-837 as 100%
SF-837	0.60	813	100 %
SF-837-M ₁	0.31	757	25.3%
SF-837-M ₂	0.21	699	12.1%

* Thin Layer Chromatogram

T.L. : Estman 6061 Silica Gel

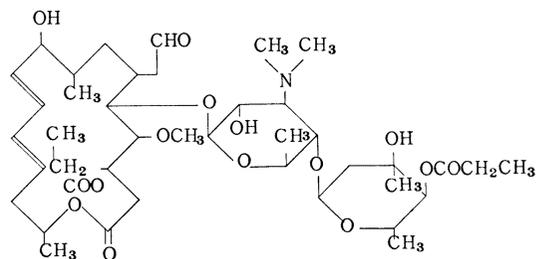
Solvent: Benzene : Aceton = 2 : 1



SF-837 の構造の特徴は、mycarose と lactone の中の propionyl 基があることである。

SF-837 が体内に入ると、mycarose の propionyl 基がはずれ、そのあとが OH になる。これが M₁ である。さらに lactone の中の propionyl 基もはずれ、どこかで double bond でもできているのではないかと思うが、そのうえにさらに水素原子 2 つを失なつたものが M₂ である (スライド 2)。

スライド 2 構造式



スライド 3 Relative antibiotic activity of SF-837M₁
SF-837 as 100% : Cup assay

Strain	Activity %	Temp. °C
<i>B. sub.</i> ATCC 6633	20.6	32
<i>B. sub.</i> MB 32	20.0	32
<i>S. lutea</i> ATCC 9341	17.6	32
<i>Staph. aur.</i> ATCC 6538 P	13.0	37
<i>Strept. haemo.</i> S-8	20.0	37

Medium: H.I. Agar (Difco), pH 7.2

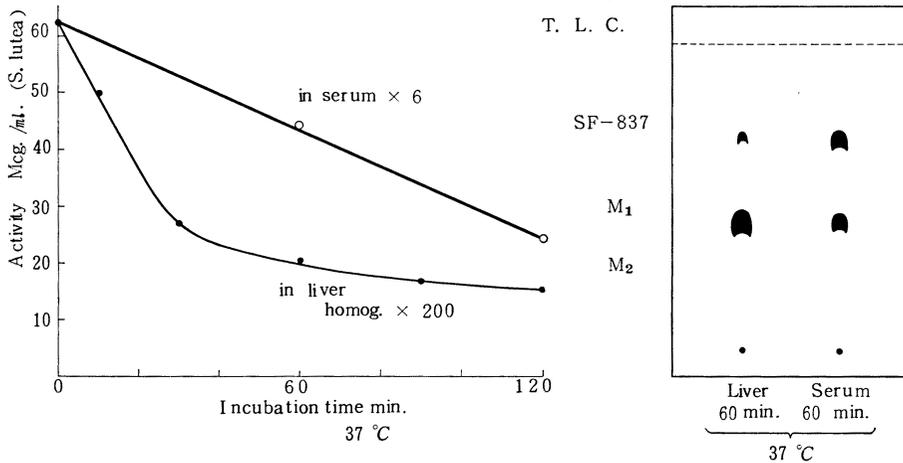
スライド4 Antibiotic activity of SF-837 M₁

Medium: Brain heart infusion broth (Difco)

Method: Dilution, Observation time 24 hrs., 37°C

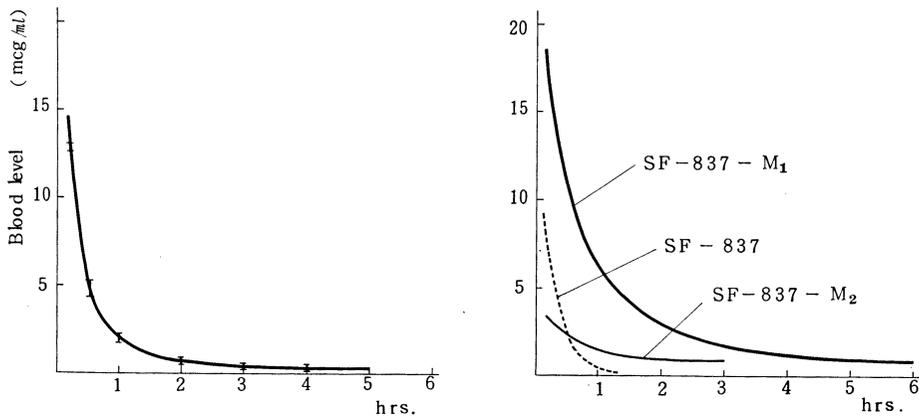
Strain	M.I.C. (mcg/ml)		Inoculum size Cell No./0.1 ml
	M ₁	SF-837	
<i>Staph. aureus</i> 209 P	1.56	0.39	3 × 10 ⁵
<i>Staph. aureus</i> Smith	3.12	0.78	5 × 10 ⁵
<i>Strept. pyogenes</i> Cook	0.39	0.09	2 × 10 ⁴
<i>D. pneumoniae</i> Type I	3.12	0.78	3 × 10 ⁵
<i>S. lutea</i>	0.78	0.09	7 × 10 ³
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	6.25	0.78	4 × 10 ³

スライド5 Activity decrease of SF-837 in rat's serum and homogenized liver



スライド6 Apparent blood level of SF-837 in the rat, administered 50 mg/kg I.V. equivalent antibiotic activity as SF-837 (*S. lutea*)

Blood level of SF-837 and its metabolites in the rat, administered 50 mg/kg I.V.



M_1 について、cup assay により検定菌を変えて測定した場合の SF-837 に対する相対力価は、だいたい 20% 程度である (スライド 3)。

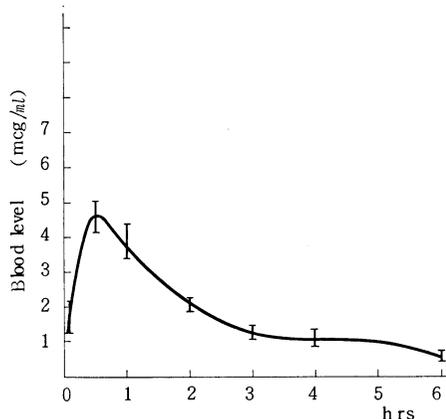
また、dilution method によつて M_1 の抗菌力を SF-837 と比較した結果、1/4~1/8 に抗菌力が落ちているという成績が得られた (スライド 4)。

SF-837 を肝 homogenate あるいは血清と incubate すると、比較的急速な力価の低下が起こる。これは他の macrolide 系抗生物質、たとえば Kitasamycin も同様の傾向を示す。

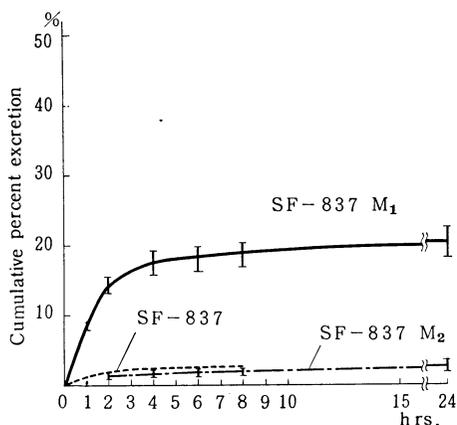
力価低下の process を TLC で検討した結果、SF-837 が減つて M_1 がでてきていることがわかつた。 M_2 はこのような *in vitro* の試験ではほとんどない (スライド 5)。

SF-837 をラットに 50 mg/kg 静脈注射後の血中濃度

スライド 7 Apparent blood level of SF-837 in the rat, administered 200 mg/kg P.O. equivalent antibiotic activity as SF-837 (*S. lutea*)



スライド 8 Urinary excretion of SF-837 and its metabolites in the rats, administered 50 mg/kg I.V.



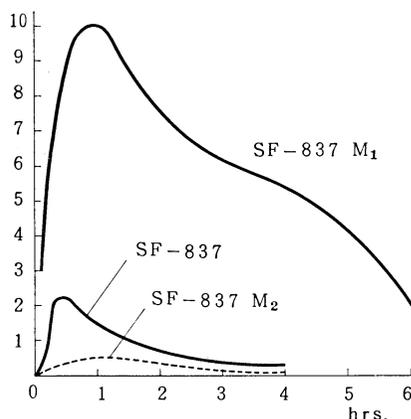
とその内容をしらべると、比較的すみやかに M_1 に変化しており、どの時間でも血液内でいちばん多く検出されるのは M_1 である (スライド 6)。

ラットに SF-837 200 mg/kg 経口投与した場合も静脈内注射の場合と同様に M_1 が血中にもつとも多く検出される (スライド 7)。

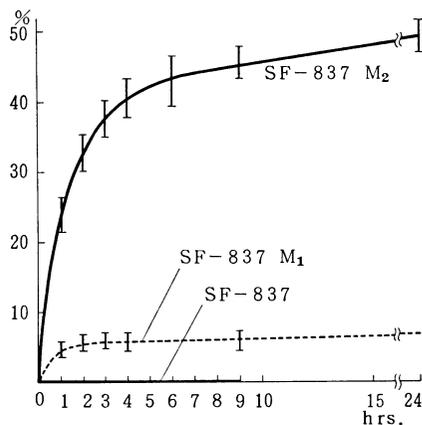
ラットに SF-837 50 mg/kg 静脈内注射後の尿および胆汁中の排泄物を分離定量したところ、尿に主に排泄されるものは M_1 、胆汁中に排泄されるものが M_2 であるとの結果を得た (スライド 8)。

スライド 9 はスライド 8 の実数値である。すなわち、SF-837 をラットに投与後、24 時間で代謝物の M_1 と M_2 、合計 8 割弱が尿および胆汁中に分かれて排泄されている (スライド 9)。

Blood level of SF-837 and its metabolites in the rat, administered 200 mg/kg P.O.



Biliary excretion of SF-837 and its metabolites in the rats, administered 50 mg/kg I.V.



スライド 9 Cumulative amount of SF-837 and its metabolites in bile and urine in the rat administered 50 mg/kg I.V.

