

など、治療効果判定の方法の問題である。

抗生剤が細菌を消滅させることを目的としている以上、パラメーターとしては菌の陰転化の有無を最も重要視すべきであることはいうまでもない。この点で急性単純性膀胱炎は実験対象疾患として最も適当している。

なお、急性単純性膀胱炎は他疾患に比べれば、backgroundがよく揃っており、またその症例数が多いという特長もある。

本疾患における起炎菌の薬剤投与後の消失の有無を治療効果の判定のパラメーターとするならば、これは客観的事実であつて、してこれを blind のもとに比較する必要はないものと思われる。

副作用その他については別であつて、盲検を必要とするであろう。

[新薬シンポジウム 1]

経口カルベニシリン (Carbenicillin Indanyl Sodium) について

(司会) 真下啓明 (東大医科研)

I 抗菌力・動物実験

五島 瑳 智子
東邦大学微生物

I-CB-PC の抗菌力について各研究機関の成績をとりまとめて報告する。

1. *In vitro* 抗菌作用

1) 標準株における抗菌スペクトラム

I-CB-PC の抗菌力を CB-PC と比較すると、グラム陽性菌においては一般に I-CB-PC の抗菌作用が強く、とくに *Streptococcus* の MIC が CB-PC より低い値を示している。グラム陰性桿菌においては両者の間に大差はないが、*Proteus* の中には CB-PC の抗菌力がやや優るものがみとめられた。

2) 臨床分離株の感受性

Staphylococcus aureus 168 株の感受性は、CB-PC と I-CB-PC との差は少なく、ほぼ同程度の分布を示した。

Streptococcus pyogenes 85 株では CB-PC の MIC のピークは 0.19 $\mu\text{g/ml}$ 、I-CB-PC は 0.01~0.02 $\mu\text{g/ml}$ で I-CB-PC は CB-PC の 10~20 倍の抗菌力を示した。

Streptococcus faecalis 2 株についても株数は少ないが *S. pyogenes* の場合と同様、I-CB-PC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、CB-PC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、I-CB-PC に対する感受性値が低い。

Diplococcus pneumoniae 5 株は I-CB-PC 0.2 $\mu\text{g/ml}$

以下、CB-PC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の MIC である。

Corynebacterium diphtheriae 8 株では、I-CB-PC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、CB-PC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークがある。

グラム陰性菌のうち *E. coli* 187 株、*Shigella* 38 株、*Salmonella* 10 株では I-CB-PC と CB-PC はほとんど差が認められないが、*Proteus mirabilis* 69 株、*Morganella* 21 株では、I-CB-PC が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、CB-PC が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、僅かの違いがみられた。*Proteus vulgaris* 9 株では両剤ともほとんど無効である。

Pseudomonas aeruginosa 209 株、*Klebsiella* 73 株、*Serratia* 46 株では両剤の差はほとんどない。

3) 殺菌作用

S. aureus 209-P に対し、CB-PC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で殺菌効果をあらわすが、8 時間以後は菌数の上昇がみとめられる。1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以上では 8 時間以後も完全に菌の発育がおさえられる。

I-CB-PC は 0.045 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌作用を示すが、8 時間以後も菌の発育がみられないのは 0.19 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度である。*S. aureus* における両剤の差は、MIC の差と平行している。

4) I-CB-PC と CB-PC の感受性相関

上記の成績からグラム陽性菌については、I-CB-PC の抗菌力が CB-PC より強いことが確認されたが、これは両剤の構造上の差に由来する脂溶性の違いがグラム陽性菌の菌体内取込みに影響し、I-CB-PC の MIC が低くなるものと考えられる。

I-CB-PC は腸管から吸収されると Indanol がはなれて CB-PC となるので、生体内ではこの差はほとんどないと考えてよい。事実、*in vivo* 実験で、両剤の MIC の差の最も大きい *S. pyogenes* の株を用いてマウスの感染治療実験を行なつても、両剤の ED₅₀ に差は認められない。

またグラム陽性菌には PC-G の含量の影響が考えられるが、I-CB-PC の PC-G 含量は CB-PC に比べて多くはないので、この点も否定されてよい。

2. β -lactamase に対する安定性

S. aureus、*E. coli* の β -lactamase に対する安定性は、*E. coli* ではほとんど差がなく、*S. aureus* では CB-PC のほうが安定である。

3. *In vivo* 抗菌作用

マウスを用いた実験感染治療実験では、*P. aeruginosa* 5 株について、I-CB-PC を経口、CB-PC を皮下に、感染後 1, 3, 5 時間後に 3 回分割投与したが、両剤の効果はほぼ同じであつた。

しかし、*E. coli*、*P. mirabilis*、*P. aeruginosa* 各 1 株

について、両剤とも1回の経口投与で治療したところ、ED₅₀ はほとんど同程度であった。このことから CB-PC の経口投与による腸管吸収をしらべたところ、動物種による差が大きく、ヒトでは CB-PC の腸管吸収率は低いが、マウスでは高いことがたしかめられた。したがって CB-PC 経口投与が有効であることは、臨床には適合しないと考えるべき。

以上の成績から、I-CB-PC は経口投与によつて CB-PC とほぼ同程度の効力を示すものと考えられる。

II 吸収・排泄・体内分布・代謝

深谷 一太

東京大学医科学研究所内科

協力機関 (順不同)

北大第二内科	札幌医大泌尿器科
東北大第一内科	名保衛大泌尿器科
信楽園病院内科	岐阜大泌尿器科
慈恵医大第三内科	岡山大泌尿器科
東京共済病院内科	広島大泌尿器科
東大第一内科	久留米大泌尿器科
関西医大第一内科	鹿児島大泌尿器科
大阪市大第一内科	順天堂大 江東病院産婦人科
長崎大第二内科	川崎医大産婦人科
日大第三外科	大阪医大小児科
名市大第一外科	以上21機関

体液濃度測定は緑膿菌を検定菌とする方法がすすめられたが、一部枯草菌により行なわれたところもあつた。Carbenicillin Indanyl Sodium (以下、I-CBPC と略す) は、その中に微量の CBPC と PCG を含有するため、本剤の対象疾患が緑膿菌を中心とするグラム陰性桿菌感染症である限り、PCG を除外して標準曲線を作製することのできる緑膿菌を用いる方法が合理的と考えられる。検定菌の相違による測定値の変動について、東大第一内科と医科研内科において、同一検体について検討したところ、緑膿菌を用いたときやや高く表わされたが、測定誤差の範囲内にとれる程度であつた。

緑膿菌が検定菌に使用された7機関26例について1gのI-CBPCを内服後の血中濃度の平均値を算出した。ピークは2時間後にあつて6.6 μg/ml、半減期は1.4時間であつた。

血中濃度は食事の影響を受け、食後投与ではピーク値がやや低く、おくれる傾向を示した。多くの内服剤においてみられるのと同じ傾向と思われた。

連続投与例はあまり適当なものがなかつたが、1gずつ3回投与した慈恵医大の成績では蓄積はみられていな

かつた。

腎機能障害患者に対するI-CBPC投与は、慈恵医大の成績ではクレアチニンクリアランス値7の例では6時間後に50 μg/mlを記録し、広島大学泌尿器科の成績でも、クレアチニンクリアランス値に応じて血中濃度の上昇がみとめられた。本剤を腎機能障害者に投与するときは投与間隔を延長しうることを示唆しているが、臓器障害についてさほどの問題のないCBPCではあまり重大な問題に到ることはなからう。

信楽園病院内科の成績で、I-CBPCを腎機能障害者に投与するさい、血液透析を施行すると、施行しないときに比して血中濃度の上昇が低いことが示された。

川崎医大からI-CBPC内服後の母乳、臍帯血、羊水中の濃度が示され、羊水中の比較的高濃度が注目された。

緑膿菌を検定菌として尿中排泄を検討した成績で、I-CBPC 1g投与後2時間毎に観察された15例と、6時間までの排泄率の一括された8例、計23例の集計を行なつた。6時間までの排泄率は投与したI-CBPC 1gに対して28.6%、これをCBPC力価から計算すると、I-CBPC 1g中CBPCとして764mgがふくまれるため、37.4%が回収されたことを示した。

尿中濃度は1g投与後に1,000 μg/mlを上回る濃度が投与後約4時間までえられることを示した。原因菌の感受性との関連でみると、MIC 400 μg/ml程度のものまでには効果がいちおう期待されると思われた。腎障害例の尿中濃度は中等度障害では1,000 μg/ml以上がえられたが、高度障害例では200~300 μg/mlを短時間うるに止まつた。

以下、動物実験の検討成績を示す。

感染治療実験の項で発表された動物におけるCBPC経口投与時の治療効果がI-CBPC経口投与と比肩しうるとの成績から、台糖ファイザー薬理研で検討したところ、ヒトでは、CBPC内服後ほとんど上昇しなかつた血中濃度が、イヌ、ラット、マウスではよく上昇することが知られた。

各研究機関で行なわれたラットの臓器内濃度測定成績を、I-CBPC投与後1時間の時点で濃度の順位からみると、腎、肝に高いことが共通していた。

ラットの胆汁中濃度は血中濃度の1,000倍にも達することが示された。

薄層クロマトグラフをシリカゲル平板(メルク)にて行ない、バイオオートグラフを作製した成績を示す。溶媒系はmethylisobutylketone: 醋酸: 水=6:1:1、検定菌は枯草菌を用いた。標準物質I-CBPC、CBPCにはともにPCGのスポットが明瞭にみとめられた。

I-CBPC をブイオン中に加え、37°C 1 時間では標準物質と同じスポットであつたが、1 夜放置後には CBPC のスポットをかなりの大きさにみとめた。蒸溜水中では 37°C 1 夜後にも CBPC のスポットは認められなかつた。ブイオン中では室温 1 夜放置でも CBPC のスポットの生成をみとめた。2, 3 の菌株の蒸溜水浮遊液の遠沈上清をとり、I-CBPC を加えても CBPC への転換をみとめた。

マウスに 2,000 mg/kg の I-CBPC を経口投与し、15 分後に屠殺して臓器をとり出し、直ちに煮沸したのちエマルジョンとし、遠沈上清をスポットしたところ、腸壁と腸内容中に I-CBPC の存在をみとめ、血清中にも抽出により僅かの I-CBPC のスポットをみとめたが、各臓器から I-CBPC を検出しえなかつた。

ラットの臓器ホモジネートを取り出し、I-CBPC を添加して 37°C におき、経時的に 1 分間沸騰水浴中に置いて反応をとめ、遠沈上清をスポットした。時間とともに I-CBPC のスポットが次第に小さくなり終に消失するとともに、CBPC のスポットが増大し、同時に PCG のスポットも僅かながら増大を示した。PCG スポット増大の理由は不明である。

同一ラットの各臓器について、I-CBPC と同じ濃度の pivampicillin とを反応させたときの、原エステル型物質の加水分解による減少を、薄層クロマト板上で定量し、時間的に残存率を算出した。I-CBPC において肝・腎で反応は早く、次いで腸であり、肺ではかなり遅かつた。Pivampicillin では検討した各臓器のすべてにおいて速やかな加水分解が起り、pivampicillin のスポットは混和直後にすべて消失し、明らかに I-CBPC と反応速度の間に差をみとめた。

転換して産生される CBPC または ABPC の側からスポットの増大を経時的にみると、とうぜん pivampicillin からの ABPC の産生速度が、I-CBPC からの CBPC の産生速度よりも速やかであつた。各成分のバイオオートに用いた検定菌に対する感度の関係で原物質の減少率と、転換された ABPC または CBPC の産生率とは充分一致した数値を示さなかつたが、後者においてより詳細な比較が可能であつた。

I-CBPC の種々な濃度のものを、同一ラットの肝ホモジネートと反応させたときの、I-CBPC の残存率をみると、濃度の濃いときにエステルの加水分解がおくれ、大量では限界があることを思わせた。

ラットに CCl₄ 2 日間筋注後とり出した肝と、健康動物からの肝のホモジネートについて、I-CBPC の加水分解の速度を比較した。CCl₄ 前処置ラット肝では、I-CBPC の減少が遅れることが示され、肝障害患者におい

て本剤の代謝が異なつた様相を示す可能性が示唆された。同様に腸粘膜に障害のあるときについても検討を要すると考えられた。

結論としては、以下のとおりである。

結 論

1. I-CBPC は経口投与でよく吸収され、腸壁で CBPC を遊離し、抗菌力を発揮する。
2. I-CBPC 1g 経口投与後 2 時間に血中濃度のピーク値があり、6~7 μg/ml を示す。濃度は食事の影響をうける。
3. 尿中排泄率は 6 時間までで、投与された I-CBPC 中の CBPC 力価に対して 37% を示す。
4. 尿中濃度は 500~1,300 μg/ml を維持する。
5. 腎障害例の血中濃度は上昇し、持続を示す。
6. 臓器内濃度は肝・腎において高値を示す。
7. I-CBPC はブイオン中で CBPC に転換する。
8. 臓器ホモジネートとの接触により CBPC に転換する。その速度は同一条件下で PVPC の ABPC に転換する速度よりはかなり遅い。

研究協力者：国井乙彦・鈴木 誠

III-A 一般臨床試験

勝 正 孝

川崎市立川崎病院

協力機関名

北海道大学第二内科	立川共済病院泌尿器科
東北大学第一内科	名古屋保健衛生大学泌尿器科
慈恵会医科大学第三内科	岐阜大学泌尿器科
東大医学研究所内科	三重大学泌尿器科
東京共済病院内科	神戸大学泌尿器科
川崎市立川崎病院内科	岡山大学泌尿器科
信楽園病院内科	広島大学泌尿器科
大阪市立大学第一内科	徳島大学泌尿器科
関西医科大学第一内科	九州大学泌尿器科
長崎大学第二内科	久留米大学泌尿器科
日本大学第三外科	鹿児島大学泌尿器科
札幌医科大学泌尿器科	順天堂大学産婦人科
慶応義塾大学泌尿器科	江東病院産婦人科
	川崎医科大学産婦人科

(順不同)

Carbencillin indanyl sodium について、26 機関の臨床成績（尿路感染症を中心に）を集計したので、深謝するとともに、その結果を報告する。

1. 対象症例および効果判定：各機関からの症例は、尿路感染症 480 例〔内訳：単純性尿路感染症 266 例（A 群）、複雑性尿路感染症で留置カテーテル ⊖ 163 例（B

群)、複雑性尿路感染症で留置カテーテル⊕ 51例(C群)と、尿路感染症以外の疾患 25例(D群)の合計 505例であつた。効果判定は主治医の判定に従つたが、有効率の算定には“やや有効”は“無効”に含め、無判定の症例は有効率の算定から除外した。

2. 治療効果:疾患別の臨床効果は、A群の有効率 89.6%、B群 45.8%、C群 38%で、複雑になるほど臨床効果も低下の傾向がある。

細菌学的効果は、A群の有効率 87.2%、B群+C群 43.2%で、疾患別の臨床効果とはほぼ同様の傾向である。A群では緑膿菌性感染症に 66.7%奏効しているが6株にすぎない。B、C群は緑膿菌(77株)に 45.5%の効果を示し、大腸菌(61株)の 49.2%とはほぼ同程度の効果があつた点に注目したい。*Klebsiella*には 17.4%だけに奏効しているが、本剤の抗菌力からみて当然のことであろう。膀胱炎に対する効果を菌別にみると、A群では *Klebsiella* 以外は 90%以上有効、B+C群では緑膿菌性尿路感染症(25例)は 11例(44%)に奏効し、大腸菌感染症(31例)の有効率 51.6%に近い。腎盂腎炎に対する菌別効果は、A群も、B、C群も膀胱炎の場合とはほぼ同様で、緑膿菌の場合、B+C群(32例)では 46.9%、大腸菌(24例)は 45.8%に有効であつた。

投与量と臨床効果との関係はA、B、C群ともにI-CBPC 2.0g/日以下と3~4g/日以上との間には差はないが、重症例ほど増量する傾向がみられるので、その判定は困難である。

原因菌の感受性と細菌学的効果および臨床効果との関係は、A群では原因菌の感受性がなくても細菌学的および臨床効果ともに 57.1%の有効率を示し、本剤の腎集中性を示すと同時に本症の自然治癒傾向が伺われる。これに反し、B+C群では非感受性菌に対しては奏効率(細菌学的効果 11.1%、臨床効果 17.1%)は低い。

3. 副作用:総数 505例(A、B、C、D群)のうち副作用は 64例(82件)に出現し、発生率(12.7%)は必ずしも少なくないが、消化器系症状が大部分(56例、73件、投与中止 15例)であつた。その他、発疹 2例(2例とも中止)、めまい 3例(1例中止)、全身倦怠感 1例、痒疹 2例(1例中止)、ショック症状を呈したものの 1例(中止)。副作用と投与量との関係は、消化器症状では 1日投与量の増量に伴ない増加する傾向がある。

4. 臨床検査成績:SGOTは測定例数 256例中 6、SGPTは 254例中 5(SGOTと同時に上昇)に上昇。うち 2例にSGOT、SGPTの中等度の上昇をみている点、注意を要する。その他、赤血球減少 223例中 1、BUN上昇 222例中 1、血清クレアチニン上昇は 184例中 1にみられた。腎障害患者へ投与した 16例では、SGOT、

SGPTともに上昇 1例、SGOTだけ上昇 1例で、Al-P上昇例はなし。BUN、血清クレアチニンがともに上昇 2例、BUNだけ 2例、血清クレアチニンだけ上昇は 1例。肝機能障害患者 14例に本剤を投与した場合、SGOT、SGPTの著明な上昇をみたものの 2例で、BUN、血清クレアチニンの軽度上昇 1例。

以上の成績から、肝機能障害患者への本剤の使用は好ましくなく、腎機能障害患者には障害中等度以上の際には十分に注意を要する。

菌交代出現率はA群 3.1%、B群 13.4%、C群 19.6%と明らかにC群に多くみられた。

5. まとめ:本剤の緑膿菌性尿路感染症に対する効果は、上述のとおりで、単純性のもは症例が少なく論じられないが、複雑性尿路感染症のB+C群で 45.5%に緑膿菌の消失がみられ、膀胱炎で 44%、腎盂腎炎で 46.9%と奏効率は必ずしも高くはないが、複雑性尿路感染症(緑膿菌性)の場合には一般に 50%内外が奏効すれば評価に値するものと言われている。しかも本剤が緑膿菌性複雑性尿路感染症に対し、大腸菌性のそれと細菌学的ならびに臨床的效果においてはほぼ同様の奏効率を示している点は注目すべきであろう。

