

第 25 回日本化学療法学会総会 一般講演 (III)

誌 上 発 表

221. Staphage lysate (MUDD) の Immunopotentiator 作用

東 ちえ子・徳田安章・柴田東佑夫
東京医大皮

Staphage lysate (MUDD) (SPL と略す) は Staphylococcal phage であり, この treatment によって感染抵抗性の増強することを MUDD 教授らが広範な研究のもとに報告している。しかし SPL の免疫学的機作については必ずしも明らかでない。演者らは以下のような検討の結果, SPL が Immunopotentiator として作用するものと考えに至った。その摘要を報告したい。

1) 膠原病を主とする免疫不全症候群にたいし SPL $10^7 \sim 10^8$ を隔日に 10 回を 1 クールとして皮下注射し, 臨床的に感染防禦能の上昇および PPD 皮膚反応の増強効果を認めた。

2) この場合, 好中球の殺菌作用の増強が PPD 反応と並行的に消長するようである。そして NBT テストでも活性の増強が認められる。

以上から好中球機能が SPL により増強されることは明らかと考えられる。

3) Minimal pus forming dosis を指標として各種抗原処理による感染抵抗性の増強効果を検討した結果, SPL 単独感作よりは, プ菌生菌感作が感染抵抗をより増強する結果を得た。

4) 生菌 (*Staph. 209 P* 株) 感作の家兎およびマウスに SPL の追加処理をおこなうと感染抵抗性が増強されるが, このとき腹腔 Macrophage の *in vitro* の殺菌能も増強される。

以上から, SPL はリンパ球—Macrophage—好中球系に作用する Immunopotentiator と考えられる。

222. Ticarcillin に関する細菌学的評価

峰 靖弘・上村利明・野々山重男
松本佳己・西田 実
藤沢薬品・中央研究所

Ticarcillin の抗菌作用を化学構造の類似する CBPC または SBPC と比較した。Ticarcillin は CBPC と同様, *Pseudomonas aeruginosa* および *Proteus group* を含む広い抗菌スペクトラムをもつ注射用の半合成ペニシリンである。とくに Ticarcillin の *P. aeruginosa*,

Enterobacter, *Citrobacter* および *Acinetobacter* などに対する活性は, CBPC および SBPC よりも強い。Ticarcillin の作用は, 他のペニシリン類と同じく殺菌的である。

Ticarcillin の治療効果をマウスおよびラットを用いて検討した。マウスにおける *P. aeruginosa*, *Proteus group* および *E. coli* 感染に対して Ticarcillin は CBPC および SBPC より全般に優れた効果を示した。また実験的尿路感染ラットの腎内細菌数は, Ticarcillin の治療によって CBPC および SBPC より顕著に減少した。Ticarcillin は PC-ase type および Ceph-ase type の β -lactamase に対し, SBPC および CBPC と全く同様の挙動を示し, 前者によって分解をうけるが, PCG よりも明らかに安定である。ヒト血清タン白との結合率は, 46% であった。

Ticarcillin は他のペニシリン類と同様に抗原性をもち, これらの抗生物質と免疫学的に交差性を示す。

223. Ticarcillin の実験動物における吸収排泄について

峰 靖弘・野々山重男・上村利明
深田志計実
藤沢薬品・中央研究所

Ticarcillin をマウス (100 mg/kg, S. C.), ラット, ウサギおよびイヌ (20 mg/kg, I. M.) に投与し, 血清中濃度を CBPC と比較した。

マウス, ラットおよびウサギでは, Ticarcillin の血清中濃度は CBPC と大差なかったが, イヌでは CBPC より明らかに高い値を示した。24 時間尿中回収率はウサギおよびイヌでは差はなかったが, ラットでは Ticarcillin の 67% に対し, CBPC は 52% であった。つぎにイヌに Ticarcillin を 20 mg/kg, 40 mg/kg および 80 mg/kg それぞれ筋注射した際の 24 時間尿中回収率は, Ticarcillin として 52~60%, Penicilloic acid として, 26~30% であった。すなわち各投与量とも本体および metabolite の排泄率は一定であった。ラットにおける 24 時間胆汁中排泄率は, Ticarcillin で 13.7%, CBPC で 16.7% と大差はなかった。Ticarcillin を 20 mg/kg, ラットに筋注射し, 組織内濃度を CBPC と比較した。投与後 30 分において, Ticarcillin は CBPC より腎において高い濃度を示したが, 他の組織では大差がなかった。

224. Ticarcillin に関する細菌学的評価

尾花芳樹・杉原芳樹・西野武志
中沢昭三

京都薬大・微生物

Carbenicillin (CBPC) を比較薬剤として、半合成ペニシリン Ticarcillin (TIPC) の評価を行ない、次のような成績を得た。

1. 抗菌スペクトラムでは、グラム陽性菌群に対しては、CBPC とほぼ同程度の抗菌力を示し、グラム陰性菌群に対しては、大腸菌、緑膿菌などに2倍程度優れた抗菌力を示した。

2. 臨床分離株に対する感受性分布を 10^8 cells/ml の菌液について検討したところ、大腸菌では $1.56 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ 、緑膿菌では $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ にピークを有する1峰性の感受性分布を示し、いずれも CBPC よりも2倍程度優れていた。変形菌 (Indole (+)(-)菌を含む)、セラチアに対しては CBPC より優れていたが、セラチアでは $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示す株が約60%程度存在していた。肺炎桿菌では、ほとんどすべての菌が $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示し、またブドウ球菌に対しては CBPC より若干劣っていた。

3. 大腸菌、緑膿菌の増殖曲線に及ぼす影響では、薬剤作用時の菌量が 10^5 , 10^7 cells/ml のいずれの場合でも、TIPC, CBPC 共に殺菌作用を認めたが、TIPC のほうが強い作用を示した。

4. *In vivo* 実験的マウス感染防禦実験では、大腸菌感染の場合、CBPC とほぼ同程度の ED_{50} 値を示した。また緑膿菌感染の場合、TIPC の ED_{50} 値は CBPC より $1.5 \sim 2$ 倍程度優れていた。

5. TIPC 投与法の検討では、緑膿菌感染の場合、CBPC は分割投与を行なっても ED_{50} 値 (総投与量) はほぼ一定しているのに対して、TIPC では分割投与することにより ED_{50} 値 (総投与量) は低く、投与間隔2時間3回投与では、単投与の約半分量の薬剤を投与すれば同程度の結果が得られることが認められた。

225. Ticarcillin 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・中富昌夫
重野芳輝・田中秀敏・長沢達郎
堀内信宏・泉川欣一・堤 恒雄
岡 六四・広田正毅・森 信興
斉藤 厚・藤原恒夫

長崎大学医学部第2内科

猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋
林 愛・糸賀 敬

長崎大学医学部附属病院検査部

ペニシリン系抗生剤 Ticarcillin について基礎的臨床的研究を行なったので報告する。

1. 抗菌力

教室保存の標準株20株と臨床分離株777株 (*St. aureus* 53, *Salmonella* 36, *C. freundii* 53, *Shigella* 46, *E. coli* 90, *Kl. aerogenes* 54, *Ent. aerogenes* 43, *Ent. cloacae* 43, *Ser. marcescens* 104, *Pr. mirabilis* 52, *Pr. vulgaris* 25, *Pr. rettgerii* 22, *Pr. inconstans* 15, *Morganella* 42, *Ps. aeruginosa* 99) の計797株について本学会標準法によるMIC (接種菌量 10^8 /ml) を CBPC と平行して測定し、両者の抗菌力を比較した。Ticarcillin は CBPC とほぼ同様の抗菌力を示した。

2. 血中濃度

腎機能正常例の呼吸器系症例2例に、本剤を3g, 6gを5%糖とともに2時間かけて点滴静注した場合の血中濃度は、そのピーク値はいずれも点滴終了時にあって3g投与例では $140 \mu\text{g/ml}$ 、6g投与例では $250 \mu\text{g/ml}$ の濃度を得た。その後速やかに下降して点滴終了後6時間目には、3g投与例が $1.5 \mu\text{g/ml}$ 、6g投与例で $22 \mu\text{g/ml}$ の濃度が認められた。

3. 喀痰への移行濃度

慢性気管支炎の症例 (51才, 女, 体重48kg, 1日喀痰量 $30 \sim 70$ ml) に1回6gを5%糖500mlとともに2時間かけて点滴静注した場合の喀痰内移行濃度を測定した。喀痰へは点滴終了後2時間までの痰に、 $0.75 \mu\text{g/ml}$ が認められた。本例の最高血中濃度に対する喀痰移行濃度比は、0.003であった。

4. 呼吸器感染症への応用

慢性気管支炎の2例 (1例は緑膿菌, 1例は緑膿菌+肺炎桿菌) と細菌性肺炎 (起炎菌不明) に本剤を1日量 $3 \sim 6$ g, $8 \sim 21$ 日間投与したところ、細菌性肺炎の1例は著効、慢性気管支炎2例のうち1例に有効の結果を得た。しかし喀痰中の緑膿菌、肺炎桿菌の消失は見られな

かった。副作用はとくになかった。現在、さらに症例を増して検討中である。

226. Ticarcillin に関する基礎的臨床的研究

松本慶蔵・鈴木 実・宇塚良夫
野口行雄・今岡 誠・渡辺貴和雄
長崎大学熱研内科

目的 近年 *Pseudomonas aeruginosa* を始めとするグラム陰性桿菌による難治感染症、重症感染症の治療が多大の関心を集めており、現在開発されつつある数種の合成 PC 製剤に対する期待は大きい。今回私共は新合成 PC, Ticarcillin について基礎的ならびに臨床的研究から本剤の抗菌剤中における位置付けを検討したので報告する。

呼吸器病原菌に対する抗菌力 *Haemophilus influenzae* 26 株では 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を有し、ピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 20 株で、その抗菌力は CBPC とほぼ等しい。*Pseudomonas aeruginosa* 54 株では 3 峰を形成し、0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 21 株、12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ に 26 株が分布し、CBPC, SBPC より若干抗菌力が優れている。>100 $\mu\text{g/ml}$ の 2 株は CBPC, SBPC 使用により耐性化した菌株である。*Klebsiella* 8 株、*E. coli* 5 株は CBPC, SBPC と同じく耐性であり、*Serratia marcescens* 3 株はそれぞれ 3.13, 6.25 および >100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

ラット臓器内濃度 100 mg/kg 筋注投与後 15 分で各臓器ともピークを示し、腎、肝、血清、肺の順に 157, 99, 87, 24 $\mu\text{g/ml}$ で排泄は速やかであり、血中半減期は 14 分 9 秒であった。

臨床例における体液中濃度 9 症例に本剤 2~12g を 1 または 2 時間で点滴静注投与し、血清、尿、喀痰中濃度を測定した。血中半減期は 39~50 分であった。喀痰中濃度ピーク値対血中濃度ピーク値の比は 0.10~1.3% であり、気管支喘息例および血痰例では 2.7~16% に達した。これらの数値は、これまで測定した他の PC 系製剤とほぼ等しい。2 症例において Probenecid を併用し血中半減期の延長 (70~86 分) と喀痰中濃度の上昇を認めた。

臨床治験成績 慢性呼吸器感染症 9 名延べ 11 症例に本剤 1 日 3~20g を点滴静注投与した (総投与量 21~240 g)。*H. influenzae* を起炎菌とする 6 例は全例著効ないし有効、*Pseudomonas aeruginosa* の 6 例は、1 例有効、5 例無効であるが、無効のうちの 1 例は一時喀痰中緑膿菌が $10^4/\text{ml}$ まで減少したが、その後耐性化して無効となったものである。副作用は認めなかった。

結論 本剤はグラム陰性桿菌による呼吸器感染症に有用な薬剤であり、既存の CBPC, SBPC より若干優れている。

227. Ticarcillin に関する基礎的ならびに臨床的研究

塩田憲三・三木文雄・浅井俱和
川合道英・久保研二・高松健次
河野雅和

大阪市立大学医学部第 1 内科

新しい抗緑膿菌合成ペニシリン, Ticarcillin の臨床有用性を評価する一助として、以下の検討を行なった。

抗菌力 病巣分離菌の Ticarcillin に対する感受性分布を日本化学療法学会標準法により測定し、同時に測定した CBPC に対する感受性と比較した。*Staph. aureus* は 6.12 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* は 6.25 および 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、*Klebsiella* は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、*Proteus* は 0.78~50 $\mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas* は 25~50 $\mu\text{g/ml}$ に Ticarcillin に対する感受性のピークが存在する。この Ticarcillin の *Pseudomonas* に対する抗菌力は CBPC のほぼ 2 倍であるが、他の菌に対する抗菌力は、Ticarcillin と CBPC の間に大差がない。

吸収・排泄 Ticarcillin 5g を 2 時間で点滴静注した際の血清中濃度のピークは 340 $\mu\text{g/ml}$ を示し、点滴終了 6 時間後には 25.5 $\mu\text{g/ml}$ に低下する。この間尿中濃度は 900~360 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

臨床成績 6 例の *Pseudomonas* による気道感染症に 1 日 10g の Ticarcillin を、2 例の *Pseudomonas* による尿路感染症に 1 日 2~6g の Ticarcillin を投与し、5 例有効、3 例無効の成績を得た。副作用として、1 例に心窩部不快感、1 例に静脈炎の発生をみた。

228. Ticarcillin の基礎的、臨床的研究

大久保 滉・岡本緩子・呉 京修
右馬文彦・上田良弘・前原敬悟
関西医科大学第一内科

(目的) 英国 Beecham 研究所で開発された注射用半合成ペニシリンである Ticarcillin の抗菌力、組織内濃度、血中濃度、尿中回収率および各種感染症 6 例に使用し、その効果、副作用につき検討した。

(方法) (1) 抗菌力 病巣分離および教室保存の菌株につき日本化学療法学会規定の標準法にて測定した。(2) 組織内濃度 Rat に 100 mg/kg 筋注時の組織内濃度を枯草菌 ATCC-6633 を検定菌とする帯培養法にて測定。血中濃度、尿中回収率は *Ps. aerug.* を検定菌とす

る帯培養法で、血中濃度にはモニターール血清稀釈の、尿中回収には 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.2) 稀釈の Ticarcillin 標準曲線を作製して用いた。(3)臨床使用例 SBE 1例、肺炎 2例、慢性気管支炎 2例、眼窩蜂窩織炎 1例の計 6例に 1日 4~12g を 2.5日~15日間、点滴静注で使用した。

(結果ならびに考察)

(1)抗菌力 *Ps. aerug.* (50株) に対する MIC は原液では 41株が 25~50 µg/ml に分布し CBPC, SBPC とほぼ同様であった。*E. coli* (20株) に対する MIC は幅広く分布し、CBPC, SBPC と同様であった。*Klebsiella* (10株) の MIC は殆んど 100 µg/ml 以上で CBPC, SBPC と同様であった。*Pro. mirab.* (10株) に対する MIC は CBPC, SBPC よりもかなり劣っていたが、100倍稀釈すると同様の MIC を示した。*Staph. aureus* (20株) に対する MIC は 0.2~25 µg/ml まで幅広く分布し CBPC, SBPC と同様の分布であった。(2)ラット組織内濃度順位は肝>腎>肺>筋>脾の順であった。SBE に 3g, 1時間点滴静注時の血中濃度は点滴終了 1時間後にあり 320 µg/ml ですみやかに下降し 8時間で 10 µg/ml となった。8時間までの尿中回収率は 31.3% であった。(3)臨床使用例 臨床的に 6例のうち肺炎、慢性気管支炎、眼窩蜂窩織炎の各 1例に有効、細菌学的には *Ps. aerug.* の 2例に有効、*E. cloaca* から *Klebsiella*, *Prot. mirab.* への菌交代症 1例、SBE の α -Haemolytic *Streptoco.* には無効であった。副作用は全症例で認めず、血液像、肝、腎機能検査でも異常を認めなかった。

以上の結果から従来の CBPC, SBPC と同様の効果が期待できると考える。

229. 白血病患者の感染症に対する Ticarcillin の使用経験

沢田博義・田嶋政郎・内田三千彦

笹田昌孝・中村 徹・内野治人

京大第 1 内科

Ticarcillin は英国 Beecham 研究所で開発された新合成 Penicillin 剤で抗菌 Spectrum は CBPC と同じく広域であり、かつ緑膿菌、変形菌等に対する MIC が CBPC に比しすぐれていると言われる。白血病患者の治療の過程で、弱毒性グラム陰性菌による感染症の合併が多くみられ、その制圧が患者の生存期間の延長に重要であることは周知の事柄である。

今回我々は本剤を 6例の白血病患者における感染症合併例に使用する機会を持ったので報告する。京大第一内科に入院した 6例の白血病患者 (慢性骨髄性白血病の急性転化例 5例、急性骨髄性白血病 1例) を選び感染症を

合併した時点で本剤を 4~12g/day 点滴静注にて 1日 2~4回分割投与した。患者の男女比は 1:5、年齢は 26~72 才である。これらの患者は輸血等の誘因なく 38°C 以上の発熱が持続した際、感染を合併したとし、一般生化学検査、胸部 X 線、血液、喀痰、尿等の細菌学的検査を施行し、本剤の投与を行なった。感染巣は肺炎 5例、腎盂炎 1例で起炎菌は緑膿菌 3例、クレブシエラ 2例、不明 1例である。6症例のうち、短時間で投与を中止した 2例 (薬疹 1例、白血病で死亡 1例) を除き 4例が効果判定が可能であったが、うち 3例に、解熱、胸部 X 線にて異常陰影の消失等が認められ、有効と判定された。一方、1例の起炎菌不明の肺炎例では本剤の投与によっても自他覚所見の改善が認められず無効と判定された。本剤の投与総量は効果判定不能例 20~36g、有効例 136~298g、無効例 48g であった。副作用としては薬疹による投与中止 1例、静脈炎 1例を除きみるべきものはなかった。

考察 感染症を合併した 6例の白血病患者に Ticarcillin を使用し、有効 3例、無効 1例、効果判定不能 2例の成績を得た。薬疹 1例、静脈炎 1例以外、特別な副作用は認めなかった。本剤は白血病患者に合併する弱毒性グラム陰性菌感染症の治療に有用と思われる。

230. Ticarcillin の慢性気管支炎の急性増悪に対する臨床効果

岩倉 盈・水谷宣美

社会保険中京病院呼吸器科

Ticarcillin (BRL 2288) は Carbenicillin に類似した構造を有し、とくに *Pseudomonas* に対する抗菌力は Carbenicillin の約 2倍といわれている。

今回、慢性気管支炎の急性増悪に対する臨床効果、とくに *Pseudomonas* に対して検討を加えたので報告する。対象および方法

対象は、35~68 才の慢性気管支炎患者 7例、延 15 回の急性増悪である。

Ticarcillin の投与方法は、静注または点滴で行ない、1日投与量は 2~12g、投与期間は 8~38 日である。

急性増悪時の起炎菌は *Ps. aeruginosa* 12例、*Klebsiella* 2例、*Enterobacter* 1例で、いずれも投与前 3 回の喀痰検査で決定した。

効果判定は、細菌学的効果については起炎菌の消失、減少、不変の 3段階とし、臨床効果については、発熱、咳嗽、喀痰量、痰の性状および検査所見を参考に、著効、有効、やや有効、無効とした。

成績

細菌学的効果 *Ps. aeruginosa* では投与後、菌の消失

5例, 減少3例, 不変4例で, 1日投与量と菌の消長の間に一定の関係はみられなかった。*Klebsiella*, *Enterobacter* ではいずれも1日投与量4g以下で消失した。

臨床効果 起炎菌別にみると *Ps. aeruginosa* では著効1例, 有効2例, やや有効5例, 無効4例であった。1日投与量別では2~3gでは3例とも無効, 4g以上では9例中1例に無効であり, 臨床効果と投与量との間には相関関係がみられた。

Klebsiella および *Enterobacter* では投与量4g以下で著効2例, やや有効1例で無効例はみられなかった。

副作用 1例に一過性の好酸球増多がみられたが, その他の症例では尿所見, 末梢血, 肝, 腎機能に異常はみられなかった。

結語

慢性気管支炎の急性増悪に対する Ticarcillin の臨床効果を検討した結果, 起炎菌が *Ps. aeruginosa* の際には1日投与量は少くとも4g以上必要とすると考えられる。

231. Ticarcillin (BRL-2288) の基礎的ならびに臨床的検討

片山哲二・島田佐仲・入交昭一郎
安井正邦・松岡康夫・藤森一平
川崎市立川崎病院内科

半合成ペニシリン「Ticarcillin」につき基礎的ならびに臨床的検討を行なったので報告する。

(1) 抗菌力

病巣から分離された *Ps. aeruginosa* 8株, *E. coli* 43株, *Klebsiella* 7株, *Sta. aureus* 5株について感受性を測定した。Ticarcillin の MIC 値は, *Ps. aer.* では, 0.39~25 $\mu\text{g/ml}$ に7株, 50 $\mu\text{g/ml}$ に1株(SBPC, CBPC に比し1~3管良い値), *E. coli* では, 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に22株, 100 $\mu\text{g/ml}$ に1株, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に20株(この20株は, SBPC, CBPC と交叉耐性), *Klebsiella* では, 全株100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上(SBPC, CBPC も同じ), *Sta. aureus* では, 全株0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$, (SBPC, CBPC もほぼ同じ)であった。

(2) 吸収排泄

2例について Ticarcillin の血中濃度ならびに尿中回収率を測定した。2.0g 1回2時間点滴で1例(Y. S. 78才の気管支肺炎—腎機能軽度低下)では, 最高血中濃度74.0 $\mu\text{g/ml}$, 0~6時間尿中回収率27.1%, 他の1例(S. K. 21才♀ *Mycoplasma* 肺炎)ではそれぞれ110.0 $\mu\text{g/ml}$, 47.2%であった。

(3) 臨床効果

Ticarcillin 使用症例は8例で, 急性肺炎3例(いず

れも *Mycoplasma* 肺炎)で, 気管支肺炎1例, 腎盂腎炎2例, 糖尿病性壊疽1例, 腸炎1例である。年齢は19~83才, 平均53才で, 薬剤の投与方法は4.0g/日(分2)静脈, 点滴, 5~20日平均12日間である。効果判定は, 自他覚所見の改善と菌の消長をもって行なった。起因菌は, *Mycoplasma* 3例, *Ps. aer.* 2例, *E. coli* 2例, 不明1例である。成績は著効1例, 有効5例, やや有効1例, 不明1例(気管支肺炎の1例で経過中イレウスにて死亡)であった。*Ps. aer.* の2例では1例菌消失, 1例は不明(経過中イレウスにて死亡), *E. coli* の2例では1例菌消失, 1例減少を示した。薬剤使用前後に赤血球数, 血色素量, 白血球数, GOT, GPT, Al-P, BUN, CRTINN 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認められなかった。

232. BRL-2288(Ticarcillin) に関する臨床的検討

伊藤 章・山崎隆一郎・福島孝吉
横浜市大第1内科

神永陽一郎・古山りえ子
同 中検

BRL-2288(Ticarcillin) は, 英国ビーチャム社研究所で開発された新しい注射用半合成ペニシリンで, CBPC 同様緑膿菌, 変形菌を含めた広範囲な抗菌スペクトルを有し, その作用は殺菌的である。本物質につき, 臨床的検討を行なったので報告する。

1) 臨床分離 *Ps. aeruginosa* 20株, *Proteus* 10株, *Klebsiella* 20株, *E. coli* 19株に対する MIC は Ticarcillin は, *Ps. aeruginosa* に対しては, SBPC と同等で, *E. coli* に対しては, CBPC, ABPC よりややすぐれた抗菌力を示した。

2) 臨床的には, 呼吸器感染症5例, 尿路感染症4例, 敗血症1例に用い, 有効4例, やや有効3例, 無効3例で有効率は低かったが, 10例中9例は, 基礎疾患を有し, 重症例が多かったためであろう。

3) 細菌学的には, *Ps. aeruginosa* は, 5例中4例で消失, *E. coli* は1例中1例で消失したが, *Ps. cepacia* は消失せず, *Serratia* は yeast へと菌交代を示した。

4) 副作用としては, とくに認められなかった。

なお症例をまして検討中である。

233. Ticarcillin に関する基礎的・臨床的 検討

富岡 一

慶応大学医学部中検

小林芳夫・長谷川弥人

同 内科

目的 新しく開発された Penicillin 系抗生剤 Ticarcillin につき基礎的・臨床的検討を加えた。

実験材料, 方法ならびに症例 1. Ticarcillin と Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC) の抗菌力の比較には, 1972 年から 1976 年に慶応病院中検にて血液培養から分離, 同定された *E. coli* (32 株), *P. aeruginosa* (31 株) と, 血中由来株を含む各種病巣由来 *Enterobacter* (28 株), *Serratia* (13 株) を用い, これらの菌株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。MIC の測定は化学療法学会の基準に従い平板希釈法で行なった。接種菌液は HIB 24 時間培養菌液の 100 倍希釈菌液を用いた。

2. *P. aeruginosa* (血中由来 20 株, 他病巣由来 6 株) に対する Ticarcillin と Gentamicin (GM) および Dibekacin (DKB) の併用効果を平板希釈法で行なった。接種菌液は HIB 24 時間培養菌液の 100 倍希釈菌液を用いた。

3. 1976 年慶応病院に入院中に発熱をみた ITP の 1 例, AML 4 例, 計 5 例 7 件に Ticarcillin を投与して臨床的検討を加えた。

結果 1. *E. coli* に対する Ticarcillin の MIC は 2 相性分布を示した。すなわち 18 株に対し 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 1 株に 50 $\mu\text{g/ml}$, 残り 13 株に 1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し, CBPC, SBPC より優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* に対する Ticarcillin の MIC は 5 株に対し 200~1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったが, 残り 26 株に対し 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し peak は 12.5 (6 株)~25 $\mu\text{g/ml}$ (12 株) に認められ, SBPC, CBPC より優れた抗菌力であった。*Enterobacter*, *Serratia* に対する抗菌力も CBPC, SBPC より優れていた。

2. Ticarcillin と GM, DKB との間には *P. aeruginosa* に対し相乗作用が認められた。

3. 敗血症が疑われた (血液培養陰性) AML 患者 2 例に Ticarcillin 12~16g/日 (GM 160mg/日併用) を投与し有効であった。扁桃炎を併発した AML 患者 1 例に Ticarcillin 6g/日を投与有効であった。咽頭および喀痰から *Enterobacter*, *Klebsiella* を検出, 胸部異常陰影, 発熱を認めた AML 患者に Ticarcillin 16g/日

(CEZ, GM 併用) 投与し有効であった。5 例 7 件中有効 3 例 4 件, 無効 2 件, 判定不能 1 件であった。副作用として 1 件に薬疹を認めた以外, 特記すべき副作用は認めなかった。

234. Ticarcillin の内科領域における臨床 的検討

渡辺一功・森 健・泉 昭

小松勝彦・池本秀雄

順天堂大学内科

Ticarcillin (2-carboxyl-3-thienylmethyl penicillin) は英国ビーチャム社で開発された新しい半合成ペニシリンで, carbenicillin に類似した構造を有し, carbenicillin と同様, 緑膿菌, 変形菌を含め, 広範囲な抗菌スペクトラムを有し, その作用は殺菌的である。今回, 我々は 10 例の呼吸器感染症, 1 例の尿路感染症に本剤を投与し, 臨床効果を検討したので報告する。年齢は 7 才から 84 才におよび, 男性 8 例, 女性 3 例, 投与した疾患は気管支肺炎 5 例, 慢性気管支炎の急性増悪 2 例, 肺嚢胞の感染 1 例, 中葉症候群 1 例, 尿路感染症 1 例, マイコプラズマ肺炎の 1 例の計 11 例である。投与方法および投与量は, 7 才男子の中葉症候群の症例 (1.0g 筋注, 1 日 2 回) を除いては, 全て 3g を 300ml の溶解液にて, 1 日 2 回約 2 時間の点滴静注にて投与し, 総投与量は 26g~108g である。