Cumulative percent excretion	course		in Urine (%) ± S. E.			in Bile (%) ± S. E.		
	time	metabolites	SF-837	SF-837-M ₁	SF-837-M ₂	SF-837	SF-837-M ₁	SF-837-M ₂
			10 min.		0.49±0.09	2.15±0.29	0.35±0.07	
	30 "		1.06±0.16	5.64±0.43	0.86±0.19			
	1 hr.		1.39±0.30	9.24±0.56	0.99±0.16	0.016±0.004	4.45±0.49	24.4±2.3
	2		1.95±0.31	14.31±0.91	1.55±0.19	0.019±0.006	5.51±0.68	32.8±2.9
	3					0.019±0.006	5.77±0.79	37.6±2.8
	4		2.08±0.19	17.05±1.20	1.75±0.22	0.022±0.009	5.83±0.82	40.0±2.7
	5					"	"	
	6			17.77±1.22	1.81±0.25	"	"	42.8±2.7
	7					"	"	
	8			18.13±1.26	1.85±0.26	"	"	
	9					"	"	44.9±2.6
	∴					"	"	
	24		2.08±0.19	19.31±1.28	1.95±0.31	0.022±0.009	5.83±0.82	48.3±2.2

Total amount of excretion during 24 hrs after administration (%)

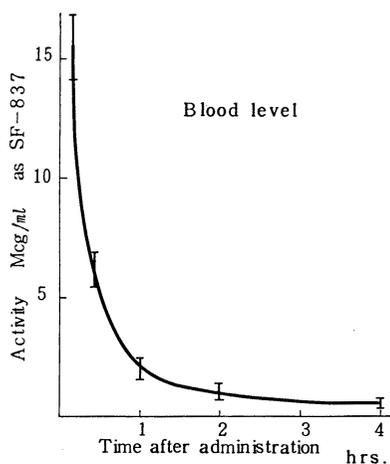
SF-837 : 2.10±0.19

SF-837-M₁ : 25.14±2.10

SF-837-M₂ : 50.25±2.51

77.49±4.80

スライド 10 Blood level and its composition of SF-837 in the dog administered 50 mg/kg I.V.



Time	Composition (%)		
	SF-837	M ₁	M ₂
10 min.	17.3	81.9	0.2
4 hr.	0	62.6	37.4

スライド 11 Composition of SF-837 metabolites in urine and bile of the dog administered 50 mg/kg of SF-837 I.V.

	time	Composition wt (%)		
		SF-837	M ₁	M ₂
Urine	1~2 hr.	11.7	73.1	15.2
	~24 hr.	3.0	61.9	35.1
Bile	1~2 hr.	1.7	28.4	69.9

スライド 12 Composition of SF-837 metabolites in human urine and bile administered 1,000 mg of SF-837 orally

	time after ad.	Composition % opt. abs.			
		SF-837	M ₁	M ₂	others
Urine	3~6 hr.	6.8	73.8	4.1	15.3
Bile	2~4 hr.	2.2	26.9	65.3	5.6

犬に SF-837 50 mg/kg 静脈内注射後の血中濃度とその組成はラットと同様であり、SF-837 は体内ですみやかに M_1 に変化する。すなわち、血中にいちばん多く存在するのは、血中濃度の高いときも低いときも M_1 であるということである (スライド 10)。

犬に SF-837 50 mg/kg 静脈内投与後の尿および胆汁中の排泄物の組成は、ラットの場合とほぼ同様に尿にいちばん多くみられるのは M_1 、胆汁中には M_2 という結果が得られた (スライド 11)。

つぎに人体に SF-837 1,000 mg 経口投与後の尿および胆汁中の組成をしらべてみた。1 例だけでしかも同一人物のものではないが、ラットや犬と同様に尿には M_1 、胆汁中には M_2 が多く検出されている。なお、動物では痕跡程度しか認められなかつた原点と M_2 の間に出る代謝物が人体では尿に 15.3%、胆汁中に 5.6% 認められる (スライド 12)。

以上、SF-837 は体内で主として 2 つの metabolites に代謝し、主として尿に M_1 、胆汁中に M_2 が排泄されることが判明した。この代謝と排泄の挙動は、動物と人体においてかなり似ていることが想像される。

最後に、人体の尿および胆汁の採取にご協力いただいた都立荏原病院小児科 中沢博士および日本大学石山外科 中山博士にお礼申し上げる。

3. 臨床面から

a 内 科 系

松本文夫

東京慈恵会医科大学上田内科

新 macrolide 系抗生剤 SF-837 の内科・小児科領域におけるアンケートによる臨床成績の集計結果を報告する (スライド 1)。

スライド 1 アンケート協力機関名

内 科	北 海 道 大 学	第 二 内 科
	岩 手 医 科 大 学	第 二 内 科
	東 北 大 学	第 一 内 科
	東 北 大 学 ・ 抗 研	内 科
	新 潟 大 学	第 二 内 科
	東 京 大 学	第 一 内 科
	東 京 大 学 ・ 医 科 研	内 科
	東 京 慈 恵 会 医 科 大 学	上 田 内 科
	順 天 堂 大 学	第 三 内 科
	昭 和 大 学	第 一 内 科
	国 立 東 京 第 一 病 院	内 科
	済 生 会 中 央 病 院	内 科
	立 川 病 院	内 科

	川 崎 市 立 病 院	内 科
	横 浜 市 立 大 学	第 一 内 科
	国 立 名 古 屋 病 院	内 科
	中 京 病 院	内 科
	関 西 医 科 大 学	第 一 内 科
	住 友 病 院	内 科
	国 立 泉 北 病 院	内 科
	岡 山 大 学	第 三 内 科
	中 国 中 央 病 院	内 科
	松 山 赤 十 字 病 院	内 科
	九 州 大 学	第 一 内 科
	長 崎 大 学	第 二 内 科
小 児 科	岩 手 医 科 大 学	小 児 科
	千 葉 大 学	小 児 科
	昭 和 大 学	小 児 科
	国 立 名 古 屋 病 院	小 児 科
	大 阪 医 科 大 学	小 児 科
	高 知 県 立 中 央 病 院	小 児 科
	鳥 取 大 学	小 児 科

まず、内科領域での集計成績を申し述べる。

本剤使用対象感染症の内訳は呼吸器系感染症、腎・尿路系、腸管感染症およびその他の感染症、計 226 例であり、呼吸器系感染症が大多数である (スライド 2)。

スライド 2 SF-837 使用感染症 (内科)

呼吸器系感染症	198 例
上気道感染症	47
気管支・肺感染症	107
急性	43
慢性	1
胸膜炎	1
腎・尿路系感染症	14 例
膀胱炎	9
腎盂腎炎	5
腸管系感染症	4 例
腸炎	3
細菌性赤痢	1
その他	10 例
総計	226 例

これら全症例のうち感染症になんらかの影響を及ぼす基礎疾患、すなわち再生不良性貧血、悪性腫瘍、うつ血性心不全、糖尿病などを有する症例は 25 例であり、本集計では比較的軽症な症例が対象となつている。

これら諸感染症の臨床効果をアンケートで寄せられた効果判定をもとに著効および有効を有効例として、集計した成績は呼吸器系感染症では有効率の最も低い慢性気

管支炎の 56.5% を除くと他は 70% 以上で、とくに急性扁桃炎、急性気管支肺炎、肺膿瘍などで良好な臨床効果が得られている (スライド 3)。

スライド 3 SF-837 の臨床効果 (内科)
呼吸器系感染症

疾患名	症例数	臨床効果				有効率 (%)
		著効	有効	やや有効	無効	
急性扁桃炎	34	7	23		4	88.2
慢性扁桃炎	3		2		1	
急性咽頭炎	10	1	6		3	70.0
急性気管支炎	66	2	48		16	75.8
慢性気管支炎	23	1	12	1	9	56.5
気管支拡張症	15	2	9	1	3	73.3
急性気管支肺炎	18	2	16			100.0
細菌性肺炎	17		13	1	3	76.5
原発性異型肺炎	1		1			
肺膿瘍	10	1	7		2	80.0
胸膜炎	1			1		
計	198	16	137	4	41	77.3

※ 抗生剤併用例および判定不能例は削除した

腎・尿路感染症では膀胱炎、腎盂腎炎など 14 症例に本剤が使用されたが、有効率は 64% である。

また腸管感染症では細菌性赤痢の 1 例を含む 3 例が有効と判定された。

その他の感染症、すなわち癩、帯状疱疹など 10 例に使用した成績は 8 例が有効である (スライド 4)。

スライド 4 SF-837 の臨床効果 (内科)
腎・尿路系感染症

疾患名	症例数	臨床効果				有効率 (%)
		著効	有効	やや有効	無効	
膀胱炎	9		5	1	3	
腎盂腎炎	5		4		1	
計	14		9	1	4	64.3

腸管系感染症

急性腸炎	3		2		1	
細菌性赤痢	1		1			
計	4		3		1	75.0

その他

癩・その他	10	1	7		2	80.0
-------	----	---	---	--	---	------

※ 抗生剤併用例および判定不能例は削除した

これらの成績をまとめると、症例数に片寄りがあるので即断は差し控えるが、呼吸器感染症、癩その他の軟部組織感染症により臨床効果が得られている。

次に感染臓器別での起因菌別臨床効果を検討すると、呼吸器系感染症では原因菌を確認し得た症例は 94 例であり、そのうち単独感染 87 例、混合感染 7 例であるが、単独感染例ではとくに *Staphylococcus* 感染症において良好な臨床効果が得られている。

また、混合感染例ではグラム陽性球菌だけの混合感染で良好な成績が得られている。

なお、起因菌不明の症例における有効率は 77% となっている (スライド 5)。

腎・尿路感染症では大腸菌感染症の 1 例に使用した報告があるが、本症例は無効に終わっている (スライド 6)。

スライド 5 起因菌別臨床効果 (内科)
呼吸器感染症

起 因 菌	症例数	臨床効果				有効率 (%)
		著効	有効	やや有効	無効	
<i>Staphylococcus</i>	12		12			100.0
<i>Streptococcus</i>	50	6	33	1	10	78.0
<i>Pneumococcus</i>	8		5	1	2	
<i>Haemophilus influenzae</i>	7		6	1		
<i>Klebsiella</i>	1		1			
G (+) coccus	4		3		1	
G (-) coccus	1				1	
G (-) bacillus	4	1	3			
<i>Staphylococcus</i> + <i>Streptococcus</i>	2	1	1			
<i>Streptococcus</i> + <i>Pneumococcus</i>	3		3			
<i>Streptococcus</i> + <i>Pseudomonas</i>	1		1			
<i>Streptococcus</i> + <i>Escherichia coli</i>	1				1	
不 明	104	8	69	1	26	76.9
計	198	16	137	4	41	77.3

