

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

中、後も肝機能、腎機能に異常を認めず、発疹、消化器症状等に遭遇せず、良い臨床効果が得られた。

(質問) 北山 徹 (関東通信病院小児科)

Medemycin 使用例で、6~7日解熱しない症例があったが、これは治療効果は有効と考えられたか。

(応答) 佐藤 肇 (昭大、都立荏原病院小児科)

発熱が6日以上持続する (>37°) 症例でも有効と思われ、そのまま投薬を続けてみた。やはり、解熱傾向があまりみられない症例は重症例が多く、胸部の陰影もなかなかとれないものが多かった。

(追加) 菊池 典雄 (千葉労災病院内科)

成人に対するマイコプラズマ肺炎と思われる10数例に medecamycin 内服 (6 cap.) だけでほとんど全例に有効であった。チャノゼを示すような重症例に対しても同様であった。

## 21. *Serratia* の新旧分離株の薬剤感受性について

五島 瑳智子・辻 明良

高橋 邦子・金子 康子

東邦大学・医学部・微生物学教室

1973年に分離された株 (保存株) と1975年に全国各地で分離された尿由来株の *Serratia marcescens* について、各種薬剤 (ABPC, CBPC, SBPC, MC, CER, CET, CEZ, CEX, CFT, CTZ, CFX, GM, DKB, TOB, AMK, KW-1062, TC, DOTC, NA, PPA) の感受性を測定し、新旧分離株の感受性比較、薬剤間の交叉耐性、色素産生の有無と感受性について検討した。

新旧分離株の比較において、新鮮株 (1975年分離) ではほとんどの薬剤で耐性株の増加が認められたが、AMK だけは著明な変動は認められなかった。新鮮株の感受性はアミノ配糖体 (とくに GM, AMK, KW-1062) がよく、次いで DOT であった。β-lactam 系は一般に感受性は悪いが、ペニシリン系のほうがセファロスポリン系より、わずかに優れていた。しかし、CFX だけはペニシリン系と同等の抗菌力を示した。GM, KW-1062 は保存株 (1973年分離) では、ほとんど耐性株は認められず、新鮮株では約40%が耐性株であった。耐性パターンは GM, DKB, TOB, KW-1062 4剤耐性が一番多く認められ、そのほとんどが色素産生株であった。また、AMK 耐性株はすべて無色株であった。

(質問) 清水 隆作 (富山県立中央病院)

全国各地で分離された *Serratia* の薬剤感受性で地域の特徴があったであろうか。

(応答) 五島 瑳智子 (東邦大学微生物)

1975年分離株は全株が尿由来なので、1973年分離株に比べて耐性株が多いのは材料差のためとも考えられる。

また地域差については例数が少ないため明らかな傾向はみられない。これらの点を明らかにするためにはもっと大規模な株の採集による検討が必要と考えている。

## 22. 臨床分離 *Serratia* の薬剤感受性

神永陽一郎・古山りえ子

横浜市大中検

伊藤 章・山崎隆一郎・福島孝吉

横浜市大第一内科

目的: 当院における *Serratia* 感染の実体を把握する試みの1つとして、各種薬剤に対する感受性を調べると同時に、血清型別を行なった。

実験対象および方法: 1973年から1975年までの3年間に検出された *Serratia* は、各々 220, 406, 201 株で菌の同定は当院の常法に従った。これらのうち同一症例から連続して検出された場合はそれらの一部の株について MIC を測定したため、MIC 測定に用いた株数は1975年度 99菌株、1974年度 258菌株、1975年度 181菌株、合計 438 菌株で、使用薬剤は ABPC, CBPC, SBPC, SM, KM, GM, DKB, VSM, CER, CEZ, PRM, TC, MINO, PPA, NA, CP および KW-1062 の17薬剤で、測定は日本化学療法学会法による。なお、血清型別は Lee 社製の型別用血清を使用し、1975年度分離株の一部について検討した。

結果: 過去3年間の諸種材料からの *Serratia* 検出率は 2.6%, 3.6%, 1.9% と1974年をピークにやや減少の傾向がみえる。分離材料別にみると尿、喀痰などが多く全体の約 83~85% をしめている。薬剤感受性については先に報告したとおり、各年度とも尿由来株が他の材料由来株に比べ各種薬剤に感受性が低く、しかも多剤耐性の傾向が著しかった。検討した薬剤中では GM, KW-1062 などで感受性が高く、NA, PPA では耐性株の増加があった。血清型別は型別率約 82% で比較的多い菌型を材料別にみると尿では 0-14, 0-12, 14, 喀痰・咽頭粘液では 0-3, 14, 0-3, 6, 14, その他の材料では 0-3, 14 であった。これらの菌型は同一病棟から同一時期に認められるものが多く、院内感染が示唆された。

まとめ: *Serratia* 薬剤耐性および院内感染の面で、臨床各科領域に大きな問題を提供している。今回当院における本菌の薬剤感受性および血清型分布を検討し院内感染を示唆する資料を得られたが、本菌の病原性については依然として不明確な点も多いので、今後さらに検討

を続ける予定である。

### 23. 最近分離した髄膜炎菌の薬剤感受性

坂上のり子・奥住捷子・長野百合子

東大中検

清水喜八郎

筑波大内科

松村行雄・井上博

東大内科

庭野一 次

豊島病院感染科

32才の妊娠4カ月の主婦が本年5月から6月にかけて数回くりかえしての発熱発作があり、とくに治療することなく、1日で下熱するが、全身症状つよく東大病院に入院した。末梢白血球 15700、血沈 100/hr.、発熱などから感染をうたがう。4肢に結節性紅斑様発疹を認めた。血液培養の結果、グラム陰性球菌を分離した。生物学的性状から髄膜炎菌が疑われ、この時点で豊島病院へ転院することが決定された。転院前に Penicillin G 300万単位点滴投与をおこなった。

豊島病院入院後は、とくに投薬をおこなうことなく、経過を観察したが、発熱はみられず、発疹も消失したので退院した。

分離された髄膜炎は B-group であり、本株と 10年前に東大中検で分離した 1株 (A-group) および医科研菌株保存室から分与をうけた A-group, B-group の各各 1株、計 4株について MÜLLER HINTON 培地をもちいて各種抗生物質の薬剤感受性を測定した。

PCG, ABPC には、いずれの株もきわめて感受性であり、EM, CP, TC, CEZ は MIC は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  ~ 0.4  $\mu\text{g/ml}$  の間にあり、かなりよい感受性をしめした。LCM はいずれも 25, 50, 100  $\mu\text{g/ml}$  の MIC をしめした。

Sulfa 剤は、本測定法 (MÜLLER HINTON 培地, 原液接種) で本症例からの分離菌は 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC をしめし、標準株および 10年前に分離された 1株も MIC は 1.6~6.3  $\mu\text{g/ml}$  で本分離菌に比して MIC は低い。

Sulfa 剤耐性髄膜炎菌を分離したので報告した。

(質問) 小原 寧 (神奈川衛研)

患者および家族の咽頭培養を実施されたか。

追加 私たちがしらべた保菌者由来の B 群髄膜炎菌の SA 耐性頻度は 57.1% であり、MIC は 25~100  $\mu\text{g/ml}$  が大部分であった。一方、C 群菌は SA 耐性頻度 93% で大部分が 100  $\mu\text{g/ml}$  SA 入り培地で発育した。

(質問) 小林章男 (千葉大中検)

髄液の所見はいかが。PCG は 300 万 1 回投与だけか。

(応答) 清水喜八郎 (東大中検)

(小原先生へ)

咽頭からの分離についてはしらべていない。

(小林先生へ)

Benzyll-Penicillin は 300 万単位 1 回投与しただけである。

### 24. セファロリジン中等度の耐性を示す黄色ブドウ球菌について

生方公子・高橋洋子

紺野昌俊・藤井良知

帝京大小児科

KM 耐性を含む多剤耐性黄色ブ菌による膿胸等の重症ブ菌感染症が注目されて来たが、それらの菌は CER に対しても中等度の耐性を示していた。今回は、まず薬剤感受性の面からは、セファロsporin 系薬剤 4 種、PCase 耐性合成ペニシリン 4 種について比較検討した。DMP-PC, MIPIC, MCIPC および MDIPC に対しては、すべて感受性を示した。CEZ および CEX には、CER に対してと同様、中等度の耐性を示したが、CET には感受性であった。1974~76 年にかけて膿胸から分離された菌と、1968 年に膿胸から分離された菌を用いて、その酵素に対するセファロsporin 系薬剤の安定性を比較した。昔の株では検討した 6 株中 1 株で現在の株と同じような不活化作用が認められたが、他の株ではほとんど control と差が認められなかった。最近の分離株では、添加した薬剤のうち、CEZ が最も強く分解を受け、次いで CER, CEX で、これらの薬剤は 10  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が 4~8 時間でほとんど完全に分解を受けた。しかし、CET は 5  $\mu\text{g/ml}$  の添加にもかかわらず、ほとんどコントロールと同じで、分解を受けにくく、さらに 24 時間後にも菌の増殖は認められなかった。以上のような特徴は、実際に菌体から  $\beta$ -lactamase を抽出して行なった実験でも同様であった。PCase 耐性合成ペニシリンは  $\beta$ -lactamase に対して安定であった。

なお、セファロsporin 剤に種々の耐性型を示す株も選び、 $\beta$ -lactamase の作用を見たが、株によっては CER のほうを強く分解するもの、CER と CEZ は強く分解するが CEX と CET は分解しない等、いくつかのタイプのあることが推測された。

膿胸由来株の  $\beta$ -lactamase の特徴は、フェージによって薬剤耐性を導入した場合、親株と同じパターンを示した。

## 25. 慢性中耳炎分離株における接種菌量と薬剤感受性について

杉田麟也・後藤重雄  
市川銀一郎・河村正三  
順大耳鼻咽喉科

小栗豊子  
同 中検

小酒井 望  
同 臨床病理

目的：慢性中耳炎の耳漏中には、極めて多量の菌が含まれることがしばしばある。ところが、薬剤感受性検査の際の菌液の濃度については種々の意見があり、 $10^6$ /ml ぐらいが好ましいとの意見もある。薬剤感受性検査と臨床効果とが不一致になる原因として、菌数による感受性の変化が1つの問題と考え、以下の実験を行なった。

対象：慢性中耳炎の検体から分離された黄色ブドウ球菌 12 株、表皮ブドウ球菌 9 株、コリネバクテリウム 3 株、緑膿菌 3 株、*P. mirabilis* 4 株、*P. inconstans* 5 株である。

方法：菌数を3段階 ( $10^8$ /ml または  $10^9$ /ml,  $10^6$ /ml および  $10^5$ /ml) に変え、ディスク法を行ない、また寒天平板希釈法により薬剤感受性を測定した。ディスクはグラム陽性球菌に対しては 14 種、グラム陰性桿菌に対しては 11 種類を常時を使用した。MIC の測定は、本学会の標準法に従った。

結果：一般に大部分の菌種および薬剤では、菌量の増減によりディスク 1 段階程度の変化であった。

黄色ブドウ球菌および表皮ブドウ球菌は、PCG ならびに ABPC において、菌数  $10^8$ /ml のとき MIC  $100 \mu\text{g/ml}$  のものが  $10^6$ /ml で 0.78 や 1.56 と著しく感性を増した。これらの菌は、ディスク法でも (一) から (卅) まで3段階変化した。また、表皮ブドウ球菌は MCIPC, CEZ, SBPC にも (一) から (卅) や (卅) の変化をみた。

*P. inconstans* も CEZ, SBPC で菌量の増減により (一) から (卅) へと3段階の変化が認められた。

考察：薬剤感受性検査成績と臨床効果の関係を検討するに当たって、病巣中の菌数の多少を考慮すると、感受性検査における接種菌量を配慮する必要があるのではないかと考えられる。今後、耳漏中の菌数、耳漏中への抗生物質の移行状態、臨床効果と感受性の関係などについて検討を重ねてゆく予定である。

## 26. 1975 年および 1968 年に分離された *P. aeruginosa* のアミノ配糖体系薬剤 (GM, DKB, TOB, AMK, KW-1062) 耐性について

五島瑳智子・小川正俊  
金子康子・荻良晴  
東邦大学医学部微生物学教室

先に本学会総会において 1975 年 4 月から 9 月の間、全国 19 施設から分離された緑膿菌 597 株について、アミノ配糖体系薬剤、GM, DKB, TOB, AMK に対する感受性を調べ、1967~8 年に化学療法学会の GNB 研究会が採集した緑膿菌 176 株と比較した成績を報告した。今回はさらに KW-1062 を加え、施設別の耐性株検出率の比較、および耐性パターンなどについて検討し、耐性株を用いた実験感染における治療効果について、5 剤間の比較を行なった。GM, DKB, KW-1062, 3 剤の耐性はほぼ平行し、分離施設による検出率も同一傾向を示した。TOB の抗緑膿菌作用は 5 剤中最も強く、AMK は  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株が他の 4 剤より少く耐性株の検出施設は他の 4 剤と異なっていた。

新旧分離株の感受性分布は耐性株の検出率に明らかな差がみとめられ 1975 年の分離株の増加が明らかであった。耐性株の耐性パターンは MIC  $25 \mu\text{g/ml}$  以上を耐性としたとき、GM, DKB, TOB, KW-1062 の 4 剤耐性株がもっとも多く、つぎに AMK 単独耐性株、つぎに AMK 単独耐性株の多いのが注目された。

これらアミノ配糖体耐性の株に対する他の抗緑膿菌剤の作用は、MNC がもっともよく、DOTC, TC, PPA, SBPC, CBPC の順に MIC の値が大きくなっている。

耐性株に対する治療効果は、*in vitro* とほぼ平行するが、攻撃菌量による  $ED_{50}$  値の差は GM がもっとも少く、KW-1062, AMK は菌量が多くなると  $ED_{50}$  値は大きくなり、*in vitro* (MIC) と平行しない場合がみとめられた。

## 27. *Yersinia enterocolitica* および *Yersinia pseudotuberculosis* の Sulfamethoxazole/Trimethoprim 感受性について

金 沢 裕  
新潟鉄道病院内科  
倉 又 利 夫  
秋田鉄道病院薬剤科

*Y. enterocolitica* reference 株 18, ヒト分離 30, 動

物分離 26, 計 74 株; *Y. pseudotuberculosis* reference 株 10, ヒト分離 3, 動物分離 11, 計 24 株について, SMX, TMP, SMX/TMP (19:1) に対する MIC を求め, 合剤としての協力作用を検討した。培地は MUELLER-HINTON 変法 (感受性ディスク用) 培地を, 接種菌液は 25°C, 24 時間培養の 400 倍希釈液を用い, 25°C, 24 時間後に判定した。

*Y. ent.* は SMX に対し 7 株 (ヒト, プタ分離) は 800~1600  $\mu\text{g/ml}$  の耐性を示したが, それ以外は 0.78~25  $\mu\text{g/ml}$  であった。TMP に対し 0.024~0.78  $\mu\text{g/ml}$  に, ST 合剤に対しては 0.047~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布した。

*Y. pstb.* は SMX に対し, 1 株 (プタ分離) は 800  $\mu\text{g/ml}$  を示したが, 他は 0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。TMP に対して 0.024~0.38  $\mu\text{g/ml}$  に, ST 合剤に対しては 0.047~1.38  $\mu\text{g/ml}$  に分布した。

ST 合剤の協力作用の指標としての FIC-index は, *Y. ent.* では 1.79~0.03 に分布し, 0.2~0.4 にピークが, *Y. pstb.* では 0.48~0.04 に分布し, 0.4 程度にピークがみられた。

すなわち, ほとんどの株に ST 合剤の協力作用がみられ, SA 耐性株も ST 合剤には, かなりの感受性を示すことが明らかにされた。

## 28. *Flavobacterium meningosepticum*

### の薬剤感受性と検出症例の検討

猪狩 淳・岡田 淳・小酒井 望  
順大臨床病理

小 栗 豊 子  
同 中 検

順天堂大学病院中検で 1974 年 8 月から 1976 年 7 月までに各種臨床材料から分離された *Fl. meningosepticum* について, 各種化学療法剤感受性をしらべ, あわせて検出症例の検討をおこなった。

*Fl. meningosepticum* に対する各種薬剤の MIC を日本化学療法学会標準法により測定した。測定に供した薬剤は CP, TC, ABPC, SBPC, CEZ, KM, AMK, GM, DKB, EM, LCM, CLDM, CL, NA, PA, PPA, NF の 17 種である。

#### 〔結果〕

1. *Fl. meningosepticum* が多く検出された臨床材料は喀痰で, 53% を占め, 次に尿の 20% であった。膿, 血液, 髄液, 眼脂からもわずかに検出された。
2. 喀痰, 尿からは大部分の株が他菌種とともに検出され, 髄液, 血液からは若干例単独に検出された。
3. 検出症例は, 臨床材料により多少のちがいはあるが, 大手術を受けた例, 抗生剤の長期, 大量投与を受け

た例に多く, 喀痰からは気管カニューレ, 尿からは尿道留置カテーテルを装着している例に多く検出された。

4. 薬剤感受性に関しては, CLDM, NA, PA に感性株がなく, 次に CP, TC, EM, PAA で, あとは大部分の株が耐性を示した。

(質問) 西岡きよ (東北大学一内)

*Flavobacterium* sp. と *F. meningosepticum* の鑑別方法をどうしているか。

ONPG test で *F. mening.* は陽性になるとの報告がある。

(応答) 小栗豊子 (順天堂大中検)

*Flavobacterium* sp. と *F. meningosepticum* との区別は色素の産生に重点を置いている。濃いオレンジ色のものではなく淡黄色の色素を産生したものを *F. meningosepticum* としておる。*Flavobacterium* は OF 培地その他の性状が, *P. maltophilia* とよく似ておるが, 鞭毛染色, Indol 反応は両菌種を区別する上で大切であると考えるか。

ONPG 試験は現在行っていないが, 今後検討してみたいと思う。

(質問) 五島瑛智子 (東邦大学微生物)

*Flavo.* を臨床材料から分離する場合の温度はとくに考慮されているか。

*Fl.* に対しては DOTC, MNC の抗菌作用が強く, TC よりも MIC 値が小さい。

(応答) 小栗豊子 (順大中検)

培養温度は 37°C で行っており本菌分離のためにとくに配慮していない。

(追加) 小林 裕 (神戸市中央市民病院小児科)

只今の討議に関して, 新生児の本菌による髄膜炎に EM を静脈内, 脳室内に使用して有効であったという症例報告の文献があった。EM の MIC は 4  $\mu\text{g/ml}$ , 3 mg 程度注入後 24 時間の CSF 濃度は 2~6  $\mu\text{g/ml}$  であったということである。

(質問) 紺野昌俊 (帝京大学小児科)

*Flavobacterium* は新生児の敗血症等で治療上難治する場合があるが, 問題は IV で出来る薬剤は何かということである。Minocycline か Doxycycline について, MIC を測定しておられたらおしえて下さい。

(質問) 清水喜八郎 (筑波大)

*Flavobacterium* が原因菌と推定された症例に対して如何なる抗菌剤がつかわれているのか。

Mino, Doxycycline に対して抗菌力を今後追跡していただきたい。

(応答) 猪狩 淳 (順大臨床病理)

紺野先生へ

ドキシサイクリン、ミノサイクリンに対しては MIC は測定していない。今後検討したいと思う。

清水先生へ

クリンダマイシン使用例が数例あった。

## 29. $\beta$ -lactam 系抗生物質と Aminoglycoside の併用効果

ABPC+MCIPC と DKB の *in vitro*

併用効果について

佐々木昌子・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

目的：第 24 回本学会総会において、著者等は、SBPC、CEZ と DKB、GM の併用効果について報告した。今回は PCase 耐性 PC 剤の MCIPC と broad spectrum PC の ABPC の合剤である Viccillin S と DKB の *in vitro* における併用効果について検討した。

実験方法：MIC は、臨床分離肺炎桿菌、緑膿菌を対象とし、日本化学療法学会標準法にしたがった。併用効果の有無は checker board agar dilution により、それぞれの薬剤単独で発育阻止する濃度以下で併用して発育阻止した場合に併用効果ありとし、その程度は併用効果指数および MIC の変化で示した。生長曲線および殺菌濃度における併用効果は、対数増殖期の菌に薬剤を添加し、0, 2, 4, 6h. 濁度を測定した。殺菌濃度は 24 時間培養菌の 1 白金耳を、BTB 寒天上に画線塗抹し、37°C, 24 h, 培養後、コロニーの有無で判定した。菌による ABPC あるいは Vic. S の消費は、*Ps. aeruginosa* s. Chiba を、薬剤含有 HIB で 16~20h. 培養後、無菌的にろ過し、ろ液中の ABPC、Vic. S の残存活性を *S. aureus* 209 P による cup 法で測定した。対照は 37°C, 16~20 h. 保温 HIB 中の ABPC あるいは Vic. S の量とした。

結果：1. 臨床分離肺炎桿菌 17 株のうち 14 株に併用効果をもとめた。臨床分離緑膿菌 6 株、全てに併用効果をもとめた。2. Vic. S 感性肺炎桿菌、Vic. S 耐性肺炎桿菌、緑膿菌、いずれにおいても、Vic. S と DKB を併用することにより、初期から菌の増殖が抑えられ、さらに菌量の減少をもとめた。3. ABPC+DKB, Vic. S+DKB, MCIPC+DKB, ABPC+MCIPC の組み合わせのうち、Vic. S+DKB の組み合わせが、*Ps. aeruginosa* s. Chiba に対し、いちばん殺菌力が強く、次が ABPC+DKB であった。4. *Ps. aeruginosa* s. Chiba により ABPC は分解されるが、DKB を併用すると、その程度はすくなくなる。Vic. S と DKB の併用においては、ABPC 単独でみられたような残存活性の低下はみられな

かった。

## 30. Gentamicin 耐性 *P. aeruginosa* に対する Amikacin と Colistin の *in vitro* における併用効果の検討

小林芳夫・富岡 一・長谷川弥人

慶大内科

内 田 博

同 中 検

目的：GM 耐性 *P. aeruginosa* 感染症の増加が目立つため、GM 耐性 *P. aeruginosa* に対する Amikacin (AMK) と Colistin (CL) の併用効果について *in vitro* で検討した。

実験材料ならびに方法：1975 年細菌尿から分離した GM 耐性 *P. aeruginosa* 27 株を用い、平板希釈法および Hole plate 法で行なった。接種菌液には HIB 24 時間培養菌液の 100 倍希釈菌液を用いた。

結果：GM 耐性 *P. aeruginosa* に対し AMK と CL には拮抗作用が認められた。すなわち AMK 3.13  $\mu\text{g/ml}$  単独では 11 株の発育を阻止したが 0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  の CL の併用では 7 株の発育を阻止したに過ぎなかった。同様に 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の AMK は 24 株の発育を阻止したが 1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  の CL の併用では 21 株の発育阻止にとどまった。これを各々の株につき検討すると CL 単独時の MIC の濃度の 1/4~1/8 の濃度の CL を AMK に併用すると、AMK 単独の MIC が 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の両群とも約半数の株で AMK 単独時の MIC の 2 倍の濃度を最小阻止濃度として必要としてきた。他は AMK 単独時の濃度で阻止された。この結果は CL の MIC の 1/4~1/8 の濃度を中心に AMK と CL が拮抗的に働く事実を示し、従って試験管内実験から臨床的にもこういう事態は避けるべきであると考えられた。なおこの拮抗現象は Hole plate 法でも確認され、さらにこの現象は CL よりも AMK の力価低下によるものと考えられた。

比較対象とし GM 感性 *P. aeruginosa* 26 株を用い平板希釈法を用いて同様の検討を行なった。その結果 GM と CL, AMK と CL は GM 感性 *P. aeruginosa* に対しても拮抗的に働くことが認められた。

(質問) 加藤 康道 (北大二内)

2 剤同時投与ではなく、薬剤を作用させる時点をかえることによる効果の差は検討されているか。

(応答) 小林 芳夫 (慶大内科)

1) 今回 Colistin と Amikacin, Colistin と Genta-

micin の併用効果に関する検討では、同時に両薬剤を作用させる方法を用いた。なおこの方法により Aminoglycoside 系抗生剤と  $\beta$ -lactam 系抗生剤では相乗作用を認めている。

2) 一方の薬剤を作用させた後、もう一方の薬剤を作用させる方法は用いていないが、今後検討したいと考える。

### 31. CER, CP の協力作用について

林 弘 美  
都立府中病院内科

小松 喬・国井乙彦・真下啓明  
東大医科研内科

CER 高度耐性, CP 比較的感受性の菌を 50 株中 10 株選び CER, CP の協力効果をみた。10 株中 9 株に協力効果を認めた。そのうちの 1 株 *Ent. liquefaciens* (CER の MIC 1600  $\mu$ g/ml, CP の MIC 12.5  $\mu$ g/ml) について, CER 600  $\mu$ g/ml, CP 4  $\mu$ g/ml の併用で協力効果があり, 残存 CER 濃度も CER 単独添加の時より多かった。CP 4  $\mu$ g/ml 添加と無添加の条件下で  $\beta$ -lactamase 活性を Microiodometric assay で測定した。細胞破壊成分において CP 添加の場合は CP 無添加の場合に比べ  $\beta$ -lactamase 活性は細胞あたりで約 1/6 低い値を示し, 蛋白あたりで約 1/3 低い値を示した。上清中には  $\beta$ -lactamase 活性は認められなかった。CP 無添加の培養液の一部をとり CP 100  $\mu$ g/ml 加えた場合の  $\beta$ -lactamase 活性には対照との差が認められなかった。

結論: CER 高度耐性の *Enterobacter liquefaciens* で, それぞれ MIC 以下の CER, CP の併用で協力作用が認められた。微量 CP の併用時に  $\beta$ -lactamase 活性は細胞破壊成分において抑制が認められた。MIC 以下の CP 濃度で細胞内の蛋白質の合成阻害,  $\beta$ -lactamase の合成阻害をしている可能性が考えられる。粗製  $\beta$ -lactamase について, 高濃度 CP(100  $\mu$ g/ml) は抑制作用がなかった。

(質問) 加藤 康道 (北大第二内科)

予想される作用機作から考えると TC 剤および PC 剤の間にも  $\beta$ -lactamase 産生菌について類似の併用効果が考えられないか。

(応答) 林 弘 美 (都立府中病院内科)

MIC 以下の CP の併用で細胞内の蛋白合成阻害と  $\beta$ -lactamase の合成阻害が可能性として考えられる。

TC その他との併用については, 今後行なう予定である。

### 32. $\gamma$ -グロブリン S の研究 第三報

*In vivo* の薬効, とくに抗生剤との併用効果について

富岡治明・鈴木洋二・大森 斉  
富部克彦・橋本喜信・野口照久  
帝人 (KK) 生医研

岩村善利・進 貞夫・大友信也  
化 血 研

マウスの実験的感染症における  $\gamma$ -グロブリン製剤の感染防御効果に関しては, M. W. FISHER や N. A. KUCK らにより報告されている。 $\gamma$ -グロブリン製剤としては現在のところ Fc 部分をプラスミンやペプシンで処理して除去したものが通常用いられている。我々は  $\gamma$ -グロブリンから Fc 部分を切離すことなくジスルフィド結合をスルフォ化することにより, 抗補体価を減少させたスルフォ化  $\gamma$ -グロブリン (GGs) を創製した。本剤の特徴は静注後体内でスルフォ基が離れ, native な  $\gamma$ -グロブリンに再構成されることであり, 薬効について諸検討を行なったのでその結果を報告する。

<実験方法> dd 系 SPF 雄性マウス (5週令) に *S. aureus* (SA), *Str. pyogenes* (SP), *D. pneumoniae* (DP), *E. coli* (EC), *K. pneumoniae* (KP), *P. morgani* (PM), *P. aeruginosa* (PA) の各菌株を接種して惹起させた実験的感染症に対する 3種の  $\gamma$ -グロブリン製剤, GGS, intact  $\gamma$ -G (GG), pepsine 処理  $\gamma$ -G (GGP) の単独効果および 4種の抗生剤 (GM, TC, CP, CBPC) との併用効果について, 常法により判定した。

<結果> 上記 7 菌株による感染症に対する GGS の単独効果は DP, EC で顕著であり, また SA, PM, PA では若干の効果を示した。さらに GGS は GG, GGP に匹敵する単独効果を有することが明らかになった。次に GGS と抗生剤との併用効果については, EC 感染症には GM, SA 感染症には TC または CP, DP 感染症には GM, TC, CP, CBPC との併用の系において有意な効果を示したが, とくに EC 感染症に対する GGS と GM との併用効果は顕著であった。次に GGS の EC, DP 感染症に対する薬効の持続性は, GG のそれと同様に良好な成績を得たが, GGP は GGS, GG に比して持続効果が著しく劣っていた。

さらに GGS の生体内での再構成について感染防御効果の側面から検討したが, GGS の EC 感染症に対する単独効果および GM との併用効果の何れにおいても, 生体内での再構成の結果強化されることが明らかとなっ

た。

(質問) 加藤康道(北大二内)

$\gamma$ GP と  $\gamma$ GS の菌接種前投与時の効果の相違は単に血中半減時間の長短だけによるのか。

(応答) 富部克彦(帝人生物医学研究所)

人のグロブリンを人に投与した系において半減期は 2~3 週間であり intact グロブリンと変らない半減期を持っている。

### 34. 尿路感染症における化学療法と菌の消長について

#### (2) 大腸菌感染症

酒井 茂・西尾 彰・宮本慎一

田中正敏・熊本悦明

札幌医大泌尿器科

1971 年から 1975 年までの 5 年間に当科へ入院した 1575 例の尿から分離された大腸菌は、146 株である。大腸菌が分離された症例の中から 108 例 (6.9%) を対象として、使用抗菌剤および感受性、留置カテーテルとの関係を検討した。対象症例はすべて慢性複雑性尿路感染症症例である。

抗菌剤使用中に大腸菌が出現したものは、78 例で、細菌陰性からは、44 株が出現した。このうち 73% はカテーテル留置例から出現した。他菌種から交代して出現したものは、34 株で、この中では緑膿菌から交代したものが 11 株と最も多い。カテーテル留置例は 76% である。

次に、治療による大腸菌の消長が明らかな 93 株を、消失、交代、不変の 3 群に分けて検討したところ、消失 33 株、交代 36 株、不変 24 株であった。消失群では、disk 法で (-) のものでカテーテル留置中のものが 10 株あり、投与薬剤の尿中濃度が高いことから、このことは充分考えられうることである。交代群では、86% がカテーテル留置中のものであり、また緑膿菌、インドール陽性変形菌が多かった。不変群では、disk 法で (-) の薬剤を投与した場合に多い傾向を示した。この群のものは、最終的に 9 例が大腸菌不変のまま退院に至り、このうち 8 例がカテーテル留置例であった。

投与薬剤では、合成ペニシリン系、セファロスポリン系とも、ほぼ 70% に何らかの効果が認められたが、セファロスポリン系薬剤で菌交代が多い傾向を示した。

大腸菌の最終的な消長を、先きの総会で報告した緑膿菌の場合と比較したところ、カテーテル非留置例で、緑膿菌不変例 31% に対し、大腸菌不変例 4% で、大腸菌のほうが化学療法が効を奏しやすい印象を得た。

以上の検討の結果、複雑性尿路感染症の起炎菌として

の大腸菌は、単純性尿路感染症と異なり、治療が必ずしも容易でないことが、改めて感じられた。

(質問) 河村信夫(東海大学泌尿科)

カテーテル留置例の細菌感染、緑膿菌への交代、感染が多いようであるが、何かこれらに対して対策をとられているか。

(応答) 酒井 茂(札幌医大泌尿器科)

カテーテルを留置していると菌交代が起こり易く、とくに緑膿菌が多いが、大腸菌感染もカテーテルと関係があるか。

(答) 大腸菌出現時も、カテーテル留置例に多く、カテーテルが大腸菌感染症でも大きな要因となると考えられる。

カテーテルの管理は、どのようにしているか

(答) 大腸菌が検出された例に対しても、緑膿菌などに対すると同様に、カテーテル管理に神経を使っているが、不変、菌交代の場合も多く、さらに検討したい。

### 35. 尿路感染症におけるセファロスポリン剤投与による分離菌と菌交代現象の解析

根橋敏行・原田祐輔

中外製薬総合研究所

金子康子・五島瑳智子

東邦大微生物

[目的] 尿路感染症に対し、セファロスポリン剤投与による細菌学的効果について解析を試みた。すなわち、13 施設において尿路感染症に Ceftezole (CTZ), Cefazolin (CEZ) を 1 回 1g, 1 日 2 回筋注投与し、4 日間連用による症例について菌検索を行ない、菌の消長および変動を追跡した。

[成績] 投与前の尿中菌数が  $10^8$  cells/ml 以上の 148 例は複雑性 114 例 (77%), 疾患別にみると腎盂腎炎 136 例 (92%), 膀胱炎 4 例, 腎盂腎炎と膀胱炎の併発 7 例, 膿腎症 1 例であった。混合感染は 28 例, 単独感染では大腸菌 44 例 (30%) が最も多く, セラシア 22 例, クレブシエラ 14 例, 緑膿菌 12 例であった。菌の消失した症例は 57 例 (39%), このうち 25 例が単純性であった。菌減少・不変例は 67 例 (45%) 中, 60 例が複雑性 (急性と慢性はほぼ同数) であり, 菌交代現象例は 24 例にみられた。そのうち緑膿菌 12 例, セラシア 4 例, 大腸菌 2 例, クレブシエラ 2 例, 表皮ブドウ球菌 2 例, 腸球菌 1 例, *Flavobacterium* 1 例であった。また複雑性が 22 例, 急性はそのうち 15 例を占めた。菌交代およびセラシア, 緑膿菌を検出した症例は尿路系に癌, 腫瘍の基

礎疾患をもつものが多い傾向がみられた。菌交代のセラシアは2例が、緑膿菌は10例が有効で、臨床効果とは必ずしも相関が認められなかった。MIC 50  $\mu\text{g/ml}$  以下では菌消失例が多く認められたが、1600  $\mu\text{g/ml}$  以上の感受性を示すセラシアにも菌消失例がみられた。

なお、これらの症例における CTZ-CEZ の二重盲検試験の結果は新島<sup>ら</sup>が報告した。

1) 新島ら, 西日本泌尿器科, 38, 609~625, 1976.

### 37. 膀胱症状を有する外来婦人症例における膀胱尿, 尿道, 糞便中 *E. coli* の O 血清型とその消長

岩間汪美・三橋慎一・島崎 淳

千大泌尿器科

小林 章 男

千大中検

昭和 50 年 8 月以来 1 年間の膀胱症状を有する婦人外来症例 329 名の膀胱尿, 尿道, 糞便中 *E. coli* の O 血清型別を行なった。3 検体とも BTB 培地に塗布し, 膀胱尿は  $10^5/\text{ml}$  個以上, 尿道は 5 個以上, 糞便は 10 個以上を陽性とし, 膀胱尿は 3 株, 尿道は 3 株, 糞便は 10 株の *E. coli* を保存し, その後 O 血清型別を死菌によりガラス板法で行なった。*E. coli* の同定は EDWARD & EWING によったが, 一部は TURCK, PETERSDORF らの MIO, V. P. Simonds Citrate reagent を用いた。*E. coli* の血清型は今まで 156 種が報告されているが内外文献から得られた尿路感染症の高頻度分類型である 1, 2, 4, 6, 7, 11, 18 ab, 18 ac, 25, 50, 75 の 11 種で調べ, 抗血清の作成は VAHLNE らの方法に準じた。膀胱尿と尿道の O 血清型は 16 例中 15 例が一致し, 残る 1 例は糞便中と同一であった。膀胱尿と糞便では 20 例が一致し, unknown を含めると 25 例であり, 31 例中まったく異なったものは 6 例だけであった。尿道と糞便は 21 例が一致し, unknown を含めると 30 例であり, まったく異なったものは 3 例だけであった。O 血清型の頻度は, 膀胱尿では 75, 18, 6, 7, 1, 50, 尿道は 18, 75, 6, 7, 糞便は 18, 75, 6, 1, 7 であり, 各部位の型別可能検体は 75%, 66%, 54% であった。

まとめ

1. 膀胱尿, 尿道の *E. coli* は糞便中からもたらされたものであろう。
2. O 血清型は, 18 ab, 75, 6 が多い。
3. ABPC 投与後の主に糞便中 *E. coli* は型別不能株が多かった。

### 38. Antibody coated bacteria (ACB)

にかんする研究 (続報)

上田 泰・大森雅久・井原 裕 宣

松本文夫・斉藤 篤・嶋田甚五郎

柴 孝也・山路武久・三枝 幹 文

東京慈恵会医科大学第二内科

【目的】 尿路感染症における感染部位決定法としての ACB の有用性については, すでに第 50 回日本感染症学会総会で報告したが, 今回われわれはさらに症例数をかさねて検討するとともに, 一部症例については抗体分析を実施したのでその成績を報告する。

【実験方法】 尿路感染症 61 例について THOMAS らの方法に準じて尿沈渣中の ACB を蛍光抗体直接法にて観察し, 同時に FAIRLEY 法を施行し, 血清 O 抗体価, CRP, 尿浸透圧などの測定もあわせて行ない, これらの成績と比較検討した。さらに菌体を coat する抗体について抗ヒト IgG, IgM, IgA ウサギ血清を用いて免疫学的分析を行なった。

【結果】 FAIRLEY 法により上部尿路感染症と診断された 21 症例では 2 例を除き ACB 陽性であり, 下部尿路感染症と診断された 40 症例においては 1 例を除いて ACB 陰性であった。また血清 O 抗体価は ACB 陽性例の 3/4 で有意の上昇を認め, CRP 陽性率は ACB 陽性例で高率であった。尿浸透圧は ACB 陽性の慢性例において最大尿濃縮能の低下が認められた。さらに抗体分析例では実施した 14 例全例に IgG が, 9 例に IgM が coating されており, IgA は認められなかった。

【考按】 今回のわれわれの成績から ACB 法は上部尿路感染症の直接証明法である FAIRLEY 法の成績とよく一致し, かつ簡便で患者に負担をかけないなどの利点があり, 感染部位の診断法のひとつとして有力なものであると考える。しかし慢性膀胱炎や前立腺炎の症例において ACB 陽性となる場合があり, 今後さらに検討をかさねてゆく必要があろう。また, 菌体を coat する抗体の解析は腎盂腎炎を免疫学的に検討する上で重要であり, われわれの結果は腎実質内に細菌感染が起こった際に惹起された腎実質内での局所免疫応答の結果を反映しているものと推察される。

(質問) 河田 幸 道 (岐阜大学泌尿器科)

感染の経過と Ig のクラスとの関係については如何。

(応答) 井原 裕 宣 (慈恵医大上田内科)

岐阜大 河田先生

① IgM, IgG が急性症, 慢性症でどのような傾向があるかといえば現在症例数が 14 例であり, 解析はして

いないが、急性症において IgM はほぼ検出されている。

札幌泌尿器科 熊本先生

② 前立腺炎の症例。我々の陽性率は女性が多く、前立腺炎を疑われる症例はない。

### 39. 螢光光度法によるアンピシリン (誘導体) の定量 (第 2 報)

アンピシリンの安定性について

小松 喬・国井乙彦・真下啓明

東大医科研内科

林 弘 美

都立府中病院内科

[目的] 第 24 回日本化学療法学会総会において、螢光光度法によるアンピシリン (ABPC) およびペニシロイックアシド (ABPA) の分離定量法について報告し、アンピシリン投与時にヒト、ラットの血液、尿、胆汁中に ABPA が含まれていることを見出した。今回我々は、この ABPA が代謝によって生ずるか、あるいは pH、温度、凍結等の要因によって生ずるか否かを検討した。[方法] 血清あるいは各種 pH 緩衝液に一定量のアンピシリンを加え、種々の温度、凍結、融解等の条件下で螢光光度法による Total ABPC、ABPA および微生物学的方法による Bioactive ABPC を経時 (日) 的に測定。また胆汁あるいはラット各種臓器ホモジネートと incubation し各分画を測定。[結果] 1) 100°C 加熱に対するアンピシリンの安定性は、煮沸 1~2 分では Bioactive ABPC、Total ABPC は低下せず、ABPA も生じてこないが、時間を追って両 ABPC はほぼ一致して低下し、相対的に ABPA は増量の傾向を示し、煮沸 60 分では両 ABPC は 50% 程度こわれるが、ABPA は 23% 程度生ずる。2) Penicillinase に対しては、Bioactive ABPC の減少に対し ABPA は相対的に増量し、Total ABPC は不変である。3) 1/15 M リン酸緩衝液 pH 5~9 溶液中のアンピシリンを、37°, 4°, -20°C で 24 日間保存すると、-20°C では ABPA は各 pH 溶液で生じないが、37°, 4°C では経日的に ABPA は増量し、37°C のほうが 4°C よりも増量する割合が大である。Total ABPC は、pH 5 では不変であるが pH 6~9 では減量の傾向を示す。4) 同様に血清中のアンピシリンを、37°, 4°, -20° および凍結・融解をくり返したものでは、5 日目では Total ABPC は 37°C だけ減少し、ABPA は 4°, -20°C では数%、37°C では 40% ほど生ずる。5) ヒト胆汁、ラット肝、腎、肺ホモジネートと incubation しても ABPA は生じなかった。[考案] アンピシリンの生体投与時に各体液中に検出された ABPA が代謝によ

るか否か断定はできないが、幾分かは生体試料の保存によって生ずる可能性もある。

(質問) 五島 肇子 (東邦大微生物)

ABPA に生物活性 (抗菌作用) があるか。

(応答) 小松 喬 (東大医科研内科)

ABPA に生物活性があるか否かという点についての御質問であるが、私自身直接 ABPA の生物活性を調べてはいないが、一般的には ABPC から ABPA への degradation が起こると抗菌活性はないといわれている。

### 40. *In vitro* における抗菌性物質の定量的評価法の検討

加藤たか子・吉井 宏子

倉茂達徳・三橋 進

群大・微生物

抗菌性物質の力価の測定には、細菌の発育を 100% 阻止する薬剤の最少濃度 (MIC) または薬剤のない対照培地と同程度に発育する培地中の薬剤の最大濃度 (MAC) をもって表現される。しかし、この近傍での菌の増殖度の読みには誤差が多いことが事実である。そこで抗菌性物質のより定量的な評価法として、薬剤の 50% 発育阻止濃度 (ID<sub>50</sub>) の測定を導入するために、その定量性と再現性の検討を行なった。

