第22回日本化学療法学会総会 III

期日 昭和49年6月27, 28, 29日
会場 国立教育会館（東京都）
会長 大越正秋（慶大教授）

I. Vol. 22, No. 9 pp. 1474〜1492
教育講演……………………………1474
特別講演 1, 2……………………1474
シンポジウム 1……………………1481
II. Vol. 22, No. 10 pp. 1524〜1674
シンポジウム 2……………………1525
新薬シンポジウム 1, 2, 3, 4…1540
一般講演 I-1〜III-162…………1571

Carbenicillin Indanyl Sodium
（誌上発表）

Ca-1 Carbenicillin indanyl sodium に関する細菌学的評価

大槻雅子・西野武志・中沢昭三
京都薬科大学微生物学教室

Indanyl carbenicillin (Indanyl CB-PC) は carbenicillin (CB-PC) の α-カルボン酸のインダニルエステルで経口投与した場合，腸管から吸収され加水分解を受け CB-PC と 5-indanol を生じ CB-PC として尿中に排泄される。今回私どもは indanyl CB-PC に関する細菌学的評価を CB-PC を比較薬剤として行ない，次の成績を得た。

1. 抗菌スペクトラムは CB-PC と同様でその抗菌力もほぼ同程度であつた。いつぽう，5-indanol はグラム陽性菌，グラム陰性菌に対し，ともに抗菌力を示さなかつた。

2. 臨床分離 penicillin 耐性ブドウ球菌，大腸菌から抽出した β-lactamase に対する安定性を検討したが，indanyl CB-PC, CB-PC はともに不活化された。なおブドウ球菌から抽出した β-lactamase に対しては CB-PC のほうがわずかに安定であつた。

3. CB-PC と 5-indanol 相互の協力効果を box 法を用いてブドウ球菌，大腸菌，緑膿菌について検討したが，いずれの細菌についても併用効果は認められなかつた。

4. 大腸菌，緑膿菌，変形菌を用いたマウス実験的感染症に対する治療効果について検討した。Indanyl CB-PC, CB-PC とも経口投与により治療を行なつたが，いずれの場合も indanyl CB-PC のほうが CB-PC に比べ優れた効果を示した。

Ca-2 Carbenicillin indanyl sodium の研究

加藤康道・斉藤 玲
北海道大学第2内科
富沢磨須美
札幌北辰病院内科
中山一朗
札幌鉄道病院内科
矢島 戢
苫小牧市立病院内科
桜庭喬匠・松井克彦
滝川市立病院内科

Carbenicillin の indanyl ester で経口剤として用いられる本剤について検討を行なつた。

本剤は体内に吸収される際，ester 部分の indanol がはずれ，carbenicillin になるので，その抗菌力は carbenicillin と同じと考えてよいと思われる。培地中での本剤の変化も考えられるが，黄色ブ菌，大腸菌等で，平板稀釈法で本剤と carbenicillin の MIC を測定した。両剤の間で MIC の一致しないものが多かつた。

本剤の体液内濃度測定は緑膿菌 NCTC 10490 を検定菌とする平板ディスク法で行なつた。標準曲線は carbenicillin の BSS 稀釈を用いた。70歳以上の患者5例について食後 1g 経口投与後の血中濃度および尿中排泄率をみた。血中濃度は1時間後で測定可能であつたもの2例，4時間後のもの2例，6時間後にようやく測定可能の濃度になつたものが1例と，血中に出現するまでの時間に大きなばらつきがあつた。最高血中濃度は 4.6 μg/ml であつた。尿中排泄率は6時間で最高 26.0% (carbenicillin 換算）であり，1% 以下のものもあつた。尿中排泄率は6時間までしかみていないので，血中

への出現が遅れたものは，排泄率は低かつた。対象例が高令者であり，しかも食後ということで，消化管からの吸収に大きな相違が出たものと考える。

急性胱膀炎7例，慢性膀胱炎6例，急性腎盂炎1例，急性腎盂腎炎3例，気管支肺炎1例の18例に20回，本剤の臨床使用を行なつた。投与量は1日2～4g，投与期間は4～14日間であつた。検出菌は大腸菌が大部分であつた。Carbenicillin ディスクでの感受性試験では，すべて＋以上であつた。その成績は細菌学的効果は菌消失が16例，うち2例は再排菌をみた。菌減少1例，菌不変3例であつた。臨床効果は著効，有効が15例であつた。副作用は胃腸症状が1例と，本剤によると断定し難い発疹が1例認められた。投与前後に検査した，GOT，GPT，Al-P，BUN，赤血球数，白血球数等は異常がなかつた。

Ca-3 Carbenicillin indanyl sodium に関する研究

真下啓明・深谷一太
国井乙彦・鈴木　誠
東京大学医科学研究所内科

Carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) は CBPC のエステル型誘導体で経口投与によりよく吸収され，腸壁にて CBPC となり抗菌力を発揮し，緑膿菌などによる尿路感染症に適応があると考えられている。本剤についての検討成績を報告する。

化学療法学会標準法にて臨床分離株の I-CBPC および CBPC に対する感受性を測定すると，両者に大差のない MIC 値を認め，緑膿菌19株では25～200，大腸菌7株では1.6～>800，クレブシエラ4株では25～>800，ブドウ球菌5株では0.4～6.3 μg/ml に分布した。

マウスに経口投与時の臓器内濃度は肝・腎に高く，次いで肺の順であつた。2倍ずつ増量投与したさい，肝・肺では投与量に比して濃度の増加率が減少したが，腎では逆を示し，血中濃度はその率が不変であつた。ラットに経口投与時の臓器内濃度においてもピーク値の順序は同一であつた。ラットの胆汁中濃度は血中濃度の数百倍に達した。

ブイヨン中に本剤を入れ1夜室温におくと，CBPC が生成されることを TLC と bioautogram から認めた。蒸溜水中では認められなかつた。

ラット臓器ホモジネートと混合し，経時的に反応を止め，遠沈上清を検討すると，原物質の消失と，CBPC の生成，PCG に相当する阻止円の増大をみとめ，臓器によりその速度が相違した。CCl_4 障害ラット肝では正常肝より原物質の消失がおくれ，CBPC 産生が少なかつた。

尿路感染症7例に用いた。緑膿菌による3例では1例に菌数減少をみとめ，2例は菌消失した。大腸菌，プロテウス，腸球菌による各1例で菌消失をみ，クレブシエラと α-レンサ球菌混合検出例では不変であつた。

Ca-4 Indanyl carbenicillin にかんする研究

上田　泰・松本文夫・斎藤　篤
嶋田甚五郎・大森雅久・小林千鶴子
柴　孝也・山路武久・三枝幹文
東京慈恵会医科大学第3内科

経口 carbenicillin 剤である indanyl carbenicillin について基礎的，臨床的検討を行なつた。

本剤は腸管から吸収された後，esterase によつて加水分解され体内では carbenicillin として作用するので，その抗菌力は注射用 carbenicillin と同等である。本剤を健康成人に早朝空腹時1回1.0g 経口使用した際の血中濃度は2時間後に peak があり，その値は4.8～9.5 μg/ml で，平均7.0 μg/ml であつた。食事の影響をみるため食前30分，1時間および食後1時間に経口使用して，それぞれ2時間後の血中濃度を測定したところ，食前30分4.3，食前1時間6.25，食後1時間2 μg/ml でかなりの影響がみられた。

1回1g 使用したときの尿中濃度は最初の2時間が870 μg/ml，2～4時間が1,220 μg/ml，4～6時間が730 μg/ml で，6時間までの尿中回収率は40.0% であつた。

腎機能障害患者に本剤1回1g 経口使用した際の血中濃度は Ccr 55 ml/min. の患者では25 μg/ml (peak 投与2時間後)，7 ml/min. の患者ではさらに高く50 μg/ml (peak 6時間後) に達し，24時間後もなお25 μg/ml の値を示した。この推移は健康人に比べ極めて緩徐であつた。これら腎障害患者の最高尿中濃度は前者が1,000 μg/ml (6時間までの回収率31%)，後者が500 μg/ml (6時間までの回収率17.5%) で低値であつた。

本剤の臨床使用例は，急性膀胱炎8例，急性腎盂腎炎4例，慢性腎盂腎炎4例，感染部位の不明確な尿路感染症7例，計23例であり，使用量は1日2～4g で4～20日間使用した。

臨床効果は著効～有効18例，無効3例，判定不能2例で，その有効率は78.3% であつた。

副作用は下痢2例，食欲不振1例，外陰部瘙痒感1例であり，目下のところみるべき副作用はなかつた。

私達の今回の成績では，*E. coli* を原因菌とする単純性尿路感染症が大多数を占めていたために，緑膿菌性尿路感染症に対する本剤の評価はできなかつた。

Ca-5 Carbenicillin indanyl sodium に関する基礎的，臨床的研究

呉　京修・上田良弘・右馬文彦
岡本緩子・大久保滉
関西医科大学第1内科

Carbenicillin indanyl sodium は広範な抗菌スペクトルを有する carbenicillin の誘導体である。この薬剤について基礎的，臨床的検討を行なつたので報告する。

I）抗菌力：*St. aur.* 28 株の MIC は 0.2～50 μg/ml に分布し，*E. coli* 17 株では 12.5 μg/ml にピークを示すが 100 μg/ml 以上の耐性を示すものが6株あつた。*Klebsiella* 12 株では 100 μg/ml 以上の耐性株が 10 株あり，*Proteus* 5株は 0.8>100 μg/ml に分布し，*Pseudomonas* 3株はすべて 100 μg/ml 以上の耐性であつた。

II）吸収排泄：健康成人5名に1回 1,000 mg を空腹時に内服させ，その血中濃度および尿中排泄を測定，方法は PCI-219 株を検定菌とする帯培養法で pH 7.2 buffer を使用，血中濃度のピークは 1～2 時間で 5.8 μg/ml～1.1 μg/ml を示し，6時間では trace であつた。尿中排泄：8時間までに 55.4～11.7% の回収率であつた。

III）臨床使用例：尿路感染症4例，上気道感染1例，その他4例の計9例に使用，投与量1日 1.5～3g，投与期間 4～17 日間，総量 6～30g であつた。9例中有効6例，無効1例，判定不能1例，副作用のため中止したもの1例であつた。尿路感染症4例は全て有効であつた。副作用としてショック症状1例（内服後から瘙痒感，ついで全身発赤，胸内苦悶，血圧低下を認めた），消化器症状2例であつた。

Ca-6 CBPC indanyl sodium の臨床的研究

中川圭一・可部順三郎・渡辺健太郎
東京共済病院内科
横　沢　光　博
同　検査科

経口用 CBPC である CBPC indanyl sodium を4例の volunteer に 1.0g 内服させ，その血中濃度および尿中排泄率を測定した。食後投与では4例の平均で30分後 0.1 時間後 0.52 μg/ml，2時間後 3.6 μg/ml，6時間後 2.0 μg/ml，食前投与では30分後 1.5 μg/ml，1時間後 3.4 μg/ml，2時間後 5.3 μg/ml，6時間後0で空腹時のほうが吸収良好であつた。また尿中排泄率は6時間までで空腹時では 47.8%，食後では 41.7% であつた。

臨床投与例は緑膿菌による呼吸器感染症2例および尿路感染症7例である。呼吸器感染症の1例は 4g 投与で臨床的有効，他の1例は無効であつた。尿路感染症7例中5例は臨床的有効，他の2例は無効，細菌学的には7例中3例有効，異種菌出現2例，効果不明1例，無効1例の結果をえた。

Ca-7 インダニール・カルベニシリン（I-CBPC）の臨床的検討

藤井俊宥・権田信之・島田佐仲
藤森一平・勝　正孝
川崎市立川崎病院内科

今回我々は台糖ファイザー株式会社から供与された carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) につき検討したので，その成績について報告する。

対象は川崎市立病院内科に入院または通院加療中の患者で尿路感染症 30 例，気管支炎8例，胆のう炎1例，計 39 例である。

年齢は 28 歳から 72 歳で，男子7例，女子 33 例であつた。投与量は1日 4.0g から 2.0g で，毎食直後および就寝前の4回に分服させた。

起因菌は尿中 1ml 中 10 万個以上とし，感受性はディスク法で測定した。

副作用は自覚症状のほか，投与前後における血算，肝機能，腎機能をチェックした。

成績：尿路感染症 30 例中急性腎盂腎炎 28 例，慢性腎盂腎炎2例で，起因菌別にみると，急性腎盂腎炎 28 例中 *E. coli* 15 例，*Diplococcus* 5例，*Klebsiella* 5例，*Pseudomonas* 2 例，*Enterococcus* 1 例，慢性腎盂腎炎2例中 *Proteus* 1 例，*E. coli* 1 例である。

急性気管支炎は8例，胆のう炎は1例で，起因菌は *E. coli* と *Klebsiella* であつた。

効果は急性腎盂腎炎 28 例中 21 例，慢性腎盂腎炎2例中1例が有効で計 30 例中 22 例が有効であつた。

急性気管支炎8例中7例に有効で，胆のう炎の1例は無効であつた。

全体としては 39 例中 29 例に有効であり，有効率は 74.3% であつた。

起因菌別にみると，*E. coli* 6例中5例，*Diplococcus*

6例中5例, *Pseudomonas* 2例中1例に有効であつた。*Klebsiella* は6例中2例に有効であつたにすぎなかつた。

副作用をみると39例中4例に副作用を認め, いずれも食思不振であつた。これら4例は4.0g投与例であるが, 3.0g, 2.0g投与例ではとくに副作用は認められなかつた。

その他, 肝機能, 腎機能, 血算等を本剤投与前後において調べてみたが, とくに副作用は認められなかつた。

Ca-8 Indanyl carbenicillin に関する基礎的, 臨床的研究

松本慶蔵・木村久男・西岡きよ
野口行雄・宇塚良夫・本田一陽
東北大学第1内科

経口用 carbenicillin の開発に伴ない, この薬剤の基礎的・臨床的検討を行なつたので報告する。

1) 呼吸器由来の病原性有意の大腸菌, 緑膿菌それぞれ17株, 13株の本剤に対する感受性を MIC にて検討した。CBPC と対比してみると, 大腸菌では 0.78～>100 μg/ml に分布し, とくに 50, 100, >100 μg/ml の菌株が多く, CBPC とほぼ同様であつた。緑膿菌では Indanyl CBPC に対し 50, 100, >100 μg/ml であつた。この理由はこれら菌株が CBPC の長期投与後のものと考えられる。

2) 標準曲線を作製する場合には, 検定菌として緑膿菌, 枯草菌とで差異があり, 緑膿菌での阻止円直径が小さい。本剤の有効感染症を想定した場合, 緑膿菌を用いるのが正しいと考える。

3) 次に本剤の臓器内濃度を測定する場合の基本として臓器乳剤希釈系列と PBS 希釈系列で標準曲線を検討した。阻止円の直径が大きいものから並べると PBS>肝>血清≧腎であつた。喀痰中濃度測定のための基本として PBS 希釈系列と喀痰乳剤希釈系列を比較すると, PBS>喀痰であつた。

4) 腎・尿路感染症12例に本剤2～4g/日を経口投与(2～15日間)したときの有効性は, 無効1例を除き, なんらかの有効性を認めた。副作用は嘔気2, 下痢1, 痒1であつた。

Ca-9 小児における Carbenicillin indanyl sodium の検討

西村忠史・小谷 泰・吉田亮三
浅谷泰規・高島俊夫
大阪医科大学小児科

Carbenicillin は近年小児科領域でも緑膿菌を主にグラム陰性桿菌感染症に使用される頻度が高い。Carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) は酸に安定であり, 経口投与により腸管から吸収後加水分解され carbenicillin と 5-indonal になり, carbenicillin は高濃度に尿中に排泄される。

他方, 5-indonal はグルクロン酸抱合または硫酸抱合され尿中に排泄される。

演者らは本剤に関して若干の基礎的検討を試みたので, その成績について報告する。I-CBPC の吸収, 排泄については健康小児3例に I-CBPC 250 mg 1回空腹時投与して血中ならびに尿中排泄量を測定した。測定法は重層法で行ない, 検定菌には *B. subtilis* PCI-219 を, なお standard は 1/15 M 燐酸緩衝液 pH 7.2 を用いた。3例中の血中濃度は, 投与量 8 mg/kg 例では, 投与後1時間値 2.0 μg/ml, 2時間値 0.17 μg/ml, 4時間値および6時間値では測定不能であり, 6 mg/kg 例では1時間値 0.2 μg/ml, 2時間値 0.12 μg/ml, 4時間値 0.1 μg/ml, 6時間値では測定不能, 10 mg/kg 例では1時間値 0.6 μg/ml, 2時間値 0.7 μg/ml, 4時間値 0.54 μg/ml, 6時間値では同様測定不能であつた。投与量 8 mg/kg 例, および 10 mg/kg 例では投与後血中濃度ピークは, 1時間値を示したが, 6 mg/kg 例ではピークが2時間値にあることから, 空腹時1回投与においては, 血中濃度ピークは投与後1時間～2時間の間と推定される。3例ではあるが空腹時1回投与後血中濃度平均1時間値 0.9 μg/ml, 2時間値 0.33 μg/ml, 4時間値 0.21 μg/ml を示し, 6時間値ではほとんど測定不能であつた。尿中排泄量は, 投与量 8 mg/kg では, 投与後2時間まで 6.8 mg, 4時間まで 16.0 mg, 6時間まで 2.45 mg, 総量 68 mg, 投与後6時間までの排泄率 45.2%, 6 mg/kg 例では2時間まで 16.65 mg, 4時間まで 73.5 mg, 6時間まで 31.9 mg, 総量 94.06 mg, 排泄率 49.2%, 10 mg/kg 例では4時間まで 50 mg, 6時間まで 10 mg, 総量 60.0 mg, 排泄率 31.4% であつた。なお空腹時1回投与後6時間までの平均排泄率は 41.9% を示した。小児の場合にも本剤の排泄率は6時間までに平均 41.9% で, 吸収ならびに CB-PC 感受性成績からも, 本剤の使用は全身感染症には期待しにくく尿路感染

症だけに限定される。

Ca-10 Carbenicillin indanyl sodium にかんする基礎的ならびに臨床的研究

塩田憲三・三木文雄・尾崎達郎
浅井倶和・川合馗英・久保研二
寺田忠之
大阪市大第1内科
東 朋嗣・赤尾 満・羽田 同
大阪市立桃山病院感染症センター

Carbenicillin(CBPC) の誘導体 carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) について検討を行ない，以下の成績を得た。

1) 抗菌力

本剤は消化管から呼吸された後，生体内においては大部分 CBPC として存在するので，I-CBPC の *in vitro* の抗菌力を測定することの臨床的意義は少ないが，いちおう，病巣分離菌に対する I-CBPC の抗菌力を CBPC の抗菌力と比較した。抗菌力測定は日本化学療法学会標準法によつた。

Staph. aureus 30 株の I-CBPC に対する感受性分布は 0.1～6.25 μg/ml, CBPC に対する感受性分布は 1.56～50 μg/ml であり，I-CBPC に対して，CBPC に対するより 1～3 段階高い感受性を示す株が多い。

E. coli 19 株の I-CBPC, CBPC に対する感受性分布は，ともにほぼ 3.12～50 μg/ml にあり，両剤間に抗菌力の差はほとんどみられない。

Klebsiella 11 株は I-CBPC, CBPC に対して，すべて 100 μg/ml またはそれ以上の耐性を示した。

Proteus 21 株は I-CBPC, CBPC ともに 0.78～50 μg/ml の感受性を示し，両薬剤間に抗菌力の差はほとんどみられない。

Pseudomonas 20 株に対しても，I-CBPC, CBPC の間に抗菌力の差は認められず，ともに MIC 25 μg/ml 1 株，50 μg/ml 1 株，100 μg/ml 7 株，100 μg/ml 以上 11 株を示した。

2) 吸収ならびに排泄

健康成人3名に対して，I-CBPC 1g を空腹時に経口投与し，血清中濃度の推移と尿中排泄量を緑膿菌を検定菌とした Cup 法により測定した。

血清中濃度の推移は個人差がきわめて大きいが，peak は投与2時間後に存在し，平均 9.65 μg/ml を示した。その後急速に低下し，6時間後には平均 0.6 μg/ml を示した。

6時間内の尿中回収率は CBPC として，平均 36.7% である。

3) 臨床成績

2例の尿路感染症，1例の気道感染症に本剤の投与を行なつた。

糖尿病を基礎疾患としてもつ *Pseudomonas* による慢性腎盂膀胱炎は I-CBPC 1日 4g 投与により，臨床症状の改善，*Pseudomonas* の消失をみた。本例は本剤投与に伴ない上腹部不快感，胸やけを訴えたが投与継続可能であつた。

他の1例の尿路感染症も1日 4g 投与により急速に臨床症状の改善をみたが，悪心，上腹部痛のため8日間で投与中止を余儀なくされた。

Hemophilus による気管支拡張症の感染例は1日 4g 投与により，臨床症状の改善をみたが，*Hemophilus* は残存し，投与終了5日後に症状再燃をみた。

上記の副作用の他，本剤投与により，血液像，肝・腎機能に異常は認められなかつた。

Ca-11 Carbenicillin indanyl sodium の臨床的検討（血液透析患者を中心に）

関根 理・薄田芳丸
成人病センター信楽園病院内科
樋口興三
同 検査科

慢性腎不全で血液透析を行なつている高度腎機能障害者と急性尿路感染症の軽度腎機能障害者に空腹時に本剤 100 mg を内服させ，2, 4, 6, 24 時間後の CBPC 血中濃度と，0～6 時間，0～24 時間の CBPC 尿中濃度をしらべた。血液透析例では血液透析日にも同様のことを行ない，血液透析による影響を検討した。血中濃度：軽度腎機能障害者では2時間後値が最高値で，以後急速に低下し6時間後にはほとんど検出できないくらい低下した。これに比し血液透析例では4時間後に最高値があり，濃度を比較すると 2～5 倍に達し，24 時間後も軽度障害者の 2～3 時間後に相当する濃度であつた。血液透析により血中濃度低下は促進されるが6時間の透析ではそれほど低下せず，24 時間後も平均すると非透析日の 1/3 くらいの濃度であつた。

尿中濃度：軽度腎機能障害者では 0～6 時間の尿中濃度は緑膿菌尿路感染症にも充分有効と考えられる濃度に達した。血液透析患者でも有効濃度に達した例もあつた。繰返し投与することにより尿中濃度が上昇した例もあつた。

血液透析患者における臨床使用：尿中回収率は低下しているが，尿中濃度がかなり高い例もあり臨床効果も期

待しうる可能性がある。血中濃度が高くなるので尿路以外の感染症にも有効に使用しうる可能性もあるが，インダノールおよびその代謝物の体内蓄積による副作用発現の可能性も考慮する必要がある。

Ca-12 新抗生物質に関する基礎的，臨床的研究 —— Carbenicillin indanyl sodium について——

原 耕平・那須 勝・斉藤 厚
堤 恒雄・広田正毅・中富昌夫
岩永正明・堀内信宏・緒方弘文
長崎大学第2内科
猿渡勝彦・餅田親子・林 愛
伊折文秋・川脇千賀子
長崎大学附属病院検査部

私共は，今回広範な抗菌スペクトラムを有するcarbenicillinの誘導体として経口投与で吸収可能なcarbenicillin indanyl sodium (以下，I-CBPCと略す)を入手したので，以下のような検討を加えた。

1. 吸収・排泄：健康成人男子3人に空腹時に1回500 mgを内服させた場合の血中濃度および尿中排泄率を求めた。

ひじように個人差がみられたが，血中濃度は1〜2時間目にピークがあり平均5.6 μg/mlを示し，5時間目にはほとんど血中から消失した。尿中排泄率は6時間までに平均40.9%であつた。

2. 尿路感染症への応用：10例の症例に使用した。基礎疾患のない単純性尿路感染症2例，他は脊髄損傷，糖尿病，前立腺肥大など何らかの疾患を有していた。I-CBPCの投与量は1日2g，分4とし9例は7日間，1例は14日間投与し細菌学的，臨床的効果をみた。

検出菌別では，*E. coli* だけ3例，*E. coli*+*Proteus* 1，*E. coli*+*Klebsiella* 1，*Ps. aeruginosa* だけ2，*Klebsiella* だけ2，*Citrobacter*+*Proteus* 1例であつた。*E. coli* の関与した5例のうち4例および *Ps. aeruginosa* の関与した2例はそれぞれ菌の消失をみたが，*Klebsiella* あるいは *Proteus* の関与した症例はすべて菌の消失はなかつた。異菌種発現が3例 (*Klebsiella*, *E. coli*, *Rettgerella*) にみられた。

総じて，急性疾患2例は著効，慢性疾患8例中1例著効，1例有効，6例無効であつた。副作用は1例に軽度の悪心があつたが，投薬中止するほどのことではなかつた。さらに症例を増して検討中である。

Ca-13 Indanyl-carbenicillinの吸収・排泄・代謝と外科臨床応用

石山俊次・中山一誠・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道
坂田育弘・川村弘志・柴田賀代子
水足裕子
日本大学第3外科

Indanyl-carbenicillin 1gを健康成人3名に経口投与し，その体液中濃度を *Ps. aerug.* NCTC 10490株を検定菌とするcup法にて測定した。空腹時血中濃度は投与後2時間にピークがあり，平均9.1 μg/mlを示し，6時間後では測定不能であつた。尿中濃度は2〜4時間にピークがあり平均1,608〜1,725 μg/mlで，6時間後では566 μg/mlを示し，6時間までの平均尿中回収率は28.4%であつた。食後30分服用(健康成人4名，1g)したものでは，血中濃度は4時間にピークがあり平均5.3 μg/ml，6時間後は平均2.1 μg/mlであつた。尿中濃度は空腹時より低い値を示し，6時間までの平均回収率は0.69%であつた。SD系rat 3匹1群に100 mg/kg経口投与し，1/4，1/2，1，2，4時間後における各臓器内濃度をカップ法にて測定した。肝に高濃度に認められ30分後34.5 μg/mlとなり，4時間後でも11.1 μg/mlであり，次いで胃では1時間後にピークがあり27.9 μg/mlで，4時間後では8.7 μg/mlであつた。肺，心，筋，脳では測定不能であつた。また，Kieselgel F 254を用いてメチルイソブチルケトン：酢酸：水＝6：1：1の溶媒でTLCを行ない，*B. sub.* ATCC 6633を試験菌としてbioautogramを作製したところ，人尿中にはCBPCとPCGが代謝物として認められた。

Indanyl CB-PCを外科系感染症14症例に使用し臨床成績をみた。疾患別には，急性膀胱炎6例，創化膿5例，その他3例で，検出菌は *Staph. aur.* 2例，*Pseudomonas* 2例，その他 *E. coli*, *Klebsiella*, *Cloaca*, *Proteus* 等であつた。使用量は，1日量1,000〜3,000 mgで14症例中，有効11例，無効1例，不明2例であつた。副作用は，1例に胃腸障害を認め内服を中止した。

Ca-14 尿中抗菌活性からみた Carbenicillin indanyl sodium の臨床細菌学的および臨床的検討

坂 義人・河田幸道・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

Carbenicillin indanyl sodium (以下, I-CBPC と略す) の吸収, 排泄, 代謝に関する基礎的検討および尿路感染症例に投与した場合の臨床効果をみた。また再発抑制を目的として I-CBPC をやや長期間投与する試みを行なつて, 尿中濃度, 腎機能と細菌学的効果との関連性について検討を加えた。

I-CBPC 1,000 mg および 500 mg を食後に投与した場合, 最高血中濃度は2時間後にそれぞれ 4.2 μg/ml, 2.1 μg/ml で dose response がみられたが, 6時間後にはいずれも測定不能となつた。また尿中濃度は 500 mg 投与の場合, 2時間後に最高 660 μg/ml で, 6時間後には 25 μg/ml であつた。6時間後までの尿中回収率は 13.7% とやや低いかとも思われたが, 食後に服用したため, 吸収が低下したものと考えられる。

500 mg 投与後の各時間尿の尿中抗菌力は, やはり2時間尿が最高で 32 倍まで, また6時間尿でも2倍希釈まで *E. coli* NIH·J-JC 2株 (MIC 12.5 μg/ml) の増殖を抑制した。Biophotogram では1時間尿中で *E. coli* NIHJ-JC 2株の増殖がみられたが, 他の各時間尿中では 24 時間後に菌はすべて死滅していた。

1,000 mg 服用後の尿中抗菌活性物質の経時的変化を bioautogram で検討したところ, 1時間後の尿中でもすでに I-CBPC はなく, 2, 4 時間尿ではほとんどが, また6時間尿ではすべてが CBPC に変化していた。

尿路感染症 20 例に I-CBPC 2g/日(×4) 3～4 日間を投与してその効果を細菌学的に検討した。急性症は全例に, また慢性症でも 16 例中9例に投与後菌の消失をみた。

再発抑制を目的として I-CBPC 2g/日(×4) 10 日間を投与した場合, かなりの抑制効果がみられたが, 腎機能低下例では投与中止後耐性菌の出現をみたものもあるため, さらに症例を追加して尿中濃度との関連等について検討し, 報告する。

Ca-15 尿路感染症に対する Carbenicillin indanyl sodium の基礎的, 臨床的検討

宮本慎一・水戸部勝幸
西尾 彰・熊本悦明
札幌医大泌尿器科

I) 基礎的検討：健康成人および軽度腎機能障害者へ本剤 500 mg を投与した際の血中濃度, 尿中排泄を *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株を検定菌とする薄層カップ法にて測定した。

(a-1) 健康成人 (1名) の本剤 500 mg 投与後の血中濃度は, 30 分 1.1 μg/ml, 1時間 2.2 μg/ml, 2時間 1.6 μg/ml, 4時間 0.7 μg/ml, 6時間 0.5 μg/ml であつた。尿中排泄は 0～2 時間目で尿中濃度 80 μg/ml, 尿中排泄量 11.6 mg, 以下 2～4 時間目 108 μg/ml, 15.1 mg, 4～6 時間目 102 μg/ml, 11.1 mg, 6 時間目までの尿中回収率は 7.6% であつた。

(a-2) 軽度腎機能障害者 (2名)：BUN 24～34 mg/dl, PSP (60) 76～190, 24 時間クレアチニンクリアランス 45～110 l/day) における本剤 500 mg 投与後の血中濃度は, 30 分 0.7～0.9 μg/ml, 1時間 1.2～1.4 μg/ml, 2時間 2.6～3.2 μg/ml, 4時間 1.5～5.2 μg/ml, 6時間 1.4～2.6 μg/ml であつた。尿中濃度および尿中排泄量は, 0～2時間 0.5～0.7 μg/ml, 0.2～2.3 mg, 2～4時間 20～84 μg/ml, 1.0～10.1 mg, 4～6時間 102～106 μg/ml, 12.0～14.4 mg であつた。6時間目までの尿中回収率は 3.1～4.9% であつた。

II) 臨床成績：外来慢性尿路感染症患者5名に本剤を投与した。

<症例 1> 右腎結核, 前立腺炎。起炎菌緑膿菌〔>10^5/ml, CBPC ディスク (－)〕。尿中白血球毎視野 30 コ。投与量 2g/日, 投与総量 128g。尿中白血球 1～3 コと減少。尿細菌培養陰性となる。肝機能, 血液障害を認めず。有効と判定。

<症例 2> 左副睾丸炎術後。起炎菌緑膿菌〔>10^5/ml, CBPC ディスク (－)〕。尿中白血球毎視野 30～40 コ。投与量 2g/日, 投与総量 14.3g, 投与2週間にて尿中白血球は毎視野 2～3 コと減少, 自覚症状もほぼ消失したが, 尿細菌培養にては緑膿菌の再発と消失を繰り返している。軽度の悪心はあつたが, 血液, 肝障害を認めず。有効と判定。

<症例 3> 膀胱拡大術術後。起炎菌緑膿菌〔>10^5/ml CBPC ディスク (－)〕。尿中白血球毎視野多数。投与量 2g/日, 投与総量 16g。本剤服用にて悪心, 嘔吐,

下痢で 28 日目にて服用中止。無効と判定。

<症例 4> 重複腟術後。尿中白血球毎視野 5〜6 コ。起炎菌グラム陰性桿菌。投与量 2g/日，投与総量 82g。自覚症状の著明な改善を認め，尿中白血球 0 となつた。肝，血液障害を認めず。有効と判定。

<症例 5> 萎縮膀胱術後。起炎菌グラム陰性桿菌。尿中白血球毎視野多数。投与量 2g/日，投与総量 112g。投与 7 日目には尿中白血球毎視野 0〜1 となり，以後増悪はみない。肝，血液障害を認めず。有効と判定。

Ca-16 外科領域における Carbenicillin indanyl sodium の基礎的，臨床的研究

柴田清人・藤井修照・品川長夫
村松 泰・鈴木芳太郎・高岡哲郎
名古屋市立大学第1外科

Carbenicillin indanyl sodium (以下，I-CBPC) は経口投与により吸収され，直ちに加水分解されて CBPC となり腎を経て尿中に排泄される。

I-CBPC の抗菌力について，黄色ブ菌，大腸菌，肺炎桿菌，変形菌，緑膿菌の各 20 株について MIC を化療標準法にて測定した。各菌とも I-CBPC と CBPC はほぼ同様か，または I-CBPC が少し劣るようであつた。

ラットを用い I-CBPC を経口投与した場合の臓器内濃度を測定した。その濃度のピークは 1 時間後にあり，腎>肝>血清>肺>脾の順であつた。

健康成人 3 名に対し本剤を 1g (CBPC として 764mg 力価) 空腹時経口投与を行ない，その体液内濃度を *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株を検定菌とする薄層カップ法にて測定した。血中濃度，尿中濃度測定には M/15 phosphate buffer pH 7.0 を standard とした。血中濃度のピークは 2 例に 2 時間後，1 例に 4 時間後にあつた。平均では 30 分後で 0.8，1 時間後で 3.7，2 時間後で 8.0，4 時間後で 2.7，6 時間後で 1.0 μg/ml であつた。また，尿中排泄量は 3 例平均で 0〜2 時間で CBPC として 60.1 mg，2〜4 時間で 133.1 mg，4〜6 時間で 40.8 mg であり，6 時間総排泄率は CBPC の回収率として 30.6% であつた。

Ca-17 Carbenicillin indanyl sodium の泌尿器科領域における使用経験

勝岡洋治・池田直昭
東福寺英之・大越正秋
慶応義塾大学泌尿器科

我々は，当科通院中の外来患者を対象として，30 例につき，carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC と略す) の使用経験を得たので報告する。対象疾患は，急性尿路感染症 (膀胱炎 12 例，腎盂腎炎 2 例，前立腺炎 2 例) 計 16 例，慢性尿路感染症 (膀胱炎 4 例，腎盂腎炎 4 例，前立腺炎 5 例，尿道炎 1 例) 計 14 例である。投与量は 1.5g/日〜4g/日で，投与期間は急性で平均 7 日間，慢性で平均 18 日間である。主な分離菌は *Pseudomonas* 5 例，*Klebsiella* 4 例，*Enterobacter* 3 例，*E. coli* 15 例，*Proteus mirabilis* 2例，*Serratia* 1 例である。効果判定は尿所見 (尿沈渣，尿培養) の程度により，著効，有効，無効の 3 段階に分けた。なお，患者が自発的に内服を中止したものは判定不能とし，菌交代症は無効とした。I-CB-PC の効果概要は急性で，著効 9 例 (56.3%)，有効 4 例 (25.0%)，無効 2 例 (12.5%)，判定不能 1 例 (6.2%) で，著効，有効含め 81.3% の有効率である。慢性では，著効 6 例 (42.9%)，無効 7 例 (50.0%)，不能 1 例 (7.1%) の有効率である。菌種別効果判定では *Pseudomonas* 5 例中 1 例著効，*Klebsiella* 3 例中 1 例著効，*Enterobacter* 3 例中 1 例著効，*E. coli* 15 例中 14 例著効ないし有効，*Proteus mirabilis* 2 例中 1 例有効，*Serratia* 1 例で無効である。CBPC 感受性と効果判定では CBPC (卌〜+) 20 例中 17 例に有効，CB-PC (−) 10 例中 1 例に有効である。副作用では，胃腸障害 2 例，苦味 1 例を訴えたものがあり，そのうち投薬を中止したもの 2 例である。以上，急性尿路感染症で 81.3%，慢性尿路感染症で 42.9% の有効率が得られた。

Ca-18 泌尿器科領域における Indanyl carbenicillin の使用経験

荒木 徹・近藤捷嘉・新島端夫
岡山大学泌尿器科

臨床分離のグラム陰性桿菌 88 株に対する I-CBPC の MIC を測定した。*E. coli*, *Proteus mirabilis* には比較的良好な成績を示したが，*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas* ではほとんどの株が 100 μg/ml 以上の耐性であつた。

健康成人1名に I-CBPC 1.0g を空腹時に内服させ，6時間までの血中濃度を測定した。ピークは内服後1時間30分で，5.4μg/ml であつた。12時間までの尿中回収率は 12.5% であつた。

尿路感染症 15 例に I-CBPC を投与した。投与量は1日 2.0～4.0g，7～14日連日投与した。慢性複雑性腎盂腎炎7例では著効1例，有効1例，無効5例であつた。慢性複雑性膀胱炎6例では著効1例，有効1例，無効4例であり，急性単純性膀胱炎2例はともに著効であつた。副作用は 15 例中2例に胃部不快感を訴えたが，内服は続行しえた。なお，他に1例投与したが，胃腸症状強く3日間で中止した症例がある。また，血液像，BUN では異常を認めなかつたが，1例だけ GOT の軽度上昇を来した例がある。

Ca-19 尿路感染症に対するCarbenicillin indanyl sodium の使用経験

熊沢浄一・中牟田誠一・百瀬俊郎
九州大学泌尿器科

Carbenicillin は臨床的に有用であることはよく知られているが，投与方法が注射に限られていたことが問題であつた。

今回，経口投与可能な Carbenicillin indanyl sodium (I-CBPC) が米国 Pfizer 社により開発され，われわれも使用する機会を得たのでその成績を報告する。

1日 2g，毎食後と就寝前に 500mg ずつ分服とし九大泌尿器科外来，入院症例のうち各種尿路感染症を有する症例に4～10日間の連続投与を行なつた。男性12例，女性8例の20例であり，年齢は10歳から75歳までであつた。

下部尿路感染症では自覚症として頻尿，排尿痛，残尿感の有無程度，他覚症として尿溷濁，尿蛋白，膿尿反応（ドンネ反応）の有無程度，尿中細菌は塗抹と培養の結果を観察項目とした。上部尿路感染症ではその他に他覚症として発熱の有無を加えたものを観察項目とした。自覚症，他覚症，尿中細菌のすべてが正常化したものを著効，いずれか1つ以上の項目が改善，あるいは消失したものを有効，すべてが無変化あるいは悪化したものを無効と，判定した。

総合臨床効果は著効6例，有効5例，無効9例で有効率は 55% であるが，単純性のもの6例はすべて著効であつた。複雑性の14例は5例有効，無効9例で有効率は 36% となる。尿分離菌の推移をみると，*E. coli* 7株はすべて消失していたが，*Pseudomonas aeruginosa* 4株はすべて存続していた。

副作用としては1例に軽度の悪心を認めたが投与中止するほどではなかつた。5症例については本剤投与前後の末梢血の赤血球数，白血球数，BUN，GOT，GPT の検索を行なつたが1例に投与前後ともに白血球数が増加していたが，その他はすべて正常値内の変動であつた。

Ca-20 泌尿器科領域における Carbenicillin indanyl sodium の使用経験

黒川一男・藤村宣夫
徳島大学泌尿器科

対象患者は当科外来を受診した急性膀胱炎 11 例，慢性膀胱炎14例，急性腎盂腎炎3例，慢性腎盂腎炎5例，慢性尿道炎3例の計 36 例である。

投与法(量)は1日，2g または4g(小児の1例は 1.5g) を朝，昼，夕食後，就寝前に4分服（小児は3分服）させ，全例7日間投与した。

臨床成績

急性膀胱炎：11 例中，著効9例，有効1例，やや有効1例で有効率は 90.9% であつた。投与量では4g投与群は4例とも著効を示し，2g 投与群は7例中，著効5例，有効1例，やや有効1例で，4g 投与群に比べると効果はやや劣つていた。

慢性膀胱炎：14 例中，著効6例，有効4例，やや有効2例，無効2例で有効率は 71.4% であつた。投与量による効果差は，4g 投与群に複雑性感染症が多かつたためみられなかつた。

急性腎盂腎炎：3例中，著効，有効，やや有効各1例で有効率は 66.7% であつた。

慢性腎盂腎炎：5例中，著効3例，有効1例，やや有効1例で有効率は 80% であつた。

慢性尿道炎：3例中，著効2例，有効1例で有効率は 100% であつた。

急性，慢性症別では急性感染症は 14 例中，12 例で有効率は 85.7%，慢性感染症は 22 例中，17 例で 77.3%，全体では 36 例中，29 例で 80.6% であつた。

細菌学的効果

41 株中，*E. coli* が 17 株で最も多く，消失 12，減少 3，不変 1，交代 1，*Pseudomonas aeruginosa* は5株中，消失 3，交代 2，*Proteus* は5株中，消失 4，交代1で *Staphylococcus aureus*，*Staphylococcus epidermidis*，*Morganella* は全株消失したが，*Rettgerella* は交代 1，*Klebsiella* は消失，減少，増加が各々1，*Streptococcus* は消失 3，交代1で，全体では 41 株中，消失 29 株 (70.7%)，減少4株 (9.8%)，不変または増加2株 (4.9%)，交代6株 (14.6) であつた。

副　作　用

36 例中，胃腸障害を訴えたものが9例（25%）で，このうち食欲不振，嘔気がともに4例，下痢が1であつたが，全例投与を中止するには至らなかつた。

なお，S-GOT，S-GPT については投与前後に検索しえた6例では正常値内の変動をみたにすぎなかつた。

Ca-21 尿路感染症に対する I-CBPC の基礎的，臨床的検討

時任高洋・樋口正士・江藤耕作
久留米大学泌尿器科

泌尿器科領域における感染症は多くの特殊性を有し，種々の抗生剤の出現にもかかわらず耐性菌の出現，菌交代現象の治療に困窮する場合が少なからず存在する。とくに，泌尿器科的原疾患あるいは術後の泌尿器科的処置に基因すると考えられ，主に耐性大腸菌，緑膿菌を起炎菌とする慢性複雑性尿路感染症に対する治療に関しては，我々泌尿器科医が最も困窮するところであり，また，残された課題でもあろう。

最近，複雑性尿路感染症に対する治療剤として注射薬には秀れた抗生剤が登場しているが，その投与法にも対象者が限定されることになり，今回，台糖ファイザー社により供与された経口 CBPC 製剤である CBPC indanyl sodium はその欠点を補なつてくれるものである。我々は，内服による血中・尿中濃度を測定し，さらに尿路感染症患者 35 例に本剤を投与し臨床的検討を加えたので合わせて報告する。

Ca-22 経口ペニシリン剤—Indanyl carbenicillin の泌尿器科領域における基礎的，臨床的検討

名出頼男・鈴木恵三
名古屋保健衛生大学泌尿器科
稲　富　丈　人
横浜警友病院泌尿器科

Indanyl carbenicillin (I-CBPC) の吸収・排泄について検討した。対象は健康成人5名の volunteer で1回 500 mg，1,000 mg を空腹時または摂食後内服させた。方法は cup 法，検定菌は *B. subtilis* ATCC 6633 で培地は nutrient agar である。空腹時（3例平均）では 500 mg で血中濃度のピークは1時間で 2.1 μg/ml，1.000 mg では2時間で 7.9 μg/ml であつた。尿中排泄は前者で6時間まで 31%，後者で 17.6% の回収率を得た。摂食後（2例平均）では 500 mg，1,000 mg でそれぞれ血中濃度が 1.2 μg/ml，5.8 μg/ml であつた。尿中排泄は，それぞれ 26.2%，19.2% であつた。血中濃度は空腹時の場合が摂食後に比し約3倍程度の高い値を示した。