起炎菌の判明したものは, 気管支肺炎の 1 例に *Enterobacter group*, この他は緑膿菌感染をおこした慢性気管支炎 2 例, 肺嚢胞症, 尿路感染症各 1 例である。臨床効果は 11 例中, 著効 1, 有効 7, 無効 2, 判定不能 1 例である。判定不能例はマイコプラズマ肺炎である。無効例は緑膿菌による慢性気管支炎, 起炎菌不詳の気管支肺炎各 1 例である。緑膿菌は 4 例において起炎菌と考えられたが, 4 例中 3 例に有効であり, 喀痰および尿中から緑膿菌は消失し, 臨床症状は改善している。副作用は 11 例中 1 例にみられた。54 才肺嚢胞症に緑膿菌感染をきたした症例であり, 本剤投与 12 日目の血液検査にて S-GOT 70, S-GPT 44 と上昇した。しかし自覚症状は全くなく, 本剤投与中止になり, 1 週間後には S-GOT 29, S-GPT 28 と正常値に復した。この間, 喀痰中の緑膿菌は減少し, 胸部 X 線像も著明に改善をきたした。

まとめ 本剤を 11 例の内科領域の感染症に投与し, 著効 1 例, 有効 7 例, 無効 2 例, 効果判定不能 1 例で, 有効率は 63.6% であった。なお, 緑膿菌に対しては 4 例 (肺感染症 3 例, 尿路感染症 1 例) 中 3 例に有効であり, 副作用は 1 例に一過性の S-GOT, S-GPT の上昇を認めただけである。

235. Ticarcillin の基礎的臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・木原令夫
本島新司・可部順三郎
東京共済病院内科

横沢光博

同 臨床検査科

Beecham 研究所で開発された Ticarcillin につき基礎的臨床的検討を行なったので報告する。

臨床材料から分離した *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens* 各 25 株に対する Ticarcillin の感受性は CBPC より若干すぐれ、*E. coli*, *Enterobacter cloacae* 各 25 株に対しては CBPC より約 2 段階すぐれた感受性を示した。*Klebsiella* に対しては CBPC と同様すべて $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。また ABPC に対する MIC が $\geq 200 \mu\text{g/ml}$ を示す *E. coli* 27 株につき Ticarcillin の感受性をみたところ、Ticarcillin の MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ のもの 3 株、 $100 \mu\text{g/ml}$ のもの 1 株以外はすべて $\geq 200 \mu\text{g/ml}$ であった。

Ticarcillin 2g 静注時の血中濃度を 6 例の Volunteer につき検討したところ、6 名の平均値で 1/4 h $100.6 \mu\text{g/ml}$, 1/2 h $78.7 \mu\text{g/ml}$, 1 h $51.8 \mu\text{g/ml}$, 2 h $28.5 \mu\text{g/ml}$, 4 h $10.2 \mu\text{g/ml}$, 6 h $5 \mu\text{g/ml}$ を示し、尿中排泄は 6 時間までに平均で 74.6% であった。また同時に Cross over で測定した SBPC 2g 静注時の血中濃度は Ticarcillin のそれより若干低かったが、尿中排泄率は 73.1% であった。また Ticarcillin 3g 点滴注入時の血中濃度および喀痰中濃度を 2 例の患者につき検討したが、点滴終了時の開始後 2 時間の値が Peak で $100 \mu\text{g/ml}$ 前後を示し、6 時間ではそれぞれ Trace, $3.7 \mu\text{g/ml}$ を示し、喀痰中濃度は点滴終了時にそれぞれ $6.8 \mu\text{g/ml}$, $14.0 \mu\text{g/ml}$ を示した。

臨床実験例は緑膿菌検出例の呼吸器感染症 5 例、尿路感染症 1 例に使用し、有効 3 例、やや有効 1 例、無効 2 例の結果を得た。呼吸器感染症は気管支拡張症、肺癌、肺結核、気管支喘息の基礎疾患あるいは薬物中毒の合併症があったものであり、尿路感染症も再生不良性貧血に合併したものであった。

なお副作用としては臨床的にも特記すべきものはなく、検査所見においても投与前後に異常をみとめなかった。

236. Ticarcillin 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・井原裕宜

東京慈恵会医科大学第二内科

新しく開発された広域合成 Penicillin 剤である Ticarcillin について臨床的検討を試み、以下の成績をえた。

1. 抗菌力

臨床分離 *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* および *Pseudomonas* 各 50 株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した、*E. coli* および *Pr. mirabilis* はそれぞれ $0.78 \sim 3.12$, $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に約 70% が分布し、Carbencillin, Sulbenicillin より 2~3 段階すぐれた抗菌力を示した。*Ps. aeruginosa* に対しては $12.5 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC 分布を示し、Carbencillin, Sulbenicillin よりも 1~2 段階すぐれた成績であった。

2. 吸収, 排泄

健康成人 6 例に本剤 500 および 1,000 mg をそれぞれ 1 回静注した際の血中濃度を cross over にて検討した。血中濃度の peak は 30 分値 (14.36 ± 1.92 , $28.75 \pm 4.69 \mu\text{g/ml}$) にあり、以後はいずれも約 1 時間の血中半減期をもって減少した。また Sulbenicillin との cross over による検討では、両剤ともほぼ同等の血中濃度推移を示した。Ticarcillin の尿中回収率は 6 時間までに 75~80% であり、Sulbenicillin 同様尿中への排泄は良好であった。

慢性腎不全患者 2 例に本剤 1,000 mg 1 回静注した際の血中濃度は健康成人のそれに比して高値をとり、かつ血中半減期は 1.43 時間 (Creatinine clearance 64 ml/min.), 5.04 時間 (30 ml/min.) と延長を認めた。

3. 臨床成績

Ticarcillin を呼吸器感染症 9 例、肝、胆道感染症 5 例、尿路感染症 6 例の計 20 例に使用し、有効 15 例、無効 5 例 (有効率 75%) の結果をえた。1 日使用量は $2.0 \sim 6.0 \text{ g}$, 使用期間は 3~30 日間であった。

なお、全例血液、肝、腎などに特記すべき所見は認められなかった。

237. Ticarcillin 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

Ticarcillin (TIPC) は新しい合成 PC 剤であり、緑膿菌に対して CBPC よりすぐれた抗菌力を有することが知られている。本剤について行なった検討では臨床分離各

種グラム陰性桿菌の感受性検査を日本化学療法学会法で行ない、CBPCと比較した。健康成人男子6例にTIPC 3gを500mlの生理食塩液に溶かし2時間点滴静注したときの血中濃度・尿中排泄を検討し、検定菌として緑膿菌と枯草菌の両者を用い比較した。また6例についてTIPCとSBPC各1gを20mlの生理食塩液に溶かして5分間で静注したときの濃度をcross over法により比較した。さらに臨床使用を試み、1例において喀痰中濃度を測定した。

結果 感受性検査成績においては、ブイヨン1夜培養原液塗抹時と100倍希釈液塗抹時のMIC値の移動はCBPCと類似し、平板1～2枚程度であった。MIC値は各菌種においてCBPCより1～2枚優るものが多かった。

TIPC 3g 2時間点滴時の血中濃度はピーク値で193 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間までの尿中排泄率は計算上100%を越した。cross overによる血中濃度値はTIPCがややまさり15分後69, SBPCで49 $\mu\text{g/ml}$ を示した。検定菌の影響は少なかった。尿中排泄率は6時間まででTIPCのほうがかなり上回った。症例において5g 2時間点滴と開始時2g管注の併用を毎日1回ずつ行なったときの血中濃度はピーク値560 $\mu\text{g/ml}$ 、24時間蓄痰の痰中濃度は10～40 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

臨床的に肺炎1例無効、膿胸1例無効、脳炎で発熱・気管切開・膀胱留置カテーテル・褥瘡を有する1例では気管痰だけ菌交代、他は不変であり、同じく脳炎で気管切開・膀胱留置カテーテルを有する例では2クール用いたが、尿中の緑膿菌はその都度消失し、喀痰中の緑膿菌も第2回目には消失した。副作用・検査値の異常化はなかった。

238. グラム陰性桿菌呼吸器感染症における Ticarcillin 療法の検討

谷本普一・荒井信吾・蒲田英明

川田 博・岡野 弘

虎の門病院呼吸器科

滝沢正子

同 細菌検査室

G(一)桿菌による呼吸器感染症は難治例が多く、治療に苦慮する現状である。今回、Ticarcillin療法について検討したので報告する。

(対象患者および疾患)

対象患者は47～68才の男5名、女3名、計8名である。疾患の内訳(カッコ内は起炎菌)は、びまん性汎細気管支炎5例(4例は *Pseudomonas aeruginosa*, 以下

Ps. と略す。1例はブドウ糖非発酵G(一)桿菌)気管支拡張症(*Ps.*)、肺化膿症(*E. coli*)、放射性肺炎 *Ps.* 感染症、各1例である。

(Ticarcillinの量および使用期間、使用方法)

Ticarcillin 1～3gを1日2回静注ないし点滴静注(大部分は2g 2回点滴静注)で使用した。静注には3分、点滴静注は生理的食塩水100mlに溶解したものを60分かけて行なった。使用日数は17～62日、投与総量は30～372gである。

(治療効果)

治療効果判定の基準は、肺感染症では胸部X線上陰影の消失ないし縮小、下熱などの臨床症状では1日たん量の減少、たん中菌の消失ないし減少、血沈、CRPの改善などを重視した。著効は *Ps.* 感染気管支拡張症(MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$)の1例、有効は放射線肺炎 *Ps.* 感染症、*E. coli* 感染肺化膿症の各1例、やや有効は *Ps.* 感染びまん性汎細気管支炎(MIC 100 $\mu\text{g/ml}$)の2例、無効はびまん性汎細気管支炎3例(MIC 125～>100 $\mu\text{g/ml}$)であった。

(副作用)

Ticarcillin 皮内反応は全例陰性であった。投与日数は17～62日、投与量は30～372gであったが、血液、肝、腎などの障害やアレルギー反応は認められず、副作用による治療中断例はなかった。

(結論)

(1) G(一)桿菌呼吸器感染症8例で、Ticarcillin投与により、著効1、有効2、やや有効2、無効3例の成績を得た。

(2) 治療効果は、MICがひとつの指標となるが、基礎呼吸器疾患の重篤度や病変の場(細気管支)などにより、難治となる。

(3) 副作用は認められなかった。

239. BRL-2288(Ticarcillin)に関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸・青木信樹

若林伸人・林 静一・渡辺京子

信楽園病院

BRL2288(Ticarcillin)は英国ビーチャム社研究所で開発された注射用半合成ペニシリンで、carbenicillinに類似の構造と抗菌活性を有し、緑膿菌に対しては、carbenicillinの2倍の抗菌力を示すとされている。

我々は腎機能障害の本剤の血中濃度推移を検討し、緑膿菌感染を含む感染症例に対する臨床試験を行なったので報告する。

1) 腎機能障害時の血中濃度

Ccr 74 ml/min. の軽度腎機能障害 1 例, 26 ml/min. の中等度腎機能障害 1 例, 血液透析をうけている慢性腎不全患者の非透析日 3 例, 透析日 3 例について, BRL 22881 g を約 5 分で静注した後 1, 2, 4, 6, 24 時間の血中濃度を測定した。

全例 Peak は静注後 1 時間にあり, 軽度障害例では 31 $\mu\text{g/ml}$, その後の低下は速やかで 6 時間後には 2.2 $\mu\text{g/ml}$ となった。中等度障害例は Peak の 70 $\mu\text{g/ml}$ から 6 時間後には 11.5 $\mu\text{g/ml}$ となり, 軽度の低下遅延がみられた。

腎不全例の非透析日は 3 例の平均で Peak は 84 $\mu\text{g/ml}$, その後の低下は極めて緩徐で 6 時間後で 63 $\mu\text{g/ml}$, 24 時間後で 24 $\mu\text{g/ml}$ が残存した。5 時間の血液透析をうけたときの 3 例の平均は Peak が 54 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 (血液透析終了後約 1 時間) で 26 $\mu\text{g/ml}$, 24 時間後で 11.4 $\mu\text{g/ml}$ と, 透析中は血中濃度低下が促進し, 透析終了後は非透析日と同様な程度で低下した。

2) 臨床治験

呼吸器感染症 10 例, 尿路感染症 2 例の合計 12 例に本剤による治療を行なった。原因菌は呼吸器感染では, *Pseudomonas aeruginosa* が 3 例で他は不明であった。尿路感染症では *E. coli* 1 例, *Enterococcus* 1 例であった。投与量は 1 日 2~18g, 総投与量 25~222g であった。呼吸器感染症と考えた 10 例のうち 2 例が非感染症と判明したので効果判定から除外し, 10 例の治療効果は有効 7 例, やや有効 1 例, 無効 2 例であった。明らかに Ticarcillin によると考えられる副作用はみとめなかった。

240. BRL-2288 の臨床効果の検討

横沢厚信・永井宏美
東北大学抗酸菌病研究所

佐藤 博・今野 淳
同 内科

BRL-2288 (Ticarcillin) の呼吸器感染症に対する臨床の効果について検討したので報告する。対象は東北大学抗酸菌病研究所付属病院に入院した 10 例であり, 男 8 例, 女 2 例である。年齢は 45~77 才で, 肺炎 4 例, 転移性肺癌を含む肺腫瘍に伴う 2 次感染症 6 例である。

喀出された菌は緑膿菌 5 例, 肺炎桿菌 5 例である。Ticarcillin 投与法は単独投与とし, 緑膿菌喀出症例の場合は 3g を 1 日 2 回, 肺炎桿菌喀出症例の場合は 2g を 1 日 2 回, 5%ブドウ糖液または生理的食塩水と共に点滴静注を行なった。投与期間は, 14 日投与した 1 例を除き 7 日間とした。効果の判定は臨床症状, 喀出される

菌の推移, 胸部レ線像を指標として行なった。緑膿菌喀出症例のうち 4 例は肺腫瘍に伴う 2 次感染で 1 例は気管支拡張症に伴う肺炎であった。

Ticarcillin 投与後 2 例で緑膿菌が消失, 1 例で菌数の減少が認められ, 2 例では不変であった。肺炎桿菌喀出症例 5 例のうち 2 例は肺腫瘍に伴う 2 次感染で 3 例が肺炎であった。このうち 3 例で肺炎桿菌が消失, 2 例が不変と判定された。

緑膿菌喀出症例, 肺炎桿菌喀出症例とも 2 次感染症例では胸部レ線像上の変化はなく, 肺炎の症例では 2 例で改善, 1 例では菌の消失を認めたにもかかわらず不変と判定された。末梢血の検査では赤血球, ヘマトクリット, 白血球, 血液像については記すべき変化はなく, 生化学的検査 (GOT, GPT, Al-P, ビリルビン, BUN, クレアチニン) でも Ticarcillin 投与後に異常を認めなかった。副作用かと考えられる症状として頭重感 2 例, 悪寒 1 例が認められたが Ticarcillin 投与中止後, 何らの処置もせずに軽快した。

241. Ticarcillin (BRL-2288) に関する研究

荒井澄夫・西岡きよ・本田一陽
滝島 任
東北大学第一内科

新しい Penicillin 系抗生物質である Ticarcillin (BRL-2288) について抗菌力, 臨床効果を検討したので報告する。

結果 抗菌力: 呼吸器感染症で $10^7/\text{ml}$ 以上分離された臨床分離菌 *Klebsiella pneumoniae* 25 株, *Pseudomonas aeruginosa* 50 株, *H. influenzae* 47 株, *E. coli* 26 株について, 化学療法学会標準法平板希釈法でその MIC を測定した。なお接種菌量は $10^6/\text{ml}$ で施行した。*H. influenzae* の MIC は 70% 以上が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, その抗菌力は ABPC, SBPC と同程度であった。*Ps. aeruginosa* では 70% 以上が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, SBPC に比して約 8 倍以上の抗菌力を示した。*Klebsiella* では MIC が高く 25 株全てが 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。また *E. coli* では 60% 以上が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示し, ABPC, SBPC よりやや低い値を示した。

以上から本剤は試験管内ではとくに *Ps. aeruginosa* に対して比較的強い抗菌力を示すことが明らかである。

臨床成績 慢性肺感染症 6 例に使用した。すなわち肺化膿症 2 例, 慢性細気管支炎 2 例, および肺癌で肺感染症が合併した 2 例である。またその起炎菌は各々 *Ps. aeruginosa* 3 例, *H. influenzae* 1 例, 起炎菌不明のもの

の2例である。投与方法は2g 1日2回を生食500mlと共に2~3時間で点滴静注した。*Ps. aeruginosa* 感染症では喀痰中からの菌の消失は認められなかった1例でその菌量は1/1,000に減少したが赤沈、白血球数の改善は認められなかった。またその喀痰量、性状の変化もなかった。*H. influenzae* 感染症では喀痰中からの菌の消失、血沈、末梢白血球の正常化等が認められ有効であった。起炎菌不明の2例は肺癌に感染症が合併したものであるが、発熱、血沈亢進等の症状の軽減を認めなかった。

以上、本剤使用6例中には肝機能、腎機能障害は認めなかった。また投与中の自覚的症状の出現も認められなかった。

242. 重症肺感染症に対する Ticarcillin の使用経験

長浜文雄・中林武仁・安田恵也
国立札幌病院

小六哲司・山本征司・斉藤孝久
鏡 雄一

道がんセンター呼吸器科

(1) 59才, ♂, S. 51.6. 上旬から膿性痰, 発熱 38.5°C 至, 胸部 X・P 上両肺野に米粒ないし豌豆大粒状影散在, 白血球 16,700, 検尿上蛋白(++)、汎細気管支炎の増悪と診断し直ちに入院。Ticarcillin 2.0g を20%糖液20mlに溶解し、1日2回静注。4日後には平温化し、白血球 7,100, 検尿上蛋白(-)、膿性痰も著減、胸部 X・P 上の粒状影の減少を認め、14日間で本治療を中止。その後同年9月上旬から再度発熱 38.4°C 至、膿性痰 (normal flora)、胸部 X・P 所見増悪像あり、同月15日から本剤 3.0g を20%糖液20mlおよび5%糖液250mlにそれぞれ溶解して1日1回ずつ静注および点滴静注を48日間継続し、胸部 X・P 所見の改善、膿性痰の著減、体温の平常化等の効果を認め、ともに「有効」と判定した。

(2) 52才, ♂, 左肺上葉扁平上皮癌兼左肺膿瘍。体温 39.2°C 至、緑色膿性痰の培養上 *Ps. aeruginosa* 無数証明。Ticarcillin 3.0g を20%糖液20mlおよび5%糖液250mlにそれぞれ溶解して1日1回ずつ静脈内に one shot および点滴で注射。これを22日間連日実施し、体温は平温化した。胸部 X・P 上の濃瘍影の拡大、膿性痰中の細菌数はほぼ不変であって、本剤は「無効」と判定した。

(3) 57才, ♀, 左肺癌兼肺感染症, 発熱 38.4°C 至、白血球 11,200, 粘膿性痰の培養上 α -*Streptococcus* 多

数証明。胸部 X・P 上左肺癌陰影とは別に左肺下部に肺炎陰影を認める。Ticarcillin 3.0g を前記症例同様に1日2回、それぞれ one shot および点滴静注、8日間実施し、3日目から体温平温化、喀痰性状の改善をみた。白血球増多はなお残り、本症例に対する本剤の効果は「やや有効」と判定した。

以上の重症肺感染症4症例に8~48日間、Ticarcillin 使用総量 48~288g を one shot および点滴静注し、本剤使用によると考えられる肝・腎機能検査上の異常な変動をみず、皮膚発疹などのアレルギー性変化をみた例はなかった。臨床的效果は、有効2、やや有効1、無効1であった。以上から Ticarcillin は重症難治性肺感染症に使用されていい薬剤と考えられた。

243. 血液疾患の2次感染症に対する Ticarcillin の臨床的検討

三国主税

国立札幌病院

北海道がんセンター内科

(目的) 急性白血病等の血液疾患の2次感染症はグラム陰性桿菌が多く、時に Endotoxin Shock のため発熱後24時間内に死亡する例もあり、その菌血症や重症感染症を予防治療することは、当疾患の治療上最も必要な補助療法である。

(方法と症例) 我々は当疾患で38°C以上の高熱が出現した時速やかに病巣部・咽頭部・痰・尿・便・血液等を培養すると共に Penicillin 系 Aminoglycoside 系 Cephalosporin 系から1~3剤を臨床症状に応じて使用する。今回急性白血病6例、再生不良性貧血1例、悪性リンパ腫3例、計10例の感染症に Penicillin 系として Ticarcillin 1日12g (朝夕2回90~120分点滴静注) 4~17日間使用した。

(結果) 急性白血病6例中の2次感染は口内咽頭炎1例、肺炎2例、尿路感染症1例、敗血症2例であり、うち嫌気性菌による敗血症1例は無効で他の5例は下熱軽快し再生不良性貧血1例は肺炎で下熱し、悪性リンパ腫3例中肺炎1例、尿路感染症1例、肛門周囲炎1例共に下熱効果を認めた。これら感染症の起炎菌の同定は困難な場合もあり、また他薬剤との併用上判定困難例もあるが、*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas* に効あり、また *Serratia*, *Acinetobacter* 等にも臨床効果があるように思われた。臨床症例から分離菌の MIC は次のとおりで、CBPC より1/2~1/4濃度が低いものが多い。

MIC: $\mu\text{g/ml}$

	Pseudomonas			Serratia	Acinetobacter
	1 (血液)	2 (歯肉)	3 (膿様便)	(歯肉)	(痰)
CBPC	200	800以上	400	50	25
Ticarcillin	25	800以上	200	25	25

(副作用) 明らかなものは使用 14 日後に軽度の皮疹を認めたが中止後消失した 1 例だけで、2 例に軽度の Transaminase の上昇 (GOT 46 まで) をみたまものが 6 MP, Endoxan 等を併用している。腎障害、神経症状をみたまものはない。

(結語) 血液疾患の 2 次感染症 10 例に Ticarcillin 12 g/日の比較的大量を使用したのが副作用少く、臨床効果は他剤との併用例もあるが 9 例に認めた。

244. Ticarcillin に関する研究

齋藤 玲・加藤康道・石川清文

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

桜庭喬匠・松井克彦

滝川市立病院内科

矢島 戔

苫小牧市立病院内科

新抗生物質 Ticarcillin は、Carbenicillin に類似の構造で、広域性抗菌スペクトルをもつ、注射用半合成ペニシリン剤である。本剤の体内動態と、内科的感染症に対する臨床効果について検討を行なったので報告する。

方法 1) 肝・腎機能正常範囲の 4 例の女性患者に、本剤 2g 1 回静注後の血中濃度の推移と、尿中排泄をみた。本剤の測定は、緑膿菌 NCTC10490 株を検定菌とする、薄層平板ディスク法で行なった。

2) 内科的感染症 31 例 (呼吸器感染症 10 例、尿路感染症 20 例、胆道感染症 1 例) に本剤を投与し、その臨床効果を見た。本剤は 1 日 2~6g を、2~3 回に分け、静注または点滴静注で投与した。投与日数は 6~25 日間であった。症例は糖尿病などの合併症のあるものが多かった。

結果 1) 血中濃度は 15 分後で 4 例平均値で 153.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し、最高値であった。以後漸減し、30 分 117.5, 1 時間 71.3, 2 時間 36.8, 4 時間 9.6, 6 時間 2.8 となった。尿中回収率は 6 時間までで 42.0~73.6%

で、平均 57.5% であった。

2) 呼吸器感染症は、急性気管支炎、慢性気管支炎、気管支肺炎、肺化膿症など 10 例で、著効 1 例、有効 9 例と、全例に効果を認めた。尿路感染症は急性膀胱炎、急性腎盂炎、急性腎盂腎炎などの急性症が 11 例で、著効 2 例、有効 8 例、不明 1 例であった。慢性膀胱炎、慢性腎盂腎炎、その他の尿路感染症の 9 例では、著効 1 例、有効 3 例、やや有効 4 例、無効 1 例であった。尿中細菌の推移では、菌消失したものが 15 例で、菌陰性化しなかったものや、菌交代症を起したものが 5 例であった。慢性胆のう炎の 1 例は無効であった。副作用として、発熱、発疹が各 1 例みられた。発熱の症例は、点滴終了後 40°C の発熱をみたが、1 回だけで、その後の投与で異常はなかった。発疹の症例は、肺化膿症の例で、22 日目から出現し、25 日目で投与を中止した。好酸球増多が 2 例に認められた。その他、本剤の投与前後において、末梢血検査、肝機能、腎機能の検査を行なったが、特別の異常を示したものはなかった。

245. 小児細菌感染症に対する Ticarcillin の治療効果

石本耕治・阪田保隆・西山 享

中島哲也・富永 董・本廣 孝

山下文雄

久留米大学医学部小児科

現在抗緑膿菌製剤として市販されている化学療法剤には Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC), Gentamicin, Dibekacin, Colistin および Polymyxin B があるが、CBPC および SBPC は抗菌力が悪く、その他の 4 剤は抗菌力はよいが筋注製剤であり、小児にたいしての使用にあたっては、大腿四頭筋短縮症に注意しなければならず、また副作用は前 2 剤に比較して決して少ないとはいいがたく、静注製剤で緑膿菌にたいしずれた抗菌力を有する薬剤の出現が期待されていたところ、英国ビーチャム社研究所で CBPC に類似した 2-Carboxyl-3-thienyl methyl penicillin, すなわち Ticarcillin が開発された。本剤は CBPC と同様広域抗菌スペクトルを有しているが、緑膿菌にたいし約 2 倍抗菌力は強いといわれ、*in vivo* すなわちマウスの実験的感染においても同様に効果が得られたと報告されている。

私たちは本剤を 1976 年 5 月から 1977 年 2 月の 10 か月間に当科に入院した小児感染症中、尿路感染症、敗血症およびその疑い、急性肺炎の 22 症例に投与し、その臨床効果および副作用を検討し、薬剤感受性を測定した。

本剤を 1 日量 28~369 mg/kg, 平均 173 mg/kg 平均

13 日間の One shot 静注をおこなったところ、臨床効果は著効 2 例、有効 7 例、無効 6 例、不明 7 例、細菌からみた効果は著効 7 例、有効 2 例、無効 3 例、不明 10 例であった。

薬剤感受性では Ticarcillin は SBPC, CBPC および ABPC に比較し、グラム陰性桿菌中 *Escherichia coli* に 10^8 /ml で CBPC に次ぎ MIC は良く、 10^6 /ml では最も抗菌力はすぐれた。*Klebsiella* および *Proteus* では他 3 剤に比較し抗菌力はよく、*Pseudomonas aeruginosa* では 10^8 /ml で MIC 50~100 μ g/ml 以上の域で CBPC, SBPC に比較し 2 倍以上の抗菌力がみられたが、 10^6 /ml では 3.12~100 μ g/ml 域にあり抗菌力は最もすぐれた。

副作用としては One shot 静注時に血管痛 7 例、一過性発疹出現 1 例、赤血球数、Hb で各々 1 例、Ht で 2 例に減少がみられたがいずれも基礎疾患に原因すると思われる、電解質では Na 減少例が 1 例あったが、これも基礎疾患によるものと思われた。肝・腎への影響としては GOT 6 例、GPT 5 例、LDH では 4 例に投与中止後に異常上昇がみられたが、LDH 1 例をのぞく全例にこれらの検査値に異常をおよぼす基礎疾患があり、ALP では異常上昇例はなかった。BUN では異常上昇例は 1 例、Creatinine は正常域であった。

以上から本剤は小児の各種グラム陰性桿菌感染症とくに緑膿菌感染症には有用であろうと思える。

246. 小児科領域における Ticarcillin の検討

西村忠史・小谷 泰・高島俊夫
広松憲二

大阪医大小児科

小児科領域において Ticarcillin に関する基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

抗菌力では *Staph. aureus* 32 株の感受性ピークは 3.13 μ g/ml で、全株の 97% は菌原液接種の場合 12.5 μ g/ml, 100 倍稀釈菌液では 3.13 μ g/ml 以下の濃度で発育阻止された。CBPC に比べ菌原液接種の場合で 2 管、100 倍稀釈菌液で 1 管程度優れていた。しかし ABPC に比べると抗菌力は 100 倍稀釈菌液の場合やや劣った。

Ps. aeruginosa では、感受性ピークは菌原液、100 倍稀釈菌液とも 25 μ g/ml にみられ、CBPC に比し 1 管程度抗菌力は優れていたが、CBPC に比し菌量による影響が大きく現れている。*E. coli* の感受性分布は菌原液で 14 株中 8 株、100 倍稀釈液では 12.5 μ g/ml 以下で発育阻止され、感受性ピークは 12.5 μ g/ml であった。CBPC, ABPC に比し抗菌力は優れていたが、菌量によ

る抗菌力への影響は前 2 者に比べ大きい。

Klebsiella に対しては本剤の抗菌力は極めて悪く、感受性は 15 株中 1 株だけ 50 μ g/ml で他菌はすべて 100 μ g/ml 以上であった。