先ず gentamicin と *E. coli* ML 4707 を用いて測定条件を検討した。種々の薬剤濃度の HIA 平板を 5 枚ずつ使い、各濃度における発育阻止率とその標準偏差値を求め、発育阻止率を縦軸に、薬剤濃度の対数値を横軸に表し、ID<sub>50</sub> 値を求めた。その結果、発育阻止率と薬剤濃度の対数値は直線関係を示し、各濃度における阻止率の標準偏差値も ±10% 以内であった。また培養条件の検討からは対数増殖期の菌を用いた時の ID<sub>50</sub> 値は ±43.5% と大きなふれを示したのに対し、定常期では ±0.8% であり、定常期の菌でみる限り高い再現性を示して ID<sub>50</sub> 値が得られ、直線の勾配もほぼ同一であった。次に *E. coli* の異なる株について gentamicin の ID<sub>50</sub> を測定した結果、ID<sub>50</sub> は異なってもその直線の勾配はほぼ同一であった。この勾配は薬剤の細菌に及ぼす抗菌効果を反映しており、従って、ID<sub>50</sub> と勾配の 2 点から薬剤を定量的に評価し得ると考えられる。さらに *E. coli* ML 4707 に対する sisomicin, T-1220, nalidixic acid, carbenicillin の ID<sub>50</sub> を測定した結果、gentamicin と同様に定量的な ID<sub>50</sub> 値が得られた。また、これらの ID<sub>50</sub> 値は 10<sup>4</sup> cell/ml の菌を用いて測定した MIC 値の約 1/2 であった。従って、ID<sub>50</sub> の測定に際してはこの MIC 値

を目安として薬剤の測定濃度範囲を決定することが可能であった。そこで、この測定法を *E. coli* 以外の菌種に対して適応性を検討したところ、*Klebsiella pneumoniae* および *Serratia marcescens* においても定量的に薬剤の力価評価が可能であることが確認され、この方法は広く種々の薬剤、菌種間に利用が可能であると思われる。

(質問) 五島登智子 (東邦大微生物)

この方法は標準株を用いた薬剤間の比較に応用されるかと考えられるか。

(応答) 加藤たか子 (群大微生物)

この方法は種々の薬剤間の比較を目的としているため、ある菌種の中からひとつの strain を standard として選び、得られた値を比較して行くものとして使って行きたいと思っている。

## 42. 化学療法剤の投与形式と治療効果に関する考察 IV

Kanamycin に関する動物実験

坂 義人・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

目的：われわれは化学療法剤の投与方法に関して基礎的な再検討を進めているが、試験管内および動物実験の成績から、Penicillin および Cephalosporin 系抗生物質においては、低濃度でも持続的に作用させることに意義があることを認めている。しかし Kanamycin を用いた試験管内実験では、このような傾向が認められなかったため、今回はさらに動物を用いた治療実験により検討を行なった。

方法：1群 10 匹の ddy/s マウス (雄性, 18~20g) に *E. coli* (JC-2) を腹腔内接種し、Kanamycin を1時間後に1回筋注した群と1および5時間後の2回に分けて各半量を筋注した群について治療効果を比較検討した。投与量はマウスの血中濃度が接種菌に対する MIC の4倍, 2倍, 1倍になるような段階の投与量とした。

結果：Kanamycin の各投与量とも、1回投与群と2分割投与群の間に治療効果の上で有意の差は認められなかった。一定の条件のもとではあるが、細胞壁合成阻害を主とする penicillin 系や cephalosporin 系抗生物質と蛋白合成阻害を主とする Kanamycin の間には投与形式と治療効果の点で相違のあることが判明した。すなわち Kanamycin の場合は低濃度持続法がすぐれているとの結果は得られなかったが、また一過性高濃度療法がより有意義であるとの結果もまた得られなかった。このことは臨床治療の上にも反映されるのではないかと推測される。

## 43. セファロスポリン系抗生物質の静脈内投与について (第3報)

小船秀文・宮地 繁・椎木 一雄

武安一嘉・後藤 潤・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科

セファロスポリン系抗生物質を静脈内に投与する際に、急速静注法と点滴静注法とは血清中への移行濃度にどの程度の差があらわれるかを検討した。今回抗生剤は CER, CED, CEZ および CTZ をとりあげた。

(実験方法)

家兔を用い、片側の耳静脈から抗生剤 20 mg/kg を投与した。急速静注群では、1 ml/kg の蒸留水に溶解した抗生剤を6分間で静注し、また点滴静注法群では、10 ml/kg の蒸留水に溶解し、30分ならびに60分と、時間を変えて静注を行なった。投与開始後、6分, 15分, 30分, 60分, 90分, 120分および180分に対側の耳静脈から採血して血清中濃度を測定した。

測定法は bio assay で検定菌として *Sarcina lutea* PCI 1001 株を、培地は BHIA を用いた cylinder method による。なお standard curve の稀釈には PBS (pH 7.2) を用いた。

(成績)

CER において、すべて静注終了時に peak を示し、peak 値の濃度は、急速静注群 82  $\mu$ g/ml, 30分点滴静注群 42  $\mu$ g/ml, 60分点滴静注群 32  $\mu$ g/ml であった。持続時間は30分点滴静注群がとくにすぐれていたが3者とも180分でも持続傾向を示していた。CED 急速静注群は peak 値 83  $\mu$ g/ml で30分点滴静注群ではその約1/2の濃度であった。CEZ 急速静注群では peak 値 125  $\mu$ g/ml と最も高い値を示したが濃度減少も早く急速に下降した。点滴静注群でも同様の傾向が認められた。CTZ についても CEZ と同様の傾向が認められたが、peak 値の濃度は CEZ のほうが高い値を示した。

急速静注における各薬剤の peak 値を比較すると CEZ, CTZ, CED, CER の順であった。30分点滴静注では、いずれも持続時間に延長傾向が認められた。60分点滴静注では各薬剤に peak および持続とも差は認められなかった。

(質問) 大森雅久 (慈恵医大上田内科)

CEZ 例について急速静注例, 30分, 60分静注例について血中濃度の推移にかなりの差が認められたが、その原因は何とお考えであるか。

(応答) 小船秀文 (東海大口腔外科)

今回各薬剤については cross over ではない。2羽の

家兎では血清中濃度に多少の差はあるが同様の傾向を示していた。

#### 44. 抗菌薬の *in vivo* 感染治療効果の変動因子について

マウス系統差による各種薬剤の血清中濃度の比較

五島瑳智子・川崎賢二・小川正俊

萩 良 晴・桑原章吾

東邦大, 医, 微生物

抗菌薬の基礎評価において、マウスによる感染治療実験が行なわれるが、この感染モデルによる *in vivo* 効果は、実験条件によって変動する。私共はこれまでにマウス実験感染における適正な条件設定を目標として、いくつかの実験を行なってきた。その中の要因の1つとしてわが国でもっとも多く使用されているマウスの dd 系、ICR 系の2系統につき、感染菌に対する感受性に差のあることを報告したが、今回、ddN 系、ICR 系マウスでの抗菌薬の血清中濃度を、ペニシリン系、セファロsporin系、テトラサイクリン系、アミノ配糖体系薬剤についてしらべ、2系統間の差について検討した。

(成績) 薬剤により両系の血清中濃度に明瞭な差がみられた。CBPC, SBPC, GM, DKB, CEZ の皮下投与、および ABPC, DOTC の経口投与で ddN 系マウスの血清中濃度が明らかに ICR より高かったが、CEX の経口投与では逆の成績がみられた。

この違いを解析するために、両系統のマウス血液成分の分析、さらに血清タンパク結合などについて実験中であり、実験感染治療効果との関連についても検討する予定である。

(質問) 石引久弥 (慶大外科)

各値の有意差を推計学的に処置してあるか。

(応答) 川崎賢二 (東邦大学微生物)

経口剤の血清中濃度を測定する際には、実験前 18 時間から絶食することにより、成績の振れを予防している。この条件では、マウス両系で、皮下投与の場合と同じく差がみられる。

#### 45. 実験的胸膜炎ウサギにおける化学療法剤の胸水中移行 (1)

ペニシリン, セファロsporin類について

清水辰典

札幌医大第3内科

炎症性、非炎症性とを問わず、胸水貯溜を来たす疾患に遭遇する機会は少なくない。これらの疾患の多くは化学

療法剤の適応であるが、本剤の胸水中への移行に関する報告は少ない。演者は、第23回総会において Cefazolin の癌性胸膜炎胸水中への移行について報告した。今回は、テレピン油で作製したウサギ胸膜炎胸水中への Cephalosporin 類および Penicillin 類の移行について検討したので報告する。

方法: ウサギ胸腔内にテレピン油 0.5 ml/kg を注入して胸膜炎を発症させ、以下の実験を行なった。

① テレピン油注入 48 hr 後に CEZ, CET, ABPC および CBPC をそれぞれ 40 mg/kg ウサギに筋注し、経時的に胸水中濃度を測定した。

② テレピン油注入 24 hr, 48 hr および 72 hr 後のウサギに CEZ 20 mg/kg を筋注し、胸水中濃度を測定してテレピン油注入後の経時的影響を観察した。

③ テレピン油注入 48 hr 後に CEZ 20 mg/kg, 40 mg/kg および 80 mg/kg を筋注し、胸水中濃度を測定して dose response を検討した。

結果: テレピン油注入後 24 hr で 10 ml 以上の胸水を認めた (胸膜病変については省略)。

① 胸水中濃度は薬剤間に差はあるものの、ピーク値は 2 hr 位にあり、血清中ピーク値のおよそ 1/10~1/20 であったが、長時間胸水中に存在し 8 hr 後でも測定された。

② テレピン油注入後 24 hr, 48 hr および 72 hr 胸膜炎胸水中への CEZ の移行は、24 hr 後胸膜炎では移行も早くピーク値も高いが、48 hr および 72 hr の間に著明な差は認められなかった。

③ CEZ を 20 mg/kg, 40 mg/kg および 80 mg/kg を筋注した際の胸水中の濃度には dose-response が認められた。

(質問) 岩本英男 (日大第3外科)

CEZ が ABPC より血中濃度は高いのに、胸水中移行が同程度な理由の1つに、薬剤の蛋白結合率の相違が考えられる。すなわち、蛋白結合率の高い CEZ では、血清標準曲線で測定された血清濃度は total concentration であるため、直接に移行に関与する protein free 濃度と大きな差があるからである。

測定時の検体の稀釈の有無、標準曲線を教えて下さい。

(質問) 加藤康道 (北大二内)

イヌ実験胸膜炎時炎症の経過と共に胸水中薬剤滞留は延長する印象を得ているが、この点については如何。

(応答) 清水辰典 (札幌医大三内)

① Serum は Serum で胸水は Buffer で行なった。

② 炎症の新鮮なほど移行は早く、ピーク値も高い。

#### 46. 抗生物質の腹腔内移行について（続報）

石山 俊次  
日 大

坂部 孝・中山一誠・岩本英男・岩井重富  
鷹取睦美・川辺隆道・大橋 満・村田郁夫  
杉山博昭・水足裕子

同 第3外科

正常家兎を用いて抗生物質の腹腔内移行を測定した。家兎は3羽1群としてネブタール麻酔下で開腹し、細ビニール管(先端を約30個の小ガラス玉でくるみ、ガーゼで被覆固定)を腹腔内に留置した。生食水10mlを腹腔内に注入した後、抗生剤を筋・静注した。抗生剤として、アミノ配糖体系のGM,DKB,TOB,KW-1062およびSisomycinを20mg/kgの割合にそれぞれ筋注した。CER,CET,CEZについては、80mg/kg筋注および40mg/kg静注を行なった。経時的に採取した血清および腹腔液は、pH 8.0 PBSにて3倍に稀釈し、paper disc法で測定したが、標準曲線にはpH 8.0 PBS稀釈を用いた。予備実験として、アミノ配糖体系抗生剤に及ぼす家兎血清の影響を血清稀釈およびpH 8.0 PBS稀釈の標準曲線で検討したが、家兎血清は測定に対して影響を及ぼさないことが判った。

20mg/kg筋注時のアミノ配糖体系抗生剤の血中濃度( $\mu\text{g/ml}$ )および腹腔液濃度(カッコ内)のピーク値は、GM:100.5(33.5),DKB:81.5(30.8),TOB:155.0(97.5),KW-1062:46.0(19.0)およびSisomycin:75.5(21.8)であり、血中濃度は1/4~1時間後に、腹腔液濃度は2時間後にピークを示した。血中濃度ピーク値に対する腹腔液濃度ピーク値の比で移行度をみると、TOB(62.9%),KW-1062(41.1%),DKB(37.8%),GM(33.3%),Sisomycin(28.9%)の順に大であった。また、血中濃度および腹腔液濃度のそれぞれの4時間後までの濃度積分の比で移行度をみると、TOB(75.2%),GM(54.2%),KW-1062(50.5%),DKB(50.2%),Sisomycin(41.4%)の順に大であった。

セファロsporin系抗生剤では、CERおよびCETで筋注に比し静注の場合に、より移行が良好な傾向があり、CEZでは余り差を認めなかった。

薬剤による移行度の相違は、薬剤特異性と考えられるが、なお、実験方法、測定法などの検討と共に追試していきたい。

(質問) 清水辰典(札幌大3内)

膜腔内に入れた生食水の移行と考えられないだろうか。

(応答) 岩本英男(日大第3外科)

1. 注射前の腹腔内生食水10mlの注入については、そのために腹腔内移行濃度が稀釈されて測定されるとは考えられないと思う(ただし、移行初期には僅かに影響があるとは考えられるが)。

2. 感染を起した時の腹腔内移行については未だ行っていない。

#### 47. 抗生物質のリンパ内移行に関する研究

長谷川真常・神田静人  
富山市民病院泌尿器科

保田隆・滝秀雄  
富山化学総合研究所理化研

投与した抗生剤の体内動態をみる場合、個々の臓器がもつリンパ系の存在を無視することは出来ない。今回われわれはイヌを用い、少数例ではあるが、投与した抗生剤が血中、尿中のほか胸管および腎門リンパにどのような移行を示すかという点について検討し、同時に腎リンパ系のもつ1つの特性を色素排泄試験により検討したので報告した。

方法:体重7.7~13.0kgの雑犬を用い、第1群では胸管ドレナージ法を、第2群では腎門リンパのドレナージを行ない、第1群では $T_{1220}$ (3匹),CBPC(1匹),GM(3匹)を、前2者では%kg 20mg、後者では2mg筋注投与したあと経時的に血液、リンパ液中の薬剤濃度をBioassay法で測定した。第2群では $T_{1220}$ (2匹),GM(2匹)について検討した。

結果: $T_{1220}$ は胸管リンパへの移行がスムーズで、30分でピークに達しそのあと血中濃度に近いレベルを保ちながら推移するが、CBPCではリンパへの移行がやや低く、GMではよりその傾向がつかった。腎門リンパでは $T_{1220}$ の移行率はやや低く胸管リンパの約1/2の値を示し、GMではさらに低値を示した。以上、今回検討した $T_{1220}$ ,CBPC,GMまた文献上にみたNitrofurantoin,CM,CE系のリンパ移行率は各薬剤間でそれぞれ相違があることが判明した。

さらにこれらの実験と平行し、腎門リンパを確保したあとへパリン生食水でoverhydrationの状態を作ると単位時間での尿量は一定化したが、腎のリンパ液は次第に増量する傾向がみられ、Evansblue(分子量960)を静脈内に投与すると腎門リンパへ、Indigoblue(分子量

262) を投与すると尿だけへの排泄が観察された。

(質問) 中野 博 (広島大泌尿器科)

1) 採血はどの部位からか。リンパ液は局所の灌流に関与し、体の部位により異なった変動を示すので、腎リンパ液との比較では腎静脈血との比較が必要と考える。

2) 被膜リンパ液の検討はされたか。

3) リンパ液中濃度の測定時、標準曲線作成時、何を用いて稀釈系列を作成されたか (リンパ液で稀釈系列を作成されたかどうか)。

(応答) 長谷川真常 (富山市民)

1) 血中濃度測定用の採血は頸静脈から行なった。

2) 腎被膜リンパでの資料ももつが今回は持参しなかった。

3) 検定菌 T<sub>1220</sub>: *Sarcina lutea* ATCC 9341, CBPC, GM: *B. subtilis* ATCC 6693, 測定法: Paper disk 法。

#### 48. 胆道閉塞時の抗生剤の胆汁中移行に関する検討と胆管ドレナージの意義

高野征雄・川口英弘・堤 敬一郎

清水武昭・金沢信三・菅野鑑一郎

吉田奎介・武藤輝一

新潟大学第一外科教室

清水 春 夫

厚生連村上病院外科

佐 藤 敏

村松中央病院外科

斎 藤 英 樹

新潟市民病院

(目的) 閉鎖性黄疸の合併症として胆道感染は最も重篤なものであり、その起炎菌として、従来から *E. coli*, *Klebsiella* 等のグラム陰性桿菌が多いとされている。我々はこれ等の菌に感受性の高い CEZ を用い、閉塞性黄疸症例に対して PTCD を施行し、CEZ の血中濃度および胆汁中濃度を測定し、胆道閉塞時と胆汁うっ滞解除時の CEZ の胆汁内移行を比較検討した。

(方法) 閉塞性黄疸症例に対して、CEZ 2g を 30 分で点滴静注した後経皮的胆管穿刺を行ない、閉塞胆汁ならびに末梢血を採取した。CEZ 濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 株を用いた Disc 法で行なった。

(結果) 閉塞胆汁内 CEZ 濃度は大多数が 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下で有効濃度に達し得なかったが、PTCD 施行後 5~10 分の胆汁中濃度は急激に増加し、時に 250 倍にもなった。この事実は PTCD 後減黄された症例に人為的閉塞を行ない、次いで解除後の濃度を測定したが同様であっ

た。PTCD 施行後胆汁排泄が安定した時点で同様方法にて CEZ 2g 投与した際、血中濃度は点滴終了時に最高に達し、胆汁中濃度は 50~100 分後に最高値を示し、10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の値は 135 分間続いた。その他 PTCD 後の経時ならびに経日的胆汁内移行を観察したが、いずれも胆管ドレナージされている場合、有効な胆汁中 CEZ 濃度を得ることが出来た。

以上から胆道閉塞時には、抗生剤の胆汁中移行は極めて遅延し、有効な治療濃度は得難く、閉塞性黄疸症例に対しては、ためらわず直ちに胆道ドレナージを行ない、胆汁うっ滞を解除することが、減黄効果だけでなく抗生剤の胆汁内移行を強く促し、本症治療の根幹になると考える。

(質問) 石引久弥 (慶大外科)

① Standard curve は何を使っているか。

② 症例の PTCD の tube の位置は。排泄は充分に行なわれたものか。その症例の胆道閉塞状態および原病は。

(応答) 高野征雄 (新潟大学第 1 外科)

① 胆汁を使用した標準曲線は描いていない。

② 全症例、完全閉塞例である。肝機能では、T.B が平均 20 mg/dl で、GOP, GPT, AIP はドレナージ後も高く上昇している例が多く、移行の悪い例は、肝機能が著明に低下していた。また、腎機能は 1 例を除き正常であった。

③ 経日的観察を行なった症例は胆嚢癌末期症例である。また、1 例だけの観察であるし、排泄胆汁量や、サンプル採取時の条件が厳密には規定出来なかったため、経日的観察で、ドレナージ後移行が減少するか否かは結論出来ない。しかし観察期間中、全体としてドレナージ後 CEZ 胆汁内濃度は、有効な濃度を維持した。

#### 49. Clindamycin-2-phosphate に関する研究

斎藤 玲・石川満文・加藤康道

北大第 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 嶋 戔

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

Clindamycin の注射剤として開発された、Clindamy-

Cin-2-phosphate について、筋注後の体内動態および臨床効果について検討を行なった。

#### ① 筋注後の体内動態

健康成人男子 volunteer 6名 (年齢 20~25才, 体重 57~66 kg) に、本剤 300 mg および 600 mg 1回筋注後の血中および尿中濃度を測定した。薬剤濃度測定は *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を検定菌とする薄層平板ディスク法で行なった。結果は、300 mg 投与では、血中濃度は、平均値で 30 分 2.98  $\mu\text{g/ml}$ , 1時間 3.11, 2時間 2.77, 4時間 1.98, 6時間 1.11 であった。血中半減時間は 2.7 時間であった。600 mg では、それぞれ 3.48, 4.82, 3.80, 3.13, 2.68 で、8時間で 1.84 であった。血中半減時間は 3.5 時間であった。いづれも 1 時間に peak があり、dose response が認められた。尿中排泄率は、300 mg で 6 時間までで、19.1%、600 mg で 8 時間までで 11.8% であった。

#### ② 臨床効果

肺炎および気管支肺炎 16 例, 気管支炎 9 例, 扁桃腺炎 2 例の計 27 例の呼吸器感染症に対し、本剤 1 日 600~1,200 mg を筋注または静注投与を行ない、その臨床効果をみた。結果は、著効 4 例, 有効 19 例, やや有効 2 例, 無効 1 例, 不明 1 例で、有効率 85% であった。細菌学的効果に関しては起炎菌の決定が難しく、明確ではないが、喀痰中に黄色ブ菌を検出した 7 例中 6 例に有効であった。この黄色ブ菌の, clindamycin または lincomycin のディスク感受性は卅が 5 株, 卅 1 株, 卅 1 株であった。副作用として、筋注時の注射部位疼痛 3 例, 顔面のはてり, 搔痒感 1 例, 顔面発疹 (中止 3 日後) 1 例, 好酸球増多 3 例, 赤血球数, Hb, Ht 軽度減少 1 例であった。薬剤投与前後に行なった臨床検査, 赤血球数, Hb, Ht, 白血球数, GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine には異常を認めなかった。

(質問) 佐々木次郎 (東海大・口腔外科)

リンコマイシンとの血中濃度を比較した成績があったら、おききたい。

(応答) 齊藤 玲 (北大第 2 内科)

Clindamycin, Lincomycin の cross over による体内動態の検討は行っていない。

### 50. Fosfomycin-Na の眼局所応用に関する基礎的検討

大石正夫・西塚憲次  
 本山まり子・小川 武  
 新潟大眼科

眼科領域における Fosfomycin-Na (FOM-Na) の眼局

所投与による有用性を検討する目的で、以下の基礎的実験を行なった。

1. 水溶液の安定性：生食水を溶媒に 5% FOM-Na 水溶液を調製して、安定性を検討した。調製時の 5% FOM-Na 液は無色透明で、pH 7.40 である。

30 日間の検討で、室温、氷室においては力価の低下はみとめられず、色調の変化、濁濁、沈澱などの変化はみられず安定であった。ふらん器内 (37°C) のもので 30 日後力価の低下がみられた。

2. 刺激性：家兎眼に 5% FOM-Na 液を 1 時間毎 5 回点眼による刺激症状は全くみとめられなかった。50 mg/ml 結膜下注射により、中等度の結膜充血をみたが、角膜、虹彩などには異常はみられなかった。

3. 前房水内移行：家兎眼に 5% FOM-Na 液を 5 分毎 5 回点眼した際、前房内へ 1/2 時間後 0~7.2  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間後には 4.2~8.2  $\mu\text{g/ml}$  の移行濃度を証明し、4 時間後も 0~5.6  $\mu\text{g/ml}$  を示した。50  $\mu\text{g}/0.5 \text{ ml}$  の結膜下注射によれば、1/2 時間後 50~76  $\mu\text{g/ml}$  の高濃度がみとめられ、1 時間後 38~86  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間後 18~56  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間後 4.8  $\mu\text{g/ml}$ , 8 時間後は 2.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。

4. 眼組織内濃度：5% FOM-Na 液 5 分毎 5 回点眼により、外眼部組織へ 1/2~4 時間にわたってかなりの高い移行濃度がみとめられた。眼球内部へは虹彩毛様体、網脈絡膜組織に 1, 2 時間に移行が証明された。血清中への移行はみられなかった。

50 mg/0.5 ml 結膜下注射によれば、外眼部組織に 1/2~4 時間にそれぞれきわめて高濃度の移行を示した。眼球内部にも虹彩毛様体、網脈絡膜、視神経に高い移行濃度がみとめられ、硝子体内へはわずかに移行を証明した。血清中には前房水内濃度に近い高濃度が測定された。

(質問) 徳田久弥 (杏林大眼科)

本剤の点眼液はお話のように安定であること、角膜の移行が良いこと等のすぐれた点をもっているようであるが、現在臨床試験の行なわれている SBPC 点眼液とくらべてどういうメリットがあるか。

(応答) 大石正夫 (新潟大・眼科)

FOM-Na 水溶液の眼局所投与により、角膜組織に高濃度が移行してみとめられた。本剤が抗原性のない安全性のたかい抗菌剤であることから、眼局所投与に有利であると考えられる。

## 51. Clindamycin-2-phosphate の眼内

移行, ならびに臨床的検討

大石正夫・西塚憲治

本山まり子・小川 武

新潟大眼科

Clindamycin 誘導体の1つである Clindamycin-2-phosphate の眼科的应用のために, 抗菌作用および眼内移行の動態を検討し, 眼感染症患者に臨床応用してえられた成績は以下のとおりである。

1. 臨床分離の *S. aureus* 100 株に対する感受性は,  $\leq 0.19 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$  の間に分布して, 分布の山は  $\leq 0.19 \mu\text{g/ml}$  にあって 47 株 (47%) が占め, 90 株 (90%) は  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下にあった。

2. 健康成人に 300 mg および 600 mg を 1 回筋注した際の血中濃度は, 2 時間後に peak 値  $2.81 \mu\text{g/ml}$  および  $3.59 \mu\text{g/ml}$  に達して以後漸減して, 12 時間後も測定可能であった。

3. 家兎に  $100 \text{ mg/kg}$  筋注した際の前房水内移行は, 1 時間後に peak 値  $3.68 \mu\text{g/ml}$  がえられ, 8 時間後は  $0.76 \mu\text{g/ml}$  であった。房水・血清比は 1 時間値で 37.13% であった。

同量筋注して 2 時間後の眼組織内濃度は, 外眼部, 眼球内部にもかなり良好な移行がみとめられた。

4. 家兎眼に 1% CLDM-2-P 水溶液を 5 分毎 5 回点眼すると, 前房水内へは 1 時間後  $1.5 \sim 3.0 \mu\text{g/ml}$  の移行を示して 6 時間後も測定可能な移行濃度がみられた。

$5 \text{ mg}/0.5 \text{ ml}$  結膜下注射によれば, 2 時間後  $4.8 \sim 6.4 \mu\text{g/ml}$  の peak 値がえられ, 6 時間後には  $0.15 \sim 0.3 \mu\text{g/ml}$  であった。

5. 外麦粒腫, 急性霰粒腫, 眼瞼膿瘍, 急性涙囊炎, 眼窩蜂窩織炎, 角膜浸潤, 角膜潰瘍, 化膿性虹彩毛様体炎および全眼球炎の各症例に対して, 本剤を 1 回 300 mg~600 mg 1 日 1~3 回筋注して治療した。全 22 例中, 著効 2, 有効 13, やや効 3 および無効 4 の成績がえられた。

副作用として, 下痢および口中ののがみの各 1 例があったが, 投薬中止するほどではなかった。肝腎機能検査でとくに異常値を示したものはなく, その他アレルギー様反応など重篤なものは 1 例もみられなかった。

## 52. 静注用ドキシサイクリンの使用経験

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫

天使病院外科

我々は既に第 22 回化療学会総会に於いて, 静注用 DOTC 100 mg アンプル剤が, 薬剤の持続性と有効性から, 外来往診等に極めて有用な薬剤であると認め発表し, さらに第 23 回化療学会総会に於いて, 本剤の組織内濃度を測定, 術前に注射した DOTC が手術切除臓器組織内に有効に移行し, 虫垂炎に於いては炎症程度の高度のものほど, 高濃度の移行のあることを認め発表した。今回我々は点滴静注用として開発された DOTC 静注用バイアル剤を入手し, ペニシリン系薬剤アレルギー等を有する比較的重症の患者に使用を試みた。

症例は胆石胆嚢炎 6 例, 胃潰瘍 1 例, 穿孔性腹膜炎 2 例, 腸管癒着症 1 例の計 10 例であるが, 著効 4 例, 有効 4 例, やや有効 2 例の成績を得た。

全例原則として 5% グルコース, キシリトール, ラクテートリンゲル等の 500 ml と混合して 2 時間にて点滴静注を行なった。うち重症の 1 例は, 各種ビタミン剤, 止血剤, 腸管蠕動亢進剤, 副腎皮質ホルモン剤等と同時に混合注射を行なったが, 臨床上とくに混合注射による変化を認めなかった。

DOTC 剤の副作用として肝機能障害が報告されているが, すでに中等度ないし重症な肝機能障害の存在するものに, 肝疵治療法を併用しながら DOTC の点滴静注治療を行なったが, 中等度肝機能障害例, 重症障害例ともほぼ順調な肝機能回復を認め, 肝機能低下例は必ずしも DOTC 禁忌とはならないのではないかと推定された。

## 53. 腎機能障害者における Carfecillin

投与後の血中, 尿中フェノール濃度について

薄田芳丸・関根 理・青木信樹

信楽園病院

武 田 元

新潟大学第二内科

(目的)

Carfecillin は消化管からの吸収後, 加水分解をうけて CBPC とフェノールに分れ, フェノールはそのほとんどが sulfate, glucuronide となって腎から排泄されるのであるが, 腎機能低下時にはその排泄が CBPC とともに低下するわけであるから, とうぜん体内での蓄積が問題となる。腎機能障害時の CBPC については充分検討さ

れているが、フェノールについては未検討である。本剤が慢性尿路感染症にも使われる可能性の多いことを考えると、腎機能障害時のフェノールの動態を検討しておくことは絶対必要である。

#### (方法)

各種腎機能障害患者に Carfecillin 1g 1回投与の場合と、1~2g を7日間連続投与した場合の血中、尿中の Carfecillin 未変化体、遊離 Phenol, Phenylglucuronide, Phenylsulfate を定量した。

#### (結果)

$C_{cr}$  30 ml/min. 以上の場合には尿中に大部分排泄され、血中での蓄積はみられなかった。 $C_{cr}$  30 ml/min. 以下の場合には血中での蓄積がみられたが、ある程度以上の上昇はみられなかった。血中、尿中とも Phenylsulfate が主体で、一部 Phenylglucuronide が検出されたが、Carfecillin 未変化体、遊離 Phenol はほとんどみられなかった。

### 54. 腎不全時における抗生剤の体内動態にかんする研究(続報)

#### Aminoglycoside 剤適正使用法の検討

上田 泰・山路 武久・松本文夫  
齋藤 篤・嶋田甚五郎・大森雅久  
柴 孝也・三枝幹文・井原裕宣  
東京慈恵会医科大学第2内科

目的：腎機能正常者から高度障害に至る種々の患者を対象に、Amikacin (AMK) および Tobramycin (TOB) の薬動学的検討を行なうとともに、腎障害患者における抗生剤使用法の基準設定を行なった。

方法：当科入院患者 23 例(腎機能正常者 6 例、腎機能障害者 17 例)を対象に AMK 100 mg あるいは TOB 50 mg をそれぞれ 1 回筋注したのち経時的に血中濃度を測定し、両剤の血中消失速度定数と Creatinine clearance ( $C_{cr}$ ) との関連性を検討した。またこれらの成績をもとに腎障害患者に対する両剤の使用法にかんする Nomogram および方程式を考案した。

結果：AMK および TOB の血中消失速度定数と  $C_{cr}$  との間にはそれぞれ正の相関が認められ、両剤ともにほぼ近似の 1 次式が成立した。これらの成績をもとに患者体重および体重あたりの使用量を parameter として、腎不全患者に対する抗生剤の初回量および維持量の Nomogram および方程式を作製した。すなわち、腎機能正常者にこれらの抗生剤  $D$  (mg/kg) を 8 時間間隔で筋注して得られる steady state level と同等の血中濃度を体重  $W$  (kg)、腎機能  $C_{cr}$  (ml/min.) の腎不全患者

に得るための AMK および TOB の初回量 ( $D_L$ ) および維持量 ( $D_M$ ) は以下のとおりである。

	初 回 量	維 持 量
AMK	$D_L = \frac{D \times W}{4.5 \times 10^4} \times [(C_{cr} + 113)^2 + 1600]$	$D_M = \frac{D \times W}{101} \times (C_{cr} + 0.7)$
TOB	$D_L = \frac{D \times W}{5 \times 10^4} \times [(C_{cr} + 129)^2 + 350]$	$D_M = \frac{D \times W}{101} \times (C_{cr} + 1)$

本法は、患者の腎機能と体重をもとにして抗生剤の初回量ならびに維持量が簡単に求められ、臨床上便利かつ有用である。

### 55. 腎機能障害患者における Ribostamycin の薬動学的研究

山作房之輔・樋口 興三  
水原郷病院内科

薄田 芳丸・関根 理  
信楽園病院内科

武田 元・川島 士郎  
新潟大第二内科

11 例の腎機能障害患者に Ribostamycin 500 mg を筋注し、血中濃度推移を測定し、腎機能の廃絶したものでは 48 時間後にも 6~19  $\mu$ g/ml の残存を認めた。明治製菓中研 梅村博士の好意により two compartment open model を用いて薬動学的解析を行なった。分布容積は腎機能と無関係、筋注局所からの吸収速度定数はばらつきが大きく、消失速度定数 ( $K_{el}$ )、Ribostamycin クリアランス ( $C_{RBM}$ ) は腎機能低下について減少、血中濃度半減期 ( $T/2$ ) は逆に延長した。Ribostamycin の  $K_{el}$  とクレアチニンクリアランス ( $C_{cr}$ ) の間には高い相関がみられ、最小 2 乗法で求めた  $K_{el} = 0.004 \cdot C_{cr} + 0.02$ 、two compartment model で求めた  $K_{el} = 0.004 \cdot C_{cr} + 0.05$  の関係を認めた。 $C_{RBM}$  と  $C_{cr}$  の間には高い相関があり  $C_{RBM} = 1.049 \pm 0.081(A) + 3,715 \pm 4,600(B)$  の関係を認めた。A は 1 に極めて近く、B は正常人の  $C_{cr}$  に比して極めて小さく、腎機能が非常に低下した時以外は無視しうるので、 $C_{RBM} = C_{cr}$  と考えられた。 $C_{RBM}$  の代りに  $C_{cr}$  を、11 例の平均分布容積を用いて  $K_{el}$  を計算し、さらに  $T/2$  を求め  $T/2 = 153 \pm 55/C_{cr}$  (時間) という式を得、患者の  $C_{cr}$  から Ribostamycin の  $T/2$  を計算し、 $C_{cr}$  が 0 に近い例以外は血中濃度から求めた  $T/2$  とかなり近い値を得た。 $C_{cr}$  から計算した  $T/2$  を 4 倍することにより、 $C_{cr}$  が 0 に近い時以外には Ribostamycin の投与間隔を計算でき、その値は従来、私共

が本剤について提唱して来た投与間隔と概ね一致した。

(質問) 齋藤 玲 (北大第2内科)

Aminoglycoside 系抗生物質の腎障害時における投与方法で、初回量および維持量は  $C_{cr}$  の程度で、定められているが、投与期間の問題は全く検討されていない。安全に使用し得る投与期間についてはどう考えるか。

(応答) 山路 武久 (慈恵医大第2内科)

1. 以上示した各方程式を用いて実際に臨床使用した成績では、注射開始 4~5 日後の血中濃度は最低 3~4  $\mu\text{g/ml}$ 、最高 10  $\mu\text{g/ml}$  程度が得られ、臨床上有効かつ安全治療域内であった。しかしまだ実際に使用した症例が少ないので今後検討を重ねたいと思う。

2. 長期間連用した際の腎への影響については今回は検討していないが、今後検討の価値があると思う。

(質問) 上田 泰 (慈大二内)

$C_{cr}$  を重視されているが、10 ml/min. 毎にきざんでの検討は臨床で測定する  $C_{cr}$  の値の現実からすると少し実際と離れているように思うが、御見解は如何。

(応答) 山作房之輔 (水原郷病院)

クレアチニン・クリアランスが 10 ml/min. くらい違っていても、抗生剤の血中濃度半減期に影響をみないことが多いので、実際には腎機能障害を軽度、中等度、高度、腎不全という程度に分類して用いるのが実情である。

## 56. 腎疾患における抗生物質と蛋白結合の研究 第3報

Aminoglycoside 系抗生物質

鈴木康稔・庭山昌俊・武田 元  
川島士郎・岩永守登・蒲沢知子  
木下康民

新大第二内科

目的：抗生剤の蛋白結合は、薬剤の吸収、排泄、不活化などの面で治療上重要なことと考えるが、我々は MCIPC と CEZ の蛋白結合率が Uremia 血清で著明に減少することを既に本学会に報告した。今回は Aminoglycoside 系抗生剤の腎疾患における蛋白結合につき検討した成績を報告する。

方法：Aminoglycoside 系抗生剤から SM・KM・DKB・GM を選び、標準血清として Monitrol 血清、さらに腎疾患としては Uremia 患者血清を用いた。また結合率の測定は血清 9 容に対し、pH 7.4 PBS に溶解した 100  $\mu\text{g/ml}$  濃度の抗生剤 1 容を混合、37°C・1 時間 incubate し、限外濾過法で求めた。患者血清では実験と併行して、血清脂質、血清総蛋白・蛋白分画、BUN、Creatinine 値

を測定した。

結果：1) 標準血清での蛋白結合率は SM 64%、DKB 49%、KM 19%、GM 6.3% であった。Uremia 血清では、SM 62~50%、DKB 24~0% で、DKB で著明な結合率の低下をみた。2) DKB 濃度と結合率の関係。濃度 100  $\mu\text{g/ml}$  で 61.1%、50  $\mu\text{g/ml}$  で 50.2%、10  $\mu\text{g/ml}$  で 49% であった。3) 蛋白濃度の結合率の影響。標準血清で 9~1g/d の蛋白濃度を作り、DKB (10  $\mu\text{g/ml}$ ) と混合後 incubate して結合率を求めた。6~2g/d では 65~57% とほぼ一定で、7g/d 以上では 50~23% と減少傾向を認め、1g/d では 2% と著明な減少を認めた。4) Uremia 血清で、血清脂質、血清総蛋白、蛋白分画、BUN、Creatinine 値と結合率の間にはいずれも相関関係を認めなかった。5) 結合の可逆性。血清と DKB を混合し incubate 後、Sephadex G-100 を担体とした Column chromatography を行なったところ、DKB 活性は蛋白分画にはみられず、遊離 DKB としてみられ、結合力は弱いことがわかった。

考案：DKB では Uremia 血清で著明な蛋白結合率の低下を認めたが、今回の実験からはその原因がつかめなかった。この解析は今後の課題と考える。

(質問) 大森 雅久 (東京慈恵会医大上田内科)

1) Uremia 患者で透析前血清、透析後血清で蛋白結合に差は認められたか。

2) グアジニン、グアジノサクシニックアシッド等のいわゆる Uremia Toxin を言われる物質の蛋白結合に対する影響は。

(応答) 鈴木 康稔 (新潟大学第2内科)

血清透析前後の蛋白結合率について、今回は透析前の実験しか行なわなかったのでその差異については不明である。

## 57. Penicillin アレルギーに関する基礎的研究 (7)

PCG 製剤中に含まれる Polymer の検出

竹内 良夫・西村 葉子  
山地 幸雄・木村 義民

日本医科大学微生物学免疫学教室

ペニシリン製剤中に含まれる分解物、生成物、あるいは不純物に起因するペニシリンアレルギー発症の機軸が考えられているが、私共は、その一因を解明する目的で室温放置した PCG 水溶液から polymer を分離し、その精製物をラットに感作した結果、PCG と PCG polymer に特異的な homocytotropic antibody が形成され、またこの物質は PCA 反応を惹起することを証明した。

今回、上記の感作原性を有する物質を製剤中から検出する目的で procaine PCG suspension を材料として PCG polymer の検索を行なった。

結果、suspension 遠心上清乾燥試料を ethanol に溶解することにより、製剤中の添加物を除去し、試験材料とした。

1) 1 vial (30 万単位) からえられた 95 mg の物質は sephadex G-25 を使用した gel filtration による測定で約 4500 と 1000 の分子量をもち、相対移動率は、それぞれ  $R_f$  0.61 と 0.45 を示した。

2) 赤外線分析は  $1760\text{ cm}^{-1}$  の吸収帯が消失し、 $\beta$ -Lactam 環の開裂した構造で、しかも、重合の傾向が顕著であり、アミノ酸分析の結果、蛋白様物質が検出されないことから、これらは PCG polymer であると確認され、GRANT らの報告した物質と一致した。

3) Iodmetric, Hydroxylamine, Bioassay 等の分析では PCG の特性を完全に消失した数値を示した。

考察。procaine PCG suspension 上清に  $<7\text{ mg/ml}$  の割合で溶出した PCG が約 90 mg の PCG polymer に変換していることが判明した。PCG polymer は単独感作によって感作原性および PCA 惹起能を有する事実から推測すると、製剤中に含まれる 90 mg の PCG polymer はアレルギー発症の原因として極めて重要な可能性をもつことが示唆された。

(質問) 石引久弥 (慶大外科)

① 市販製剤の中には必ず polymer は入っているのか。その濃度は。

② 製剤間の差はあるか。

(応答) 竹内良夫 (日大医大微生物免疫)

乾燥薬剤については報告はないが懸濁剤の場合には形成される可能性はある。会社または lot による形成の差は答えられない。

## 58. 抗癌剤と抗菌剤の脾液移行に関する

### 検討

高見 博・尾形佳郎

酒詰文雄・石引久弥

慶大外科

脾臓癌、急性脾炎に対する抗癌剤、抗菌剤の作用機序の解明の1手段として、ラットおよび臨床例を用いて各種薬剤の脾組織内および脾液中への移行を実験的に検討した。

方法：動物実験では 20 匹のラットを用い総胆管を切開しナイロン糸を挿入、それをガイドとし経十二指腸的に総胆管に微細チューブを留置、脾液を採取した。抗癌

剤、抗菌剤として、5-FU 100 mg/kg, Mitomycin C 6 mg/kg, CEZ 500 mg/kg, ABPC 500 mg/kg を静注した。なお十分な脾液を得るため、Secretin 15 単位/kg を同時に静注し、経時的採血と 1 時間に排泄された全脾液、1 時間後の脾臓を採取した。濃度測定は、5-FU には *Staph. aureus* を、MMC には *E. coli* を、CEZ, ABPC には *B. subtilis* を検定菌とした薄層カップ法で bioassay した。脾移行効果は、i) 脾液排泄率 = 総排泄量 / 投与薬剤量, ii) 脾液移行率 = 脾液中濃度 / 最高血漿濃度, iii) 脾臓内濃度 / 脾液中濃度、で表わした。臨床例では脾頭十二指腸切除、脾外瘻を造設した 4 例を用いた。5-FU では 250 mg, MMC では 10 mg, CEZ, ABPC では 1000 mg を静注、経時的に 6 時間目まで血液、脾液を採取、同様に検討した。結果と考案：ラットの 5-FU の検索では 15 分の血中濃度の平均  $142.3\text{ }\mu\text{g/ml}$  に比し脾液中濃度は  $137.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ 、脾臓内濃度は  $84.5\text{ }\mu\text{g/wet g}$  と高濃度であり、脾へのとりこみ、排泄は良好である。MMC では脾液中濃度、脾臓内濃度ともに低く、5-FU に比べ脾移行効果は劣っている。抗菌剤の CEZ, ABPC では排泄率、移行率ともに低いが、脾液中濃度と脾臓内濃度の比をみると、脾臓内濃度のほうが著しく高値を示している。臨床例について検討するとラットの実験結果とはほぼ一致した。さらに脾移行を脾の組織からみると、少数例ではあるが線維化脾のほうが正常脾より移行は優れていると考えられた。