スライド 6 起因菌別臨床効果 (内科)
腎・尿路感染症

起 因 菌	症例数	臨床効果				有効率 (%)
		著効	有効	やや有効	無効	
<i>Staphylococcus</i>	5		3	1	1	
<i>Escherichia coli</i>	1				1	
不 明	8		6		2	
計	14		9	1	4	64.3

また、腸管感染症では *Shigella boydii* による細菌性赤痢の1例があるが、この症例は有効であつた（スライド7）。

スライド7 起因菌別臨床効果（内科）
腸管感染症・その他

起 因 菌	症例数	臨 床 効 果				有効率 (%)
		著効	有効	やや有効	無効	
<i>Streptococcus</i>	3		2		1	
<i>Shigella boydii</i>	1		1			
<i>Escherichia coli</i>	1		1			
不 明	9	1	6		2	
計	14	1	10		3	78.6

次に内科領域における本剤の使用量別有効率を各種感染症別で検討した。

1日 1,200 mg, 3~4 回の分服使用例が圧倒的に多いために、比較検討は困難であるが、使用量による有効率には明瞭な差は認められなかつたのである（スライド8）。

スライド8 使用量別臨床効果（内科）

	症例数	臨 床 効 果				有効率 (%)
		著効	有効	やや有効	無効	
上 気 道 感 染 症						
800 mg	4		2		2	50.0
1,200 mg	43	8	29		6	86.1
気 管 支 ・ 肺 感 染 症						
800 mg	10	1	8		1	90.0
1,200 mg	134	7	93	2	33	74.6
1,600 mg	3		3			100.0
2,400 mg	3		2	1		66.7
腎 ・ 尿 路 感 染 症						
1,200 mg	14		9	1	4	64.3
そ の 他						
800 mg	4		3		1	75.0
1,200 mg	8	1	5	1	1	75.0
1,600 mg	3		2		1	66.7

次に小児科領域での本剤の臨床効果の集計成績について報告する。

小児科領域においても、対象感染症は呼吸器感染症が最も多く 127 例中 110 例である（スライド9）。

なお、年齢分布は 2 才~10 才に集中しており、基礎疾患としてはネフローゼ症候群あるいは先天性疾患など 10 例が含まれている。

スライド9 SF-837 使用感染症（小児科）

呼吸器系感染症	101 例
上 気 道 感 染 症	69
気 管 支 ・ 肺 感 染 症	30
膿 胸	1
膿 肺	1
皮膚・軟部組織感染症	6 例
膿 痂 疹	6
猩 紅 熱	13 例
リンパ節炎	7 例
総 計	127 例

小児科領域における本剤の臨床効果であるが、呼吸器系感染症では 93% に有効であり、また膿痂疹は 6 例中 4 例、猩紅熱は 84.6%、リンパ節炎は 7 例中 5 例に有効の結果を得ている（スライド 10）。

猩紅熱については臨床的あるいは除菌効果から効果の判定がされているが、この点については後ほど岡先生から詳しいご報告があると思う。

スライド 10 SF-837 の臨床効果（小児科）

疾 患 名	症例数	有効率 (%)
呼吸器系感染症	101 例	93.1
上 気 道 感 染 症	69	
気 管 支 ・ 肺 感 染 症	30	
膿 胸	1	
膿 肺	1	
皮膚・軟部組織感染症	6 例	66.7
膿 痂 疹	6	
猩 紅 熱	13 例	84.6
リンパ節炎	7 例	71.4
総 計	127 例	89.8

※ 抗生剤併用例および判定不能例は削除した

小児科領域での起因菌別臨床効果を検討したが、呼吸器系感染症では原因菌を確定し得た症例は 101 例中 68 例であり、このほとんどが *Staphylococcus* あるいは *Streptococcus* であるが、両菌種に対してはきわめてよい臨床効果が得られている。

なお、原因菌不明の症例の有効率は 88% となっており、また、他の感染症においてもこれと同等の結果が得られたようである（スライド 11, 12）。

次に本剤の使用量別臨床効果について検討したが、小児科領域においても使用量は多くの場合 1日 600~800 mg であり、使用量と有効率の間に明白な関連性は認められない（スライド 13, 14）。

スライド 11 起 因 菌 別 臨 床 効 果 (小 児 科)
呼 吸 器 感 染 症

起 因 菌	症 例 数	臨 床 効 果				有 効 率 (%)
		著 効	有 効	や や 有 効	無 効	
<i>Staphylococcus</i>	32	9	21		2	93.8
<i>Streptococcus</i>	28	8	20			100.0
<i>Staphylococcus</i> + <i>Streptococcus</i>	5	3	2			
<i>Staphylococcus</i> + <i>Klebsiella</i>	1				1	
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1				
G (+) coccus	1		1			
不 明	33	12	17		4	87.9
計	101	33	61		7	93.1

スライド 12-1 起 因 菌 別 臨 床 効 果 (小 児 科)
皮 膚 ・ 軟 部 組 織 感 染 症

起 因 菌	症 例 数	臨 床 効 果				有 効 率 (%)
		著 効	有 効	や や 有 効	無 効	
<i>Staphylococcus</i>	4	1	2		1	
不 明	2		1		1	
計	6	1	3		2	66.7

猩 紅 熱

<i>Streptococcus</i>	13		11	1	1	84.6
----------------------	----	--	----	---	---	------

スライド 14 使 用 量 別 臨 床 効 果 (小 児 科)

	症 例 数	臨 床 効 果				有 効 率 (%)
		著 効	有 効	や や 有 効	無 効	
皮 膚 ・ 軟 部 組 織 感 染 症						
600 mg	4		2		2	50.0
800 mg	1		1			100.0
1,200 mg	1		1			100.0
猩 紅 熱						
600 mg	10		8	1	1	80.0
800 mg	2		1		1	50.0
1,000 mg	1		1			100.0
そ の 他						
600 mg	6		4		2	66.7
800 mg	1				1	0
900 mg	1		1			100.0
1,000 mg	1		1			100.0
1,200 mg	1		1			100.0

スライド 12-2 そ の 他

<i>Staphylococcus</i>	2		1		1	
<i>Streptococcus</i>	1		1			
不 明	4		3		1	
計	7		5		2	71.4

スライド 13 使 用 量 別 臨 床 効 果 (小 児 科)

	症 例 数	臨 床 効 果				有 効 率 (%)
		著 効	有 効	や や 有 効	無 効	
上 気 道 感 染 症						
200 mg	1		1			100.0
400 mg	10	2	8			100.0
500 mg	3		3			100.0
600 mg	33	14	18		1	97.0
800 mg	19	8	10		1	94.7
1,200 mg	3	2	1			100.0
気 管 支 ・ 肺 感 染 症						
300 mg	1		1			100.0
600 mg	13	3	9		1	92.3
800 mg	14	3	9		2	85.7
900 mg	2				2	0
1,200 mg	2	1	1			100.0

スライド 15 副 作 用

(1) 内 科

消 化 器 系 障 害	食 欲 不 振	2
	悪 心	2
	嘔 気	3
	胸 や け	1
	胃 痛	1
	食 欲 不 振 ・ 胃 痛 ・ 悪 心	1
	食 欲 不 振 ・ 悪 心 ・ 胸 や け	1
	腹 部 膨 満 感	1
	下 痢	3
	計	15 例
全 身 発 疹	2 例	
計	17 例	

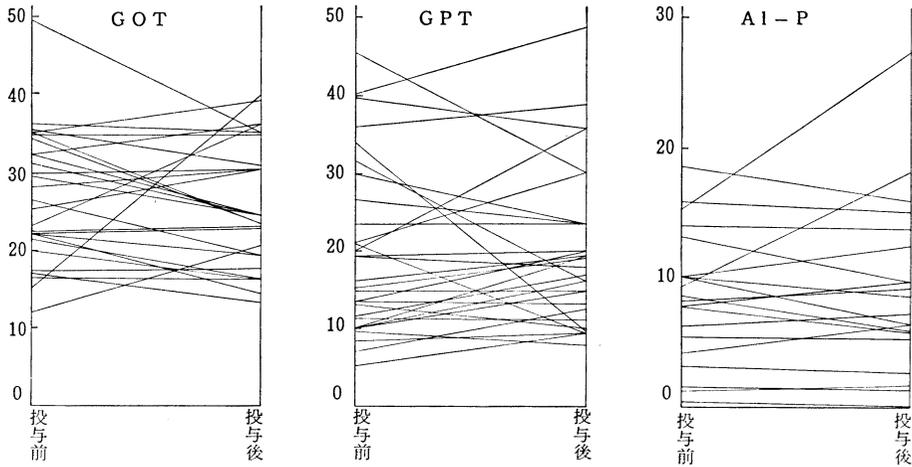
(2) 小 児 科

消 化 器 系 障 害	1 例
-------------	-----

最 後 に 副 作 用 に つ い て 報 告 す る 。 内 科 領 域 で は 約 8% に 認 め ら れ 、 そ の 主 な も の は 消 化 器 障 害 で 2 例 に 全 身 発 疹 の 出 現 を 見 て い る 。

い つ ば っ ぽ う 、 小 児 科 領 域 で は 消 化 器 障 害 を 1 例 認 め た だ け で あ る (ス ラ イ ド 15) 。

スライド 16 SF-837 使用前後の GOT, GPT, AI-P の変動



なお、使用量と副作用発現の関連性は両領域とも認められていない。

また、本剤が macrolide 剤であることから、肝への影響を GOT, GPT, AI-P を指標として検討したが、本剤使用前後で有意の上昇を認めた症例はあまりない (スライド 16)。

以上が私の集計した本剤の内科、小児科領域における成績であるが、呼吸器系感染症を中心とした比較的軽症例が対象となつたため、有効率は 77~88% とかなりよい成績であつた。

なお、副作用については現時点では重大なものがなく消化器障害が主なもののように思われる。

アンケートにご協力いただいた諸先生に厚くお礼申し上げます。

b 外科系

岩本英男

日本大学石山外科

外科系における SF-837 の臨床使用成績についてアンケートの集計の結果を報告する。

協力施設は 42 施設で外科 8, 整形外科 3, 皮膚科 2, 泌尿器科 8, 産婦人科 5, 耳鼻咽喉科 7, 眼科 3, 口腔外科 6 施設からのアンケートをお送りいただき私がまとめた。