次に健康小児 2 例に Ticarcillin 50 mg/kg を Solita T₃ 号 100 ml に溶解 1 時間点滴静注した時の血中濃度および尿中排泄量を測定した。

血中濃度は 1 時間点滴終了時でそれぞれ 90 μ g/ml および 1.38 μ g/ml, 終了後 1 時間でそれぞれ 27 μ g/ml および 20 μ g/ml, 終了後 2 時間で 10.5 μ g/ml, 13.5 μ g/ml, 終了後 4 時間で 2.7 μ g/ml 5.2 μ g/ml であった。なお排泄率は 6 時間までで 90.7%~83.2% であった。

臨床検討は肺炎 2 例、尿路感染症 2 例について実施した。

投与量は 1 日 1,500~4,000 mg (111~250 mg/kg) で、投与方法は 6 時間毎 1 日 4 回の点滴静注を行ない、投与期間は 3~6 日間であった。

なお使用効果は 3 例有効、1 例無効で、無効例は肺炎症例であった。副作用としては、肺炎 1 例に好酸球増多をみとめた。

247. 小児における Ticarcillin の使用経験

堀 誠・河野三郎
国立小児病院内科

青木義雄
同 研究検査科

黒須義宇・豊永義清
慈恵医大小児科

目的 半合成ペニシリンの 1 つである Ticarcillin について、小児の臨床材料から分離した大腸菌のうち、抗菌力を ABPC 感受性菌、耐性菌を用い、SBPC, CBPC, CEZ と比較検討を行なった。また小児における静注投与時の血中濃度の推移および臨床成績につき若干の考察を加えて報告する。

方法 1. 分離菌株の ABPC 感受性、耐性菌株は昭和 51 年 7 月から 10 月までに分離した臨床材料から得た 100 株を無作為に抽出し、上記薬剤に対する MIC を日本化学療法学会標準法改正案に従って測定した。ABPC 感受性株、耐性株の決定は栄研化学製トリディスクを用い、その使用および判定基準は使用書に従った。

2. 血中濃度の測定 11 ヶ月児から 8 才児までの下部気道感染症児 6 名、化膿性髄膜炎 1 名の 7 名について kg 当り 50 mg, 100 mg, 150 mg one shot 静注し、30 分、1 時間、2 時間、3 時間、6 時間目に採血し、カッ

ブ法で測定した。なお検定菌は緑膿菌を用いた。また髄膜炎の症例に関しては髄液中濃度についても測定を試みた。

結果 MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の ABPC 耐性の大腸菌 50 株に対して、Ticarcillin 50 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示したものが 16 株 (32%) あり、CEZ より劣るが、SBPC、CBPC よりはすぐれていた。

血中濃度の推移について見ると、静注後 30 分でピークが得られ、50 mg/kg で 180~220 $\mu\text{g/ml}$ 、100 mg/kg で 280~360 $\mu\text{g/ml}$ 、150 mg/kg で 420~540 $\mu\text{g/ml}$ で、その後急速な低下が見られ、6 時間目では殆んど消失していた。これらの傾向は 100 mg、150 mg 投与でも共通しており NELSON らのいう 100 mg/kg を 1 日 6 回とする説を裏付けるものである。また副作用として 1 例に GOT、GPT の上昇があったが投与を中止するには至らなかった。

臨床成績 100 mg/kg/日分 4 投与では肺炎 2 例中 1 例、リンパ節炎 2 例中全例有効であった。150 mg/kg/日分 3 投与では肺炎 2 例中全例有効、450 mg/kg/日分 3 投与は髄膜炎に行なったが有効であった。

248. 小児科領域における新注射用半合成ペニシリン Ticarcillin (BRL-2288) 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・新納憲司・平間裕一
都立荏原病院, 昭和大小小児科

近岡孝次郎・岡 秀
高津中央病院, 田園調布中央小児科

定岡啓三
公立昭和病院, 昭和大小小児科

(目的) CBPC に類似した構造を有し緑膿菌、変形菌を含めた広範囲に強い抗菌力を有する Ticarcillin を使用し、小児科領域における各種の検討を行ない、その成績について報告する。

(投与方法) 小児感染症 28 例に使用したが 1 例 one shot 静注をのぞき 100~200 ml のソリタ 3 号に溶解点滴静注を行なった。

(結果) 1) 2 年 4 月~7 年までの小児 5 例に Ticarcillin 52~56 mg/kg 点滴静注時の血中濃度は終了時に Peak があり、44~49 $\mu\text{g/ml}$ 、以後急速に下降し 1 時間後では 22~5.4 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 3.8~1.3 $\mu\text{g/ml}$ で 5 時間後は測定出来なかった。なお 1 例の尿中排泄率は 12 時間蓄尿で 85.6% であった。

2) 3 年 8 月、6 年 8 月の小児 2 例に 50~35 mg/kg

one shot 静注時の血中濃度は最高 122 $\mu\text{g/ml}$ 、以後急速に下降し、1 時間後 23.5~16.0 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間 4.8~2.2 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後は測定出来なかった。

3) 5 カ月~10 年 6 月までの小児 28 例に点滴および one shot 静注による治療を行なった。腺窩性扁桃炎 1 例、百日咳 2 例、麻疹 2 例、ムンプス髄膜炎 1 例、急性気管支炎 3 例、マイコプラズマ肺炎 3 例、麻疹肺炎 3 例、気管支肺炎 9 例、その他顎下リンパ節炎、緑膿菌による化膿性中耳炎、多発性骨髄炎、ALL に合併した *Klebsiella* 敗血症各 1 例であった。使用量は 1 日 100~150 mg/kg であったが化膿性中耳炎、骨髄炎、敗血症では 200~400 mg/kg を長期間使用した。喀痰の分離菌は常在菌が多かった。28 例中マイコプラズマ肺炎 2 例、百日咳 1 例、麻疹およびムンプス髄膜炎各 1 例の判定不能を除き有効以上であった。また尿、末梢血、血液生化学的検査で異常値を認めず、発疹等アレルギー所見にも遭遇しなかった。

249. 外科領域における Ticarcillin の基礎的・臨床的検討

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

名古屋市立大学第一外科学教室

新しい抗生物質である Ticarcillin について、基礎的・臨床的検討を加えたのでその成績について報告する。

(1) 臨床材料分離株に対する抗菌力

教室保存の外科病巣分離株のうち大腸菌 32 株、*Klebsiella* 22 株、緑膿菌 54 株について、本学会標準法に従い本剤と Carbenicillin に対する最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を測定し、両剤を比較した。大腸菌については、Ticarcillin で原液、100 倍希釈液接種で MIC のピークはともに 3.2 $\mu\text{g/ml}$ にあった。一方、CBPC では原液接種で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、100 倍希釈液接種で 6.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Klebsiella* に対しては両剤ともに MIC の大きい株が多くみられた。緑膿菌については、Ticarcillin で MIC のピークは原液、100 倍希釈液接種ともに 25 $\mu\text{g/ml}$ であるが、Carbenicillin では 1 段階悪く 50 $\mu\text{g/ml}$ であった。

(2) 吸収、排泄

本剤の体液中濃度測定にあたっては、緑膿菌 NCTC 10490 を検定菌とする薄層カップ法で行なった。

家兔胆汁中移行 本剤の 20 mg/kg を one shot 静注しその胆汁中移行を測定した。4 例平均の胆汁中移行のピークは投与後 1 時間までであり、34.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し

た。6時間までの胆汁中回収率は0.9%であった。

ヒト胆汁中移行 外胆汁瘻の造設された2症例についてその移行をみた。肝障害を有する症例でありその移行は不良であった。

家兔髄液中移行 200mg/kgを筋注投与し、経時的に移行を検討したが、この程度の投与量ではほとんど髄液中への移行はみられなかった。

(3) 外科的感染症への応用

外科的感染症の9例に本剤を使用した。臨床効果は、著効3例、有効3例、やや有効1例、無効1例、不明1例であった。副作用は全例に認められず、本剤投与前後の臨床諸検査値の変動も、本剤に関係あると考えられるものはなかった。

250. 外科領域における Ticarcillin の臨床的検討

相川直樹・石引久弥・高見 博

阿部令彦

慶応義塾大学外科

加藤繁次

東京歯科大学市川病院外科

我々は Ticarcillin の外科的感染症に対する治療、予効効果および副作用について臨床的検討を行なった。

対象症例は13例で、その内訳は、急性化膿性腹膜炎3例、敗血症2例、胃癌術後原因不明発熱2例、直腸周囲膿瘍1例、開心術後気管支炎1例、腹部手術後感染予防4例である。投与方法は12例には1回3gを1日2回点滴静注した。このうち3例にはDKB 1日200~400mgを併用、2例にはGM 1日160mgを、1例にはDKB 1日200mg、CLDM-phos. 1日1.2gを併用した。残りの1例は再生不良性貧血治療中に虫垂炎を併発した症例で、虫垂切除術後 Ticarcillin 1回3gを1日4回点滴静注5日間、同1日3回点滴静注を5日間行ない、同時にCEZ 8~6g、GM 160~120mg併用した。起因菌を証明し得たのは6例(混合感染4例、単独感染2例)であり、その内訳は *Klebsiella* 3例、*Ps.aeruginosa* 2例、*Serratia* 2例、*Proteus vulg.* 1例、*Bacteroides* 2例、 β -hemolytic strept. 3例であった。

臨床的効果は1例に著効、11例に有効、1例に無効であった。

敗血症の1例は53才の男性で、胃癌による幽門狭さく症のため、術前に中心静脈栄養を試みたところ2日目から発熱、4日目の動脈血培養にて *Serratia* を証明、また同日抜去した中心静脈カテーテルから、*Serratia* および *Klebsiella* を検出した。4日目から Ticarcillin

1回3g 1日2回点滴静注を行ない、2日後には解熱傾向あり、その翌日からDKB 1日200mgを併用した。Ticarcillin 開始後5日目の動脈血培養は陰性で、臨床的にも軽快した。急性化膿性腹膜炎の1例は胃全切除後の縫合不全によるもので、腹腔ドレーンから *Klebsiella*、*Ps.aeruginosa*、*Proteus vulg.* を証明したが、Ticarcillin 1日6g 12日間、GM 1日160mg 6日間投与で軽快した。

副作用としては、1例に血小板減少を認めたがこれは再生不良性貧血の症例である。またBUNが使用中上昇、使用後回復した症例2例を認めたが両者ともDKBの併用例である。肝機能検査では有意な変化は認められなかった。

251. 外科における Ticarcillin の基礎的臨床的検討

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

水足祐子

日大医学部第3外科

石山俊次

同 総合医学研究所

新しいペニシリン系抗生物質である Ticarcillin (2-carboxyl-3-thienylmethylpenicillin, disodium salt) について、抗菌力、吸収、排泄および臨床応用について検討したので報告する。

教室保存の標準株を用いて抗菌スペクトルを測定した。MICの測定は日本化学療法学会標準法に準じて行ない、菌液は1夜培養原液を使用した。Ticarcillin はグラム陽性およびグラム陰性の細菌に抗菌力を有する broad spectrum の抗生物質で、抗菌スペクトルはCBPCと同等で抗菌力もCBPCとほぼ等しい。

外科病巣から分離した各種病原菌の Ticarcillin に対する感受性分布をみると、*Staph. aur.* 54株では0.8~25 μ g/ml に、*E. coli* 54株では1.56~100 μ g/ml 以上にそれぞれ分布しておりCBPCとほぼ類似した分布を示した。しかし *Pseudomonas* 54株では12.5~100 μ g/ml 以上に分布し、CBPCに比べほぼ1濃度段階ひくいMICであった。*Klebsiella* 27株ではすべて100 μ g/ml 以上に分布し、Ticarcillin はCBPCと同様に抗菌力が期待できない。

健康成人男子に Ticarcillin を静注し、CBPCとのcross-overにてそれぞれ血中濃度および尿中濃度を測定し比較した。それぞれ2.0gを20%ブドウ糖液20ml

に溶解し約3分かけて one shot で静注した。Ticarcillin の血中濃度は15分後 207 $\mu\text{g/ml}$, 30分後 98.2 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後 49.2 $\mu\text{g/ml}$ および4時間後 7.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。cross-over した結果から Ticarcillin および CBPC はほぼ同じ血中濃度曲線が得られた。尿中回収率は6時間までで Ticarcillin 90.5%, CBPC 89.0% であった。

SD系ラットに20 mg/kg 筋注時の臓器内濃度では肝および腎に最も高くほぼ同程度であり、ついで血清、筋肉、脾、心、肺および脳の順であった。

外科感染症について本剤を使用し、術後腹腔内膿瘍などで有効な結果を得た。

252. 尿路感染症における Ticarcillin の基礎的臨床的検討

後藤俊弘・大井好忠・川島尚志
角田和之・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科教室
(主任：岡元健一郎教授)

陣内謙一・小島道夫
佐賀県立病院好生館泌尿器科

永田進一
鹿児島県立大島病院泌尿器科

新しいペニシリン系抗生物質 Ticarcillin について基礎的臨床的検討を行なった。

基礎的検討 健康成人4名に本剤1gを20%ブドウ糖液20mlに溶解し静注した。血清中濃度は静注後30分で66.8 $\mu\text{g/ml}$ とピークに達し、1時間値は33.5 $\mu\text{g/ml}$ とピーク時の1/2に減少した。2, 4, 6時間はそれぞれ20.8, 4.3, 1.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。2時間目までの尿中排泄量は635 mg, 4時間まで780 mg, 6時間まで819 mgであり、回収率は81.9%であった。尿中濃度は静注後2時間目まで1,200~5,400 $\mu\text{g/ml}$, 2~4時間目まで580~1,500 $\mu\text{g/ml}$, 4~6時間目まで260~840 $\mu\text{g/ml}$ とかなり高い濃度が得られた。本剤の抗菌力を教室保存の緑膿菌117株、変形菌50株、大腸菌50株について検討した。緑膿菌の本剤にたいする感受性分布をみると、3.12~25 $\mu\text{g/ml}$ に全株の約80%が分布し、CBPCに比べると1段階優れていた。

変形菌にたいする本剤の抗菌力はCBPC, SBPCと比べほとんど差がみられなかった。また大腸菌に対する抗菌力はCEZと比べ数段階劣るが、ABPCとは大差を認めなかった。

臨床成績 臨床症例26例に本剤1gずつ朝夕2回計2gを、原則としてone shot 静注し効果を検討した。効果の判定は細菌学的効果と臨床的效果から総合的に著

効、有効、やや有効、無効の4段階に分けた。結果は急性腎盂腎炎5例中著効4例、有効1例、慢性腎盂腎炎5例中有効1例、無効4例であり無効例ではいずれも上部尿路に留置カテーテルが装着されていた。慢性複雑性膀胱炎16例中有効3例、無効12例であり、6例に菌交代がみられた。自覚的副作用として、26例中3例で悪心がみられたが、1例は一過性であったのでそのまま継続投与し、2例は点滴静注に変更して投与を継続した。末梢血、肝、腎におよぼす影響を検討したが、GOT, GPTの軽度上昇がそれぞれ1例でみられた以外には、とくに本剤の影響は認められなかった。

253. 尿路感染症に対する Ticarcillin の使用経験

熊沢浄一・佐藤伸一・百瀬俊郎
九大泌尿器科

各種尿路感染症14例に新半合成ペニシリンTicarcillinを投与した。筋注投与7例、静注投与6例、点滴静注投与1例であり投与期間は3~7日間であった。総合臨床効果は著効6例、有効3例、無効5例であった。急性単純性膀胱炎5例にはすべて著効であったが、慢性複雑性膀胱炎6例は有効2例、無効4例であり、慢性複雑性腎盂腎炎3例は著効、有効、無効共に1例であった。注射部痛を訴えた筋注投与2例を認めたが他には副作用を認めなかった。(表略)

254. BRL-2288 の緑膿菌尿路感染症に対する臨床的效果

梶尾克彦・児玉光人
国立福山病院泌尿器科

1) 当科入院患者の尿中から得られた臨床分離緑膿菌26株についてMICを測定した結果、BRL-2288は抗菌力でSBPCとほぼ同程度、CBPCよりやや優れた成績が得られた。

2) 当科入院患者8名に対してBRL-2288の1g静注をおこなった後、8時間以内の尿中回収率は好成績が得られた。

3) 緑膿菌尿路感染症の患者20名に対してBRL-2288(1~3g)を静注した結果、著効1、有効12、やや有効2、無効4、不明1で、有効率78.9%で、投与量に比例して好成績が得られた。

4) BRL-2288によるとと思われる副作用はみられなかった。

255. 複雑性尿路感染症に対する BRL-2288 の使用経験

藤井元広・中野 博・仁平寛巳

広島大学医学部泌尿器科学教室

目的 複雑性尿路感染症におけるグラム陰性菌、とくに *Pseudomonas*, *Proteus* に対して優れた抗菌力をもつ半合成ペニシリン系抗生物質 BRL-2288 を使用したので、その臨床成績を報告する。

方法 尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症の男子 17 例、女子 1 例、計 18 例で、このうち 9 例に残尿を認めた。投与方法は、1 回 1g、1 日 2 回の筋注で 5 日～7 日間計 10g～14g の BRL-2288 を投与した。投与前後に尿検査および尿の細菌学的検査を行ない、また初回筋注時に注射後 0～3 時間、3～6 時間の尿中濃度との分離菌の MIC を測定し、臨床効果との関連を検討した。

成績および考察 効果判定は UTI 研究会の慢性複雑性尿路感染症薬効評価案に準じた。総合効果判定は 18 例中著効 3 例、有効 4 例、無効 11 例で有効率 38.9% であった。分離しえた菌株は 24 株で、*Proteus* が 9 株と最も多くみられ、ついで *E. coli* 5 株、*Serratia* 3 株、*Pseudomonas* 2 株であった。これらの分離菌と臨床効果との関連をみると、*Proteus* 9 株中有効 3 株、無効 6 株 (有効率 33.3%)、*E. coli* 5 株中有効 2 株、無効 3 株 (有効率 40.0%)、*Pseudomonas* 2 株中無効 2 株であった。

尿中濃度、MIC、内因性 Ccr および臨床効果との関連を検討したが、尿中濃度と Ccr とは個体差による変動が大きく相関は認められなかった。臨床効果と尿中濃度、起炎菌の MIC の関連をみると、MIC が 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上では臨床効果は無く、100 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものは当然ながら効果がみられた。しかし MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下でありながら無効であった 2 例は共に残尿を有し、これらの点に関してはさらに症例を増やして検討する必要がある。

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。

256. 泌尿器科領域における Ticarcillin の使用経験

伊藤 登・大部 亨・三田俊彦

石神襄次

神戸大学泌尿器科

今回、我々は Ticarcillin を、複雑性尿路感染症に使用し、その臨床的検討を行なうと同時に、一部の起炎菌

の MIC も測定したので報告する。

(臨床成績) 対象患者は男性 17 例、女性 10 例で、年齢は、27 才～77 才の 27 例に対し、本剤 1 日 2g～10g を朝夕 2 回分割投与した。投与方法は、筋注 1 例、静注 5 例、点滴投与 21 例で、投与日数は、3 日～16 日であった。結果は著効 4 例、有効 9 例、無効 13 例で有効率 50% であった。疾患別にみると、慢性膀胱炎では、著効 1 例、有効 1 例、無効 2 例で有効率 50% で、急性腎盂腎炎で、著効 1 例、有効 8 例、無効 6 例の有効率 60%、慢性腎盂腎炎で、著効 2 例、無効 5 例の有効率 29% であった。起炎菌別にみると、*E. coli* 7 例では有効率 56% で、*Serratia* 属は 4 例で 3 例有効であり、*Klebsiella* 属、*Pseudomonas a.*, *Pseudomonas spp.* では、各 1 例と症例は少ないが全例有効であった。混合感染では 11 例中有効率 27% しか得られなかった。

(抗菌力) 尿路感染症分離菌に対する本剤の MIC を、CBPC, SBPC のそれと比較検討した。*E. coli* 80 株では、 $10^8/\text{ml}$ 接種で本剤は <0.39～100 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し、12.5, 50, >100 $\mu\text{g/ml}$ に多く分布し CBPC, SBPC とほとんど同程度の MIC を示した。一方 $10^6/\text{ml}$ 接種では、同様に幅広く分布するが、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に、そのピークを認め、CBPC, SBPC のピークより 2～3 管小さな MIC であった。*Pseudomonas* 25 株では、 $10^8/\text{ml}$ 接種で本剤は、CBPC, SBPC と同様、大部分 >100 $\mu\text{g/ml}$ であった。 $10^6/\text{ml}$ 接種では、12.5～>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、約 40% は $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CBPC, SBPC では、 $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ は 20～30% であった。*Serratia* 73 株では、 $10^8/\text{ml}$ 接種でほとんど大部分 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であった。 $10^6/\text{ml}$ 接種でもごく一部感受性株を認めるが、大部分は、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であった。この結果は、CBPC, SBPC においてもほぼ同程度であった。

(副作用) 投与後、2 例に、一過性の GOT, GPT の上昇を認めた。また 1 例に本剤点滴投与にて咳嗽発作あり、投与を中止した。

257. 難治性尿性器感染症と Ticarcillin

古沢太郎

京都第二日赤泌尿器科

難治性の尿性器感染症に対する Ticarcillin の治療効果を検討する目的で臨床実験を試みた。

対象は炎症背景に複雑な発症因子を含み治療に抵抗したものが大半で、慢性複雑性膀胱炎 15 例 (♂, 13), 急性腎盂腎炎 5 例 (♂, 3), 慢性腎盂腎炎 6 例 (♂, 2), および慢性副睾丸炎再燃化症例 2 例の計 28 例 (♂, 20) であった。

治療方法は慢性複雑性膀胱炎の 10 例、急性腎盂腎炎

5例, 慢性腎盂腎炎2例ならびに慢性副睪丸炎の1例計18例には Ticarcillin 朝夜各12時間毎に1gずつ筋注をしたが, 投与期間は平均10日間前後であった。なお, 重症な慢性複雑性膀胱炎5例, 慢性腎盂腎炎の4例ならびに慢性副睪丸炎の1例計10例には, 症状ならびに経過に従って, 朝または夜に筋注量を前者に比し1gさらに付加したものが2例あり, そのほかの8例には朝2~4g点滴静注, 夜1~2g筋注して, 平均投与期間はいずれも10日間位であった。

治療成績で, 対象静注での有効以上を示した症例数は, 慢性複雑性膀胱炎15例中11例, 急性腎盂腎炎5例中3例, 慢性腎盂腎炎6例中4例ならびに慢性副睪丸炎再燃症例2例中2例で, 合計28例中20例(71.42%)が有効以上を示したことになる。

258. 泌尿器科領域における Ticarcillin の基礎的, 臨床的検討

嶋津良一・堀江正宣・河田幸道
西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

西村洋司

三井記念病院泌尿器科

斎藤 功

東京共済病院泌尿器科

磯貝和俊

大垣市民病院泌尿器科

田原達雄

都立豊島病院泌尿器科

宮村隆三

埼玉中央病院泌尿器科

清水保夫

下呂温泉病院泌尿器科

新合成ペニシリン Ticarcillin について, 抗菌力および尿路感染症に対する臨床効果の面から検討を行なった。

1) 抗菌力

Ticarcillin の特徴は緑膿菌に対する抗菌力が, CBPC や SBPC よりすぐれている点にあるが, 今回は最近増加傾向にある ABPC 耐性大腸菌に対する抗菌力を CEZ と比較検討した。供試菌としては ABPC の MIC が $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の尿路由来大腸菌 100 株を用い, 化療標準法により Ticarcillin と CEZ の MIC を測定した。

Ticarcillin の MIC は $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ のものが 78%

と多かったが, $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ の株も 22% に認められ, その Peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあった。一方, CEZ の MIC は, $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ のものは 28% とすくなく, $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ の株が 72% 認められ, その Peak は $12.5 \mu\text{g/ml}$ にあった。

なお CEZ の MIC が $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の 28 株中, Ticarcillin の MIC が $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ の株が 7 株認められている。

2) 臨床的検討

慢性複雑性尿路感染症 42 例に, Ticarcillin 1回1g を1日2回または3回, 7日間経静脈的に投与し, 臨床効果と副作用について検討を行なった。なお効果の判定は UTI 研究会の薬効評価基準に従った。

まず投与量別効果では, 1日2回投与群 23 例の有効率 47.8% に対し1日3回投与群の19例では 57.9% と3回投与群のほうが若干高い有効率であった。この場合カテーテル非留置症例についてみると, 有効率は2回投与群 88.9%, 3回投与群 87.5% といずれも高く, また投与量による差も認められなかった。

細菌学的効果は 46 株中消失 23 株, 減少 4 株, 不変 19 株であり, このうち緑膿菌の 20 株では消失 10 株, 減少 1 株, 不変 9 株であった。

副作用としては 42 例中 1 例に発疹を認めただけで, GOT, GPT, Al-P-ase, BUN, S-Cr および血液学的所見で異常をきたした症例は認められなかった。

259. 複雑性尿路感染症に対する Ticarcillin の使用経験

小幡浩司・夏目 紘・村瀬達良
本多靖明・安積秀和
名古屋第一赤十字病院泌尿器科

(目的) 慢性複雑性尿路感染症に Ticarcillin を投与し, その有用性を検討した。

(方法) 各種泌尿器科疾患ならびに, 泌尿器手術に合併した慢性の尿路感染症のうち, 主としてグラム陰性桿菌によるものを対象とした。Ticarcillin は原則として *Pseudomonas* に対しては1日2g, その他の起炎菌に対しては1日1gを, 2分して朝夕, 筋注にて1週間投与した。臨床効果の判定は Ticarcillin 投与後の起炎菌の消長にもとづいて行なった。副作用は全身状態の観察の他, 血液像, BUN, GOT, GPT 等を調査した。

(結果) 対象となった症例は全部で 20 例であり, 慢性膀胱炎 17 例, 慢性腎盂腎炎 3 例であった。原疾患は前立腺肥大症 4 例, 前立腺摘出術後の感染 5 例, 膀胱腫瘍 3 例, 前立腺癌 1 例, 神経因性膀胱による長期尿道留

置カテーテルの症例3例, その他4例であった。

起炎菌は *Pseudomonas* 12株, *Pr. mirab.* 1株, *Pr. vulg.* 1株, *Citrobacter* 3株, *Klebsiella* 1株, その他2株であり, 混合感染は1例であった。

Ticarcillin 投与により起炎菌の消失, または 10^3 /ml 以下になったもの12例(60%), 他の菌に交代したもの4例(20%), 起炎菌が存続したもの4例(20%)であった。

Pseudomonas 感染についてみると, 全12例のうち起炎菌が消失ないし減少したもの9例, 菌交代を起したものの3例(*E. coli* 2例, *Serratia* 1例)で, 無効例はなかった。

Ticarcillin の *Pseudomonas* に対する MIC を SBPC, CBPC のそれと比べると 10^6 接種で, 両者により相関がみられるが, SBPC, CBPC の MIC が $200 \mu\text{g/ml}$ で, Ticarcillin の MIC が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下の菌株もみられ, 全体的に Ticarcillin は SBPC, CBPC に比して低い MIC を示した。

副作用は20例中1例にみられ, 発疹のため投与を中止したが, この間に有意の菌数減少がみとめられた。血液像, 血液生化学的検査での異常はみられなかった。

260. 泌尿器科領域感染症における Ticarcillin の評価

名出頼男

名古屋保健衛生大泌尿器科

長久保一朗

立川共済病院泌尿器科

急性症6例, 慢性症21例, 合計27例の尿性器感染症およびそれに起因する急性症に対し Ticarcillin を投与した。急性症では1例の急性単純性腎盂腎炎, 1例の合併症ある腎盂腎炎, 1例の前立腺膿瘍に起因する菌血症の3例に有効, 1例の合併症ある腎盂腎炎でやや有効, 急性膀胱炎(フレグモーネ様)兼腎盂腎炎(術後合併症)で無効, 1例の腎周囲炎でも無効であった。慢性症はいずれも術後合併症としての感染で, 膀胱炎8例中有効1, やや有効1, 無効5, 菌交代1, 前立腺膀胱炎(TUR後)5例中有効3, 無効2, 前立腺炎5例中, 有効3, 無効2, 腎盂腎炎3例中, 有効, やや有効, 無効それぞれ1であった。起炎菌は延27株中, 2株の黄色ブドウ球菌を除き Gram 陰性桿菌であった。多いものは緑膿菌8株(有効5, 無効3), 大腸菌5株(有効2, やや有効1, 無効2)であった。全例で臨床検査値の異常を認めなかった。1例で1週間点滴使用後(総量28g)皮疹を認め使用を中止した。

