

(第21回日本化学療法学会総会 シンポジウム)

I. 癌化学療法の新しい考え方

(司会) 三浦義彰
(千葉大学生化学)

a. 分子生物学と化学療法

渡辺格
慶応大学分子生物学

1950年代から1960年代のはじめにかけて急速に発展した分子生物学では遺伝の情報はDNAの形で細胞に収蔵され、その情報は細胞の分化に応じてRNAに転写され、ついで蛋白質の形にはん訳されるものと理解されていた。しかし1960年代の後半から、主としてウイルスを用いての研究で、RNAから逆にDNAが合成される逆の転写酵素およびRNAからRNAができるRNA複製酵素が発見され、分子生物学は第2の転機を迎えた。それと同時にウイルス病や腫瘍の化学療法に選択毒性のある薬物を応用できる可能性も開かれ、化学療法学もまた新しい時代に入ろうとしている。

[討論] 木村禧代二(国立がんセンター)

1. ご報告はウイルスによる白血病或いはVirus性腫瘍だけに関するものと考えてよいか。
2. 抗白血病剤、抗腫瘍剤の理想的な姿は、DNA、RNA、或いは両者の合成課程のどの点をBlockすることにあると考えるか。単独でも目的が達せられると考えられるか。
3. 抗腫瘍剤の中には白血病と固型癌の両者に効くものがある。その最も違う点、或いは最も相似する点は先生のお話のどこに最もかわりがあるか。

b. 細胞増殖の調節因子

三浦義彰
千葉大学生化学

細胞内の環状AMP濃度、プロスタグランジン、インシュリンなどが正常細胞の増殖の調節に関与しているが腫瘍細胞ではこの関係は乱れている。新しい化学療法は抗生物質だけにたよらず、この方面にも注目すべきではあるまいか。

c. 抗癌剤の免疫抑制機作

螺良英郎
徳島大学第三内科

免疫抑制 immunosuppression という現象が今日問題

になつてきた歴史的背景には癌化学療法の面と、自己免疫病、臓器移植における免疫抑制療法の面からの2つからであり、広義の抗癌剤が広く用いられた結果であろう。このような抗癌剤使用にもとづく免疫抑制現象の実態について未だ判然としていないばかりか、基礎的に免疫抑制の機作は免疫学的に分つていない点が多い。

今回は免疫応答の過程で免疫抑制因子がどの過程に、如何なる投与量で抑制機作を来たすか、また免疫抑制による免疫不全での感染誘発が云々されているがその因果関係があるのかについて検討を加えた。

免疫抑制を来たすといわれる諸因子のうちからCyclophosphamide(以下、Cy)とAzathioprine(Az)の2つを選び、細胞性免疫能を計る方法としてはマウスのspontaneous rosette forming cell(SRFC)と、体液性免疫能はSRBC感作後の脾でのプラーク形成細胞(PFC)をCUNNINGHAMの変法で抗原刺激5日目のピークを指標に検討した。

SRFC数が脾細胞 4×10^6 当りで占める率をCy, Az, 100, 200, 300 mg/kg 1回 i.p. 投与マウス2日目で比較したところ、Cy, Azとも100 mg/kgでは減少をみないが、200 mg, 300 mgとその量に応じてSRFC数は減少を来たすが、Cy, Azとの間で大きい差異はみなかった。この際、脾のリンパ系細胞総数の算定では、CyではSRFCの減少につれて減ずるのに対して、Azでは殆んど変りがない。

次にCy 300 mg/kg/日連日投与によるSRFCの減少は4日目以降で殆んど消失に近い減少をみている。Cy 300 mg/kg 1回投与後放置してSRFC数の回復能をみると、全リンパ系細胞数の減少は4日目を最低に9日目にはほぼ元に復しているが、SRFC数は4日目に減少し、そのまま9日でも減少したままにとどまっている。

SRBC感作後5日目のPFC数を 10^6 脾細胞当りで算定した結果、Cy, AzともSRBC感作前後の投与時期によつてことなるが、Cyは25 mg/kgでも抗原刺激の4日前から投与した群、その後の投与群でもすべてPFCは90%近くの抑制をみている。これに対してAzは200 mg/kgをSRBC感作2日後に投与した群においてだけ僅かに抑制をみたに過ぎないが、その他の投与時期では影響がない。以上を小括すると、Cy, Azとも200 mg/kg投与の成績を1つの基準にすると、SRFCでもつてみたTリンパ球はともに減少を来たすが、Bリンパ球といわれるPFCは、その投与のタイミングにもよるが、CyはAzよりも強く抑制的に働らく。これを脾全細胞数の上からみると、Cyは抑制的に働らくが、Azで

はその作用は弱い。すなわち、Cy は lymphoid cell 全体に抑制的に働らくが、とくにBリンパ球への影響が大であり、いつぼう Az はBリンパ球よりもTリンパ球への抑制効果のほうが大きい。

免疫抑制因子の抗炎症効果としてラットカラゲニン浮腫急性炎症に対する抗癌剤4種の大量投与の影響をみたが、こういう抗炎症効果はみられなかつた。

免疫抑制の結果に基因するといわれる感染症の誘発についての報告があるが、こういう感染の特徴として呼吸器感染の形が多い点から気道における感染防御能をもつといわれる肺胞マクロファージの食菌能(ブドウ球菌, *Candida albicans* を用う)を *in vitro* culture 法で検討したが影響はみられなかつた。しかし、*C. alb.* を気道内に注入して後の初期(13時間目)までのいわゆる pulmonary clearance を調べたところ、Cy 10 mg/kg, 10日連日投与ラットにあつてその機能は低下していた。

感染の有無を診断する方法の一助として、白血球の Nitroblue tetrazorium 還元能をもつてみる NBT 法は免疫抑制による感染症だけでなく、他疾患に合併した細菌、真菌感染を診断するのに有用であることを検討し紹介した。

今後、免疫抑制の実態を種々の免疫学的手技を応用してその機作を明らかにするとともに、免疫抑制によつて生じる現象との因果関係、および低下した免疫能をどのように回復するかについての研究を行なつてゆきたい。

〔討論〕 木村禎代二(国立がんセンター)

先生のお話しの大部分は Host の抗腫瘍性と言う面から興味深い。しかし抗癌剤の効果は最早や否定出来ない段階であり、抗癌剤により惹起される各種の副作用、例えば感染出血等は白血球数減少、血小板数減少にもとづくものであり免疫抑制とは直接の関係をもたないと思う。従がつて抗がん剤の有する免疫抑制を防止するだけでなく如何にして高めるかが今後の研究課題である。このような立場で何か良い工夫はないか。

II. Ampicillin 類似新抗生物質

——血中濃度上昇の有意性——

(司会) 塩田 憲三

(大阪市大内科)

勝 正 孝

(川崎病院内科)

1. Amoxycillin, Pivampicillin の抗菌力

中 沢 昭 三

京都薬科大学微生物学

私どもの教室の成績を中心に両剤の細菌学的評価を行なつた。

1) 抗菌力ならびに抗菌スペクトラム

日本化学療法学会標準法にもとづき Gram 陽性、陰性菌群約 40 株に対する MIC を Ampicillin (AB-PC) と比較検討(同一条件)したところ、Amoxycillin (AM-PC) は AB-PC と殆んど同等であり、Pivampicillin (PV-PC) は AB-PC より 1 管 (1/2) 程度減少した抗菌力が認められるものが多かつた。なお PV-PC そのものは抗菌力を示さないが pH 7.2 以上のアルカリ側に於いて 37°C 24 時間培養すると測定培地中で PV-PC より →AB-PC に分解する(非酵素的)ことがわかつており AB-PC の抗菌力がここに見られるわけである。

2) 臨床分離株の感受性分布

AM-PC については全国約 30 機関、PV-PC は約 20 機関の臨床各施設から各種臨床分離菌の MIC の data が私どもの方に送られ集計させて頂いた。ここに厚くお礼申上げる。この結果、AM-PC のブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス属に対する感受性分布は AB-PC とほぼ同一傾向であり、感受性菌、耐性菌に於ける両薬剤間の相関関係も実に良く一致していた。しかし PV-PC に於いては標準菌種の場合と同様にブドウ球菌、大腸菌、プロテウス属いずれも 1 管程度 MIC が弱いことが認められた。また AB-PC との相関関係についてもこの様子が認められる。

3) 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

培地 pH, 血清蛋白, 接種菌量による抗菌力への影響を AB-PC と比較したところ、3 剤間に大きな差異は認められなかつた。

4) 大腸菌の増殖曲線に及ぼす影響(抗菌作用型式)

比濁法、生菌数測定法により、対数期に MIC 濃度あるいは数倍の MIC 濃度の 3 薬剤を添加し経時的に菌数の減少を観察したところ、AM-PC は AB-PC よりすみ

やかに殺菌の作用が現われ(約1時間早く), AB-PC の MIC の2倍量とほぼ一致した効果が認められた。この事実は英国 Beecham 社研究所に於いても認めていなかった現象で全く新しい事実であり, 大腸菌株を変えて3株調べたが同一であつた。ブ菌その他についても検討中である。またこの殺菌の様子は形態学的にもとらえており, AB-PC とは異なつた形態変化により溶菌してゆき AM-PC の抗菌作用機序が AB-PC と全く同じでないことを示している。現在, 位相差, あるいは電子顕微鏡観察ならびに生化学的方面から本剤の抗菌作用機序の研究を進めている。

いつぼう, PV-PC は MIC 濃度の4倍量(25 mcg/ml)で AB-PC の MIC 量(6.25 mcg/ml)添加の効果より約1時間ほど遅れて, また MIC 濃度の2倍量(12.5 mcg/ml)では約3時間以上遅れて殺菌作用が現われてきた。この事実は先に述べたとおり, PV-PC が培地 pH のアルカリ側で分解し AB-PC になり(あるいは細菌の産生する酵素 esterase によつても分解)始めて殺菌作用が始まつたものと思われる。

5) β -lactamase に対する安定性

患者分離の PC 耐性ブドウ球菌から抽出した β -lactamase(Penicillinase)粗酵素に対しては PV-PC が AB-PC, AM-PC よりかなり安定で抵抗性が認められた。しかしながら AM-PC は AB-PC よりやや安定であつたが大差がなかつた。次に大腸菌から抽出した β -lactamase に対しては3剤いずれも差異を認めることが出来なかつた。

6) マウス血中, 臓器内濃度

マウスに 250 mcg/mouse 経口投与し経時的に全採血し直ちに臓器を摘出し洗浄後ガラスホモジナイザーを用いてホモジネートを作り Cup 法 (*B. subtilis* PCI-219)により臓器内濃度を測定した。いつぼう, 血清を用い血中濃度を測定した。その結果, 対照の AB-PC は投与後15分でピークとなり最高血中濃度は約 4 mcg/ml まで上昇し腎のほうもほぼ 4 mcg/g となり以下減少していつたのに比し AM-PC は30分後がピークとなり血中は 5.5 mcg/ml, 腎は 14.5 mcg/g まで上昇した。また PV-PC に於いてはこのピークは更に良く上昇し血中は投与後直ちに 22 mcg/ml を越し, 次いで腎は15分後 17 mcg/g, 肝は 16 mcg/g まで上昇し2時間後の測定に於いても AB-PC の濃度より高かつた。

7) マウス実験的感染症の治療実験

AB-PC を対照として各種細菌感染症に対する治療実験を行なつた結果, AM-PC はブドウ球菌 Smith 株で AB-PC の約 1.73 倍の効果(ED₅₀ mg/mouse で比較した), 肺炎球菌Ⅲ型で 3.48 倍, 大腸菌(GN 2411-5)で

3倍, 肺炎桿菌で約3倍, プロテウス(*mirabilis*) 1287 で約 1.8 倍強い効果が認められ, いつぼう PV-PC ではブドウ球菌(E-46株)で AB-PC の約 2.86 倍, 患者分離の PC 耐性ブドウ球菌(AB-PC MIC 12.5 mcg/ml)で約3倍, 肺炎球菌Ⅲ型で 4.86 倍, 大腸菌 NIH で 1.4 倍, 肺炎桿菌で約4倍, *Proteus mirabilis* 1287 で約2倍の強い効果が認められた。