## 59. *Corynebacterium anaerobium* の

### 細胞壁分画の抗腫瘍効果

館脇正泰・中島健一・片岡浩平

高松和郎・岩本守高・坂本俊雄

坂部 孝

日大第三外科

近年、嫌気性コリネバクテリウムおよびプロピオニバクテリウムのアジュバント活性および抗腫瘍性が明らかにされつつある。また他方、類縁菌株である BCG においては細胞壁から抽出した各分画および水溶性分画のアジュバント活性ならびに抗腫瘍性が数多く報告され、その有効性が認められている。そこで我々は、嫌気性コリネバクテリウムのうちで最も強いアジュバント活性を示す *Corynebacterium anaerobium* (*C. a.*) 578 株の細胞壁から抽出した各分画の EHRlich 腹水癌に対する抗腫瘍効果を検索し、興味ある所見が得られた。すなわち、Enzyme Treated Cell Wall (ETCW), Delipidated Cell Wall (DCW), Water Soluble Fraction (WSF) の各分画には EHRlich 腹水癌の腹水型および固形

型に対して全菌体と同程度かあるいはそれ以上の抗腫瘍性を持つことが明らかとなり、とくに、東らの報告する BCG の Cell Wall Skeleton に相当すると思われる DCW はとくに強い抗腫瘍性を持つことが認められた。

さらに各分画を腫瘍細胞を同時に皮下接種し、完全な腫瘍の退縮を見たマウスに、1次接種の2倍量の腫瘍細胞を反対側の皮下に接種しても腫瘍が増殖せず、また他方、腹水型で完全退縮したマウスでは同時に2次接種した腫瘍細胞が100%生着した事実から固形型腫瘍で完全退縮したマウスでは全身的な腫瘍免疫が成立していることが明らかとなり、また全身的な腫瘍免疫の成立は抗原としての腫瘍細胞の投与経路により影響を受けることが認められた。

また、ヌードマウスの成績からT-リンパ球を持つ $n_u/+$ におけるC. a. 処理群のほうがT-リンパ球を欠く $n_u/n_u$ におけるC. a. 処理群よりも強い抗腫瘍効果が認められたことからC. a. の抗腫瘍効果は活性化マクロファージによるMacrophage-Mediated-Cytotoxicityのほかに、細胞性免疫が関与することが示唆された。

(質問) 石引久弥(慶大外科)

ヌードマウス移植癌の由来。

(応答) 館脇正泰(日大第三外科)

ヌードマウスに使用した、腫瘍細胞もEHRlich腹水腫瘍である。

## 60. 台湾における溶血連鎖球菌の菌型分布ならびに薬剤感受性の推移

小栗豊子

順天堂大中検

小酒井望

同 臨床病理

只野寿太郎

東海大臨床病理

私共は1974年6月から1976年6月までの2年間に、台湾の3地域(台北, 台中, 台南)の学童を対象に咽頭における溶血連鎖球菌の検索を行ってきた。その結果これらの分離菌の薬剤感受性はわが国の成績とかなり異なるものと思われたので報告した。

実験材料および方法: 対象は小学生300~600名で、上記期間中半年毎に5回検査した。分離菌の群別、A群の型別は神奈川衛生研究所の宮本博士らの指導を受け、T凝集反応により行なった。薬剤感受性測定は寒天平板希釈法により行ない、使用薬剤はPCG, CER, TC, CP, EM, LCMの6剤である。なお感性、耐性の限界につい

てはMIC分布から推定した。

成績: A群溶血連鎖球菌の検出率は夏期に比らべ冬期のほうが高かったが、その他の群では著明な差は認められなかった。A群の型別では全期間とも型別不能株が多かった。型別可能株での優位菌型は調査年月により異なっていたが、14型が比較的多かった。分離株数が多かったA群、G群、B群について感受性の推移をみると、PCG, CERでは耐性株は認められなかった。TC耐性株は全期間を通じ3菌群とも高率に認められたが、CP耐性株はA群、B群に、EM耐性株はA群、G群に、LCM耐性株はA群に少数散発的に認められた。A群のEM・LCM耐性株は12型であり、TC, CPにも交差耐性であった。G群のEM耐性株はA群12型のそれと異なり、MICも3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$ と低く、TC, EMに耐性を示したが、CP, LCMには感性であった。なおCP, EM, LCM耐性株はすべてTCに交差耐性を示した。

結論: 台湾におけるA群溶血連鎖球菌は型別不能株が多く認められ、多剤耐性株の多い12型は少ないものと思われた。薬剤感受性はA群、G群、B群ともにTC耐性株が非常に多かったが、CP, EM, LCM耐性株はわが国に比らべ低い出現率であった。

(質問) 松島章喜(神奈川県衛生研究所)

1974年の分離株のうち、型別不能株について、Type 14が多かったものが、1975年以降、検出されなかったことは、どういう風に考えるのか。

(応答) 小栗豊子(順天堂大中検)

台湾における菌型分布は型別不能株が多かったため優位菌型を正確に検討することはできなかったのであるが、型別可能株の優位菌型の1~4位の中に14型が入っていったので優位菌型と考えた。

## 65. 髄膜炎菌髄膜炎の1例

泉 昭・吉田美代子・小松勝彦

森 健・渡辺一功・池本秀雄

順天堂大学医学部内科

小酒井 望

同 臨床病理

小栗 豊子

同 中検

柳下 徳雄

駒込病院感染症科

最近、髄膜炎菌髄膜炎の1例を経験したので報告する。

症例は21才の女性。感冒様症状を初発症状とし、そ

の後高熱と激しい頭痛を訴えて緊急入院した。外来受診時、WBC 31500 と著明な白血球増多が認められた。その時、項部強直は不明瞭であったものが、入院後明瞭となり、激烈な頭痛のため輾転反側し、その後、意識の混濁をきたし、せん妄状態であった。腰椎穿刺の結果、髄液圧は 480 mm H<sub>2</sub>O と亢進しており、髄液は白色混濁して膿性であった。このため化膿性髄膜炎の診断のもとに、ペニシリン系抗生剤の投与を開始した。脳圧下降の目的も兼ねて腰椎穿刺を頻回に行ない、意識および頭痛は徐々に改善してきたが、複視は認められた。その後、髄液の塗抹および培養検査の結果、髄膜炎菌と同定されたため、駒込病院へ転入院した。転院後サルファ剤に変更し、全身状態、複視も改善し、髄液圧も正常となり、培養の結果、菌も陰性化したため退院し、良好に経過している。

この症例は典型的な髄膜炎菌による髄膜炎と考えられる。検出された髄膜炎菌に対するディスクによる薬剤感受性は CL, CLM 以外のほとんどの抗生剤に卍と感受性が高かったが、MIC の値からみると PCG, ABPC がともに 0.025 μg/ml と最も低値であった。また PCG (500 万単位、約 3g) 点滴静注時の髄液内のペニシリン濃度は約 0.16 μg/ml であった。

(質問) 小林 芳夫 (慶大内科)

凝固線溶系の検査成績は如何であったか。施行されていれば教示願いたい。

(質問) 富岡 一 (慶大)

① 髄液の糖量が初回から 46mg/dl くらいであるが、流脳の初期としては高値であるがご意見をお聞かせ下さい。

② 職業が看護婦となっているが、もし寮生活で髄膜炎菌の調査成績があれば、お教え下さい。

(質問) 平石 浩 (都立豊島病院)

この髄膜炎菌については、サルファ剤の MIC を測定なさったら、その成績を教えてください。

(応答) 泉 昭 (順天堂大内)

小林先生へ：

線溶系に関してはやっていない。

富岡先生へ：

髄液所見は入院直後のものではなく抗生剤使用後のもののためと思う。

勤務する小児病棟に菌は検出されていないが髄膜炎患者が入院していた。

平石先生へ：

サルファ剤に対する MIC は行っていない。

## 67. 1975年分離赤痢菌およびサルモネラの薬剤耐性

田中 徳 満 他班員 78 名

感染性腸炎研究会 (会長：平石 浩)

我々は赤痢菌およびサルモネラについて薬剤耐性を中心とした疫学的調査結果とその年次的変動を考察し報告を重ねてきた。今回は全国 22 の病院および衛生研究所によって分離された菌株を材料とし検討を加えた。

1. 赤痢菌：分離菌 172 株について TC, CP, SM, SA に対する耐性型とその分離頻度は 4 剤耐性菌が 86 株 (50%) と最も多く、ついで (CP, SM, SA) 耐性 17 株 (9.9%), SA 1 剤耐性 13 株 (7.6%), (SM, SA) 耐性 11 株 (6.4%) となり他の耐性型のものはいずれも 4% 以下であった。血清型はゾンネ菌 93 株 (54.1%) で A 群菌 1 株を除く 78 株 (45.3%) はフレキシネル菌であった。フレキシネル菌の中では 3a, 2a 菌が多く、それぞれ 19.2%, 17.4% の分離頻度であった。R 因子保有率は多剤耐性化するに従って高くなる傾向を示し、4 剤耐性菌では 93% であった。4 剤以外の耐性菌として ABPC 19 株 (11%), CER 4 株 (2.3%), KM 2 株 (1.2%), NA 3 株 (1.7%) が分離され、R 因子による耐性発現は ABPC 耐性の 8 株に認められた。なお近年において 4 剤耐性菌減少の傾向がみられ、それに伴ない血清型の分離率にも変動が示されてきている。

2. サルモネラ：人由来サルモネラ 370 株について検討を加えた。上記 4 剤に対する薬剤耐性型は SA 単剤耐性が最も多く 155 株 (41.9%), ついで (TC, SM, SA) 耐性 75 株 (20.3%) となり他の耐性型の菌は 10% 以下の分離率であった。血清型では B 群菌が最も多く 194 株 (52.4%) で *typhimurium* が多くを占めていた。B 群菌について C, D, E 群菌となり、その分離率はそれぞれ 19.7%, 13.5%, 8.4% であった。他の血清型としては G, K, T 群菌が分離されている。R 因子が高率に分離される耐性型は (TC, SM, SA) の 88%, (TC, CP, SM, SA) の 87% で、4 剤耐性菌の分離は 23 株 (6.2%) と低率であるが、耐性菌の 20 株は R 因子を保有していた。4 剤以外の耐性菌の分離は ABPC 17 株 (4.6%), CER 18 株 (4.9%), KM 44 株 (11.9%), NA 1 株 (0.3%), GM 5 株 (1.4%) で R 因子による耐性は ABPC の 82.4%, KM 耐性菌の 81.8% であった。なお今回分離された GM 耐性菌 5 株の GM 耐性値は、いずれも耐性限界値としての MAC 0.8 μg/ml であり、R 因子による耐性形質の発現ではなかった。

## 71. 老人性肺炎の臨床的観察

関根 理・薄田芳丸・青木信樹  
信楽園病院内科

昭和 42 年から本年 5 月までに経験した老人性肺炎 134 例について臨床的な検討を行なった。

死亡例 71 例、回復例 63 例を比較すると、基礎疾患に脳血管損傷、運動器疾患があって長期臥床の状態にあった例は死亡することが多く、動脈硬化症、高血圧症、呼吸器疾患などでは差はみられなかった。

初発症状、発見の動機をみると、呼吸器症状を以て発症した場合は診断が比較的早期に行なわれるせいか予後がよく、意識障害、食思不振で発見される場合は死の転帰をとることが多いようである。発熱は全体で 55%、咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの呼吸器症状を呈するものもそれぞれ 40% 以下で、老人性肺炎の症状の不定型性を裏付けるものであった。

死亡例のうち、肺炎が直接死因となったのは 31 例 43% で、他は肺炎が順調に経過しておりながら突然死亡したり、肺炎発症後老衰状態となって死亡するものであった。このような死亡の態度は老人性肺炎に特徴的なものであるが、その原因、病態については不明な点が多く、今後の研究課題である。

健康者、若年者の肺炎と異なり、心身に老化に伴なう欠陥を有する老人の場合は、化学療法を適正に行なうべきことはもとよりとして、局所的、全身的管理を慎重に行なわぬと、予後の改善が望めないことを感じさせられている。

(質問) 中川圭一(東京共済病院)

老人の場合、細菌性肺炎とマイコプラズマ肺炎が合併した例はどの位あったか。

(応答) 関根 理(信楽園病院内科)

マイコプラズマ感染肺炎は、第 1 日に発表された 39 例のうち最高年齢は 78 才である。しかし、本日の老人性肺炎の中にはマイコプラズマ肺炎は含まれていない。

(応答) 深谷一太(東大医科研内科)

マイコプラズマに対する血清抗体が上った例で白血球増加がみられず、喀痰培養から病原菌が見付からなければ、老人であっても混合感染はないと考えざるをえない。

(質問) 雨宮 浩(千大 2 外)

- 1) 栄養管理はどうしているのか。
- 2) 高齢者の immune response についてどう考えるか。

(応答) 関根 理(信楽園病院)

発病時の栄養補給は経血管的、あるいは経鼻的に行な

うが量、質ともに充分とはいえない傾向がある。外科領域でのこの面の進歩は承知しており、採り入れていきたいと考えている。

免疫能は通常レベルに保たれていても、老年の場合、新たな抗原刺激に対する反応が低下しているといわれている。感染症発症後の免疫能の推移は検討の端緒についたところであり、いずれ報告したい。

(質問) 深谷一太(東大医科研内科)

老人とくに意識障害のある例では嚥下性肺炎の発来が最近とくに起炎菌の面から注目されているが如何であったか。

(応答) 関根 理(信楽園病院内科)

起炎菌、X線所見などについては今日はふれなかったが、老人性肺炎の場合、意識障害の有無は別として嚥下性肺炎は多く、したがって混合感染、X線上は気管支肺炎の形をとりやすいように思われる。

(附議) 渡辺守松(バイオ製薬)

1. マイコプラズマとヘモフィルスが混合感染すると、それぞれ一過性呼吸器症状を示すものが、重症呼吸器症状となり、長く続く。

2. 病原性のほとんどないようなウィルスとマイコが混合感染する重症呼吸器症状を示すようになる。

3. 以上は鶏で野外で起きた場合に損害が大きく、対策が重視されている。

実験動物の成績のつもりで聞いて下さい。

74. 腎移植後 *Nocardia asteroides* 感染症に対する minocycline 治療経験

大森耕一郎・雨宮 浩・宮島哲也  
渡部 浩二・落合武徳・渡辺一男  
鈴木盛一・佐藤 博  
千葉大第二外科

小林 章 男  
千葉大中検

横山健郎・橋爪藤光  
国立佐倉療養所

我々は現在までに 62 症例に 67 回の腎移植を行なった。そのうち Opportunistic infection の代表である *Cryptococcus* 症 2 例、*Aspergillus* 症 1 例、*Nocardia* 症 2 例を経験した。今回 *Nocardia asteroides* に感染した 2 例に、Minocycline を投与して治癒させえたので報告する。

症例 1 (生体腎移植)

初発症状は左側胸部痛で始まり、その後 38 度前後の

発熱があり、同時に左第8肋骨部皮下に腫脹を認めた。同部に切開排膿を行ない培養にて *Nocardia asteroides* が同定された。ABPC を投与しても軽快しなかったが、Minocycline 200 mg/T 38 日間投与にて治癒させえた。

#### 症例 2 (死体腎移植)

初発症状は右側胸部痛で始まり、その後 38 度前後の発熱があり、右側胸部に皮下膿瘍を認め、切開排膿を行なった。また右胸部に異常陰影を認め、喀痰培養にて *Nocardia asteroides* を同定した。Minocycline 200 mg/T 10 日間、100 mg/T 28 日間、計 38 日間の投与で治癒させえた。

2 症例とも腎機能低下をきたすことなく Minocycline の比較的短期投与により治癒させえた。

(質問) 松本 慶 蔵 (長崎大, 熱研内科)

- ① 本症に Minocycline を第1選択にされた理由は。
- ② 他の薬剤に対する MIC の測定成績は。
- ③ 胸部 X 線上の異常陰影と膿瘍形成は一致するか。

(応答) 小林 章 男 (千葉大中検)

1) BACH, LERNER らがそれぞれ多数株で Minocycline が *N. asteroides* に *in vitro* で MIC が最も低いとの報告から、第1選択とした。

2) 他の抗生剤の MIC もしらべたが、この分離 2 株とも最も MIC が低かった。

(応答) 大森耕一郎 (千葉大 2 外)

胸部レ線右 S3.4 にあった陰影と膿瘍とは交通は認められなかったが、喀痰中よりも *Nocardia* が認められ、膿瘍と同じものと同定された。

Minocycline 投与開始後 5 日目まで陰影は増強してもその後減少し消失した。

(質問) 川名 林 治 (岩手医大細菌)

腎移植後にみられる感染——ことに真菌による Opportunistic infection は患者に対し immunosuppressive な治療が併行されていることなどから、種々困難な問題を含んでいる。

ご発表の *Nocardia* は幸い治験例であるが、のこりの *Aspergillus* や *Cryptococcus* などの場合の予後、経過などについてご教示いただければ幸である。なお細菌感染などはなかったか。

なお、Opportunistic infection 予防についての対策をとくにやっておられたらお教え下さい。

(応答) 雨宮 浩 (千大 2 外)

- (1) 腎移植後の感染症の予後は極めて悪い。
- (2) 方法としては、Immunosuppressant を中止すること、第2は必ず菌を同定し感受性のある抗生物質を投与することを原則としている。

(追加) 阿部美知子 (北里大学病院細菌)

川名先生の腎移植後における感染症の発症頻度および予後の質問について附議。

当院で4年3カ月間に腎移植を施行された70症例についてみると真菌感染を併発した例は17例あり、カンジダ症が9例、アスペルギルス症が3例、クリプトコッカス症2例、クロモミコーシス1例、ノカルジア症1例、皮膚糸状菌症1例である。治療は、Amphotericin B の静注、髄腔内投与、5FC の投与、サルファ剤等で軽快治癒しており、死亡例は、ラッシュに肺カンジダ症を併発した例である。ただしアスペルギロームの場合は、切除術が最も有効のように思われる。

## 77. マウスの実験感染における混合感染・モデルについて

混合感染における病原性の変化

上村利明・松本佳己・西田 実

藤沢薬品中央研究所

五島瑳智子・桑原章吾

東邦大微生物

抗生物質の *in vivo* 評価のための感染治療実験として、一般にはただ1種類の病原菌による全身感染が多用されている。演者らは臨床面における感染の多様性を、感染実験に反映させる1種の試みとして、マウスに2種類の菌を皮下接種し、実験的混合感染を惹起させた。*P. aeruginosa* No. 8 株は *E. coli* No. 2 との混合接種によって、マウスに対する virulence を著明に増強した。すなわち *P. aeruginosa* を単独で1群 10~15 匹のマウスに  $10^8$  皮下接種すると死亡率は 10~40% となる。*E. coli* No. 2 を同様に  $10^8$  接種しても、マウスは全く死亡しない。両株を混合して  $10^8$ /マウス接種すると、60~80% のマウスが死亡した。*E. coli* No. 2 以外の *E. coli* 3 株では *P. aeruginosa* No. 8 との混合接種により virulence の増強は認められなかった。*P. aeruginosa* No. 8 と *K. pneumoniae* との組み合わせでは5株中1株、*P. mirabilis* では3株中2株が混合接種で virulence を増強した。*S. aureus* 5 株についても検討したが、混合接種による virulence の増強はみられなかった。この結果から2種類以上の病原菌による感染は単独感染より、動物に対し、より toxic な影響を与える例があることが判った。*P. aeruginosa* No. 8 および *E. coli* No. 2 を混合接種時の肝内生菌数は接種 72 時間後、*Pseudomonas* が  $10^8$ /g、単独接種では約  $10^3$ /g であった。*E. coli* についても同様な傾向がみられた。さらに腎組織内の定着性も混合接種によって著明な増強が認められた。以上の結果から混合接種による明らかな pathogenic

synergy は *Pseudomonas aeruginosa* No.8 などが産生する Exotoxin が好中球の貪食殺菌を阻害するためであると考えている。引続き検討の予定である。

(質問) 長谷川弥人 (慶大内科)

面白い研究であるが、*Ps* の病原性を増強する大腸菌と増強しない大腸菌との間に生物学的差異はないであろうか。

私は昔いたずらをしたことがあるが、大腸菌などのグラム陰性桿菌を平板に十字型に培養すると相互に発育を促進、阻止、無関心である事実がある。先生の場合も両者間でこの *in vitro* の実験を追加して頂ければお願いする次第である。

(応答) 上村利明 (藤沢薬品中央研究所)

*In vitro* で培地中で両菌株を培養した場合互いの増殖にどう影響を与えるかという点については、Nutrient broth 中で検討している。ここでは両者それぞれの発育に影響を及ぼさないことを認めている。寒天培地上での発育に及ぼす相互効果については検討していない。

(質問) 西野武志 (京都薬大微生物学)

1. 他の緑膿菌を使用しても病原性が増強されるか。
2. 皮下接種による混合感染を思いつかれた理由。
3. 菌でなく、他の異物と緑膿菌による混合感染では病原性はどのようになるか。

(応答) 松本佳己 (藤沢薬品)

1. *Ps. aeruginosa* の菌株により、混合感染時の相互作用が異なるかどうかという質問については、今回結果を省略したが、菌株によりその効果は異なる。
2. 皮下感染を行なった理由は、すでに、はじめに述べたように、抗生物質の *in vivo* 効果の判定は、今までよく用いられている全身感染症だけでなく、いろいろな感染系に評価する必要があると考えられ、今回は、皮下感染という局部感染を取り上げた。

(追加) 渡辺守松 (バイオ製薬)

1) Combined infection が重症となるが、ストレスが加わった場合に緑膿菌単独感染でも敗血症死する、それから分離した菌を接種しても全く発病しない。それで Host の条件を整えて Host-parasite の関係で追究されて教えて頂きたい。

2) 附議

TGE ウィルス感染の場合に結腸に常在する大腸菌のうち de test 陽性の大腸菌が異常増殖し、小腸、骨まで上行し、敗血症で死亡する。上田内科の K 抗原の検討のように、大腸菌の働きの検討は de test などでもやられたらと思われる。ただし質問者の菌十菌の成績は持っていない。

## 78. BEA による腎乳頭障害を応用した 実験的腎盂腎炎モデルの作製 続報

BEA の投与量の影響

松原秀三・遠藤久男・二木力夫

柿本守夫・小川春樹・小山憲次朗

中外製薬(株)総合研究所

演者らが 24 回本総会において報告した実験的ラット腎盂腎炎モデルは、感染を行なう前に 2-Bromoethylamine hydrobromide (BEA) を投与して、腎乳頭に限局性の壊死領域を形成させておく方法である。その壊死領域は給水の制限や BEA の投与量によって変動するため、一定の腎盂腎炎ラットを作るためにはその条件設定が重要である。そこで今回は BEA の投与量による影響について報告した。

体重約 150g の Wistar 雌ラットに 1 夜給水制限し、翌日 BEA 50, 100, 150 および 200 mg/kg をそれぞれ腹腔内に投与した。その 3 日後に  $10^6$  コの *E. coli* 生菌を尿道口から注入し、上行性に感染した。実験を通して排尿量および体重を測定し、さらに経日的に各群から 5 匹づつを放血屠殺して血清・腎・膀胱尿を採取した。腎は乳頭を通る剖面として肉眼的に観察を行なうと共に、一部を組織標本とし、残りは乳化後膀胱尿とともに培養を行なった。結果：腎の剖面を肉眼的に観察すると、BEA 投与後 3 日目(感染直前)では腎乳頭を中心にした出血性炎が認められ、感染後 1 日目でその領域に膿瘍が形成された。5 日目まで膿瘍は乳頭に局限していたが、7 日目になると腎包膜下まで進展した。出血性炎および膿瘍の範囲は BEA の投与量を増すほど皮質側に拡大した。このような投与量に応じた変化は血中尿素窒素およびクレアチン濃度の蓄積、排尿量の増加、体重の減少などにおいても同様の傾向として確認された。*E. coli* の腎内定着は BEA の 100 mg/kg 以上の投与群において感染 3 日後に plateau に達し、以後その菌数 ( $10^7 \sim 10^8$  コ/g) を維持した。尿中生菌数も同様であった。しかしながら、50 mg/kg 投与群の腎内感染は不完全であり、また無処置対照群では全く感染しなかった。一方、200 mg/kg 投与群は感染早期に致死しはじめ、7 日以内に全例死亡した。従って、実験の目的にもよるが、本モデルを活発実験に用いる場合には、BEA の前処置量は 100~150 mg/kg の腹腔内投与が適当である。

(質問) 長谷川弥人 (慶大内科)

本題から少しはなれるが、感染は経静脈ではおこなえるか。

(応答) 松原秀三 (中外製薬(株)総合研究所)

血行性感染によっても腎内感染を起すことはできる

が、尿路にも一定の菌数を定着させることは困難である。

(追加) 大森雅久(慈大上田内科)

血行性腎感染の場合は腎膿瘍の形をとるので定形的な腎盂腎炎像にはならない。実験的腎盂腎炎の作製には上行性感染のほうがよりよいと考える。

## 79. Granuloma pauch における大腸菌, *Bacteroides* 感染症の研究

村山信篤

清水市立病院外科

石引久弥・相川直樹・高見博

細田洋一郎・三浦誠司・阿部令彦

慶大外科

外科的軟部組織感染症のモデルとしては、菌の消長の検索に適したモデルが望ましい。我々はウィスター系ラットに Granuloma pauch を作成し、創感染症のモデルとしての特性を検討した。その結果、作成7日目には、病理学的に、また滲出液内容、ガス分析の面でも安定しているところから、以下の実験をこの時期からはじめることとした。

大腸菌が *Bacteroides* と創部において共存した場合に生存しやすい、という興味ある変動については、大腸術後症例によって本学会にすでに報告しているが、この動態をさらに実験的に追求するため、大腸菌だけをさきに述べた作成7日目の Pauch に注入したものを E 群、大腸菌および *Bacteroides* を注入したものを E B 群とし、24 時間後に両群の滲出液中の大腸菌数を測定した。なお *Bacteroides* 接種量は  $10^9$  個と固定し、大腸菌数を  $10^7$ ,  $10^8$ ,  $10^9$  個と変化させて3系列を作成した。このため E B 群における大腸菌、*Bacteroides* は3系列において各々、1:100, 1:10, 1:1 となっている。

その結果 24 時間後の Pauch 内の大腸菌数は、いずれの系列でも E B 群のほうが E 群よりも多い傾向にあり、ことに大腸菌:*Bacteroides* が 1:100 の場合の系列において明らかであった。

また大腸菌単独、*Bacteroides* 単独、大腸菌と *Bacteroides* を 1:100 で接種した Pauch の 24 時間後の滲出液のガス分析の結果は、いずれの群でも  $P_{O_2}$  は低下、 $P_{CO_2}$  は上昇、pH は下降する傾向にあり、各群の間で差はみられなかった。

以上、外科的軟部組織感染症のモデルとして作成7日目の Granuloma pauch を使用したところ、少なくとも接種 24 時間後には、大腸菌は *Bacteroides* と共存した場合、ことに 1:100 の割合で接種した場合に生存しや

すいと思われるが、ガス分析の結果において、この共同性との相関関係はみられなかった。

誌 上 発 表

T-1220

### 1. T-1220 に関する細菌学的評価

中沢昭三・渡辺泰雄

京都薬大微生物

新しい合成ペニシリン剤 T-1220 に関する細菌学的評価を Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC), Ampicillin (ABPC) を比較薬剤として検討し、次のような成績を得た。

1. 抗菌スペクトラムは、グラム陽性菌群に対しては、ABPC に比較し若干劣ったが、CBPC, SBPC とほぼ同程度の抗菌力を示した。しかし陰性菌に対しては数倍強い抗菌力を示し、とくに緑膿菌に対しては CBPC, SBPC に比較して極めて強い抗菌力を示した。

2. 臨床分離緑膿菌に対する感受性分布では本剤は  $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。この時 CBPC, SBPC はそれぞれ  $5 \sim 100$ ,  $50 \mu\text{g/ml}$  であった。また大腸菌、変形菌でも本剤は、それぞれ  $1.56 \sim 3.13$ ,  $1.56 \mu\text{g/ml}$  にピークを示し CBPC や SBPC より優れた抗菌力を有していた。また 100 倍希釈菌液を接種した場合、ピークは 2~数倍低くなる傾向を示した。このような接種菌量による MIC の変動はいずれの菌種においても認められた。

3. マウス実験的感染症に対する治療効果では、緑膿菌、大腸菌、変形菌の場合いずれも本剤は単投与に比較して頻回投与のほうが良い成績を示し、CBPC や SBPC よりも優れた結果が得られた。

### 2. 最近臨床材料から分離した各種病原細菌に対する T-1220 ならびにペニシリン剤、セファロスポリン剤の抗菌力の比較

小酒井望

順大臨床病理

小栗豊子

同 中 検

目的

T-1220 の各種病原細菌に対する抗菌力を、現在使用されている広域合成ペニシリン剤およびセファロスポリン剤と比較するにある。

実験材料および方法

使用菌株は最近当検査室において各種臨床材料から分離した腸球菌 107 株, 肺炎球菌 80 株, *Haemophilus* 属 52 株, 腸内細菌群 (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. mirabilis*, *P. morganii*) 235 株, 緑膿菌 161 株, *Bacteroides* 98 株, 合計 733 株である。MIC の測定は腸球菌, 肺炎球菌は 5% ウマ血液加 Heart infusion 寒天を, *P. mirabilis* は寒天濃度を 3% にした Heart infusion 寒天を, *Bacteroides* は 5% ウマ血液加 Liver veal 寒天 (48 時間嫌気培養後判定) を使用した。T-1220 との比較には SBPC, CBPC, ABPC, CET, CEZ を用いた。

#### 結果

*Haemophilus* 属では用いた 6 剤中 T-1220 の抗菌力が最も優れており, 肺炎球菌においても T-1220 の MIC は ABPC とほとんど同じ値であり, 他の薬剤よりも優れた抗菌力を示した。腸球菌では ABPC の抗菌力が最も優れており, T-1220 がこれに次ぎ, 他の 4 剤の抗菌力はこれらに比らべ劣っていた。腸内細菌群, 緑膿菌, *Bacteroides* においては, *Klebsiella* で CET, CEZ が優れた抗菌力を示したことをのぞいては, T-1220 のほうが 2 倍ないしそれ以上優れた抗菌力を示した株が多かった。

### 3. 臨床材料から分離した各種病原細菌に対する T-1220 の抗菌力について

清木隆作・松田正毅

金木美智子・大山 馨

富山県立中央病院

アミノベンジルペニシリン (ABPC) の誘導体でピペラチン核を有する T-1220 が強い抗菌性を有することが見出された。そこで, 私どもは最近 4 カ月の臨床材料からの新鮮分離株について T-1220 の抗菌力を ABPC と対比させると同時にセファロリジン (Cr) およびテトラサイクリン (TC) についても比較検討を行なった。

被検菌株はグラム陽性菌として *Staph. aureus* 20 株, *Enterococcus* 10 株, グラム陰性菌として *E. coli* 22 株, *Citrobacter* 7 株, *Klebsiella* 20 株, *Enterobacter* 13 株, *Serratia* 5 株, *Prot. vulgaris*, *mirabilis* 14 株, *Prot. morganii*, *rettgeri*, *inconstans* 14 株, *Ps. aeruginosa* 21 株, *Acinetobacter* 2 株, 計 148 株についてであり, 抗菌力の測定は日本化学療法学会標準法に従い寒天平板稀釈法により MIC の測定を行なった。

T-1220 の抗菌力はこれを ABPC の感受性  $\frac{1}{2}$  以上を示す  $MIC \leq 12.5 \mu\text{g/ml}$  で対比するとき, 感受性率 50% 以上を示した菌種は *Enterococcus*, *E. coli*, *Serratia*, *Proteus*, および *Ps. aeruginosa* とグラム陽・陰性に

及ぶ拡範なものであり, *Staph. aureus* を除いた他の菌種にいずれも ABPC より強い抗菌性を示す結果がえられた。

また, 被検菌種における耐性株は 4 剤の中 *E. coli* で Cr より, *Citrobacter* では TC より多かったが, 他の菌種ではいずれも 4 剤の中最も少なく, ABPC, TC の耐性株にも抗菌性を示した。

### 4. T-1220 の検討

加藤康道・斎藤 玲・石川清文

北大第二内科

中山 一 朗

札幌鉄道病院内科

富 沢 磨 須 美

札幌北辰病院内科

目的: 新らしい緑膿菌用ペニシリン T-1220 につき臨床的にその有用性を検討するため次のような研究をおこなった。

方法: 各種内科的感染症 (R. T. I. 4 例, U. T. I. 18 例, B. T. I. 5 例, その他 1 例) につき菌検索をおこない, T-1220 を筋注, 点滴投与しその菌消失効果をみた。同時に投与前後の各種検査値の変動をしらべた。

結果: 症例は 28 例で基礎疾患をもつ難治例が多かった。検出者は U. T. I. では *E. coli*, *Klebsiella* が多く, B. T. I. でも *E. coli* が多かった。投与方法は大部分が点滴である。投与量は 1.0g 2 回が多いが, 腎盂炎, 呼吸器感染では 2.0×2 回がしばしば行なわれている。投与総量は最高 44g であった。効果は著効または有効 19, 軽快 5, 無効または不明 4 であった。副作用として筋注例で疼痛の訴えが 1 例に, またピリンアレルギーの患者でショック様症状がおり副ホの投与などで回復した。また投与後肝機能に異常をみとめた 2 例があった。

## 5. T-1220 に関する臨床的ならびに細菌学的研究

木村 武・天野克彦

岩手医大第二内科

川名 林 治

同 細菌

吉田 武 志

同 中検

大橋 康 邦

総合花巻病院第一内科

是 川 隆 一

県立大船渡病院第三内科

吉 田 司

県立中央病院呼吸器科

T-1220 の呼吸器感染症に対する臨床効果を検討し、その分離菌および、他疾患からの最近分離菌の MIC を測定した。

症例は、急性腺窩性扁桃炎 4 例、急性気管支炎 2 例、急性肺炎 9 例、肺化膿症 1 例、膿胸 1 例の合計 17 例である。年齢は 16~85 才、1 日投与量は 1~6g、投与期間は 5~60 日であった。

臨床効果は、扁桃炎では著効 3 例、有効 1 例、気管支肺炎では著効 1 例、有効 1 例、肺炎では著効 3 例、有効 5 例、無効 1 例、肺化膿症はやや有効、膿胸は著効であった。無効例の肺炎での起炎菌は不明で、肺化膿症例には *Klebsiella pneumoniae* が検出された。膿胸にははじめ 1 次抗結核剤、CET、SBPC、CBPC 等が使用されていたが効果なく、*Streptococcus pyogenes* が検出され、T-1220 が著効を示した。

副作用はとくになく、1 例に軽度の肝障害を認めたが投薬を継続中に正常化した。

抗菌力を上記症例から分離された *Klebsiella pneumoniae* (*aerogenes* 型) 9 株、*Pseudomonas aeruginosa* 1 株、*Serratia* 1 株、*Citrobacter* 1 株、*Streptococcus pyogenes* 1 株、*Streptococcus* 1 株、*Hemophilus parahaemolyticus* 1 株などについて MIC を実施し、強い阻止効果を示した。これは臨床効果と併行していた。

また、最近の分離株のうち、*Pseudomonas aeruginosa* 20 株、*Staphylococcus aureus* 20 株、*Serratia* 20 株についても MIC を測定したが、これもまた強い阻止効果を示した。

## 6. T-1220 の基礎的、臨床的研究

渡 辺 彰・佐々木昌子・斎藤園子

大泉耕太郎・今野 淳

東北大抗酸菌病研究所内科

(目的および実験方法)：新半合成ペニシリン系抗生物質 T-1220 は、ABPC の誘導体で、とくにグラム陰性桿菌に有効であり、*Pseudomonas*、*Proteus*、*Klebsiella*、*Serratia* 等には CBPC、SBPC よりも優れた抗菌力を示す、といわれている。我々は本剤の臨床効果を検討するために、1) *Kleb. pneumoniae* および *Ps. aeruginosa* の臨床分離株に対する MIC を化学療法学会標準法で測定し、同時測定で SBPC、DKB、CEZ の MIC と比較した。2) 呼吸器感染症延べ 7 例に本剤を点滴静注して臨床効果を観察した。

(結果)：1) 臨床分離 *Kleb. pneumoniae* 18 株に対する MIC は、25  $\mu\text{g/ml}$  以下を示したものは 5 株に過ぎず、残る 13 株は 50  $\mu\text{g/ml}$  から <1,600  $\mu\text{g/ml}$  までに広く分布した。DKB および CEZ より劣るが、SCPC より 2~3 段階優れた抗菌力の分布を示した。臨床分離 *Ps. aeruginosa* 9 株に対する MIC は、5 株が 6.25 および 12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、残る 4 株は 25, 50, <1,600  $\mu\text{g/ml}$  に分布した。DKB より 1~2 段階劣るが、SBPC より 3~4 段階優れた抗菌力分布を示した。2) 呼吸器感染症 6 人 (延べ 7 例) に本剤を点滴静注して臨床効果を観察中であるが、根底に難治性の基礎疾患を有するものが多い。*Kleb. pneumoniae* を分離した症例では、本剤投与による菌消失効果を得がたい傾向を示したが、*Ps. aeruginosa* 2 例中 1 例および *Serratia* 1 例では菌消失をみている。7 例中 2 例は発疹等出現のため投与を中止し、他に過敏性試験陽性のため投与に至らなかった例が 2 例あった。

## 7. T-1220 の基礎的、臨床的研究

武田 元・川島士郎・庭山昌俊

岩永守登・蒲沢知子・鈴木康稔

木下康民

新大第二内科

渡 部 信

新潟県立津川病院

われわれは半合成ペニシリンである T-1220 の 1) アミノ配糖体抗生剤との相互作用、2) 臨床成績について検討したので報告する。

1) pH 7.8 の 1/15M 磷酸緩衝液を溶媒として、400  $\mu\text{g/ml}$  の T-1220 と 20  $\mu\text{g/ml}$  の各種アミノ配糖体抗

生剤 (GM, DKB, TBM, KW-1062, AMK, LVDM) の等容混合液を作製し、37°C で 6, 12, 24, 48 時間保温したのち、薄層カップ法でアミノ配糖体抗生剤の活性残存率を測定した。検定菌は MIC が T-1220 で 500 µg/ml, 上記のアミノ配糖体抗生剤で 0.78~3.12 µg/ml の臨床分離の *Klebsiella pneumoniae* を用いた。

時間の経過につれて T-1220 は, GM, DKB, TBM, KW-1062 の活性を低下させたが, AMK, LVDM の活性をほとんど低下させず, CBPC や SBPC と同様の成績であった。

2) 肺炎の 3 例と肺化膿症の 1 例に T-1220 を投与した。肺炎の 3 例はいずれも T-1220 単独投与により治癒した。投与量は 1 日の 6g 点滴静注が 1 例, 1 日 2g の筋注が 2 例であった。肺化膿症の症例では CLM や GM と共に T-1220 1 日 6g の点滴静注を 13 日間施行したにもかかわらず, 解熱せず, 胸部 X 線写真の悪化をみたために中止した。喀痰から *Klebsiella* が検出され, T-1220 を CEZ に変更し, 胸部 X 線写真は改善してきている。副作用は 4 例共にみられなかった。

## 8. T-1220 に関する 2, 3 の経験

金 沢 裕

新潟鉄道病院内科

倉 又 利 夫

秋田鉄道病院薬剤科

新合成ペニシリン T-1220 に検討を加えた。

成人男子の 3,000 mg, 2 時間点注後の血中濃度は 10 分 16.8, 40 分 11.2, 2 時間 1.36, 4 時間 0.54, 6 時間 0.12 µg/ml で, 尿中濃度は 0~4 時間 3,100, 4~8 時間 800 µg/ml で, 8 時間回収率は 96.7% であった。また同量投与時の肺化膿症の喀痰内濃度は 0.4~0.06 µg/ml 程度であった。

臨床的には, 重症肺化膿症の 1 例に DKB 筋注と同時に, 本剤 3g×3/日×6 日, つづいて 4g×3/日×6 日点注を併用し有効性がみられ, また中等度の肺化膿症に, 本剤 3g×2/日点注に, 3g/日筋注併用を 20 日間行い効果がみられた。

とくに副作用は経験されなかった。

## 9. T-1220 の臨床的検討

藤井俊宥・今高国夫・中野昌人  
滝塚久志・岡山謙一・金井豊親  
勝 正孝

国立霞ヶ浦病院感染症研究班内科

奥井津二・和田野好作・遠山隆夫  
同 外科

早 川 真 澄

同 泌尿器科

新 川 峻

同 耳鼻科

竹 田 直 彦・能登谷 隆

同 中 検

目的: 我々国立霞ヶ浦病院感染症研究班は富山化学で新しく開発した T-1220 について各種感染症に使用し, その臨床効果を検討したのでその結果につき報告する。

方法: 対象は本院に入院した各種の感染症で, 筋注, 静注, 点滴の 3 法により行ない, 主に内科, 外科, 泌尿器科, 耳鼻科である。投与方法は筋注例は塩酸リドカイン, 静注例は 20% 糖 20ml, 点滴は 5% 糖 500ml に混注した。

臨床効果は臨床症状, 検査所見および菌の変動によって判定した。

成績: 対象例は内科 20 例, 外科 5 例, 泌尿器科 1 例, 計 26 例である。

疾患別では細菌性肺炎 7 例, 気管支炎 1 例, 急性腎盂腎炎 7 例, 慢性腎盂腎炎 6 例, 胆のう炎 2 例, 腹膜炎 1 例, 術後感染症 2 例であった。

効果は細菌性肺炎 5/7(71.4%), 気管支炎 1/1, 急性腎盂腎炎 5/7(71.4%), 慢性腎盂腎炎 4/6(66.7%), 胆のう炎 2/2, 腹膜炎 1/1, 術後感染症 1/2 に有効で有効率 19/26(73.1%) であった。

起因菌別効果をみると, *E. coli* 11/15 (73.3%) *Pseudomonas* 1/3 (33.3%), *Citrobacter* 1/1, *Klebsiella* 0/1 であった。これらの対象例は基礎疾患を有している例が大部分であった。

副作用は筋注例では疼痛を訴える例が多かったが, その他, 末梢血液像, 検尿, 肝機能等の検査を使用前後に施行したが, 異常値を示した例はなかった。以上, 我々は T-1220 について検討を加えたので報告する。

## 10. T-1220 の臨床効果の検討

成田光陽・小山哲夫・小林章男

千葉大第一内科, 検査部

富山化学工業社で開発した、アンピシリン誘導体の一つである、抗緑膿菌作用も有する広範囲抗菌剤 T-1220 の臨床的効果を検討したので報告する。

対象患者は 11 名で、50 才以上と以下が半数ずつを占める成人である。1 例を除いていずれも重症な基礎疾患に合併した、細菌感染症と思われた症例である。T-1220 投与量は 1 日 2g 2 例, 3g 1 例, 4g 2 例, 6g 1 例, 8g 5 例で、すべて点滴静注である。投与間隔は 1 日 2~4 回, 2 例で T-1220 の腹腔内投与を併用し, 3 例で GM 投与を併用した。投与期間は 3~30 日間である。