261. 泌尿器科領域における Ticarcillin (BRL-2288) の検討

河村信夫・勝岡洋治・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

ペニシリン系の新抗生物質, タイカーシリンについて, 基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

健康成人 volunteer 5人にタイカーシリン3gをone-shot 静注投与し, スルペニシリン3gを投与した時と血中および尿中濃度を比較したところ, ほぼ同程度の濃度を示すことがわかった。

臨床的には8例の複雑性尿路感染症にタイカーシリンを1日3gづつ投与し, 有効4例, 無効4例の結果を得た。有効例のうち3例には *Pseudomonas* を検出しており, 3例共にタイカーシリンによる除菌効果を認めた。脱落症例を含めて16例にタイカーシリンを投与したが副作用はとくに認められなかった。

また臨床的に得られた検体によって, タイカーシリンの包皮内濃度と, 睪丸内濃度を測定し, 包皮では $8\sim 14 \mu\text{g/g}$, 睪丸では $7\sim 9 \mu\text{g/g}$ の結果を得た。

262. 複雑性尿路感染症に対する Ticarcillin (BRL-2288) の基礎的, 臨床的検討

鈴木恵三

平塚市民病院泌尿器科

目的 新しい半合成ペニシリン Ticarcillin (BRL-2288) についてグラム陰性桿菌 (GNB) に対する試験管内抗菌力, 吸収と排泄に関する基礎的検討と19症例の複雑性尿路感染症(1例の *Pseudomonas* 菌血症を含む)と2例の急性単純性尿路感染症に対する治療成績を検討した。

成績

(1) 試験管内抗菌力。GNBのうち, *Pseudomonas* 10株に対する感受性を, SBPC, CBPC との比較で行なった。Ticarcillin の抗菌力は2剤に比して1~3管優れた成績を示した。

(2) 吸収と排泄。健康な volunteer と入院症例(正常腎機能, 軽度腎機能障害, 高度腎機能障害)に対し, 本剤を静注投与(one shot 静注または点滴静注)し, 血中, 尿中濃度と尿中回収率を測定した。また, 本剤の蓄積性について, 正常腎機能者3名に1日3g, 1週間投与し, 前後の吸収・排泄を検討した。

(3) 臨床成績。検討症例数は, 合計21例である。急性単純性感染症2例を除くと, 19例全てが基礎疾患に複雑性素因を有する慢性尿路感染症である。19例から分

離した起炎菌は, *Pseudomonas* 12, *Klebsiella* 4, *Enterobacter* 1, *E. coli* 1, *Citrobacter* 1, *Proteus mirabilis* 1 (1例, *Pseudomonas* と *Citrobacter* の混合感染) であった。投与量は, 1日 2~12g で, 期間は 4~14 日である。全例静注投与 (点滴投与を含む) である。細菌学的反応を主とした臨床効果をみると, 著効 (細菌消失) 7, 有効 (細菌減少) 5, 無効 (不変) 6, 菌交代 2 で, 著効, 有効を合わせた有効率は, 66.7% であった。このうち, *Pseudomonas* 感染症 12 例に対する効果をみると, 著効 5, 有効 3, 無効 2, 菌交代 2 で有効率は 80% であった。*Klebsiella* による感染症には, 無効であった。

1例 *Pseudomonas* による菌血症では, 本剤 1日 12g と DKB 200 mg の併用で著効を認めた。なお, 急性単純性疾患 2例は, いずれも *E. coli* による感染で, 外来で 2g, 3日投与で著効を示した。

(4) 副作用。S-GOT, S-GPT がそれぞれ 31→56.1, 14.5→54.9 と上昇した例を 1例認めたが一過性であった。この他, 腎機能, 肝機能, 末梢血に異常をみた症例はなかった。

263. 泌尿器科領域における Ticarcillin の使用経験

安藤 弘・中山孝一・三浦一陽
東邦大学医学部泌尿器科

(目的) 尿路・性器系感染症に対する Ticarcillin の臨床的効果を検討した。

(方法) 当科に入院した男性 9 例で全例自然排尿可能であり, カテーテルの留置はない。

対象疾患は, 術後膀胱炎 5 例, 慢性膀胱炎 1 例, 慢性膀胱炎兼急性副丸炎 2 例および腎結石を伴った慢性腎盂腎炎の 1 例である。

投与方法は, 1 例に朝夕各 1g の筋注を行なった他は, 朝夕各 1g を点滴で 7 日間投与した。

効果判定は, Ticarcillin 投与後の尿中細菌, 尿沈渣所見および自他覚所見の変動により 3 群に分けて判定した。

有効は, 起炎菌が消失し, 尿沈渣所見, 自他覚所見のどちらかに改善が認められたもの。やや有効は, 起炎菌の減少が認められたもの。無効は, 改善が認められないものとした。

副作用については, アレルギー様症状の有無および末梢血液検査, 腎機能検査 (BUN, Scr), 肝機能検査 (TP, Bi, GOT, GPT, Al-p) 値の変動でみた。

(結果) 起炎菌としては, *Ps. aeruginosa* 8 株, *Klebsiella* 1 株, *Serratia* 1 株であり, *Ps. aeruginosa*

と *Serratia* の混合感染例が 1 例あった。

起炎菌の消長をみると, *Ps. aeruginosa* では 8 例中 4 例に菌の消失を認め, 2 例が減少, 2 例が不変であった。3 濃度ディスク法による感受性試験で, CBPC, SBPC の 1~3 冊を感受性ありと判定すれば, 菌消失例で CBPC の感受性株はなく, 一方 SBPC では 3 例感受性株であった。菌数減少および不変例では, CBPC, SBPC のいずれにも感受性株はなかった。治療効果は, *Ps. aeruginosa* 感染症 8 例中有効 5 例, やや有効 1 例, 無効 2 例であった。これらの症例は, 凍結療法例, 腎結石併発例に適用されたものであり, 前者は凍結壊死組織の存在により, 後者は結石の存在により効力を減殺されたものと考えられる。

副作用については, 自覚症状および臨床検査上でも異常は認めなかった。

264. 尿路感染症に対する BRL-2288 の臨床的検討

池田直昭・織田孝英
国立埼玉病院泌尿器科

置塩則彦・早川正道・村井 勝
東福寺英之

慶応義塾大学医学部泌尿器科

目的

BRL-2288 (Ticarcillin) は新しく開発された注射用半合成ペニシリンで, 緑膿菌, 変形菌を含めた広範囲な抗菌スペクトルを有し, とくに緑膿菌に対する抗菌力は Carbenicillin の 2 倍強力であり, 尿中への移行も良好であるといわれる。今回我々は BRL-2288 を緑膿菌による尿路感染症に使用し, 臨床的効果を検討した。

方法・成績

入院中に認められた緑膿菌による複雑性尿路感染症の患者 9 例を対象とし, 投与方法は 8 例が点滴中に混入し, 1 例が静脈注射によって行ない, 投与量は 1日 1g ~3g の間で, 1日 1回ないし 2回にわけて使用し総投与量は 4g から 29g までであり, 投与期間は 3日から 7 日間であった。

効果

臨床効果の判定は自覚症状, 膿尿および尿中緑膿菌数のいずれも改善のみられたものを有効とし, このうち尿中緑膿菌が消失したものを著効とした。緑膿菌数の減少と, 症状, 膿尿の一部に改善のみられたものをやや有効, いずれも改善のみられなかったものを無効とした。なお, 菌交代を示しても緑膿菌が消失すれば細菌学的効果としては, これを有効とした。

臨床効果では9例中、著効3例、有効1例、やや有効1例、無効4例であり、緑膿菌に対する細菌学的効果では菌消失（著効）3例、菌交代も緑膿菌消失（有効）1例、菌減少（やや有効）1例、不変または再発（無効）4例の結果が得られた。

副作用

投与症例中5例については投与前後について末梢血液像、腎機能、肝機能らにつき変動を検したが1例にGOTの正常値を越える上昇がみられたのが唯一の異常であった。しかし、GOT、GPTに関しては正常範囲内ではあるが、投与後に僅かの上昇傾向があるので、肝機能については今後注意すべきかもしれない。その他、アレルギー、胃腸障害らに対する副作用は全く認められなかった。

結論 BRL-2288 は緑膿菌に対して抗菌力を有し、臨床的に有用と思われる、その有効性については既存の Carbenicillin より上位のように考える。

265. 慢性複雑性尿路感染症に対する Ticarcillin の効果

高橋美郎・平井庸夫・白岩康夫
福島県立医科大学泌尿器科学教室

慢性複雑性尿路感染症12例に対し、Ticarcillinを投与し、有効率75%の臨床成績を得た。

Ticarcillin 2g/日投与例を第1群（9例）、4g/日投与例を第2群（3例）とした。

投与期間は原則として7日間であるが、5日間投与例2例、9日間投与例が1例あった。

起炎菌は、*Ps. aeruginosa* 9例、*E. coli* 2例、*Proteus mirabilis* 1例であった。

効果判定は、投与後に尿中細菌の陰性化した例を著効、細菌の減少および尿所見、臨床所見の改善をみた例を有効、上記の項目が不変または増悪した例を無効とし、その結果、著効5例、有効4例、無効3例、有効率75%の成績を得た。これを群別にみると、第1群では著効4例、有効2例、無効3例、有効率67%であるが、第2群では、著効1例、有効2例で、有効率100%である。

起炎菌別にみると、*Ps. aeruginosa* 感染例9例中、著効5例、有効2例、無効2例、有効率78%であり、*E. coli* 感染例2例とも判定は有効で、有効率100%、*Proteus mirabilis* 感染例1例は無効であった。

次にカテーテル留置の有無と効果とをみると、カテーテル留置例7例中、著効2例、有効3例、無効2例、カテーテルの留置していない症例5例中、著効3例、有効1例、無効1例で、有効率は各々71%、80%である。

投与前後の血液一般検査、腎・肝機能には異常を認められた例はなく、また自覚的にも副作用は認められなかった。

266. Ticarcillin の使用経験

峰山浩忠・姉崎 衛・阿部礼男
新潟県立ガンセンター新潟病院

目的 主として難治性の尿路感染症に使用し、その効果について調べた。

方法 20症例に対し、5～12日間に1日量1.0～3.0gを2回に分けて投与したが、大部分の症例には1日量2.0gを投与した。なお、やむを得ない症例を除いてなるべく併用薬を用いないことにした。

臨床効果の判定は、尿中細菌、膿尿および臨床所見の大幅の改善を著効、上記3所見の改善またはそれらの1所見の大幅の改善を有効とし、それ以外は無効とした。

結果 患者数は20例で男子10例、女子10例。年齢は38才～80才であり、全て入院患者であった。疾患としては腎盂腎炎18例、膀胱炎1例、前立腺炎1例であった。合併症を有するものは17例で、その主なものは腎瘻または尿管瘻を有するもの7例、腎・尿・管・膀胱結石が合計6例あった。

起炎菌としては *Pseudomonas* 10例、*E. coli* 9例、*Proteus vulgaris* 2例、*Serratia* 2例であった。すなわち混合感染が3例あった。

治療後に菌の消失をみたもの9例、 $10^8/ml$ に減少したもの2例であり、その他の9例は菌消失をみないか菌交代を示した。

臨床効果としては著効10例、有効6例、無効4例であった。

副作用は1例にふらつきをみたが、胃潰瘍がありその薬も服用していたもので Ticarcillin によるものかどうかははっきりしなかった。また、末梢血赤血球、白血球、栓球数やBUN、ALP、GOT、GPT等の検査では肝炎合併例1例にGPT上昇を認めた以外は異常所見はなかった。

考察 今回の症例は大部分が合併症を有する慢性尿路感染症であったが、有効率は80%を示した。無効4例は慢性腎盂腎炎で全て合併症を有していた。*Pseudomonas* 感染10例についてみると、著効5例、有効3例、無効2例であり、Ticarcillinの *Pseudomonas* 感染症にかなり有効性があると思われる。

267. Ticarcillin の尿路感染症使用経験

上戸文彦・広田紀昭・辻 一郎

北海道大学泌尿器科

今回尿路感染症 8 例 (単純性 1, 複雑性 7) に Ticarcillin を使用したのでその成績を述べる。対象患者は男子 2 例, 女子 6 例で年齢は最少 6 才, 最高 74 才。全例入院患者で且つ経口のおよび経静脈的に水分利尿を行ない, 1 日尿量 1,500 ml 以上を維持した。なお, 尿中菌数 10^4 /ml 以上を起炎菌とした。

Ticarcillin の 1 日投与量は 1.0g か 2.0g である。投与方法は経静脈的 one shot が点滴静注を行なった。投与期間は最低 4 日間から最高 12 日間。対象疾患, 単純性 1 例は前立腺炎に合併した急性膀胱炎および副睾丸炎。複雑性は子宮癌に対する尿路変更後の腎盂腎炎 3, サンゴ状結石 2, 尿路通過障害 (前立腺癌 1, 神経因性膀胱 1)。原因菌は単純性では *E. coli* 1, 複雑性では *Proteus mirabilis* 2, *Proteus* 1, *Pseudomonas aeruginosa* 2, *Aerogenes* 1, および *E. coli* 1。臨床効果は著効 3, 有効 3, および無効 2。著効 3 例 (単純性尿路感染症で起炎菌 *E. coli*, 神経因性膀胱で起炎菌 *E. coli*, および子宮癌に合併した慢性腎盂腎炎で起炎菌 *Proteus mirabilis*)。

有効 3 例 (サンゴ状結石による慢性腎盂腎炎で起炎菌 *Proteus*, 前立腺癌に合併した慢性腎盂腎炎で起炎菌 *Pseudomonas aeruginosa*, および子宮癌の尿路変更後の腎盂腎炎で起炎菌 *Pseudomonas aeruginosa* から *E. coli* へ菌交代と共に自覚症状の改善を示した)。

無効 2 例 (尿管瘻に合併した急性腎盂腎炎で起炎菌 *Aerogenes* から *Serratia* への菌交代およびサンゴ状結石に合併した慢性腎盂腎炎で起炎菌 *Proteus mirabilis* で菌数 10^4 から 10^2 へ減少)。

副作用は 8 例全例に認められなかった。また Ticarcillin 投与前後の臨床生化学的検査 (赤血球数, 白血球数, S-GOT, S-GPT, Alkali-P, BUN, 血清クレアチニン) に変化は認められなかった。

268. 産婦人科領域における Ticarcillin の基礎的臨床的検討

張 南薫・中山徹也・上原一浩
国井勝昭

昭和大学産婦人科

武田重三・松崎 浩・藤山武久
昭和大学藤ヶ丘病院産婦人科

橋本俊広・中平和男

ピーチャム薬品株式会社

新しく開発された注射用半合成ペニシリン Ticarcillin は, Carbenicillin に似た構造, 抗菌スペクトルを有し, 緑膿菌に対する抗菌力は, CBPC より強いなどの特徴を有するとされている。われわれは, 本剤につき産婦人科において検討を行ない, 以下の結果を得た。

(1) 10 人の健康成人による cross over 法で Ticarcillin 1.0g, 2.0g, 3.0g 静注を行ない, 1 時間値での血中濃度は, 各々 29.7, 76.6, 139.0 $\mu\text{g/ml}$ となり dose response を示した。また, 6 時間までの尿中回収率は, 80.3, 81.1, 80.2% であった。

(2) 同じく 5 人による Ticarcillin 0.5g, 1.0g, Carbenicillin 1.0g 筋注の結果は, 1 時間値がピークで各々 16.5, 30.0, 29.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 6 時間までの尿中回収率は, 78.3, 73.0, 69.0% であった。

(3) 分娩時, Ticarcillin 1.0g 静注で, 投与後 15 分から 76 分の種々の時間帯内で臍帯血中および羊水中の移行を測定し, 各々 6.2~19.2, 1.0~1.8 $\mu\text{g/ml}$ の値が得られた。

(4) 5 例の産褥婦人に, 1.0g Ticarcillin を静注し, 投与後, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間の母乳を採取して, 母乳中移行濃度を測定したが, いずれも濃度は低く, 測定限界以下であった。

(5) 産婦人科における尿路感染症, 性器感染症に対し, 本剤 1 回 2.0~3.0g, 1 日 1~2 回 (1 日量 2.0~6.0g) を静注, または点滴静注し, 臨床効果を検討した。

269. 形成外科領域における Ticarcillin (BRL-2288) の基礎的臨床的検討

吉田哲憲・飯田和典・沖本雄一郎
大浦武彦

北海道大学形成外科

齊藤 玲

北海道大学第二内科

目的 半合成ペニシリン Ticarcillin はグラム陰性桿菌を含めた広範囲スペクトラムを有し、とくに緑膿菌に対する抗菌力は Carbenicillin の 2 倍強力であるとされ形成外科領域においてもその効果が期待される。今回、本剤について家兎を用いて皮膚内濃度と血中濃度について検討を加えるとともに、形成外科領域感染症に対する臨床効果を検討したので報告する。

方法 (1) 基礎的検討：体重 3~3.5kg の家兎に Ticarcillin 100 mg/kg を静注し、皮膚内濃度と血中濃度を経時的に測定した。採取皮膚は重量測定後 1/15M, pH7.0 リン酸緩衝液で希釈したのち homogenize し、その遠沈上清を検体とした。薬剤濃度測定は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株を検定菌とする薄層平板ディスク法で行なった。培地は Heart Infusion Agar を使用し、標準曲線は Ticarcillin pH7.0 のリン酸緩衝液希釈を用いた。

(2) 臨床効果：広範囲熱傷潰瘍 4 例、外傷性潰瘍 1 例、術後潰瘍 1 例、術後呼吸器感染症 1 例に Ticarcillin を投与し、その臨床効果を検討した。1 日投与量は小児で 1g, 成人で 2~3g であった。

結果 (1) 基礎的検討：家兎における結果を 6 例の平均値で述べる。静注後、血中濃度は急速に上昇しピークは 30 分で 201.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し、その後 1 時間で 115.0 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間で 17.7 $\mu\text{g/ml}$ と急速に下降し 4 時間では 5.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。皮膚内濃度は血中とほぼ同様の動態を示し、ピークは 30 分で 149.7 $\mu\text{g/ml}$ と血中の約 70% が測定された。下降も急速で 1 時間では 56.3 $\mu\text{g/ml}$ となり 3 時間では測定限界値以下となった。(2) 臨床効果：熱傷潰瘍 4 例では著効 2 例、有効 1 例であった。検出菌別では、緑膿菌 2 例のうち 1 例がコアグラゼ陽性菌への菌交代を認めたが臨床的には 2 例とも著効を示した。コアグラゼ陽性菌の検出された 1 例では *Proteus* への菌交代がみられ臨床的にも無効であった。菌の発育がみられなかった 1 例では、本剤投与により、解熱、全身状態の改善がみられ有効と判定した。外傷性潰瘍の 1 例では検出菌は *Klebsiella*→*Cloaca*→緑膿菌→*Cloaca* と推移したが臨床的に有効であった。悪

性黒色腫の術後にみられた潰瘍 1 例では、緑膿菌が検出されコアグラゼ陽性菌への菌交代がみられたが臨床的には有効であった。術後呼吸器感染症 1 例では、喀痰からの検出菌は緑色連鎖球菌で有効であった。全例とも認むべき副作用はみられなかった。

270. 新合成ペニシリン PC-904 の抗菌作用について

小松敏昭・井沢昭雄・野口 浩

木崎容子・入江健二・奥田隆夫

江田靖子

住友化学工業株式会社医薬事業部
研究開発センター

(目的) 新合成ペニシリン PC-904, Na 6-[D(-)- α -(4-hydroxy-1, 5-naphthylidene-3-carboxamido) phenylacetamido]-penicillanate の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について検討した。

(方法) MIC 測定は治療標準法によった。感染治療実験は ICR-SLC 系 δ マウス腹腔内に菌の 5% ムチン懸濁液を接種し、薬剤は皮下注射により 1~3 回投与した。

(結果) PC-904 の抗菌スペクトラムは広域であり、*P. morganii* を除き CBPC に優る活性を示し、とくに *P. aeruginosa* には GM に匹敵する抗菌力を示した他、*K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *S. faecalis* などにもかなりの活性が認められた。淋菌、芽胞および無芽胞嫌気性菌にも活性を示した。臨床分離株に対する MIC 分布のピークは $10^6/\text{ml}$ 接種時、*P. aeruginosa* 1.56, *E. coli* 1.56, *K. pneumoniae* 3.13, *P. mirabilis* 0.78, *P. vulgaris* 3.13, *P. morganii* 1.56, *Enterobacter* 1.56, *Serratia* 3.13, *H. influenzae* 0.2, *S. aureus* 1.56 ($10^8/\text{ml}$: >200), *S. faecalis* 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。 β -ラクタマーゼ産生 *S. aureus* には活性を示さなかった。本剤の抗菌力は 50% ヒト血清添加により 1/2~1/4 に減弱し、MIC および MBC は CBPC 同様菌量の影響を受けた。*E. coli*, *K. pneumoniae* 由来のペニシリナーゼには ABPC よりやや安定であり、*P. aeruginosa* 由来のセファロsporina には安定であった。マウス感染治療効果は、CBPC に比し *P. aeruginosa* に対しては投与量で 1/3~1/8 の ED₅₀ 値を示し、*E. coli*, *P. mirabilis* ではほぼ同等であった。*K. pneumoniae* では CEZ に劣った。PC-904 の治療効果は分割投与により増強された。遠心限外濾過または超遠心法による血清蛋白結合率は、マウス 82%, ラット・イヌ・ウシ・ヒトで 95~98% であり、平衡透析法では 81% (ヒト) であった。本結合はルーズで可逆的であった。

(まとめ) PC-904 は広域スペクトラムを有し、一般にグラム陰性桿菌に強力で、とくに *P. aeruginosa* には GM に匹敵する *in vitro* 抗菌力を示した。蛋白結合率は高率であったが、その結合はルーズであり、*in vivo* 効果も認められた。

271. PC-904 の生体内運命について

長田明彦・大部良隆・宮脇裕幸

住友化学工業株式会社

医薬事業部研究開発センター

(目的) 半合成ペニシリン PC-904 のラットにおける生体内運命について調べるために、 ^{14}C -PC-904 を用いて検討した。またヒトおよび他の実験動物の尿中代謝体のパターンを高速液体クロマトグラフィー (HLC) により調べた。

(方法) 実験動物としてマウス、ラット、ウサギ、イヌおよびアカゲザルを用いた。 ^{14}C -PC-904 は生理食塩液に溶解し静脈内、筋肉内または腹腔内投与した。尿中および胆汁中の代謝体は HLC および薄層クロマトグラフィー (TLC) により分析した。また、 ^{14}C の体内分布の検討に全身オートラジオグラフィーも用いた。

(結果) ^{14}C -PC-904 静脈内投与 (50 mg/kg) 後のラットにおける ^{14}C の組織中濃度は腸内容物中でもっとも高く、次いで肝、腎、血清で高く、脳および脊髄中でもっとも低かった。 ^{14}C -PC-904 投与後の主なる排泄経路は胆汁中から糞中であり、胆管瘻ラットにおいて 24 時間までに 72% (50 mg/kg, i. v.) が排泄され、この排泄胆汁を別の胆管瘻ラットの十二指腸部位に注入したとき、腸管からの吸収はほとんど認められず (2%以下)、糞中へ排泄された。尿中への ^{14}C 排泄率 (50 mg/kg, 0~24 時間) は静脈内投与後で 23% ともっとも高く、次いで筋肉内投与 (17%)、腹腔内投与 (9%) の順であった。投与量を上げた場合 (200 mg/kg, 800 mg/kg, i. v.)、尿中排泄率は 52~55% と高くなったが、胆管を結紮した場合でも 24 時間までに 80% が尿中に排泄され、排泄の速度が正常ラットに比べ遅れることはなかった。

HLC および TLC による検討の結果、ラットの尿中および胆汁中 ^{14}C はともに大部分が PC-904 の未変化体であるが、尿中にはラクタム環が開裂した代謝体 (分解体) も存在することが知られた。マウス、ウサギ、イヌ、アカゲザルおよびヒトの尿中代謝体について HLC および TLC で検討した結果、代謝体のパターンはラットの場合と同様であり PC-904 の未変化体が大部分であった。

272. PC-904 の動物における吸収・分布・排泄・代謝

小松敏昭・野口 浩・奥田隆夫

山森 芬・入江健二・井沢昭雄

住友化学工業株式会社

医薬事業部研究開発センター

(目的) PC-904 の生体内動態を知る目的で、実験動物を用いてバイオアッセイによる検討を行なった。

(方法) ICR-SLC のマウス、Wistar または SD-SLC のラット、ビーグル犬、アカゲザルに注射後の生体内および排泄物中濃度を *M. luteus* ATCC9341 または *B. subtilis* ATCC6633 を検定菌として測定した。血清中濃度はリン酸緩衝液 (以下 PB と略) または血清希釈標準曲線で、尿・胆汁中濃度は PB 希釈標準曲線で、組織内濃度は各組織を 4 倍量の PB でホモジナイズ後の上清を PB 希釈標準曲線により求めた。血清中濃度の (PB 標準曲線による測定値) / (血清標準曲線による測定値) の比は、一般にマウス約 1/1.2, ラット・イヌ 1/2~3, サル 1/3~4 であった。

以下、血清中濃度は血清希釈標準曲線による値を記す。

(結果) 血清中ピーク濃度は、マウス 50 mg/kg 皮下注 15 分後 29 $\mu\text{g/ml}$, ラット 50 mg/kg 筋注 15 分後 16 $\mu\text{g/ml}$ で 2 時間後に殆んど消失した。サルに 20 および 80 mg/kg 筋注後のピーク値はそれぞれ 42 (15 分), 73 (30 分) $\mu\text{g/ml}$ であった。イヌに 120 分を要して点滴静注すると約 1 時間ではほぼピークに達し投与量 20, 50, 100 および 250 mg/kg でそれぞれ 17, 56, 116 および 530 $\mu\text{g/ml}$ のピーク血清中濃度が得られた。半減期も投与量に依存し約 10~40 分であった。マウス皮下およびラット筋肉に 50 mg/kg 注射後の生体内分布は肝>腎>血>肺の順であり、ラットでは 15 分後およそ 5:3:1:0.3 (PB 標準曲線による測定値) の比であった。尿中排泄率は、ラット・イヌ筋注では 10% 前後、サル筋注では 10~15% であり、イヌ静注時 100 mg/kg 以上の投与量では約 20% に上昇した。ラット・イヌ 50 mg/kg 筋注 4 または 8 時間後までの平均尿中濃度は 400~500 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中にはラットに 50 mg/kg 皮下注後 48% が回収された。胆道結紮ラットでは偽手術ラットに比し血中濃度は 3~4 倍、尿中回収率は約 7 倍の 59% に達した。各動物の尿試料のバイオオートグラフにより PC-904 以外の活性スポットは認められなかった。

(まとめ) PC-904 の実験動物への注射後の吸収は良好で、肝>腎>血>肺の順に分布し、胆道を主排泄経路

として速やかに排泄された。

273. PC-904に関する薬理学的研究 第1報 一般薬理作用

山中康光・建石英樹・河野静子
荒谷春恵

広島大学医学部薬理学教室

グラム陰性桿菌に対し、強い抗菌作用をしめす半合成 Penicillin, PC-904 ならびに関連物質としての AB-1405 (PC-904 の側鎖部分) および $A_1(D-\alpha-(4\text{-hydroxy}-1,5\text{-naphthyridine-3-carboxamido})\text{benzylpenicilloic acid, disodium salt})$ の一般薬理作用を検討した。

循環系に対する作用は、ウサギ一血圧、心電図、血管透過性、血管灌流、摘出心房および摘出カエル心臓について、平滑筋に対する作用は、摘出ウサギおよびモルモット腸管、摘出モルモット気管筋、摘出ラット子宮、さらに呼吸系ではウサギ呼吸について、ウサギ角膜反射を指標とした局所麻酔作用、また雄性健常 Wistar 系ラットに 25, 50 および 100 mg/kg 皮下適用した際の尿中電解質ならびに尿所見について検討した。