副作用は本剤が経口剤である関係上、胃腸障害が 11.1%と比較的多いが、発疹は 0.4%であつた。またSGOT、SGPTのいずれかが上昇したものが 6例あり、ショック様症状を呈した 1例があつた点、注意を要する。

以上の治験成績を通覧した結果、および本剤が現在のところ緑膿菌に抗菌力のある唯一の経口剤である点を考慮すると、緑膿菌性尿路感染症治療に対する 1治療薬剤としての存在価値があるものと考えられる。

Ⅲ-B-1 比較試験 急性単純性膀胱炎

西村 洋 司

東大泌尿器科

尿路感染症に対する Carbenicillin indanyl sodium (以下、I-CBPC) と Cephalexin (以下、CEX) の治療効果と副作用について二重盲検法で比較実験を行なつた。

協力機関は、以下のとおりである。

青梅市立総合病院	足立 卓三
岐阜大学病院	河田 幸道
埼玉社会保険中央病院	宮村 隆三
東京共済病院	斉藤 功
東京大学病院	高安 久雄
都立大塚病院	細井 康男
都立豊島病院	田原 達男

三井記念病院 西村 洋司
(敬称略)

Controller

東京大学医学部保健学科

田中 恒男 教授

対象疾患は女子急性膀胱炎であり、投与量は I-CBPC 2g/day, CEX 1g/day で、3日間投与とした。

脱落条件はあらかじめ定めた患者条件以外にとくに細菌尿と膿尿については限界を設けて細菌陰性例は脱落とした。脱落症例は I-CBPC 群 24 例, CEX 群 26 例である。したがって分析対象となった症例総数は 194 例であり、そのうち I-CBPC 群が 99 例, CEX 群が 95 例である。

両群の異同性に関して、年齢、初診から受診までの日数、各症状の発現頻度、膿尿の程度、原因菌の分布などについて検定を行ない、いずれも有意差を認めなかつた。原因菌の分離頻度は *E. coli* がもつとも高い。

しかし原因菌の MIC 測定値の分布に関する異同性については、原因菌の両薬剤 MIC 測定値分布に関しては両群間に偏りはみられなかつたが、いづれ I-CBPC 群における I-CBPC のまた CEX 群における CEX の MIC 測定値分布を比較すると、分布のピークに 2 管の差が認められ推計学上も有意差が得られた。

薬剤効果の判定は症状と尿所見に基づいて行なつたが、とくに細菌尿の推移に重点をおき、細菌尿の存続はすべて無効例とした。

総合効果は著効が I-CBPC 群 55 例, CEX 群 44 例であり、著効率はそれぞれ 55.6%, 46.3% であるが、これに関しては有意差が得られなかつた。しかし無効例については I-CBPC 群に 2 例, CEX 群に 8 例があり、無効率はそれぞれ 2%, 8.4% であり、これは 5% 以下の危険率で CEX 群の無効率が有意に高く、したがって両群間において治療効果に偏りがあると考えられる。

パラメーターの膿尿と細菌尿の推移については、膿尿では改善率、正常化率ともに推計学上両群間に有意差を認めなかつたが、細菌尿では陰性化率に関して 5% 以下の危険率で CEX 群に有意に非陰性化例が多いことが認められた。これは MIC 測定値分布に両群間に偏りがあつたことが 1 因と考えられ、また総合効果で両群間に治療効果の偏りがあつたが、細菌尿の陰性化率の偏りが反映したものと考えられる。

再発については、3日間の投薬期間を終了後、有効以上の症例について 7日間の休薬期間において総合効果の判定時と同じ基準で判定を行ない、判定段階に低下が認められたものを再発症例とした。検討症例は I-CBPC 群 48 例, CEX 群 54 例であり、再発率はそれぞれ 18.8%

%, 7.4% であり、I-CBPC 群で再発率がやや高い傾向が認められたが、推計学上有意差が得られなかつた。

副作用についての検討症例は I-CBPC 群で 101 例, CEX 群で 96 例であり、副作用発現は I-CBPC 群で悪心嘔吐を訴えた 1 例に対して CEX 群での発現率は 7.29% であり、推計学上危険率 5% で有意に CEX 群に副作用の発現が高いことを示した。

III-B-2 比較試験 急性単純性膀胱炎

石 神 襄 次

神戸大学泌尿器科

急性単純性膀胱炎に対する Indanyl carbenicillin (以下, I-CBPC) の効果を Cephalexin (以下, CEX) と比較する目的で後述の検索をおこなつた。

投与対象: 基礎疾患を有しない急性単純性膀胱炎だけを対象とした。

実験方法: あらかじめ I-CBPC 500 mg, CEX 250 mg を含有する錠剤を作製し、両剤は外観上まったく見分けのつかないものとし、それぞれ、12, 16 錠の小袋をつくり、これを大袋に入れて 1 単位 (1 症例分) とした。コントローラーにより乱数表を用いて無作為に割り付け、一連番号を付して番号順に患者に投与することとした。

上記の錠剤を毎食後および就寝前各 1 錠, 1日 4 錠 (I-CBPC 2,000 mg, CEX 1,000 mg) を初診時 3~4 日分, 再診時に 4~3 日, 計 7 日分投与することとした。初診日, 投与開始後 4~5 日目, 8 日目に尿所見 (混濁, 白血球, 赤血球), 尿培養 (菌数, 菌量), 自覚症状 (頻尿, 排尿痛, 残尿感), 副作用の有無について観察し、一定の効果判定基準によつて採点し、著効, 有効, 無効の別で、4~5, 8 日目に判定した。さらに投与中止後 7 日目に来院をもとめ再発の有無および菌交代現象の存否について検した。

データ解析法実験終了後、コントローラーによつて開封し、両群に分つて、各観察項目について集計、比較するとともに、両群症例間の背景の均質性を確認した。解析方法としては、 X^2 検定法、またはフィッシャーの直接確率計算法を用いた。

実験成績: 全投与症例 179 例中効果判定可能例は 154 例 (I-CBPC 80 例, CEX 74 例), 副作用検討症例は 171 例 (I-CBPC 86 例, CEX 85 例) であつた。症例構成としては、性、年齢、発病後初診までの日数などの背景について両群を比較検討したが、推計学上有意の差を認めなかつた。

総合判定: 4~5 日目判定では、I-CBPC 群 72 例中著効 47 例, 有効 16 例, 無効 9 例 (有効率 87.5%),

CEX 群, 69 例中, 著効 51 例, 有効 9 例, 無効 9 例 (有効率 87.0%), 8 日目判定では, I-CBPC 群 62 例中著効 51 例, 有効 7 例, 無効 4 例 (有効率 93.6%), CEX 群 61 例中, 著効 50 例, 有効 5 例, 無効 6 例 (有効率 90.2%) で, 両群間にいずれの判定においても有意差を認めない。

再発の有無: 検討可能症例 I-CBPC 群 54 例, CEX 群 48 例で両群に有意差はなかつた。

菌種別にみた総合判定の比較, 起炎菌別にみたその消失効果ともに有意差なく, 各種症状の改善率にも有意差を認めていない。

副作用: 発疹, 胃部不快感などを 16 例 (I-CBPC 5 例, CEX 11 例) 認め, 投薬中止例はいずれも CEX 投与例であつた。しかし発現率では両者間に有意差はなかつた。

Ⅲ C 特殊試験

再発抑制に対する効果

河田 幸道

岐阜大学泌尿器科

慢性尿路感染症の再発に対する Indanyl Carbenicillin (以下, I-CBPC) の抑制効果を検討した。

投薬のスケジュールは, まず任意の薬剤を用いて尿中細菌の陰性化をはかり, ひきつづき再発抑制の目的で I-CBPC 1 日 1g (500 mg, 2 回) または 2g (500 mg, 4 回) を 10~14 日間投与した。この場合, 前者を治療期間, 後者を再発抑制療法期間とし, 治療期間に用いた薬剤を治療薬剤と呼ぶこととした。

治療期間中に尿培養が陰性化した場合は, 頭書の目的どおり再発抑制効果を検討したことになるが, 陰性化しなかつた場合は治療効果を, また治療前から尿培養陰性の場合は感染予防効果を検討したことになる。

対象とした症例は慢性腎盂腎炎 12 例, 慢性膀胱炎 25 例, 前立腺肥大症術後尿路感染症 11 例の 48 例で, いずれも基礎疾患を有し, 再発傾向の強い慢性複雑性尿路感染症で, 約半数の 23 例にはカテーテルが留置されている。

再発抑制効果は 1 週間以内では 80% に有効だが, 2 週間になると 58% とやや低下している。感染予防効果は 1 週間 100%, 2 週間 88% といずれも高く, また治療効果も 2 週間で 57% に認められている。なお, 再発予防効果を投与量別に検討すると, 1 週間, 2 週間とも明らかに 2g 投与群がすぐれていた。

再発抑制療法終了後 10 日以内の再発が 60% に認められることから, I-CBPC に再発抑制効果があつたこ

とは明らかである。

再発時の菌種としては, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Candida* などが分離されたが, *Proteus* および *Pseudomonas* による再発は 1 例も認められなかつた。

再発時の菌種が治療前の菌種と異なる場合は再感染と考えられるが, 再感染は再発例の 67% を占め, 残りの 33% は再燃と思われる症例であつた。また再発時分離菌の MIC (CBPC) は, 1 例を除いて全て 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上であつた。

これらのことから, I-CBPC による再発抑制療法は, CBPC 感性菌による再発は予防し得るが, CBPC 耐性菌による再感染は抑制し得ないことがわかる。

また, 治療薬剤として Aminoglycoside または Polypeptide 系薬剤を用いた症例で再発率が 19% と低いのにに対し, Penicillin, Cephalosporin および Tetracycline 系薬剤を用いた症例では再発率 50% と高い傾向が見られ, その原因として, 後者の薬剤群に再燃例が多いことが 1 因と考えられた。

このことから, 再発の抑制には治療薬剤の選択もまた重大な影響をもつものと考えられた。

なお, I-CBPC 1 回 500 mg, 1 日 4 回連続投与中の尿中濃度は, 最も低い時点で 40~140 $\mu\text{g/ml}$ であり, また試験管内での CBPC が 1/2 MIC 濃度で約 9 時間, 増殖抑制的に作用すること, および再発の主体が, CBPC 耐性菌による再感染であることなどから考えて, 2g 以上を投与しても, 再発抑制効果の改善は僅かなものであろうと考えられた。

追加発言

泌尿器科 中内 浩二

内科 島田 馨

東京都養育院附属病院

I-CBPC の Suppressive drug としての価値を検討する目的で以下の検索を行なつた。複雑性尿路感染症をもつ平均 75.5 歳の老人 14 症例に計 16 回の検討を行なつた。まず, GM, TOB, CB-PC のいずれか 1 つを数日間注射し, ひき続き, I-CBPC 4g を分 4 で内服させた。投与期間は 7 日から 55 日間, 平均 22 日間。効果判定は尿中細菌の消長をもつてした。

成績をまとめると, はじめに緑膿菌感染のあつた 9 例では, 注射により 3 例で菌消失, さらに I-CBPC 内服により 4 例で菌が陰転した。この緑膿菌陰性化の 7 例につき, 経過を追うと, I-CBPC 内服中から, 少なくとも中止後 7 日目までの間に緑膿菌の再発をみたものは 1 例も無

い。大腸菌を治療の対象とした症例は5例ある。このうち3例では、注射により1度消失した大腸菌が、I-CBPC内服中に再び現われている。他の2例はI-CBPC内服に拘わらず出現または存在した大腸菌に対し、もう1度この治療法を繰返したもので、やはり、注射により大腸菌は消失しながら、その後のI-CBPC内服中に再び出現したもの。その他の菌については、*Providencia*と腸球菌の各1例以外は注射またはI-CBPC内服で消失し、内服期間中に再発したものは無い。I-CBPC投与終了時には14例の尿中に、菌数の多少の差はあるが、22株の細菌を認めた。感受性テストをした限りでは、多剤耐性大腸菌の存在が目立つた。これらの菌の感染時期を見ると、I-CBPC投与中に明らかにSuper infectionしたと思われるものは、緑膿菌では1例だけであるが、大腸菌では5例もあり注目される。その他のグラム陰性桿菌でも、3例でSuper infectionを起している。以上の成績から、難治性の尿路感染症において、I-CBPCの内服は緑膿菌を目標とする限りでは、治療、再発抑制の面で充分期待できるが、長期間の使用は緑膿菌以外のグラム陰性桿菌、とくに多剤耐性大腸菌によるSuper infectionを招来する可能性を持つと考える。

討 論

真下(座長) :

河田先生からの発表で再発抑制に関して特殊な観点から研究していただいたが、先行化学療法剤の種類により再発菌種が異なるということであり極めて興味深い、この点について。

回答 河田幸道(岐大泌尿)

確かに治療薬剤の種類によってI-CBPCの再発抑制効果に相違が見られた。

この原因の1つとして、再発の多い治療薬剤群(Penicillin, Cephalosporin, Tetracycline)には再燃が多いことが挙げられるが、これだけでは充分説明できない。

治療薬剤と再発抑制療法剤との組み合わせ、または治療薬剤自体の性質によっても再発率の異なってくる可能性があり、今後なお、検討の必要があると思われる。

真下: 同様の研究をされた中内先生この点について。

討論 中内浩一(都養育院)

治療薬として使用したのはGM, TOB, CBPCで、しかもCBPCの使用例は少ないため比較できない。

真下: 時間がなく充分討議できないが、まとめを申し上げる。I-CBPCはこのままでもグラム陽性球菌に抗菌力がCBPCよりむしろ強いこと。動物によつてはCBPC自体でもかなり吸収することが五島先生の話で明らかとなり、深谷先生の吸収・排泄分布、代謝ではPivampicillinより水解は遅い点が注目された。一般臨床成績では勝先

生は経口剤で尿路緑膿菌感染症に現時点ではかなりの成績がえられたことを評価され、また比較試験では石神、西村両先生ともほぼCEX同様の成績であつた。本剤の1つの目的である注射剤使用後再発抑制の目的で経口投与した場合、もちろん完全に再発防止はできなかつたが、河田、中内両先生ともに緑膿菌の再発は見られなかつた点注目される。胃腸障害の副作用がやや多いようであるが、経口剤として緑膿菌などによる尿路感染症に一定の役割が認められるものと考えられる。

〔新薬シンポジウム 2〕

Fosfomycin の評価

(司会) 藤井良知(帝京大)

はじめに

藤井良知(司会)

まずFosfomycin (FOM) のMIC濃度で処理をした*E. coli* NIHJが短時間内にspheroplast形成から溶菌に進むFOMの強い殺菌作用をcinemicrophotography(帝京大小児科)により示した。

この強い殺菌作用はペプチドグリカン合成の最初のstepであるN-acetyl muramic acid合成を阻害する点で、同様な作用でも最終の段階のtranspeptidase阻害のPC, セファロsporin系のそれと異なつた特徴を示すものと考えられる。

本抗生物質は1969年のI. C. A. A. C.において最初の発表が行なわれているが、本剤(Ca塩)の特長は多岐に亘つている。本日はこの各項目について論じたいと思うが、時間の制約もあるので、あらかじめ配布した印刷資料(経口剤アンケート集計成績)を以て不足する部分は補なつてほしい。

本物質は他の抗生物質と交叉耐性がないこと、および耐性機構として特殊なものがあることから競争する抗生物質がない経口抗生剤である。また学問的に種々の問題を提供してくれる潜在能力をもつ物質であるため臨床開発には充分時間をかけ検討することとし、現在まですでに2年以上をかけてきた。最初の8カ月間は抗菌力の測定法、血中濃度測定法など基礎的問題について充分検討し、その後日本におけるphase I, II, IIIに順に進展させた。昨年秋と本年春に全国規模の研究会を開き、まとめられたDataが、本日提示されることになつた。割り当てられた1時間15分内でFOMの評価を行なうのに議論の時間を十分に確保したいため在来の形式をやや改めてみたが、まず基礎面から、次いで臨床面から各演者

に FOM の特長または問題点を浮ぼりにする発言を求めることとする。

Fosfomycin (Ca 塩) の特長

1. 簡単な化学構造, 低分子量
2. 特異な C-P 結合
3. 広領域抗生物質
4. 殺菌性物質
5. 作用機作 (peptidoglycan 合成第 1 過程の阻害)
6. active transport system による取込み
7. 耐性機構
8. 交叉耐性がない
9. *in vitro* より *in vivo* がより有効
10. 安定性が高い
11. 毒性が低い
12. 分解産物は単純な glycol
13. 抗原性がない
14. 特殊な薬理作用がない
15. 服用が容易

基 礎 面 よ り

五 島 瑳 智 子

東邦大学微生物学教室

FOM の抗菌作用について, 各研究機関から寄せられた成績をとりまとめて報告する。

1. *in vitro* 抗菌作用

この物質の抗菌作用には, 多くの既知の, あるいは未知の Factor が関与するため, 測定法のわずかな差によっても MIC の著しい変動があるので, *in vitro* 抗菌試験については MIC 測定のための小委員会において検討した結果, 設定された方法によって行なった。

1) 抗菌スペクトラム

S. aureus 209-P 株の MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$, その他のグラム陽性菌, *S. lutea*, *B. subtilis*, *B. anthracis* などそれぞれ感受性。

グラム陰性菌では *E. coli* NIHJ 株は 6.25 $\mu\text{g/ml}$, その他 *Shigella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Vibrio*, *P. aeruginosa* などが感受性を示すが, *Klebsiella* には奏効しない。

嫌気菌は感受性の株でも MIC は一般に高く, *B. fragilis*, *P. acnes*, *P. avidum* などでは 100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示す。

2) 臨床分離株の感受性分布

S. aureus 441 株の MIC のピークは 6.25~12.5 mcg/ml であるが, *S. pyogenes* 39 株, *S. faecalis* 74 株に対しては 50 $\mu\text{g/ml}$ がピークで, 効果は低い。

グラム陰性桿菌のうち *E. coli* 610 株のピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Shigella* 54 株は 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Salmonella* 102 株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ のピークで, *Salmonella* に対する抗菌力が大きい点が注目された。*Enterobacter* 88 株, *Proteus vulgaris* 37 株, *P. mirabilis* 76 株などは 0.2~100 $\mu\text{g/ml}$ に至るまで, なたらかな分布を示し, 明らかなピークは認められない。しかし *Serratia* 77 株は 20% 以上が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に集まり, あとは各濃度に分散した分布を示した。*Klebsiella* 247 株は 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ の間にほとんどすべての株が含まれ, 感受性は低い。

