

新薬シンポジウム I

Ticarcillin

(司会) 上 田 泰

東京慈恵会医科大学

Ticarcillin の司会にあたって

上 田 泰

東京慈恵会医科大学第2内科

Ticarcillin(TIPC) は 1964 年英国ビーチャム社研究所で開発した新しい注射用半合成ペニシリンで, Carbenicillin の 6 位置換部分の phenyl 基が 3-thienyl 基に置換された化学構造を有する。

本剤は Carbenicillin, Sulbenicillin と同様, 緑膿菌, 変形菌を含む諸菌に広範囲の抗菌スペクトルを有し, その作用は殺菌的である。とくに, 緑膿菌に対する作用は, 上記 2 薬剤よりもすぐれている。

本剤の筋注, および静注時の血清中濃度は Carbenicillin, Sulbenicillin と同等かやや高く, 持続的である。生体内では, ほとんど代謝されずに主として尿中に大部分が排泄される。

本剤の安全性については, 急・慢性毒性, 一般薬理, 催奇形および繁殖試験などが実施され, とくに異常所見は認められていない。

以上の成績から本剤の抗生剤としての有用性が示唆されたので, 1975 年から研究会が組織され全国の研究者により検討が続けられ, 現在までに約 730 症例についての臨床検討が行なわれている。

本新薬シンポジウムでは, わが国の各機関における本剤の抗菌力, 吸収・排泄の成績, 臨床成績について集約報告したものである。

開 発 の 経 緯

西 田 実

藤沢薬品中央研究所

弱毒菌を含むグラム陰性桿菌に有効で, かつ忍容性の高い抗菌剤の開発は 1 つの重要な研究課題である。Ticarcillin はこの種の研究において, 近年ビーチャム研究所で発見された新しい合成ペニシリンである。Carbenicillin の広範囲な細菌に対する活性を変えないで, 緑膿菌に対する抗菌作用を増強したものである。この物質は, Carbenicillin の 6 位置換部分が 3-thienyl 基に置き換えられたもので, 物理化学的性状は Carbenicillin と非常に類似している。したがって, この抗生物

質は Carbenicillin と同様, 水溶性が大きいことをはじめ, 注射剤として必要な一般的性状をそなえている。

各種の実験動物に対する急性毒性, 亜急性毒性, 慢性毒性実験およびラット, マウスの生殖性に対する影響を検討したが, 本剤が高い忍容性をもつことが立証された。

(1) 細菌学的検討

五 島 瑳 智 子

東邦大学微生物学教室

1. *In vitro* 抗菌力

抗菌スペクトル: グラム陽性菌では CBPC とほぼ同等, またはやや MIC が大きく CBPC に劣るものがある。SBPC よりは抗菌力が強い。グラム陰性菌に対しては CBPC, SBPC よりよく, ほぼ全株において MIC が約 1 段階小さくなっている。

臨床分離株の感受性分布: 緑膿菌が 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピークで, CBPC, SBPC より MIC は 1 段階小さい。E. coli, Enterobacter において, 約 20% の株の MIC ピークは, CBPC より 1 段階小さく, P. mirabilis では同程度であり, Klebsiella では CBPC, SBPC と同様ほとんどの株が耐性である。Serratia は 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の MIC のものが 30% みとめられ, 他の 2 剤よりやや感受性の高い株があるが, あとの 70% は無効である。H. influenzae, S. aureus では CBPC がよく, Ticarcillin の抗菌作用は, 他の類似のペニシリンに比べ抗緑膿菌作用がやや強い点の特徴である。

殺菌作用: 緑膿菌に対する殺菌作用は, CBPC と同じ 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を示す株で, それぞれ 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度では Ticarcillin の殺菌作用が強く, Ticarcillin 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CBPC 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC を示す株では, それぞれの MIC での殺菌作用は Ticarcillin のほうがすぐれていた。

アミノグリコシド剤との併用効果: 緑膿菌に対し CBPC とアミノグリコシド剤との併用効果が知られているが, Ticarcillin とゲンタマイシン(GM)の併用効果は, CBPC と GM の併用効果をやや上廻り, GM を一定濃度とした場合, CBPC より Ticarcillin の濃度が少なくて同様の効果が得られている。

β -lactamase に対する安定性: 緑膿菌の PC-ase に対し, PCG を 100% とした分解率で, 63% を示し, CBPC の 83% より低い値を示した。Ceph-ase に対しては CBPC 0.48% に比べ Ticarcillin は 0.2% で, CBPC に比べいずれも分解をうけにくいことが示された。

2. *In vivo* 抗菌作用

緑膿菌のマウス実験感染において、CBPC, SBPC より ED₅₀ 値は小さく、GM 耐性の株においても SBPC より治療効果はすぐれていた。

(2) 吸収, 分布, 代謝, 排泄

国井乙彦
東大医科研内科

健康成人に Ticarcillin(以下 TIPC と略す) 0.5g 1 回筋注時の血中濃度のピークは 30 分後にみられ、平均 14.4 μg/ml で、half life は 0.87 時間、6 時間尿中回収率は 93.7% であった。1g 筋注時には各々 28.8 μg/ml, 1.18 時間、75% であった。次に静注時の平均値をみると、15 分後の血中濃度は 1g では 93.5 μg/ml, 2g では 168.9 μg/ml, 3g では 258.2 μg/ml であり、half life は各々 0.91 時間、0.95 時間、0.92 時間と近似して、平行的に推移して、きれいな dose response がみられた。6 時間尿中回収率はそれぞれ 79.2%, 81.5%, 70.4% であった。小児では 50 mg/kg 静注時 6 例の平均血中濃度は 30 分後 186 μg/ml で half life は 0.87 時間であった。尿中排泄は成人同様良好であった。成人で本剤 2g と SBPC 2g の静注を cross over してみると、血中濃度、half life、尿中濃度、6 時間尿中回収率において、両薬剤間に非常に近い類似関係が認められた。3g 点滴静注を 1 日 2 回、連続 1 週間行ないその前後で血中濃度、半減期、尿中回収率を検討したが、ほぼ同じで、本剤の体内蓄積傾向は全く認められなかった。

腎機能障害患者では、その障害の程度によって、血中では高濃度の持続、half life の延長、尿中回収率の低下が認めれた。

胆汁内濃度は症例により、また病態により異なるが、血中濃度の 1/2~数分の 1 程度に認められ、CBPC よりやや低い、SBPC とほぼ同じで、胆汁内移行は比較的良好と考えられる。喀痰中濃度も症例によって異なるが、血中濃度のおよそ 1/10~1/15 程度に認められた。臍帯血中濃度は母体血のいたい 1/2~1/5 程度で、羊水中にはほとんど移行せず、乳汁中濃度はすべて測定限界以下であった。

動物においても一般に吸収、排泄は速かでラットの臓器内濃度は肝>腎>血清>肺、脾、筋の順に高く、4 時間後にはほとんど検出不能であった。家兎の髄液にはほとんど移行せず、家兎の皮膚肉様膜より上層には血中濃度の約 3/4~1/2 と比較的良好な移行が認められた。

ヒトの尿中には、投与量の約 15% 前後が penicilloic acid の形で証明されたがこれは抗菌活性はない。尿の

bioautography で TIPC と 3-thienylmethyl penicillin のスポットが得られたが、後者は量的には、本剤に微量混在するものがそのまま排泄されたものと考えられる。それ以外の生物学的活性の代謝物は検出されなかった。

(要するに、本剤の吸収、排泄ともにきわめて良好で、CBPC や SBPC によく類似した抗生物質であると考えられる。)

(3) 臨床的検討, 内科・小児科領域

松本慶蔵
長崎大学熱研内科

内科領域における Ticarcillin 投与対象は呼吸器感染症 116 例、尿路感染症 36 例、胆道感染症 6 例、その他 8 例の計 166 例であった。年齢構成は 13 才から 84 才に亘り広く分布し男性 78, 女性 88 の割合であった。

薬剤投与方法は点滴法、静注、併用、筋注の順で点滴法は 65.7%、静注法は 22.3% であり点滴法が最も多く用いられた。疾患別では呼吸器感染症 116 例中点滴法は 69% であり、尿路感染症のそれは 58.3% であった。

1 日投与量は 1~2g, 29; 3~4g, 64; 5~10g, 66; 11~20g, 7 で 3~10g が最も多く、後述のように 1 日 2 回分割投与例が多いので 1 回投与量は 2~5g が最も多かった。呼吸器感染症と尿路感染症に分けてみると前者では 1 日量 5~10g 投与群が後者では 3~4g 群が主となっている。

投与日数では 1~2 週におたるものが最も多いが、呼吸器感染症では 2 週以上に投与された症例も少くないが、尿路感染症では 1 週内投与症例と 2 週内投与例がそれぞれ同数で 2 週以上投与例は認められなかった。

疾患別に臨床効果を検討すると呼吸器感染症において(有効率は著効・有効例を著効・有効・やや有効・無効の総数で割り 100 倍した率で算出)、肺炎では 65.6%、慢性気管支炎 55.6%、慢性細気管支炎 13.3%、気管支拡張症 92.3%、肺癌 2 次感染症 40%(いずれも各疾患 10 症例以上のもの)の有効率を得たが、気管支拡張症の症例はいずれも急性増悪例であり、有効率は急性感染症で高く、慢性感染症で低い成績であった。呼吸器感染症全体の有効率は 56.8% であった。尿路感染症 36 症例における有効率は 66.7% で全体として呼吸器感染症よりまさるが、呼吸器感染症と同様に急性膀胱炎・急性腎盂腎炎で有効率は 81.3% と高く、慢性膀胱炎・慢性腎盂腎炎では 55% と低率であった。胆管・胆のう炎における有効率は 6 症例において 50% であった。以上、全体の有効率は 58.4% であった。

1日投与量別と臨床効果の関係を検討すると1日投与量2g群で66.7%, 4g群で72.5%, 5~6g群50%, 7~20g群42.9%で, 呼吸器感染症と尿路感染症と分けても有効率の傾向は変わらないが, 投与症例数としては, 前者で4~6g投与群が後者で2g, 4g投与群が多かった。この結果の評価には, 投与量を多くする要因として起炎菌, 疾患の重症度, 急性, 慢性の差異, 宿主条件の考慮が払われるべきであろう。

分離菌別に疾患構成をみると緑膿菌感染症は呼吸器感染症に, 大腸菌感染症は尿路感染症にその主体がみられたが, 起炎菌別に有効率を検討すると緑膿菌感染症で44.7%, 大腸菌感染症で60%の成績を得た。細菌学的消失率でみると尿路感染症で緑膿菌, 大腸菌共に呼吸器感染症に比し高いが, インフルエンザ菌性感染症はすべて呼吸器感染症に属し全症例共に起炎菌は消失した。

CBPC Disc感受性と効果の関係を単独感染菌症例に限って検討すると, 大腸菌, 変形菌共にその一致率は高かったが, 緑膿菌では一致率は低かった。この原因は緑膿菌感染症が呼吸器感染症かつ慢性の場合が多いことによるものであろう。

小児科領域における本剤投与対象は呼吸器感染症28例, 尿路感染症12例, 敗血症・骨髄炎・髄膜炎を含むその他12例, 計52例であった。年齢構成は3カ月から10才7カ月までの乳児, 幼児であり, 1~3才にその中心がある。

薬剤投与法は内科領域と同様に点滴法が61.5%と最も多いが, 尿路感染症では静注法が多く用いられている。

1日投与量は100mg/kg台のものが25症例で約半数を占めるが, 23.5~100mg/kg未満がこれにつき, 200mg/kg台, 300~500mg/kgがこれにひきつづいて。1日投与回数は2回, 4~5回が各44.2%と同数で最も多かった。投与日数は1週内が63.5%で最多で, 2週以上のものは19.2%であった。

疾患別臨床効果は肺炎で90%, 呼吸器感染症全体で85.7%の高率であり, 尿路感染症全体で75.0%, 敗血症3例で全例有効を含みその他12例で90%, 小児科領域全体で84.0%の有効率が得られたが, 内科領域と比較しほとんど急性感染症で占められている点で著しく疾患構成が異なる。1日投与量別で臨床効果をみると23.5~100mg/kg未満, 86.7%; 100~200mg/kg未満, 75.0%; 200mg/kg以上100%の有効率であった。分離菌別にみると緑膿菌感染症は全例有効で大腸菌感染症70.0%, グラム陽性球菌感染症は81.3%の有効率であった。