腎盂腎炎単独使用 1 例, および脳手術後化膿性髄膜炎に GM 筋注と髄注併用の 2 症例で著効がみられた。無効例は急性間質性肺炎と再生不良性貧血に伴った反復した敗血症の疑いの 2 例であり, 残りの 6 例には有効と考えられた。

副作用は T-1220 1 日 8g 投与と GM 投与の 1 例で、無自覚的に SGOT の上昇がみられ, 最高 257 に及んだ例と, T-1220 2g 6 日投与後, 発疹の出現した各 1 例であった。両例とも T-1220 投与中止後, 急速に症状は消失した。

## 11. T-1220 の基礎的, 臨床的検討

長谷川弥人・富岡 一・小林芳夫

慶大内科

目的: 新しく開発された抗菌剤 T-1220 について基礎的, 臨床的検討を加えた。

実験材料および方法: 1972 年から 76 年までに血中から分離したグラム陰性桿菌(GNR)を中心とし, *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *E. coli* では比較対照剤として CBPC, SBPC を, *Klebsiella*, *E. coli* では CEZ, ABPC を用い抗菌力を比較した。MIC の測定は化学療法学会の基準に従い, HIB 24 時間培養菌液の 100 倍稀釈菌液を用いた。

結果: 血中由来 *P. aeruginosa* 31 株中 9 株に T-1220 は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  12 株に 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC で SBPC, CBPC より抗菌力が優れていた。*Enterobacter* 28 株中 0.78  $\mu\text{g/ml}$  (3 株), 1.56  $\mu\text{g/ml}$  (8 株), 3.13  $\mu\text{g/ml}$  (6 株), 6.25  $\mu\text{g/ml}$  (3 株) の MIC を示し SBPC, CBPC より優れた抗菌力を認めた。血中由来 *E. coli* 32 株でも 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下 (3 株), 0.78  $\mu\text{g/ml}$  (5 株), 1.56  $\mu\text{g/ml}$  (8 株), 3.13  $\mu\text{g/ml}$  (3 株) の MIC を示し CBPC, SBPC に比し抗菌力は優れていた。*Klebsiella* 18 株では

1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下 (3 株), 3.13  $\mu\text{g/ml}$  (2 株), 6.25  $\mu\text{g/ml}$  (5 株), 12.5  $\mu\text{g/ml}$  (3 株) の MIC を示し CEZ よりやや抗菌力は劣ったが, ABPC よりは当然ながら抗菌力は優れていた。36 株の血中由来 *E. coli* では感受性域では 1.56  $\mu\text{g/ml}$  (13 株) に MIC の Peak が認められた。100  $\mu\text{g/ml}$  (1 株), 200  $\mu\text{g/ml}$  以上 12 株で 3 株は 1,600  $\mu\text{g/ml}$  以上であったが, CEZ, ABPC より抗菌力は優れていた。以上の基礎的検討をふまえ AML に伴い 38°C 以上の発熱が持続し咽頭および喀痰から *Enterobacter*, *Klebsiella* を検出した呼吸器感染症患者に 6~9g/日 T-1220 を 11 日間投与したが, 臨床所見著変なく, 菌も陰性化しなかった。本例は後に T-1220 投与中に *Enterobacter* 敗血症で死亡したが, 臨床的評価はさらに臨床経験を重ねて下したい。

## 12. T-1220 に関する研究

真下啓明・国井乙彦・深谷一太

東大医科研内科

T-1220 は国産の新しいペニシリン誘導体で緑膿菌をはじめとしてグラム陰性桿菌に対する抗菌作用がすぐれた抗生物質である。本物質について行なった諸検討成績を述べる。

臨床材料分離各種グラム陰性桿菌株の感受性検査を, 化学療法学会標準法にて行なった。菌接種 1 夜培養ブイヨン原液とその 100 倍希釈液とについてそれぞれ測定し, CBPC, Ticarcillin について行なった成績と比較した。T-1220 に対する MIC 値は接種菌量の影響を他の 2 剤より大きくうけること, 一般的にいて抗菌力はすべての菌種において T-1220 がもっともすぐれていることが知られた。

正常ラットの胆汁中排泄は良好であったが, CCl<sub>4</sub> 肝障害ラットではこれに対しかなりの減少をみとめた。

臨床例としては肺癌に気管支食道瘻を生じて起した肺炎の患者に, T-1220 1 日 2g ずつ 3 回 one shot 静注を 14 日間行なった。X 線上陰影の消退はあまり速やかではなかったが, 発熱は投与中 38.0°C 以下に抑えられ, 中止後上昇し, 全身症状の悪化が進行したことからみていちおう有利であったと判断した。起炎菌は不明であったが, おそらく混合感染を起していたものと思われた。副作用を経験しなかった。

## 13. T-1220 にかんする臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斎藤 篤  
嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也  
山路 武久・三枝幹文・井原裕宣  
慈恵大第二内科

広域合成 Penicillin 剤の T-1220 について臨床的検討を行ない、以下の成績をえた。

1. 抗菌力：臨床分離の *E. coli*, *Pr. mirabilis*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa* 各 50 株に対する本剤の MIC は、それぞれ 0.78~3.13, 0.2~3.13, 1.56~25, 1.56~25  $\mu\text{g/ml}$  に約 80% が分布し、これら諸菌種に対して本剤は CBPC より 3~5 段階程度すぐれた抗菌力を示した。

2. 吸収、排泄、臓器内濃度：健康成人 3 例に本剤 1.0g を 1 回静注した際の血中濃度は 5 分後に平均 130  $\mu\text{g/ml}$  を示し、以後、約 0.6 時間の血中半減期をもって比較的急速に下降した。また静注 4 時間までの尿中回収率は平均 78.5% であった。

腎不全患者では血中濃度の長時間高濃度持続が認められたが、血液透析により本剤の血中からの消退はすみやかとなった。

Wistar rat に本剤 20mg/kg を筋注した際の臓器内濃度は腎において最も高く、以下、肝、血清、肺の順であった。

3. 臨床成績：内科系諸感染症 33 例に本剤を 1 日 2.0~6.0g 静注、あるいは点滴使用した結果、呼吸器感染症に 64%、尿路感染症に 71%、その他の感染症には 80% の有効率をえた。

副作用としては 2 例に発熱、白血球減少、好酸球増多、GOT、GPT 値の上昇、1 例に悪心、嘔吐を経験した。

## 14. T-1220 の基礎的臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・可部順三郎  
小山 優・橋本 嘉・鈴木達夫  
東京共済病院内科

新しい半合成 PC T-1220 につき基礎的臨床的検討を加えた。

T-1220 の *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* に対する抗菌力は  $10^6/\text{ml}$  の接種菌量では CBPC, ABPC よりすぐれた MIC を示し、ことに *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas* において顕著であった。また  $10^8/\text{ml}$  の接種菌量では CBPC, ABPC より T-1220 は若干すぐれた抗菌力を示したが、 $10^6/\text{ml}$  のそれには及ばなかった。

吸収、排泄については、2g one shot を 6 例の Volunteer に行なった結果では、平均で 30' 62.1  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間後 38.7  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間後 3.17  $\mu\text{g/ml}$  を示したが、6 時間後においては 1 例だけ検出され、1.6  $\mu\text{g/ml}$  を示した。この際の尿中回収率は 6 時間までで平均 59.3% であった。3 例の患者に 2g 点滴注入 (5% グルコース 500 ml に溶解, 2 時間で終了) を行なった際の血中濃度は、Peak は 30' あるいは 1 時間後で 100  $\mu\text{g/ml}$  前後を示し、点滴開始後 6 時間においても 1.03~21.4  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

尿中回収率は 1 例だけ測定したが、6 時間までで 67.9% を示した。

臨床実験例は急性肺炎 7 例、気管支拡張症の感染例 1 例、陳旧性肺結核の 2 次感染 2 例、急性腎盂腎炎の 1 例の計 11 例であるが、無効例は肺炎の 1 例および結核の 2 次感染 1 例であった。1 日投与量は 2g~10g で、投与法は one shot あるいは Drip infusion を用いた。副作用としては 1 例において Drug fever がみられた外には特記すべきものはなかった。

## 15. T-1220 の臨床的検討

島田 馨・稲松 孝思  
都養育院付属病院

T-1220 を使用した症例は下記のとおりである。

1) 敗血症 4 例、起炎菌は緑膿菌が 2 例、*Klebsiella* 1 例、*Enterococcus*+*Bacteroides fragilis* 1 例で、緑膿菌血症は 1 例が有効、1 例が無効、他の 2 例の敗血症はいずれも有効であった。有効であった緑膿菌敗血症の 1 例には 1 日 12g (4g $\times$ 3) を 17 日間、6g を 8 日間、4g を 3 日、3g を 9 日、計 291g を使用し、その間肝機能や腎機能に悪化をみていない。

2) 敗血症の疑 1 例、ペースメーカー留置中の発熱で、起炎菌は不明であったが、T-1220 1 日 6g (2g $\times$ 3) を使用し、3 日後に解熱した。

3) 腹膜炎 1 例、起炎菌不明、1 日 4g を 7 日間、3g を 7 日間、計 49g を使用し、有効であった。

4) 気管支拡張症 2 例、1 例は 1 日 3g 6 日間で有効、他の 1 例は 1 日 1g 4 日間筋注したが発疹が出現したので中止。

5) 腎盂腎炎 1 例、1 日 2g, 2 日目に発疹が出現したので中止。

6) 肺炎 1 例、1 日 1.5g 7 日間使用し解熱したが PAP であった。

## 16. 呼吸器感染症における T-1220 の治験

稲富恵子・本間日臣・工藤英俊  
金光俊尚・荒木高明・鷺崎 誠  
順大内科

谷 本 晋 一  
虎の門病院呼吸器科

小酒井 望・小栗 豊子  
順大臨床病理

われわれは頻回に喀痰から緑膿菌が多量に検出された呼吸器感染症 8 例に T-1220 を試みたので報告する。

症例は肺炎 2 例, びまん性汎呼吸細気管支炎 6 例で, 年齢は 49 才から 78 才まで平均 64 才である。投与量は 2~8g/日, 平均 4g/日で, 投与期間は 4~20 日にわたっている。投与方法は筋注 1 例, 静注および点滴が 7 例である。

治療効果: 肺炎 2 例については, 1 日 4g 17 日間および 19 日間の静注で 2 例とも有効であった。びまん性汎呼吸細気管支炎 6 例については, 1 例が 1 日 4g, 18 日間の静注で有効, 2 例が 1 日 4g, 21 日間の点滴および静注, 8g 20 日間の点滴でやや有効であった。3 例は 1 日 4g 4 日間および 10 日間の点滴, 2g 7 日間の筋注で無効であった。

副作用としては, 既往に肝機能障害のあった 1 例に 1 日 2g 筋注開始後 5 日目に黄疸をみた (GOT 16u→620u, GPT 16u→840u, A 1-P 14.0u→31.0u, 総ビリルビン値 1.3mg/dl→770mg/dl)。また, 1 例に一過性に血清クレアチニン値が 2.8mg/dl から 4.8mg/dl に上昇し, urea N も 21mg/dl→54mg/dl に上昇したが投与中に回復した。

緑膿菌に対する MIC は 0.78~50  $\mu\text{g/ml}$  で, 有効例 3 例はいずれも MIC が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  であった。

以上, 8 例のうち 3 例には有効と思われ, 2 例にはやや有効, 3 例には無効であった。

## 17. T-1220 の臨床的検討

島田佐伸・原田契一・藤森一平  
川崎市立川崎病院感染症研究班内科

川名 嵩久・鈴木 重澄  
同 小児科

斎藤敏明・山田良成  
同 外科

菅野卓郎・田中秀之  
同 整形外科

海野良二・山本泰秀  
同 泌尿器科

坂本 裕・松川純一・木村美雄  
同 耳鼻科

石川 謹 也  
同 皮膚科

宮崎亮之助・志村理代子・磋賀野孝子  
同 中検

新しく開発された T-1220 (富士化学) の臨床分離菌 67 株に対する感受性と各科領域感染症 50 例に対する治療成績を検討したので報告する。

黄色ブドウ球菌 15 株の本剤に対する MIC は 10 株は 0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  で ABPC, SBPC の MIC とほとんど差がなかった。溶連菌 3 株に対する MIC は本剤, ABPC, SBPC とともに  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ , セラチア 15 株の本剤に対する MIC は 13 株は  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  で ABPC, SBPC と大差なく, 緑膿菌 15 株の本剤に対する MIC は 12 株が 0.78~6.25  $\mu\text{g/ml}$  で ABPC, SBPC のそれよりすぐれていた。クレブシエラ 12 株の本剤に対する MIC は, 10 株が 3.12~12.5  $\mu\text{g/ml}$  で ABPC, SBPC よりすぐれていた。大腸菌 7 株の本剤に対する MIC は 5 株が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  で ABPC, SBPC より 1~2 管すぐれていた。

臨床治療成績は内科感染症 13 例, 小児科感染症 9 例, 耳鼻科感染症 6 例, 外科感染症 8 例, 婦人科感染症 8 例, 泌尿器科感染症 8 例, 整形外科感染症 3 例, 皮膚科感染症 4 例の計 59 例に本剤を成人では 1 日 1~4g 静注, 小児では 1 日 100 mg/kg 静注投与し, 38 例 (64%) に有効であった。副作用としては小児科の 1 例に皮疹, 外科, 内科, 整形外科領域感染症で計 4 例に GOT, GPT の軽度上昇を認めた。

## 18. T-1220 の内科領域における基礎的 ならびに臨床的検討

伊藤 章・山崎隆一郎・福島孝吉  
横浜市大第一内科

神永陽一郎・左山りえ子  
同 中検

(目的) T-1220 は, ABPC の誘導体で, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* にも抗菌力を有しているといわれている広範囲合成ペニシリンで, 今回, 本剤を臨床的に作用する機会を得たので, 若干の基礎的検討もあわせて行なった。

(実験方法) 臨床分離 *Ps. aeruginosa*, *Serratia*, *Klebsiella* 各 20 株について化学療法学会法により, CBPC, T-1220 につき MIC を測定した。

また, 当内科入院中の諸感染症患者に本剤を投与し, 臨床的ならびに副作用についても検討した。

(結果) MIC については, CBPC は, *Serratia*, *Klebsiella* とともに 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上の MIC であり, *Pseudomonas* については, 12.5~100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の MIC を示す株がほとんどであったのに対し, T-1220 に対しては, *Serratia*, *Klebsiella* は 1.6~6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , *Pseudomonas* については, 0.8~6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の MIC を示す株もみられ, 明らかに CBPC より良好な MIC を示した。

臨床的には, 血液疾患に合併した敗血症 3 例, 気管支拡張症に本剤を用いつつあり, なお検討中である。

## 19. T-1220 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  
浅井俱和・川合植英・久保研二  
寺田忠之・河野雅和・高松健次  
大阪市大第一内科

T-1220 について検討を加え, 以下の成績を得た。

1) 抗菌力: 病巣分離菌の T-1220 に対する感受性分布を, 同時に測定した CBPC に対する感受性分布と比較検討した。T-1220 の抗菌力は接種菌量に強く影響を受け,  $10^8/\text{ml}$  接種の場合, *Staph. aureus* では 6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に, *Klebsiella* では 3.12  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以上に, *Klebsiella* では 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に, *Proteus* では 0.78  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と 12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に, *Pseudomonas* では, 6.25~12.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にそれぞれ感受性の山が認められ, 一方,  $10^9/\text{ml}$  接種の場合には, *Staph. aureus* では 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に, *E. coli* では 1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に, *Klebsiella* では 3.12~6.25

$\mu\text{g}/\text{ml}$  に, *Proteus* では 0.39  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に, *Pseudomonas* では 3.12  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に, それぞれ感受性のピークが認められ, 接種菌量の少ない場合に, CBPC よりすぐれた抗菌力が認められた。

2) 臨床成績: 現在までに 5 例の気道感染症に T-1220 を 1 日 4~6g 投与し, 有効 1 例, 無効 2 例, 判定不能 2 例の成績を得た。

1 例に投与開始翌日, 発疹を認めた他, 副作用は認められなかった。

## 20. T-1220 の基礎的, 臨床的研究

上田良弘・前原敬悟・右馬文彦  
呉 京修・岡本緩子・大久保 滉  
関西医大第一内科

(目的) T-1220 の各種臨床分離菌に対する抗菌力, ヒト血中濃度, 尿中回収率および臨床 9 症例に使用し, その効果および副作用につき検討した。

(方法) 各種臨床分離菌に対する抗菌力は日本化学療法学会標準法により測定した。また, ヒトに 2g 筋注時の血中濃度および尿中回収率は枯草菌 ATCC-6633 株を検定菌とする帯培養法にて測定。臨床使用例は呼吸器感染症 4 例, 胆道感染症 1 例, 尿路感染症 3 例, 敗血症 1 例の合計 9 症例に使用した。1 日使用量 2g~9g 使用期間 4 日~13 日間, 使用方法は各症例により 1 日 2 回~3 回の筋注, one shot 静注, 点滴静注の方法をとった。

(結果) 抗菌力: *Pseudomonas* (30 株) に対する感受性分布 ( $\times 100$ ) は 6.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に, *Proteus mirabilis* (23 株) では 0.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  にピークを示し, *E. coli* (30 株) では幅広く分布し, *Klebsiella* (12 株) では 2 つのピークを示した。ヒト血中濃度は 30 分後にピークがあり 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で, 6 時間では 0.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に下った。尿中回収率は 6 時間まで 60.1% であった。臨床効果はやや有効をも含め有効 7 例, 無効 2 例であり, 無効例はいずれも *E. coli* を起炎菌とする尿路感染症であった。副作用は全症例に認めなかった。

## 21. T-1220 に関する基礎的ならびに臨 床的研究

副島林造・田野吉彦  
川崎医大呼吸器内科

目的ならびに実験方法

T-1220 の抗菌力および体内動態を知るために, 患者分離ブドウ球菌, 大腸菌, 肺炎桿菌, 緑膿菌, セラチア各 50 株の T-1220 に対する感受性を寒天平板稀釈法により測定し, さらに患者投与後の血清中濃度, 喀痰中濃

度についても測定した。また6例の呼吸器感染症患者に使用して、臨床効果ならびに副作用について検討した。

結果：ブドウ球菌に対する抗菌力は、ほぼCBPCと同程度でABPCより劣るが、大腸菌、緑膿菌に対する抗菌力はCBPCより優れていた。肺炎桿菌、セラチアに対しては1.56  $\mu\text{g/ml}$  で発育阻止の認められるものから400  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示すものまでかなり幅広く分布していた。3例について2g 1時間点滴静注後に測定した血清中濃度は1時間で最高値を示し、50~82  $\mu\text{g/ml}$  平均62  $\mu\text{g/ml}$  であった。4g 2時間点滴静注の1例では120  $\mu\text{g/ml}$  の値を示した。

2g 点滴静注後の喀痰中濃度は1例で2.0  $\mu\text{g/ml}$  の濃度が得られたが、他の2例は0.5~0.7  $\mu\text{g/ml}$  と低い値を示した。

肺炎、びまん性汎細気管支炎など6例の呼吸器感染症患者に使用した結果は、3例に有効、1例にやや有効であり、とくに副作用は認められなかった。

## 22. T-1220 に関する基礎的・臨床的検討

浜田和裕・徳永勝正  
福田安嗣・志摩清  
熊本大第一内科

ABPCの誘導体で新しい半合成ペニシリンT-1220について、基礎的・臨床的検討を行なったので、その成績について報告する。

### (1) 抗菌力

患者由来の *St. aureus* 52株, *Serratia* 86株, *Proteus* 33株, *Klebsiella pneumoniae* 50株, *E. coli* 52株, *Ps. aeruginosa* 52株について化学療法学会標準法(原液接種)によって測定した。100  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で発育阻止されたものは *St. aureus* 94%, *Serratia* 47%・*Proteus* 97%・*Klebsiella* 70%・*E. coli* 58%・*Ps. aeruginosa* 60% であり、200  $\mu\text{g/ml}$  においても耐性を示したものは各々1株, 33株(38%), 1株・14株(28%)・9株(17%)・12株(23%)であった。

### (2) 血中および喀痰中濃度

血中濃度は、血清を経時的に採取し、喀痰は投与後から3時間までと、3~6時間までの2回に分けて蓄痰し、パペイン処理後、上清を検体とし、*B. subtilis* PCI 219を用いて、平板カップ法にて測定した。2gを2時間で点滴静注すると、終了時ピークを示し85~130  $\mu\text{g/ml}$  であった。1g 静注および筋注では30分値が50  $\mu\text{g/ml}$ , 27  $\mu\text{g/ml}$  であった。喀痰中濃度は1g および2g 投与で、0~3時間までで0.16~1.5  $\mu\text{g/ml}$ , 3~6時間までで

0.25~2.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### (3) 臨床成績

急性および慢性の呼吸器感染症, 10例に使用し、有効6例, 無効4例であった。副作用は認めなかった。

## 23. T-1220 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用

原 耕平・那須 勝・斎藤 厚  
森 信興・中富昌夫・堤 恒雄  
広田正毅・堀内信宏・重野芳輝  
田中秀敏・伊藤直美・長沢達郎  
長崎大第二内科

猿渡勝彦・餅田親子  
伊折文秋・林 愛  
同 検査部

今回私達は、Penicillin 系新抗生物質であるT-1220に関する基礎的臨床的検討を加えたので報告する。

1) 抗菌力：教室保存の標準株23株ならびに最近各種の臨床材料から分離した976株の計999株について本学会標準法によるMICを測定し、同時に測定したSBPCのMICを比較した。概して本剤の抗菌力はSBPCより優れ、*Ps. aeruginosa* をはじめとするグラム陰性桿菌に対して2~3管強い抗菌力を示した。

### 2) Rat における体内分布：

Wistar系ratに本剤40mg/kg筋注した場合の各臓器内濃度は、肝、腎、血清、肺の順に高い分布を示した。

### 3) 人における血中濃度および喀痰内濃度：

呼吸器感染症症例に本剤4gを2時間点滴静注した場合の血中濃度を測定した。また、4g 2時間点滴静注した場合の喀痰内濃度は最高2.2  $\mu\text{g/ml}$ , one shot 静注(5分間)では3.7  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を得た。

### 4) 臨床：

呼吸器感染症4例(気管支肺炎3例, 気管支拡張症1例)に1日1回4g点滴静注2時間投与(1例はさらに3g筋注を追加)を行なった。3例に効果がみられ、副作用はとくに認めなかった。さらに検討中である。

## 24. T-1220 に関する基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・鈴木 寛・宇塚良夫  
野口行徳・木村久男・渡辺貴和雄  
長崎大熱帯医学研究所臨床部門(内科)  
福島労災病院内科

T-1220 に関して基礎的ならびに臨床的検討を行ない、

次のような結果を得たので報告する。

1) 呼吸器病原菌に対する抗菌力

インフルエンザ菌 26 株に対する MIC は 0.2~0.39  $\mu\text{g/ml}$  で、ABPC, CBPC より若干優れている。緑膿菌 36 株では、3.13 および 100  $\mu\text{g/ml}$  の 2 つのピークを示した。*Klebsiella pneumoniae* 8 株中 6 株 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$  で CBPC, SBPC の  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  との相違が目される。

2) ラットに 100 mg/kg 筋注後の臓器内濃度ピークは、15 分ないし 30 分にあり、血清、肝、腎、肺の順序で、2 ないし 4 時間後には痕跡となる。

3) 慢性呼吸器感染症患者 3 例に本剤 3~10 g を点滴静注し、血中濃度推移、喀痰・唾液中移行、尿中排泄等を検討した。血中半減期は 35~40 分で比較的短かく、喀痰中ピーク値は血中ピーク値の 0.1~5% であった。

4) 呼吸器感染症 8 症例および尿路感染症 5 例に本剤投与を行なった。呼吸器感染症では 1 日 2~20 g を点滴もしくは 5 分間かけて静注投与し、有効 5、やや有効 1、無効 2 であった。尿路感染症には、1 日 1~2 g を静注投与し、有効 2、無効 3 であった。

5) 1 例に発疹の出現を見、投与中止後消失した。

## 25. 小児感染症にたいする T-1220 の臨床的検討

宍戸春美・関口博史・池田まり  
国立仙台病院小児科

新合成ペニシリン剤 T-1220 を、小児感染症 14 例に臨床応用し、次の結果を得た。

### 1. 吸収・排泄

5 例について 1 時間点滴静注時の血中濃度を測定した。点滴静注終了時に最高血中濃度に達し、半減期は 30~33 分であった。2 例について測定した尿中排泄は、比較的良好であった。

### 2. 髄液内移行

化膿性髄膜炎 2 例における本剤の血中濃度と髄液中濃度の比は、各々、1:0.9 (平均)、1:1.9 (平均) であった。

### 3. 胸水内移行

膿胸の 1 例における本剤の胸水中濃度は 3.6~8.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### 4. 臨床成績

小児科領域の各種感染症 14 例 (呼吸器感染症 9 例、化膿性髄膜炎 2 例、敗血症 2 例、軟部組織感染症 1 例) に対して、本剤 95~413 mg/kg/day (平均 185.2 mg/kg/day) を、4 回に分割し 6 時間毎に、1 時間を要する点滴静注により投与した。本剤投与前における皮内反応

の結果は、陽性 1 例、陰性 14 例であった。この陰性例だけを本剤投与の対象とした。

臨床効果: 14 例中、著効 4 例、有効 7 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。

副作用: 14 例中 1 例に、皮疹および SGOT の一過性上昇、他の 1 例に、SGOT, LDH の一過性上昇および血小板数の一過性減少が認められた。腎機能に対する本剤の影響はなかった。

## 26. T-1220 による猩紅熱の治療

猩紅熱研究会 (会長 中溝保三)

飯村 達  
豊島病院

富沢 功  
札幌病院

清水 長世  
駒込病院

磯貝 元  
墨東病院

辻 正周  
荏原病院

星野 重二  
万治病院

大久保 暢夫  
都衛研

永瀬 金一郎  
予研

本年 7 月から、猩紅熱患者に T-1220 を使用し、その治療効果を検討したので、その成績について報告する。

対象患者。発病 7 日以内に入院し、入院時に溶連菌陰性で、本剤単独投与で治療可能なもの 31 例について治療を行なった。

投与方法。T-1220 を体重 1 kg 当り 100 mg 以上を 5% ブドウ糖またはソリタ T 3 号 100~200 ml に溶解し、1 日 1 回、5 日間点滴静注した。しかし、31 例中には、体重 1 kg 当り 40 mg を投与したものが 10 例含まれている。また入院時の溶連菌陰性例や本剤投与による副作用により、投与を中止したものが 9 例あった。これらを脱落例として除外した 22 例 (うち 40 mg 群 5 例) についての成績を述べる。

年齢。5~11 才。7~9 才が多く 17 例 (77.3%)。

投与開始病日。全例 5 病日以内で、4 病日 8 例で最も

多く、次に2・3病日が多い。

成績。1) 投与開始から溶連菌が陰性になるまでの日数は、1日20例(90.9%)、2日2例。2) 投与開始から下熱までの日数は、1日が最も多く11例、3日以内が18例(81.1%)である。3) 再排菌。投与終了後2~5日目に再排菌のあったもの、100 mg 群4例、40 mg 群2例、計6例(27.3%)である。4) 副作用。投与開始日に舌のしびれ・悪寒・顔面紅潮のあった1例、投与開始日に両腕・指先にしびれのあった1例、また4日目に腹痛と下痢があった1例の計3例は、以後の投与を中止した。また投与終了後2日目と5日目に全身に薬疹が出現したものが2例あった。

薬剤感受性。T-1220 使用患者から分離した31株、75年分離の199株、76年分離の59株について検査した。T-1220 に対しては、87~94%が0.1 µg/mlのMICを示し、また同時に検査したABPCに対しては83~97%が0.025 µg/mlのMICを示した。

以上の成績から、臨床的ならびに細菌学的に効果を判定すると、著効9例、有効6例、やや有効5例、無効2例で、有効率(著効+有効)は15例(68.2%)である。

## 27. 2, 3の小児感染性疾患に対する

### T-1220 の使用経験

堀 誠・河野三郎・岡本和美

国立小児病院小児内科

新抗生物質 T-1220 を臨床例に使用し検討をおこなったので報告する。対象は、国立小児病院小児内科(感染科)に入院した生後3カ月から12才までの男児6例、女児3例の計9例で、疾患は腺窩性扁桃炎1例、皮下膿瘍2例(そけい部1, 直腸肛門周囲1)、急性肺炎3例、尿路感染症1例、化膿性髄膜炎1例(難治遷延型)、上行性細胞管炎1例であった。

投与方法は筋注をおこなった1例の他はすべて静脈内に徐々に管注し、投与期間は3~25日、1日体重あたり100 mg~200 mg を使用した。効果判定は、臨床症状の好転および細菌学的菌消失から総合しておこない。3日以内のもの著効、5日以内のもの有効、7日以内のものやや有効、それ以外のものを無効とした。臨床の効果は、扁桃炎1例、急性肺炎1例は著効、尿路感染症1例、急性肺炎2例は有効、皮下膿瘍2例、化膿性髄膜炎1例はやや有効、上行性細胞管炎1例は無効で、有効率は88.9%であった。病巣分離菌はクレブシエラ2例(尿路感染症、直腸肛門周囲膿瘍)、エンテロバクター(そけい部膿瘍)、グラム陰性桿菌(髄膜炎)およびβ溶連菌(扁桃炎)のそれぞれ1例があった。臨床症状から

副作用と思われる所見はなく、薬剤使用前後における臨床検査成績に異常をみとめた例はなかった。

## 28. 小児科領域における新合成 penicillin T-1220 に関する基礎的、臨床的研究

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

新井 蔵 吉

昭和大臨床病理教室

(目的)

CBPC や SBPC 等に比較してさらに毒性が低く抗菌力の強いアンピシリン誘導体の1つである T-1220 を使用しての小児科領域における各種検討成績について報告する。

(投与方法)

T-1220 を筋注または one shot 静注、大量療法の場合は、100 cc~200 cc のソリタ (T) 3号に溶解点滴静注を行なった。

(結果)

1) 日令4~3日の未熟児2例に50 mg/kg 筋注時の血中濃度は、30分後50~58 µg/ml で6時間後も23~3.8 µg/ml と高濃度を示している。6時間目までの尿中排泄は約37.5~15.2%であった。

2) 日令7~4日の未熟児に100 mg/kg 静注時の血中濃度は30分後200~128 µg/ml、6時間後も75~40 µg/ml と高濃度を示し、6時間目までの尿中排泄は約25.7~41.6%であった。

3) 生後10日の未熟児から15年5カ月までの小児52例に使用した。呼吸器感染症37例(急性扁桃炎10例、腺窩性扁桃炎7例、急性気管支炎9例、気管支肺炎10例、膿胸1例)、尿路感染3例、感染防禦に3例、敗血症1例、化膿性髄膜炎1例、その他、眼窩蜂窩織炎、新生児股関節炎、緑膿菌感染症等に使用とくに化膿性髄膜炎の1例(8年7カ月)は総量25日間172g 使用して軽快した症例でくわしく説明するが、ほとんどの症例で良い臨床効果を示した。

4) 副作用として発疹を1例に見、GOT, GPTの上昇も1例あったが、特記すべきものはなかった。

## 29. 小児科領域における T-1220 の検討

小谷 泰・浅谷泰規・高島俊夫  
 広松憲二・西村忠史  
 大阪医大小児科

小児科領域において T-1220 に関する 2, 3 の基礎的検討成績と小児細菌感染症 22 例に対する臨床使用成績について報告する。

抗菌力では *Staph. aureus* 32 株の T-1220 感受性ピークは、菌量  $10^8$ /ml で  $6.25 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$ /ml で  $3.13 \mu\text{g/ml}$  にあり, ABPC, CBPC との感受性相関においては、ほぼ相関を示したが、ABPC に比べ 2~3 管劣る株が 13 株みられた。*P. aeruginosa* では、感受性ピークは  $10^8$ /ml  $12.5 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$ /ml  $3.13\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  で、CBPC に比し抗菌力は 2~4 管すぐれていた。*E. coli* の感受性分布は  $10^8$ /ml  $0.2\sim 100 \mu\text{g/ml}$  にあり,  $10^8$ /ml で  $12.5 \mu\text{g/ml}$  に感受性ピークがみられた。*Proteus* では感受性ピークは、 $10^8$ /ml  $0.39 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$ /ml  $0.2 \mu\text{g/ml}$  で ABPC, CBPC に比べ 1~2 管よい抗菌力を示した。

次に 7 例の小児について 2 例には T-1220 500 mg 筋注, 3 例には体重 kg 当り 500 mg one shot 静注時の血中濃度, 尿中排泄量を測定した。筋注時の血中濃度ピークは、注射後 30 分で平均  $29.7 \mu\text{g/ml}$ , 4 時間後  $3.4 \mu\text{g/ml}$  で、8 時間後にはほとんど血中に証明されない。One shot 静注では注射後 15 分で平均  $127 \mu\text{g/ml}$  を示した。なお One shot 静注, 500 mg, 90 mg の投与例で髄液移行をみたが 2 時間後, 1 時間後でそれぞれ  $0.18 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.26 \mu\text{g/ml}$  であった。尿中排泄率は筋注例で 8 時間までで 79.1%, 80.4% であった。臨床検討は、肺炎 18 例, 扁桃炎, 尿路感染症, 敗血症, 頸部膿瘍それぞれ 1 例, 計 22 例について実施した。投与量は 1 日  $44\sim 190 \text{ mg/kg}$  で有効 9 例, 無効 6 例, 効果判定不能 7 例であった。なお, GOT 上昇 2 例, 発疹 1 例, 筋注局所硬結例がみられた。

## 30. 小児科領域における T-1220 の基礎的, 臨床的研究

小林 裕・水江日出成・森川嘉郎  
 春田恒和

神戸市立中央市民病院小児科

山本勇志・南場一郎・富田温子  
 木谷 洋・入道秀樹  
 福井県立病院小児科

寺村文男・上田 憲・服部愛子  
 齋藤彰博

静岡県立中央病院小児科

家兎ブ菌性髄膜炎および臨床例における血中, 髄液中濃度を測定, また小児各種細菌感染症に対する臨床効果を検討した。

白色成熟家兎大槽内に黄色ブ菌 209P 株  $10^8$ /ml 液 0.5 ml を注入, 24 時間後  $100 \text{ mg/kg}$  を One shot 静注, 3 群に分け, それぞれ 1/2, 1, 2 時間後に血液, 髄液を採取測定, 同時に屠殺剖検した。家兎は 1 群 8 羽で, 平均血中濃度はそれぞれ 36.3, 11.7,  $1.0 \mu\text{g/ml}$ , 髄液中濃度は 3.5, 2.0,  $0.32 \mu\text{g/ml}$  で, 髄液血清比百分率は 9.7, 17.1, 32.0% であった。治療開始 1 週間以内の髄膜炎症例で  $57 \text{ mg/kg}$  静注約 1 時間後の髄液中濃度は  $1.2\sim 14 \mu\text{g/ml}$  で, 著効例であった。

2 例に 3 時間点滴を行ない, 血中濃度を測定した。33  $\text{mg/kg}$  静注症例は点滴中  $9.2\sim 11.8 \text{ mg/ml}$ , 終了後 1, 2, 3 時間の順に 6.8, 1.8,  $0 \mu\text{g/ml}$ , 43  $\text{mg/kg}$  例はそれぞれ  $18\sim 14.2 \mu\text{g/ml}$ , 11.8, 2.8,  $0 \mu\text{g/ml}$  であった。

肺炎 10 例, 尿路感染症 4 例, 敗血症 3 例, 髄膜炎 2 例, 耳下腺炎, 咽頭炎各 1 例, 計 21 例に 1 日  $68\sim 267 \text{ mg/kg}$  を静注し, 著効 11, 有効 7, 無効 3 例 (肺炎, 尿路感染症, 髄膜炎各 1 例) で, 有効率 85.7% であった。無効の尿路感染, 髄膜炎例は耐性菌によるものであった。2 例に発疹を認めた以外に副作用はなく, また尿, 末梢血, 血液化学的検査での異常値出現も見なかった。

以上の成績から, 本剤は有力な新抗生剤と考えられた。

### 31. T-1220 の小児細菌感染症にたいする効果

本広 孝・阪田保隆・西山 亨  
中島哲也・石本耕治・富永 薫  
山下文雄

久留米大小児科

小児のグラム陰性桿菌感染症のなかで、*Proteus*, *Pseudomonas* および *Serratia* などが起炎菌である場合、基礎疾患も加わって難治性であることが少なからずあり、アミノ酸糖体系の Gentamicin, Dibekacin, ペニシリン系の Carbenicillin, Sulbenicillin などが好んで用いられている。しかし前者は副作用の面で長期投与はできず、筋注製剤であることから大腿四頭筋短縮症の問題があり、使用に際しては十分な注意が必要である。一方、後者は安全性は高く、静注で大量、長期間投与ができるが、各起炎菌にたいし抗菌力は決してよいとはいえない。

そこで副作用が少なく、種々のグラム陰性桿菌にすぐれた抗菌力を有する薬剤の出現が望まれていたところ、Ampicillin の誘導体である T-1220 が開発され、本剤は *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia* などに Carbenicillin, Sulbenicillin より強い抗菌力を示し、Ampicillin と同等の安全性があるといわれている。

私たちは本剤を小児の種々の細菌感染症にワンショット静注で投与し、その臨床効果および副作用を検討し、分離株の薬剤感受性をおこなったので、その成績を報告する。

### 32. 新合成ペニシリン T-1220 のヒトにおける胆汁中濃度および胆汁中代謝物について

石山 俊次  
日大

坂部 孝・中山一誠・岩本英男  
岩井重富・鷹取陸美・川辺隆道  
大橋 満・村田郁夫・杉山博昭  
水足裕子

同 第三外科

新合成ペニシリン T-1220 は富山化学研究所で開発された ABPC 誘導体で Piperazine 誘導体を側鎖とし、緑膿菌にも優れた抗菌力を有し、生体内動態の面からは胆汁中に排泄の良好な点が特長とされる。今回、本剤のヒトにおける胆汁中濃度および代謝について検討したの

で報告する。

方法：胆石症にて胆嚢摘出術および総胆管ドレナージを行なった者に、T-1220 2.0g を 20% ブドウ糖 20ml に溶解し静注した。1/2, 1, 2 および 4 時間後に血液および胆汁を採取したが、胆汁は 1 部を Bioassay に使用し残りの大部分は直ちに pH 6.0 PBS にて 2 倍に希釈して分解を防ぎ、凍結したのち High speed liquid chromatography および Bioautography にて代謝物を測定した。

Instrument: Shimadzu Liquid chromatograph, Column: Zipax SAX, Mobile phase: Gradient Function No. 3;  $2.5 \times 10^{-5} \text{M} \cdot \text{HClO}_4 (\text{pH } 6.5) \rightarrow 2.5 \times 10^{-2} \text{M} \cdot \text{HClO}_4 (\text{pH } 6.5)$ , Column pressure: 67.5 kg/cm<sup>2</sup> Flow rate: about 1 ml/min. Detector: UV photometer (220m $\mu$ ), Chart speed: 1 cm/min. で行なった。Bioautography は pH 6.5 で 5,000 V, 40 min. の electrophoresis を行なったものに施行した。Bioassay は、*B. sub.* ATCC 6633 を用い paper disc 法で行なった。

結果：胆汁は pH 6.0 PBS にて希釈して濃度を測定したが、20倍希釈のほうが5倍希釈より約2倍高値となった。血中濃度および胆汁中濃度（カッコ内）は、30分後 55.2 (442)  $\mu\text{g/ml}$ , 1時間後 44.4 (900)  $\mu\text{g/ml}$ , 2時間後 18.9 (710)  $\mu\text{g/ml}$  および 4時間後 n. d. (156  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。代謝物としては、 $\beta$ -lactam ring の開環した T-1220B が経時的に増加し、2時間後には T-1220 とほぼ同量に近い排泄が認められた。Piperazine の開環した T-1220 は僅少ではあるが認められ Bioautography にて阻止円を認めた。

### 33. T-1220 の外科的感染症に対する臨床効果の検討

石引久弥・村山 信 篤・相川直樹  
高見 博・細田洋一郎  
慶大外科

新半合成ペニシリン T-1220 を外科領域の重症感染症に使用し臨床効果を中心に検討したので報告する。

症例は 9 才から 68 才にわたる、男子 9 例である。対象感染症としては肝胆道系感染症 3 例（肝膿瘍 2 例、急性化膿性胆嚢炎 1 例）、術後縦隔炎 2 例、術後敗血症 2 例、嚥下性肺炎 1 例、熱傷感染創 1 例であった。起炎菌と考えられるものは *B. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Prot. mirabilis* を中心とした GNR であった。T-1220 投与方法は 6~12g/日、静脈内点滴投与を主体とし、総投与量は最大のもので 184g/23 日であった。臨床効果は 9 例中 5 例に認められたが、GM, DKB の併用投与例は

6例存在する。肝、腎、血流障害、局所全身的アレルギー反応はみられなかった。

#### 34. 外科領域における T-1220 の基礎的、臨床的検討

柴田清人・由良二郎・品川長夫  
西秀樹・鈴木一也・鈴木芳太郎  
土井孝司・恵美奈実・石川周  
高岡哲郎

名古屋市大第一外科

目的：アンピシリン誘導体の1つである T-1220 は広範囲な抗菌スペクトルを有する新しい抗生物質である。われわれは本剤の緑膿菌に対する抗菌力を測定するとともに、本剤の胆汁中移行について動物実験ならびに臨床例について検討した。さらに本剤を臨床使用したのでその成績についても報告する。

実験方法：抗菌力測定には平板希釈法を用い、日本化療標準法にしたがった。体液中濃度測定には、検定菌を *Sarcina lutea* ATCC 9341 とする薄層カップ法によった。標準曲線作成にあたっては、胆汁中濃度の場合はヒト胆汁または家兎胆汁を用い、血中濃度の場合は Monitrol 1 または pH 7.0 PBS を用いた。

結果：緑膿菌 54 株に対する MIC のピークは  $10^6$ /ml 接種にて本剤は  $6.3 \mu\text{g/ml}$  にあった。同時に CBPC のそれと比較したが、CBPC では MIC のピークは  $50 \mu\text{g/ml}$  であり、MIC で3段階の差をもって本剤は良好な感受性を示した。家兎における胆汁中移行については、3例平均の血中濃度のピークは  $20 \text{ mg/kg}$  1回筋注投与後1時間にあり  $5.3 \mu\text{g/ml}$  であり、胆汁中濃度は投与後0~1時間で各ピークとなり高いもので  $910 \mu\text{g/ml}$ 、低いもので  $645 \mu\text{g/ml}$  と高い値を示した。胆汁中回収率は3例平均で 35.7% (6時間まで) と高率であった。一方、臨床例における胆汁中移行は、肝障害を有する例であったためか移行は低かった。さらに本剤を臨床に使用した成績についても述べる。

#### 35. 外科領域における T-1220 の使用経験

白羽弥右衛門・酒井克治・藤本幹夫  
大阪市大第二外科

川畑徳幸  
大阪市立北市民病院外科

佐々木武也・前田貞邦  
藤井寺市立道明寺病院外科

沢田晃  
大阪市立桃山市民病院外科

政田明德  
大阪市城東中央病院

新しく開発された半合成ペニシリン系抗生物質 T-1220 は緑膿菌にも作用する広い抗菌スペクトルをもっている。われわれは本剤の体液内濃度を測定するとともに、臨床例にも使用したのでここに報告する。