PC-904 は循環系に対し、50 mg/kg で血圧を一過性に下降するが、この作用は atropine の前処置によって影響されず、acetylcholine や adrenaline 感受性にも変化はみられず、ラットの腹膜マスト細胞からの histamine 遊離作用も、500 mg/ml 以上のきわめて高濃度であった。一方、迷走神経切断によって、血圧下降の度はやや軽減した。したがって、PC-904 による血圧下降作用は histamine 遊離作用とは考えられない。

平滑筋に対する作用は、腸管の自動運動ならびに筋緊張を亢め、一方、気管筋や子宮筋に対してはほとんど影響を与えなかった。局所麻酔作用および刺激作用はほとんどみとめられなかった。

尿中 Na 排泄量は減少の傾向をしめした。尿所見などにはほとんど変化はみられないが、一部に潜血反応をしめす場合もあった。しかしながらその反応は持続的ではなかった。

このような作用は、MIC の数十倍以上の高濃度でみられ、AB-1405 および A_1 でも同一傾向の成績を得た。

PC-904 の一般薬理作用を作用態度ならびに最少作用量 (濃度) から、ampicillin のそれと比較すると、ほぼ同一傾向であったが、最少作用濃度はやや大きいものがあった。

274. PC-904に関する薬理学的研究 第2報 体内消長

荒谷春恵・山中康光・河野静子
建石英樹

広島大学医学部薬理学教室

静注される PC-904 の体内動態を ^{14}C -標識物質を用いて、half life および腸管内での動態を中心に検討した。

PC-904 50 mg/kg を健常雄性 Wistar 系ラットに静注、筋注時の体内分布、尿中排泄ならびに自家妊娠ラットの胎仔内移行について、*B. subtilis* PCI 217 株を試験菌として、薄層カップ法で生物学活性 および ^{14}C -PC-904 による放射活性を測定した。代謝物質については、 n -ブタノール：アセトン：エーテル：水=1:1:1:1 および n -ブタノール：酢酸：水=10:1:5 を展開剤とした薄層クロマトグラフィーにより、ラット尿について検討した。結合率の測定は人血漿、ウシ血清およびアルブミンについて、Amicon-25 を用いた限外濾過法、ならびにセルローズチューブを用いた平衡透析法で行なった。

ラットでの half life は血清内濃度では静注群で 10.56 分 (生物活性)、13.34 分 (放射活性)、筋注群で 25.48 分 (生物活性)、23.10 分 (放射活性) および筋注時の筋肉内 half life は 25.96 分 (生物活性)、22.14 分 (放射活性) であった。

ラット尿中排泄は、24 時間で静注群で 9.95% (生物活性)、12.76% (放射活性) および筋注群で 12.86% (生物活性)、12.65% (放射活性) であり、糞便中には放射活性で静注群 35.76%、筋注群 39.71% であり、生物活性は全くみられなかった。

ラットの腸内分布は、時間の経過とともに、十二指腸から下部へと peak 値が移動するが、大腸部分では生物学的活性はみられ難かった。放射活性を中心とした回収率 (24 時間) は、糞便がもっとも多く、尿の順となるが、なお生体内に残留するものがある。薄層クロマトグラムから尿中代謝物の生成はきわめて少ないことがわかれ、糞便中のものは生物活性をしめさない。

ラット胎仔内移行率は臍帯血/母体血清で 11.6% であった。

血清蛋白との結合は、ほぼ 90% であるが、そのうち半量は可逆的結合をするものである。

PC-904 は静注、筋注によりよく臓器内に移行し、そのうち、胆汁排泄により腸管内に分布するが、腸管からはほとんど吸収されない。尿中には代謝物はみられなかった。

275. PC-904 に関する細菌学的評価

平井芳美・山田作夫・山岸純一

西野武志・中沢昭三

京都薬大・微生物

PC-904 は、Ampicillin (ABPC) より誘導された新しい合成ペニシリン系抗生物質である。ABPC, Carbenicillin (CBPC) を比較薬剤として、細菌学的検討を行なった。

1. グラム陽性菌に対する抗菌スペクトラムは ABPC より劣り、CBPC とほぼ同様であった。グラム陰性菌では、ABPC, CBPC に比べ優れた抗菌力を示し、とくに緑膿菌に対しては顕著であった。

2. 臨床分離株に対する感受性分布では、ブドウ球菌で約 50% の株が $>50 \mu\text{g/ml}$ の耐性を示した。大腸菌では $1.56 \mu\text{g/ml}$ に感受性のピークを有し、ABPC, CBPC よりも優れていたが、 $>100 \mu\text{g/ml}$ を示す株も約 30% 存在した。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 $3.13 \mu\text{g/ml}$ に有し、CBPC の $50\sim 100 \mu\text{g/ml}$ に比べ著しく優れており、さらに Gentamicin に比べてもやや優れた感受性を示した。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響については、大腸菌、緑膿菌では馬血清の濃度が高くなるほど、菌量が多くなるほど、抗菌力の減弱が認められ、とくに菌量が $10^7\sim 10^8 \text{ cells/ml}$ 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ることが認められた。

5. 実験的マウス感染症の治療効果は *S. aureus* Smith では CBPC より劣り、*E. coli* No. 29 に対してはほぼ同様であった。しかし *Ps. aeruginosa* E-2, *Klebsiella pneumoniae* に対しては PC-904 のほうが優れていた。分割投与により PC-904 では ED_{50} 値の減少が認められ、とくに 2 回分割が良好であった。CBPC では、*Ps. aeruginosa* E-2 に対して分割による ED_{50} 値の減少は認められなかった。また、接種菌量を変えると、PC-904, CBPC ともに ED_{50} 値の変動が認められた。

6. 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、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。

276. PC-904 に関する細菌学的評価

野口 浩・久保雅子・倉茂達徳

三橋 進

群大・医・微生物

半合成ペニシリン PC-904 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力を、Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC) を対照にして比較検討し、以下の結果を得た。

1. 臨床分離グラム陰性桿菌の 11 菌種 1,149 株について感受性を測定した。*P. aeruginosa* に対しては、 $1.6 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布のピークがみられ、Gentamicin と同等の抗菌力を示した。この時、CBPC, SBPC (Sulbenicillin) の MIC 分布のピークは $50 \mu\text{g/ml}$ であった。また、*E. coli*, *K. pneumoniae*, genus *Proteus*, *P. cepacia* に対しては、それぞれ 1.6, 6.2, 1.6, 3.1 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布のピークがみられ、ABPC, CBPC よりも数倍強い抗菌力を示した。

2. グラム陽性球菌 (*S. aureus*, *S. pyogenes*) に対しては、ABPC とほぼ同等、CBPC よりも優れた活性を示した。

3. CBPC 高度耐性 *P. aeruginosa* (MIC 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上) に対し、本剤は一部交叉耐性を示すものの、遙かに低い MIC を示す群が認められた。この現象は、ABPC, CBPC 高度耐性 *Enterobacteriaceae* についても同様であった。

4. PC-904 の抗菌作用は殺菌的であった。但し、*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* においては、他のペニシリン系と同様に接種菌量の影響を受け易かった。

5. 実験的マウス全身性感染症に対して、*E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* の場合、CBPC のそれぞれ 1/2, 1/5, 1/15 量で同等の治療効果を得た。なお、単投与よりも頻回投与のほうが良好な成績を示した。

6. セファロスポリナーゼに対しては、ABPC, CBPC 同様にほとんど分解を受けなかった。一方、ペニシナーゼ (PCase) に対しては、一般的に分解を受け易く、Penicillin G の分解率を 100 とした場合、I, II, IV 型 PCase による本剤の分解率は、それぞれ 50, 300~400, 50~60 であった。但し、CBPC をとくに分解する PCase (IV) に対しては比較的安定で、CBPC 150~250 に対し、PC-904 は 10~20 であった。

7. ^{14}C -labeled Penicillin G, ^{14}C -labeled PC-904 を用いた whole cell へのとりこみ、sonicated membrane への結合率の比較から、本剤の優れた抗菌力は、*P. aeruginosa* についても target への到達が良いことによって説明された。

277. PC-904 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・中富昌夫
重野芳輝・田中秀敏・長沢達郎
堀内信宏・泉川欣一・堤 恒雄
岡 六四・広田正毅・森 信興
斉藤 厚・飯田耕三・藤原恒夫
長崎大学医学部第2内科

猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋
林 愛・糸賀 敬
長崎大学医学部附属病院検査部

新しく開発された半合成ペニシリン剤である PC-904 について基礎的研究を行ない、また、呼吸器感染症へも投与して、その臨床効果に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株と臨床分離株976株(*St. aureus* 81, *Salmonella* 33, *Cit. freundii* 63, *E. coli* 81, *Shigella* 47, *Erwinia* 11, *Kl. aerogenes* 81, *Ent. aerogenes* 43, *Ent. cloacae* 42, *Se. marcescens* 161, *Pr. vulgaris* 26, *Pr. mirabilis* 51, *Pr. rettgerii* 22, *Pr. inconstans* 17, *Morganella* 42, *Aeromonas* 23, *Vibrio parahaemolyticus* 24, *Ps. aeruginosa* 128)の計999株について、本学会標準法によるMIC (10^8 /ml 接種)をSBPCとPC-904の両者を測定してその抗菌力を比較した。PC-904は、SBPCと同等の濃度で阻止された株もみられたが、全般に1~3管ほど強い抗菌力を示した。

2. Ratにおける臓器内分布

Wistar系Rat雄にPC-904 20mg/kg筋注した場合の各臓器内濃度は、肝>腎>肺>血清の順に高い分布を示した。

3. 人における血中濃度

5%糖500mlとともに本剤2gを2時間かけて点滴静注した場合の血中濃度推移を検討した。ピーク値を点滴終了時点にあって、59~126 μ g/mlの値を示し、以後下降して点滴終了後、6時間目には、4.2~7.2 μ g/mlの濃度を得た。

4. 喀痰への移行濃度

慢性気管支炎の症例に5%糖、500mlとともに本剤2gを、2時間点滴静注した場合の喀痰内濃度は、最高0.8 μ g/mlであった。最高血中濃度と最高喀痰内濃度比は、0.014であった。

5. 呼吸器感染症への応用

慢性気管支炎4例、細菌性肺炎7例の12例に1日量

2g~4gを1~2回に分け7~10日間点滴静注した臨床効果は、著効2例、有効6例、やや有効2例、無効1例であった。副作用はとくにみられなかった。さらに検討中である。

278. PC-904 に関する基礎的臨床的研究

松本慶蔵・鈴木 寛・宇塚良夫
野口行雄・玉置公俊・岩崎温子
井手政利・渡辺貴和雄
長崎大学熱研内科

目的 毒性が低く化学療法効果の大きいPC系薬剤の誘導体開発による抗菌領域拡大と抗菌力増強の試みがなされているが、今回本邦において合成されたPC-904について基礎的ならびに臨床的にその抗菌剤としての位置付けを検討したので報告する。

呼吸器病原菌に対する抗菌力 肺炎球菌27株に対するMICは26株が ≤ 0.2 μ g/ml, 1株で1.56 μ g/mlであった。インフルエンザ菌27株では0.39および0.78 μ g/mlでCBPCにはほぼ等しく、緑膿菌34株では2峰性の分布を示し、0.78~6.25 μ g/mlに20株、25~100 μ g/mlに12株が分布し、CBPC, SBPCの4~16倍の抗菌力を示した。これまでPC系薬剤が無効であった肺炎桿菌において8株中6株は3.13~6.25 μ g/ml, 2株は ≥ 100 μ g/mlと抗菌領域の拡大を認めた。

ラットにおける臓器内濃度 本剤50mg/kgおよび100mg/kg筋注後15~30分にピークを有し、50mg/kgでは血清、肝、腎、肺の順で各々17.4, 16.8, 10.3, 6.4 μ g/ml, 100mg/kgでは血清、腎、肝、肺の順で45, 41, 38, 21 μ g/mlとなり4時間後には検出不能となった。

臨床例における体液中濃度 5症例に本剤1~3gを2時間で点滴静注投与し、血液、尿、唾液、喀痰中濃度を測定した。血中半減期は40~72分、喀痰中濃度は0.1~0.6 μ g/mlで血中濃度ピーク値の0.2~0.9%であった。緑膿菌性慢性細気管支炎の1例で、3g 2時間点滴後細気管支分泌物中に1.8~7.5 μ g/mlと起炎菌のMIC 0.2~1.56 μ g/mlを凌駕する濃度を認めその有効性を裏付けた。

臨床治験成績 慢性呼吸器感染症5例に本剤1g 1日1回~3g 1日2回の点滴静注を行なった(総投与量3~48g)。インフルエンザ菌2例および混合感染1例で有効、緑膿菌2例は1例有効、1例は 10^5 /mlまで菌が減少したが、本剤投与中に耐性化し無効となった。尿路感染症2例において250mg 静注1日2回投与例有効、2g点滴1日2回投与した留置カテーテル使用の緑膿菌感染例は無効であった。副作用は認めなかった。

結論 既存のPC剤に比し広い抗菌領域を有し、臨床

例においてもその有効性が示されたが、3g 1日2回と他のPC剤に比し少ない投与量では、有効病巣中濃度に達しない症例も認められた。

279. PC-904 の基礎的、臨床的検討

沢江義郎

九大医療技術短大

新しく開発された半合成ペニシリン剤であるPC-904は、Ampicillinと同様にPenicillinaseに感性であるが、グラム陽性菌だけでなく、グラム陰性菌にも有効で、なかでも緑膿菌、クレブシエラ、変形菌などに従来のAmpicillin系抗生物質にない優れた抗菌力を有しているといわれている。

そこで、九大第一内科入院患者から分離された病原菌について、PC-904のMICを測定し、ABPC、CBPC、SBPCと比較検討した。また、健康成人について、PC-904の1g one shot 静注時の血圧変動、血中濃度、尿中排泄量を測定した。さらに、九大第一内科入院患者に応用したときの臨床効果、副作用の有無について検討したので報告する。

九大第一内科入院患者から最近分離された各種菌株について、日本化学療法学会標準法により、1夜培養原液でPC-904、およびABPC、CBPC、SBPCのMICを測定した。黄色ブドウ球菌21株では、12.5 µg/ml以下のものは7株(33%)で、100 µg/mlないしそれ以上のものが9株(43%)と多かった。これはABPCよりもやや良好であるが、CBPC、SBPCに劣っていた。腸球菌4株では12.5 µg/mlないしそれ以下が3株で、他は100 µg/ml以上であった。大腸菌23株では12.5 µg/ml以下は4株(17%)と少なく、大部分が50 µg/ml以上であった。これはABPC、CBPC、SBPCとほとんど変わらないものであった。クレブシエラ19株、エンテロバクター21株、セラチア6株では、大部分が10 µg/mlないしそれ以上で、他の3剤とほとんど変らなかつた。緑膿菌20株では10株が3.1~6.25 µg/mlで、50 µg/ml以上のものは4株(20%)にすぎなかつた。

健康成人3名について、PC-904の1gを生理食塩水20mlに溶解し、10分間かけて静脈内注射を行なったが、血圧の変動は認められなかつた。そのときの血中濃度の平均値は、注射終了時に188 µg/mlと高く、30分後に96.7 µg/mlと半減し、1時間後56.7、2時間後30.0、4時間後15.8、6時間後7.0 µg/mlであった。比較的長時間にわたって高い血中濃度が持続し、点滴注射時も同様であった。

九大第一内科および関連病院入院患者の、起炎菌不明の肺炎1例と気管支拡張症1例、肺炎球菌による気管支

炎2例、起炎菌不明の気管支炎1例、大腸菌、緑膿菌による尿路感染症各1例、急性リンパ節炎1例、敗血症疑1例の計9例に、PC-904を1日1~2g、主として6~16日間、長いものは38日間使用した。投与法は筋注、静注、点滴静注によつた。臨床効果は呼吸器感染症の5例中3例に有効、2例にやや有効であった。しかし、肺炎球菌はいずれも消失した。尿路感染症の2例、急性リンパ節炎、敗血症疑のいずれも有効であった。副作用としては、筋注時の局所痛のほか、みるべきものはなかつた。

280. PC-904 に関する基礎的、臨床的検討

副島林造・松島敏春・田野吉彦

川崎医科大学呼吸器内科

目的 新合成ペニシリンPC-904の各種患者分離株に対する抗菌力、点滴静注投与後の血清中濃度ならびに喀痰、胸水移行について検討するとともに、呼吸器感染症患者に使用して臨床効果を検討した。

方法・結果 患者分離 *Staph. aureus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Ps. aeruginosa* および *Ps. cepacia* について寒天平板希釈法により抗菌力を測定した結果、グラム陰性桿菌類では、すべてCBPCより優れた抗菌力を示し、とくに *Ps. aeruginosa*, *Ps. cepacia* に対しては抗菌力が優れており、大部分の菌が25 µg/ml以下の濃度で発育阻止が認められた。

点滴投与後の血清中濃度は、6例について測定したが、1.0g投与の場合最高値は36~64 µg/ml、2.0gの場合最高値は100~160 µg/mlであり、6時間後で20~40 µg/mlであった。喀痰中濃度は5例について測定を行ない、2.0g投与の場合2.0~6.0 µg/mlの濃度が得られた。胸水中濃度は2例について測定したが、投与2時間後それぞれ18、23 µg/mlであった。

臨床観察例は肺炎、気管支拡張症など呼吸器感染症患者7例であり、全例点滴静注により投与し、1日使用量は2.0~4.0gである。効果は5例に有効、2例に無効であり、とくに *Ps. aeruginosa*, *Hemophilus* 菌による感染例に有効であった。無効の2例はいずれ *Klebsiella pneumoniae* による感染であった。

副作用としては1例に一過性の下痢が認められたが継続可能であり、1例に投与9日目に発疹が出現し中止した。血液像、肝・腎機能およびアミラーゼ値にはとくに変化は認められなかつた。

281. PC-904 の静脈注射に関する臨床的研究

上田亮次・堀口 進・竹村久康
河盛勇造

香雪記念病院

住友化学研究所において新たに開発された半合成ペニシリンであるPC-904, すなわち Sod. 6-[D(-)- α -(4-hydroxy-1, 5-naphthyridine-3-carboxamido) phenylacetamido]-penicillanate について, one shot 静注による副作用, とくに循環器系に及ぼす影響を臨床的に検討した。

予め行なった血液・血清化学・尿・心電図および胸部レントゲンの各検査により, 全く異常を認めず, 且つPC-904による皮内反応が陰性であった健康男子4名に, それぞれPC-904の500mg, または1,000mgを, 20%ブドウ糖液20mlに溶解したものを, 各4分または2分にて静脈内注射した。

注射前および注射中, ならびに終了後2時間まで, 血圧を1分~10分間隔で, また心拍数, 呼吸数ならびに心電図を5分~10分間隔で測定した。

その結果, 500mgを4分間に静注したものから, 1,000mgを2分間に静注したものまで, 何れにおいても, 血圧, 心拍数, 呼吸数は有意の変動を認めなかった。

また心電図上にも, 全く異常を呈しなかった。

また注射前, 終了直後, 60分後および2昼夜後に採血して得られたGOT, GPT, LDHにも, 有意の変動を認めなかった。

その他, 各種血清化学検査所見, 尿所見にも, 異常を来さなかった。

以上の成績から, 今回の観察に用いた量ならびに注射速度の範囲においては, PC-904はone shot 静注可能な薬剤と考える。

282. PC-904 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・浅井俱和
川合暲英・久保研二・高松健次
河野雅和

大阪市立大学医学部第1内科

本邦において開発された新半合成ペニシリンPC-904の臨床有用性を評価する目的で, 以下の検討を加えた。

抗菌力 病巣分離菌のPC-904に対する感受性分布を日本化学療法学会標準法により測定し, 同時に測定した

CBPCに対する感受性分布と比較した。PC-904の*in vitro* 抗菌力は接種菌量の影響をかなり受け, 100倍稀釈液接種の場合, *Staph. aureus*は1.56 μ g/mlに, *E. coli*は1.56 μ g/mlと50 μ g/mlに, *Klebsiella*は3.12 μ g/mlに, *Proteus*は0.78 μ g/mlに, *Pseudomonas*は1.56 μ g/mlにそれぞれ感受性のピークを認めるが, 原液接種の場合には*Staph. aureus*は3.12 μ g/ml, *E. coli*は1.56 μ g/mlと100 μ g/ml以上, *Klebsiella*は50 μ g/ml, *Proteus*は1.56 μ g/ml, *Pseudomonas*は3.12~12.5 μ g/mlに感受性のピークが認められる。このPC-904の抗菌力はグラム陰性桿菌においてCBPCよりかなりすぐれ, ことに接種菌量の少ない場合に著明である。GMに耐性を示す*Pseudomonas cepacia*も大部分はPC-904の0.78~6.25 μ g/mlにより発育が阻止される。

吸収・排泄 健康成人に250mgを筋注した場合の血清中濃度のピークは1時間後34 μ g/mlを示し, 6時間後も24.5 μ g/mlを示した。6時間内の尿中回収率は37.5%を示した。慢性気管支炎患者に2gを2時間で点滴静注した場合, 血清中濃度のピークは170 μ g/mlに達し, 点滴終了6時間後には21 μ g/mlに低下する。その際, 喀痰中PC-904濃度は最高1.1 μ g/mlにとどまった。

蛋白結合率 家兎血清蛋白との結合率は80%内外を示し, 血清を10倍に稀釈すると結合率は35%内外に低下する。

臨床成績 現在までに, 気道感染症8例, 肝膿瘍1例, 胆道感染症1例, 敗血症2例にPC-904を1日2~4g主として点滴静注により投与し, 著効1例, 有効4例, やや有効3例, 判定不能2例の成績を得た。副作用として, 発熱, 好酸球増多のようなアレルギー反応を4例に認めた。

283. PC-904 の基礎的, 臨床的研究

大久保 滉・岡本緩子・呉 京修
右馬文彦・上田良弘・前原敬悟
関西医科大学第一内科

(目的) PC-904の抗菌力, 組織内濃度, 血中濃度, 尿中回収率および感染症2例に使用しその効果, 副作用につき検討した。

(方法) 1) 抗菌力 病巣分離および教室保存の菌株につき日本化学療法学会規定の標準法にて測定した。2) 組織内濃度, 血中濃度, 尿中回収率 ラットに9mg/kgを筋注しその組織内濃度を, また健康成人に250mg筋注あるいは500mg静注しその血中濃度, 尿中回収率をHIA培地で*M. luteus* ATCC 9341を検定菌とする帯

培養法で測定した。血中濃度測定にはモニター血漿稀釈を、尿中回収、組織内濃度測定には 1/15M リン酸緩衝液稀釈を用い標準曲線を作製して使用した。3) 臨床例肺炎 1 例、尿路感染症 1 例に 1 日 500 mg~1g, 4 日~23 日間、筋注および点滴静注にて投与した。

(結果および考察) 1) 抗菌力 *Pseudomonas aeruginosa* (30 株) に対する MIC は原菌液では殆んどが 1.6~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、SBPC, CBPC, ABPC よりはかなりすぐれていた。100 倍稀釈菌液でも変化はなかった。*E. coli* (30 株) に対する MIC は 0.8~3.1 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 2 相性分布を示し、CBPC, SBPC, ABPC とほぼ同様ないすぐれており、100 倍稀釈にするとこれらよりすぐれた MIC を示した。*Klebsiella* (11 株) の MIC は 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上で CBPC, SBPC, ABPC とほぼ同様であり、100 倍稀釈にすると MIC はかなりよくなった。*Proteus mirab.* (23 株) に対する MIC は 0.8~6.2 $\mu\text{g/ml}$ に分布し CBPC, SBPC, ABPC と同様で、100 倍稀釈でも変化はなかった。*Staphylococcus aureus* (30 株) に対する MIC は 0.4~0.8 $\mu\text{g/ml}$ と 25 $\mu\text{g/ml}$ の 2 相を示し、CBPC, SBPC, ABPC とほぼ同様であった。2) ラット組織内濃度順位は肝>腎>血>肺>脾>筋>脳の順であり、回収実験で低濃度で 100% 以上、高濃度では 90~100% の回収であった。健康成人に 250 mg 筋注時の血中濃度はピーク 1 時間にあり 38.6 $\mu\text{g/ml}$ で 6 時間では 1.2 $\mu\text{g/ml}$ であり 6 時間までの尿中回収率は 28.4% であった。500 mg 静注時の血中濃度は 5 分後 73.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し 6 時間では 0.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。6 時間までの尿中回収率は 37.8% であった。3) 臨床 2 症例に使用し 2 例とも有効であった。副作用は認めなかった。

284. 呼吸器感染症に対する PC-904 の臨床効果

前川暢夫・中西通泰・川合 満
久世文幸・小田芳郎・江部康二
西山秀樹・沢田賢三

京都大学結核胸部疾患研究所・内科 1

大井 豊・高田範男

高槻日赤病院

山田栄一・賀戸重允・石橋達雄

福井日赤病院

(目的) PC-904 の主として呼吸器感染症に対する臨床効果を検討した。

(方法) 対象は 22 才から 74 才までの平均 58 才の成人で、男 9, 女 4 の計 13 例。うち 1 例だけ慢性膀胱炎

で、他は呼吸器のものでありその内訳は慢性気管支炎の急性増悪 6, 肺膿瘍 1, 慢性肺炎 1, 急性肺炎 3, マイコプラズマ肺炎 (中耳炎を合併) 1 である。この 13 例中、基礎疾患あるいは合併症を有せぬものは 3 例だけで、他は気管支拡張症、肺癌、肝硬変症、肺気腫などいずれもかなり重症のものを有している。

投与法はすべて点滴静注で、1 日 2 回、朝夕に、300 ml の生食水に溶解、約 1 時間半で注射した。

(結果) 原因菌を同定し得たのは 7 例で、*Ps. aerug* 2 例、*K. pneum.* 2, *H. influe.* 1, *S. aureus* 1, *S. pyogenes* 1 であり、他にマイコプラズマ肺炎がある。

PC-904 の投与量は 1 日量 1g が 1 例、2g が 9 例、4g が 3 例で総投与量は 10g から 44g にわたった。

副作用は 1 例にみられ、この症例では 1 日 2g の注射で、予定した治療の最終注射 (14 日目) で、注射部位から血管に沿って軽い痒感を訴えたが、翌日には全く異常がなかった。

肺癌と肝硬変症を合併する症例で、投与前の肝機能のわるいものがあつたが、9 日間、18g の投与で増悪せずむしろ改善した。

効果判定は呼吸器では胸部 X 線所見、喀痰の量、性状、患者の自覚症状などの変化から、膀胱炎では尿中細菌の変化から判定した。その結果、著効 1, 有効 7, やや有効 4, 無効 1 となり、有効以上をとると 13 例中 8 例、62% の有効率となった。

(考察) PC-904 は副作用が少なく、基礎疾患、合併症を有する呼吸器感染症にも有効なペニシリン剤である。とくに緑膿菌の感染に対して有用であろう。マイコプラズマ肺炎の 1 例は有効例には入れなかった。

285. PC-904 に関する基礎的・臨床的研究

山本俊幸・北浦三郎・加藤政仁
永坂博彦・菅 栄・南条邦夫
武内俊彦

名古屋市立大学・医・第一内科

新しく開発された合成ペニシリンである PC-904 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 教室保存の標準株および臨床分離株について MIC を測定した。標準株の MIC は *Staph. aureus* 209 P で 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* NIHJ および KP で 0.1 $\mu\text{g/ml}$, *Kleb. pneumoniae* ST 101 で 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *Ps. aeruginosa* NC 5 で 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。臨床分離株の MIC は *Staph. aureus* 27 株で 0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものは 8 株 (30%) であった。*E. coli* 52 株では 0.78~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものが 21 株 (40%) み

られた。*Kleb. pneumoniae* 44 株ではそのほとんどが 100~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*Proteus* 52 株では 0.78~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、*Ps. aeruginosa* 26 株では 3.12~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布するが、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は少なく 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下のものが *Proteus* で 42 株 (81%)、*Ps. aeruginosa* で 15 株 (58%) みられた。

2. 血清ならびに臓器内濃度 雄性 Wistar 系ラットに本剤 50 mg/kg I. M. 投与時の血清濃度ならびに臓器内濃度 (肝, 腎, 肺) の経時的推移を *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする平板 Disc 法で測定した。血清および臓器内いずれも投与 30 分後にピークを認め、以後漸減し血清, 肝では 6 時間後は trace であった。体内分布は肝>腎>血清>肺の順であった。