尿路感染症を主とした疾患 40 例に本剤を投与した。単純性尿路感染症に対する成績は，上部尿路 1，下部尿路 8（5名再発性感染症）に対し，1日 2g の投与を 7～14 日間続け，1例の耐性菌による感染を除き全例に細菌学的に有効であつた。なお再発性疾患では，投与中止後4例中2例に3週以内に再発を認めた。

基礎疾患を有する慢性尿路感染症では，1日 2～3g の投与で 11 例中2例に有効であつた。*Pseudomonas* による感染症4例では3例無効で1例不明であつた。急性淋菌性尿道炎1例では，1日 2g 投与で有効であつた。

副作用として，血清肝炎治療後の症例で一時的に GOT，GPT の上昇を認めた。消化器症状として，食思不振 3，胃痛1を認めたが，いずれも軽度なものであつた。

Ca-23 尿路感染症に対する Carbenicillin indanyl sodium の基礎と臨床

三田俊彦・片岡頌雄・石神襄次
神戸大学泌尿器科

カルベニシリンの誘導体で，とくに緑膿菌および変形菌に対して優れた抗菌力を有すると言われる indanyl carbenicillin の単純な尿路感染症 21 例，複雑な尿路感染症 14 例の計 35 例における臨床成績について検索すると同時に，血中濃度，尿中排泄率および尿路感染症分離 *Serratia m.* 82 株についての抗菌力を検討した。

吸収，排泄の対象は健康成人2名の volunteer で，空腹時に 1g 経口投与した。方法は薄層カップ法で，検定菌には *Pseudomonas aeruginosa* 10490 を用いた。血中濃度のピークは2時間で 6.1 μg/ml で6時間後では痕跡程度であつた。

尿中排泄率は 0～2 時間で 13.6%，0～6 時間で 33.3% であつた。

尿路感染症分離 *Serratia m.* 82 株の indanyl carbenicillin に対する MIC は 0.39 μg～>100 μg であり，CB-PC に対する MIC は 3.12 μg～>100 μg に分布し，大部分は >100 μg 以上であつた。

臨床成績についての投与方法は1回 0.5～1g を1日 3～4 回経口投与で，3～21 日間投与した。総投与量は 6～63g であつた。結果は 35 例中著剤 21 例，有効7例，無効7例で有効率 80.0% であつた。疾患別治療効果では，単純な尿路感染症 21 例で有効率 81%，また複

雑な尿路感染症 14 例で 78.6% であつた。

起炎菌別治療効果では *E. coli* が 15 例と約半数を占め 86.7% で，*Pseudomonas* は 4 例でそのうち 3 例は手術後の複雑な尿路感染症で種々の薬剤で治療後の残存菌あるいは菌交代による症例で，全例著効を示し，残り 1 例は臨床的には有効であつたが，菌交代を示した症例であつた。

副作用については，35 例中 1 例に GOT, GPT の上昇を認めたが，約 1 カ月ほど前に 800 ml の輸血を受けているため，この薬剤によるものかどうかは不明である。

Ca-24 Carbenicillin indanyl sodium の基礎的，臨床的研究

川島尚志・永田進一・坂本日朗
大井好忠・岡元健一郎
鹿児島大学泌尿器科

I-CBPC の緑膿菌にたいする感受性：尿路感染症患者から分離した緑膿菌 32 株について，CBPC と I-CBPC の MIC を日本化学療法学会標準法で測定した。感受性分布では 2 剤間に大差なく，100 μg/ml 以上の耐性菌が CBPC に 11 株，I-CBPC に 14 株みとめられた。

吸収・排泄：健康成人 4 名中 2 名に空腹時 I-CBPC 500 mg，2 名に食直後に 500 mg を経口投与し，30 分，1，3，5 時間後に採血，2，4，6 時間後に採尿した。血中濃度，尿中排泄量の測定は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を検定菌とする Cup 法を用いた。使用培地は Heart Infusion Agar ニッサンである。空腹時投与例では血中濃度のピークは 30 分後に平均 3.2 μg/ml に達し，5 時間後にも 1.9 μg/ml みとめられたが，食直後投与例ではピークは 1 時間後にみとめられ，最高血中濃度は 4.4 μg/ml を記録した。6 時間までの尿中回収率は空腹時投与で 14.1%，食直後投与で 11.5% であつた。

急性単純性膀胱炎では著効 3 例，有効 4 例，無効 1 例であつた。慢性複雑性尿路感染症では 7 例が上部尿路，3 例が下部尿路感染であり，6 例は留置カテーテル設置をしてある。細菌学的効果は 3 例にみとめられ，4 例に異菌種の出現をみた。

本剤投与後，GOT, GPT, Al-phos., BUN, Creatinine を測定したが，有意の変動はみられなかつた。全身倦怠，胃部痛，便秘を各 1 例ずつみとめた。

Ca-25 泌尿器科領域における Carbenicillin indanyl sodium の使用経験

長久保一朗・青木清一・置塩則彦
立川共済病院泌尿器科

Carbenicillin indanyl sodium は Pfizer 社によつて開発された広範囲な抗菌スペクトルを有する半合成ペニシリンであり，緑膿菌に対してはかなり強い抗菌力を有することが知られている。我々は本剤を難治性の尿路感染症の原因となる緑膿菌感染症にかぎつて臨床的に使用し，その効果を検討してみた。

泌尿器科領域における難治性の尿路感染症，とくに緑膿菌感染症は手術および泌尿器科的検査等によつて起ることが多く，その Complication のある複雑な感染症を扱うに当つては，寄生側の条件を充分に加味しなければならない。また，その効果判定基準もしばしば問題とされているが，我々は本剤 4 g を 18 例の緑膿菌感染症患者に経口的に投与し，その症状および尿所見の改善をみたものを有効とした。また，投与中止により再発をみたものも有効とみなした。投与日数は 7～91 日投与した。全症例のうち腎盂腎炎 10 例，慢性前立腺炎 7 例，慢性膀胱炎 1 例である。腎盂腎炎 10 例中に薬剤に反応し，菌の陰性化および菌数の減少をみたものは 6 例であり，そのうち薬剤の投与中止または変更により再発をみたものは 3 例である。慢性前立腺炎 7 例のうち効果のあつたもの 2 例であり，再発はない。慢性膀胱炎は 1 例だけであるが有効であつた。

全症例中効果のあつたものは 18 例中 9 例であり 50% であるが，厳しく再発条件を考えれば 18 例中 6 例が有効であり 33% となる。副作用としては 1 例に GOT 230, GPT 110 とやや上昇をみたが，前回の手術で血清肝炎を起こした例であり，投与中止により正常値となつている。その他，食欲不振等 3 例を認めているが，そのうち 2 例は健胃剤の投与で症状をみない。

Ca-26 急性膀胱炎に対する Carbenicillin indanyl sodium の治療経験

堀内英輔・袴田隆義・斉藤　薫
加藤広海・多田　茂
三重大学泌尿器科

1963 年に Carbenicillin が合成されたが，腸管からの吸収が悪く，非経口的に使用されてきた。最近，Carbenicillin indanyl sodium (I-BCPC) が合成された。これは腸管で充分吸収され，吸収後水解され Carbeni-

cillin と indanol になり血中を循環し，尿中に高濃度に排泄される。

こんど，当科外来で I-CBPC を使用する機会を得たので，結果を報告する。投与対象は尿路感染症，主として急性膀胱炎の症例であり，I-CBPC 1日 2g，4分服(毎食後および就寝前)，4～7 日～14 日間投与した。投与前に自覚症状の聴取，尿沈渣，細菌培養，膀胱鏡検査を施行し，投与後 4～5 日目，7日目にも適宜に上記検査を行なつた。また，一部の症例で I-CBPC 投与前後に検血，肝機能検査，腎機能検査を，さらに腎機能正常例で I-CBPC 投与後の CBPC の血中，尿中濃度を経時的に測定した。

I-CBPC 投与例は 33 例で，そのうち急性膀胱炎例は 20 例であり，分離された菌は *E. coli* 17 例，*Proteus mirabilis* 1例，*Staphylococcus epidermidis* 2例であつた。I-CBPC 投与による臨床効果は著効 10 例，有効9例，無効1例であつた。副作用として投与 33 例中1例に全身皮膚発疹がみられたが，検血，肝機能検査，腎機能検査では全例異常を認めなかつた。

最後に三重大学泌尿器科外来における感染症の頻度，急性膀胱炎における分離菌の分布を述べ，さらに CBPC の血中，尿中濃度の測定値から I-CBPC の尿路感染症，とくに急性膀胱炎に対する有効性を述べた。

Ca-27 産婦人科領域における Indanyl CBPC の基礎的，臨床的検討

高瀬善次郎・白藤博子
川崎医科大学産婦人科

経口 CBPC を母体に投与した際の，母体血，臍帯血，羊水および乳汁中移行を測定した。

その結果，経口剤としては，従来の抗生剤に比較して羊水，乳汁中移行が高い。

また，臨床にも応用したので，その成績も併せて報告する。

Fosfomycin

(誌 上 発 表)

F-1 Fosfomycin に関する細菌学的評価

大槻雅子・西野武志・清水陽子
安村貞美・渡辺　純・中沢昭三
京都薬科大学微生物学教室

Fosfomycin は米国 Merck 社とスペイン CEPA 社で共同開発された抗生物質で，C-P 化合物として微生物から得られた最初の物質である。試験管内抗菌力は培地組成の影響を受けやすいため，通常の方法では抗菌力が弱く，以下の実験は小委員会で検討されたホスホマイシン抗菌力測定法に従がつて実施した。

1. グラム陽性菌群，グラム陰性菌群に抗菌スペクトラムを有し，抗菌力はほとんどの菌種において 6.25 μg/ml 付近に存在した。

2. 臨床分離ブドウ球菌，大腸菌の感受性はブドウ球菌では 1.56 μg/ml～100 μg/ml，大腸菌では 0.39 μg/ml～50 μg/ml を示した。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響についてはブドウ球菌，大腸菌の場合，ともに培地 pH，人血清添加，接種菌量により抗菌力の変動が見られた。

4. 殺菌作用についてはブドウ球菌 209-PJC 株で濃度に応じた殺菌効果が認められたが，ある濃度で 24 時間目に菌の増殖がみられ，この増殖してきた菌の感受性を測定すると自然耐性細胞 mutant による耐性を示した。

5. 他剤との併用効果を box 法を用い大腸菌で行なつたが，併用効果は認められなかつた。

6. マウス実験的感染症に対する治療効果を cephalothin (CET)，cephaloridine (CER) を比較薬剤として，penicillin 耐性ブドウ球菌，肺炎球菌，大腸菌について検討した。ブドウ球菌，大腸菌の場合 CER とほぼ同じ治療効果を示し，肺炎球菌の場合では CER が最も優れていた。

F-2 Fosfomycin の抗菌力

長谷川弥人・富岡　一・増田剛太
慶応義塾大学内科

被検菌株は昭和 47 年 10 月以降の臨床分離株で，*S. typhimurium* 7 株，*Enterobacter* 18 株，*Serratia* 18 株，*Bacteroides* 21 株と血中から分離された *E. coli* 8 株，*Klebsiella* 9 株，*Pseudomonas* 14 株である。MIC の測定は普通ブイヨン(栄研)培養菌液の 10^{-0}，10^{-3} 稀釈菌液を，Fosfomycin の 100 μg/ml からの倍数稀釈濃度を含むように調整した Oxoid の普通寒天と HIA (Difco) 培地に塗抹し，37°C 培養後翌日判定した。なお *Bacteroides* は GAM 半流動寒天，GAM 寒天培地を用い gas pak 法で 48 時間嫌気性培養して判定した。このさい塗抹菌液としては 10^{-0} 液を用いた。

まず Fosfomycin MIC 測定小委員会の基準にもとづく，普通寒天，10^{-3} 稀釈菌液塗抹群についてみると，*S. typhimurium* は 0.78～1.56 μg/ml であつた。*E. coli* は 1.56～12.5 μg/ml，*Klebsiella* は9株中1株をのぞい

て 25～100 μg/ml であつた。*Pseudomonas* は 3.13 μg/ml の3株と，25～100 μg/ml の 11 株とがみられた。これをさらに化学療法学会の一般標準法でみると *S. typhimurium* は 3.13～6.25 μg/ml，*E. coli* は 50 μg/ml の1株をのぞいて 3.13～6.25 μg/ml，*Klebsiella* には ≥100 μg/ml であつた。*Pseudomonas* では 3.13～6.25 μg/ml と ≥100 μg/ml の2群にわかれる成績がえられた。また *Enterobacter* は 18 株中7株が 6.25～50 μg/ml，11 株が >100 μg/ml であり，*Serratia* でも 25～>100 μg/ml の MIC をえた。これらの 10^{-0} 菌液を塗抹菌液に用いた HIA 培地での成績は，同じ菌液を用いての普通寒天での MIC にくらべ，*S. typhimurium, Pseudomonas, Klebsiella* では2倍ほど MIC が高く，*E. coli* では 1/2 程度であつた。なお GAM 培地を用いて 10^{-0} 菌液で測定を行なつた *Bacteroides* の MIC は全株が >100 μg/ml であつた。

F-3 *In vitro* における Fosfomycin の抗菌力

林　　泉・佐藤秀雄・宮野文子
佐々木昌子・今野　淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

患者分離株を対象に Fosfomycin の感受性試験を行なつた。*Pseudomonas* 15 株，*Klebsiella* 5 株，*E. coli* 10 株，*Staphylococcus aureus* 16 株に，Fosfomycin, kanamycin, Lilacilin, gentamicin による菌の発育阻止濃度を調べた。

Pseudomonas は 12% が 50～100 μg/ml の Fosfomycin で阻止されたが，80% 以上は 100 μg/ml 以上でなければ阻止されない。*Klebsiella* は 100% が 100 g/ml 以上を要し，*E. coli* は 90% が 100 μg/ml で阻止されたが，12.5 μg/ml 以下では1株も阻止されない。*S. aureus* は 70% が 100 μg/ml 以下で阻止されるが，12.5 μg/ml 以下では阻止されない。

F-4 Fosfomycin の嫌気性菌に対する抗菌作用

二宮敬宇・望月　泉・渡辺邦友
三和敏夫・上野一恵・鈴木祥一郎
岐阜大学微生物学教室

GAM 寒天培地を基礎培地とする平板希釈法により MIC を測定した。供試菌株には教室保育および臨床材料から分離された嫌気性菌を用いた。

FOM は *Peptococcus, Peptostreptococcus, Veillonella* などには抗菌作用を示すが，*Bacteroides, Propionibacterium* には比較的弱い作用しかもたない。ABPC, CP, DOTC に比し 2～4 倍弱い抗菌力を示した。

Glucose-6-phosphate 添加によつても FOM の嫌気性菌に対する抗菌力に変化はみられなかつた。

基礎培地を GAM に代えて，5% ウサギ血液加 brain heart infusion agar など4種の培地を用い MIC を測定した結果，用いる基礎培地により 4～8 倍 MIC に変動がみられた。

培地 pH がアルカリ (pH 9) より酸性 (pH 6) のさい，FOM の抗菌活性が増強した。接種菌量による MIC の変動では，*B. fragilis* の場合 10^3～10^8/ml で全く MIC の変化がみられず 100 μg/ml であつた。*Ps. anaerobius, F. necrophorum, P. aerogenes* は 10^5～10^7 でほぼ同一の MIC を示した。

耐性上昇の検討では，*F. necrophorum* が4代継代で 1.56 μg/ml から 400 μg/ml 以上に上昇，*P. aerogenes* は 14 代継代で 400 μg/ml に到達した。

最近，臨床材料から分離した嫌気性菌の FOM に対する感受性分布の検討では，*Bacteroides*, また，*Fusobacterium* などは 6.25～100 μg/ml の MIC を示し，*Peptococcus, Peptostreptococcus* などは 6.25～25 μg/ml の MIC であつた。

FOM 2,000 mg/day 投与による糞便内嫌気性菌の変動の検討では，*Bacteroides fragilis* が消失，異なつた *Bacteroides* が出現，嫌気性菌同士の菌交代現象がみられた。しかし，嫌気性菌総数は 10^{10}/g から 10^9/g に減少しただけであつた。

F-5 Fosfomycin (FOM) の基礎的検討

清 水 辰 典
札幌医科大学第3内科

健康成人男子3例につき，FOM-Ca 500 mg 内服後の血清中濃度，尿中排泄率を検討するとともに，血清，尿について bioautography を行なつた。

1. 血清中濃度：FOM 小委員会による測定方法に従がつた。内服後 0.5, 1, 2, 4, 6 および 24 時間値を測定した。3例の平均最高濃度は4時間値で 2.75 μg/ml であり，6時間値は 1.88 μg/ml であつたが，24 時間値は N.D. であつた。

2. 尿中排泄率：0～6, 6～12 および 12～24 時間値について濃度を測定し，排泄率を検討した。3例の平均では，0～6 で 6%，6～12 で 20%，12～24 時間で 15.9% であり，24 時間の排泄率は 42% であつた。

3. 血清および尿の bioautography：TLC の吸着剤は Eastmanchromogram sheet No. 6064 蛍光剤なしを使用，展開液は次の2系をそれぞれ使用した。

1) n-ブタノール：酢酸：水=4：1：2

2) n-プロパノール：酢酸エチル：水=6：1：1

Bioautography は検定菌，検定培地とも体液濃度測定用を用い，角型シャーレに 2.5 mm の平板を作り行なつた。

1)および2)のいずれにおいても，血清，尿とも得られた bioautogram の Rf 値は FOM phenetylammonium salt と一致した。しかしながら，FOM-Na-salt の Rf 値は一致しなかつた。これは standard の溶液が tris-buffer と血清との違いによるものとも考えられ，現在この点に関して検討中である。

F-6 Fosfomycin に関する検討

清水喜八郎
東京大学第1内科
奥住捷子
同 中央検査部

1) Fosfomycin の黄色ブドウ球菌，セラチア，大腸菌，クレブシェラに対する抗菌力を測定した。測定法は nutrient agar (Difco) を用い，普通ブイヨンで 37℃ 24 時間培養した菌液を 1,000 倍希釈したものを接種した。

黄色ブドウ球菌の MIC は 25～12.5 μg/ml のものが多く，セラチアの MIC は 100 μg/ml から 0.4 μg/ml まで広く分布し，大腸菌はほぼ 12.5 μg/ml，クレブシェラは 100～1.6 μg/ml に広く分布していた。

2) Fosfomycin 1g 経口投与の血中濃度は3例平均でピークは4時間で約 2 μg とあまり高くなかつたが cross over で食後に投与すると，食前よりも高い例が2例にみられたが，ピークはおくれて6時間目にみられた。同一例に食前重曹 4g と併用すると，血中濃度は 3～4 倍高くなり，尿中回収率（6時間まで）が 7.1%，9.2% のものが 63.4%，26.6% と増加がみられた。

F-7 Fosfomycin の微生物学的重層定量法の基礎的ならびに臨床的検討

大栗茂芳・菅田文夫
昭和大学第二内科学教室
千住紀・横山昌鶴
細谷純一郎・新井蔵吉
昭和大学臨床病理学教室
平間裕一・佐藤肇・中沢進
昭和大学小児科学教室
東京都立荏原病院小児科

Fosfomycin は最小発育阻止濃度（MIC）の測定や，微生物学的定量測定法に用いる培地素材の影響によつて測定値に変動のみられる抗生物質である。

今回我々は nutrient broth (Difco) に寒天（棒状または Difco）を 0.8% に加えて測定用基礎培地とし，検定菌には *Proteus vulgaris* ATCC 21100, *Serratia marcescens* No. 33 を用いた。それぞれの重層定量法の測定結果では，いずれも最低測定濃度は，3.12 μg/ml～6.25 μg/ml であり，満足する測定結果が得られないため，次項に示す合成培地を用い，*Serratia marcescens*（霊菌）を検定菌に用いる重層定量法に変えた。その測定結果は以下のとおりであつた。

測定方法：測定に用いる基礎培地は，L-アスパラギン 10g，ブドウ糖 5g，蒸溜水 1,000 ml，pH 6.8～7.0 の簡単な組成の培地で，この基礎培地 100 ml に，3% フマール酸ナトリウム 2 ml，0.1% メチレンブルー 3 ml を加え，培地内温度が 48℃ 程度の時期に heart infusion broth 20 時間培養の検定菌（霊菌）5×0.5 ml を加え測定用試験管に分注し，4℃ の冷蔵庫で3時間程度固化させたあと，測定に供する。測定時に薬剤のトリス緩衝液による希釈系列および検液を重層し 6～7℃ の冷蔵庫に6時間～10時間程度拡散させ，さらに 37℃ 7時間程度培養した後，15℃～20℃ の室温に1夜静置し阻止帯を測定する。

この方法によつて測定すると，測定用試験管の低部は淡青色となり試験管の中央部は検定菌の発育により，メチレンブルーが完全脱色し帯状に明瞭な阻止帯を認める。最低測定値は 0.78 μg/ml であつた。

臨床的検討および測定結果：石山等の報告にみられるとおり，最近化学療法の実施の過程にグラム陰性桿菌による2次感染症が増加し，とくに *Proteus* 群の多剤耐性菌による尿路感染症の増加が認められるため，この感染症5例に本剤を用いその血中濃度，尿中回収率および臨床効果を検討したところ，次のようであつた。*Proteus*

vulgaris また *mirabilis* を検出した膀胱炎症状例に対し，FOM-Na 1g を 20% ブドウ糖 20cc に溶解し5分以上かけて徐々に静注した。使用期間は5～12日間であつた。静注後血中濃度 30 分値は 190 μg/ml の高値を示した例から 75 μg/ml までであつた。3時間値は 18 μg/ml～2.4 μg/ml に低下した。尿中回収率および濃度は 30 分値 290 mg～42 mg であり，この時 5,000 μg/ml の高値から 1,400 μg/ml を示し，6時間で最高 92 %～70% の回収率であつた。治験例全例において使用後 2～5 日で尿所見は陰性化し有効と認められた。使用前後において肝機能，血液所見を検査したが，肝機能障害例にて GOT, GPT が低下した以外，とくに変化は認められなかつた。

F-8 Fosfomycin に関する薬理学的研究

荒谷春恵・山中康光
河野静子・建石英樹
広島大学薬理学教室

Fosfomycin (FOM) の一般薬理作用を検討した。

1) 循環器系に対し，モルモット摘出心房の自動運動を抑制 (10^{-3} g/ml)，ウサギ心電図（第Ⅱ誘導）で徐脈 (20 mg/kg)，(波形，棘波の性状には影響を与えない) およびウサギ摘出耳殻血管を拡張 (10^{-4} g/ml) を認め，それ以下の量ではほとんど影響を与えなかつた。ウサギの血圧，呼吸，皮膚血管透過性に対し，80 mg/kg と 1,000 μg までの量はほとんど影響を与えなかつた。

なお，FOM (40 mg/kg) は血圧に対する adrenaline (2 μg/kg) および acetylcholine (1 μg/kg) の感受性に対しほとんど影響を与えなかつた。

2) 平滑筋に対し，ウサギ摘出腸管の自動運動を亢進 (10^{-4} g/ml)，モルモット摘出気管の筋緊張を抑制 (2×10^{-3} g/ml) およびラット摘出子宮の筋緊張を抑制 (10^{-3} g/ml) し，それ以下の量ではほとんど影響を与えなかつた。モルモット摘出腸管および妊娠ラット摘出子宮に対しては，それぞれ 10^{-3} g/ml および 2×10^{-3} g/ml までの量はほとんど影響を与えなかつた。

なお，ウサギ摘出腸管の自動運動亢進作用は atropine および diphenylhydramine により影響をうけなかつたが，$BaCl_2$ の亢進作用に影響を与えないか，わずかに協力する傾向であつた。また，FM はモルモット摘出腸管における acetylcholine および histamine の感受性に対しほとんど影響を与えなかつた。

3) FOM 50～200 mg/kg/day (S.C.) 7日間連続投与したラットでは体重増加，尿量，Na, K 排泄量と尿所見 (pH，蛋白質，ブドウ糖，ケトン体，ウロビリノーゲン，潜血) は対照群，使用前に比べほとんど差はなかつた。

F-9 Fosfomycin の口腔組織内移行に関する研究

高橋庄二郎・佐々木次郎・加藤俊雄
近内寿勝・武安一嘉・椎木一雄
宮地 繁・小船秀文
東京歯科大学口腔外科

Fosfomycin は在来の抗生物質とは，まつたく異なる化学構造をもつた新抗生物質で広い抗菌スペクトラムを有し，とくに *Klebsiella* を除くグラム陰性桿菌に著明な抗菌力をもつといわれている。

今回，私たちは Fosfomycin の口腔領域の組織，すなわち歯肉，舌，歯髄，顎下リンパ節，顎下腺および耳下腺への移行濃度を測定し，血清中濃度と比較した。

実験方法：実験動物として Wistar 系ラットを用い，1回3匹，1群18匹に Fosfomycin 500 mg/kg を胃カテーテルを用いて経口投与し，0.5 時間，1時間，2時間，3時間，5時間および8時間後に瀉血死させ実験した。測定方法は bioassay により thin layer cup method で検定菌は *Proteus vulgaris* ATCC 21100，培地には Difco の nutrient agar (pH 7.0) を用いた。

測定成績：各組織のピーク時の濃度を比較すると，歯髄が最も高く 40.0 μg/g 次いで歯肉＞顎下リンパ節＞舌＝耳下腺＞顎下腺の順で，歯肉は2時間で，他の組織は3時間でピークに達し，顎下腺および耳下腺は5時間で，歯肉および歯髄は8時間で測定不能となつたが，舌および顎下リンパ節は8時間でも測定可能な濃度を保つていた。

血清中濃度と口腔組織内濃度を比較すると血清のピーク時の濃度は 111 μg/ml と著しく高い濃度を示したが，時間的推移はほぼ組織内濃度と平行し3時間でピークに達し，8時間でも測定可能な濃度を保つていた。

F-10 Fosfomycin に関する研究

上田 泰・斉藤 篤・松本文夫
嶋田甚五郎・大森雅久・小林千鶴子
柴 孝也・山路武久・三枝幹文
東京慈恵会医科大学第3内科

Fosfomycin について基礎的，臨床的検討を行なつた。

Fosfomycin の臨床分離諸菌種に対する抗菌力にはす

ぐれた面が認められたが，mutant がかなり高率に出現することが観察された。

健康成人3例に本剤 500 mg を早朝空腹時1回内服させた際の血中濃度，尿中排泄を *Proteus vulgris* ATCC 21100 を検定菌とし，standard 稀釈には pH 7.0 の Tris bufler を用いた Cup 法で測定した。血中濃度の peak は2例が内服後2時間 (2.36 μg/ml, 3.03 μg/ml) にあり，他の1例では4時間 (2.41 μg/ml) にみられた。同時に測定した6時間までの尿中排泄量は 65.5～74.8 mg，回収率は 11.3～15% であつた。

臨床使用成績では尿路感染症に使用したが，満足すべき結果はえられなかつた。

F-11 Fosfomycin の基礎的，臨床的検討

沢江義郎・三宅恒徳
九州大学第1内科

新しく開発された抗生剤 Fosfomycin について，その抗菌力，血中濃度ならびに臨床効果を検討したので報告する。

九大病院第1内科および中央検査部にて分離された臨床分離株について，Fosfomycin の最小発育阻止濃度 (MIC) を Nutrient Agar (Difco) を用いた寒天平板稀釈法により測定した。被検菌の接種法は約 10^6/ml の菌液を穿刺する方法を用いた。この方法による *E. coli* NIHJC-2 の MIC は 1.56 μg/ml であつた。黄色ブ菌 23 株では，MIC のピークが 3.1 μg/ml にあり，92% が 12.5 μg/ml 以下であつた。大腸菌 27 株，クレブシェラ 27 株，エンテロバクター 10 株，セラチア 24 株では，MIC のピークはそれぞれ 1.6, 12.5, 25, 3.1 μg/ml にあり，12.5 μg/ml 以下のものがそれぞれ 83, 7, 50, 80% であつた。変形菌8株では，すべて 1.6 μg/ml 以下で，0.4 μg/ml にピークがあつた。モルガネラ9株，レットゲレラ5株では2峯性を示し，主ピークはそれぞれ 3.1, 6.3 μg/ml で，12.5 μg/ml のものが 63, 55% であつた。緑膿菌 42 株でも 3.1 と 25 μg/ml にピークがあり，12.5 μg/ml 以下は 52% であつた。

健康成人2名と患者1名について，Fosfomycin 1 g 内服1, 2, 4, 6, 8時間後の血中濃度をカップ法により測定した。血中のピークは内服2時間後にあり，3.8～11.9 μg/ml にまで達し，8時間後も 1.2～1.9 μg/ml であつた。

溶連菌による慢性扁桃炎の2例，AML に合併した大腸菌による敗血症1例と気管支肺炎1例，緑膿菌によると思われる肺炎と下痢の合併例1例および自然気胸の感染予防1例の計6例について，Fosfomycin 1日 3 g, 2～14 日間使用したが，その臨床効果は有効1例，やや有効2例，無効2例，判定不能1例であつた。副作用としては，特別なものは認められなかつた。

F-12 Fosfomycin [1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid] の基礎的ならびに臨床的研究

権田信之・早川 裕・藤井俊宥
島田佐仲・藤森一平・勝 正孝
川崎市立川崎病院内科
宮崎亮之助・浅羽理代子
同 中央検査科

私達は Fosfomycin [1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid (FOM と略) を基礎的ならびに臨床的に研究する機会を得たのでその結果を報告する。

対象ならびに方法：基礎的研究は病巣分離菌 121 株について MIC を測定，血中濃度は早朝空腹時に FOM-Ca を 500 mg 経口投与し，同時に尿中排泄率も測定した。測定方法は FOM 小委員会の方法に準じて行なつた。臨床例は，川崎市立川崎病院内科外来入院患者 43 例で男9人，女 34 人である。FOM 投与量は1例を除き1日量 2 g で経口分4で投与。

成績：MIC (最小発育阻止濃度) は，*Staphylo. aureus* 20 株中 3.12 μg/ml 以下のものは9株であり，*Staphylo. albus* では8株中5株が 3.12 μg/ml であつた。*Streptococcus* では 16 株中7株，*Enterococcus* 6株中3株それぞれ 3.12 μg/ml であつた。*E. coli* では 3.12 μg/ml 以下例は 35 株中6株と少なく，24 株が 6.25 μg/ml, 5 株が 12.5 μg/ml, *Pseudomonas* 13 株中2株が 3.12 μg/ml, 9株が 6.25 μg/ml であつた。*Enterobacter* 9株中3株が 1.56 μg/ml, 6株が 6.25 μg/ml 以上，*Proteus* 10 株中8株は 3.12 μg/ml, *Klebsiella* 4 株中 2 株が 12.5 μg/ml, 2株はそれ以上であつた。血中濃度測定は4例に行ない3例は投与1時間で peak に達し 2.9 μg/ml～6.0 μg/ml の範囲であつた。尿中排泄率は3例に行ない8時間回収率は 11.2, 17.7, 21.1% であつた。臨床成績では，呼吸器感染症 25 例では，扁桃，咽頭炎6例中有効 4，やや有効 1，無効 1，急性・慢性気管支炎 14 例中有効 9，やや有効 1，無効 4. 細菌性肺炎5例では，有効 3，無効2であつた。

尿路感染症 15 例では，膀胱炎2例中有効 1，無効 1，急性腎盂腎炎7例中有効 6，無効 1，慢性腎盂腎炎6例中有効 3，やや有効 1，無効2であつた。大腸炎2例中有効 1，やや有効 1，頸部リンパ節炎1例が有効であつ

た。やや有効を無効として全体の有効率を求めると43例中28例有効でその有効率は65.1% であつた。副作用は7例にみられ，胃腸症状5，全身の熱感1，肝機能障害1であつた。

F-13 Fosfomycin に関する研究

真下啓明・深谷一太
国井乙彦・鈴木 誠
東京大学医科学研究所内科

Fosfomycin は独特の化学構造を持つた新抗生物質で，細胞壁合成の初期段階での阻害作用を有する。本剤について行なつた検討成績を報告する。

Difco nutrient agar を用い，接種菌量をブイヨン1夜培養液1,000倍希釈として，平板法で行なつた各種病巣分離株の感受性値は，緑膿菌21株では MIC 1.6～50，大腸菌7株では1.6～25，クレブシェラ7株で6.3～>100 に分布した。なお高濃度含有平板上に耐性変異株と思われる集落の発育を散見した。

マウスに経口投与したさいの臓器内濃度は腎において血清より高かつたが，肺・肝はこの順序に低値を示した。またマウスに本剤を静注したさいの臓器内濃度でも，腎・血清・肺・腸壁・肝の順序を示し，腸内容にも本剤の移行をみとめた。

尿路感染症4例（うち同一人の再発をふくむ）に本剤を経口投与し，大腸菌による2例に有効であつたが，緑膿菌例（同一人に2回投与）には，1日2gずつ24日間連続投与しても無効であつた。副作用はみとめられなかつた。また喀痰培養では正常菌叢だけであつた慢性気管支炎の1例に経口投与したが，判定不能であつた。なおこの例では舌の荒れ，頭重感を訴えたが本剤の副作用と決定し難かつた。

F-14 Fosfomycin に関する2,3の検討

金 沢 裕
新潟鉄道病院内科
倉 又 利 夫
青森鉄道病院薬剤科

新合成化学療法剤 Fosfomycin について2，3の検討を行なつた。

各種の細菌について，その抗菌性を平板稀釈法で測定したが，その1例として，近年多彩な臨床症状を呈するので注目を浴びている *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* に対する MIC は，50～3.19 μg/ml で中等度の抗菌力が観察された。

500 mg 内服後の2例の血中濃度は2.2～1.6 μg/ml で，12時間まで1.0 μg/ml 以上の値がみられた。その際の尿中濃度は最高244～124 μg/ml で，18時間尿中回収率は12～19% であつた。

さらに2，3の点について追加検討の予定である。

F-15 Fosfomycin に関する基礎的，臨床的研究

松本慶蔵・木村久男・西岡きよ
野口行雄・宇塚良夫・本田一陽
東北大学第1内科

最近開発された抗生物質の中で構造式上ユニークなものに Fosfomycin がある。本剤につき基礎的，臨床的研究を行なつたので報告する。

1） 呼吸器感染症由来の有意病原性をもつ緑膿菌21株の Fosfomycin に対する感受性を測定したところ，6.25～12.5 μg/ml に大半が集中した（MIC 表示）。

2） 慢性細気管支炎。男，43 kg に本剤1gを20% glucose 40 ml に溶解し，5分間で静注した場合の血中濃度は30分値66 μg/ml で，半減期は2時間にある。他1例で同症女子40 kg で同量同法静注時における15分後の血中濃度は110 μg/ml で6時間値は7.8 μg/ml であつた。

3） 上記2例の喀痰中本剤濃度は，3.45～4.6 μg/ml であつたが，投与後6～9時間採取の喀痰中濃度は1.75～2.2 μg/ml であつた。

4） 慢性細気管支炎3症例（緑膿菌感染）に対する本剤投与は，静注＋経口で行なつたが，臨床効果の判定では2例に有効，1例はやや有効であつた。ただし被検2例で投与中緑膿菌の本剤感受性は12.5→>100 μg/ml, 50→>100 μg/ml と耐性化していた。

F-16 Fosfomycin に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・尾崎達郎・浅井倶和
川合馗英・久保研二・寺田忠之
塩田憲三
大阪市立大学第1内科
東 朋嗣・赤尾 満・羽田 同
大阪市立桃山病院感染症センター

新しい化学構造を有する新抗生物質，Fosfomycin（以下，FOM と略す）について検討を加え，以下の成績を得た。

1） *Staphyloc. aureus* 9株，*E coli* 9株について，FOM の *nivitro* の抗菌力に対する培地の影響を検討し

た。Trypticase soy broth 前培養, 10^4 倍稀釈菌液接種時の MIC は, 培地に HIA (栄研) を用いた場合, ブ菌は 12.5〜100 μg/ml, 大腸菌は 0.78〜25 μg/ml を示し, 培地に 50 μg/ml の濃度に G6P を添加した場合あるいは5% に脱線維羊血液を添加した場合は, ブ菌は 0.2〜0.78 μg/ml, 大腸菌は 0.2〜1.56 μg/ml と抗菌力の増強を認めるが, 5% に人血液を添加した場合は, ブ菌が 6.25〜25 μg/ml, 大腸菌は 0.39〜6.25 μg/ml と抗菌力の増強は軽度にとどまつた。

2) 小委員会案による感受性測定法により測定した病巣分離菌の FOM に対する感受性分布は, *Staph. aureus* 45 株中 41 株, *E. coli* 50 株中 48 株, *Klebsiella* 22 株中 13 株, *Proteus* 26 株中 24 株, *Pseudomonas* 24 株中 23 株はいずれも 12.5 μg/ml 以下の感受性を示した。

3) FOM の生物学的濃度測定法として, 枯草菌, 溶連菌, 変形菌を検定菌とした重層法は, いずれも低濃度の測定が困難であり, 変形菌によるカップ法が本剤の測定法として適当である。*Proteus* を検定菌としたカップ法では, pH 7.0, 8.0 の Tris-buffer 稀釈の標準曲線, Moni-trol 稀釈の標準曲線は, いずれもほぼ同様の阻止円を示した。Phosphate-buffer 稀釈の標準曲線は阻止円が小さく, 低濃度では測定不能となる。

4) FOM 1g, 1回経口投与後の血清中濃度は個人差がきわめて大きいが, 3例の平均値は, 30 分後 trace, 1時間後 1.97 μg/ml, 2時間後 7.0 μg/ml, 4時間後 4.78 μg/ml, 6時間後 3.13 μg/ml を示した。6時間内の尿中回収率は平均 14.7% である。

5) FOM 500 mg ずつ, 6時間毎1日4回, 連続経口投与中の肺化膿症患者の喀痰中 FOM 濃度は, 常に 0.1〜0.15 μg/ml と, 同時に測定した血清中濃度 2.1〜3.6 μg/ml に比して, かなり低い濃度を示した。

6) 急性気管支炎2例, 慢性気管支炎1例, 感染を伴なつた気管支拡張症1例, 感染を伴なつた気管支拡張症1例, 肺化膿症兼膿胸1例, 急性胆嚢炎1例, 慢性腎盂膀胱炎1例, 丹毒1例, 敗血症1例, 計 10 例に FOM を投与した。FOM 投与量は1日 1g および 4g 各1例以外は, いずれも1日 2g で, 1日量を4分割し, 6時間毎に経口投与した。*Hemophilus* を起炎菌とした急性, 慢性気管支炎, 感染を伴なつた気管支拡張症各1例, *Enteroc.* による慢性腎盂膀胱炎および敗血症は無効に終つたが, *Slaphyloc. aureus* による肺化膿症兼膿胸および丹毒は著効を収め, 他の2例も有効の成績を得た。

副作用は認められなかつた。

F-17 Fosfomycin に関する基礎的検討ならびに臨床使用経験

岡本緩子・呉　京修
右馬文彦・大久保　滉
関西医科大学第1内科

1) 臨床分離株の MIC：培地は NA, HIA, MÜLLER-HINTON agar のそれぞれにつき, G6P を添加したもの (FOM に対し同量または2倍量) と添加しないものの計9種を用いて比較した。全般的に HIA では MIC が高く, NA では低く出る。G6P 添加で MIC が変る株もあるが不変の株も多い。菌種別では *Staph. aur.* は感受性がよく, *E. coli*, *Proteus* は中等度で *Klebsiella* は 100 μg/ml 以上であつた。次に同じ培地でコウシ血清を5% 加えた影響をみると, NA では著変なく, HIA では MIC がさらに高くなり, MH agar では G6P の影響が少なくなつた。

2) 体液内濃度の測定：*Prot. vulg.* ATCC 21100 を検定菌とする cup 法で (培地は NA Difco), 0.05 M tris-buffer pH 7.0 と pH 8.0 とに溶解した FOM の標準曲線を検討した。FOM-Na, -Ca, -phenethylammonium のいずれについても 0.1 μg/ml まで測定が可能であり, pH 7.0 のほうが pH 8.0 よりも阻止帯が僅かに大きかつた。健康成人2例の FOM 1g 内服後の血中濃度 (標準：pH 7.0 buffer 稀釈) は, 早朝空腹時内服例ではピークが2時間目で 2 μg/ml, 食後1時間内服例では3時間目で 2 μg/ml で, ともに8時間後まで測定できた。尿中回収率は 10 時間までにそれぞれ 16.1, 19.1% であつた。1,000 mg 静注 (20% 生食溶液) では 30 分後 48 μg/ml で, 8時間後痕跡となつた。

3) 臨床使用例：11 例 (扁桃炎 3, 咽頭炎 1, 気管支炎 2, 肺炎 1, 蜂窩織炎 1, 尿路感染 3) に1日 1.5〜3g を 3〜14 日間内服させ, 無効 1, 中止 2 (嘔吐 1, 発疹 1) を除き8例に効果がみられた。

F-18 Fosfomycin の研究

加藤康道・斉藤　玲・石川清文
北海道大学第2内科
矢　島　戢
苫小牧市立病院
中　山　一　朗
札幌鉄道病院
富沢磨須美
札幌北辰病院

新しい抗菌物質 Fosfomycin (FOM) につき以下の検

討をおこなつたので発表する。

1. 抗菌力

小委員会の方法に従がつて黄色ブドウ球菌, 大腸菌, クレブシェラ, 緑膿菌に対する抗菌力を測定すると, 菌液無稀釈時にくらべ MIC 値は 2〜4 段階低下する。しかし緑膿菌では著明な変化はみられない。

2. 体液内濃度測定法の検討

小委員会法に従がつた場合, 接種菌量は 0.1% がよく, また培地 pH は大きい差を与えない。試料の pH および血清による影響は少ない。

3. 組織濃度

ラットに 100 mg/kg 経口投与時の濃度は腎が高く, 肺, 肝の順で, 血中濃度以上にならない。

4. ヒトの血中濃度

1g 経口投与後 (空腹時) 血中濃度はかなりばらつきがみられ, 尿中排泄量もこれに応じ 2〜10% までさまざまである。

また 1g を静注時の血中濃度は例数が少ないが, 1時間で 51, 6時間で 14 μg/ml で, 6時間までの回収率は 100% 以上となつた。

5. 症例に対する治療効果

経口投与3例, 静注1例で, 検出菌はいずれも腸内菌族であるが, 急性腎盂炎は2例とも有効, 胆のう炎は有効 1, 無効1であつた。副作用はみられなかつた。

F-19 新抗生物質に関する基礎的, 臨床的研究—Fosfomycin について—

原 耕平・那須 勝・斉藤 厚
堤 恒雄・広田正毅・岩永正明
中富昌夫・堀内信宏
長崎大学第2内科
林 愛・猿渡勝彦・餅田親子
伊折文秋・川脇千賀子
同 検査部

アメリカ Merck 社およびスペイン CEPA 社で共同開発された新抗生物質 Fosfomycin について以下の検討を行なつた。

1. 抗菌力：各種臨床材料からの分離菌 288 株 (グラム陽性球菌 96 株, グラム陰性桿菌 192 株) および教室保存標準株 18 株を用い MIC を測定した。ハートインフュージョン寒天を用いた日本化学療法学会標準法と Difco 製の普通寒天を用い 10^3/ml の菌液を接種した場合とを併用した。後者が 2〜3 管ほど低い MIC 値を示したがかなりばらつきが大きく, *Ps. aeruginosa* 32 株では前者は 12.5 μg/ml 以上 (ピークは 100 μg/ml), 後者では 1.56 μg/ml 以上 (ピークは 6.25 μg/ml) に分布し, *Staph. aureus* 32 株では前者は 6.25 μg/ml 以上 (ピークは 25 μg/ml), 後者では 3.13 μg/ml 以上 (ピークは 12.5 μg/ml) に分布した。

2. 吸収, 排泄：腎機能正常の症例で, 1回 1,000 mg 内服させた場合の血中濃度, 尿中排泄率を測定した。

3. 臓器内濃度：Wistar 系 rat を使用し, 臓器移行性を検討した。

4. 呼吸器感染症への応用：気管支肺炎1例, 慢性気管支炎1例, 気管支拡張症3例の計5例に使用した。1日投与量は 3g, 分3食後に内服させた。投与期間は 7〜10 日である。