以上, 小児科領域で高い有効率が得られた理由は急性

感染症が多かったこと, 投与量, 投与回数, 投与法の選択も適切であったことによると推定される。

以上を要約すると Ticarcillin の臨床効果は, 起炎菌が本剤に感受性を有する限り急性疾患に対しては1日2回以上の点滴法か静注法により, 適切な薬剤量の選択によって得られると推定されるが, 慢性疾患に対しては他のPC系抗生物質同様に或限界を有するものと考えられる。

(4) 臨床的検討

(2) 白血病二次感染症

富岡 一
慶応大学内科

44例の急性白血病例を含む58例の血液疾患随伴感染症例について, Ticarcillin の臨床治療を検討した。被検症例の年齢構成は8例が12才以下, 38例が少壮年者, 12例が60才以上である。

臨床成績の総合結果は, 判定保留を除くと, 51例中35例(68.6%)の有効率であった。疾患別では, 尿路感染症4例中4例, 咽頭炎その他7例中6例と, こういう疾患群ではほとんど全例に有効であった。敗血症またはその疑い例でも24例中15例(62.5%), 肺炎例でも16例中10例(62.5%)と, かなりの有効率であった。これを投与量からみると, 尿路感染症ならびに一部の肺炎例では, 4~6g/日ないしは9~12g/日の単独投与によって11例中8例(72.7%)有効の実績であった。しかも, こういう投与量と Aminoglycoside 系抗生剤との併用療法によって, 敗血症その他の難治性感染症においても16例中9例(56.3%)有効の実績をあげていた。16~18g/日併用例では7例中5例(71.4%)と, さらにこれを上回る臨床成果であった。検出菌別の検討成績では, 緑膿菌で4例中3例, *E. coli* で6例中4例, *Enterobacter*, *Serratia* で6例中5例の有効率であり, こういう難治性菌種に対する本剤の有効性が確められた。

以上の臨床解析に加えて, 末梢血所見から臨床成績を検討すると, 成熟好中球数が200/ccm未満群では11例中6例(54.5%)の有効率に止まったのに対し, それ以上の症例群では27例中19例(70.4%)の有効率であった。また血小板数からみても 5×10^4 /ccm未満群では19例中10例(52.6%)の有効率に対し, 5×10^4 /ccm以上の21例では17例(81.0%)に有効であり, 基礎疾患の病態が臨床成果に関与してきていることを示唆する結果をえた。

(5) 外科・産婦人科領域

松田 静治

順天堂大学産婦人科

Ticarcillin の外科、産婦人科領域における臨床使用成績は 78 例で、その内訳は尿路感染症 28 例、性器感染症 16 例、腹膜炎 12 例、創傷・熱傷後感染症 10 例、胆道感染症 3 例、その他 6 例、術後感染予防 3 例である。

対象患者は、女子が 73% で、年齢分布は、20~50 才が大半を占める。

投与方法は、点滴が症例の約半数近くにみられ（腹膜炎と性器、尿路感染症に多い）、次いで筋注（尿路感染症に多い）22 例、静注（性器、尿路感染症に多い）20 例、およびこれらの併用 3 例であり、本剤の投与日数は、3~7 日が最も多い。

1 日投与量では、1~2g, 35 例、（これは性器、尿路感染症に多い）、3~4g, 21 例（尿路感染症に多い）、5~10g, 21 例（腹膜炎に多い）の順で、1 日投与回数では、1~2 回が 69 例で大半を占める。

次に疾患別臨床効果を有効率からみると、腹膜炎 83.3%、創傷・熱傷後感染症 80%、尿路感染症 70.4%、性器感染症 93.8% となり全体では、78.9% の効果が認められた。

これと 1 日投与量別臨床効果と比較すると、1~2g で 74.3%、3~4g で 85.0%、5~10g で 76.2% と、1 日 3~4g の投与量の有効率が優る傾向がみられる。

分離菌別効果は、78 例中 44 例に起因菌が分離され、単独感染が 32 例、混合感染が 12 例で、各々の臨床効果は前者で 26/32(81.3%)、後者で 9/12(75%) であった。このうち 7 例の *Pseudomonas* 単独感染では全例に有効以上の効果が、また、5 例の *Pseudomonas* 混合感染でも 4 例に有効以上の成績が認められた。*E. coli* 感染症では単独、混合感染とを併せると 22 例中 18 例(81.8%) に有効以上の成績がみられ、全体でも 79.5% の有効率が得られている。細菌学的効果のうちでは、3 例の *Pseudomonas* 単独感染のうち 2 例は消失、1 例は減少し、*E. coli* 単独感染では、12 例中、8 例が消失、2 例が不変、2 例が菌交代を起した。

結局、全体として 66.7% の細菌学的効果が認められたことになる。

(6) 外科系(泌尿器科)

仁平 寛巳

広島大学泌尿器科

泌尿器科領域の総症例 334 例中、性器感染症など 22

例を除いた 312 例の尿路感染症(UTI)の成績を報告した。312 例は性別では男子が 72%、年齢別では 60 才以上の高齢者が 64% を占め、疾患別では複雑性 UTI が 93% であった。

投与方法は静注、点滴静注法が 61% と最も多く、1 日投与量は 2~4g までが 91%、投与回数は 1 日 2 回法が 75%、投与期間は 7 日以内が 79% といずれも大半を占めていた。

疾患別臨床効果は急性 UTI の 23 例では著効 61%、有効 26% で有効率 87%、複雑性 UTI では著効 17%、有効 39% で有効率 56% となり、従来の抗生剤と類似の治療成績を認めた。

1 日投与量別の臨床効果は、急性 UTI では投与量と関係なく良好の成績を示した。複雑性 UTI では、投与量の増加による有効率の著明な上昇は認めなかった。しかしカテーテル留置の有無により検討すると、非留置例では上述と同様の成績であるが、カテーテル留置例では 1 日投与量 4g までの症例の有効率が約 40% に対して、4g 以上のそれが約 55% と投与量の増加に伴う有効率上昇の傾向を認めた。

分離菌別の臨床効果は、一般的に単独感染の有効率 61% に対して混合感染は 48% と劣る成績であった。単独感染の 249 例について検討すると、有効率は *E. coli* が最高で 75%、ついで *Pseudomonas* の 67%、*Proteus* はインドール産生の有無に関係なく約 60% と比較的良好的成績を認めた。細菌学的効果において細菌消失率は *E. coli* 59%、*Pseudomonas* 45% の順で、*Proteus* はインドール産生の有無によりそれぞれ 23%、38% であったが、細菌存続率は *E. coli*、*Pseudomonas*、*Proteus* がともに約 20% と変わらず、*Proteus* に菌交代が 30~40% と多くみられた。*Klebsiella*、*Enterobacter*、*Serratia* などは細菌の消失率が 32%、存続率が 53% と前 3 者と異なる結果で、臨床効果に一致した成績であった。

薬剤感受性別に Ticarcillin の効果を分析すると、*Pseudomonas* では CBPC 感受性株だけでなく耐性株にも抗菌力が認められ、*E. coli* では CBPC 感受性の程度に平行した効果であった。ABPC 感受性との関係では、*Pseudomonas* には CBPC と同様の効果を、*E. coli* には感受性の程度に相応した効果を認めた。*Proteus* は菌株数が少ないために一定の傾向をみることは困難であった。

UTI 研究会における薬剤効果の評価基準により複雑性 UTI の総合的臨床効果を判定すると、著効 19.7%、有効 29.5%、無効 50.8% で有効率 49.2% という成績を得た。また同様の基準による合併症別の総合的臨床

効果は、有効率がカテーテル留置例は 39.7%，前立腺手術後の症例は 41.7%，上部尿路通過障害例で 51.4%，下部尿路通過障害例で 62.7% と、前 2 者にやや低い有効率を認めた。

(7) 副作用

松本文夫

東京慈恵会医科大学上田内科

Ticarcillin の副作用の集計成績は以下のとおりである。

検討症例は総計 733 例で、1 日使用量は成人では 1~2g が 293 例でもっとも多く、小児では 200 mg/kg 以下が 61 例中 47 例であった。

自覚症状の副作用発現頻度は全症例では 32 例 4.4% で、その主なものは発疹、注射局所の疼痛などであり、0.8~1.1% であった。

本剤の単独・併用使用別での副作用発現頻度はそれぞれ 4.2, 6.8% で、両群間に有意の差はみとめられなかった。

1 日使用量別副作用発現頻度は 2.5~5% で、使用量との間に有意の相関はみられなかった。また約半数の症例は 3 日以内に副作用の発現をみとめている。

臨床検査成績では好酸球増多、S-GOT、S-GPT、Al-P、BUN、血清 Creatinine の上昇がみられ、0.2~1.7% の頻度であった。

以上の成績から Ticarcillin の副作用発現頻度は他の Penicillin 剤同様、低率といえる。

(8) 臨床的検討 比較試験

齋藤 功

東京共済病院泌尿器科

目的：緑膿菌性尿路感染症に対する Ticarcillin(TI-PC) の治療効果、および副作用を Sulbenicillin(SBPC) を標準薬として二重盲検法により比較検討した。

なお、標準薬として SBPC を選択した理由は、SBPC が現在緑膿菌性尿路感染症に対して広く使用されていることと、副作用が少なく、その臨床効果に対する評価が確立されていると考えたからである。

研究方法：対象疾患は尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症で、患者条件として 16 才以上の成人、投与前の尿培養で緑膿菌が 10^4 コ/ml 以上、尿中白血球が毎視野 10 コ以上とした。

薬剤の投与については、両薬剤ともバイアルにはシュリンク包装を施し、それぞれ外観、大きさ、包装は互い

に全く識別出来ないように作製した。静注に際しては、添付の黄色ディスプレイ注射筒を使用した。用法、用量については、TIPC 1 回 1g を 1 日 2 回、SBPC 1 回 2g を 1 日 2 回、いずれも朝夕 1 shot 静注、5 日間連続使用した。

なお、調査表は、回収後、効果判定委員会のもとに内容を検討し、症例の採否を決定し、効果判定を行なった後、開鍵した。

研究成績：総症例数は 120 例であったが、除外、脱落の 30 例を除いた 90 例が解析対象で、その内訳は TIPC 45 例、SBPC 45 例であった。また副作用検討症例は 91 例(SBPC 群に 1 例追加)であった。解析対象となった 90 例について、両群間の背景因子をみると、年齢、性、感染部位、基礎疾患、カテーテル留置の有無、症状、膿尿の程度、感染の形態、腎機能等につき両群間に差は認められず、以後の検討の妥当性が裏付けられた。

なお、主治医判定による有用性の検討は、前述 90 例について同様に検討している。

総合臨床効果については、TIPC 群で著効 1 例、有効 15 例、無効 29 例、SBPC 群で著効 3 例、有効 13 例、無効 29 例と、両群間で著効率、(著効+有効)率にほとんど差がなく、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果についても両群間に推計学的に有意の差は認めなかった。その他、感染部位と総合臨床効果、基礎疾患と総合臨床効果、単独混合感染と総合臨床効果についてもいずれも両群間で有意の差はみられなかった。

細菌学的効果については、緑膿菌を始め、混合感染例から分離された、他菌種に対する効果に関しても両群間で推計学的に有意の差をみなかった。

副作用：TIPC 45 例、SBPC 46 例の検討症例中自覚的副作用は両群共にみられず、臨床検査値については、TIPC 使用例に 1 例、GOT、GPT の上昇、SBPC 使用例に 1 例、Al-Pase の上昇をみた例があるが、いずれも投与中止後 10~14 日目の検査で、投与前値に戻っていた。他の例はいずれも正常範囲内の変動であった。

結語：緑膿菌による慢性複雑性尿路感染症を対象に TIPC、SBPC の二重盲検試験を行なった。

臨床効果については、TIPC 1 日 2g と、SBPC 1 日 4g の使用で両群間に推計学的に有意の差は認めなかった。また副作用についても差のないことを確認した。