3. 胆汁中移行 胆汁中移行については従来われわれが行なっているラット剔出肝灌流時および外胆汁瘻ラットにおける胆汁中移行を観察した。灌流時の成績は灌流 3 時間で 64.6% が移行し、同様に行なった他のペニシリン剤に比して最も高率であった。また、外胆汁瘻ラットにおける成績は本剤 50 mg/kg I. M. 投与後 6 時間までの総排泄量でみると 5 例の平均値で 6,257 \pm 478 μg , 46.4% であった。

4. 臨床成績 臨床的には肺炎 6 例, 胆のう炎 2 例, 急性腎盂腎炎 1 例の計 9 例に使用し, 有効 7 例, 判定不能 2 例の成績を得た。判定不能の 2 例はいずれもマイコプラズマ肺炎であり, 臨床的には有効と判断されたものである。投与量は 1 例を除き 1 日 2g で 1 回 1g を朝夕 2 回点滴静注した。投与日数は 4 日から 14 日であった。副作用としては本剤投与中に一過性の GOT, GPT の上昇を 1 例に認めただけである。

286. PC-904 に関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸・青木信樹
若林伸人・林 静一・渡辺京子
信楽園病院感染症科

住友化学研究所で開発された新半合成ペニシリン剤 PC-904 について, 腎機能障害時の血中濃度測定を行なった。また 22 例の感染症例に使用したので併せてその成績を報告する。

1) 腎機能障害時の血中濃度

Ccr 84, 60 ml/min. の軽度腎機能低下患者 2 例, 血液透析をうけている慢性腎不全患者 2 例について PC-904 0.5g 筋注後の血中濃度を測定した。Peak は筋注後 30 分~1 時間で 8~17 $\mu\text{g/ml}$ であるが, 腎不全例でも血中濃度低下の遅延はみられず, 4 時間後には全例が 1 $\mu\text{g/ml}$ 前後であった。

本剤の尿中回収率が 24 時間で 20% 程度であることか

らみて, 腎機能低下は血中濃度の推移に有意の変化をおよびすものではないと考えられる。

2) 臨床治験

呼吸器 8 例, 腹部および胆道 8 例, 尿路 6 例, 計 22 例の感染症例に使用した。

呼吸器系は有効 4, やや有効 1, 無効 3, 胆道系は著効 1, 有効 5, 無効 2, 尿路系は有効 2, やや有効 2, 無効 2 であり, 全体として著効, 有効 12, やや有効 3, 無効 7 の結果であった。

尿路系で有効例が少なかったのは, 複雑性感染症が多かったこと, 腎不全例に使用する場合の投与量が少なかった症例があったこと, などが考えられる。

副作用としては発熱 2, 発疹 2, 黄疸を伴う肝障害 1, 好酸球の有意増多 3 がそれぞれみられた。

287. PC-904 の基礎的ならびに臨床的研究

武田 元・庭山昌俊・川島士郎
岩永守登・蒲沢知子・木下康民
新潟大学第二内科

山岸房之輔・鈴木康稔
水原郷病院

私共は PC-904 の 1) 蛋白結合, 2) 臨床成績については検討したので報告する。

1) 蛋白結合 測定方法は遠心限外濾過法で行ない, moni-trol 血清を用いた。PC-904 の蛋白結合率は 99.1% で, 他の PC 系抗生剤に比べて非常に高率であった。PC-904 の濃度と結合率の関係をみると, 10~100 $\mu\text{g/ml}$ では結合率は 99.1~95% で, 高濃度で若干の低下を認めた。蛋白濃度と結合率の関係をみると, 蛋白 3~9 g/dl では結合率は 95.3~99.1%, 2g/dl では 83.1%, 1g/dl では 43.2% と蛋白量の減少につれて急激な低下を認めた。また, ^{14}C -PC-904 を正常血清と incubate した後, ゲル濾過法で結合の可逆性をみた。大部分は遊離型であったが, 一部は血清蛋白と強く結合していることを示唆した。さらに, 健康成人, ネフローゼ症候群患者, 尿毒症患者の各々 5 人の血清を用いて PC-904 の蛋白結合率を調べた。平均結合率はそれぞれ 95.9, 91.8, 79.3% で, 尿毒症患者の血清において明らかに低下していた。

2) 臨床成績 尿路感染症の 3 例, 肺炎の 2 例, 細菌性心内膜炎の 1 例, 急性胆のう炎の 1 例に PC-904 を使用した。尿路感染症の 2 例は *E. coli* によるもので, 0.5g/日筋注によって治癒した。他の 1 例は Recklinghausen 病と糖尿病に合併したもので, 膀胱留置カテーテルを挿入していた。尿培養で *Serratia* を分離し,

1g/日、10日間の筋注を試みたが菌は消失しなかった。肺炎の1例は72才の老人で、喀痰から *Ps. aeruginosa* を分離し、1.5g/日、41日間の点滴静注により治癒した。他の1例は83才の老人で、喀痰培養で *Enterobacter* と *Klebsiella* を分離した。2g/日、18日間の点滴静注によって、いったん自覚症状、胸部X線像が改善したので、1g/日に減量したところ発熱、咳嗽が出現し、胸部X線像の悪化をみた。その後、他剤に変更し、治癒した。細菌性心内膜炎の症例は大動脈弁狭窄のため弁置換術を受けた後3カ月半で発症し、血液培養で *Enterobacter* を分離した。7g/日を9日間使用した時に発熱と発疹が出現し、投与を中止した。急性胆のう炎の1例は1g/日、4日間の点滴静注で改善がみられた。

288. PC-904 にかんする臨床的検討

伊藤 章・山崎隆一郎・福島孝吉

横浜市大第一内科

長谷川英之

藤沢市民病院呼吸器科

栗原牧夫

三浦市立病院内科

神永陽一郎・古山りえ子

横浜市大中検

新しい半合成ペニシリンである PC-904 は、緑膿菌、変形菌、クレブシエラにも抗菌力を有する。本物質について臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

臨床的には、肺化膿症1例、肺炎2例、気管支拡張症1例、その他の呼吸器感染症3例および敗血症、肝膿瘍各1例、計9例に用い効果判定可能であった7例中4例で有効以上の成績であった。

投与量は1回 1~2g を1日2回点滴で投与し、投与期間は5日から28日間、総投与量は平均 28.2g であった。

細菌学的には、*Klebsiella* 3例中2例、*Ps. aeruginosa* 3例中2例に菌消失がみられたが *Ps. cepacia* には無効であった。

副作用としては、1例で発疹が認められたが、LCM併用中であったため、本剤によるとはいきれない。肝・腎機能検査値では、本剤によると思われる異常値は認められなかった。なお、臨床分離株の抗菌力については目下検討中である。また、臨床例についてもさらに例数をまして検討中である。

289. PC-904 の基礎的ならびに臨床的検討

藤森一平・島田佐伸・小泉 宏

河野通律・塩野久春・相場 隆

川崎市立川崎病院内科

新しい半合成ペニシリン PC-904 について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 34 株について感受性を測定した。

緑膿菌 10 株では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に各 4 株ずつと、3.12 $\mu\text{g/ml}$ に 2 株が分布していた。大腸菌 10 株では 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に 6 株、12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ に 4 株と 2 群にわかれて分布していた。

変形菌 6 株ではすべて 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。

クレブシエラ 5 株では 2 株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、3 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。またセラチア 3 株はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。以上の成績を同時に測定した ABPC、CBPC、SBPC など既存の半合成ペニシリンおよび GM の抗菌力と比較検討した。PC-904 は緑膿菌に対してはそれらのいずれよりもすぐれた抗菌力を示していた。

また変形菌に対しては ABPC とほぼ同様で、CBPC、SBPC、GM よりはすぐれていた。大腸菌に対しては GM 耐性菌はなかったが、本剤に対しては感受性菌 6 株、耐性菌 4 株と 2 群に分かれていた。クレブシエラに対しては GM がもっともすぐれた抗菌力を示し、PC-904 は、ABPC、CBPC、SBPC と同様の抗菌力であった。セラチアに対しては検討した 5 剤とも抗菌力を示さなかった。次に臨床例についてみると、使用した症例は 7 例であった。その内訳は細菌性肺炎 1 例、マイコプラズマ肺炎 2 例、急性腎盂腎炎 1 例、慢性腎盂腎炎 8 例であった。

男性 1 例、女性 5 例、年齢は 21 才から 77 才におよび平均年齢 46.3 才であった。細菌性肺炎の 1 例は糖尿病と脳卒中の患者に合併したもので、1回 2.0g、1日2回の点滴静注を2日間行なったが効果なく、状態が悪化したので他剤に変更した。マイコプラズマ肺炎に対する効果は単純には判定し難いが、2例に対し1日 2.0g ずつ使用し、臨床症状の改善と胸部X線写真上の消褪がみられた。

尿路感染症は 4 例で、すべて 1 回 2.0g、1日2回の点滴静注で投与した。急性腎盂腎炎の 1 例は有効、慢性腎盂腎炎 3 例のうち 1 例が有効、2 例が無効であった。

290. PC-904 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

PC-904 は新しい合成 PC 剤であり、グラム陰性桿菌に対する抗菌活性がすぐれ、広域スペクトルを有する国

産品である。本剤について行なわれた検討成績を報告する。臨床材料分離各種グラム陰性桿菌の感受性検査を日本化学療法学会法により測定し、CBPCとの相関を検討した。またラットでの胆汁排泄を正常ラットと四塩化炭素障害ラットについて比較した。さらに臨床試用を試み、外胆汁瘻を有する例で胆汁中排泄を検討した。

結果 感受性試験成績においては、ブイヨン1夜培養原液塗抹時と100倍希釈液塗抹時とのMIC値はかなり大きな差を示した。原液で $400 \sim \geq 800 \mu\text{g/ml}$ のMIC値が100倍希釈で $3.1 \mu\text{g/ml}$ 程度に小さくなる株も何株かみられた。100倍希釈液接種時のMIC値は被検73株中1株を除いてすべて $25 \mu\text{g/ml}$ 以下を示した。CBPCとの相関では明らかにPC-904がすぐれ、とくに100倍希釈液接種ではこの差がきわめて明瞭であった。正常ラットでの胆汁回収率は6時間までで34.1%、四塩化炭素障害ラットでは24.5%と低下を示した。臨床例で外胆汁瘻を有する患者に250mg筋注後の血中濃度は1時間後にピーク値 $9 \mu\text{g/ml}$ を示した。6時間までの尿中排泄率は19.4%、胆汁中排泄率は9.4%であった。2~4時間の胆汁中濃度は $240 \mu\text{g/ml}$ と高値を示した。

臨床例1例に使用した。脳炎で気管切開、膀胱留置カテーテルを設置した患者で、気管切開口から採取した喀痰から緑膿菌を純培養状にみとめ、尿からクレブシエラを $10^5/\text{ml}$ 以上検出したため、PC-904 1日1gを2回点滴静注した。1週間後尿中の菌は消失したが、喀痰からの培養では緑膿菌はやや減少したが、クレブシエラ多数の出現をみ、尿路感染に有効、気道感染に無効と判定した。副作用・検査値の異常はみられなかった。

291. PC-904 の臨床的研究

中川圭一・鈴木達夫・小山 優
橋本 嘉

東京共済病院内科

新しい半合成PCであるPC-904につき若干の基礎的検討を加え、尿路および胆道感染症の9例に本剤を使用したので、それらの成績について報告する。

臨床分離株の本剤に対する感受性は、*E. coli* に対してはCBPC, ABPCよりすぐれているがT-1220と同程度であった。*Klebsiella* に対してはCBPCよりすぐれT-1220より若干劣った。*Pseudomonas aeruginosa* に対してはT-1220, CBPCよりすぐれ、本剤のMICが $1.56 \sim 3.12 \mu\text{g/ml}$ の株が最も多かった。*Serratia marcescens* に対してはCBPC, T-1220より劣り、感受性はよくなかった。

2例の患者においてPC-904 1gを500mlの生食水に溶解して2時間かけて点滴注入した際の血中濃度を測

定したが、2例の平均で1時間後 $13.0 \mu\text{g/ml}$ 、2時間後 $26.0 \mu\text{g/ml}$ 、4時間後 $6.6 \mu\text{g/ml}$ 、6時間後 $4.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

臨床実験例は9例で、尿路感染症6例、胆道感染症3例にPC-904を点滴あるいは静注で1日2gあるいは4gを2回に分けて投与した。尿路感染症では6例中有効2例、やや有効2例、無効2例、胆道感染症では3例中やや有効2例、効果判定不能1例であった。副作用としては3例に発疹をみたが、いずれも紅斑で丘疹の型をとらず、投与中止後翌日には消失した。なお検査所見においては投与前後に異常をきたしたものはなかった。

292. PC-904 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・井原裕宣

東京慈恵会医科大学第二内科

新広域合成Penicillin剤のPC-904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*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* および*Pseudomonas aeruginosa*各50株に対するPC-904の最少発育阻止濃度(MIC)を測定した。*E. coli* に対する本剤のMIC分布は $0.2 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$ であり、Ampicillin, Carbenicillinより1~2段階すぐれた抗菌力を示した。*Kl. pneumoniae*にはAmpicillin, Carbenicillinが全株 $25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ 以上のMICであったのに対して、本剤は大部分が $3.12 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$ に分布し、39株(78%)は $12.5 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以下であった。*Ps. aeruginosa*に対する本剤のMIC分布は $3.12 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$ であり、47株(94%)が $12.5 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で発育阻止され、Carbenicillinより4段階程度すぐれた抗菌力を示した。

2. 吸収, 排泄

健康成人に本剤250mg, 500mgをそれぞれ1回筋注した際の血中濃度は1時間後にPeak値 $9 \sim 10 \mu\text{g/ml}$, $20 \sim 22 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減して6時間後には痕跡~約 $2 \mu\text{g/ml}$ となった。また6時間までの尿中回収率は約30%であった。

本剤20mg/kgをWistar系ratに1回筋注した際の臓器内濃度は肝で最も高く、以下、腎、血清、肺の順であり、Carbenicillinの腎好集中性とは異なった臓器移行濃度を示した。

3. 臨床成績

内科系諸感染症9例(尿路感染症7例、頸部リンパ節炎、腹膜炎各1例)に本剤1日1.0~2.0g, 7~14日間

使用し、8例に有効の成績をえた。副作用はとくに認められなかった。

293. PC-904 の臨床使用経験

稲松孝思・島田 馨
東京都養育院附属病院

新しい半合成ペニシリン PC-904 を6例に使用した。症例は、敗血症1例、肺炎1例、膀胱炎2例に有効であった。無効例の肺炎の1例は骨髓腫に伴う重篤例であり2日後に死亡している。他の1例は *St. aureus* によるものであった。副作用としては1例に静脈炎、1例に腹部膨満を認めた。

294. PC-904 の臨床的検討

今高国夫・藤井俊宥・滝塚久志
中野昌人・岡山謙一・金井豊親
勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科

竹田直彦
同 中検
奥井津二
同 呼吸器科

目的 PC-904 を呼吸器感染症および尿路感染症等につき、その臨床効果ならびに副作用を検討したので報告する。

方法 対象は入院患者13例で、性別では、男5例・女8例、年齢は26才から70才に及んだ。投与法は、1g点滴静注1日2回、1週間を原則として適宜増減した。自覚症状および菌消失から効果を判定した。

成績 呼吸器感染症は6例で、2例は寒冷凝集反応陽性肺炎であった。この2例中、1例は発疹出現し中断したため効果は「不明」。他の1例は、臨床症状が著明に改善し、2次感染を考慮して、「有効？」と判定した。*Klebsiella pneumoniae* (PC-904 10^5 , MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$) の1例では、菌消失し、広範囲の右上葉肺炎像も著明に改善し、「有効」と判定した。他の3例も有効で、結局、肺炎6例中5例に有効であった。

尿路感染症は5例で、全例慢性であった。2例に糖尿病の合併がみられ、カテーテル使用例はなかった。そのうちの *Klebsiella* の2例 (MIC 50 $\mu\text{g/ml}$ および 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上) では菌消失せず「無効」。 *E. coli* の2例では、1例 (MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$) 菌消失はみず「無効」、1例は (MIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$) は、消失して「有効」と判定した。*Rettingerella* の1例は、菌消失し「有効」であった。以上計5例中2例に有効であった。

急性腸炎1例では、自覚症状の改善をみ「有効」とした。

溶連菌による SBE 1例に、1日8gまで大量投与を試みたが、解熱をみず「無効」であった。

全体としては13例中、有効例8例、無効例4例、不明1例で、有効率は $8/13 \cdot 62\%$ であった。

副作用については、投与前後で末梢血、検尿、肝機能、BUN等を調べた。2例に発疹の出現をみた。一過性のトランス・アミラーゼの上昇 (GOP 29→39, GPT 40→58) が1例に認められた。疾患自体 (心不全) によると思われる BUN 上昇例が1例あった。その他、アミラーゼの上昇例、貧血等は認められなかった。

295. PC-904 の基礎的・臨床的研究

渡辺 彰・佐々木昌子・大泉耕太郎
今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

(目的・方法) 新半合成ペニシリン PC-904 は広域スペクトルを有し、とくに *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* 等に対して優れた抗菌力を示すと言われる。本剤の臨床効果を検討するために、日本化学療法学会標準法 (原液接種) により測定した臨床分離 *Kleb. pn.* 17株, *Ps. aerug.* 11株に対する本剤の MIC を CBPC, SBPC の MIC と比較検討した。また呼吸器感染症2例に本剤を投与し、臨床効果を観察した。

(結果) ① *Kleb. pn.* に対する MIC 分布では本剤は 25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し、CBPC, SBPC はともに $>200 \mu\text{g/ml}$ を示した。累積分布をみると、本剤は CBPC, SBPC より3~4段階優れていた。② *Ps. aerug.* に対する MIC 分布では本剤は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と 200 $\mu\text{g/ml}$ 付近に分れて分布した。CBPC, SBPC はともに 200 $\mu\text{g/ml}$ 付近に分布した。累積分布をみると、本剤は CBPC, SBPC より2~3段階優れていた。③慢性呼吸器感染症2例に本剤を投与したが、臨床効果は有効1例、やや有効1例であった。有効例は55才の男で、びまん性汎細気管支炎として1年前からステロイド剤および種々の抗生剤を投与したが、微熱、息切れ、膿性喀痰があり、喀痰から *Ps. aerug.* が分離されている症例である。本剤を1日2回4gずつ点滴静注し、さらに1日2回250mgずつエアゾル吸入を行なったところ、喀痰量の著明な減少、発熱、息切れの改善をみて臨床的に有効と判定した。細菌学的にも菌量の減少をみている。本例の分離菌に対する MIC は、PC-904 が 200 $\mu\text{g/ml}$ に対し CBPC, SBPC はともに $>1,600 \mu\text{g/ml}$ だった。やや有効とした例は、73才の女で、無気肺陰影を伴う慢性肺炎で、喀痰から *Kleb. pn.* を分離し、PC-904 が 100 $\mu\text{g/ml}$, CBPC が

800 $\mu\text{g/ml}$, SBPC が 1,600 $\mu\text{g/ml}$ という MIC を示した。本剤を1日2回2gずつ点滴静注したところ、胸部レ線所見の改善は少なかったが、喀痰量の減少、発熱の改善をみてやや有効と判定した。2例とも副作用を認めなかった。

296. 重症慢性呼吸器感染症に対する PC-904 の使用経験

長浜文雄・中林武仁・安田恵也
小六哲司・山本征司・斉藤孝久
鏡 雄一

国立札幌病院・道がんセンター呼吸器科

① 10年来の両側巨大のう胞性肺気腫に肺感染症を繰返す61才、男。

② 2年来増悪と軽快をくりかえす汎細気管支炎の57才、男。

③ 気管支の鑄型を時々喀出し、粘稠で時々血液を混じた喀痰と、時に発作性に激しい咳嗽を訴え、発熱38°C至をみている、73才、男子のいわゆるクループ性慢性気管支炎。

④ 84才男。膀胱癌の術後の左肺下葉の細菌性肺炎の不全吸収型。

以上の4症例にPC-904 2.0gを5%糖液300mlに溶解し、ほぼ2時間をかけて点滴静注、これを概ね12時間間隔で1日2回ずつ使用。

① 症例 本治療を14日間連用により喀痰中の緑膿菌の著しい減少、CRP (3+)→(+), 白血球増多症の正常化、胸部X・P上の感染病巣像の縮小等の改善が見られ「有効」。

② 症例 本治療2週間連日。喀痰培養上優位に見られた *Enterobacter* の消失、胸部X・P上の無数に見られた米粒大粒状撒布の減少等から「有効」と判定。

③ 症例 本治療を7日間連用により、喀痰培養上優位にみられた *H. influenzae*, および *H. parainfluenzae* の消失、喀痰量の減少、激しく発作性にみられた咳嗽のほぼ消失等の効果が見られ「有効」と判定。

④ 症例 胸部X・P所見の増悪、発熱持続、呼吸困難、咳嗽等の悪化のため本剤の使用は3日間で中止した。「無効」と判定。

以上、4症例にPC-904を1日4g、14日間連用2症例、7日間連用1例の3症例に「有効」、3日間連用の1例の「無効」の結果をえた。これら全例とも本剤使用による皮膚発疹、異常な血圧の変動、肝・腎機能の変化等の副作用は認められなかった。

297. 新合成 Penicillin PC-904 の検討

加藤康道・斉藤 玲・石川清文

北海道大学第2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

PC-904 は、Ampicillin の側鎖に Carboxamido-naphthylridine を持つ新合成 Penicillin であるが、緑膿菌を含む GNB にきわめて強い抗菌力を示す。今回本剤につき以下の検討を加えたので報告する。

1. ヒトに点滴静注時の血中濃度と尿中排泄

体液内濃度測定法は *M. luteus* ATCC 9341 を用いる disc 法で培地は HIA pH 7.2 である。Buffer pH 7.2 による標準線に比べ Monitrol 1 では著明な阻止円の短縮がみられた。6例の著明な腎、肝障害のない症例に1gを1時間半～2時間かけ、点滴投与した場合の血中濃度は Buffer で換算すると終了直後が最高で平均 28.7 $\mu\text{g/ml}$, 1時間目 20.4, 6時間目 4.9 $\mu\text{g/ml}$ である。しかし Monitrol 1 で換算するとこの 1/2～2/5 の値となった。

平均血中半減期は約 2.4 時間である。

尿中濃度は個人差が大きいが、概して 100～300 $\mu\text{g/ml}$ である。また尿中回収量は原物質に換算して総投与量の 12%程度であり、一般に他の PC に比べ排泄量も少く、また排泄が遅延する傾向がみられた。

この2～3例の尿中代謝物を TLC で検討中である。

2. 臨床例での検討

現在 12 例の各種感染症に PC-904 を主に点滴静注してその治療効果を検討している。症例は大部分が基礎疾患をもつ高齢者で投与量は1日2～4g、投与期間は4～7日であった。治療効果は呼吸器感染では 2/3, 胆道感染症 1/2, 尿路感染症 6/7 に有効、またはやや有効の成績を得た。

結局、有効率は臨床効果 8/12, 細菌学的効果 10/12 であった。

1例で投与中 RBC, Hb, Ht 値の軽度減少を示したが、COOMBS 反応は陰性であった。

その他の症例では肝・腎機能、血液所見に投与後の異常変動は認めていない。

298. 小児における PC-904 の検討

西村忠史・小谷 泰・高島俊夫
広松憲二

大阪医大小児科

小児科領域において PC-904 に関する 2, 3 の基礎的検討成績について報告する。

抗菌力では *Staph. aureus* 32 株の PC-904 の感受性ピークは菌原液接種では 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ と 50 $\mu\text{g/ml}$ 100 倍稀釈菌液で 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり, この場合 CBPC に比べ抗菌力は優れていた。*P. aeruginosa* では感受性ピークは菌原液, 100 倍稀釈菌液ともに 1.56 $\mu\text{g/ml}$ でいずれも CBPC に比べ抗菌力は優れていた。*E. coli* の感受性ピークは菌原液では 100 $\mu\text{g/ml}$ ないし以上濃度にあり, 100 倍稀釈菌液では 3.13 と 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にみられる。*Klebsiella* の感受性ピークは菌原液では 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上濃度に, 100 倍稀釈菌液では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。

次に吸収, 排泄では健康小児 2 例を対象にしてしらべた。1 例には PC-904 25 mg/kg one shot 静注を行ない, 他の 1 例には 25 mg/kg 1 時間点滴静注を行なった。one shot 静注時の血中濃度ピークは 15 分で 204 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 62 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 34 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 7.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。また 1 時間点滴静注時の血中濃度は 30 分 44 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 86 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間 34 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間 1.2 $\mu\text{g/ml}$ でいずれの場合でも 6 時間では血中に殆んど証明されなかった。

尿中排泄率は one shot 静注例で 6 時間まで 42.1%, 点滴静注例で 25.4% であった。

299. 小児科領域における新半合成ペニシリン PC-904 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・新納憲司・平間裕一
都立荏原病院, 昭和大小児科

近岡秀次郎・岡 秀
高津中央, 田園調布中央小児科

定岡啓三
公立昭和病院, 昭和大小児科

田中 英・入野泰一
都立荏原病院検査科

(目的) 緑膿菌に対しほぼ同等の抗菌力を示し, また広範囲とくにクレブシエーラ, インフルエンザ菌に対し強い抗菌力を有する PC-904 を使用し, 小児科領域に

おける各種の検討を行ない, その成績について報告する。

(投与方法) 全例ソリタ(T)3号 100~200 ml に溶解, 点滴静注を行なった。

(結果) 1 日量 40~60 mg/kg を 2 回に分割点滴を行ない現在まで主として小児の呼吸器感染症(麻疹肺炎, 気管支肺炎, 急性気管支炎)の数例づつに使用, 良好な成績を治めている。とくに副作用には遭遇していない。今後吸収, 排泄その他各種小児疾患に使用し, その成績をまとめて報告する。

300. 外科領域における PC-904 の臨床的検討

山本泰寛・古原 清・為末紀元
志村秀彦

福岡大学第一外科

総胆管ドレナージ施行の 3 症例に PC-904 を症例①に 125 mg 症例②, ③に 250 mg 筋注して, 経時的に血清および胆汁中濃度を測定し, 次の結果を得た。症例①は肝障害なく, 125 mg 筋注後血清中濃度は 1~2 時間目に 7.5 $\mu\text{g/ml}$ の高い濃度を示し, 6 時間目は 3.0 $\mu\text{g/ml}$, 24 時間目は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下となった。症例②も肝障害なく, 250 mg 筋注後, 1, 2 時間目に 17.4, 17.6 $\mu\text{g/ml}$ の高い濃度を示し, 6 時間目は 3.9 $\mu\text{g/ml}$, 24 時間目では 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下となった。症例③は GOT, GPT の上昇があり, 血清中の濃度は 2 時間目, 19.5 $\mu\text{g/ml}$ で, 6 時間目は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 以下となった。次いで胆汁中濃度においては症例①は 2~4 時間に 237 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度となり, 4~6 時間は 160 $\mu\text{g/ml}$, 6~24 時間では 0.01 $\mu\text{g/ml}$ となった。症例②は 2~4 時間目に 935 $\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示し, 4~6 時間は 194 $\mu\text{g/ml}$, 6~24 時間では 0.35 $\mu\text{g/ml}$ となった。症例③は 2~4 時間目に非常に高い濃度を示し, とくに 3 時間目に 1680 $\mu\text{g/ml}$ 非常に高い濃度を得た。これから胆汁中への排泄は非常に高い濃度を示し, これがこの薬剤の特徴ではないかと考えられる。また血中濃度は 2 時間目に高い濃度を示した。

次いでこの PC-904 を 15 症例に使用し, 次の結果を得た。原病は胆道疾患 5 例, 胃癌 4 例, 急性虫垂炎 3 例, 乳癌, 直腸癌, 膵臓癌各 1 例で術後感染症に 0.5g~1.0g を点滴, 静注または筋注で投与し, 著効 5 例, 有効 9 例, 無効 1 例であった。胆汁 4 例, 膿汁 11 例からの検出菌は *Kleb.* 3 例, *Staphylo. epid.* 2 例, *Serratia* 1 例, *Enterobact.* 1 例, *Prot. morg.* 1 例, *Prot. mir.* 2 例, *E. coli* 3 例, α -*streptoc.* 2 例, *alcaligenes* 1 例, *Pseudomonas* 1 例で, この中,

Kleb. 2例, *Serratia* 1例, *alcalig.* 1例, *Pseudom.* 1例には細菌学的に無効であった。

副作用を見ると, 全身アレルギー反応は認めず, 使用後の GOT 上昇例の2例は正常の上限度度であり, GPT は上昇例を2例に認めたが, 使用後に下降した1症例もあった。これはこの薬剤そのものから原病のためであると思われる。