以上の成績から, Amoxycillin, Pivampicillin はいずれも *in vitro* の抗菌力は Ampicillin と大きな差異は認められないが, *in vivo* の抗菌力はその血中, 臓器内濃度の上昇と平行して非常に強くなつていくことが認められた。なお Amoxycillin は Ampicillin の側鎖のベンゼン核のパラ位に OH を導入したものであり Ampicillin と *in vitro* の抗菌力は殆んど一致したがただ殺菌的作用 Bactericidal action の面で Ampicillin より速効的であることが始めて確認することが出来, この効果が臨床面にどのような特長を現わすのか私どもは非常に興味を持つているし, また基礎面に於いても本剤の作用機序研究の突破口となるのではないだろうか。いつぼう, Pivampicillin は Ampicillin の Pivaloyloxy-methyl ester でありマウスに経口投与した場合の血中, 臓器内濃度は極めて高く前者の Amoxycillin 以上の濃度が得られ, これと平行してマウス実験的感染症の治療実験に於いても Ampicillin に比し非常に優れた効果が得られた。今後の臨床面に於いて Ampicillin とどのような差異が認められるか大へん興味を持たれる。

2. Amoxycillin の吸収・排泄・体内分布・代謝

松本文夫

東京慈恵会医科大学 上田内科

欧米における諸家の成績では Amoxycillin の血中濃度の peak は AB-PC の約2倍に達するとされている。この成績を追試確認する目的で, アンケートをもとに本剤の吸収, 排泄, 体内分布および体内代謝を AB-PC のそれと比較検討した。

健康成人に本剤を空腹時 250, 500 mg それぞれ1回経口使用した際の血中濃度は, いずれも 1~2 時間に peak があり, その平均値は 3.03 あるいは 6.06 mg/ml で, 明らかな dose response が認められた。AB-PC との cross over 成績では 250, 500 mg とともに本剤の血中濃度は AB-PC のそれより高値を示し, 約2倍の値がえられ, かつ AB-PC の半量すなわち Amoxycillin 250 mg, AB-PC 500 mg 空腹時1回経口使用したときの血

濃度はほぼ同等であつた。これらの成績は本剤の良好な吸収性を実証するものである。さらに本剤は AB-PC にくらべ食事によつてその吸収性の影響されにくい傾向が認められた。この成績は本剤の特徴といえる。

いつばう、腎機能障害例における本剤と AB-PC の血中濃度推移を検討すると、Ccr 20 ml/min. 以下の高度障害例では peak 時の血中濃度は健康成人の約 3 倍に達し、かつ、Half life は 5.6 時間で健康成人の約 2 倍に延長していた。この成績は AB-PC のそれによく類似している。

本剤の尿中排泄を検討すると、250, 500 mg 1 回空腹時経口使用では 6 時間までの尿中回収率は 46.2~52.7% であり、AB-PC との cross over 成績では本剤の尿中回収率は AB-PC のそれより高率であつた。

以上は成人における本剤の血中濃度および尿中排泄であるが、小児における Amoxycillin 顆粒においても同様、高い血中濃度と尿中排泄がえられた。

また、本剤の胆汁内濃度は AB-PC との間に有意差は認められなかつた。その他、人の臍帯血、羊水、乳汁、性器、骨髄、扁桃、上顎洞粘膜への本剤の移行は AB-PC のそれにくらべ高い傾向が認められた。

動物を用いて検討した本剤の臓器内濃度はとくに肝、腎において高く、この傾向は AB-PC のそれとよく類似しているが、同量使用時の臓器内濃度は AB-PC よりはるかに高く、本剤の臓器内濃度は血中濃度とともに高値を示していた。この傾向は眼組織、口腔内臓器においてもみられた。

本剤の生体内代謝を人およびラットに本剤を経口使用したときの血清、尿、胆汁を対象に Bioautogram によつて検討すると、3 者とも本剤以外の spot は認められず、本剤は生体内で他の抗菌活性物質に代謝されることなく、そのままの形で生体内に存在することが判明した。また、本剤の生体内での penicilloic acid への変化率は AB-PC のそれと有意の差がなく、本剤の生体内代謝は AB-PC のそれと同等であつた。

以上が、Amoxycillin の吸収、排泄、体内分布および代謝の概要であるが、①本剤の血中濃度は Ampicillin の 2 倍程度で、食事による影響は Ampicillin にくらべ少ない。②本剤の尿中排泄は Ampicillin より良好である。③本剤の胆汁中濃度は Ampicillin とほぼ同等である。④本剤の臓器内濃度は Ampicillin のそれより高く、これは本剤の高い血中濃度に起因するものと思われる。⑤本剤は生体内で他の抗菌活性物質に代謝されることなく、尿中あるいは胆汁中に排泄され、かつ、血中での Penicilloic acid への変化率は Ampicillin と同等であること、などが結論としてみちびかれた。

3. Amoxycillin の臨床効果

a. 比較試験

1. 肺炎・肺化膿症

三木文雄
大阪市立大学内科

(未着)

2. 軟部組織感染症

柴田清人
名古屋市立大学外科

新しい broad spectrum 合成 Penicillin の Amoxycillin (以下、AM-PC と略す) は、その抗菌 spectrum、抗菌価等は Ampicillin (以下、AB-PC と略す) と良く似ており、内服投与により血中濃度が AB-PC の 2 倍近くになる。従つて臓器内濃度等も AM-PC が AB-PC より高い結果が出ている。

そこで我々は外科領域の急性軟部感染症を対象として AM-PC 錠 (250 mg 含有) を用い、AB-PC 錠 (500 mg 含有) を active placebo として 2 重盲検法により、客観的評価を行なつた。

投与法は経口投与で 1 日 3 回、上記カプセル 1 錠ずつ、食後 30 分にコップに約半分 (約 120 cc) の水とともに服用させた。協力研究施設は 4 大学の外科教室と、京都薬科大学微生物教室 (細菌の分離、MIC の測定) である。御協力を感謝する。

起炎菌の検索

原則として薬剤投与前に菌の分離同定を行ない、それぞれ AM-PC、AB-PC に対する MIC を測定した。

効果判定規準は 4 段階とした。

1) 対象症例の検討

前記 4 臨床機関から 30 数例ずつの症例、計 130 症例が集められたが規定の条件に合致しないために脱落 (drop out) したものが 18 例あり、計 112 例を対象として解析を行なつた。

2) 対象は集団 (対象症例) の均一性検討

軟部感染症を概略次の 4 つに分類した。

癰 (フルンケル)、カルブンケル群
蜂窩織炎群 (乳腺炎、皮下膿瘍、癰疽を含む)
感染粉瘤 (infectious atheroma) 群
創傷感染その他の群

である。

その疾患別分類と症例構成を示す。

起炎菌の分離証明されたのは全症例の約半分で 69

例, その分類および投与前分離菌の MIC を示す。

両薬剤の治療対象となつた症例の主要症状の程度と分布を示す。

軟部感染症の治療に当り, 明瞭に膿瘍形成の認められたものに切開, 排膿等の外科的処置を加えることなく, 化学療法だけで経過を観察することはとうてい困難であり, これらのものには切開, 排膿その他の処置が加えられた。その数を示す。

以上のとおり, 対象母集団の AM-PC, AB-PC 使用群の間の症例の年齢, 体重, 性別, 対象疾患, 投与前の主要症状, 検出菌の状況等について, その均一性の検討を行なつたが推計学的に有意の差はなく, 対象母集団が均一であることが証明された。

3) 臨床効果の総合判定

臨床効果の総合判定は, 両者の間に推計学的に有意差は認められなかつた。疾患別効果についても, 4 群ともに AM-PC, AB-PC において有意の差は認められなかつた。

主要症状別に治療後 3 日, 5 日, 7 日後の成績を検討しても全期間を通じて両者の間に有意差は認められなかつた。起炎菌の臨床効果の解析に於いても両者の間に有意差は認められなかつた。なお除菌効果から見ても, 差はない。

副作用についても, 2, 3 の消化器障害を訴えた程度で重大なものはなく, 両者の間に有意差は認められなかつた。

結 語

各種外科的軟部感染症に対し AM-PC の臨床効果を客観的に評価するため AB-PC (AM-PC の倍量含有錠剤) を active placebo として比較試験を行なつた結果, 両者の間にはその臨床効果, 細菌学的効果の点に於いて推計学的に有意の差は認められなかつた。

副作用についても症例数の少ないために確言はできないが, とくに問題となるような点は認められなかつた。

3. 急性単純性膀胱炎 (1)

大 越 正 秋
慶応大学泌尿器科

(未 着)

4. 急性単純性膀胱炎 (2)

古 沢 太 郎
京都第二日赤泌尿器科

(未 着)

b. 各科臨床成績・副作用

大 久 保 滉

関西医科大学第一内科

Amoxycillin の臨床使用例をアンケートによつて集めた。全例数 874 例 (成人 682, 小児 53, 乳幼児 139) が 52 施設から集まつた。1 日投与量は成人で 0.5~1.5 g, とくに 1.0 g の例が多く, 小児, 乳幼児では 16~35 mg/kg が多い。1 日投与回数は 3~4 回が大多数で, 投与期間は 3~14 日が多い。

全症例の細菌学および臨床的效果: 効果判定は各報告者の判定によつた。成人, 小児, 乳幼児のいずれについてみても, “やや有効” までを含めた有効率は 82~90% (“やや有効” を除くと 73~85%) である。しかし, このような総括的な有効率は対象症例の構成によつて大きく左右されるものであるから, 以下, 原因菌別, 疾患別に検討した成績を述べる。

原因菌別の観察: 原因菌種別例数は, GNB 317 例, G 陽性菌 292 例, ナイセリア属 43 例, 混合感染 52 例, その他カンジダなど若干例である。菌種別に有効率をみると, 細菌学的にも臨床的にも, *Streptococcus*, *Neisseria* に対する効果をもつともよく, *Staphylococcus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* にもこれに次ぐ効果がみられた。*Klebsiella* には約半数例が有効であるが, *Pseudomonas* にはほとんど無効である。

原因菌の Ampicillin 感受性と効果との関係: 感受性 (++)~(++) のばあいには 80~90% 以上の有効率が得られているが, 感受性 (-) のばあいには有効率がきわめて低く, 本剤を選択するばあい, Ampicillin 感受性検査が有用であることを示している。この関係を, 菌種別に, とくに例数の多い *Staph. aur.* と *E. coli* についてみても同様である。

疾患別観察: 1) 呼吸器感染症: 急性肺炎 23 例中 21 例に臨床的效果が認められ, 無効の 2 例は *Candida* 1 例, 耐性ブ菌 1 例であつた。なお, 猩紅熱にもきわめて高い有効率を示した。2) 尿路感染症: 全例を集計すると, 細菌学的にも臨床的にも 85% 以上の有効率となるが, 尿路に障害のある症例では, それのないものより有効率の低いことは当然である。淋菌性尿道炎にはきわめてすぐれた効果が得られている。腎盂腎炎の原因菌別では, *E. coli* によるものが過半数を占め, 80% 前後の有効率である。3) 創傷, 皮膚・軟部組織感染症: 細菌学的有効率 69%, 臨床的有效率 85% である。原因菌は *Staphylococcus* によるものが圧倒的に多いが, それに対し 70% の細菌学的効果, 82% の臨床的效果がみら

れた。4) 骨・関節感染症：細菌学的には 2/3 に有効で、臨床効果は 4/7 に認められた。5) 胆道感染症：胆石のあるもの、癌などによる閉塞のある例でも 86% に効果が認められた。その原因菌は *E. coli* を主とする GNB が多い。6) 腸管感染症：例数は少ないが臨床的有効例が多い。7) 全身感染症：*Staph. epid.* による敗血症、*Strep. virid.* による細菌性心内膜炎の再発各 1 例にある程度の効果があった。梅毒の 5 例に用いられているが、これは梅毒反応陽性という理由で投与されており、うち 2 例で反応 titer の低下が認められた。8) 産婦人科感染症：細菌学的有効率 71%，臨床的有効率 83% であった。9) 眼科感染症：麦粒腫に無効例があったが他はすべて有効であった。10) 耳鼻科感染症：10 例中無効 2 例、判定不能 1 例では、他の 7 例には有効であった。11) 口腔外科感染症：骨・骨髄炎、骨膜炎に一部無効例があったが、他はすべて有効であった。

効果発現までの総投与量・日数・効果発現までの総投与量は成人では 4g 以内が大多数で、泌尿器科、皮膚科の症例では 2g 以内の例が多い。効果発現までの投与日数は一般に 3 日以内が多く、泌尿器科、小児科の例ではこれより早い傾向がある。

副作用、臨床検査値異常例：860 例中、副作用と考えられた症候は 68 例 (7.9%) に認められ、その症候としては、下痢を主とする消化器症状がもつとも多く (42 例)、発疹がこれに次ぐ (22 例…うち 4 例は胃腸障害と発疹との合併)。その他重大な副作用が認められた例はない。臨床検査成績について投与前、中、後の値を比較し、原疾患によるとは考え難い有意の変動を示した例は、肺炎の 2 例、腎盂腎炎の 1 例、梅毒の 1 例において SGOT、SGPT の上昇 (1 例は ALP も上昇) を認めている。しかしいずれの例も投与を止めて後に正常化した。なお、この梅毒の例は輸血歴があり、軽い血清肝炎をも否定できない。