気管支肺炎の1例は有効(起炎菌不明), 慢性気管支炎と気管支拡張症の4例は無効であつた。副作用は2例に GOT, GPT の軽度上昇がみられた。

F-20 Fosfomycin に関する基礎的ならびに臨床的研究

西沢夏生・河盛勇造
国立泉北病院内科

Fosfomycin (FOM) の試験管内抗菌力を, 日本化学療法学会標準法に準じて, 寒天平板希釈法により測定した。その結果, 黄色ブ菌に対しては MIC 3.13 μg/ml のもの9株を中心に, 21 株中 14 株は 6.25 μg/ml 以下を示した。その他, 大腸菌には 3.13 μg/ml, 変形菌に対しても 3.13 μg/ml, 緑膿菌には 12.5 μg/ml の MIC を示すものが多かつた。また FOM 500 mg を, 肝および腎機能正常の症例に投与し, 1, 2 および4時間後の血清中濃度を, 平板カップ法により定量した。指示菌として *Proteus vulgaris* ATCC 22100 株を用い, また基準曲線は 0.05 M tris buffer (pH 7.0) によるものを用いた。その結果, 1時間後 2.5 μg/ml, 2時間後 2.8〜3.8 μg/ml, 4時間後 1.2〜1.5 μg/ml の値を得た。また 1g 内服後の血中濃度も2例について定量したが, 1時間後 3.0 μg/ml, 2時間後 4.0〜5.2 μg/ml, 4時間後 2.2〜2.4 μg/ml であつた。以上の様に内服後の血中濃度は低値であつたので, FOM-Na を 5% ブドウ糖液に溶解し, 500 ml を 1.5 時間の間に点滴静注して, 血清中濃度を測定した。その結果, 点滴終了時には 40〜60 μg/ml, 1時間後に 22〜28 μg/ml, 2時間後に 16〜18 μg/ml, 4時間後に 8〜9 μg/ml の値を得, 内服時よりも明らかに高い成績を認めた。

なお, 1日 0.5g 4回ずつ7日〜15日間の内服により肺膿瘍, 気管支拡張症など呼吸器感染症3例を治療した

が，ブドウ球菌の消失を1例に認め，緑膿菌には無効であつた。現在点滴静注による臨床観察を実施中である。

F-21 Fosfomycinの臨床的検討

高橋剛一・北原克之
長岡中央綜合病院内科

ホスホマイシンを臨床的に検討した結果について報告する。

1. 症例および使用法

呼吸器感染症8例（気管支炎3例，気管支拡張症2例，肺炎3例）にホスホマイシンカルシウム1日 1.5g（1例），2g（4例），3g（3例）を6～10日間経口投与した。

2. 臨床効果

自覚症状，胸部レ線像，白血球数，血沈値，細菌学的所見による効果判定では有効5例，やや有効2例，無効1例で，無効の1例だけが1日 1.5g の使用例で，他は1日 2g 以上の使用例であつた。

3. 副作用

GOT，GPT の上昇が2例にみられた。1例は GOT 73，GPT 50，他の1例は GOT 90，GPT 72 とホスホマイシン使用により上昇したが，中止後2週間でいずれも正常化した。しかしアルカリフォスファターゼ，LDH，血清ビリルビンの異常はなかつた。この2例はいずれも1日 3g の使用例で，薬剤の製造番号も同一(CS-546)であつた。その後，製造番号の異なる薬剤で使用量を1日 1.5～2g に減らして5例に使用したが，GOT，GPT の上昇はみられなかつた。ほかに腎機能検査，血液学的検査も全例に施行したが，ホスホマイシン使用による変化は認められなかつた。自覚的な副作用として1日 2g 使用例で下痢，悪心が各1例ずつあつたが，いずれも軽度で使用を続けたが軽快した。

4. 抗菌力

臨床分離菌の2株（*Pneumococcus*, *Staphylococcus aureus*）と標準菌2株（*Staphylococcus aureus* 209 PJC-1，*E. coli* NIHJ JC-2）の4株について測定した。*Pneumococcus* が 0.2 μg/ml 以下で，他の3株はすべて 6.25 μg/ml であつた。

5. 体液濃度

血中濃度，尿中回収率を使用3日目の検体について測定した。採血は服用後 1，2，6 時間に行ない，尿は24時間尿の一部尿で行なつた。血中濃度は2時間後が最も高く 1g 内服群では 10.7～2.8（平均 7.6）μg/ml，0.5g 内服群では 9.6～5.8（平均 8.3）μg/ml，尿中回収率は 85.3～6.1（平均 43.1）% であつた。

F-22 呼吸器感染症に対する Fosfomycin の使用経験

中林武仁・安田悳也・山本征司
小六哲司・福居勝信・折津　愈
長浜文雄
国立札幌病院呼吸器科

新しい抗生物質ホスホマイシンの呼吸器感染症に対する臨床効果について検討したので報告する。

対象患者はいずれも国立札幌病院呼吸器科の入院患者で，肺癌に合併した感染症2例，転移性肺腫瘍に合併した感染症1例，気管支拡張症2例，気管支肺炎，肺化膿症，気管支炎のそれぞれ1例，合計8例に内服させた。

性別では男子5名，女子3名で年齢は20歳から67歳におよんだ。

喀痰中の細菌学的所見では *Pseudomonas* 2例，*Klebsiella* 1例，*Flora* 2例，*Enterobacter* 1例，*E. coli* と *Klebsiella* の混合しているもの1例であつた。

投与量は1例が1回 0.5g・4回／日（1日量 2.0g）で，他の7例は1回 1.0g・3回／日（1日量 3.0g）の内服であつた。また，投与日数は全例7日間であつた。

臨床所見と自覚症状でその効果を判定したが，その成績は8例中著効1例，有効3例，やや有効1例，無効3例であつた。無効例の3例中2例は肺腫瘍に合併した感染症であつた。

副作用はとくに認められず，本剤投与の前後における尿，血液像，肝機能の検査成績においてもとくに異常所見をみとめなかつた。

F-23 呼吸器感染症に対する Fosfomycin の使用成績

篠田　厚・杉山浩太郎
九州大学胸部疾患研究所

呼吸器感染症に対し Fosfomycin (FOM) の治療効果の検討を行なつているが，そのうちの3例の成績について報告し，2，3 の考察を行なつた。

症例（1）53歳，男 *Proteus* 肺炎：発病当初繰り返し喀痰中から *Proteus* が検出されたので，いちおう *Proteus* 肺炎と診断し，*Proteus* には抗菌力の著しい FOM 3g/day を内服させた。その結果，自覚症状および血沈値の好転は認められたが，レントゲン像の改善は極めて著明ではなかつた。

本例は FOM 使用2週で S-GOT 107，S-GPT 250 と悪化がみられたので25日で中止，休薬16日後肝庇護

療法のもとに再投与したが，血清トランスアミナーゼ値は次第に正常値に復し，他の肝機能検査値にも異常を認めなかつた。

症例（2）68歳，女：約10年来慢性気管支炎の診断のもとに治療を行なつているが，しばしば急性感染症状を繰り返している。今回は咳嗽，喀痰の増加とともに喀痰中から *Klbsiella* が検出され，FOM の投与によつて咳嗽，喀痰量も減少し，検出された *Klebsiella* も一時消褪したが再出現した。なお検出 *Klebsiella* に対する FOM の MIC は 12.5 μg/ml であつた。本例は元来胃下垂のため常に種々の胃腸障害を訴えていたが，服用4日目から腹鳴，下痢が著明なため，以後 2 g/day に減量した。腹鳴，軟便はなお続いたが投薬中止までには到らなかつた。

症例（3）38歳，女：肺結核症にて約10年前空洞切開術を行ない，その後もしばしば気道の急性感染をくり返している例である。今回も発熱，咳嗽，血痰を伴ない気管支の急性炎症を来したので FOM 3 g/day 2週間投与で，4日目から平熱，咳嗽，喀痰量の減少，喀痰色調の好転がみられ，自覚症状からは有効と判定された。

現在までの FOM の使用経験からすれば，呼吸器感染症，ことに肺感染症に対しては，一般に行なわれている 3 g/day 内服の投与方法および投与量が適当であるか否か充分検討の必要があるように思う。

S-GOT，S-GPT の上昇は，適当な肝庇護によれば正常に復し，継続使用も可能のようである。また元来胃腸障害のあるものには FOM の内服により，障害の助長がみられるので注意を必要とするが，重篤な症状までには到らないようである。

F-24 呼吸器感染症に対する Fosfomycin の使用経験

鈴木信也・大藤　真
岡山大学第3内科

新しい抗生物質ホスホマイシンを呼吸器感染症に使用した臨床治験を報告する。対象としたのは急性肺炎1例，肺膿瘍1例，気管支拡張症2例，急性気管支炎2例，肺サルコイドーシスおよび肺結核に併発した慢性気管支炎2例の計8症例である。ホスホマイシンは 500 mg のカプセルで1日 2～3 g を経口投与した。投与期間は 12～42 日間であつた。治療効果は急性肺炎（起炎菌：β溶連菌），肺膿瘍（菌不明），急性気管支炎の3例で著効あり，臨床所見上また肺レ線所見上完全治癒であつた。また気管支拡張症の2例，急性気管支炎の1例でも有効で解熱，白血球数減少，喀痰減少，レ線所見の改善が見られた。慢性気管支炎2例では効果は見られなかつた。副作用は自覚的にはほとんど認められなかつたが，8例中5例に血清トランスアミナーゼの上昇があり，うち2例は GOT, GPT とも 100 単位を越す上昇があり投与を中止せざるを得なかつた。しかし他の肝機能には全く異常はなく，上昇したトランスアミナーゼも投薬中止後は速やかに正常化した。その他の臨床化学検査，血液学的検査などには全く異常はなかつた。トランスアミナーゼ上昇の機序については今後検討を要する。

F-25 Fosfomycin に関する2,3の検討

（とくに *Salmonella* 症を中心として）

中沢　進・佐藤　肇・渡辺　修
藤井尚道・平間裕一・田中　英
山口　剛
東京都立荏原病院

小児科領域において FOM 静注ならびに内服により2，3の検討を行ない，以下の成績を得た。

1）血中濃度ならびに尿中排泄

FOM 1,000 mg を8年10月♂，12年2月♀の学童2名に静注し30分，3時間，6～7 時間後の血中濃度を測定した。30 分 101～93.8 μg/ml, 3時間 31～26 μg/ml, 6～7 時間 5.0～3.6 μg/ml であつた。同様に 12 年 10 月♂に 2,000 mg（66 mg/kg）を静注し 30 分後の血中濃度は 107 μg/ml, 4 時間 19.8 μg/ml であり，4時間目までの尿中回収率は 82.6%（1.652 mg）であつた。

2）糞便中濃度

FOM 100 mg/kg を3人の学童（7年6月♀，8年6月♀，10年♂）に3日間連続経口投与後の糞便中濃度は糞便を 60°C 30 分間滅菌処理した場合と，無処理の場合いずれも大差なく平均各々 337 μg/g, 588 μg/g, 179 μg/g のかなりの高濃度を示し，腸管感染症に有効に働くことを示している。

3）治療成績

a）急性膀胱炎（6例）

第1例，6年♀（原因菌 *E. coli*）FOM 顆粒1日 1.0 g 分4, 3日間内服にて菌消失。第2例，8年♂（*E. coli*）Cap. 1日 1.5 g 分3, 11日間内服4日目に菌消失，いずれも有効であつた。第3例，6年3月♂（*Klebsiella*）1回 2.0 g 1日1回5日間静注。第4例，8年10月♂（*Pseudomonas*）1回 0.6 g 1日2回10日間連続静注したが，この2例とも菌の消失なく無効と思われた。第5例，9年6月♂（*E. coli*）1回 1.0 g 1日1回5日間静注，第6例12年6月（*Proteus*）1回 2.0 g 1日1回7日間静注によりいずれも菌の消失を見，以後再発はみら

れなかつた。以上，6例は 40～80 mg/kg の使用で2例を除き有効であつた。

b）*Salmonella* 下痢症ならびに保菌者（4例）いずれも内服症例で第1例5年4月♀（B群）FOM顆粒1日1.5g 分4, 14日間内服7日目菌の消失を見る。第2例，10年8月♀（C_1 群）Cap 1日 2.0g 分4, 13日間内服で6日目菌消失。第3例，14年♂（C_1 群）Cap 1日 4.0g 分4, 8日間内服で4日目菌消失。第4例，14年11月♂（C_1 群）Cap 1日 5.25g 分3，11日間内服で6日目菌消失。いずれも再排菌はみられず，100 mg/kg 前後の連続投与で除菌効果がみられた。

c）急性消化器疾患（11例）

感冒性下痢症5例の乳児に顆粒1回 0.125～0.33g 1日 3～4 回 5～10 日間投与でいずれも軽快している。急性大腸炎および腸炎6例の幼児学童に顆粒または Cap 1日 1.5～4.0g 数日投与で好転を見ている。

d）腟炎（1例）

3年♀（*Enterococcus*）顆粒1日 1.2g 5日間投与で帯下消失，著効を示した。

以上，22例中 *Sal*-保菌者1例下痢を認めたが，その他，尿，腎，肝機能検査で異常を認めず，静注時の不快感，内服時の消化器症状，発疹等，副作用と思われるものには遭遇しなかつた。

F-26 Fosfomycin dry syrup の臨床治験ならびに Fosfomycin の抗菌力および髄液内濃度について

森 正樹・金井 朗
国立名古屋病院小児科
天野泰生
同 中央検査科

1. Fosfomycin dry syrup の臨床治験

投与対象は，極小未熟児1例を含む小児感染症18例。うち鼻炎 1，扁桃炎 5，気管支炎 2，肺炎 3，膿胸 3，細菌性膀胱炎 1，尿道炎 1，中耳炎 1，化膿性髄膜炎 1。病巣からの分離菌は *Staph. aureus* 8株，*Strept. hemolyt.* 4株，*Kleb. pneum.* 2株，以下 *Strept. viridans, E. coli, Enterobac. cloacae, Prot. mirabilis* 各1株。上記18例に，Fosfomycin dry syrup 65～200 mg/kg（100 mg 12例）を1日量として 3～32 日間投与した（10日以内 16例）。膿胸の1例には静注用 Fosfomycin 1日 200 mg/kg の持続点滴および1回 0.3g 1日2回の胸腔内注入を，化膿性髄膜炎には前記同様，Fosfomycin の持続点滴を併用した。効果は細菌学的には菌の消失を，臨床的には臨床所見の改善を指標として，有効と考えられたものは細菌学的には 77.7%，臨床的には 83.3%，両者ともに有効のもの 66.6% であつた。膿胸，化膿性髄膜炎では，dry syrup だけでは効果がなく，静脈内点滴または胸腔内局所注入によつて初めて細菌学的にも臨床的にも有効となつた。Dry syrup の1日投与量は，本剤の MIC の高い菌に対しては 100 mg/kg 以上を要すると考えられた。菌別効果では，*Staph. aureus* 8例全例に菌の消失をみ，最も有効であつた。*Strept. hemolyt.* は4例中2例が無効，*Kleb. pneum.* は2例中1例が無効であつた。副作用として下痢が2例，GOT 軽度上昇が1例にみられた。長期投与 24 日目に一過性軽度血小板減少がみられた。

2. Fosfomycin の抗菌力（MIC）

各種小児感染症の病巣から分離した 90 株の各種菌につき，*Staph. aureus* 209P を対照として Fosfomycin MIC 測定小委員会の方法に従がつて測定した。MIC の主な分布は *Staph. aureus* 1.56～6.25 μg/ml（14/21株），*Strept. hemolyt.* 6.25～100 μg/ml（37/38 株），*Kleb. pneum.* 50～100 μg/ml（5/5 株），*E. coli* 6.25～25 μg/ml（7/10 株）であつた（その他略）。

3. Fosfomycin 髄液内濃度

生後5カ月，体重 6.5 kg で，特発性クモ膜下出血から水頭症，化膿性髄膜炎（*Staph. aureus*）を併発し，脳室内ドレーン挿入中の1乳児に Fosfomycin dry syrup 300 mg 1回経口投与後，および静注用 Fosfomycin 300 mg 1回静脈内投与後の，それぞれの髄液内 Fosfomycin 濃度を経時的に測定〔*Proteus* sp.（MB 838）を用いた薄層法〕し，次の結果をえた。Dry syrup では，前，2，4，6，8 時間目の順に 0，0，0.88，1.07，1.44 μg/ml，静注では，前，2，4，6，8，10 時間目の順に 0，10.1，11.8，7.6，6.5，4.8 μg/ml であつた。以上の結果から，髄膜炎時の本剤静注後の髄液移行は良好であり，とくに *Staph. aureus* による化膿性髄膜炎への有用性が期待される。

F-27 Fosfomycin の小児科領域における臨床的応用

南部春生・吉岡 一
北海道大学小児科学教室

われわれは他の抗生物質に比し，きわめて低い分子量の抗生物質 Fosfomycin を小児科領域における種々の感染症に臨床応用する機会を得，次に記すような成績を得たので報告する。

（1） 対象となつた疾患は急性中耳炎，化膿性耳下腺炎，溶連菌感染症，急性腸炎各1例，急性気管支肺炎3

例および急性尿路感染症5例の計12例で，患児の年齢は2.11年から9.2年におよび，男女それぞれ6例ずつであつた。これらの疾患に対しFosfomycin-Caのドライシロップまたはカプセル剤を20 mg/kg/dayから100 mg/kg/dayにわたり4～7日間の投与を行ない効果判定を行なつた。

（2） 12例中有効，著効例は9例で有効率は75.0%であつた。細菌学的には溶連菌に対してきわめて良好な効果を挙げたが，グラム陰性菌中*Klebsiella*には効果なく*E. coli*に対する効果は良好であつた。

（3） 以上の患児についてFosfomycin-Ca投与前後の末梢血液所見，血清蛋白，GOT，GPT，尿素N，赤沈，CRP，ASLO，寒冷凝集反応および尿検査を行なつたが，それぞれの疾患に応じた変化を示したに過ぎなかつた。1例にGOT，GPT値の一過性上昇を認めたものがあつたが，病的異常ではなかつた。

（4） 内服を拒否した患児はなく，また特記すべき副作用は認められなかつた。

（5） 今後は各種疾患，各種細菌について症例を重ね，とくに薬剤投与量と有効率および副作用出現との関係をさらに検討すべきである。

F-28 小児科領域におけるFOMの試用経験

泉　幸雄・磯野雄也
弘前大学小児科

生後5カ月から13歳までの小児感染症24例についてFOMを試用したので，その結果を報告する。対象とした疾患は，呼吸器感染症が12例，すなわち急性気管支炎8例，肺炎2例，腺窩性扁桃炎2例である。尿路感染症が6例である。腸管感染症は急性大腸炎が4例，赤痢が1例の計5例である。他に急性化膿性リンパ節炎が1例で合計24例である。24例中，基礎疾患として7例が腎疾患を，4例が先天性心疾患を合併していた。

FOMの投与量は，0～1歳では1日体重kgあたり200～100 mg，1～3歳では150～100 mg，3～6歳では100 mg，6～12歳では75 mg，12～15歳では50 mgを分3で投与することを原則とし，5歳以下ではドライシロップ剤，6歳以上の年長児にはカプセル剤を使用した。使用期間は5日から15日で平均7日間であつた。効果判定基準としては，2日以内に体温2°C以上の下熱をみ，4日以内に平熱に復し主要症状，所見がほとんど消失したものを著効とし，3日以内に下熱し5日以内に疾状が消失したものを有効と判定した。尿路感染症では，1週間以内に症状，所見，尿培養すべて正常化したものを著効，2週間以内に正常化したものを有効とした。

使用成績

呼吸器感染症では12例のうち，著効が4例，有効が7例であつた。尿路感染症6例では，著効2例，有効2例で他の2例は効果不明であつた。腸管感染症5例中著効が3例，有効が1例で赤痢の症例にも著効をしめした。急性化膿性リンパ節炎の1例は有効であつた。以上を総合すると，全症例24例中著効および有効と判定されたものは20例で，有効率は83%であつた。

起因菌別にみると，黄色ブ菌によるもの7例中全例有効，*Proteus*は3例中2例有効，大腸菌は4例中2例が有効，*Acinetobacter*の1例は無効，*H. influenzae*の1例では有効であつた。

副作用としては，使用中軟便のみられたものが3例，下痢を訴えたものが2例みとめられた。その他，臨床的に本剤使用のためと思われる副作用の出現はなかつた。基礎疾患として腎疾患を合併する症例を中心として12例についてBUNを測定したが，投与前後において差はみられなかつた。4例についてC. Cr，PSPを測定したが，投与後に増悪はみられなかつた。S-GOT，GPTは23例について投与前後に測定したが，急性気管支炎で使用した2例において軽度の上昇がみられた。投与前にGOT，GPTが軽度ないし中等度に上昇していた症例が6例あつたが，投与後の測定では6例ともむしろ改善していた。アルカリ・フォスファターゼは15例について検討したが，全例異常はみられなかつた。

F-29 Fosfomycinによる小児感染症の治療経験

福井　昭・浜脇光範
日野千恵子・塩田康夫
高知県立中央病院小児科

昭和48年12月から同49年3月までの間に，小児の感染症33例をFosfomycin (FOM)により治療して，そのさいの臨床経過を検討した。

対象疾患：咽頭炎，扁桃炎，気管支炎，新生児肺炎・肺炎，化膿性乳腺炎，乳腺膿瘍，化膿性リンパ節炎，化膿性耳下腺炎，術後創感染，膀胱炎，腎盂腎炎，腎盂膀胱炎，腸炎，骨髄炎，女児の外陰炎，新生児の緑膿菌感染症など16種類の疾患である。

使用方法：原則として80～160 mg/kgのFOMドライシロップまたはカプセルを，8時間毎に1日3回に分服させた。

分離菌：*Staph. aureus* 8，*Strept.* 7，*E. coli* 7，

Pseud. aeruginosa 6, *Prot. mirabilis* 2, *Strept. fecalis*, *Diploc. pneumoniae*, *Klebs. pneumoniae* 各1例であつた。それぞれについて，ホスホマイシン抗菌力測定法により，MIC を測定した。

効果：

1）皮膚，軟部組織の感染症にすぐれた効果を示し，腸炎，つづいて呼吸器感染症にも有効であつた。いつぽう，尿路感染症に対する効果は，やや劣るようであつた。FOM は，新生児，未熟児の緑膿菌感染症の治療にも効果を期待できるかもしれない。

2）分離菌別にみると，FOM はブドウ球菌感染症に最もすぐれた効果を示し，その他レンサ球菌，変形菌，肺炎双球菌，肺炎桿菌などによる感染症に対しても有効例がみられた。緑膿菌感染症に対する効果は，今後さらに追求する必要がある。

以上の結果をまとめると，使用症例33例中，著効14例，有効12例，やや有効4例，無効2例および判定不能1例であり，その有効率は 81.2% であつた。

小児の感染症に対する FOM 内服剤の使用量は，100～140 mg/kg あたりが適当と考えられる。

副作用：軟便と一過性の倦怠を各1例ずつ経験した。また，未熟児2例において，一過性の GOT 値上昇がみられた。それ以外には，血液，腎，肝に対する重大な副作用の発現はみられない。

結論：以上を総合すると，FOM の内服剤は，日常遭遇する小児の感染症の治療に，かなりすぐれた効果を示している。対象の選択と使用量に留意すれば，FOM は小児の感染症の治療に対して，副作用の少ない新抗生物質であると考えられる。

F-30 小児科領域における Fosfomycin dry syrup の臨床的検討

鈴木浩一・水野　超・屋冨祖正光
佐々木明・二村淳子
名鉄病院小児科
服部宏巳・前田　堯
同　検査科

今回アメリカ Merck 社とスペイン CEPA 社で共同開発された新抗生物質 Fosfomycin（化学名：1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid）のドライシロップ剤を明治製菓株式会社から提供を受け試用の機会を得たので，その成績を報告する。

我々は小児科領域における呼吸器感染症，尿路感染症，腸管感染症にホスホマイシンドライシロップの使用を試みた。投与対象は本院小児科外来および入院患者43例である。疾患の内訳は気管支炎9例，急性咽頭炎10例，扁桃炎9例，溶連菌感染症3例，腎盂腎炎6例，腸炎6例である。投与量は1日体重 kg 当り 200 mg とし3回に分けて経口投与した。投与期間は3～11日である。投与症例に対して菌検査を，26例に感受性検査を行ない，また本剤投与前後に出来る限り臨床検査として，肝機能検査（GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ，LDH，総蛋白，A/G 比），腎機能検査（BUN，クレアチニン），末梢血液検査（赤血球数，白血球，血小板，Hb, Ht），尿検査（蛋白，沈渣：赤血球数，白血球，細菌）等の検査を実施したが，特記すべき異常所見は認められなかつた。

治療成績は 1）気管支炎9例中著効5例，有効3例，やや有効1例，急性咽頭炎 10 例中著効4例，有効4例，やや有効1例，判定不能1例，扁桃炎9例中著効5例，有効4例，溶連菌感染症3例中著効2例，有効1例であつた。2）腎盂腎炎6例中著効2例，有効3例，無効1例であつた。3）腸炎6例中著効2例，有効2例，判定不能2例であつた。

副作用の点では3例に下痢を認めた。

F-31 小児科領域における Fosfomycin の評価

富永　薫・河野信晴・中島哲也
原田素彦・榊　真弓・福島憲子
本広　孝・山下文雄
久留米大学小児科

広範囲の抗菌スペクトラムを有する新抗生物質 Fosfomycin を呼吸器感染症10例，腸チフス1例，化膿性髄膜炎2例にたいし，乳児では 100～200 mg/kg/日，分4，幼児期以上には 4,000～8,000 mg/日，分4，静注をおこない，その臨床効果および副作用を検討，臨床分離株にたいする本剤の抗菌力を測定したので，その成績を報告する。

F-32 小児科領域における Fosfomycin の検討

西村忠史・小谷　泰・吉田亮三
浅谷泰規・高島俊夫
大阪医科大学小児科

緑膿菌に有効なアミノグルコシッド系，ポリペプタイド系薬剤には耳毒性，腎毒性が問題とされ，緑膿菌感染症の年齢的要因を考えた場合，常に慎重さが要求される。この面での影響がほとんどなく，緑膿菌に有効な

Fosfomycin (FOM) は小児科領域でもその治療効果は大いに期待される。演者らは本剤について基礎的, 臨床的検討を行なつたので, その成績について報告する。

緑膿菌 32 株の FOM 感受性分布ピークは 25 μg/ml にあり, 32 株中 31 株は 6.25~50 μg/ml に分布した。またコアグラーゼ陽性ブ菌 31 株では, 27 株が 6.25 μg/ml 以下濃度で発育阻止され, 感受性分布ピークは 6.25 μg/ml であつた。

吸収, 排泄に関しては, 学童2例 (中1例は急性腎炎患児) に FOM 500 mg を 5% ブドウ糖 20 ml に溶解5分間で静注, 血中ならびに尿中 FOM 濃度を測定した。濃度ピークは 30 分後 36.0 μg/ml, しかし腎炎症例では高く, 15 分後で 92.0 μg/ml に達した。濃度低下は急速で, 6時間後には 1.6 μg/ml であつたが, 腎炎症例では 11.5 μg/ml と高値を示した。尿中排泄量は6時間まで 176.5, 205.5 mg で, 排泄率は 41.1%, 35.5% であつた。

臨床検討は8例, すなわち多発性癤, 膀胱炎, 扁桃炎, 膿胸, 後頭部・顔面膿瘍, 気管支炎それぞれ1例, 敗血症2例を対象とした。起炎菌はブ菌2例, ブ菌緑膿菌1例, 大腸菌, サルモネラ, グラム陽性双球菌それぞれ1例, 緑膿菌2例である。FOM 1日投与量は 100~230 mg/kg, 投与期間 5~21 日, 5例経口, 2例静注, 1例静注, 局所投与 (ネブライザー) で治療した。治療効果は5例有効, 3例無効であつた。無効例は緑膿菌2例, サルモネラ3例であつた。副作用としては特記すべきものはみられなかつた。

F-33 小児における Fosfomycin の臨床的評価

布上 董・合屋長英
九州大学小児科

Fosfomycin (FOM) の経口投与による臨床的な効果を検討した。症例は 10 例で, 病型はブ菌感染による RITTER-LYELL 型発疹症, 骨髄炎, 多発癤膿皮症, 百日咳 (菌未検出), 大腸菌による下痢症, 尿路感染症, 緑膿菌, 変形菌, クレブシェラによる尿路感染症, 起炎菌不明の胆道感染症である。年齢は生後1カ月から6歳までで, 9例にはドライシロップを, 1例にはカプセルを与え, 投与量は 66 mg~200 mg/kg/日, 投与期間は 4~21 日間である。このうち FOM により完治したものは6例で, 全く無効であつたものは1例 (百日咳) である。他の3例は臨床的に一時軽快したが再燃がみられた。

興味ある症例は, 緑膿菌による尿路感染症で, FOM の内服によつて菌消失し, 異常尿所見が改善されたことである。もつともこの例は尿路の奇形を伴なつており, クレブシェラによる菌交代症を起したため, FOM の投与を継続したまま他内服薬の併用によつて, 結局完治した。万能薬ではないので, 単独で全て目的を達することはできない場合でも, 従来の内服薬にない特徴を生かして用いれば, 独得の効果が期待できると思われる。

骨髄炎の例はブ菌による敗血症の結果, 右上腕, 撓骨, 尺骨に骨髄炎を残し, 各種感受性薬 (PCG, MCIPC, CET, CER) による8週間におよぶ治療によつても治癒しなかつたものが, FOM 投与によつて治癒し, 深在性の病巣への応用が可能であることを示している。さらに胆道感染症においても有効であることが判つた。すなわち, 完全閉塞型の黄疸, 白色便を示し, 胆囊の囊腫状腫大, 総胆管・胆管の拡張 (総胆管腫とは異なる), 細菌感染を思わせる炎症反応の出現 (白血球増加, 核左方移動, 血沈促進, CRP 陽性), 発熱を伴なう症例で, 数カ月続いた症状が FOM 投与後約2週間で軽快した。FOM の作用が経胆汁性か血行を介したものであるかは明らかでないが, 胆道感染に応用可能と思われる。

副作用は1例の下痢と, 1例の transaminase の上昇がある。後者は骨髄炎の例で1歳女児であり FOM 使用前8週間の他剤治療中には全く異常を認めず, FOM 使用開始後に GOT, GPT が異常に著しく上昇し, 徐々に下降した。他の肝機能検査値には全く変化を認めず, 肝腫大も認めなかつた。Au 抗原も常に陰性であつた。対照的に, 肝障害が著明な例では, FOM 投与後, 肝機能は改善される一方で FOM が悪影響を与えたと思われる所見を全く得ることができなかつた。

調べられた範囲で菌の感受性と臨床効果は後によく一致していることが判つた。

経口的に, 緑膿菌感染症, 骨髄炎, 胆道感染症に応用可能な例があることを特記しておきたい。

F-34 感染症における Fosfomycin の使用経験

檜垣 毅・臼井朋包
広島大学小児科

Fosfomycin の経口内服剤 (capsule, dry syrup) を感染症に治験したので, その結果について報告する。対象症例は尿路感染症2例, 不明熱2例, 敗血症1例, 原発性異型肺炎1例の計6例であつた。これらの症例は全例が入院患者で, なんらかの基礎疾患を有しており, 難治性感染症が多かつた。使用方法は年長児に Fosfomycin capsule, 年少児に Fosfomycin dry syrup を

使用し，使用量は 100～150 mg/day で，分3投与とした。判定基準は次のように，有効，やや有効，無効の3群に分け判定した。

有効：発熱などの臨床症状と検査所見の改善を認めたもの。

やや有効：臨床症状あるいは検査所見のどちらかが改善したもの。

無効：臨床症状も，検査所見も全く改善されなかつたもの。

難治性感染症6例に Fosfomycin を使用した結果，6例中3例(すなわち，chronic granulomatous disease に *E. coli*-pyelonephritis を合併した症例，chronic glomerulonephritis に *E. coli*-pyelonephritis を合併した症例，unknown fever の症例) に効果を認め，有効率は 50% であつた。全体としての有効率が低かつたのは，対象症例がひじように重篤であつたり，細菌培養陰性のものが含まれていたことによると考えられる。細菌学的にみると，6例中3例に *E. coli* を検出し，その3例中2例に効果を認めたので，細菌学的有効率は 66.6% であつた。副作用の点についてみると，我々は2例に肝機能検査として GOT, GPT を投与前後に検査したが異常なく，下痢も全例に認めず，発疹が出た症例も経験しなかつた。

F-35 小児科領域における Fosfomycin dry syrup の臨床的検討

小 林 裕
神戸市立中央市民病院小児科
富 沢 貞 造
福井日赤小児科
寺 村 文 男
静岡県立中央病院小児科
福 田 文 男
同 臨床検査科

16例の小児細菌感染症に本剤1日 200 mg/kg を4回に分服させた。対象の年齢は5カ月から8歳にわたつており，投与日数は5～15日であつた。対象疾患は尿路感染症10例(大腸菌性9例，黄色ブ菌性1例)，腺窩性扁桃炎2例(β-溶連菌性1例，不明1例)，大腸炎3例，膿皮症(黄色ブ菌性) 1例であつた。大腸炎の3例は臨床上赤痢と考えられたが，赤痢菌あるいは病原性大腸菌を検出することは3例ともできなかつた。

投与開始後 72 時間以内に起炎菌および主要症状所見が消失したものを著効，120 時間以内に消失したものを有効，その他を無効として判定すると，尿路感染症 10 例中著効5例，有効3例，無効2例で，その他の疾患症例ではすべて著効であつた。無効の尿路感染症2例はいずれも大腸菌性で，大腸菌はすぐ消失したが，かわりに緑膿菌が $10^{3\sim4}$ 程度現われ，このものの病原的意義は不明であるが，尿所見の改善が見られなかつた例である。

副作用としては，3例に投与中軟便を認めただけであつた。これは，ドライシロップは内服量がひじように大量となるため，その中に含まれる大量の糖分によるものかと思われる。臨床検査で2例に投与終了時 GOT が 46 と正常上限をわずかに越える上昇を認めたが，一過性で，次回の検査では正常化しており，GPT，アルカリフォスファターゼは正常で，肝機能障害を思わせる臨床症状も認められなかつた。

本剤は投与量が大量となるため，確実に内服するかどうかが懸念されたが，味と匂いは小児にとつて受入れやすいもののようで，内服を拒否した例はみられなかつた。

F-36 小児感染症に対する Fosfomycin の使用経験

川 名 嵩 久・渡 辺 淳
川崎市立川崎病院小児科

小児感染症に対する Fosfomycin の臨床的検討を行なつた。内訳は呼吸器感染症 11 例，腸管感染症1例，尿路感染症1例で，いずれも Fosfomycin ドライシロップ 100 mg/kg/日を使用した。結果は以下のとおりであつた。

呼吸器感染症 11 例中9例は臨床的に有効と思われたが，細菌学的には7例の溶連菌感染のうち2例に菌消失を認めず，残りの5例には再排菌を認めた。腸管感染例は起因菌を確定できず臨床的に無効であつた。尿路感染例は *E. coli* によるものであつたが，*Klebsiella* の重感染をおこし無効と考えた。

副作用として全例中2例に下痢が認められた。

F-37 Fosfomycin の吸収・排泄・代謝と外科臨床応用

石山俊次・中山一誠・岩 本 英 男
岩井重富・鷹取睦美・川 辺 隆 道
坂田育弘・川村弘志・柴田賀代子
水足裕子
日本大学第3外科

FOM-Na 1,000 mg を健康成人3名に静注し，その体液内濃度を *Pr. vulgaris* ATCC 21100 株を検定菌と

する cup 法にて測定した。その結果，血中濃度は 30 分後にピークがあり平均 51.7 μg/ml を示し，尿中濃度も30分後にピークを示し，平均 3,840 μg/ml，6時間までの尿中回収率は 88.1% であつた。また FOM-Ca 500 mg 経口投与（空腹時）したときの血中濃度は 2～4 時間にピークがみられ，2.5～2.9 μg/ml，尿中濃度も 2～4 時間にピークがみられ，203～261 μg/ml，6時間までの尿中回収率は 13.3% であつた。FOM-Ca 食後 30 分にて経口投与した時，血中濃度，尿中濃度，いずれも 4 時間にピークがあり，値は空腹時と大差なく，回収率は 17.4 % であつた。SD 系 rat の（20 mg/kg，静注）1/4，1/2，1，2 時間後の各臓器内濃度を cup 法にて測定した結果，ピークは 15～30 分後で腎，血清，心，肺，脾の順であつた。胆汁中濃度は 30 分にピークがあつた。経口投与の空腹時の臓器内濃度も静注と同傾向がみとめられた。食後投与時においても，空腹時と同傾向であり，1時間にピークがあつた。空腹時 rat 尿中濃度は 30 分にピークがあり，1,537 μg/ml，胆汁内濃度は 4 時間で 2.1 μg/ml を示す。食後投与の尿中濃度，胆汁内濃度も空腹時と同ピークを示し，後者は 0.6 μg/ml であつた。人尿の代謝物を検討する目的で，TLC を用いて bioautogram を作製した結果，3名とも FOM-Ca と同一の Rf 値を示した。

外科系感染症 23 例に内服使用した。疾患別では，癤 5例，蜂窩織炎 4 例，瘭疽 3 例，その他で，検出菌は *Staph. aur.* 7 例，*Pseudomonas* 2 例，*Staph. epid.* 1 例であつた。1 日使用量は 500 mg 3 回使用例が 18 例で量も多く，23 例中有効 17 例，無効 4 例，不明 2 例であつた。副作用は発疹 1 例，下痢 1 例があり，服用中止した。

F-38 外科領域における Fosfomycin の基礎的，臨床的研究

柴田清人・藤井修照・鶴賀信篤
品川長夫・村松　泰・鈴木芳太郎
高岡哲郎
名古屋市立大学第1外科
（主任：柴田清人教授）

外科領域における感染症に対し Fosfomycin の臨床的検討を行なうとともに，本剤の基礎的検討を行なつた。

Fosfomycin の抗菌力については，本剤の Na 塩 Ca 塩について，黄色ブ菌 18 株，大腸菌 26 株，肺炎桿菌 25 株，変形菌 15 株，緑膿菌 23 株に対する MIC を化療標準法に準じて測定し（接種菌量は 10^5 オーダー），CP，ABPC のそれと比較した。Fosfomycin の Ca 塩と Na 塩との間には各菌種についてはほとんど同一の MIC であつた。黄色ブ菌については本剤は MIC 3.2 μg/ml に，CP は 6.3 μg/ml にピークがあり本剤は CP より良好であつた。いつぽう，ABPC は 0.2 μg/ml にピークがあり本剤よりすぐれてはいるが，本剤ではみられない 100 μg/ml 以上の株もあつた。大腸菌については MIC 6.3 μg/ml にピークがあつた。CP，ABPC には 100 μg/ml，またはそれ以上の株があるが，本剤にはこのような株はなかつた。肺炎桿菌では 12.5 μg/ml，変形菌では 6.3 μg/ml にピークがあつたが，100 μg/ml 以上の耐性株は認められなかつた。また，緑膿菌についてはピークは 6.3～12.5 μg/ml にあつた。

健康成人 3 名に対し本剤の Ca 塩を 1 g 空腹時経口投与し，その体液内濃度を *Proteus* sp. MB 838 を検定菌とする薄層カップ法にて測定した。血中濃度，尿中濃度測定には 0.05 M tris buffer pH 8.0 を Standard とした。血中濃度のピークは 2 例に 1 時間後，1 例に 2 時間後にあり，平均すると 30 分後 0.3，1 時間後 2.6，2 時間後 3.2，4 時間後 1.5，6 時間後 1.0，8 時間後 0.7 μg/ml であつた。いつぽう，尿中排泄量は 0～2 時間で 35.4 mg，2～4 時間で 48.1 mg とピークとなり，以後次第に排泄量は低下している。12 時間総排泄率は，16.6% であつた。

外科的軟部組織の感染症 20 例に対し本剤の経口投与薬剤（Ca 塩）を臨床使用した。起炎菌としてはグラム陽性球菌が主体であつたが，臨床効果は，著効 4 例，有効 9 例，やや有効 6 例，無効 1 例であつた。副作用としては，1 例に下痢が認められたが，投与中止するほどのものではなかつた。

F-39 胆道感染症に対する Fosfomycin の使用経験と胆汁中濃度について

古沢悌二・久次武晴・永野昌男
加藤秀典・山本裕士・許斐康熙
西村正也
九州大学第1外科
坂口信昭・下村藤平
浜の町病院外科検査科

在来の抗生物質と極めて異なつた構造をもつ新抗生剤 Fosfomycin を胆道感染症に使用した成績について報告する。

対象症例は 11 例でいずれも胆道疾患であり，内訳は胆嚢結石症 2 例，胆嚢胆管結石症 3 例，胆管結石症 2 例，肝内結石症 1 例，胆管癌 2 例，乳頭部癌 1 例である

が，その術前術後に併発した炎症性変化（主として胆管炎）に対して本剤を用いた。使用量は1日 2,000 mg（一部 3,000 mg）の分割経口投与で，期間は 5～28 日である。最大投与量は乳頭癌の1例で術前7日，術後に再三の胆管炎再発に対してそれぞれ7日，合計28日間，総量 63 g であつた。効果は解熱，白血球増多の減少，胆汁清浄化，胆汁中細菌動向，分泌物減少，その他自他覚症改善などで判定したが，総合的にみて著効 1，有効 8，無効 1，不明1で有効率は約 80% であつた。術前の場合，十二指腸胆汁，また術後には胆道から直接採取した胆汁からの検出菌は大腸菌，肺炎桿菌，緑膿菌，ブドウ球菌等であるが，一部これらの本剤に対する感受性についても述べる。症例には長年月持続した黄疸，原因不明の貧血を主訴とし，胆嚢胆管結石症で胆嚢摘出，総胆管切開，乳頭形成等を施行，術後に細菌感染に極めて抵抗力の乏しい印象を与えた1例があつたが，本例はその後（4カ月）初めて白血病の診断が確定された。また稀有な胆道破裂に対し胆嚢摘出，総胆管空腸吻合を行ない，術後1年余経過し，再入院時胆管炎を発症した際に使用した1例を含む。

なお本剤の胆汁中排泄を検討するため，胆道手術後総胆管ドレーンを留置した患者で本剤 1,000 mg 1回経口投与した後の各時点における胆汁中濃度の成績についても報告する。

F-40 外科的感染症に対する 1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid (Fosfomycin) の使用効果について

前田外喜男・杉　重喜・杉山道雄
留木和彦・村田　晃
警友綜合病院外科

私どもは外科的感染症に対して 1-cis-1, 2-epoxypropyl phosphonic acid (Fosfomycin) の使用を試み，目下臨床効果を検討中なのでその一端を報告する。

使用対照は成人男，女子で外科外来を訪れた感染症患者，また入院患者で感染創手術を行なつたものを対照とした。

現在まで使用を試みたものは外来患者 14 例，入院患者2例の計 16 例である。

病巣から採取した起因菌株は 10 株で，その内訳は *Staphylococcus aureus* 6株，*Staphylococcus epidermidis* 1株，*Streptococcus albus* 1株，*Escherichia coli* 1株，*Klebsiella* 1株であり，これら病巣由来菌に対する Fosfomycin の MIC はいずれも 12.5 μg/ml 以下を示し，すべて感受性であつた。