T-1220 の体液内濃度は、*Sarcina lutea* を検定菌とする薄層平板カップ法で測定した。T-1220 1g を 5% ブドウ糖液 500ml に溶解させ、健康成人 4人に 15分間を要して点滴静注したのちの平均血清中濃度は、直後  $54.05 \mu\text{g/ml}$ 、15分後  $35.5 \mu\text{g/ml}$ 、30分後  $20.55 \mu\text{g/ml}$ 、1時間後  $10.65 \mu\text{g/ml}$ 、2時間後  $4.6 \mu\text{g/ml}$ 、4時間後  $0.93 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後  $0.24 \mu\text{g/ml}$  であった。同時に検索した尿中排泄量は8時間までで  $207 \text{ mg}$  (20.7%) であった。

本剤が使用された外科的感染症は 21 例で、そのうちの表在性感染症 3 例、虫垂炎に起因する腹膜炎 3 例、胆道感染症 6 例、敗血症 2 例、術後創感染症 6 例、術後尿路感染症 1 例である。大部の症例には 1 日量 4g、一部の症例には 10g あるいは 12g を 2 分割して点滴静注した。臨床効果は著効 3 例、有効 7 例、やや有効 4 例、無効 6 例、不明 1 例で、やや有効以上の症例数は 14 例 (有効例 66.7%) であった。副作用はみられなかった。

#### 36. 外科領域における T-1220 の基礎的臨床的検討

石井哲也・岸明宏・横山隆  
岸大三郎・杉原英樹・右本福市  
広島大第一外科

ABPC 誘導体の 1 つである T-1220 について、基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

臨床分離株に対する感受性分布は、*E. coli* では、3.13~100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布し、SBPC よりやや良好な感受性を示した。*Pseudomonas aerug.* では、12.5~100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布し、CBPC, SBPC より優れた抗菌力を示し、*Klebsiella*, *Serratia* では各々8株、3株と少数ではあったが、いずれも100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布していた。

血中濃度および尿中排泄を健康成人男子について検討すると同時に、胆汁中排泄を胆道系疾患術後に総胆管ドレナージを行なった患者について検討したので報告する。

臨床効果については、主として術後感染患者について、one shot 静注を行ない検討したので併せて報告する。

### 37. 口腔外科領域における T-1220 の使用経験

近内寿勝・大森清弘・岩本昌平  
川端輝彦・村松英昭・佐佐康夫  
東京歯科大口腔外科第一講座

佐々木次郎・椎木一雄・武安一嘉  
東海大口腔外科

新しく合成されたペニシリンである T-1220 を口腔外科領域の感染症に使用したので、その成績を報告する。

対象症例は、男性 15 例、女性 15 例、そのうち小児 4 例で、年齢は 3 才から 73 才にわたり、急性骨膜炎 18 例、蜂窩織炎 7 例、嚢胞の感染、皮下膿瘍、術後感染などで、昭和 51 年 5 月から 8 月末までの症例である。

投与方法は、成人では、筋注、静注および点滴静注で、1 日量は 2~6g、小児では、1 日 1~2g を筋注した。他の抗生物質の併用は行なわず、またほとんどの例が初診日に切開手術を行なっているため、頓用としてポントールを使用した。

効果の判定は、細菌学的あるいは臨床的に判定し、30 例中、著効 4 例。有効 17 例、やや有効 5 例、無効 3 例、増悪 1 例であった。

副作用は 1 例にあり、2 日目投与後悪心があり、3 日目悪心と胸部不快感を訴えたので、4 日目から投与を中止した。

T-1220 投与前と投与後、血液一般、肝および腎機能、尿一般は諸検査を行なったところ、このうちの 1 例に、3 日目に、白血球数の減少があった。

抗菌力については、対象症例より分離した菌について、MIC を測定したので、今後症例を追加して検討したい。

### 38. 口腔外科領域における T-1220 の臨床成績

志村介三・大音篤孝・平松千明  
山口隆志・高江州尚・木原 力  
神奈川歯大口腔外科

T-1220 はアンピシリン誘導体の広範囲抗生物質で、動物実験では高い有効性と安全性が推測されているが、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 31 例で、男 18 例、女 13 例、年齢域は 16 才から 75 才であった。疾患別は急性顎骨炎 19 例、急性口底炎 3 例、ワンサン口内炎 1 例、術後感染予防 8 例である。投与方法は 1 回 1g を 5% 糖に溶解し、朝夕 2 回点滴または One shot 静注を行なった。効果判定は“歯科口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準”による評点比判定と臨床検査成績を考慮して行なった。治験成績は、急性顎骨炎 19 例では著効 1 例、有効 13 例、やや有効 3 例、無効 2 例、急性口底炎 3 例では有効 1 例、やや有効 1 例、無効 1 例、ワンサン口内炎の 1 例にはやや有効であった。これら 3 疾患を合わせた急性口腔感染症の有効率は 86.9% であった。術後感染予防の 8 例には全例有効であった。以上、本剤投与全 31 例については著効 1 例、有効 22 例、やや有効 5 例、無効 3 例で、有効率は 90.3% であった。副作用は 1 例も認められなかった。本剤投与前後の検査成績では、一般血液、尿所見には病的な変動がなく、肝機能検査においても正常値内の変動にとどまっていた。以上、T-1220 を口腔外科領域の感染症に使用したが、ほぼ満足すべき成績で、しかも現在まで副作用をみていないので、口腔感染症に期待し得る抗生物質の 1 つと考えている。

### 39. T-1220 家兎静注後の組織内移行について

佐々木次郎・椎木一雄・武安一嘉  
宮地 繁・小船秀文・山田善雄  
井本 隆・後藤 潤  
東海大口腔外科

T-1220 の血清中および口腔領域を中心として組織内濃度の測定を bioassay にて行なった。実験方法は家兎耳静脈から T-1220 50 mg/kg を 6 分間にて one shot 静注し、投与後 6, 15, 30, 60 および 120 分と経時的に歯肉、舌、顎下腺、顎下リンパ節、肝および腎内濃度を薄層カップ法により測定し、あわせて CBPC についても同様の測定を行ない比較検討した。

T-1220 では、ピークは耳下腺をのぞく他の組織および血清において、すべて静脈内投与後の6分値にあり、耳下腺では15分値であった。ピーク時の濃度を比較してみると肝 278  $\mu\text{g/g}$ 、腎 820  $\mu\text{g/g}$  で血清の 175  $\mu\text{g/g}$  よりはるかに高濃度に移行し、ついで顎下腺 68  $\mu\text{g/g}$ 、歯肉の 65  $\mu\text{g/g}$ 、舌および耳下腺の 56  $\mu\text{g/g}$  および顎下リンパ節の 42.6  $\mu\text{g/g}$  と血清中濃度の半分以下の移行濃度を示した。腎では60分値に、肝、血清、歯肉および耳下腺では30分値においても20  $\mu\text{g/g}$  以上の高濃度を測定したが、以後各組織とも急速に減少し、120分後には歯肉、舌、顎下腺、顎下リンパ節および肝で測定不能となった。

CBPC ではすべての組織および血清においても6分値にピークがあり、ピーク時ではT-1220 同様口腔組織内濃度は血清中濃度の半分以下であった。また、T-1220 におけるピーク時の移行濃度はCBPC における移行濃度より一般に高い値を示した。しかしながら、移行パターンは多少の差異はあるが、ほぼ類似していた。

#### 40. 口腔領域における T-1220 (半合成ペニシリン系) の基礎的・臨床的検討

玉井健三・中村正利  
金沢大歯科口腔外科

T-1220 (半合成 penicillin 系) の口腔領域における組織内移行濃度 (歯肉・歯髄・咬筋・舌・顎下リンパ節・顎下腺) について検索した。

また、口腔外科手術後の感染予防症例に本剤を使用し、その臨床的效果を検討した。

約 3 kg の家兎を用い、100 mg/kg に T-1220 を耳静脈内注射し、10・30・60・120・180 分の時間の経過と共に、口腔領域の各組織を摘出し、その移行濃度を薄層カップ法で実験した。なお、検定菌に *Sarcina lutea* ATCC 9341 を用いた。

T-1220 の組織内移行濃度は、注射後15分値が最高濃度に達し、歯髄で 120  $\mu\text{g/g}$  と極めて高く、次いで歯肉の 98.0  $\mu\text{g/g}$  であった。また顎下リンパ節 (86.0  $\mu\text{g/g}$ )、顎下腺 (31.0  $\mu\text{g/g}$ )、舌 (30.2  $\mu\text{g/g}$ )、咬筋 (19.0  $\mu\text{g/g}$ ) の順であった。

T-1220 の組織内移行時間は、1時間値までが測定範囲であり、2時間値以後は 2.0  $\mu\text{g/g}$  以下で測定不能であった。すなわち注射後 15 分値を最高濃度として1時間値が移行濃度であり、2時間値以後は排泄され測定不能であった。口腔外科手術後の感染予防症例、20例に使用し、臨床上使用し得る薬剤であると判定した。また、副作用については、著しい作用は認められなかった。

#### 41. 合成ペニシリン T-1220 の抗菌作用の研究

小池聖淳・飯田恭子・平田誠一  
九大歯口腔細菌  
中 牟 田 誠 一  
九大泌尿器科

(目的) 新合成ペニシリン T-1220 の各種臨床細菌に対する抗菌作用が比較され、さらにその作用機構が検討された。

(実験方法) 臨床分離の緑膿菌 87 株、大腸菌 107 株、肺炎桿菌 28 株、プロテウス菌 11 株について寒天希釈法により MIC が測定された。さらに緑膿菌 P 29、大腸菌 B および B/r、黄色ブドウ球菌 209P の対数増殖期の菌を用い、薬剤作用下の生菌数、optical density、形態変化が観察された。

(結果) MIC 12.5  $\mu\text{g}$  以下の感受性菌は、緑膿菌では 82%、MIC ピークは 3.12  $\mu\text{g}$ 、大腸菌では 81%、ピークは 0.78  $\mu\text{g}$ 、肺炎桿菌では 40%、ピークは 3.12  $\mu\text{g}$ 、プロテウス菌では 90%、ピークは 0.39  $\mu\text{g}$  であり、ABPC、CBPC と比較すると、大腸菌では差がないが、緑膿菌は明らかに T-1220 に高感受性であった。

抗菌作用をみると、緑膿菌では静菌的に作用し、大腸菌では低濃度では静菌的に作用し、菌は時間と共に伸長する。高濃度では大腸菌は溶菌する。90分薬剤接触後、薬剤除去すると、30分の lag の後、急激に分裂増殖する。黄色ブドウ球菌では分裂は阻止され細胞壁ならびに隔壁形成は異常になる。90分接触後、薬剤除去すると90~120分後に形態、分裂ともに正常になる。以上のとおり、この薬剤は濃度により静菌作用と殺菌作用が分離され、静菌作用としては細胞壁、隔壁障害であることが形態学的にも明らかにされた。

#### 42. T-1220 に関する基礎的・臨床的検討

熊本悦明・西尾 彰・宮本慎一  
酒井 茂・田中正敏  
札幌医大泌尿器科

新合成ペニシリン T-1220 につき、抗菌力 (MIC) の臨床成績につき報告する。

(I) 抗菌力 (MIC) : *E. coli* 50 株では  $10^8$  cells/ml では、1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に 27 株、100  $\mu\text{g/ml}$  以上に 21 株認められ、 $10^6$ /cells/ml では、1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に 23 株が認められた。Indole (-) *Proteus* 22 株では、 $10^8$ /cells/ml では、0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に 14 株、 $10^6$ /cells/ml では 0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に 17 株認められた。

Indole (+) *Proteus* 19株では、3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に8株、 $10^8$  cells/ml では、0.39~1.56  $\text{g/ml}$  に13株認められた。*Klebsiella* 50株では、 $10^8$  cells/ml では49株、 $10^6$  cells/ml では36株が、100  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。*Pseudomonas* 53株では、 $10^8$ ,  $10^6$  cells/ml 共に3.13~50  $\mu\text{g/ml}$  にほぼ90%が分布していた。*Serratia* 15株では、 $10^8$  cells/ml では13株が1,600  $\mu\text{g/ml}$  以上、 $10^6$  cells/ml では11株が100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布していた。

(II) 臨床成績：慢性複雑性尿路感染症16例に投与し、有効11例、無効4例の成績を得た。効果判定は5日間投与後に、発熱の消長、尿中細菌および白血球に対する効果から判定した。

#### 43. 尿路性感染症に対する T-1220 の使用経験

小野寺昭一・町田豊平・岡崎武二郎  
慈恵大泌尿器科

尿路性感染症に対して、T-1220 を使用した。

対象は当科入院患者および、外来患者16例で性別は男子9例、女子7例であった。

対象疾患は、単純性尿路感染症（急性膀胱炎2例、急性腎盂腎炎1例）、複雑性尿路感染症（慢性腎盂腎炎2例、慢性膀胱炎1例、放射線性膀胱炎1例、その他下部尿路通過障害を伴う尿路感染症4例）、性器感染症（急性前立腺炎2例、急性副睾炎1例）、および腎膿瘍1例、術後の瘻孔形成1例であった。

分離起炎菌別では、*E. coli* 4例、*Klebsiella* 4例、*Pseudomonas* 3例、*Staphylococcus* 2例、*Enterobacter* 1例、*Arizona* 1例でほとんどがグラム陰性桿菌であった。

投与方法は One shot 静注、あるいは点滴静注で1回2~3gを1日1~2回使用し、投与日数は2日から14日までであった。

効果判定は、発熱、腰痛等の自覚症状の改善と細菌尿の消長によって判定し、これらの所見の改善度により、著効、有効、無効の3段階に分けて評価した。

臨床成績：カテーテル留置例や、尿流障害を有する例等のいわゆる複雑性の尿路感染症では、8例中有効4例、無効3例であった。性器感染症では著効1例、有効2例であった。

副作用は1例に嘔気、嘔吐等の消化器症状が見られ、また、1例に発疹が認められた。腎機能、肝機能に異常を認めたものはなかった。

#### 44. T-1220 の使用経験

斎藤豊一  
虎の門病院泌尿器科

本剤を急性副睾丸炎1例、尿路感染症7例に投与して、経過を観察した。尿路感染症の7例は何れも前に他剤による化学療法で無効であった症例で、他剤の投与終了後約1週間してから、本剤に変更した1日1回1~2gを筋注した。5日~10日で計9.0~20.0gが総量である。有効3例、無効4例で有効率が低いのは難治性のもので選んだためと思われる。急性副睾丸炎の1例は5週10日間1回2.0g、計10gの投与で急速に快方に向った。

注射局所の疼痛もすくなく、副作用もなかった。但し、溶剤になかなかとけにくいという欠点がある。ひきつづいて治験続行中である。

#### 45. 泌尿器科領域における T-1220 の one shot 療法の経験

岡田敬司・大越正秋  
東海大泌尿器科

2~4g の Sodium-6-Penicillanate (略号 T-1220) を主として急性膀胱炎に one shot I. V. で使用し、その効果を検討した。

対象は急性膀胱炎25例、尿道炎(淋疾)2例、慢性膀胱炎1例の計28例であるが、菌を検出できなかった急性膀胱炎5例を除く23例について、UTI研究会の効果判定規準により検討した。

その結果、著効11例、有効8例、無効4例となり83%に有効性を認めた。

検出菌は *E. coli* 14例、*Staphylo. epid.* 3例、*Neisseria gonorrhoeae* 2例、*Proteus mirabilis* 2例、*Staphylo. aureus* 1例、*Klebsiella pneumoniae* 1例で、無効例の *E. coli* 1例、*Staphylo. epid.* 1例、*Staphylo. aureus* ではほとんどの薬剤にディスクでは感受性があるにもかかわらず無効であった。

また *Klebsiella* は慢性膀胱炎で検出され、アミノ配糖体系薬剤を除いては耐性を示した。

副作用は28例中、じんましん3例(うち1例は下痢を伴った)、異臭3例、嘔気1例が認められた。

#### 46. 泌尿器科領域における T-1220 の臨床的検討

長谷川真常・神田静人  
富山市民病院泌尿器科

高柳尹立  
同 研究検査科

新しく本邦で開発された合成ペニシリン系抗生物質 T-1220 (富山化学) を尿路感染症ならびに尿路感染を伴った性器感染症に使用しその臨床効果を検討する機会を得たので報告する。また同時にこれら各症例から得た分離菌に対する本剤の抗菌力、個々の症例における本剤の吸収、排泄、代謝状況について経時的検討を行ない得たので臨床効果と対比しながら検討を加えたい。

対象となった症例は富山市民病院泌尿器科入院患者のうち腎盂腎炎 17 例 (うち 6 腎, 1 膀胱はカテーテル留置例), 膀胱炎 11 例 (うち 3 例はカテーテル留置), 尿路感染を伴った急性前立腺炎 6 例, 同じく急性副睾丸炎 4 例, 同じく尿道周囲膿瘍 1 例, 淋疾 1 例, 計 40 例である。

投与法は 1 日 2g から 9g を点滴, 静注, あるいは筋注法とし, 7 日間で効果を判定させた。尿所見のほか末梢白血球数と分画, 赤沈, CRP などを判定資料とし, 7 日間すべてに改善をみたのは 28 例 70% で, 無効例は 2 例にとどまった。有効例では治療経過と共に T-1220 の出現率も低下する傾向をみる例が多い中で, 時に T-1220 B 分解率が 50% 以上を示す症例があり, その多くがカテーテル留置例であった。

#### 47. 尿路感染症に対する T-1220 の基礎的, 臨床的検討

大川光央・竹前克朗・折戸松男  
菅田敏明・沢木勝・島村正喜  
岡所明・平野章治・中下英之助  
黒田恭一

金沢大泌尿器科

アンピシリン誘導体の 1 つである T-1220 を尿路感染症および男子性器感染症に使用したのでその結果について報告する。

対象は金沢大学および関連病院泌尿器科入院患者延 52 例で, その内訳は単純性尿路感染症 6 例 (すべて急性腎盂腎炎), 基礎疾患を有する複雑性尿路感染症 41 例 (急性腎盂腎炎 7 例, 急性膀胱炎 2 例, 慢性腎盂腎炎 8 例, 慢性膀胱炎 24 例), 男子性器感染症 5 例 (急性前立

腺炎 1 例, 急性前立腺炎・急性副睾丸炎合併 4 例) であった。これらの症例について本剤の臨床効果および副作用を検討するとともに, 分離菌に対する本剤の抗菌力および本剤投与後の血中濃度, 尿中回収率について検討した。尿中回収率はカップ法と同時に, T-1220  $\beta$ -ラクタム環の開裂した分解産物 (T-1220 B) をも含めた回収率を島津製高速液体クロマトグラフィー 830 を用いて測定した。投与量は 1 日 4g (5 例は 8g) で 2 回に分けて 120 分で, 原則として 7 日間点滴静注した。

単純性尿路感染症 6 例では有効率 100%, 複雑性尿路感染症では著効 10 例, 有効 18 例, やや有効および無効 13 例で有効率 68.3%, 性器感染症 5 例では有効率 100% であった。抗菌力については, 従来の合成ペニシリンに比しグラム陰性桿菌, ことに *Pseudomonas* に優れた成績が得られた。副作用は 2 例に発疹を認めたが, いずれも軽度で投薬中止にて軽快した。なお, 尿中 T-1220 分解率からみると, 無効症例が高い分解率を示す傾向が認められた。

#### 48. T-1220 の基礎的ならびに臨床的検討

蟹本雄右・塩味陽子  
河田幸道・西浦常雄  
岐阜大泌尿器科

(目的) 新しい半合成ペニシリン T-1220 の尿路感染症に対する有効性を検討する目的で臨床分離株に対する抗菌力, 尿中排泄および臨床効果の検討を行なった。

(方法)

1. 抗菌力; 尿路由来の *P. aeruginosa* 105 株, *Klebsiella* 71 株について治療標準法に従い T-1220 および CBPC の MIC を測定した。

2. 尿中排泄; 健康成人男子 1 例について T-1220 1 日 1.0g 筋注後の尿中濃度を検定菌 *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用いたカップ法にて測定した。

3. 臨床効果; 慢性複雑性尿路感染症に対し 1 回 1.0g を 5% TZ 20ml に溶解 1 日 2 回静注で 8 例, 1 回 2.0g を 1 日 2 回静注 3 例についてそれぞれの臨床効果ならびに副作用の検討を行なった。

(結果)

1. 抗菌力; *P. aeruginosa* に対する MIC は原液接種では T-1220 CBPC 共に 100  $\mu$ g/ml 以上に Peak を認めたが, T-1220 では 12.5  $\mu$ g/ml にもう一つの山を認めた。100 倍希釈菌液接種では T-1220 は 3.13  $\mu$ g/ml, CBPC は 50  $\mu$ g/ml に Peak を認めた。*Klebsiella* では原液接種にては T-1220 CBPC ともに 100  $\mu$ g/ml 以上の株が多かったが 100 倍希釈にて CBPC では MIC が変化しないのに比して T-1220 では 6.25  $\mu$ g/ml に Peak

を認め菌数による差が著明であった。

2. 尿中排泄；T-1220 の尿中回収率は6時間までに96.7% と非常に高い値を示した。

3. 臨床効果；1日 2.0g 静注を行なった8例の慢性複雑性尿路感染症における有効率は44.4%，1日 4.0g 静注症例は100% と対象症例の多くがカテーテル留置症例にもかかわらず比較的高い有効率を示した。また、自覚症状、血液化学検査等にて副作用は認められなかった。

#### 49. 複雑性尿路感染症に対する T-1220 の臨床使用成績

大部 亨・伊藤 登  
三田 俊彦・石神 襄次  
神戸大泌尿器科

(目的) 複雑性尿路感染症に対する T-1220 の治療効果および安全性の検討。

(実験方法) 対象患者は昭和51年度前期に神戸大学泌尿器科に入院し、合併症をもつ複雑性尿路感染症患者15例で年齢は38~77才、男子10例、女子6例であった。薬剤の投与方法は筋注または点滴投与を行ない(1日1g から6g)、投与日数は4.5日~7日で、総投与量は8.5~42g であった。

(結果) 経験例16例では、著効1例、有効8例、無効7例で有効率56.3% であった。なお16例中8例にカテーテル留置例があった。疾患別では膀胱炎4例中有効2例、無効2例、有効率50%、また腎盂腎炎12例では著効1例、有効6例、無効5例で、有効率58.3% であった。起炎菌別には *E. coli* 4例、*Serratia m.* 3例、*Enterobac.* 3例、*Pseudo. a.* 1例、混合4例でその治療効果は16例中1例に菌の消失をみ、5例に菌交代、10例に不変であった。

副作用については16例中1例にGOT、GPTの一過性の上昇がみられ、1例では投与中に咳嗽がみられたが1日休薬することによりおさまった。すなわち16例中2例(12.5%)に発現をみた。

#### 50. T-1220 の基礎的、臨床的検討

平野 学・高本 均・鎌田日出男  
岡山大泌尿器科

T-1220 について基礎的、臨床的検討を行なった成績を報告する。

1) 抗菌力：尿路感染症から分離したグラム陽性球菌6株、グラム陰性桿菌40株に対する本剤のMICを化学療法学会標準法(2点法)によって測定し、同時に測定

したABPCのMICと比較した。10<sup>8</sup>個接種では *E. coli* 31株中11株が12.5 μg/ml以下、*Proteus mirabilis* 29株中23株が6.25 μg/ml以下、*Klebsiella* 20株中8株が25 μg/ml以下、*Serratia sp.* 30株中13株が25 μg/ml以下に分布した。*Pseudomonas* では18株中16株は100 μg/ml以上の耐性であった。10<sup>6</sup>個接種では、いずれの菌株でも1~3段階良好な感受性を示し、*Proteus mirabilis* では29株中26株が1.56 μg/ml以下、また *Klebsiella* では20株中17株が6.25 μg/ml以下の強い抗菌力を示した。10<sup>8</sup>個接種で本剤とABPCの感受性相関をみると、*E. coli*、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris* 等では本剤のほうがやや良好な成績であり、*Klebsiella*、*Serratia sp.*、*Pseudomonas* 等では明らかに本剤のほうが良好な成績を示した。

2) 臨床成績：何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症8例、術後の創感染1例の計9例に対し本剤を投与した。本剤の投与は1日4g(朝・夕2回に分注)静注し、5日から7日間連続投与した。慢性複雑性腎盂腎炎6例中著効2例、有効4例、急性複雑性腎盂腎炎1例は有効、慢性複雑性膀胱炎1例は著効、術後の創感染1例は有効と全例に効果が得られた。

本剤投与前に分離された菌10株中消失7株、減少1株、存続1株、交代1株であった。菌種別にみると *Proteus sp.* は3株中消失2株、交代1株で、*Pseudomonas* は3株中消失1株、減少1株、存続1株で、*E. coli*、*Klebsiella*、*Citrobacter*、*Enterobacter cloaca* 各1株はいずれも消失した。

副作用としては、とくに認むべきものはなかった。臨床検査では投与後GOTの軽度上昇を1例に認めた。

#### 51. 複雑性尿路感染症における T-1220 の使用経験

小野 浩・中野 博  
広島大泌尿器科

目的：複雑性尿路感染症に対しグラム陰性菌、とくに *Pseudomonas*、*Proteus*、*Klebsiella* に対して従来のペニシリン系抗生剤より優れた抗菌力を示す半合成ペニシリン系抗生物質 T-1220 を使用したので、その治療効果について検討した結果を報告する。

方法：対象症例は複雑性尿路感染症を有する8才から86才までの男性25名、女性5名、計30名である。このうち21例には1回2g、1日2回、7日間、計28g、8例には同じ投与方法で投与日数により計32~52g、1例には1回1g、1日2回、計16gのT-1220を経脈内に投与した。投与前後に検尿、尿中細菌定量培養および

薬剤感受性試験を行ない、かつ自覚症状の経過について検討した。また一部の症例については T-1220 投与中の尿中濃度を測定し、臨床効果との相関の有無を検討した。臨床効果の判定は自覚症状、膿尿、尿中細菌の改善度をもとに、大越らの尿路感染症に対する薬効の評価基準に順じて決定した。副作用についてはアレルギー症状の有無、末梢血液像、腎機能 (BUN, Scr)、肝機能 (GOT, GPT, ALP) などの変動をみた。

成績および考察：治療前に分離し得た菌は 35 株で、*E. coli* は 11 株でこのうち 6 株が投与後には消失、ついで *Proteus* 8 株 (5 株消失)、*Pseudomonas* 6 株 (消失 0)、*Klebsiella* 3 株 (2 株消失) などで、菌交代現象は 2 例にみられた。また 10 例に尿中白血球の正常化が、14 例に自覚症状の消失が認められた。総合効果判定は著効 7 例 (23.4)、有効 11 例 (36.6%)、無効 12 例 (40%) であった。副作用に関しては自覚的、他覚的に特記すべきものはみられなかった。

尿中濃度は Ccr 30 ml/min. 以上の症例では十分に高い尿中レベルを示し、臨床効果との相関はあまりなく、むしろ臨床効果は病原菌の MIC と良く相関すると思われた。

## 52. 腎盂腎炎に対する T-1220 の使用経験

藤村宣夫・井原義雄・黒川一男  
徳島大泌尿器科

アミノベンジルペニシリンの誘導体である新半合成ペニシリン T-1220 を泌尿器領域における複雑性腎盂腎炎に使用したのでその臨床成績を報告する。対照は徳大泌尿器科および当科関連病院の入院患者 19 例で、尿路に泌尿器科的基礎的疾患をもつ術前または術後の発熱を伴った腎盂腎炎症例である。

T-1220 の投与方法は 1 回 2~3g を朝夕 2 回、点滴静注法にて投与し、投与日数は全例 5 日間とした。効果判定は UTI 研究会の慢性複雑性尿路感染症薬効評価基準案に準じて行なった。総合臨床効果は 19 例中、著効 7 例、有効 7 例、無効 5 例で有効率は 73.3% であった。細菌学的効果では 20 菌株中、消失 10 (50%)、減少 5 (25%)、不変 5 (25%) で、菌種別にみると *Pseudomonas* は 5 株中、消失 2、減少 3、*Klebsiella* は 5 株中、消失 2、減少 1、不変 2、*Proteus vulgaris* は 3 株中、消失 1、減少 1、不変 1、*Serratia* は 2 株中、消失 1、不変 1、*E. coli* は 2 株とも消失、*Proteus mirabilis* と GNB の 1 株はともに消失、*Enterobacter* の 1 株は不変であった。

副作用については腎機能 (BUN, Creatinine)、肝機能 (GOT, GPT, AL-P) を主体に検討を行なったが、本剤

の影響と考えられる異常変動は認められなかった。

## 53. T-1220 による尿路感染症の治療経験

熊沢浄一・百瀬俊郎  
九大泌尿器科

目的：新化学療法剤 T-1220 を尿路感染症に使用し、その臨床的效果を検索するとともに副作用についてもその発生率と程度を把握する。

方法：九大泌尿器科入院患者のうち複雑性尿路感染症を有する症例を対象とし、筋注、静注、点滴静注により T-1220 を投与した。投与直前の尿所見、尿中細菌、自覚症と投与終了直後のそれらを観察し副作用を認めればその程度を記録した。

結果：15 例に投与したが著効 6 例、やや有効 2 例、無効 7 例であった。筋注例に注射部疼痛を 2 例、点滴静注例に頭重感を 1 例認めたが、投与を中止する程ではなかった。

## 54. 尿路感染症における T-1220 の使用経験

時任高洋・江藤耕作  
久留米大泌尿器科

尿路感染症に対し T-1220 を使用し、以下の臨床検査成績を得た。

症例は当科入院患者 15 例で、ほとんどが基礎疾患を有する複雑性のものであった。

上部尿路系 8 例中、著効 3 例、有効 4 例、無効 1 例で、87.5% の高い有効率であった。下部尿路系は 7 例中、著効 3 例、有効 1 例、無効 3 例で有効率 57.1%、全体としては 73.3% の有効率であった。

細菌別効果は、*E. coli* 3/3 例 (100%)、*Proteus* 2/3 例 (66.7%)、*Pseudomonas* 3/6 例 (50%) の有効率であった。

投与方法は、2g×2/日 9 例、4g×2/日 5 例、点滴 8 例、静注 7 例、期間は 5~10 日間、総投与量は 20~80g であった。

投与量別効果は、20~29g 6/7 例 (85.7%)、30~39g 1/1 例 (100%)、40~49g 2/3 例 (66.7%)、50~59g 1/3 例 (33.3%)、60g 以上 1/1 例 (100%) の有効率を示した。

皮内反応陽性、および 1 次的副作用は認めず投与中止例はなかった。また、投与前後の肝機能等の諸検査でも、異常所見を認めたものはなかった。

## 55. 尿路感染症における T-1220 の使用 経験

大井好忠・永内進一・角田和之  
川島尚志・福崎三彦・永田耕一  
片平可也・富山哲郎・岡元健一郎  
鹿児島大泌尿器科

急性淋菌性尿道炎, 非淋菌性尿道炎, 急性・慢性複雑性膀胱炎, 急性腎盂腎炎に T-1220 を使用したのでその成績について報告する。

1) 臨床成績 尿道炎にたいしては1日1回1g筋注, 原則として3日間投与し, 4日目に治癒判定をおこなった。急性淋菌性尿道炎 12例では著効8例, 有効3例, やや有効1例, 無効なしであり, 1例をのぞき全例淋菌の消失をみた。非淋菌性尿道炎 2例では著効1例, 有効1例であった。急性単純性膀胱炎 6例にたいして本剤1日1回1gを3日間静注した。

著効3例, 有効2例, やや有効1例の成績であった。慢性複雑性膀胱炎には1回2g, 1日計4gを5日間静注した。2例中1例は明らかな尿中細菌の減少をみとめたが, 1例は *Proteus vulgaris* と *E. coli* の混合感染であり *E. coli* が消失した。急性腎盂腎炎(慢性腎盂腎炎の増悪を含む) 7例には1回2g, 1日4gを5日間静注した。5例に確実な下熱効果がみられ, 1例も微熱となった。3例は除菌されたが, 他の4例は尿中細菌はほぼ不変であった。

### 2) 基礎的検討

本剤の尿路感染症由来緑膿菌, 大腸菌にたいするMIC, 吸収・排泄, 家兎実験的腎盂腎炎にたいする効果についても報告する。

## 56. 産婦人科領域における T-1220 の基 礎的, 臨床的検討

松田静治・松本治朗  
順大産婦人科

丹野幹彦・柏倉高  
江東病院産婦人科

目的: 新しい  $\beta$ -ラクタム系抗生剤である T-1220 について抗菌力, 吸収, 体内移行の検討と臨床応用を試み, 従来の PC 系薬剤との対比を行なった。

方法: 臨床分離株を用い *in vitro* における感受性試験を実施するほか, 投与後の血中濃度の推移, 臍帯血, 羊水, 乳汁への移行状況をカップ法にて観察した。臨床応用では産婦人科領域感染症の投与量別効果を比較した。

結果:

1) 各種被検菌のうち, グラム陰性桿菌に対する本剤の感受性効果は一般に良好で, MICのピークは, *E. coli* で  $3.12 \mu\text{g/ml}$ , *Klebsiella* で  $6.25 \mu\text{g/ml}$ , *Pseudomonas* で  $6.25 \mu\text{g/ml}$  である。また *Pseudomonas*, *Klebsiella* では接種菌量による感受性値の影響が強いことが認められた。

2) 2.0g 点滴静注時の血中濃度のピークは2時間後にみられ, 臍帯血, 羊水にも比較的早期から移行が認められた。

3) 本剤の臨床応用を主として 4.0g 点滴投与, 筋注投与により検討した。対象は産褥熱, 子宮付属器炎, 尿路感染症, 性器膿瘍など 15例で, 約 80% の有効率を収めた。

## 57. 産婦人科領域における T-1220 の臨 床効果

坂井千秋・浅井政房・岡田弘二  
京都府立医大産婦人科

中田好則・金尾昌明  
国立舞鶴病院産婦人科

(目的) 新しい合成ペニシリン系抗生物質 T-1220 の産婦人科領域の感染症に対する臨床効果を検討した。

(方法) 投与対象は骨盤内感染症ならびに創感染 9例, 広汎子宮全別術後の複雑性尿路感染症 10例, 単純性尿路感染症 6例である。投与法は, 1回1g, 1日2回ブドウ糖液 20ml に溶解して静脈投与, または 1回2g~4g, 1日2回, ブドウ糖液 500ml に溶解して点滴投与を行なった。投与期間は原則として5日間であるが, 最高 12日間投与した。効果の判定は, 3日以内に自覚症状が著しく改善し治癒したものを著効, 3日以内に改善の傾向を示し, その後治癒したものを有効とした。

(結果) 骨盤内または創感染 9例中3例著効, 6例有効であった。複雑性尿路感染症 9例中著効2例, 有効3例, 無効5例であり, 単純性尿路感染症 6例中2例著効, 4例有効であった。なお, 分離菌は, *E. coli* 13株, *Klebsiella* 4株, *Enterobacter*, *Pseudomonas gr.*, *Proteus gr.* 各2株, *Citrobacter*, *Staph. ep.*, *Aeromonas* 各1株であった。複雑性尿路感染症では1日4g投与では有効例が少く, 1日8g投与でやや有効例が増加するようである。副作用として, 1g 静注時に胸内不快感をみとめた1例があったが, 投与続行可能であった。1日8g投与例に軽度の好酸球の増加をみただけで, 血液生化学検査に異常変化をみとめなかった。

## 58. T-1220 に関する研究

青河寛次・皆川正雄  
社会保険神戸中央病院産婦人科

杉山陽子・山路邦彦  
近畿母児感染症センター

富山化学研究所が発見したβ-ラクタム系抗生物質：T-1220 の臨床意義を明らかにするため、その抗菌作用・吸収排泄・臨床成績などを目下検討しているので報告する。

1. 抗菌作用 Agar-plate 法により臨床分離：92 株の MIC を CBPC と比較測定した。*St. aureus* : 0.78—>100 μg/ml, *E. coli* : 3.12—>100 μg/ml, *Proteus* sp. : 3.12—>100 μg/ml で、これらは CBPC にほぼ等しい。しかし、*Pseudomonas aerug.* : 6.25—>100 μg/ml であるが、≤25 μg/ml がその 64% に相当し、CBPC に比べ良好な感受性株が多い。

2. 体内濃度 *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を被検菌とする薄層 Cup 法により、T-1220 投与時の吸収・排泄を測定した。健康人 Volunteers に本剤 0.5, 1.0g 筋注, 2.0g/500ml/2hrs 点静時の血中濃度は、筋注時 peak level が2時間値：10.7, 23.5 μg/ml であり、その1および2時間値はそれぞれ 6.8, 15.4 μg/ml および 3.5, 7.1 μg/ml と低下し、6時間後まで測定できた。点静時には、peak が2時間値：48 μg/ml で3時間値：14 μg/ml と急速に低下した。

一方、子宮癌患者、妊娠中毒症患者など腎機能低下時には、血中濃度の peak および持続に影響を呈した。

## 3. 臨床成績

子宮癌尿路感染、産褥子宮内感染症など8例に本剤1~4 g/day を4~21日間投与したところ、有効：5例、やや有効：2例、無効1例の結果をえた。投与時菌交代を2例にみとめた。

## 59. T-1220 の眼科的応用のための基礎的、臨床的検討

大石正夫・西塚憲次・本山まり子  
小川 武・黒沢明充  
新潟大眼科

新合成ペニシリンである T-1220 の眼科的応用のための基礎的、臨床的検討を行なった。

1. 教室保存菌株に対する抗菌作用を調べると、本剤はグラム陽性球菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌にわたって、広い抗菌スペクトルを示した。

2. *Ps. aeruginosa* 20株に対する感受性は、1.6~

100 μg/ml に分布して、6.3 μg/ml に分布の山がみられ10株(50%)が占めていた。

3. *S. aureus* 20株は 0.4~≥100 μg/ml の間に分布し、6.3 μg/ml に5株(25%)があつて分布の山を示した。

4. 健康成人2名に1.0g 1回筋注した際の血中濃度は、1/2時間後に平均23.9 μg/ml の peak 値がえられ、以後漸減して6時間後1.0 μg/ml であった。

5. 白色成熟家兎に50mg/kg 1回筋注すると、前房水内へは1時間後1.01 μg/ml の peak 値に達し、2時間後は0.34 μg/ml の濃度をみとめたが、4時間後からは trace であった。

同時に測定した血中濃度は、1/2時間後47.0 μg/ml の peak がえられ、以後すみやかに減少して6時間後には trace であった。房水・血清比は1時間値で3.48% であった。

同様、50mg/kg 筋注して1時間後の眼組織内濃度は外眼部、眼球内部に比較的良好な移行を示した。

6. 臨床的に、小麦粒腫、慢性涙囊炎、急性涙囊炎、角膜潰瘍、眼窩蜂窩織炎、化膿性虹彩毛様体炎、全眼球炎の各症例に対して、本剤を1日2.0~6.0g 筋注、重篤例には1日4.0g 点滴静注して効果を検討した。

全11例中、著効1、有効7、やや効3の成績がえられた。

7. 副作用として、肝腎機能検査では異常値を示したものはなく、その他アレルギー反応など忌むべきものは1例にもみとめられなかった。

## 60. T-1220 の眼科領域における検討

徳田久弥・葉田野 博・萱場忠一郎  
杏林大眼科

## 1. 目的

新抗生物質 T-1220 が眼科領域において、臨床的に充分使用し得るかどうかを知る目的で次のような実験を行なったのでその成績を報告する。

## 2. 実験方法

## 1) 細菌学的検討

昭和51年度外来患者から分離した病原性ブドウ球菌44株に対する T-1220 の抗菌力を検討した。その方法は学会標準法に準じた。

## 2) 吸収

家兎に50mg/kg を静注および筋注し、一定時間毎に血液および房水を採取し、その移行濃度を測定した。また涙液内への移行も検討した。

次に投与後30分にて眼球を摘出し、家兎の眼組織内濃度を検討した。その測定方法は *B. subtilis* PCI 219

の芽胞液を検定菌とする薄層カップ法によった。

### 3) 点眼薬としての検討

本剤の5%溶液を点眼薬として用い、その刺激性および房水内移行濃度を測定した。

### 4) 臨床的検討

重篤な角膜感染症に本剤を点滴にて用いその効果を検討した。

### 3. 結論

本剤は病原性ブ菌に対しその MIC は  $50 \mu\text{g/ml}$  に集中した。静注および筋注にても房水内移行はさほど良いものではない。しかし眼組織内には多少とも移行が認められた。点眼液(5%)は刺激が少ないが投与後15分でも房水内移行は認められない。臨床的に角膜感染症に使用し、ある程度の効果は認められた。

## 61. 眼科領域における T-1220 の基礎的・臨床的研究

森山穂積・西 素子・笹岡厚子  
堀 知子・大橋裕一・真鍋礼三  
阪大眼科

(目的) T-1220 の眼局所への応用について検討した。  
(実験方法, 対象)

基礎実験: 白色家兎(2~2.5kg)を用いて、筋注、静注、結膜下注、球後注、点眼を行ない、眼部各組織への移行について、*Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌として使用し、ペーパーディスク法で測定した。

臨床実験: 眼科感染症に対する投与量の決定と、点眼、結膜下注射への利用について検討した。対象疾患は難治性角膜潰瘍、全眼球炎などに使用した。手術眼の前房内濃度についても検討した。

(結果) 基礎実験: CBPC を対照剤として比較検討した。筋注および静注投与で角膜、強膜への移行は T-1220 のほうが CBPC より良好であった。硝子体への移行は CBPC のほうがわずかに良好であった。T-1220 は CBPC にくらべて前眼部感染症に应用する価値があると思われた。

臨床実験: 難治性角膜潰瘍症例に対して、1g 筋注1回、2g 筋注1回、2g 筋注1回と12.5%点眼液1日6回の各グループで検討した。点眼併用群で3例3眼に有効であった。全眼球炎に対しては2g、1日2回点滴を行ない、症状の進行を阻止しえた。術前投薬として T-1220 を1g 筋注し、1時間および2時間目の血中と房水中濃度を測定しかなりの移行を認めた。

副作用として全身皮疹例と上腕注射部に皮下出血例の2例を経験した。

## 62. T-1220 の前房内移行ならびに臨床的検討

佐藤安雄・三島恵一郎・高久 功  
長崎大眼科

### (1) 実験方法

成人白内障患者に術前 T-1220 1g を静注あるいは筋注し、手術時に前房水を採取し前房内濃度を測定した。

白色家兎に本剤 20mg/kg 筋注し、前房内濃度を経時的に測定した。

検定菌には *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を用い、標準曲線には 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて薄層平板カップにて測定した。

### (2) 臨床使用例

眼窩蜂窩織炎、化膿性虹彩毛様体炎、涙囊炎、網膜剥離術後の緑膿菌感染症に対し本剤を1回1g1日/回~2回静注あるいは点滴静注し、臨床効果ならびに副作用について検討したので報告する。