菌交代：集計例中、菌交代の記載があるものは 20 例で、尿路感染症がうち 13 例を占める。したがって当初の原因菌は *E. coli*、*Proteus* を主とする。交代して現れた菌は *Klebsiella* がもつとも多く、*E. coli* (うち 1 例は感受性 *E. coli* から耐性 *E. coli* への交代)、*Pseudomonas* がこれに次ぐ。

(なお、若干例の Amoxycillin 投与前後の臨床経過を提示した。)

以上、Amoxycillin を使用した臨床例の集計成績から、本剤 1 日 1g 前後の投与で十分な効果がみられ、その効果は Ampicillin 感受性とよく平行することが認められた。副作用としては発疹、胃腸障害が若干認められたが重大なものは認められなかった。

4. Pivampicillin の吸収・排泄・体内動態・代謝

清水喜八郎

東京大学第一内科

PV-PC は Ampicillin に pivallyloxymethyl を加え、より吸収を高めたもので、PV-PC は経口投与されると生体内で速かに esterase の作用により Pivalic acid と Ampicillin の hydroxymethylene に加水分解され、このものは急速に Ampicillin と Formaldehyde に分解する。

体内における pivalic acid の運命についての成績は、pivalic acid を人に経口投与し 24 時間で約 50% の pivalic acid が回収されそのうち free は 2% で大半は結合型である。Plavampicillin を投与したときも Pivalic acid として投与の約 50% が尿中から回収され、結合型が殆んどである。

Formaldehyde についての運命は、48 時間内に多くが呼気から体外にでてゆく。

PV-PC は吸収性がよく高い血中濃度がえられるという。吸収の問題、代謝の問題の 2 点に問題である。PV-PC の吸収排泄について、ヒト成人における成績をみると、

血中濃度は、アンピシリン力価換算、500 mg 経口投与時の 20 例についての平均値、1 時間がピークで 7.7 mcg/ml、2 時間で 4.7 であり 6 時間で約 0.4 mcg/ml になり、250 mg では 1~2 時間で約 4 mcg/ml、125 mg では約 1.5 mcg/ml となる。測定値の幅はかなり従来のものに比して、ブレが多く、20 倍の差がみられる。

PV-PC、と AB-PC の cross over 例をみてみると、PV-PC 250 mg、AB-PC 250 mg で約 3 倍近く高い値がえられる。AB-PC を PV-PC の倍量投与した場合でも、PV-PC のほうが高い値がみられる。

PV-PC における食事の影響をみた成績では、食後のほうがやや低い値がみられている。PV-PC 250 mg 食後と AB-PC 500 mg 食前について比較しても、PV-PC のほうが 2 倍くらい高く PV-PC の血中濃度の高いことがわかる。

尿中回収率は、平均約 50% 位であるが、回収率にかんがりの幅がある。PV-PC と AB-PC の cross over 例での尿中回収率では、PV-PC は AB-PC に比し約 2 倍になることがしられた、その排泄は、川崎市立病院の例でみるとおり、6 時間値と 24 時間値では差が少なくその殆んどは 6 時間で排泄される。

¹⁴C ラベル AB-PC、PV-PC 10 mg/kg をラットに経口投与後、経時的に尿、糞中への排泄を比較したところ、

尿中排泄：PV-PC 投与例は 12 時間までに、50% 近くが排泄されているが、AB-PC 投与例では、17% に止まっており、24 時間までの集積でも同様の傾向を示した。

糞中排泄は 48 時間までの糞中排泄は、逆に、AB-PC 投与例のほうが PV-PC 投与例より明らかに多い。

PV-PC の臓器内分布をみてみると、やや差があるが、肝>腎>血清>肺の順であり、肝、腎に高濃度にみられる。

AB-PC と BRL 2333 と比較した成績は、AB-PC に比し早く高濃度に達し、BRL 2333 よりも早く高濃度になるが持続がわるい。

AB-PC と PV-PC の体内分布について、前述の C^{14} ラベル AB-PC および PV-PC 25 mg/kg をマウスに経口投与、15 分、30 分、1 時間、3 時間でそれぞれ急速冷凍し、全身オートラジオグラフィを製作した。

15 分～30 分：PV-PC 投与例では、AB-PC 投与例と異なつて、既に消化管以外の、肝、膀胱にも分布が見られる他、心、肺等にも少量の分布が示されている。

1～3 時間：AB-PC 投与例でも肝、腎、膀胱等、消化管以外にも分布が示されている。PV-PC 投与例では、さらに全身の皮下組織にも分布が広がっている。

いずれの時間においても肝の分布は、PV-PC 投与例のほうが AB-PC 投与例よりはるかに高い。

C^{14} ラベル PV-PC および AB-PC をラットに 10 mg/kg をそれぞれ経口投与し、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、6 時間後の、血液、肝、腎、肺における放射能濃度を測定した成績では、血液、各組織とも PV-PC 投与例では、放射能濃度は 30 分で急上昇し、1 時間後がピークであるのにくらべ、AB-PC 投与例では 2～3 時間後がピーク値を示した。

1 時間後に現われた PV-PC 投与例のピーク値は 2～3 時間後の AB-PC 投与例ピーク値の 2.3～3.3 倍の高さを示した。

これらの成績から考えて、PV-PC 吸収の問題、代謝がどこで Pivalic acid と Ampicillin hydroxy methyl-ester に加水分解されるかが問題点となつてくる。

これらの点について検討した成績を以下述べる。ラット、小腸上部の結紮ループ内に PV-PC または AB-PC 0.5 mg を、生食水溶液または懸濁液で注入し、2 分、10 分、30 分、60 分、3 時間と経時的にループ内残存量、組織内濃度を測定比較した。

PV-PC 投与例は、2 分後で既に高い小腸壁への移行が起こり、投与量の約 50% の蓄積が示されたが、AB-PC では、このような急速な組織への移行はみられなかつた。

各時点におけるループ内残存量と組織内の量から血中に移行した総量を経時的に求めると、吸収速度、吸収量ともに PV-PC 投与例のほうが AB-PC 投与例よりも遙かに高かつた。このように吸収された PV-PC は腸管組織内では薄層クロマトグラムでみると殆んど AB-PC となつており、腸管内では PV-PC であるため、腸内から PV-PC の形で吸収され腸壁の組織内で AB-PC になつたと考える。

ラット、イヌ、サル、の十二指腸内に PV-PC を注入投与（非結紮）、経時的に門脈および末梢血での PV-PC、AB-PC を Bioautogram によつて分別定量を行なつた。

ラットおよびサルでは、門脈中には投与直後から AB-PC の形で現われたが、イヌでは 60 分まで、門脈中に PV-PC を確認した。

いつぼう、末梢血では 10 分以内の測定時から終始 PV-PC は認められず、すべて AB-PC であつた。

ラット、イヌ、サル、の十二指腸または小腸上部、粘膜の PV-PC esterase の活性を、SAWICHI の方法を用いて測定した。

ラットは最もその活性値が高く、サルはこれに次ぎ高い。しかし、イヌはサルにくらべると、その活性は 1/10 以下の低値であつた。すでにのべたとおり、PV-PC 経口投与後、イヌでは、ラット、サルと異なつて門脈中に PV-PC のままで吸収されることが注目されたが、その原因の 1 つは、このデータの示すようにイヌの十二指腸、小腸粘膜における、PV-PC esterase の活性の弱さのためと思われる。

ラット、イヌ、サル、ヒトの小腸上部粘膜上皮における esterase 活性について、組織化学的検索をおこなつた成績についてのべる。未固定凍結切片を、チオ酢酸および硝酸鉛の混合液中に incubate し、粘膜上皮の esterase により生じた SH と硝酸鉛との沈澱 PbS として観察する方法を用いた。

その結果、ヒト、サル、ラットではそれぞれ腸管粘膜上皮の部分黒染、esterase の反応陽性を示したが、イヌは殆んど陽性顆粒の沈着はなく、esterase 活性の弱さを示していた。

ヒトの代謝はサル、ラットに似ており、イヌとは異なることが示された。

以上の成績から、Pivampicillin の吸収のよいこと、血中濃度の高くなること、生体では腸管において esterase により分解され Ampicillin になることがしめされたが、2、3 の問題点がこのこされている。

5. Pivampicillin の臨床効果

a. 比較試験——尿路感染症

石 神 襄 次

神戸大学泌尿器科

(未 着)

b. 一般臨床・副作用

北 本 治

杏林大学内科

Pivampicillin 塩酸塩の臨床成績ならびに副作用等に関して、53 協力施設から得られた各科領域における open study の成績をとりまとめて述べる。

対象および方法

臨床各科領域にわたる感染症 879 例を対象とした。

これらに Pivampicillin 塩酸塩製剤、1 日 4~8 cap. (Ampicillin 換算 500~1,000 mg) を毎食後および就寝前に投与した。投与期間は多くの症例が 2 週間以内であった。

治療効果は、著効、有効、やや有効、無効、不明の 5 段階に分けこれを判定し、また有効率の算出にあたっては不明例を除き、著効、有効例だけを集計した。

成 績

1. 疾患別治療効果

対象が比較的広範囲にわたるため、疾患別あるいは領域別に区分した成績だけを示すと、それぞれの有効率は以下のとおりであった。

すなわち、扁桃腺炎 60 例中 98.3%、気管支炎等 63 例中 67.9%、肺炎等 43 例中 74.4%、肺化膿症 3 例中 66.7%、胆道感染症 11 例中 22.2%、膀胱炎 236 例中 87.0%、腎盂腎炎 63 例中 78.3%、猩紅熱 10 例中 100%、創傷・皮膚・軟部感染症 100 例中 77%、婦人科的感染症 17 例中 59.1%、耳疾患 27 例中 95.5%、鼻疾患 10 例中 100%、眼科領域感染症 95 例中 88.9%、歯科領域感染症 91 例中 70.8% 等であった。

全症例についてこれを見ると、879 例中、著効 287 例、有効 358 例、やや有効 51 例、無効 94 例、不明 79 例で有効率は 80% であった。

2. 投与量別治療効果

a. 成人について：790 例中、本剤 4 カプセル以下 (Ampicillin 500 mg 以下) の投与例は 127 例であり、この群における有効率は 82.9% であった。以下、6 カプセル群 116 例中有効率 86.2%、8 カプセル群 510 例中有効率 76.0%、9 カプセル以上の群 34 例中有効率 76.7% であった。

以上、投与量別に治療効果をみた場合、各群間の有効率に顕著な差はみられず、むしろ大量投与群において、その有効率に軽度ながら低下した成績が得られた。このことは、投与量が多い群に敗血症、亜急性心内膜炎等の比較的難治性の疾患が多かったことによると考えられる。

b. 小児について：全例 89 例中、4 カプセル以下投与例 67 例、6 カプセル 15 例、8 カプセル 7 例で、それぞれ 98.4%、86.7%、85.7% と成人に比し高い有効率が示された。この成績は、小児において、pro kg 投与量の増加というより、むしろ対象疾患が急性扁桃腺炎、猩紅熱等、本剤による治療効果が比較的期待でき易いであろう疾患で占められていたことによると考えられる。

以上、成人の場合も含め、通常、本剤 4~8 cap.、すなわち Ampicillin 換算 500~1,000 mg 相当で、その治療効果は期待できるとみなすことが出来よう。

3. 起炎菌別治療効果

ここでいう起炎菌とは、検出された菌株の中から推定によるものを含んでいる。

Staphylococcus aureus 106 例中有効率 60.4%、以下 *epidermidis* 19 例中 88.9%、*Streptococcus hemolyticus* 23 例中 77.3%、*Diplococcus pneumoniae* 10 例中 87.5%、*E. coli* 169 例中 87.8%、*Klebsiella* 19 例中 50.5%、*Enterobacter* 10 例中 100%、*Proteus* 20 例中 63.2% 等であった。

これらの成績は、各科領域で日常遭遇する機会が多い起炎菌に対する本剤の有効性が示されているものと解することが出来よう。

4. 副作用

ここでいう副作用とは、本剤服用中に発現した治療目的以外の症状・愁訴のうちで、その原因が不明であるものをも含んでおり、必ずしもこれら現象と本剤服用との間の因果関係を十分に追求しえたわけではない。

総症例 879 例中、これら症状・愁訴は 207 件に示され、うち胃腸障害 152 件、発疹 33 件、その他、舌のしびれ感、胸内苦悶感、咽頭部灼熱感、発熱、全身倦怠感等であった。