ご協力くださった各施設の先生に対し、厚くお礼申し上げます (スライド 1)。

スライド 1 アンケート協力施設

- 尾道総合病院 外科
- 鳥取大 第二外科
- 大阪市大 第二外科
- 関西医大 外科

- 名古屋市大 第一外科
- 警友総合病院 外科
- 日本大 石山外科
- 東京歯大市川病院 外科
- 山口大 整形外科
- 大阪医大 整形外科
- 慈恵医大 整形外科
- 三重大 胸部外科
- 横浜市民病院 皮膚科
- 東京専売病院 皮膚科
- 鹿児島大 泌尿器科
- 岡山大 泌尿器科
- 神戸大 泌尿器科
- 関東通信病院 泌尿器科
- 台東病院 泌尿器科
- 国立東京第一病院 泌尿器科
- 新潟県立ガンセンター 泌尿器科
- 新潟病院 泌尿器科
- 小樽病院 泌尿器科
- 国立福山病院 産婦人科
- 大阪市大 産婦人科
- 横浜市大 産婦人科
- 高津中央病院 産婦人科
- 順天堂大 産婦人科
- 京都府立医大 耳鼻咽喉科
- 関東通信病院 耳鼻咽喉科
- 日本医大 耳鼻咽喉科
- 千葉大 耳鼻咽喉科
- 東北大 耳鼻咽喉科
- 五所川原市立院 耳鼻咽喉科

札幌通信病院 耳鼻咽喉科
 長崎大 眼科
 新潟大 眼科
 杏林大 眼科
 神奈川歯大 口腔外科
 東京歯大 口腔外科
 東京医歯大 第一口腔外科
 東京医歯大 第二口腔外科
 東京女子医大 口腔外科
 東京医大 口腔外科

効果判定については各科それぞれの疾患に特殊性があり、これを一律の基準で判定することは実際上困難であるので、アンケートに記入された判定に準じてほぼ集計したが、一部変更したものもあり、またやや有効は、いちおう無効に入れて集計した。

外科系の疾患別の臨床効果であるが、全症例は670例である。

それらを6つの疾患群に分けて臨床効果を見ると、皮膚軟部組織感染症、耳鼻咽喉感染症、眼感染症で80%以上の高い有効率を示していることが目につく。

全症例の有効率は76%である(スライド2)。

スライド2 外科系疾患別臨床効果

疾患名	例数	著効	有効	無効	不明	有効率(%)
皮膚軟部組織感染症	218	43	128	41	6	80.3
骨感染症	21	2	8	9	2	55.6
耳鼻咽喉感染症	117	34	63	12	8	89.0
眼感染症	67	10	37	10	10	82.5
口腔内歯性感染症	77	5	47	24	1	68.4
泌尿生殖器感染症	170	51	45	53	21	64.4
計	670	145	328	149	48	76.0

皮膚軟部組織感染症は80.7%の有効率であり、表在性、深在性にかかわらずほぼ同じである(スライド3)。

次に骨感染症および耳鼻咽喉感染症であるが、骨感染症は55.6%と低い有効率で、従来の macrolide とくらべてほぼ同様である。

耳鼻咽喉感染症では89%と高い有効率で、慢性中耳炎だけが50%とやや低い有効率である(スライド4)。

次は眼感染症、口腔内歯性感染症である。

眼科系感染症では麦粒腫が多数を占めているが、82.5%と高い有効率であり、歯性感染症が68.4%であった(スライド5)。

スライド3 疾患別臨床効果(1)

皮膚軟部組織感染症		例数	著効	有効	無効	不明	有効率(%)
表在性	癰および臍	71	19	41	9	2	86.4
	伝染性膿痂疹	22	2	19	1		95.5
	創感染	16	2	13	1		98.8
	瘰疽	15	2	10	3		80.0
	皮下膿瘍	15	2	10	3		80.0
	多発性毛嚢炎	11	1	4	6		45.5
	癰腫症	7		3	4		42.9
	感染性粉瘤	7	1	4	1	1	86.7
	膿疱性座瘡	4	2	1	1		75.0
	尋常性毛瘡	2	1	1			100.0
	膿痂疹	2	1				50.0
	2次感染膿皮症	2		1	1		50.0
	感染性褥瘡	1				1	0
	“いぼ”の2次感染	1	1				100.0
	小計	176	34	107	31	4	81.9
深在性	産褥乳腺炎	12	4	2	5	1	54.5
	蜂窩織炎	8		7		1	100.0
	乳腺炎	6	2	3	1		86.7
	リンパ腺炎	5	2	1	2		60.0
	リンパ管炎	3	1	1	1		66.7
	急性耳下腺炎	3		3			100.0
	肛門周囲膿瘍	2		1	1		50.0
	臍炎	1		1			100.0
	感染性滑液嚢炎	1		1			100.0
	急性顎下腺炎	1		1			100.0
小計	42	9	21	10	2	71.4	
計	218	43	128	41	6	80.7	

次に泌尿・生殖器感染であるが、生殖器系では術後・産後の尿路感染で72.2%、子宮内膜炎90%と高い有効率であり、全体としては75.4%の有効率である。

泌尿器系では64.4%の有効率である。

急性膀胱炎65.8%は従来の macrolide と大差ないが、淋菌性尿道炎が27.2%と低い有効率を示したのが注目される(スライド6)。

投与方法を見ると、1回400mgを1日3回使用するのがいちばん多く、ついで1回200mgを1日4回使用している症例が多く、両者の有効率はそれぞれ76%、72.4%で差がない(スライド7)。

検出菌別に臨床効果を見ると、単独感染ではブドウ球菌が約80%の有効率を示し、グラム陽性球菌全体でも79%とよい結果を示す。

グラム陰性菌のうちでは淋菌が21.7%と低い有効率

スライド4 疾患別臨床効果 (2)

疾患名	例数	著効	有効	無効	不明	有効率 (%)
骨 感 染 症						
骨折手術後感染	9	1	3	4	1	50.0
開放性骨折後感染	3	1	1	1		66.7
骨 髓 炎	4		2	1	1	66.7
慢性骨髄炎	2			2		0
化膿性椎間板炎	1		1			100.0
Brodie 氏膿瘍	1		1			100.0
胸 囲 結 核	1			1		0
計	21	2	8	9	2	52.7
耳鼻咽喉感染症						
急性中耳炎	43	15	20	3	5	92.1
慢性中耳炎	6	2	1	3		50.0
腺窩性扁桃腺炎	26	12	13	1		96.2
急性扁桃腺炎	5	1	3	1		80.0
慢性扁桃腺炎	4		4			100.0
習慣性扁桃腺炎	2	1	1			100.0
急性副鼻腔炎	6	1	4		1	100.0
慢性副鼻腔炎	14	1	10	2	1	84.6
咽頭喉頭炎	6	1	4		1	100.0
扁桃周囲膿瘍	2		2			100.0
外 耳 炎	1			1		0
上 顎 洞 炎	1			1		0
骨 周 囲 膿 瘍	1		1			100.0
計	117	34	63	12	8	88.9

スライド5 疾患別臨床効果 (3)

疾患名	例数	著効	有効	無効	不明	有効率 (%)
眼 感 染 症						
麦粒腫	50	9	24	9	8	78.6
急性涙囊炎	4	1	2		1	100.0
慢性涙囊炎	1			1		0
角膜潰瘍	4		4			100.0
霰粒腫	3		3			100.0
角膜異物	2		2			100.0
眼窩膿瘍	1		1			100.0
強膜潰瘍	1		1			100.0
睫毛内反術後感染	1				1	0
計	64	10	37	10	10	82.5
口腔内歯性感染症						
歯槽骨膜炎	55	5	34	15	1	72.2
智歯周囲炎	16		10	6		62.5
顎骨骨炎	4		2	2		50.0
歯性上顎洞炎	1			1		0
唾 石 症	1		1			100.0
計	77	5	47	24	1	68.4

スライド6 疾患別臨床効果 (4)

泌尿・生殖器感染症							
	疾患名	例数	著効	有効	無効	不明	有効率 (%)
生 殖 器 系	術後産後尿路感染	18	9	4	5		72.2
	子宮内膜炎	10	5	4	1		90.0
	子宮周囲炎	9	6		3		66.7
	外陰陰炎	7	2	4	1		85.7
	淋菌性子宮頸管炎	7			4	3	0
	産褥感染	4		4			100.0
	子宮附属器炎	4		4			100.0
	外陰潰瘍	1	1				100.0
	小 計	60	23	20	14	3	75.4
	泌 尿 器 系	急性膀胱炎	39	13	11	14	1
慢性膀胱炎		11	2	3	6		45.5
急性淋菌性尿道炎		22	1	5	16		27.2
急性単純性尿道炎		11	7	1			72.7
前立腺炎		4	1	1	3	2	100.0
出血性膀胱炎		1	1				100.0
術後膀胱炎		1		1			100.0
水腎症腎盂炎		1	1				100.0
尿管結石腎盂炎		1	1				100.0
慢性腎盂腎炎		1		1			100.0
慢性副睾丸炎		1		1			100.0
膀胱後部膿瘍		1		1			100.0
小 計		94	27	25	39	3	57.1
そ の 他	16	1			15	6.3	
計	170	51	45	53	21	64.4	

スライド7 投与量別臨床効果

1回量	回数	1日量	例数	著効	有効	無効	不明	有効率 (%)
mg 200	2	mg 400	8	1	6	0	1	100.0
〃	3	600	67	19	38	7	3	89.1
〃	4	800	182	54	72	48	8	72.4
〃	5	1,000	4	1	3	0	0	100.0
〃	6	1,200	3	1	2	0	0	100.0
400	2	800	2	0	2	0	0	100.0
〃	3	1,200	291	42	168	66	15	76.0
〃	4	1,600	88	24	30	28	6	65.9
600	3	1,800	5	1	3	1	0	80.0
〃	4	2,400	3	0	2	0	1	100.0
そ の 他			3 (14)	0	3	0	0	100.0
計			656 (14)	143	329	150	34	75.8