BUN, Creatinine はとくに目立った動きはなかった。

301. 外科領域における PC-904 の基礎的・臨床的検討

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

名古屋市立大学第一外科学教室

新しい抗生物質である PC-904 について, 基礎的, 臨床的検討を加えたのでその成績について報告する。

(1) 臨床材料分離株に対する抗菌力

教室保存外科病巣分離株の緑膿菌 54 株について, 本学会標準法に従い本剤と Carbenicillin (以下 CBPC と略す) に対する最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を測定し, 両剤を比較検討した。MIC のピークは原液接種で, PC-904 が 3.2 $\mu\text{g/ml}$ に, CBPC が 100 $\mu\text{g/ml}$ にあった。100 倍希釈液接種では PC-904 が 0.8~1.6 $\mu\text{g/ml}$ で, CBPC は 50 $\mu\text{g/ml}$ であり PC-904 が優れた感受性を示した。

(2) 胆汁中移行について

体液中濃度測定は *Sarcina lutea* ATCC9341 を検定菌とする薄層カップ法によった。

家兎胆汁中移行 白色家兎3例に 20 mg/kg を1回筋注し総胆管胆汁を採取した。血中濃度は3例平均のピークは投与後1/2時間で, 9.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中への移行は良好であり高いものは 2600 $\mu\text{g/ml}$, 低いもので 1375 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。6時間までの胆汁中回収率は 40.0%~61.1% と高率であった。

ヒト胆汁中移行 肝障害のある2症例について検討したが, その移行は1例において血中濃度を上回っており良好な移行を示すと考えられた。

(3) 外科的感染症への応用

外科的感染症の5例に使用した。虫垂穿孔性腹膜炎の2例と肛門周囲膿瘍, 膀胱炎, 肺感染症のそれぞれ1例である。検出菌としては, *E. coli* 3株, *Enterobacter cloaca* 2株と *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* の各1株である。臨床効果は有効4

例, やや有効1例であった。副作用は認められなかった。

302. 外科における PC-904 の基礎的・臨床的検討

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
水足祐子

日大医学部第3外科

石山俊次

同 総合医学研究所

新しい半合成ペニシリン系抗生物質 PC-904 (Sodium 6-[D-(−)-2-(4-hydroxy-1, 5-naphthyridine-3-carboxamide) phenylacetamido] penicillanate) について抗菌力, 吸収, 排泄および臨床応用を検討した成績を報告する。

教室保存の標準株を用いて PC-904 の抗菌スペクトルを測定した。MICの測定は日本化学療法学会標準法に準じ, 菌液は1夜培養原液を使用した。PC-904 は CBPC 類似の broad spectrum 抗生物質で, その抗菌力はグラム陽性菌については CBPC とほぼ同等, グラム陰性菌については CBPC より強い。

外科病巣から分離した各種病原菌の PC-904 に対する感受性分布をみると, *Staph. aur.* 54 株では 0.8~100 $\mu\text{g/ml}$ に幅ひろく分布するがやや2峰性で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 10 株および 100 $\mu\text{g/ml}$ に 18 株が分布し, CBPC および SBPC に比べ耐性菌株が多い。これに対し *E. coli* 54 株では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に 20 株, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 11 株が分布すると峰性であるが, 感性株群では CBPC および SBPC に比べ2~3 濃度段階 MIC が低い。また, *Pseudomonas* 54 株でも 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 45 株 (83.3%) が分布し, CBPC および SBPC に比べ3~4 濃度段階 MIC が低い。

健康成人男子に PC-904 250 mg を筋注し, 血中濃度および尿中濃度をカップ法で測定した。血中濃度は 15 分後 7.6 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後 6.2 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後 5.3 $\mu\text{g/ml}$ および 6時間後 2.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中回収率は 6時間後までで 13.6% と低値であり, 腎は主排泄経路にはないと考えられる。

SD 系ラットに 20 mg/kg 筋注し臓器内濃度を測定すると, 肝に最も高濃度に, ついで腎, 肺, 脾, 血清および脳の順であり, 腎よりも肝からの排泄が主であろうと考えられる。

外科感染症に本剤を 0.5g あるいは 1.0g 点滴静注し,

術後腹膜炎あるいは腹腔内膿瘍に有効な症例を得、副作用は認めなかった。

303. 複雑性尿路感染症に対する PC-904 の使用経験

松本哲朗・熊沢浄一・百瀬俊郎
九大泌尿器科

九大病院泌尿器科においては、PC-904 を 11 例の尿路感染症に使用した。対象症例は慢性腎盂腎炎 1 例、腎疾患を伴う続発性尿路感染症 2 例、TUR-P 術後 3 例、前立腺摘除術後 2 例、尿管結石術後 1 例、外傷性尿道狭窄術後 1 例、膀胱碎石術後 1 例であり、すべて慢性ないし複雑性尿路感染症である。投与量は、1 日 1g を 3 例、2g を 2 例、4g を 4 例に使用した。投与方法は 1 日 2 回とし、5 日間連続投与したが 1 例は 3 日間だけ投与した。また点滴静注を原則としたが、2 例に点滴静注と静注の併用を行ない、3 例に静注だけで使用した。

本剤の臨床効果は、著効 1 例、有効 1 例、無効 9 例であった。著効を示した症例は腎サンゴ樹状結石に伴なう慢性尿路感染症であり、本剤使用直前には、何ら抗生剤を使用しておらず、*Proteus mirabilis* を 10^5 認めたが、投与後には、細菌は消失し、尿所見も正常化した。有効を示した 1 例は、TUR-P 術後の尿路感染症で副睾丸炎を併発していた。尿中細菌培養で *Klebsiella* が 10^5 培養され、本剤を 1 日 2g で 3 日間投与し、尿所見の正常化をみたが、副睾丸炎の疼痛消失せず、他剤への変更を希望したので 3 日間で中止した。投与後の尿中細菌は *Klebsiella* が 10^5 培養された。

他の 9 例はすべて無効を示したが、そのうちの 1 例を除いた 8 例は、直前まで何らかの抗生剤を使用し、無効であった症例に対して用いたものである。

細菌学的効果については、*Proteus* の 1 例は消失をみたが、*E. coli* 2 例、*Klebsiella* 1 例、*Enterobacter* 1 例、*Serratia* 1 例、*Pseudomonas* 1 例、*Proteus* 2 例、*Citrobacter* 1 例、*Rettgerella* 1 例が存続をみ、*Proteus* の 2 例には菌交代現象が認められた。

なお、全症例に副作用は認めていない。

304. 尿路感染症における PC-904 の臨床的検討

黒川一男・藤村宣夫・湯浅正明
徳島大学泌尿器科

PC-904 は住友化学研究所で合成された新規半合成ペニシリン製剤で、その抗菌力はグラム陽性菌に対しては CBPC と同等であるがグラム陰性菌では *Pseudomonas*

aeruginosa に対しては Gentamicin と同等な強力な抗菌力を有し、さらに *Klebsiella* や *Serratia* にも期待できるユニークな抗生剤である。今回われわれは尿路感染症 10 例（膀胱炎 1 例、前立腺床炎 4 例、慢性腎盂腎炎 5 例）に本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

投与法は PC-904 を 1 回 1g、朝夕 2 回、点滴静注し、投与日数は全例 5 日間とした。

305. PC-904 の基礎的・臨床的検討

平野 学・鎌田日出男・高本 均
近藤捷嘉・荒木 徹・新島端夫
岡山大学泌尿器科

PC-904 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 8 株に対する本剤の MIC を治療標準法（2 点法）に従い測定した。

10^8 個接種の場合、*E. coli* 27 株中 8 株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布する一方、14 株が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の成績であった。*Proteus mirabilis* では 29 株中 24 株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布したが、*Proteus vulgaris* では 13 株中 6 株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。*Pseudomonas* に対する MIC の Peak は $1.56 \mu\text{g/ml}$ および $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の 2 峰性であった。*Serratia* では大部分の株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。一方、*Staphylococcus aureus* では $3.12 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に MIC の Peak を認めた。

10^6 個接種の場合、いずれの菌株でも 2～3 管程度良好な感受性を示し、なかでも *Proteus mirabilis* では 29 株すべてが、*Pseudomonas* では 17 株中 12 株がそれぞれ $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布した。

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 6 例、ならびに尿路感染を伴った急性前立腺炎 1 例の計 7 例に PC-904 を投与した。投与量は 1 日 1～2g 朝夕 2 回に分けて筋注（2 例）、one shot 静注（3 例）または点滴投与（2 例）を行ない、投与期間は原則として 7 日間とした。なお 7 例中 5 例までがカテーテル留置症例であった。

慢性複雑性膀胱炎 5 例中、著効 1 例、有効 1 例、無効 3 例、慢性複雑性腎盂腎炎の 1 例は無効、急性前立腺炎の 1 例は有効で、全体では著効 1 例、有効 2 例、無効 4 例で有効率は 42.9% であった。留置カテーテル下の 5 例では 4 例が無効、有効は 1 例だけであり、留置カテーテルのない 2 例では、著効 1 例、有効 1 例であった。

副作用は、1 例に軽度 GOT、GPT の上昇を認めた。

306. 泌尿器科領域における PC-904 の使用 経験

黒田泰二・大前博志・片岡頌雄
石神襄次

神戸大泌尿器科

新合成ペニシリン (PC-904) を複雑な尿路感染症 12 例, 性器感染症 2 例の計 14 例に使用し, その臨床成績について検索すると同時に, 血中濃度, 尿中排泄率および尿中の臨床分離菌 *E. coli* 35 株, *Pseudomonas* 23 株, *Proteus mirabilis* 13 株についての抗菌力を検討した。

(臨床成績)

投与方法は 1 回 0.5~1.0 g を 1 日 2 回, 点滴静注あるいは筋注にて 5~8 日間投与した。結果は 14 例中著効 4 例, 有効 3 例, 無効 7 例で, 有効率は 50% であった。疾患別治療効果は, 複雑な尿路感染症, 性器感染症共に 50% であった。尿路感染症の起炎菌は 12 例中, 4 例が *E. coli* で, その治療効果は 75% であった。副作用は全例とも認められなかった。

(吸収と排泄)

3 人の健康成人 volunteer を対象とし, 500 mg を 1 時間点滴静注し, 体内濃度を, *B. subtilis* PCI-219 株を検定菌とし, 薄層カップ法にて測定した。血中濃度のピークは 30 分で, 24.5 $\mu\text{g/ml}$ で, 6 時間後では痕跡程度であった。尿中排泄率は 0~2 時間で 44%, 0~8 時間で 92% であった。

(抗菌力)

本剤に対する *E. coli* 35 株の MIC は $10^8/\text{ml}$ で 50% が 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Pseudomonas* 23 株の MIC は, $10^8/\text{ml}$ で 0.39~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に分布していたが $10^8/\text{ml}$ では 90% が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*Proteus mirabilis* 13 株の MIC は, $10^8/\text{ml}$ で 10 株が 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 残りは 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

307. PC-904 の基礎的・臨床的検討

酒井俊助・河田幸道・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

目的

新しいペニシリン系抗生物質 PC-904 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* 120 株, *Klebsiella* 71 株について化療標準法に従い PC-904 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 PC-904 1 回 250 mg 筋注後の尿中濃度をカップ法により測定した。

3. 臨床的検討 慢性尿路感染症 18 例に対し, 1 日量 500 mg (分 2) を筋注, または点滴静注で 1g/日 (分 2) を 5 日間投与し, 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 の Peak は原液接種では PC-904 が 3.1 $\mu\text{g/ml}$, CBPC は 100 $\mu\text{g/ml}$ に認められたが, 100 倍稀釈菌液接種では PC-904 が 1.6 $\mu\text{g/ml}$, CBPC は 50 $\mu\text{g/ml}$ に Peak を認めた。

Klebsiella は原液接種では PC-904, CBPC とも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に Peak を認める。100 倍稀釈菌液接種では, PC-904 は 6.3 $\mu\text{g/ml}$, 100 $\mu\text{g/ml}$ の 2 相に Peak があるが, CBPC では不変であった。

2. 尿中排泄 PC-904 の尿中回収率は 6 時間までに 16.2% であった。

3. 臨床効果 慢性複雑性膀胱炎 13 例で著効 5 例, 有効 1 例で有効率 46.1% で慢性複雑性腎盂腎炎 5 例で有効 1 例で有効率は 20% を示した。一方, 副作用は 4 例に軽度の GOT 上昇と, 1 例に GPT の上昇を認めた。

4. 結果 有効率が 38.8% と比較的悪いのは, 尿中排泄量が少ないこと, および留置症例が多かったためと思われた。

308. 泌尿器科領域における PC-904 の検討

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

PC-904 の有用性を泌尿器科的立場から, 基礎的および臨床的に検討した。

基礎的には尿路感染症由来の我々の保存株について MIC を測定し, また健康人の血清内濃度, 臨床的に切除された包皮および睾丸内濃度, ラット膀胱内へ注入した時の膀胱壁からの吸収力等を測定した。

臨床的には複雑性尿路感染症 5 例に使用し, 効果を判定した。保存菌株に対する MIC は, *Staphylo.* では 0.8 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* では 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus* では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にそのピークがみとめられた。

正常成人男子 volunteer 5 人に PC-904 500 mg を 300 ml キンリトールにとかして点滴静注し, その血清内濃度を測定したところ, 体重による差が認められたが, 減衰の傾向は同様であった。

包莖および前立腺癌例で包皮と睪丸を切除する時、術前に PC-904 を投与してから切除してみたが、いずれも組織内濃度は低かった。

ラット膀胱からの吸収は約 300 g の雄ラット 5 匹をエーテル麻酔下に開腹し、PC-904 2g/8 ml 生食水を 3 ml づつ注入し、経時的に殺して血清内の濃度を測定した。吸収量はかなり多く、1 時間で 140 $\mu\text{g/ml}$ に達し、2 時間で正常に戻る事が観察された。

臨床的には 9 例の患者に PC-904 を投与したが、5 例につきその効果を判定し得た。いずれも複雑性尿路感染症で 4 例有効、1 例無効と判定された。しかし 9 例のうち、筋注を行なった 4 例は、すべて激しい疼痛を訴え、この薬剤は筋注には不適と思われた。

309. PC-904 の基礎的・臨床的検討

宮本慎一・西尾 彰・酒井 茂

星川明子・熊本悦明

札幌医科大学泌尿器科

(目的) 新合成ペニシリンの PC-904 の尿路感染症に対する有効性、有用性を検討する目的で、本剤の臨床分離株に対する抗菌力を測定し、臨床的検討を加えた。

(方法) (1) 抗菌力：教室保存の *Pseudomonas aeruginosa* 53 株、*Klebsiella pneumoniae* 50 株、*E. coli* 50 株、*Proteus mirabilis* 22 株の MIC を化療標準法にて測定した。

(2) 臨床効果：複雑性尿路感染症に対し PC-904 を投与して、その臨床的効果を検討した。

(結果) (1) 抗菌力：*Pseudomonas aeruginosa* では、原液接種で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に、100 倍希釈接種では 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられた。*E. coli* では原液接種で 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と 1600 $\mu\text{g/ml}$ に、100 倍希釈接種では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にやや大きいピークがあった。*Klebsiella pneumoniae* では、原液接種では 60% が >1600 $\mu\text{g/ml}$ であったが、100 倍希釈接種では 3.13~1600 $\mu\text{g/ml}$ と平均して分布していた。*Proteus mirabilis* では原液接種で 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ に、100 倍希釈接種では 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークをみとめた。

(2) 臨床効果：複雑性尿路感染症 7 名に PC-904 を投与した。1g/日点滴静注が 4 名、2g/日点滴静注 1 名、2g/日 one shot 静注 2 名である。投与期間は全例とも 5 日間投与で、効果判定は UTI 研究会の効果判定による。著効 1、有効 2、無効 4、有効率 43% であった。

310. PC-904 の眼科的応用に関する検討

高久 功・三島恵一郎・村田 稔

峰 当典

長崎大学医学部眼科

眼科領域における感染症に対し全身投与方法としては一般に抗生物質の内服、筋肉内注射あるいは静注が用いられており、点滴静注を行なう例は比較的少なく思われる。本剤はグラム陽性球菌のほか、グラム陰性桿菌にも抗菌力を有しているため、本剤の臨床効果を点滴静注法により検討してみた。

その結果、臨床的に良好な結果が得られたので、さらに、動物を用いて、1 回の静注と点滴静注との効果の比較を実験的に行なってみた。

これらからも若干の知見が得られたので、本剤の点滴静注による眼科的応用について考察を加えた。

311. 眼感染症に対する PC-904 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

新潟大学眼科教室

新しい合成 PC 剤、PC-904 を眼感染症に臨床応用するために行なった。基礎的ならびに臨床的検討成績は次のとおりである。

1. 抗菌作用 教室保存菌株に対する本剤の MIC は、KOCH-WEEKS 菌 0.19 $\mu\text{g/ml}$ 、MORAX-AXENFELD 菌 0.19~0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*Pneumococcus* 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、*C. diphtheriae* 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、*Gonococcus* 0.19 $\mu\text{g/ml}$ 、*Strept. hemolyticus* 0.19 $\mu\text{g/ml}$ 、*Strept. viridans* 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. aureus* 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、*Ps. aeruginosa* 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床分離菌感受性 *Ps. aeruginosa* 20 株は本剤の 1.56>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布して、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 6 株、30% があって分布の山を示した。*S. aureus* 20 株は 0.39~>100 $\mu\text{g/ml}$ の広い分布を示して、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 6 株、30% で山がみられた。

3. 血中濃度 眼感染症患者 (成人) に、本剤 1.0g を点滴静注した際の血中濃度は、15 分で 18.8 $\mu\text{g/ml}$ を示して点滴終了時 (30 分) には 36.0 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値に達した。以後は減少して 4.5 時間後は 3.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4. 眼内移行 家兎に 50 mg/kg 1 回静注した時、前房水内へは 1/2 時間後 2.0 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられ、4 時間後には 0.08 $\mu\text{g/ml}$ に減少した。房血比は 1/2 時

間値で 7.84% であった。

注射 1/2 時間後、外眼部組織では球結膜に 59.25 $\mu\text{g/g}$ の最高濃度を証明し、次いで眼瞼 41.38 $\mu\text{g/g}$ 、外眼筋 33.55 $\mu\text{g/g}$ 、強膜 24.44 $\mu\text{g/g}$ 、角膜 8.28 $\mu\text{g/g}$ であった。眼球内部では虹彩毛様体に 33.29 $\mu\text{g/g}$ でもっとも高く、次いで網脈絡膜 18.29 $\mu\text{g/g}$ 、前房水 1.99 $\mu\text{g/ml}$ 、硝子体 0.42 $\mu\text{g/ml}$ 、水晶体 0.25 $\mu\text{g/g}$ の移行をみとめた。

5. 臨床成績 眼瞼膿瘍、急性涙囊炎、角膜浸潤各 1 例、角膜潰瘍 5 例、眼窩蜂窩織炎 2 例、化膿性虹彩毛様体炎、全眼球炎各 1 例の計 12 例に、本剤を 1 回 1.0 または 2.0g、1 日 2 回静注または点滴静注により治療した。著効 2、有効 6、やや効、無効、不明それぞれ 1 の結果がえられた。

副作用として血圧の変動、肝腎機能検査に異常はみられず、アレルギー反応もなかった。

312. PC-904 の眼科領域における検討

栗田野 博・徳田久弥・萱場忠一郎

杏林大眼科

PC-904 の眼科領域における応用に関し、家兎を使用し基礎的な検討を行なった結果下記のような結論を得たので報告する。なお臨床治験については現在検討中である。

成績

1. 50 mg/kg 静注群

イ) 血清内移行 血清内移行は投与後 15 分から 2 時間までに認められピークは 30 分にあり 48.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。ロ) 房水内移行 房水内移行は投与後 15 分から 4 時間まで認められそのピークは 30 分で 1.55 $\mu\text{g/ml}$ を示した。ハ) 涙液内移行 涙液内移行は投与後 15 分から 3 時間まで認められ、そのピークは 30 分で 4.3 $\mu\text{g/ml}$ を示した。ニ) 眼組織内濃度 投与後 30 分にて眼組織内濃度を測定したところ、その移行濃度は、結膜>外眼筋>虹彩>強膜>網脈絡膜>房水>角膜>硝子体の順であった。

2. 50 mg/kg 筋注群

イ) 血清内移行 血清内移行は投与後 15 分から 4 時間まで認められ、ピークは 30 分で 38.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。ロ) 房水内移行 房水内移行は投与後 30 分から 3 時間まで認められ、そのピークは 1 時間にあり 0.9 $\mu\text{g/ml}$ を示した。ハ) 涙液内移行 涙液内移行は投与後 15 分から 3 時間まで認められ、そのピークは 30 分で 7.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。ニ) 眼組織内濃度 投与後 30 分の各組織の移行濃度は結膜=虹彩>外眼筋>強膜>網脈絡膜>房水>角膜>硝子体の順であった。

3. 結膜下注射後の房水内濃度

家兎に 5% 溶液 0.2 ml を結膜下に注射し、その後の房水内移行をみると 30 分で 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間で 6.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間 2.6 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間で 1.7 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

4. 点眼

5% 溶液 1 分毎 5 回点眼後の家兎房水内移行は 5 分から 30 分までに認められ、刺激性は殆んど認められなかった。

313. PC-904 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

近畿母子感染症センター

住友化学研究所で合成した Penicillin : PC-904 の臨床意義を明らかにするため、その体内移行・抗菌作用および臨床成績を目下検討中であり、現在までに以下の所見をえたので報告する。

a) 体内移行

M. luteus ATCC 9341 を被検菌とする平板 Cup 法により、その吸収排泄を測定した。PC-904 2.0 g d.i/120 mm にて、2 時間値、 $\sim 50 \sim \mu\text{g/ml}$ であり、3, 4 時間値 $\sim 30 \sim 10 \sim \mu\text{g/ml}$ である。その尿中排泄は 0~2 時間尿に最も多く、0~8 時間の尿中回収率は $\sim 27 \sim 32 \sim \%$ である。胎児側移行は他の合成 PC と同程度の傾向である。

b) 臨床成績

産婦人科感染症 8 例に主に 2.0~4.0g \times 5~17 日間静脈内投与したところ、感染流産・骨盤腹膜炎・術後尿路感染など 6 例に有効であった。

副作用としては、特記すべきものはなかったが、ただ他の合成 PC 同様発熱を来した 1 例を経験した。臨床検査を行なった 6~8 例には薬剤投与の影響はなかった。

314. 耳鼻咽喉科領域における PC-904 に関する基礎的ならび臨床的研究

岩沢武彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

新抗生物質 PC-904 は、住友化学研究所で新規に誘導合成された半合成 Penicillin である。

PC-904 の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で標準菌株に対してグラム陽性、陰性菌に低い MIC を示す broad spectrum の Penicillin といえる。なお病巣分離の Coagulase 陽性 *Staphylococcus aureus*, *Pseudo-*

monas aeruginosa, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *E. coli* などの抗菌力も調べた。

PC-904 500 mg 静注後の健康成人における血中濃度の時間的消長およびヒト口蓋扁桃、上顎洞粘膜組織への活性値の移行についても測定した。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症に対して PC-904 の静注療法を行ない臨床治療効果を検討した結果、良好な治療効果をおさめ、副作用を認めなかったので報告する。

315. PC-904 による耳鼻咽喉感染症の基礎的・臨床的検討

三辺武右衛門・小林恵子・村上温子

関東通信病院耳鼻科

徐 慶一郎・稲福盛栄

同 微生物検査科

PC-904 による耳鼻咽喉感染症に応用するため、基礎的、臨床的に検討したので報告する。

血中濃度 250 mg, 500 mg 注射後の血中濃度を測定した。また組織濃度については 250 mg, 500 mg 筋注後 30 分, 60 分後に切除した扁桃や上顎洞粘膜の組織濃度を測定し、血中濃度と比較した。

臨床成績 耳鼻咽喉感染症 26 例に本剤を使用して臨床効果を検討した。投与方法は筋注、静注、点滴静注による投与を行なった。治療効果の判定は投与 6 日間で治癒したものを著効とし、有効、無効の 3 段階に分けて行なった。著効例は 18 例であった。

副作用 アレルギー症状などの発現はなく、血液、肝、腎に対する障害は認められなかった。

316. 新しいアミノ配糖体抗生物質 Sisomicin に関する細菌学的評価

大槻雅子・西野武志・中沢昭三

京都薬大微生物

新しいアミノ配糖体抗生物質 Sisomicin に関する細菌学的評価を既知 Gentamicin (GM) 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 GM と同様で、その抗菌力もほぼ同等であった。

2. 臨床分離株に対する感受性分布を 10^8 cells/ml の菌液について検討した結果は、ブドウ球菌では 0.78 μ g/ml, 大腸菌では 1.56 μ g/ml, 肺炎桿菌では 0.78 μ g/ml, 変形菌では 6.25 μ g/ml にピークを有する 1 峰性の感受性分布を示し、GM と同様の成績であった。し

かし、緑膿菌の場合には Sisomicin 3.13 μ g/ml, GM 6.25 μ g/ml にピークが存在し、Sisomicin が良好な成績を示した。 10^6 cells/ml の菌液を使用した場合にもこの傾向は変わらなかった。セラチアについては Sisomicin は 1.56~3.13 μ g/ml, GM は 1.56 μ g/ml にピークを有する分布を示し、GM のほうがやや良好であった。

3. 緑膿菌の増殖曲線に及ぼす影響を検討し、99.9% の菌が死滅する時間を比較すると、 10^8 cells/ml で薬剤作用を行なった場合 0.78 μ g/ml 以上では 2 剤間に差が認められなかったが、それ以下の濃度においては Sisomicin のほうが短時間で殺菌作用を発現し、 10^6 cells/ml で薬剤を作用するとその差はより大きくなった。

4. 緑膿菌に Sisomicin を作用させた場合の形態変化を走査電顕により観察すると、MIC 濃度作用では菌体表層の凹凸、球状細胞が認められ、透過型電顕観察では細胞壁の outer layer の切断を認めた。これらの変化はすでに報告している GM, Dibekacin, Tobramycin の変化と同様である。

5. マウス実験的感染症に対する治療効果は大腸菌 No. 29 株では Sisomicin のほうが GM に比べ 2 倍程度良好な ED₅₀ 値を示し、緑膿菌 E-2 株でも 2.6 倍程度優れた成績を示したが、セラチア T-55 株ではほぼ同様な効果が得られた。緑膿菌を用いて接種菌量と ED₅₀ の関係を求めると両剤とも菌量が高くなると治療効果に変動を認めたが、その効果は Sisomicin のほうが優れていた。また、緑膿菌について Sisomicin の治療効果を投与回数と投与間隔の面から検討した。投与間隔を 1, 3, 6 時間、投与回数を 1, 2, 4 回とした場合の ED₅₀ を薬剤の総投与量で比較すると、1 回投与が最も低値で投与回数が増すほど、投与間隔が長いほど治療効果が低下した。

317. Sisomicin 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・中富昌夫

重野芳輝・田中秀敏・長沢達郎

堀内信宏・泉川欣一・堤 恒雄

岡 六四・広田正毅・森 信興

斉藤 厚・飯田耕三・藤原恒夫

長崎大学医学部第 2 内科

猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋

林 愛・糸賀 敬

長崎大学医学部附属病院検査部

新しく開発された Aminoglycoside 系抗生剤 Sisomicin について基礎的、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 株と臨床材料分離菌 925 株 (*St. aureus* 81, *Salmonella* 33, *Cit. freundii* 57, *Shigella* 48, *E. coli* 81, *Erwinia* 9, *Kl. aerogenes* 81, *Ent. aerogenes*, *Ent. cloacae* 39, *S. marcescens* 162, *P. vulgaris* 26, *P. mirabilis* 51, *P. rettgerii* 22, *P. inconstans* 17, *Morganella* 42, *Aeromonas* 22, *Vibrio parahaemolyticus* 24, *Ps. aeruginosa* 88) の計 948 株について、本学会規定の方法で本剤と GM の MIC を測定し比較した。本剤は GM とほぼ同等の抗菌力を有したが、*S. marcescens* に対しては GM が強く、*Ps. aeruginosa* に対しては本剤がやや強い抗菌力を示した。