有用性については、非常に満足、および満足の頻度が TIPC 44.4%、SBPC 42.2% とほとんど差を認めなかった。

新薬シンポジウム II

PC-904

(司会) 塩田 憲三

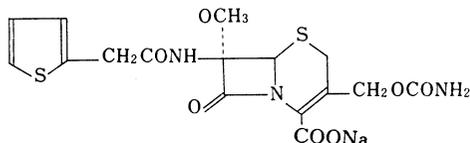
大阪市立大学第一内科

司会者のことば

塩田 憲三

大阪市立大学医学部内科第一教室

PC-904 は住友化学工業株式会社の研究開発センターで合成した半合成ペニシリンで、ampicillin のアミノ基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine を導入したもので下記のような化学構造式をもつ。



本剤は白色ないし淡黄色の粉末で水によく溶ける。固体状態では密封容器中 15°C, 18 月間保存で、外観、力価ならびに溶解時の溶け方にほとんど変化を認めない。

本剤は細菌学的には、1) 黄色ブドウ球菌をはじめ肺炎球菌、溶連菌などのグラム陽性菌にもかなりの抗菌力を示すとともに、2) グラム陰性桿菌、とくに緑膿菌の多くの株に強い抗菌力をもつ。3) MIC は接種菌量の影響をかなり受ける。4) MIC の低さに較べると動物における ED₅₀ はそう低くはなく、殺菌の効果の比較的弱い薬剤である。

薬力学的には、本剤は蛋白結合率が高く、人血清とは 90% 以上結合するが可逆的であること、また、動物種差はあるが注射された薬剤は肝臓を経て胆汁に高濃度に多量排出され、尿中回収量は 20~30% 程度という特性がある。

薬理学的検討では静注時、犬、猫、兎などにおいて血圧下降をみるものがある。

上述のような薬力学的特性に鑑み、各種動物に対する毒性試験、とくに肝に関しては精細に検討され、急性毒性では他のペニシリンと変りはないが、亜急性毒性試験で注射局所の刺戟作用、肝障害作用の点では CBPC よりは無作用量が低いという結果が得られた。催奇性、抗原性についても問題はなかった。また volunteer における慎重な phase 1 study の結果では 2g 静注でも血圧低下は認めなかった。

以上のような基礎的検討を基に臨床検討が行なわれたが、症例の大半は点滴静注例である。1日 2~4g が多く用いられている。

臨床効果は(著効、有効だけ)内科領域で 63.6%、外科領域 79.5%、泌尿器科領域 49.0%、産婦人科領域 81.8%、耳鼻咽喉科領域 92%、眼科領域 91% で内科領域で効果が悪いのは老令者が多く(50 才以上で 77.6%)、複雑な感染症での効果が劣ったからであり、泌尿器科領域では TUR 術後感染のかかりの数が含まれているためと考えられる。また、内科領域では緑膿菌感染症に対する効果は必ずしも予期したほどではないが、外科系ではかなりの良結果が得られている。

本剤の薬力学的特長の 1 つである肝を経て胆汁に高濃度に大量移行する点は、臨床的には胆道感染症に対する優れた効果として現れている反面、GOT, GPT の上昇例が 6.6% にみられている点、今後のよりよい使い方の検討が必要である。

さらに色々な異常値を含めてこれを経て本剤の副作用として計上すると 16.8% に副作用がみられたことになり、やや高率である。

しかし本剤が三橋教授の言われるように、緑膿菌体内の target enzyme との結合力がよいという特性を考える時、さらによりよい使い方、本剤の活かし方の検討がなされてしかるべきものとする。

(1) 細菌学的検討

西野 武志

京都薬大微生物

PC-904 は新しく合成されたペニシリン系抗生物質であり、本剤の細菌学的評価について検討を行なった。

1. 標準株に対する抗菌スペクトラムでは、PC-904 はグラム陽性菌群、陰性菌群に対し幅広い感受性を示した。本剤はブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎双球菌などのグラム陽性菌に対し Ampicillin (ABPC) よりは劣り、Carbencillin (CBPC), Sulbencillin (SBPC) よりは優れた抗菌力を示した。グラム陰性の大腸菌、サルモネラ菌、赤痢菌、肺炎桿菌などに対しては CBPC, SBPC, ABPC に比べ数倍優れた抗菌力を有し、とくに緑膿菌に対しては Gentamicin (GM) と同様な抗菌力を示した。

2. 臨床分離株に対する感受性分布では、ブドウ球菌の場合、1.56 μg/ml にピークを有する分布を示し、耐性株も存在した。大腸菌では 1.56 μg/ml に感受性のピークを有し、ABPC, CBPC よりも優れていたが、>100 μg/ml を示す株も約 20% 存在した。肺炎桿菌、変形菌、セラチア菌では、感性和耐性の 2 峰性のパターンを示した。緑膿菌に対しては感受性のピークを 1.56~3.13 μg/ml に有し、CBPC の 50~100 μg/ml に比べ著しく優れており、GM と同様な感受性を示した。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響では培地 pH(6~9)の場合、抗菌力にほとんど変動は認められなかった。しかし人血清の濃度が高くなるほど、また菌量が多くなるほど、抗菌力の減弱が認められた。とくに菌量が $10^7 \sim 10^8$ cells/ml となると著しく MIC 値に変動がみられた。

4. 増殖曲線に及ぼす影響を緑膿菌を用いて検討した。菌量 10^8 cells/ml の時に PC-904 を作用させると $3.13 \mu\text{g/ml}$ (MIC) 以上の濃度で顕著な殺菌作用が認められたが、 10^8 cells/ml 時に作用させると $31.3 \mu\text{g/ml}$ (10 MIC) でも静菌的な作用しか認められず、CBPC に比べ菌量の影響を受けやすいことが判った。

5. 緑膿菌由来の β -lactamase に対する抵抗性について検討を行なったところ、PC-904 は cephalosporinase に対して ABPC や CBPC と同様ほとんど分解されなかった。Penicillinase に対しては分解を受けるが、ABPC や CBPC よりも少し安定であった。

6. 緑膿菌、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌を用い、マウス実験的感染症に対する治療効果について検討を行なったところ、緑膿菌の場合 *in vitro* の抗菌力と同様 PC-904 が CBPC や SBPC よりも優れていた。しかし GM よりは少し悪い ED_{50} 値を示した。大腸菌や変形菌の場合 CBPC や SBPC とほぼ同様な ED_{50} 値を有するが、大腸菌で菌量の影響を受けやすかった。肺炎桿菌の場合 CBPC よりも優れた ED_{50} 値を示したが、Cefazolin よりは劣っていた。

7. 投与回数と治療効果の関係についてブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌について検討を行なった。大腸菌や緑膿菌では PC-904 を頻回投与することにより ED_{50} 値の減少が認められ、治療効果が良くなった。しかし CBPC では頻回投与により PC-904 ほど分割でその効果は良くならなかった。ブドウ球菌では PC-904 や CBPC を頻回投与しても治療効果はほとんど良くならなかった。

8. 位相差顕微鏡、電子顕微鏡による形態観察では、緑膿菌に PC-904 を作用させると非常に長いフィラメント状となり、殺菌作用が現われる時点でもスフェロプラストを形成せずに溶菌することが認められた。CBPC 作用では $2,500 \mu\text{g/ml}$ の高濃度作用により典型的なスフェロプラストを観察することができた。

(2) 吸収・排泄・分布・代謝および蛋白結合

紺野昌俊
帝京大学小児科

全国 35 研究施設から寄せられた PC-904 の吸収・排泄・分布・代謝および蛋白結合についての成績をまと

めて報告した。

PC-904 の第 1 の特徴は、蛋白結合率が極めて高いことにある。従って、体液内濃度を測定する時の検量曲線は、標準薬を Phosphate Buffer で希釈した際とヒト血清で希釈した際とで菌発育阻止帯の長さに試験管で 1~2 本のずれが生じる。そして、それは、Buffer の pH よりも、血清蛋白との結合に基くものである。

ヒト血清蛋白との結合率は 99.1% と極めて高いのであるが、尿毒症のヒト血清蛋白では、結合率がやや抑制されるという性質を持っている。本薬剤の蛋白結合定数は、4% の Human serum albumin を用いた場合 $K = 1.03 \times 10^4 (M^{-1})$ 程度で、 n 数は約 1 コであり、Cefazolin と大差はない。そしてヒト血清と結合した本薬剤は、本薬剤の含有濃度が $100 \mu\text{g/ml}$ 程度までのものであれば、血清を 8~16 倍程度まで Buffer で希釈すると、ほとんど解離して来る。しかし、ビリルビンの蛋白結合との競合は、Cefazolin と同様にやや認められ、その競合する濃度は $300 \mu\text{g/ml}$ 以上と臨床で達し得る濃度としては、かなりの高濃度であり、新生児や未熟児に使用する際は、基礎的検討をもう少し重ねる必要があると考えられる。

DC-904 の第 2 の特徴は、肝内濃度が高く、胆汁中かなりの濃度で排泄されるということがある。動物での臓器内濃度は、動物の種によって、やや値を異にするが、いずれも肝内濃度は高く、一般には静注時には、肝に比して腎のほうがやや高い値を示すが、筋注では腎より肝のほうが高い値を示す。そして、投与量を増加するほど、胆汁中への排泄量と尿中排泄量の排泄比は逆転し、静注で投与量を多くすればするほど、尿中への排泄量が増加する。さらには、胆道結紮ラットでは、尿中への排泄が増え、また肝障害ラットでは、胆汁への排泄がやや減少し、血中濃度もコントロールに比してやや高い値を示す。胆汁から排泄された PC-904 の腸管からの再吸収はほとんどない。

ヒトの場合でも、腎障害時にはやはり血中濃度は高くなり、腎からの排泄が遅れる。

ヒトの血中濃度は、 500 mg 1 回筋注では、 $C = 81 (-0.603t - e^{-1.733t})$ のモデル式がなり立ち、血中濃度の Peak は $30 \mu\text{g/ml}$ 程度であるが、6~8 時間毎の筋注では、やや蓄積する可能性がある。1g を 2 時間かけて点滴静注した際のモデル式は $C_{0-2h} = 80(1 - e^{-0.603t})$ 、 $C_{2-24h} = C_{t=2} \cdot e^{-0.603(t-2)}$ が成立し、Peak は $60 \mu\text{g/ml}$ 程度と考えられる。しかし、2g を 2 時間かけて点滴静注した際の Peak は約 $150 \mu\text{g/ml}$ 、半減期は 81 分、3g のそれは Peak は約 $200 \mu\text{g/ml}$ 、半減期は 120 分と投与量に依存した半減期の延長が認められる。1g を one

shot で静注した際の半減期は 35 分である。

以上、本薬剤は蛋白結合率が高く、胆汁中への排泄が多い薬剤であるが、蛋白との結合は可逆性の強いものと考えられ、薬剤の投与量が増加するほどに、胆汁中への排泄と尿中への排泄の比率は逆転して尿中に増加して来ること、それだけでなく、血中濃度では蛋白と結合していない活性部分がより高くなり、半減期も延長して来ること、そしてこのことは病巣内にも長く停留するというメリットもあるという可能性もあるが、腎障害や胆障害患者への投与の際は、このことをも考慮に入れておく必要がある。

(3) 臨床内科系

原 耕 平
長崎大学第2内科

PC-904 の内科系疾患における使用効果について評価を行なった。協力機関は、内科系の 31 施設である。

対象症例

投与症例は 365 例であったが、このうち他の抗生物質との併用による 17 例、使用途中に死亡した 5 例と、副作用のため短期に中止したなどの理由による 5 例は、効果の評価をなし得ない症例として、対象から除外した。なおマイコプラズマ肺炎と確診されたものが 7 例あったので、本剤がペニシリン系抗生剤であるだけに除外すべきと考えたが、必ずしも使用症例の全例にマイコプラズマ抗体価の検索が行なわれていなかったところから、一部の確診例だけを除外することにはその有効率判定の上で問題があると思われたので、これを対象例の中に含めることとした。

疾患別には、呼吸器感染症が最も多く 219 例を占め、尿路系感染症が 78 例、胆道感染症が 25 例、その他の感染症が 16 例であった。男女ほぼ同数で、年齢は 10 才代から 90 才代までと、巾広く分布していた。

臨床効果

1) 投与量別臨床効果：投与量は 1 日 1.0~4.0g を投与したものが最も多く、全症例の 95.9% を占めた。使用量別の効果判定では、大量使用したもののほど却って効果が劣る成績を得たが、これは大量になるほど重症例が多かったことにも 1 因があると思われた。

