

これらのことは、宿主側の免疫状態がさらに低下する場合には巨細胞封入体症として致死になることが推定される。

このことは実験的に、マウスにマウスサイトメガロウイルスをサイクロフォスファミドを投与して接種した場合にも認められている。

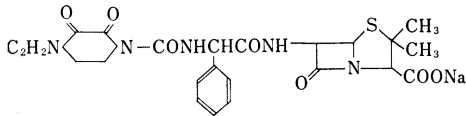
新薬シンポジウム I

T-1220

司会にあたって

(司会) 上 田 泰
東京慈恵会医科大学

T-1220 は富山化学工業(株)総合研究所で開発したβ-ラクタム系の新抗生剤で構造式・化学名は次のようである。



Sodium (2 S, 5 R, 6 R)-6-{2 R-2-[(4-ethyl-2, 3-dioxo-1-piperazinyl)formamido]-2-phenyl-acetamido}-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate

本剤はグラム陰・陽性の各種細菌に対して広範囲な抗菌性を示し、とくに *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などに優れた抗菌性を示している。

本剤は経口ではほとんど吸収されず皮下、筋注、または静注により速やかに吸収され、腎および肝にとくに高い移行性を示し、次いで血清、心、肺、脾、筋肉の順に低くなる。脳にはほとんど移行しない。

ヒト血清アルブミンとの結合率は 22% と低く、血中濃度は投与量に比例し、体内ではほとんど代謝をうけず、大部分が未変化体のまま、主として尿中へ排泄されるが、胆汁中への移行も比較的良好である。

一方、各動物における急・慢性毒性、生殖試験ならびに一般薬理作用に関する検討結果などから判断して本剤の毒性は低く、安全性の高い抗生剤と推測される。

このような点からも本剤の抗生剤としての有用性が示唆されたので、研究会が組織され、基礎的ならびに臨床的研究が全国の研究者によって続けられてきた。

この間、数回にわたり研究会が行なわれ、現在までに 1200 症例以上について臨床検討が行なわれ、本剤の有用性を評価する時期に達したと認められたので、本研究会報告を行なうこととしたものである。

この機会を与えて戴いた第 23 回日本化学療法学会東

日本支部総会会長 小酒井望先生に謝意を表します。

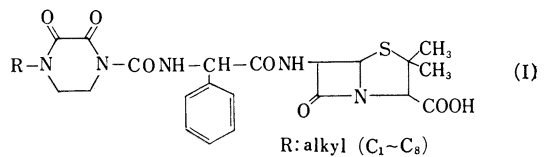
T-1220 の開発経緯

才 川 勇

富山化学(株)総合研究所

グラム陰性桿菌のうち、とくに *Ps. aeruginosa* に有効で低毒性のペニシリンを開発する目的で piperazine 骨格を moiety とするウレイドペニシリンをデザインし、合成をおこない、構造活性相関を研究した。

その結果、6-[D (-)α-(4-alkyl-2, 3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)-α-phenylacetamido] penicillanic acid (I) に強い抗菌活性が認められた。



そこで (I) の R=C₁~C₈ における C 数と生物活性との関係の詳細に検討した。

まず標準菌に対する MIC 値(10⁶ (cells/ml))は *Staph. aureus* 209 P; *E. coli* NIHJ; *Pr. vulgaris* GN 3027 および *Ps. aeruginosa* IFO 3345 では、C 数による変動が少なくそれぞれ 0.39~0.78 μg/ml, 0.1~0.2 μg/ml, 0.2~0.78 μg/ml および 6.25~12.5 μg/ml を示した。しかし、*Kleb. pneumoniae* および *Ser. marcescens* では、それぞれ 12.5~1.56 μg/ml, 50.0~0.78 μg/ml で、C 数の増加に伴い抗菌力が増強する傾向を示し、臨床分離菌 20 株に対する感受性分布でも同様の傾向が認められた。一方、*Ps. aeruginosa* の感受性分布は C₂~C₄ でもっとも感受性が高かった。

マウス i. v. による LD₅₀ 値は C 数の増加とともに小さくなり、C₁ 4 g/kg, C₂ 5 g/kg, C₃ 3 g/kg, C₄ 1.8 g/kg で、C₈ は 0.3 g/kg を示した。ヒト血清蛋白結合では、C₁ 15.5%, C₂ 25.3%, C₄ 35.1% と C 数の増加とともに結合率は上昇し、C₈ では 92% を示した。

また、ラットに 50 mg/kg i. m. 時の血中濃度および尿中回収率を Bioassay 法で測定した結果、C₁ がもっとも高く、ついで C₂, C₃ の順であった。

E. coli TK 16 を用いてのマウス感染実験に対する治療効果を C₁~C₄ で検討した結果 C₂ がもっとも高く、ついで C₁ であった。そこで C₁ および C₂ につき CB-PC を対照として *E. coli* NIHJ, *Staph. aureus* F-31, *Kleb. pneumoniae* GN-3850 および *Ps. aeruginosa* GN 3315 を challenger とするマウス感染実験をおこない、その治療効果を検討した結果、C₂ (T-1220) が、いずれの菌種においても優れていることが判明した。

一方、並行しておこなわれたラット亜急性毒性試験、一般薬理試験ならびに血液に対する試験で T-1220 が対照の ABPC より安全性が高いとの印象を得た。

以上の結果を総合判断して T-1220 で本格的な前臨床試験を進めることとした。

本報告では T-1220 の各種動物に対する LD₅₀ 値、ラットおよびビーグル犬を用いての亜、慢性毒性試験、生殖試験ならびに一般薬理試験の結果についても述べる。

T-1220 の抗菌力

三 橋 進

群馬大学医学部微生物学教室

はじめに

Piperacillin (T-1220) は富山化学工業株式会社の総合研究所で開発された新しいペニシリン系抗生物質である。全国 51 施設において T-1220 の *in vitro* および *in vivo* での抗菌力を Ampicillin (ABPC) や Carbenicillin (CBPC) のそれと比較検討したので、ここに総括して報告する。

I) 標準菌株を用いての抗菌スペクトラム:

T-1220 の抗菌スペクトラムは既知のペニシリン系抗生物質である ABPC や CBPC を対照薬剤として比較検討した。

グラム陽性菌に対する抗菌力は CBPC とほぼ同程度であり、ABPC よりはやや弱い抗菌力を示した。

グラム陰性菌に対しては ABPC, CBPC よりも数倍強い抗菌力を示し、とくに *P. aeruginosa*, *Proteus*, *K. pneumoniae* に対して優れていた。

II) 臨床分離株に対する感受性分布:

S. aureus 210 株に対する T-1220 の感受性分布は、3.13 $\mu\text{g/ml}$ に感受性の山がみられ、3.13 $\mu\text{g/ml}$ の薬剤濃度で CBPC と同様、全株数の約 70% の菌の発育を阻止し、ABPC では同濃度で約 90% が阻止された。

S. epidermidis 25 株に対しては、T-1220 CBPC 共に感受性分布の山は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、ABPC よりもやや弱い抗菌力を示した。

S. pyogenes 68 株に対しては、T-1220 の感受性分布の山は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CBPC より強いが ABPC よりやや弱い抗菌力を示した。

S. faecalis 118 株に対しては (10⁸ cells/ml 1 白金耳接種時) T-1220 の感受性分布の山は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CBPC より強い抗菌力を示したが ABPC よりはやや弱い抗菌力を示した。

E. coli 362 株に対する T-1220 の感受性分布の山は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と 50 $\mu\text{g/ml}$ にあり ABPC, CBPC に比べ

強い抗菌力を示した。3.13 $\mu\text{g/ml}$ の薬剤濃度で T-1220 は分離菌株の約 55%, ABPC, CBPC は約 30% の菌の発育を阻止した。また、高度耐性 (MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上) を示す菌は T-1220 では約 15%, CBPC, ABPC では約 30% が存在していることが明らかになった。

K. pneumoniae 391 株に対する感受性分布の山は、T-1220 では 6.25 $\mu\text{g/ml}$, ABPC, CBPC ではそれぞれ 50 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。12.5 $\mu\text{g/ml}$ の薬剤濃度において T-1220 は分離菌株の約 60%, ABPC は約 10%, CBPC は約 5% の菌の発育を阻止した。また、高度耐性菌は T-1220, ABPC, CBPC それぞれ約 20%, 約 40%, 約 80% 存在し、T-1220 は他の薬剤に比し強い抗菌力を示すことが明らかになった。

Proteus (インドール陽性) 99 株に対する感受性分布の山は T-1220 では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり ABPC, CBPC より強い抗菌力を示した。1.56 $\mu\text{g/ml}$ の薬剤濃度において T-1220 は分離菌株の約 60%, ABPC は約 15%, CBPC は約 35% の菌の発育を阻止した。また、高度耐性菌は T-1220, ABPC, CBPC それぞれ約 10%, 約 45%, 約 20% 存在することが明らかになった。

Proteus (インドール陰性) 170 株に対する感受性分布の山は T-1220 では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、ABPC, CBPC より強い抗菌力を示した。1.56 $\mu\text{g/ml}$ の薬剤濃度において T-1220 は分離菌株の約 85%, CBPC は約 70%, ABPC では約 40% 菌の発育を阻止した。また、高度耐性菌は、T-1220 では殆んどみられず、ABPC, CBPC に於いては約 10% 存在していた。

S. marcescens 136 株に対する感受性分布の山は、T-1220 では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 付近にあり、ABPC, CBPC より強い抗菌力を示した。また、高度耐性菌は T-1220, CBPC, ABPC それぞれ約 30%, 約 60%, 約 70% 存在していた。

E. cloacae 188 株に対する感受性分布の山は、T-1220 では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CBPC および ABPC ではそれぞれ 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、高度耐性菌は、T-1220, CBPC, ABPC それぞれ約 25%, 約 40%, 約 70% 存在していた。

P. aeruginosa 743 株に対する感受性分布の山は、T-1220 では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CBPC においては 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。12.5 $\mu\text{g/ml}$ の薬剤濃度において、T-1220 は、分離菌株の約 85% の菌の発育を阻止したが、CBPC は約 5% の阻止しか示さなかった。また、高度耐性菌は T-1220 では約 5%, CBPC では約 20% 存在していた。

H. influenzae 66 株に対する感受性分布の山は、T-1220 では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下、ABPC および CBPC では

それぞれ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下, 0.39 であったが T-1220 のほうがより強い抗菌力を示した。また, 高度耐性菌は他剤ともに存在しなかった。

Bacteroides 98 株に対しては (10^8 cells/ml 1 白金耳接種時) 感受性分布の山は, T-1220 では 25 $\mu\text{g/ml}$, ABPC および CBPC は共に 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。また, 高度耐性菌は T-1220 では約 15% 存在し, ABPC, CBPC とほぼ同程度存在していた。