使用方法は1回 1～2 cap. 8時間毎投与を行ない，他薬剤との併用は一切行なわなかつた。

外科的感染症は膿瘍形成例が大多数を占め，手術操作（切開排膿）を加えた以後に使用したもの 15 例，手術操作を加えず使用を試みたもの僅か1例である。

手術操作後の使用群に対する効果判定は薬剤以外の治療行為が入るために難しく，私どもは臨床所見（自，他覚所見）に膿汁排泄停止までの期間を併せて判定を行なつた。

臨床効果は著効8例，有効7例，無効1例であつた。Fosfomycin の投与による副作用は胃腸障害2例で，1例は休薬により症状軽快し，1例は投与中止した。

F-41 外科領域における Fosfomycin の使用経験

川畑徳幸・白羽弥右衛門・佐々木武也
大阪市立大学第2外科

新抗生物質 Fosfomycin(FOM)-Ca 剤について外科領域で検討した結果，つぎの結果をえた。

1. 血中濃度：FOM-Ca カプセル剤 500 mg を健康成人3例に経口投与したときの血清中濃度は，2時間後にピークがあらわれ，平均 2.25 μg/ml であつた。3例中2例では 12 時間後まで測定可能であつた。

FOM-Ca 1,000 mg を投与したときも血清中濃度のピークは2時間後にあらわれ，平均 5.2 μg/ml であつて，12 時間後にも全例で測定可能で，平均 1.22 μg/ml を示した。

2. 尿中排泄量：500 mg を投与したときの 24 時間の総排泄量は投与量の 16.4%，1,000 mg を投与したときは 28.4% であつた。

3. 臨床治療成績：FOM-Ca 剤を経口投与したのは 28 例で，そのうちわけはフルンケル5例，膿瘍 14 例，感染粉瘤2例，瘭疽4例，乳腺炎1例，尿路感染症1例，感染挫創1例など，主として軟部組織の急性感染症の症例である。投与量として大人には1日 2 g，小児には 0.5 g ないし 1.0 g を原則とした。投与期間は最短2日，最長 19 日間にわたつており，したがつて投与総量は 4 g ないし 38 g である。その結果，28 例中，初回投与後来院しなかつた1例を除き，他の 27 例のいずれにおいてもそれぞれ臨床効果がみとめられ，著効8例，有効 16 例，やや有効3例，無効 0，効果不明1例の成績をえた。

副作用として下痢をみとめたものが1例あつた。

F-42　外科領域における Fosfomycin (FOM) 経験

斉藤敏明・山田良成
川崎市立川崎病院外科

表在性感染症 35 例に FOM を投与し，細菌学的，臨床的検討を行なつた。

対象：蜂窩織炎，癤疽 12 例，化膿性乳腺炎 4 例，リンパ腺炎 8 例，その他 11 例である。

投与方法，投与量：成人 1 日 2～3g 分 3，または分 4，乳幼児例は syrup で 75～100 mg/kg/day を 4 日単位で投与した。成人投与総量は 6～56 g である。

35 例中 20 例は外科的処置を要し，26 回の培養中 22 回に菌陽性で，黄色ブ菌 10，緑膿菌 2，他である。黄色ブ菌に対する MIC を他の保存株と共に検討した (209 JC-1 12.5 μg/ml)。CER, CEX, ABPC, KM と対比すると FOM では 6.25～12.5 μg/ml くらいが多く，数段階劣るように思われる。緑膿菌に対し 6.25～12.5 μg/ml が認められた。

臨床効果：表在性感染で切開等，外科治療を併用しているので，効果判定はむずかしい。自他覚的炎症所見，膿汁の分泌等が 4 日以内に軽快または消失，全経過 7 日以内を有効とすると，35 例中 21 例有効，6 例無効であつた。

副作用：下痢のため 3 日間で投与中止 1 例の他，とくに重篤な障害はなかつた。

臨床検査成績では，56 g 投与例では肝，腎機能，末梢血に有意の変化を認めなかつた。

F-43　外科領域における Fosfomycin 経口投与の経験

渡辺憲治・松村茂次郎・砂川恵伸
牛尾弘樹・正岡孝夫・上垣和郎
尾道総合病院外科

新抗生物質ホスホマイシンカプセルを外科的疾患のうち表在性の化膿性炎症性疾患を中心に使用し良好な結果を得たので報告する。

対象疾患は癤および癤症 7 例，癤疽 12 例，膿瘍（肛門周囲膿瘍も含む）6 例，外傷感染創 3 例，急性乳腺炎 2 例，アテローマ混合感染 3 例，急性化膿性リンパ節炎 2 例，その他湿疹混合感染，手背蜂窩織炎，下顎部化膿疹，下腿血管炎，腸瘻周囲炎，犬咬創，急性耳下腺炎，下腿難治性潰瘍各 1 例，術後肺炎 2 例の合計 45 例である。

対象患者の年齢は 8～86 歳で，小児は 2 例，成人 43 例である。性別では男 26 例，女 19 例である。

投与方法はホスホマイシン（力価 500 mg/カプセル）3～6 カプセルを 1 日量として経口投与し，3 回か 4 回に分割投与し，消炎酵素剤を併用した。使用期間は 3～19 日間である。投与総量は 4.5～38 g に及ぶが，投与総量 4.5 g のもの 5 例，6～8 g のもの 23 例，12～15 g のもの 5 例，20～22.5 g のもの 2 例，32～38 g のもの 2 例であり，大部分が 4.5～20 g である

治療効果は発赤，腫脹，疼痛，圧痛，局所熱感，膿分泌状態を参考にして判定した。治療効果は著効，有効，不変，無効，および中止に分類し，さらに副作用の有無について検討した。その結果，著効 33 例 (73.6%)，有効 6 例 (12.3%)，不変 2 例 (4.4%)，無効 3 例 (6.6%)，投与中止 2 例 (4.4%) であり，著効と有効例を合せて 39 例 (85.6%) に有効であつた。

膿の細菌培養を 9 例 11 回に行なつたが，細菌検出ができたのは 8 回で，そのうちわけはグラム陰性桿菌 4，グラム陽性双球菌 1，グラム陽性ブドウ球菌 2，グラム陽性連鎖球菌 1 である。臨床効果と検出された細菌との関係からグラム陰性桿菌およびグラム陽性ブドウ球菌および連鎖球菌にも有効であると考えられる。

副作用については下痢 3 例，胃部不快感および食欲不振を訴えたもの 1 例の合計 4 例がある。このうち下痢がひどく投与を中止したものは 2 例である。投与を中止した例は 1 回 1 カプセル (500 mg) を 1 日 4 回 (2,000 mg) に投与しており，他の軽い副作用を訴えたが投与をつづけた 2 例はそれぞれ 1 日 3 回，および 4 回内服しており，副作用が 1 回投与量および 1 日投与量が多いために生じたものとは考えられない。さらに 1 回 2 カプセル (1,000 mg)，1 日 3 g を投与したもの 9 例があり，このうち下痢等の副作用を訴えたものは 1 例にすぎず，副作用は 1 回投与量および 1 日投与量の多少には関係なく，個体差によると考えられる。

新抗生物質ホスホマイシンカプセルを主として表在性の化膿性炎症性疾患に使用し，85.6% に有効な結果を得た。本剤は経口投与で用いられ，副作用は比較的少なく急性炎症の治癒促進，膿分泌減少および小手術後の感染防止に充分有効であると考えられる。

(本研究の途中経過は第 22 回日本化学療法学会において誌上に発表した。)

F-44 整形外科領域におけるFosfomycinの使用経験

菅野卓郎・横山みどり
川崎市立川崎病院整形外科

我々は整形外科領域における感染症例にホスホマイシンを用い，少数ながらその臨床成績について述べる。

症例は当院整形外科外来，入院患者を対象とした。

化膿性骨髄炎5例，化膿性膝関節炎2例，化膿性腸腰筋炎1例，脊髄損傷に伴なう感染性褥創1例の計9例である。

投与方法は全例に FOM 1回 500 mg 4回1日2gの経口投与と，とくに緑膿菌感染による開放創の4例に，静注剤 1g を蒸留水で溶解し，局所散布として併用してみた。

起因菌として検出しえたものは7例で，緑膿菌 4，ブドウ球菌 1，双状球菌 1，嫌気性菌 1，検出しえなかつたもの2であつた。

判定基準として，肉芽組織の状態，膿汁や浸出液の増減，熱感，腫脹 疼痛等の局所所見の他，菌の消長，赤沈値，白血球数等の改善により，著効，有効，やや有効，無効と判定した。

この基準に従がい成績を判定すると，著効2，有効5，やや有効 1，無効1であつた。

我々はとくに局所散布を併用した緑膿菌感染症例には長期間投与し，その効果を観察した。4例中有効 2，やや有効 1，無効1で，FOM は緑膿菌感染に対してもほぼ満足な治療効果があると思われた。

副作用は，胃腸障害として軟便，腹痛，発疹が各1例ずつみられたが，投与期間の長短には関係なかつた。

また肝機能検査で GPT 値の軽度上昇は2例にみられた。

F-45 Fosfomycin の整形外科領域における使用経験と，2,3 の考按について（第1報）

近藤 茂
大阪医科大学整形外科

ホスホマイシンは，はなはだ簡単にして，ユニークな化学構造(1-cis-1,2-epoxypropyl phosphonic acid) を有する抗生物質であり，経口用としてカルシウム塩が用いられている。

演者は本剤（カプセルとして使用，1カプセルに 500 mg 力価をふくむ）を，整形外科領域の感染症患者に使用して，2,3 の知見を得たので，第1報として報告する。

症例：男子 13 例，女子7例における 20 病巣に対して本剤を投与した。病巣の内訳は，褥創2例，化膿性骨髄炎 12 例（内2例は hematogenous osteomyelitis であり，他の 10 例は，開放性骨折，ないし骨の手術の後に発生した exogenous osteomyelitis である），軟部組織の術後感染4例，化膿性脊椎炎1例，化膿性筋炎1例であつた。なお，本剤投与に先立ち，各患者の承諾を得ている。

検出菌：全病巣から菌の検出をみた。これらは *Staphylococcus aureus* 18 例，*E. coli* 2 例である。ただし，これらが感染の原因菌であるとの証明はできなかつた。

投与量：成人にては1日量4カプセル (2,000 mg 力価）を4分服させるのを原則としたが，病状により増減したものもあり，小児にては，年齢によつて投与量を加減した。投与期間は，最短5日から，最長 50 日に及んでいる。

副作用：尿，血液，肝機能にて，投与の前後に特別の変化をみたものはなかつたが，5例において下痢がみられ，うち2例ではホスホマイシンの投与を中止した。ただし，この症候がホスホマイシンにより生じたとの因果関係はみとめられなかつた。

治療効果判定基準：臨床所見の変化（発熱，疼痛，腫脹，発赤，分泌物の増減等），検査室成績の変化(レントゲン所見をふくみ，赤沈，CRP，白血球数等)，さらに検出菌の消長の3条件の各々を改善の程度にしたがい，$+_3$，$+_2$，$+_1$，$+_0$ と分類した。これを以上の3項目について合計し，その総計が $+_9$ から $+_7$ を著効 (excellent)，$+_6$ から $+_4$ を有効 (good)，$+_3$ から $+_1$ をやや効 (fair)，$+_0$ を無効 (poor) とした。もし，各項目中に悪化したものがあれば，その程度により $-_1$ ～ $-_3$ とし，以上の総計から減点している。

治療効果：以上から得たホスホマイシンのカプセルによる治療効果は著効 2，有効 5，やや効 10，無効3例であつた。

考按：

著効例は黄色ブ菌の検出されたもので，疾患もまた，整形外科的にコントロールしやすいものであつた。

有効例でも，すべて黄色ブ菌を認めたが，全例ともペニシリン耐性菌であつた。

やや効の症例では1例に大腸菌を検出している。ホスホマイシンの MIC は大腸菌には低い価を示しているのであるが，血行不良の病巣がこのグループに多かつたのが，このような成績の原因であろう。また，無効の3例にも同様の条件が考えられる。

F-46 整形外科領域におけるFosfomycinの基礎的，臨床的研究

伊丹康人・大戸輝也・吉田宗彦
上野博嗣・林竜一郎・西川聖人
小早川宏典・笠間公憲
東京慈恵会医科大学整形外科

Fosfomycinは，その特異な構造式と，グラム陽性菌から陰性菌におよぶ広い抗菌スペクトラムを有する点において，注目される新しい抗生物質である。

今回，我々はこの新抗生物質について，基礎的，臨床的検討を行なつたので報告する。

なお，臨床例については，内服投与を行なつた症例だけ報告する。

1) 抗菌力：Fosfomycin MIC研究会の指示どおりの方法により，教室保存の骨髄炎由来の*Staph. aureus* 56株について，そのMICを測定した。ピークは6.25 μg/mlにあり，100 μg/ml以上の耐性菌は2株認めた。また，同時に測定したSBPC, CEZとの間には，明らかな交叉耐性を認めなかつたが，SBPCと比較すると2管，CEZとは5管程度抗菌力は劣つていた。

また，緑膿菌15株（最近の臨床分離株）についても，同様にそのMICを測定したところ，ピークは6.25～12.5 μg/mlにあり，100 μg/ml以上の耐性菌は1株検出された。本剤の緑膿菌に対する抗菌力は，SBPCに比し1～2管優れ，GMに匹敵するものでたあつた。

2) 血中濃度：カルシウムカプセル500 mg，1,000 mgを各々2名の成人男子（体重70 kg前後）に投与し，その血中への移行を測定した。

測定はカップ法で行ない，検定菌は*Proteus* sp(MB 838)を使用した。標準曲線は0.05 M Tris Buffer(pH 7.0)希釈，培地はDifcoのNutrient Agarを用いた。500 mg投与群では，投与後2時間で最高値3.0 μg/ml (2例平均)に達し，6時間では1.3 μg/mlであつた。1,000 μg/ml投与群では，投与後同じく2時間で最高値6.4 μg/mlに達し，6時間では1.8 μg/mlであつた。

3) 臨床成績：整形外科領域における感染症に，成人1日量2g，小児1g，4分割で投与し，投与期間は，最短1週，最長4週である。

症例は，骨髄炎6例，軟部組織の感染症1例，計7例である。

その結果は，有効5例，無効2例であつた。いまだ症例数が少なく，起炎菌別，また疾患別などでの効果判定はできない。今後，症例をかさねて，検討を加えたい。

4) 副作用：GOT, GPT値の軽度の上昇を示した症例が1例あつたが，他にはとくに認められなかつた。

F-47 泌尿器科領域におけるFosfomycinの使用経験

山本泰秀・海野良二
川崎市立川崎病院泌尿器科

ホスホマイシンは極めてユニークな化学構造を有する抗生物質で，広い抗菌スペクトラムを有し，交差耐性はないといわれている。

我々は昨年末から本年3月末までの約3カ月間に26例の尿路感染症に本剤を使用し，好結果を得たので報告する。とくに急性腎盂腎炎では全例著効を示し，慢性尿路感染症でも従来の薬剤よりかなりの好結果を得た。

症例は21歳から81歳で，男性16例，女性10例であり，投与方法は全例とも1回500 mg，1日4回，計2g投与とした。総投与量の最高は36gである。

疾患別では急性腎盂腎炎5例，尿道炎6例，前立腺炎2例，その他は慢性尿路感染症13例で各々の有効率は100%，33.3%，50%，81.8%であつた。細菌別では*E. coli*の8例をはじめとし，*Staph. albus* 5例，*Proteus* 4例等の順である。

いつぽう，MICでは*E. coli*では1.56～50 μg/ml, *Staph. albus* 0.39～100 μg/ml, *Proteus* 0.195～25 μg/mlであつた。

これらの中，3週後まで調査し得た再発例は2例であつた。

副作用は水様便，下痢，軟便，腹満各1例の計4例であり，2例は投薬を直ちに中止している。

なお，血液諸検査で著変は認めなかつた。

F-48 Fosfomycinの尿路感染症に対する臨床効果

熊沢浄一・中牟田誠一・百瀬俊郎
九州大学泌尿器科

新抗生物質Fosfomycin(1日2g経口4分服)を各種尿路感染症に投与し，その臨床効果を検討した。21例に投与したが，1例が脱落したので20例の検索を行なつた。単純性尿路感染症は急性膀胱炎の4例であつたが，すべて著効であつた。複雑性尿路感染症は慢性膀胱炎11例，慢性腎盂腎炎の5例の合計16例であつた。その臨床効果は著効1例，有効5例，無効10例，有効率38%であつた。

細菌学的には大腸菌4株はすべて消失したものを筆頭に20株中9株（45%）消失していた。緑膿菌は5株のう

ち4株が存続，1株が菌交代しており，*Enterobacter* 4株のうち1株は消失していたが3株は存続していた。

MIC と臨床効果をみると *Alcaligenes faecalis*(MIC: >100 μg/ml) 感染の急性膀胱炎は菌消失し著効と判定され，MIC 6.25 μg/ml の *Enterobacter* 感染の複雑性3症例は無効であつた。臨床効果と感受性検査成績が必ずしも一致しないものであり，複雑性のものはいかに感受性のある薬剤を大量に投与しても臨床効果はあがるものではない。このような場合は複雑化の原因を除去しなくては尿路感染症の完治は困難である。今回も同様の結果を示していた。

脱落例の1例は本剤 500 mg の初回服用後，しばらくして視力障害を来したとの連絡をしてきた外来例である。本例の服用を中止したところ，翌朝には視力は正常に復したとのことであり，眼科的な検査は行なつていない。したがつて本剤との直接的関係は不明な点が多い。その他には重篤な副作用は認めなかつた。

F-49 Fosfomycin による尿路感染症の治験

中野　巌・広川　勲
檜垣昌夫・秋間秀一
国立東京第一病院

投与方法は，1日 4 cap(2.0 g) 分4内服させた。消化管の弱いものには 3 cap(1.5 g) に減量したものがある。7日間内服させた。急性膀胱炎 29 例，大腸菌による 24 例中1例を除いて他はすべて有効であつた。効果が一時的であつた1例では再発時 *Ps.* を認めた。そのほか *Proteus mirab.* による2例，*Citrobacter, Enterococcus* と *Ps.* の混合感染，大腸菌，*Klebsiella, Enterobacter* の混合感染の各1例に有効であつた。慢性膀胱炎8例中6例に有効でこのうち1例は尿道憩室を有する女性で起炎菌は *Ps.* であつた。無効のものは神経因性膀胱を合併するもの，および前立腺肥大に *Ps.* 感染を起したものであつた。腎盂腎炎，急性症3例は大腸菌によるもので有効，慢性腎盂腎炎はいずれも合併症を有するものであつたが2例に有効，1例の尿管結石を合併した例は一時有効であつた。そのほか大腸菌による亜急性前立腺炎の1例に有効，起炎菌不明の副睾丸炎に有効であつたが，急性淋疾の1例には無効であつた。FOM 内服による副作用は 11 例にみられ，消化器系症状8例が最も多く下痢が5例にみられた。そのほか胃部，下腹部不快感などあり，蕁麻疹1例がみられた。腎・肝機能には異常はみられなかつた。

FOM 静注により4例を治療した。Na 塩 1.0 g を 20 % ブドウ糖液 20 ml に溶解1日 2～3 回静注した。急性腎盂腎炎2例に有効であつたが，頑固な合併症を有する慢性膀胱炎には無効であつた。内服時におけるような副作用はみられなかつた。FOM の MIC，大腸菌では 12.5 μg/ml のものが最も多かつた。*Klebsiella* では耐性のものが多い。*Ps.* では 100 μg のものが最も多いが，6.25 μg がこれにつぎ，あと 12.5 μg，25 μg とつづき，ある程度の効果が期待される。以上，内服の 46 例と静注による4例について報告する。

F-50 尿路感染症に対する Fosfomycin の使用経験

河田幸道・塩味陽子・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

各種尿路感染症 27 例に対する Fosfomycin-cap の臨床効果を検討した。

投与量は1日 2 g で，投与期間は急性症では 3～5 日間（平均 3.9 日），慢性症では 3～7 日間（平均 4.8 日）である。

まず急性尿路感染症の 12 例では，著効8例，有効4例と，全例に効果を認め，有効率は 100% であつた。いつぽう，慢性尿路感染症の 15 例では，著効2例，有効5例，無効8例で，その有効率は 46.7% であつた。

Fosfomycin 投与前後に尿中細菌培養の行なわれた症例について，尿中細菌の消失状況を見ると，急性症の 10 例では全例細菌が消失しているが，慢性症の 14 例では消失5例，菌交代3例，存続6例であり，菌交代を含めて，初診時細菌消失率は 57.1% であつた。なお，細菌が存続した6例中，投与前後の MIC を測定し得た4例全例において，投与後の MIC の著明な上昇が認められた。

副作用は悪心，嘔吐を訴えたもの1例，GOT, GPT, LDH の一過性の上昇を示したもの1例の計2例に認められた。

臨床的検討と同時に，尿由来大腸菌と緑膿菌に対する Fosfomycin の抗菌力をも測定し，その成績についても報告した。

F-51 尿路感染症に対する Fosfomycin の基礎と臨床使用経験

大野三太郎・三田俊彦・石神襄次
神戸大学泌尿器科

今回私達は新しい抗生物質である Fosfomycin を使用する機会を得たので，その血中濃度，尿中排泄率を測定

し，臨床的に使用したので報告する。

3名の健康成人に経口的に Fosfomycin 1g を投与し血中濃度を測定した。3名平均で血中濃度のピークは2時間後 7.0 μg/ml であり，8時間後 3.3 μg/ml であつた。尿中排泄率は1時間 0.8%，4時間 11.1%，8時間 21.6% であつた。

次に臨床的に使用を行なつた。投与方法は1回 500 mg 1日2回投与例 18 例，1日4回投与例7例の計 25 例が経口投与で，他に3例に1回1g 朝夕点滴投与を行なつた。総投与量は 3g から 14g であつた。有効率は，著効6例，有効 18 例，無効4例で 85.0% であつた。対象とした疾患は急性膀胱炎が 21 例，慢性膀胱炎，腎盂炎，副睾丸炎各1例，前立腺術後バルンカテーテルを留置したもの3例である。起炎菌別治療効果ではグラム陽性菌が3例中2例有効，陰性菌では *E. coli* が7例中6例有効，*Klebsiella* は2例で2例有効，また *Pseudomonas aeruginosa* が1例あり有効であつた。Fosfomycin 投与前尿培養で菌検出できなかつた 11 例では 10 例に尿所見の改善を認めている。副作用については下痢，嘔吐等の消化器症状を訴えたものが 25 例中5例，発疹を認めたもの1例，一過性の発熱が1例あつたが，投与を中止するには至らなかつた。静注投与例で悪心のため3日目に投与を中止したものが1例あつた。

F-52 泌尿器科領域における Fosfomycin の使用経験

生亀芳雄・小川秀弥・菅間正気
関東逓信病院泌尿器科

本剤の抗菌力は標準株 209P で 3.12 μg/ml，NIHJ では 12.5 μg/ml であつた。

尿路感染症患者から分離したグラム陰性菌 16 株，グラム陽性菌3株について ABPC, CEX, CER, GM, KM, DKB と本剤の最少発育阻止濃度を検討した。

大腸菌に対する最少発育阻止濃度は GM で最も低く 1.56～3.12 μg/ml で，ホスホマイシンでは 6.25～12.5 μg/ml の範囲にあつた。

緑膿菌は1株であるが，3.12 μg/ml であつた。腎盂腎炎，膀胱炎，前立腺炎，副睾丸炎などの急性尿路・性器感染症に対する有効率は 73% で，急性膀胱炎では1日 2g を 3～4 日投与することで治癒している。

また，慢性の腎盂腎炎，膀胱炎などでは著効は 20% 程度であつた。

自覚的な副作用は 24 例のうち，頭痛，めまい，嘔気と下痢を訴えたものが各1例あつた。本剤投与前後における血液，血液化学所見では異常変動はみられなかつた。なお，詳細は原著として発表する。

F-53 尿路感染症に対する Fosfomycin の使用経験

熊本悦明・寺田雅生・水戸部勝幸
西尾　彰・宮本慎一
札幌医科大学泌尿器科

複雑性慢性尿路感染症患者6名に本剤を1日量 20g 4回分服，最短7日から最長 14 日間投与した。

起炎菌は *Ps. aeruginosa* 2，同定不能 GNB 4 であるが，これらに対する臨床効果は有効 3，無効 2，判定保留1であつた。

これは，菌種にとくに関係なく，やはり疾患の状態に大きく影響をうけるようであつた。

全例に副作用と思われる自覚症状を認めず，また肝および腎機能，血液像に影響を与えなかつた。

F-54 尿路感染症に対する Fosfomycin の治験

江本侃一・坂口信昭・下村藤平
浜の町病院

腎盂腎炎5例，単純性膀胱炎 10 例，急性尿道炎4例，計 19 例に対して1日 2g のホスホマイシン投与による効果を検討した。

腎盂腎炎の起炎菌は大腸菌によるものであつたが全例著明な効果をみた。治療期間は 4～6 日間であつた。単純性膀胱炎に対しても同様の効果であつたが，他の抗生剤に比してやや遅延の傾向があり，起炎菌の消失は 2～3 日でみられるが，白血球（膿球）の消失は4日くらい遅れていた。尿道炎はリン菌（3 例）に対して全く効果は認めなかつた。

なお，MIC は尿中分離菌 30 株について検討したが，*E. coli* と *Proteus* に強い感受性をみた。

経口投与による血中濃度は投与後 2～4 時間にピークを示し，8時間では有効濃度を維持した。他剤に比してピーク時が遅延していた。尿中回収率は 8% 前後であつたが，なお，さらに経口投与時刻などの点から再検討している。

投与中全例に特記する副作用はなかつた。

F-55 産婦人科領域におけるFosfomycinの基礎的，臨床的検討

松田静治・柏倉　高
順天堂大学産婦人科
丹野幹彦・湯川澄江
江東病院産婦人科

新しく開発されたFosfomycinにつき産婦人科領域における検討を試み，以下の結果を得た。

1) Fosfomycin (FOM) の抗菌力を測定し，*E. coli* で6.25 μg/ml, *Staph. aureus* で12.5 μg/mlに感受性のpeakを認め，*Pseudomonas* でもMICが6.25～25 μg/mlの間に分布したが，各薬剤とも感受性の幅は比較的狭い傾向を認めた。

2) 血中濃度のpeakは500 mg経口投与で2時間に，1,000 mg静注後には30分に認められ，かつ臍帯血，羊水移行も良好な結果を得た。

3) 本剤の臨床効果を1日2.0 gの経口投与により骨盤内感染症，血栓性静脈炎，表在性化膿性疾患，尿路感染症，計20例で検討し，約80%の有効率を収めた。なお副作用は軽度の胃腸症状以外，特記すべきものを認めなかつた。

F-56 Fosfomycinの使用経験

山本　浩・林　茂
堀口　文・中村英世
川崎市立川崎病院産婦人科

この度開発された新抗生物質ホスホマイシンを臨床に使用し，いささかの知見を得たので報告する。

対象および投与方法：対象は川崎市立川崎病院産婦人科の外来患者および入院患者18名である。投与方法はカプセル剤を用い，2,000 mgを4回分服，4日間投与した。

対象疾患および原因菌：対象疾患は尿路感染症が最も多く，膀胱炎11例，腎盂炎3例であつた。その他には，骨盤腹膜炎，静脈炎，慢性付属器炎，乳腺炎が1例ずつであつた。その各々の疾患の原因菌として検出されたものは *E. coli* が7例と最も多く，次いで *Klebsiella* が2例みられ，その他には *Pseudomonas, Proteus, Staphylococcus* が1例ずつあつた。

成績：臨床的効果についてみると，18例中の11例が有効，7例が無効となり，61%の有効率となつた。無効例の大半は子宮癌III期，IV期の入院患者であり，以前から他の抗生剤の投与が無効であつた症例である。

細菌学的効果についてみると，有効9例，無効3例，不明6例となつた。効果についての判定は，投与後の検査で細菌が検出されなかつた症例を有効とし，また，投与前から血液寒天培地で細菌が検出できなかつた症例を不明とした。

本剤の感受性テストの結果をみると，感受性を有しているのは9例であり，この9例中臨床的にも有効と認められたものは6例であり，臨床的に無効であつたものは3例であつた。感受性を有していなかつた症例は2例あり，その両例とも原因菌は *Klebsiella* であつた。

検査成績：18例全例に末梢血，肝機能，理化学検査を実施したが，投与前と投与後に著変を示す症例はなかつた。

副作用：途中で投与を中止しなければならないほどの副作用は全症例に認められなかつた。

今回，ホスホマイシンを臨床に応用したが，61%の有効率と，無効例の大半が子宮癌患者の他剤無効例であることを併せて考えると，感染症に使用する価値のある薬剤と考えられる。

F-57 産婦人科領域におけるFosfomycin Capsuleの使用経験

山本政太郎・河村　大
高津中央病院産婦人科

対象は当院産婦人科外来を訪れた感染症患者のうち急性膀胱炎10例，急性腎盂腎炎1例，人工中絶後の子宮内膜炎5例，流産後の子宮内膜炎6例，子宮内膜炎1例，急性子宮付属器炎6例，急性乳腺炎1例，先天梅毒1例，合計32例である。

投与方法は1症例について本剤1日量1.5～2.0 gを1日3～4回に分けて経口投与した。投与日数は最短4日から最長19日にわたつているが，最も長期使用例は梅毒患者である。全例の平均投与日数は7.7日で，1例当りの総投与量は最小7.5 g，最大38 g，平均15.1 gであつた。

つぎに細菌培養で菌が検出できたものは14例で，その内訳は膀胱炎10例，腎盂腎炎1例，乳腺炎3例であつた。*E. coli* 感染症7例のうち著効5例，有効2例で，また *Staphylococcus* 感染症3例のうち著効1例，無効2例であつた。つぎに *Proteus* では2例中著効1例，無効1例で，また *Enterococcus* および *Citrobacter* の各1例では有効であつた。

投与成績は，急性膀胱炎10例では著効6例，有効3例，無効1例で，また腎盂腎炎の1例でも有効であつた。急性子宮内膜炎12例では，著効5例，有効6例，

無効1例であつた。また子宮付属器炎2例では有効，先天梅毒の1例では不定であつた。急性乳腺炎6例では著効3例，有効1例，無効2例であつた。

上記感染症32例を集計すると，著効14例，有効13例，無効4例，不定1例であつた。不定の1例を除外すると，総有効率は87％となる。

先天梅毒例では治療前の抗体価は緒方氏法80倍であつたが，本剤1日2g，19日間経口投与したところ，治療開始2週後80倍，5週後80倍，7週後40倍を示し，肝・腎機能障害もみられなかつた。

副作用は1日1～2回の軟便2例，下痢1例，悪心2例，合計5例（15.6％）にみられた。いずれの場合にも重い副作用はなく，投与を中止するほどではなかつた。

血液一般検査では白血球数，赤血球数，血色素，血小板数を，肝機能検査ではGOT，GPT，黄疸指数，また腎機能ではBUNなどについて治療前後の値を，また一部では治療後の値について調査した。

この結果，以上の諸検査成績には特記すべき変化は認められなかつた。

F-58 産婦人科領域におけるFosfomycinの検討

湯浅充雄・名和清彦
姫路赤十字病院産婦人科

極めてユニークな化学構造をもつ新抗生物質Fosfomycinを産婦人科領域感染症に使用したので，その成績を報告する。

比較的単純な感染症の膀胱炎12例，乳腺炎3例，外陰部膿瘍2例，子宮付属器炎3例についてFOM-Caカプセル剤を500mg×4/日，5～7日間の投与でみとむべき臨床効果をえた。しかし比較的重症感染症の腎盂腎炎，骨盤腹膜炎の臨床効果は不良で，FOM-Na点滴静注剤投与にすぐれた臨床効果をみとめた。臨床効果，細菌学的効果，副作用につき報告する。

F-59 産婦人科領域におけるFosfomycinの基礎的，臨床的検討

高瀬善次郎・白藤博子
川崎医科大学産婦人科

Fosfomycinを母体に経口投与した際の母体血，およびその胎盤通過性を検し，また母体に経口投与した際の乳汁中移行も検した。また，臨床的にも経口投与を行なつたので，その成績についても報告する。

F-60 Fosfomycinに関する研究

青河寛次・皆川正雄・古田典夫
社会保険神戸中央病院産婦人科
松山敏子・山路邦彦
近畿母児感染症センター

Fosfomycinの臨床価値を明らかにするため，その抗菌作用，体内濃度，臨床成績を検討したので報告する。

（a） 抗菌作用

最近臨床分離した細菌のFosfomycin感受性分布を10^{-4} diluted 菌液によりplate dilution methodを用い測定すると，*E. coli*または*Staphylococcus aureus*の90％，*Proteus* sp. Indole(−)株の71.4％が～≦12.5 μg/mlのMICを示し，いつぽう*Klebsiella* sp., *Pseudomonas aeruginosa*などは高いMICを呈した。

（b） 体内移行

Fosfomycinをoral single administration時の体内濃度を，Difco nutrient agar上で，*Proteus* sp. MB 838（接種菌量1％）株を被検菌とするCup法で測定した。健康人Volunteerの血中濃度は，peak levelが2時間値で0.5，1.0g投与時，3～4，6.2μg/mlであり，いつぽう，尿中排泄は0～12時間日数：123.2，218.7mgである。いつぽう，Fosfomycinを妊娠犬に20mg/kg経口投与したところ，母体血と臍帯血比は2～5倍であるが，かなりの動揺がみられた。妊娠家兎に40mg/kg投与すると，その臓器内分布は胎児は母体の1/3前後である。

（c） 臨床成績

下部尿路感染・子宮付属器炎など9例の産婦人科感染に本剤1日2gずつ3～10日間投与したところ，有効：4例，やや有効：2例，無効：2例，不明：1例であつた。副作用としては，食思不振を1例に来した。臨床検査では投与後にGOT，GPTの上昇を1例にみとめた。

F-61 耳鼻咽喉科疾患に対するFosfomycinの使用経験

松川純一・坂本 裕
本村美雄・新川 敦
川崎市立川崎病院耳鼻咽喉科

当院における耳鼻咽喉科領域疾患35例に対するホスホマイシン（FOM）の使用経験を報告する。臨床効果は著効・有効・やや有効・無効の4段階に判定し，著効・有効例をもつて有効率とした。使用期間は原則として7日間とした。

1） FOMの臨床効果

ⓐ FOM カプセル使用例 (19 症例)

使用量は 2g 力価/日・分 3, 有効率は急性中耳炎 4 例中 2 例, 50%, 急性扁桃・咽喉頭炎は 9 例中 5 例, 55.6%, 急性副鼻腔炎 2 例, 慢性中耳炎急性増悪 2 例, その他 2 例はいずれも有効率 100% であつた。全症例 19 例中 13 例, 68.4% の有効率であつた。

ⓑ FOM ドライシロップ使用例 (11 症例)

使用量は 100 mg 力価/kg/日・分 3, 有効率は急性中耳炎 10 例中 8 例, 80%, 1 例の急性副鼻腔炎も有効であり, 全症例 11 例中 9 例, 81.8% であつた。

ⓒ FOM 点耳例 (5 症例)

静注用 FOM 1g 力価を 10 ml の蒸留水に溶解, その 0.25 ml を 1〜2 回/日, 5 例の耳漏を伴なう慢性中耳炎急性増悪に点耳使用し, 有効 1 例で 20% の有効率であつた。

2) FOM の臨床効果と最小発育阻止濃度 (MIC)

各種疾患で臨床経過を充分に追跡し, かつ起炎菌の同定, その菌株の FOM および他抗生剤の MIC を測定し得た 7 症例を示す。

3) FOM の副作用

経口投与例 30 例中胃腸症状を訴えたもの 5 例で, 発現率 16.7% であるが, 副作用のため FOM 使用を中止したのは 1 例である。胃腸症状の他, 特記すべき副作用は認められなかつた。

F-62 耳鼻咽喉科領域における Fosfomycin の使用成績

粟田口省吾・真柄孝一
弘前大学耳鼻咽喉科

当科外来にて下記症例について Fosfomycin (以下, FOM と略記) を使用し, 良好な成績が得られた。

(1) 17 歳, 女, 慢性中耳炎急性増悪症

主訴：耳漏, FOM 2g(4 cap) 7 日間投与 5 日後, 2 度目の診察で耳漏認めず, 有効。

(2) 47 歳, 女, 慢性中耳炎急性増悪症

主訴：耳漏, FOM 2g 5 日間投与, 2 日間は, あい変らず多量の耳漏を認めたが 8 日目から少なくなり, やや有効。

(3) 23 歳, 男, 慢性中耳炎急性増悪症

主訴：耳漏, FOM 2g 4 日間投与, 5 日後, 2 度目の診察で耳漏は全く消失しており, 鼓室は乾燥しており, 著効。

(4) 21 歳, 男, 慢性中耳炎急性増悪症

主訴：耳漏, FOM 2g 8 日間投与, 耳漏は全く変らず他医へ紹介した。無効。

以上の 4 例は, いずれも長期間他医で治療をくり返し受けていた症例である。

(5) 11 歳, 男, 慢性中耳炎術後感染症

主訴：耳漏, FOM 1.5g (dry syrup 7.5g) 10 日間投与, 起因菌は緑膿菌であつた。種々の抗生物質を使用したが耳漏消失せず, 投与したが, 以前より量が少なくなる程度であつた。やや有効。

(6) 26 歳, 女, 慢性副鼻腔炎急性増悪症

主訴：鼻閉, 後鼻漏, FOM 2g 4 日間投与後, 鼻漏は無くなり, 25 日後の鼻のレ線写真にて, 上顎洞の軽度陰影減少が認められ, 有効。

(7) 56 歳, 女, 慢性副鼻腔炎急性増悪症

主訴：鼻閉, FOM 2g 7 日間投与, 鼻閉はほとんど改善されなかつたが, 7 日後の鼻のレ線写真にて, 上顎洞の軽度陰影減少が認められ, 有効。

(7′) 56 歳, 女, 急性咽頭炎

主訴：咽頭痛, FOM 2g 7 日間投与, 4 日後咽頭痛は無くなり, 著効。

(8) 29 歳, 女, 急性腺窩性扁桃炎

主訴：咽頭痛, FOM 2g 3 日間投与, 2 日後咽頭痛は無くなり白栓も消失, 著効。

(9) 34 歳, 男, 急性咽喉頭炎

主訴：咽頭痛, 咳, FOM 2g 4 日間投与, 4 日後咽喉頭の発赤は軽度あつたが, 自覚症状は, ほとんど無くなり, 有効。

(10) 73 歳, 女, 咽頭ジフテリア

主訴：咽頭痛, FOM 2g (dry syrup 10g), 10 日間投与, 口蓋扁桃と舌扁桃に多数の義膜を認め, FOM 投与以前に種々の抗生物質を使用したが変らず, FOM にても変らなかつた。無効。

副作用は, いずれにも認められなかつた。

F-63 耳鼻咽喉科領域における Fosfomycin に関する基礎的ならびに臨床的研究

岩沢武彦
札幌逓信病院耳鼻咽喉科

新抗生物質 Fosfomycin(FOM)は, Merck 社と CEPA 社との共同開発による bactericidal に作用する broad spectrum antibiotic である。

FOM の試験管内抗菌力は, 当科保存の各標準菌株に対してグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌, とりわけ緑膿菌にも抗菌力を有していた。耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌に対して FOM は, 6.25〜12.5 μg/ml に MIC の集中化がみられた。病巣分離の *Pseudomonas*

aeruginosa に対して FOM は，12.5～25 μg/ml に MIC の分布がみとめられた。またその他の病巣分離の *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae* などの抗菌力についても調べた。

FOM-Ca 1,000 mg 経口投与後の健康成人の血中濃度は，薄層カップ法で2時間後で 5 μg/ml 前後の最高血中濃度がえられており，6時間後でもなお有効血中濃度を維持しえた。また FOM-Ca 1,000 mg 経口投与2時間後に手術時に摘出しえたヒトロ蓋扁桃および上顎洞粘膜組織への移行分布を bioassay で検討した。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症に対して FOM を1日小児は 750 mg～1.0 g，成人には 1.5～3.0 g 経口投与をおこない臨床効果を検討した結果，きわめて良好な治療成績をおさめえたので報告した。なお，本剤の副作用に関しては，投与前後の臨床症状と血清電解質，肝機能およびオージオグラムに対する影響を調べたが，とくに病的変動はみとめられなかつた。

F-64 FOM の耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討

高須照男・馬場駿吉・波多野 努
名古屋市立大学耳鼻咽喉科
和 田 健 二
名古屋市立城西病院耳鼻咽喉科
本 堂 潤
名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

従来の抗生物質とは全く異なつた構造を有する FOM の治験の機会に恵まれたので，その基礎的ならびに臨床的成績について報告する。

FOM は細胞壁の合成を阻害することによつてその抗菌的活性を示すといわれているが，文献的に示されたり，研究施設から報告されたりしたものによれば，グラム陰性菌に対してのほうが，グラム陽性菌に対するよりも MIC 値が良い場合が存在する。このことは従来の細胞壁合成阻害の抗生物質のスペクトルのパターンとは異なるもので，この現象は酵素活性を阻害することにより，内側から壁の合成の阻害を行なうということで説明されている。

私達は他剤との MIC 値の比較と，FOM-Ca および FOM-Na の上顎洞粘膜ならびに扁桃組織への移行について述べてみたい。

F-65 Fosfomycin による耳鼻咽喉感染症の治験

三辺武右衛門・村上温子・小林恵子
関東逓信病院耳鼻科
徐 慶一郎・稲 福 盛 栄
同 微生物学検査科

耳鼻咽喉領域から検出した各種の細菌に対する FOM の抗菌力について検索し，TOB 投与後の血中濃度，ロ蓋扁桃，上顎洞粘膜の組織濃度についても検討した。

耳鼻咽喉感染症について錠剤ならびにドライシロップを投与して得た治療成績について述べる。また副作用として下痢を訴えた症例が若干例みられた。

F-66 Fosfomycin の眼科領域における検討

徳 田 久 弥・葉田野 博
杏林大学眼科

眼感染症から分離した病原性ブドウ球菌 30 株に対する MIC 測定を学会標準法で行なつたが，感受性はあまりよくない。しかし瞼麦粒腫を主とする眼感染症に使用すると，比較的効果が良好であると思われるが，この点につき現在検討中である。

F-67 Fosfomycin の眼感染症に対する基礎的ならびに臨床的検討

大 石 正 夫・中 枝 武 豊
西 塚 憲 次・本山まり子
新潟大学眼科

Fosfomycin (FOM) の眼感染症に対する臨床応用のために，基礎的ならびに臨床的検討を行なつた。

1. 抗菌スペクトル

教室保存の菌種に対する FOM の MIC は，KOCH-WEEKS 菌 25～50 μg/ml, MORAX-AXENFELD 菌 1.56～6.25 μg/ml, *Dipl. pneumoniae* 6.25～>100 μg/ml, *Strept. hemolyticus* 6.25～25 μg/ml, *Strept. viridans* >100 μg/ml, *Cory. diphtheriae* >100 μg/ml, *N. gonorrhoeae* 6.25 μg/ml, *Staph. aureus* 209P 1.56 μg/ml であつた。

2. *Ps. aeruginosa* 感受性

臨床分離の *Ps. aeruginosa* 11 株の感受性は，3.13～>100 μg/ml に分布して，3.13 μg/ml 1 株，6.25 μg/ml 2 株，12.5 μg/ml 3 株，25 μg/ml 1 株，50 μg/ml 2 株および >100 μg/ml 2 株であつた。

3. *Staph. aureus* 感受性

臨床から分離した *Staph. aureus* 12株は，1.56～>100 μg/ml に感受性分布を示し，1.56 μg/ml に4株があつて peak を示し，3.13 μg/ml，6.25 μg/ml に各1株，12.5 μg/ml 2株，25 μg/ml 1株および >100 μg/ml 3株であつた。

4. 血中濃度

健康成人3名に FOM-Ca 500 mg カプセルを1回経口投与して血中濃度を測定すると，peak は2時間後 4.33 μg/ml を示し，以後漸減して8時間後は1.0 μg/ml であつた。

5. 眼内移行

白色成熟家兎眼を用いて，FOM-Ca 100 mg/kg 1回経口投与後の眼内移行を検討した。

1) 前房内移行

前房水へは2時間後 peak 値 14.3 μg/ml が移行してみられ，6時間後も 3.2 μg/ml の濃度を示した。同時に測定した血中濃度との比，房水/血清比は peak 時で 26.9% であつた。