P. aeruginosa 476 株は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 35% の株が集まった。

嫌気菌は一般に感受性が低く, 17 菌種, 97 株中 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下のもの 7 株で, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上が 40 株であつた。

3) 抗菌力に及ぼす諸因子

FOM は種々の物質, G-6-P, α -G-P, Cyclic-AMP などによつて抗菌作用が動揺し, MIC 測定においては培地成分, 接種菌量の影響が大きい。

pH はアルカリ側で活性が低下し, pH 6.0 付近が最もよい。血清添加において 10% 以下ではほとんど変化なく, それ以上になると抗菌力の低下が見られる。

4) 殺菌作用

S. aureus 209-P, *E. coli* に対する殺菌作用は, 1/4~1 MIC では菌数が一時減少するが, 6 時間以後には再び増殖する。2 MIC では 6 時間以後も完全に発育が抑えられる。

2. 耐性菌

1) 自然耐性細胞

E. coli, *S. aureus*, *Ps. anaerobius*, *P. aerogenes*, *F. necrophorum* などで 10^{-6} ~ 10^{-8} の頻度で耐性細胞が出現する。*Salmonella*, *P. aeruginosa* などでも自然耐性細胞が現れるが菌株差が大きい。

2) 試験管内耐性上昇

上記株における *in vitro* での耐性上昇は速やかである。

3) 耐性菌の菌力

S. enteritidis の感受性株と, それから得た耐性株の菌力を比較すると, 原株が 10^2 の MLD で, 耐性株は 10^5 となつており耐性株の菌力が低下していることが認められた。

3. *in vivo* 抗菌作用

マウス実験感染は *S. aureus*, *D. pneumoniae*, *E. coli*, *Sh. flexneri*, *S. typhi*, *S. enteritidis*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* などの菌株につい

て感染防禦効果がしらべられたが、*S. aureus* の3株は1回の経口投与で10~20 mg/kg のED₅₀を示した。

Salmonella 3株は1回の経口投与で10 mg/kg 以下のED₅₀を示した。

P. aeruginosa 3株の経口1回投与で44~128 mg/kg のED₅₀が得られ、別の4株で2回の分割投与を静脈内、皮下について行なつたものでは前者が、35~110、後者のED₅₀が20~340 mg/kg で、皮下投与は劣ることが認められた。

Klebsiella に対する効果は *in vitro* と同様あまり期待できない成績であつた。

以上、FOM の抗菌作用についてはこれまでの物質に見られない種々の特徴があり、まだ未知の部分も多い。しかしグラム陽性菌、陰性菌に対し、*in vitro*、*in vivo* において殺菌作用によつて抗菌力を発揮し、とくに *Salmonella* に対する作用が著しい。

自然耐性細胞の出現頻度が高いが、その細胞は原株に比べ菌力が弱い。

また、感受性測定、耐性細胞の出現、および感染治療実験などの成績を総合してみると、菌種の分類、同定上に用いられている生物学的性状以外の菌株間の性状の差がFOM の抗菌作用に影響しているという印象が強い。

基礎面より

Fosfomycin の吸収、排泄、体液、臓器移行

清水喜八郎

東大第一内科

Fosfomycin の体液濃度の測定にあつては、培地 Nutrient agar (Difco)、検定菌 *Proteus* sp. (MB-838) を用い、菌量は普通ブイヨンに1夜培養したものを1%になるよう培地に加え、標準液には、pH 7.0 または 8.0 の 0.05 M Tris buffer か、人血清を用いて測定をする方法に統一されており、以下の成績はその測定法により測定された成績である。

血中濃度

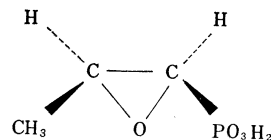
500 mg 1回成人に経口投与で、最高血中濃度は2時間で3.3 μg/ml、6時間で1.6 μg/ml (7施設 22例平均)、100 mg 経口投与にて2時間で5.5 μg/ml、6時間で2.3 μg/ml (10施設 31例平均) の値がえられたが、各施設間でかなりのバラツキがみられた。尿中からの回収率は、24時間で24~29%である。

本剤の血中濃度におよぼす食事の影響をみると、食後服用時が食前服用時に比しておくれて高くなる成績と、あまり変わらない成績がみられる。

NaHCO₃ 4g とともに服用した場合は、明らかに血中濃度の上昇を認め、約3~7倍くらいになり、尿中からの回収率も3~9倍に増加する。つまり本剤の吸収が多くなつたことを示している。

このように本剤は投与条件によりかなり血中濃度にバラツキがみられることが推定されNaHCO₃を投与することによりFOMの分解が妨げられることが認められた。

本剤の溶解度はpHにより、かなりの差が認められ、pH 1.2 >40%、pH 2.3 30%、pH 3.0 27%、pH 3.9 10.7%、pH 5.6 4.2% と溶解度にかかなりの差がみられる。FOMの酸性液中で力価の残存をpH 1.2→3.0についてみてみると、pH 3.0では3時間で95%の力価の残存を認めるが、pH 1.2では、3時間で4.7%しかみられない。これらの成績を合わせ考えると、本剤の溶解度と力価残存とのかねあいにより、吸収に差がでることがバラツキの1因であり、また酸性溶液中の分解物はpH 1.2でかなり多く、その分解物はglycolであつた。このことも胃液酸度との関係で血中濃度バラツキの1因になる。



Glycol の急性毒性は増強されない。

本剤の臓器内濃度は腎は血中濃度より高く、ついで肺肝の順でこれらは血中濃度より低い。これらの体内分布の各臓器での測定値は動物実験において生物検定と、放射能検定の成績は一致し、体内で代謝物は生成されない。

本剤の髄液内移行は1例の報告があり、300 mg を小児に投与し1.44 μg/ml (投与8時間後) に髄液中に検出された。

喀痰中濃度は、0.2~0.3 μg/ml (500 mg 経口投与後) に測定された。

以上、本剤の体内分布の成績をまとめたものは、

(1) FOM-Ca の経口投与後、吸収は比較的速やかで、いつたん全身に分布し、血中濃度は1g投与で5.5 μg/ml の最高血中濃度を示し、以後、速やかに尿に移行し、尿中から約30% くらいが24時間で排泄される。

(2) 腎に高い濃度が認められ、血中濃度の低下に伴つて減少し、24時間後には、かなり低下する。

この測定値は、生物検定および放射能検定はよく一致する。

藤井良知(司会) 表示した FOM の特長のうち 6 項、7 項は本薬剤について甚だ興味深い点であるが、従来私どもが気付かなかつただけで他の抗生物質でも単に物理的に浸透してゆくだけでなく active transport system によりとりこまれるものも多いと思われる。FOM ははつきりと transport system が判つており、入つた後の作用の仕方、量、またその作用点における鋭敏度ということが総合して MIC として表わされると思われる。また耐性機構が他のものと異なり transport system の欠除あるいは compete し合つて能率が落ちることなので、今までの発言のように *in vitro*, *in vivo* の問題で少し変つた点がいろいろ出てきたものと思う。一般に抗生物質の有効性という面から言えば、この物質も普通の新薬並みには effective であるということが出来るが、この物質が私達に与えてくれる大きな merit は化学療法の本質に触れる新しい研究テーマを与えてくれた点であると思う。私達は基礎臨床を簡単に割切っているが、基礎から出た data を如何に臨床に反映してゆくかという中継ぎを精細に検討してゆくことはこの学会の場でも必要であり、そこに問題点がたくさん含まれると考える。基礎と臨床の関連について紺野博士の発言を求めらる。

基礎と臨床の関連

紺野昌俊

帝京大学小児科

Fosfomycin (FOM) の基礎と臨床の関連については、以下のことが考えられる。

1. 細胞壁の合成阻害剤である。感性菌は速かに溶菌する。
2. α -GP または G 6 P の能動輸送系により細胞質内にとり込まれる適当な薬剤の添加により、生体内でも抗菌力を増大させることは可能なのであろうか。
3. 菌の側の能動輸送系により薬剤がとり込まれるような場合、生体内でも薬剤濃度が低くても、薬剤は菌体内にとり込まれるのだろうか。
4. 菌種(感性菌)による MIC の相違は、何を意味するのだろうか。

※血中濃度の意味……臨床効果との関連。

※好氣的、半嫌氣的、嫌氣的条件およびその他の菌の周囲の条件によつて生ずる菌の代謝系の相違。

※サルモネラ菌の感受性の良さ、あるいは試験管感受性と臨床効果の不一致に対する説明。

5. Mutant frequency の高いことから、これらの FOM 耐性菌の生体内残存あるいは病原性は?

6. FOM 耐性菌は、一般的に増殖速度が遅いが、ことに大腸菌の FOM 耐性菌は glucose を唯一の炭素源とした培地には発育しないが、その他の菌種に見られる FOM 耐性菌は必ずしもそうではない。

耐性機構の解明とより強力な抗菌物質へのアプローチ、あるいは生体内でより殺菌効果を昂めるための試み?

7. 毒性の少ないことから、ペニシリン・セファロスポリン系薬剤使用不可能で腎障害を有する患者にとつては、福音となる可能性を有する……ことに静注剤。

8. 経口剤はサルモネラ保菌者に対し、優れた除菌効果を示し、また試験管内ではあまり優れた抗菌力を示さない菌に対しても臨床効果を示した成績も散見されたが、このような溶菌作用の強い物質が大量に腸管内に注入された場合、腸管内細菌叢の変動と溶菌物質の行方については、極めて重要な問題を提起している。

以上、その論拠となる基礎的な検討については後ほど討論の中で時間があれば述べたい。

臨床面より(内科系)

三木文雄

大阪市大第一内科

内科 22 機関、小児科 19 機関における Fosfomycin (FOM) 経口投与の臨床成績の集計を報告する。

内科における FOM 投与症例 134 例中、他の抗菌剤併用 12 症例および感染症か否か疑わしい 2 症例は治療効果の検討から除外した。なお後者 2 症例は副作用検討には加えた。

小児科 200 例中、167 例はドライシロップ投与例、33 例はカプセル投与例である。

内科 120 例中、著効 24 例、有効 53 例、無効 38 例、効果不明 5 例(有効率 67%)、小児科 200 例中著効 72 例、有効 86 例、やや有効 16 例、無効 26 例(有効率 79%)である。

疾患別に臨床効果をみると、内科では呼吸器感染症 93 例中著効 15 例、有効 44 例、無効 31 例、不明 3 例で、このうち急性上気道炎、急性気管支炎計 40 例中 33 例が著効または有効の成績を示したが、肺炎 20 例中著効有効それぞれ 5 例とやや有効率が低い。いっぽう肺化膿症 3 例中、著効有効各 1 例を認めている。小児科では 82 例中著効 35 例、有効 25 例、やや有効 9 例、無効 13 例で、猩紅熱 8 例の有効率は 12.5% ときわめて低いが、急性上気道炎、急性気管支炎、肺炎の有効率

はいずれも 80% 以上を示した。

尿路感染症は内科 18 例中 14 例, 小児科 57 例中 48 例が急性感染症であるにも拘わらず, 内科では著効 5 例, 有効 7 例, 無効 5 例, 不明 1 例 (有効率 70.6%), 小児科では著効 21 例, 有効 23 例, やや有効 6 例, 無効 7 例 (有効率 77.2%) と, 一般の抗菌剤に比して, やや劣る成績である。

胆道感染症は内科の 3 例だけで, うち著効有効それぞれ 1 例である。

小児腸管感染症 52 例中, 著効 14 例, 有効 32 例, やや有効 1 例, 無効 5 例 (有効率 88.5%) で, このうち, とくに急性大腸炎に対する効果はシロップ剤, カプセル剤ともにきわめてすぐれ, 24 例中著効 13 例, 有効 10 例の成績を示した。

この他, 小児で腹膜炎, 髄膜炎それぞれ 1 例はいずれも有効の成績であるが, 内科の敗血症 2 例は無効または不明に終わっている。

起炎菌別に臨床効果をみると, グラム陽性球菌, 陰性桿菌いずれにも効果が認められるが, とくにブドウ球菌, 大腸菌感染症に対する効果がすぐれ, 変形菌, 緑膿菌に対してもかなりの効果がみられる。また小児において, サルモネラ感染 21 例中 16 例有効が目される。

内科の症例について細菌学的効果をみると, ブドウ球菌感染 6 例中 5 例, 大腸菌感染 9 例中 6 例, 肺炎桿菌感染 4 例中 2 例, 緑膿菌感染 7 例中 2 例に除菌が認められたが, インフルエンザ菌感染 5 例は全例, 細菌学的無効に終わっている。

小児科において起炎菌の FOM 感受性と臨床効果の関係が検討されたが, 一定の関係は見出し難い。

FOM の 1 日投与量は, 内科では 1.5~4.0 g, 小児科では 40 mg/kg 以下~160 mg/kg 以上に分布しているが, 内科, 小児科とも, 臨床効果の上に明らかな dose response は認められない。

副作用として, 内科においては対象 124 例中 GOT, GPT の上昇 12 例 (9.8%) が注目される。しかし, この GOT, GPT 上昇は, いずれも FOM 投与中止後速やかに正常値に復し, また他の肝機能検査成績に全く異常を示さない点から, 果して副作用とすべきか否かは疑問である。この他, 発疹, 好酸球増多のようなアレルギー反応も各 1 例にとどまり, 消化管障害も 9 例だけである。小児科においては, ドライシロップ投与 178 例中, 下痢 16 例, その他の消化管障害 7 例とやや高率であるが, その他の特記すべき副作用は認められていない。

臨床面より (外科系)

中山一誠

日本大学第 3 外科

外科領域として, 外科, 泌尿器科, 産婦人科, 眼科, 耳鼻咽喉科, 整形外科, 皮膚科, 口腔外科, 57 機関からの Fosfomycin 使用症例は, カプセル剤 892 例, ドライシロップ 52 例, 計 944 症例である。効果判定基準は各機関の基準にしたがつた。各科別に検討すると, 外科では, 軟部組織の感染症が主体であり, 170 症例中, 著効, 有効は 114 例, 有効率は 70.8%, やや有効を含むと, 91.9% である。投与量別には, 1 日量 1.5~2.0 g 群が優れた臨床成績を示した。起炎菌別臨床効果では, グラム陽性菌の単独感染では, 有効率 55.4%, グラム陰性菌では, 63.6%, 混合感染では 83.8% であつた。外科処置の有無による成績では, 非処置群が良い成績を示したが, これは疾患の重症度の差によるか, あるいは Fosfomycin の効果によるかその判定は困難である。副作用は 170 例中 9 例 (5.29%) に胃腸症状を主に認められた。泌尿器科領域の総症例は 285 例であり, 急性単純性尿路感染症 155 例中, 著効 87 例, 有効 55 例で有効率 93.4% と当然のことながら良好な成績を示した。急性複雑性尿路感染症 11 例では全例有効であつた。慢性単純性尿路感染症 40 例では著効 14 例, 有効 20 例で有効率 87.2% であり, 慢性複雑性尿路感染症 58 例では著効 10 例, 有効 22 例, と有効率 58.2% と成績が悪く従来薬剤と同様である。いっぽう, 淋疾に対しては症例が少ないが, ほとんど効果が見られず, これがペニシリンとの相違である。投与量と臨床効果との関係は 1.0 g 群とそれ以上の群では差がみられ, 1.5 g 以上 1 日量として必要である。投与日数と臨床効果との関係では, とくに差がみられず, 尿中細菌の消長については, 急性症に比べ慢性症では当然のことながらおとる成績であつた。副作用は 285 例中, 胃腸障害を主に 40 例に認められたが, その中 34 例は胃腸症状を主体としている。産婦人科領域では症例数 110 例で尿路感染および骨盤内感染が主体であつた。尿路感染では 55 例中 48 例に効果を認め有効率 87.3%, 骨盤内感染では 38 例中 30 例有効で 78.9%, また産褥乳腺炎 14 例中 10 例有効で 71.4% の有効率を示し, 全体としては 110 例中 91 例に効果を認めその有効率は 82.7% であつた。いっぽう細菌学的有効率は 84.7% であつた。投与量と臨床効果の間では最小 1 日量 1.5 g 以上であり, とくに差は認められなかつた。副作用は 110 例中 15 例 (13.6%) で, 胃腸障害が主体であつた。眼科領域の成

績はカプセル剤 57 例, ドライシロップ 16 例, 計 73 症例であり, 主な疾患は麦粒腫, 慢性涙囊炎, 角膜潰瘍等である。カプセル剤による有効率は 80.7%, ドライシロップでは全例に有効であった。副作用はカプセル剤, 57 例中 8 例 (14.4%), ドライシロップ 16 例中 1 例 (6.3%) でいずれも胃腸障害である。耳鼻咽喉科領域の成績はカプセル剤 101 例, ドライシロップ 29 例, 計 130 症例であり, カプセル剤による主な疾患は急性化膿性中耳炎, 急性扁桃腺炎等であり, ドライシロップでは急性化膿性中耳炎が主体であった。カプセル剤による有効率は 74.3%, ドライシロップでは 75.8% であり, 投与量と臨床効果との間では, 2.0g 群の成績が不良であったが, 症例数がばらついており, その因果関係は不明である。副作用はカプセル 101 例中 7 例 (6.9%), ドライシロップ 29 例中 5 例 (17.2%) いずれも下痢が主体であった。整形外科領域の成績では 40 症例中 26 例が骨髄炎でその主要部分を占め, 起炎菌としては 38 例中 26 例がブドウ球菌によつた。有効率は著効, 有効で 52.5%, やや有効を入れると 77.5% であった。副作用は 40 例中 12 例 (30%) 認め, その主体は下痢であった。皮膚科領域の成績は 41 症例で, その主体は外科と同様に軟部組織の感染症であり, 起炎菌では黄色ブドウ球菌によるもの 16 例, 皮膚粘膜ブドウ球菌 12 例が主である。投与量 2.0g 群と 3.0g 群では特差はなく, 41 例中, 30 例に効果が認められ 73.0%, やや有効まで 90% であった。副作用は 41 例中 5 例に認められ, そのうち発疹の 1 例は投与を続行し治療後は軽快した。口腔外科の成績では 36 例中, 智歯周囲炎 18 例, 顎骨骨髄炎 13 例が主な疾患であり, 投与量と臨床効果の間にはとくに差がなく 36 例中著効, 有効含め有効率 72.2%, やや有効を入れると 83.3% であった。副作用は 2 例, 食欲不振と軟便を認めた。