Ⅲ) 抗菌力におよぼす諸因子の影響:

抗菌力におよぼす pH, 血清, 各種培地の影響について T-1220 と CBPC について比較検討した。pH 6.0 から 9.0 までの間では殆んど抗菌力の変動がみられず, 血清 40% 添加および培地の種類によっても CBPC 同様, 抗菌力には強い変化がみられなかった。

Ⅳ) 殺菌効果:

T-1220 の抗菌作用がいわゆる静菌的か殺菌的かについて, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* を用いて検討した。各菌種 25 株ずつについて MBC を測定したところ T-1220, CBPC ともに大部分の菌に MIC で殺菌的に作用したが, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の一部の菌に対して T-1220, CBPC ともに MIC と MBC の間に 4~8 倍のずれがみられるものもあった。

Ⅴ) β -lactamase に対する安定性:

T-1220 の Penicillinase (PCase) および Cephalosporinase (CSase) に対する安定性をペニシリン G (PCG), ABPC, CBPC, セファロリジン (CER) を対照薬剤として検討した。T-1220 は PCase I 型および II 型に対しては PCG とほぼ同程度水解されるが, *P. aeruginosa* の産生する PCase に対しては大きな特徴を示した。PCG を 100 とする相対加水分解速度で表わすと T-1220 は約 10 であり CBPC の約 100 と比べると極めて安定であった。また, CSase に対する CER を 100 とする相対加水分解速度は T-1220, CBPC, ABPC ともに 1 以下であり, CSase に対しては T-1220 は水解されにくかった。

Ⅵ) 50% 発育阻止濃度 (ID_{50}):

従来の抗菌性物質の力価測定と異なり約 300 個の菌を種々の濃度の薬剤平板にまいて, そのコロニー数を算定することにより求められる薬剤の 50% 発育阻止濃度 (ID_{50}) を, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* を用いて検討した。*K. pneumoniae* においては T-1220 の ID_{50} は約 2 $\mu\text{g/ml}$, CBPC は約 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。従って T-1220 は, CBPC の約 50 倍強い抗菌力を示した。*S. marcescens* では T-1220 の ID_{50} は約 2 $\mu\text{g/ml}$ であり, CBPC は薬剤濃度が高くて測定不能であった。

Ⅶ) マウス実験的感染症に対する治療効果:

T-1220 のマウス実験的感染症に対する治療効果を種々

の菌種を使用して検討した。菌体をマウス腹腔内に注射することにより感染させ薬剤を皮下投与することによりその効果を見た。*S. aureus* に対しては, T-1220 の ED_{50} は CBPC と同程度であり, ABPC のほうが優れていた。*E. coli* では T-1220 の ED_{50} は CBPC とほぼ同程度であり, ABPC のほうがいくぶん優れていた。一方, T-1220 の ED_{50} は *K. pneumoniae* においては CBPC よりも 30 倍, ABPC より 2 倍程度優れていた。*S. marcescens* においても ABPC より 2 倍優れていた。*P. aeruginosa* においても CBPC より 5 倍程度優れていた。また, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P.morganii* 感染マウスに対する分割投与による治療効果を比較検討した。T-1220 は 1 回投与よりも 2 回投与, 3 回投与のほうがはるかに治療効果が高まり, *E. coli*, *P.morganii* において 1 回投与の 10 倍以上, *P. aeruginosa* においては 3 倍以上優れた治療効果を示した。しかし, CBPC においては分割投与によって感染防禦力を著しく高めるようなことはなかった。

結論: 以上 51 施設から寄せられた結果と, 我々の研究室で得られた結果とを総括し, 次のような結果が得られた。

- 1) T-1220 は広い抗菌スペクトラムを示す。
- 2) グラム陽性菌 (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis*) においては ABPC よりやや劣り, CBPC と同程度と判定される。
- 3) グラム陰性菌においては, とくに *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *S. marcescens* において他の薬剤に比し強い抗菌力を示した。
- 4) ID_{50} は CBPC より非常に優れている。
- 5) 抗菌力に対し培地の種類, pH, 血清添加等は殆んど影響を示さなかった。
- 6) T-1220 は殺菌的に作用する。
- 7) *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* による実験的感染マウスに対しては T-1220 は, 他の薬剤より強い治療効果を示した。

T-1220 の吸収, 排泄, 分布, 代謝

清水喜八郎

筑波大学内科

1) 体液濃度測定法について

T-1220 の体内濃度測定法は pH 7.0 1/15 M リン酸 buffer または血清を使用し, 薄層カップ法か, ペーパーディスク法で測定しえる。検定菌としては *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Micrococcus luteus* ATCC 9431 などの菌を用いて測定しても大きな差は認めないが, 最も感度の良いのは, *Micrococcus luteus* であり, 本菌

を使用した測定例が多かった。

2) T-1220 の血中濃度

本剤の投与ルートは、筋注と静注がある。投与ルート別に血中濃度をみてみると、0.5 g と 2 g を筋注した場合は、各々 30 分で約 60 $\mu\text{g/ml}$ 、約 130 $\mu\text{g/ml}$ をしめし、6 時間ではほぼ測定不能となる。1 g と 2 g を静注した場合は、各々 30 分で約 60 $\mu\text{g/ml}$ 、約 130 $\mu\text{g/ml}$ をしめし、4 時間で数 $\mu\text{g/ml}$ となる。

Dose Response がみられる。また、この薬剤も類似のペニシリン剤と同様、血清と buffer では値が少し違ってくる。half life は約 0.5~0.6 時間である。

点滴静注した場合の血中濃度もほぼ同じパターンをしめし、いずれも 6 時間後には殆んど血中から消失してしまふ。

本剤と他剤とを cross-over で比較した成績では、本剤 1g 筋注をカーベニシリンと、本剤 1g 静注とスルベニシリンと cross over で血中濃度を測定すると殆んど同じパターンを示す。

本剤にプロベネシッドを併用すると他のペニシリン剤と同様、血中濃度が高く持続する。腎障害患者に本剤を投与した場合の血中濃度は、クレアチニンクリアランスが、50 L/day 以下では、6 時間後でも 20 $\mu\text{g/ml}$ くらいの血中濃度を示し、持続し、排泄がおくれる。

小児の血中濃度については、静注、点滴時成人の場合と同様なパターンをしめし、Dose Response が認められる。

3) T-1220 の尿中排泄

本剤投与後 6 時間までの尿からの Recovery は、研究機関によってかなりのバラツキがみられた。回収率約 20~97% とその差はかなり大きい。腎機能正常症例についての筋注、静注、各々についての平均値を求めると、約 60% くらいであり、この程度の排泄率と考えられる。スルベニシリンと cross-over で比較した 2 例では、スルベニシリン約 77% に比して約 47% と回収率は低かった。

4) T-1220 の胆汁内排泄

カーベニシリンの胆汁からの Recovery をみると、ラット、家兎、イヌ、ヒトの間に大きな差は認められないが、T-1220 では動物が大きくなるに従って胆汁からの Recovery が減り、その代り、尿からの Recovery が増えてくる。ヒトに最も近いと思われるのは上記の動物ではイヌである。ヒトでの胆汁中濃度は 2g 静注で 670 $\mu\text{g/ml}$ でかなり高い濃度を示している例もあるが、研究機関によってかなりバラツキがみられる。まだヒトでの検討が少ない点が今後への問題点である。

5) T-1220 の髄液内移行

小児に約 50~100 mg/kg 投与して血中と髄液中濃度を調べた成績では、ほぼ従来のペニシリン剤と比べて大きな差はないと思われる。

6) T-1220 の喀痰濃度

本剤の喀痰中濃度と血中濃度との関係を見ると、最高血中濃度の 1~4% くらいの濃度が喀痰中にみられる。

7) T-1220 の体内分布、その他

ラットに 20 mg/kg、筋注または静注して、臓器内濃度をみると最も高濃度に移行するのが腎で、次に肝、血清、肺の順であり、これも従来の類似ペニシリン剤の同様なパターンをしめした。

ヒトに T-1220 の臍帯血、羊水中濃度は投与後、採取時間によって異なるが、羊水へ 1~2 $\mu\text{g/ml}$ 程度移行する。

ラットと家兎に T-1220 を投与して、その皮膚内濃度を調べ、カーベニシリン投与時と比較すると殆んど同じ傾向がみられる。

ヒトに 2g 静注した場合の口腔組織への移行は骨髄、顎下腺、歯肉へ約 3.6~11 $\mu\text{g/ml}$ 移行する。動物実験でカーベニシリンと比較した成績でも両剤の間に殆んど差はみられない。

8) T-1220 の血清蛋白結合

本剤の血清タンパク結合率は、数種の動物（犬、家兎、ラット、マウス、ウシ）の血清を使って調べても、動物の種類に関係なく、結合率は約 20~30% で、カーベニシリンの約半分である。この点が臨床にどう反映するかが今後の問題である。

9) 代謝

本剤の代謝物としては Piperazine 環が開いた A 体、ラクタム環が開いた B 体と両方の環が開いた C 体の 3 つのものが考えられ得るが、ヒトの場合はラクタム環の開いた B 体がきわめて少量検出されたという報告があるが、健康人では殆んど検出されない場合が多く、本剤の代謝物の出現はきわめて少いと考えてよい。

このことは T-1220 投与時のヒト、動物の尿の Bioautogram による検討、高速液体クロマトグラムによる検討でも T-1220 以外のものは検出されていない。

以上、T-1220 の生体内動態についてのべたが、従来の SBPC、CBPC と比較的似たパターンをしめす。興味あることは、動物差により胆汁と尿への排泄の割合が異なること、そして人では、尿への移行が多くなること知られたことである。

血中濃度、尿中排泄、体内分布その他の成績および血清蛋白結合の少ないことなどが、臨床成績にいかんにか反映するか注目すべきことと思われる。

臨床内科領域

中川圭一

東京共済病院

内科領域における T-1220 の投与症例は総数 268 例で解析対象として不適当と思われた症例 17 例を除外した 251 例について検討した。研究協力機関は下記のとおりである。

協同研究機関

北海道大学	第二内科
岩手医科大学	第二内科
東北大学	第一内科
東北大学抗酸菌研究所	内科
新潟大学	第二内科
新潟鉄道病院	内科
筑波大学	内科
国立霞ヶ浦病院	内科
千葉大学	第一内科
東京慈恵会医科大学	第二内科
東京大学医学研究所	内科
順天堂大学	呼吸器内科
虎の門病院	呼吸器科
慶応義塾大学	内科
日本大学	第一内科
東京共済病院	内科
東京都養育院附属病院	内科
川崎市立川崎病院	内科
横浜市立大学	第一内科
富山県立中央病院	内科
大阪市立大学	第一内科
関西医科大学	第一内科
川崎医科大学	呼吸器内科
長崎大学	第二内科
長崎大学熱帯医学研究所	内科
熊本大学	第一内科