である (スライド8)。

混合感染群では症例に軽症が多いせいもあり、これでは何ともいえないと思う (スライド9)。

副作用は 670 例中 21 例, 3.13% でほとんどが胃腸症状であり、これは従来の macrolide 系の Acetylspiramycin, JM などとほぼ同様である (スライド 10)。

検査し得た GOT, GPT, BUN では異常上昇を示したものは 1 例もなかつた (スライド 11)。

スライド 8 検出菌別臨床効果 (単独感染)

菌 種	例数	著効	有効	無効	不明	有効率 (%)
<i>Staph. aur.</i>	100	19	59	19	3	80.4
<i>Staph. epid.</i>	33	14	10	8	1	75.0
<i>Staphylococcus</i>	36	18	12	6	0	83.3
<i>Streptococcus</i>	21	3	13	5	0	76.1
<i>Diplococcus</i>	1	0	1	0	0	100.0
グラム陽性球菌	11	1	5	3	2	66.7
小 計	202	55	100	41	6	79.0
淋 菌	26	0	5	18	3	21.7
<i>E. coli</i>	13	0	4	9	0	30.8
<i>Klebsiella</i>	4	1	3	0	0	100.0
<i>Pseudomonas</i>	8	0	1	5	2	16.7
グラム陰性桿菌	21	3	2	1	15	83.3
グラム陰性双球菌	4	2	1	1	0	75.0
<i>Proteus</i>	3	0	1	2	0	33.3
小 計	79	6	17	36	20	38.9
計	281	61	117	77	26	69.8

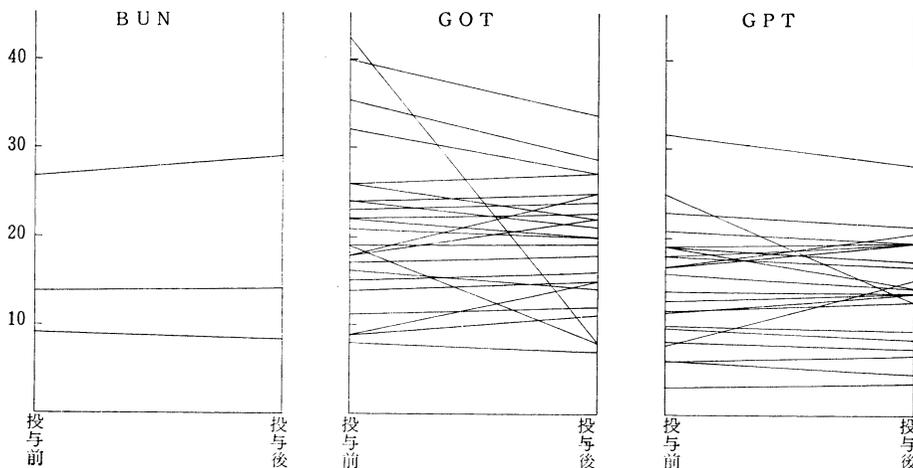
スライド 9 検出菌別臨床効果 (混合感染)

菌 種	例数	著効	有効	無効	不明	有効率 (%)
<i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i>	6	1	4	1	0	83.3
<i>Staph. aur.</i> <i>Diplococcus</i>	8	3	3	2	0	75.0
<i>Staphylococcus</i> グラム陽性球菌	2	1	1	0	0	100.0
<i>Strept. hemolyt.</i> <i>Neisseria</i>	10	3	7	0	0	100.0
<i>Streptococcus</i> グラム陰性球菌	4	2	2	0	0	100.0
<i>Staphylococcus</i> <i>E. coli</i>	8	3	0	4	1	42.9
<i>Hemophilus</i> グラム陽性球菌	2	0	2	0	0	100.0
グラム陽性球菌 グラム陰性桿菌	5	2	1	1	1	75.0
計	45	15	20	8	2	81.4

スライド 10 副作用

670 例中	21 例	3.13%
胃腸症状	17	}
食欲不振	8	
胃部不快感	7	
下痢	2	
動悸	2	
発疹	2	

スライド 11 SF-837 投与後の BUN, GOT, GPT



以上を総括すると、

1. 皮膚軟部組織感染症に高い有効率を示したこと。
2. グラム陽性菌に対して有効であり、尿路・生殖器感染症でも検出菌がグラム陽性菌の場合には有効であったこと。
3. 淋菌に対しては臨床効果が期待できないこと。
4. 投与量は大多数が1回 400 mg 1日3回使用か、あるいは1回 200 mg 1日4回が多く、ほぼ70%を占めているが、両者の間に有効率の差は認められないようである。
また、1日投与量が多くなっても、有効率が高くなるという傾向はないようである。
5. 副作用は3.13%で、ほとんど胃腸症状であり、従来の macrolide 系抗生物質とほぼ同様であると考えられる。

〔特別発言〕

1) 内 科

三 木 文 雄

大阪市立大学第一内科

本剤の抗菌スペクトラムから見て、内科系感染症に対する主な適用は呼吸器感染症が対象になると考えられるが、グラム陽性球菌による気道感染症に本剤を用いた場合の response は必ずしも特にすぐれたものではないと思う。やや切れ味がにぶい感じの抗生物質である。

これは macrolide 抗生物質の一般的な性格とも考えられるが、本剤と同様に耐性非誘導型 macrolide である JM の本学会総会シンポジウムでの呼吸器感染症に対する効果の集積が121例に投与して著効43例、有効48例であったのにくらべて、松本博士の集計された本剤の効果では特に著効例がやや少ないように思われる。

この差の出た原因の1つは、JM の場合に、投与量1,600 mg 以上の症例がかなり多数を占めていたことにあると思う。

SF-837 の *in vitro* の抗菌力が EM にくらべてかなり弱く、いつぼう経口投与時の体内濃度も EM にくらべて必ずしも高くはないにもかかわらず、SF-837 の投与量が EM の一般的な投与量とほぼ同様で検討されているので、一方においては何故に臨床効果が認められるかの疑問が出てくるわけであるが、他方ではこれが著効例の少ない理由にもなっていると考えられるので、副作用の出ない範囲において、もう少し投与量を増した場合の本剤の臨床効果をさらに検討する必要があるのではないかと考える。

なお、本シンポジウムのためのアンケート締切り後、1例ブドウ球菌による胆のう炎に本剤を投与したが、急速な症状の改善を認め、著効の成績を得た。

本剤の肝・胆道系への集中性の良好なことからみて当然の結果と考えられるが、グラム陽性球菌による胆道感染症にも効果が期待し得ると考えられる。

〔特別発言〕

2) 小 児 科

岡 秀

昭和大学小児科

先ほど来、内科系領域を代表して、松本博士から SF-837 の臨床成績について詳細な報告があつたが、私は小児の特殊性に鑑み、私どもの関連機関での経験について、小児臨床の立場で補足し追加したいと思う。

I 小児・学童の SF-837 血中濃度

先ほど来お話があつたように、小児・学童の血中濃度について、加藤博士からもご報告があつたが、SF-837 を1g, 0.6g をそれぞれ3例に経口投与し、その血中濃度は3時間目にピークが見られている。

その値は2.5~0.88 mcg/ml で、0.6g 群は11.4~0.58 mcg/ml である。

また、6時間目の血中濃度は2.0~0.34 mcg/ml, 0.6g 群では0.26 mcg/ml で、他の2例は測定不能であつた。

II 小児感染症の臨床成績

次に小児感染症の臨床成績について触れる。

① SF-837, JM 内服による幼・学童猩紅熱の治療成績

最初に β -溶連菌 41 株の SF-837 の MIC は0.19 mcg/ml 以下が30株、73%である。

そして1.56 mcg/ml 以上が2株である(スライド1)。

スライド1 A 群 *Streptococcus* に対する JM, SF-837 の MIC 比較

株数	抗 生 剤	MIC (mcg/ml)			
		≤0.19	0.39	0.78	1.56≤
41	JM	39 (95.1%)			2
	SF-837	30 (73.2%)	9		2

今回、SF-837, JM で治療し得た猩紅熱患者は東京都荏原病院の症例であり、SF-837 群は10例、JM 群は9例で、それぞれ1日0.6~0.8g、投与日数は5~8日間、使用総量は3.0~6.4g、臨床効果判定基準は投与後2日以内に主症状の消退したものおよび排菌停止を有効として、SF-837 群では9例、90%、そしてまた4日以内の改善をやや有効とするとこれが1例であり、SF-837, JM ともに臨床的には有効であり有意差は認められな

つた。

また、再排菌の問題であるが、各群投与中止後 2～5 日以上に SF-837 群では 10 例中 4 例に、JM 群では 7 例中 5 例に再排菌を認めているが、今後さらに投与量、投与日数などの再考慮の必要性を認めた（スライド 2）。

② 小児呼吸器感染症の治療成績

主な小児急性上気道呼吸器感染症、すなわち急性扁桃炎、腺窩性扁桃炎、気管支炎、肺炎、膿胸、その他化膿性リンパ節炎など 8 疾患、57 症例に使用したが、有効率は 70～82% であった。

しかしながら、小児重症呼吸器感染症、肺炎、膿胸などの臨床的効果はあまり期待できなかつた（スライド 3）。

スライド 2 SF-837, JM による幼児学童猩紅熱治療成績

薬品	症例	治療法			臨床効果	再排菌
		1日量(g)	日数	総量(g)		
SF-837	10	0.6～0.8	5～8	3.0～6.4	++ 9 + 1	4/10
JM	9	0.6～0.8	6～8	3.6～5.6	++ 9	5/9

スライド 3 SF-837 による小児呼吸器疾患治療成績

病名 (例数)	SF-837 投与法			臨床効果	副作用	
	1日量(g)	日数	総量(g)			
急性扁桃炎 (11)	0.6～1.2	4～6	3.0～7.2	++ 2 + 7 ? 2	82%	—
腺窩性扁桃炎 (23)	0.6～1.2	3～8	1.8～7.2	++ 13 + 3 ? 7	70%	—
急性気管支炎 (6)	0.6～1.2	4～6	2.4～4.8	++ 3 + 2 ? 1	80%	—
気管支肺炎 (2)	0.6～0.8	8	4.8～6.4	+ 1 ? 1	50%	—
膿胸 (1)	0.8	25	20.0	? 1	—	—