総括

全症例 944 例を総括すると, 投与量別臨床効果では, とくに著明な差は認められなかつた。起炎菌別臨床効果では, グラム陽性菌群のうち黄色ブドウ球菌では優れた効果を示したが, 皮膚粘膜ブドウ球菌では多少悪い成績であった。グラム陰性菌群では, 大腸菌に対しては優れた成績であった。いつぼう肺炎桿菌に対しては有効率 66.7%, 緑膿菌に対しては 53.3% とこの種の細菌に有効な薬剤の少ないことから, 投与量, 投与方法を考慮すれば有力な薬剤となろう。混合感染例について症例が少なく, 明確でない。副作用については検討し得た 896 症例中, 104 例 (11.6%) に副作用が見られた。そのうち主なものは胃腸障害であり 87 例 (9.7%) に見られた。胃腸障害のうち下痢 48 例が高い頻度である。そ

の他, 発疹が 6 例, 視力障害, 白血球減少の報告もあつた。GOT, GPT 両者の軽度の上昇が 5 例, GPT だけの軽度の上昇が 2 例に見られた。

司会: 今までの提示の中で *Salmonella* によく効いていたように思われる。また MIC に比して腸管感染症の治療成績もよい。この点については伝染病院グループの平石博士にお願いして別の研究組織で進めており, 進行状態は順調と伺っている。差支えない範囲で平石博士の発言をお願いする。

〔追加〕 平石 浩 (都立豊島病院, 腸管感染症研究班)

10 伝染病院 (または隔離病舎) と都衛生研究所のグループで, 本年春から急性腸管感染症に対する Fosfomycin の治療効果検討を行なっている。6 月 21 日に第 1 回の中間検討会を行なつた。赤痢については, 38 例中発症者が 29 例あり, 発熱のあつた 15 例中 12 例は翌日から平熱となり, 便の性状は 1 週以内に 29 例中 28 例で正常になつた。また保菌者を加えた 38 例全例で, 5 日間の治療期間中に菌陰性となり, 再排菌は 1 例もなかつた。サルモネラ症については, 投与開始当時に排菌が認められていた 21 例で, 有熱 4 例はすべて投与第 2 日から平熱となり, 便性は, 下痢のあつた 9 例中 8 例で 6 日以内に正常に復した。排菌は 21 例全例で 10 日間の投与期間中に陰性となつたが, そのうち 3 例で再排菌がみられた。

以上の赤痢, サルモネラ症に対する 3 本剤の効果は, 従来の薬剤のうちでもかなり優れているように思われるが, 何分にも例数が少ないので, さらに治験を続行しつつある。

司会: 単なる臨床評価だけではなく, この物質が化学療法学に与えてくれるいろいろな意味を全部評価するのが目的であるが, 新薬であるからには臨床評価だけは, いちおうしておかなければならない。中山博士からは外科系では従来のものと同程度に有効という印象が話されたが, 内科系について三木博士に伺いたい。

三木: 内科系の成績だけ見ると他の薬剤より有効率が低い感じをうけた方があるかも知れない。今度対象となつた疾患の中で合併症があるものがひじょうに多かつたことがその原因の 1 つと思う。有効率から見れば他の薬剤との間に大差はない。それよりも緑膿菌感染症で菌が消えた症例があることのほうを重要視したい。

司会: *in vitro* に比べて *in vivo* が良いという傾向であるが, その点につき中沢博士。

中沢昭三 (京薬大): 注射剤についての動物治療実験では, 従来のペニシリン系, セファロスポリン系を上回る成績が陽性菌, 陰性菌について MIC が 25 μg 程度で

も出ている。経口剤についてはまだやつていない。

司会：FOM の取込みで、環境による影響が他のものより大きいようであるが、この点紺野博士に追加してほしい。

紺野：配布した対議資料にあるように大腸菌、*Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Salmonella* について MIC に及ぼす G 6 P の影響などを、好気性培養、10% CO₂ 孵卵器培養、水素置換の嫌気性培養で比較している。大腸菌、*Klebsiella* では G 6 P が 10 μg 前後でいちばん MIC が良くその上下では逆に悪くなる。一定濃度の G 6 P がないと FOM は取りこまれないので CO₂ 孵卵器でも好氣的でも差がない。しかし、*Proteus mirabilis* とか *P. vulgaris* では好氣的にすると五島博士のようにバラツキが大きく山がなくなるが、CO₂ 孵卵器では奇妙に一致してくる。すなわち CO₂ 孵卵器の条件では FOM の取込みは一定の関係を保つてくるところが、ひじょうに興味がある。*Staphylococcus*, *Pseudomonas* でも同様な条件で出てくる。*Salmonella* はむしろ大腸菌に近い。

Salmonella になぜ効くのかを調べるために、合成培地に、グルコース、αGP, G 6 P など炭素源を一つだけにして糖の利用をみると、その利用の速度はひじょうに良いし、また悪い株は全く見当らない。*Salmonella* に関してはひじょうに取込みがよい。

したがって腸管内で *Salmonella* と大腸菌とかがあつた時 FOM が来ると、まず *Salmonella* が FOM を取り込む。これがない時は大腸菌、*Klebsiella* の順で取り込む。*Proteus* などは後のほうではそばそと取り込む。腸管内の CO₂ の条件については問題はあるが、一定の条件を与えれば *Proteus* とか *Pseudomonas* にも効いて良い。ただ *Salmonella* の効き方とはちよつと違うという可能性がある。

司会：この点について五島博士の意見を。

五島：*Salmonella* できれいな peak になり、動物実験の成績も良いのが不思議だったが、紺野博士の説明で解釈し易い。ただ種々な因子が複雑に関与して MIC を変えてゆくのを経験すると菌種の差というよりは菌株の差によつて FOM の感受性、効果がかなり違うという印象をもつ。

紺野：ご指摘のとおりである。私は菌種の差として一般的概念としての差を述べた。菌株によつては、FOM 耐性菌は αGP を炭素源として生きられない。またグルコースを炭素源として生きられないことが言われているが、大腸菌について調べるとそのとおりである。最後に特異的パターンを示した菌株を選び出して記したが、例えば帝京大学 *E. coli* 25 株中 4 株はここにあげた差はグル

コースを炭素源とした合成培地では発育しない。HI では G 6 P の影響が少なく 100 μg 以上、NA ではあまり差がない。ただ 4 番目の TE 115 株は合成培地上では生えないが、HI では 3.13, CO₂ 孵卵器では 1.56 μg と NA よりももつと低い値を示す。

この関係は *Klebsiella*, *Proteus* などでグルコースを炭素源として利用できないのに感性であるのを見ると解釈はむずかしく、むしろ菌の産生するアルカリフォスファターゼの影響が大きいのではないかと考えている。

司会：他に発言はないか。FOM は mutant がかなり出てくるが、これについて中沢博士の見解を求める。

中沢昭三：私達の仕事では最初 *in vitro* で mutant が高率に出るので驚いた。RFM, NA, PA と同程度の高率である。*In vivo* ではその残存が問題なので rat を用いて大腸菌の菌数の変動と mutant の出現率を調べた。治療直後はかなり高率に出現するが FOM 投与を止めると翌日から減つて 2 日目にはほとんど mutant は消失してもとの菌叢に戻る。また mutant 消失を目的として FOM と PC, TC, PL などの組合せを考えたが、どれも大腸菌に対して協力作用がない。ただ葡菌では PC, セフェロスポリン系である程度出る。またリゾチーム併用でひじょうにきれいな相乗作用が出た。今後 *in vitro* は悪いが、*in vivo* は効くというような陽性菌については生体内のリゾチームの協力作用を考えるべきだと思う。

司会：ペプチドグリカンの Mur, NAc と Glu, NAc の交互の連続、そこを切るのがリゾチームであり、Mur, NAc の合成阻害をするのが FOM であり、これら 2 つの作用点はいへん近いところにあることから中沢博士のお話はいへん興味がある。ではその mutant は何ゆえに mutant になつているのか教えてほしい。どういふ種類の耐性菌なのか、どなたか。

紺野：グロースカーブを描いてその中から出てきた。後で生えてきた菌はだいたい FOM 耐性菌である。動物ではなく試験管内の結果なのでこれでいいかどうかは判らぬが、そういう耐性菌は大腸菌では確かにグルコースを炭素源として生きられない菌がほとんどである。

司会：分裂速度は悪いと思うがどうか。

紺野：一般的に増殖は悪い。

司会：では mutant が臨床に及ぼす影響はあまりないと思われる。また普通の耐性菌と少し意味が違うところもある。今度は臨床に戻り研究会の段階で心配された GOT, GPT の上昇をすぐ肝障害に結びつけがちであるが FOM の際の GOT, GPT 上昇について三木博士か清水博士の見解を求めたい。

清水：三木博士により副作用のところで GOT, GPT の上昇が数%に見られるというデータが示された。先刻

述べたように、この薬剤は生体の中で代謝物がないこと、血清蛋白結合がきわめて少ないこと、その構造、実験成績から抗原性がないことが言われているにも拘わらず、これだけの肝障害の例が出て来たところに1つは奇異の感をもった。そこで他の薬剤との対比を思い立つてDKBとメデマイシンについて肝機能検査を実施した症例についてトランスアミナーゼの上昇率を見た。ひじょうに面白いことはほとんど同じくらいの%に出ている事実である。またDKBについて肝機能検査が薬剤の投与前、投与後に充分行なわれた例は168例である。メデマイシンは130例である。それに対しFOMでは実に509例が完全に肝機能検査が実施されており、しかもそこに示されたGOT、GPTの上昇の%は3者ではほぼ同じであった。これにより皆さんにこの薬剤の肝に対する影響を考慮願えれば幸いと思う。肝機能検査についてこれほど多数checkされた新薬剤は他にないと思う。

三木：只今トランスアミナーゼ上昇を肝機能障害という表現でされたが、私はこの点問題と思う。研究会の段階でGOT、GPTが高くなるのがかなり問題となつたのでアンケートではそれ以外の肝機能の成績もできるだけ細かく記して戴いた。それで清水博士の指摘のようにこの面のcheckがいまままでの薬剤の開発のときよりも詳細に行なわれたと思う。それにも拘わらずほかの肝機能検査は全く異常値が出てこなかつたこと、またもう1つの問題はトランスアミナーゼの上昇が12例あることを表示したが、そのうち6例が1週間以内のひじょうに短期間投与で投与中に上昇し、中止できつと下つている。これが果して肝機能障害とみるかどうか。単にトランスアミナーゼが上つただけと単純に見たほうがいいのではないかと思う。

清水：私の発言をとりけしてトランスアミナーゼの上昇ということにさせていただきたい。

司会：実はこの問題は研究会の途中ではたいへん心配して米国側に問い合せ、また肝障害動物についてFOMの影響を見てもらつた。臨床例でも肝障害が本当にある肝炎その他の患者に使用して別にトランスアミナーゼの上昇のない例もあり、肝障害動物に負荷したばあい悪影響がなかつたとか、米国ではこの問題のため人体実験をしたようであるが、陰性成績が出ている。しかし因果関係を否定できないcompatible caseというものには確かにある。Reversibleで少数で臨床的には問題がないわけであるが、しかし他のアミノグリコシド系、マクロライド系でも同じ%であることを清水博士は述べており、やはり上昇することについてはこれから調べてゆかなければならないと思う。

私は疑問に思っているのは α GP、G6Pのactive

transport systemを通じて菌に取り込まれるというのであるが、動物細胞にも取り込まれているのか、そうでないのかどのように考えるか、それがGOT、GPTの上昇に関係することはないか、いままで出た問題ではないが意見をききたい。

紺野：動物細胞へのとりこみはやつていない。ただGOT上昇と直接関係があるかどうか解らないが、もし小腸上部に細菌が異常に増殖しているような症例、何か基礎的疾患があれば上昇するが、そういう症例にFOMを大量使用して菌が速やかに溶菌した場合、その溶菌した物質がどうなるかが気になる。もし吸収されれば肝毒性を示してもかまわないと思う。

司会：トレポネーマ感染の場合のヘルクスマイマー現象的の考え方と思う。たんだん時間が迫つてきたが、この分解産物はグライコールというひじょうに簡単なものでそれ以外のものはないようであるが、これが抗原として作用するかどうか臨床的に低率ではあるが発疹、じんま疹があつた。これらは偶然にも入ってくる可能性はあるが、動物実験で否定されている抗原性についてどのように考えるか。

三木：発疹は2例であるが、1例はおそらくインドメサシンのためと思う。抗原性に関して末梢の血液像についても注意を払つたが、好酸球が増えたのはただ1例だけであつた。ほかの薬剤に比べて血液像の上から言つても抗原性は少ないと思うが基礎的なデータはもちろん必要と思う。

司会：FOMについてフロアから発言があれば自由に願いたい。

清水喜八郎：私はこの薬剤の体液濃度を調べた際、かなりバラツキが出たことが薬効に如何にはねかえるか疑問に思つていたが、本日の臨床関係2人によりこの薬剤の有効性に関してあまりdose responseが見られなかつたということが内科系、外科系双方から出された。これは症例のとり方によりそうなつたのか、あるいはこの薬剤の作用機作という面から考えてその可能性があるのか。この点問題として残ると思う。

司会：興味あることだが意見はないか。どちらの可能性が高いかスペキュレーションをする人はないか。あるいは将来の問題として残すか。

三木：一般にdose responseを見るばあい臨床的にはどうしても重症例には多く使う。軽症例には少なく使うということになる。臨床データでdose responseがないということは内科の症例数ではつきりとはいえないが、小児科ではpro kgいくら以下となると途端に効果が出ないことが一般にある。この薬剤ではそれがつきり出していなかつたことは、やはりdose responseが

なかつたことを意味し、清水博士の指摘のとおりと思う。

紺野：いま小児科領域に dose response がなかつたことがいわれたが、軽症の時は量を少なく使っていると思う。これは使わなくても治つたかも知れないという感じがする。私は小児科領域のデータでもある一定以上使わなければだめではないかと思つている。

司会：中山博士に伺いたい。

中山：外科領域の莫大な症例を集計させてもらつて dose response がないというのは本剤が胃液により epoxide が壊れて glycol になるのがまず1つの原因と思う。そこにはなかなか dose response をきめることは難しかろう。Klebsiella, 緑膿菌など効きにくいものにつけこう良い有効率を示したが、これは投与方法、投与間隔を考えればもつと良くなるのではないかということを経験で話した。

清水博士の示したように、重曹添加で胃液中で壊されずに速やかに小腸にゆくことで高い血中濃度が得られたように、dose response が出ないというのはかなりの量を入れても胃液でこわされるというのが1要因と考えている。

司会：お聞きのようにこの物質は、とにかく今の段階で effective であるといつてよい。さらに useful かどうかはこれから検討されるわけであるが、どうもかなり良いところに行きそうな気がする。しかしいくつかの問題点が残っている。本日はCa塩の検討であつたが、実は静注用のNa塩を現在検討中である。いま中山博士の述べたこと、また清水博士が提示した食事の影響、安定

性、溶解性の問題など、そういったものは今度は静注剤検討の次元で解答が出ると思う。さらに今度は軽症ではなしに重症感染症に対してもぜひぶん使われることであらう。そこで、いつそう確かに FOM の評価が行なわれることと思う。

時間が来たのでこれで終るが、演者、聴衆の御協力を感謝する。

〔新薬シンポジウム 3〕

Tobramycin

司会 石山 俊 次(日本大学)

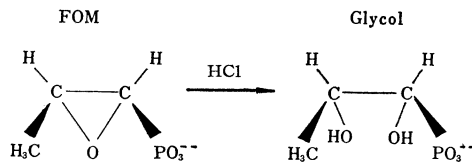
司会にあつて

石山 俊 次
日本大学第三外科

Tobramycin は、Nebramycin(1967年 W. M. STARK らが発表した新広域抗生物質複合体)の Factor 6 で、1970年 K. F. KOCH らが、その化学構造とともに、Tobramycin と命名したアミノ配糖体系抗生物質で、水に易溶性、吸湿性で、無色、水溶液としても体内でも極めて安定な物質である。

本邦では、1972年から米国内とほとんど同時に臨床試験を開始し、慎重な研究を重ねて、先頃いちおうの結論をえた。このシンポジウムは、それぞれ多数の研究者の成績を、代表者がまとめて報告し、大方の討議に資するものである。

Comparison of chemical structures of 4 aminoglycoside antibiotics



Drug	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	
Tobramycin	-NH ₂	-H	-OH	-CH ₂ NH ₂	-NH ₂	-OH	-CH ₂ OH	-NH ₂	
BB-K8	-OH	-OH	-OH	-CH ₂ NH ₂	-NH ₂	-OH	-CH ₂ OH	-NHCOCH(CH ₂) ₂ CH ₂ NH ₂ OH	
DKB	-NH ₂	-H	-H	-CH ₂ NH ₂	-NH ₂	-OH	-CH ₂ OH	-NH ₂	
GM	C ₁	-NH ₂	-H	-H	-CH(CH ₃)NHCH ₃	-NHCH ₃	OH CH ₃	-H	-NH ₂
	C _{1a}	-NH ₂	-H	-H	CH ₂ NH ₂	-NHCH ₃	OH CH ₃	-H	-NH ₂
	C ₂	-NH ₂	-H	-H	-CH(CH ₃)NH ₂	-NHCH ₃	OH CH ₃	-H	-NH ₂

1. 抗 菌 力

中 沢 昭 三

京都薬科大学微生物学教室

新しいアミノ配糖体抗生物質 Tobramycin (TOB) の *in vitro* および *in vivo* における抗菌力について抗菌作用類似の GM, DKB を対照として細菌学的面から評価したので報告する。全国 48 施設のご協力に厚く感謝致します。

1. 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌群についてはブドウ球菌, *Bacillus* 属およびジフテリア菌に対して TOB は GM, DKB とほぼ同様に MIC 0.19~1.56 $\mu\text{g/ml}$ とひじょうに強い抗菌力を示したが, レンサ球菌の一部, 肺炎球菌, 嫌気性菌に対しては 25 $\mu\text{g/ml}$ 前後とその抗菌力は弱かった。グラム陰性菌群についてはリン菌, ゴイ膜炎菌やサルモネラの一部を除いて測定した大部分の菌種に対し, GM, DKB と同様に強い抗菌力を示した。とくに緑膿菌に対しては 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と GM 同様のひじょうに強い抗菌力が認められた。また変形菌, 肺炎桿菌に対しても 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 前後で, 優れた抗菌力が認められた。