268 例の内訳は呼吸器感染症 142 例、尿路感染症 76 例、敗血症 16 例、胆道感染症 11 例、その他 6 例である。年齢分布は 15 才から 95 才におよび 45 才以上が 66% をしめ、男女比はほぼ同数である。

各種感染症に対する本剤の有効率は呼吸器感染症 68.3%、尿路感染症 68.4%、敗血症 50%、胆道感染症 72.7%、その他 83.3% を示し、全症例 251 例に対する有効率は 67.7% である。

呼吸器感染症中細菌性肺炎は 89 例中 70 例に有効で有効率 78.7%、慢性気管支炎、細気管支炎、気管支拡張症、肺化膿症および肺混合感染症は 40 例中 18 例に

有効で、有効率は 45% であった。尿路感染症では急性例 79.2%、慢性例 50% の有効率を示した。

投与量は 1 日 1g から 16g で、重症例には 6g 以上の投与例が多く、4g 投与例は 42.6%、6g で最も多く、2g 投与例は 18.7%、6g 以上は 22.3% であった。投与量と有効率の関聯をみると、3g 投与例は 87.1%、4g 投与例は 66.4% の有効率を示した。マイコプラズマ 4 例を含む肺炎 93 例中 2~3g 投与例は 31、4~6g 投与例は 56 でそれぞれの有効率は 87.1%、75.0% を示した。尿路感染症では急性症中 1 日 2~3g 投与例の有効率は 86.4%、慢性症には投与量の大小に関係なく 50% の有効率であった。

投与方法別では筋注 49 例、静注 63 例、点滴静注 108 例、その他 19 例であり、投与方法による有効率はそれぞれ 53.0%、66.6%、67.6% であった。

投与日数は呼吸器感染症では 12~14 日が最も多く、平均投与日数は 13 日であった。尿路感染症では 6~8 日の投与日数が最も多く、急性症では平均投与日数は 8 日、慢性症で平均投与日数は 10 日であった。

251 例中検査材料から起炎菌となりうる細菌を分離しえた症例は 177 例であり、その大部分は GNR で GPC は 14 例から分離しえたにすぎなかった。分離菌と有効率の関係は、*Klebsiella* 27 例中 55.6%、*Pseudomonas* 31 例中 35.5%、*E. coli* 53 例中 71.7% の有効率を示し、177 例に対する本剤の有効率は 63.3% であった。

細菌性肺炎 89 例中 44 例に起炎菌と思われる菌が分離されたが、10 例が GPC で他は GNR で *Klebsiella* が最も多かった。このうち *Klebsiella* 検出例の有効率は 69.2%、*Staph. aureus*、*Strept. pneumoniae* 検出例のそれはそれぞれ 60.0%、80.0% で、44 例に対する有効率は 72.7% であった。肺炎以外の呼吸器感染症においても、分離菌は *Klebsiella*、*Pseudomonas* が多かったが、前者では 28.6%、後者では 25.0% の低い有効率であった。呼吸器感染症中緑膿菌が分離されたものは 25 例であったが、これらに対する有効率は 44.0% であり、疾患別にみると肺炎 7、細気管支炎 5、慢性気管支炎および気管支拡張症の感染例 7 例およびその他 6 例であり、肺炎に対しては 71.4% の有効率であった。また他剤無効のため、本剤を投与した肺炎は 19 例あり、そのうち 14 例が有効で、これら有効例の分離菌は *Klebsiella*、*Pseudomonas*、*E. coli* などの GNR であった。

尿路感染症における分離菌別治療効果は、急性症の *E. coli* 29 例には 86.2%、*Pseudomonas* 8 例には 50% の有効率を示し、慢性症の *Pseudomonas* 5 例に対しては無効、*E. coli* 15 例に対しては 66.7% の有効率を示した。

敗血症 14 例中有効 8 例の分離菌は *E. coli* 2, *Pseudomonas* 1, *Enterococcus*+*Bacteroides* 1, 不明 4 であり, 無効 8 例の分離菌は *Enterobacter* 2, *E. coli* 2, *Pseudomonas* 1, *Pseudomonas*+*Klebsiella* 1, *Klebsiella* 1, *Staph. epid.* 1 であった。

臨床外科系

西浦常雄

岐阜大学

外科系領域における検討は, 63 機関の関連病院で行なわれた。

症例数は 859 例を数え, 男女とも各年令層にわたり, 女子より男子が多く, 男子のより高令症例が多いということは, 難治性の対象が多いことを示唆している。

効果の判定が可能であったのは, 833 例で, 主治医の判定では, 著効 233 例, 有効 383 例, やや有効 77 例で, 83.2% の有効率がえられている。著効と有効だけを有効とした場合の有効率は 73.9% となる。以後の検討では, 臨床効果は, やや有効を無効とした場合の有効率とする。手術後感染予防に使用した 83 例を除き, 効果判定可能な 751 例の感染症における臨床効果も同様に 72.3% の有効率となった。

各科領域別では, 対象症患が種々雑多であるが, 最も低い有効率は泌尿器科の 68% で, 最も高い有効率は耳鼻咽喉科の 84% であった。

これらの症例における T-1220 の投与方法は, 1 日 1 回 0.5g ずつ, 合計 1 日量 0.5g から, 1 日投与回数 は 4 回まで, 1 回投与量は 6g まで, 合計 1 日投与量は 12g まで, 筋注, one shot 静注, 点滴静注といろいろな方法で行なわれている。最も多いのは 1 日 2 回 2g ずつ点滴静注する方法で 162 例, ついでこの形式で one shot 静注 60 例, さらに 1 日 1 回 2g を one shot 静注 72 例と続いている。

投与方法別に臨床効果を検討してみると, 1 日 1 回投与, あるいは全体として筋注や one shot 静注症例で有効率が高くなっているが, これはこのような方法が一般に軽症の症例に用いられることによるものと思われる。重症に対しては 1 日 2 回以上使用するようになると思われるが, それでも 1 日 2 回よりも 3 回のほうが有効率がよくなっている。これに対して, 1 日投与回数と同じ場合には dose response がみられていない。症例の構成がまちまちなので, 有意差検定はできないが, とにかく 1 日投与回数が多いほうがよいという傾向が伺われ, 重症の感染症には 2g ずつ 1 日 3~4 回の投与が適当ではないかと思われた。

投与後の推移が判明している分離菌は 559 株で, その中の 86.9% をグラム陰性桿菌が占めている。投与後消失したのは 390 株, 69.8%, 10² 未満に減少したものは 34 株, 6.1% で, 両者を合わせると 75.8% となり, 臨床効果の有効率 73.9% に近い数字となっている。

菌種別に消失率をみると, *Neisseria* 100%, *Prot. mirab.* 84%, *Streptococcus* 81%, *E. coli* 78% などは比較的高く, *Serratia* 50%, *Pseudomonas* 56%, *Klebsiella* 60% などは低い消失率である。なお *Pseudomonas* の 63% が消失あるいは 10² 未満に減少したということは評価すべきことと思われる。投与後に菌交代によって出現した細菌は, やはり消失率の低い菌種に多い傾向は伺われるが, それほど著明な像ではなかった。

単独感染症例の分離菌の感受性と臨床効果を対比してみると, 100 µg/ml で有効率が分れ, 100 µg/ml 以下ではあまりはっきりした相関はみられていない。

外科, 整形外科での臨床効果は 85 例中 77% の有効率で, 胆道感染症の有効率が, 他の感染症に比して低く, T-1220 の胆汁内排泄濃度に関連して興味深く, 今後の検討が俟たれる。術後創感染では 43% の最低の有効率であるが, 無効とされた例はすべてやや有効の症例であるので, 投与方法の改善によりよい有効率がえられるものと思われる。

口腔外科では 102 例中 79% の有効率であった。術後創感染で有効率が低いが, 顎骨炎では 79% に近い有効率がえられていた。口腔の感染症では常在菌が時として病原性をもち, また混合感染が多く, 起炎菌の判定は困難であるが, 嫌気性菌が分離された 20 例の中の 15 例, 75% が有効症例であったことは興味深い成績で, これらの菌種の MIC は *Bacteroides* の 2 株が 12.5 µg/ml, *Veillonella* の 1 株が 3.13, その他はすべて 0.78 以下であった。

皮膚科では各種の瘡瘍における効果が悪く, 全体の無反応例 5 例中の 4 例を占めていた。しかし皮膚科における分離菌株の半数以上が *Staph. aureus* で, それらの認められた 19 症例の臨床効果は 89% の有効率である。しかし *Staph. epid.* の 4 例では MIC が低いにも拘らず, 50% の有効率であった。

耳鼻咽喉科では 94 例で, 外科領域において最も高率の 84% の有効率がえられているが, 慢性症における有効率はやはり低い。化学療法における宿主側因子の重要性が明かにされている。

眼科では 51 例中 78.4% 有効であったが全眼球炎で 3 例中 1 例の有効しかえられておらず, またやはり慢性症では有効率が低下するが, 全体としては良い成績がえられた。

なおこの中には T-1220 を 1g/3 ml または 1g/8 ml の濃度の水溶液として点眼治療を行なったものが 5 例、筋注に点眼を併用したものが 3 例ある。

産婦人科では 103 例中 73% の有効率であるが半数以上の症例が尿路感染症で、その中の複雑性の腎盂腎炎や膀胱炎では有効率が低い。感染流産と外陰部膿瘍はそれぞれ 1 例ずつであるが効果はえられていない。しかし全体としては同様に良い成績である。なお産科婦人科では筋注症例の有効率が静注症例より低い。

泌尿器科では 353 例中 68% の有効率がえられている。用いられた投与量は 2g を 2 回、合計 1 日 4g が最も多い。複雑性尿路感染症では 60% の有効率であるが、その他の症例には極めて優れた効果がえられている。急性単純性膀胱炎の中には、4g one shot の 1 発療法で 20 例中著効 8、有効 9、有効率 85% という東海大学の甚だ興味深い経験がある。性器感染の中には淋病が 20 例含まれており、95% という有効率があげられている。

尿路感染症では菌数などから起炎菌の推定がしやすく、またその推移を明かにすることができる。尿路感染症の中で最も難治性の、慢性複雑性尿路感染症から分離された株の推移は、投与前 10^4 2/ml 以上で認められた 225 株の中の 63.1% が消失し、5.8% が 10^2 未満の菌数に減少した。やはり *Strept. faecalis* および *Prot. mirabilis* で 91% という優れた消失率が認められ、*E. coli* では 74% であったが、*Citrobacter* 40%、*Pseudomonas* および *Enterobacter* 50%、*Serratia* 52% と低めのももあった。しかし *Pseudomonas* の消失率は、対象疾患を念頭に入れると決して低いものではない。