## 63. 耳鼻咽喉科領域における T-1220 に関する基礎的ならびに臨床的研究

岩 沢 武 彦  
札幌通信病院耳鼻咽喉科

新半合成 penicillin T-1220 の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で各標準菌株について抗菌力を調べた結果、グラム陽性、陰性菌に対して感受性を示し広域抗菌スペクトラムを有していた。とくに T-1220 は、臨床分離の *Pseudomonas aeruginosa* には  $6.25 \mu\text{g/ml}$  に MIC の集中化がみられ、*Proteus mirabilis* では  $3.13 \mu\text{g/ml}$  であり、また *Klebsiella pneumoniae* は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  に MIC の peak が認められた。T-1220 0.5~1g 静注時の血中濃度は、注射後15分~6時間後にわたり薄層カップ法で時間的推移を追跡し、また静注1時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃、上顎洞粘膜の組織内移行を測定した。さらに biophotography により各摘出組織片の菌発育阻止の状態を観察しえた。

耳鼻咽喉科領域の代表的な急性感染症に対して T-1220 を1日2~4g 静注療法を行ない、良好な臨床治療成績をえたが、とくに臨床的に副作用の発現はなかつたので報告した。

#### 64. 耳鼻咽喉領域における T-1220 の基礎的ならびに臨床的検討

三辺武右衛門・村上温子・小林恵子  
関東通信病院

アンピシリン誘導体である T-1220 について耳鼻咽喉感染症の治療に応用するにあたり、基礎的に検討し、臨床応用を試みた。

血中濃度 成人において本剤 0.5g, 1g, 2g を筋注し血中濃度を測定すると、そのピークは1時間にあり、1g 筋注では3人の平均値のピークは 27.5  $\mu\text{g/ml}$  で、6時間後にもなお測定可能であった。

抗菌力 臨床分離の *Staphylococcus aureus* に対する感受性分布をみると、ピークは 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にみられた。同様に *Pseudomonas* に対する本剤の感受性分布のピークは 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にみられ、また *Proteus mirabilis* 2株に対する MIC は 1.56, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。

なお、本剤筋注後の血中濃度と口蓋扁桃、上顎洞粘膜濃度を比較検討した。

臨床成績 化膿性中耳炎 14 例、腺窩性扁桃炎 11 例、耳鼻瘻 5 例、LUDWIG's angina など 33 例に使用して良好な治療成績を収めた。とくにグラム陰性菌 *E. coli*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* などの感染症、とくに化膿性中耳炎によく奏効し、グラム陽性菌ならびに陰性菌感染症にも有効な治験が得られた。とくに副作用はみられなかった。

#### 65. 耳鼻咽喉科領域における T-1220 の使用経験

河村正三・木村淑志  
順大耳鼻科

目的 アンピシリン誘導体の1つである T-1220 (富士化学工業) を耳鼻咽喉科領域の疾患に使用し、その臨床効果を調べるのが目的である。

方法 対象には急性炎症を選んだ。急性中耳炎 2 例、慢性中耳炎急性増悪症 5 例、急性外耳道炎 2 例、耳介軟骨膜炎 1 例、急性副鼻腔炎 3 例の合計 13 例である。年齢は 18 才以上の成人である。投与方法は T-1220 を 1 回 1g, 1 日 2 回の筋注を原則とし、他の抗生剤と消炎酵素の併用は避けた。中耳炎については投与前に可及的に膿汁を採取し、順大臨床病理学教室において T-1220 の MIC の測定を依頼した。臨床効果判定は著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に分類した。著効は投与 3 日以内に急性所見が消失したもの、有効は 6 日以内に急性所見が消失したもの、やや有効は 6 日以内に急性所見の改善は認められたが消失には至らなかったものである。

結果 急性中耳炎 2 例には著効。その 1 例の分離菌は黄色ブドウ球菌で MIC は 3.13  $\mu\text{g/ml}$ 。慢性中耳炎急性増悪症には著効 1 例、有効 3 例、やや有効 1 例で、分離菌の全てに対し MIC は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。急性中耳炎は 2 例ともに著効。耳介軟骨膜炎 1 例は有効。急性副鼻腔炎には有効 2 例、やや有効 1 例であった。

#### 66. 耳鼻感染症に対する T-1220 の臨床使用成績

関谷忠雄・大塚 基・長守満弥  
国立名古屋病院耳鼻咽喉科

急性、慢性の中耳炎、副鼻腔炎および耳鼻の瘤は耳鼻科領域で頻度の多い感染症で、その起炎菌はグラム陽性菌の他、陰性菌も増加し投与する抗生剤の選択に迷うことも多い。

T-1220 はグラム陽性および陰性菌に有効で、とくに *Klebsiella*, *Proteus* にも優れた抗菌力を示すとされているので、われわれは本剤を臨床的に投与してその治療効果を検討した。

症例は急性中耳炎 3 例、慢性中耳炎 5 例、耳鼻瘤 3 例、急性副鼻腔炎 5 例、慢性副鼻腔炎 10 例、鼻瘤 4 例、計 30 症例 (いづれも成人) で、T-1220 の投与方法は本剤の 4g を 20% ブドウ糖 40ml に溶解し 1 日 1 回または 2 回に分注 (静注) を行ない投与期間は 5~6 日とし、他の抗生剤、消炎剤の併用はさけた。

効果の検討としては自・他覚的炎症症状の推移を経日的に観察記録し一定の判定基準によってその効果を判定したが凡そ著効 33%, 有効 45%, やや有効 22% の成績を示し、やはり慢性より急性感染症に有効率が優るようであった。このさい同時に起炎菌の分離、同定、血液、肝機能、腎機能の検索も行なって検討を加えたが著明な変動は認められなかった。

なお投与した 30 症例のうちでは副作用を認めたものはなかった。

#### 67. T-1220 の皮膚科領域における基礎的臨床的研究

徳田安章・外間 治夫・大塚秀人  
若新多汪・東 ちえ子・権東 明  
東京医大皮膚科

新抗生剤 T-1220 (CBPC 系) について若干の検討を行なったのでその結果を報告する。

##### 1) 病原黄色ブドウ球菌の感受性

治療学会制定の方法により、膿皮症患者から採取した 66 株について MIC を検索したところ、分散のピークは

1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあり、正常分布を示していた。これに対し CBPC は 3.13  $\mu\text{g}$  を中心とした正常分布であり、結果として1段階程度の強い感受性を認めた。

#### 2) 血中濃度

Cross-over 法により、4例について 1.0, 0.5g 筋注による血中濃度を経時的に検索、比較したが、大差がなかった。

#### 3) 皮膚内濃度 (家兎)

血中濃度の 1/4~1/3 程度で消長し、CBPC と T-1220 ではほとんど差異を認めなかった。

#### 4) 臨床効果

深在性膿皮症 10 例において、有効率は約 70% であった。

#### 5) 副作用

皆無であった。

### 68. T-1220 による皮膚感染症の治療成績

久木田 淳・滝沢清宏・中林康青

東大皮膚科

癩 2 例、癩腫症 2 例、伝染性膿痂疹 2 例、皮下膿瘍 2 例、第 2~3 度熱傷 2 例、瘡瘡 2 例、毛のう炎、ポックハルト膿痂疹、臀部慢性膿皮症、皮膚潰瘍 (細網肉腫) 各 1 例、合計 18 例につき治療を行なった。治療に用いた T-1220 は成人で 1 日 2g、小児で 500mg~1g を 1 日 1~2 回静注または筋注した。3~7 日の使用でほとんど治癒状態に至った著効例は 11 例、症状の著しい改善をみた有効例は 5 例、やや有効 1 例、無効は集簇性瘡瘡の 1 例であった。病原分離菌 (原因菌) は *St. aureus* 7 株、*St. epidermidis* 2 株、*Pseudomonas aeruginosa* 3 株、*E. coli* 2 株、*Enterobacter* 1 株、*Proteus rettgeri* 1 株であった。化学療法学会基準法に準じて T-1220 のこれらに対する MIC を測定した。*St. aureus* では 6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  ( $10^6$  個/ml), 12.5~100  $\mu\text{g/ml}$  ( $10^8$  個/ml), *St. epidermidis* では 0.10~0.39 (0.20~0.78), *Ps. aeruginosa* 1.56~12.5 (3.13~25), *Enterobacter* 3.13 (6.25), *Pr. rettgeri* 3.13 (6.25), *E. coli* >100 (>100) であった。病原分離の黄色ブ菌に対する感受性がやや低く、これらは 3 濃度ディスク法による他の PC 系薬剤に対してもその感受性はおおむね低い。グラム陽性桿菌による症例に対する臨床効果は良好のことが多かった。静注後の嘔気が 2 例、顔面発赤と胸内苦悶感が 1 例にみられた。

### 69. 皮膚科領域の T-1220

荒田次郎・山本康生

洲脇正雄・野原 望

岡山大皮膚科

皮膚科領域における T-1220 について、基礎的、臨床的に 2, 3 の検討を行なった。

(方法) 1) 最近皮膚感染症から採取した黄色ブ菌 33 株について本剤の MIC を、化学療法学会標準法にて検討した。2) 200g 前後の Wistar 系ラットに、本剤 10 mg/kg を、10 mg/ml の液として筋注した後、血清濃度、皮膚内濃度を 30 分、1 時間、2 時間、4 時間各 4 匹づつについて検討した。測定法は、*Sarcina lutea* S 531 を用いるカップ法によった。3) 皮膚感染症 (岡大皮膚科外来および入院) 7 例に本剤を使用した。1 日 2g 1~2 回筋注した。

(結果) 1) 黄色ブ菌に対する MIC の分布は 0.4  $\mu\text{g/ml}$  2, 0.8  $\mu\text{g/ml}$  1, 1.6  $\mu\text{g/ml}$  1, 3.2  $\mu\text{g/ml}$  4, 6.3  $\mu\text{g/ml}$  3, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  14, 25  $\mu\text{g/ml}$  0, 50  $\mu\text{g/ml}$  1, 100  $\mu\text{g/ml}$  7 株であった。2) ラットの血中、皮膚内濃度については検討中。3) 7 例の皮膚感染症に用い、著効 2, 有効 2, 無効 2, 不明 1 であった。

#### 誌 上 発 表

### 70. KW-1062 に関する細菌学的評価

中沢昭三・佐藤 清・皆川治重

吉田 勇・能勢恵美子・竿下尚子

京都薬大微生物

KW-1062 に関して Gentamicin (GM), Tobramycin (TOB), Dibekacin (DKB), Kanamycin (KM) を比較薬剤として検討を行なったので報告する。

#### 1. 抗菌スペクトラム

*Streptococcus*, *Diplococcus*, *Clostridium* の一部菌種を除く Gram (+) および Gram (-) 菌に対して KW 1062 は幅広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力の強さは GM と同程度で DKB, TOB, KM より優れている傾向が見られた。

#### 2. 臨床分離株に対する感受性分布

日本化学療法学会感受性測定法に基づき約  $10^8$  cell/ml を 1 白金耳接種した時の MIC を測定した。本剤の *Ps. aeruginosa* 87 株に対する感受性分布のピークは GM と同じく 3.12  $\mu\text{g/ml}$  であり、TOB, DKB よりやや劣った。*Serratia* 12 株に対しては GM, 本剤とも 0.39  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有し、他剤よりすぐれた結果が得られた。*Proteus* 33 株、*E. coli* 71 株、*K. pneumoniae* 20 株に対しては KM を除く 4 剤はほぼ同程度の抗菌力を

有し, *Staph. aureus* 49 株に対しては本剤は他剤より優れた結果が得られた。

### 3. マウス実験的感染症に対する治療効果

*Ps. aeruginosa* 3 株に対する治療効果 (ED<sub>50</sub>) は GM とほぼ同様であった。また投与方法については頻回投与より単独投与で優れた結果が得られた。

## 71. KW-1062 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

広島大薬理学

KW-1062 の一般薬理作用を検討し、つぎの結果を得た。Pentobarbital 麻酔ウサギの血圧、呼吸に対し 10 mg/kg 以上の量で血圧を下降し、50 mg/kg 以上で呼吸を抑制した。なお、血圧下降作用は atropine あるいは vagotomy によりほとんど影響されず、adrenaline および acetylcholine 感受性に対し影響なかった。無麻酔ウサギの心電図所見では 100 mg/kg で一過性の徐脈があるほかは変化なかった。摘出モルモット心房に対し  $5 \times 10^{-5}$  g/ml 以上で自動運動を抑制し、この抑制作用は atropine の前処置によりほとんど影響されなかった。摘出ウサギ耳殻血管に対し  $2 \times 10^{-1}$  g/ml までほとんど影響を与えなかった。ウサギ腹部皮膚血管透過性に対し、10  $\mu$ g 以上の量で亢進した。摘出ウサギ腸管に対し  $10^{-4}$  g/ml 以上で抑制し、BaCl<sub>2</sub> の亢進作用を軽度抑制した。摘出モルモット腸管に対し  $10^{-4}$  g/ml 以上で抑制し、histamine および acetylcholine の筋緊張上昇作用を抑制した。摘出モルモット気管に対し  $10^{-4}$  g/ml 以上で抑制した。摘出ラット子宮に対し、非妊  $2 \times 10^{-5}$  g/ml、妊娠  $2 \times 10^{-6}$  g/ml 以上で抑制した。ラット横隔膜神経筋標本に対し  $5 \times 10^{-4}$  g/ml で間接刺激による収縮を軽度抑制した。TISLOW らの方法によりマウスの筋麻痺作用を検討すると ED<sub>50</sub> は 198.4 mg/kg (LD<sub>50</sub> の約 1/2) であった。さらに、*d*-tubocurarine, neostigmine, CaCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub> との併用作用から、この筋麻痺作用は curare 様であるが、*d*-tubocurarine の作用機序とは若干異なることをみとめた。ウサギ角膜に対し 10% 溶液まで影響を与えなかった。KW-1062 連続投与ラット (7 日間) では体重の軽度減少、尿中電解質排泄量がわずかに減少するほかには尿所見には著明な変化はみられなかった。

## 72. KW-1062 に関する薬理学的研究

### 第 2 報

体内動態

荒谷 春恵・山中 康光

河野 静子・建石 英樹

広島大薬理学

KW-1062 の体内動態について検討し、つぎの結果を得た。ラットに KW-1062 5 mg/kg を尾静脈から注射した際の体内分布は、血清および臓器内濃度は時間の経過にしたがい減少し、2 時間後では低値になった。血清および腎に高く、腎では 10 分後に 25.2  $\mu$ g/g であり、肝および筋では非常に低値をしめた。ラットに KW-1062 5 mg/kg を筋注した際の体内分布は、静注の場合と同様であり、最高濃度は血清では 15 分後—53.09  $\mu$ g/ml および腎では 20 分後—32.58  $\mu$ g/g であった。マウスに KW-1062 5 および 10 mg/kg を筋注および皮下注した際の体内分布はラットの場合とほぼ同じ傾向であり、濃度と用量の間にも相関がみられた。マウスに KW-1062 を 5 および 10 mg/kg 経口投与した際には血清および臓器内濃度は腸管を除き非常に低値であり、腸管内には特定の部分に非常に高濃度みとめられた。血清および注射側の筋肉での half life はラットでは 5 mg/kg 静注では血清—8.23 分であり、筋注の場合血清—37.26 分および筋肉—20.56 分であった。マウスの場合も同程度の値を得た。ラットに KW-1062 5 mg/kg を静注あるいは 5~50 mg/kg を筋注した際の尿中排泄は比較的速く排泄され、24 時間では約 70% の回収率であった。妊娠ラットに 5 mg/kg 静注および筋注した際 2 時間後の胎仔内移行は胎仔血清—0.65~0.83  $\mu$ g/ml であり、比較的胎仔内に移行しにくかった。ラット脂肪と緩衝液との分配係数は中性~アルカリ側ではやや高く (1.0 以下)、さらに、各 pH での生物学的活性と分配係数との間に相関がみられた。

## 73. 新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1062

### に関する研究 第 1 報

抗菌作用について

佐藤 清・丸茂 博大

協和醸酵工業(株)医薬研究所

目的: KW-1062 は *Micromonospora sagamiensis* var. *nonreducans* MK-62 によって産生されるアミノ配糖体系新規抗生物質である。その化学構造は、Gentamicin (GM と略) Cia の 6'-NH<sub>2</sub> 基が、6'-NHCH<sub>3</sub> 基に置換されたものである。本物質の *in vitro* および *in*

*in vivo* の抗菌力を知る目的で GM と比較検討したので、その結果を報告する。

実験結果：KW-1062 の抗菌スペクトルは Gram 陽性菌、陰性菌と広範囲で、その抗菌力の強さは GM とほぼ同程度であった。臨床分離緑膿菌は本物質に良好な感受性を示し、その感受性分布は GM と同様であった。KW-1062 の抗菌力は、数種の菌種で GM と同様に培地の pH 酸性側で抗菌力の低下が認められるが、血清、接種菌量の影響は少なかった。耐性菌によるアミノ配糖体系抗生物質の酵素的不活性化の中で、6'-N-Acetylation に対しては、KW-1062, GM C<sub>1</sub> は安定であり、一方、GM C<sub>2</sub>, C<sub>1a</sub> は不活性化を受けた。6'-N-Acetylation 耐性菌に感受性が認められる点は本物質の1つの特色と言える。KW-1062 の各種 Gram 陽性菌、陰性菌による実験的マウス腹腔内感染症に対する治療効果で、*in vitro* の強い抗菌力が *in vivo* でも再現され、GM に匹敵する成績を示した。6'-N-Acetylation 耐性緑膿菌による感染症には GM に優る治療効果を示した。

まとめ：KW-1062 の抗菌作用は、*in vitro* および *in vivo* においてほぼ GM と同様であった。6'-N-Acetylation 耐性菌に対しては KW-1062 のほうが GM より優れていた。

#### 74. 新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1062 に関する研究 第2報

吸収、体内分布、排泄、代謝について

佐藤 清・丸茂博大  
協和醗酵工業(株)医薬研究所

目的：KW-1062 の生体内動態を知る目的で、各種実験動物に KW-1062 を皮下あるいは筋肉内投与し、吸収、体内分布、尿中排泄、胆汁排泄、尿中代謝物について検討した。Gentamicin についても同時に行なった。

方法：実験動物としてマウス、ラットおよびイヌについて検討し、測定方法は *B. subtilis*. ATCC 6633 を検定菌とする Cup 法の Bioassay で行なった。

実験結果：KW-1062 を上記3種の実験動物に 10mg/kg 筋肉内（マウスは皮下）1回投与した場合、血中濃度はいずれの実験動物でも投与後 15~30 分に約 15~20  $\mu\text{g/ml}$  の最高濃度を示し以後急速に血中から消失し 4 時間でわずかに検出される程度であった。マウス、ラットでの体内分布では腎への移行性が著明に高く持続的で、他の臓器については、肺、脾、筋肉、心、肝へも移行がみられた。KW-1062 の体外排泄は主として尿中に行なわれラット、イヌいずれの実験動物でも 24 時間に投与量の約 80% が尿中に回収された。尿中に排泄される抗菌

活性物質は Bioautography の結果から未変化体の KW-1062 であることを確認した。胆汁への排泄は極めて低率であった。以上の諸成績は Gentamicin の場合と大差を認めなかった。

まとめ：KW-1062 の筋肉内（マウスは皮下）投与により、マウス、ラット、イヌでは 15~30 分後に最高血中濃度を示し以後すみやかに低下した。体内分布では腎への移行性が著しかった。尿中排泄率は約 80% で本剤の主排泄経路は尿路と考えられる。生体による代謝は受けないと思われる。

#### 75. 新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1062 に関する研究 第3報

KW-1062 標識体の吸収、分布、排泄

石井昭男・皆川治重  
奥村修造・出口隆志  
協和醗酵工業(株)医薬研究所

(目的)

KW-1062 の <sup>3</sup>H および <sup>14</sup>C-標識体を合成し、ラットおよびマウスでの吸収、分布、排泄を検討する。

(方法および結果)

1) <sup>3</sup>H-KW-1062 を白金黒触媒下、水素交換反応により合成した。

2) ラットの血漿中、尿中濃度について、放射能測定と抗菌活性との比較をし、両法とも、ほぼ一致した。

3) ラットに <sup>3</sup>H-KW-1062, 10 mg/kg を筋肉注射した時、投与部からは速やかに吸収され、血漿中では 15 分後で最大濃度となり、約 1.5 時間の半減期で減少した。また血液中の放射能の 9 割は血漿中に存在した。

尿中排泄は主な排泄経路で 3 時間までに 84.5% 排泄され、48 時間までに 96.3% に達した。糞中排泄は少なく、48 時間までに 1% であった。

4) 尿中には代謝物は検出されなかった。

5) マウスに <sup>14</sup>C-KW-1062, 60 mg/kg 筋肉注射した時の全身オートラジオグラフィーでは、腎、骨端部、膀胱に多くの放射能が認められたが、4 時間以降では、尿、腎を除いて他組織には、ほとんど放射能活性は認められなかった。腎では時間により分布の差が見られ、尿中排泄の多い初期（1 時間以内）では相対的に髄質部に多く、4 時間以降 3 日後においては皮質部にだけ放射能活性が認められた。

## 76. 新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1062 に関する研究 第1報

一般薬理作用

橋本 惟・市川俊司・小嶋哲夫  
協和醸酵工業(株)医薬研究所

目的：KW-1062 の一般薬理作用を検討した。

結果：1) 中枢神経系に対する作用：マウスの自発運動量，抗痙攣作用，鎮痛作用，協調運動失調作用，催眠増強作用およびラットの体温測定では 160 mg/kg S.C. 以下でとくに作用を認めなかった。ウサギ脳波，ネコ脊髄反射でも 20 mg/kg I.V. 以下でなんの影響も見られなかった。ネコの平衡器，聴覚器系に対し 50 mg/kg I.M. 4 Week 投与で極めて軽度の平衡障害を示したが Gentamicin (GM) に比べその活性は 1/2 以下であった。

2) 呼吸・循環器系に対する作用：イヌでは 8~32 mg/kg I.V. で極めて一過性の軽度呼吸数増加，血圧下降を示し，ウサギでは上記変化と心電図上，R-R の延長，心搏数減少を示したが，GM より弱かった。ウサギ摘出心臓，モルモット摘出心房は  $10^{-4}$ ~ $10^{-3}$  g/ml で抑制し，ウサギ耳介血管は  $10^{-4}$  g/ml で拡張した。自律神経作用薬，血圧反射およびネコ瞬膜に対しなんら影響を与えなかった。

3) 平滑筋・骨格筋系に対する作用：ウサギ摘出腸管，ラット摘出子宮の自動運動を  $10^{-5}$ ~ $10^{-4}$  g/ml で抑制した。モルモット摘出腸管における各種収縮薬に対し  $10^{-4}$  g/ml 以上で非特異的拮抗作用を示した。ラット摘出横隔膜一神経筋は  $10^{-4}$  g/ml 以上で遮断作用を示した。マウスの *d*-Tubocurarine の致死率を 20 mg/kg S.C. 以上で増強し，KW-1062 の急性毒性は Neostigmine で減弱した。この活性は GM の 1/4 であった。

以上，KW-1062 の一般薬理作用は人体常用量 (1.6~2.5 mg/kg IM) の 64~100 倍で生ずるもので，GM に比べ弱かった。

## 77. KW-1062 の基礎的検討

勝亦 瞭一・川辺 晴英  
倉茂 達徳・三橋 進  
群大微生物

新しいアミノ配糖体系抗生物質 KW-1062 についての抗菌力および感染治療実験の結果を報告する。被検菌は全て人病巣由来株を用い，対照薬剤として GM, DKB を使用した。

### 1. 臨床分離株に対する抗菌性

*E. coli* (50 株)，*Kleb. pneumoniae* (50 株)，*Serratia*

*marcescens* (35 株)，*Proteus groups* (計 147 株) の感受性分布はいずれも 0.8~1.6  $\mu$ g/ml に MIC ピークがみられ，GM と同等で DKB より優れていた。*Ps. aeruginosa* (200 株) では MIC ピークが 3.2  $\mu$ g/ml にあり，DKB (MIC ピーク 1.6  $\mu$ g/ml) よりやや劣るものの GM と同等の抗菌力を示した。数% の高度耐性株 (MIC 100  $\mu$ g/ml 以上) を含めて KW-1062 は GM および DKB との間で交叉耐性が認められた。ブドウ球菌 (50 株) でも GM と同程度であった (MIC ピーク 0.4  $\mu$ g/ml)。なお，緑膿菌および大腸菌各 20 株で調べた MBC は GM 同様，MIC と同一か 1 段高いだけなので本剤は殺菌的に作用するものと思われる。

### 2. 感染治療効果

ICR 系マウスの腹腔内に菌を感染させ，1 時間後に 1 回薬剤を皮下注射した。*E. coli* K-16 株感染症では KW-1062 および GM の ED<sub>50</sub> (信頼限界 95%) は 1.0 mg/kg，DKB のそれは 2.1 mg/kg であり，*Ps. aeruginosa* NC-5 感染症では KW-1062, GM, DKB の ED<sub>50</sub> は各 18.6, 25.2, 5.6 mg/kg であった。*In vitro* と同様に GM と同等の治療効果が認められた。

## 78. 2, 3 の菌における KW-1062 に対する耐性獲得に関する実験的研究

西沢 貞子・前田 伸子  
小林 宏行・北本 治  
杏林大第一内科

目的：KW-1062 を中心とした 2, 3 の新しい抗生物質に対する耐性獲得のパターン，および交叉耐性の有無を明確にする目的で，試験管内実験を行なった。

方法：とくに呼吸器感染症にみられる数種の起炎菌 (肺炎双球菌，黄色ぶ菌，溶連菌，肺炎桿菌，緑膿菌等) について，KW-1062, PC 904, CFX, GM, DKB 等の薬剤中にて恒量継代培養を行なった。

成績および結論。KW-1062 に対する肺炎双球菌，黄色ぶ菌，溶連菌等の耐性上昇は比較的すみやかであったが，肺炎桿菌においては，他剤に比し耐性上昇は，遅延する傾向がみられた。

また，KW-1062 耐性菌は GM, DKB 等と，交叉耐性が示された。

## 79. 最近臨床材料から分離したグラム陰性桿菌に対する KW-1062 と他アミノグリコシド剤との抗菌力の比較

小 酒 井 望

順大臨床病理

小 栗 豊 子

同 中 検

### 目的

KW-1062 のグラム陰性桿菌に対する抗菌力を現在使用されているアミノグリコシド剤と比較検討するにある。

### 実験材料および方法

使用菌株は最近当検査室において各種臨床材料から分離した *Haemophilus* 属 97 株, 腸内細菌群 (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*) 370 株, 緑膿菌 53 株, 合計 520 株である。MIC の測定は本学会標準法に従って行なった。なお *Haemophilus* 属はチョコレート寒天を, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* は遊走を防ぐ目的で寒天濃度を 3% とした Heart infusion 寒天を用いた。KW-1062 との比較には GM, TOB, DKB, AMK, KM, SM の 6 剤を使用した。

### 結果

用いたグラム陰性桿菌 520 株の KW-1062 に対する抗菌力はほぼ GM と相関するものと思われた。*Serratia* では KW-1062 および GM に対する抗菌力が DKB, TOB に比べやや優れていたが, その他の菌種では 4 剤とも抗菌力に大差は認められなかった。KW-1062 と AMK との比較では, 感性株の MIC のピークは AMK に比べ KW-1062 のほうがより低い濃度の部分に認められたが, 耐性株の出現率は AMK のほうが非常に少なかった。KM, SM では他の 4 剤に比べ耐性株がかなり多かった。

## 80. KW-1062 の基礎的検討

長谷川弥人・富岡 一・小林芳夫

慶大内科

目的: 新しく開発された Aminoglycoside 系抗生剤 KW-1062 につき基礎的検討を行なった。

実験材料および方法: 1972 年~79 年までに血中から分離したグラム陰性桿菌 (GNR), 1975 年臨床材料由来 GM 耐性 GNR を使用した。最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は化学療法学会の基準に従い, 平板希釈法で, HIB 24 時間培養菌液の 100 倍希釈菌液を用いて行なった。比較対照薬剤として GM, DKB, AMK を使用し

た。SBPC と KW-1062 の併用効果の検討は *P. aeruginosa* を用い平板希釈法で行なった。

結果: KW-1062 は血中由来 *P. aeruginosa* 26 株中 9 株に 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , 6 株に 6.25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示し, GM とほぼ同等, DKB にやや劣り, AMK より優れた抗菌力を示した。血中由来 *E. coli* 23 株には 6 株に 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , 5 株に 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , 5 株に 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , 6 株に 3.13  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示し, GM とほぼ同等, AMK, DKB より優れた抗菌力を示した。また血中由来の *Klebsiella* 18 株中 13 株での MIC は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  で, GM とほぼ同等, DKB, AMK より優れた抗菌力を認めた。しかし GM 耐性 *E. coli* 30 株中 1 株は KW-1062 に 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であったが他は 25  $\mu\text{g/ml}$  (7 株), 50  $\mu\text{g/ml}$  以上 (22 株) であった。GM 耐性 *P. aeruginosa* (28 株) では全株が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上, *Klebsiella* (26 株) では 25  $\mu\text{g/ml}$  (3 株), 他の 23 株は 50  $\mu\text{g/ml}$  以上で, GM, DKB, AMK と KW-1062 との間には交叉耐性をみとめた。一方, KW-1062 と SBPC 間では *P. aeruginosa* に対し *in vitro* にて相乗作用が認められた。

## 81. KW-1062 の臨床的研究

加藤康道・斉藤 玲

北大第二内科

中山 一 朗

札幌鉄道病院内科

富沢 磨 須 美

健康保険北辰病院内科

〔目的〕新しいアミノグリコシド系抗生物質 KW-1062 の臨床効果を検討した。

〔方法〕対象は呼吸器感染症 1 例(慢性気管支炎 1 例), 尿路感染症 14 例(急性腎盂腎炎 2 例, 急性腎炎 2 例, 急性膀胱炎 9 例, 慢性膀胱炎 1 例)の計 15 例である。

薬剤の投与方法は, 1 回 40 mg を 1 日 2 回筋注し, 4~11 日間投与した。効果判定は, 自覚症状の推移と細菌培養成績により行なった。

〔結果〕慢性気管支炎例では, 喀痰, 咳嗽の改善が見られ有効であったが, 検出菌は *Klebsiella* から *Proteus mirabilis* に変化した。

尿路感染症では, 14 例中 12 例に菌の消失が見られたが, このうち慢性膀胱炎の 1 例は, 投与中止後, 再排菌, 菌交代を見ている。無効の 2 例は, 共に *E. coli* が検出されていたが, いずれも糖尿病を基礎疾患としていた。

副作用としては, 頭痛 1 例, 眩暈+耳鳴 1 例を見たが, 投与中止により回復した。この 2 例では Audiogram

上の変化は認められなかった。

慢性膀胱炎の1例で、赤血球、色素の軽度減少が見られた。また、治療前に腎障害の有った2例では、治療後、とくに腎機能の悪化は見られなかった。15例中11例にAudiogramを行なったが、いずれも治療後の変化は認められなかった。

## 82. 種々な肺感染症に対する KW-1062 の使用経験

長浜文雄・山本征司・安田恵也

中林武仁・小六哲司・斎藤孝久

国立札幌病院・道がんセンター呼吸器科

9名の難治性肺感染症（重症肺嚢胞症、肺結核、肺線維症それぞれ1、塵肺症2、原発性肺癌3、細気管支炎1）の喀痰中細菌は *Ps. aeruginosa* 4、*Klebsiella pn.* 2、不明3に対して KW-1062 を1回40mg、1日3回の筋注を5日～12日間実施し、胸部X-P、血液所見、喀痰中細菌の消長、自覚症状等から、それぞれの効果を検討し、次の成績をえた。

*Ps. aerug.* に因ると考えられた45歳、♂の細気管支炎は本剤の5日間の治療により、胸部X-Pの改善、起炎菌の消失、自覚症状の改善をみて「著効」と判定した他、重症肺のう胞症の喀痰中の *Ps. aerug.* の消失、喀痰量減少ならびに呼吸困難の改善等から「有効」とした各1例の他、「やや有効」と判定された3例、有効率55.6%の成績がえられた。そして、本剤使用前後の腎肝機能検査上、本剤によると考えられる副作用も皮膚発疹や眩暈、難聴等の副作用は1例にもみられなかった。

本剤は難治性肺感染症例には試みるべき薬剤と考えられた。

## 83. 呼吸器感染症に於ける KW-1062 の 治験成績

荒井澄夫・本田一陽

西岡キヨ・滝島 任

東北大第1内科

呼吸器感染症7例を対象とし、KW-1062、40mgを1日2回筋注投与した。内訳は放射線療法直後の肺癌に合併した気道感染1例、虚血性心疾患による心不全に合併した肺炎2例、慢性気管支炎1例、慢性気管支梢炎2例、重症肺結核症に合併した膿胸1例である。7例中6例が58才以上の高令者で、KW-1062使用前にも長期間に渉り、種々のアミノ配糖体抗生物質を使用したにもかかわらず死亡した慢性気管支梢炎を初めとして、いずれも重症基礎疾患を有するものである。検出菌は喀痰定

量培養法で得られた *Pseudomonas aeruginosa* 3例、*Proteus morgani* 1例、*E. coli* 2例、*Klebsiella* 1例である。このうち菌学的改善のみられたのは7例中4例で *Pseudomonas aeruginosa* 1例、*Proteus morgani* 1例、*E. coli* 2例に認められた。臨床効果については下熱4例中4例、CRPの改善4例中4例、赤沈の改善7例中2例、白血球数の改善2例中0、胸部X線写真では明確に改善のみられたのはなかった。使用前後において肝機能、腎機能、聴力検査、その他臨床的に異常の認められたものはなかった。以上、KW-1062の使用により呼吸器感染症7例中4例に改善が認められた。

## 84. KW-1062 の基礎的、臨床的研究

渡辺 彰・佐々木昌子・斎藤園子

大泉耕太郎・今野 淳

東北大抗酸菌病研究所内科

（目的） KW-1062 の基礎的、臨床的検討。

（実験方法） 1) 化学療法学会標準法で測定した臨床分離 *Kleb. pneumoniae* 22株、*Ps. aeruginosa* 12株に対する本剤のMICを、同時測定のGMおよびDKBのMICと比較検討した。

2) 呼吸器感染症4例に本剤を投与し、臨床効果を観察した。

（結果） 1) *Kleb. pneumoniae* 22株に対するMICは全株12.5μg/ml以下であり、3.12μg/mlにピークを有し、1/2および1段階ずつの差でGM、本剤、DKB、という抗菌力の順を示した。*Ps. aeruginosa* 12株に対するMICは2株を除いて12.5μg/ml以下であり、12.5μg/mlにピークを有し、1段階ずつの差でDKB、GM、本剤、という抗菌力の順を示した。2) 臨床成績：①急性肺炎4例に本剤を投与した結果、有効1例、無効3例であった。②有効1例は、CEX、ABPC+MCIPC、DKB等に抵抗し、*Kleb. pneumoniae* の消失しなかった原発性肺炎で、本剤投与後、菌消失、レ線像および臨床症状の改善を得て著効と判定した症例である。③無効3例中2例は肺癌に合併し、いずれも *Kleb. pneumoniae* を分離した肺炎で、本剤投与後の細菌学および臨床的な改善は得られなかった。この2例中1例では、本剤投与前も投与後も尿から *E. coli* を分離した。無効第3例目は、肺線維症および気管支拡張症に合併し他剤に抵抗した肺炎で、*Ps. aeruginosa* を分離したが、本剤による改善は得られなかった。④副作用はいずれの例にも認められなかった。

## 85. KW-1062 の基礎的、臨床的研究

武田 元・川島士郎・庭山昌俊  
岩永守登・蒲沢知子・鈴木康稔  
木下康民

新大第二内科

われわれは KW-1062 (以後 KW) の 1) 吸収, 排泄, 代謝, 2) CBPC や SBPC との相互作用, 3) 腎毒性, 4) 臨床成績, について検討したので報告する。

1) 健康成人 3 人に KW と GM を cross over で各々 100 mg 1 回筋注した。血中濃度の peak は 1 時間で, KW 5.3  $\mu\text{g/ml}$ , GM 5.4  $\mu\text{g/ml}$ , 半減期は各々 1.72 と 1.65 時間であった。尿中回収率は 6 時間で KW 82.6%, GM 96% であった。また, 4 人の腎機能障害者 (Ccr 9.5, 12.1, 34.9, 46 ml/min.) に KW 100 mg 1 回筋注した。血中半減期は各々 10.8, 10.6, 4.3, 2.2 時間であった。さらに, 腎機能障害者に KW を筋注し, その尿を Bioautogram で調べたが, 活性代謝物はみられなかった。

2) CBPC や SBPC による KW の不活化を *in vitro* で検討した。CBPC または SBPC と KW を pH 7.8 の 1/15 M-PBS を溶媒にして混合し, 37°C で incubate すると KW の活性は 12 時間後から明らかに低下した。

3) 家兎に KW, GM, DKB を各々 100 mg/kg/日, 10 日間連日筋注した。その尿所見, BUN, 血清クレアチニン値, 各抗生物質の血中濃度, 10 日間筋注後の腎組織所見から, KW は GM や DKB に比べて明らかに腎毒性が弱いと考えられた。

4) 敗血症 (起因菌 *E. coli*) 1 例, 腎盂腎炎 (*P. mirabilis*, *E. coli*) 2 例, 膀胱炎 (*Serratia*) 1 例, 肺炎 (不明) 1 例に KW 80~160 mg/日を筋注した。膀胱炎の 1 例を除いてすべて治癒し, 有効と判定した。無効であった膀胱炎の 1 例は von Recklinghausen 病と糖尿病があり, 膀胱留置カテーテルが挿入されていた症例であった。

## 86. KW-1062 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  
秋田鉄道病院薬剤科

新アミノグリコシッド系抗生剤 KW-1062 に検討を加えた。

成人 2 例, 50 mg 筋注後の血中濃度は 1 時間 5.4~6.1, 2 時間 4.0~4.7, 4 時間 3.1~3.2, 8 時間 0.72~

0.9, 12 時間 0.27  $\mu\text{g/ml}$  で, 尿中濃度は 0~4 時間 80~140, 4~10 時間 56~50, 10~16 時間 16~9  $\mu\text{g/ml}$  で, 16 時間尿中回収率は 63~69% であった。

また, 成人 2 例, 60 mg 筋注後の血中濃度は 1 時間 9.7~14, 2 時間 5.1:8.0, 4 時間 2.7~5.0, 8 時間 0.45~1.2, 12 時間 0.22~0.24  $\mu\text{g/ml}$  で, その際の尿中濃度は 0~4 時間内 200~280, 4~8 時間 84~24, 8~16 時間 16  $\mu\text{g/ml}$  で, 16 時間回収率は 99~96% であった。すなわち, 明らかな dose response がみとめられた。

臨床的に嚥下性気管支炎, 中葉症候群の発熱にある程度有効であり, 重症肺化膿症の 1 例に PC 剤投与と併行して, 本剤 100 mg/日の吸収を行ない, また急性期をすぎた肺化膿症の例に, 60 mg $\times$ 3/日の筋注を 14 日間行ない, それぞれ有効性がみられた。とくに副作用はみられなかった。

## 87. KW-1062 に関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸・青木信樹  
信楽園病院内科

若林伸人・林 静一  
同 薬剤科

新アミノ配糖体系抗生剤 KW-1062 について, 腎機能障害例に使用したときの血中濃度を測定し, また呼吸器感染症, 尿路感染症 13 例を本剤で治療する機会を得たので, その成績を報告する。

1. 腎機能中等度ないし高度障害例 2 例 (Ccr 36 ml/min., 8 ml/min.), 血液透析をうけている Ccr 5 ml/min. 以下の慢性腎不全例の非透析日 2 例, 透析日 1 例に KW-1062, 40 mg を筋注し, 血中濃度を測定した。

血中濃度の Peak は 1 時間ないし 2 時間後で 3  $\mu\text{g/ml}$  には達しないが, 血中濃度の低下は腎機能の障害の程度に応じて緩徐となり, 24 時間後でも Ccr 8 ml/min. 以下の症例では 1  $\mu\text{g/ml}$  以上残存した。ただ, 6 時間の血液透析をうけた腎不全例では低下が速く, 透析による除去は明らかであった。

2. 呼吸器感染症 10 例, 尿路感染症 3 例 (腹膜透析をうけている腎不全 1 例を含む) に KW-1062 による治療を行なった。原因菌が明かになったのは 8 例で *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter* などである。1 日量は呼吸器例では 80 mg から 240 mg, 尿路例は 40 mg から 120 mg で, 総投与量の最高は 47 日間で 9,720 mg を使用した肺炎例である。本剤の効果を確認した段階で SBPC, CBPC, CEZ などの併用を行なったのが 6 例あった。呼吸器例で無効, やや有効が各 1 例あった他

は全例により効果が得られた。副作用はみられなかった。

### 88. KW-1062 にかんする臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤  
嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也  
山路 武久・三枝幹文・井原裕宣  
慈恵大第二内科

アミノ配糖体剤の KW-1062 について、以下のような臨床的検討を行なった。

1. 抗菌力：臨床分離の *E. coli*, *Pr. mirabilis*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa* 各 50 株に対する本剤の MIC を GM, TOB, AMK のそれと比較した。

*E. coli* および *Pr. mirabilis* に対する本剤の MIC 分布は 1.56~12.5, 0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$  であり、TOB にくらべると劣るものの GM と同等、AMK よりは 1 段階強い抗菌力を示した。*K. pneumoniae* には 0.78~3.13  $\mu\text{g/ml}$  の MIC 分布で、TOB, GM とほぼ同等であった。*Ps. aeruginosa* には 0.39~ $\geq 100$   $\mu\text{g/ml}$  の幅広い分布を示したが、その peak は TOB と同等、GM, AMK より 1~3 段階程度すぐれていた。

2. 吸収, 排泄, 臓器内濃度：健康成人 2 例に本剤 60 mg を 1 回筋注した際の血中濃度は 1 時間後に平均 peak 値 9.54  $\mu\text{g/ml}$  を示し、以後は約 2.0 時間の血中半減期で減少した。筋注 6 時間までの尿中回収率は平均 76.5% であった。また腎機能障害が進行するにつれて本剤は長時間血中に残存するようになり、尿中回収率は低下した。

Wistar 系 rat に本剤 10mg/kg を筋注した際の臓器内濃度は腎で最も高く（皮質>髄質）、しかも約 70 時間の半減期で腎から徐々に消失した。

3. 臨床成績：本剤 1 日 80 mg, 14 日間使用し臨床効果を認めながらも、細菌学的には無効であった慢性腎盂腎炎の 1 例を経験した。

### 89. KW-1062 の基礎的臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・栗塚一男  
小山 優・橋本 嘉  
東京共済病院内科

新しい Aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 につき基礎的臨床的検討を行なったので報告する。

臨床分離の *Pseudomonas*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia* 各 50 株に対する本剤の抗菌力を GM と比較したところ、両者ともほぼ同程度であった。

健康成人男子 5 名に本剤 40 mg を筋注した際の血中

濃度は平均値で、30 分後 2.94  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間後 1.68  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間後 1.12  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間後 0.36  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間後 trace を示し、尿中排泄率は 8 時間までに 83.5% を示した。また 2 例の患者に 1 回 80 mg ずつ 12 時間毎に連続注射した場合の血中濃度を第 15, 第 16, 第 17 日目に調べたところ、僅かながら蓄積作用がみとめられた。