2) 疾患別効果判定：前述のとおり対象症例数としては呼吸器疾患が最も多かったが、これをさらに急性気管支炎から、肺炎、肺化膿症、気管支拡張症、慢性気管支炎、肺癌併発後の感染などに細別して検討を行なってみたところ、各症例数が少なく、その有効率に明らかな差異が認められなかった。そこで、これを大まかに急性呼

吸器感染症、慢性呼吸器感染症、末期肺炎症とに 3 大別して検討してみた。有効率は、それぞれ 68.8%、60.0%、66.7% と大差を認めなかったが、著効例は急性になるにつれて高率であった。

尿路および胆道感染症は対象が内科系であったためかいずれもほとんどが急性のものであったが、それぞれ 60.3%、64.0% の有効率を占め、菌血症 9 例の有効率は 3 例だけが有効で 33.3% と極めて低率であった。

以上を総合すると内科系疾患 338 例中の効果は、著効 40(11.8%)、有効 175(51.8%) で、その有効率は 63.6% となった。

起炎菌別による効果の判定：上記症例のうち、いちおう細菌が検出された 216 菌種について、その菌の消失に対する PC-904 の効果を検討してみた。グラム陽性菌については 25 菌中 15 菌 (60.0%) が完全に菌消失しているのに対し、グラム陰性菌では 133 菌中 67 菌 (50.4%) とやや劣る成績であった。

混合感染例をも含めて、菌の消失ないしは減少で、その細菌学的効果を判定してみると、大腸菌が 83.9%、肺炎球菌が 83.3% と最も高く、ヘモフィリスの 70.8% がこれに次いだ。本剤でその効果が特異的とされる緑膿菌に対しては 45.3%、クレブシエラには 60.4% の菌消失ないしは減少率を認めた。なお各種疾患の緑膿菌による感染症例に対する本剤の臨床効果をこれとは別に検討してみたところ、その有効率は 45.0% とその菌消失率に極めて近似する成績を得た。

最後に各種疾患別にみた除菌効果は、症例数が少なく確実な意味での比較は出来なかったが、呼吸器感染症で 61.9%、尿路感染症 63.6%、胆道感染症 88.9%、菌血症 60.7% と、胆道感染症で最もすぐれていた。臨床的にも胆道感染症で著効例の比率が多かったことと対比して、本剤が胆汁中に極めて排泄し易い性状をもっていることから、極めて興味ある成績と考えられた。

(4) 外科系・臨床使用成績

柴 田 清 人

名古屋市立大学医学部第一外科

PC-904 は Ampicillin の誘導体で、我が国で開発された新しい合成ペニシリンである。

緑膿菌をはじめその他の GNB に対し、すぐれた抗菌力を有し、グラム陽性球菌にも、CBPC と同程度或いはそれ以上の抗菌力を示す。

今回、諸研究機関の協力を得て、外科系の臨床使用成績を検討したので報告する。各科別対象症例数は外科 73、泌尿器科 96、産婦人科 33、耳鼻咽喉科 50、眼科 23、

総計 275 症例であった。

投与方法別症例数では点滴投与が最も多く 167 例、次に静注 59 例、筋注 30 例その他は混合投与の症例である。

1 日投与量別では 2g が 119 例で最も多く、1g が 100 例、4g、3g がそれぞれ 30 例、20 例というところである。

各科別に見た臨床効果は、その判定基準に多少の相異はあるが、著効、有効を合せて外科で 79.5% (58/73)、耳鼻科 92% (46/50)、眼科 91.3% (21/23)、産婦人科 81.8% (27/33)、泌尿器科 49.0% (47/96) で、総計 72.4% (199/275) である。各科おおよそ 80% 以上であるが泌尿器は対象疾患が慢性尿路複雑障害の疾患が多くを占めているので臨床成績の低下が目立っている。投与方法別臨床効果は点滴と静注、点滴と筋注をそれぞれ併用したものが 90.9%、87.5% と良好な有効率で、点滴だけは 70.7%、静注 74.6%、筋注 66.7%、総計では 72.4% の有効率である。筋注例のなかに泌尿器科症例の 12 例が入るのでこの成績が他にくらべて低下するものと考ええる。

分離菌別細菌学的効果はグラム陽性菌では数の多いもので連鎖球菌が 24.1% の消失率でブ菌は 40%、グラム陰性菌では大腸菌の 69.2%、*Pseudomonas aeruginosa* の 66.7% の完全消失であることと、2 例ではあるが *Bacteroides* の 100% が目をひくものである。

分離菌別臨床効果は前記細菌学的効果に比しては良好で連鎖球菌は 96.6%、ブ菌 72.7%、大腸菌 79.6%、*Ps. aeruginosa* 72.2% である。*Klebsiella* は 52.9% である。*Bacteroides*、*Peptococcus* などの嫌気性菌は、数は少ないがそれぞれ 100% である。

外科領域の疾患別臨床効果は本剤が *E. coli*、*Klebsiella*、*Pseudomonas* などに感受性のあることと、胆汁中への移行が良好であることから、肝胆道系の感染症に 86.7% と良好な治療成績であり、術後創感染は 85.0%、腹膜炎、肛門膿瘍など大腸菌、緑膿菌などを原因菌とするものはそれぞれ 75%、87.5% など相当な効果が期待できる。

泌尿器科領域の疾患別臨床効果は慢性膀胱炎 40.5% (15/37)、慢性腎盂腎炎 50% (14/28)、急性腎盂腎炎 77.8% (7/9)、TUR 術後感染 38.5% (5/13)、慢性前立腺炎 75% (3/4) その他で総計 49.0% (47/96) である。慢性尿路疾患が主になっているため有効率の低下するものは止むを得ない。

産婦人科領域における疾患別臨床効果は急性腎盂腎炎の 100%、術後感染 100%、産褥感染症、急性膀胱炎それぞれ 100% でその他を入れて総計 81.8% の有効率

である。

耳鼻科領域の疾患別臨床効果は中耳炎 86.7% (13/15)、扁桃周囲炎 95% (19/20)、副鼻腔炎 87.5% (7/8)、口腔底蜂窩織炎 100% (4/4) などで総計 92% と良好である。分離菌別臨床効果は連鎖球菌 96% (24/25) と良好で、次いでブ菌 75% (6/8) とグラム陽性菌が主でグラム陰性桿菌の緑膿、インフルエンザ菌にも数は少ないが 100% の成績である。

眼科領域でも角膜潰瘍、眼底蜂窩織炎、涙嚢炎、術後感染に主として用いられ 91.3% の臨床効果であり、原因菌はグラム陽性、陰性の菌に何れも良好な成績を示している。

まとめ：

1) グラム陽性の連鎖球菌、ブ菌、グラム陰性の大腸菌、緑膿菌などによる急性感染症には 80% 前後の臨床成績を示した。*Klebsiella*、*Serratia* などにはやや悪いのは止むを得ない。*Bacteroides*、*Peptococcus* にも効果が認められたが、これはもっと症例をふやす必要がある。

2) 投与量は 1 日 1~2g の点滴投与、または静注投与が大部分であった。

3) 無効例についても、もう少し *dosis* を増加して効果を検討する必要がある症例も見られた。

(5) 副作用

三木文雄

大阪市大第一内科

臨床 52 施設での PC-904 投与に伴う副作用・異常検査値の集計を報告する。本集計に際し、PC-904 投与中に何らかの自覚症状の出現例と臨床検査値が正常範囲外に変動した症例のうち、それらが基礎疾患に起因することの明確な症例を除外し、他をいちおう PC-904 の副作用・検査値異常とした。

PC-904 投与 650 例中、106 例 (16.8%) に何らかの副作用・検査値異常が認められた。

アレルギー反応 (発疹、発熱、好酸球増多、その他) は 38 例 (5.1%) に認められ、うち 5 例は投与第 1 日目に、10 例は 3 日~7 日後に、23 例は 8 日目以後に発現した。これらのうち 4 例は PC-904 再投与時の発現である。

最も多い検査異常値は GOT 上昇 (36 例、5.5%)、GPT 上昇 (25 例、3.8%) で、これらを含め 43 例 (6.6%) に肝機能に関連した検査値が異常を示したが、すべて一過性で、PC-904 中止後回復をみた。

腎機能障害は 16 例 (2.5%) にみられたが、すべて

60才以上の高齢者である。

この他、貧血、白血球減少が11例(1.7%)に認められた他、特異なものとして、尿糖出現(3例, 0.5%)、血清・尿アミラーゼ上昇(3例, 0.5%)、血圧低下(2例, 0.3%)が認められた。なお、血圧低下はone shot 静注例で、18~28 mmHgの低下である。

以上の副作用・検査値異常の出現率を専門領域別にみると、内科で21.8%と特異的に高率であり、内科症例に重症全身性基礎疾患保有者の多い事実との関連が窺われる。

副作用発現率と年齢との関連は、前記腎障害以外には認められない。また1日6g以上投与群に高率である以外、1日4g以下では投与量との間に関連は認められない。

以上の成績から、PC-904の投与に際して、アレルギー反応に注意し、本剤の肝集中性も考慮に入れて肝障害の発現に、また高齢者では腎機能への影響も配慮する必要があり、尿糖出現理由についても今後の検討を必要とする。

〔追加〕 PC-904の抗菌作用機序について

三橋 進

群馬大学・医・微生物

β -ラクタム抗生剤の活性を支配する因子としては、主に次の3つがあげられる。

- i) β -lactamase 抵抗性
- ii) 菌体表層の透過性
- iii) 標的酵素との親和性

さて、PC-904の強い抗菌作用は如何なる機序により増強されたのであろうか。

上記、3つの点で考察した。

i) PC-904はcephalosporinase型 β -lactamaseにABPC, CBPC同様に安定であった。一方、penicillinase型に対しては、CBPCをとくによく分解するtypeを除き、多くの場合、ABPC, CBPCと同程度に分解を受けた。従って、PC-904の β -lactamase抵抗性は、一般的にABPCやCBPCと大差ないといえる。

ii) 放射性ペニシリンを用いた、菌体内への取り込み、映画分への結合を調べた実験において、PC-904は*P. aeruginosa*菌体内にABPC, CBPCより遙かに効率よく取り込まれた。

iii) *E. coli*由来のペニシリン標的酵素に対して、PC-904は親和性が高い。

以上から、PC-904が*P. aeruginosa*に強い抗菌活性を示したことは、cephalosporinase型 β -lactamaseに抵抗性を示すことに加え、本剤の菌体表層透過性の良い

ことと、標的酵素に対する親和性の、おそらく良いことが、その大きな因子と考えられる。

〔追加〕

藤井 良知

帝京大小児

成人で安全性がほぼ確認されたので小児の応用にうつり現在までに70例に達した。有効率78.6%で、肺炎・膿胸の26例全例に有効、敗血症7例中5例、細菌性心内膜炎2例全例の有効成績が報告されている。30~60 mg/kg/日 2~3分割、点滴静注またはone shotが多く、重症例では90 mg/kgが用いられて有効成績が得られている。狭いが重症感染に有用性があると思われる。しかし高い蛋白結合率と腎・肝からの排泄の特異性に新生児期に今後の問題点があり、アレルギー反応のやや高い点と共に観察さるべきであろう。

新薬シンポジウム III

Sisomicin

(司会) 上田 泰

東京慈恵会医科大学

上田 泰

東京慈恵会医科大学第二内科

Sisomicinは米国シュering社で開発されたアミノ配糖体系抗生剤で、*Micromonospora inyoensis*から産出されたものである。本剤は単一成分からなり、化学構造式は、Gentamicin C_{18} に極めて類似している。

細菌学的には、広範囲の抗菌スペクトルを有し、*Serratia*を除く各種のgram陰性桿菌や*Staphylococcus aureus*に対してGentamicinと同等もしくはそれ以上の殺菌的な強い抗菌作用を有している。YONGらによれば、MICの等しい菌株におけるMBCの比較や、同じ濃度の薬剤を作用させた場合の殺菌時間の比較ではSisomicinは他のアミノ配糖体系抗生剤から優れた殺菌作用を示すという。

吸収、排泄、代謝などは、他のアミノ配糖体系抗生剤とほぼ同様であって主な排泄臓器は腎臓である。

本剤の毒性は、従来のアミノ配糖体系抗生剤と類似の毒性を有するが、腎毒性についてはGentamicinと同等もしくはやや軽度であり、また第八脳神経障害についてはGentamicinなどよりも軽度である。

本剤は*Staphylococcus aureus*. gram陰性桿菌による各種の感染症に対して、通常成人では1日量2~3 mg/kgが筋注で使用される。

我国での本剤の検討は、1975年7月から基礎的、臨床的研究が開始され、今日までに数回の研究会がもたれ詳細な検討がなされてきた。

ここに掲載の報告は第25回化学療法学会総会のシンポジウムの概要であって、抗菌力、吸収、分布、排泄、代謝および内科・小児科領域の臨床成績、外科・泌尿器科・産婦人科・耳鼻科・眼科領域の臨床成績、さらに聴器毒性、腎毒性などについての成績である。

Sisomicinの開発の経緯

川田 典徳

ニッセクス日本K.K.