2) 眼組織内移行

同量投与後2時間時の眼組織内濃度をみると，外眼部，眼球内部組織ともかなり良好な移行を示して，血清の 30～80% の高濃度が認められた。

6. 臨床成績

外麦粒腫9例，眼瞼膿瘍2例，急性涙嚢炎1例，慢性涙嚢炎1例，テノン氏嚢炎1例，角膜潰瘍4例，眼窩感染1例および穿孔性眼外傷2例の計 21 例に対して，FOM-Ca 1回 250～500 mg，1日 3～4 回内服させた。うち FOM-Na 1回 2.0 g 1日1回静注を併用したものもある。

Staph. aureus, *Pneumococcus*, GNB, *Ps. aeruginosa* が検出された各症例にそれぞれ有効に作用した。著効4，有効 14，やや効 1，無効2の成績であつた。

7. 副作用

食欲不振 2，下痢1がみられたが，投与を中止するほどではなく，その他アレルギー反応等重篤なものは1例にも認められなかつた。

F-68 化膿性皮膚疾患にたいする Fosfomycin の使用経験

幸田 弘
九州大学皮膚科

化膿性皮膚疾患 15 例にホスホマイシン 2～3 g/日を経口投与し，有効率 80% の成績をえた。うちわけは癤，癰などの深在性膿皮症では6例中，有効5例，無効1例，毛嚢炎や膿疱性痤瘡などの浅在性膿皮症では9例中，有効5例，やや有効2例，無効2例であつた。MIC は黄色ブ菌3株すべて 6.25 μg/ml，表皮ブ菌3株中2株が 0.75，1株が 1.5 であつた。

F-69 顎・口腔感染症に対する Fosfomycin の効果

高井 宏・内山文博・佐藤雅志
寺元 徹・梅沢広志・富井康年
東北歯科大学口腔外科

新しい抗生物質 Fosfomycin は特異な構造式を有する抗生物質で，広範囲な抗菌スペクトラムを有し，殺菌的効果があると言われている。

私達は顎・口腔領域の急性感染症，すなわち急性の下顎智歯周囲炎6例，**顎炎5例および**口腔底蜂窩織炎1例の計 12 例に使用し若干の知見を得たので報告する。

本治験の症状点数ならびに効果判定は「口腔外科領域の抗生物質効果判定基準」にしたがつて処理した。

用法は口腔底蜂窩織炎の1例（初診時症状点数 21 点）には1日 3g を3回に分け，その他の感染症群には1日 2g を4回に分け経口投与した。なお併用剤は投与せず，局所処置は必要に応じて行なつた。

効果は著効3例 25%，有効6例 50%，やや有効1例 8%，無効2例 17% であつた。

また，効果を初診時（投与開始時）の phase 別に分類すると，初発から進行期の場合には著効3例，有効2例，やや有効1例，無効1例で平均 2.00 点であり，極期の場合には有効4例，無効1例で 1.60 点で，前者のほうに有効症例のやや多い傾向を認めた。

なお，緩解期投与例はなかつた。

次に効果を初診時症状点数により2群に分けてみると，14 点以下の群では著効2例，有効2例，やや有効1例であり，15 点以上の群では著効1例，有効4例，無効2例で，前者に有効症例がやや多い傾向を認めた。ちなみに，智歯周囲炎群では平均点数は 14.6 であり，顎炎および蜂窩織炎群では 18.3 であつた。

副作用は特記すべきものを認めなかつた。

F-70 口腔外科領域におけるFosfomycinの使用経験

志村介三・大音篤孝
小村和孝・田中栄一
神奈川歯科大学口腔外科学教室

Fosfomycinは広範囲の，しかも特異な抗菌作用をもつといわれるが，今回，われわれは本剤を2，3の口腔感染症に使用し，臨床的に検討を加えたので報告する。

対象は27例で，男12例，女15例，年齢域は16歳から63歳であつた。疾患内容は急性智歯周囲炎12例，急性顎骨骨髄炎14例，頬骨複雑骨折1例である。投与方法はFosfomycin calcium 500 mg カプセルの経口投与で，1日量3gを3回に分服させ，ほとんどの症例において5～7日間投与した。効果判定は口腔の特殊性と自然治癒を考慮の上，"歯科口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準"に従がい，臨床検査成績をも参考にして行なつた。治療成績は次のとおりである。智歯周囲炎では著効2例，有効6例，やや有効2例，無効2例で，やや有効以上が83.4%であつた。顎骨骨髄炎では著効3例，有効7例，やや有効2例，無効2例で，やや有効以上が85.8%であつた。頬骨骨折の1例には有効であつた。全症例27例についてみると，著効18.5%，有効51.9%，やや有効14.8%，無効14.8%であつた。副作用と思われるものは食欲不振1例，軟便1例であつた。投与前後の検査成績の動きをみると，一般血液・尿検査では病的な変動がないか，または正常化の傾向を示していた。総蛋白，A/G比，黄疸指数，アルカリホスファターゼ，GOT, GPTなどの肝機能関係でも正常値内の変動にとどまつていた。

以上，Fosfomycinを口腔外科領域の2，3の感染症に使用して効果を検討したが，ほぼ満足すべき成績を得た。しかも，現在まで投与を中止するような副作用の経験もないので，口腔感染症に期待し得る抗生物質の1つと考えている。

Tobramycin

(誌 上 発 表)

T-1 Tobramycinに関する細菌学的評価

井口博史・山田泰造
西野武志・中沢昭三
京都薬科大学微生物学教室

Tobramycin (TOB) は米国 Lilly 社で開発された新しいアミノ配糖体抗生物質であり，3'-deoxykanamycin B の構造を持つている。今回われわれは，gentamicin (GM) および DKB を比較薬剤として TOB の細菌学的評価を行ない，次のような成績を得たので報告する。

1. 試験管内抗菌スペクトルならびに抗菌力については，GM, DKB と大差は見られなかつた。

2. 臨床分離ブドウ球菌100株，大腸菌33株，変形菌33株に対する感受性分布については，TOBやDKBよりもGMのほうがやや優れていた。しかし，臨床分離緑膿菌81株の感受性分布ではTOBのほうが優れていた。

3. 抗菌力におよぼす培地pH血清，接種菌量などの影響については，GM, DKB とほぼ同様な傾向が認められた。

4. 緑膿菌に対する殺菌的効果については，GMと同様の強い殺菌作用が認められた。

5. マウス実験的感染症に対する治療効果を，kanamycin (KM) 耐性ブドウ球菌，KM耐性大腸菌，変形菌，緑膿菌を用いて検討したが，緑膿菌に対してはTOBが3剤中，最も優れた治療効果を示した。しかしその他の菌についてはGM, DKBよりも劣つていた。

6. 緑膿菌，大腸菌に対するcarbenicillinとの併用効果をボックス法によつて測定した結果，GMの場合と同様に顕著な協力作用が認められた。

7. 緑膿菌に対するTOBの抗菌作用像を，走査型ならびに透過型電子顕微鏡の応用により観察した。

以上の成績から，TOBは緑膿菌に対してはGM, DKBよりも優れているが，ブドウ球菌，大腸菌，変形菌に対しては若干劣ることが *in vitro, in vivo* の実験により認められた。

T-2 Tobramycinの抗菌力

長谷川弥人・富岡 一・増田剛太
慶応義塾大学内科

新aminoglycoside系抗生剤として，tobramycin (TOB) の登場をみたので，その抗菌力について検討した。

被検菌株はいずれも昭和47年10月以降に臨床材料から分離した菌株である。被検対象とした菌株数は*E. coli* 7株，*Klebsiella* 11株，*Pseudomonas* 11株で，これらはいずれも血中からの分離株である。このほかに*Enterobacter* 18株，*Serratia* 18株，*S. typhimurium* 7株，*S. thompson* 2株と*Bacteroides* 21株についても抗菌力を検討した。MICの測定法は化学療法学会の標準法によつた。培地はすべてDifco製を用いている。

その結果，ABPC に1株をのぞき >100 μg/ml であつた *E. coli* に対して，TOB は 1.56～12.5 μg/ml, *Klebsiella* には 0.39～1.56 μg/ml の MIC を示した。また *Enterobacter* には 0.39～6.25 μg/ml, *Serratia* には 1.56～12.5 μg/ml で，GM にくらべやや高い MIC 値をえた。しかし *Pseudomonas* には 0.78～6.25 μg/ml で，GM, DKB での 1.56～12.5 μg/ml よりすぐれた抗菌力を示した。また *Salmonella* に対しては 3.13～6.25 μg/ml で，GM の 3.13 μg/ml より若干劣るが，KM に匹敵する抗菌力をもつていた。なお *Bacteroides* は GAM 半流動培地，GAM 寒天培地を用い gas pak 法で 48 時間嫌気性培養を行なつたのち判定を行なつたが，全株が >100 μg/ml であつた。

T-3 Tobramycinの聴器毒性について

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 TOB のモルモットに対する聴器毒性を明らかにし，さらに GM および Kanamycin (KM) との聴器毒性を比較するために，われわれの研究室で開発した 20,000 Hz までの高周波音域を測定しうるオージオメータを用いる耳介反射試験と，注射動物の内耳のセロイジン連続切片についての病理組織学的検索とを行なつたので，それらの結果について報告する。

300 g 前後の体重の Hartley 系モルモットを用い，次のような種類の抗生物質を次のような投与量で，次のような期間にわたつて連日筋肉内注射した。

TOB	50 mg/kg	28 日間	10 匹	
TOB	100 mg/kg	28 日間	10 匹	(死亡 1)
GM	40 mg/kg	28 日間	10 匹	
GM	100 mg/kg	28 日間	10 匹	(死亡 2)
KM	200 mg/kg	28 日間	5 匹	
KM	400 mg/kg	14 日間	5 匹	(死亡 1)

耳介反射試験は注射前，注射期間中，最終注射後にそれぞれ行なつた。注射前の高周波音域での耳介反射陽性頻度は 15,000 Hz までは 100% であつたが，20,000 Hz では2匹だけ耳介反射の消失を示した。この例は耳介反射消失の判定にあたり除去した。最終注射1日後 Nembutal 麻酔下にモルモットの前胸部を開き，大動脈にガラスカニュレを挿入し，右心房に小切開を加え，生理的食塩水 (37℃) で血管系を灌流し，血液を洗い流したあとで，Wittmaack 固定液で灌流固定した。側頭骨は脱灰後，セロイジン包埋とし，水平断の連続切片を作成，ラセン器全域を観察した。

1. 耳介反射試験：

1) TOB 50 mg/kg 28 日間投与群 (10 匹)

3匹が 20,000 Hz と 15,000 Hz で耳介反射消失を示したほかには反射消失はみられなかつた。

2) TOB 100 mg/kg 28 日間投与群 (10 匹)

耳介反射消失は5匹では 10,000 Hz～20,000 Hz の高周波音域にみられたが，残りの5匹は 10,000 Hz 以下まで及ぶかなり広範な反射消失をきたした。

3) GM 40 mg/kg 28 日間投与群 (10 匹)

耳介反射消失は2匹で 10,000 Hz 以下まで及んでいたが，他の2匹では 20,000 Hz に限局していた。残りの動物には消失はみられなかつた。

4) GM 100 mg/kg 28 日間投与群 (8 匹)

耳介反射消失は2匹では 20,000 Hz と 15,000 Hz に限局していたが，残りの6匹ではほとんど全周波音域にわたつていた。

5) KM 200 mg/kg 28 日間投与群 (5 匹)

耳介反射消失は1匹だけに 20,000 Hz に限局してみられ，残りの動物には認められなかつた。

6) KM 400 mg/kg 14 日間投与群 (4匹)

耳介反射消失は，3匹では 20,000 Hz から 10,000 Hz の高周波音域にあつたが，残りの1匹では 8,000 Hz まで達していた。

2. 病理組織学的所見：抗生物質にいちばん障害を受け易い下方回転のラセン器の外有毛細胞の消失の頻度は，TOB 50 mg/kg 28 日間投与群では 30%，TOB 100 mg/kg 28 日間投与群では 100%，GM 40 mg/kg 28 日間投与群では 66%，GM 100 mg/kg 28 日間投与群では未検索，KM 200 mg/kg 28 日間投与群では 20%，KM 400 mg/kg 14 日間投与群では 100% であつた。外有毛細胞の消失の拡がりを比較すると，TOB 50 mg/kg 28 日間投与群のほうが，GM 40 mg/kg 28 日間投与群におけるより，外有毛細胞の消失範囲は少なかつた。GM 100 mg/kg 28 日間投与群の組織学的検索がすんでいないので，100 mg/kg での TOB との比較はできない。

しかしながら，耳介反射の消失をきたした周波数の拡がりや，外有毛細胞の消失の拡がりなどを考え合すと，聴器毒性は TOB では GM より弱いが，KM よりはかなり強いことが，今回の実験条件では推察される。なお，前庭器には明らかな障害像を認められなかつたし，著しい平衡障害もみられなかつた。

TOB の聴器毒性は比較的強いので，臨床的に用いる場合には，投与量と投与期間には充分注意する必要があると考えられる。

T-4 Tobramycinの基礎的，臨床的研究

清水喜八郎
東京大学第1内科

1) Tobramycinのセラチア，アシネトバクターに対する抗菌力を他のアミノグルコシッド系薬剤と合せ測定した。測定法は化学療法学会標準法によつた。

セラチアのMICは12.5～1.6μg/mlをしめすものがほとんどでこの成績はGMにやや劣り，KM，DKBよりすぐれ，BBK 8とほぼ同じであつた。アシネトバクターのMICは1.6μg/mlのものがほとんどでBBK 8, DKB, GMとほぼ同じであつた。

2) Tobramycin 50mg筋注後の血中濃度は30′ 4.1μg/ml, 1時間2.9, 4時間1.2をしめし，この値はcross overでおこなつたBBK 8, DKB 50mg筋注時の成績に比してやや高かつた。尿中回収率71.1%でDKB, BBK 8のcross over例とほぼ同じであつた。

3) 急性腎盂腎炎の2例に用いて，1例は大腸菌性腎盂腎炎で1日120mg投与で9日間の投与，他例も大腸菌性のもので1日240mg投与10日で有効であつた。とくに副作用は認められなかつた。

T-5 Tobramycinの臨床治験—主として重症感染合併症において

白川　茂・錦織　優
京都大学第1内科

*Streptomyces tenebravius*により産生され，nebramycinと呼ばれる抗生物質混合物の1つである新しいaminoglycoside系抗生物質であるtobramycin (TOB)の臨床成績につき若干の知見をえたので，ここに報告する。

対象症例は脳動脈瘤術後，高血圧性脳内血腫，S字状結腸癌によるイレウス術後，癌性腹膜炎(胃癌)，胃癌肝転移，ホジキン氏病，多発性骨髄腫，急性リンパ性白血病，単球性白血病各1例と，急性骨髄性白血病4例の重症基礎疾患計13例であり，16コースにわたつて使用した。使用量は1日40mgないし80mgずつを2ないし3回に互つて筋注投与し，1日総量80mgないし240mgで，使用期間は6日ないし24日で，使用総量は800mgから3,200mgにおよんでいる。合併感染症の内訳は肺炎ないし気管支肺炎9例，尿路感染症2例，術後腹膜炎1例，敗血症2例，肛門周囲膿瘍1例，診断不明の感染症1例であつた。喀痰，尿，血液，膿などの検体からえた分離菌の内訳は*Pseudomonas* 6例，*Klebsiella* 3(少数7)例，*E. coli* 3例，*Enterobacter* 2例，その他*Citrobacter, Acinetobacter*各1例で，ほとんどがグラム陰性感染症であつた。これらの症例を通じ，臨床所見，細菌学的検査成績から16コース中，著効4例，有効5例，やや有効4例，無効3例であつた。いずれも比較的重症感染症例であつたので，単独使用は5コースであり，ABPC, CER, CET, CEX, CBPCなどの併用が行なわれたが，TOBを追加することにより，臨床的，細菌学的検査成績の改善がみられたものは有効と判定した。副作用としては重篤なものを認めなかつたが，癌性腹膜炎，胃癌肝転移，ホジキン氏病のいずれも腎機能低下を認めた末期症例で，基礎疾患の進展に関連があると考えられるBUN上昇を3例に，単球性白血病で注射局所に硬結を生じたもの1例であつた。以上の成績から，これら白血病，悪性リンパ腫，癌末期などの免疫不全をきたし易い重症基礎疾患の感染症対策にTOBは有力な薬剤と考えられる。

T-6 Tobramycinの内科領域における臨床成績

長田　信・藤森一平・勝　正孝
川崎市立川崎病院内科
宮崎亮之助・浅羽理代子
同　中央検査科

Tobramycin (TOB)の当院分離株による感受性試験では，溶連菌，黄色ブ菌，大腸菌，クレブシエラの感受性はゲンタマイシンとほぼ同等であるが，緑膿菌のそれはゲンタマイシンより高い。

血中濃度は，52mg筋注で30分：12.0μg/ml, 1時間：7.5μg/ml, 8時間：3.4μg/mlである。

尿中排泄率は，52mg筋注で，1時間：9.6%，8時間：51.9%である。

臨床的使用法は，1日量40～160mg，期間3～16日，総使用量は280～6,400mgである。

本剤を泌尿器感染症9例，気道感染症3例，計12例に使用した。

泌尿器感染症では，大腸菌例3例中2例，緑膿菌例3例中2例（それぞれ腸球菌，大腸菌に交代)，クレブシエラ例2例中1例，変形菌例1例に有効であつた。

気道感染症では，緑膿菌例2例中2例に無効，緑膿菌，大腸菌混合感染例1例に有効であつた。

これらの成績をまとめると，細菌学的には12例中7例（58%）に有効，臨床的には5例（42%）に有効であつた。

副作用として，1例に，投与開始後2日に胸部，腕に紅色の痒みある丘疹を生じたが，投与中止により消褪した。

聴力に対する影響は，使用前後にオージオグラム検査を5例に行なつたが，障害の発生はみられなかつた。

血液検査，肝・腎機能検査を9例について，使用前後に行なつたが，それらの障害はみられなかつた。

T-7 Tobramycin の臨床的研究

関根 理・薄田芳丸
信楽園病院

新アミノ酸糖体抗生剤 tobramycin を，呼吸器，尿路系感染症 15 例に使用した。変形菌，緑膿菌によると思われるものは，このうちの8例である。

これらの症例につき，臨床効果，他剤との併用の意義，副作用等を検討した。

T-8 Tobramycin の基礎的，臨床的検討

中川圭一・可部順三郎・渡辺健太郎
鈴木達夫・小山 優
東京共済病院内科
横沢光博
同 検査科

新しい aminoglycoside である tobramycin (以下，TOB) につき基礎的，臨床的検討を行なつたので報告する。

臨床分離の *E. coli* 53 株につき GM, TOB, DKB, BBK 8, KM に対する感受性を比較したところ，GM とほぼ同程度の感受性を示し，DKB, BBK 8, KM よりすぐれていた。

臨床分離の *Klebsiella* 53 株についても同様の検査を行なつた。TOB は GM よりやや劣つたが，他の3剤よりはすぐれていた。

臨床分離の *Pseudomonas aeruginosa* 53 株については，TOB が最もすぐれ，MIC の山は 0.4 μg/ml にあり，DKB, GM の順に感受性が劣り，BBK 8 は GM とほぼ同程度であつた。

TOB を呼吸器感染症5例，尿路感染症5例，褥創1例の計 11 例に使用した。投与量は1日 80 mg～160 mg で2回に分割筋注した。投与期間は 10 日前後が大部分であつたが，1例は 36 日間使用した。臨床的にはすべて有効であつたが，緑膿菌性呼吸器感染症3例中菌消失したものは1例であり，尿路感染症では5例中4例が菌の消失をみた。

なお，副作用として聴力障害，腎障害をきたしたものはなかつた。

T-9 Tobramycin の基礎的，臨床的検討

三宅恒徳・沢江義郎
九州大学第1内科

近年，グラム陰性桿菌とくに緑膿菌，変形菌などによる感染症が増加しており，これらに有効な抗生剤の開発が望まれ，いろいろのアミノ配糖体系抗生物質が登場してきている。

今回は Tobramycin (TOB) の抗菌力について，DKB, GM と比較検討するとともに，その臨床効果，副作用などについて検討したので報告する。

九大病院第1内科および中央検査部にて分離された臨床分離株について，TOB, DKB, GM の MIC を測定した。測定法は寒天平板希釈法で，約 10^6/ml の菌液を穿刺する方法を用いた。そのため標準株の大腸菌 NIH JC-2 の MIC は TOB 1.56, DKB 1.56, GM 0.78 μg/ml であつた。

黄色ブ菌 23 株では，すべて 1.56 μg/ml 以下で，しかも 89% が 0.2 μg/ml ないしそれ以下とすぐれていた。これは DKB, GM の抗菌力とほとんど差がなかつた。

大腸菌 27 株，クレブシエラ 27 株，エンテロバクター 10 株では，MIC のピークはそれぞれ 0.78, 0.39, 0.78 μg/ml にあり，90% 前後が 6.25 μg/ml 以下で，12.5 μg/ml にごく小さいピークが認められた。セラチア 24 株では 3.13 と 50 μg/ml に2つのピークがあり，12.5 μg/ml 以上の耐性菌が 38% と多かつた。これらは GM の抗菌力より 1～2 濃度段階劣るものが多かつたが，DKB のそれよりすぐれているものが多かつた。

変形菌8株はすべて 3.13 μg/ml ないしそれ以下であつたが，モルガネラ9株，レットゲレラ5株では 1.56 μg/ml 以下も多かつたが，29% が 12.5 μg/ml 以上であつた。これらは DKB と同等の抗菌力であつたが，GM より1濃度段階劣つていた。

緑膿菌 42 株では，0.39 μg/ml にピークがあり，12.5 μg/ml 以上は 13% にすぎず，GM とほぼ同等ないしやや優れた成績で，DKB とは1濃度段階優れたものが多かつた。

敗血症2例，尿路感染症7例，慢性気管支炎・肺気腫1例，その他1例の計 11 例に，TOB 1日 80～240 mg を 7～44 日間使用した。起炎菌は大腸菌，クレブシエ

ラ，緑膿菌であつた。臨床効果は著効・有効5例，やや有効4例，無効1例，判定不能1例であり，他の薬剤に反応しなかつた症例に有効であつたものも多かつた。

副作用として，160～240 mg を 44 日間使用した症例で，聴力障害が認められたが，可逆性であつた。そのほか尿量，BUN その他に変化のみられたものはなかつた。

T-10 Tobramycin に関する研究

真下啓明・深谷一太
国井乙彦・鈴木　誠
東京大学医科学研究所内科

Tobramycin は新しいアミノグリコシッド系抗生物質で，緑膿菌などに対しひろく優れた抗菌力を有することが報ぜられている。本剤についての検討成績を報告する。

化学療法学会標準法による感受性検査を行なつたときの MIC 値は，緑膿菌 22 株で 0.4～6.3，大腸菌7株では 0.8～6.3，クレブシエラ7株では 0.4～1.6 μg/ml であつた。DKB との相関をみると，一般的に Tobramycin のほうが平板 1～2 枚すぐれているものが多かつた。

マウスに筋注時の臓器内濃度のピーク値の順序は，腎，肺，腸で，肝からは検出不能であつた。血中濃度のピーク値は全臓器のそれを上廻つた。

臨床的に緑膿菌による慢性腎盂腎炎の1例に 160 mg ×10 日間使用して菌数不変であり，SLB に併発した大腸菌による腎盂炎の1例では，治療前 10^6/ml だつた菌数が 80 mg×6 日間の投与により陰性となつた。しかし終了後 11 日目に再び大腸菌を 6.5×10^4/ml に認めた。再発が疑われたが，いちおう有効とされた。留置カテーテルを置いた脊髄障害患者の褥瘡と尿路の緑膿菌による感染に対して 160 mg×9 日間使用したところ，尿中から菌消失をみたが，褥瘡からは消失しなかつた。手術前胆汁からクレブシエラを証明した先天性胆管拡張症手術後，胆道感染の残存を考慮し，160 mg×7 日間使用したところ，臨床的には軽快をみとめたが，GOT，GPT の上昇をみた。投薬終了後再び投与前値に低下した。投与後の菌検索は施行しえなかつた。

T-11 Tobramycin についての 2，3 の検討

金沢　裕
新潟鉄道病院内科
倉又利夫
青森鉄道病院薬剤科

Aminoglycoside 系新抗生剤 tobramycin につき 2，3 の検討を加えた。

各種の菌株について平板稀釈法で抗菌力を測定したが，その1例として，最近多彩な臨床症状を呈する腸管感染症起因菌として注目されている *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* には，ほぼ共通に 3.12～0.39 μg/ml の MIC を示し，本菌種に対する抗菌力がみとめられた。

臨床的には *Klebsiella* による尿路感染症1例，また肺気腫に合併したヘモフィルスによる気管支炎の1例に，いずれも有効であつた。

血中，尿中濃度についても検討の予定である。

T-12 Tobramycin の基礎的ならびに臨床的研究

山作房之輔・武田　元・庭山昌俊
川島士郎・岩永守登・土谷知子
和田十次・下条文武・木下康民
新潟大学第2内科

1. 腎毒性

1群3羽の家兎に TBM 50 mg/kg，100 mg/kg 単独 10 日筋注と，0.4% アルギン酸ソーダ 25 ml/kg 連日静注併用の実験ではアルギン酸ソーダ液併用により TBM の腎毒性の増強が認められた。

TBM, GM 120 mg/kg 単独 10 日間筋注と CET 2 g/kg 単独 10 日間静注，ならびに同量の TBM, GM 筋注と同量の CET 静注の併用実験を行ない，CET 単独では腎毒性，CET 蓄積はなく，TBM と GM 単独の比較では TBM の腎毒性は GM より弱く，TBM, GM と CET の併用では CET による TBM, GM の腎毒性の増強を認めた。TBM, GM 50 mg/kg と CET 2 g/kg の併用では腎毒性を認めなかつた。

2. TBM と CBPC, SBPC の相互作用

TBM 10 μg/ml と CBPC，または SBPC 200 μg/ml の混合溶液中では TBM の抗菌活性が低下した。両剤をそれぞれ 5 mg/ml に混合して 37℃，48 時間後に TLC を行なうと TBM 主成分の減小がみられた。腎不全患者に TBM 80 mg を単独，ならびに CBPC 6 g と併用して血中濃度を測定し，生体内でも TBM の CBPC による不活化が認められた。この組合わせで，CBPC，あるいは SBPC の抗菌活性の低下は認めなかつたが，TLC では CBPC, SBPC の主成分の変化が認められた。

3. TBM 血中濃度

腎機能正常と思われる1例に 40 mg 筋注時の最高血中濃度は 2.8 μg/ml，血中濃度半減期は 1.51 時間であつた。血清クレアチニン 1.6 mg/dl とクレアチニンク

リアランス 32 ml/min. の2例の腎機能障害例に 40 mg 筋注時の最高血中濃度は 4.9 μg/ml と 3.55 μg/ml, 血中濃度半減期は 1.76 時間と 2.77 時間であつた。

4. TBM の臨床成績

変形菌，緑膿菌性感染症6例に TBM を用いた。緑膿菌性肺化膿症は1例無効，1例やや有効であつたが喀痰内緑膿菌は消失せず，緑膿菌性肺炎の2例は有効であつたが，この中の1例は再発した。*Morganella* の無症候性細菌尿の1例は有効，腹膜灌流をうけている糖尿病性腎症に合併した慢性腎盂腎炎の1例は週2回，灌流終了時に 60 mg を用い，有効であつたが，使用終了後再燃した。

T-13 Tobramycinに関する基礎的，臨床的研究

松本慶蔵・木村久男・西岡きよ
宇塚良夫・野口行雄・本田一陽
東北大学第1内科

新しい aminoglycoside 系抗生剤である tobramycin (TOB) につき，次の実験を行なつた。

1) 呼吸器感染症から分離した有意病原菌としての緑膿菌 23 株につき TOB, DKB, BBK8 も含む 14 抗菌剤に対する感受性を測定した。その結果，本剤に対しては ≦0.2～3.13 μg/ml に感受性が集中し 14 剤中最高の感受性を示した。

2) GM との感受性相関を検討したところ，全株がすべて GM よりも本剤に対し高い感受性を示した。2～4～8 倍に高い。

3) Wistar 系ラット 100～110 g の雄各群3匹に 50 mg/kg を筋注後放血死させてのち，血液，腎，肺，肝につき臓器内濃度を検討した。

pH 8.0 の燐酸緩衝液を用いて臓器乳剤を作り，*B. subtilis* 219 株と被検菌として Cup 法により測定した。血液＞腎≫肺≫肝の成績を得た。

4) 54 歳♂慢性細気管支炎に 80 mg と筋注後の血中濃度は 30′ 後 10.5, 1時間後 10 で，半減期は3時間であつた。その際の喀痰中濃度は 3～12 時間まで 1.2～1.6 μg/ml であり，12～24 時間までは 1.0 μg/ml であつた。このように長期に喀痰中濃度の遅延をみるのは細気管支拡張のためと考えられる。

5) YO ♀ 40 歳，38 kg の慢性細気管支炎症例に本剤 80 mg×2 筋注/day 治療中に，気管支局所採痰法を行ない，喀痰中 2.7 μg/ml, 病巣気管支中に 5.2 μg/ml の濃度を認めた。ただし，本例からの分離緑膿菌は 1.56～3.13 μg/ml にあり，この治療により細菌が消失しなかつた機作はなお明らかにしていない。

6) 5例の呼吸器感染症に本剤を用いたが，明白な有効例は1例で無効2例，不明2例であつた。

T-14 Tobramycinの基礎的，臨床的研究

大久保進・上田良弘・右馬文彦
呉 京修・岡本緩子・大久保滉
関西医科大学第1内科

Tobramycin (TBM) について基礎的検討を行ない，他のアミノ配糖体抗生物質と比較し，また若干の臨床例の治療を試みた。

1) 抗菌力：TBM の *St. aur.*31 株に対する MIC は 0.1～3.1 μg/ml にあり，GM, TBM, DKB の順である。Cross sensitivity では TBM は KM, SM より3段，PL-B より5段，VSM より 2～4 段以上の差で，感受性がすぐれている。また GM, DKB は TBM と相関し BBK 8, AKM との比較では TBM のほうが MIC が低い。*Pseudomonas* は VSM には 100 μg/ml 以上の耐性で TBM には 0.2～25 μg/ml であり，また感受性分布曲線では TBM がもつとも感受性がよく，以下 GM, BBK8, SM, AKM の順であつた。Cross sensitivity は TBM は KM より4段，SM, PLB, CL より 2～6 段の差で感受性がよかつた。

2) 吸収排泄：健康成人男子4名に 1.5 mg/kg 筋注後の血中濃度はそのピークが 15′～30′ にあり 5～15 μg/ml で尿中回収率は8時間までほぼ 100% であつた。ラットに 167 mg/kg 筋注後の臓器内濃度順序は，腎＞血液＞肺＞脾＞筋＞脳であつた。他の aminoglucoside 系とほぼ同じ順序であつた。試験管内回収率では肝で著明に不活化され，DKB と類似した傾向を示した。500 mg/kg i.v. 後の家兎胆汁内濃度は他の aminoglucoside 系と同様の低値で回収率は 0.43%～0.95% であつた。

3) 臨床使用経験：8例（尿路感染症 6, 敗血症 1, 肺炎 1）に1日 80～160 mg, 3～7 日間使用した。有効7例で不変1例（肺炎）であつた。なお副作用は1例も認められなかつた。

T-15 Tobramycinにかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・尾崎達郎・浅井倶和
川合植英・久保研二・寺田忠之
塩田憲三
大阪市立大学第1内科
東 朋嗣・赤尾 満・羽田 同
大阪市立桃山病院感染症センター

Streptomyces tenebrarius の産生するアミノ配糖体系抗生物質 Tobramycin (以下, TOB と略す) について検討を行ない, 以下の成績を得た。

1) 抗菌力：病巣分離菌の TOB に対する感受性分布を日本化学療法学会標準法により測定し, 同時に測定した Gentamicin (GM) に対する成績と比較した。

Staphyloc. aureus 35 株の TOB, GM に対する感受性は, ともにすべて 12.5 μg/ml 以下を示し, 29 株は TOB 0.78 μg/ml 以下を示した。

E. coli 25 株はすべて TOB, GM ともに 3.12 μg/ml 以下の感性で, *Klebsiella* 13 株もすべて TOB, GM ともに 1.56 μg/ml 以下の感受性を示した。

Proteus 6 株はすべて TOB, GM ともに 25 μg/ml 以下の感受性を示したが, 感受性のピークは, GM 12.5 μg/ml に対して, TOB は 6.25 μg/ml を示した。

Pseudomonas 6 株に対して, GM はすべて 0.78〜3.12 μg/ml の MIC を示したが, TOB の抗菌力はさらにすぐれ, すべて 0.39〜0.78 μg/ml で発育を阻止した。

2) 吸収, 排泄：枯草菌を検定菌とした重層法の標準曲線は, 燐酸緩衝液稀釈では, pH 7.0, 7.4, および 8.0 の間に大差を認めないが, Moni-Trol 稀釈では, 燐酸緩衝液稀釈に比して阻止帯長の延長を認めた。

健康成人に TOB 1 回 80 mg 筋注した後の血清中濃度のピークは 30 分または1時間後に存在し, 3例の平均値は 30 分後 3.3 μg/ml, 1 時間後 3.5 μg/ml, 2 時間後 2.2 μg/ml, 4 時間後 1.3 μg/ml, 6 時間後 0.8 μg/ml を示した。

6時間内の尿中回収率は 48.8〜78.8%, 平均 61.5% を示した。

3) 臨床成績：肺炎2例, 慢性気管支炎1例, 感染を伴なつた気管支拡張症1例, 肺癌混合感染3例, 肝膿瘍1例, 敗血症1例, ホジキン氏病1例, 計10例に TOB を投与した。

肺炎2例はともに1日 180 mg を投与したが1例は無効, 1例は効果不明, 慢性気管支炎は1日 160 mg 投与により起炎菌（緑膿菌）消失し著効を示した。気管支拡張症は 180 mg の筋注および 120 mg 筋注 80 mg 吸入の併用を試み, 臨床症状の改善をみたが, いずれの方法によつても起炎菌の緑膿菌は消失しなかつた。肺癌混合感染は体重に応じ1日 120〜180 mg の TOB を投与したが, いずれも無効に終つた。肝膿瘍は CEZ に TOB 1日 80〜160 mg を併用し下熱傾向を示したが副作用のため中止した。敗血症も副作用のため効果不明に終つた。なおホジキン氏病は, 当初敗血症の疑いで投与したものである。

副作用として, 1例に 80 mg 1回投与1時間後に発疹と同部の穿刺感を訴えて中止, 1例は1日 80 mg 4.5 日, その後1日 160 mg に増量し2日後から耳閉塞感, 次いで難聴を来たした。また, うつ血性心不全に肺炎を合併した症例は TOB 60 mg ずつ2回筋注後急性腎不全を来たして死亡した。また他の1例において1日 180 mg 8日間投与により BUN の上昇を認めた。

T-16 Tobramycin の使用経験

徳臣晴比古・志摩 清・福田安嗣
徳永勝正・浜田和裕・関藤公子
今村重洋
熊本大学第一内科学教室
野津手晴男
宮崎県立延岡病院
弘 雍 正
国立療養所 豊福園
中原典彦
新別府病院

目的：Aminoglycoside 系抗生剤 Tobramycin (TOB) についての検討。

対象：呼吸器感染症 12 例。症例は基礎疾患として, 肺結核 (4 例), 気管支拡張症 (2 例), 肺癌 (2 例), 慢性気管支炎 (2 例), 低色素性貧血 (1 例), 心不全 (1 例) 等があり, TOB 使用前の他抗生剤非使用例2例である。全例喀痰から G.N.B を認めている。

投与方法：TOB 160〜180 mg 1日 2〜3 回筋注した。期間は5〜17日間である。

臨床効果：有効8例, 無効4例。無効例の基礎疾患は肺癌2例, 肺結核1例, 慢性気管支炎1例であつた。

患者分離菌に対する TOB の効果：菌消失9例, 不変3例。

試験管内抗菌力 (MIC)：保存患者分離菌に対して TOB と GM の抗菌力の比較検討を行なつた。*Staph. aureus* 54 株では TOB, GM ともに MIC は 0.4 μg/

ml に peak を有し，TOB は 0.2～0.8 μg/ml, GM 0.1～1.6 μg/ml にて全株の発育阻止を認めた。*Staph. aureus* においては TOB は GM と同程度の抗菌力を示した。*Kleb. pneumoniae* 12 株でも 0.4 μg/ml に MIC の peak を有しているが，TOB 0.4～6.25 μg/ml, GM 0.2～1.6 μg/ml にて発育阻止しており，GM の抗菌力がややすぐれている印象を受けた。*Proteus* 32 株では，TOB, GM ともに MIC は 1.6 μg/ml に peak を有し，TOB 0.8～6.25 μg/ml, GM 1.6～6.25 μg/ml で全株の発育阻止を認めた。*Proteus* では TOB は GM と同程度の抗菌力を示した。*E. coli* 13 株では，TOB の MIC は 1.6 μg/ml の peak に対して GM は 0.4 μg/ml, TOB は 0.4～3.2 μg/ml にて全株の発育阻止を認めるのに対して，GM は 0.2～1.6 μg/ml であつた。*E. coli* においては，GM は TOB よりすぐれた抗菌力を示した。*Pseudomonas* 22 株では，TOB の MIC の peak は 1.6 μg/ml, GM は 3.2 μg/ml で TOB, GM ともに 100 μg/ml 以上の耐性菌を3株認めた。*Pseudomonas* では TOB が GM よりすぐれた抗菌力を示した。

結論：TOB の慢性呼吸器感染症における臨床成績は 66.7%（12 例中 8 例）の有効率を示した。菌の推移では 75%（12 例中 9 例）に菌の消失を認めた。試験管内抗菌力については *Staph. aureus, Proteus* では TOB, GM は，同程度，*Kleb. pneumoniae, E. coli* では GM がすぐれ，*Pseudomonas* では TOB がすぐれた成績を示した。副作用については，85 歳の高齢者に難聴を1例認めたほか，腎障害，肝障害等は認めなかつた。TOB は聴力障害，腎障害の副作用を有するが，呼吸器感染症に対して，GM と同様の効果を期待しうる抗生剤である。

T-17 Tobramycin に関する研究

加藤康道・斎藤　玲・石川清文
北海道大学第2内科
富沢磨須美
札幌北辰病院内科
中山一朗
札幌鉄道病院内科

Aminoglycoside 系新抗生物質の Tobramycin について検討を行なつた。

日本化学療法学会標準法に従がい，平板稀釈法で，病巣由来の黄色ブ菌，大腸菌，緑膿菌等に対する MIC を測定した。黄色ブ菌は 0.4～3.1 μg/ml, 大腸菌は 0.1～3.1 μg/ml, 緑膿菌は 0.4～6.3 μg/ml に，それぞれ分布していた。同時に測定した gentamicin のそれと，ほぼ類似していた。

Tobramycin の体液内濃度の測定は，検定菌として *B. subtilis* PCI 219 を用い，薄層平板ディスク法で行なつた。標準曲線はヒト血清，pH 8.0 Buffer 生食，pH 7.0 Buffer 生食等で，それぞれ阻止帯長に相異を示したので，検体に応じた標準曲線を使用した。ラットに 50 mg/kg 筋注後の組織内濃度は，腎＞血清＞肺＞脾＞肝の順であつた。4例の成人に 60 mg 1回筋注後の血中濃度は，30 分に peak があり平均 5.3 μg/ml であり，1時間 3.9 μg/ml, 2時間 2.35 μg/ml, 4時間 0.97 μg/ml, 8時間 0.22 μg/ml であつた。尿中回収率は8時間までで 54.4%～65.8% であつた。腎機能低下の症例に 40 mg 1回投与後の血中濃度推移をみたが，48 時間後でもなお血中に検出された。

呼吸器感染症2例，尿路感染症6例，心内膜炎1例の計9例の症例で，Tobramycin 1日 120～240 mg を 2～4回に分割投与し，5～11 日間用いた。臨床効果は著効1例，有効5例，やや有効2例，無効1例であつた。副作用として，GOT, GPT の上昇が1例，BUN の上昇が2例，赤血球数の減少が2例認められた。

T-18 Tobramycin の内科領域における使用経験

古屋暁一・本郷道夫
国立東京第一病院内科
中村正夫
同　検査科

私らは新アミノグリコシッド剤である tobramycin を内科領域でみられた感染症に使用し，また病巣分離菌の本剤および同系統剤に対する感受性を調べたので，その結果を報告する。

1. 臨床治験

腎盂腎炎6例，化膿性気管支炎（気管支拡張症）2例，肺炎（肺癌合併の疑）および気管支肺炎各1例，計 10 例に TBM を使用した。

1日 160 mg（分 2, 筋注），投与期間 5～10.5 日，1例（化膿性気管支炎）に噴霧吸入を行なつた。

結果は著効5例，有効3例，無効1例，不明1例となつた。無効の1例は噴霧吸入例で著効例はすべて腎盂腎炎であつた。これらのうち血中濃度を測定した2例では 80 mg 1回筋注後 30 分ないし2時間に 6～7 μg/ml の値が得られている。副作用としてとくに指摘すべきものは認められず，オージオグラムを調べた3例でも特変はなかつた。

2. 感受性検査

病巣分離菌（大腸菌，*Klebsiella*, *Pseudomonas*. *Pr*.

mirab., *Staph. aur.* その他) 36 株に対する TBM, KM, GM および BBK 8 の MIC を測つた結果，グラム陰性桿菌に対しては TBM は KM および BBK 8 よりも低い MIC を示す菌株が多く，GM とほぼ同等の MIC 分布を呈した。

グラム陽性球菌については調査菌株数が未だ不充分で今後の検討を予定している。

Tobramycin (TBM) はアミノグリコシッド剤の新メンバーとして有用性があると思われる。

T-19　Tobramycin にかんする研究

上田　泰・斉藤　篤・松本文夫
嶋田甚五郎・大森雅久・小林千鶴子
柴　孝也・山路武久・三枝幹文
東京慈恵会医科大学第3内科

新アミノ配糖体剤 Tobramycin について基礎的検討を行なうとともに，内科領域における諸感染症に本剤を使用し，その臨床評価を試みた。

1.　抗菌力

病巣由来の黄色ブ菌，大腸菌，クレブシエラ，緑膿菌各 50 株に対する MIC を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。感受性分布は黄色ブ菌 ≦0.2～1.6 μg/ml, 大腸菌 ≦0.2～12.5 μg/ml, クレブシエラ 0.4～50 μg/ml, 緑膿菌 ≦0.2～12.5 μg/ml であり，クレブシエラに対しては Gentamicin よりやや劣つたが，黄色ブ菌，大腸菌，緑膿菌については Gentamicin, Dideoxykanamycin B, Amikacin と同等，あるいはやや優る成績をえた。また大腸菌，クレブシエラ，緑膿菌に対して，本剤と広域合成 Penicillin 剤との間には併用効果のあることが認められた。

2.　吸収，排泄，臓器内濃度

腎機能正常者に Tobramycin 50 mg を1回筋注した際の血中濃度を *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とした cup 法で測定した。血中濃度の peak は筋注 30 分後に平均 3.3 μg/ml を示し，以後減少して6時間後には 0.46 μg/ml となつた。血中半減期は 1.9 時間である。Ccr 10 ml/min. 以下の腎不全例では peak に達するまでの時間が遅延し，かつその値も 5.94 μg/ml と高値を示した。また本症例での血中半減期は 16.9 時間であつた。

本剤の尿中排泄は良好で，健康成人では6時間以内に約 60% が排泄された。

体重 150 g 前後の Wistar 系 rat に 10 mg/kg 1回筋注した際の臓器内濃度は腎で最も高く，以下，血清，肺の順であつた。

3.　臨床成績

尿路感染症7例（急性腎盂腎炎2例，慢性腎盂腎炎4例，無症候性細菌尿1例），肺化膿症，皮下膿瘍各1例の計9例に本剤を1日 50～160 mg, 4～14 日間使用したが，とくに尿路感染症において良好な臨床効果がえられた。