2. 臨床分離株の感受性分布

全国 20 施設において分離されたブドウ球菌約 670 株, また同様に全国 30 施設において分離された大腸菌約 800 株については TOB は GM とほぼ同様の感受性分布を示し, DKB の感受性はやや劣っていた。なお耐性菌はほとんど認められなかった。全国 42 施設において分離した緑膿菌約 1,500 株について TOB は GM, DKB に比べ抗菌力が優れていることがわかった。この点は TOB と GM の感受性相関を見ても明らかである。プロテウス属についてはインドール陽性株, 陰性株とも GM に対する感受性が最も優れていた。肺炎桿菌約 600 株, エンテロバクター約 100 株については TOB, GM, DKB ともにほぼ同様の感受性分布が見られるが, 若干に GM に対する感受性が高い。*Serratia* 約 100 株については明らかに GM の感受性が最も優れていることが認められた。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

pH の影響については緑膿菌 28 株により検討された結果, pH 6.5~6.0 の酸性側において若干, 抗菌力が低下することが認められている。接種菌量の影響に関しても緑膿菌 12 株について検討され, $10^6\sim 10^7$ cells/ml では影響が見られないが, それ以上の菌量では抗菌力が低下していた(東邦大微生物)。血清の添加による影響につ

いては緑膿菌 2 株について検討され, その結果, 血清 50% 添加によつてわずかに抗菌力が低下するが, その影響は小さいことが認められている(シオノギ研)。

4. 増殖曲線に及ぼす影響

緑膿菌 2 株について, 対数期に薬剤を添加し経時的に生菌数の変化を測定し, TOB と GM について比較検討したが, 両剤とも 2 MIC 濃度では顕著な殺菌作用が認められ, 薬剤添加後, 数時間以内にほとんどの菌は死滅することがわかる。いつぼうの菌株において薬剤作用後 regrowth する現象が見られたが, 後の検討により本菌 $10^6\sim 10^7$ 個に 1 個の割合で存在する低感受性の変異株が増殖することによるものであろうと推察している。

5. マウス実験の感染症に対する治療効果

緑膿菌, ブドウ球菌, 大腸菌, 変形菌の各感染疾に対する治療効果を薬剤投与後のマウス延命効果により測定した。ブドウ球菌, 大腸菌とともに Kanamycin 耐性であるが, TOB, GM, DKB はいずれも優れた感染防御効果を有していた。ブドウ球菌, 大腸菌, 変形菌については *in vitro* で最も抗菌力の強い GM がやはりこの感染防御実験においても最も優れた治療効果を示した。緑膿菌については *in vitro* 同様 TOB が最も優れた感染防御効果を示した。

6. 電子顕微鏡による抗菌像の観察

緑膿菌 *Pseud. aeruginosa* No. 12 株に対する TOB 5 MIC および 10 MIC それぞれ 3 時間および 6 時間作用後の抗菌像を走査型ならびに透過型電子顕微鏡により観察した。切片像でも見られるように細胞壁, 細胞質を保持したまま球状になつた細胞がかなりの頻度で見出される。また, 細胞内に顆粒が多く見られ, そのままの形で細胞質が抜けた像もひじょうに多く認められる。中には伸長化する細胞も認められるが, 別の観察からこれは薬剤のごく低濃度作用による場合に多く見られることを認めている。

2. 吸収, 排泄, 分布, 代謝

清水喜八郎

東京大学第一内科

TOB の標準曲線は, standard に何を用いるかにより差があり, 阻止円の直径は serum を用いた場合が最も大きく, 次いで buffer pH 8.0, buffer pH 7.0 の順である。すなわち, TOB の血中濃度は, どの標準曲線を用いたかにより測定値に差がでてくることを示している。このことは, TOB にだけ限つたことではなく, 他のアミノ配糖体系薬剤についても同様である。

TOB を腎機能正常成人に筋注投与した場合の血中濃

度(平均値)を Monitrol 血清を standard として測定した場合には、投与後 30 分~1 時間で最高血中濃度に達し、その値は、40 mg で 3.2 $\mu\text{g/ml}$, 50 mg で 3.9 $\mu\text{g/ml}$, 60 mg で 4.9 $\mu\text{g/ml}$, 80 mg で 6.1 $\mu\text{g/ml}$, 100 mg で 7.7 $\mu\text{g/ml}$ である。すなわち、TOB の投与量と最高血中濃度との間には、明らかな相関関係が認められ、このことは、本剤の投与量と臨床効果ならびに副作用との関連を考える場合に極めて大切な data となつてくると考えられる。

腎機能障害時には、障害の程度に応じて血中濃度の蓄積がみられるので、腎機能障害患者に使用する場合は投与量に対する配慮が必要である。

TOB の血中濃度を他のアミノ配糖体系薬剤と比較した成績では、GM および DKB とはほぼ同じであるが、BB-K 8 とは、TOB のほうがやや高い値が得られている。

腎機能正常時の TOB の尿中排泄率(平均値)は、筋注投与 6 時間内では、50 mg 投与で 65.4%, 80 mg 投与で 75.1%, 100 mg 投与で 57.3% である。筋注投与 12 時間内および 24 時間内の尿中排泄率もほぼ同様の 60~70% の値が得られている。

TOB の胆汁中への移行は、他のアミノ配糖体系薬剤の場合と同様に、血中濃度に比較して胆汁中濃度はかなり低く、胆汁中への移行は良好でない。

ラットに筋注後の組織内分布は、腎>血清>肺>脾>肝の順に分布し、投与量と組織内濃度との間には、明らかな dose response が認められる。このことは、腎機能正常成人で認められた投与量と最高血中濃度の dose response の成績とともに注目すべき成績と考えられる。

TOB は生体内では代謝を受けずに、TOB そのものとして、大部分が尿中に排泄される。このことは、ラットでの血中濃度、尿中濃度は、ともに bioassay および radioisotope を用いての測定値がほぼ一致したこと、ラットおよびヒトの尿中排泄物について、TLC, bioautography を行なつた検討では、代謝物は認められず、単一成分(対照 TOB と同じ Rf 値のもの)だけを抽出したことにより確認されている。

以上の成績から、TOB の吸収、排泄、分布、代謝に関してまとめると、以下のとおりである。

ま と め

(1) 生体に投与後は速やかに吸収されて、全身に分布する。腎機能正常時の血中濃度は明らかな dose response を示し、尿中へは 24 時間内に 60~70% が排泄される。

(2) 胆汁中への移行は、血中濃度に比較して低値である。

(3) 組織内には、腎>血清>肺>脾>肝の順に分布し、投与量と組織内濃度との間には明らかな dose response が認められる。

(4) 生体内では代謝されない。

3. 内科・小児科

上 田 泰

東京慈恵会医科大学第三内科

Tobramycin(以下、TOB と略す)の臨床成績を、内科領域 28 機関・小児科領域 11 機関からよせられた成績をまとめて、以下に報告する。

本剤の臨床効果を検討するに際して対象とした症例は、全て TOB 単独筋注使用例で、他の抗生剤との同時併用例および局所使用例はここではいずれも除外例とした。ただし副作用の検討の際には、よせられた全症例を対象として集計した。

I 内科領域

内科領域で検討の対象となつた症例総数は 159 例であり、主な対象疾患は呼吸器感染症の 79 例と尿路感染症の 69 例である。

① 呼吸器感染症

呼吸器感染症では、原因菌は *Ps. aeruginosa* が全体の 50%, *Klebsiella* が 22% を占めていた。これらの呼吸器感染症に使用した TOB の 1 日量は、140~180 mg/日が全体の 65% を占め、240~320 mg/日が 9%, 80~120 mg/日が 26% であつた。また、1 日の使用回数では、2 回使用が全体の 73% と最も多く、ついで 3~4 回使用が 21% で、1 回使用は 6% であつた。

このような使用方法によつて得られた臨床効果は、著効・有効が 46%, やや有効が 15% であつた。また、本剤の特長が緑膿菌に対する抗菌力の強さにあるので、呼吸器感染症例の中から緑膿菌分離症例をとりだして臨床効果をみると、著効・有効例は 46 例中 25 例(54%), やや有効例は 7 例(15%) であつた。

興味のあることは、1 日使用量別の臨床効果をみると、1 日使用量を 80~120 mg/日、140~180 mg/日、240~320 mg/日の 3 群に分けて臨床効果をみると、著効・有効はそれぞれ 38%, 45%, 71% となり、1 日の使用量を増すほどよい成果が得られており、いわゆる Dose response が認められた。これを、緑膿菌分離症例だけについてみると、Dose response はよりいつそう明瞭に認められた。

すなわち、成人の呼吸器感染症では、1 日使用量をさらに増して検討した場合には、より優れた臨床成果の得られる可能性が示唆された。

② 敗血症

敗血症7例での臨床効果は有効2例・無効5例であり、無効例が多かった。しかし、敗血症についても呼吸器感染症と同様に、今後検討すべき多くの問題を残していると考ええる。

③ 尿路感染症

尿路感染症は、著効・有効が81%と呼吸器感染症に比べるとはるかに優れた臨床効果が得られている。このことは、TOBがアミノ配糖体系抗生剤であり、腎がその排泄臓器であることから理解される。このように優れた臨床効果の得られる尿路感染症はTOBの重要な対象疾患であると考ええる。

今回の分離菌の種類は、*E. coli*が最も多くて35%、ついで*Klebsiella*, *Ps. aeruginosa*, その他の菌の順になる。分離菌に対するTOBの除菌効果をみると、*Ps. aeruginosa*の約50%の消失を除いて、いずれの分離菌も本剤に良好に反応していた。

1日の使用量別に臨床効果をみると、1日の使用量で40~80 mg/日の20症例の群と、100~240 mg/日が使用された39症例の群とでは、著効・有効はそれぞれ70%と86%であった。これらの成績からして尿路感染症の場合にも、TOBの1日使用量のある程度増したほうが臨床効果も増大するという成績であった。

II 小児科領域

小児科領域で検討の対象となつた症例総数は75例であり、主な対象疾患は、成人の場合と同様に呼吸器感染症(32例)と尿路感染症(26例)であった。

1日の使用量としては、2.5~3.4 mg/kg/日使用が全体の61%と最も多く、ついで3.5~4.4 mg/kg/日使用が21%であった。体重当りの1日の使用量は、成人の場合よりもやや多い量が使われている印象であった。

このような使用量で得られた臨床効果は、尿路感染症では著効・有効92%、呼吸器感染症でも84%であり、成人の場合に比べるとはるかに優れた臨床効果が得られている。

III 副作用

TOBの副作用は、種々のものが報告されているが、それらの副作用のうち、本剤がアミノ配糖体系抗生剤であることから、第1に重要なのは聴力障害の問題である。

今回の集計では、第8脳神経障害と思われるものは成人で6例、小児ではオージオメトリーで異常と思われたものが2例あり、合計8例であった。発生頻度からしては特に多くはないが、本剤の第8脳神経障害については他のアミノ配糖体系抗生剤と同様に、厳重な注意が必要であると考ええる。また、腎機能障害時における本剤では、

時に腎機能低下例および高齢者において、使用に際して十分な注意が必要と考える。

副作用としてつきにみられた第2は、トランスアミネースの上昇で、成人で5例、小児で6例の上昇例が報告されていた。いずれも一過性のものようであるが、今後の注意が必要と考えられた。

今回の報告例には、腎障害をきたしたと思われる症例数は少なかった。ただ内科領域の報告例のなかに急性腎不全の疑いをもたせた1例があつた。本症例については、今後さらに検討すべき問題点が残されているが、本剤使用に際しては十分な注意が必要であることが示唆された。

IV まとめ

内科領域・小児科領域における呼吸器感染症および尿路感染症を中心に、TOBの臨床成績をまとめると、以下のとおりになる。

① TOBの1日使用量は、GMよりも多く使用するほうが優れた臨床成果が得られるようである。

② 尿路感染症に対して、とくに優れた臨床効果が得られた。

③ 呼吸器感染症は、適正な量が使用されるならば、今回報告の臨床成績よりも、よりいつそう優れた成績の得られる可能性が示唆された。

④ 副作用は、とくに発生頻度の多いものはみられなかったが、アミノ配糖体系抗生剤に宿命的な聴力障害には十分な注意が必要であろう。また、トランスアミネースの上昇についても注意が必要である。

4. 外科・耳鼻科・眼科領域

柴田 清人

名古屋市立大学第一外科

本報告のため13研究機関の協力を得ました。厚く感謝の意を表します。

外科領域の臨床成績は110例あり、その内から小児例、他剤併用例等の23例を除外し、87例を対象として検討した。この87例の内、なんらかの形で基礎疾患ありとしたものが85例と、大部分である。その中でも45例の悪性腫瘍と、さらに手術を加えたものうち腹部手術例に胃全摘術10例があるが、これはとうぜん胃癌と考えられるので、最低55例が基礎疾患として悪性腫瘍を有する感染症と考えられる。したがってこの対象となつた症例は、従来の症例よりはるかに重症な外科的感染症であると言える。

疾患別分離菌については *Pseudomonas* が40.3%、*Klebsiella* が21.5%、*E. coli* が16.8%で、*Pseudomonas*

が最も多く分離されている。同一症例から2種以上の細菌が分離されているものも多く、敗血症においては4例から7株が分離されている。胆道系の感染症では一般に *Klebsiella* が多く出ているし、軟部組織の感染症では比較的 *Pseudomonas* が少ない。いずれにしても96.3%がグラム陰性桿菌であり、グラム陽性球菌はわずか4株、3.7%にすぎない。主としてグラム陰性桿菌の出るような症例について、症例検討、効果判定が行なわれた。

疾患別臨床効果は、効果判定基準を各施設の効果判定基準に従ったが、著効判定のない施設もあつたので著効・有効を合わせ、これとやや有効と無効の3段階に分けて検討した。比較的無効例が多いのは腹膜炎で、13例中4例で主に術後感染としての腹膜炎が対象となつている。次に無効例の比較的多い胆道感染症は、その起炎菌の感受性およびこの薬剤の胆汁中排泄の面からみてもうなづけれる。その他、敗血症、深在性膿瘍等に無効例がやや多いように思われる。全体としてみると、著効・有効が48例で55.2%、やや有効17例19.5%、無効22例25.3%である。すでにのべたとおり、かなりの重症例が対象疾患として選ばれているために、有効率はやや低い感があるが、その中でも呼吸器感染症は有効率が高く、著効・有効例は78.6%である。全般的にみると著効・有効、やや有効を合わせると74.7%である。

次に分離菌別臨床効果をみてみると、最も多い *Pseudomonas* 43例に対する臨床効果は、著効・有効合わせて43例中27例、62.8%である。次に起炎菌として多い *Klebsiella* は23例あるが、この臨床効果は最も良好で23例中17例、74%の有効率を示している。*E. coli* については6株33.3%と無効例が比較的多い。しかしこの症例の内訳をみると、腹腔内膿瘍その他本来外科的手術療法を加えるべき症例が含まれていることによるものではないかと考えられる。グラム陽性球菌については症例数が少ないため、今回は十分な検討を行ない得ないので省略する。

次に1日投与量と臨床効果の関係をみると、1日投与量80~120mgのものは23例あるが、そのうち著効・有効は12例で42.9%、140~180mgの投与症例は52例と最も多く、この著効・有効が36例69.2%となり明らかにdose responseが認められる。200~240mgの投与症例になると症例がひじょうに少なく7例であり、著効・有効は1例にすぎない。この症例内容が問題になり、この群の中には敗血症、胃癌手術後の縫合不全による腹膜炎等の重症例が多いことが原因ではないかと考えられる。*Pseudomonas* 分離例だけについて検討してみると、80~120mg/dayのものは8例61.5%の著効・

有効率であるが、140~160mg/dayのものは20例77.0%の著効・有効率で明らかなdose responseが認められ、*Pseudomonas* 分離症例についても同様なことが言えるのである。

次に分離菌別臨床効果と細菌学的効果を明確に記載してある症例を摘出し、その関係を検討してみると、*Pseudomonas* 20株については著効・有効例12例60%あり、そのうちの細菌学的効果は菌消失7例、減少4例、消失せず1例である。また、臨床効果無効例4例を検討してみると4例とも菌が消失していない。すなわち、臨床効果と細菌学的効果はひじょうによく一致していると言える。このことは *Klebsiella*, *E. coli* の症例についても言えると思う。

次に1日投与回数と臨床効果について考察してみると、1日量150~180mgを1日2回朝晩分割投与したものの40例の著効・有効率は62.5%、同じ投与量を3回に分割投与したものは症例は少ないが、77.8%と3回分割投与が効果的であると、いちおう考えられる。体重当りでも2~2.9mg/kg/day投与群で2回分割投与では43.8%の有効率、3回分割投与では62.5%であり、同様に3~3.9mg/kg/day投与群についても2回と3回分割投与で、著効・有効率が39.1%から57.1%と増加しているのも、同じ1日投与量では3回分割投与のほうが効果がよいように思われる。

次は外科臨床例で経過中に投与量の増量された症例が7例ある。これによつて無効または不明であつたものが有効になつた症例が6例ある。増量といつても大部分が1日量160mgまでで、成人の場合でおよそ3mg/kg/dayでそれほどの大量ではない。1日160mgから240mgに増量した症例があつたが無効であつた。これは噴門癌術後縫合不全による腹膜炎の症例であり、やはり化学療法だけでは無理なものであると考えられる。

次は耳鼻科領域39例につき疾患別臨床効果であるが、著効・有効が89.8%であり、分離菌別臨床効果も同じような傾向がみられる。

眼科領域の臨床症例は20例あり、その臨床効果は眼科感染症としては比較的軽症例が多いということと、局所的点眼投与等も行なわれているので、一般に投与量が少なくても有効症例が多い。

副作用についてみると、外科領域は87例中8例7.3%で、GOT, GPT上昇4例、BUN上昇1例、尿蛋白陽性1例、嘔気上腹部不快感1例、難聴1例である。

今回のアミノ配糖体系の抗生物質トブラマイシンは、外科領域の主にグラム陰性桿菌による感染症に使用し、とくに *Pseudomonas* 感染症に使用し良好な効果があつた。そうとう重症な症例を対象としているので、有効率

はそうとう良好であると考え。投与量は120~160mg/day が大多数で、このうちで1日3回分割投与の成績が良好である。副作用に関しては今回の外科領域の使用量は比較的少量の症例が多いために、副作用の発現率が他の臨床科に比して少ない。しかしアミノ配糖体系抗生物質共通の副作用として、肝、腎、第8脳神経障害等を考えなければならない。