Ⅲ おわりに

私どもの治療経験からして、有効症例はだいたい 75% 前後、しかしながら先ほど来ご報告があつたように、急性の上気道扁桃炎、咽頭炎などの治療率は高いが、小児の重症呼吸器感染症にはあまり期待できないのではないかという印象を得ている。

また、57 症例全例に副作用は認められなかつた（スライド 4）。

スライド 4 SF-837 内服による小児疾患治療成績

疾患数 (症例数)	臨床効果	副作用
8 (57 例)	++ 28 + 15 ? 14 } 75%	0/57

もう 1 つ小児の使用量であるが、私どもは 20～30 mg/kg 経口投与を行なつたが、さらに使用量、持続日数等も使用症例によつて再考慮する必要があると思う。

さらに今後小児の特殊性に鑑み、小児用剤の開発、たとえばドライシロップなどが待たれている。

司会

以上の成績はすべて、open trial の成績であるが、実はこの薬剤は Kitasamycin を active placebo として double blind test が行なわれているわけで、以下、外科・皮膚科、口腔外科でご報告いただくこの 2 つは double blind test の成績である。

〔特別発言〕

3) 外科・皮膚科

川畑徳幸

大阪市立大学第二外科

5 月 11 日から始まり、10 月 20 日までに締切つた私どもの外科・皮膚科領域における軟部組織の急性炎症を対象とする二重盲検試験成績の結果をご報告する。

これに参加した機関はスライド 1 に示すとおりである。

スライド 1 二重盲検試験参加機関名

大阪市立大学 白羽 外科
 名古屋市立大学 柴田 外科
 日本大学 石山 外科
 慶応義塾大学 外科
 東京歯科大学市川病院 外科
 広島大学 上村 外科
 京都大学 皮膚科
 岡山大学 皮膚科

治療の対象とした疾患はスライド 2 に示すとおりであり、control とした active placebo は Kitasamycin である。

投与患者は妊婦を除く成人であり、その年令別、男女別、体重別は、スライド 3 のとおりである。

予定薬剤の 160 人分に対して、試験結果の成績をご報告いただいたのが 128 例、80% であった。

スライド2 対象疾患
軟部組織の急性化膿性感染症

瘤, よう, 瘰疽, 蜂窩織炎(皮下膿瘍, 乳腺炎を含む), 膿皮症(表在性は除く), 化膿性リンパ節炎, 感染粉瘤, 丹毒

スライド3 性別, 年齢, 体重

性 別	男	81
	女	47
年 令	1~9才	1
	10代	14
	20代	49
	30代	27
	40代	17
	50代	7
	60代	13
体 重 (判明例だけ)	30 kg ~	3
	40 kg ~	59
	70 kg	1

ここで薬剤照合表を開いたところ, 偶然にもそれぞれ両薬剤とも64例ずつ, しかしSF-837については2例, Kitasamycinについては5例を不明または脱落として, 今回の統計から除外せざるを得なかつた。

従がつてSF-837については62例, Kitasamycinについては59例について得られた臨床試験ならびに副作用などを比較検討した。

結果の総合判定は, スライド4のとおりであり, 6つに分類した。

スライド4 軟部組織の急性(化膿性)感染症に対する効果判定基準

発熱, 発赤, 腫脹, 硬結, 疼痛, 熱感, 排膿, 白血球数, 赤沈, 細菌学的検査の消長等を勘案し, およそつぎのとおり総合判定する。

1. 著 効: 起因菌陰転をふくむすべての変化が薬剤投与後3日以内に消退したもの。
2. 有 効: 5日以内に消退したもの。
3. やや有効: 以上の所見のうちいずれか1以上が7日以内に消退したもの。
4. 無 効: 7日間投与ののちにも一切消退しなかつたもの。
5. 悪 化: 7日を経過しても, 諸所見の増悪を来たしたもの。
6. 不 明: 治療期間中事故等にて結果を判定できないもの。

スライド5

NS=no significance

性 別		SF-837				Kitasamycin				備 考	
		総数	有効	無効	有効率(%)	総数	有効	無効	有効率(%)	χ^2	判 定
性 別	男	43	40	3	93.0	33	27	6	81.8	1.300	NS
	女	19	14	5	73.7	26	25	1	96.2	3.049	NS
	計	62	54	8	87.1	59	52	7	88.1	0.011	NS
病 名	瘤	20	17	3	85.0	17	15	2	88.2	0.038	NS
	よ う	7	5	2	71.4	0	0	0			
	瘰 疽	8	7	1	87.5	10	9	1	90.0	0.345	NS
	蜂 窩 織 炎	13	12	1	92.3	20	17	3	85.0	0.007	NS
	膿 皮 症	2	2	0	100.0	0	0	0	—	—	—
	リンパ節炎	0	0	0	—	1	1	0	100.0	—	—
	感染粉瘤	5	5	0	100.0	8	8	0	100.0	—	—
	丹 毒	1	1	0	100.0	0	0	0	—	—	—
そ の 他	5	5	0	100.0	3	2	1	66.7	0.076	NS	

発病後投与 までの期間	1 ~ 3 日	20	20	0	100.0	31	26	5	83.9	1,985	NS	
	4 ~ 7 日	23	18	5	78.3	17	17	0	100.0	2,470	NS	
	8 ~ 14 日	6	6	0	100.0	1	1	0	100.0	—	—	
	15 日 以 上	10	7	3	70.0	5	4	1	80.0	0,043	NS	
投 与 日 数	3 日	10	9	1	90.0	11	10	1	90.9	0,453	NS	
	4 ~ 5 日	11	11	0	100.0	14	13	1	92.9	0,015	NS	
	6 ~ 7 日	35	29	6	82.9	27	24	3	88.9	0,093	NS	
	8 日 以 上	6	5	1	83.3	7	5	2	71.4	0,023	NS	
分 離 菌	黄 ブ 菌	29	24	5	82.8	17	14	3	82.4	0,135	NS	
	表 皮 ブ 菌	7	7	0	100.0	6	4	2	66.7	0,791	NS	
	レ ン サ 球 菌	0	0	0	—	1	1	0	100.0	—	—	
	ク レ プ シ ョ ー ラ	0	0	0	—	1	1	0	100.0	—	—	
	大 腸 菌	0	0	0	—	1	1	0	100.0	—	—	
	緑 膿 菌	0	0	0	—	0	0	0	—	—	—	
	そ の 他	1	1	0	100.0	5	5	0	100.0	—	—	
	2 種 混 合	3	3	0	100.0	5	4	1	80.0	0,076	NS	
分 離 菌 の 感 受 性	S A	0	0	0	—	2	2	0	100.0	—	—	
	P C 群	24	20	4	83.3	20	18	2	90.0	0,040	NS	
	SF-837	13	13	0	100.0	9	9	0	100.0	—	—	
	E M	21	19	2	90.5	20	18	2	90.0	0,226	NS	
	O M	16	16	0	100.0	20	19	1	95.0	0,013	NS	
	L M	14	14	0	100.0	11	11	0	100.0	—	—	
	J M	14	12	2	85.7	8	8	0	100.0	0,123	NS	
	T C	24	21	3	87.5	23	20	3	87.0	0,145	NS	
	そ の 他	21	20	1	95.2	21	19	2	90.5	0,0	NS	
外 科 的 処 置	あ り	穿 刺 投 与 前	17	17	0	100.0	16	13	3	81.3	1,605	NS
		穿 刺 投 与 中	6	5	1	83.3	4	3	1	75.1	0,234	NS
		切 開 投 与 前	14	13	1	92.9	13	12	1	92.3	0,464	NS
		切 開 投 与 中	3	1	2	33.3	5	3	2	60.0	0,0	NS
	な し	27	22	5	81.5	25	23	2	92.0	0,495	NS	
腫脹の消失	黄ブ菌分離例	26	13	13	50.0	15	13	2	86.7	4,045	0.05	
疼痛の消失	外科的処置なし	24	16	8	66.7	27	25	2	92.6	3,898	0.05	
腫脹と疼痛 の消失	外科的処置なし	23	13	10	56.5	24	21	3	87.5	4,191	0.05	
排膿の消失	発病後投与までの 期間 3 日 以 内	16	15	1	93.8	17	9	8	52.9	5,016	0.05	

なお、対象疾患が示す局所所見のうち、とくに腫脹、疼痛ならびに排膿などについての両薬剤の影響を比較検討した。

その結果を YATES の補正表を用いる FISCHER の直接確率計算法によつて観察した。

そこで、総合効果を有効と無効とに分けた場合、成績はスライド5のとおりであった。

危険率 5% で χ^2 が 3.841 以上に有意差があるわけであるが、両薬剤の間には有意の差がいずれの観察項目についてみても見出されなかつた。

また、局所所見についてみても、大部分の観察項目について両薬剤の間に有意差が見られなかつた。

ただ、一部で黄色ブドウ球菌が分離され場合の腫脹の消失効果、外科的処置の加えられなかつた場合の疼痛の消失効果および外科的処置の加えられなかつた場合の腫脹と疼痛の同時消失効果などについては、Kitasamycin のほうが優位であるという結果が出ておる。

しかしながら、発病後 3 日以内に治療を開始された症例の排膿の消失効果は SF-837 のほうがすぐれていた。

最後に、両薬剤の服用後にみられた副作用は、スライド6のとおりであり、著しい違いはないようである。

スライド6 副作用

症 状	薬 剤	SF-837 (62 例中)	Kitasamycin (59 例中)
発 疹		1	0
胃 腸 障 害		2	3
ふ ら ふ ら 感		1	1

〔特別発言〕

4) 口 腔 外 科

名 倉 英 明

東京医科歯科大学第二口腔外科

私たちは口腔領域の化膿性疾患を対象に、SF-837 と active placebo として Kitasamycin の効果を二重盲検

スライド1 研究機関名

神奈川県歯科大学	口 腔 外 科
東京医科大学	口 腔 外 科
東京歯科大学	口 腔 外 科
東京大学	口 腔 外 科
東京女子医科大学	口 腔 外 科
横浜市立大学	口 腔 外 科
東京医科歯科大学	第一口腔外科
東京医科歯科大学	第二口腔外科

法によつて検討した。

研究機関はスライド1のように、7大学、8口腔外科である。

対象疾患を急性歯槽骨炎ならびに急性智歯周囲炎に限定して、SF-837 では急性智歯周囲炎が 25 例、急性歯槽骨炎が 41 例の計 66 例で、いつぼう Kitasamycin は前者が 26 例で、後者が 44 例の計 70 例で総計 136 例である (スライド2)。