広島大学泌尿器科で尿中濃度および MIC と臨床効果を対比検討している。腎機能が悪くて比較的lowの尿中濃度のものでも、MIC に比して高濃度のためか有効な成績がえられている。これに対して MIC の高いものでは尿中濃度が高くても無効という成績がえられた。

富山市民病院泌尿器科で、T-1220 が尿中細菌の β -lactamase で T-1220 B に代謝される割合と臨床効果を検討している。無効例のほうが、T1220 B に代謝される量が多くなるという興味深い傾向がみられている。慢性複雑性尿路感染症群における感受性と臨床効果は 100 μ g/ml 以上の MIC で有効率が低下し、前に示した外科系領域全体の成績より 1 段階低くなっている。すなわち慢性複雑性尿路感染症では、感受性耐性の限界値が低下し、より難治性であることを示していた。

本剤の外科系領域全体における効果判定症例 833 例の中の 42% が最も有効率の低かった泌尿器科症例で、またその中の 71% が複雑性感染症であったということは、今回の治験対象が難治症例を多く含んでいたことを

示しており、その意味で全体で 73.9% という有効率は極めて優れたものと思われる。また 1 日投与回数を増すことによってよりよい成績がえられるのではないかと考えられる。

特別発言

西野 武志

京都薬科大学

1. 形態学的観察

緑膿菌の増殖曲線に及ぼす T-1220 および Carbenicillin (CBPC) の影響について検討をおこなったところ、低菌量作用の場合 2 剤ともに MIC 以上の濃度で殺菌作用が認められた。しかし高菌量の場合 CBPC は殺菌作用が見られたが、本剤は静菌的な作用であった。この時の形態変化を光学顕微鏡、走査電子顕微鏡で観察すると CBPC はいずれの菌量の場合においても Spheroplast 形成とそれに伴う溶菌現象が認められた。一方、T-1220 では低菌量の場合 Spheroplast を形成し溶菌していくが、高菌量の場合は菌体が著しく伸張化するだけで、Spheroplast や溶菌像は認められなかった。また透過型電子顕微鏡による観察では T-1220 を作用させた場合 outer layer に damage が認められた。

Stabilizer を用いて Spheroplast 形成能に及ぼす影響について検討を行なったところ、T-1220 作用では stabilized と schocked の間で差があまり認められなかった。

2. 投与方法に関する研究

In vitro では T-1220 および CBPC で damage を受けた障害菌は薬剤除去後、直ちに正常菌とほとんど変わらない速度で再分裂増殖した。

次にマウス実験の感染症に対する治療効果を投与回数、投与間隔を組み合わせ比較検討した結果、本剤は投与回数をふやすほうが総投与量は減少したが、CBPC ではさほど総投与量の減少は認められなかった。

そこで *in vivo* での本剤および CBPC の作用を詳細にするため、マウスにおける腹腔内感染菌数の消失および薬剤濃度の推移について検討した。

薬剤を投与した際の腹腔内菌数変化は両剤とも *in vitro* の殺菌曲線に類似し、さらに薬剤が消失したと思われるのに再増殖するまでに投与量に比例した lag が認められた。

この投与量による菌数の変化は薬剤濃度に依存するのがあるいは薬剤の作用時間に依存するのかを検討した結果、両剤とも薬剤濃度よりむしろ最小有効濃度以上が維持されている時間がより重量な役割を演じていることが認められた。

以上のことから、本剤の適切な投与方法としては最小有効濃度を持続させる方法が望ましいと考えられる。また本剤は CBPC にくらべ血中、腹水中とも最高濃度は低く、持続時間も短かいにもかかわらず、いずれの投与量でも本剤は CBPC より菌数の減少が大きく、lag も長いようであった。従ってこの最小有効濃度は *in vitro* の抗菌力が大きく反映しているものと考えられる。

特別発言

紺野昌俊
帝京大学小児科

T-1220 の緑膿菌に対する MIC はよいが、その cydal action には、従来の Penicillin や Cephalosporin 剤と多少異なる点があると考えられるので報告する。

T-1220 処理によるフィラメント形成は著明で、緑膿菌や大腸菌および *Klebsiella* に対しても、ABPC や SBPC に比し、かなりの高濃度処理までフィラメント形成が見られ、容易に溶菌には至らない。

T-1220 を原液での MIC (100 $\mu\text{g/ml}$) の 4 倍濃度で処理した緑膿菌を、位相差顕微鏡下で観察すると、6 時間頃まで菌は伸長して、フィラメントを形成するが、Spherical form も作らず lysis には至らない。10 時間頃から、細胞内にいくつもの顆粒を生じ、それらが、原形質内部構造の動きにつれて、左右にゆれ動き、この状態でも菌はまだ生物活性を保っているものと思われ、やがて、この動きは止り、24 時間後では、菌のこれらの動きは全く止り、Lysis をおこしているものもあれば、このまま死滅するものもあると考えられた。

電子顕微鏡下での観察では、DNA fiber が癒合している像が見られ始め、libosome は degradation して来る。9 時間目の観察では、DNA fiber の癒合は更に著明となり、核質部は空白な部分がより多く見られる。この DNA fiber の癒合像は artifact ではないかという批判もあったが、この時期のコントロールとした無処理の像にはなく、SBPC 処理の際には、僅かにこのような像が見られた。ただし、コントロールの 24 時間目の像の中には、菌の陳旧とともに plasmolysis が見られる中に DNA fiber が癒合する像が見られ、この DNA の癒合は、菌が生存する際の何らかの悪条件がある時に生ずるもので、T-1220 の存在下では、菌が T-1220 に接触すると 6 時間目頃から生じてくるものと考えたい。その他に 9 時間目ごろから、核質部が凝集して、その周辺に libosome を結集させ、その他の組織部分とは明らかに density の異なる部分や、核質部が全くといってよいほど、空白に見える像もみられる。

位相差顕微鏡下 10 時間目頃からみられた細胞内に顆粒を生ずる像は、この顆粒部が極めて硬く（と考えられる）、超薄切片の作製は極めて困難であり、包埋剤を硬くして、何回かの試技の後にやっと観察し得たが、今のところ、density の極めて高い部分として、電顕下に観察され、おそらく libosome の凝集したものと考えている。

以上、T-1220 は、従来の Penicillin, Cephalosporin の薬理機作と異なり、細胞壁の合成阻害より、libosome、あるいは DNA に阻害を与える因子のほうが多い薬剤であると考えられ、cydal action は必ずしも強くないことから、この薬剤の使用法は、細菌に障害を与えるためには、より高濃度を必要とすること、少くとも 1 日に何回かの Peak を必要とすると考えられる。

特別発言

中沢進

昭和大学小児科・都立荏原病院小児科

小児科領域において検討された T-1220 の臨床成績を中心として報告した。材料提供研究機関は 11 施設、そのほか猩紅熱研究会からのものが含まれている。

治療症例数 139 例、対象は新生児から学童期まで分布しており、このうち新生児、乳児が約 20% を占めていた。

T-1220 の投与方法は one shot, 点滴静注、その他両者の併用に分れていたが点滴静注群が最も多く、1 日の使用用量は大半 80~200 mg/kg に分布していたが、200 mg/kg/日以上使用した症例も 29 例あった。

治療疾患中最も多かったのは呼吸器感染症、次いで猩紅熱、尿路感染症、敗血症等であり、呼吸器感染症 68 例中気管支肺炎が約 74% であった。

有効率からみた結果は上気道炎では 100%、肺炎 87.8%、膿胸、敗血症、化膿性髄膜炎では 50~80% で猩紅熱 24 例では 70% であった。

各種材料からの分離菌と臨床効果との関係を見ると Gram(+) 球菌、Gram (-) 桿菌の証明された症例に対して 60~100% の有効率を示した。

Pseudomonas, *Klebsiella*, *Proteus*, *E. coli* 等の証明された症例に対する有効率もかなり高かった。

投与日数は 1~15 日以上に及んでいるが 3~7 日間が最も多く、全体の 70%、4~5 日間が 44.6% であって、大半 10 日以内の使用であった。

なお臨床効果からみた 139 例で全体的な有効率は約 80% と、かなり良好な成績であった。

特別発言

深谷 一太

東京大学医科学研究所内科

副作用の有無を検討した症例数は1266例であった。主治医の記載について検討し、発現例数は47例(3.71%)、発現件数では52件(4.11%)となった。なお3分程度の短い時間に静注したために起ったと思われる一過性の副作用8例(10件)がみられたが、集計から除外した。これらのうち4例では2回目以後注射速度を遅らせたときには異常を認めなかった。

副作用の種類としては発疹などの皮膚症状21件(1.66%)、悪心・嘔吐、下痢、腹痛などの消化器症状15件(1.18%)、その他の症状16件(1.26%)として発熱、悪寒戦慄、頭痛、熱感、めまい、しびれ感、痒痒感などがあり、血圧低下・頻脈を呈しショック様症状を来した1例がみられた。筋肉注射部疼痛をとりあげたものは筋注例217中3件であった。

投与量と副作用との関連では特別の傾向をみとめず、副作用発現までの日数では1~2日以内にほとんどの例で発現し、種類を問わなかった。しかし52例中9例は8日以降に発生しており、投与続行中は充分注意してゆくことが必要と思われた。消化器症状はすべて5日目までに発現していた。

臨床検査異常例も主治医の記載例を採用し、さらに調査表記入の異常値出現が説明しうる基礎疾患・合併症・併用薬剤の明らかでない例を採用した。内訳はGOT・GPTの一方または両方の上昇15例、Al-P上昇2例、ビリルビン、LDH上昇各1、BUN上昇2、クレアチニン上昇1、赤血球数、ヘモグロビン減少各2、ヘマトクリット減少1、白血球数減少4、好酸球増加2、血小板減少2例であった。このうち他抗生剤併用例が4例ふくまれている。

肝腎機能障害を有する例にT-1220を投与されたときの機能検査の推移を調査した。GOT・GPTともに異常値の51例のうち、GOT・GPTの一方だけ上昇2例、ともに上昇7例の計9例(17.6%)に軽度の悪化をみとめた。BUN異常例におけるBUN上昇は59例中2例(3.4%)、クレアチニン値異常例におけるクレアチニン値上昇は37例中1例(2.7%)と僅かであり、ともに軽度悪化であった。

T-1220のウサギ筋肉内注射時の筋重量、血清CPK活性、ラット皮内注射時の漏出色素量を同量のCET、CER、CBPCと生理食塩液注射時とで比較した。T-1220はCERに近い成績を示し、CET・CBPCに比してすべて反