Sisomicinの化学構造はGentamicin Fraction C_{1a}に類似し、相違点は4',5'炭素間の二重結合である。

物理化学的性状、原末・製剤の安定性ならびに一般毒性、胎仔試験成績についてもGentamicinとほぼ同様である。

細菌学的な特徴は、次のとおりである。

1) WAITZら(Antimicrob. Agents & Chemoth. 2(6) 1972)の報告では、Sisomicin, Gentamicin, Tobramycin, Kanamycinのactivityについて比較検討した結果、*in vitro*ではKanamycinを除く3剤はほぼ類似の抗菌作用を示したが、*in vivo*(マウス感染防禦試験)ではSisomicinが明らかに優れた効果を示した。

2) YOUNG & HEWITT(Antimicrob. Agents & Chemoth. 4(6) 1973)は、*Staphylococcus aureus*および*Pseudomonas aeruginosa*についてアミノ糖系抗生物質の殺菌作用を比較検討した結果、Sisomicinが最も強く、次いでGentamicin, Amikacin, Tobramycinであったと報告している。

西ドイツおよび米国における臨床成績は、1465例の各種感染症での有効率が87%であり、原因菌の除去率は77%であった。また副作用の種類と頻度については、Gentamicinなどのアミノ糖系抗生物質とほぼ同様な結果が得られた。

以上のような外国での基礎的ならびに臨床的資料に基づいて、国内における開発に着手した。

(1) 抗 菌 力

五 島 瑳 智 子

東邦大学微生物学

1. *in vitro* 抗菌力

抗菌スペクトル：グラム陽性菌、陰性菌ともGMとほとんど同程度の抗菌作用である。

臨床分離株の感受性分布：GM, DKB, TOBなどのア

ミノグリコシド剤と比較すると、*S. aureus*ではGM, DKBと同レベル、*E. coli*ではGMと同じでTOBよりやや劣るが、*Klebsiella*ではGMより僅かにMICのピークが感性側に寄る。*P. aeruginosa*に対してはもっとも抗菌力の強いTOBとGM, DKBの間に分布しており、*Serratia*ではGMに劣る。*Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*では2峰性の分布を示し、累積分布ではGMとはほぼ平行している。

感受性相関：他のアミノグリコシド剤との感受性相関を臨床分離株で比較してみると、GM, DKB, TOBとは大部分が相関し、株数は少いが試験した範囲ではKW-1062ともほぼ相関がみとめられる。AMKとは相関しない株がかなりの数みとめられ、SISに耐性でAMK感性の株のほうが、AMK耐性でSISに感性の株よりはるかに多い。

殺菌作用：緑膿菌に対する殺菌作用は、GMと同レベルである。*E. coli*ではMIC以上の濃度になるとGMと同程度であるが、1/2 MICでは作用後8時間でSISに再増殖のカーブが現れるものがあつた。

2. *in vivo* 抗菌力

緑膿菌のマウス実験感染における治療効果は、SISおよび他のアミノグリコシド剤もほぼMICと平行した治療効果を示す。しかしSISは、攻撃菌量の多いところではTOBよりMICが大きくても治療効果が優れている場合が多く、このことはSISのマウス血清中濃度がGMより高いことが理由の1つと考えられる。*E. coli*ではGMと比べ、有効性に優劣はつけ難い。

(2) 吸 収, 排 泄, 分 布

清 水 喜 八 郎

東京女子医大内科

Sisomicinを正常健康成人に25mg筋注時の血中濃度3例平均ではピークは30分で3μg/ml、以下漸減し6時間で0.5μg/mlをしめす。50mg筋注19例の平均値は30分3.6μg/ml、以下漸減し、6時間で0.6μg/mlをしめした。75mg筋注5例平均では30分5.5μg/ml、6時間で0.4μg/mlをしめした。Dose responseをみるため、cross overで50mg筋注投与時と25mg筋注投与時の血中濃度を比較してみると、30分値では5.5μg/mlと3.0μg/ml、1時間では5μg/mlと2.8μg/ml、4時間で1.8μg/mlと0.9μg/mlとあきらかにDose responseが認められた。

従来類似のアミノグリコシド剤であるdibekacin, tobramycin, gentamicinとのcross overの成績では、sisomicin 50mg, dibekacin 50mg, tobramycin 50mg筋注時は3者ともほぼ同じ血中濃度のパターンをし

めした。Sisomicin 50 mg と gentamicin 50 mg 筋注, または gentamicin 60 mg 筋注時の血中濃度の対比もほぼ同じパターンをしめた。

腎機能障害例における本剤筋注時の血中濃度は正常例に比しやや高く half life が延長した。

尿中排泄は 50 mg 投与時 6 時間までの回収率は 67.4% であり, 75 mg 投与時 6 時間までの回収率 77.1% であった。

本剤の母乳への移行は低く, 臍帯血, 母体血, 羊水への移行も従来のアミノグリコシッド剤とあまり大きな差は認められなかった。動物実験におけるラットの組織内濃度は腎 \geq 血液 $>$ 肺 $>$ 脾 $>$ 肝の順序であり, これも従来のアミノグリコシッド剤と大きな差はなく, 腎における濃度がかなり長時間にわたって持続する。

胆汁内濃度は血中濃度に比べて低く胆汁への移行は家兎においてわなかった。髄液への移行も家兎における実験ではわるいことが認められた。

結論としては, gentamicin の体内動態とほぼ同様な傾向をしめた。

(3) 内科系領域

藤井良知

帝京大学小児科

呼吸器感染症は外科系の報告を加え 77 例について示した。気管支肺炎・肺炎が 42 例で最も有効率(やや有効を除く)が高く 69% を示し, ついで肺化膿症, 膿胸, 気管支炎がつづく。いちおう病原として報告された菌検出例だけをとり出して観察すると緑膿菌検出 19 例について臨床の有効率 47.4% に対し, 菌消失を見たものの 52.9% で除菌効果のほうが高い。この傾向は大腸菌, 肺炎桿菌, *enterobacter* などについても同様で G(-) 菌に対する成績はかなり良い。G(+) 菌検出例 28 例では G(-) 菌よりも臨床の有効率, 除菌効果も高くでているが連鎖菌に対しては菌消失率は低い。

内科系症例の年齢構成は新生児期から 60 才以上の老人まで各階層に亘っているが成人例が 85% を占め, 残りがほぼ乳幼児である。

内科領域は 137 例で臨床の有効率は 70.1% でアミノ糖系抗生剤としては, まずまずの成績である。先述の呼吸器感染症では成人例の肺化膿症・肺膿瘍・膿胸は 4 例中 3 例無効と成績が悪い。内科領域では呼吸器感染症の有効率は 52.9% と低いが, 一方, 尿路感染症は 78 例中 80.8% と良い成績である。注目すべきは敗血症 2 例, 心内膜炎 1 例全例に有効成績が得られたことである。菌検出例だけを抽出して観察するとこの 3 例は肺炎桿菌 1 例, *enterobacter* 2 例であった。緑膿菌検出 33

例について臨床の有効率 57.6% に対して, 菌消長を追跡し得た 31 例で除菌率は 64.5% と高い。

同様に大腸菌 88.9, 肺炎桿菌 88.3, *enterobacter*, *Serratia* 各々 100% の除菌率で一般に臨床の有効率よりもやや高い傾向を示した。

この傾向は尿路感染症だけをとり出して観察して見ると一層著明で 78 例について菌消失は平均 89.7% に達し, 緑膿菌性の臨床の有効率 72.3% に対し菌消失率 78.6%, その他の G(-) 杆菌についても同様の傾向が認められている。すなわち G(-) 菌に対する除菌効果に優れている。小児科領域の 23 例は偶然にも 100% の臨床の有効率が得られているがこの中でも膿胸 5, 百日咳 1, 化膿性髄膜炎 2 の全例に有効成績を得たことに注目すべきであろう。

菌検出例について観察すると髄膜炎は葡萄菌または G(+) 球菌例であった。小児の場合も緑膿菌性 2 例の除菌率 100% はじめ G(-) 菌の成績は良い。また溶連菌を例外として G(+) 菌に対しても菌消失は良かった。

投与量は尿路感染で比較的低い投与量で有効成績が得られているが一般に dose response が明確でない。成人 100~150 mg, 小児 2~4 mg/kg が標準 1 日量で分 2 筋注が大多数であった。

内科・小児科の成績を通覧して今後症例を増して確認を要しようが, また副作用は一般アミノ糖系程度としても, 抗緑膿菌剤として有用な物質であり, G(-) 杆菌, KM 耐性葡萄菌による中等症ないし重症感染症による主として入院患者に対して必要な抗生剤であると考えらる。

(4) 外科系領域

新島端夫

東京大学泌尿器科

外科系各領域におけるシソマイシンの臨床成績の大概を, 次の 3 点についてのべた。

(1) 外科系全領域の各種感染症における成績の総括的表示

(2) 泌尿器科領域外科系(全領域の半数を占める)の対象例における成績

(3) 内科系を含めた全領域の尿路感染症(UTI)に対する成績

(1) 外科系全領域の対象例は, 臨床効果判定の可能な 284 例で, 臨床効果は, 有効, 著効あわせて 201 例, 70.8% となった。

疾患別では, 創部感染, 呼吸器感染, 耳鼻科および眼科の疾患で 75% 以上の有効率であるが, 腎盂腎炎や, 肝, 胆道感染症では, 40~65% とやや下廻る成績であった。

緑膿菌感染群では、菌消失率 65.3%、臨床有効率 54.8% で、大腸菌、*Klebsiella*、*Proteus* 感染群の 80% 前後の有効率に比しやや低率に止まった。

投与量および方法は、ほとんどの例が 1 日 100 mg または 150 mg の 2~3 回分割筋注法で、1 日 150 mg 投与群の成績がやや優れていた。

(2) 泌尿器科領域の対象例数は、139 例で全外科系症例の約半数を占め、内 UTI が、123 例である。UTI での効果は有効以上 79 例、64.2% となる。

単純性、複雑性および留置カテーテルの有無で 2 群に分けて比較すると複雑性およびカテーテル留置群での成績はそうでないものに比して明らかに劣る。

緑膿菌感染群では菌消失率 60.5%、臨床有効率 52.4% で、大腸菌、変形菌感染群に比して成績は悪い。

(3) 内科系を含め、全領域での UTI 症例の成績を一括してみると、症例数 232 例で、著効、有効あわせて 166 例、71.6% となり、泌尿器科領域だけの UTI 群より、急性、単純性の UTI 症例の頻度が増加したことを反映した成績であった。

分離菌別効果は、泌尿器科領域だけの UTI における成績と同様の結果であった。

投与量別では、やはり 1 日 150 mg 投与群が、やや 1 日 100 mg 投与群の成績を上廻ったが、総投与量と有効率の間に相関を認めない。

結言。外科系領域における集計では、1 日 100 mg 1~2 回または 1 日 150 mg 2~3 回分割筋注法の結果、緑膿菌感染症では 60% 強の菌消失率および 50% 強の臨床有効率となり、*E. coli*、*Proteus* および *Klebsiella* 感染群では 80% 強の菌消失率と、それに近い有効率となった。従って本剤の有用性は、他剤耐性株への有用性および毒性の如何によって、左右されることになる。

(5) 副作用

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

Sisomicin の腎毒性について、2 施設の動物実験成績を報告する。

家兎に対する腎毒性成績 (慈大第 2 内科)