投与量別に、これらの発現をみると、4 カプセル服用群 194 例中 28 件 (胃腸障害 21 件、発疹 5 件、その他 2 件)、6 カプセル服用群 131 例中 26 件 (胃腸障害 22 件、発疹 2 件、その他 2 件)、8 カプセル服用群 517 例中 138 件 (胃腸障害 100 件、発疹 23 件、その他 15 件)、9 カプセル以上群 34 例中 15 件 (胃腸障害 9 件、発疹 5 件、その他 1 件) であった。

すなわち、服用量 8 カプセル以上の例において副作用の発現が増加することが示された。このことは、8 カブ

セル以上服用例に比較的重症例が多かつた点をも考慮すべきであろうが、やはり副作用の発現は大量投与群により高い頻度に見られることを示唆しているといえよう。

臨床検査成績では、S-GPT, S-GOT の軽度上昇4例を除いて、末梢血、尿および尿素N等の所見に異常をみながつた。

また、副作用による中止例は全症例 879 例中、81 例、9.2% であつた。その内訳は、胃腸障害によるもの 63 例 (7.1%)、発疹 15 例 (1.7%)、胸内苦悶感 1 例、咽頭部の圧迫感 1 例、全身倦怠感 1 例であつた。

これら中止例を投与量別に観察すると、4 カプセル群 194 例中 8 例 (4.1%)、6 カプセル群 131 例中 9 例 (6.9%)、8 カプセル群 517 例中 61 例 (11.8%)、9 カプセル以上群 31 例中 3 例 (8.8%) であつた。すなわち、投与量の多い群に中止例が多いとの成績が示された。

結 語

各科領域にわたる感染症に対して、Pivampicillin 塩酸塩の臨床効果を検討した。

その結果、対象 879 例中、脱落 79 例を除き、著効 287 例 (35.9%)、有効 358 例 (44.7%)、やや有効 51 例 (6.4%)、無効 94 例 (11.7%) との成績を得、有効率は 80.6% であつた。

投与量別に有効率をみると、通常 4~8 カプセル内服 (Ampicillin 換算 500~1,000 mg) ではほぼその治療効果は期待しえた。

いわゆる副作用として、胃腸障害、発疹等がみられ、これらによる投与中止例は 81 例 (9.2%) に示された。しかしながら、臨床検査の検索をも含め、重篤な副作用はみられなかつた。

以上から、本剤は、Ampicillin 換算 500~1,000 mg で各科領域において通常遭遇する比較的広域にわたる感染症に対し、その治療効果が期待でき、かつ重篤な副作用がみられなかつたこと等と合わせ、今後さらに検討するに値する抗生剤であろう。

協力施設は以下のとおりであり、その協力に深く感謝する。

協 力 施 設 (順 同 同)

内 科	東 京 大 学	第 一 内 科
	慈 恵 会 医 科 大 学	第 二 内 科
	川 崎 市 立 病 院	内 科
	杏 林 大 学	内 科
	東 京 大 学 医 科 研 究 所	内 科
	東 京 共 済 病 院	内 科
	北 海 道 大 学	第 二 内 科
	東 北 大 学	第 一 内 科

泌 尿 器 科

名 古 屋 市 立 大 学	第 一 内 科
東 海 通 信 病 院	内 科
関 西 医 科 大 学	第 一 内 科
大 阪 市 立 大 学	第 一 内 科
長 崎 大 学	第 二 内 科
慶 応 大 学	泌 尿 器 科
虎 の 門 病 院	泌 尿 器 科
東 京 大 学	泌 尿 器 科
川 崎 市 立 病 院	泌 尿 器 科
岐 阜 大 学	泌 尿 器 科
神 戸 大 学	泌 尿 器 科
岡 山 大 学	泌 尿 器 科
徳 島 大 学	泌 尿 器 科
九 州 大 学	泌 尿 器 科

産 婦 人 科

昭 和 大 学	産 婦 人 科
順 天 堂 大 学	産 婦 人 科
川 崎 市 立 病 院	産 婦 人 科
大 阪 市 立 大 学	産 婦 人 科
川 崎 医 科 大 学	産 婦 人 科

小 児 科

昭 和 大 学	小 児 科
国 立 小 児 病 院	小 児 科
大 阪 医 科 大 学	小 児 科

外 科

日 本 大 学	第 三 外 科
川 崎 市 立 病 院	外 科
大 阪 市 立 大 学	第 二 外 科
岡 山 大 学	第 二 外 科
九 州 大 学	第 一 外 科
名 古 屋 市 立 大 学	第 一 外 科

口 腔 外 科

東 京 医 科 歯 科 大 学	歯 学 部 第 一 口 腔 外 科
岩 手 医 科 大 学	口 腔 外 科
愛 知 学 院 大 学	歯 学 部 口 腔 外 科

眼 科

大 阪 歯 科 大 学	第 二 口 腔 外 科
新 潟 大 学	眼 科
北 海 道 大 学	眼 科
杏 林 大 学	眼 科
長 崎 大 学	眼 科

耳 鼻 咽 喉 科

札 幌 通 信 病 院	耳 鼻 咽 喉 科
関 東 通 信 病 院	耳 鼻 咽 喉 科
名 古 屋 市 立 大 学	耳 鼻 咽 喉 科

皮 膚 科

岡 山 大 学	皮 膚 科
帝 京 大 学	皮 膚 科
信 州 大 学	皮 膚 科
関 西 医 科 大 学	皮 膚 科
新 居 浜 住 友 病 院	皮 膚 科
九 州 大 学	皮 膚 科

(予定発言) Amoxycillin の免疫学的研究, 抗原性
および Ampicillin との免疫学的交差性
について

峯 靖 弘

薬沢薬品工業株式会社中央研究所

Amoxycillin は Ampicillin と構造的に近縁の抗生物質で, Ampicillin の 6 位アシル側鎖のベンゼン環の P 位に OH 基が導入されているだけが異なる。この OH 基の導入により免疫学的挙動に相違があるかどうかを検討した。

ウサギに AB-PC:RSA, Amoxycillin:RSA を FREUND's complete adjuvant を使用して免疫し, 得られた抗血清を使用した。いつぼう, 経口投与時の抗原性については 100 mg/kg 両抗生物質を 30 日間連続投与し, 経目的に抗体価を測定した。

抗体価, 交差性の程度は, 赤血球凝集反応およびそのハプテン阻止反応, 定量沈降ハプテン阻止反応, PCA 反応を用いて比較検討した。上記条件下で Amoxycillin の経口投与では Ampicillin の場合と同様, 抗体の産生は認められなかつた。いつぼう非経口投与では Amoxycillin および Ampicillin に対する特異抗体 (赤血球凝集抗体, 沈降抗体, PCA 抗体, レアギン様抗体) の産生が認められた。

Amoxycillin と Ampicillin との相互の交差性は, 同じ母核 (6-APA) を有するためそのアシル側鎖の構造により交差性の程度が決まる。

赤血球凝集ハプテン阻止反応で, それぞれの抗原-抗体系で homologous なペニシリン-ハプテンの阻止力が, 対応するペニシリンにくらべ約 4~16 倍強い。いつぼう, PCA 反応において, Ampicillin 抗体に対し, Amoxycillin は Ampicillin にくらべ約 1/8 交差性が弱い。しかし Amoxycillin 抗体に対しては, Ampicillin と Amoxycillin は完全交差を示した。いつぼう, PC-G 抗体に対しては, Amoxycillin は Ampicillin にくらべ, さらに交差性が弱くなる。

定量沈降ハプテン阻止反応で, Ampicillin および Amoxycillin 抗体に対する Ampicillin, Amoxycillin ハプテンの阻止力を 50% inhibition 濃度で比較した。Ampicillin 抗原-抗体系における Ampicillin ハプテンの 50% 阻止濃度は 1.3 mM, Amoxycillin は 5.5 mM, いつぼう, Amoxycillin 抗原-抗体系では Ampicillin ハプテン 8.8 mM, Amoxycillin は 1.2 mM であつた。

すなわち, いずれの系においても homologous なハプテンにくらべ約 4~7 倍交差性が弱くなる。

以上の成績から, 実験的モデルにおいて OH 基の導

入により, Ampicillin, PC-G に対し, Amoxycillin は若干交差性が弱くなることが明らかになつた。

[追加] 峯 靖 弘 (薬沢薬品中央研究所)

Amoxycillin と Ampicillin は, 構造的に 6 位アシル側鎖の benzene の P 位に OH 基が導入されている点だけが異なる。我々は, ペニシリン間の交差性は, そのアシル側鎖構造によつてその程度がきまると報告している。その点を考慮して以下の成績を追加する。

1. Amoxycillin は Ampicillin 同様, 経口的に 100 mg/kg, 30 日間連続投与しても, 血球凝集抗体の産生は認められない。

2. Amoxycillin は Ampicillin と同様, 非経口的に投与すると, Amoxycillin に特異的な赤血球凝集抗体, 沈降抗体, PCA 抗体が得られる。

3. 交差性の点において, 赤血球凝集ハプテン阻止反応, PCA 反応, 定量沈降ハプテン阻止反応から, Amoxycillin は Ampicillin, PC-G に対し, OH 基の導入により若干交差性が弱くなる傾向にある。

[討論] 大久保 晃 (関西医大第 1 内科)

化学療法剤の効果の直接の根拠となるものは組織内濃度であるが, ヒトでこれを測定することはできない。血中濃度は, 毎回組織内濃度推定の根拠となるが, 血中濃度をきわめて高くすると組織への移行率もよくなるという事実もある。

現段階では血中濃度が高いというような特性も, 1 つの理論的な Merit の根拠として重要視するべきであろう。

[討論] 清水喜八郎 (東大第 1 内科)

吸収性のよいことを問題にする本剤のような場合は個体差, 病態における差があるかないかをはつきりする必要がある, その点なお検討を必要とする。

[発言] 松本文夫 (慈恵会医大上田内科)

本剤のメリットを高い血中濃度におくとすれば, 経口剤である以上は個人差が大である可能性があるので今後さらに検討する必要がある。

III. 公募 化学療法剤と他剤併用時の副作用

(司会) 石 神 襄 次

(神戸大学泌尿器科)

抗生剤と他剤との併用は, 基礎疾患の対症および抗生剤自身の抗菌力増強などの目的から, 臨床的にしばしば応用されている。しかし, 最近, これらの併用によつて従来それほど注目されなかつた種々の重篤な副作用惹起例が報告されつつある。今回はアミノ配糖体と各種血漿

増量併用による腎不全につき、臨床症例とともに各種基礎的動物実験によつて明らかにされた発生機序につき3研究者の発表を得、その予防、宿主側の条件などについても考察がおこなわれた。いつぼう、手術麻酔時の生体の代謝変化により抗生剤の血中濃度、尿中排泄に有意の変化の起ることが岡本博士から報告された。今回はきわめて限定された現象にとどまつたが、種々の併用薬剤による副作用例が報告されつつある現況から、今後この問題についていろいろ慎重な検索が期待される。

1. 術中アミノグルコシッド系抗生物質と血漿増量剤併用投与による術後急性腎不全の発生について

加藤繁次・宮崎道夫・田中豊治

片桐 誠・池田武彦

東京歯科大学外科

佐々木次郎・岩本昌平

同 口腔外科

金子 謙

同 麻酔科

山村武夫・立川哲彦

同 第二病棟

アミノグルコシッド系抗生物質と、代用血漿剤併用による、術後急性腎不全を経験し、多くの施設で、この種の急性腎不全が発生していることから、その臨床的、実験的検討を行なつた。

Kanamycin (KM) 1.0g を手術開始1時間前に筋注射し、術中アミノ酸加アルギン酸ソーダ (Sod-Alg) を点滴投与した症例 28 例中1例と、これに Tetracycline (TC) を術前3日間内服した症例 9 例中5例に術後急性腎不全が発生し、中2例の死亡例をみた。死亡例の腎病理組織学的所見では、尿細管腔の拡大、近位尿細管上皮の空胞変性、尿細管腔内に上皮の脱落、間質に円形細胞浸潤などがみられ、間質にはうっ血と軽度の浮腫が認められた。また動物実験でもこれを確認したので、アミノグルコシッド系抗生物質と、血漿増量剤の併用投与が、術後急性腎不全発生の危険があることを、昭和42年10月第14回本学会東日本支部総会、第16回本学会総会に発表し注意を喚起した。

その後 Gentamicin (GM) 40 mg と、低分子デキストラン (Dx 40) 500 ml の術中投与でも発生したので、ただ1回の併用投与による急性腎不全発生の有無を動物実験にて追求してみた。