応は弱かった。

T-1220とPCG、ABPCとの交差免疫性を、赤血球凝集ハプテン阻止反応、定量沈降ハプテン阻止反応、PCA反応により比較検討したところでは、交差免疫性が弱度にとめられた。

新薬シンポジウム II

KW-1062

(司会) 大越正秋
東海大学

はじめに

本剤はアミノグリコシッド製剤の1つであって、その抗菌活性、体内動態、吸収排泄などはGentamicinとほとんど同じであるが、それに比べて腎毒性および聴器毒性が小さいという特長があるので、Gentamicinより用量をふやすことができる可能性がある。

以上のことを正しく評価しあるいは確認することは必要であり、化学療法にたずさわるものとして、義務であると考え、本剤が国産(協和醸酵工業 東京研究所, 1971年発見)であることは、この意欲をいっそうそそるものである。

このシンポジウムは西日本支部の方々の御理解のもとに、全国的規模で、多くの機関の御協力により得られた成績の総合に関して行なわれたものであって、それを各セッション毎に、主発言として5名、特別発言として3名の方々にまとめて頂いた。その結果の概要は次のとおりである。

このとりまとめをして頂いた方々、およびその材料を提供して下さった各機関の多くの方々に深く感謝の意を表する次第である。

開発経緯

鮫島広年
協和醸酵東京研究所

KW-1062は神奈川県相模原の土壌から分離された新規放線菌 *Micromonospora sagamiensis* により生産される新規なアミノグリコシッド系抗生物質である。その構造はGentamicinに類似するが、従来知られているGentamicin成分(C₁, C_{1a} および C₂)とは異なり6'-N-メチルGentamicin C_{1a}ともいうべき新規なものである。Gentamicinが3成分の混合物であるのに対して、KW-1062は単一成分として精製分離されている。

1. 抗菌力

KW-1062 の抗菌スペクトルはグラム陽性菌および陰性菌と広く強い抗菌活性を有する。KW-1062 の抗菌力からみて、*Pseudomonas*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Klebsiella* ならびに多剤耐性の *E. coli*, *Staphylococcus aureus* による感染症に効果が期待できる。

Gentamicin C_{1a} を不活化する 6'-N-アセチル化酵素を有する Gentamicin 耐性 *Pseudomonas* に対して比較的強い抗菌力を *in vitro*, *in vivo* にて示すことが確認されている。

2. 体内動態

KW-1062 は筋注後速やかに吸収され血中濃度は 30 分にピークを示し、80% 以上が未変化体として 8 時間以内に尿中から回収される。

3. 処方・安定性

KW-1062 は硫酸塩として精製され、製剤は 4% 注射液として処方されている。その pH は約 6.5 で等張である。無痛化剤は添加されていない。

KW-1062 の安定性については、原末および製剤について種々の温度、光照射の条件下で検討されたが、長期間保存にて力価の低下、分解物の出現はなくきわめて安定である。

全血および血清中においても室温保存にて 3 日以上安定である。

4. 安全性

KW-1062 の安全性については次の項目につき検討した。

- 急性毒性試験 (マウス, ラット, イヌ)
- 亜急性毒性試験 (ラット, イヌ)
- 慢性毒性試験 (ラット, イヌ)
- 生殖に及ぼす影響
 - 妊娠初期試験 (ラット)
 - 器官形成期試験 (マウス, ラット, 家兎)
 - 周産期試験 (ラット)

急性および亜急性毒性試験においては Gentamicin を active control として設定した。

4-1. 急性毒性試験

マウスおよびラットにおける LD₅₀ 値はいずれの投与ルートにおいても Gentamicin に比べて高く毒性は低いものと考えられる。イヌの筋注での LD₅₀ 値は雌雄ともに 459.2 mg/kg であった。

4-2. 亜急性毒性試験

投与量設定は、推定臨床適用量 (2.5 mg/kg) の 10 倍量と投与量決定試験から決定された。(公比 2.5) Gentamicin は、中毒量およびその下の投与量群を設定した。投与ルートは筋注で 30 日間連続投与した。群構成は次のとおりである。(一: 死亡の見られた投与量)

ラット: KW-1062 (♂15, ♀15), 15 (♂15, ♀15), 63 (♂15, ♀15), 156 (♂15, ♀15), 247 (♂20, ♀20) mg/kg

Gentamicin 25 (♂15, ♀15), 63 (♂15, ♀15), 156 (♂20, ♀20) mg/kg

イヌ: KW-1062 25, 63, 100, 156 mg/kg (各群 ♂2, ♀2)

Gentamicin 63, 100 mg/kg (各群 ♂2, ♀2)

主たる毒性は皮質尿管上皮の障害による腎毒性であり、腎毒性に基づく生化学的検査値ならびに一般状態、体重増加抑制および死亡状況から判断して KW-1062 の毒性は Gentamicin より弱く 2 分の 1 程度と考えられる。

4-3. 慢性毒性試験

ラット (4, 10, 25, 63, 100 mg/kg), イヌ (4, 10, 25, 63 mg/kg) において 180 日間筋注にて連続投与した。本試験から安全量は 10 mg/kg と推定される。

4-4. 生殖に及ぼす影響

100, 225 mg/kg を筋注 (マウスは皮下注) した本試験から KW-1062 は生殖に対して影響を認めなかった。

以上の結果から、KW-1062 は、抗菌力ならびに体内動態において Gentamicin に類似するが、安全性の面においてかなり改善されており、アミノグリコシド系抗生物質における抗菌活性と毒性の分離という課題に対して今後の開発方向を示すものといえよう。

抗 菌 力

五 島 瑛 智 子

東邦大学微生物

KW-1062 の抗菌力に関し、全国 34 施設の実験データを集計し、できるだけ他のアミノ配糖体系薬剤と比較しながら作成した成績について報告する。

1. *in vitro* 抗菌力

1) 抗菌スペクトル

Gram 陽性菌、陰性菌の代表菌種の標準株について、GM, DKB, TOB との *in vitro* 抗菌力を比べると、陽性菌に対しては僅かに KW-1062, GM が他の 2 剤よりよく、陰性菌ではほとんど差がみとめられないが、緑膿菌に対しては TOB の MIC がもっとも小さい。KW-1062 は GM とほぼ同じ程度であった。

2) 臨床分離株の感受性分布

S. aureus, *Enterococcus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Acromonas* の各分離株の感受性は、GM とほとんど同程度の分布を示した。

3) 感受性相関

KW-1062 と GM の感受性相関では、計 2939 株のうち大部分の株が GM と相関しているが、GM 耐性で KW-1062 感性の株、KW-1062 耐性で GM 感性の株が少数ながらも認められた。

DKB とは 749 株について相関をしらべたが、この場合も大部分の株が相関を示していた。

TOB については 400 株の相関をとったが、この 2 剤間の相関性はもっとも明瞭で、TOB に耐性で KW-1062 に感性、あるいはその逆を示す株は 1 株もみられなかった。

AMK では 117 株中、KW-1062 に耐性の株で AMK に感性の株が 5% 程度みとめられ、KW-1062 に感性で AMK 耐性の株が 1 株みられた。

4) 耐性パターン

緑膿菌約 500 株の耐性パターンは 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の MIC を耐性とした場合、KW-1062 耐性で GM, DKB, TOB に同時に耐性のものももっとも多く、尿中からの分離株に多くみられた。KW-1062 単独耐性の株はみとめられなかった。

5) 殺菌作用

MIC と MBC の分布を *E. coli* についてみると、GM と同様両者の分布に差がみとめられないが、緑膿菌では MBC の分布が MIC より高濃度側に移動し、GM よりやや殺菌作用が弱いと思われた。

増殖曲線による比較でも、緑膿菌に対し、ごく僅かではあるが GM より殺菌作用が弱い。

2. *in vivo* 抗菌力

1) マウス実験感染における治療効果

S. aureus, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Serratia* について感染防御効果を行なった成績では、いずれも GM とほぼ同程度の ED_{50} 値が得られた。

緑膿菌のうち、すべてのアミノ配糖体に対し感性を示す株では TOB の治療効果をもっともよく、KW-1062 は GM と同レベルであった。GM 耐性株に対しては KW-1062 も無効であり、MIC も耐性値を示した。

GM, DKB, TOB, AM に耐性の株では KW-1062 も耐性で、*in vivo* も無効であった。

AM 単独耐性株では KW-1062 は治療効果を示したが、大量菌で攻撃した場合は、GM よりやや ED_{50} 値が大きく、治療効果は低くなった。

2) マウス血清中濃度

実験感染に用いたマウス (ddN 系, 5 週令, 雄) の皮下投与による血清中濃度を測定した結果、ピークは 15 分で GM, DKB, TOB と同じであるが、濃度は GM より

も僅かに低い。しかし消失に至るカーブは GM より遅く、ゆるやかに、両剤とも 3 時間後に零となる。

以上、抗菌スペクトル、臨床分離株感受性分布、耐性パターンの点から、KW-1062 の抗菌力は GM とほぼ同程度とみられ、殺菌作用は菌種によっては、GM よりやや弱い場合があるが、マウス実験感染における治療効果で、GM とほとんど同等の抗菌力がみとめられた。

吸収・排泄・分布・代謝

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学上田内科

アミノ配糖体系新抗生剤 KW-1062 の体内動態について全国 34 研究機関の成績を集計し、以下の結論をえた。

1. 血中濃度

血中濃度測定に際して phosphate buffer 希釈血清希釈で標準曲線を作製すると、前者のほうで高い血中濃度値がえられた。

健康成人の本剤 40 mg, 60 mg を 1 回筋注した際の血中濃度 (標準曲線: 血清希釈) の peak は、それぞれ 3.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (30 分), 6.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (1 時間) であった。80 mg 使用時における血中濃度 (標準曲線: phosphate buffer 希釈) の peak は筋注 30 分後に 10.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の値がえられた。

本剤 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg を筋注した時の血中濃度 (標準曲線: 血清希釈) peak 値はいずれも 30 分でえられ、それぞれ 2.0, 4.6, 5.6, 8.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と良好な dose response が認められた (同一研究機関の成績)。

Gentamicin との cross over 法による各 40 mg ずつ筋注時の血中濃度は両剤ほぼ同様の推移を示し、血中半減期 ($T/2$) も KW-1062 で 1.77 時間、Gentamicin で 1.88 時間と両剤間に大差はみられなかった。

健康成人に 40 mg, 12 時間ごと 5 日間、腎機能正常な患者に 80 mg, 1 日 2 回 9 日間使用し、30 分、6 時間の血中濃度推移を検討した成績では、いずれの場合も初回使用時の血中濃度と、前者では 2, 3, 4, 5 日目、後者では 5, 9 日目のそれとの間に有意差はなく、蓄積性は認められなかった。