5. 泌尿器科・産婦人科

石 神 襄 次
神戸大学泌尿器科

Tobramycin(以下 TOB と略す) の、泌尿器科 18 施設、産婦人科 9 施設、計 27 施設から報告のあつた臨床例数は 303 例で、特殊投与などの効果判定不能例を除外した 284 例の効果判定可能例の内訳は、尿路感染症 230 例、産婦人科感染症 35 例、その他感染症 19 例であつた。用法、用量は 40 mg/日~320 mg/日に及んでいたが、最も多い用法、用量は 160 mg/日、次いで 80 mg/日の分2であつた。

以下、尿路感染症、産婦人科感染症、その他感染症、および全例についての副作用発現例の順に、集計結果を報告する。

I 尿路感染症

尿路感染症 230 例の内訳は、上部尿路感染症 105 例、下部尿路感染症 91 例、どちらもわからない尿路感染症 24 例で、そのうち合併症を有する複雑性のものは 185 例と圧倒的に多かつた。合併症としては、前立腺肥大 44 例をはじめとして、膀胱腫瘍 31 例、子宮癌 16 例、腎結石 14 例、神経因性膀胱 10 例などが主なものであつた。

年齢分布は、合併症を有する複雑性の症例は 60 歳代、70 歳代をピークとし高年齢層に多く、合併症のない単純性の症例は 15~19 歳、20 歳代に多く若年層にかたよつていた。

尿中から分離された菌についてみると、上部尿路感染症、下部尿路感染症とも、合併症のある複雑性の症例からは、緑膿菌、変形菌、肺炎桿菌などが多く、合併症のない単純性の尿路感染症からは大腸菌が多かつた。

上記のような尿路感染症に対する TOB の効果について、以下述べる。

総合効果は、上部尿路感染症 105 例中、著効・有効 78 例(74.3%)、やや有効 6 例(5.7%)、無効 21 例(20.0%) に対し、下部尿路感染症 91 例中同じく 71 例(78.0%)、4 例(4.4%)、16 例(17.6%) で、合併症のある複雑性尿路感染症と合併症のない単純性尿路感染症を比較

すると、その著効・有効率は、上部尿路感染症では 72.5% 対 85.7%、下部尿路感染症では 72.9% 対 95.2% と、当然のことながら、合併症のある例よりない例のほうが有効率が高い。また、上部尿路感染症より下部尿路感染症のほうが有効率は高いようである。

除菌効果についてみると、TOB 投与前、緑膿菌 82 株を検出していたものが、TOB 投与により 55 株(67.1%) 消失したことは、このような合併症のある複雑性尿路感染症の除菌効果としては、注目に値するものといえよう。以下、他菌種の除菌消失効果についてみてみると、変形菌 55.2%、肺炎桿菌 78.3%、大腸菌 91.5% とすぐれており、エンテロバクタ 58.2% であつた。

1日投与量別総合効果は、上部、下部およびどちらともわからない尿路感染症をひつくるめて、投与量を 40~120 mg/日、140~180 mg/日、200~320 mg/日に分けて、有効率を比較してみると、合併症のあり・なしに拘らず、Dose response を認め得なかつた。そこで、Dose response を見る上で、最も好都合と考えられる合併症のある複雑性腎盂腎炎と、その正反対の合併症のない単純性膀胱炎を選び出し、Dose response の有無を検討してみた。その結果、合併症のある複雑性腎盂腎炎は、著効・有効率が 40~100 mg/日で 55.6%、120~180 mg/日 72.4%、200~240 mg/日 83.3% と明らかに Dose response を認めた。いつぼう、合併症のない単純性膀胱炎の場合は、40~100 mg/日の低用量ですでに 90% の有効率を示し、120~180 mg/日では 100% の有効率を示しており、Dose response を示していない。このことから、合併症のある複雑性腎盂腎炎のような場合は、100 mg/日台、できれば 200 mg/日の投与量が必要ではないかと考えられる。

次いで、緑膿菌が分離された症例だけを選んで、感染部位別の除菌効果を検討したところ、上部尿路感染症での緑膿菌消失率は 44.1%、減少まで含めると 73.5%、以下、同じく下部尿路感染症 85.0 と 90.0%、尿路感染症 80.0% と 100% となつており、下部尿路感染症ではかなりの除菌効果を示しており、上部尿路感染症より菌が消失しやすいことを示している。

II 産婦人科感染症

子宮内感染 8 例、子宮付属器炎 6 例、骨盤腹膜炎 6 例、乳腺炎、外陰部膿瘍各 4 例など、計 35 例に対し TOB 60~80 mg/日を使用した結果、著効・有効 22 例(63%)、無効 13 例(37%) であつた。そのうち外科的処置を施した例が有効、無効各々 3 例ずつあつた。

それら 35 例のうち、18 例から菌が 22 株分離されており、緑膿菌 6 株、大腸菌 6 株などが主なものであつたが、除菌効果は、全株 22 株中 10 株(45.4%)、緑

膿菌では6株中4株(66.7%)が消失という結果であった。

III その他の感染症

術後創部感染6例, 術後感染予防3例, 前立腺炎, 前立腺膿瘍4例, 胸膜炎, 腹膜炎, 尿道断裂, 急性睾丸炎, 敗血症, 中耳炎各1例ずつ, 計19例の報告があり, 著効・有効15例(79%), 無効4例(21%)の効果であった。

IV 副作用

303例中, 何らかの副作用が認められたものは24例(7.9%)で, 第8脳神経障害と思われるもの6例, 注射部疼痛9例, BUNの上昇3例, GOT, GPTの上昇2例などが主なものであった。

第8脳神経障害発現例6例について詳しくみると, 患者の自覚症状だけのものや, 投与中止によりすぐ回復したものの, GMによるものと考えられるような症例も含まれており, これら報告例をTOBによるものときめつけるには議論のあるところであろう。

BUNの上昇, GOT, GPTの上昇した例について, その後のfollow upをみたものが各1例ずつあるが, みな一過性でTOB中止により正常値に回復している。

V まとめ

泌尿器科18施設, 産婦人科9施設, 計27施設から報告された303例から, 除外例を除いた284例を尿路感染症230例, 産婦人科感染症35例, その他感染症19例に分類し, それぞれについてTOBの効果を検討した結果をまとめると, 以下のとおりである。

① 尿路感染症

i) 230例中185例は合併症を有する複雑性尿路感染症であり, 緑膿菌, 変形菌, 肺炎桿菌, 大腸菌, エンテロバクタが多く検出された。

ii) 総合効果は, 著効・有効76.8%, やや有効5.9%, 無効17.3%であった。

iii) 除菌効果は, 消失71.0%, 減少11.2%, 残存17.8%で, とくに緑膿菌についてみると67.1%, 17.2%, 15.7%で, このような複雑性尿路感染症としては, 注目に値する結果であった。

iv) 投与量別有効率についてみると, 合併症を有する複雑性腎盂腎炎で明らかなDose responseを認め, 複雑性尿路感染症になるほど投与量を増量する必要性のあることが示唆された。

② 産婦人科感染症35例での総合臨床効果は著効・有効63%, 無効37%であり, 除菌効果は45.4%で, 尿路感染症に劣っていた。

③ その他, 感染症19例の総合効果は, 著効・有効79%, 無効21%であった。

④ 7.9%に何らかの副作用が認められ, 第8脳神経障害, 注射部疼痛, BUN, GOT, GPTの上昇などが主なものであった。

第8脳神経障害6例はTOBに依るものとするには議論あるところであるが, アミノ配糖体抗生物質であることから考えて, 充分注意を払うべきであろう。

〔追加発言〕

耳 毒 性

秋 吉 正 豊

東京医科歯科大学難治疾患研究所
機能病理学部門

今回われわれはTobramycin(TOB)の短期の大量投与時に起こる聴器障害をGentamicin(GM)およびKanamycin(KM)による聴器障害と比較するとともに, ヒトの臨床投与量に近い投与量のTOBを長期間投与したさいの聴器に対する影響を検索して, 臨床に用いられる投与量レベルでのTOBの聴器に対する障害の程度を考察し, さらに妊娠時における母モルモットと在胎モルモットとの聴器に及ぼすTOBの影響を比較考察した。

1. 短期間の大量投与と実験

TOB 50 mg/kg	28日間筋注	モルモット10匹
TOB 100 mg/kg	28日間 "	" 10匹(中1死亡)
GM 40 mg/kg	28日間 "	" 10匹
GM 100 mg/kg	28日間 "	" 10匹(中2死亡)
KM 200 mg/kg	28日間 "	" 5匹
KM 400 mg/kg	14日間 "	" 5匹(中1死亡)

注射前, 注射期間中, 最終注射後に20,000 Hzから500 Hzまでの検査周波数域をもつオージオメータで耳介反射の消失を測定し, 最終注射終了後それぞれのモルモットは生体灌流固定を行ない, 内耳の組織学的検索を行なつた。

2. 長期間の少量投与と実験

前の実験と同じHartley系モルモット(300g)にTOB 3 mg/kgと6 mg/kgとをそれぞれ3匹ずつ, 90日間にわたって連日筋注し, 同様に耳介反射の測定を行なつた。組織検査は続行中。

3. 妊娠後期における母モルモットと在胎モルモットに対するTOBの聴器毒性実験

妊娠モルモットの9匹に妊娠7週からTOB 50 mg/kgを28日間, 他の妊娠モルモット6匹には同様にTOB 100 mg/kgを28日間それぞれ筋注し, 分娩後新生モルモットとともに耳介反射を測定した。組織検査は続行中。

以上の実験から, 次のような結果がえられた。

1. 投与量を等しくした動物実験では、TOB の聴器毒性は GM よりも軽く、KM よりもかなり強かつたが、TOB の臨床投与量の最高 5 mg/kg と KM の臨床投与量の 20 mg/kg を基準にし、それぞれの等倍量を投与した実験では TOB による聴器障害は KM におけるより軽かつた。

2. TOB は胎盤通過の可能性があるが、在胎モルモットの聴器に対する影響は、35 匹中 1 匹に 20,000 Hz に限局した耳介反射消失がみられただけで、他の 34 匹には消失はみられなかつた。

3. 臨床投与量の範囲内の投与量では 3 カ月投与でもモルモットに聴器障害はみられなかつた。

〔追加発言〕

腎 毒 性

武 田 元
新潟大学第二内科

Tobramycin(以下 TOB) の腎毒性について、私共のところで行なつた家兎での実験成績について報告する。

実験 I

- 1) TOB 50 mg/kg 単独筋注群。
- 2) TOB 50 mg/kg 筋注と 0.4% アルギン酸ソーダ(以下 SA) 25 ml/kg 静注との併用群。
- 3) TOB 100 mg/kg 単独筋注群。
- 4) TOB 100 mg/kg 筋注と SA 25 ml/kg 静注との併用群。

以上の 4 群に分け、各群 3 羽ずつの家兎を用い 10 日間連日注射し、尿所見(連日)、血清クレアチニン(実験前、注射開始 5, 10 日後)、TOB の血中濃度(注射開始 1, 5, 10 日後)、腎組織像(実験終了時または死亡時)を比較検討した。

その結果、臨床投与量の約 10 倍に相当する TOB 50 mg/kg 単独筋注群では、腎毒性に関連する所見はほとんど認められなかつたのに対し、0.4% SA 併用群では実験初期から全羽に蛋白尿をみ、血清クレアチニンは 10 日後全羽で軽度上昇し、TOB の明らかな血中蓄積が認められた。

さらに、臨床投与量の約 20 倍に相当する TOB 100 mg/kg 単独投与群では、1 羽に実験 10 日目に血清クレアチニンの上昇と TOB の血中蓄積を認めたが、他の 2 羽では蛋白尿の出現をみたにとどまり、問題となる所見はほとんど認められなかつた。しかし、0.4% SA 併用群では、実験早期より全羽に蛋白尿と血尿が出現し、著明な血清クレアチニンの上昇と TOB の血中蓄積を認め、全羽が実験後半に死亡した。

腎組織像は尿管上皮細胞の傷害が主体であり、従来のアミノ配糖体系抗生剤の場合と同様の所見であつた。

実験 II

最近 Cephalothin(以下 CET) と Gentamicin(以下 GM) の併用によると考えられる急性腎不全の臨床報告が散見されるようになったので、次のような実験を行なつた。

すなわち、

- 1) TOB 50 mg/kg 単独筋注群。
- 2) TOB 50 mg/kg 筋注と CET 2 g/kg 静注との併用群。
- 3) GM 50 mg/kg 単独筋注群。
- 4) GM 50 mg/kg 筋注と CET 2 g/kg 静注との併用群。
- 5) TOB 120 mg/kg 単独筋注群。
- 6) TOB 120 mg/kg 筋注と CET 2 g/kg 静注との併用群。
- 7) GM 120 mg/kg 単独筋注群。
- 8) GM 120 mg/kg 筋注と CET 2 g/kg 静注との併用群。
- 9) CET 2 g/kg 単独静注群。

以上の 9 群に分け、実験 I と同様に行ない、TOB や GM と CET を併用することにより腎傷害が増強されるか否かを検討し、あわせて TOB と GM の腎毒性の強さを比較検討した。

TOB と GM を各々 50 mg/kg 単独筋注した 1), 3) の群、および両薬剤の 50 mg/kg に CET 2 g/kg をそれぞれ併用した 2), 4) 群においては、いずれも問題となる所見はほとんど認められず、TOB および GM の血中蓄積も認められなかつた。

しかし、TOB および GM を臨床投与量の 20 倍以上に相当する 120 mg/kg に増量した 5), 7) の単独筋注群の場合には、TOB 群では血清クレアチニンはほとんど上昇せず、TOB の血中蓄積も軽度で、全羽が実験終了まで生存したのに対し、GM 群では血清クレアチニンの著明な上昇と明らかな GM の血中蓄積を認め、実験途中で 2 羽が死亡した。

また、TOB および GM の 120 mg/kg に CET 2 g/kg を併用した 6), 8) 群では、実験早期から血清クレアチニンの上昇と、TOB および GM の血中蓄積が認められ、TOB 群では 2 羽、GM では 3 羽が実験途中で死亡した。これら大量併用群の腎組織像は、尿管上皮細胞の空胞化が著明であり、細顆粒状の壊死も見られ、尿管腔にはエオジン好性、PAS 陽性物質が認められた。

なお、CET 2 g/kg 単独静注群では、一部に軽度の蛋白尿をみただけにとどまり、血尿は出現せず、血清クレ

アチニンの上昇も CET の血中蓄積も認められなかつた。腎組織学的所見でも、ところどころに尿管上皮細胞の空胞化を軽度にと認めすぎなかつた。

結 論

以上の実験成績により、Tobramycin の家兎での腎毒性について次の結論を得た。

① 他の多くのアミノ配糖体系抗生剤と同様に、Tobramycin にアルギン酸ソーダを併用することにより腎障害が増強される。

② 大量の Cephalothin との併用によつても腎障害の増強が認められる場合がある。

③ 家兎の腎に対する Tobramycin の毒性は、Gentamicin の毒性よりも明らかに低い。

研究成績のまとめ

石 山 俊 次

日本大学第三外科

1. 抗菌力

(1) *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia* をはじめ多くのグラム陰性桿菌, *Streptococcus* を除くグラム陽性菌, とくに *Staph. aureus* に強い抗菌力があり, その作用は殺菌的である。

(2) とくに, *Pseudomonas* に対する抗菌力が強く, DKB および GM にまさり, *Klebsiella*, *E. coli* には GM とほぼ同程度, *Proteus*, *Serratia* にはやや劣る。

(3) 嫌気性菌に対しては, 一部のグラム陽性菌に抗菌力を示すが, その他の嫌気性菌には弱い。

2. 吸収, 排泄, 体内分布および代謝産物

(1) 筋注によつて速やかに吸収され, 腎機能正常人では, 明瞭な dose response のある血中濃度が期待できる。

(2) 排泄は腎型で, 尿中に高濃度であるが, 胆汁中には低値である。

(3) 体内には, 腎>血液>肺>肝の順に分布する。臍帯血, 羊水, 乳汁への移行は, 他のアミノ配糖体と同程度に少ない。

(4) 生体内で代謝物をつくらない。

3. 用法・用量

標準使用法は, 腎機能正常人で, 尿路感染症には 1 日 2~3 mg/kg, その他の感染症には 1 日 3~4 mg/kg を 2~3 回に分割筋注する。

4. 臨床効果

(1) 緑膿菌感染症を含め, 一般細菌感染症の治療に, 効果が期待できる。

(2) 1 日使用量を増すことにより臨床効果の増すこ

とが期待でき, とくに, 呼吸器感染症の治療において, 明瞭な dose response を認める。

5. 副作用

(1) 症例により, 腎障害, 肝障害を起した症例が若干みられたが, 投与中止によつて速やかに回復する。なお, 臨床常用量では, 耳障害の発現は稀である。

(2) 高齢者, 肝・腎障害者, 妊婦, 新生児・未熟児などでは, 用法・用量は別途に考慮する必要がある。

〔新薬シンポジウム 4〕

Cephadrine

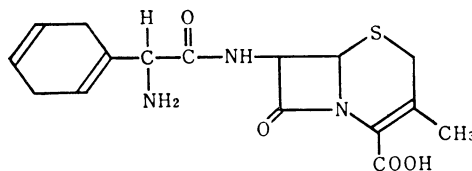
司会 中 川 圭 一 (東京共済病院)

司 会 の こ と ば

中 川 圭 一

東京共済病院内科

Cephadrine (CED) は 1969 年米国 Squibb 社研究所において開発された新しい半合成 Cephalosporin 系抗生物質である。CED の化学構造は下記のとおりで, CEX にきわめて類似している。



7[D(-)-2-amino-2-(1,4-cyclohexadien-1-yl)-acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid

CED は CEX と同様低毒性であり, 抗原性ならびに腎毒性もきわめて少なく, 薬理的にも問題はない。また CED の製剤には 2~3% の CEX が含有されている。本邦においては 1972 年末から多数の研究機関により, 基礎的臨床的検討が行なわれてきたが, 本日, 各領域の代表者にこれらの成績を発表して頂き, 本剤についての検討を行ないたい。なお CED の製剤には経口投与剤 (カプセル, ドライシロップ) と注射剤があるが, 今回は経口投与剤について検討する。