副作用はとくに認められなかつた。

T-20　Tobramycin の内科領域における基礎的ならびに臨床的検討

伊藤　章・桜井雅子・児玉文雄
遠藤　修・小田切繁樹・福島孝吉
横浜市立大学第1内科

Tobramycin は米国イーライ・リリー社にて開発された新アミノグリコシド系抗生物質で，*Streptomyces tenebravius* によつて産生される nebramycin と呼ばれる抗生物質混合物のうちの1つ (nebramycin factor 6) である。そして，グラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を有するが，とくに緑膿菌，変形菌，クレブシエラ，大腸菌などに有効である。

今回，われわれは本剤を臨床的に用いる機会を得たので，若干の基礎的検討とあわせて報告する。

1)　試験管内抗菌力

臨床分離の大腸菌 14 株，クレブシエラ5株，緑膿菌 12 株につき，tobramycin, gentamicin, kanamycin の3薬剤につき，化療標準法により MIC を測定した。

E. coli については，TOB, GM はほぼ同等で 1.6 μg/ml 以下に分布し，*Klebsiella* については，やや GM のほうが，緑膿菌についてはやや TOB のほうが低い MIC に分布する傾向がみられた。なお KM については，3菌種とも，GM, TOB より高い MIC を示し，耐性株も認められた。

2)　臨床的検討

内科領域の感染症7例に本剤を投与した。不明熱1例，呼吸器感染症3例，尿路感染症3例で，1回投与量は 40 mg 2例，80 mg 4例，160 mg 1例で，投与期間は6日から 14 日で1例では局所使用（膀洗）のため 64 日間投与した。

検出菌は，呼吸器感染症3例からは *Klebsiella* 2例，*Ps. aeruginosa* 1例，尿路感染症3例からは，2例で *Klebsiella* が，1例で *Proteus* 属が検出され，不明熱患者からは菌は検出されなかつた。尿路感染症3例中2例で有効で，不明熱1例で著効を示したが，呼吸器感染症は3例とも，無効あるいは不変であつた。GOT, GPT 上昇が3例でみられ，また1例で耳鳴が認められた。

さらに症例を追加して検討中である。

T-21 Tobramycinに関する基礎的，臨床的研究

副島林造・松島敏春
川崎医科大学内科

新アミノグリコシッド系抗生物質である tobramycin (以下，TOM) の主として緑膿菌に対する抗菌力，血清中濃度推移ならびに少数例であるが，呼吸器感染症患者に使用した成績について報告する。

患者喀痰から分離した緑膿菌 54 株について，MUELLER HINTON 変法培地を用いて，平板稀釈法によりTOMに対する感受性を測定した結果，全株が 1.56 μg/ml で発育阻止が認められ，その中42株2 MICは0.78 μg/ml 以下であつた。同時に測定した DKB では 40 株，GM では 22 株が 1.56 μg/ml 以下の濃度で発育阻止が認められており，緑膿菌に対しては DKB, GM にまさる抗菌力が認められた。

健康成人6例について，80 mg 筋注投与後，1，2，4，6時間毎に採血して，血清中濃度を *B. subtilis* PCI 219 株を指示菌とした平板カップ法により測定した。1時間後に 5.2〜9.2 μg/ml (平均 7.1 μg/ml) と最高値を示し，2，4，6 時間値はそれぞれ 3.4〜7.0 (4.7)，0.9〜1.9 (1.4)，0.5〜0.9 (0.6) μg/ml であつた。

TOM 使用患者4例について血清中濃度を測定した成績では，1時間 2.2〜8.0(5.2)，2時間 2.5〜6.6(4.6)，4時間 1.6〜3.0 (2.3)，6時間 0.6〜1.4 (1.1) μg/ml であつた。しかし気管支拡張症の1例について測定した喀痰中濃度は，最高 0.3 μg/ml と低値を示したにすぎなかつた。

肺炎，気管支拡張症，肺癌2次感染など呼吸器感染症4例に，1日 160 mg，5〜9 日間使用した結果，3例に有効であり，*Klebsiella* による肺癌2次感染例の1例が無効であつた。肝，腎，聴力障害などの副作用もとくに認められなかつた。

T-22 緑膿菌呼吸器感染症 10 例に対する Tobramycin 使用経験

薄田英明・谷本普一
虎の門病院呼吸器科

1) 対象：緑膿菌呼吸器感染症 10 例 (肺炎 1，気道感染 9) を対象とした。原疾患は，肺気腫症2例，慢性びまん性汎細気管支炎4例，気管支喘息1例，気管支拡張症2例で，いずれも気道感染があり，喀痰中から緑膿菌が証明されている。他の1例は脊髄性進行性筋萎縮症で，bird respirator で調節呼吸中発症した緑膿菌肺炎の症例である。

2) 投与方法

1日投与量は体重 1 kg 当り 3 mg を目標とし，腎機能，聴力検査成績等を参考に適宜増減した。原則としてこれを3回に分割し，筋注した。投与期間は9日間から20日間であるが，肺炎の1例は67日間の長期に亘つた。

3) 臨床効果

喀痰の量，および性状を中心に，自覚症，熱型，血沈値，CRP 値等を総合して臨床効果を評価した。

肺炎の1例では効果が著明で，TOM 使用後数日して解熱し，胸部レ線上陰影の縮少をみ，有効と判定した。

気道感染の9例のうち8例では上記項目のうち部分的に改善されたものはあつたが，総合的に無効と判定した。このうち1例では，TOM 開始後，いつたん著明な喀痰の減少をみ，解熱したが，その後再び熱発し痰量が増した。早期に耐性を獲得したものと思われる。

残る1例では TOM を体重 1 kg 当り 4 mg の使用で痰量の減少と性状の改善，息切れの軽減がみられ CRP は2＋より陰性化し有効と判定した。

4) 副作用

腎機能の低下した1例 (Ccr. 50 ml/min.) で，2.4 mg/kg の使用 10 日間で明らかな難聴を来した。その他の症例では，肝，腎機能を含めて，副作用をみなかつた。

T-23 新抗生物質に関する基礎的，臨床的研究—Tobramycin について—

原 耕平・那須 勝・斉藤 厚
堤 恒雄・広田正毅・岩永正明
中富昌夫・堀内信宏
長崎大学第2内科
林 愛・猿渡勝彦・餅田親子
伊折文秋・川脇千賀子
同 検査部

私共は，新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質である tobramycin (以下，TOB と略) について，基礎および臨床の面から検討を加えた。

1. 基礎的検討

各臨床材料からの分離菌，グラム陽性球菌201株，グラム陰性桿菌207株の計508株および教室保存の標準菌株 17 株を用いて日本化学療法学会基準の方法に基づき MIC を求め，gentamicin (以下，GM と略) と比較し

た。

各菌種にはほぼ GM と同等の MIC 値を示したが，*Ps. aeruginosa* では 1～2 管優れていた。

健康成人4人について，80 mg 筋注した場合の血中濃度，尿中排泄率を求めた。血中濃度の平均ピーク値は1時間目に 4.6 μg/ml を示し6時間でもなお 1.1 μg/ml 残つていた。6時間までの尿中排泄率は平均 77.4% であつた。

Wistar 系 rat (♂，体重平均 200 g) に 20 mg/kg の筋注を行なつた場合の臓器内濃度をみたところ，腎に最も高く，以下，血清，肺の順で肝にはほとんど活性を認めなかつた。また rat の各臓器ホモジネートによる TOB の不活化を検討し，肝で最も不活化された。

2. 臨床的検討

呼吸器感染症3例（肺化膿症 1，気管支拡張症 2）に使用した。肺化膿症には1日 240 mg 分 3，気管支拡張症は 160 mg 分2の筋注投与を行なつた。投与日数は 8～11 日である。

肺化膿症の起炎菌は不明であつたが，臨床症状および所見の増悪をみたので他剤に変更した。

気管支拡張症の2例は，1例は *Proteus vulgaris* (TOB の MIC 6.25 μg/ml)，1例は *E. coli*, *H. influenzae* を毎回喀痰から検出した。両者とも菌の消失はなく臨床症状も不変であつた。喀痰内濃度の推移をみたが，2例とも 80 mg 筋注後最高 1.3 μg/ml を示した（最高血中濃度との比は 0.09～0.11)。3例とも無効と判定したが，副作用として1例に強い注射部痛を訴えた他は特になく，現在さらに検討中である。

T-24 Tobramycin に関する基礎的ならびに臨床的研究

西沢夏生・河盛勇造
国立泉北病院内科

Tobramycin (TOM) の試験管内抗菌力を，日本化学療法学会標準法により，寒天平板希釈法を用いて測定した。その結果，黄色ブドウ球菌 21 株に対しては，0.39 μg/ml を中心に分布した MIC が得られ，同時に測定した gentamicin のそれより1段階強い抗菌力を示した。しかし大腸菌7株については，3.13 μg/ml の MIC のものが多く，GM よりやや弱く，変形菌4株には 6.25 μg/ml で，緑膿菌 16 株については，3.13 μg/ml のもの 10 株を中心に分布しており，GM より 1～2 段階弱いものが多かつた。

TOM 80 mg を筋肉内に注射し，1，2，4 時間後の血清中濃度を，枯草菌 ATCC-6633 株を指示菌とした重層法により定量した。肝および腎機能正常の2症例について得られた値は，buffer 溶解液を対照とした場合，1時間後 8.6～9.0 μg/ml，2時間後 6.8～8.6 μg/ml，4時間後 2.4 μg/ml であつた。なお，血清溶解液を基準曲線とした場合は，やや低値を示した。

慢性気管支炎，気管支拡張症など，慢性呼吸器疾患に起つた緑膿菌感染4例および変形菌感染1例に対して，TOM 80 mg ずつ1日2回の筋肉注射により 10～15 日間治療を行なつた結果，緑膿菌による1例に菌の消失とともに症状の改善を認め，他の3例にも喀痰の減少などが見られた。しかし，変形菌による肺結核混合感染の1例では，TOM 注射後に発疹を認めたので，治療を中止した。

緑膿菌の自家ワクチン注射を行なつていた症例について，TOM 注射後1時間の血清の緑膿菌発育阻止作用を，血清希釈法により測定した結果，菌の MIC および TOM 血清中濃度から期待し得る以上の抗菌効果が認められたので，引き続き検討中である。

T-25 小児科領域における Tobramycin の検討

中島哲也・河野信晴・富永 薫
原田素彦・榊 真弓・福島憲子
本広 孝・山下文雄
久留米大学小児科

Pseudomonas aeruginosa に対して GN あるいは DKB に比較し強い抗菌力を有するといわれている新アミノグリコシド系抗生物質である tobramycin を呼吸器感染症7例，腸チフス，創部化膿症，陰部蜂窩織炎おのおの1例，尿路感染症 11 例に投与，その臨床効果は有効率 81%，細菌学的には有効率 67% であつた。日本化学療法学会の基準にしたがい，寒天平板稀釈法を用いての本年分離した *Pseudomonas aeruginosa* 20 株に対する本剤の抗菌力は MIC 1.56 μg/ml，*E. coli* 15 株では MIC 6.25 μg/ml 域に最も多く存在した。現在もその効果を検討中であり，それらの成績についてもあわせて報告する。

T-26 小児における Tobramycin の臨床的評価

布上 薫・合尾長英
九州大学小児科

膿胸2例，肺炎1例，尿路感染症1例，化膿性髄膜炎2例，敗血症1例，骨髄炎1例に 2.5 mg～5 mg/kg/日

を2回に分け筋注した。使用期間は6～18日である。著効を示したのは *E. coli* による敗血症と，緑膿菌による尿路感染症であり，呼吸器感染症に対する効果は，著効を示すものがなかつた。とくに炎症の場とは思われない気道のブ菌は，感染性をもつていても5mg/kg/日の投与によつて消失しなかつた。化膿性髄膜炎は起炎菌が他剤無効で，本系統薬剤感受性も悪く，本来本剤の適応とは思われなかつたが，他に薬剤もなく筋注および髄注を試みたところ，髄液中菌数の減少はみられたが，根治できなかつた。髄注によりとくに副作用を認めなかつたことは今後髄膜内投与の有用性を示唆する。低蛋白血症を伴なう1例にBUNの上昇を来し，本剤中止とともにすみやかに正常化したことから副作用と考えた。症例を増し検討中である。

T-27 小児科領域におけるTobramycinに関する臨床的研究

佐藤　肇・中沢　進・渡辺　修
藤井尚道・平間裕一
東京都立荏原病院，昭和大学小児科
岡　　秀
田園調布中央病院小児科
近岡秀次郎
高津中央病院小児科

小児科領域から分離した *Pseudomonas* に対するTOBのMIC，小児に筋注した場合の血中濃度，尿中排泄，各種疾患治療成績を中心に報告する。

T-28 小児科領域におけるTobramycinの検討

西村忠史・小谷　泰・吉田亮三
高島俊夫・浅谷泰規
大阪医科大学小児科

緑膿菌感染症は難治性感染症の代表疾患として，近年小児科領域ではとくに重視されている。緑膿菌を主にグラム陰性菌，また陽性菌にも有効なtobramycin (TOB)の出現は，緑膿菌感染症治療の層の厚みに期待が寄せられる。演者らは本剤について基礎的，臨床的検討を加えたので，その成績について報告する。病巣由来緑膿菌32株のTOB感受性分布ピークは，1.56 μg/mlで，全株12.5 μg/ml以下の濃度で発育阻止された。GM, DKB, BBK8との感受性相関では，TOBはGMとほぼ相関したが，DKBには1～2管劣つた。しかしBBK 8よりは1～2管抗菌力はつよい。大腸菌20株全株1.56 μg/ml以下濃度で発育阻止され，変形菌25株の感受性分布も0.39～25 μg/mlでピークは3.13 μg/mlであつた。感受性相関ではGMに2～3管劣つた。いつぽうコアグラーゼ陽性ブ菌32株では，全株0.39 μg/ml以下濃度で発育阻止され，GM, DKBより抗菌力は2～3管劣つたがBBK 8より3管程度抗菌力はつよい。吸収，排泄については学童2例にTOB 1回2.5 mg/kg筋注して血中ならびに尿中濃度を測定した。濃度ピークは筋注後1時間で，平均11.7 μg/ml, 2時間7.6 μg/ml, 4時間5.5 μg/ml, 6時間1.1 μg/mlで，8時間0.49 μg/mlであつた。尿中排泄は8時間まで35.01 mg, 26.69 mgで，排泄率37.9%, 42.7%であつた。

臨床検討は10例について行なつた。すなわち，多発性癤，膿痂疹，頸部淋巴節炎，腺窩性扁桃炎，肋膜炎それぞれ1例，肺炎4例，蜂窩織炎・上顎洞膿瘍，骨髄炎1例である。起炎菌種はブ菌3例，肺炎桿菌3例，大腸菌，*Achromobacter* それぞれ1例，不明2例であつた。TOB 1日投与量は2.2～5.4 mg/kgで，2～21日間筋注，ときに静注を行なつた。

治療効果は10例中有効7例，無効3例であつた。副作用としては特記すべきものはみられなかつた。

T-29 小児科領域におけるTobramycinに関する臨床的研究

小林　裕・谷田百合子
森川嘉郎・春田恒和
神戸市立中央市民病院小児科
富沢貞造
福井日赤小児科
寺村文男
静岡県立中央病院小児科
福田文男
同　臨床検査科

6例の尿路感染症と *Proteus mirabilis* 性新生児髄膜炎および基礎疾患として白血病を有する緑膿菌性膿皮症の各1例に使用した。

尿路感染症は1回1mg/kgを1日2回筋注したもの3例，1日3回のもの3例で，投与期間は7日間であつた。前者の起炎菌は大腸菌1例，変形菌2例で，いずれも著ないし有効，後者は緑膿菌，*Citrobacter*, *Serratia* が検出されたもの1例，大腸菌，*Klebsiella* 各1例で，あとの2例は著効および有効であつた。緑膿菌，*Citrobacter*, *Serratia* が検出された症例は，脊髄炎でカテーテルを留置している例で，菌のMICはいずれもGMのほうがTOBより遙かにすぐれていたにも拘わらず，GM

無効，CL も無効であつた。TOB 投与後尿所見は徐々に改善され，緑膿菌，*Citrobacter* は翌日消失したが，*Serratia* は消失しなかつた。*Serratia* の病原的意義が不明であるので効果判定が困難であるが，カテーテルを留置しているにも拘わらず尿所見が徐々に改善されたこと，同じ条件下で GM では不変であつたことから考えれば，TOB にある程度の効果があつたといえるかも知れない。なおこの例で GOT, GPT の一過性上昇を認めた。後者の3例では聴力検査も行なつているが，聴力に異常は認められなかつた。

P. mirabilis 性髄膜炎の1例は，同菌による頭皮下膿瘍を伴なつていた例で，2 mg/kg 1日2回の筋注および1回 2 mg の髄腔内注入により治療中である。頭皮下膿瘍は切開併用により速やかに治癒，髄液中の菌も速やかに消失，髄液所見も著明に軽快している。髄腔内注入は初め腰椎穿刺により行なつたが，途中から脳室内注入に切りかえており，注入による副作用はほとんど認められない。

膿皮症の1例は，2 mg/kg 1日2回の筋注で，膿皮症は軽快したが，TOB 投与中に緑膿菌性髄膜炎を惹起し，肺炎も重なつて死亡した。前者の経験ともあわせ考えると，本剤の全身投与だけによつては，化膿性髄膜炎の治療は困難で，髄腔内注入の必要なことがうかがわれる。

T-30 小児の難治性細菌性感染症に対する Tobramycin の使用経験

堀　　誠・河野三郎
城　宏輔・岡本和美
国立小児病院感染科

Tobramycin は新たに開発されたアミノグリコシッド系抗生物質で，その抗菌スペクトラムは，ほぼ gentamicin に類似する。そこで私たちは臨床経過および分離菌から本症の適応と考えられる小児の難治性細菌性感染症に対し tobramycin を使用したので，その成績を報告する。

対象に用いた症例，1日の投与量，投与期間，分離菌および臨床効果を示す（表略）。その結果，10 例中有効 6例，効果不明2例，無効2例であつたが，2例の無効例はいずれも基礎疾患として慢性肉芽腫症がありセラチアの感染症であつた。これらの患児に対し，薬剤使用前後に血液一般検査，血清内 GOT, GPT, BUN および尿蛋白，尿沈渣などの検討を行なつたが，本剤使用によると思われる副作用の出現はなく，臨床的にも特記すべき副反応は経験されなかつた。

また，14 歳男児および9歳女児に対し tobramycin を 1 mg/kg 1回筋注し，その後の血中濃度の推移を tobramycin 研究会の要綱により測定を行なうと，前者では 30 分 3.20 mg/ml, 1時間 3.28 mg/ml, 2時間 2.38 mg/ml, 3時間 1.33 mg/ml, 4時間 1.18 mg/ml, で，4時間までの尿中排泄率は 30.6% であつたが，後者においては 30 分 2.38 mg/ml, 1時間 30 分 1.16 mg/ml, 2時間 30 分 0.52 mg/ml, 4時間 0.31 mg/ml であつた。

T-31 胆道緑膿菌感染症に対する Tobramycin の効果

許斐康熙・山本裕士・江頭啓介
川内義人・古沢悌二・久次武晴
九州大学第1外科

われわれは胆道緑膿菌感染症に対する tobramycin の効果をみるため，胆道疾患8例，非胆道疾患8例，計 16 例に tobramycin を使用し，その抗菌力，臨床効果，胆汁ならびに血中への移行状態を検討した。16 例中菌を分離できたものは 13 例，うち8例については抗菌力の測定を行なつた。この8例の抗菌力は，緑膿菌については 0.78～1.56 といずれも高い感受性を有し，GM ならびに DKB に比較して優れた抗菌力を有している。また *Klebsiella* にもかなり高い抗菌力を有しているが，大腸菌に対しては緑膿菌，*Klebsiella* ほどではなかつた。

Tobramycin の胆汁ならびに血清への移行は総胆管ドレナージ，または経皮肝胆管穿刺後ドレナージを行なつている症例5例に tobramycin 80 mg を筋注し，時間的に胆汁ならびに血液を採取して行なつた。濃度測定は *Bacillus subtilis* を用いた disc 平板法を用いた。

胆汁ならびに血清中の tobramycin 濃度は，注射後1時間で最高に達するが，胆汁中排泄はバラツキが多く，かつ最高 2 μg/ml であるのに対し，血清中には 4～9 μg/ml と圧倒的に移行が良好である。しかし胆汁から分離された菌の抗菌力から推定すると，この tobramycin は胆道緑膿菌感染症に対しても治療効果を期待できるものと考えられる。このばあい，胆汁中排泄のパターンからみて胆汁中濃度を 0.5 μg/ml に維持するためには，80 mg×2回より 60 mg×3回の分割投与がより有効であろうと考えられる。

注射後 24 時間の胆汁中に排泄された tobramycin の recovery をみると約 0.14% とひじょうに少ないことから，そのほとんどが腎から排泄されると思われるので，腎障害がある患者に用いるばあい，とくに注意すべきであろう。われわれの症例では，tobramycin の使用

による肝機能，腎機能の障害，難聴，白血球分画の変化，アナフィラキシー等の副作用はみられなかつた。

T-32 外科領域における Tobramycin の基礎的，臨床的研究

品川長夫・柴田清人・藤井修照
村松 泰・鈴木芳太郎・高岡哲郎
名古屋市立大学第1外科

外科領域における感染症に対し tobramycin の臨床的検討を行なうとともに，本剤の基礎的検討も行なつた。Tobramycin の抗菌力については，黄色ブ菌 24 株，大腸菌 20 株，変形菌 20 株，肺炎球菌 19 株，緑膿菌 25 株に対する MIC を化療標準法にて測定し，DKB, GM, KM のそれと比較した。GPC, GNB ともに本剤に対する感受性は良好であり，多少の相異はあるが DKB, GM に匹敵するかまたはそれ以上のものであつた。とくに緑膿菌においては本剤はすぐれた感受性を示し 25 株のうちすべてが MIC 3.2 μg/ml 以下の株であり，明らかに DKB, GM, KM よりすぐれている。

健康成人3名に対し本剤を 1.5 mg/kg 筋注し，その体液内濃度を *Bacillus subtilis* PCI-219 株を検定菌とする薄層カップ法にて測定した。血中濃度測定には人血清を，尿中濃度測定には M/15 phosphate buffer pH 8.0 を standard とした。血中濃度のピークは2例に 30 分後，1例に1時間後にあつた。平均では 30 分後に 5.9，1時間後 5.9，2時間後に 3.3，4時間後に 1.5，6時間後に 0.6 μg/ml であつた。いつぽう，尿中排泄率は 0～4 時間で 52.1%，4～8 時間で 13.5%，8～12 時間で 5.1%，12 時間総排泄率は 70.7% であり，そのほとんどは 0～4 時間に排泄された。

また，本剤の胆汁中移行について総胆管結石症で T-tube の挿入された症例について検討したが，他のアミノ配糖体系抗生剤と同じく胆汁中移行は低かつた。

臨床使用は主に重症感染症を選んで投与したが，その成績も報告する。

T-33 Tobramycin の抗菌力および吸収・排泄・代謝と外科臨床応用

石山俊次・中山一誠・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道
坂田育弘・川村弘志・柴田賀代子
水足裕子
日本大学第3外科

外科系臨床分離菌に対する感受性，ブ菌 54 株では 0.8 μg/ml に 19 株，1.56 μg/ml に 27 株を認め，100 μg/ml 以上の耐性のものは認められなかつた。*E. coli* 54 株では 0.8 μg/ml から 12.5 μg/ml に全てが集中しており，*Ps. aerug.* 49 株では 1.56 μg/ml に 18 株，その他は 0.2～6.25 μg/ml に分布している。*Klebsiella* 27 株では，0.8 μg/ml に 11 株，その他は 1.56～50 μg/ml に分布した。

健康成人3名に tobramycin 50 mg 筋注し，*B. sub.* ATCC 6633 株を検定菌とする cup 法により血中濃度を測定した。1/2～1 時間にピークがあり平均 4.5 μg/ml であつた。同様に 100 mg, 200 mg 筋注例も測定した。上記と同様の方法で尿中濃度を測定すると，50 mg 筋注例では 30 分後にピークがあり 239.2 μg/ml，6 時間後で 26.9 μg/ml，6 時間回収率は 65.4% であつた。100 mg，200 mg 筋注例の回収率も，ほぼ同様であつた。また，TLC を用いて bioautogram を作製し代謝物の検討を行なつたところ，人尿中には TBM 以外の代謝物は認められなかつた。

SD 系ラッテによる臓器内濃度 (20 mg/kg i. m.) では，腎＞肺＞脾＞心＞筋の順で肝ではほとんど認められず，胆汁中への移行は良く，1時間で 59.5 μg/ml，6時間後 9.1 μg/ml であつた。

外科系感染症 23 例に使用し，疾患は腹膜炎9例をはじめとする重症難治性感染症を選んだ。検出菌は，*Pseudomonas* 単独感染 10 症例，*Pseudomonas* と *E. coli* 混合感染2例，*Pseudomonas* と *Cloaca* その他の混合感染例2例，*Cloaca* 単独感染2例，その他であつた。1日使用量は，50 mg 3回使用が8例，40 mg 3回使用が7例で最も多く，23 症例中有効 13 例，無効 10 例で，100 mg 1日2回使用症例2例はいずれも無効であつた。副作用においては，BUN, GOT, GPT, その他の臨床検査所見上，特記すべきものはなかつた。

T-34 外科領域における Tobramycin の基礎的，臨床的検討

石井哲也・横山 隆・島筒志郎
岸大三郎・中井志郎・杉原英樹
竹田真円
広島大学第1外科

Tobramycin の各種外科的病巣分離細菌に対する感受性，血清中濃度および尿中排泄量，外科的重症感染症に対する効果について検討し，以下の結果を得たので報告する。

1) 抗菌力

外科的病巣から分離した *E. coli*, *Pseudomonas aeru-*

ginosa, *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus* に対する TOB の *in vitro* 抗菌力は GM とほぼ等しく, *Pseudomonas aeruginosa* に対して CBPC, SBPC より 3～4 濃度段階良好な感受性を示した。

2) 血清中濃度および尿中排泄量

健康成人3名に最高血清中濃度 5～8 μg/ml に達した。尿中排泄量は8時間以内に 70～80% の尿中回収率であつた。

3) 外科的重症感染症8例に使用し, 有効1例, やや有効5例, 無効2例であり, 投与量が成人で1日 160 mg 以上使用例で有効例が多くみられた。副作用はとくに認められなかつた。

T-35 外科的感染症に対する Tobramycin の臨床使用経験

藤本幹夫・酒井克治
平尾 智・上田隆美
大阪市立大学第2外科

われわれの教室で tobramycin が使用された外科的感染症は12例で, このうち緑膿菌感染が6例, *Klebsiella* 2例, 大腸菌3例, *Citrobacter* 1例, 緑膿菌と *Klebsiella* の混合感染が1例であつた。

これら分離菌に対する tobramycin の MIC は, 緑膿菌は 0.78～1.56 μg/ml, 大腸菌は 3.13～6.25 μg/ml, *Citrobacter* は 1.56 μg/ml であつた。

Tobramycin の1日投与量は, 小児では 20～40 mg (3～4 mg/kg), 成人では 80～160 mg で, これを1日 1～2 回にわけて筋肉内に投与した。投与期間は 4～10 日間, 総投与量 80～1,600 mg であつた。

効果判定の基準は, 臨床症状あるいは菌の消失を指標として, 3日以内のときは著効, 5日以内を有効, 7日以内をやや有効, それ以上を無効とした。その結果, 有効2例, やや有効4例, 無効5例, 不明1例であつた。

無効と判定された症例には, 急性虫垂炎切除後の遺残膿瘍, 食道癌や胃癌術後の高度の縫合不全例, あるいは再発胃癌による穿孔性腹膜炎などのように, 原因巣のうえに感染が重複していたものが多く, これが本剤の有効率を低くさせたものと考えている。

また, 本剤による副作用は1例もみとめられなかつた。

T-36 Tobramycin の血中濃度に関する臨床的研究

藤井千穂・杉本 侃
大阪大学特殊救急部

ICU におけるトブラマイシンの適応について検討するために, 当部における感染症の実態を調査し, 次いで臨床成績と血中濃度につき検索した結果を報告する。

1) 感染症の実態：この2年間に当部で検出された細菌は 1,006 株におよぶ。そのうちわけはグラム陽性菌 161 株 (16.0%), グラム陰性菌 682 株 (67.8%), 真菌 163 株 (16.2%) である。グラム陰性菌はすべて陰性桿菌であつて, そのうち緑膿菌は 260 株と陰性桿菌の 37.9% を占める。ついでエンテロバクター 133 株(19.5%), 肺炎桿菌 129 株 (18.9%) 等である。これらの菌の採取された部位をみると, 熱傷面 340 株 (33.8%), 気管内分泌物 326 株 (32.4%) であり, 挫滅創, 尿がそれに続く。緑膿菌, エンテロバクター両菌はセファロスポリン, ペニシリン系にかなりの耐性を持つており, トブラマイシンの抗菌スペクトラムからみて広い適応が期待される。

2) 臨床成績：現在まで 13 例のグラム陰性桿菌による感染症に用いた結果では起炎菌の消失をみたもの3例, その他3例にレントゲン上明らかな改善をみとめた。低体温療法を併用した2例と熱傷による肺炎に対し特に著明な臨床効果を得た。投与法は 3.0～4.0 mg/kg/day を3ないし4回に分割して筋肉内注射した。投与前中後に UreaN, s-GPT, s-GOT を測定したが, 投与後2例に UreaN の上昇をみた。

3) 血中濃度の測定：投与量と具体的な投与法に関してはまだ定説がない。そこで有効な投与法を確立することを目的として, 血中濃度を測定して投与法による差を検討した。3.0 mg/kg/day の投与では 30 分後にその血中濃度は最高となり, 約6時間後にはほとんど認められなくなつた。4.0 mg/kg/dayを投与してもその推移はあまり変化がなかつた。この結果, 投与法としては1日4回分割がすぐれており, 菌の MIC とほぼ同値の血中濃度が得られれば臨床的に効果のあることが確認された。

T-37 緑膿菌感染を有する気管支瘻膿胸例に対する Tobramycin の使用経験

倉沢卓也・山本博昭・寺松 孝
京都大学結核胸部疾患研究所胸部外科

気管支瘻を有する膿胸症例は, 保存的に治療すること

は困難であり，全身状態の低下や吸引性肺炎などの危険も常に認められる。さらに，このような症例では，しばしば緑膿菌の混合感染がみられ，各種抗生剤の使用により，ブ球菌や連球菌に代つて緑膿菌が起炎菌として頑固に治療に抗することがある。

われわれは，気管支瘻膿胸例に対して，膿胸腔を開放し，腔の浄化をはかる開放療法の有効性について，これまでにも報告してきたが，肺・気管支内病変に対しては，全身状態の改善をまつ以外に有効な方法がないままにされていた。

最近，われわれは，緑膿菌感染を有する気管支瘻膿胸例に，トブラマイシンを使用する機会をえ，1日 160 mg (3〜3.5 mg/kg) 筋注により，10 日前後の投与で，喀痰中の緑膿菌陰性化が得られ，しかも，特記すべき副作用も認められなかつた。

このことは，従来，副作用の点などから保存的に積極的な治療がなされなかつたこのような症例に対して，根治術を行なう術前処置として局所療法と併用し，トブラマイシンの全身的投与により治療日数の短縮を期待しうる可能性のあることを示唆するものと考える。

T-38 Tobramycin の臨床成績

宍戸仙太郎
東北大学泌尿器科
鈴木富夫・加藤正和
仙台社会保険病院泌尿器科
石崎 允・門間弘道
同 腎センター

Tobramycin を 12 例の症例に使用した。

対照は急性腎盂炎と診断された 10 例および膀胱部分切除術後症例2例である。投与量は 80 mg 筋注2回/1日を原則とした。これらの症例について体温，末梢血中白血球数，自覚症状，尿所見，起炎菌の推移等につき検討を行なつた。体温については使用開始後3日目で 37.5℃ 以上の発熱を認めたのは3例で，いずれも下熱傾向を示した。白血球数増多は大多数に認めたが，すべて減少傾向を示した。頭痛，腎部疼痛等の自覚症状は5日および6日で全例消失した。尿蛋白は大部分の症例で減少の傾向を示し，尿沈渣中の膿球も減少した。尿中細菌の検索については，大多数の症例において複雑な基礎疾患を有し，留置カテーテルの設置や尿路変更等が行なわれているので菌消失をみた例は少なく，1例にだけ菌消失をみた。

効果判定は臨床所見によつて行なつたが，急性腎盂炎例で著効7例，有効2例，やや有効1例，無効0例であり，膀胱部分切除術後例でも満足すべき術後経過を得た。

副作用については，貧血をきたした例はなく，眩暈，悪心，耳鳴，聴力障害を訴えた例もみられなかつた。7例に投与後聴力検査を施行したが，3例は全く正常なオージオグラムを示し，他の4例も tobramycin 投与により聴力障害をきたした所見はみられなかつた。

その他，肝機能検査，電解質，血中尿素窒素，クレアチニン値について投与前後の比較を行なつた。また，膀胱部分切除術後の2症例と人工透析を受けている慢性腎不全患者3例に血中濃度測定を行なつた。

T-39 Tobramycin の基礎的，臨床的検討

川島尚志・永田進一
大井好忠・岡元健一郎
鹿児島大学泌尿器科

緑膿菌に対する感受性：尿路感染症患者から分離した 32 株の緑膿菌に対する TOB の MIC を日本化学療法学会標準法で測定し，GM, CBPC, CL の MIC と比較した。TOB の感受性は 0.39〜100 μg/ml 以上に分布するが，ピークは 0.78 μg/ml にあり，50% を占めた。累積分布でも GM よりも感受性側に分布した。

吸収・排泄：73 歳女子，GFR 18.5 ml/min. の症例に 80 mg，7歳女子，GFR 10 ml/min. の症例に 40 mg 筋注後，1，3，5，6 時間目に採血，*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を指示菌として薄層カップ法で測定した。1時間後に症例1では 6.25 μg/ml，症例2では 5.0 μg/ml とピークに達し，5，6 間後にもそれぞれ 2.2，3.6 μg/ml 測定し得た。腎障害例であるので尿中排泄は小であり，6時間までの尿中回収率はそれぞれ 20.8，36.2 % であつた。

実験的腎盂腎炎に対する効果：*Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 を尿管から上行性に接種して家兎に腎盂腎炎を発症させ，48 時間後から TOB 3.2 mg/kg，16 mg/kg 連日1週間筋注後屠殺し，細菌学的，病理組織学的に治療効果を判定した。16 mg/kg 投与群でもやや不充分な成績であつた。

臨床的検討：基礎疾患を有する腎盂腎炎・膀胱炎患者 10 例に成人は1日量 160 mg，7〜9 日間，小児例では 40 または 80 mg，7日間投与した。細菌学的効果を3例に，臨床的効果を5例にみとめた。全例副作用はみとめなかつた。

T-40 泌尿器科領域における Tobramycin の使用経験

黒川一男・藤村宣夫・香川 征
徳島大学泌尿器科

泌尿器科領域の各種感染症 20 例（慢性腎盂腎炎の急性発症6例，急性腎盂腎炎4例，急性淋菌性尿道炎4例，術創感染3例，急性前立腺炎，急性睾丸炎，尿道損傷部感染各1例）に tobramycin を使用した。

臨床効果は著効 13 例，有効5例，無効2例で，有効率は 90% であつた。

副作用は全例に特記すべきものは認められず，tobramycin 使用前後に検討しえた GOT，GPT，Alk-ase，BUN の 12 例，audiogram の5例は薬剤の影響と考えられる変化は認められなかつた。

また，本症例から分離された *Pseudomonas aeruginosa* 12 株について TOB，DKB，GM の MIC を測定したので併せて報告する。

T-41 各種尿路感染症に対する Tobramycin の使用経験

熊沢浄一・中牟田誠一・百瀬俊郎
九州大学泌尿器科

新アミノ配糖体抗生物質 tobramycin を腎機能正常であるが，尿路感染症を有する男子成人3人に 1.5 mg/kg 筋注し，本剤の血中濃度，尿中排泄を検討した。血中濃度のピークは1時間（6.72，6.57，10.4 μg/ml）であり8時間にはトレースであつた。尿中へは 12 時間後までに（48.1，78.7，92.8%）が排泄された。

本剤使用症例尿から分離された *Ps. aer.* 14 株の MIC を測定したが，3.13 μg/ml 4株，6.25 3株，100 1株，>100 6 株であつた。

単純性尿路感染症4例はすべて著効，複雑性尿路感染症 14 例は著効1例，有効3例，無効 10 例であつた。術後感染予防に1例使用したが著効を呈した。なお全例 3 mg/kg/日の朝夕2回分注法で4～15日間投与した。注射部疼痛を2例が訴えた以外，とくに自覚的副作用は認めなかつた。末梢血の白血球，赤血球数，BUN，GOT，GPT を本剤投与前後に9例測定したが，前立腺肥大症のため前立腺摘出術施行した 68 歳の症例で BUN，赤血球，白血球数の推移は異常を認めなかつたが，GOT が 30～130，GPT が 30～160 に上昇した1例を経験した。しかし本症例はその後，特別の処置を加えることなく，GOT，GPT は漸減し正常値に戻つた。オーストラリア抗原の測定は行なつていないが，術中輸血を施行しているのが関与しているとも考えられる。その他の症例はすべて正常値内の変動であつた。

T-42 慢性複雑性尿路感染症に対する Tobramycin の基礎的，臨床的検討

近藤捷嘉・荒木 徹・新島端夫
岡山大学泌尿器科

グラム陽性球菌6株，グラム陰性桿菌 95 株について tobramycin の MIC を測定した。*E. coli* 30 株は 0.78～6.25 μg/ml に分布し，*Pseudomonas* 27 株中 21 株が 3.12 μg/ml 以上に分布し，強い抗菌力を示した。*Pseudomonas* に対する抗菌力を他の aminoglycoside 系抗生剤と比較すると，tobramycin，DKB，GM，amikacin の順であつた。

Tobramycin 80 mg を健康成人に1回筋注し，その血中濃度を測定した。ピークは注射後 30 分で 6.25 μg/ml であつた。注射後6時間までの尿中回収率は 67.1% であつた。

慢性腎盂腎炎9例，慢性膀胱炎2例に tobramycin を使用した。使用量は1日 40 mg～160 mg，4日～13 日投与した。慢性腎盂腎炎9例中著効なく，有効6例，無効3例であり，慢性膀胱炎2例は全て著効であつた。副作用としては注射部位の疼痛を訴えた1例以外とくに認めなかつた。

T-43 抗菌スペクトラムからみた Tobramycin の臨床的評価

清水保夫・望月 泉
磯貝和俊・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

Tobramycin (TOB) はアミノ配糖体抗生物質に属し，*P. aeruginosa* や *Klebsiella* を中心としたグラム陰性桿菌にすぐれた抗菌力を示す。反面，連鎖球菌や嫌気性菌では抗菌力が劣る。今回は抗菌力の面から基礎的，臨床的に TOB を評価して報告した。

1) 抗菌力：TOB，GM，Amikacin (BBK 8)，KM の4剤について抗菌力を測定した。尿路感染由来の *P. aeruginosa* 52 株に対する感受性の比較では TOB>DKB>GM であつた。*Klebsiella* 50 株については，TOB=GM>DKB，*E. coli* 52 株では GM=TOB>DKB，*Proteus* 属 52 株に対しては3剤間に差を認めなかつた。以上 206 株の 70% を押える MIC は TOB，GM，DKB では 6.25 μg/ml，BBK 8 では 25 μg/ml，KM では 100 μg/ml であつた。いつぽう，*S. faecalis* 26 株では低い株でも 12.5 μg/ml であつた。また嫌気性菌で

はグラム陽性球菌の1部を除き大半の菌株が高度耐性株であつた。

2) Biophotometer による検討：各種濃度の TOB を *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* に作用させその増殖態度を検討した。このばあい，各菌種とも 2 MIC までは 24 時間以内に増殖し，4 MIC でも細菌は生存していた。

3) 臨床的検討：難治性尿路感染症 14 例に対し TOB 120～180 mg/day 5 日間の投与を行なつた。投与の対象となつた原因菌は *E. coli* 6 株，*Klebsiella* 4 株，*P. aeruginosa* 2 株，*Enterobacter* 2 株，*P. vulgaris* 2 株，*P. mirabilis*, *S. aureus*, *S. faecalis*, *B. fragilis*, 嫌気性グラム陰性桿菌各1株の 21 株で，これらは投与終了時には，*E. coli* 3 株，*P. mirabilis* 1 株を除き 10 例 17 株で除菌効果がみられた。菌交代に関しては，*S. faecalis* 2 株，*P. mirabilis*, *S. aureus*, *S. epidermidis* 各1株のほか嫌気性菌の *Veillonella*, *Bifidobacterium* が2例においてそれぞれ 10^5 コ/ml 近く分離された。また1例において *Bacteroides* が 10 コ/ml 分離されたほか，尿路変更術後の1例で膀胱貯留膿から *P. variabilis* が分離された。術後感染予防の目的で TOB を投与した4例では1例から嫌気性菌の *P. variabilis* と *P. acnes* を，1例から *S. faecalis* をそれぞれ 10^5 コ/ml 以上分離した。

結論：TOB は現在難治性尿路感染症の主体をなすグラム陰性桿菌，とくに *P. aeruginosa* や *Klebsiella* に対しては極めて有効な薬剤であるが，*E. coli*, *Proteus* 属に対しては有効率が若干劣る。反面，TOB に対して耐性の *S. faecalis* や嫌気性菌への菌交代をおこし易い。

T-44 Tobramycin に関する検討（第1報） 臨床的検討

上村計夫・樋口正士・江藤耕作
久留米大学泌尿器科

新アミノグリコシド系抗生物質 tobramycin を泌尿器科領域の尿路感染症に応用し，臨床的検討を行なつた。

対象とした検索は，とくに *Pseudomonas* および耐性 *E. coli* を検出した複雑性尿路感染症8例，単純性尿路感染症2例である。

投与方法は，1回 40 mg で，1日 80～120 mg 投与し，投与日数は 3～11 日である。

治験成績は，著効2例，有効5例，無効3例であり，その有効率は 70% であつた。

副作用は2例に認め，1例は胃腸障害，1例は耳鳴りおよび著明な嗄声を訴えた。他に，腎機能，肝機能，血液所見等の異常は認められなかつた。

T-45 尿路感染症に対する Tobramycin (TBM) の使用経験

熊本悦明・寺田雅生・水戸部勝幸
西尾　彰・宮本慎一
札幌医科大学泌尿器科

1) TBM の抗菌力：*Ps. aeruginosa* 39 株に対する MIC は，≦12.5 μg/ml の範囲で，ピーク 0.39 μg/ml 43% であつた。本剤は，他のアミノ配糖体である KM, GM, DKB に比し最も強い抗菌力を示した。

2) 臨床的検討：複雑性慢性尿路感染症7例に，本剤を1日量 160 μg/ml を2回に分け筋注した。起炎菌は，*Ps. aeruginosa* 2, *Proteus* 1, 同定不能 GNR 4 であつた。

7例中有効 4，無効 1，判定保留2であつた。本剤投与中に，副作用と思われる自覚症状，胃機能，肝機能の異常および血液所見の異常を認めなかつた。

なお，本剤の注射製剤は，極めて無痛性で，注射部位の発赤硬結は認めなかつた。

T-46 複雑性慢性尿路感染症および敗血症に対する Tobramycin の治療経験

中 内 浩 二
東京都養育院泌尿器科
島 田　馨・稲 松 孝 思
同 内 科

当院入院中の各種複雑性尿路感染症を持つ8例の老人（平均年齢 75.3 歳）に対して tobramycin を用いて治療してみた。投与量は原則として1回 60 mg 筋注を1日2回，7日間とした。この結果を菌の消長，尿所見および臨床症状の変化を基にして判定したところ，著効 4，有効 1，やや有効 2，無効1例となつた。起因菌についてみると，TOB 投与前に存在した菌（*Pseudomonas* 4, *E. coli* 2, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterococcus* 各1株）はすべて GM 感受性菌であり，これらはすべて消失または有意な減少を示している。ただし，あらたに *Staphylococcus epid.* と *Micrococcus* の各1株が出現しており，前者は GM 感受性菌，後者は耐性菌であつた。