一方、腎機能障害者では明らかに血中濃度値の上昇、 $T/2$ の延長が認められた。すなわち、Ccr 92.3 ml/min. の患者では 40 mg 筋注時の血中濃度は 1 時間値が peak で 4.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $T/2$ は 2.1 時間であったが、Ccr 8.0 ml/min. の腎不全患者では、それぞれ 14.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 23.1 時間と血中濃度の上昇、かつ延長を認めた。したがっ

て、本剤もまた他のアミノ配糖体剤同様、腎機能に応じて使用量、使用間隔などを調整する必要がある。

2. 尿中排泄

KW-1062 はアミノ配糖体剤の特性として主に腎を介して尿中に排泄される。本剤 40 mg, 60 mg, 80 mg を筋注した際の 8 時間までの尿中回収率はそれぞれ 82.9%, 82.4%, 75.9% と極めて高率であった。一方、腎機能障害時における尿中排泄は腎機能の程度に応じて抑制され、Ccr 4.0~6.0 ml/min. の高度腎不全患者に 40 mg 使用した時の尿中回収率は 12 時間まででも 10.6% と低率であった。

3. 小児の吸収、排泄

小児に本剤 2 mg/kg を筋注した際の血中濃度は 30 分値が peak で 8.3 μ g/ml, 8 時間後もなお 0.2 μ g/ml の濃度が検出された。尿中排泄は 8 時間までに 66.4% と成人に比しやや低率であった。

腎機能障害者では 2 mg/kg 使用時の血中濃度は 1, 2 時間値とも 12.5 μ g/ml と高く、また 8 時間までの尿中回収率は 26% に過ぎなかった。

4. 髄液、喀痰、組織移行

小児髄膜炎患者における本剤の髄液中への移行は 3 mg/kg 使用時、1 日目は血中濃度の約 25% の移行であったが、2 日目には 70% と良好な移行を示した。

成人に連続使用した際の喀痰中移行は、血中濃度が 30 分値 6.9 μ g/ml であったのに対して喀痰中濃度は 1 時間値 2.2 μ g/ml と比較的良好であった。

口蓋扁桃、上顎洞粘膜への移行は血中濃度のそれぞれ 32%, 23% であった。

5. 代謝

Bioautogram による検討では尿中での抗菌活性物質は KW-1062 本体そのものだけであり、本剤は代謝を受けることなく尿中に排泄されるものと考えられる。

6. 動物での組織内、体内移行

Rat での組織内濃度は腎>血清>肺>脾>心の順であり、肝への移行が低率である点は他のアミノ配糖体剤と同様であった。

腎での高濃度持続は Streptomycin に比し著明であり、Gentamicin 同様 6 日後にもなお腎に検出された。この傾向は髄質よりも皮質で著明であった。

家兎での皮膚内濃度は 10 mg/kg 筋注では血中濃度のほぼ 1/3 であり、良好な移行を示した。

家兎眼組織への移行は各組織へほぼ均等な移行が認められた。前房水中への移行は 20 mg/kg 筋注では血中濃度の約 7% 程度であったが、15 mg 結膜下注射では血中濃度の約 65% の移行がみられた。

家兎に 20 mg/kg 筋注した時の胆汁中濃度は血中濃

度の約 7%, 総排泄量も 6 時間で 102.8 μ g (0.21%) と低率であった。

臨床 (内科系)

真下啓明

東大医科研内科

本集計に協力された機関は内科系 21 機関、小児科系 6 機関で合計内科系は 129 症例であるが、併用その他で評価しえない症例を除外すると呼吸器系感染症 54 例、尿路系感染症 49 例、その他 3 例の計 106 症例である。

症例構成は男女比はほぼ同数であるが、内科系では平均年齢 59.3 才と高令であり、基礎疾患を有しないものは 18.9% にすぎず大部分が何らかの基礎疾患を有する症例であった。呼吸器感染症では気管支拡張症、肺気腫、肺癌に合併するものが多く、尿路感染症では中樞神経障害、心血管系障害で臥床するもの、糖尿病を有するものが多いことが注目される。1 日最大使用量は 240 mg, 最大使用期間は 70 日、合計 11,200 mg であった。平均使用量、期間は呼吸器感染症で 1813 mg, 14.8 日、尿路感染症では 933 mg, 10.4 日であった。

臨床効果は呼吸器感染症で 63.0%, 尿路感染症で 75.5%, 細菌学的効果ではそれぞれ 35.2%, 59.2% で尿路感染症に有効率が高い。グラム陰性桿菌感染に対する除菌効果をみると *Pseudomonas* で 48.1%, *Proteus* で 75.0%, *Klebsiella* で 50.0%, *E. coli* で 65.0% で GNB 全体で 57.5% の除菌効果がみられた。

1 日投与量と臨床効果あるいは細菌学的効果との関係のみたが 40 mg \times 2, 40 mg \times 3, 80 mg \times 2 で臨床的有効率はそれぞれ 67.3%, 65.0%, 73.3% であり、細菌学的効果はそれぞれ 51.9%, 45.0%, 46.7% であり、重症度その他の条件から正確な dose finding は例数がすくなく不明であった。1 日投与回数も同断であった。

小児科では評価のできたのは 30 症例であり、呼吸器感染症 19 例、尿路感染症 8 例、その他 3 例であった。1 日最大投与量は 6.2 mg/kg で最大投与量 750 mg, 最大投与期間 21 日であった。平均投与量は呼吸器感染症で 3.56 mg/kg, 尿路感染症で 3.69 mg/kg であり、平均投与日数は前者で 8.1 日、後者で 5.2 日であった。

臨床効果は呼吸器感染症で 19 例中 17 例、尿路感染症で 8 例中 8 例に有効であり、細菌学的効果は呼吸器感染症では 19 例中 17 例が不明であったが、尿路感染症では 8 例中 7 例に原因菌の消失ないし減少が認められた。

なお少数例であるが臨床、細菌学的効果は Gentamicin とほぼ同様の期待された結果と考えられる。用量、用法はさらに症例をまじ検討することが必要であろう。

臨床 (外科系)

石 神 襄 次
神戸大学泌尿器科

KW-1062 の外科領域における臨床成績について報告する。

協力機関は、外科 6, 整形外科 1, 泌尿器科 17, 産婦人科 5, 皮膚科 1, 耳鼻咽喉科 3, 眼科 2 の計 36 診療施設である。投与症例は総計 425 例, そのうち分析対象となり得た症例は 388 例で, 泌尿器科 237 例, 外科 48 例, 産婦人科 38 例, 耳鼻咽喉科 33 例, 眼科 19 例, 整形外科 10 例, 皮膚科 3 例である。

1 日投与量については全体として 388 例中 80 mg が 244 例 (62.9%) と最も多く, 次いで, 120, 160 mg の順となっている。外科における投与量は全て 80 mg 以上で, 2 例に 240 mg 投与がみられる。最小投与量は泌尿器科における 20 mg の 3 例がみられる。1 日投与回数についてみると, 1 日 2 回の 248 例 (63.9%) が最も多く, 次いで 1, 3 回の順であるが, 4 回投与は産婦人科の 1 例にみられたにすぎない。投与日数は診療科, 疾患によってかなりのばらつきがみられるが, 5, 7 日がそれぞれ 114, 57 例と多く, その他 8~14 日投与も 79 例 (20.4%) にみられて, 最高投与日数は 21 日であった。総投与量は 40 から 2560 mg に分布するが, 160~1280 mg が大部分を占めている。

臨床効果は総計 388 例中, 著効 121 例, 有効 169 例, やや有効 5 例, 無効 93 例で, 著効, 有効を合わせた有効率は 74.7% となった。診療科別にみると, 皮膚科を除きすべて 70% 以上で, とくに産婦人科, 眼科, 耳鼻科領域において高い有効率を得た。なお, 著効例だけでは, 眼科, 泌尿器科が高率を示している。

1 日投与量と臨床効果の比較では, 対象疾患が種々であるため結論は下だし得ないが, むしろ, 120 mg 以上の大量投与群のほうが有効率は低く, いわゆる Dose-response は認められない。

主要分離菌別にみた臨床効果では, グラム陽性菌の *Staph. epidermidis*, グラム陰性菌では *E. coli*, *Proteus* 属のうち *mirabilis*, *rettgeri*, *inconstans*, および *Klebsiella* 属に高い有効率がみられた。なお, *Pseudomonas* については 65.2%, *Serratia* では 68.8% の有効率を認めたことは注目し得る。除菌効果についてもだいたい同様の傾向がみられるが, *Staph. epidermidis*, *Klebsiella*, *E. coli* に対してその効果が高く, *Pseudomonas*, *Serratia* に対してもそれぞれ 47.1%, 50% の除菌効果が認められている。

疾患別にみた臨床効果は, 外科, 整形外科, 皮膚科領域では, 創傷, 化膿創などの軟部組織感染では 40 例中, 著効 13 例, 有効 15 例, やや有効 2 例, 無効 10 例で, その他, 膿胸 2 例では全例有効。胆道感染 7 例中, 著効 1 例, 有効 4 例, やや有効 1 例, 無効 1 例。骨髄炎は 4 例中有効, 無効各 2 例となり, 総計 61 例中著効 17 例, 有効 27 例, やや有効 3 例, 無効 14 例, 有効率 72.1% である。分離菌別にみた臨床, 除菌効果でこの領域では, まず臨床効果では *E. coli* で 76.9% を示すが *Staph. aureus* では 40% とやや低く, 除菌効果においても, *Staph. aureus*, *Proteus mirabilis* でやや劣っているのが注目すべき点であろう。

泌尿器科領域では腎盂腎炎 91 例 (急性 36 例, 慢性 55 例), そのうち基礎疾患, 合併症のない症例は 11 例だけであるが, 著効 32 例, 有効 38 例, 無効 21 例で, 77% の有効率をあげており, 膀胱炎においても, 急性では 36 例中, 著効 28 例, 有効 6 例, 無効 2 例で 94.4% の高い有効率が得られているが, 慢性例での有効率は 18.7% と低い。しかし前立腺炎, 副睾丸炎においてそれぞれ, 73.7%, 87.5% の有効率を得ていることは興味ある結果と考えられる。疾患と起炎菌との比較においては特徴は認められないが, 分離菌別の臨床効果では外科領域同様, *Prot. vulgaris*, sp. が低い。しかし *Pseudomonas* において 61.0% の有効率を認めることは, *Klebsiella* の 83.9% とともに興味ある結果といえよう。

産婦人科領域でも, 急性膀胱炎はじめ尿路感染症が半数以上を占めているが, 子宮内膜炎, 骨盤腹膜炎にも有効である。しかし子宮付属器炎の 2 例は全例無効であった。