研 究 機 関 名

基	礎	京 都 薬 科 大 学	微 生 物 学 教 室
		広 島 大 学	薬 理 学 教 室
内	科	北 海 道 大 学	第 二 内 科
		東 北 大 学	第 一 内 科
		新 潟 大 学	第 二 内 科

千 葉 大 学 第 一 内 科
 東 京 慈 恵 会 医 科 大 学 第 三 内 科
 東 京 大 学 第 一 内 科
 東 京 大 学 医 科 学 研 究 所 内 科
 東 京 共 済 病 院 内 科
 慶 応 大 学 内 科
 杏 林 大 学 内 科
 川 崎 市 立 川 崎 病 院 内 科
 名 古 屋 市 立 大 学 第 一 内 科
 東 海 通 信 病 院 内 科
 大 阪 市 立 大 学 第 一 内 科
 関 西 医 科 大 学 第 一 内 科
 国 立 泉 北 病 院 内 科
 長 崎 大 学 第 二 内 科
 熊 本 大 学 第 一 内 科
 小 児 科 北 海 道 大 学 小 児 科
 東 京 大 学 分 院 小 児 科
 昭 和 大 学 小 児 科
 帝 京 大 学 小 児 科
 国 立 小 児 病 院 小 児 内 科
 大 阪 医 科 大 学 小 児 科
 天 理 よ ろ づ 相 談 所 病 院 小 児 科
 高 知 県 立 中 央 病 院 小 児 科
 久 留 米 大 学 小 児 科
 外 科 日 本 大 学 第 三 外 科
 東 京 歯 科 大 学 外 科
 名 古 屋 市 立 大 学 第 一 外 科
 大 阪 市 立 大 学 第 二 外 科
 関 西 医 科 大 学 外 科
 広 島 大 学 第 一 外 科
 福 岡 大 学 外 科
 整 形 外 科 大 阪 医 科 大 学 整 形 外 科
 皮 膚 科 帝 京 大 学 皮 膚 科
 岡 山 大 学 皮 膚 科
 九 州 大 学 皮 膚 科
 泌 尿 器 科 札 幌 医 科 大 学 泌 尿 器 科
 東 京 大 学 泌 尿 器 科
 慶 応 大 学 泌 尿 器 科
 東 京 共 済 病 院 泌 尿 器 科
 虎 の 門 病 院 泌 尿 器 科
 川 崎 市 立 川 崎 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
 広 島 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 福 島 医 科 大 学 産 婦 人 科
 順 天 堂 大 学 産 婦 人 科
 川 崎 市 立 川 崎 病 院 産 婦 人 科
 大 阪 市 立 大 学 産 婦 人 科
 神 戸 中 央 病 院 産 婦 人 科
 川 崎 医 科 大 学 産 婦 人 科
 眼 科 新 潟 大 学 眼 科
 杏 林 大 学 眼 科
 大 阪 大 学 眼 科
 徳 島 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
 弘 前 大 学 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
 口 腔 外 科 千 葉 大 学 歯 科 口 腔 外 科
 東 京 医 科 歯 科 大 学 第 一 口 腔 外 科
 横 浜 市 立 大 学 口 腔 外 科
 名 古 屋 大 学 口 腔 外 科

抗 菌 力

大 槻 雅 子

京 都 薬 科 大 学 微 生 物 学 教 室

私どもは新しい経口用 Cephalosporin 系抗生物質 Cephadrine (CED) の *in vitro* および *in vivo* における抗菌力について、構造類似の Cephalexin (CEX) を対照として細菌学的面から評価したので、その成績について報告する。抗菌力アンケートに御協力いただいた 30 施設の方々へ厚くお礼申し上げます。

教室保存の標準 Gram 陽性菌群、陰性菌群について CED の抗菌スペクトラムを検討した。ブドウ球菌群には 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に感受性を示した。レンサ球菌群では溶血レンサ球菌に対し 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の感受性を示したが、緑色レンサ球菌、腸球菌には感受性を示さず、肺炎球菌群には 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ を示した。Gram 陰性球菌のナイセリア属には 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 、大腸菌 NIH JC-2 には 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、変形菌、緑膿菌には感受性を示さなかつた。抗菌スペクトラム、抗菌力については Gram 陽性菌群、陰性菌群ともに CEX とほぼ同様の成績を得た。

全国 23 施設から分離したブドウ球菌約 800 株の感受性分布を検討したが、3.12 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する 1 峰性の山を示し、CED、CEX ともに $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示す耐性株がわずかに認められた。これらの臨床分離ブ

ドウ球菌の 738 株における CED と CEX の相関関係をみると、ひじょうに良く相関していることがわかった。また、全国 21 施設から分離した大腸菌約 700 株の感受性分布を検討した。12.5 $\mu\text{g/ml}$ と $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ にピークを示す 2 峰性の山が認められた。これらの大腸菌の 667 株についてもドウ球菌同様 CED, CEX は良く相関し、2 剤に $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示す株はドウ球菌と異なり 72 株認められた。

培地 pH, 人血清添加, 接種菌量による抗菌力の変動を検討した結果、培地 pH については酸性側で抗菌力が増強し、人血清添加ではあまり変動を受けず、接種菌量が少なくなると抗菌力の増強が認められた。

増殖曲線に及ぼす影響についてドウ球菌, 大腸菌を用いて検討した。ドウ球菌の場合、対数期の菌に MIC を中心に 2 倍, 4 倍, 1/2 倍, 1/4 倍濃度作用させ、継時的に生菌数を測定した。MIC に相当する 1.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上で殺菌作用が、それ以下の濃度では静菌作用が認められた。大腸菌の場合においても MIC 濃度付近の 10 $\mu\text{g/ml}$ 作用で菌の増殖が抑制された。CEX についても同様の成績が得られた。

ペニシリン耐性ドウ球菌およびセファロスポリン耐性大腸菌から抽出した β -lactamase に対する安定性を検討した。薬剤と酵素を 1 時間反応させた後、酵素を不活化し、枯草菌 PCI-219 株を用いた cup 法により残存力価を測定した。その結果、ペニシリン耐性ドウ球菌から抽出した β -lactamase (PCase) には不活化されなかつたが、セファロスポリン耐性大腸菌から抽出した β -lactamase (CEPase) には CED, CEX ともに不活化された。

マウス実験的感染症に対する治療効果を ddys マウス $17 \pm 1 \text{ g}$ 1 群 10 匹を用い、ペニシリン感受性ドウ球菌, ペニシリン耐性ドウ球菌, 肺炎球菌, レンサ球菌, 大腸菌, 変形菌 *mirabilis* 株について検討した。ペニシリン耐性ドウ球菌の場合の治療効果, すなわち ED_{50} 値は CED 1.1 mg/mouse, CEX 1.0 mg/mouse を示し、レンサ球菌の場合には CED 1.6 mg/mouse, CEX 2.4 mg/mouse を示した。Gram 陰性桿菌の大腸菌については分割投与も検討したが、1 回投与、分割投与で大差なく ED_{50} 値はそれぞれ $> 50 \text{ mg/mouse}$, $> 25 \text{ mg/mouse} \times 2$ 以上であつた。*Proteus mirabilis* についても大腸菌と同様 $> 50 \text{ mg/mouse}$ で ED_{50} 値は求められなかつた。大腸菌, 変形菌については CEX も CED と同じ効果しか得ていない。

以上、私どもが担当した Cephadrine の *in vitro* および *in vivo* の抗菌力は、比較対照とした Cephalixin との間に有意な差を認めることができなかった。

吸収, 排泄, 体内分布および代謝

松本文夫

東京慈恵会医科大学上田内科

経口 Cephadrine の吸収, 排泄, 体内分布および代謝の集計成績は、次のとおりである。

健康成人 27 例に本剤を 500 mg 1 回空腹時経口使用した際の血中濃度はかなりのばらつきがあるが、平均値でみると peak は 1 時間にあり、その値は 11.7 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間後には 0.1 $\mu\text{g/ml}$ となる。そして、そのときの half life は 0.85 時間で、本剤の血中からの消失はかなり速やかである。また、Cephalexin との Cross over の成績は 30 分値では本剤のほうが高値を示し、かなりの差が認められたが、peak 以降は両剤間にはほとんど差がなく、Cephalexin と同等の血中濃度がえられた。

本剤の dose response の有無を検討すると、250 mg と 500 mg, あるいは 500 mg と 1,000 mg ではそれぞれ明瞭な dose response のあることが認められ、Cephalexin と同様、本剤の良好な吸収性が示された。

本剤の食事による影響の検討では、250 mg, 500 mg 経口使用とも、食後使用では peak は 2 時間にずれ、その濃度は空腹時使用に比べ約 1/2 の値を示し、食事による影響が観察された。

いつぼう、Creatinine clearance 10 ml/min. 以下の腎機能障害例に本剤を 500 mg 1 回経口使用したときの血中濃度の 3 例平均値は 1~2 時間に peak があり、その値は 17.5 $\mu\text{g/ml}$ で、24 時間後もなお 7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が維持された。Half life は 18.1 時間で、健康成人より約 20 倍の延長が認められた。

本剤の尿中排泄については各使用量での検討成績があつたが、一定の条件で測定された 500 mg 使用 13 例の成績では本剤は 2 時間までにそのほとんどが排泄され、6 時間までの尿中回収率は約 80% で、本剤の尿中排泄は極めて良好である。

ヒトにおける本剤の胆汁内濃度については 3 施設の成績があつたが、いずれも術後症例であり、また、肝機能障害例もあつたために一定の傾向は認められなかつたが、多くの症例で血中濃度を上廻る濃度はえられず、血中濃度の約 1/13~2/3 の成績であつた。しかし、イヌでの検討では血中濃度の約 3~6 倍の濃度がえられ、本剤の良好な胆汁内排泄を示唆する成績がえられた。

臍帯血, 羊水および乳汁中濃度の検討成績は、peak 値での検討では母体血中濃度に対するそれぞれの比率は臍帯血が約 1/3, 羊水が約 1/6 であり、この成績は他の

Cephalosporin 剤と同様で、本剤の胎児移行には特徴的所見は認められなかつた。しかし、乳汁中にはほとんど移行はみられなかつた。

耳鼻科領域で検討された手術症例における上顎洞粘膜および扁桃への本剤の移行状況をみると、500 mg 1 回経口使用 2 時間後の上顎洞粘膜内濃度は平均 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、血中濃度の約 1/2 の濃度で移行する。扁桃への移行は 250 mg 1 回投与で 2 時間後 2.70 $\mu\text{g}/\text{g}$ の移行がみとめられた。

眼科領域で検討された家兎での本剤の前房水および眼内組織移行をみると、前房水内濃度は血中濃度の約 1/4 であり、眼内組織にはかなりの移行が認められた。

ラットを用いた臓器内濃度の検討では、本剤は腎および肝によく移行し、肺への移行は血中濃度の約 1/2 という成績であり、50, 100, 200 mg/kg と dose up したときにはある程度の dose response のあることが認められた。本剤と Cephalexin との比較検討では両剤ともほぼ同等の傾向を示していたが、本剤は Cephalexin に比べ肝と腎との濃度差が少ない傾向があり、本剤の良好な胆汁内移行を示す 1 つの所見がえられた。

ヒトに H^3 -Cephadrine を経口使用したときの尿および H^3 -Cephadrine 原末のペーパークロマトグラフィ後の Radioautogram による検討では、本剤は生体内で代謝されることなく尿中に排泄されることが確認された。

以上の成績をまとめると、次のとおりになる。

血中濃度

1) 健康成人に 500 mg 1 回経口使用したときの血中濃度は 1 時間に peak があり、その平均値は 11.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、half life は 0.85 時間であつた。

腎機能障害例の half life は 18.1 時間であつた。

2) Dose response が認められた。

3) 食事の影響が認められた。

尿中排泄

健康成人に 500 mg 1 回経口使用したときの 6 時間までの尿中回収率は平均 83.3% であつた。

胆汁内濃度

胆汁内濃度は多くの症例で血中濃度の約 1/3 の値を示した。

臍帯血、羊水および乳汁への移行

1) 臍帯血中濃度は母体血のその約 40% であつた。

2) 羊水への移行は良好であつた。

3) 乳汁への移行はほとんど認められなかつた。

体内分布

1) 500 mg 1 回経口使用 2 時間後の上顎洞粘膜内濃度は平均約 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であつたが、扁桃組織内への移行は認められなかつた。

2) ラットの検討では、本剤は腎および肝への移行が良好であつた。

3) 家兎における前房水内濃度は血中濃度の約 1/4 で、眼組織内にもかなりの移行がみられた。

代謝

本剤は生体内で代謝されない。

内 科 領 域

塩 田 憲 三

大阪市立大学医学部第 1 内科

本剤について 17 施設の共同作業成績である。

CED は 144 例に投与されたが、本剤投与後の経過観察が不十分であつたり、本剤投与中に他の原因で死亡した 1 例を含めて 8 例が除外され、136 例について検討された。なお、臨床効果の判定基準が大多数の施設では似たものであつたのでそのまま集計されているが、一部のものは個人票記載の内容から、他との均衡上修正を加えたものもある。

全 136 例を呼吸器疾患とその他の感染症にわけて観察した。

呼吸器感染症 88 例については、周知のとおり、起炎菌を確定し得ないものも多いので、効果判定に当つて除菌効果を指標と出来ないものが多く、専ら臨床症状が指標として判定されてある。したがつて、 \pm 、+ を有効例、(±) (-) を無効例として観察すると、88 例中有効 66 例 (73.5%)、無効 23 例 (26.5%) で、呼吸器感染症に対する効果としてまずまずの効果である。

胆道感染症では 6 例中 4 例に有効であつた。本剤が胆汁中移行がよいという実験成績と照し合せて、本剤が胆道感染症治療に有望であるかの印象があるが、症例数が少な過ぎる嫌いがある。

尿路感染症中、急性症 26 例中 25 例 (95%) に有効であつた。19 例には除菌効果がみられ、2 例では菌消失をみなかつたが、いずれも大腸菌であつた。慢性症では 11 例中 7 例に有効と判定されたが、菌消失は 5 例だけであつた。菌交代を来したもの 2 例、菌残存 3 例 (いずれも大腸菌) であつた。本剤の急性、慢性尿路感染症に対する効果はほぼ平均的のものである。

臓器別、起炎菌別にみた本剤の効果は、グラム陽性菌から陰性菌にかけて抗菌力を発揮している。

投与量別にみると、一般にこのような臨床治験の段階では、治療開始時症状の軽いものには少量が、症状の重篤なもので大量が投与される傾向にあるので、無差別にこのような背景因子を無視した集計では、投与量別臨床効果をうかがえない場合も多い。本剤に関しても、急性

咽頭炎、扁桃炎、気管支炎に対して 500 mg 1 日 4 回投与群が、3 回投与群より有効のような印象があつたが、推計学的有意はなかつた。また、全例を投与別に別けてみたものでも推計学的有意差は得られなかつた。

副作用に関しては、投与前後の赤血球数、血色素量の比較では差がなく、S-GOT, S-GPT については 83 例中 1 例に S-GOT, S-GPT の増悪を認めたが、他方、投与前の高値から投与後正常値に入つたもの 3 例がある。血清 BUN 値についても 65 例中 3 例に投与後値が異常値を示すものが 3 例ある反面、投与中に異常値が正常値に戻つたもの 5 例がある。したがつて、S-GOT, S-GPT の変動、BUN の変動を直ちに本剤のせいに戻すことは出来ない。

尿蛋白は治療前よりも治療後に増量したものが 3 例あつたが、うち廿→卅の 1 例は尿路感染再発例で他の 2 例は不明である。

以上のことから、本剤の副作用としては、12 例を挙げるに留めた。全 136 例中の 8.8% にあたる。内服剤としてはこの程度の頻度は少ないほうではなからうか。以上を総括すると

1. Cephadrine (CED) は CEX と同程度の効果をもつ。
2. 呼吸器感染症に対する臨床効果は平均的である。
3. 胆道感染症に有望であるような印象を得たが、さらに症例を増して確定したい。
4. 尿路感染症、とくに慢性尿路感染症の治療にも効果を治めた。
5. 副作用は比較的少ない部類の内服抗生物質であるといえる。

小 児 科

藤 井 良 知

帝京大学小児科

小児科領域は CED ドライシロップの効果検定であることと、その効果判定に私が Amoxycillin 国際シンプジウムで用いた手法を採用したことが特長である。ドライシロップは耐薬性は良かった。年齢分布、乳児、幼児、学童 2:2:1 の比で 236 例、男女ほぼ同数である。年齢別有効率には差がなく、ドライシロップは乳・幼児、学童期ともに有効であつた。起炎菌を検出したものだけを A 群として、私達の効果判定基準に従がい再評価すると、183 例につき起炎菌別では葡萄菌、肺炎球菌、β 連鎖球菌等グラム陽性球菌、大腸菌、変形菌、肺炎桿菌などに *in vitro* と平行するかなり高い有効率を示し、臨床効果については有効率 87.6% で細菌学的効果 74.2% より一

般に高い有効率を示した。

疾患別には猩紅熱、上気道炎、気管支炎、肺炎、尿路感染症、膿皮症などにつき臨床的有效率 87.6%、細菌学的有効率 74.2% であつた。

なお、起炎菌を検出できなかったもの B 群 53 例についてみても、臨床的有效率 84.3% で A 群との間に差がなく、経験ある臨床家の判断がかなり正しいことを示している。CEX disc による感受性と有効率との間には明瞭な正の相関がみられるが、これは化学療法剤として当然のことであろう。

副作用は、胃腸症状アレルギー症状など、計 6.72% で CEX との間に差がない。1 日投与量別効果では 50~59 mg/kg/日 が標準と考えられた。

菌交代症、再排菌例計 6 例を示した。なお、細菌学的無効 34 症例の分析を示したが、耐性菌など菌側あるいは宿主側に無効をうらづける条件があり、すべて無効の理由が立証された。本剤は effective すなわち有効であることは間違いなく、もし CEX を useful すなわち有用とするならば本剤も有用である。私はさらに第 3 段階に recommendable (すすめるに足りる) をおいているが、これは特別な抗生物質の特別な場合にしか適用しないものである。

本剤については、その点はさらに探求した上で決定されるべきものであろう。

泌尿器科、産婦人科領域

黒 川 一 男

徳島大学泌尿器科学教室

全国診療機関泌尿器科 23 施設、婦人科 6 施設において 486 例に Cephadrine 治療を行なつた。

記載不十分な 10 例を除いた 476 例では著効 331 (69.5%)、有効 82 (17.2%)、やや有効 7 (1.5%)、無効 56 (11.8%) で、86.7% に有効であつた。