動物は成熟ラットと雑種犬を使用し、腎不全発生の有無は、BUN と組織像の変化を基としたが、必ずしも

BUN と組織像は平行関係にないので、いちおう BUN 値を中心として述べる。

ラットでは抗生物質、代用血漿剤ただ1回の単独投与では変化はなかつたので、先ず抗生物質投与量と代用血漿剤の投与量の量的関係を追求した。Dx 40 を一定にして、KM の投与量を増加すると 200 mg/kg から BUN の上昇を認め、Aminodeoxy-Kanamycin (AKM) では、20 mg/kg、Vistamycin (VSM) では 200 mg/kg、DKB では 40 mg/kg からそれぞれ BUN の上昇を認め GM では 24 mg/kg、32 mg/kg と投与量を増加させたが、Dx 40、20 ml/kg の投与量では変化を認め得なかつた。

以上のことから、抗生物質の投与量が多くなると、腎障害も強くなることを認めた。次に抗生物質の投与量を一定にして代用血漿剤の投与量を変えて検討したところ、KM 200 mg/kg と一定にして Dx 40 を 20 ml/kg、50 ml/kg と投与してみると、Dx 40 の投与量の多いほうが BUN は上昇し、腎組織像の所見と同様であつた。AKM を 20 mg/kg と一定にし、Dx 40 の 10 ml/kg と 20 ml/kg とを比較したところ、やはり Dx 40 の投与量の多いほうが変化も強いことを知り、DKB も GM も同様で抗生物質の投与量が或る程度以上になれば、むしろ代用血漿剤の投与量のほうが大きく影響するよう思われた。また AKM 100 mg/kg とアミノ酸加低分子デキストラン 50 ml/kg との併用では、やはり BUN の上昇があり、AKM 100 mg/kg と HES 50 ml/kg の併用と TC 100 mg/kg、Aminobenzyl Penicillin 200 mg/kg それぞれと Dx 40、50 ml/kg の併用では、ほとんど変化はなかつた。

以上のことから、代用血漿剤の投与量を Dx 40、20 ml/kg にだけ限定して検討すると、抗生物質と Dx 40、20 ml/kg の併用による腎障害度はラット抗生物質腎不全発生投与量を、人常用量に換算してみると、AKM が 2.5 倍で変化が強く、次いで KM、VSM、DKB、GM の順であつた。

また代用血漿剤からみると、抗生物質を人常用量の 10 倍量を投与し、代用血漿剤の投与量を 20 ml/kg とした場合の腎障害度は Sod-Alg、Dx 40、アミノ酸加 Dx 40、ヘマセル 50% キリット、高分子デキストランの順であつた。

次いで雑種犬を用いて、代用血漿剤と抗生物質併用投与時の腎不全発生の時間的關係をみた。その結果、代用血漿剤投与前後3時間以内に、上記抗生物質の併用投与は急性腎不全発生の危険があると思われた。

次に雑種犬を用いて術後の急性腎不全発生条件について検討を行なつた。先ず KM を 100 mg/kg 筋注射後、Sod-Alg を 50 ml/kg 点滴静注し、一側腎摘出を行な

つたところ、術後乏尿、BUNの上昇を来し、術後急性腎不全を発生することを認め、これにTCを加えると、さらに強く発生することを確認した。その4日目の腎組織像は尿管腔の拡張、好塩性円柱、尿管上皮の扁平化、尿管腔の顆粒状円柱、その他尿管上皮の壊死、および腔内への脱落、ポーマン氏嚢内蛋白様物質の出現などを認め、その尿管電顕像では細胞質のRNP顆粒の減少、ミトコンドリアの腫大、細胞間隙の拡大があり、一部ミエリン様構造がみられ、細胞の腔側では、Sod-Algに由来する小顆粒を含んだ空胞が認められた。

次に閉塞性黄疸犬に、KM 100 mg/kgの筋注、Sod-Alg 50 ml/kgの点滴静注を行なった群と、閉塞性黄疸犬にAKM 20 mg/kgを投与しSod-Alg 50 ml/kgを併用した群とを検討したが、BUN、クレアチニンの上昇は著明で、その腎病理組織所見では、遠位尿管の著明な拡大、好塩基性円柱と、ポーマン氏嚢内に蛋白様物質を認め間質の限局性、散在性の細胞浸潤があつた。

また閉塞性黄疸犬に、KM 100 mg/kgを筋注しDx 40 100 ml/kgを点滴静注し、一側腎を剔出したところ、BUN、クレアチニンの上昇を認め、組織像では遠位尿管の拡張、近位尿管上皮の空胞変性、間質の円形細胞浸潤があつた。

次に雑種犬を用い、低酸素血症の時にKMとDx 40の併用投与を行ない、一側腎別を行なった場合、急性腎不全発生の有無をみた。Hypoxiaのない対照例では、BUNの上昇は殆んどなくHypoxia例ではBUNの上昇が著明で、近位尿管の空胞形成、主として遠位尿管腔内の顆粒状円柱、尿管腔の拡大、細胞浸潤が限局性散在性にあり、その電顕像では、近位尿管の空胞の増加、その癒合、核の萎縮があり、Cytosomeの顆粒状の物質を入れているもの、densityがhomogeneに高いもの、或いはミエリン様構造を有するもの、ミエリン様構造だけのもの等がみられ、また刷子縁の不規則化がみられる。この際の股動脈血圧と腎動脈血圧は軽度の上昇を認めるだけであつた。

次にHypoxiaによる腎不全の発生が、腎血流量の減少によるものかどうかを検討するため、腎皮質の血流量の時間的推移を測定した。その結果、AKM 100 mg/kg筋注後、前に述べた低酸素症を発生させ、Dx 40, 50 ml/kgを点滴し、一側腎別を行なったが、その間腎皮質の血流量には殆んど変動がなく、術後BUNの上昇は認めるが、術後7日目の腎皮質血流量は術前と同様であつたので、腎の障害は腎血流量の減少によるものではないと思われる。以上のことから低酸素症の際の併用は危険があると考えられる。

次に雑種犬にAKM 100 mg/kgを筋注、1時間後に

Lanson瓶脱血法により、約30 ml/min.の速度で脱血を行ない、血圧を70 mmHgに下降させ、その後脱血量と同量のDx 40を輸液した。その結果、脱血前の腎皮質血流量を100%とすると、脱血時の腎皮質血流量は殆んど0%となつたが、輸液により前値にもどり、術後BUNは上昇しクレアチニンも同様に上昇を示した。その4日目の腎組織像は近位尿管上皮の空胞形成と遠位尿管の壊死、脱落、乳頭尿管腔内に、好塩基性円柱が散在性にみられる。

以上のことから、出血時のAKMとDx 40の併用投与は危険があると推察される。

次に前記薬剤の併用投与時の腎不全に対する予防的対策はないものかと考え種々の実験を行なつてみた。先ずTC, KM, Sod-Alg片腎別の腎不全発生条件に、Mannitolを投与してみたが、予防効果はなかつた。次いでAKMとSod-Alg併用でBUNの上昇は著明であるが、ハイドロコチゾン(H-C)、重曹単剤またはH-C 50 mg/kgと重曹1.5 mEq/kgの併用によりBUN上昇の抑制効果があつた。いつぼう、AKM, Dx 40併用例でもBUNの上昇があるが、重曹7.5 mEq/kgまたは、H-C 25 mg/kgをDx 40投与1時間前に投与するとBUN、腎組織像の上から、より抑制効果があつた。以上のとおり、AKM 100 mg/kgとSod-Alg 50 ml/kgまたはDx 40との併用では、重曹もH-Cもともに腎不全発生に対する、予防効果があると思われた。

2. 血漿増量剤併用によるアミノ配糖体 抗生剤の腎毒性増強に関する臨床的 ならびに基礎的研究

山作房之輔・武田 元

新潟大学第2内科

臨床例

私も、ならびに4関連病院において、昭和40年から42年にかけてKanamycin(KM)と血漿増量剤である0.4% Sodium alginate(SA)の併用にもとづくと思われる9例の急性腎不全症例を経験した。これらの症例のKMの1日量は1~2gで、総量は2~33gであつたが、腎不全の兆候出現までの使用量は2g, 8gが各2例、4, 6, 7gが各1例で、20g以上は2例だけであつた。いつぼう、血漿増量剤は全例にSAが併用されており、使用量は500~7,500 mlであつたが、腎不全の兆候出現までに5,000 ml以上用いたものはKMを20g以上使用した2例だけで、他は50 mlずつ、3~5回の併用が行なわれた。

急性腎不全の主な初発症状は悪心、嘔吐などの消化器症状、乏尿が5例ずつにみられ、乏尿は続発症状も合わせると全例に認められた。KMの蓄積にもとづく難聴が3例にみられ、うち2例は極めて短期間で全聾となった。

KMを用いた原疾患は結核性疾患が5例で、最も多く、6例に各種手術が施され、SA使用の適応とされた。年齢は各年代に分布し、高齢者に多いことはなかった。

転帰は死亡5例、快復4例で、人工透析を精力的に長期間行なったものに快復例が多い傾向がみられた。快復後の腎機能推移を当科に収容された2例で観察すると、肺結核で右上、中葉、S6切除術をうけ、KM 18g, SA 500ml ずつ6回用い、腹膜灌流を18日間行ない、全聾となったが快復した例では、腎不全発症1カ月後のPSP 15分値は1%, GFR 5.4 ml/min., RPF 7 ml/min. であつたが、約100日後にはPSPは2時間までに50%, GFR 40 ml/min., RPF 150 ml/min. となり、約200日後にはPSP、腎クリアランスともほぼ60%まで快復した。本例の腎生検は発症70日後に行なつたが、尿細管腔の拡大、尿細管上皮の萎縮、一部に脱落を認め、基底膜の不規則な肥厚と消失もみられた。間質には線維化と浮腫、一部に小円形細胞浸潤もみられた。電顕像では尿細管細胞質内に一重の膜で囲まれた多数の封入体が核上部にみられた。1~数コのMyelin様構造物を含んでいた。全般に遠位尿細管の変化が強かつたが、これは発症時に強い障害をうけた近位尿細管は崩壊、脱落し、多くは再生しており、比較的障害の軽かつた遠位尿細管細胞が残存しているためと考えられた。

他の1例は事故で腸管破裂のため腸管縫合術をうけ、術後20日して発熱と食慾不振が起こりKMは計2g, SAは500ml 1回だけ、他に6% Dextran (Dx) 500ml ずつ、3回使用後、出血傾向と無尿を来し、腹膜灌流を4日、血液透析を6回行なつて快復したが、発症20日後に30%であつたPSPは35日後には50%となり、腎クリアランスは40日後に70%程度となり、前の例に比し、薬剤量が少なかつた関係から、腎機能の快復も速やかであつた。

動物実験

私どもは上記の臨床例の調査の結果、KMの腎毒性がSAによつて増強されたものと推定し、動物実験により腎不全を再現し、次いで、各種アミノ配糖体抗生剤と各種血漿増量剤の併用によつても腎不全が発生することを初めて確認した。

家兎3羽を1群とし、KM, Aminodeoxykanamycin (AKM) を150 mg/kg ずつ、Streptomycin は500 mg/kg を連日、10日間筋注してもBUN上昇、抗生剤の血中蓄積も認めず、いつぼう、SA 10% 低分子デキス

トラン液 (LMD), Dx をそれぞれ25 ml/kg ずつ、連日10日間筋注してもBUN上昇はみられない。しかし、KM 150 mg/kg, AKM は100 mg/kg に減量して上記3血漿増量剤のいずれかと併用しても腎不全が起こり、死亡する動物もみられた。SMでは500 mg/kg をSA, LMD と併用してもBUN上昇はみられず、SMの蓄積傾向だけを認めた。

この際の腎機能を犬で調べるとAKMを1g ずつ3日間、筋注しても腎クリアランスは変化しないが、0.5gのAKMを250mlのSAと2~3日併用すると著明な腎不全となり、GFRは1/10, RPFは1/40程度に低下した。RPFの低下がGFRの低下を上廻ることは前記の臨床例でも認められたが、尿細管細胞障害の結果、腎内循環が低下し、糸球体濾過が低下するものと考えられた。また、腎からのAKMクリアランスは約1/20に低下し、血中蓄積の主因となることが認められた。