臨床実験例は呼吸器感染症 5 例、尿路感染症が 10 例である。呼吸器感染症は気管支拡張症の 2 次感染 3 例、肺癌, 肺結核の 2 次感染各 1 例で、4 例に *Pseudomonas*, 1 例に *Serratia* が検出され、このうち 3 例に除菌効果がみとめられた。尿路感染症は急性腎盂腎炎, 急性膀胱炎各 1 例, 他は慢性複雑性膀胱炎であった。急性のものは全例有効であったが、慢性のものはすべて *Pseudomonas* によるものであり 8 例中 4 例が無効であった。投与量は 1 日 80 mg のもの 7 例, 1 日 160 mg のもの 7 例, 1 日 120 mg のものが 1 例であった。

副作用としては 1 例において GOT, GPT の上昇がみられた外は特記すべきものはなかった。

### 90. KW-1062 の基礎的ならびに臨床的検討

島田 佐 伸・藤 森 一 平  
河 野 通 律・早 川 裕  
川崎市立病院内科

アミノグリコシッド系新抗生物質 KW-1062 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。病巣から新たに分離された各種細菌 36 株につき感受性を測定した。緑膿菌 10 株では 1 株だけが 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であったが他の 6 株は 25, 50, 100  $\mu\text{g/ml}$  に各 3 株ずつ分布していた。

8 株のクレブシエラでは 5 株が 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , 2 株が 3.12  $\mu\text{g/ml}$ , 1 株が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  とすべて感受性を示していた。大腸菌 8 株では 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に 2 株, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に 2 株, 3.12  $\mu\text{g/ml}$  に 4 株と高い抗菌力を示した。これに対し 10 株のセラチアでは 2 株が 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , 3 株が 3.12  $\mu\text{g/ml}$  であったのに対し 50  $\mu\text{g/ml}$  2 株, 25  $\mu\text{g/ml}$  2 株, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  1 株であった。以上の成績を GM, KM など、既存のアミノグリコシッド系抗生物質の抗菌力と比較検討したが、KM, GM との間には著明な差はなかった。次に臨床例についてみると使用症例は 5 例ですべて尿路感染症である。年齢は平均 69.6 才、いずれも何らかの基礎疾患を有して入院中に尿路感染症を合併したものである。薬剤の投与方法は 1 回 40~80 mg を 1 日 2 回筋注した。効果判定は自他覚所見の改善と尿中

菌の消失をもって行なった。原因菌は大腸菌2例, エンテロバクター, 腸球菌, 分類不明のグラム陰性桿菌各1例である。1日使用量は4例で80mg, 1例で160mgである。成績は著効1例, 有効3例, 無効1例であった。薬剤使用前後に血液像, 肝機能, 血清クレアチニンなどを検索したが特別な変動はみられなかった。また発疹などの副作用もなかったが1例で注射部位の疼痛がみられた。

## 91. KW-1062 に関する研究

真下啓明・国井乙彦・深谷一太  
東大医科研内科

KW-1062 はわが国で発見された新しいアミノグリコシッド系抗生物質である。本物質について行なった諸検討成績について述べる。

臨床材料分離各種グラム陰性桿菌株の感受性検査を, 化学療法学会標準法にて GM と比較しつつ行なった。GM とほとんど同等のすぐれた感受性を示した。一部の耐性株では交差を示した。

KW-1062 の 20, 40, 80mg を健康成人男子に筋注したさいの血中濃度, 尿中排泄を検討した。血中濃度値には dose response をみとめ, 30 分後の値はそれぞれ 1.99, 4.59, 8.43  $\mu\text{g/ml}$  を示した。8時間までの尿中排泄率は 103.9, 77.9, 67.3% であった。GM と cross over したさいの血中濃度では 30 分値で, いくぶん本剤のほうが高目であったが, 有意差はなかった。尿中排泄率は同等であった。KM-1062, 40mg 1日2回ずつ5日間連続投与による血中濃度のパターンは不変であり, 臨床検査値に異常をみなかった。

意識障害・発熱の患者で気管切開・膀胱カテーテル留置がなされ, 褥瘡を有し, それぞれの部位から大腸菌・クレブシエラなどをみとめる例に1日120mg 10日間, 次いで1日80mg を SBPC 12g と併用で20日間使用した。尿と褥瘡では菌交代がみられ, 気管分泌物では不変であった。とくに副作用をみとめなかった。

## 92. KW-1062 の内科領域における基礎的ならびに臨床的検討

伊藤 章・山崎隆一郎・福島孝吉  
横浜市大第一内科

神永陽一郎・左山りえ子  
同 中央検査室細菌部

(目的) KW-1062 は, GM から誘導された新抗生物質で, 本剤を内科領域感染症患者に臨床的に使用し, 若干の基礎的検討を行なった。

(実験方法) 臨床分離 *Serratia* 144 株につき, KW-1062, GM, DKB, KM について MIC を化学療法学会法により測定した。また, 本剤にて治療を行なった腎盂腎炎例について, 本剤 60mg 筋注後の吸収, 排泄について, *B. sub.* ATCC 6633 を検定菌として Disc 法にて測定した。

当科入院中の尿路感染症3例, 敗血症3例, 呼吸器感染症3例, 計8例に, 本剤を投与し, 臨床的効果, 副作用等についても検討した。

(結果) MIC については, KW-1062, GM は, ほぼ同じパターンを示し, 3.1~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に最も多く分布し, KM は 12.5~25  $\mu\text{g/ml}$ , DKB は 25  $\mu\text{g/ml}$  以上にほとんどが分布した。

血中濃度は, 1時間後 4.3  $\mu\text{g/ml}$ , 尿中濃度は, 1時間後 112.0  $\mu\text{g/ml}$  で, 6時間回収率は 67.8% であった。

臨床的には, 著効2例, 有効2例, 無効4例で, 副作用としては, とくに認められなかった。

## 93. KW-1062 にかんする基礎的, 臨床的研究

山本俊幸・春日井将夫・北浦三郎  
菅 栄・永坂博彦・加藤政仁  
武内俊彦

名古屋市大第一内科

新しいアミノグリコシッド系抗生物質である KW-1062 について基礎的, 臨床的に検討した結果について報告する。

1) 抗菌力: 教室保存の *Pseudomonas aeruginosa* の標準株ならびに臨床分離株 (29 株) および *Serratia species* (16 株) に対する MIC を測定し, GM, KM と比較した。測定は日本化学療法学会標準法にて行ない, 接種菌は原液を用いた。

*Ps. aeruginosa* IAM 1,095 株に対する MIC は 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であり, 臨床分離株に対する MIC は 0.2~100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布し, ピークは 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にあった。この成績は GM の MIC 分布とほぼ一致する結果であった。*Serratia* 16 株に対する MIC は 0.39~100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布し, 株数が少ないため明らかなピークはみられなかったが, GM の MIC 分布とほぼ一致する成績であった。

2) 血清ならびに臓器内濃度; 本剤 10mg/kg 筋注時のラット血清および臓器内濃度は, いずれも投与 30 分後にピークを認め, その後漸減するが, その濃度は腎>血清>肺の順であり, 肝にはほとんど証明されなかつ

た。

3) 胆汁中移行；ラット剔出肝灌流時ならびにラット外胆汁瘻造設時の胆汁中移行についてはそれぞれ 0.11%，0.14% と極く微量の移行がみられた。

4) 臨床；臨床的には内科的感染症に本剤を使用し、その臨床効果および副作用について述べる。

#### 94. KW-1062 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  
浅井俱和・川合暲英・久保研二  
寺田忠之・河野雅和・高松健次  
大阪市大第一内科

KW-1062 について検討を加え、以下の成績を得た。

1) 抗菌力；病巣分離菌の KW-1062 に対する感受性を化療標準法により測定した。*Staph. aureus* は 0.2  $\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* は 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella* は 0.2  $\mu\text{g/ml}$ 、*Proteus* は 0.39  $\mu\text{g/ml}$ 、*Pseudomonas* は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にそれぞれ感受性のピークを認め、同時に測定した GM に対する感受性分布とはほぼ等しい成績を得た。また、本剤の抗菌力に対する接種菌量の影響は比較的少なく認められた。

2) 呼吸排泄；健康成人に KW-1062, 40 mg を筋注した場合の血清中濃度のピークは 4.5  $\mu\text{g/ml}$  内外を示し、6 時間内に投与量の約 75% が尿中に回収された。

3) 臨床成績；気道感染症 6 例、膿胸 1 例、敗血症 1 例に、KW-1062, 1 日 80~240 mg, 6 日~35 日間投与し、6 例に有効、2 例に無効の成績を得た。副作用は認められなかった。

#### 95. KW-1062 にかんする基礎的、臨床的研究

前原敬吾・上田良弘・右馬文彦  
呉 京修・岡本緩子・大久保 滉  
関西医大第一内科

<目的> KW-1062 の各種臨床分離菌に対する抗菌力、Rat における組織内濃度、ヒト血中濃度、尿中回収率、胆汁内濃度および臨床例 12 例に使用し、その効果ならびに副作用を検討した。

<方法> 各種臨床分離菌に対する抗菌力は日本化学療法学会標準法により測定。Rat に 167 mg/kg 筋注時の組織内濃度、ヒトに 40 mg 筋注時の血中濃度、尿中回収率、胆汁中濃度は枯草菌 ATCC-6633 を検定菌とする帯培養法にて測定した。臨床例はいずれも基礎疾患を有する尿路感染症 6 例、呼吸器感染症 6 例、計 12 例に

使用、投与量 1 日 80 mg~120 mg (1 日 2 回分注) を 3 日~14 日間使用した。ただし 1 例は重症筋無力症に呼吸管理下のもと吸入に用いた。

<結果> *Pseudomonas aeruginosa* (46 株) に対する感受性分布は 6.2  $\mu\text{g/ml}$  にピークを、*Proteus mirabilis* (17 株) では 1.6  $\mu\text{g/ml}$  にピークを示した。Rat 組織内濃度では腎>血清>肺>脾の順であり肝は低値を示した。ヒト血中濃度は 30 分にピークがあり 7.0  $\mu\text{g/ml}$  で 8 時間でも 2  $\mu\text{g/ml}$  を示した。尿中回収率は 68.8% であり、胆汁回収率は 0.26% であった。臨床効果は 12 症例中有効 6 例、無効 6 例であり、副作用は 1 例に GOT, GPT の上昇を認め、1 例に尿沈渣上赤血球を多数認め本剤中止にて軽快した。また呼吸管理下における重症筋無力症に吸入であたえた場合、自発呼吸数の軽度の減少を示した。その他には認むべき副作用は認めなかった。

#### 96. アミノ配糖体系新抗生物質 KW-1062 の臨床使用経験

田村和民・下山 孝・里見匡迪  
大野忠嗣・堀 信治・筋師 満  
黒岩豊秋

兵庫医大第四内科

アミノ配糖体系抗生物質 KW-1062 は、Gentamicin に近い構造式を有し、抗菌スペクトル上、緑膿菌、肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌やブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌に抗菌力を有するといわれている。今回、教室では他抗生剤に抵抗した難治性感染を有する症例に本剤を投与する機会を得たのでその成績を報告する。対象：原病が糖尿病、悪性腫瘍、肝疾患などで、それらに併発した肺炎、尿路感染症、その他の感染性疾患患者を対象とした。起炎菌は主として緑膿菌、クレブシエラ、大腸菌などのグラム陰性桿菌およびブドウ球菌などのグラム陽性菌である。投与方法：主として 1 日 80 mg が筋注された。外瘻など皮膚に感染した場合には直接 20 mg を撒布した。結果および考按：臨床の効果としては、解熱などの臨床症状を中心に、また細菌学的効果として起炎菌の消失をもって判定した。臨床の効果は 7~14 日で最も多く発現し、細菌学的効果は 10~14 日に起炎菌の陰性化をみた症例が多かった。血中濃度の最高値は 30~60 分に得られた。尿中排泄が極めて高く、0~2 時間、2~4 時間尿ともほぼ等濃度で、4 時間までにはほぼ 1/3 が排泄されている。KW-1062 は *B. subtilis* を用いる薄層カップ平板法 (pH 7.2) で型のとおり測定した。副作用：全身投与では軽度の難聴、一時的眩暈をみたが、中

止後直ちに消失した。一方、皮膚感染の直接撒布ではその部位に発赤、ピランを認めた。その他、重篤な肝・腎障害、骨髄抑制などは認められなかった。

### 97. KW-1062 の使用経験

藤井寿一・松本 昇・三輪史朗

山口大第三内科

現在までに尿路感染症1例、SLEに合併した尿路感染症2例、再生不良性貧血に合併した尿路感染症1例および急性白血病の治療中発熱を認めた症例3例はKW-1062を使用したので報告する。症例1は頻尿を訴え、尿培養にて *Staphylococcus aureus* を認め KW-1062 を80 mg, 6日間使用したところ、自覚症状の消失、菌陰性化をみた。症例2はSLEの診断にて Rinderon 使用中、*Staphylococcus epidermidis*,  $\alpha$ -*Streptococcus* による膀胱炎を合併し KW-1062 80 mg 6日間使用したところ改善した。また、同様にSLEの患者にて *E. coli* による尿路感染症に KW-1062, 80 mg, 6日間使用し改善をみた。症例3は再生不良性貧血の経過中、*Morganella*, *Serratia* による尿路感染を合併し、中等度の腎機能障害があり、KW-1062 を48時間毎40mg 静注、同時にCephalothin 4g 併用したところ、解熱し菌の陰性化をみた。症例4は急性リンパ性白血病患者で、抗白血病剤の大量投与後、白血球減少を来し、菌を同定しえなかったが、Cefazolin 12g, Carbenicillin 30g, KW-1062 240 mg が併用投与により解熱した。その他、白血病の1例、単球性白血病の1例にKW-1062 およびセファロスポリン系抗生剤と広域合成ペニシリンの併用大量投与を行なったが、2例ともに白血球細胞の多く存在する白血期末期の症例であり、多剤併用間歇療法による好中球減少が著明で1例は死亡、他の1例も抗生物質の変更にもかかわらず解熱しなかった。

### 98. KW-1062 の基礎的、臨床的検討

沢江 義郎

九大医療短大第一内科

新しく発見されたアミノグリコシッド系抗生物質であるKW-1062は、Gentamicin (GM) にひじょうに類似した構造のものであり、抗菌力はGMとほとんど同等で、しかも、腎障害が少ないといわれている。そこで、このKW-1062について、基礎的および臨床的に検討したので報告する。

九大病院第1内科入院患者から、主として昭和51年1月以降に分離された、黄色ブドウ球菌20株、腸球菌8株、大腸菌20株、クレブシエラ16株、エンテロバ

クター11株、セラチア9株、緑膿菌12株の計96株について、KW-1062, GM, DKBのMICを測定した。測定方法は $10^8$ 菌液を用いた日本化学療法学会標準法に準じた。KW-1062の抗菌力についてみると、黄色ブドウ球菌はすべて $0.4 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、腸球菌ではすべて $6.25 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ にあり、GMと大差なく、DKBにやや劣っていた。

大腸菌では $3.1 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、多くが $0.8 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$ であったが、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上のものが3株(15%)存在した。これはGMと高度耐性菌の頻度は同じであったが、1段階劣っており、DKBとはほぼ同等であった。クレブシエラの大部分は $0.8 \mu\text{g/ml}$ で、エンテロバクターも $0.2 \sim 3.1 \mu\text{g/ml}$ であり、ピークは $0.8 \mu\text{g/ml}$ で、耐性菌は見出されなかった。これもGMと同等であり、DKBより1~2段階すぐれていた。セラチアでは7株(7.8%)が高度耐性菌であり、1株だけが $1.6 \mu\text{g/ml}$ であった。緑膿菌では大部分が $3.1 \sim 6.3 \mu\text{g/ml}$ で1株(8.3%)高度耐性であった。これらはGM, DKBには1段階劣っていた。

健康成人4名について、KW-1062の40mg筋注後の血中濃度を測定した。注射後30分にピークとなり、平均 $10.7 \mu\text{g/ml}$ で、4時間後には $2.4 \mu\text{g/ml}$ となり、6時間以後は $1 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。このときの8時間後尿中回収率32%の1例を除いて、ほぼ100%であった。

尿路感染症3例、上気道感染症2例、慢性気管支炎1例、急性肺炎1例の計7例に、KW-1062の40mgを1日2~3回筋注し、その臨床効果を検討した。有効4例、やや有効2例、無効1例であった。サイトロバクターによる尿路感染症(重複腎に合併)例で、細菌尿の消失がみられず無効であった。なお、腎障害、聴力障害などの副作用は全く認められなかった。

### 99. KW-1062 に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用

原 耕平・那須 勝・斉藤 厚

森 信興・中富昌夫・堤 恒雄

広田正毅・堀内信宏・重野芳輝

田中秀敏・伊藤直美・長沢達郎

長崎大第二内科

猿渡勝彦・餅田親子

伊折文秋・林 愛

同 検査部

Sagamicin は、*Micromonospora sagamiensis* によって産生される新 Aminoglycoside 系抗生物質である。

今回私達は、本剤について以下の検討を加えたので報告する。

1) 抗菌力：教室保存の標準株 23 株および最近各種の臨床材料から分離した 927 株の計 950 株について、本学会標準法による MIC を測定し、同時測定した GM の MIC と比較した。

本剤は GM とほぼ同等の抗菌力を示したが、*Ps. aeruginosa* に対しては 1 管ほど劣った。

2) 人における吸収、排泄：35~36 才、59~67 kg の健康成人男子に本剤 50 mg を 1 回筋注し、経時的に血中、尿中濃度を測定した。血中濃度は 30 分ないし 1 時間目にピーク値 10~14  $\mu\text{g/ml}$  を認め、6 時間目には平均 0.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。尿中回収率は、6 時間目までに平均 81.6% であった。

3) Rat における体内分布

Wistar 系 rat に 20 mg/kg 筋注した場合の各臓器内濃度は、血清あるいは腎、肺、肝の順に高い分布を示した。

4) 臨床：呼吸器感染症 4 例（肺炎 2、肺化膿症 1、慢性気管支炎 1）に 1 日量 120 mg を分 3 投与 7 日間（1 例は 4 日間）行なった。肺炎の 2 例に効果がみられた。副作用はとくに認めなかった。

## 100. KW-1062 に関する基礎的、臨床的検討

浜田和裕・徳永勝正  
福田安嗣・志摩清  
熊本大第一内科

新しい aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 について、基礎的、臨床的検討を行なったので、その成績について報告する。

(1) 抗菌力

患者由来の *St. aureus* 52 株、*Serratia* 88 株、*Proteus* 33 株、*Klebsiella pneumoniae* 51 株、*E. coli* 51 株、*Ps. aeruginosa* 50 株について、化学療法学会標準法（原液接種）によって測定した。*St. aureus* は、0.78  $\mu\text{g/ml}$  に MIC のピークがあり、1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下の濃度で 96% が発育阻止された。*Serratia*、*E. coli*、*Klebsiella* は、1.56  $\mu\text{g/ml}$  にピークあり、6.25  $\mu\text{g/ml}$  では、各々 66%、86%、83% が、発育阻止された。100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示したものは、*Serratia* 7 株、*Klebsiella* 2 株であった。*Proteus* は、0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$  で全株発育阻止され、ピークは 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。*Ps. aeruginosa* は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  で 50% が発育阻止されたが、100  $\mu\text{g/ml}$  以上でも耐性を示したものが、38

% あった。

(2) 血中濃度 40 mg 筋注後の血中濃度を、*B. subtilis* PCI 219 を指示菌とし、平板カップ法にて測定した。30 分後に 4.5~9.0  $\mu\text{g/ml}$  のピークを認め、以後漸減し、6 時間後では 0.4~0.9  $\mu\text{g/ml}$  であった。

(3) 臨床成績

肺癌および慢性気管支炎等の基礎疾患を有する、呼吸器感染症に、1 日 80 mg~120 mg を使用しその臨床効果および副作用について、検討したので報告する。

## 101. KW-1062 に関する基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・宇塚良夫・渡辺貴和雄  
鈴木寛・今岡誠  
長崎大熱帯医学研究所臨床部門内科

KW-1062 に関して基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次のような結果を得たので報告する。

1) 呼吸器病原緑膿菌に対する抗菌力。慢性呼吸器感染症患者喀痰から  $\geq 10^7/\text{ml}$  分離された緑膿菌 34 株に対する MIC は、3.13  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有し、ほぼ 1.56 から 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布する。>100  $\mu\text{g/ml}$  の耐性菌を 1 株認め、この分布は GM とほぼ同じであった。

2) ラットに 5 mg/kg 筋注投与後の臓器内濃度は、血清は 30 分でピーク値 11.5  $\mu\text{g/ml}$  でその後速かに低下し、6 時間で痕跡となる。腎では濃度の低下は緩徐であり、6 時間後にも 4.7  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を認め、これは他のアミノ配糖体系抗生物質と同じ傾向である。肺では 30 分にだけ、0.9  $\mu\text{g/ml}$  検出され、肝では検出されなかった。

3) 尿路感染症を中心に臨床治験を進めているが、現在結果の出ている基礎疾患を有する急性膀胱炎の 2 例は、40 mg 1 日 2 回筋注 1 週間投与で治癒しており効果は著効であった。それぞれ *Proteus vulgaris* (MIC 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ) および *Enterobacter cloacae* (MIC 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ) であり投与 2 日目には菌は消失した。

4) 現在まで副作用は認めていない。

## 102. 小児科領域における KW-1062 に関する臨床的研究

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

### (目的)

新しいアミノグリコシド系抗生物質 KW-1062 は、他の緑膿菌用アミノグリコシド系抗生物質と同様、ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌および緑膿菌、変形菌をはじめとするグラム陰性菌にも強い抗菌性を有している。

私達はこの KW-1062 を使用し、各種小児疾患に対する臨床効果ならびに副作用について検討を行ない、その結果について報告したい。

### (投与方法)

KW-1062 の 3~6 mg/kg/日、大部分が 3 mg/kg/日を 1 日 2 回筋注、1 例だけ 1~1.5 mg/kg/日、1 日 1 回胸腔内注入 (CEZ と併用) を行なった。

### (結果)

9 カ月~12 年 6 カ月までの小児 14 例に使用した。呼吸器感染症 9 例 (腺窩性扁桃炎 1 例, 百日咳 1 例, 急性気管支炎 3 例, マイコプラズマ肺炎 1 例, 気管支肺炎 2 例, 膿胸 1 例の計 9 例)。

膿胸を除く 8 例に 1 回 13.5 mg~40 mg, 1 日 2 回 5~7 日投与で軽症のものは、3~4 日, 重症例でも 6~7 日で全例軽快している。膿胸の 1 例 (9 カ月) には 15 mg 1 日 1 回胸腔内注入で 5 回目には菌の消失を見ている。

尿路感染症 5 例 (急性膀胱炎 3 例, 急性腎盂腎炎 2 例) に 1 回 40~80 mg 1 日 2 回, 4~6 日使用で全例 2~3 日で尿中細菌は消失, 尿も正常となり再発を見ていない。なお使用前後の BUN, GOT, GPT, AI-P 等には異常を認めず, 発疹等の副作用にも遭遇しなかった。

## 103. 2, 3 の小児感染性疾患に対する KW-1062 の使用経験

堀 誠・河野三郎・岡本和美  
国立小児病院小児内科

2, 3 の小児の感染性疾患について, 新抗生物質 KW-

1062 を使用して, 臨床効果の検討をおこなったので報告する。

対象は, 国立小児病院内科 (感染科) に入院した感染症を有する小児 7 例で, 年齢は 1 才~10 才, 疾患別は, 呼吸器感染症 (気管支肺炎 4, 膿胸 1) 5 例, そけい部多発性化膿性リンパ節炎 1 例, 急性腎盂膀胱炎 1 例であった。

使用量は 1 日体重 kg 当り 3~4(5)mg で, 使用回数は 2~3 回, 投与法はすべて筋注によった。臨床症状および臨床検査所見の改善が使用後 5 日以内にみられたものを有効とし, そうでない場合は無効, 併用例で本剤の効果判定困難なものは不明と判定した。

成績は, 臨床効果で有効 5 例, 無効 1 例, 不明 1 例で有効率 71.4% であった。疾患別では, 気管支肺炎 3 例有効, 1 例無効, 膿胸は CER 併用例のため不明, そけい部化膿性リンパ節炎および急性腎盂膀胱炎の各 1 例は有効であった。起炎菌が分離された 2 例では, 膿胸例の黄色ブドウ球菌はディスク感受性を示し, リンパ節炎例のセラチアは, KW-1062 に対する MIC は 6.25  $\mu$ g/ml であった。副作用は臨床的および検査上みとめられなかった。

私共の病院検査科に保存している病巣分離株の緑膿菌 (100 株) について測定した MIC は, 全株 25  $\mu$ g/ml 以下で, 92% の株は 6.25  $\mu$ g/ml 以下をしめた。

## 104. 小児科領域における KW-1062 使用経験

神谷 斉・吉住 完・井沢 道  
三重大小児科

9 例の小児に KW-1062 を使用する機会を得たのでその臨床効果を報告する。使用量は 3 mg/kg/day を目標とし 2 分割して筋肉注射した。実際には 3~5.3 mg/kg/day となった。投与はできるだけ単独投与とし, 投与期間は 7 日間を 1 つの目標としたが 4~12 日間となった。年齢は生後 2 日から 10 才 9 カ月にわたるが 2 例を除くといずれも 3 才以下である。中には生後 2 日, 4 日, 30 日, 40 日の新生児幼児を含む。とくに新生児幼児児に関してはグラム陰性菌感染が疑われ, 全身状態わるくアミノグリコシド系抗生剤投与の適応症と考えられるものを選んだ。

治療効果は肺炎を含む呼吸器感染症 5 例では, 全例投与 1 週間以内に全身状態の改善と胸部レ線上の改善がみられ有効と認められた。腎うの変形を伴う腎う腎炎の 1 例では膿尿と共に緑膿菌が検出され多剤に耐性を示したが, 投与により尿所見は改善され有効と判定した。生後 4 日目の敗血症例では CET を併用し 10 日間投与した

が途中から化膿性髄膜炎、股関節炎を併発し、血液培養、髄液、膿から *E. coli* が検出された。GM, DKB に対し高感受性を示したが臨床的には投与期間内には改善が見られなかった。慢性肉芽腫症に伴う肺炎、不明熱の1例には無効であった。

投与前後に BUN, GOT, GPT, AL-P, LDH 等を検討したが投与により異常を示すものはなかった。音に対する反応もとくに異常を認めるものはなかった。

### 105. 家兎ブドウ球菌性髄膜炎における KW-1062 筋注後の髄液中濃度と小児感染症に対する使用経験

小林 裕・森川嘉郎・春日恒和

神戸市立中央市民病院小児科

寺村文男・上田 憲

静岡県立中央病院小児科

新生児期にはグラム陰性桿菌による髄膜炎が多く、アミノ配糖体の必要な場合がしばしばあるが、その髄液中移行は良好でないので、髄腔内注入を余儀なくされることが多い。したがって髄液中移行の良好なアミノ配糖体を見出す必要があり、本剤についてもこの点を検討した。

白色成熟家兎大槽内に黄色ブ菌 209P 株  $10^8$ /ml 菌液 0.5 ml を注入、24 時間後本剤 3 mg/kg を筋注、3 群に分け、それぞれ 1/2, 1, 2 時間後に髄液、血液を採取、放血屠殺し脳を摘出、病理標本とした。濃度測定法は枯草菌 ATCC 6633 を検定菌とする Paper disc 法である。

測定し得た家兎数は 1/2, 1, 2 時間群それぞれ 5, 6, 7 羽で、平均血中濃度は 12, 28, 9.98, 1.7  $\mu$ g/ml、髄液中濃度は 0.18, 0.39, 0  $\mu$ g/ml であった。これを同様な条件で検討した GM の成績と比較すると、血中濃度には大差がなかったのに対して、髄液中濃度では GM はそれぞれ 0.56, 0.78, 1.47  $\mu$ g/ml で本剤より高く、態度が全く異なっていた。

なお脳性麻痺児で常に緑膿菌性尿路感染症を反復する症例と白血病に緑膿菌性下顎骨周囲炎を合併した症例の2例に本剤 1 日 4 mg/kg を 2 回に分割静注した。前者では尿中菌数減少を認めやや有効、後者では SBPC と併用してはじめて有効であった。MIC はいずれも本剤、GM とも 50  $\mu$ g/ml であった。副作用は認めなかった。

### 106. 小児における KW-1062 の基礎的ならびに臨床的検討

西村忠史・小谷 泰・浅谷泰規

高島俊夫・広松憲二

大阪医大小児科

小児グラム陰性桿菌感染症、とりわけ緑膿菌感染症の治療は決して容易ではない。今回 KW-1062 について緑膿菌感染症に対する臨床検討と基礎的検討を行なったのでその成績について述べる。

KW-1062 に対する *P. aeruginosa* 32 株の感染性を GM, DKB, TOB のそれと比較した。感受性ピークは 1.56  $\mu$ g/ml にあり GM とほぼ同程度の抗菌力を示したが DKB には 1 管、TOB に 2 管程度抗菌力は劣った。*Klebsiella* 16 株では、感受性ピークは 0.39  $\mu$ g/ml で、GM, TOB と同程度の抗菌力がみられたが DKB より 1 管程度すぐれていた。*E. coli* 16 株の感受性ピークは 1.56  $\mu$ g/ml にあり、GM と同程度の抗菌力を示した。

次に 6 例の小児に KW-1062 1 回、体重 kg 当り 1.0 mg, 2.0 mg 筋注し、その血中、尿中濃度を *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とし Disc 法で測定した。1.0 mg/kg 筋注時の血中濃度ピークは注射 30 分後で平均 5.35  $\mu$ g/ml、2.0 mg/kg 筋注では平均 8.25  $\mu$ g/ml で 8 時間後にはそれぞれ 0.33  $\mu$ g/ml, 0.23  $\mu$ g/ml で半減期は 2 時間であった。なお、尿中排泄率は 8 時間まで 1.0 mg/kg 筋注で 60.2%、2.0 mg/kg 筋注で 66.4% であった。

臨床検討は、敗血症 (*Staph. aureus*, *Klebsiella*)、頸部膿瘍 (*Staph. aureus* → *P. aeruginosa*) それぞれ 1 例、肺炎 (*P. aeruginosa*, *Staph. epidermidis*) 2 例、計 4 例について行ない投与量は 1 日 2.5~6.0 mg/kg、全例有効結果をえた。副作用としてとくに認むべきものはなかった。

### 107. 新アミノ配糖体系抗生物質 KW-1062 の抗菌力、吸収、排泄、代謝および臨床使用経験

石山 俊次

日大

坂部 孝・中山一誠・岩本英男

岩井重富・鷹取睦美・川辺隆道

大橋 満・村田郁夫・杉山博昭

水足裕子

同 第三外科

新アミノ配糖体系抗生剤 KW-1062 は、Gentamicin

類似の抗生剤で緑膿菌に対する効果が期待でき、毒性も比較的低いと言われる。今回 KW-1062 の基礎 (抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝) および臨床について検討した結果を発表する。教室保存の標準株 (27 株) でみた抗菌スペクトルでは, グラム陽性および陰性菌に対して, KW-1062 は GM とほぼ同等の抗菌力を示した。外科病巣由来の各種病原菌に対する KW-1062 の抗菌力を MIC 分布からみると, *Staph. aur.* (54 株) では GM とほぼ同等であり, *E. coli* (54 株) では GM よりやや劣るが DKB よりは良い。*Proteus mir.* (27 株) では GM とほぼ同等で, *Klebsiella* (27 株) では GM よりやや劣り TOB と同等である。*Pseudomonas aerug.* (54 株) では TOB, Sisomicin, DKB, GM, KW-1062, AMK の順に優れている。健康成人男子 3 名に 40 mg 筋注し, カップ法で測定した血中濃度は 30 分後に 2.47  $\mu\text{g/ml}$  (最高), 2 時間後 1.57  $\mu\text{g/ml}$  であり 4 時間後には測定不能となった。その時の尿中回収率 (6 時間) は 75.8% であった。ラットに 20 mg/kg 筋注時の臓器内濃度は, 腎>血清>肺>脳>脾>心の順に高く肝では検出されなかった。ヒト尿について Bioautogram を行なったが抗菌性代謝物は認められなかった。溶媒系はクロロホルム, メタノール, アンモニア, 水 (1:4:2:1), 吸着剤は Spotfilm シリカゲル (東京化成) を使用した。中等~重症の外科感染症 7 例に対する KW-1062 の臨床使用成績は, 有効 4 例, やや有効 1 例, 無効 2 例であり, 副作用は認めなかった。

#### 108. 外科領域における KW-1062 の基礎的, 臨床的検討

柴田清人・由良二郎・品川長夫  
西 秀樹・鈴木一也・鈴木芳太郎  
土井孝司・恵美奈実・石川 周  
高岡哲郎

名古屋市立大第一外科

目的: 新しいアミノ配糖体系抗生物質の一つである Sagamicin について, 家兎における胆汁中移行ならびに髄液中移行を測定するとともに, 本剤を外科的感染症に使用したのでその成績について報告する。

実験方法: 胆汁中移行については, 1 回 20 mg/kg 筋注投与し経時的に胆汁を採取した。髄液中移行については, 1 回 10 mg/kg 筋注投与し各時間毎に 1 回髄液の採取を行なった。測定方法は枯草菌 ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法によった。標準曲線作成にあたっては, 血中濃度および髄液中濃度の場合には, pH 8.0 PBS を用い, 胆汁中濃度の場合には, ブールした家兎胆汁を

用いた。

結果: 胆汁中移行については ( $n=3$ ), 血中濃度が投与後 1 時間で平均 33.0  $\mu\text{g/ml}$  とピークを示したが, 胆汁中濃度は投与後 0~1 時間で 6.4  $\mu\text{g/ml}$  とピークを示し, 血中濃度の約 1/5 であり移行は不良であった。髄液中移行も他のアミノ配糖体系抗生剤と同じく不良であった。臨床例について本剤を投与したのでその成績についても報告する。

#### 109. 外科領域における KW-1062 の臨床的検討

白羽弥右衛門・酒井克治・藤本幹夫

大阪市大第二外科

川畑徳幸

大阪市立北市民病院外科

KW-1062 は緑膿菌に対しても強い抗菌作用をあらわす新しいアミノ配糖体系抗生物質である。われわれは本剤の体液内濃度を測定し, 臨床例にも試用したのでここに報告する。

KW-1062 の体液内濃度は, *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層平板カップ法で測定した。健康成人 4 人に本剤 40 mg あるいは 80 mg を筋注し, 30 分後, 2, 4, 6 および 8 時間後の血清中濃度ならびに 8 時間までの尿中排泄量を測定した。40 mg 1 回筋注後のピークは 30 分後に平均 4.35  $\mu\text{g/ml}$  を示し, その後漸減して 8 時間後には平均 1.73  $\mu\text{g/ml}$  となった。80 mg 筋注後のピークも 30 分後平均 13.93  $\mu\text{g/ml}$ , 8 時間後には平均 2.28  $\mu\text{g/ml}$  であった。尿中排泄量は 40 mg 筋注時平均 36.06 mg (投与量の 90.15%), また 80 mg 筋注時 64.13 mg (80.16%) であった。

本剤を筋注された外科的感染症は 16 例で, そのうちのうけは膿瘍 5 例, 熱傷感染 1 例, 術後創感染 7 例, 胆道感染 1 例, 術後尿路感染 2 例である。投与量は 40 mg ずつ, 1 日 2 回または 3 回, 投与期間は 4~13 日間, 総投与量は 400~1,560 mg であった。その結果, 著効 5 例, 有効 4 例, やや有効 2 例, 無効 4 例で, 有効率 75% となった。副作用として 5 日目に全身発疹 1 例, 8 日目から筋注後の胸部不快感を訴えたもの 1 例があった。

## 110. KW-1062 の術後感染症に対する臨床治験

白羽 誠・川合秀治・笠原 洋  
梅村博也・田辺広巳・肥後昌五郎  
久山 健

近畿大第二外科

外科手術後の感染症で、私共がとくにその治療に手こずった症例中、分離培養された菌として、*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *En. cloacae*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* などが挙げられるが、やはり gram negative rods の増加が目立っている。これらは、術後感染症の起炎菌として、今なお、変わらない一般的趨勢と考えられる。この中には、薬剤感受性テストで、ABPC, CBPC, あるいは、CER などに対して耐性を示す菌の存在が認められた。

切開後、数カ月におよぶ難治性肛門膿瘍例で、GM 筋注により、明らかな薬剤アレルギーを呈したために、KW-1062, 160 mg/日の局所療法に切替え、なんらかの副作用もなく、膿瘍の緩解をみた。一方、本剤 80 mg×7 筋注で、術創部膿瘍からの緑膿菌不顕化が得られず、局所大量療法に変更すべきであったと反省している例があった。

KW-1062 の術後感染症の治療にあたって、病巣部に、より高濃度に、かつ、より副作用が少ない適切な投与方法、および投与量に工夫がなされるべきであり、それに伴って投与期間も短縮されるであろう。

以上、私共が術後感染症で苦慮した症例に対する KW-1062 の治験効果について述べる。

## 111. 外科領域における KW-1062 の基礎的、臨床的検討

石井 哲也・岸 明宏・横山 隆  
岸 大三郎・杉原英樹・古本福市

広島大第一外科

外科領域における感染症、とくに術後感染症に対して、KW-1062 を投与し、臨床的検討を行なうと共に、本剤の基礎的検討を行なったので報告する。

KW-1062 の臨床分離 *E. coli*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aerug.* に対する感受性分布を検討した結果、GM とほぼ同等の抗菌力を示し、DKB よりやや良好な感受性を示した。

KW-1062, 40 mg 筋注後の血清中濃度を健康成人男子にて検討した結果、1 時間後に最高濃度に達し 4~5 mg/ml の濃度であった。尿中排泄量では、8 時間以内

に 70% 以上が排出され、良好な排泄を認めた。

臨床例で、主として術後感染症に対し、朝夕、KW-1062 を筋注して検討した結果では、7 例中 5 例に効果を認めた。

以上、教室において KW-1062 について検討した結果を報告する。

## 112. 外科領域における KW-1062 の使用経験

細馬 静昭

広島県立広島病院第一外科

外科領域においてしばしば遭遇する術後感染症および難治性感染症の 7 例について、本剤を使用した経験について述べる。

セファロスポリン C, ゲンタマイシン, パニマイシン等に対して無効であった感染症 (直腸癌術後陰部膿瘍 2 例, 胃癌術後腹腔内膿瘍 2 例, 術後腹壁膿瘍 1 例, 肝膿瘍右横隔膜下膿瘍兼右膿胸 1 例, 膀胱炎兼尿道感染症 1 例) に対し、本剤を 1 日 120~160 mg を 2~3 回に分割筋注して 4~9 日間投与を行ない、その有効性ならびに主として肝、腎に対する副作用について観察した。

本剤使用による分離菌 13 株の推移については、*E. coli* で菌の消失をみたものが 3 例中 1 例、*Proteus* では 2 例中 1 例、また *Klebsiella* の 1 例、グラム陽性桿菌の 1 例、グラム陽性球菌、陰性桿菌、カンジタ菌の混合感染の 1 例では、すべて本剤により菌の消失を認めた。*Pseudomonas* の 1 例と、*Enterobacter*, *Staphylococcus* の混合感染の 1 例では菌交代を認め、臨床的には 7 例中で著効 1 例、有効 5 例、無効 1 例と判定した。副作用については、BUN, クレアチニンの上昇を 1 例みだが使用 3 週間には正常値に復帰し、また GOT, GPT の軽度上昇例も 1 例あったが一過性であって、我々が使用した程度の本剤の投与については、みるべき副作用は認めなかったため報告する。

## 113. 外科的感染症における KW-1062 の臨床的検討

山本泰寛・古原 清・志村秀彦

福岡大第一外科

我々は外科領域における各種感染症に KW-1062 を投与し、ほぼ満足すべき治療成績を得たので報告する。

使用対象は当科入院患者で外科的処置をうけ、各種抗生物質を使用すると術後発熱、膿汁分泌および白血球上昇などが持続した患者に KW-1062 を使用した。症例は 8 例であり、いずれも術後例である。

胃癌患者4例、痔瘻患者3例、総胆管結石1例の術後感染症に使用した。検出菌は *Klebsiella* 4例、*Enterobacter* 1例、*Proteus mirabilis* 1例、*Pseudomonas* 1例、*E. coli* 1例であり、このうち *Klebsiella* 1例と *Pseudomonas* 1例に無効例を見た。

すなわち8例中有効6例、無効2例であった。

副作用の面からみると、とくに注射部位に対する反応は見られず、GOT、GPT について見ても1~2例の正常範囲の上限付近への上昇があったが正常範囲内のうごきであった。また、BUN、Creatinine についても正常範囲内の使用前後のうごきであり、全症例についてこの薬剤による特記すべき副作用を認めなかった。また我々はKW-1062による感染創部の洗浄を合せ行なっても何ら副作用を認めなかった。

#### 114. 整形外科領域における KW-1062 の使用経験

杉村 功・平田悦造・兼山 敦

渡 貞雄・椎野泰明

社会保険広島市民病院整形外科

目的：整形外科領域での化膿性疾患は少ない。とくに各種の抗生剤を投与され、耐性をもった症例では、治療が極めて困難であることが多い。最近我々は、このような難治性の化膿性疾患に対し、KW-1062(協和醸酵工業KK製)を使用する機会を得たので、その治療結果について報告する。

対象：KW-1062の投与を行ない治療した症例は7例で、慢性骨髄炎3例、化膿性膝関節炎2例、脊髄損傷に伴う褥創2例である。起炎菌は大腸菌2例、黄色ブドウ球菌3例、緑膿菌2例であった。

投与方法：慢性骨髄炎と化膿性膝関節炎の症例にはKW-1062を40mg、朝夕2回筋注にて投与し、褥創の症例ではKW-1062、40mgを直接創面に滴下しガーゼで覆った。

結果：治療成績は、臨床症状の改善、レ線所見、血液検査所見などを参考とし総合判定した。その結果、著効2例、有効4例、無効1例で、かなり良好な治療成績であった。

#### 115. 産婦人科領域における KW-1062 の使用経験

高橋 晃・近藤 泰

棚田省三・後藤忠雄

静岡県立中央病院産婦人科

目的

アミノグリコシド系抗生物質 KW-1062 の産婦人科疾患における臨床効果を治験した。

方法

症例は、骨盤腹膜炎3例(頸管性帯下からの分離菌は *Klebsiella*、*E. coli*、GNB 各1例)、骨盤死腔炎2例(死腔からの分離菌は共に *Klebsiella*)、および産褥熱1例(悪露からの分離菌は *E. coli*) の計6例で、分離菌はいずれもアミノグリコシド系抗生物質に感受性を有した。