耳鼻咽喉科領域では慢性中耳炎 30 例, 他 3 例, 計 33 例で, 著効 8 例, 有効 18 例, 無効 7 例で炎症部位の特殊性からか, 著効例がやや低い点が目立っている。分離菌別にみた臨床効果, 除菌効果は他科と大差を認めない。

眼科領域では角膜潰瘍をふくむ 19 例で著効 7 例, 有効 8 例, やや有効, 無効各 2 例で, 有効率 78.9% であった。分離菌別では, 臨床効果, 除菌効果ともに特徴を認めない。

以上, 外科領域 (外科, 整形外科, 皮膚科, 泌尿器科, 産婦人科, 眼科, 耳鼻咽喉科) の感染症に対する KW-1062 の臨床成績を一括報告したが, 各科共にかんりの有効率がえられており, とくに, 分離菌別にみて, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, 一部の *Proteus* 属についても有効の多かった点は興味ある事実と考える。

副 作 用

三 木 文 雄

大阪市大第1内科

KW-1062 の副作用を、筋注例と特殊投与例に分けて集計した。

本集計に際し、KW-1062 投与中に臨床検査値が正常範囲外の変動を示した症例のうち、その変動が基礎疾患によるものであることの明らかな症例は除外し、その他をいちおう KW-1062 の副作用として取扱った。

筋注施行 566 例中、何らかの副作用の出現した症例は 56 例 (9.7%) である。

本剤はアミノ配糖体系抗生剤のため、最も問題にするべき副作用は、第 8 脳神経障害と腎障害と考えられる。

第 8 脳神経障害として、耳鳴 4 件、難聴 1 件、眩暈 3 件、計 6 例 (1.1%) 認められた。なお、KW-1062 投与前後のオージオメトリーの成績が比較された症例は少数例にとどまったが、それらの中に、本剤投与によるオージオグラムの異常が認められた症例は存在しなかった。なお、これら第 8 神経障害の出現は、KW-1062 投与量ととくに関連が認められない。

腎障害として、BUN 上昇 13 件、血中クレアチニン上昇 3 件、尿蛋白出現 3 件、血尿出現 2 件、尿糖出現 2 件、計 19 例 (3.4%) に異常が認められた。なお、BUN 上昇 13 例中 4 例は 1 日 160 mg 以上の高投与症例である。

最も高率に認められた副作用はトランスアミナーゼの上昇であり、GOT 上昇 15 件 (2.7%)、GPT 上昇 16 件 (2.8%)、計 21 例 (3.7%) を示し、その他、アルカリ性フォスファターゼ上昇 1 件、LOH 上昇 1 件が認められた。このトランスアミナーゼ上昇は、すべて一過性上昇で投与中止後低下を示しているが、その発生頻度はとくに投与量と関係がみられ、GOT あるいは GPT 上昇のみられた 21 例中には 1 日 80 mg 未満の投与症例はなく、1 日 80 mg 投与 333 例中 10 例 (3%)、120 mg 投与 99 例中 3 例 (3%)、160 mg 投与 76 例中 5 例 (6.6%)、180 mg 投与 5 例中 1 例 (20%)、240 mg 投与 7 例中 2 例 (28.6%) にトランスアミナーゼの上昇が認められている。

以上の他、検査値の異常として、貧血 5 例、好中球減少 1 例、計 6 例 (1.1%) に血液異常が認められた。

なお、発疹 3 例 (0.5%) の他、注射局所痛、上腕しびれ感、胸部圧迫感、頭痛、耳痛が各 1 例に認められた。

投与量と副作用発生頻度との関係を見ると、前記 BUN およびトランスアミナーゼの上昇が、高投与量に多く認

められた関係上、1 日投与量の増大に伴い、副作用発現率は増加し、60 mg 以下では 45 例中 3 例 (6.7%)、80 mg 333 例中 34 例 (10.2%)、120 mg 99 例中 7 例 (7.1%)、160 mg 76 例中 9 例 (11.8%)、180 mg 以上 13 例中 3 例 (23.1%) と副作用発現率に dose response が認められ、これに伴い、高投与症例の多い内科では 126 例中 21 例 (16.7%) に副作用が認められ、ついで、外科・整形外科に副作用発生率が高く、投与量の比較的少い泌尿器科では 250 例中 16 例 (6.4%) の発生率にすぎない。なお、小児科 28 例では、全例副作用が認められていない。

特殊投与方法として、静注 13 例、結膜下注射 1 例、術創注入 4 例、胸腔内注入 2 例、陰嚢内注入 1 例、病巣塗布または散布 4 例、洗滌 4 例、吸入 2 例があるが、これらのうち、副作用の認められたのは、結膜下注射による結膜変性 1 例、病巣散布に伴う散布部位湿疹 1 例だけである。

以上の KW-1062 投与に際して認められた副作用を、すでに報告されている同系統の抗生剤、Gentamicin、Dibekacin および Tobramycin の副作用と比較したが、出現した副作用の種類においても、また、それらの発生頻度においても、ほとんど差は認められなかった。

しかし、今後、本剤の投与に際しては、第 8 脳神経障害、腎障害の発現に充分留意する必要があるものと考えられ、また、トランスアミナーゼ上昇、貧血などについても、注意を払う必要がある。

腎 毒 性

武 田 元

新潟大学第 2 内科

協和醸酵工業研究所で Wistar 系ラットと Beagle 系イヌを用いて行なった亜急性毒性実験およびわれわれのところでは家兎を用いて行なった腎毒性実験の成績を報告する。

まず、ラットに KW-1062 10, 25, 63, 156, 247 mg/kg と Gentamicin (GM) 25, 63, 156 mg/kg を 30 日間連日筋注した。KW-1062 では 156 mg/kg 筋注群まで死亡数は 0 であったが、247 mg/kg 筋注群で 40 匹中 13 匹が注射開始後 12 日までに死亡した。腎重量は 63 mg/kg 以上の筋注群で増加し、BUN は 247 mg/kg 筋注群で著明に上昇した。腎組織像で尿細管上皮細胞の空胞変性は 63 mg/kg 以上の筋注群において認め、壊死は 247 mg/kg 筋注群だけにみられた。GM では 156 mg/kg 筋注群で注射開始後 11 日までに 40 匹中 17 匹が死亡し、腎重量は 25 mg/kg 筋注後から増加しており、

BUN は 156 mg/kg 筋注群で著明に上昇した。腎組織像で尿細管上皮細胞の空胞変性は 25 mg/kg 筋注群から認め、壊死は 156 mg/kg 筋注群でみられた。

次に、イヌに KW-1062 25, 63, 100, 156 mg/kg, GM 63, 100 mg/kg の 30 日間連日筋注を試みた。KW-1062 では 100 mg/kg 筋注群で 4 匹中 3 匹, 156 mg/kg 筋注群で 4 匹すべて実験途中において死亡した。BUN は死亡しなかったイヌで上昇しなかったが、死亡したイヌでは明らかな上昇を認めた。腎組織像では尿細管上皮細胞の空胞変性、壊死が 100 mg/kg 以上の筋注群で著明であった。GM ではすべて実験途中で死亡し、BUN は著明に上昇し、腎組織像ではいずれも尿細管上皮細胞の空胞変性、壊死がみられた。

以上の実験成績から、ラットおよびイヌでは KW-1062 の腎毒性は GM よりも低いことが明らかとなった。

家兎における腎毒性実験では、KW-1062, GM, dibekacin (DKB) の各々 100 mg/kg 単独筋注, KW-1062 GM のそれぞれ 120 mg/kg 単独筋注, KW-1062, GM の 50 mg/kg 筋注と 0.4% アルギン酸ソーダ液 25 ml/kg 静注との併用の 7 群に分け、各群 3 羽づつに 10 日間連日注射を行ない、定期的に血清クレアチニン、各抗生剤の血中濃度などを測定し、死亡時または 10 日後に両腎を摘出し、腎組織像をみた。

1) KW-1062, GM, DKB 各々 100 mg/kg 筋注時の腎毒性の比較：血清クレアチニンは KW-1062 筋注群で 2 羽に 10 日後でも全く上昇せず、1 羽に 1.9 mg/dl と軽度の上昇しただけであった。GM 筋注群では 3 羽とも 10 日後に上昇し、2.6, 2.8, 3.1 mg/dl となった。DKB 筋注群では 10 日後に 1 羽で 6.7 mg/dl と著明に上昇し、他の 2 羽でも 2.2, 2.2 mg/dl と軽度の上昇を認めた。各抗生剤の血中濃度は、KW-1062 筋注群で 3 羽ともわずかの蓄積を認めただけで、10 日後でも 1.5 μ g/ml 以下であった。GM 筋注群では 10 日後に 2 羽に明らかな蓄積を認め、6, 7.5 μ g/ml, 他の 1 羽は 2.2 μ g/ml であった。DKB 筋注群では血清クレアチニンの非常に上昇した 1 羽で 10 日後に 23.5 μ g/ml と著明な蓄積を認めたが、他の 2 羽はわずかの蓄積で、1.7 μ g/ml 以下であった。腎組織像では各群ともに尿細管上皮細胞の空胞変性が主体で、GM, DKB 筋注群では一部の尿細管の上皮細胞に壊死がみられた。

2) KW-1062, GM 各々 120 mg/kg 筋注時の腎毒性の比較：血清クレアチニンは KW-1062 筋注群において 10 日後に 1 羽で 9.6 mg/dl と明らかに上昇したが、他の 2 羽では軽度の上昇に留まった。GM 筋注群では 7 日後に 1 羽が死亡し、死亡直前の血清クレアチニンは 12 mg/dl と著明に上昇し、他の 2 羽は 10 日後に 9.7, 11

mg/dl と非常に高値を示し、GM の血中濃度も 164, 47, 64 μ g/ml と高度の蓄積を認めた。

3) 0.4% アルギン酸ソーダ液併用時の腎毒性の比較：KW-1062 50 mg/kg 単独筋注群と 0.4% アルギン酸ソーダ液併用群の両群では血清クレアチニンの上昇、KW-1062 の血中蓄積はみられなかった。GM では GM 50 mg/kg 単独筋注により血清クレアチニンの上昇、GM の血中蓄積を認めなかったが、アルギン酸ソーダ液併用により 1 羽で血清クレアチニンが 5 日後ですでに 13 mg/dl, GM の血中濃度が 61 μ g/ml と上昇し、7 日後に死亡した。他の 1 羽は 10 日後に血清クレアチニン 8.7 mg/dl, 血中濃度 49 μ g/ml と明らかに上昇していた。