敗血症患者は2例あり，1例は TOB 耐性の *Pseudomonas*, 他の1例は TOB 感受性の *E. coli* によるものであり，TOB 投与の結果，前者は無効，後者は著効を示した。

副作用としては，TOB投与後GMをかなり大量使用した結果，聴力障害を起した1例があり，両薬剤の相加作用も考えられる。その他の症例では明らかな副作用は認められなかつた。

T-47 産婦人科領域緑膿菌感染症におけるTobramycinの使用経験

本村竜太郎・中島久良・田川博之
長崎大学産婦人科

新アミノグリコシド系抗生剤であるtobramycinを産婦人科領域の緑膿菌感染症に使用し，いささかの知見がえられたので報告する。

対象症例の6例は腎盂腎炎，膀胱炎，子宮内感染症などであり，効果有無の判定には細菌学的あるいは臨床的に有効であつた場合を効果ありとし，6例中5例に効果があつた。

なお，投与方法は1日150～160mgを筋肉内注射で行ない，全症例とも他抗生剤を併用せず，また副作用はみられなかつた。

これらの症例から分離検出した緑膿菌計11株，うちわけ材料は尿8株，腟分泌物2株，子宮内1株で，これらに対するMICは11株中9株が100 μg/ml以上であつた。

Tobramycin投与前，後における血液一般，肝機能，腎機能，電解質などの生化学的諸検査結果では，とくに特異的変化は認められなかつた。

目下，分離株のMICを調査中で，今後，症例の追加ならびに基礎的検討をも加えたい。

T-48 Tobramycinの経胎盤的胎児移行に関する検討

田中新平・播磨昌幸
山田文夫・須川　信
大阪市立大学産科婦人科

産科領域における化学療法は他科領域とは異なつた立場で検討されねばならない問題が存在する。すなわち，妊婦の特異性として妊娠初期においては胎児の催奇形の問題，後期においては早期破水等による子宮内胎児感染の予防および治療である。後者の場合には感染症の起炎菌の問題も存在するが，両者ともその薬剤についての経胎盤的胎児移行の程度を予知することが，化学療法を施行する際に必要なことは等しく認めるところである。

われわれは今までに合成ペニシリン系薬剤，セファロスポリン系薬剤等についてこの面で検討し報告してきたが，今回米国リリー社で開発された新マクロライド系抗生物質トブラマイシンについて経胎盤的胎児移行を検討し，若干の知見を得たので報告する。

研究対象は妊娠10カ月で陣痛発来中の正常産婦および産科的適用による帝王切開施行例で，80mgおよび160mg投与群の2群に群別し，筋肉内注射したのち胎児娩出時に母体血および臍帯血を採取し，可能なものには羊水も採取し比較検討した。その結果，母体血中濃度は投与後30分に最高血中濃度を示し，漸次低下したのに対し，臍帯血中濃度は投与後3時間までは母体血中濃度よりやや低い濃度を示し，3時間30分後にほぼ同一レベルに達した。また羊水中濃度は投与後4時間くらいまでは母体血中濃度および臍帯血中濃度より低い値を示したが，4時間30分以後では両者より高い値を示す傾向が認められた。

また今回の検討はただ1回の筋肉内投与であつたこともあるが，160mg投与群においても母体側の副作用として特記すべきものは認めなかつた。

以上の結果，連続投与による母体および胎児の第3脳神経に対する副作用の問題など，さらに検討されねばならない問題も存在するが，子宮内胎児感染症の予防および治療には有効な抗生物質であると思われる。

T-49 産婦人科領域におけるTobramycinの検討

湯浅充雄・名和清彦
姫路赤十字病院産婦人科

新しいアミノ配糖体抗生物質tobramycinを産婦人科領域感染症に使用したのでその成績を報告する。

1. 抗菌力。病巣分離起炎菌について日本化学療法学会感受性試験標準法による寒天平板希釈法により測定した。病原性ブ菌12株は0.2～6.25 μg/ml，大腸菌16株は3.13～6.25 μg/ml，変形菌8株は3.13～12.5 μg/ml，クレブシエラ5株は1.56～6.25 μg/mlのMICを示した。

2. 吸収排泄。健康人および患者について，*Bacillus subtilis* ATCC 6633を検定菌とするdisc-plate法により測定した。Tobramycin 80mg筋注時の血中濃度は1/2～1時間値に5.74～7.37 μg/mlのピークを示し，8時間まで測定可能であつた。投与12時間までの尿中排泄率は41.0～67.0%であつた。

3. 胎児移行，乳汁中移行。分娩時臍帯血，褥婦の乳汁についてtobramycin 80mg筋注時の移行濃度を測定した。臍帯血中濃度は分娩1時間前後に1.56 μg/mlのピークを示し，9時間40分まで測定可能であつた。

乳汁中への移行は12時間値0.3 μg/mlを示しただけで，ほとんどみとめられなかつた。

4. 臨床成績。尿路感染症18例，内，外性器感染症9例に本例を投与し，みとむべき臨床効果をえた。副作用はみとめられなかつた。

T-50 産婦人科領域における Tobramycin の検討

金尾昌明・木津収二・岡田弘二
京都府立医科大学産婦人科

グラム陰性桿菌感染症は産婦人科領域においては依然として難治なものの1つである。抗生物質の副作用が強調され過ぎた結果，β-ラクタム系のペニシリン，セファロスポリン系の抗生物質が乱用され，*Klebsiella, Pseudomonas* 等が菌交代症として出現し，治療が困難な場合が生じてきた。われわれはそのようなときにアミノ配糖体抗生物質を充分な管理下に使用することを提唱し，昨秋の本学会西日本支部総会のシンポジウムにおいて発表した。

今回，主として *Pseudomonas* に著効を呈するとされる新アミノ配糖体抗生物質，tobramycinが米国イーライ・リリー社研究所において開発され，塩野義製薬から提供されたので，われわれの検討した結果について報告する。

検討項目は血中濃度，尿中濃度排泄率，臍帯血，羊水，乳汁中移行，TLCによる代謝産物の検出，金属キレートおよび酸化環元電位に及ぼす影響，臨床成績，副作用等である。

T-51 Tobramycin に関する研究

青河寛次・皆川正雄・古田典夫
社会保険神戸中央病院産婦人科
山路邦彦・杉山陽子
近畿母児感染症センター

Tobramycinの臨床価値を明らかにするため，その抗菌作用・体内移行・臨床成績を検討した。

(a) 抗菌作用

臨床分離：496株のTobramycin感受性を，主にAgar-plate法により測定したところ，*Staphylococcus aureus* は全て～≦1.56 μg/ml, *E. coli* は0.2～12.5 μg/mlに分布し，*Klebsiella* sp. は0.4～6.25 μg/mlである。*Pseudomonas aersuginosa* には大部分が～≦12.5 μg/mlであるが，*Proteus* sp., *Serratia* などにはかなりひろいMICの幅をえた。

また，TobramycinはDKB, GMと近似性感受性相関を示し，その抗緑膿菌力は，TBM>DKB>GM>CL>Amikacin>KMの順である。

(b) 体内移行

健康人Volunteerに本剤40, 80 mg 1回筋注時，その血中濃度は30分値：3.1, 5.9 μg/mlがpeakで，8時間後まで血中にみとめられ，dose responseを有し，かつ，cross over testを行なつたDKBにほぼ等しい。また，その尿中排泄(0～12時間)は57.0, 48.3%である。

いつぽう，妊娠犬における母および胎児血中濃度の比較，妊娠家兎における母体および胎児組織濃度の比較でもDKBに近似した。

(c) 臨床成績

産婦人科感染：20例にTBM 80～200 mg/day 5～13日間投与したところ，13例に投与意義をみとめた。

T-52 産婦人科領域における Tobramycin に関する研究

高田道夫・上山卓也・久保田武美
順天堂大学産婦人科

新抗生剤トブラマイシンについて抗菌力，血中濃度，尿中排泄を検討し，さらにその成績から各種投与量についての臨床効果と副作用を検討した。

1) 化学療法学会標準法にしたがい抗菌力を測定し，DKB, GMと比較した。

教室保存株に対するTOBのMICは *Staph. aureus* (≦0.19～3.12), *Enterococcus* (6.25), *E. coli* (1.56～6.25), *Proteus* (3.12～12.5), *Klebsiella* (3.12), *Ps. aeruginosa* (≦0.19～0.78)であるが，TOB治療例から分離された株のMICはやや高い傾向がある。

2) Disc plate法による血中濃度は40 mg筋注でも80 mg筋注でもピークは30分値にあり，それぞれ3.2 μg/ml, 4.3 μg/mlで6時間値ではそれぞれ0.2 μg/ml, 0.3 μg/mlを示した。

3) 投与6後時間までの尿中回収率は40 mg筋注で82.8%, 80 mg筋注で57.6%であつた。

4) 膀胱炎，術後細菌尿ならびにその他の尿路感染症，卵管溜膿腫，子宮旁結合織炎，骨盤腹膜炎，子宮溜膿腫，産褥乳腺炎，敗血症など計21例について1日量80～160 mgで4日～10日間投与し，みるべき効果を得た。

5) 副作用としては160 mg 10日間投与の1例に口唇しびれ感をみたほかは顕著な異常はなく，またGOT, GPT, Al-P, BUNにも著変はみられなかつた。

T-53 産婦人科領域における Tobramycin の基礎的, 臨床的検討

高瀬善次郎・白藤博子
川崎医科大学産婦人科

教室保存株について tobramycin および gentamicin の MIC を検した。

また, tobramycin を母体に投与したさいの母体血, 臍帯血, 羊水, および乳汁中移行を検し, かつ臨床応用に用いた成績もあわせて報告する。

T-54 耳鼻咽喉科領域における Tobramycin に関する基礎的, 臨床的研究

岩沢武彦
札幌逓信病院耳鼻咽喉科

新抗生物質 tobramycin (TOB) は, 米国 Lilly 社で *Streptomyces tenebravius* から産生した nebramycin の複合体の1つである nebramycin factor 6 が新 aminoglycoside 系抗生物質として開発された。

TOB の試験管内抗菌力は, 各標準菌株に対してグラム陽性球菌, グラム陰性菌に強い抗菌力を有し broad spectrum antibiotic であつた。化膿性中耳炎の耳漏分離の coagulase 陽性 *Staphylococcus aureus* に対して TOB は, 0.78 μg/ml に MIC のピークがみとめられた。また病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* および *Escherichia coli* に TOB は, 0.78 μg/ml に MIC が集中していた。また *Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* などについても抗菌力を調べた。

健康成人の TOB 筋注後の血中濃度は, TOB 80 mg 筋注 30 分後に 10 μg/ml 以内にピークがみられ, 筋注 6 時間後も測定可能であつた。TOB 80 mg 筋注1時間後に摘出したヒトロ蓋扁桃および上顎洞粘膜組織には 1 μg/g 前後の移行がみられた。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症に対して TOB を1日 40~160 mg を 1~2 回筋注療法をおこなつた結果, きわめて良好な治療成績をおさめえた。なお臨床的にも副作用の発生はなく, TOB 筋注前後の肝機能, 血清電解質およびオージオグラムに対しては何ら悪影響を与えなかつた。

T-55 Tobramycin による耳鼻咽喉科感染症の治験

三辺武右衛門・村上温子・小林恵子
関東逓信病院耳鼻科
徐慶一郎・稲福盛栄
同 微生物学検査科

耳鼻咽喉科領域から分離した検出菌に対する TOB の抗菌力を検討した。また TOB 投与後の血中濃度, 口蓋扁桃や上顎洞粘膜の組織濃度などについて得られた成績について述べる。

耳鼻咽喉感染症 23 例について, TOB を使用して治療を行ない, みるべき治療成績を収めた。

副作用, 注射時の疼痛のほかは特別のものはなく, TOB 100 mg を 6~9 日投与した症例において, とくに聴器障害はみられなかつた。

T-56 眼科領域における Tobramycin の基礎的ならびに臨床的検討

大石正夫・中枝武豊・滝沢 元
西塚憲次・本山まり子
新潟大学眼科

Tobramycin (TOB) の眼科的応用に関する検討を行なつた。

1. 抗菌スペクトル：教室保存株に対する TOB の MIC は, KOCH-WEEKS 菌 6.25~25 μg/ml, MORAX-AXENFELD 菌 3.13 μg/ml, 肺炎球菌 1.56~3.13 μg/ml, ジフテリア菌 0.39 μg/ml, 淋菌 0.39 μg/ml, レンサ球菌 3.13~12.5 μg/ml, ブドウ球菌 <0.19~0.78 μg/ml, 緑膿菌 0.39~0.78 μg/ml であつた。

2. *Staph. aureus* 感受性：臨床分離の *Staph. aureus* 100 株は TOB の ≦0.19~>100 μg/ml に分布し, 0.39 μg/ml に 44 株, 44% が占めて peak を示して, 98% は 3.13 μg/ml 以下で発育阻止された。

3. *Ps. aeruginosa* 感受性：臨床分離の *Ps. aeruginosa* 16 株における TOB 感受性は 0.39~3.13 μg/ml に分布して, 0.78 μg/ml に 8株, 50% が占めていた。

4. 血中濃度：健康成人4名に TOB 80 mg を1回筋注して血中濃度を測定した。1/2 時間後 peak 値 9.73 μg/ml, 以後漸減して6時間後は 1.07 μg/ml を示した。

5. 眼内移行：白色成熟家兎に TOB 20 mg/kg を1回筋注して眼内移行の動態を検討した。

1) 前房内移行：前房水内へは2時間後 4.4 μg/ml の peak 値がえられ, 6時間後も 1.1 μg/ml の濃度が認められた。血清濃度との比, 房水/血清比は peak 時で 10.6% であつた。

2) 眼組織内濃度：房水濃度の peak 時2時間における眼組織内濃度は外眼部にかなり高濃度が認められ, 眼球内部へは低濃度の移行がみられた。

6. 実験的 *Pseudomonas* keratitis の治療実験：白

色成熟家兎眼角膜に臨床分離の *Ps. aeruginosa* を接種して発症させた *Pseudomonas* keratitis に，TOB 結膜下注射により治療実験を行なつた。対照眼（生食水結膜下注射）に比し明らかに治療効果が認められた。

7. 臨床効果：外麦粒腫4例，内麦粒腫4例，急性涙嚢炎3例，角膜浸潤4例，眼窩感染1例，化膿性虹彩毛様体炎2例および全眼球炎2例の計20例に対して，TOB 1回 40 mg，60 mg，80 mg を各1日1～3回筋注した。局所には，0.4% TOB 水溶液の点眼および結膜下注射，涙嚢洗滌を併用した。

Staph. aureus, *Staph. epidermidis*, GNB, *Ps. aeruginosa* を起炎菌とするそれぞれの疾患には著効ないし有効に作用したが，*Anaerobes*, *Strept. faecalis* によるものには無効またはやや効の成績がえられた。著効 5，有効 10，やや効 3，無効2の結果である。

8. 副作用

注射痛を訴えたものが2例にみられた。その他，アレルギー反応等，重篤なものはみられなかつた。

Cephradine

（誌上発表）

Ce-1 Cephradine に関する細菌学的評価

大槻雅子・西野武志・青山礼子
河野由美子・中村直隆・中沢昭三
京都薬科大学微生物学教室

Cephradine(CED) は米国 Squibb 社で開発された経口用 cephalorporin 系抗生物質で，今回私どもは構造類似のchphalexin(CEX) を比較薬剤として CED の細菌学的評価を行ない次の成績を得た。

1. 抗菌スペクトラムは CEX と同様で，その抗菌力も CEX とほぼ同じであつた。

2. 臨床分離ブドウ球菌，大腸菌に対する感受性は CEX と同様でブドウ球菌の場合は 6.25 μg/ml，大腸菌の場合は 12.5 μg/ml にピークを有する分布を示した。

3. 臨床分離ブドウ球菌，大腸菌における CED と CEX との相関関係についてはひじょうに良く相関した。

4. 抗菌力に及ぼす pH，培地人血清添加，接種菌量などの諸因子の影響についてブドウ球菌，大腸菌を用いて検討したが CEX と同様な態度を示した。

5. Penicillin 耐性ブドウ球菌，大腸菌から抽出した β-lactamase に対する安定性については CED, CEX はほとんど同じ態度を示し，ブドウ球菌から抽出した β-lactamase には両剤とも安定であつたが，大腸菌からの β-lactamase には不活化された。

6. 殺菌作用についてブドウ球菌，大腸菌を用い検討したが CEX のほうがやや殺菌作用が強いようである。

7. マウス実験的感染症に対する治療効果を penicillin 感受性ブドウ球菌，penicillin 耐性ブドウ球菌，肺炎球菌，レンサ球菌，大腸菌，変形菌について検討した。その治療効果はいずれの場合においても CEX とほぼ同程度であつた。

Ce-2 Cephradine の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性

菅原真一・五十嵐 勇・田島政三
三共株式会社中央研究所細菌部

Cephradine (CED と略す) は cephalexin (CEX) の7位側鎖のベンゼン環が 1,4-cyclohexadiene 環に置換された新規半合成セファロスポリン系剤である。

CED の抗菌スペクトラムは CEX に等しく，その力価は培地 pH の変動，培地中への馬血清の添加などでは余り影響を受けないが，接種菌量の多寡により MIC, MBC はやや変動した。通常 MIC の 2～4 倍濃度がMBC であつた。臨床分離株に対する感受性分布はブドウ球菌の場合 CED がやや優れ，大腸菌，肺炎桿菌の場合 CEX がやや優れていた。Biophotogram 上も sub-inhibitory level での G(−) 菌に対する抑制効果は CEX のほうがやや優れていた。

マウスにおける吸収，分布，排泄は，CED 経口投与時消化管からの吸収が，CEX 同様に良好で諸臓器にもよく分布し，皮下注射と同様に腎＞肝＞血＞肺＞筋，心，脾の分布パターンを示した。尿中への力価回収も経口，皮下注ともに良好で初期（0～3 時間）の尿中排泄量は CEX＞CED，中・後期（3～6・6～24 時間）では CED＞CEX となり CED は CEX に比してやや持続型の排泄パターンを示したが，0～24 時間尿中への力価回収率は両投与経路，両剤ともに 60% 前後で大差を認めない。

マウスのブドウ球菌，連鎖球菌，大腸菌，肺炎桿菌，変形菌各感染症に対する CED の経口および皮下注時の治療効果は CEX にほぼ匹敵し ED_{50} 値の CEX/CED 比は 0.6～2.0 であつた。また，経口治療成績のほうが皮下注射よりも良好である例が多かつた。

Ce-3 Cephradine に関する薬理学的研究（第1報） 一般薬理作用

荒谷春恵・山中康光
河野静子・建石英樹
広島大学薬理学教室

Cephradine(CED) の一般薬理作用を検討し，つぎの結果を得た。

1) カエル摘出心臓に対し，CED 10^{-2}g/ml までの量はほとんど影響を与えなかつたが，モルモット摘出心房に対し，CED 10^{-3}g/ml およびそれ以上の量で軽度振幅の減少がみとめられた。

2) ウサギ心電図（第II誘導）に対し，CED 100 mg/kg で一過性の徐脈がみられたが，波形，棘波の性状にはほとんど変化はなかつた。

3) Pentobarbital 麻酔ウサギの呼吸，血圧に対し，CED 80 mg/kg までの量はほとんど影響を与えなかつた。なお adrenaline (2 μg/kg) および acetylcholine (1 μg/kg) の感受性に対し，CED(40 mg/kg) はほとんど影響を与えなかつた。

4) ウサギ摘出耳殻血管に対し，CED 10^{-2}g/ml までの量はほとんど影響を与えなかつた。

5) ウサギ皮膚血管透過性に対し，CED 1,000 μg で血管透過性の軽度の亢進および透過開始時間の短縮がみとめられた。

6) ウサギ摘出腸管に対し，CED 10^{-3}g/ml までの量はほとんど影響を与えなかつた。また，$BaCl_2$ の亢進作用にほとんど影響を与えなかつた。

7) モルモット摘出腸管に対し，CED 2×10^{-3}g/ml までの量はほとんど影響を与えなかつた。また，acetylcholine および histamine の筋緊張亢進作用にほとんど影響を与えなかつた。

8) モルモット摘出気管に対し，CED 2×10^{-3}g/ml およびそれ以上の量で筋緊張の低下がみとめられた。

9) ラット非妊および妊娠摘出子宮に対し，それぞれ 2×10^{-3} g/ml および 2×10^{-4} g/ml 以上の量で自動運動の抑制がみとめられた。

10) CED 50～200 mg/kg/day (P. O.) 7日間連続投与したラットでは Na およびKの排泄は尿量にほぼ比例して減少の傾向をみとめるが，概して尿量の推移と一致し有意の差はみとめられなかつた。尿所見（pH, 蛋白質，ブドウ糖，ケトン体，ウロビリノーゲン，潜血）は対照群，適用前に比べほとんど変化はなかつた。

Ce-4 Cephradine に関する薬理学的研究（第2報） 中枢作用

山中康光・河野静子・荒谷春恵
広島大学薬理学教室

Cephradine(CED) の中枢作用を検討し，つぎの結果を得た。

1) マウスにエーテル麻酔時の麻酔導入時間および麻酔持続時間ならびに pentobarbital 50 mg/kg（腹腔内注射）を適用した際の睡眠時間は，CED 200 mg/kg（皮下注射，30 分）の前処置により，それぞれ対照群に比べほとんど差はなかつた。

2) マウスに電撃痙攣（140 V，1 msec 持続時間，100 c/sec の電流を 0.3 秒間通電）および pentetrazole 100 mg/kg（皮下注射）を適用した際の防御効果および痙攣発現時間，痙攣発現率は，CED 200 mg/kg（腹腔内注射，30 分）の前処置により，それぞれ対照群に比べほとんど差はなかつた。

3) マウスに CED 200 mg/kg を皮下注射後 15, 30, 45 および 60 分の疼痛反応発現時間（EDDY らの方法）はいずれの場合でも CED 適用前に比べほとんど差はなく，鎮痛作用はみとめられなかつた。

4) マウスに CED 200 mg/kg を皮下注射後，直後，15, 30, 45 および 60 分にその行動を影観察（TISLON の方法）すると，sedative-ataxic score は CED 適用前に比べほとんど差はなく，CED は ataxic あるいは筋弛緩作用をしめさなかつた。

5) マウスに CED 10～300 mg/kg を経口投与および静脈注射後 30～60 分間の自発運動量はいずれの場合も対照群に比べほとんど差はなかつた。

6) 犬に CED 10～100 mg/kg を経口投与および静脈注射 60 分後に apomorphine 20 μg/kg を静脈注射した際の嘔吐回数は対照群に比べほとんど差はなかつた。

7) 慢性電極植込ラットおよび急性猫下位脊椎断脳標本に CED 300 mg/kg（皮下および腹腔内注射）および CED 30, 100 mg/kg（静脈注射）を適用後3時間内の脳波および行動はいずれの場合も対照群に比べほとんど差はなかつた。

Ce-5 Cephradine の基礎的ならびに臨床的検討

島田佐仲・高橋正人・藤井俊宥
権田信之・藤森一平・勝　正孝
川崎市立川崎病院内科
宮崎亮之助・浅羽理代子
同　中検

われわれは新しく合成されたセファロスポリン系抗生剤セフラジンにつき基礎的ならびに臨床的検討を加えたので報告する。先ず当院において病巣から新たに分離された各種細菌につき MIC を測定した。大腸菌 28 株では 25 株が 6.25 μg/ml で同時に測定した CER, CEX に比して 1～2 管高い値を示すものが多かつた。耐性菌

はみられなかつた。クレブシェラ3株も同様であつた。変形菌9株では 3.12 が1株, 6.25 が3株で他は 100 μg/ml 以上であつた。緑膿菌11株はすべて耐性であつた。ブ菌は18株であつたが 0.78 が2株, 1.56 が11株, 3.12 が3株で2株が耐性であつた。この値は CEX とほぼ同様であつたが, CER に比較して 2～3 管高い値であつた。

次に臨床例であるが対象は当院内科入院中の患者8例で, 男2例, 女6例, 年齢は31歳から75歳におよんでいた。疾患の内訳は尿路感染症4例, 気管支炎3例, 心カテーテル後の発熱1例である。尿路感染症4例の起炎菌は大腸菌3例, クレブシェラ1例であつた。3例の気管支炎と1例の発熱例では原因菌と思われるものは検出し得なかつた。尿路感染症に対する効果をみると, 大腸菌による3例では1日 1g ずつ 5～10 日間使用し, 2例に有効であつた。無効の1例は脳卒中後の右片麻痺に尿路感染症を合併したもので, 1日 1g ずつ7日間投与したが原因菌は消失せず, 無効と判定した。クレブシェラによる1例は1日 2g の投与により有効であつた。気管支炎3例ではすべて1日 2g の投与を行なつたが, 2例で下熱, せき, 痰の軽減などの臨床効果を認めた。無効の1例は SLE の経過中気管支炎を併発したもので3日間の投与で好転せず, 他剤に変更した。

心カテーテル後の発熱例は原因不明であつたが, 1回 250 mg の投与後数時間で全身に発疹を来したので中止した。以上8例の使用例のうち5例に有効であつたが, 1例に副作用と思われる全身の発疹をみた。しかし, その他の例では血液像, 肝機能検査に異常はなかつた。

Ce-6 新抗生物質に関する基礎的, 臨床的研究—Cephradine について—

原 耕平・那須 勝・斉藤 厚
堤 恒雄・広田正毅・中富昌夫
岩永正明・堀内信宏
長崎大学第2内科

林 愛・猿渡勝彦・餅田親子
伊折文秋・川脇千賀子
同検査部

新しく開発された cepharosporin 系抗生物質である cephradine (以下, CED と略) について以下の事項を主に同系統の cephalexin (以下, CEX と略) と比較検討を行なつた。

1. 抗菌力：各種臨床材料分離菌 676 株(Gram 陽性球菌 195 株, Gram 陰性桿菌 481 株) および標準株 21 株について, 日本化学療法学会基準の寒天平板希釈法で MIC を求めた。

大多数の菌種に対して CED は CEX とほぼ同等の抗菌力を示した。

2. 吸収, 排泄：健康成人5人について CED と CEX をおのおの空腹時に 500 mg 内服させた場合の血中濃度および尿中排泄率を cross over 法により求めた。

血中濃度は個人差があり, かなりばらつきがあつたが, いずれも平均ピーク値は1時間目にあり CED は 8.6 μg/ml, CEX は 17.1 μg/ml を示し, 全体にやや CEX が高い傾向にあつた。

尿中排泄率は6時間までに CED は 76～96.3% であつた。

3. 臓器内濃度：Wistar 系 rat(♂, 平均体重 200 g) を用い CED 20 mg/kg 内服させた場合の臓器内分布を求めた。

腎に最も高く, 以下, 肝, 血清, 肺の順であつた。

4. 臨床：呼吸器感染症に使用し CED の効果をみた。すべて1日 2g 分4投与を行なつた。気管支肺炎3例は, いずれも著効ないし有効であつた。さらに検討中であるが, 現在までとくに副作用は認めていない。

Ce-7 Cephradine にかんする研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤
嶋田甚五郎・大森雅久・小林千鶴子
柴 孝也・山路武久・三枝幹文
東京慈恵会医科大学第3内科

新しい cephalosporin 誘導体である cephradine について基礎的, 臨床的検討を行なつたところ, 本剤の *Staph. aureus*, *Esch. coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力, 健康成人に経口使用したさいの血中・尿中濃度, half life は cephalexin のそれとよく類似していることが判明した。また臨床使用成績では cephalexin と同等の臨床成果がえられる印象であつた。

Ce-8 Cephradine に関する研究

真下啓明・深谷一太
国井乙彦・鈴木 誠
東京大学医科学研究所内科

Cephradine はセファロスポリン系の新しい抗生物質で, cephalexin ときわめて類似した構造と作用をもつ物質である。本剤についての検討成績を報告する。

マウスに経口投与したときの臓器内濃度を, そのピーク値の順序からみると, 腎, 肝, 血清, 腸壁, 肺となつ

た。マウス臓器ホモジネートと薬剤との混合後 37°C に1時間置いたのち，遠沈上清中の濃度を測定すると，予測値の 50～70% の活性を示した。

64 歳男子の胆嚢炎＋胆石症の1例に1日 2g 10 日間使用した。胆汁中からの大腸菌は使用前後において菌数は変らなかつた。58 歳女子の胆汁性肝硬変を有し，胆汁から大腸菌を証明した胆道炎の1例に，1日 2g 3日間用いたが，発熱状況不変であつた。

慢性気管支炎の患者で，喀痰増加時，培養にては常在菌叢であつたが，本剤1日 1g×14 日間使用したところ，1日約 30 コあつた喀痰は 10～15 コと減少し，黄色調が消え有効と考えられた。

不完全重複尿管を有する尿路感染症に1日 2g 14 日間経口投与し（原因菌 α-レンサ球菌＞10^5/ml），菌消失をみ有効と考えられた。しかし，投与終了後8日目再び発症し，尿中からプロテウス・ミラビリスを ＞10^5/ml に証明した。

Ce-9 Cephradine の臨床的研究

山作房之輔・武田　元・川島士郎
新潟大学第2内科
青木正作・関　　剛
厚生連上越総合病院内科
貝沼知男
新潟労災病院内科

Cephradine を 14 例の感染症に使用した。

急性扁桃炎3例は1日量 1g 内服により治癒した。肺炎の5例は1日量 1～1.5g の内服により自覚症状はおおむね1週間以内に消失したが，胸部X線像は1例を除き陰影の消失に 14～37 日を要し，治癒が遷延する傾向がみられ，有効3例，やや有効2例であつた。大腸菌性急性腎盂腎炎2例，同急性膀胱炎3例，同無症候性細菌尿1例は1日量 1～2g の内服により症状，細菌尿の消失，尿所見の正常化がみられ，有効であつた。肺炎の1例に本剤使用中に 10% 程度の好酸球増加がみられたが症状はなく，その他，肝機能障害も認めなかつた。

Ce-10 Cephradine に関する基礎的，臨床的研究

松本慶蔵・木村久男・宇塚良夫
野口行雄・西岡きよ・本田一陽
東北大学第1内科

経口 cephalosporin 系抗生物質の1つである cephradine が開発され，基礎的，臨床的に本剤に関する検討を行なつたので報告する。

1） 呼吸器由来ブドウ球菌および肺炎桿菌につき，本剤に関する感受性を検討した。病原ブドウ球菌 26 株の本剤に対する感受性は 12.5～1.56 μg/ml に分布し，ピークは 6.25～3.13 μg/ml に存する。

2） 呼吸器由来肺炎桿菌 25 株の本剤に対する感受性は 12.5 μg/ml：2株：100 μg/ml：4株，他はすべて ＞100 μg/ml であつた。

3） CED の血中濃度推移を食前投与2例，食後2例で 500 mg 投与で比較したところ，傾向として食前投与がすぐれており，6～14.5 μg/ml のピーク値が得られ半減期は 2～3 時間にある。食後投与ピーク値は 3.2～6.2 μg/ml であつた。

4） CED の5日間 1.0g/日2例，2.0g/日1例で比較したところ，2.0g 投与例は 1g 投与例より高い血中濃度が得られた。

5） CED のラットにおける臓器内濃度を 50 mg/kg 筋注で追求したところ，腎≫肝＞血液＞肺の順であつた。排泄が速やかな薬剤と推定される。

6） CED を 1.5～2.0g/日を中心に 13 症例に投与した成績は，尿路感染症が中心ではあるが，有効・著効 11 例，無効1例，不明1例であつた。1例に下痢を認めただけで他に副作用はない。

Ce-11 Cephradine の毒性試験ならびに臨床使用経験

大久保　滉・岡本緩子・呉　京修
右馬文彦・上田良弘
関西医科大学第1内科

Cephradine の毒性試験の一環として，まずラットに 500 mg/kg，1,000 mg/kg を，2，4，6，8，10 日間投与し，その血液学的検査(赤，白血球数，血色素量，Ht，網赤血球数，栓球数ならびに白血球像）および血液臨床生化学的検査(アルカリフォスファターゼ活性値，GOT，GPT，ロイシンアミノペプチダーゼ活性値，総コレステロール，尿素窒素，血糖，総蛋白量ならびに A/G 比）の検査を経日的におこなつた。その結果，1,000 mg/kg 投与群において4日目に血色素量および好中球数が一時的に増加するのがみられたが，意義あるものとは思われない。次にウサギに cephradine 100 mg/kg，500 mg/kg を 14 日間投与して，ラットの場合と同様な血液学的検査ならびに骨髄への影響をしらべた。その結果，100 mg/kg 投与群で投与後4日目に白血球数ならびに好中球数の減少する例が多かつたが，すぐ回復し，また Ht 値が 100 mg/kg，500 mg/kg 投与群ともにやや低

下の傾向をみとめただけで，他の諸検査成績ではとくに著変をみとめなかつた。

臨床的に cephradine を気道感染症6例，尿路疾患2例，耳下腺炎および虫垂炎の各1例，計 11 例に1日 1g(分 4) 投与し，その効果を検討した。有効4例，やや有効4例，不変2例，不明1例で，副作用はなかつた。

Ce-12 Cephradine にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・尾崎達郎・浅井倶和
川合萓英・久保研二・寺田忠之
塩田憲三
大阪市立大学第1内科
東 朋嗣・赤尾 満・羽田 冋
大阪市立桃山病院感染症センター

Cephalosporin の新しい誘導体，Cephradine (以下，CED) について検討を行ない，以下の成績を得た。

1) 抗菌力：病巣分離菌に対する CED の抗菌力を同時に測定した CEX の抗菌力と比較した。感受性測定法は日本化学療法学会標準法である。

Staphyloc. aureus 45 株の感受性のピークは 6.25 μg/ml, *E. coli* 50 株の感受性ピークは 25 μg/ml, *Klebsiella* 22 株の感受性ピークは 12.5 μg/ml に認められ，CED と CEX の間に，全く抗菌力の差を認めなかつた。

2) 吸収，排泄：3例の健康成人に CED 1回 500 mg を経口投与し，血中濃度と尿中濃度を枯草菌を検定菌としたカップ法により測定した。

血中濃度の推移は，30 分後 trace～8.0 μg/ml (平均 4.2 μg/ml)，1時間後 1.4～16.5 μg/ml (平均 8.8 μg/ml)，2時間後 3.5～9.0 μg/ml (平均 5.7 μg/ml)，4時間後 0～2.0 μg/ml (平均 0.7 μg/ml) を示し，6時間は全例抗菌活性を検出し得なかつた。6時間内の尿中回収率は 95.0～98.4%，平均 96.4%を示した。

臨床成績：呼吸器感染症 15 例，尿路感染症2例，卵巣膿瘍1例，計 18 例に CED を投与した。

急性咽頭炎5例中著効3例，有効1例，無効1例，急性扁桃炎1例は著効，急性気管支炎2例中著効，有効各1例，慢性気管支炎1例は無効，気管支肺炎4例中有効1例，やや有効2例，無効1例，感染を伴なつた気管支喘息1例は有効，肺がん混合感染の1例は無効に終つた。

慢性腎盂腎炎2例はともに有効，卵巣膿瘍も有効の成績を収めた。

副作用として，悪心，胸やけ各1例を認めたが，肝機能，腎機能，末梢血液像に異常を来たした症例はない。

Ce-13 Cephradine の基礎的，臨床的研究

中川圭一・可部順三郎・渡辺健太郎
木原令夫・福井 洸
東京共済病院内科
横沢光博
同 検査科

新しい cephalosporin 系抗生物質 cephradine (CED) につき基礎的，臨床的検討を加えたので報告する。CED は CEX と類似の抗生剤で，病巣分離の黄色ブ菌 50 株に対しては CEX とほとんど同じ感受性を示し，*E. coli* 50 株に対しては CEX がややすぐれた感受性を示した。CED 250 mg 空腹時投与の場合には peak は1時間後で約 10 μg/ml であるが，同量食後投与の場合には peak は2時間後で約 5 μg/ml となり，あきらかに食事の影響がみとめられた。尿中排泄率は6時間までで空腹時では 65%，食後投与では 45% であつた。

CED 投与例は急性肺炎5例，肺化膿症1例，慢性気管支炎の急性増悪1例，気管支拡張症あるいは肺気腫の2次感染5例，急性気管支炎，急性扁桃炎各1例，急性腎盂腎炎4例の計 18 例に，CED 1日 1～2g を 1～2 週間使用し，有効 12 例，無効4例，効果不明2例の結果をえた。無効4例の起炎菌は緑膿菌1例，*Klebsiella* 2例，肺炎球菌1例であつた。また副作用として発疹1例，腹痛1例がみとめられた。

Ce-14 Cephradine の基礎的，臨床的検討

小林章男
千葉大学検査部
東条静夫・成田光陽
宍戸英雄・小山哲夫
同 第1内科

現在病院検査室で分離される菌種はグラム陰性桿菌が大部分である。グラム陽性菌の分離は少なく，この菌には種々の抗生剤が有効である。従がつて cephradine のグラム陰性菌にも有効である点が臨床応用に期待される。またこの薬剤が経口投与が可能で，副作用も少ない点から臨床応用の道が広いと考えられる。

そこで臨床分離大腸菌 30 株について，cephradine の抗菌力を，試験管希釈法により MIC と MBC を測定し，cephalexin のそれとを比較した。Cephalexin のほうが MIC, MBC ともわずか cephradine より低価を示した。しかし cephradine のほうで，MIC と MBC の差の少ない株が有意義に多くみられた。すなわち，cephra-

dine のほうが cephalexin より，MIC 値と MBC 値が一致している株が多く，濃度が少しでも上ると急速な殺菌効果がみられる傾向があつた。このことはさらにクレブシェラ，*Proteus mirabilis* の株についても検討した。

次に臨床的に5名の尿路感染症について，cephradine の効果を検討した。単純性急性腎盂腎炎3症例では，cephradine 1日 1～2g，2～4 週の経口投与で，全例治癒させえた。しかし慢性腎盂腎炎の2例には，1日1g，4週間の経口投与でも，いつたんは症状軽快したが，まもなく再排菌がみられた。

Ce-15　Cephradine の研究

加藤康道・斎藤　玲
北海道大学第2内科
富沢磨須美
札幌北辰病院内科
中山一朗
札幌鉄道病院内科
矢島　戩
苫小牧市立病院
桜庭喬匠
滝川市立病院
出内秀人
栗山日赤病院

新らしい cephalosporin 剤である cephradine (CED) につき，次の検討を加えたので報告する。

1)　各種病原菌に対する抗菌力

黄色ブドウ球菌 23 株，大腸菌 14 株，*Klebsiella* 4 株，緑膿菌5株を用い化療学会標準法で CED, CEX の抗菌力を検討した。いずれも MIC 値に大差なく，抗菌力は CEX と同程度であつた。また緑膿菌に対しては両者とも 100 μg/ml 以上であつた。

2)　ヒトに経口投与時の血中濃度

臨床例3例に 500 mg 1回経口投与時の平均血中濃度は1時間 16.6 μg/ml，2時間 7.2 で6時間では測定限界以下であつた。6時間までの尿中回収率は平均 56.5% である。測定は溶連菌 S-8 株による重層法である。

3)　臨床検討

28 例の各種感染症につき臨床効果を検討した。呼吸器感染症 11 例，胆道感染症4例，尿路感染症 13 例で，検出菌は呼吸器感染症では不明例が多いが，胆道，尿路感染症では大部分が大腸菌であつた。投与量は 1～2g で，投与期間は 1～2 週間が多かつた。効果は呼吸器では有効 12，無効 1，胆道では全例有効，尿路では臨床的に 12 例が有効であつたが，細菌学的には有効 10，無効3例であつた。副作用としては胃腸障害2例であり，また投与前後の検査所見で著明な異常はみられない。

Ce-16　Cephradine の使用経験

後藤幸夫・小沼　賢
東海逓信病院内科

大葉性肺炎1例，急性気管支肺炎3例，急性気管支炎3例，急性扁桃腺炎5例の計 12 例に cephradine を使用して臨床効果を検討した結果，肺炎では著効2例，有効2例，急性気管支炎では著効1例，やや有効2例，急性扁桃炎では著効3例，有効2例の成績であつた。投与量は1日 1.5 ないし 2g で，投与期間は4日から 27 日におよび，10 日前後の症例が多かつた。肺炎にも有効性が期待できる成績で，特記すべき副作用もない。

Ce-17　Cephradine に関する基礎的ならびに臨床的研究

西沢夏生・河盛勇造
国立泉北病院内科

Cephradine (CED) の試験管内抗菌力を，CEX を対照とし，日本化学療法学会標準法にしたがつて，寒天平板希釈法により測定した。黄色ブドウ球菌 20 株については，CED は8株に対し 1.56 μg/ml，12 株に対し 3.13 μg/ml の MIC を示し，CEX にほぼ匹敵していた。大腸菌6株についても CEX とほぼ同程度で，6.25～50 μg/ml の MIC を示したが，緑膿菌 10 株に対してはすべて 100 μg/ml でも全く抗菌力を示さなかつた。

CED 500 mg を内服させた後，1，2 および4時間の血清中濃度を，枯草菌を指示菌とした平板カップ法により定量した。肝および腎機能正常の2症例について得られた成績は，1時間後 17.5～25 μg/ml，2時間後 12.5～16 μg/ml，4時間後 6.3～8.5 μg/ml であつた。なお標準曲線は燐酸緩衝液による溶液を用いた。

以上の成績から，CED は CEX とほぼ同程度の抗菌効果が期待されるので，呼吸器感染症の数例に投与し，その臨床効果を検討中である。

Ce-18 Cephradine の基礎的および臨床的研究

徳臣晴比古・志摩 清・福田安嗣
徳永勝正・浜田和裕・関藤公子
今村重洋
熊本大学第一内科学教室
野津手晴男
宮崎県立延岡病院
弘 雍正
国立療養所豊福園
中原典彦
新別府病院
賀来隆二
水俣市立病院
金子定邦
出水市立病院

目的：Cephalosporin C 系抗生剤の1つである Cephradine(CED) を用い，基礎的，臨床的検討を行なつた。

対象：呼吸器感染症計 24 例，うち気管支肺炎8例，肺炎1例，肺化膿症2例の急性呼吸器感染症 11 例，気管支拡張症8例，慢性気管支炎5例の慢性呼吸器感染症 13 例である。

投与方法：CED を1回 250～500 mg 1日4回，空腹時に投与した。投与期間は 3～25 日である。

臨床効果：急性呼吸器感染症では，有効は11 例中9例であつたが，11 例中2例は皮膚の発赤，全身の瘙痒感などの副作用のため投与を中止した。慢性呼吸器感染症では，有効は 13 例中9例で，無効は 13 例中4例であつた。

患者分離菌に対する CED の効果：Gram 陽性球菌 11 例，全例有効であつた。Gram 陰性桿菌 10 例では，有効6例，無効4例であつた。

試験管内抗菌力 (MIC)：保存患者分離菌に対して CED と CEX の抗菌力の比較検討を行なつた。*Staph. aureus* 55 株では，CED, CEX ともに MIC は 3.2 μg/ml に peak を有し，CED は 6.25 μg/ml, CEX は 3.2 μg/ml にて全株の発育阻止が認められた。*E. coli* 13 株では，CEC, CEX ともに MIC は 12.5 μg/ml に peak を有し，全株ともに 25 μg/ml にて発育阻止を認めた。*Kleb. pneumoniae* 12 株では，peak はともに 12.5 μg/ml であり，CED では 100 μg/ml にて全株発育阻止を認めたが，CEX では 100 μg/ml 以上の耐性菌が1株認められた。以上のとおり，*Staph. aureus*, *E. coli*, *Kleb. pneumoniae* に対して CED は CEX と同程度の抗菌力を示した。*Proteus* 32 株では，CED の MIC の peak は 25 μg/ml で，CEX は 12.5 μg/ml であつた。両者に対して 100 μg/ml 以上の耐性菌が1株認められた。*Proteus* においては CED より CEX の抗菌力がややすぐれている印象を受けた。*Pseudomonas* 22 株では，全株 100 μg/ml 以上で抗菌力を示さなかつた。