スライド2 対象疾患

	急 性 智 歯 周 圍 炎	急 性 歯 槽 骨 炎	計
SF-837	♂ 8 } 25 ♀ 17	♂ 16 } 41 ♀ 25	♂ 24 } 66 ♀ 42
Kitasamycin	♂ 11 } 26 ♀ 15	♂ 25 } 44 ♀ 19	♂ 36 } 70 ♀ 34
計	♂ 19 } 51 ♀ 32	♂ 41 } 85 ♀ 44	♂ 60 } 136 ♀ 76

患者は全部成人で、投与量は 1 日 1.2 g ときめて 3 回に分服させ、1 週間の投与を原則とした。

対象患者の性別は SF-837 群では男 24 例、女 42 例があり、また Kitasamycin 群では男 36 例、女 34 例である (スライド3)。

スライド3 対象患者の性別

	男	女	計
SF-837	24	42	66
Kitasamycin	36	34	70
計	60	76	136

患者の年齢層は SF-837 群ならびに Kitasamycin 群ともに、20~29 才までの年齢層が最も多いようである (スライド4)。

スライド4 対象患者の年齢層

	SF-837	Kitasamycin
~ 19	4	2
20 ~ 29	30	35
30 ~ 39	11	13
40 ~ 49	10	7
50 ~ 59	8	6
60 ~	3	7
	66	70

臨床成績の判定基準は比較的客観的に得られる臨床所見を選び、全身の所見 3 項目と局所所見 9 項目の計 12

項目を 3~4 段階に分けて、それぞれについて判定を行なった (スライド 5)。

スライド 6 に示したのは、その記入例で、投与初日の所見の判定した点数の合計を 1.0 とすると、投与 4 日目

スライド 5 臨床成績の判定基準

(全身所見)			
1. 体 温	37℃以下	0	
	37℃~38℃	1	
	38℃以上	2	
2. 白血球数	7,000以下	0	
	7,000~12,000	1	
	12,000以上	2	
3. 血 沈	10mm/h以下	0	
	10mm/h~50mm/h	1	
	50mm/h以上	2	
(局所所見)			
1. 発 赤		0, 1, 2, 3	
2. 熱 感		0, 1, 2, 3	
3. 腫 脹	口腔内	0, 1, 2, 3	
4.	口腔外	0, 1, 2, 3	
5. 硬 結		0, 1, 2, 3	
6. 疼 痛		0, 1, 2, 3	
7. 開口障害		0, 1, 2, 3	
8. 打 診 痛		0, 1, 2, 3	
9. リンパ節		0, 1, 2, 3	

スライド 6 症 例 12 29才男
(8) 智歯周囲炎)

	投 与 1 日 目	投 与 4 日 目	投 与 6 日 目
1. 体 温	1	1	0
2. 白血球数	0	0	0
3. 血 沈	1	(検査行なわず)	1
4. 発 赤	1	0	0
5. 熱 感	1	0	0
6. 腫脹口内	2	1	0
7. // 口外	1	0	0
8. 硬 結	0	0	0
9. 疼 痛	2	1	0
10. 開口障害	1	1	0
11. 打 診 痛	2	2	1
12. リンパ節	1	0	0
点 数	13	6	2
評 価	$\frac{13}{13}$	$\frac{6}{12}=0.5$	$\frac{2}{13}=0.15$

は 0.5, 6 日目で 0.15 の値が得られる。

以上の基準に従って両薬剤の臨床成績を 0.3 以下, 0.3~0.5 以下, 0.5~0.7 以下, ならびに 0.7 以上の 4 段階に分類した (スライド 7)。

スライド 7 臨床成績の点数評価

評 価	投与 2~4 日目		投与 5~8 日目	
	SF-837	Kitasamycin	SF-837	Kitasamycin
0.3 ≥	14	21	34	46
0.3 < ~ ≤ 0.5	9	18	9	10
0.5 < ~ ≤ 0.7	21	14	8	4
0.7 <	22	17	15	10
	66	70	66	70

これらの結果, 0.7 以下を有効, それ以上を無効としたときの臨床成績であるが, SF-837 群では 66 例中 51 例が有効で, 15 例が無効であり, いづれも Kitasamycin 群では 70 例中有効が 60 例, 無効が 10 例である (スライド 8)。

以上の結果を 2x2 分割表で統計的に検定すると, $\chi^2=2.20$ となり, 両側検定 0.05 で SF-837 群と Kitasamycin 群では統計的に有意差が認められない (スライド 9)。

SF-837 群ならびに Kitasamycin 群の Al-P, および GOT, GPT の 3 種の肝機能検査の結果を投与前ならびに投与後に分けそれぞれ検討したところ, いずれの群も投与前と投与後に統計的な有意差は認められなかつた

スライド 8 臨床成績

	有 効	無 効	計
SF-837	51	15	60
Kitasamycin	60	10	70
計	111	25	136

スライド 9 2x2 分割表

	有 効	無 効	行 和
SF-837	a	b	T _A
Kitasamycin	c	d	T _B
列 和	T ₁	T ₂	T

χ_0^2 の値を FISCHER, YATES の修正を加えてまとめる

$$\chi_0^2 = \frac{\{ad - bc \pm (T/2)\}^2 T}{T_1 T_2 T_A T_B}$$

$$\phi = (2-1)(2-1) = 1$$

$$\chi_0^2 = 2.20$$

$$\chi^2(1, 0.05) = 3.84 < \chi_0^2$$

(スライド 10)。

次に副作用であるが、SF-837 群で 13 例、ならびに Kitasamycin 群で 18 例に、主として消化器系の副作用が見られた。

その内容は食欲不振が最も多く、そのほか胃部不快感、悪心、嘔吐、下痢などであつたが、重篤なものは見られなかつた (スライド 11)。

スライド 10 肝機能検査成績

		投与前	投与後
Al-P	SF-837	7.65±4.92	8.08±4.81
	Kitasamycin	7.51±4.91	7.37±3.46
GOT	SF-837	23.9±13.7	20.1±10.0
	Kitasamycin	19.2±8.7	20.4±7.3
GPT	SF-837	18.5±11.7	17.1±8.4
	Kitasamycin	16.9±8.3	17.3±6.8

スライド 11 副作用

	SF-837	Kitasamycin
食欲不振	6	8
胃部不快感	1	3
悪心	1	2
嘔吐	2	
下痢	1	1
発疹	2	3
口渇		1

66 例中...13 70 例中...18

4. 討 論

司 会 清 水 喜 八 郎

東京大学第一内科

SF-837 のだいたいの性格と、macrolide 系薬剤としての共通の merit, demerit が出されたと思うが、本剤についてご討論をお願いしたい。

紺 野 (帝京大学小児科)

効果判定について岡先生にお伺いする。

抗菌物質というのは、菌を抑えるために使う薬剤であつて、本来、臨床効果というのは菌が消失するかしないかということで判定するのがほんとうだと思う。ただ、起因菌がはつきりわからない場合がひじょうに多いので、臨床効果の上でいろいろな形で総合判定が行なわれるだろうと思う。たとえば、猩紅熱のように溶連菌が病原菌としてはつきりしている場合には、やはり菌の消失ということで判定すべきではないかと考える。菌の消失以外のどういうことで臨床効果が判定できるのか私に

はわかりかねる。なぜそういうことをいうかと申すと、私の記憶違いであつたら訂正するが、ST 合剤のときの効果判定では再排菌したものは全部無効と判定しておられたと思う。今度は再排菌してもなぜ有効ということになさつたのか、そのへんが私どうも理解できない。この点について座長の先生にぜひお願いしたい。

臨床効果の結果というものは、きょうの成績でもかなりいいものがあるのであるが、こういういい結果が今お話の中にあつたように mild だとか、軽症の疾患だけ使つたら良い成績が得られたと言われておるので、そうすると、こういう場合の有効率というものは何を意味するのか、そのへんがどうも私は理解できないので、この点も含めてご検討願いたいと思う。

司 会

私への要望事項は、討論の時間で行なう予定である。岡先生、いまのご質問にお答えいただきたい。

岡

いま、紺野先生からごもつともなご意見があつたが、先ほども私が触れたように、今回の臨床効果の判定規準は主症状消退 (例えば発熱) という点においたが、もちろん溶連菌の追跡培養は実施してある。確かに化学療法の立場からすれば、やはり再排菌の問題もあるかと思う。溶連菌感染症に対する化学療法の治療判定規準というのは、まだ明確に規定されていないのではないかと思う。そういうわけで他の抗生物質においても、原則として有効な化学療法を行なつたあとにおける再排菌率というものはやはり 20% 前後認められていると思う。であるから先ほども申し上げたように、その薬剤、例えば SF-837 の 1 日使用量を増すとか、使用日数を長くするとかすればもつといい治療率が得られであろうという期待は、今度の小児科の data から見ても言えると思う。また、伝染病棟内における再感染もあることながら、今回の症例の中に 1 人 1 日 1,000 mg 投与している症例では再排菌がないということもあるので、この点を再検討してみたいと思う。

紺 野

納得はできないけれども、時間がかかると思うのでまた別の機会に検討させていただく。

司 会

それでは基礎的検討について各演者から発言をお願いする。まず、細菌学的な立場から SF-837 は macrolide 系薬剤の中でどの程度の位置を占めるかという点について井上博士のご意見を願います。

井 上

細菌学的な面から SF-837 は、JM, Kitasamycin と比較して同等と思われる。また、EM, OL に比較し、

やや劣る成績である。

司 会

吸収・排泄・体内分布の面から SF-837 は、他の macrolide 系薬剤に比較し merit あるいは demerit があるか、また、血中からの消失が JM より早いということがあつたが、その点を含めて加藤博士に願う。

加 藤

SF-837 の吸収・排泄・体内分布は Kitasamycin, JM 等とほぼ同様と思われる。

司 会

代謝に関してはどうか、梅村博士に願う。

梅 村

代謝については、他の macrolide 系薬剤のパターンが詳しくわかっていないので比較することは困難であるが、SF-837 の代謝が早いことは効力に対してどうか、副作用に対してはどうか、今後の研究成果を待ちたい。