以上の成績から、KW-1062 は家兎においても GM や DKB よりも腎毒性の低いことが明らかとなった。

最後に、われわれが今までに施行したアミノ配糖体系抗生剤の家兎における腎毒性実験成績より腎毒性の強いものから列挙すると、1. Paromomycin, GM, DKB, 2. Tobramycin, Sisomycin, KW-1062, 3. Aminodeoxykanamycin, Lividomycin, Amikacin, Kanamycin, 4. Streptomycin, Ribostamycin となり、KW-1062 は GM に類似した抗菌スペクトラムと抗菌力を有するアミノ配糖体系抗生剤の中では腎毒性の弱いグループに属する。

聴器毒性

秋吉正豊

東京医科歯科大学難治疾患研究所

新しく開発されたアミノ配糖体抗生物質である KW-1062 の聴器に対する障害の有無とその程度を明らかにして、臨床試験における聴器に対する安全性を確保するために、Wistar 系モルモットについて KW-1062 の筋肉内投与試験を行ない、聴覚機能および内耳における聴覚系末梢ならびに平衡感覚系末梢に対する影響を機能的ならびに病理組織学的に検索した。

実験材料ならびに方法

実験動物には幼若モルモット（注射開始前の体重 300 ~ 400 g）100 匹と妊娠モルモット 78 匹を用いた。

投与した抗生物質と投与量、投与期間、投与動物数は次のとおりである。

1) 幼若モルモットでの実験

a) 大量 4 週間筋肉内投与

KW-1062 50 mg/kg, 100 mg/kg, 21 匹

GM 50 mg/kg, 100 mg/kg, 20 匹

b) 少量 3 カ月間筋肉内投与

KW-1062 2.5 mg/kg, 25 mg/kg, 39 匹

蒸溜水 0.1 ml/100g 20 匹

2) 妊娠モルモットでの実験

a) 妊娠前期 (陰塗抹で精子確認直後から, 4 週間) 筋肉内投与

KW-1062 50 mg/kg, 100 mg/kg 15 匹

蒸溜水 0.1 ml/100g 6 匹

b) 妊娠後期 (妊娠 6 週目から分娩までの 4 週間以内) の筋肉内投与

KW-1062 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 27 匹

GM 12.5 mg/kg, 25 mg/kg, 18 匹

蒸溜水 0.1 ml/100g 12 匹

聴覚機能検査は最高 20 KHz から最低 0.5 KHz までの広範な周波数域における, 周波数別耳介反射試験 (20, 15, 12, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0.5 KHz) を注射開始前に行ない, さらに注射期間中は毎週 1 回づつ最終注射まで行ない, 耳介反射消失の出現周波数を測定した。なお, 妊娠モルモットから生れた 164 匹の新生モルモットについても同じ周波数域における周波数別耳介反射試験を生後 1~6 週まで行なった。これらのモルモットについての前庭機能検査は行なわなかった。

内耳の病理組織学的検索は実験終了後に全身麻酔下で生体灌流固定を行なった後にセロイジンの連続切片について, 聴覚末梢の蝸牛管, および平衡感覚系末梢の前庭器を中心に行なった。

結 果

1) KW-1062 はこれまで開発されたアミノ配糖体抗生物質と同じように, 聴覚系末梢に対してだけでなく, 平衡感覚系末梢に対しても, 今回の実験条件では弱い聴器毒性をもっていることが明らかにされた。

2) これまでわれわれが行なってきたアミノ配糖体抗生物質のモルモットでの同様な投与実験の結果と比較すると, KW-1062 の聴覚系末梢に対する障害は, GM, SI-SO, NM, TOB よりもかなり弱く, 中間位の KM, DKB, AMD などよりやや弱く, BB-K 8, SM などよりは強いように考えられる。

3) 50 mg/kg および 100 mg/kg の投与量をそれぞれ 4 週間筋肉内注射した動物試験では, KW-1062 の聴器毒性は GM におけるよりもかなり弱い結果がえられた。

4) 臨床予定投与量 (2.5 mg/kg) またはその 10 倍量 (25 mg/kg) をそれぞれ 3 カ月間筋肉内注射した動物試験では, KW-1062 は聴覚系末梢のラセン器および平衡感覚系末梢の前庭器に対してかなり高い安全性を有することが明らかにされた。

5) 妊娠前期に KW-1062 を 50 mg/kg および 100

mg/kg の投与量で, それぞれ 4 週間筋肉内注射した妊娠モルモットから生れた新生モルモット, および妊娠後期に KW-1062 (25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg) および GM (12.5 mg/kg, 25 mg/kg) をそれぞれ分娩まで (4 週間以内) 筋肉内注射した妊娠モルモットから生れた新生モルモットについて行なった周波数別耳介反射試験の結果では, いづれの投与量の実験においても KW-1062 による耳介反射消失は新生モルモットに起らなかった。GM 投与モルモットから生れた新生モルモットにおいても同様に耳介反射消失はみられなかった。

6) なお, 京都府立医科大学耳鼻科学教室の水越教授らによる組織化学的検索および前庭機能検査の結果では, KW-1062 の聴器毒性は聴覚系では弱く, 200 mg/kg の大量投与の場合には前庭器に障害を起こすことが明らかにされている。

7) 以上の結果から, 聴覚系および平衡感覚系の末梢の有毛細胞がとくに抗生物質の聴器毒性に対して強い感受性をもっていない場合, あるいは著しい腎障害のない場合では, KW-1062 の臨床予定投与量での聴器に対する安全性は大きいと考えられる。

討 論

1. 本剤の腎毒性, 聴器毒性が構造はよく以ているのに Gentamicin より弱いということについて

鮫島—Gentamicin の Component 中で 6'-N に methyl 基のついている Gentamicin C₁ は毒性が弱いということになっており, 本剤も同様に構造上の違いから毒性が弱くなっていると推論している。

秋吉—ストレプトマイシンの場合も, それと構造式がよく以ているジヒドロストレプトマイシンとなると, 毒性面ではかなり違ってくる。

武田—腎毒性の強いものは聴器毒性も強いと考えられるが, この関係について秋吉先生の御意見を伺いたい。

秋吉—本剤と Gentamicin を比較した場合は, 腎毒性も, 聴器毒性も後者のほうが強く両者が平行するようにみえるが, Kanamycin と比較すると, 腎毒性では本剤が, 聴器毒性では Kanamycin が強く両者相反しているので, 必ずしも両者平行するものでなく, ことに聴器毒性が弱いのは本剤の特性であろうと考える。

2. GDT, GPT 上昇例について

三木—GDT, GPT が上昇することについて, 今回他の肝機能についても調べてみたが, それと GDT, GPT の上昇との平行関係はみられなかった, 他のアミノグリコシッドでもこれらの上昇はよくみられることで, これを直ちに肝障害と結びつけることには問題がある。

3. 投与可能の最大 1 日量について

三木—副作用を検査値の異常を含めて集計してみると

前述のように考えていたよりも多い結果であった。それは本剤投与症例は難治性の疾患が多く、それと関係あると思われるが、高令者や基礎疾患をもっている症例が多かったためと考えられる。

こういう症例のことを考慮に入れても1日160mgはとくに問題はないと思う。

三田(石神教授代理)一腎障害の軽い症例では120~160mgくらいだと思う。

真下一基礎関係、副作用などの成績を総合して考えると160mgは安全に投与できると思う。

斎藤—120~160mgは安全であり、症例によっては、もう少しふやせると思う。

司会者のまとめ

大越正秋

以上の成績を総括してみると、物性や体内動態などについてはGentamicinに酷似しており、毒性の面からみると、本剤の腎毒性は、GentamicinやDibekacinのそれより弱く、その聴器毒性はGentamicin, Dibekacin, Tobramycin, Kanamycinより弱く、本剤の安全性はGentamicinに比して、1.5~2.0倍程度と考えられる。

臨床的治療成績は内科系疾患136例、外科系疾患388例につき報告され、その有効率は前者で73.5%、後者で74.7%であった。合併症や基礎疾患を有する高令の難治性感染症が治療の対象となっていることを考慮すれば、かなりよい成績といえよう。

今回の症例に投与された常用量は80~120mg/日が多かったが、症例によっては、160mg/日、あるいはそれ以上に増量することにより、なお一層よい効果が期待できよう。

本剤使用566例中副作用発生症例数は14例(2.5%)と少なく、その他臨床検査異常値の発生48例(8.6%) (うち6例は上記14例と重複)あり、BUN, GOT, GPT値の上昇が主体であったが、この総てが本剤使用との関係で発生したわけではなく、合併症や基礎疾患をもつ症例および高令者が多かったことを考えると、やむを得なかったといえよう。

なおAudiogramでの聴覚異常値を示した報告は1例もなかった。また注射薬のなかには鎮痛剤は入っていないが、とくに注射部位に疼痛を訴えたものは1例だけであった。

一般演題

14. 小児 *Mycoplasma* 性肺炎 に対する Medemycin の検討

中沢進・佐藤肇

藤井尚道・小島碩哉

平間裕一・新納憲司

岡山哲広

東京都立荏原病院, 昭和大小児科

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

最近 *Mycoplasma* 性肺炎をかなり経験している。とくに6~15才の学童では肺炎の70%以上を本症が占めていると言われており、本年1月から6月まで *Mycoplasma* 肺炎として入院した患者26名に最も感性を示すマクロライド系抗生物質の1つ Medemycin を使用し臨床効果、副作用、寒冷凝集反応、CF抗体、血中濃度等について報告した。入院患者の年齢を見ると4才~14才まで分布し最も多かったのは6年10例、次が8年5例で4年以下も2例認めた。入院病日は発病後6日がもっとも多く8例7~8日各6例で4日は1例しかなくかなり病状が進み入院するケースが多かった。また発疹を伴ったものは5例19%、胸部陰影部位は右側が14例53%、その中10例が下野に認め、両側例は3例13%であった。入院時の白血球数は、4例を除く22例が10,000以下で4000~5000台が大部分を占め特徴的であった。Medemycin cap. を1.0g 1回学童3名に内服させた時の血中濃度はPeakは3時間目にあり2.5~0.88 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間目も2.0~0.34 $\mu\text{g/ml}$ 、0.6g内服3例では1例1時間目にPeakがあり0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、2例は3時間目にPeakがあり1.4~1.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。全26症例(3年10月~14年10月)に1回200~400mg 1日3~4回に分服、1日量600~1,200mg(約20~70mg/kg、大部分は40mg/kg前後)、投与日数は9~25日総量7.2g~35g使用、臨床効果を検討、ほとんどの症例が2~4日で解熱、胸部の理学的所見がほとんど消失するに要した日時は6~8日が最も多かった。胸部の陰影の消失は大部分10~15日を要し、またCold価の推移を見ると入院時すでにかかなり高い値を示した例もあるがPeakは入院後8~14日でその後低下の傾向がみられた。またCF抗体価も8~14日にほとんど $>1024\times$ に達し以後半年後もあまり下る傾向はなかった。Medemycin 使用