家兎の腎の電顕像ではKM 150 mg/kg 群の近位尿細管細胞内に一重の膜で囲まれた直径2 μ の円形の封入体が多数みられ、電子密度の高いMyelin様構造物、Amorphousな物質が含まれている。SA群では近位尿細管細胞は扁平化し、核上部の細胞質は脱落し、刷子縁はみられず、管腔内にはSodium alginateと思われる小粒子がみられる。LMD群では近位尿細管細胞細胞質内に一重の膜で囲まれた直径1~2 μ の円形の封入体が多数みられ、その中は低分子デキストランと思われる微細粒子で満たされている。その他、Amorphousな電子密度の高い物質がみられるが、KMでみられたMyelin様物質とは全く異なるものである。刷子縁は正常である。KM, SA 併用群では両剤による変化の重なり合いが同一の細胞内にみられ、刷子縁は認められない。KMとLMD 併用群では近位尿細管細胞質内に、一重の膜で囲まれ、Myelin様構造物を多数含んだ封入体があり、細胞質基質は緻密さを失ない、空白化しているが、刷子縁は保たれている。

動物実験ではアミノ配糖体抗生剤と各種血漿増量剤の併用により腎不全を作製できるが、臨床例ではSAの併用で腎不全が頻発したのに対し、LMDやDx併用による腎不全の報告は少なく、SAとLMD使用時の腎の組織所見はかなり特異的に異なつているので、動物に比してアミノ配糖体抗生剤の使用量が数分の1に過ぎないヒトの場合には、近位尿細管細胞内にとり込まれるアミノ配糖体抗生剤の量が両剤の間で異なつている可能性が考えられる。

アミノ配糖体抗生剤の腎毒性測定への応用

各種アミノ配糖体抗生剤についてSA併用を行ない、腎毒性を比較した。腎毒性の強い薬剤では比較的少量の

抗生剤単独使用時に強い腎機能障害が出現し、SA 併用による毒性の増強はあまり著明でなく、腎毒性の比較的弱いものでは単独では腎機能障害がみられず、併用によって著明な機能障害が出現する。最も毒性の弱いものでは大量の抗生剤と SA を併用して、初めて軽微な腎機能障害が出現する。家兎に対する腎毒性が最も強い群の薬剤は Gentamicin, DKB, Aminosidine で、最も弱い群は Vistamycin, Streptomycin で、この中間に AKM, Lividomycin がやや強いほうに、KM がやや弱いほうに位置している。この順位は家兎に対する順位で、ヒトの腎毒性と必ずしも一致するとは限らないこと、またヒトでは 1 回量が腎毒性に応じて区別されているので、臨床用量を加味すれば、最も腎毒性の弱い Vistamycin, SM を除いては、大きな差はないと考えられる。

3. アミノ糖類抗生物質と血漿増量剤の併用による腎障害に関する基礎的研究 ——腎の形態学および細胞化学的検討——

上田豊史・森田一喜朗・平田耕造
九州大学泌尿器科

われわれは昭和 40 年前後から、原因不明の術後急性腎不全を数例経験し、その詳細な検討から、アミノ糖類抗生剤と血漿増量剤である 0.4% アルギン酸ソーダおよび 10% 低分子デキストランの併用がその原因ではないかと考え基礎実験を施行し、この結果をもとにこの種の腎障害をモデルに、腎近位尿管壊死の発生病理について報告する。まず、われわれの行なつた実験は、家兎に KM, SM のアミノ糖類抗生剤および CL, PC の各抗生剤とアルギン酸ソーダ、10% 低分子デキストランの血漿増量剤および 5% ブドウ糖とを、24 時間水分制限、左腎摘術の条件下に併用投与した。投与後 BUN の変動および、形態学的変化を追求した。術後 BUN の変動は、KM・アルギン酸ソーダ(以下、アルギンと略す)の併用群において著明な BUN の上昇とともに数例の死亡例をも認めた。他の群では KM・10% 低分子デキストラン(以下、デキストランと略す)において 1 例 BUN の上昇による死亡を認めたが他の群では変化はなかつた。KM・アルギン併用腎障害の形態学的特長は、近位尿管上皮細胞の変性、壊死、脱落と、PAS 染色にて近位尿管腔内 PAS 強陽性の沈殿様物質の存在であつた。また、超微細構造上では、近位尿管上皮細胞の刷子縁の崩壊、lysosome 様小顆粒の増加およびその形態学的変化が著明であつた。では近位尿管腔内の沈殿物はないかという点について、詳細に検討し、*in vitro* にて KM・ア

ルギンは酸性下で沈殿を形成することを知り、それが、KM のアミノ基とアルギンのカルボキシル基のイオン結合であることを認め、さらに他のアミノ糖類における沈殿反応においても、AMD と DKB, KM と VSM はほぼ同様の反応を示すことを知つた。この事実から *in vivo* でも通常酸性とされている近位尿管原尿中においても容易に結合するものと考えられる。このような事実から他のアミノ糖類抗生剤である、NH 100 mg/kg, PM 100 mg/kg, KM 100 mg/kg および 300 mg/kg, SM 300 mg/kg の投与量にてアルギンと併用し、術後 BUN の変化および形態学的変化を家兎を用いて検討し、NH, PM, KM 300 mg/kg の群において BUN の上昇を認め、20.0~57.1% の死亡率であつた。しかし KM 100 mg/kg, SM 300 mg/kg では BUN の上昇はなかつた。形態学的には KM・アルギン群とそれぞれ程度の差はあるが、本質的には同一であることを確認した。以上の結果から、われわれの使用したアミノ糖類抗生剤による腎障害は抗生剤によつて異なり、NH, PM, KM, SM の順序であつた。この種の腎障害の発生病理に関して、前述した PAS 強陽性沈殿様物質による intratubular obstruction で一元的に説明しうるものではないが、少なくとも、アミノ糖類抗生剤、アルギン併用腎障害では、この重合物の形成が近位尿管上皮細胞への各薬剤および結合物の早期におけるとり込みを促進するという重要な因子を有していることは否定できないと考える。

さらにわれわれは Wistar 系ラットを使用し、詳細に検討するうちに、KM・デキストラン併用により腎障害を惹起することを知つた。すなわち、24 時間水分制限の後、KM, SM のアミノ糖類抗生剤および PC, CL の各抗生剤とデキストランを併用投与すると、KM・デキストラン群において BUN の高度の上昇と数例の死亡を認めた。SM・デキストラン群では BUN はだいたい 30~50 mg/dl であり、PC, CL・デキストラン群では BUN は正常であつた。形態学的には、PC, CL 群ではほとんど変化を認めなかつたが、KM, SM 群では程度の差は認めるが、近位尿管上皮細胞の空胞変性、壊死が特長ある所見であつた。しかし KM・アルギン群のような、PAS 強陽性の沈殿様物質は認めなかつた。そこで、他のアミノ糖類抗生剤である、KDM, AMD, DKB, KH, VSM を 150 mg/kg の投与量にてデキストランと併用し、術後 BUN の変動、形態学的変化を検討したが、KDM, AMD, DKB ではデキストランとの併用により 100% の死亡、KM・デキストラン併用では死亡率は 50% であつたが、生存例も BUN は 150 mg/dl 以上に上昇していた。VSM はやや毒性が弱く BUN の上昇は中等度であつた。形態学的にはアミノ糖類抗生剤の種類により程度の

差はあるが、KM・デキストラン併用と同様に近位尿管上皮細胞の空胞変性、壊死が特長であり、同質の変化が考えられる。いつばう、デキストランの投与後の動態を追求するために³H-デキストランを用い、血中濃度、臓器内濃度を測定し、デキストラン単独では血中濃度は1時間がPeakであるが、KM併用により、Peakは6時間頃となり、排泄が遅延することがわかった。さらに腎における濃度を測定し、腎内濃度はKM併用で3時間がPeakを示していた。また平均分子量、40,000のデキストランを使用し、アルコールPAS染色にてデキストランの腎における存在部位を検討し、投与24時間後でも近位尿管上皮細胞に多量に取り込まれていた。また、KM・デキストラン腎において電顕にて、Gomori染色法にて、空胞内に酸性フォスファターゼ陽性に認められ、この空胞がPhagolysosomeと考えられる。このとり込みを、subcellular levelで定量的に検討するために蔗糖密度分配法にて細胞分画を行ない、³H-デキストラン、³H-KMが、分画7すなわち、lysosome分画に存在することを確認し、KM併用により極端に増加していることを知った。以上、KM・アルギン、KM・デキストラン併用による腎障害の諸事実と、尿管上皮細胞の変性、壊死とどのような関係があるかという点に関して、DE DURCEの仮定した、Suicide bag theoryをこの種の腎障害に適用し、尿管上皮細胞に取り込まれた血漿増量剤が、lysosomeに集積され、lysosome膜をlabilizeし、それと同時にとり込まれた、アミノ糖類抗生剤の相乗的作用によりlysosome膜が破壊し、細胞の壊死を起すという可能性があるという観点から、アルギン、デキストラン両者に相異があるかどうか検討してみた。形態学的には両者ともに早期から内にミエリン様構造を含む空胞、すなわちPhagosome様空胞を認め、これをGomori染色すると両者は形態学的には、ほとんど同質のものと考えられる。またKM・デキストラン群において施行したように蔗糖密度分配法にて、KM・アルギン併用時の細胞内とり込みをみてみると、KM・アルギン群と同様にlysosome分画に入っており、併用で高濃度になつていないことを確認した。以上の結果から結論として次のことが言える。1)アミノ糖類抗生剤とアルギンおよびデキストランの同時投与により急性腎不全が惹起される。2)形態学的に近位尿管上皮細胞内にPhagolysosomeと思われる空胞形成が起るが、これはアルギンとデキストランとの間に本質的な相異は認めない。3)両者ともに、これらlysosomeの変化が、細胞の変性、壊死を惹起する機序が仮定できる。

4. 手術例における抗生剤血中濃度に及ぼす麻酔、その他の諸条件の影響

岡本 緩子・大久保 混

関西医科大学第一内科

沢田 洋子

大阪労災病院眼科

私共は第17回化学療法学会において、麻酔下、手術時における抗生剤の血中濃度について発表したが、その後、追試を行ない、諸種検討を加えたので報告する。

なお濃度測定は、すべて枯草菌PCI-219株を用いる帯培養法によつた。

ヒトについての成績

対照患者をA群、B群の2つに分けた。

A群は中耳炎、扁桃炎の耳鼻科手術例および外科の虫垂剝出例、胃潰瘍の例で、術中出血量の少ないもの12例を選んだ。B群は全例脳外科の脳腫瘍、動脈瘤、異物などの開頭例で、そうとうの出血あるいは強制利尿剤の使用を要請されるような例、11例を選んだ。

なおA、B群とも術前、腎機能、肝機能ともに正常で、その他の一般検査においても異常をみとめず、外見上健康と思われる患者で、しかもB群においても術前意識明瞭で、食事も普通に摂っている症例である。

麻酔方法はA群の1例が腰椎麻酔であるが、他はすべてGOFあるいはGPFによる全身麻酔で、麻酔時間は1時間40分～4時間半、B群では6時間ないし13時間と、A群より大幅に延長している。

術中出血量はA群では微量～400gで、それに対しB群は全例大量の出血を認めた例である。したがって手術開始から12時間以内に点滴静注された輸液量はA群では500～2,400mlと少なく、輸血は行なっていないが、B群では輸液は1,500～3,600mlで、輸血も600～2,300mlを行なっている。

A群のControlはA群の術後10～34日後のもので、これをAC群と名付けるが、手術後抗生剤の投与も完了して後3日以上経た時期に再び測定したものである。

B群に対するControlとしてはB群の術後19～45日目で、やはり抗生剤投与が終り、リハビリテーションの時期に実験したものでこれをBC群と名付ける。なお術前数日間、抗生剤の投与をうけていないことをたしかめ、また術前ないし術中は消炎剤や筋弛緩剤の使用を禁止した。実験方法は手術開始頃にCephaloridine(以下、CER)1gをqne shot静注し、以後30分、1時間、2時間、4時間、8時間、12時間に採血して血中濃度を測定し、いつばう、2、4、8、12時間に採尿して尿中