司 会

それではそういう基礎的な data をふまえて臨床成績を考えてみたいと思うが、まず open trial のほうはちよつと後回しにして、double blind test がこの薬剤について行なわれた。

これは sampling のし方その他いろいろ議論もあらうとも思うが、ともかく active placebo と差がないという data が主として出されていたわけである。外科・皮膚科系で腫脹の消失、疼痛の消失、腫脹と疼痛の消失、排膿の消失で、5% の危険率で有意差があるという data が出ておつたが、これはどのように解釈したらよろしいか。

川 畑

実は局所所見について調べてみた項目は、全部で 240 項目くらいある。

その中で、たまたまこの 4 項目だけに多少の差が出てきたと解釈しておるので、全般としてはそう問題にならないのではないかと私は思う。

司 会

問題にならないというのは sampling のし方、その他にも問題がないと考えていいのであるか、その点まだ問題が残っているとお考えであるか。

川 畑

厳密に申すと、あるいは問題があるかもしれないが、今回は急性軟部組織の急性炎症ということなのでだいたい限定してあるので、sampling と申しても今回の double blind test としてはこれでいいのではないかと私は思う。

司 会

この標本の大きさからすると、検出力はかなり低いも

のになつてくる。

有意差を出すことは、この薬剤の特殊性を掴んでいく 1 つの手掛りにするわけであるから、それほどの価値はないと判断していいと思う。

Double blind test の議論はかなりあると思うが、この議論をしておくと肝心の SF-837 の討論ができなくなるので、発言なさりたい方もあると思うが、この問題はこのくらいにしたい。この薬剤のいちばん問題になることは、先ほど報告された程度の MIC、かなり低い血中濃度、体液内濃度にもかかわらず 80% ぐらいの臨床効果が得られているということは、投与量という問題を含めて、どのように考えておられるか。

松本博士いかがでしょう。

松 本

むずかしいご質問であるが、アンケートでよせられた臨床効果判定そのままを集計資料としたときの薬剤の有効率は先ほど示したとおり約 80% であるが、この有効性については対象疾患のほとんどが呼吸器感染症であつたこと、また、先ほどの加藤先生の血中濃度、体内分布の成績のように血中濃度については不活化の問題もあつて比較的低濃度であるのに肺への移行がよいということ、さらに原因菌がブドウ球菌、連鎖球菌などグラム陽性球菌であつた点などがよい臨床成果のえられた原因ではないかと思う。

もう 1 つは比較的軽症な症例、あるいは自然治癒傾向のある疾患がかなり含まれていたことも 1 因と考えられる。ただし、他の macrolide 剤の臨床成績とくらべると、ほぼ同等ではないかと思う。

司 会

症例のとり方の問題があげられる。それから低い血中濃度ということであるが、それは本来ならば濃度としてはもつと高い濃度が得られのではないかという問題、この 2 問題が出されたわけであるが、岩本先生から何か。

岩 本

一口に申して、臨床効果を見ると従来の macrolide 剤とほとんど同じだと思う。従来の macrolide 剤の特徴の 1 つに、皮膚への移行がよいということがあつたが、本剤もラットの皮膚と血清の値を比較してあり、皮膚への移行が高く、従来の macrolide 剤と同様に軟部感染症に効いておる。

ただ 1 つ demerit としては、淋菌の尿道炎に効かないことで、臨床成績は 27% ぐらいである。

臨床効果と別に SF-837 の macrolide 剤としての血中濃度がいま問題になつておる。

これは SF-837 だけの問題ではないのであるが、macrolide 剤が 2 つから 3 つの ester 結合部をもつており、

それが血清あるいは血球かもしれないが、あるいは肝でいわゆる esterase の酵素で切れて抗菌活性が落ちるという事実がある。

私の予備的にやつた実験では、人血清による不活化は従来の macrolide 剤と同じくらい、やはり 20~30% くらい血清と contact するだけで失活してくる。

ただ SF-837 に特徴的だと思つたのは、血球と contact して一定時間 incubate して上ずみを計るとそれで失活する。

これがほかの macrolide 剤とちよつと違うところで、SF-837 の血中濃度がほかの macrolide 剤とくらべてやや低目に出ている原因の 1 つになつていてのではないかと思うが、これはまだ先のことで研究してみなければわからないと思う。

司 会

いまのお話を伺つていて、投与量 1,200 mg というのが少なく、もつと投与量をふやした症例が必要であるという三木先生の発言があつた。

つまり症例に軽症例が多かつたので、たとえば呼吸器感染症では肺炎、肺化膿症のような症例が比較的少なかつたわけである。その点に関して投与量の問題で三木先生に一言お願いする。

三 木

自然治癒がある程度期待されるようなものに対して投与する場合には、1,200 mg くらいで充分ではないかと思うが、肺炎、肺化膿症にはかなり量をふやしていかないと、いくら肺濃度が高くなると言つても、少し足りないのではないかということである。

そのためにやはり著効例が少し低いというのである。

司 会

確かに内科の著効例は外科にくらべて少なかつたように思う。いまのような議論に関して、真下先生に何かご意見は。

真 下

やはりいちばん気になるのは体の中でこわれるという、いま指摘があつたとおり、そうなるとぜひ必要な条件として代謝物の、先ほど梅村さんが言われたあらゆる strain についての MIC をはつきり提示してほしい。

この場合は、問題は M_1 、 M_2 についての各 strain に対する MIC ということである。

それをふまえて効くか効かないかという判定をしなくてはならない。どの菌についても全部何割減という計算がはたして出来るのかどうか保証がないわけであるから、それははつきり出すことが必要である。つまり原物質の MIC がいかによくても体内で代謝され抗菌力として低下するものは、体内で作用する形の物質についての

MIC を明らかにすべきだと思う。

それから血中濃度という表示をしておるが、あれは original の物質に対する equivalent のものに過ぎないのだということをはつきりわきまえる必要があると思う。

ただ、このものは完全に単一ではないが、ほとんど単一物質なので類似した性質を有する他の macrolide 剤というものを改めてもう 1 ぺん考え直して総まくりしてみるための確かにいい素材を与えているのだという気がする。

代謝物がすぐに全部こわれて活性がなくなればいいが、活性のあるものが 2 つも 3 つも出てくると、その比率はどうなるのだとか、病気の病態のときにその比率が変わるか変わらないかとか、いろいろ細かい問題が出てきて、ひじょうにやつかいなことで私もどうしたらいいかわからないが、ただひじょうに勝手なことを言わせてもらえば、もう 1 ぺんつくり直して、いろいろなものに変わらないようなものにつくりかえてから提供していただくとか、不可能かもしれないが ester がついていることが吸収に必要なのだらうと思うが、体内へ入つても変わらないとか、何かうまいことを考えていただかないと、とても手に負えなくなつてしまつたという気がする。

司 会

只今、たいへん大きな問題が提起されたわけであるが、濃度として表現されているものが本当に正しく測定されて表現されているかどうか、臓器内濃度が本当に高いということが動物と人間との間に差があるのか、あるいは病的の状態と健康の状態で差があるのかないのかという問題、それから先ほどの臨床例の問題、いくつかの問題が咬み合つてくるだらうと思う。

最後に副作用の問題であるが、今ご報告いただいた範囲内では少なくとも従来の macrolide 系とほぼ同じ程度で、いちばん懸念されておつた肝障害は報告例がなかつたわけである。

しかし、そうかといつて安心するわけにはいかない。この点はなお追求しなければならないと思う。

まだ議論が残つていると思うが、ほぼ予定の時間になつてきた。最後に本日のシンポジウムに対するご意見、ご批判ということで藤井先生にご発言をお願いしたい。

藤 井

清水座長がひじょうにみごとに企画されて、だめ押しをしていかれたので付け加えることはないと思うが、先日 SF-837 の研究会の際、そのまともをした関係上、一言だけ言わせていただく。

この物質の構造がわかり、MIC、毒性、吸収、排泄、代謝などについて検討され、ついで動物実験を経て臨床

に移された。以上の経過からどの程度臨床効果があるかということは、だいたい予見されておつたが、そのとおりの成績が出て Kitasamycin あるいは JM と equivalent であると思う。

この臨床 data そのものがはたしてどれだけの信頼性があるかということは先ほど来いろいろ問題が出ておるので触れないが、それでは merit, demerit がどこにあるか、merit がなければ存在する価値はないのかということ、これは別問題だと思う。Merit はますます将来伸びるであろうし、将来新しい merit が生み出されるかもしれない。現在の demerit はそれをなくすような努力がきつとなされるであろう。あるいは逆に将来思いがけない demerit が出る可能性があるが、これはこの物質についてはあまり probability はないということが言えると思う。

それで今日 demerit といわれた、たとえば淋菌についても、これは先日の研究会で神戸大学の石神教授に私が質問して、本物質だけのものではなく、類似物質について共通のものであると言われておるので、EM にくらべたら demerit と言われるかもしれないが、この類似物質に関しては同じものだと私は思う。それでは存在理由はないのかということ merit ははつきりしなくても、存在理由はある。

その1つは本剤が国産であるということ。これは将来大きな含みがあると思う。

もう1つは類似物質が1つ増えて、その企業努力によ

り、もし生産コストが安くなつたら、これは国民大衆の医療に還元されるもので、たいへん喜ばしいことである。

また、macrolide 系薬剤について、われわれの問題となり、宿題となつておつた、いろいろな分画の問題にまで掘り下げて、全体の効果をわれわれが考えなおすきつかけを、本剤が直接 promote してくれた。

その点は本剤の本学会に対する大きな貢献であると思う。

本剤が医療面において、どういう地位を得るかということは別の問題であるが、本日聴取の方はおのおの感じとつて本剤の意義を認めておられると思う。

司 会

只今のご発言をこのシンポジウムのまとめにしたいと思う。

結局、この薬剤は従来の macrolide 系のうちの JM, Kitasamycin とほぼ同列のものであるということと、もう1つはこの薬剤を含めて macrolide 系薬剤をもう1回再検討すべき時期であるということを申し添えて、このシンポジウムを終わりたいと思う。

最後に大越会長、勝会長および岸川西日本化学療法学会会長、および本シンポジウムにご協力いただいた諸研究施設の先生方に厚くお礼申し上げますとともに、演者の先生方、最後までご聴講いただいた会場の皆様方に厚くお礼申し上げます。

(完)