家兎に sisomicin 30 mg/kg を連続 21 日間筋注した際の腎におよぼす影響は、蛋白尿出現頻度ならびにその程度、血清尿素窒素などで対照の gentamicin 30 mg/kg 投与群との間に有意の差は認められなかった。腎における近位尿細管障害を早期に知る手段としての尿中 lysozyme 測定の結果では、sisomicin、gentamicin 投与群とも投与開始 2 日目には投与前値の約 70% も増加し、その後も 80~100% の増加率を示した。腎組織所

見は両群ともに軽度~中等後の近位尿細管上皮細胞の変性、拡張などがみられたが、両群間にはとくに有意差は認められなかった。

以上から、sisomicin と gentamicin の家兎に対する腎毒性はほぼ同程度と推察された。

アカゲザルに対する腎毒性成績 (実験動物中央研究所)

アカゲザルに sisomicin、gentamicin、tobramycin の各 6 mg/kg および 30 mg/kg を連続 21 日間筋注した際の尿蛋白出現頻度は、いずれも 30 mg/kg 投与群において強い傾向がうかがわれた。血中尿素窒素、血清 creatinine が最も著明に上昇したのは gentamicin 30 mg/kg 投与群であり、sisomicin および tobramycin 30 mg/kg 投与群では、これらの上昇の程度に有意差は認められなかった。近位尿細管上皮細胞の障害は gentamicin 30 mg/kg 投与群で最も強く、以下、sisomicin 30 mg/kg 投与群、tobramycin 30 mg/kg 投与群の順であった。各剤 6 mg/kg 投与時の腎に対する影響も gentamicin、sisomicin、tobramycin の順に軽度であった。なお sisomicin での検討で、1 日投与量が同じでも分割投与することによって腎毒性の程度が軽減することが示唆された。

(6) 副作用

Sisomicin の聴器毒性とその安全性について

秋吉 正豊

東京医科歯科大学、難治疾患研究所
機能病理学部門

1. Sisomicin (SISO) の聴器毒性

Hartley 系モルモットについて、SISO を 25 mg/kg、50 mg/kg、100 mg/kg の投与量でそれぞれ 4 週間筋肉内注射した場合の聴器に対する影響を、同じ投与量で投与した gentamicin (GM) による聴器に対する影響と比較した。聴覚機能検査には、200 Hz または 500 Hz から 20,000 Hz までの広範な周波数域での周波数別耳介反射試験を行ない、抗生物質による耳介反射域値の上昇と耳介反射消失をきたした周波数の拡がりを測定した。また投与終了後に内耳の水平断面におけるセロイジン連続切片について病理組織学的検索を行ない、聴覚系末梢のラセン器、1 次ニューロンのラセン神経節および平衡感覚系末梢の前庭器とその 1 次ニューロンの前庭神経節などにおける障害像とその拡がりを観察した。100 mg/kg の投与量レベルでは、20,000 Hz から 3,000 Hz 以下までの広範な周波数域での耳介反射消失と、ラセン器の外有毛細胞の 1 回転下端から 2 回転以上にわたる広範な消失をきたしたものは SISO では 50% (4/8 匹)、GM では 80% (8/10 匹) であった。4 回転以上のラセン神

経節の軽度の萎縮は GM の 3 匹 (10 匹中), SISO の 1 匹 (8 匹中) にみられた。前庭器の有毛細胞の散発性消失は SISO においては GM よりやや強いようであった。50 mg/kg の投与量レベルでは, 3,000 Hz 以下にわたる広範な耳介反射消失と, 2 回転以上にわたる広範なラセン器の外有毛細胞の消失は GM の 11% (1/9 匹) にみられたが, SISO では 0% (0/7 匹) であった。ラセン神経節の萎縮は GM にも SISO にもみられなかった。前庭器障害は SISO では著明に軽減した。25 mg/kg の投与量レベルでは, 耳介反射消失は SISO を投与した場合でも, GM を投与した場合でも, いずれの周波数にも認められなかった。ラセン器の外有毛細胞の消失も SISO 投与モルモットでは, 片耳性に 1 回転下端部に限局してみられたにすぎなかった。前庭器の障害も非常に軽度であった。

以上の結果から, 聴覚系末梢に対する毒性は, 50 mg/kg 以上の投与量レベルでは GM に比して SISO のほうがかなり弱いと考えられる。しかしながら 25 mg/kg 投与量レベルではその差は明らかでなくなる。

2. 聴器に対する安全性

前述した投与量レベルでの実験結果からも明らかなように, 100 mg/kg の投与量レベルでは, SISO は聴覚系末梢に対しては, GM より弱いながらも強い障害を与え, さらに前庭器に対しても障害を起こす。しかしながら, これらの障害は 50 mg/kg の投与量レベルでは著明に減弱していて, 25 mg/kg の投与量レベルではさらに弱まっていた。すなわち, SISO の聴器毒性は投与量を減少することによって著明に減弱することがわかる。実験に用いたモルモットの聴器の抗生物質に対する感受性はラットにおけるよりはるかに高い。SISO の臨床予定投与量レベルは 100~200 mg/day, すなわち 2~4 mg/kg/day であって, モルモットで非常に弱い聴器障害しか起こさなかった 50 mg/kg の投与量の 1/10 量の 5 mg/kg 以下になる。したがって 2~4 mg/kg/day の投与量レベルでは, SISO の聴器に対する安全性はかなり高いと考えられる。しかしながら, 血中濃度の上昇をきたす腎機能障害のある場合には聴器障害の増強をきたす可能性のあることに注意する必要がある。

新薬シンポジウム IV

Cefoxitin

(司会) 真下啓明

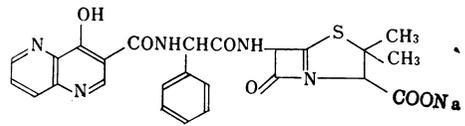
東京大学医科学研究所

司会にあたって

真下啓明

東京大学医科学研究所

Cefoxitin (CFX) は 1972 年, 米国 Merck Sharp & Dohme Research Laboratories により開発された。化学構造上の新規性から Cephamycin 系抗生剤とされた最初のもので, つぎにその構造式を示す。



Penicillin 類似の作用機作, β -lactamase 産生菌に対する有効性, 低毒性を目標に開発が企画されたという。

Cefoxitin は, ほとんど白色ないし淡黄色の顆粒状の粉末で, やや吸湿性がある。水にきわめて溶け易く, メタノールにやや溶けにくい。エタノール, アセトンなど他の有機溶媒にはきわめて溶けにくい, ほとんど溶けない。

Cefoxitin の特徴はつぎのように要約される。すなわち, Cephem 環 7 α -位にメトキシ基をもつため他に例をみない強い β -lactamase 抵抗性が付与されたこと。そのことにも起因して抗菌スペクトラムが拡がり, *Serratia*, インドール陽性 *Proteus*, *Bacteroides fragilis* をその範囲内に収めたこと, および他剤耐性の *E. coli* などに有効であること, といえよう。*Pseudomonas*, *Enterococcus* には無効である。

海外では欧米諸国等で広く臨床研究が行なわれ 2,000 例に及ぶ経験から, 有効性と安全性に評価が加えられている。現在まで予期しない副作用は知られていない。

本邦においても各種動物による急性毒性, 亜急性 (i. v. 1 カ月), 慢性 (i. v. 6 カ月), 催奇型性, 腎毒性 (単独投与および Furosemide 併用), 一般薬理試験が行なわれ, きわめて高い安全性が認められている。

前述の抗菌活性の特徴とこれら毒性試験の成績から, 臨床における本剤の有用性が期待されたので研究会が組織され基礎, 臨床の研究が進められてきた。

グラム陰性桿菌の β -lactamase 産生能からみて, 本剤には他の β -lactam 剤耐性の *E. coli*, *Proteus*, *Ser-*

ratia などを含むそれらの菌による感染症の治療に効果を期待できるものと思われる。

本剤は局所麻酔剤との混注により筋肉内投与もできるが、現在まで投与ルートは静脈内に限定し、中等症以上の入院患者を対象として研究会で検討を進めてきた。

本シンポジウムではこの研究会の資料を中心に報告を行なう。

なお、別に内科、泌尿器科における比較試験が進行中であり別の機会に発表される予定である。

(1) Cefoxitin の抗菌力

—基礎の立場から—

三 橋 進

群馬大学微生物学教室

Cefoxitin(CFX) は Merck Sharp and Dohme 研究所で開発された半合成 Cephamycin 系抗生物質である。本物質について、抗菌力とその作用様式、 β -lactamase に対する安全性、マウス感染防御効果について Cefazolin(CEZ), Cephalothin(CET) と比較検討した。

なお、これらの成績は 28 施設のデータをまとめたものである。

実験材料および実験方法

1) 使用菌株：菌株は主としてヒトの病巣から分離されたものを用いた。

2) 使用薬剤：CFX, CEZ および CET, CEZ, CET は市販品を用いた。

3) 使用培地：感受性測定には Heart Infusion 寒天培地(栄研)、殺菌効果の測定には Brain Heart Infusion 培地(Difco)、minimal bactericidal concentration (MBC) の測定には普通ブイヨンを用いた。

4) 感受性試験：各菌株のペプトン水、37°C、1 夜培養菌液(10^8 cells/ml) の 1 白金耳を薬剤添加平板に接種し、37°C、18 時間培養後に判定した。

5) β -lactamase に対する安定性：PERRET 法により測定した。

6) マウス感染防御効果：ICR-JCL、4 週令、♂、体重 18~20g に腹腔感染を行ない、その直後および 6 時間後、あるいは 2 時間後に、薬剤を静脈内注射し、1 週間後の生存率から、LITCHFIELD-WILCOXON の方法により、 D_{50} 値を求めた。

実験成績および考察

1) 臨床分離株に対する抗菌力：CFX のグラム陽性菌群に対する抗菌力は、CEZ, CET よりも劣っていたが、累積曲線からみた 50% 阻止濃度は、3.1 μ g/ml 以下であり、CFX は優れた抗菌力を有すると言える。

グラム陰性菌群のうち、*E. coli*, *Klebsiella*, *C. freundii*, *Enterobacter* に対する抗菌力は、CFX は CEZ とほぼ同等で、CET よりも優れていた。*E. coli*, *Klebsiella* に対する 50% 阻止は、CFX, CEZ で 3.1~6.3 μ g/ml, CET で 25~50 μ g/ml であり、80% 阻止は、CFX, CEZ; 25~50 μ g/ml, CET; 100 μ g/ml であった。加えて、CFX は CEZ, CET 耐性 *E. coli* に対しても優れた抗菌力を示した。*C. freundii*, *Enterobacter* に対する各薬剤の抗菌力は、上記 2 菌種に対する抗菌力よりも劣る。*Acinetobacter*, *P. aeruginosa* に対しては、CFX は他の 2 剤と同様に無効であった。

CFX は *Proteus* および *S. marcescens* に対し、CEZ, CET と異なり、優れた抗菌力を示した。*Proteus* 群のうち、*P. mirabilis* に対する抗菌力は 3 剤ともほぼ同等で、50% 阻止は 12.5~25 μ g/ml であった。indol 陽性 *Proteus* 群(*P. vulgaris*, *P. morgani*, *P. rettgeri*) は、CEZ, CET に対しほとんどが耐性であったが、CFX は 6.3~25 μ g/ml で、これら菌株の 50~70% の発育を阻止した。また、CEZ, CET 耐性 *S. marcescens* に対しても、CFX は 50 μ g/ml で 30% の発育阻止を示した。

Bacteroides に対する 50~70% 発育阻止は、CFX; 3.1~6.3 μ g/ml, CEZ; 25~50 μ g/ml で、CFX は CEZ よりも優れていた。

2) 殺菌効果。*E. coli*, *Proteus*, *S. marcescens*, *S. aureus* の各 21~25 株を用いて、CFX と CEZ の MIC と MBC の比較を行なった。両薬剤の各菌種に対する MIC は前述の感受性試験成績とほぼ一致したが、CFX の MIC と MBC は同等あるいは 1 管の差であったのに対し、CEZ では両値の差が、2~4 管あるいはそれ以上であった。さらに、*E. coli* GN 6281 株、*S. aureus* MS 10011 株を用い、各薬剤を 10^6 cells/ml 菌液に作用させて、経時的に生菌数測定した結果、CFX は MIC 量で両菌株を 4~6 時間以内に完全に殺菌したが、CEZ は 2 MIC 量でも 8~10 時間において両菌株の再増殖を許した。これらの結果は、MIC, MBC を比較した先の成績とよく一致しており、CFX は CEZ にくらべて極めて殺菌的と言える。