排泄をも合せて測定した。AC 群の平均ピークは 30 分で 28.7 mcg/ml であるが、麻酔下手術時には、42.6 mcg/ml と高く、その後の経過においても高値を示し、12 時間目に Control は trace であるが、術例では 0.4 mcg/ml と測定限界上にある。いつぼう、B 群では Control は平均ピークが 41.4 mcg/ml であるのに対し、術例では 48.5 mcg/ml と高く、12 時間値も 0.7 mcg/ml で、Control は trace になっている。この B 群は出血量が多く、輸血や強制利尿を行なっているにも拘わらず、その血中濃度が Control より高い値を示していることは予想外である。このことは平均値の比較においてだけでなく、個々の症例について検討してみても一般に同様な傾向であった。そこで A 群に属する手術例に Mannitol による強制利尿を行ない、その血中濃度をしらべてみると、5 例の平均ピークは 30 分に 61 mcg/ml と著明に高いが、以後下降し、12 時間で trace であった。以上の A, B 群の手術例および、その Control 群ならびに強制利尿群の平均血中濃度を比較したが、30 分のピークは D 群がもつとも高く、その後の経過においては B 群が高く、ついで、A, D 群で Control の AC, BC は低く、12 時間目では Control 群はどちらも trace となっている。またそれぞれの半減期は (T1/2)、B 群 1 時間 58 分と最も高く、A 群 1 時間 28 分、D 群は 1 時間 29 分と大差なく、Control 群は 1 時間 22 ないし 24 分であった。そこで B 群について各時間ごとに輸液量と血中濃度との関係を各時間ごとにしらべたが一定の傾向は認め得なかつた。つぎに、各群の尿中排泄量を比較してみると、12 時間までの回収率が Control 群の平均 71.2% に対し、A 群は 74.3% で、その差は少ないが、B 群 90.5%、D 群ではさらに 100% となっている。以上のようなヒトに於ける成績を解析するために動物実験を行なつた。体重 1.8~4.4 kg の 3 の家兎をもち、Control 群は麻酔を行なわない家兎に CER の 50 mg/kg を耳静脈から注入し、他側の耳から 30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間に採血を行ない、いつぼう CER 静注直前に Pentobarbital 20 mg/kg を静注で麻酔した群、および浸透圧利尿を促すために 20% Mannitol 6 ml/kg の点滴静注を併用したものと比較した。その結果、Control 群 30 分値が 78.5 mcg/ml、8 時間で 1.2 mcg/ml と下つているが、A 群は 30 分値が 177 と著明に高い。さらに強制利尿を行なうと 149 mcg/ml で、8 時間目にも 3.6 mcg/ml であつた。すなわち A 群および AD 群はほぼ同様な経過をとり C 群より常に高値を示した。また、Mannitol と CER との静注(麻酔なし)の 3 例は A 群と同様あるいは、それ以上の血中

濃度で、強制利尿剤投与によつても血中濃度の上昇をみとめた。これらの群を cross over したもので、ほぼ同様な傾向をみとめた。家兎の尿道にカテーテルを挿入して持続導尿し、それぞれの回収率をみると、Control 群は 79%、麻酔群 93.8% と高く、さらに強制利尿を加えたものは 100% の回収率であつた。また CER と強制利尿だけの群は 2 時間ですでに 100% の回収率を示した。抗生剤を替え、Carbenicillin の大量 (400 mg/kg) をラットに静注し、Pentobarbital 麻酔を行なつたものを行なわずに瀉血死させたものにつき、その臓器内濃度をしらべた。肝、腎、脾、血液、肺、筋肉、脳のうち腎、肺筋肉では 4 時間後、やや高い傾向にあるが、全般的には麻酔時非麻酔時より臓器内濃度が高い。以上のように、ヒトや動物で麻酔時血中濃度が非麻酔時より高値を示す理由として輸血液のクエン酸ソーダ、Pentobarbital および Mannitol の体液内濃度測定の影響を検討したが、一定の傾向は認め得ず、いつぼうヒトの B 群で T1/2 が Control より延長し、麻酔家兎では非麻酔時より血中濃度が高いということは全麻時の GFR や RPF の低下で、おそらくは全麻時は対照より腎からの排泄がおくれる (CER は全部腎より排出される) ことにより高い血中濃度を保つていのではないかと考えられ、麻酔剤による腎障害の可能性もないことはない。

しかしさきに述べたように尿中排泄をみると、むしろヒト B 群および動物麻酔群で増加しているという矛盾が生じた。つぎに考えられる機序は麻酔の条件下では出血と前後してマニトールによる浸透圧利尿がはかれ、このため絶えず血管外液が血管内に入り込み、この時、血管外 space に分布された CER を同時にもちこんで来ることによる高濃度ではないのか、ということであるが、しかし、ラットに於ける臓器内濃度は麻酔時非麻酔時より高かつた。したがつて麻酔時は血中濃度と臓器内濃度ともに高く、尿中排泄も増加することになる。これを説明するには麻酔時の生体の代謝機構の変調により、抗生剤の抗菌力の増強があるのか、あるいは麻酔時に抗生剤以外の何らかの抗菌力を持った代謝産物を生じ、これを同時に測定しているのか、また麻酔薬、抗凝固剤、ならびに輸液剤などと抗生剤との相互作用ということも考えられる。

いずれにしても基礎疾患、麻酔、その他の侵襲などによる副作用の可能性とも考えあわせ、手術時、無暗やたらに抗生剤あるいは諸種薬剤を併用することはさしひかえることがのぞましいと思われる。

IV Cephalosporin 系新抗生物質 —Cephapirin の占める位置—

(司会) 石山 俊次
(日本大学外科)

1. 抗 菌 力

Cephapirin の *in vitro* および *in vivo* における抗菌活性について

三 橋 進

群馬大学医学部微生物学教室

目的：セファピリンについて、他のセファロスポリン系抗生剤であるセファロリジン、セファロチンおよび、セファレキシンを比較薬剤として、*in vitro* および *in vivo* における抗菌活性、 β -ラクタマーゼに対する安定性を検討した。

材料および実験方法：使用菌株は、総て、臨床分離株で、抗菌力の測定は、平板希釈法により、ペプトン水に1夜培養した菌液の100倍希釈液(ブドウ球菌では原液)を1白金耳薬剤平板に接種し、37°C 20時間後に判定し、MICで表わした。 β -ラクタマーゼ活性は、PERRETのヨード法により測定した。動物感染実験は体重20±1gの雌雄マウスICR-JCLを用い、大腸菌では 1×10^7 (5 LD₅₀)、ブドウ球菌では 1×10^9 (10 LD₅₀)の菌を腹腔内に投与後、直ちにセファピリン、またはセファロチンを皮下に投与し、1週間後に生死を判定し、T検定により統計処理した。

結果：セファピリンの抗菌活性は、ブドウ球菌に対して最も強く、大腸菌・サルモネラ、赤痢、クレブシエラなどのグラム陰性菌に対しても有効であり、セファロチンと同程度の活性をもっているが、セファロリジンよりは劣り、セファレキシンよりは優れていた。セファピリンは、ブドウ球菌の産生するペニシリナーゼに対して安定であったが、グラム陰性菌の産生するセファロスポリナーゼに対しては、分解を受け易かった。ブドウ球菌の感染に対して、セファピリンとセファロチンの治療効果に差はないが、大腸菌の感染に対しては、低濃度薬剤では、セファピリンのほうがセファロチンより優れているが、高濃度では、両薬剤に差は見られなかった。

考察：セファロスポリン系薬剤の耐性機作は、 β -ラクタマーゼの産生によることが知られている。従がつて、緑膿菌やモルガネラなどの菌が、セファピリンに対して、耐性であるのは、ペニシリンあるいは、セファロスポリンの存在により産生されるセファロスポリナーゼの

ためと考えられる。大腸菌での感染実験結果からセファピリンとセファロチンの作用には、細胞壁合成阻害の他に透過性などの点で差のあることが推察される。

〔発言〕 Cephapirin の分解酵素について

宮村 定男
新潟大学細菌

β -lactam 抗生物質では、その分解酵素、とくに β -lactamase が耐性機構に関与しているため、この酵素のセファピリン (CEP) に及ぼす影響を検討し、セファロリジン (CER)、セファロチン (CET) およびセファゾリン (CEZ) と比較した。

β -lactamase 産生菌としては CEP が最も影響をうけるグラム陰性菌のうち、*Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter B*, *Serratia*, *Hafnia* および *Morganella* から1株ずつ選んだ。これらの菌株を HI-broth で2日間振盪培養を行ない、その濾液に硫酸を60%に加え、沈殿を溶解、透析した後、Sephadex G-100で活性部分を抽出し、凍結乾燥したものを酵素標本とし、40°C、1時間基質に作用させ、生物学的測定法で不活化された基質の μ M を PC-G を100としてプロファイルを示す。大腸菌は RICHMOND の Class II に属する酵素を産するが、このものに CEP はほとんど作用をうけない。これは他の3剤とも同様である。他の菌株は Class I の酵素を産生し、これには CEP は不活化されるが、他の3剤に比して弱い。

この後者の酵素の作用 pH はアルカリ側が至適で、60°C 30分で不活化し、Cloxacillin および Carbenicillin で阻害される。これらの所見については CEP と他の3剤との間に差は認められなかった。

なお酵素の誘導について実験すると、大腸菌以外の菌株によるものは誘導性を示し、その値は、CEP がやや誘導されにくい数値を示した。

2. 吸収・排泄・体内動態・代謝

斎 藤 玲
北海道大学第二内科

本報告は全国26研究機関からのアンケート調査表の成績を基礎としてまとめたものである。

Cephapirin の体液内濃度の測定は、主として枯草菌 PCI 219 および ATCC 6633 を検定菌とするカップ法とディスク法、溶連菌 S-8 株を検定菌とする重層法等が用いられている。標準曲線は pH 7.0~7.4 の緩衝液を用いているところが多く、血清を用いた場合との差は少ないとしている。本剤は体内で代謝され、desacetyl 体となることが知られているが、同一検体を、枯草菌、溶

連菌、黄色ブ菌等を検定菌として測定した場合でも、ほぼ一致した成績が得られている。各研究機関で測定法の異なりがあるが、いちおう、その成績をまとめて、考察してみた。

イヌに 20 mg/kg 静注後の体内動態をみた。血中濃度は 30~70 mcg/ml をピークとして、以後漸減し、3 時間で 1 mcg/ml となつた。胆汁中濃度は 30 分値で血中の 2 倍以上を示し、以後も血中より高値を示した。3 時間までの尿中排泄は 78.6%，胆汁中排泄は 0.23% であつた。この成績から血中半減時間 $T/2$ 、腎クリアランス Cr、胆汁へのクリアランス Cb 等を算出し、他の Cephalosporin 剤と比較した。 $T/2$ は 0.4 hr. で、CET とほぼ同じであるが CER, CEX, CEZ により短い。Cr は 124.0 ml/min. で CET よりやや大きく、CER, CEX, CEZ より 4 倍程度大きい。Cb は 0.68 ml/min. で、これも CET とほぼ同じで、CER, CEX より大きい。CEZ に較べると 1/3 程度である。減少率もクリアランスと同じ傾向を示している。既存の Cephalosporin 剤の中で CET と、ほぼ同じ体内動態を示すものと思われる。

臓器内濃度は、研究機関により、使用動物、投与量に差異があつて、成績を集計できなかったが、傾向として腎に高く、血清、肺、肝の順であつた。

ヒトにおける血中濃度を各研究機関の成績の平均値で見ると、500 mg 筋注後では 30 分 14.1 mcg/ml (9 例平均)、1 時間 8.39 (16)、2 時間 3.72 (17)、3 時間 1.77 (14)、4 時間 0.13 (6) であつた。1,000 mg 筋注後では 30 分 14.36 mcg/ml (18 例平均)、1 時間 10.95 (27)、2 時間 4.98 (22)、4 時間 1.60 (24) であつた。この成績は他剤の文献からの集計と比較して、500 mg 投与では CER, CEZ とほぼ同じで、CET より高い値を示した。1,000 mg 投与では CET とほぼ同じで CER より低い値であつた。

本剤は CET とひじょうによく似た体内動態を示すと考えられるので、1 g および 2 g 静注時で、それぞれ Cross over による検討を行なつたところ、血中濃度、尿中排泄ともに両群ほぼ一致した成績を示した。

本剤は大量使用も可能なことから 5 g 点滴静注 2 時間の成績で、2 時間値最高は 150 mcg/ml 以上を示した。また点滴終了後は急激な下降を示した (長崎大第二内科)。

尿毒症患者への使用では 1 g 筋注後の血中濃度は 1 時間で 50 mcg/ml 以上の高濃度を示し、これは正常例の 4 倍以上の濃度であり、24 時間後でも、なお 20 mcg/ml 程度の高濃度が持続されていた (慈恵医大上田内科)。