投与方法は1回40mg 筋肉内注射を1日2回とし、総投与量は最小投与症例で480mg、最多投与症例で800mgであった。

結果

骨盤腹膜炎3例中 *Klebsiella*、GNB 分離症例は各々投与開始後3日目および5日目に症状消失、菌消失、*E. coli* 分離症例は症状改善をみたが菌の消失は認められなかった。骨盤死腔炎2例中1例は投与開始後3日目に症状消失、菌消失、他の1例は *Klebsiella* から *Proteus* への分離菌交代現象がみられた。産褥熱症例は症状改善したが菌の消失は認められなかった。

副作用としては、1例にG.P.T.の軽度上昇がみられたが、投与中止後3日目には正常値を示した。また、2例に一過性の耳鳴がみられたが、聴力には影響を認めなかった。

#### 116. 子宮頸癌治療後の感染症に対する KW-1062 の使用経験

安村 浩・藤原 篤

広島大産婦人科

昭和51年3月~6月までに広島産婦人科にて入院治療中発熱を合併した感染症例にKW-1062を使用した。

症例1は44才頸癌末期の悪液質を呈し、肺肝転移を認め癌性疼痛も顕著であった。Lineac 照射とEndoxan 100mg 連日静注を行なった。入院時から子宮旁結合織炎のため発熱しKW-1062、40mg×3回×8日を使用したが無効であった。

症例2は51才頸癌0期。手術後に骨盤死腔炎を合併、起炎菌は *E. coli* で、感受性はGM(+)、DKB(卍)、*Enterococcus* GM(+)、DKB(-)であり、KW-1062、40mg×3回×8日使用し有効であった。

症例3は46才頸癌I期で手術施行。術後骨盤死腔炎、腎盂腎炎を起したためCER7日間、ABPC4日間使用したが下熱せぬため、KW-1062、80mg×3回×4日を使用し極めて有効であった。起炎菌は *E. coli*、*Klebsiella* 感受性はGM(+)、DKB(卍)、*Enterococcus* DKB(+)であった。1週間後に再び発熱したためKW-1062、60mg×2回×5日使用して再び有効であった。

症例4は49才頸癌Ⅱ期で広汎全摘を施行。術後腎盂腎炎を併発し、起炎菌は *Klebsiella* 感受性 GM(+)、DKB(+) を示し、KW-1062, 80 mg×2回×4日使用で有効であった。

症例5は60才頸癌Ⅱ期で広汎全摘。放射線療法後に Recto-Scheiden Fistel, Bauchwand Abscess+Peritonitis のため発熱し、腹水から *E. coli* GM(+) DKB(+)、膿から *Enterococcus* GM(-) DKB(-), *E. coli* GM(+), DKB(+), *Streptococcus* GM(+) DKB(+) で KW-1062, 60 mg×2回×7日を使用した判定は無効。

以上、6例中4例において有効で、無効と判定した2例は全身状態不良の例であった。使用量は総量で600~960 mg であり、使用前後における臨床生化学検査、血液所見には変化は認められなかったし、筋脳神経障害、腎機能障害、その他の障害を認めなかった。

### 117. KW-1062 に関する研究

青河寛次・皆川正雄  
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

新しいアミノ配糖体：KW-1062 (協和醸酵) の臨床価値を明らかにするため、その抗菌作用・吸収排泄・臨床成績を検討したので、報告する。

1. 抗菌作用 臨床分離 225 株の KW-1062 感受性分布を治療標準法に従がい測定した。(接種菌量  $10^8$ /ml) *St. aureus* : 50 株は  $\leq 0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$  に全株が鋭い MIC を示し、*E. coli* : 50 株は  $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ , *Klebsiella* sp. : 27 株は  $0.78 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ , *Proteus vulg.* : 14 株は  $0.39 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ , *Pseudomonas aeruginosa* : 45 株は  $0.78 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  である。*E. coli* は、GM $\geq$ TOB>Sag.=DKB>AMK>KM, *Pseud. aerug.* は TOB>DKB>GM $\geq$ Sag.>AMK>KM の順に良好な感受性をえた。

2. 体内濃度 *B. subtilis* ATCC 6633 を被検菌とする Cup 法により、本剤筋注時の体内濃度を測定した。妊娠経過に伴う血中濃度の推移を同一妊婦で見ると、腎機能に相応した peak level ならびに持続を示し、一方、尿中排泄にも同じような傾向をみとめた。

3. 臨床成績 産婦人科感染症：10 例に本剤 80~160 mg/day 3~7 日間筋注した。子宮癌尿路感染、骨盤腹膜炎、悪露滞留症などに対し 7 例に有効だった。投与時、真菌出現を 2 例に呈した。

### 118. KW-1062 に関する基礎的、臨床的検討

熊本悦明・西尾 彰・宮本慎一  
田中正敏・酒井 茂

札幌医大泌尿器科

新アミノグリコン系抗生物質 KW-1062 の抗菌力 (MIC), 吸収および排泄, 臨床成績につき報告する。

(I) 抗菌力 (MIC) : *E. coli* 48 株では  $0.78, 3.13 \mu\text{g/ml}$  の 2 峰性を示し、*Proteus* 43 株では、 $1.56 \mu\text{g/ml}$  に大きな Peak (27 株) を有する 1 峰性、*Klebsiella* 49 株では 35 株が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下、また *Pseudomonas* 47 株では  $1.56 \mu\text{g/ml}$  に 26 株を認める 1 峰性であった。

(II) 吸収, 排泄 ; 20 mg, 40 mg を Cross over にて 3 名に投与した。以下のとおりである。

投与量	30'	1°	2°	3°	4°	6°	尿中排泄率
20 mg	2.5	1.9	0.9	0.4	0	0	80.6% (0~6°)
40 mg	4.7	3.3	1.9	0.5	0.4	0	73.5% (0~12°)

投与量	回帰直線	半減期
20 mg	$y=0.446-0.218x$	1.38時間
40 mg	$y=0.655-0.192x$	1.56時間

(III) 臨床成績：慢性複雑性尿路感染症 18 例に投与し、成績は以下のとおりである。

#### (1) 総合効果

1日投与量	例数	著効	有効	無効	不明
80 mg	11	2	3	4	2
120 mg	6	2	1	3	0
240 mg	1	1	0	0	0

#### (2) 細菌学的効果

菌種	例数	消失	減少	交代	不変
<i>Pseudomonas</i>	12	1	3	2	6
<i>E. coli</i>	3	2	0	1	0
<i>Klebsiella</i>	2	1	0	0	1
<i>Serratia</i>	2	2	0	0	0

### 119. 泌尿器科領域における KW-1062 の臨床的検討

宮川征男・塩谷 尚・土田正義  
秋田大泌尿器科

#### 目的

泌尿器科領域において KW-1062 の効果を検討した。

#### 実験方法

*Proteus* と *Klebsiella* を起炎菌とした創感染、単純性尿路感染および複雑性尿路感染の 15 例に KW-1062 の投与を行なった。投与は 1 回 40 mg, 1 日 2 回, 5 日間連続とした。投与前後で細菌学的検索および血液学的検査を行ないその効果および副作用を判定した。

#### 結果

有効と判定されたのは創感染 4 例中 2 例 (50%), 単純性尿路感染 2 例中 2 例 (100%), 複雑性尿路感染 9 例中 6 例 (97%) であり, 合計 15 例中 10 例 (67%) であった。また副作用は 1 例に貧血および白血球増加を認めただけであった。

### 120. 尿路感染症に対する KW-1062 の使用経験

岩間汪美・遠藤博志・島崎 淳  
千葉大泌尿器科  
小林 章 男  
同 中 検

目的：複雑性尿路感染症に対する KW-1062 の臨床的、細菌学的効果を検討。

方法：当科入院症例, 男性 7, 女性 2 で全て複雑性尿路感染症であり, うち 4 例は術後カテーテル留置例である。尿管皮膚瘻は左右を区々に扱い, 9 症例 12 検体である。これらに KW-1062 を 1 日 40 mg の筋肉内投与 5~8 日間連続して行ない, その前後の尿中細菌, 尿所見, 血液生化学等の推移を検討すると共に副作用の有無を観察した。

効果および考察：原疾患は腎結石症, 前立腺肥大症, 膀胱腫瘍, 両側水腎症であり, 原因菌は, *Pseudomonas* 1 検体, *Proteus* 5 検体, *Enterobacter* 5 検体, *E. coli* 1 検体その他は混合感染 5 検体であり, KW-1062 投与後, 菌陰性 6 検体, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Enterobacter* から *Providencia* への菌交代 3 検体であった。末梢血, 赤血球数は著変なく, 尿所見は菌陰性例にて改善し投与前から腎機能低下を示した 2 例のうち 1 例は総投与量 280 mg で血液化学に著変なく, 他の 1 例は BUN (79

mg/dl→105 mg/dl), クレアチニン (6.2 mg/dl→8.2 mg/dl) と上昇し, 耳鳴があり (既往歴に右中耳炎があり, 高音性難聴を示したが, 今回はオージオグラムを行っていない, 投与中止後 2 日にして耳鳴はおさまった), 総投与量 160 mg で中止した。

なお, 教室保存の臨床分離の *E. coli* で 0 血清型別の確かな 21 株 (1, 2, 4, 6, 7, 18, 26, 50 の各々 3 株) の KW-1062 に対する MIC を測定し, 同一血清型でも 0.4~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の値を示し, これから血清型が同一でも, 薬剤感受性検査が必要と認められる。

### 121. KW-1062 の臨床経験

中内浩二・塚田 修  
東京都養育院付属病院泌尿器科  
島田 馨・稲松孝思  
同 内科

難治性尿路感染症 5 例, 肺炎 1 例に対し KW-1062 の使用経験をえたので報告する。

難治性尿路感染症の内訳は, 前立腺肥大症 1 例, 前立腺肥大症術後 2 例, 老人性痴呆および神経因性膀胱による排尿障害のため尿道カテーテル留置中の各 1 例であり, 薬剤投与方法は全例に KW-1062 を 1 回 40 mg, 1 日 2 回, 7 日間筋注投与した。治療成績は肺炎桿菌とグラム陽性球菌群の混合感染の 1 例だけ菌消失, 尿検鏡所見の改善をみたが, 緑膿菌の 2 例, 肺炎桿菌と腸球菌の混合感染の 1 例, 腸球菌 ( $10^8/\text{ml}$ 以下) の 1 例の計 4 例では全例に尿培養所見上および尿検鏡所見上に改善をみなかった。なお, 個々の菌株についてみると, 肺炎桿菌と腸球菌の混合感染例で前者だけの消失をみている。全症例において血液検査, 血清生化学検査を含めて, 副作用は皆無であった。1 回注射量を 60 mg と増量して検討をすすめつつある。

なおこのほかに肺癌にグラム陰性桿菌肺炎例 (*Enterobacter*) に 1 回 40 mg 1 日 3 回の筋注を半月間行ない, X線の陰影の縮小と喀痰中の *Enterobacter* の消失が平行した。

### 122. KW-1062 の使用経験

斉 藤 豊 一  
虎の門病院泌尿器科

本剤を急性副睾炎の 2 例, 尿路感染症の 7 例に投与して, その経験についてのべる。高熱発作があり, 排尿痛, 頻尿, 膿血尿をみる急性腎盂膀胱炎の 4 例では全例ともに有効で, 下熱, 尿中菌陰性化の日数も 1~2 日であった。5 日連用, 400 mg の注射で, 尿中白血球も正常

化し、投与後2週間の観察で再発をみなかった。前立腺肥大症術後の慢性膀胱炎2例、膀胱結石合併の慢性膀胱炎の1例では何れも5日～10日、360mg～800mgの使用によっても尿中菌陰性化せず、無効と判定した。

急性副睾丸炎の2例には9～10回、640～760mgの投与で、腫脹、疼痛の軽減、全身状態の好転を見た。血中CRP血液、白血球数も急速に正常化した。副作用は見られるべきものはなかった。引きつづいて治験続行中である。

### 123. 泌尿器科領域におけるKW-1062の使用経験

河村信夫・鮫島正継・大越正秋  
東海大学医学部泌尿器科学教室

目的：KW-1062が、泌尿器科的疾患に有用か否かの検討。

実験方法：

1. KW-1062を、40例の泌尿器科疾患患者に投与し、その効果を検討した。
2. 我々の教室に於いて、臨床例から分離した保存菌株について、KW-1062の抗菌力を測定した。
3. 人の剔出率丸内のKW-1062の濃度を測定した。

結果：40例の泌尿器科的疾患患者にKW-1062を投与したところ、複雑性尿路感染症の患者14例では、9例に有効、単純性急性感染症には11例中9例に有効で、他は判定不能であった。計25例中18例、72%の有効率を得た。

副作用は2例にGOT、GPTの上昇をみとめた。副作用発現率は8%であった。

菌種別に効果をみると、*Pseudomonas* 3例には全例無効、*Proteus mirabilis* には1例使用して有効、*E. coli* 12例には10例有効、*Enterococcus* には4例全例有効であった。

また保存菌株についての抗菌力は、*E. coli* では6.25 μg/ml、*Proteus* では6.25 μg/ml、*Klebsiella* では1.56 μg/ml にピークをみとめた。

人間の剔出率丸内のKW-1062濃度は、trace～1.48 μg程度と測定された。

### 124. KW-1062の尿路感染症治験

名出頼男  
名古屋保健衛生大泌尿器科

鈴木恵三  
平塚市民病院泌尿器科

長久保一朗  
立川共済病院泌尿器科

KW-1062を急性および慢性尿路感染症に対して用い、治療効果を見た。症例は、合計54例で、急性症24例（上部尿路3例、下部尿路21例）、慢性症30例（上部尿路8例、上部下部合併症例4例、下部尿路18例）であった。急性症は、全例有効、慢性症は20例有効、3例やや有効、7例無効であった。全体としてほぼ抗菌spectrumを反映した結果であるが、4例に試験管内感受性を示しながら無効例あり、その中の1例は残存約50ccを有しNalidixic acid誘導体が極めて速やかに除菌効果を示したことから考え、試験管内感受性が、中毒の尿流障害の存在で無効例となる率の高い面で、gentamicinと共通の性格を示すと考えられる。

### 125. 泌尿器科感染症に対するKW-1062の基礎的、臨床的検討

兼松稔・土井達朗  
河田幸道・西浦常雄  
岐阜大泌尿器科

新しいアミノ配糖体系抗生物質KW-1062について、臨床分離株に対する抗菌力および臨床効果の面から検討を行なった。

1. 抗菌力：尿路由来の*P. aeruginosa* 113株、*Klebsiella* 74株について、治療標準法に従ってKW-1062とGentamicinのMICを測定比較した。*P. aeruginosa* に対するMICのpeakは原液接種ではKW-1062が3.13 μg/ml（以下記号略）、Gentamicinが1.56、100倍希釈液接種では両剤とも1.56であった。*Klebsiella* に対するMICのpeakは原液接種では両剤ともに0.78、100倍希釈液ではKW-1062が0.78、Gentamicinが0.39であった。以上のことからKW-1062の抗菌力はGentamicinと比較すると1管程度弱い傾向にあるが、接種菌数にはあまり影響を受けないことが判明した。

2. 臨床的検討：尿路感染症15例（急性複雑性腎盂腎炎6例、慢性複雑性腎盂腎炎1例、慢性複雑性膀胱炎8例）、前立腺炎1例、敗血症1例、計17例にKW-1062を1日量80mg 3～10日間筋注し、臨床効果ならびに副作用の検討を行なった。効果判定可能な症例は12例で、

著効4例，有効6例，無効2例，有効率83%であった。投与後に腎機能・肝機能・造血機能に障害を与えた症例はなかった。また3例に投与後の聴力検査を施行したが，明らかに薬剤の影響による聴力障害を示した症例はなかった。

## 126. 尿性器感染症に対する KW-1062 の検討

古 沢 太 郎

京都第二赤十字病院泌尿器科

目的：主として緑膿菌，変形菌などの難治性グラム陰性桿菌を起因菌とする尿性器感染症を治療対象として，新しいアミノグリコシド系抗生物質である KW-1062 を用い，それらの治療成績について検討した。

方法：あらかじめ，アミノグリコシド系薬剤によるアレルギーなどの副作用の既往のあったもの，または，現に重症な難聴や肝および腎障害などの併存しておるものなどは対象から外した。対象は全て入院患者で，1回投与量 40~80mg として1日2回（12時間毎）筋注し，凡そ1~2週間症状経過に応じて継続し，それらの成績や副作用出現有無などを観察した。

結果：成績の観察できた症例は18~78歳までの尿性器感染症患者20例（♂，15例）であった。一方，対象診断別では，1) 尿路感染症として慢性複雑性膀胱炎8例，急性腎盂腎炎6例および慢性腎盂腎炎3例，また，2) 男子性器感染症としては外傷性睾丸炎1例，急性副睾丸炎1例，急性感染性陰の水腫に併発した睾丸・副睾丸炎1例であった。

それらの治療成績は，1) 尿路感染症17例では著効9例，有効5例および無効3例となり，無効の3例はいずれも慢性複雑性膀胱炎症例であり，また，2) 男子性器感染症では著効2例および有効1例であった。

副作用の出現は急性腎盂腎炎の1症例（♂，78才）にみられ，それは本剤投与前からの軽度の腎障害が投与3日目にさらに増強する傾向がみられたので，有効なまま中止したもので，中止後2日目には腎障害度も投与前の状態に復したものである。

## 127. 泌尿器科領域における KW-1062 の基礎的，臨床的検討

藤 井 昭 男・日 根 野 卓

三 田 俊 彦・石 神 襄 次

神戸大泌尿器科

（目的）複雑な尿路感染症に対する KW-1062（以下 KW と略）の治療効果および安全性の検討。

（方法）1. 基礎的検討：尿路感染症分離 *E. coli*, *Serratia m.*, *Pseudomonas a.* に対する本剤と GM の MIC を測定した。

2. 臨床的検討：尿流障害を伴った複雑性尿路感染症患者17例に本剤1日80~120mg 朝夕2回に分割投与した。

（結果）1. 基礎的検討：*E. coli* 94株に対する KW の MIC（接種菌量  $10^8$ /ml）は  $\leq 0.39 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  に幅広く分布し， $6.25 \mu\text{g/ml}$  にその peak を認めた。GM のそれは KW より1管ほど低い値であった。*Serratia m.* 83株では KW，GM とともに  $6.25 \mu\text{g/ml}$  に peak を認めた。*Pseud. ae.* 21株では KW に  $3.21 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$  分布し， $6.25 \mu\text{g/ml}$  にその peak を認め，GM もほぼ同様の傾向を示した。

2. 臨床的検討：17例に使用し，著効1例，有効14例，無効2例で有効率88%であった。著効例が少ないのは16例のカテーテル留置中であったためと思われる。

起炎菌別菌の消失は *E. coli*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Streptococcus f.* は全株消失，*Klebsiella* 40%，*Serratia* 60%，*Proteus* 80% 消失した。

副作用について，17例中腎機能障害，肝機能障害はなく，聴覚についても異常を認めなかった。

## 128. KW-1062 の基礎的，臨床的検討

平 野 学・高 本 均・鎌 田 日 出 男

岡山大泌尿器科

KW-1062 について基礎的，臨床的検討を行なった成績を報告する。

1) 抗菌力：尿路感染症から分離したグラム陰性桿菌117株，グラム陽性球菌6株に対する本剤の MIC を化学療法学会標準法（2点法）によって測定し，同時に測定した Gentamicin の MIC と比較した。*E. coli* 30株中27株が  $3.12 \mu\text{g/ml}$  以下に，*Proteus mirabilis* 28株中24株が  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下に，また *Pseudomonas* 20株中10株が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下に分布した。 $10^6$  個接種ではいずれの菌株においても1~2段階良好な成績であった。本剤と Gentamicin の感受性相関をみると，いずれの菌株でもほぼ同様の成績であった。

2) 吸収，排泄：健康成人1名および軽度腎機能障害者1名に本剤40mg を1回筋注し血中濃度，尿中排泄を測定した。方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした薄層カップ法で，標準曲線は pH 7.0 の Phosphate buffer により作成した。

健康成人における血中濃度のピークは筋注後30分目， $5.20 \mu\text{g/ml}$  で，6時間までの尿中回収率は64.9% であ

った。一方、軽度腎機能障害者における血中濃度のピークは筋注後 30 分目、11.2  $\mu\text{g/ml}$  で、8 時間までの尿中回収率は 29.6% であった。

3. 臨床成績：尿路感染症 20 例に対し本剤を投与した。いずれも基礎疾患を有する複雑性感染例である。本剤の投与は 1 日 80~160 mg とし 5 日から 8 日間連続投与した。慢性腎盂腎炎 11 例中著効 2 例、有効 4 例、無効 4 例、不明 1 例で、慢性膀胱炎 7 例中著効 1 例、有効 2 例、無効 4 例であった。急性腎盂腎炎 1 例および急性前立腺炎 1 例はいずれも有効であった。

副作用では 20 例中 1 例に発疹を認め投与を中止した。血液検査では 1 例に白血球減少を、2 例に Transaminase 値の上昇を認めた。

### 129. 慢性尿路感染症に対する KW-1062 の臨床成績

大北健逸・大橋輝久・松元鉄二  
香川県立中央病院泌尿器科

急性単純性炎は除外して、腎結石のある腎盂腎炎 11 例、前立腺疾患 7 例、その他、膀胱副性器の慢性感染症 25 例に KW-1062 を 1 日 2 回 (80 mg) 連続 10 日間投与し、各症例の経過により効果を判定してみた。その結果、有効は 14/25 (56%) であった。なお腎機能に問題のある数症例について投与量の量的検討を試み、すでに経験した GM, DKB 投与症例との腎の病理組織学的変化の比較を試みつつあるので報告する。

### 130. 泌尿器科領域における KW-1062 の使用経験

藤村宣夫・黒川一男  
徳島大泌尿器科

泌尿器科領域における尿路感染症に KW-1062 を使用したのでその臨床成績を報告する。

対照患者は徳大泌尿器科入院中の 17 例でその内訳は急性腎盂腎炎の急性発症 7 例、前立腺肥大症術後の前立腺炎 3 例である。

総合臨床効果は急性腎盂腎炎では著効 5 例、有効 2 例、慢性腎盂腎炎の急性発症では著効 2 例、有効 1 例、無効 4 例、前立腺肥大症術後の前立腺炎では著効 1 例、有効 1 例、無効 1 例で、全体では著効 8 例、有効 4 例、無効 5 例で有効率は 70.6% であった。

細菌学的効果は 17 菌株中、消失 9、減少 5、不変 2、菌交代 1 であった。

起炎菌のうち主なものは *Pseudomonas* は 4 株中、消失 2、減少 2、*Klebsiella* は 4 株中、消失 2、減少 2、

菌交代 1 で不変の 2 株は *Serratia* と *Proteus vulgaris* であった。

副作用は腎機能 (BUN, 血清クレアチニン)、肝機能 (GOT, GPT, AL-P) については本剤の影響と思われる異常変動は認められず、聴力については投与前後の問診により異常を訴えたものは 1 例もなかった。

なお、KW-1062 の投与方法は全例、1 回 40 mg を朝夕 2 回筋注し、投与日数は 5 日間とした。

### 131. 複雑性尿路感染症に対する KW-1062 の使用経験

稗田 定・熊沢浄一・百瀬俊郎  
九大泌尿器科

目的：複雑性尿路感染症に対し新アミノ配糖体抗生物質 KW-1062 を使用し臨床効果を検討した。

方法：九大泌尿器科入院患者のうち複雑性尿路感染症 23 例に対し原則として KW-1062 を 80 mg 筋注、1 日 2 回 5 日間連続投与した。4 例には 40 mg を使用し 3 例には 6~8 日間投与した。投与前後の尿中細菌、自覚症、尿所見を観察し副作用を認めればその程度を記録した。

結果：著効 3 例、有効 4 例、無効 13 例、有効率 35% であった。1 例にだけ GPT, Al-phos. の上昇がみられたが本剤投与後、すみやかに正常化した。

### 132. 複雑性尿路感染症に対する KW-1062 の使用経験

境 優一・江藤耕作  
久留米大泌尿器科

目的：複雑性尿路感染症に対する KW-1062 の臨床効果検索のため。

実験方法：対象症例は、主に *Proteus*, *Pseudomonas* を起炎菌とする複雑性尿路感染症とし、男性 10 例、女性 2 例、計 12 例に治験施行した。投与方法は全例統一し、1 日 80 mg (分 2)、5 日間連続投与とした。臨床効果判定は、投与前後の臨床症状、尿中白血球、尿中細菌の 3 項目につき検討し、3 項目共に改善の認められたものを著効、2 項目を有効、1 項目だけをやや有効、3 項目共に改善の認められなかったものを無効として判定した。また、副作用検索の目的にて、投与前後の血液生化学的検索を行なった。

結果：総合効果は、著効 4 例、有効 3 例、やや有効 2 例、無効 3 例で、有効率 58.3% であった。投与前後の起炎菌の推移は、*Pseudomonas* では、7 例中不変または増加 3 例、減少 1 例、消失 2 例、菌交代 1 例であった。*Proteus vulgaris* では 4 例中、消失 1 例、菌交代 3 例

であった。*Proteus mirabilis* では、菌交代がみられた。血液生化学的検索にては、投与前後に著変認めず、投与中止するような副作用は認めなかった。

### 133. KW-1062 の使用経験

中野信吾・垣本 滋・原 種利

進藤和彦・近藤 厚

長崎大学泌尿器科

由良守司・天本 太平

長崎市民病院泌尿器科

足立望太郎・納 富 寿

日赤長崎原爆病院

徳 永 毅

佐世保総合病院泌尿器科

今回われわれは、協和醸酵工業株式会社から、アミノグリコシド系の抗生物質である KW-1062 の提供を受け、尿路性器感染症の患者に使用する機会を得たので、その臨床効果について報告する。

対象は 48 才から 78 才までの男性 8 名、女性 2 名の計 10 名で、術後膀胱炎 4 名、膀胱結石を伴う慢性膀胱炎 2 名、萎縮膀胱、膀胱尿管逆流現象のため膀胱瘻造設後合併した膀胱炎 1 名、神経因性膀胱に合併した膀胱炎 1 名、急性膀胱炎 1 名であった。

投与方法は全て筋肉内注射で 1 日 80~100 mg を 3~8 日間投与した。起炎菌は緑膿菌 4 例、変形菌 2 例、セラチア 3 例、大腸菌 1 例、不明 1 例であった。菌の消失をみたもの 3 例、減少したもの 4 例、不変 1 例、菌交代現象をみたもの 2 例であった。自覚症状を有しない 2 例を除くと、自覚症の改善は 6 例にみられ、1 例に不変であった。以上を総合すると、著効 4 例、有効 5 例、無効 1 例であった。なお全例に一般検血、肝機能、腎機能などとともに認むべき副作用をみなかった。

### 134. 複雑性尿路感染症に対する KW-1062 の使用経験

上田昭一・上野文磨

熊大泌尿器科

複雑性尿路感染症に対する KW-1062 の臨床効果を検討する目的で、術後患者および何らかの基礎疾患を有する患者あわせて 9 例を対象として、KW-1062 を 1 日量 60 mg×2 (朝、夕)、3~8 日間投与した。

*Proteus* による急性腎盂腎炎の 1 例では 60 mg×2, 4 日間投与で著効がみられ、菌は消失した。慢性腎盂腎炎

2 例のうち、留置カテーテル下の *Serratia* による 1 例では無効、留置カテーテル下になり 1 例では下熱傾向にあり、臨床的には有効であったが、尿培養では前後とも *Proteus* を検出した。術後の複雑性尿路感染症 6 例中、留置カテーテル下の 3 例では、2 例無効、1 例有効で、無効例の投与前の検出菌は *Serratia* 1 例、*Citrobacter* 1 例、有効の 1 例では *Citrobacter* であった。その他の 3 例では、有効 2 例で、1 例は *E. coli*、もう 1 例は *Staphylococcus* を検出、この例では CBPC を併用、投与後の *Serratia* へと菌交代現象をみた。無効例の 1 例での検出菌は *Citrobacter* であった。以上全症例 9 例中、留置カテーテル下の 4 例では 3 例が無効、有効は 1 例だけであり、留置カテーテルのない 5 例では、著効 1 例、有効 3 例、無効 1 例であった。副作用としてはさしたるものはなく、慢性腎盂腎炎の 1 例に軽度の白血球減少をみただけであった。

### 135. 尿路感染症にたいする KW-1062 の基礎的、臨床的検討

大井好忠・角田和之

川島尚志・後藤俊弘

鹿大泌尿器科

新しいアミノ配糖体系抗生物質である KW-1062 について検討し、以下の成績を得たので報告する。

1) 抗菌力。尿路感染症患者から分離した、緑膿菌について本剤と GM, CBPC の MIC を比較検討した。本剤の緑膿菌にたいする MIC のピークは 25 μg/ml であり、GM とほぼ同等の分布をしめた。

2) 吸収・排泄。3 名の健康成人に本剤 40 mg 筋注後の血中濃度、尿中排泄を検討した。

血中濃度のピークは 30 分後にあり、平均値 5.5 μg/ml であり、6 時間では 0.47 μg/ml と減衰が早かった。尿中回収率は 6 時間までに平均 60.6% であった。最高尿中濃度は 2 時間までに 250 μg/ml が得られ、本剤が尿路感染症に応用可能であることを示唆した。

3) 臨床成績。現在まで 16 例の尿路感染症患者を対象として検討した。急性膀胱炎の 1 例は本剤 1 回 40 mg 2 日間投与で有効であった。

慢性複雑性膀胱炎 11 例に 1 日投与量 80 mg 3~7 日間投与で除菌効果は有効 5 例、無効 6 例であった。慢性腎盂腎炎 4 例では有効 1 例、無効 3 例であった。

4) 副作用。軽度の注射部痛をのぞき、自他覚に副作用はなかった。

### 136. KW-1062 の眼科的応用のための基礎的、臨床的検討

大石正夫・西塚憲次  
 本山まり子・小川 武  
 新潟大眼科

アミノグリコシッド系新抗生剤 KW-1062 の眼科的臨床応用のために、基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

1. 教室保存株 (KOCH-WEEKS 菌, MORAX-AXENFELD 菌, 肺炎球菌, ゼフテリー菌, 淋菌, レンサ球菌, 黄色ブドウ球菌, 緑膿菌) に対する抗菌作用を検討した。本剤の抗菌スペクトルは, GM, DKB, TOB のそれに類似している。

2. *Ps. aeruginosa* 20株は KW-1062 の 0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の間に分布し, 分布の山は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあって 10 株 (50%) が占めていた。

3. *S. aureus* 20株の感受性は 0.39~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布して, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に分布の山がみられた。

4. 健康成人 2名に 80 mg 1 回筋注した際の血中濃度は, 1 時間後に平均 9.85  $\mu\text{g/ml}$  の peak に達して以後漸減し, 6 時間後は 1.79  $\mu\text{g/ml}$  であった。

5. 家兎に 20mg/kg 1 回筋注すると, 前房水内へは 1 時間後 5.3  $\mu\text{g/ml}$  の peak 値を示し, 6 時間後も 2.8  $\mu\text{g/ml}$  の移行濃度を示した。同時に測定した血中濃度は 1/2 時間後に 34.4  $\mu\text{g/ml}$  の peak がえられ, 以後すみやかに減少して 6 時間後は 5.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。房水・血清比は 1 時間で 23.7% である。

同様に 50mg/kg 筋注して 1 時間後の眼組織内移行を検討すると, 外眼部, 眼球内部ともよく移行してみとめられた。

6. 臨床的に, 外麦粒腫, 急性涙囊炎, 慢性涙囊炎, 角膜浸潤, 角膜潰瘍, 化膿性虹彩毛様体炎, 眼窩感染の各症例に, 1 回 40mg または 80mg, 1 日 1~3 回筋注して効果を検討した。全 10 例中, 著効 1, 有効 5, やや効 2, 無効 2 の結果がえられた。

7. 副作用としては, 肝腎機能検査でとくに異常値を示したものはなく, その他アレルギー反応等は 1 例にもみとめられなかった。

### 137. KW-1062 の眼科領域における基礎的ならびに臨床的検討

松 鶴 嘉 文・三島恵一郎  
 中村晋作・高久 功  
 長崎大眼科

アミノグリコシッド系抗生物質 KW-1062 を眼科領域に应用するため, 次の基礎的, 臨床的検討を行なった。

基礎実験: 1) 3 kg の白色家兎を用い, 筋肉内 10 mg/kg と, 粘膜炎 15 mg (約 0.4 ml) の 1 回投与を行ない, それぞれの場合の血清, 房水内濃度を経時的に測定した。筋肉内投与の場合, 血清濃度のピークは 30 分値 50.8  $\mu\text{g/ml}$  で, 房水濃度のピークは 1 時間値 3.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。結膜下注射の場合は高率の房水内移行がみられ, 30 分値で 19.8  $\mu\text{g/ml}$  のピークがみられた。この時の血清濃度は 30.6  $\mu\text{g/ml}$  である。

2) 白内障患者術前に, KW-1062 を筋肉内投与し, 手術的採取した房水, 血清から, ヒト房水内への移行を検討した。

臨床成績: 眼瞼, 涙囊, 角膜等の感染症に対し, 本剤の投与を行ない, 臨床効果を判定した。主に筋肉内投与を行なったが, 数例では, 点眼, 粘膜炎下注射として併用した。臨床効果は大多数の例で有効であり, ほとんど副作用を認めなかったが, 長期に結膜下注射を行なった 1 例で, 結膜局所の変性がみられた。このため, 家兎球結膜同一部位に 7 日間本剤の注射を行ない, 組織学的に検討した。

### 138. 耳鼻咽喉科領域における KW-1062 に関する基礎的、臨床的研究

岩 沢 武 彦  
 札幌通信病院耳鼻咽喉科

新 Aminoglycoside 系抗生物質 KW-1062 の試験管内抗菌力は, 寒天平板希釈法で各標準菌株について測定した結果, グラム陽性, 陰性菌に対して抗菌力を有し広域抗菌スペクトラムを示した。臨床分離の *Staphylococcus aureus* は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  に MIC が集中し, *Pseudomonas aeruginosa* は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  に MIC の peak がみられ, *E. coli* は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり, *Klebsiella pneumoniae* は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にそれぞれ MIC が集中していた。

KW-1062 の血中濃度は, 薄層カップ法で測定し, 健康成人に 40 mg 筋注 30 分後に 4.3  $\mu\text{g/ml}$  と peak に達し, 1 時間後から漸減し始め, 筋注 6 時間後には 0.3  $\mu\text{g/ml}$  と減少した。KW-1062 80 mg 筋注では cross

over による成績で dose response がみられた。また慢性副鼻腔炎例では、健康成人の場合とほとんど同様な時間的消長を示した。KW-1062 80 mg 筋注後の組織内移行は、1 時間後手術時に摘出したヒト口蓋扁桃では 2.5  $\mu\text{g/g}$  (血清濃度 5.3  $\mu\text{g/ml}$ )、上顎洞粘膜組織には 1.9  $\mu\text{g/g}$  (血清濃度 8.3  $\mu\text{g/ml}$ ) の移行がみられ、摘出組織の菌発育阻止状態を biophotography でも観察した。

耳鼻咽喉科領域の代表的な急性感染症に対して KW-1062 を 1 日 40~80 mg 筋注を行なった結果、良好な治療成績がえられ、臨床的に副作用の発生は認めなかったため報告した。

### 139. KW-1062 の聴器毒性について

秋吉正豊

東京歯科大学難治疾患研究所，機能病理学部門

新しく開発されたアミノ配糖体抗生物質，KW-1062 のモルモットの聴覚系末梢ラセン器と平衡感覚系末梢前庭器に対する影響を、大量(50 mg/kg または 100 mg/kg) 28 日間筋肉内注射，小量(臨床予定投与量 2.5 mg/kg またはその 10 倍量) 3 カ月間筋肉内注射，妊娠モルモットに KW-1062 を 25 mg/kg, 50 mg/kg または 75 mg/kg を 4 週間それぞれ筋肉内注射の場合について，最高 20 KHz から 0.5 KHz までの範囲での周波数別耳介反射試験を行ない，さらに実験終了後に内耳全域にわたる病理組織学的検索を行なった。これまでえられた結果を要約すると，次のようである。

1) KW-1062 は他の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聴器毒性をもっていて，アミノ配糖体抗生物質群の中ほどに位置づけられる。

2) 50 mg/kg または 100 mg/kg を 28 日間筋注した場合には KW-1062 の聴器毒性は GM よりもかなり弱いように考えられる。

3) 臨床予定投与量またはその 10 倍量 (25 mg/kg) を 3 カ月筋注した場合，KW-1062 は聴覚系および前庭系に対しかなり高い安全性をもつように考えられる。

4) 妊娠後期に 4 週間，KW-1062 を 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg づつ筋注したモルモットから生れた新生モルモットの 20 KHz から 0.5 KHz までの音域の周波数別耳介反射試験では，いづれの投与量においても耳介反射消失は起らなかった。

### 140. 慢性中耳炎に対する KW-1062 の使用治験

古内一郎・河島文幸

奥沢祐二・馬場広太郎

独協医大耳鼻咽喉科

慢性中耳炎耳漏から *Proteus* が分離された 3 症例を対象にして，KW-1062 を使用し良好な成績を得たので報告する。

症例 1 は耳漏から *Proteus inconstans* が分離され，感受性検査の結果，使用感応錠 (SM, CM, TC, KM, CL, CER) に全て耐性を示した。肉芽除去，耳洗をおこなっても耳漏の停止をみなかった。KW-1062 を 40 mg/2 days 10 本注射し，その都度その 0.05~0.1 ml の耳浴をおこなった。この薬剤の使用により約 1 カ月後に耳漏の停止がみられ乾燥した。

症例 2 は症例 1 と同じく *Proteus inconstans* が分離され，検査に使用した感応錠 (前者と同じ) に対して全て耐性を示した。この症例も前者と同様 KW-1062, 40 mg/2 days 10 本の注射，耳浴をおこなった。約 1 カ月後に耳漏が停止し乾燥した。

症例 3 は中耳真珠腫を合併した慢性中耳炎で耳漏から *Proteus morgani* が分離された。感応錠検査では SM, CM に感受性を示したが，これら薬剤の使用でも耳漏の停止はみられなかった。KW-1062 40 mg/2 days の注射，耳浴を前 2 者同様の方法で 10 回おこなったところ，著明に耳漏の減少がみられた。

### 141. アミノ糖系新抗生剤 KW-1062 の皮膚科領域における基礎的臨床的検討

徳田安章・外間治夫

東ちえ子・権東明

東京医大皮膚科

徳田安基

市立岡谷病院皮膚科

KW-1062 につき基礎的，臨床的検討を行ない，若干の知見をえたので報告する。

1) 健康成人の血中濃度

KW-1062 および GM を 40 mg ずつ健康男子 3 例に筋注し，cross-over 法によって血中濃度を比較した。

KW-1062 : 30' (4.33  $\mu\text{g}$ )，1° (3.49)，2° (1.64)，3° (1:28)，5° (0.65)。

GM : 30' (3.30)，1° (2.14)，2° (1.31)，3° (0.96)，5° (0.61) であり，KW-1062 が僅かに高値であり，Prolongation も多少長く維持された。

## 2) 家兎皮膚内濃度

KW, GM を 5mg/kg 筋注, 皮膚内濃度を経時的に測定した。共に血中濃度の約 30% 程度で消長し, 大差を認めなかった。

## 3) 臨床効果

深在性膿皮症 9 例, 伝染性膿痂疹 4 例の計 13 例に成人量として 1 日 1 回 40 mg の筋注を連日行なった。著効 5 例, 有効 6 例で 84.6% の有効率をえた。

## 4) 副作用

13 例全例に一般検査, 視触診上異常所見を認めず, 第 8 脳神経機能検査実施 6 例も異常所見を認めなかった。

## 142. 皮膚科領域の KW-1062

荒田次郎・山本康生  
洲脇正雄・野原 望  
岡山大皮膚科

皮膚科領域における KW-1062 について基礎的検討を行なった。

〔実験方法〕 1) 岡山大学皮膚科外来および入院患者の皮膚感染症から最近採取した黄色ブ菌 20 株に対する MIC を, 化学療法学会標準法で測定した。2) 200 g 前後の Wistar 系ラットに, 本剤 10mg/kg の投与量で, 10mg/ml の溶液を臀筋内に注射, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間に各々 4 匹ずつ採血屠殺し, 同時に背皮を採取した。血清は型のとおり採取, 皮膚は, 剃毛後, 皮下組織をなるべく除去したのち, 細切後, Polytron homogenizer を用い, pH 7.2, 0.1N リン酸 Buffer 中にホモジェナイズ, 上清を試料とした。測定は *B. subtilis* によるカップ法。

〔結果〕 1) 黄色ブ菌に対する MIC の分布は, 0.05  $\mu$ g 1 株, 0.1  $\mu$ g 0 株, 0.2  $\mu$ g 4 株, 0.4  $\mu$ g 15 株, 0.8  $\mu$ g 以上 0 株であった。点状に出現するコロニーが完全に消失する点で判定すると, 0.05  $\mu$ g 1, 0.1  $\mu$ g 0, 0.2  $\mu$ g

3, 0.4  $\mu$ g 7, 0.8  $\mu$ g 4, 1.56  $\mu$ g 5 株であった。2) ラットの血清濃度は, 30 分 16.8~28.4  $\mu$ g/ml ( $m=22.6 \pm 5.2$ ), 1 時間値 12.0~13.8  $\mu$ g/ml ( $12.7 \pm 0.8$ ), 2 時間値 5.6~8.8 (6.8  $\pm$  1.5), 4 時間値 0.8~2.4 (1.6  $\pm$  0.7), 皮膚内濃度は 30 分値 5.4~9.2  $\mu$ g/ml (6.6  $\pm$  1.4), 1 時間値 5.4~7.2  $\mu$ g/ml (6.3  $\pm$  0.9), 2 時間値 1.5~2.2 (2.0  $\pm$  0.4), 4 時間値 trace~1.5  $\mu$ g/ml であった。

## 143. 皮膚科領域における緑膿菌感染症にたいする KW-1062 の使用経験

末 永 義 則  
福岡大皮膚科

占 部 治 邦  
九大皮膚科

緑膿菌感染をともなう皮膚疾患 3 例に KW-1062 を使用した。投与量はいずれも 1 回 40 mg で, 朝夕 2 回筋注した。第 1 例は 49 才, 男の有棘細胞癌術後の感染例で, KW-1062 の筋注を 11 日間おこなったが, 排膿が続くため, 局所注入に変更したところ, 翌日から排膿が消失した。本例は全身投与では無効であったが, 局所使用で有効であった。第 2 例は 37 才, 女の 40% 3 度熱傷で 14 日間の投与で, 緑膿菌は消失したが, *Serratia* が検出されるようになった。しかし, その後植皮をおこなうことにより軽快した。第 3 例は 62 才, 男の 60% 3 度熱傷で, 緑膿菌感染にともない発熱があったが, KW-1062 の投与 2 日目から解熱し, 4 日目には病変部から緑膿菌は検出されなくなったが, *Serratia* が検出されるようになった。その後も KW-1062 の使用を続けたが, *Serratia* の消失はみられなかった。熱傷 2 例における緑膿菌感染にたいして, KW-1062 の全身投与は有効であった。なお 3 例において検出された緑膿菌はいずれも GM に感受性 (冊) であった。副作用および臨床検査成績にたいする影響は認められなかった。