3) p -lactamase に対する安定性。*E. coli*, *P. vulgaris*, *P. morgani*, *C. freundii*, *S. marcescens* から抽出した cephalosporinase によって、CEZ, CET は、作用時間 10~60 分でその 90% が、penicillinase によって 60% が水解されたが、CFX は 60 分作用でもまったく水解されず、CFX は β -lactam 系抗生物質の耐性機作に重要な役割を果す β -lactamase に対し、極めて安定であった。

4) マウス感染防御効果。CFX, CEZ, CET 感受性 *E. coli* 感染に対し, CFX, CEZ はほぼ同等の防御効果を示し, CET よりも優れていた。その ED₅₀ 値は, CFX, CEZ では 0.5~1.0 mg/mouse, CET では 1.0~2.0 mg/mouse であった。また, CEZ, CET 耐性 *E. coli*, *P.morganii*, *S. marcescens* 感染に対する CFX の ED₅₀ 値は 1.0~2.0 mg/mouse (CEZ, CET ; >8 mg/mouse) で, CFX は優れた感染防御効果を示した。一方, *S. aureus* 感染に対する防御効果は, CEZ > CFX > CET の順で, ED₅₀ 値は, それぞれ, 0.02, 0.19, 0.24 mg/mouse であった。

CFX は *in vitro*, *in vivo* を通じ, CEZ, CET 高度耐性の indol 陽性 *Porteus* 群, および *S. marcescens* に対し優れた抗菌力を示した。これらの菌種は, 近年, 常用抗生物質に対する耐性のため, 臨床問題視されている。CFX のこれら菌種に対する有効性は, 感染症における役割が重視されつつある偏性嫌気性菌に対する優れた抗菌力とともに, 本剤の評価を高めるものと思われる。また, その有効性の 1 因として, β -lactamase に対する安定性が重要な役割を果していることは疑いない。

総括

CFX の抗菌力を基礎の立場から検討した。

- 1) CFX はグラム陽性菌, 陰性菌, および偏性嫌気性菌に優れた抗菌力を示し, その作用は殺菌的である。
- 2) その特徴は, β -lactamase に対する著しい安定性であり, CFZ, CET 耐性の *E. coli*, indol 陽性 *Proteus* 群, および *S. marcescens* に対し有効な点である。

(2) 吸収・排泄・体内分布

深谷 一太

東京大学医科学研究所内科

体液濃度測定用標準曲線は黄色ブドウ球菌 MB-2786 株を用い検定菌とした。薬剤を pH 6.0 磷酸緩衝液で希釈したときとモニター・コンセーラなどの血清で希釈したときの標準曲線はきわめて近接し, 測定値におよぼす影響はとくに考慮しないこととした。

以下, 各研究施設でえられた成績を集計し, 平均値を算出した。Cefoxitin (CFX) を one shot 静注したときの血中濃度は 1g 投与 16 例, 2g 投与 20 例の平均で 1 時間後 14.3, 30.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 半減期は 30 分であった。30 分間に点滴静注したときの血中濃度は終了時にピーク値があり, 1g 3 例, 2g 7 例で 65, 105 $\mu\text{g/ml}$ を示した。1 時間で点滴静注したときの血中濃度は 1g 2 例, 2g 8 例あり 31, 77 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 半減期は 31 分であった。2 時間点滴したときの血中濃度は 2

g 13 例, 4g 4 例行なわれ, 60, 99 $\mu\text{g/ml}$ と計算された。

3 名についての CEZ との cross over で 1g 2 時間点滴静注時の血中濃度は高さ, 持続とも CEZ のほうがすぐれていた。なおモニター・コンセーラで標準曲線をつくったとき, CEZ では血中濃度値がかなり大きくなった。また CEZ・CTZ・CFX 3 者を 2 例に 1g 静注した cross over の成績では, CFX がもっとも高い値を示した。

点滴静注時の血中濃度の実測値を薬動力学の数式にあてはめ, CFX ならびに CEZ の血中濃度を予測する数字を算出し, 既報の CET・CER における数字と比較した。

腎障害者に投与した成績では Ccr 1 分間 5 ml 以下の重症者で排泄が著しく遅延し, 透析によって一部排泄されることが示された。

各研究機関集計から尿中回収率を算出すると, 各投与方法・投与量において 6 時間までで 73~83% となった。尿中濃度は何れの投与方法においても数千 $\mu\text{g/ml}$ におよぶ高い濃度がえられることが知られた。CEZ との cross over による成績では CEZ に比し CFX のほうが 6 時間までの尿中回収率が高かった。とくに 2 時間までの CFX の尿中回収, 尿中濃度が CEZ を越えたが, 2~4, 4~6 時間では CEZ のほうが両者とも大であった。CFX, CEZ, CTZ 3 者の比較成績では特別の傾向をみとめなかった。

種々の投与方法・患者条件下の外胆汁瘻造設例における胆汁中濃度測定成績をみると, 点滴例におけるピーク値は血中濃度のピーク値の 5~26% となった。CEZ との cross over を行なった 1 例での胆汁中濃度は CFX のほうが高い値を示した。

喀痰中濃度を測定した成績では血中濃度の 3.3% だけ証明された。臍帯血・羊水中濃度は母体血清中濃度との比からみて比較的良好な移行を示していると思われた。妊娠初期胎児への移行を検討した成績もみられた。母乳中濃度は低値を示した。

血清蛋白結合率を遠心限外濾過法で測定した成績では, CEZ・CET よりも低く, ヒト血清と動物血清で著しい差のあることが知られた。

CFX 注射後のヒトの尿のバイオオートグラムでは原物質以外の活性代謝物は見当らなかった。

以下, 動物実験の成績を示す。

ラットに静注し血清・胆汁・尿について assay 法の比較を行なった。radioactivity と bioactivity の間にいくぶんの差があるようであった。ラットの臓器内濃度は静注・筋注ともに腎にもっとも高く, 肝・肺の順序となった。対照とした CEZ より血中濃度は低かったが, 高

値を示した。家兎・ラット胆汁中濃度はヒトと異なり血中濃度と同等かさらに上廻った。ラット脾液中濃度は低値であった。また家兎前房水・眼組織内濃度が報告された。

(3) 臨 床

(a) 内 科 系

大久保 滉
関西医大第一内科

12の内科から提供された158症例について検討した。性別、年齢別では男76例、女82例で、50才以上が109例(うち70才以上が46例)と老人が多い。疾患別では、呼吸器感染がもっとも多く約半数(82例)を占め、尿路感染症が42例でこれに次ぐ。CFXの1日投与量と投与回数については過半数の例で1日4g、2回分割が行なわれており、6g3分割、2g2分割、3g3分割がこれに次ぐ。投与経路はほとんどすべてが静注または点滴静注である。

感染臓器別の臨床効果は、呼吸器80%、尿路88%、胆道75%、敗血症67%で、全例で80%("やや有効"を除くと74%)の有効率である。なお、この効果判定は1、2の例外を除き、各主治医の判定によるものである。

さらにくわしく疾患別の臨床効果をみると、呼吸器感染では多くの疾患に80%以上の高い有効率がみられているが、当然のことながら肺癌の混合感染では7例中5例が無効であった。尿路感染では急性で95%、慢性でも78%の有効率が得られている。胆道感染の有効率は呼吸器感染よりやや低い。

敗血症で血液培養陽性例は8例(クレブシエラ4、黄色ブドウ球菌2、緑膿菌1、連鎖球菌1)で、CFX1日4~9gを1~2週静注されたものが多いが、クレブシエラの2例とブ菌の2例とに効果が認められている。

起炎菌別の臨床効果をみると(この臨床試験では緑膿菌および腸球菌の症例は除外することになっていたが、集計に上ってきたものはいちおう算入した)。有効率("やや有効"を除く)は大腸菌で85%、クレブシエラ79%で、*Enterobacter*、*Proteus*、*Hemophilus influenzae*などにも有効例があるが、緑膿菌は4例すべて無効であった。黄色ブ菌以下のグラム陽性球菌には、本剤はCETよりも*in vitro*の感受性が劣るとされているが、それでも、ここに集計した症例では大多数の例で有効であった。

1日量または総投与量と臨床効果との関係はとくに認められない。これは大量に投与されるのは一般に重症感染症であることからむしろ当然であろう。投与方法(one

shot 静注と点滴静注)と臨床効果との間には一定の関係はみられない。重症度との関係では、これも当然のことながら、重症例では有効率が低い。

宿主に、感染症の治癒に影響を及ぼす可能性のある因子がある場合とない場合との有効率を比較すると、呼吸器感染症では、糖尿病のある5例はいずれも有効であったが、そのほかの因子(肺癌、肺結核、気管支拡張症、肺線維症など)のある場合にはない場合に比べてやや有効率が低い。尿路感染症でも、留置カテーテルなどのある例は有効率が低い。

CFXによる治療の前後の起炎菌の推移をみると、菌の消失率は大腸菌が90%と最も高く、インフルエンザ菌83%とこれに次ぎ、クレブシエラは66%、黄色ブ菌は約70%である。緑膿菌は7例中5例が存続している。全体の除菌率は72%で、前述の臨床有効率74%とはほぼ一致する。CFX投与後、1度消失した菌と同種の菌が再出現した症例は3例にすぎないが、異種の菌に交代したものは23例あり、出現した菌は*Enterobacter cloacae* 緑膿菌各4件、その他であった。

本剤投与前に他の抗生剤が投与されて無効であった症例だけについての有効率は72%("やや有効"を除くと68%)で、全症例の有効率よりやや落ちる。この場合の有効例を起炎菌別にみると、前にCEZが無効で本剤が著効を示したクレブシエラの2例が注目された。

以上、本剤は緑膿菌を除くグラム陰性桿菌の感染症を中心として、すぐれた効果を示した。

(4) 臨 床

(b) 外科系領域

大越 正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

外科、泌尿器科および婦人科それぞれ10、14、8の機関の協力を得て、273例を本剤の薬効評価の対象疾患として集めることができたが、そのうち種々の理由で脱落とした33例を除き、240例につき分析を行なった。

感染症の重症度により分類してみると、重症23%、中等症53%、軽症21%、不明3%、慢性45%、急性49%、その他6%となり、年齢分布は50才以上が全体の63%にあたり、重症かつ高年齢層の患者が多数を占めた。

1日の投与量としては4g(58%)、回数としては2回(72%)、投与日数としては5日間(43%)、総投与量としては11~20g(48%)が最も多かった。投与方法では、静注(42%)、点滴静注(54%)、両者併用(4%)の割合であった。

240 例全部の有効率は、主治医判定そのままとすると、著効 29%、有効 47%、計 76% (不明 6 例を除くと 78%)、これを菌の消失に重点をおいた集計者判定を行なっても、それぞれ 26%、47%、計 73% (75%) とほとんど同じで、もちろん両者間に有意差はない。

有効率を重症度別にみると (括弧内は集計者判定)、重症 67% (67%) とやや低く、中等症が案外よくて 85% (79%)、軽症は 74% (72%) であり、急性と慢性ではそれぞれ 83% (82%)、74% (68%) であった。

1 日投与量、投与回数、投与日数、投与方法、総投与量別の有効率については、特別の差はなかった。

分離菌別の臨床効果は、集計者判定で表 1 のとおりで、主治医判定でもほとんど変りなく、なお細菌学的の除菌率は表 2 のとおりで、一般に感受性分布からみて予想以上に除菌率が高く、*Enterococcus* 75%、*Enterobacter* 73%、*Citrobacter* 100%、*Pseudomonas* 43% など、ことに高い率が目立った。

分離菌のうち MIC の測定してあった 16 例につき、その MIC と有効率との関係を探ってみたが、あまりよい相関は得られず、MIC > 100 $\mu\text{g/ml}$ でありながら著効を示したのも 2 例にみられ、一方 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の *Alcaligenes* 例が無効であった。

各科別の有効率は表 3 のとおりで、外科と泌尿器科では約 71%、婦人科はややよく 85% であった。

なお泌尿器科の 107 例につき、カテーテル留置症例と、非留置症例とに分けてその有効率を比較してみると、それぞれ 64.5% と 69.2% で有意差はなく、これは一般的に留置症例のほうが悪いであろうという考え方からすると、予期に反したことであったが、この原因については不明である。なお尿路感染症 (96 例) だけに限って、急性単純性、急性複雑性、慢性複雑性とに分け