血清中，喀痰中濃度：CED, CEX 500 mg を 10 例の同一患者に内服させ，1，2，4，6 時間後の血清および喀痰中濃度を測定し比較した。血清中濃度では，CED, CEX ともにその最高値は1時間から2時間にあり，CED 7.4～13.5 μg/ml で平均 10.7 μg/ml であり，CEX 11.0～15.0 μg/ml で平均 13.0 μg/ml であつた。喀痰中濃度では，CED, CEX ともに経時的には一定の傾向はなく，喀痰中の最高値の平均は，CED 2.6 μg/ml, CEX 2.7 μg/ml であつた。血清中濃度では CEX が CED よりやや高い傾向が認められたが，喀痰中濃度では有意の差は認められなかつた。

結論：CED は急性呼吸器感染症に対して全例有効であつたが，慢性呼吸器感染症に対しては 69.2%(13 例中9例）の有効率を示した。試験管内抗菌力，血清，喀痰中濃度の比較においては，CED, CEX はほぼ同じ傾向を示した。CED は呼吸器感染症に対して CEX と同様の効果を期待しうる抗生剤である。

Ce-19 2, 3 の小児期細菌感染症に対する Cephradine (CED) ドライシロップの使用経験

堀 誠・河野三郎
城 宏輔・岡本和美
国立小児病院感染科

国立小児病院感染科に入院した 18 例の小児を対象として，CED ドライシロップを投与し，その臨床効果を検討した。年齢は0歳～9歳，性別は男 8，女 10 であり，疾患の内訳は，細菌性肺炎・膿胸4例，急性気管支炎2例，腺窩性扁桃炎2例，急性腎盂膀胱炎6例，化膿性リンパ管炎，リンパ節炎2例である。

分離菌は，肺炎，膿胸では黄色ブドウ球菌2例，クレブシェラ1例，急性気管支炎では黄色ブドウ球菌2例，ヘモフィルス1例，腺窩性扁桃炎は黄色ブドウ球菌2例，腎盂膀胱炎では大腸菌5例，腸球菌1例，リンパ節炎では，セラチア，溶連菌，黄色ブドウ球菌が各1例であつた。

投与量は，50～80 mg/kg で，分 3，食後に内用させた。総投与量は，4.4～16 g であつた。効果判定は，発熱その他の自覚症状・他覚症状の改善，血沈，白血球

数，像，胸部X線所見，菌排泄の陰性化等を参考として，使用後3日以内に著明な上記所見の改善をみるものを著効，5日以内を有効，他は無効とした。

本剤使用による臨床効果は，肺炎，膿胸4例有効，急性気管支炎2例中有効1，無効1，腺窩性扁桃炎2例中著効1，有効1，急性腎盂膀胱炎6例中著効5，有効1，化膿性リンパ管炎，リンパ節炎4例中著効1，有効1，無効2であつた。以上18例中，著効7，有効8，無効3で有効率は83.3% であつた。

無効例の内訳は，黄色ブドウ球菌が分離された5歳の急性気管支炎，セラチアが分離された7歳の頸部化膿性リンパ節炎，β溶連菌の分離された5歳の頸部化膿性リンパ節炎の例であつた。

なお，今回の臨床観察では，特記すべき副作用はみとめられなかつた。

Ce-20 小児科領域における Cephradine の効果

原田素彦・河野信晴・富永　薫
中島哲也・榊　真弓・福島憲子
本広　孝・山下文雄
久留米大学小児科

米国の Squibb 社で開発されたセファロスポリン系新抗生物質で cephalexin 類似薬剤である cephradine の各種製剤中ドライシロップ剤を呼吸器感染症および尿路感染症50例に投与し，その臨床効果および副作用を検討，臨床分離株に対する，本剤の抗菌力を測定したのでその成績を報告する。

Ce-21 Cephradine dry syrup の小児科領域における検討

中沢　進・佐藤　肇・渡辺　修
藤井尚道・平間裕一・山口　剛
東京都立荏原病院，昭和大学小児科
岡　　　秀
田園調布中央病院小児科
近岡秀次郎
高津中央病院小児科

Cephradine 対A群溶連菌 MIC，内服後の小児血中濃度，各種感染症治療成績について報告する。

Ce-22 小児科領域における Cephradine の臨床的検討

南部春生・吉岡　一
北海道大学小児科

私達は cephradine 顆粒を小児科領域において臨床投与を行なつたので，その成績を報告する。

使用対象：呼吸器感染症を主とした小児感染症で，気管支炎2例，肺炎15例，臀部膿瘍2例，化膿性扁桃炎・化膿性中耳炎各1例の計21例である。

使用量：症例に応じて差はあるが，ほぼ20～50 mg/kg/day の範囲で5～14日間使用した。

効果：肺炎の2例が25 mg/kg/day で無効でこれを50 mg/kg/day として有効となつたが，この例を無効として考慮した有効率は85.7% であつた。肺炎に対する使用量は50 mg/kg/day 以上が望ましい。

副作用：特記すべき副作用は無く，また GOT, GPT, Urea N その他の諸検査でも異常所見は認められなかつた。

Ce-23 小児科領域における Cephradine の検討

西村忠史・小谷　泰・吉田亮三
浅谷泰規・高島俊夫
大阪医科大学小児科

近年小児各種細菌性感染症に合成セファロスポリン系薬剤の使用される機会は極めて多い。

今回演者らは合成セファロスポリン経口剤である cephradine(CED) を検討する機会を得たので，その基礎的ならびに臨床的成績について報告する。

抗菌力については，coagulase 陽性ブ菌31株の CED 感受性を平板稀釈法で行ない，CER, CEX のそれと比較した。感受性分布ピークは6.25 μg/ml にあり，0.78～12.5 μg/ml の分布を示した。CER, CEX との感受性相関では，CEX とはほぼ相関したが，CER には3～4管抗菌力は劣つた。大腸菌22株の感受性分布は6.25～100 μg/ml 以上にわたり，分布ピークは12.5 μg/ml と100 μg/ml 以上にみられた。そして CEX とは感受性は相関したが，CER に比べると，抗菌力は2～3管劣つた。

CED の吸収，排泄は健康小児2例について検討した。CED dry syrup 1回25 mg/kg (CED に換算) 投与時の血中濃度推移は，投与1時間後にピークがみられ，平均18.5 μg/ml，2時間後7.9 μg/ml で，4時間以後ほ

とんど血中に証明されない。なお，尿中排泄率は6時間まで80.6%，89.1%と極めてよく，大部分が4時間までに排泄された。

臨床検討は現在まで8例，すなわち扁桃炎4例，膿痂疹2例，咽頭気管支炎，気管支炎それぞれ1例を対象とし，CED dry syrup 1日25～56 mg/kg 1日4回に分け内服させた。臨床効果は有効6例，無効2例で，無効例は扁桃炎および気管支炎症例であつた。副作用としては好酸球増多が1例にみられたが他に特記すべきものはなかつた。さらに症例をまし，細菌学的検討を併せて行なつている。

Ce-24 Cephradine dry syrup に関する基礎的，臨床的研究

小林　裕・森川嘉郎
神戸市立中央市民病院小児科
赤石強司・西尾利一
天理よろづ相談所病院小児科
小林陽之助
広島大学医学部小児科学教室
寺村文男・森本健一
静岡県立中央病院小児科
福田文男
同　臨床検査科

新セファロスポリンC系抗生剤 Cephradine dry syrup について検討した。

本剤の吸収はきわめて良好で，血中濃度は内服後1時間までに peak に達し，cross over で，12.5 mg/kg と 25 mg/kg 1回経口投与を比較すると，明瞭な dose response を示し，4時間では全例血中から検出できなかつた。なお，食餌は吸収に対し明らかな影響は与えないように思われた。尿中には6時間までに72～88%が回収された。ただし，25 mg/kg 投与時の6時間までの尿中回収率は，cross over 例で，52～65%と低く，これが偶然の偏りとして測定誤差が表われたものか，または理由があるのかについては，目下検討中である。

69例の小児細菌感染症に対する本剤の効果を検討した。尿路感染症30例，扁桃炎34例，その他5例で，年齢は6カ月から13歳の間に分布していた。投与開始後72時間以内に起炎菌，主要所見が消失したものを著効，120時間以内に消失したものを有効，その他を無効として判定すると，尿路感染症では著効16例，有効9例，無効5例，有効率83.3%，扁桃炎では著効16例，有効16例，無効2例，有効率94.1%，その他の5例では著効1例，有効3例，無効1例であつた。全体としての有効率は88.4%となる。

副作用として，3例に下痢，2例に発疹を認めたものがあつたが，いずれも投与継続中に消失した。また，GOT, GPT の上昇，BUN, NPN の上昇，好酸球増多も数例に見られたが，一過性で投与終了後正常化し，いつぽう投与前異常高値を示しながら，投与中に正常化したものもかなりあつたことも考えあわせると，本剤との因果関係は明らかでない。

本剤の味と匂いは，小児に充分に受入れられるものであつた。

Ce-25 Cephradine による小児感染症の治療成績

福井　昭・日野千恵子
浜脇光範・塩田康夫
高知県立中央病院小児科

対象：昭和48年7月から昭和49年3月までの間に，男児21名，女児18名，計39例を，セフラジンにより治療した。疾患の内訳は，咽頭炎，扁桃炎，気管支炎，化膿性リンパ節炎，膿痂疹，癤，膿瘍，術後創感染，蜂窩織炎，臍炎，尿路感染症，女児の外陰炎などで，いずれも日常小児の診療においてしばしば遭遇するありふれた感染症である。

使用法：30～50 mg/kg のドライシロップを，8時間毎に1日3回に分服させた。

分離菌：*Staphylo. aureus* が最も多く21株，ついで *E. coli* が5株，その他 *Klebsiella*, *Prot. mirabilis* などであつた。

成績：呼吸器感染17例中，著効7，有効6，やや効3，無効1例で，13/17(76.4%)に有効であつた。表在性の皮膚感染に対しては，19例中著効5，有効11，やや効なし，無効1，不明2例で，その有効率(16/17)は94.1%とすぐれている。尿路，外陰部感染の症例は少なく，有効，やや効，不明各1例であり，効果の判定は困難である。

菌別の効果は，*Staphylo.* に対して18/19(94.7%)に奏効したが，*E. coli* では2/4(50%)であつた。

副作用：一過性に，発疹，下痢が各1例ずつみられた。ただし，この下痢は本剤による副作用ではない可能性が強い。

結論：セフラジンにより，日常みられる小児の感染症39例を治療して，つぎの結果をえた。

1. 著効12，有効18，やや効4，無効2，不明3例で，有効率は83.3%であつた。

2. 表在性の皮膚感染症にすぐれた効果をしめし（有

効率 94.1%)，呼吸器系感染にも有効であつた（有効率76.4%)。

3. ブドウ球菌感染に対し，最もすぐれた効果をしめしている（有効率 94.7%)。

4. 副作用：一過性の発疹1例を除いては，他に重大な副作用の出現はみられなかつた。

Ce-26 Cephradine の吸収・排泄・代謝と外科臨床分離菌に対する MIC について

石山俊次・中山一誠・岩本英男
岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道
坂田育弘・川村弘志・柴田賀代子
水足裕子
日本大学第3外科

Cephradine 500 mg を健康成人3名に経口投与し，その体液内濃度を *B. sub.* ATCC 6633 株を検定菌とする cup 法にて測定した。その結果，血中濃度は1時間後にピークがあり，平均 12.2 μg/ml を示し，6時間後では 0.8 μg/ml を示した。尿中濃度においては，投与後1時間にピークがあり平均 4,133 μg/ml を示し，6時間後では 96 μg/ml を示した。また，6時間までの平均尿中回収率は 90.2% であつた。尿中内の代謝物を検討する目的で TLC を用いた bioautogram を作製し，その結果，3名とも cephradine と同一の Rf 値を示す spot を認め，その他の代謝物は認められなかつた。

臓器内濃度については，SD 系 rat に 20 mg/kg 経口投与し，1/2, 1, 2, 4 時間後における各濃度を cup 法にて測定した。その濃度ピークは 1/2～1 時間にあたり，腎>肝>血清>脾>肺>心の順序で，脳には証明し得なかつた。SD 系 rat 胆汁中濃度は，投与後次第に上昇して4時間後で 176.5 μg/ml であつた。尿中濃度では2時間後にピークがあり，2,005 μg/ml であつた。

病巣分離菌に対する MIC を化療標準法にて測定した。黄色ブ菌においては，CED は CEG, CEX と同様の分布を示し，大腸菌においても同様であつた。

Ce-27 外科領域における Cephradine の基礎的，臨床的検討

石井哲也・横山　隆・島筒志郎
岸　大三郎・中井志郎・杉原英樹
竹田真円
広島大学第1外科

Cephalosporin 系の新抗生物質 cephradine について，外科的病巣分離菌に対する抗菌力，血清中および胆汁中濃度，尿中排泄量，外科的表在性感染について検討を行なつた。

In vitro の抗菌力では cephalexin とほぼ同様の抗菌力を示し，とくに *Staphylococcus aureus* に対しては良好な感受性を有していた。*B. subtilis* ATCC 6633 を用いて，薄層カップ法にて検討した結果，健康成人3名，空腹時 500 mg 内服では1時間後に peak を示し，平均 12 μg/ml であつた。尿中排泄量は6時間以内で 70～80 % と良好な排泄率であつた。胆汁中濃度を総胆管ドレーンを入れた患者に，500 mg 内服して測定した結果，個人差が大で，最高濃度 1～3 μg/ml であつた。

外科的表在性感染患者に cephraidne を投与して，臨床成績を検討した結果，病巣から *Staphylococcus* を検出した症例には良好な効果を認めた。なお，特記すべき副作用はみとめなかつた。

Ce-28 Cephradine の外科領域における基礎的，臨床的検討

加藤繁次・宮崎道夫・橋本正夫
田中豊治・池田武彦
東京歯科大学外科

セファロスポリン系の新規抗生物質である cephradine について若干の基礎的研究ならびに臨床成績について検討する機会を得たので報告する。

I　血中濃度および胆汁内濃度

Cephradine(CED) 500 mg を経口投与し，その血中濃度，および胆汁内濃度を *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とした cup 法にて測定した。血中濃度は3時間後 8.4 μg/ml とピークを示し，4時間後 4.9 μg/ml と減少，以後測定不能となつた。また胆汁内濃度では，いずれも測定不能であり，胆汁移行が不良であることが推測される。

II　感受性分布

本院外来および入院患者の外科的感染症から分離した *Staph. aur.* 22 株，*E. coli* 11 株に対する MIC を測定した。本剤の *Staph. aur.* に対する MIC は 6.25～0.39 μg/ml の間に分布し，1.56 μg/ml にピークを示した。いつぽう，*E. coli* 11 株に対する MIC においても，本剤は 2.5～6.25 μg/ml の間に分布し，CEX に比して1稀釈段階低い。また CER とはほぼ同じ抗菌力を示した。

III　臨床成績

主として表在性軟部組織感染症 23 例に CED を投与し，その臨床効果を検討した。疾患別では癤が 10 例，癤症が7例，感染性粉瘤2例，その他4例であつた。起

因菌は不明8例を除いて*Staph. aur.* が12株, *Staph. epid.*, *Citrobacter*, *Proteus vulgaris* が各1株検出された。総合判定は, 23例中著効を示したもの11例(47.8%), 有効6例(26%)で, やや有効5例(21.8%), 無効1例であつた。

IV 副作用

23例中1例に下痢症状を認めたが投与1日後, 症状も軽快し以後下痢症状は出現しなかつた。

Ce-29 外科領域におけるCephradineの基礎的, 臨床的研究

柴田清人・藤井修照・品川長夫
村松 泰・鈴木芳太郎・高岡哲郎
名古屋市立大学第1外科

外科領域における感染症に対しcephradineの臨床的検討を行なうとともに, 本剤の基礎的検討も行なつた。Cephradineの抗菌力については, 黄色ブ菌24株, 大腸菌26株に対するMICを化療標準法にて測定し, CEXのそれと比較した。黄色ブ菌についてはMICのピークは3.2 μg/mlにあり, 大腸菌については25 μg/mlにあつた。両者ともにMICの分布はCEXのそれとほぼ同様であり, 抗菌力はほぼ同じであると考えられた。

健康成人3名に対し本剤の500 mgを空腹時経口投与し, その体液内濃度を*Bacillus subtilis* PCI-219株を検定菌とする薄層カップ法にて測定した。血中濃度, 尿中濃度測定にはM/15 phosphate buffer pH 7.2をstandardとした。またCEXとのcross overを行なつた。血中濃度のピークは3例ともに1時間後にあり, 血中濃度の上昇は良好であつた。平均では30分後に5.7, 1時間後に14.9, 2時間後に5.6, 4時間後に0.8, 6時間後に0.5 μg/mlであつた。CEXの血中濃度は本剤とほぼ同様であり, 3例平均のピークは1時間で16.0 μg/mlであつた。いつぽう, 尿中排泄率は3例平均で0〜4時間に69.6%, 4〜8時間に4.9%, 8〜12時間で0.4%であり, CEXと比較し, ほぼ同様であつた(CEXの12時間総排泄率は77.0%)。

臨床例について胆汁中移行を測定し, そのうち3例ではCEXとのcross overを行なつた。CephradineとCEXの胆汁中移行はほぼ同程度であり, 肝機能障害によりある程度移行は悪くなるようであつた。

外科的皮膚軟部組織の感染症に対して, 本剤を使用した成績についても報告する。

Ce-30 Cephradineの整形外科領域における臨床経験

近藤 茂
大阪医科大学整形外科

セフラジンは米国Squibb社において開発されたセファロスポリン系の新抗生物質であり, 大部分のペニシリナーゼ産生ブ球菌を含くむグラム陽性, および陰性の細菌に対して, 広範囲の抗菌作用を示している。

なお, 本剤は, カプセル, およびドライシロップとしての剤型があるが, われわれの対象患者は成人が多かつたので, カプセル剤(1カプセル内にセフラジン250 mg力価を有する)を使用し, 整形外科領域において, 若干の知見を得たので以下に発表する。

症例:男14例, 女6例において本剤を投与した。これら患者の疾患名は, 褥創3例, 化膿性骨髄炎12例(うち2例はhematogenous osteomyelitisであり, 他の10例は開放性骨折, または術後感染等によるexogenous osteomyelitisである), 軟部組織の術後感染3例, その他の開放創感染2例である。

検出菌:全症例において, *Staphylococcus aureus*を検出し, また1例にては, これに加うるに, *E. coli*を発見した。

投与量および投与期間:成人にては1日量4カプセル(1,000 mg力価)を4分服させるのを原則としたが, 症状, 年齢により投与量を加減した。投与日数は最短10日から, 最長38日に及んでいる。

治療判定基準:発熱, 疼痛, 腫脹, 分泌物の増減等の臨床所見の変化, 赤沈, レントゲン所見, およびその他の検査室成績の消長, さらに検出菌の変遷の3条件について検討し, 判定を行なつた。

すなわち, 以上の3条件のおのおのを改善の程度により $+_3+_2+_1+_0$ と分類し, その総計が $+_9$ より $+_7$ を著効, $+_6$ より $+_4$ を有効, $+_0$ を無効とした。

治療効果:前述の判定基準からみると, セフラジンの治療効果は, 著効7例, 有効5例, やや効5例, 無効3例であつた。

Ce-31 急性単純性膀胱炎に対するCephradine(CED)の臨床効果

熊本悦明・水戸部勝幸・西尾 彰
宮本慎一・鳥居恒明
札幌医科大学泌尿器科

急性単純性膀胱炎16例に, 本剤1.0gを1日4回分服させ, 臨床的検討を行なつた。

投薬後来院しなかつた3例を除いた13例についてみると，全例に有効であつた。

自覚症状消失の程度をみると，排尿痛の消失が，早期に明瞭にみられ，頻尿，残尿感は遅れて消失する傾向を示した。とくに，排尿後の不快感は，僅かながら長期に残存する傾向を有し，膀胱炎の治癒判定にしばしば問題を残す点であろうと考えられた。

尿所見についてみると，白血球，細菌の消失は比較的良好であるが，蛋白が痕跡程度残るものがあり，上皮細胞も遅く消失した。これらの所見も，膀胱炎の治癒過程に問題を残す点であろう。全例に副作用は認めなかつた。

Ce-32 尿路感染症に対するCephradineの使用経験

三田俊彦・片岡頌雄・石神襄次
神戸大学泌尿器科

米国Squibb社で開発されたセファロスポリン系の新抗生物質cephradineの単純な尿路および副性器感染症48例，複雑な尿路感染症7例の計55例における臨床成績について検索した。

投与方法は1日750～2,000mgを3～4回に分割経口投与し，総投与量は2～42gであつた。疾患別治療効果では，単純な尿路および副性器感染症48例で有効率87.5%，いつぽう，複雑な尿路感染症7例では85.7%とほぼ同程度の有効率を示した。しかし著効率では前者が68.8%，後者が42.9%と，当然のことながら両者間に差を認めた。

起炎菌別治療効果では半数以上の28例が*E. coli*で，その有効率は89.2%であつた。

1日投与量と治療効果の関係では，1日2g投与例と1g投与例が大部分で，1g投与例の有効率は76.9%，また2g投与例では92.5%で単純な尿路感染症では1日1g程度，また複雑な尿路感染症では1日1.5～2g程度が適当かと思われた。

副作用では55例中，胃腸障害3例，喉頭部痛1例には投薬を中止することなく，発疹の1例および耳鳴，心悸亢進の1例では，おのおの3日，1日で投薬を中止し，計6例，10.9%に副作用を認めたが，その他の重篤な副作用は認めなかつた。

Ce-33 泌尿器科領域におけるCephradineの使用経験

黒川一男・藤村宣夫・福川徳三
徳島大学泌尿器科

泌尿器科領域の各種感染症47例に使用した。投与疾患は，急性感染症では単純性膀胱炎9例，単純性腎盂腎炎1例，淋菌性尿道炎30例，慢性感染症では再発性膀胱炎3例，複雑性膀胱炎2例，淋疾後尿道炎，複雑性腎盂腎炎の各1例である。

投与方法は1.0～2.0g/日を3～4分服させた。臨床効果は急性症40例中，全例有効もしくは著効を示し，有効率は100%，慢性症は7例中，著効2例，有効2例，無効3例で，有効率は57.1%であつた。

なお，副作用は4例に胃腸障害が認められたが，薬剤を中止するには到らなかつた。

Ce-34 Cephradineの尿路感染症に対する使用経験

熊沢浄一・中牟田誠一・百瀬俊郎
九州大学泌尿器科
坂本公孝・有吉朝美
大島一寛・平塚義治
福岡大学泌尿器科
平田耕造・森田一喜朗・安東　定
国立福岡中央病院泌尿器科
太田康弘・武居哲朗
福岡赤十字病院泌尿器科
高松忠二
九州癌センター泌尿器科
原　三信・原　孝彦
南里和成・山口秋人
三信会原病院泌尿器科
安藤征一郎・平野　遙
九州厚生年金病院泌尿器科
永芳弘之
新日鉄八幡病院泌尿器科
清原宏彦・喜田　浩
北九州市立小倉病院泌尿器科
玉丸鴻一・日高正昭
宮崎県立病院泌尿器科
中山　宏・加野資典
国立別府病院泌尿器科
平田　弘・天野拓哉
広島赤十字病院泌尿器科

106例の各種尿路感染症に新合成セファロスポリン系薬剤セフラジンを投与した。1日4回分服とし1日1g投与群が70例，2g投与群が36例であつた。1g投与群で7例，2g投与群で1例の脱落例があつたので98例の臨床効果が検討できたが1g投与群で54/63(86%)，

2g 投与群で 25/35(71%) の著効率であつた。

総合的には 79/98(80%) の著効率を示したが, 急性単純性のものは 61/68(89%), 慢性複雑性のものは 12/23 (52%) の著効率であり, 有意の差を認めた。投与を中止せざるを得ない副作用は認めなかつたが, 軽度の悪心を訴えるものを数例認めた。

Ce-35 Cephradine の細菌増殖抑制効果ならびに臨床的検討

坂 義人・河田幸道・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

Cephradine (以下, CED と略す) が大腸菌の増殖態度や形態におよぼす影響を biophotometer を用い, cephalexin(以下, CEX と略す) と比較検討した。

CED および CEX は 1/2 MIC 濃度ではともに初めは *E. coli* NIHJ JC-2 株の増殖を抑制するが, 13 時間目頃から増殖を許した。また MIC 濃度では増殖はしないが 24 時間後に生菌が認められ, 2 MIC 以上になると 24 時間後には菌は死滅していた。接種菌量を変えて行なつた場合も菌量が 10^8, 10^7 コ/ml と多いものでは, 菌を接種した直後から両者とも増殖の開始がみられたが, 10^6個/ml以下になると少なくとも 9 時間以上菌の増殖を抑制しており, これらの傾向は両薬剤とも同様で, CED と CEX の抗菌力の間に大きな差はないものと思われた。しかし, CED の場合は, 培養初期に一過性の山がみられ, この時点で filament が多くみられたのに反し, CEX ではこの変化がないため, CED のほうが filament を作りやすい傾向があると思われた。

次に, 尿路から分離された 146 株について測定した CED の抗菌力および抗菌スペクトラムは CEX とほぼ同様であつた。

各種尿路性器感染症 31 例に CED を経口投与した結果, 16 例の急性症では全例に, また 15 例の慢性症のうち 11 例 (73%) に臨床効果が認められた。

なお, cephradine の注射製剤についても現在検討中である。

Ce-36 尿路感染症に対する Cephradine の臨床的検討

近藤捷嘉・荒木 徹・新島端夫
岡山大学泌尿器科

急性および慢性膀胱炎 21 例に cephradine(CED) を投与した。投与量は1日 1.5g とし, 7～14 日連日投与した。急性単純性膀胱炎 11 例では著効4例, 有効7例であつた。慢性単純性膀胱炎5例中著効2例, 有効2例, 無効1例であり, 慢性複雑性膀胱炎5例では著効1例, 有効1例, 無効3例であつた。副作用としてはとくに認むべきものはなかつた。

CED の MIC を臨床分離菌 100 株について検討した。*E. coli*, *Proteus mirabilis* とも 12.5 μg/ml および 100 μg/ml以上にピークを示す2峯性の分布であつた。*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas* でいずれの株も 100 μg/ml 以上の耐性であつた。*Staphylococcus aureus* 6 株では 0.78 μg/ml 以下に分布していた。

Ce-37 泌尿器科領域における Cephradine の使用経験

斉 藤 功
東京共済病院泌尿器科
横 沢 光 博
同 臨床検査科

尿路感染症から分離した, コアグラーゼ陽性ブドウ球菌 50 株, 大腸菌 50 株について cephradine に対する抗菌力を測定したが, cephalexin とほぼ同様の成績であつた。

臨床成績について 21 例の急性単純性尿路感染症, 10 例の複雑性尿路感染症に投与した。急性症では1日 1～2g 投与, 76.2% (やや有効まで入れると 90.5%) の効果をえているが, 投与量別効果をみると1日1g より 2g 群にやや高い有効率がえられた。

いつぽう, 複雑性感染症に対しては1日 2g 投与したにもかかわらず, その有効率は低く (20.0%), これはその疾患の背景となる尿路障害などの合併症の治療を考慮に入れなければならないという従来の成績を裏づけている。

今回投与した 31 例の副作用, 臨床検査値に対する影響はとくに認めなかつた。

Ce-38 泌尿器科領域における Cephradine の臨床的検討

高安久雄・西村洋司・宮村隆三
東京大学泌尿器科

セファロスポリン系の新抗生物質である, cephradine (CED) を急性膀胱炎に使用する機会を得, 若干の治験を得たので報告する。対象は急性単純性膀胱炎患者を選んだ。Cephradine 1日 1.0g (250 mg カプセル, 1日4回) を3日間投与し, 4日目に効果を判定した。薬剤投与前後の尿培養, 尿所見, 自覚症状から, 投与後尿培養が陰性化し, 尿所見, 自覚症状ともに改善したものを著効, 尿培養陰性化し, 尿所見, 自覚症状のいずれかが改

善されたものを有効，尿培養が陰性化しないものを無効とした。

患者は 14 歳から 75 歳までの女性 58 例，男性 2 例の計 60 症例につき検討した。

臨床効果は著効 55 例，有効 4 例，無効 1 例であつた。副作用はとくに認められなかつた。

検出菌は *E. coli* 54 例，*Klebsiella* 2 例，*Staphylo. aureus* 2 例，*Proteus mirabilis* 1 例，*Strepto. viridans* 1 例であつた。検出菌のうち，菌株を保存し得た 42 株に対する CED, CEX, CER, CEZ, CET の 5 剤の MIC を測定した。

E. coli 37 例に対して CED の MIC は 0.78 μg/ml から 25.0 μg/ml の範囲にあり，6.25 μg/ml にピークを有していた。他の 4 剤も，ほとんど同範囲に入つていたが，CEZ でピークが 1.56 μg/ml にあり，最も抗菌力が強いように思われた。

Klebsiella 2 株に対する MIC は 1 株は CED 12.5 μg/ml，もう 1 株では 3.12 μg/ml であつた。*Proteus mirabilis* では CED 6.25 μg/ml であつた。

Cephradine は急性膀胱炎に対して他剤におとらず有効な抗生物質と考える。

Ce-39 Cephradine の泌尿器科における治験

斉藤豊一
虎の門病院泌尿器科

セフラジンを当科の外来および入院の急性尿路感染症に対して使用した。その成績，副作用についてのべる。

Ce-40 Cephradine に関する研究

青河寛次・皆川正雄・古田典夫
社会保険神戸中央病院産婦人科
山路邦彦・杉山陽子
近畿母児感染症センター

Cephradine の臨床価値を明らかにするため，その抗菌作用・体内移行・臨床成績を検討した。

（a） 抗菌作用

最近臨床分離した 268 株の MIC を Agar-plate 法により測定したところ，*Staphylococcus aureus*：1.56～25 μg/ml に 93%，*E. coli*；6.25～25 μg/ml に 77% が分布し，Cephalexin にほぼひとしい感受性相関を有した。

（b） 体内移行

その血中濃度は，空腹時 250，500 mg 経口投与で 1 時間値：5.5～13.6 μg/ml が peak level であり，6 時間後まで証明し，食後 500 mg 投与では 2 時間値：9.2 μg/ml が peak である。その尿中排泄は極めて急激であり，空腹時では 2 時間尿，食後投与では 0～4 時間尿に大部分が回収された。

乳汁内移行は不良であるが，乳腺炎のさいの乳汁・膿へは移行をみとめた。

胎児側移行は，臍帯血は母体血の 1/3～1/2 と比較的良好である。

（c） 臨床成績

15 例に対する Cephradine 投与効果は，著効：1 例，有効：5 例，やや有効：3 例，無効：5 例，不詳：1 例であり，食思不振を 1 例にみとめた。

Ce-41 Cephradine の産婦人科領域における臨床応用

松田静治・丹野幹彦
柏倉　高・武田行巨
順天堂大学産婦人科，江東病院産婦人科

今回われわれは新しい cephalosporin 系抗生剤である cephradine について基礎的，臨床的検討を試みた。まず抗菌試験では，ブドウ球菌の MIC は 3.12 μg/ml，大腸菌のそれは 12.5 μg/ml に感受性の山を有し，いずれも CEX とほぼ類似した抗菌力を示し，吸収，排泄状況については 500 mg 投与後の血中濃度の消長（peak は 1 時間，平均 10.5 μg/ml）と尿中排泄についても検討を加えた。その他，わが領域で特有な移行濃度として臍帯血，羊水，乳汁内ならびに性器内移行についても測定観察した結果を述べる。

臨床応用として産褥子宮内感染，子宮付属器炎などの骨盤内感染症，外性器感染症，産褥乳腺炎ならびに尿路感染症（腎盂腎炎，膀胱炎）計 22 例に本剤の経口投与を行ない，約 81% の有効率を得たので 1 日投与量別の効果比較と併せてその概要を報告する。

Ce-42 産婦人科領域における Cephradine の基礎的，臨床的検討

高瀬善次郎・白藤博子
川崎医科大学産婦人科

まず，教室保存株について cephradine と cephalexin との MIC を検し，また，母体血，臍帯血，羊水，乳汁移行を検した。

また，産婦人科領域の各種感染症にも使用したので報告する。

Ce-43 CEDの耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討

高須照男・馬場駿吉・波多野 努
名古屋市立大学耳鼻咽喉科
和 田 健 二
名古屋市立城西病院耳鼻咽喉科
本 堂 潤
名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科

このたび, cephalosporin 系新抗生物質である CED 検討の機会を得て, 私達が従来より行なつている方式に従がい, 組織移行を中心とした基礎的検討と臨床治験とを実施して, 若干の成績を得たので報告する。

組織移行の検討は手術予定患者を対象として実施した。すなわち, 上顎洞・篩骨洞根本手術あるいは扁桃全摘除術を予定している患者に CED の 250 mg あるいは 500 mg を内服投与し, 摘出された上顎洞粘膜および扁桃組織中に含有する CED を測定した。総数 21 例に実施し, うち上顎洞粘膜を検討したもの 7 例, 扁桃組織を検討したもの 13 例, 血中濃度を測定したもの 21 例で, 上顎洞粘膜を検討したもののうち, 500 mg 投与したものは 5 例, 250 mg 投与のものが 2 例であり, 扁桃組織を検討したもののうち, 500 mg 投与群は 5 例, 250 mg 投与群は 8 例であつた。

このうち, 扁桃組織からは 1 例も CED を証明することができず, わずかに上顎洞粘膜の 500 mg 投与群の 4 例に 0.26, 2.64, 1.29, 3.75 μg/g といつた値を証明したにすぎない。しかし, この値はあとで示す臨床治験の成績と一致せず, また, CEX においても似たような成績がでているため, cephalosporin 系の内服抗生剤に共通する何かがあるのかもしれないと思つたりしている。

臨床治験は 54 例に実施して, 著効, 有効を示したもの 40 例で, 有効率 74% を得た。急性扁桃炎においてもかなり治療効果が良好であるにもかかわらず, 組織移行が扁桃組織からまつたく証明されなかつたことは私達のデータの大きな矛盾と言わざるを得ない。向後さらに検討を続けてみたいと思う。

Ce-44 耳鼻咽喉科領域における Cephradine の使用経験

栗田口省吾・古島真理子・菊池和彦
弘前大学耳鼻咽喉科

Cephradine は広範囲な抗菌スペクトルを有し経口投与により良好な吸収が得られ, 副作用の少ないセファロスポリン系抗生物質である。

われわれは cephradine の経口投与の機会を得たのでここに報告する。

対象は, 昭和 48 年 11 月から 49 年 2 月にかけて, 弘前大学耳鼻咽喉科を訪れた外来患者, および入院患者合せて 30 名である。

投与方法は 1 日 1,000 mg (4 cap), 1 回 250 mg ずつとし 4 回に分服投与を行なつた。

疾患名は, 急性扁桃炎, 急性咽頭炎, 急性中耳炎, 急性外耳炎, 慢性中耳炎急性増悪, 慢性中耳炎術後感染症, 急性上顎洞炎, 慢性副鼻腔炎術後感染症, 術後性頬部嚢腫, 鼻癤, 顎下腺炎と多種にわたつている。

以上による治療成績は, 著効, 有効 (投与 6 日以内にほぼ治癒) 合せて 21 例, やや有効 (投与 6 日以内に症状改善したが, 治癒には至らないもの) 7 例, 無効 2 例で, うち 1 例は緑膿菌感染による急性中耳炎であつた。副作用は胃腸障害と思われるものに 1 例認められ, 投与 3 日目に投与中止している。

Ce-45 新 Cephalosporin C 系抗生物質 Cephradine に関する基礎的ならびに臨床的研究

岩 沢 武 彦
札幌逓信病院耳鼻咽喉科

新抗生物質cephradine (CED) は, スクイブ社により開発された経口ならびに注射可能な cephalosporin C 系の新抗生物質である。

CED の試験管内抗菌力は, 寒天平板希釈法で中耳炎耳漏分離の coagulase 陽性 *Staphylococcus aureus* に対して CED の MIC のピークは 6.25 μg/ml であつた。病巣分離の *Escherichia coli* は, 25 μg/ml に MIC のピークがみられ, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* などについても調べたが, *Pseudomonas aeruginosa* には抗菌力を示さなかつた。

CED の健康成人の血中濃度は, 薄層カップ法で CED 500 mg 経口投与 1 時間後に 15 μg/ml 前後にピークがみとめられたが, 6 時間後にはほとんど測定不能であつた。

CED 500 mg 経口投与 1 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃および上顎洞粘膜組織への CED 活性値の移行は良好であつた。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症に対して CED 1 日 750 mg～1.5 g 経口投与をおこない臨床効果を検討した。きわめて良好な治療成績をおさめたが, と

くに臨床的に副作用の発現はなかつた。なおCED経口投与前後の肝機能, 血清電解質などを調べたが, 病的変動値はみとめられなかつた。

Ce-46 眼科領域における Cephradine の基礎的, および臨床的検討

高久 功・三島恵一郎・中村晋作
長崎大学眼科

1. 白色家兎に cephradine 100 mg/kg 経口投与し, その経時的血清内移行, および房水内移行について。

2. 健康成人2例において cephradine 250 mg 経口投与し経時的血清内移行について。

3. 白内障患者の術前に cephradine 250 mg 内服させ, 術中房水を採取し, 各時間の房水移行について。

以上3項目にわたり検討し考察する。なお, 臨床治験として, 20例の各種眼感染症患者に, cephradine 750〜1,000 mg を3〜5日間内服投与し, その効果を検討したので, あわせて報告する。

Ce-47 Cephradine の眼科領域における検討

徳田久弥・葉田野 博
杏林大学眼科

ヒトに1回250 mg を服用させたあとの血清中濃度はあまり高いものではない。しかし1日4回, 1日量1g を服用させて主に外眼部の感染症に使用したが効果は充分認められた。現在1回500 mg, 1日3回の投与による効果を検討中なのでその成績を併せて報告したい。

Ce-48 眼感染症に対する Cephradine の基礎的ならびに臨床的検討

大石正夫・中枝武豊・滝沢 元
西塚憲次・本山まり子
新潟大学眼科
田中幹人
新潟鉄道病院眼科

Cephradine (CED) の眼科的応用のために行なつた2, 3の基礎的実験ならびに臨床効果の成績は以下のとおりである。

1. 抗菌スペクトル

教室保存の菌種に対する CED の MIC は, KOCH-WEEKS 菌 50 μg/ml, MORAX-AXENFELD 菌 0.2 μg/ml, 肺炎球菌 1.56〜6.25 μg/ml, ジフテリー菌 0.39 μg/ml, 淋菌 0.2 μg/ml, 溶血性レンサ球菌 0.39 μg/ml, 緑色レンサ球菌 50〜100 μg/ml, 黄色ブ菌 0.78〜1.56 μg/ml, 緑膿菌 >100 μg/ml であつた。

なお, *Staph. aureus* 209 P は 1.56 μg/ml である。

2. *Staph. aureus* 感受性分布

Staph. aureus 40株の感受性は, 1.56〜12.5 μg/ml に分布して分布の山は 3.13 μg/ml にあり, 25株62.5% がこれを占めていた。これを同時に検査した CEX, CER のそれと比較すると, CED は CER より高濃度側に分布し, CEX と類似の分布を示した。

3. 血中濃度

健康成人5名に CED 500 mg 1回経口投与後の血中濃度の推移を, *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層平板カップ法により検討した。

5例の平均値は, 1時間後に peak 値 16.2 μg/ml に達して以後比較的すみやかに減少し, 8時間後は測定不能であつた。

CEX の同量投与時のそれと cross over にて比較すると, CED は peak 時でより高値を示したが, 持続時間は類似の傾向であつた。

4. 眼内移行

1) 前房内移行

白色成熟家兎に 50 mg/kg 1回経口投与した際の前房内濃度は, 2時間後 1.6 μg/ml の peak 値がえられ, 8時間後も 0.45 μg/ml の濃度を示した。同時に測定した血中濃度との比, 房水/血清比は, peak 時で 26.02% であつた。

2) 眼組織内移行

同様 50 mg/kg 投与後2時間および4時間時の眼組織内濃度を測定した。

2時間(房水内濃度 peak 時)では外眼部, 眼球内部とも良好な移行を示したが, 4時間には一部の組織をのぞいて大部分の組織への移行濃度は認められなかつた。

5. 臨床成績

外麦粒腫18例, 内麦粒腫2例, 慢性涙嚢炎2例, 辺縁角膜潰瘍1例, 角膜潰瘍2例および全眼球炎1例の計26例に, CED 1回 250 mg (重篤例には 500 mg) 1日4回計 1.0 g (2.0 g) を投与した。投与日数は3〜7日日間で, 総量 3.0〜10.0 g である。

Staph. aureus, *Staph. epidermidis*, *Klebsiella* および GNB が検出された各症例には有効に作用し, 一部の GNB, *Ps. aeruginosa* の症例には無効であつた。

著効3, 有効17, やや効3, 無効3で, 著効, 有効あわせて20例, 有効率76.9% である。

6. 副作用

全26例中, 食欲不振等胃腸障害が3例にみられた。

その他アレルギー反応等，重篤なものは1例もみられなかつた。

Ce-49 Cephradineの口腔組織内移行に関する研究

佐々木次郎・岩本昌平・椎木一雄
武安一嘉・近内寿勝・宮地 繁
小船秀文
東京歯科大学口腔外科

Cephradineはcephalosporin系の新抗生物質で，すでに臨床で使用されているcephalexinと同様，経口投与にて良好な吸収性を有するといわれている。

今回私たちは本剤の口腔領域の組織，すなわち歯肉，舌，歯髄，顎下リンパ節，顎下腺および耳下腺への移行濃度を動物を用いて測定し血清中濃度と比較した。

実験方法：実験動物としてWistar系ラットを用い1回3匹，1群18匹にcephradine 100 mg/kgを胃カテーテルを用いて経口投与し，0.5時間，1時間，2時間，3時間，5時間および8時間後におのおの瀉血死させ実験に供した。測定はbioassayにより，方法はthin layer cup methodで，検定菌には*Sarcina lutea* ATCC 1001を用いた。また同時にcephradineの血清蛋白結合率を平衡透析法にて測定した。

測定結果

測定により，次のような傾向がみられた。

1) 各組織とも投与後ピークに達する時間が速やかであつた。

2) ピーク時の濃度を比較すると，血清中濃度が最も高く27.5 μg/ml，次いで舌>歯>髄>歯肉>顎下腺>耳下腺顎下リンパ節の順であつた。

3) 移行濃度は他の注射用cephalosporin系抗生物質と比較して遜色のない高い値を示した。

4) 血清蛋白結合率はラット血清では6.6％と極めて低い結合率であり，このことが移行濃度の高い主因となつていると考えられた。

Ce-50 Cephradineによる耳鼻咽喉感染症の治験

三辺武右衛門・村上温子・小林恵子
関東逓信病院耳鼻科
徐 慶一郎・稲福盛栄
同 微生物学検査科

耳鼻咽喉感染症から分離した細菌に対するCEDの抗菌力を調査し，本剤投与後の血中濃度，組織内濃度などについて検索した成績について述べる。

また耳鼻咽喉感染症32例に対し，本剤投与による治療を行ない著効14例，有効13例の治療成績を収めた。とくに副作用はみられなかつた。

訂　正

本誌前号 Chemotherapy Vol. 23 No. 3 (Mar. 1975) のうち——

奥付　「入会のおすすめの」2行目
会費年額金 3,500 円 を
会費年額金 5,000 円 に改める。
いちばん下の行
¥ 600.00 を
¥ 900.00 に改める。

裏表紙　広告の下右
¥ 600.00 を
¥ 900.00 に改める。