その他の組織内濃度としては、ヒトの胆汁中濃度は

1 g 筋注後 2 時間 30 分で 7.6 mcg/ml (新潟鉄道)、1 g 静注後 1~2 時間の外胆嚢からの胆汁で 6.0 mcg/ml (医科研内科) の成績がある。喀痰中濃度は 1 g 筋注後 1~3 時間で 0.17 mcg/ml (熊大第 1 内科)、5 g 点滴静注中 3.0 mcg/ml (長崎大第二内科) の成績がある。扁桃内濃度は成人で 1 g 筋注後 1 時間で平均 0.17 mcg/g、幼児で 0.5 g 筋注後 1 時間で平均 0.61 mcg/g であつた (名古屋市耳鼻科)。臍帯血濃度は血中の 1/2~1/3、羊水中濃度は低濃度であつた。また乳汁中へも少なくなつた (昭和大産婦人科、順天大産婦人科、神戸中央産婦人科)。髄液中へは 1 例であるが静注 2 時間後で 3.6 mcg/ml が測定された (昭和大小児科)。眼組織内濃度は比較的良好で CET, CER より高い値を示した (新潟大眼科)。

人工透析中の患者における本剤の動態をみた。Ccr 7 ml/min. の患者に 500 mg 静注後の血中濃度は 15 分で 40 mcg/ml を示し 4 時間後で 4 mcg/ml であつた。尿中への排泄は 6 時間で 2 回平均で 15.7%，透析液中への排泄は 7.9% であつた。無腎の症例に 250 mg 静注後の血中濃度は 15 分で 17 mcg/ml、4 時間で 5 mcg/ml であつた。6 時間までの透析液中の排泄は 10.1% であつた。この 2 症例から得た、血清および、透析液を TLC で分析したところ、血清中では、正常例に比して desacetyl 体の占める割合が多かつた。透析液では Cephapirin そのものだけのスポットで、desacetyl 体は証明できなかった。この結果は透析により、desacetyl 体は排泄され難いと考えられ、今後の検討が必要と考える。

Cephapirin の吸収・排泄・体内動態・代謝について報告したが、本剤は既存の Cephalosporin 剤の中では CET に極めて類似しているものと考えてよいものであらう。

【発言】 吸収・排泄・体内動態・代謝

山中 康光

広島大学医学部薬理学教室

Cephapirin (CEP) の体内運命について若干の検討を行なつたので報告する。CEP のラット体内分布は血清および腎が高濃度であるのを除いて他の臓器ではひじょうに低かつた。アセトンで抽出すると 2~10 倍の活性をしめし、その程度はとくに腎および肝において著明であつた。代謝産物と考えられている desacetylcephapirin (desAc-CEP) を皮下注射した際のラット体内分布は CEP の最高濃度と同程度であるが、やや持続性となつた。アセトン抽出により CEP と同程度かやや少ない増加をしめた。したがって、アセトンによる CEP の体内分布増加は酵素反応抑制によるよりも蛋白結合からの遊離および抽出の問題と考える。血清ではこのような活性増加はみられなかつた。CEP の胎仔内移行はラッ

ト胎仔血清最高濃度が母体最高血清濃度の約1%であり、他のセファロスポリン系抗生物質にくらべて少なかった。ラット脂肪あるいはクロロホルムと磷酸緩衝液との分配係数は CEP と des Ac-CEP では同程度であるが、pHがアルカリ側にかたむくと高くなった。牛血清、アルブミン、ラット肝ホモジネートと CEP および des Ac-CEP の結合率は76~93%であり、不活性化率はラット肝ホモジネートにおいて著明であつた。しかしながら、CEP と des Ac-CEP の間に著明な差はみられなかった。腸管透過性は CEP はひじょうに低く60分でも18%であるのに対し、des Ac-CEP は59%であつた。したがって CEP は膜透過性がひじょうに悪いが、その代謝物は膜透過性が高いことをみとめた。CEP の代謝をワールブルグ検圧法で検討し、CEP は酵素的に分解され、10 μ M の DFP 添加により約40%の阻害をしめた。肝および腎における CEP の Apparent Km は Cephalothin および triacetin のそれとほとんど同じであり主として acetylsterase によるものと考えられる。分解速度は肝では 0.22 mmol/g/hr、腎では 0.19 mmol/g/hr であり肝においてわずかに多く代謝された。これは triacetin の約 1/5~1/7、Cephalothin の約 1/2 であり、分解されにくいことをみとめた。血清では 0.008 mmol/ml/hr. でありひじょうに低い活性をしめた。家兎に CEP 50 mg/kg 静脈注射した際の血清濃度は 15 m-82.17, 30 m-40.0, 1 hr-8.58 および 2 hr-1.68 mcg eq/ml であり、その際の血清の autobiograph では CEP と des Ac-CEP しかみとめられず両者の比は 1:3 であつた。同時に採取した尿中への排泄率は 0~30 m では 16.8, 30 m~1 hr では 18.97, 1~2 hr では 6.77 および 2~4 hr では 3.12 eq% であり、4時間で 45.67 eq% の排泄であつた。その際の尿の autobiograph では CEP と des Ac-CEP しかみとめられず両者の比は血清と同じ 1:3 であつた。したがって、総排泄量は4時間で 74.08% と計算された。ラットに CEP 100 mg/kg 皮下注射した際の尿中への排泄率は 0~2 hr では 20.99, 2~4 hr では 1.33 eq% であり総量で 22.32 eq% であつた。その際の尿の autobiograph では CEP および des Ac-CEP が主なもので CEP-lactone がわずかにみとめられた。CEP と des Ac-CEP の比は 1:8 であり、家兎の場合にくらべ CEP の代謝がさかんであることをみとめた。総排泄量は4時間で 42.44% であつた。

3. 臨床効果

a. 比較試験

尿路感染症

黒川一男

徳島大学泌尿器科教室

全国 19 研究機関から集めた 236 例の尿路感染症に対し Cephapirin(CEP), Cephaloridine(CER) の治療成績を比較検討した。著者の有効判定基準を示すが、尿中細菌を重要視している。

1. 急性膀胱炎

CEP: 1日 2g 1回筋注 71例, 1g 筋注 10例, 1日 2g 2回筋注 1例, 82例の主治医判定有効率は 93.9%, 著者判定有効率は無菌症例 4例を除き 92.3% であつた。

CER: 1日 1回筋注 48例の主治医判定有効率, 著者判定有効率はともに 95.8% であつた。

性別, 年齢, 発病後日数 3日まで, ブドウ球菌各 2例以外は全例大腸菌, 採尿方法, 頻尿, 尿混濁, 尿中白血球の状態がほぼ同等と見なされる CEP 35例, CER 41例の 2~3日判定による有効率は 88.6%, 97.6% で後者の有効率は高いが推計学的に有意差は認められなかつた。

急性腎盂腎炎

CEP: 1日 2g 1回筋注 3例, 2g 2回筋注 19例, 計 22例, 中 1例は 1回筋注で局所痛のため治療を中止しているの、それを除き, 21例の主治医判定有効率は 95.2% であつた。治療中止時の著者判定も 95.2% と同様であつた。

CER: 1日 2g 19例, 3g 1例, 計 20例の主治医判定, 中止時の著者判定はともに 80% であつた。

CEP 1日 2g 投与例, CER 1日 3g 投与例を除いた 18例, 19例の有効率は, それぞれ 100%, 78.3% であつたが有意差は認められなかつた。

慢性膀胱炎

CEP: 33例の主治医判定, 中止時著者判定有効率は 39.4%, CER 感受性菌 13例では有効率は 69.2% であつた。

CER: 15例の主治医判定, 著者判定はそれぞれ 86.7%, 78.6% で CER 感受性菌 13例の有効率は 84.6% であつた。

CEP 1日 4g, CER 1日 2g 投与で CER 感受性菌に対する有効率はそれぞれ, 77.8%, 84.6% であつた。なお, 平均治療日数は CEP 7.7日, CER 7.1日で CEP が 1回投与回数が多かつた。

慢性腎盂腎炎

CEP 12 例の主治医判定, 中止時著者判定有効率は 58.3%, 1 日 4g 投与で CER 感受性菌に対しては 6 例中 5 例に有効であった。

CER 4 例は主治医判定に 1 例有効であったが, 著者判定では 4 例とも無効であった。CER 感受性症例 2 例に対してても無効であった。

以上, CEP, CER の尿路感染症に対する治療成績から主治医判定, 著者判定ともに同等の成績を得たものと言える。詳細は原著に発表予定である。

〔発言〕 口腔外科領域

上野正

東京医歯大歯学部口腔外科

(未着)

b. 一般臨床・副作用

中沢進

昭和大学医学部小児科, 都立荏原病院

全国 57 研究機関の各科領域から集計された計 703 例に就いて行なわれた臨床成績について報告した。

各疾患別にみた臨床効果は上気道, 軟部組織化膿症等では有効率 93~100%, 下気道感染症, 全身感染症では 85%, 消化器, 外科術後感染症, 尿路, 産婦人科感染症では 63~73.4% で, この際の使用量と臨床効果との関係は 1~3.0g/日で上気道, 下気道, 皮膚, 軟部組織感染症では有効率 90% 以上, 下気道(含肺化膿症), 尿路感染症(複雑尿路感染, 不感受性または低感受性起因菌による感染症)では 4~13.0g/日を使用しているが, 有効率は 66~75% 間に分布していた。重症感染症(肺炎, 胆嚢炎, 腎盂腎炎, 子宮付属器炎, 骨髄炎, 髄膜炎, 骨盤腹膜炎, 術後感染症等)に対する有効率は 73.7%, 4~13g/日と大量使用した例にも無効例がみられた。これは病巣の状態, 起因菌の感性態度等が関係しているものと思われる。

小児疾患 98 例に対する 1 日量と有効率との関係は 20~39mg/kg 100%, 40~79mg/kg 82.9%, 100~285mg/kg 100% で有効率の平均は 91.8% であり, 285mg/kg 日で有効であった症例は化膿性髄膜炎の 1 例であった。

各科領域の各種材料から分離された検出菌と臨床効果との関係を見ると, ブ菌 (89%), *Strept.* (93.9%), *Diplococcus* (83.3%) で GNB 群では *E. coli* 検出群では 80.7% と有効率は高かったが *Klebsiella* (58.3%), *Proteus* (56.2%), *Pseudomonas* (34.8%) 検出群には低下傾向がみられた。

検出菌と従来報告されていた CEZ, CET と本剤との有効率の比較を行なってみたが各群間に同一傾向があり, 格別の差異を発見することは出来なかった。

今回の報告例から CEP によると思われる副作用の出現率 703 例中 19 例 (2.56%) で CER で観察された 1,317 例中の頻度 2.73% に近似し, 副作用の内訳は以下のとおりであった。血液障害例は白血球数 10,300→3,600 の一時的減少であり, 肝障害の 2 例は GOT, GPT の軽症上昇であったが, いずれも短期間に正常値に復した。

以上, CEP の臨床成績を通覧してみると感性菌による各種感染症に対する有効率は 80% 以上であり, 重症感染症もよく反応し, 副作用の出現率はひじょうに低いものであった。

〔発言〕

藤井修照

名古屋市立大学第 1 外科

Cephapirin の臨床効果を外科領域にしぼって, その問題点につき述べる。

各種の外科感染症 (38 例) に本剤が使用され 75.7% の有効率が得られた。癰, リンパ節炎, 膿瘍, 蜂窩織炎, 褥創, 術後創感染などの表在性感染, 虫垂炎術後, 或いは術後の肺炎, 腹膜炎, 膀胱炎には優れた効果がみられた。

胆道感染を有する肝, 胆, 脾疾患術後に投与されたもの, および術後の胆道感染に対し投与された症例では不満足な成績となつたが, これらは脾頭部癌, 肝内結石などに対し, 肝門部空腸吻合術, 脾頭十二指腸切除術など, 消化器系における最大級の手術がほとんどに施行され, 術後胆道感染の起こつた症例も, このような手術に続発したものであり, これらは術後感染必発といわれる重症であり, 一律に判定してよいかどうか問題を残すところである。しかもこれらの胆道感染症全例から肺炎桿菌が検出されており, これに対する Cephalosporin 系抗生剤の抗菌力および病巣への移行の不充分さと大きな関連があると思われる。

術後感染予防として Cephapirin が全身投与された場合の有効率は約 90%, 術中腹腔内に 1g 1 回だけ投与された場合は 81.8% であつた。無効例は胃腸系の術後だけであつたが, 全身投与症例では創感染, 遺残膿瘍の 2 例であり, 局所投与症例では膀胱炎が 2 例であつた。従がつて準無菌手術に対する創感染率についてはほぼ満足できる低さといえる。

外科感染症に対する投与量は 1~3g が圧倒的であつたが, 比較的症例も多く, 91.7% の有効率の得られた腹膜炎症例においては, 1 日投与量の少ないほうに無効例が片寄つており, 本症には 3g 以上の投与が必要とされることを示している。

本剤は安全性の面から外科領域において Cephalosporin 系の重要な一角になうものであるが, 今後の検討により, さらに価値のできるものと考えられる。