表 1 分離菌別臨床効果

(集計者判定)

分離菌	例数	著効	有効	無効	不明	有効率 (%) 著効+有効
<i>Staph. aureus</i>	7	5	2			100.0
<i>Staph. epidermidis</i>	3	2	1			(3/3)
<i>Streptococcus</i>	2		1	1		(1/2)
<i>Enterococcus</i>	2		2			(2/2)
G P C	1	1				(1/1)
<i>N. gonorrhoeae</i>	1		1			(1/1)
小 計	16	8	7	1		93.8
<i>E. coli</i>	47	19	21	7		85.1
<i>Citrobacter</i>	2	2				(2/2)
<i>Klebsiella</i>	15	1	10	4		73.3
<i>Enterobacter</i>	6		3	3		50.0
<i>Serratia</i>	21	2	11	8		61.9
<i>P. mirabilis</i>	6	3	2	1		83.3
<i>P. vulgaris</i>	5	2	3			100.0
<i>Proteus</i>	2	1	1			(2/2)
<i>Pseudomonas</i>	9	1	2	6		33.3
<i>Acinetobacter</i>	2			2		(0/2)
<i>Alcaligenes</i>	2			2		(0/2)
G N B	2	1	1			(2/2)
小 計	119	32	54	33		72.3
<i>Corynebacterium</i>	1	1				(1/1)
<i>Peptococcus</i>	1		1			(1/1)
<i>Bacteroides</i>	2		1	1		(1/2)
小 計	4	1	2	1		(3/4)
混合感染	42	8	16	15	3	61.5
合 計	181	49	79	50	3	71.9

表 2 細菌学的効果

分離菌	例数	消失	減少	不変	投与後 出現菌	除菌効果 (%) 消 失
<i>Staph. aureus</i>	8	8				100.0
<i>Staph. epidermidis</i>	7	6		1	1	85.7
<i>Streptococcus</i>	3	2		1	2	(2/3)
<i>Enterococcus</i>	8	6	1	1	1	75.0
G P C	3	2		1		(2/3)
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	1				(1/1)
小 計	30	25	1	4	4	83.3
<i>E. coli</i>	72	57	5	10	3	79.2
<i>Citrobacter</i>	6	6			1	100.0
<i>Klebsiella</i>	28	23	1	4	3	82.1
<i>Enterobacter</i>	11	8		3	3	72.7
<i>Serratia</i>	25	15	3	7	1	60.0
<i>P. mirabilis</i>	13	10	1	2	2	76.9
<i>P. vulgaris</i>	7	6		1		85.7
<i>P. rettgeri</i>	1	1				(1/1)
<i>P.morganii</i>	3	3			1	(3/3)
<i>Proteus</i>	4	3		1	1	(3/4)
<i>Pseudomonas</i>	14	6		8	8	42.9
<i>Acinetobacter</i>	2			2		(0/2)
<i>Alcaligenes</i>	2			2	1	(0/2)
G N B	5	3		2	3	60.0
小 計	193	141	10	42	27	78.2
<i>Corynebacterium</i>	1	1				(1/1)
<i>Peptococcus</i>	2	2				(2/2)
<i>Bacteroides</i>	8	7		1		87.5
合 計	234	176	11	47	31	75.2

表 3 各科別有効率

科別	感染部位	例数	著効	有効	無効	有効率 (%)
外科	軟部組織	19	6	9	4	78.9
	腹腔内	43	10	21	12	72.1
	その他	12	2	5	5	58.3
	計	74	18	35	21	71.6
泌尿器科	腎	40	12	18	10	75.0
	膀胱	38	9	18	11	71.1
	前立腺	18	2	6	10	44.4
	その他	11	4	7	0	100.0
	計	107	27	49	31	71.0
婦人科	骨盤腔	27	7	15	5	81.5
	尿路	17	6	9	2	88.2
	その他	10	4	5	1	90.0
	計	54	17	29	8	85.2

て有効率をみると、それぞれ、100%、75%、64.2% となり、これらの数値は一般的に予想されるものと一致している。

なお本剤投与前、他剤を使用して無効であった症例の延薬剤数 110 のうち、本剤が主治医により有効と判定されたものは 78 (著効 36, 有効 42) でその割合は 71% となり、例数での比率は 67.8% となる。

(5) 臨床

副作用

齋藤 玲
北海道大学第 2 内科

Cefoxitin の副作用について、内科系、外科系の 54 研究機関から集められた 442 症例について、調査を行なった。

臨床症状の発現頻度は、442 例中 17 例で 3.8%、発現件数は 18 例で 4.1% であった。これは内科系の症例で、発疹と耳鳴・頭痛の 2 症状が異なった時期に出現しており、2 件となったためである。

科別にみると、内科は 169 例中 13 例で 7.7%、外科は 83 例で 0、泌尿器科は 128 例中 1 例で 0.8%、産婦人科 62 例中 3 例で 4.8% である。内科における出現頻度が多くなっている。

副作用の種類は、発疹が 7 例、消化器症状が 5 例、その他の症状が 6 例である。個々の症状の内訳をみると、発疹の 7 例は、6 例が 1~2 日に症状が出現しているが、発疹の型、部位等は一定していない。2 例が投薬を中止したが、他はすべて治療を継続し、投与終了後、発疹も消失している。消化器症状の 5 例は全女性で、悪心、

嘔吐、胃痛、下痢などの症状を呈した。投薬中止は 2 例であり、他は継続使用をしている。症状は終了後すべて消失している。本剤の one shot 静注時、急速に注入すると、悪心、胃部不快感などを訴えるものがあるが、ゆっくり注入することにより、それらの症状は認められない。その他の症状としては、耳鳴・頭痛、発熱、血圧低下、腹痛・全身倦怠感の 4 例と、血管痛の 2 例がある。前 4 例は、すべて投薬中止されており、かついずれの症例も PC アレルギーの既往がある。すべてアレルギー症状なのか、断定する根拠がない。血管痛の 2 例は、第 1 日目から認められたが、いずれも軽微で、投薬の支障にはならなかった。その他、筋注をした 2 例では、ともに注射部位疼痛を訴えているが、本剤は静注だけの製剤であるので対象からはずした。

これらの症状と 1 日投与量との関係をみると、4g、6g が、それぞれ 7 例、5 例と多くなっているが、症例総数も多く、出現頻度は必ずしも高くない。アレルギーに起因すると考えられる症例が多いためか、投与量との相関は認められなかった。

副作用発現までの日数との関係では、1 日目、2 日目がそれぞれ 6 例と多くなり、極めて早い反応を呈するものと考えられる。とくに発疹例は 7 例中 6 例が 1~2 日に出現しているため、従来の薬剤との交差アレルギーも考えられる。

臨床検査値の異常例は、GOT, GPT 上昇が、332 例中 5 例で 1.5%、GOT 上昇は 333 例中 5 例で 1.5%、GPT 上昇は 333 例中 6 例で 1.8%、AI-P 上昇は 307 例中 1 例で 0.3% であった。RBC, Hb, Ht 減少が 330 例中 1 例で 0.3%、好酸球増多は 197 例中 8 例で 4.1% であった。その他、BUN, Creatinine, 白血球数、血小板数、尿蛋白などには、異常は認められなかった。

これらの検査値の異常変動の判定は、極めて難しく、特定の約束はない。今回は、GOT, GPT は 40 u 以上、好酸球増多は絶対数 500 以上を示したものをとり挙げた。ただし、GOT, GPT では、この約束に従うと 46 例が対象になる。この中から、明らかに基礎疾患によると考えられるもの、および測定誤差範囲内の変動のものを除くと、上記の数字になった。一方、前値が 40 以上の異常を示し、後値が 40 下降したものは 36 例に認められた。

以上、Cefoxitin の副作用の調査結果を述べたが、臨床症状では、発疹などアレルギーに起因すると思われる症状が主体を占め、臨床検査値では GOT, GPT の上昇、好酸球増多が主体であった。全体まとめて 10% 程度の出現率であり、従来の Penicillin, Cephalosporin 系薬剤と近似のものと考えられる。

日本化学療法学会理事会議事録

1. 日 時 昭和52年10月27日 午後3時
 2. 場 所 東京都千代田区丸ノ内 1-1-1
 パレスホテル 桐の間
 3. 出席者 藤井 良知, 勝 正孝, 中 沢 進
 高安 久雄, 大久保 滉, 齊藤 達雄
 石山 俊次, 清水喜八郎, 小酒井 望
 北 本 治, 中川 圭一
 欠席者 梅沢 浜夫, 塩田 憲三, 石神 襄次
 三 橋 進, 桑原 章吾, 谷奥 喜平

4. 議 事

定刻理事長藤井良知は開会を宣し、議事録署名人として清水喜八郎、中川圭一の兩名を指定し議事に入る。

(1) 金沢大学黒田恭一教授を日本学術会議第11期会員選挙候補者推薦届を本学会から日本学術会議中央選挙管理会へ提出した件について報告。(前理事会承認済)

(2) 川崎医科大学高瀬善次郎氏から推薦された独協大学古内一郎氏を本学会の評議員とすることを承認する。

(3) 日本医師会疑義解釈委員会の経過について、中川圭一委員から報告。

(4) 内科系学会社会保険連合の経過について中沢進委員から報告。

(5) 植松氏の給与については本年10月から行政職俸給表(一)の七等級3号俸にすることを承認。

(6) 役員業務分担については次のように決定した。

総務 石山俊次, 梅沢浜夫, 谷奥喜平, 高安久雄
 小酒井望

庶務 中沢 進, 清水喜八郎, 塩田憲三

編集 桑原章吾, 齊藤達雄, 石神襄次

財務 勝 正孝, 大久保滉, 三橋 進

(7) 特集号の取り扱いについては種々批判があり編集委員会において検討し理事会に提案されることを望む意見があった。

(8) 理事長から庶務委員設置の提案がなされ本件について次のような説明がなされた。

従来学会のあり方委員会、会則改訂委員会等があったがこれら委員会を再度設立するには時期的な問題があるので、将来の本学会の発展を考慮して会則第17条を適用して庶務委員を委嘱し理事会の諮問機関としたい。この問題については10月19日の第24回東日本支部評議員会において、委員の設立については承認して頂いた。また12月8日の第25回西日本支部評議員会においても了解を得た上、来年総会の評議員会において追認をうけて正式のものにしたいので理事会の了承を得たいむねの説明があった。

庶務委員の選定については東日本支部長、西日本支部長に依頼して適任者をきめたい。但し西日本支部については柴田清人教授が理事を休み中のため塩田憲三教授に依頼し了解を得ているので理事会の承認を得たい。

委員会の開催回数は必要があれば月1~2回とする。従来の幹事は解消し、会期第4条により、支部をおくことが出来るので支部において地区幹事として支部運営を担当して頂くこととした。

上記の理事長の提案に対し理事会はこれを承認した。

(9) 庶務委員の構成については東日本支部、西日本支部から各々8名の委員を選出する。任期は1年とす。

業務については従来の会則改訂委員会、あり方委員会等の事務処理、内規の作成、財務上の問題点、その他学会運営上の諸問題についての理事会諮問機関とする。

以上承認

(10) 嫌気性菌 MIC 測定基準の制定について協議し小酒井望理事を世話役として発足することを決定する。

(11) 特別会計設置の件

繰越金額が大きすぎるので来年度より特別会計を設置することを承認。

(12) 国際化学療法学会について

1981年京都において国際化学療法学会開催の件について藤井理事長から経過について説明、9月18日~9月23日チューリッヒで開催された第10回国際化学療法学会の評議員会の経過についても説明し、結局1981年にはフローレンスにおいて開催することに決った。将来京都において開催の要望があるならば理事会として検討することを確認する。

(13) 会費未納評議員の整理について

現評議員で会費未納者には期日を定めて催促状を送り会費納入をはかり会則にてらし処理することを協議、承認。

(14) 理事会議事録の作製について

理事会記録は議事録を作製し、理事、監事、一年間休み中の理事、監事にも送付し議事内容を報告することを了承。

(15) 小酒井望理事から第26回総会開催についての報告があった。

議長は以上をもって議事終了のむねを午後6時閉会を宣す。

右議決を明確にするため理事を代表し記名捺印す。

昭和52年10月27日

清水喜八郎 ㊟

中川圭一 ㊟