有効率は急性膀胱炎 307 例で 93.8%、急性腎盂腎炎 48 例で 93.7%、急性尿道炎 (淋菌性 40 例を含む) 45 例で 86.7%、慢性膀胱炎 32 例で 53.1%、慢性腎盂腎炎 14 例で 64.2%、その他の泌尿器科、産婦人科感染症 30 例で 73.3% と優秀な成績であつた。

E. coli, *Aerobacter*, *Citrobacter*, *Cloaca*, *Providencia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* による感染症に有効であつたが *Pseudomonas* 感染症には無効であつた。

投与量は急性膀胱炎、急性尿道炎は 1 日 1.5~2.0 g、その他の疾患では 1 日 2 g あるいはそれ以上の投与が望ましい。

副作用は 27 例 5.6% に見られ、消化器系 21 例、アレルギー性 2 例、その他 4 例で、いずれも軽症であった。4 例の消化器系副作用を示したものに投薬を中止した。

(詳細は原著として発表予定)

泌尿器科領域における 2 重盲検比較試験成績について

熊 沢 浄 一
九州大学泌尿器科

九州大学泌尿器科を中心とする 12 関連病院泌尿器科において、セファレキシンを対照薬とする 2 重盲検法によりセフラジンの急性単純性膀胱炎に対する臨床効果を検討した。

薬剤は 250 mg 含有カプセル剤とし、両剤ともに 1 日 4 回 6 時間毎に 1 カプセル投与の 1 日 1 g 投与とし、3 日間連続投与し 4 日目に効果判定を行なった。

自覚症、尿所見、尿中細菌の 3 項目とも改善したものを著効、全く改善されないか、増悪したものを無効、その中間を有効とする判定基準を設け、判定委員が判定した上で、key cord を開いた。

投与総数は 250 例であつたが、脱落例が 32 例あり効果判定できたものはセフラジン 108 例、セファレキシン 110 例の計 218 例であつた。Back ground として性別、年齢、合併症、発症後日数、既往歴、初発症状等につき検討したが、全項目ともに両者間に有意差を認めなかつた。

総合効果判定をみるとセフラジンは著効 87 例、有効 20 例、無効 1 例で、有効率 99.1%、セファレキシンは著効 95 例、有効 15 例で有効率 100% であつた。しかし WILCOXON の順位検定では、両者間に有意の差なしと判定された。

菌種別の臨床効果は多く分離された大腸菌、ブ菌、変形菌の 3 菌種について検討したが、大腸菌でセフラジンで 1 例無効であつたが、推計学的には両者間に有意の差を認めなかつた。

自覚症状の改善度についても検討したが、頻尿、排尿痛は初診日 (++) のものと (+) のものに分け、4 日目にそれらが消失し (-) となつたもの、依然として (++)、(+) が続いているものに分けてみると、排尿痛で初診日 (++) で 4 日目も (++) のものがセフラジンで 1 例認められたが、他はすべて (-) か (+) になつていた。

尿所見のうち膿尿反応 (ドンネ反応) と尿や白血球の推移をみると、セフラジンでは 4 日目にドンネ反応 (+) のもの 8 例、セファレキシンでは 1 例、白血球は 400×

5 視野平均で、初診日 10 個以上のもので 4 日目になお 10 個以上のものはセフラジンに 6 例認められた。同様な方法で尿沈渣塗抹染色検査による尿中細菌の推移をみたが、4 日目に球菌はすべて消失していた。しかし桿菌はセフラジンで 1 例が 10 個以上認められた。培養を行なった尿中細菌の推移をみると、大腸菌ではセフラジン 94 例中 90 例消失、2 例が菌交代、2 例が存続し、セファレキシン 86 例中 84 例が消失、2 例が存続していた。ブ菌ではセフラジン 5 例、セファレキシン 6 例すべて消失し、変形菌でもセフラジン 3 例、セファレキシン 5 例すべて消失していた。

薬剤投与前後に末梢血の白血球数、赤血球数、BUN、クレアチニン、GOT、GPT を測定したものはセフラジン 11 例、セファレキシン 13 例 (白血球数、赤血球数だけはセファレキシン 15 例) であつたが、すべて正常値範囲内の変動であつた。

脱落例は 32 例であつたが、その内訳は治療途中で来院しなくなつたものがセフラジン 7 例、セファレキシン 10 例、対象疾患違いによる規約違反がセフラジン 8 例、セファレキシン 7 例であつた。

副作用は脱落例をふくめセフラジンに 3 例認められた。これらは胃腸障害だけであり、投与を中止するほどのものではなかつた。

以上を総合し、急性単純性膀胱炎を対象としてセファレキシンを対照薬とするセフラジンの 2 重盲検比較試験を行なった結果、臨床的、細菌学的見地からみて両薬剤間には有意の差を認めなかつたことを報告した。

なお、本試験のコントローラーには九州大学薬学部薬品作用学教室小川暢也助教授をお願いしたことを付記する。

外科、整形外科、皮膚科領域

品 川 長 夫
名古屋市立大学第一外科

外科、整形外科、皮膚科の 11 機関における Cephadrine 一般臨床治験成績をまとめた。各機関で使用された症例は全部で 111 症例であるが、ここでは小児および効果判定不明例をのぞいて 106 症例について検討した。効果判定基準は、著効：主要症状が薬剤投与後 3 日以内に消退したもの、有効：主要症状の過半数が薬剤投与後 5 日以内に消退したもの、やや有効：主要症状のうち 1 つ以上が 7 日以内に消退したもの、無効：7 日以上投与でも一切消退しないか増悪したもの、とした。なお、外科的処置のある症例は、効果判定の際に 1 段階下げて判定した。

対象疾患はそのほとんどが皮膚軟部組織の感染症であり、癰疽、癰、癰、創傷感染が多く、骨髄炎および術後創感染のうち数例が比較的重症な感染症と考えられた。年齢別では、20才代、30才代がやや多かつた。

疾患別の1日投与量では、106例中87例が1日4回の1g投与であり、つづいて1日3回1.5g投与が15例であつた。投与量が比較的少ないのは対象疾患が軽症のものが多いためであると考えられた。投与日数は、10日までのものが全体の80%を占めており、長いものでは38日間、短いもので3日間の投与であつた。

106症例中、起炎菌の検索が行なわれ、細菌の証明された症例は79症例であつた。このうち4症例は2種以上の細菌の混合感染であつた。起炎菌としては、黄色ブドウ球菌が圧倒的に多く57症例、白色ブドウ球菌が6症例であり、グラム陰性桿菌は10症例あり、そのうち大腸菌が5症例であつた。

治療効果をみると、全体として著効32、有効40、やや有効24、無効10であり、有効率は67.9%、やや有効も含めると90.6%である。疾患別にみると、癰疽では著効、有効をあわせた有効率が53.3%、癰および癰では82.7%、創傷感染では54.5%であり、癰、癰では有効率は高かつた。

1日投与量別の治療効果では、症例数の関係で1日1g投与と1.5g投与の比較はできないが、1日1g投与で有効率69.0%、1日1.5g投与で80.0%であつた。しかし、やや有効を含めた有効率での比較では両者の間に差はなかつた。

1日1g投与例の87症例について投与日数別の治療効果を検討した。投与日数が20日までは、日数が少ないものほど著効、有効の症例が多く、やや有効、無効の症例は日数が長くなると多くなつている。

起炎菌の証明された症例について起炎菌別の治療効果を検討した。黄色ブドウ球菌の症例がほとんどであるが、この有効率は71.9%、やや有効を含めると94.7%と良好なものであつた。しかし、大腸菌を主体とするグラム陰性桿菌および混合感染例においては有効率は低いものであつた。細菌学的効果の明確な症例をとり上げ、起炎菌別臨床効果と細菌学的効果との関係を検討した。グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌ともにその効果はよく一致した。すなわち、黄色ブドウ球菌については臨床効果が上がり、細菌の消失ないし減少した症例が多く、グラム陰性桿菌については臨床効果は無効で、細菌の消失がみられないものが多かつた。

切開排膿など治療を目的とした外科的処置の有無と治療効果との関係を検討した。外科的処置ありでは、著効、有効をあわせた有効率は43.5%、処置なしでは

70.0%であり、有意の差が認められた。これは外科的処置を行なつた場合、効果判定に際し1段階下げて判定したためであろうと考えられる。

副作用については111症例全部について検討した。下痢、胸やけ、上腹部痛、食欲不振などの消化器系の副作用がすべてであり、全例で7例であつた。このうち6例はいずれも副作用の症状は軽く、投薬中止までには至っていない。悪心、嘔吐の1例は本剤投与後第1日目にみられ、投薬を中止したが、後に妊娠初期であることが判明した症例である。111症例中、副作用発現症例は7症例あり、その発現率は6.3%であつた。

以上、外科、整形外科、皮膚科領域の症例についてCephadrineの臨床治験成績を検討したが、本剤は良好な治療効果をおさめ、副作用も少ないものであり、有効な薬剤と考えられた。

軟部組織感染症に対する Cephadrine 比較試験

品川長夫

名古屋市立大学第一外科

Cephadrineの多角的検討の一部として、外科領域における臨床効果をCephalexinを対照薬として2重盲検法により客観的に比較検討した。

対象疾患としては癰、癰、蜂窩織炎、感染粉瘤のような外科領域における軟部組織の急性化膿性感染症であり、対象患者の条件は年齢16才以上であること、発症時期、経過の明瞭なもの、重症基礎疾患、合併症のあるものは除く、などである。

投与薬剤のCephadrine、Cephalexinはともに250mgを含有する外観上まったく同一のカプセルを作成し、各症例分を乱数表によつて無作為に割りつけ、そのkey codeを試験終了までcontrollerが封印して保管した。投与方法は1日3回、1回2カプセルの7日間投与を原則とし、併用薬剤をさけ、外科的処置はこれを明記した。

自他覚所見の観察はなるべく頻回に行なつたが、投与前、投与3、5および7日後には必ず全項目について観察した。また起炎菌を検出し、その同定とMIC測定を行ない、治療期間中は菌の消長を追求した。

効果判定基準は、著効：起炎菌陰転を含む大部分の症状が薬剤投与後3日以内に消退したもの、有効：起炎菌陰転をふくむ大部分の症状が薬剤投与後5日以内に消退したもの、やや有効：以上の所見のうちいずれか1つが7日以内に消退したもの、無効：7日間の投与の後にも一切消退しないか、増悪したもの、とした。ただし、や

や有効は key 開封以前に症例検討を行ない、有効と無効に分類した。

各臨床機関から 146 症例が集められたが、このうち規定条件に合致しないため脱落した症例が 11 例あり、これをのぞいた 135 例について解析を行なった。脱落例、採用例、性、年齢、体重などの症例構成において、両薬剤間に有意の差はなかつた。疾患を便宜上、癰、癰群、蜂窩織炎群、感染粉瘤群、創傷感染およびその他の 4 群に分けたが、このものの分布においても両薬剤の間に有意の差はなかつた。起炎菌の証明されたものは全症例の約 70% で、起炎菌としては黄色ブドウ球菌を中心とするグラム陽性球菌が主体であり、この分布においても両薬剤の間に有意の差はなかつた。薬剤投与前分離菌の Cephadrine, Cephalexin に対する MIC の分布においても両薬剤の間に差はなかつた。すなわち、両薬剤とも球菌ではほとんどが MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、桿菌では MIC が高いものが多かつた。切開排膿など外科的処置の有無について疾患別に検討したが、両者の間に有意差はなかつた。治療対象となつた症例の主要症状である発赤、腫脹、排膿、疼痛、硬結、熱感、発熱などの程度と分布において、腫脹をのぞき両薬剤間に有意の差はなかつた。以上が対象母集団の均一性であるが、主要症状の腫脹の程度の分布をのぞき、問題となる点はなかつた。

臨床効果についての総合判定は Cephadrine 投与例では有効率 92.6%、Cephalexin 92.5% で有意の差はなく、疾患別にみても臨床効果には差はなかつた。起炎菌別臨床効果において、黄色、白色ブドウ球菌の症例では有意の差はなかつた。外科的処置の有無と臨床効果との間においては、疾患別にみても有意差はなく、両薬剤の間においても外科的処置の有無により有意差がなかつた。発赤、腫脹、排膿、疼痛、硬結、熱感、発熱などの主要症状別に投与 3、5 および 7 日後の治療効果を検討したが、いずれも両薬剤の間に有意の差はなかつた。副作用についても食欲不振、腹痛、悪心、嘔吐などの消化器系の障害であり重大なものはなく、両薬剤間に有意の差はなかつた。

以上のとおり、外科領域における軟部組織の感染症に対し、Cephadrine の臨床効果を客観的に評価するため、Cephalexin を対照薬として比較した結果、両薬剤の治療効果の間に推計学的に有意差はなく、副作用についても問題となるような障害も認められず、有意差もなかつた。

耳鼻咽喉科・眼科・口腔外科領域

馬場 駿 吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科 4 施設、眼科 5 施設、口腔外科 4 施設における Cephadrine の臨床成績を集計した。各施設での投与方法には若干の差異はあるが、原則として、カプセル剤は成人 1 日 1~1.5 g (4~6 cap.) を 3~4 回に分服、小児はほぼその半量が使用された。また、ドライシロップ剤は主として小児を対象とし、1 日 25~50 mg/kg 投与された。

I 疾患別治療成績

1. カプセル%

1) 耳鼻咽喉科領域：急性化膿性中耳炎 24 例では著効・有効合せた有効率 70.8%、急性扁桃炎 30 例では 83.3% で、その他耳・鼻癰、副鼻腔炎、唾液腺感染症などでもほぼ同程度の有効率を示し、全症例 97 例の成績をまとめると、著効 35 例、有効 40 例、やや有効 12 例、無効 10 例で、有効率 77.3% であつた。

2) 眼科領域：著効・有効合せた有効率は、外麦粒腫 86.2%、内麦粒腫 88% と高率であつたが、その内訳は著効例が少なく、そのほとんどが有効と判定されたものであつた。この傾向は慢性涙囊炎、角膜潰瘍など他の疾患でも同様であつた。全 88 例の成績を整理すると著効 5 例、有効 65 例、無効 16 例、不明 2 例で、その有効率は 81.4% であつた。

3) 口腔外科領域：症別有効率は歯槽骨炎 80.6%、下顎智歯周囲炎 87%、顎骨骨髓炎 66.7%、下顎骨周囲炎 78.8% 等で、総計 117 例では著効 26 例、有効 64 例、やや有効 12 例、無効 13 例、不明 2 例で、有効率 78.3% であつた。

2. ドライシロップ剤

1) 耳鼻咽喉科領域：急性化膿性中耳炎 29 例では著効 18 例、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 2 例で、有効率は 86.2% であつた。その他、副鼻腔炎、扁桃炎、頸部リンパ節炎などでは少数例ながらすべて著効・有効例で、総数 33 例の有効率は 87.9% であつた。

2) 眼科領域：内・外麦粒腫各 2 例はすべて著効、角膜潰瘍 1 例は有効で、いまだ試験例数は少ないが、有効率 100% のよい成績を示した。

3. 0.5% 眼軟膏 (眼科領域)

本剤を眼軟膏として局所応用されたものが 4 例あり、外麦粒腫症例では有効、眼瞼膿瘍 1 例、急性結膜炎 2 例、計 3 例には著効を認め、局所応用にも有用性がみられた。

II 起炎菌別治療効果

3科の成績をまとめて起炎菌別にみると、*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Diplococcus* などグラム陽性球菌には80%前後のよい有効率を示し、グラム陰性桿菌でも *Acinebacter*, *Klebsiella*, *Hemophilus* などには比較的よい成績を得たが、*Pseudomonas* 検出例7例はすべて無効であり、本剤の抗菌スペクトルに忠実な臨床成績と考えられた。なお、口腔外科領域から報告された嫌気性菌検出例にも有効であった。

III 1日投与量別治療効果(カプセル剤)

各科領域とも成人では、3~4 cap. よりも6 cap. 投与のほうが数字の上では若干有効率が高いが、有意の差とは考えられず、minor infection では4 cap. でもよいのではないかと思われた。なお、8 cap. 投与例は若干重症度の高い症例が選ばれたこともあつて有効率は低く、重症度によつて投与量をあげても必ずしもよい効果を得るとは限らないようである。

IV 副作用

カプセル剤では耳鼻咽喉科21%、眼科5.7%、口腔外科7.7%、3科平均で5.3%の発現率で、その内訳は消化器障害(食欲不振、胃痛、胸やけ、嘔気、嘔吐、下痢)が比較的多い傾向がみられたが、発疹などアレルギー性のものも若干認められた。

ドライシロップ剤では耳鼻咽喉科33例中下痢1例、眼科5例では副作用を認めず、2科の合計38例では発現率2.6%で、低率であつた。

以上のような臨床成績の集計から考えて、耳鼻咽喉科、眼科、口腔外科領域にみられる minor infection にはかなりよい治療成績が期待される経口剤が1つ加わつたと言えるが、临床上、本剤と CEX との差を見出すことは困難のように思われた。

む す び

中 川 圭 一

- 1) CED の抗菌力は CEX とほぼ同様である。
- 2) 吸収、排泄においても、CEX とほとんど変りなく、CEX と同様食餌の影響をうける。

臓器内濃度においては肝における濃度が CEX より高いようである。CED は体内においては代謝されず、そのまま尿中に排泄される。

- 3) 臨床成績においては、外科、整形外科、皮膚科領域の有効率は67.9%で、やや低いが、他の領域においては76.3~86.7%の有効率を示し、小児科領域のドライシロップによる有効率は84.3%であつた。泌尿器科領域の急性単純性膀胱炎では1日量1g投与では92.6%、2g投与では97.4%の有効率で、Dose response がみとめられた。

泌尿器科および外科領域において、CED と CEX の比較試験がdouble blind 法で行なわれたが、両者間の有効率には全く差異がなかつた。

- 4) 副作用は1,035例中72件、61例にみとめられたが、大部分は消化器症状で発疹はカプセルで0.48%、ドライシロップで1.09%ときわめて低く、副作用のため投与中止例は12例にすぎなかつた。また検査所見においても、BUN上昇例2、GOT、GPT上昇例2、GOT、GPTいずれか1つ上昇したもの各1例、白血球減少1例、軽度の貧血1例、好酸球増多1例あつたが、いずれも本剤によるものかどうか不明であつた。

以上のことから、本剤は CEX 同様、副作用の少ない Cephalosporin 系経口投与剤として有用な抗生剤といえよう。