2. Rat における臓器内分布 Wistar 系 Rat 雄に本剤 20 mg/kg 筋注した場合の各臓器内濃度は、血清>腎>肺>肝の順に高い値を示した。

3. 健康人における血中濃度、尿中排泄率 健康成人男子 3 名 (35~36 才, 体重 60~66kg) に Sisomicin 50 mg 筋注した場合の血中濃度は 30 分ないし 1 時間目にピーク 2.4~3.2 $\mu\text{g/ml}$ の値で、徐々に下降して 6 時間目に平均 0.5 $\mu\text{g/ml}$ の活性が認められた。尿中へは、6 時間までに平均 73.9% が排泄された。

4. 呼吸器感染症への応用 8 例の呼吸器感染症 [細菌性肺炎 7, 肺化膿症 (膿胸合併) 1] に本剤 150 mg, 分 2~3 投与を 1~2 週間行なったところ、全例有効ないし著効の結果を得た。副作用は、とくにみられなかった。

318. Sisomicin に関する基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・鈴木 寛・野口行雄
宇塚良夫・岩崎温子・今岡 誠
羅 士易・渡辺貴和雄

長崎大学熱研内科

木村久男

福島労災病院内科

目的 院内感染或いは菌交代症におけるグラム陰性桿菌の占める重要性は高く、緑膿菌を始めこれらの菌に優れた抗菌力を示す Aminoglycoside 系抗生物質に対する期待は大きい。今回新抗生物質 Sisomicin の特徴を明らかにし臨床応用に当っての基準を確立する目的で基礎的臨床的検討を行なったので報告する。

呼吸器病原菌に対する抗菌力 喀痰から $\geq 10^7/\text{ml}$ 分離された緑膿菌 54 株に対する MIC は、1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピーク (28 株) を有し、0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、GM の約 2 倍の抗菌力を示す。GM 長期使用の末

期肺炎例の 1 株だけ $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性菌を認めた。大腸菌 5 株、肺炎桿菌 8 株、霊菌 3 株ではほとんどが 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で GM とほぼ等しい抗菌力を示した。

ラットにおける臓器内濃度 本剤 50 mg/kg 筋注後 30 分でピークを示し血清、腎、肺、肝の順に 100, 59, 14.2, 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 、血中半減期 50 分であるが、腎では 1~8 時間の間 35~40 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を持続した。5 mg/kg 筋注では腎で 6 時間後まで約 15 $\mu\text{g/ml}$ を持続し、血清では 30 分にピーク値 13 $\mu\text{g/ml}$ 、半減期 55 分、肺および肝は検出不能であった。

臨床例における血中濃度 肝、腎機能異常のない 72 才女性に 50 mg (1.4 mg/kg) 筋注時血中濃度は、30 分でピーク値 17 $\mu\text{g/ml}$ を示し、半減期は 1 時間 50 分であった。

臨床治験成績 呼吸器感染症 3 例、尿路感染症 13 例に本剤を投与した。急性肺炎 1 例は 50 mg 筋注 1 日 2 回投与で有効、緑膿菌性慢性呼吸器感染症 2 例においては 50 mg および 75 mg 1 日 2 回筋注で無効であり、うち 1 例に 10 mg 1 日 3 回超音波ネブライザー吸入を 65 日間行なったが無効であった。この 2 症例とその他の Aminoglycoside と同様、無効であるが使用後も菌は耐性化していない。尿路感染症には 1 日 50 mg 1 回~75 mg 2 回の投与を行ない、著効ないし有効 10 例、やや有効 1 例、無効 1 例、有効で後に耐性菌に菌交代し無効となったもの 1 例で、後の 3 例は留置カテーテル使用例および意識障害等の基礎疾患保有例である。総投与量は 250~4,500 mg、1 例に眩暈と胸部圧迫感を見、投与中止後消失した。

結論 緑膿菌に対し GM より抗菌力が優れ、尿路感染症においては高い有効性を示す。呼吸器感染症においては、急性症では有効性を期待できるが、慢性緑膿菌感染症には他の Aminoglycoside 同様の限界がある。

319. Sisomicin に関する基礎的ならびに臨床的研究

塩田憲三・三木文雄・浅井俱和
川合植英・久保研二・高松健次
河野雅和

大阪市立大学医学部第一内科

新しく開発されたアミノ配糖体系抗生物質 Sisomicin の臨床有用性を評価する一助として、以下の検討を行なった。

抗菌力 病巣分離菌の Sisomicin に対する感受性分布を日本化学療法学会標準法により測定し、同時に測定した GM に対する感受性と比較した。*Staph. aureus* は原液接種では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、100 倍稀釈液接種では 0.1 $\mu\text{g/}$

ml に, *E. coli* は原液接種では 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍稀釈液接種では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に, *Klebsiella* は原液接種では 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍稀釈液接種では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に, *Proteus* は原液接種では 0.78~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に, 100 倍稀釈液接種では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に, *Pseudomonas* は原液接種では 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍稀釈液接種でも 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ感受性のピークが存在した。この Sisomicin の抗菌力は GM の抗菌力のほぼ 2 倍である。

臨床成績 現在までに, 気道感染症 1 例, 尿路感染症 3 例に対して, 1 日 100 mg の Sisomicin の投与を行ない, 尿路感染症は全例有効の成績が得られた。副作用は全く認められなかった。

320. Sisomicin に関する基礎的・臨床的検討

大久保 滉・岡本緩子・呉 京修
右馬文彦・上田良弘・前原敬悟
関西医科大学第一内科

(目的) 新しいアミノグリコシド系抗生物質, Sisomicin (以下 SISO) の有用性を基礎的, 臨床的に検討したので報告する。

(方法, 結果) i) 抗菌力 臨床分離の各種菌株に対する SISO および他のアミノグリコシド系抗生物質の MIC を化療標準法 (原液および 100 倍稀釈接種) で測定比較した。*Pseud. aeruginosa* に対する SISO の MIC は TOB とほぼ同様に, ピークは 0.8 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 相関では TOB より 1~2 段階 MIC が高く, GM, DKB とほぼ同じ, AMK より 1~2 段階 MIC が低かった。*Proteus mirabilis* に対する SISO の MIC のピークは 0.8~1.6 $\mu\text{g/ml}$ にあり他剤より SISO のほうが MIC の低い株が多かった。*Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* における SISO の MIC は他剤とほぼ同様であった。なお 100 倍稀釈でも 1 段階程度 MIC が低くなるだけで大きな変化はなかった。ii) 吸収, 排泄 a) 3 名の健康成人および胆嚢炎の 1 例に SISO 40 mg 筋注し, 血中濃度, 尿中排泄を枯草菌 ATCC6633 を用いる帯培養法で測定した。健康成人の血中濃度 (血清標準線) は 30' にピークがあり値は 1.8 $\mu\text{g/ml}$ で胆嚢炎例ではピークは 1° にあり値は 6.9 $\mu\text{g/ml}$ と高い。6 時間までの尿中回収率 (PBS 標準線) は健康成人では約 40% 前後と低く胆嚢炎例では 68% であった。b) 同様の方法で W 系ラットに SISO 40 mg/kg 筋注した時の臓器内濃度順位は腎, 血清, 肺, 脾, 筋, 肝で腎は 4° 目でも高濃度であった。iii) 臨床 尿路感染 7 例, 呼吸器感染 3 例, 褥瘡 1 例の延べ 11 例に使用した。原因菌は *Pseud. aeruginosa* 4 例, *E. coli* 5 例, *Klebsiella* 1 例, *Proteus* 属菌 1 例

(*E. coli* 混合) の GNB である。投与量は 50 mg 1 日 1~2 回筋注 (1 例局注) で投与期間は 5 日~11 日間である。11 例中有効 8 例であった。副作用は全例とも認められなかった。

(考案)

以上, 抗菌力, 体内分布共に GM, DKB 同様の態度を示し, 臨床的にも有効であった。

321. Sisomicin の基礎ならびに臨床的検討

早川 裕・小花光夫・美田誠二
松岡康夫・島田佐伸・藤森一平
川崎市立川崎病院内科

アミノグリコシド系新抗生物質ソマイシンにつき基礎的ならびに臨床的検討を加えたので報告する。基礎的検討では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 株の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 3 株, 25 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, 50 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, 100 $\mu\text{g/ml}$ 1 株であった。クレブシエラ 8 株の MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 5 株, 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 1 株, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 1 株であった。大腸菌 8 株の MIC は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 3 株, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 3 株であった。セラチア 10 株の MIC は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ 3 株, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 2 株, 100 $\mu\text{g/ml}$ 5 株であった。以上の成績を GM, KM, SM など既存のアミノグリコシド系抗生物質の MIC と比較すると緑膿菌では本剤は GM, KM, SM に比してすぐれた抗菌力を示し, クレブシエラ, セラチアでは本剤と, GM, KM, SM との間には著明な差はなかった。次に臨床例の検討では使用は各種感染症 16 例 (男 9 例, 女 7 例) で年齢は 29 才から 78 才にわたり平均 57.8 才である。感染症の内訳は肺炎 6 例, 急性腎盂腎炎 3 例, 慢性腎盂腎炎 7 例である。原因菌は肺炎全例で不明, 急性腎盂腎炎で大腸菌, 腸球菌, エンテロバクター各 1 例, 慢性腎盂腎炎で緑膿菌 3 例, 腸球菌, 大腸菌, プロテウスミラピリス各 1 例である。基礎疾患を有したのは肺炎 3 例, 急性腎盂腎炎 2 例, 慢性腎盂腎炎 7 例全例である。薬剤の投与方法は 1 回 50 mg を 1 日 1~4 回筋注し, 投与期間は 5 日から 11 日で, 総量は 300 mg から 1,650 mg にわたった。効果判定は自覚所見の改善に加え, 尿路感染症では病原菌消失をもって行なった。成績は肺炎 6 例で有効 1 例, 無効 4 例, 不明 1 例, 急性腎盂腎炎 3 例および慢性腎盂腎炎 7 例でいずれも有効であった。本剤使用前後で 11 例につき血液像, 肝機能, 血清クレアチニン等を検索した。1 例に好酸球増多, GOT, GPT の軽度上昇 1 例, GOT, GPT, Al-P の軽度上昇 1 例を認めた。皮疹は認めなかった。聴力検査は本剤使用前後に 1 例,

使用後に1例検索したがいずれも異常は認めなかった。

322. Sisomicin に関する基礎的, 臨床的 検討

富岡 一
慶大中検

小林芳夫・長谷川弥人
慶大内科

目的 新しく開発された Aminoglycoside 系 抗 生 剤 Sisomicin に関する基礎的, 臨床的検討を行なった。

実験材料, 方法ならびに症例 1972年から1975年に慶応病院中検細菌室において, 血液培養検体から分離, 同定された *E. coli* (31株), *Klebsiella* (18株), *P. aeruginosa* (27株) と1975年各種臨床検体から分離, 同定された Gentamicin (GM) 耐性 *P. aeruginosa* (30株) を用い, Sisomicin の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。MICの測定は化学療法学会の基準に従い平板稀釈法で行なった。接種菌液は heart infusion broth (Difco) の100倍稀釈菌液を用いた。比較対照薬剤とした GM, Dibekacin (DKB) を用いた。

投与症例は1975年慶応病院に急性白血病で入院中発熱をみた3名と, 転移性腺癌患者1名である。

結果 血中由来 *E. coli* に対する Sisomicin の MIC は26株に対し0.78~3.13 µg/ml であった。2株に対し6.25 µg/ml, 3株に対し50 µg/ml 以上の MIC を示し, GM とほぼ同等, DKB よりすぐれた抗菌力を示していた。血中由来 *Klebsiella* に対する Sisomicin の MIC は17株に対し0.39~3.13 µg/ml で peak は0.78 µg/ml (13株) で GM とほぼ同等, DKB よりすぐれた抗菌力であった。残り1株に対する MIC は100 µg/ml であった。血中由来 *P. aeruginosa* に対する Sisomicin の MIC は24株に対し0.78~6.25 µg/ml で, peak は1.56 µg/ml (14株) であった。50 µg/ml 以上の株が3株認められた。GM, DKB より抗菌力はすぐれていた。30株の GM 耐性 *P. aeruginosa* に対する Sisomicin の MIC は1株に対し6.25 µg/ml であったが, 28株に対し100 µg/ml で残り1株に25 µg/ml であった。すなわち GM との間に交差耐性を認めた。

不明熱の患者4名に Sisomicin 150 mg~200 mg を Cefazolin (CEZ) 3g~8g と併用投与したが, 2名が有効, 判定不能1名, 無効1名であった。有効2名中の1名は急性白血病にて入院中6月9日 39.5°C におよぶ発熱を認め血液培養施行後, Sisomicin 150 mg (75 mg × 2) と CEZ 6g (3g × 2) の併用投与を行なったところ翌日から解熱, 血液培養陰性かつ全身状態も良好のため11

日で全ての抗生剤投与をうちきった。他の臓器感染症の所見も認められなかった。副作用は全例にみとめなかった。

323. Sisomicin の基礎的ならびに臨床的 検討

中川圭一・可部順三郎・木原令夫
橋本 嘉・本島新司
東京共済病院内科

新しく開発された Gentamicin 類似の抗生剤 Sisomicin につき基礎的臨床的検討を行なったので報告する。

臨床分離の大腸菌 *Klebsiella*, *Serratia* に対する Sisomicin の感受性は GM とほぼ同様であるが, *Pseudomonas aeruginosa* に対しては GM に比し若干すぐれた感受性を示した。

Sisomicin 50 mg と 75 mg を Volunteer 5 例に筋注した時の血清中濃度は前者では30分が peak で 2.6 µg/ml, 1時間 1.8 µg/ml, 4時間 0.5 µg/ml, 6時間 0.2 µg/ml を示し, 後者では30分が Peak で, 5.5 µg/ml, 1時間 3.3 µg/ml, 4時間 0.8 µg/ml, 8時間 0.3 µg/ml を示した。尿中排泄率は8時間までに 50 mg 筋注では 71.6%, 75 mg 筋注では 81.9% を示した。

臨床実験例は呼吸器感染症 10 例, 尿路感染症 1 例である。呼吸器感染症 10 例中 8 例は *Pseudomonas* 検出例であり, それらに対する効果は臨床的有効 4 例, 細菌学的有効 5 例の結果をえた。また呼吸器感染症の他の 2 例においては臨床的有効は 1 例であったが, 細菌学的には 2 例とも有効であった。また尿路感染症 1 例は *Pseudomonas* 検出例であったが臨床的にも細菌学的にも有効であった。

副作用としては投与前後にオージオグラムを測定したものは 1 例であるが, 投与前後に異常なく, 他の症例においても自覚的に耳鳴の出現したものが 1 例あった外は聴力に異常を訴えたものはなかった。その他の検査所見においては GOT, GPT の上昇したものが 2 例, Alkali-phosphatase の上昇したものが 1 例にみとめられた。

324. Sisomicin 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・井原裕宣
東京慈恵会医科大学第二内科

新 Aminoglycoside 剤の Sisomicin 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 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* および *Pseudomonas aeruginosa* 各 50 株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) 分布の peak はそれぞれ 0.78~3.12, 0.39~1.56, 0.39~3.12 および 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあり, その抗菌力は *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Ps. aeruginosa* には Gentamicin より 1 段階程度すぐれ, *Pr. mirabilis* には両剤ほぼ同等であった。

2. 吸収, 排泄

健康成人 3 例に Sisomicin 50 mg を 1 回筋注した際の血中濃度は 30 分後に平均 peak 値 5.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 以後は約 2 時間の血中半減期で減少した。筋注 12 時間までの尿中回収率は平均 45% であった。一方, Creatinine clearance 40~50 ml/min. の腎機能障害患者では健康人に比して peak において約 2 倍の高値を示し, 血中半減期も 2.61~2.74 時間と延長を認めた。

3. 臨床成績

呼吸器感染症 5 例, 尿路感染症 14 例の計 19 例に本剤を 1 日 100~150 mg, 6~19 日間使用し, 12 例に有効な成績をえた。なお副作用として, 特記すべきものは認められなかった。

325. Sisomicin 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

Sisomicin (SISO) は新しいアミノグリコシッド系抗生物質として, わが国に導入された。緑膿菌に対し GM よりすぐれた抗菌力を有すること, 聴器毒性が GM より弱いことなどの利点を有するとされている。本剤について臨床材料分離各種グラム陰性桿菌の感受性検査を, GM, KW-1062 と比較しながら日本化学療法学会法により測定した。また肺炎から分離された肺炎マイコプラズマの感受性を PPLO プイオンを用いる液体培養法により測定した。さらに臨床使用を試み, 透析例において血中・尿中濃度を測定した。

結果 感受性試験成績においては, プイオン液培養原液塗抹時だけの MIC 値測定を行なった。各種グラム陰性桿菌において 0.4~5.0 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は 72 株中 11 株 (15.3%) にみられた。GM, KW-1062 との比較では 3 者ほとんど伯仲し, 交差耐性がほぼ完全にみとめられた。

臨床材料分離肺炎マイコプラズマ 5 株の SISO に対する感受性値はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

臨床的には敗血症 2, マイコプラズマ肺炎 4, 気管切開口からの喀痰から緑膿菌を検出した例 1, 尿路感染症 4 (うち同一例 2 回) の計 11 例に使用した。大部分は

1 日 50 mg 2 回筋注を行なった。著効 1, 有効 7, やや有効 2, 無効 1 であった。うち他抗生剤併用例が 3 例ふくまれた。副作用としては 1 例にめまいの訴えがあったが一過性で投与中止に至らなかった。臨床検査値の異常化はみられなかった。週 2~3 回透析例では透析終了直後に 50 mg ずつ注射したが, 血中濃度の半減期は約 24 時間に延長していた。尿中濃度のピーク値は 13 $\mu\text{g/ml}$ に達したにすぎなかった。

326. Sisomicin に関する基礎, 臨床研究

清水喜八郎
筑波大内科

目的

Sisomicin の基礎的, 臨床的検討をおこなったので報告する。

方法

基礎的検討の本剤の薬剤感受性検査は化学療法学会標準法により, 体液濃度測定は, *B. subtilis* ATCC 6633 によるカップ法によった。

成績

gentamicin 耐性緑膿菌 (MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上) 32 株について, 本剤の MIC を測定した成績では, ほぼ同様の MIC をしめた。

gentamicin 耐性グラム陰性桿菌について MIC を同様測定したが同じ傾向が認められた。

同時に測定した amikacin, tobramycin は gentamicin 耐性株に感受性をしめたものが一部認められた。

Pseudomonas maltophilia には抗菌力は認められなかった。

50 mg 1 回筋注時の血中濃度を 2 名の健康成人で測定したところピークは 3~4 $\mu\text{g/ml}$ であり, dibekacin, tobramycin とほぼ同じであった。

尿中から回収率は 6 時間まで 82.0% と 66.8% であった。3 例の臨床例 (肺炎 1 例, 腎盂腎炎 2 例) に使用し 3 例とも有効, 副作用は認められなかった。

考按

従来の gentamicin とほぼ同じ傾向をしめた。

327. Sisomicin の基礎的ならびに臨床的研究

武田 元・川島士郎・庭山昌俊
岩永守登・蒲沢知子・木下康民
新潟大学第二内科

私共は Sisomicin (SiSO) の 1) CBPC や SBPC による不活化, 2) 腎毒性, 3) 臨床成績について検討したので報告する。

1) CBPCやSBPCによるSISOの不活化 pH7.8の1/15M-PBSでCBPCまたはSBPCとSISOの混合溶液を作り、37°Cで経時的に保温した後、薄層カップ法を用いてSISOの活性残存率を測定した。12時間後からSISOの活性低下が明らかとなり、12時間の活性残存率はCBPCと混合した場合67%、SBPCと混合した場合74%であった。この成績はDKB, AKM, GM, KM, TOBとほぼ同じ結果であった。

2) 腎毒性 体重約2kgの家兎を用いて、SISO 100 mg/kg/日、GM100 mg/kg/日を各3々羽づつに10日間連日筋注し、尿所見、血清クレアチニン、腎組織像を比較した。SISO筋注群では蛋白尿は実験途中で1羽に卅となったが、他は十以下であった。GM筋注群1羽に2日後から卅の蛋白尿が出現し、4日後に死亡した。他の2羽も実験後半から尿蛋白卅～卅となった。SISO筋注群では血尿はほとんどみられなかったが、GM筋注群では1羽に実験後半に卅の血尿を認めた。SISO筋注群の血清クレアチニンは10日後でも全く上昇せず、1.0～1.1 mg/dlであったが、GM筋注群では10日後まで生存した2羽で2.6、8.5 mg/dlと上昇していた。腎組織像では両群共に尿管上皮細胞の空胞化が主な変化であったが、GM筋注群ではところどころに壊死がみられた。以上の成績からSISOはGMより腎毒性の低いことが明らかとなった。

3) 臨床成績 糖尿病に合併した腎盂腎炎の2例と白血病に合併した肺炎の1例、大動脈弁狭窄症で弁置換術を受けた後の細菌性心内膜炎の1例にSISOを使用した。腎盂腎炎の症例は2例共に*E. coli*を分離し、SISO 100～200 mg/日、11～16日間の筋注で治癒した。肺炎の症例は喀痰培養で*Enterobacter*、*Klebsiella*などを分離し、SISOとCEZ, CBPCを併用した。SISOは225 mg/日を54日間、200 mg/日を22日間使用し、治癒した。血液培養で*Enterobacter*を分離した細菌性心内膜炎の症例はSISO 225 mg/日を筋注し、途中からCBPCを併用したが、38日間の投与で治癒した。副作用は4例共に全く認めなかった。

328. Sisomicin に関する検討

斎藤 玲・加藤康道・上村裕樹
北大第2内科

富沢磨須美
札幌北辰病院内科

中山一朝
札幌鉄道病院内科

目的 Sisomicin は *Micromonospora inyoensis* か

ら産生される新アミノ配糖体系抗生物質である。本剤はGentamicinに類似し、抗菌スペクトル、抗菌力も、近似またはそれ以上といわれている。本剤のラットにおける組織内濃度、ヒトの筋注後の吸収排泄、および内科的感染症に対する臨床効果について、検討を行なった。

方法 1) Wistar系雄ラットを用い、本剤10 mg/kgを筋注し、経時的に脱血致死させ、血清、腎、肝、肺、脾等の、薬剤濃度を測定した。3匹1群として、その平均値を求めた。薬剤濃度の測定は、*B. subtilis* ATCC 6633株を検定菌とする薄層平板ディスク法で行ない、使用培地は、Difco medium 5 pH 8.0を用いた。標準曲線はpH 8.0 磷酸緩衝液により作製した。

2) 健康成人5名に1 mg/kg筋注後の血中濃度および尿中排泄をみた。濃度測定は、前記の方法で、血中濃度はヒト血清による標準曲線を用いた。

3) 内科的感染症22例(尿路感染症20例、呼吸器感染症2例)に、本剤を2 mg/kg/dayを2回に分け筋注し、その臨床効果をみた。投与期間は5～8日間である。なお症例は、高血圧症、糖尿病等の合併症をもつものが多かった。

結果 1) 30分後の組織内濃度は、血清、腎、肺、脾、肝の順であった。血清濃度は急激に下降し、その半減時間は約40分であった。腎は6時間後にピークがあり、その後も高濃度を維持し、96時間後でもなお存続した。その半減時間は約70時間であった。

2) 血中濃度は30分がピークで、5例平均で5.0 μg/mlを示し、1時間3.9、2時間2.8、6時間0.52であった。尿中排泄率は、6時間までで、5例平均72%であった。

3) 急性膀胱炎の8例中7例に有効であった。慢性膀胱炎2例、急性腎盂炎3例、急性腎盂腎炎1例36例はいずれも有効であった。その他の尿路感染症6例では、3例だけ有効であった。起炎菌別にみると、大腸菌8例中7例が有効、*Klebsiella* 4例、*Serratia*、*Cloaca*、*Enterobacter*の各1例は、いずれも有効であった。*Proteus vulgaris*の2例は、菌が消失しなかった。慢性気管支炎の2例は有効であった。副作用として、軽度耳鳴が1例、好酸球増多が2例、GOT, GPTの軽度上昇が1例であった。本剤使用前後でAudiogramを調べた17例では異常を認めなかった。

329. 小児科領域におけるSisomicinの検討

西村忠史・小谷 泰・高島俊夫
広松憲二

大阪医大小児科

小児科領域でも、近年アミノ配糖体系薬剤の使用頻度

も高くなっているが、今回 Sisomicin に関して基礎的、臨床的検討を行なったので、その成績について報告する。

抗菌力については *Staph. aureus* 32 株の感受性分布のピークは菌原液、100 倍稀釈液いずれの場合にも、0.05 $\mu\text{g/ml}$ ないし以下の濃度であり、全株それぞれ 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止された。GM, TOB より 1 管程度抗菌力は劣ったが DKB と同程度であった。*P. aeruginosa* では、感受性ピークは、菌原液で 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍稀釈液で 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にみられ、GM より 1 管程度抗菌力はすぐれたが DKB とはほぼ同程度で TOB より 1 管程度劣った。*Klebsiella* では菌原液で、全株の 93% が、また 100 倍稀釈液で 94% がそれぞれ 3.13, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止され、感受性ピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお TOB とは同程度の感受性分布を示したが抗菌力からは GM に 1 管程度劣ったが DKB よりは 1 管すぐれていた。

E. coli では、菌原液、100 倍稀釈液とも全株 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止され GM とほぼ同様の感受性分布を示したが、DKB, TOB より高濃度感受性菌は少い。

次に吸収、排泄を小児 5 例について検討した。

4 例に 2.0 mg/kg, 1 例に 1.0 mg/kg を 1 回筋注し、血中濃度、排泄量を測定した。いずれの場合も血中濃度ピークは、筋注後 30 分で 2.0 $\mu\text{g/kg}$ では平均 11.2 $\mu\text{g/ml}$, 1.0 mg/kg では 8.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、濃度は急速に低下し、6 時間後では 2.0 mg/kg の場合平均 0.5 $\mu\text{g/ml}$, 1.0 mg/kg, 0.4 $\mu\text{g/ml}$ で 8 時間後には血中に殆ど証明されなかった。

臨床検討は、気管支炎 2 例、肺炎 3 例、膿胸 1 例、膀胱炎 1 例、計 7 例について実施した。

使用結果は全例有効であり、投与量は 1 日 8~30 mg (1.2~3.0 mg/kg) で、1 日 2 回に分け筋注 4~10 日間使用した。

なお副作用と思われるものはとくにみられなかった。

330. 小児科領域における新アミノ配糖体抗生剤 Sisomicin 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・新納憲司・平間裕一
都立荏原病院, 昭和大小児科

近岡秀次郎

高津中央病院, 昭和大小児科

岡 秀

田園調布中央病院, 昭和大小児科

定岡啓三

公立昭和病院, 昭和大小児科

(目的) 抗菌力その他 GM に類似の抗生剤で毒性は同等或いはやや低い新しいアミノ配糖体 Sisomicin を使用しての小児科領域における各種の検討を行ない、その成績について報告する。

(投与方法) 1 日量 5.0~1.7 mg/kg の筋注および 1 日 2.3 mg/kg の胸腔内投与を行なった。

(結果) 1) 未熟児 3 例 (出生時体重 1,740 g, 2,000 g, 2,345 g) および乳児 2 例の Sisomicin 筋注時の血中濃度の測定を行なった。未熟児 3 例、日令 14~38 日 1 回 2.2~3.3 mg/kg 筋注後 1 時間目の血中濃度は 1.6~5.1 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間 2.0~4.2 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間 3.2~4.5 $\mu\text{g/ml}$, 7 時間 3.4~4.2 $\mu\text{g/ml}$ とかなり高い濃度を示した。乳児 2 例に同様に 2.0~2.1 mg/kg 筋注後 30 分 8.8 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間 11.3~4.0 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間 4.5~4.6 $\mu\text{g/ml}$, 8 時間目も 1 例 1.32 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

2) 尿中排泄率を見ると 8 時間蓄尿で未熟児 76~43.4%, 乳児 44.8~58.9% と日令がたっているため未熟児、乳児の差ははっきり認められなかった。

3) 日令 2 日の未熟児から 13 年 4 カ月の小児まで計 11 例に 1 日量 5~1.7 mg/kg, 1 日 1~2 回筋注による治療を行なった。未熟児 2 例 (日令 2 日, 2,310 g, 日令 20 日 1,560 g) の羊水混濁および発熱の症例であったが 1 日 1.7~1.9 mg/kg 分 2 で著効を呈した。その他、百日咳 1 例、気管支肺炎 3 例、尿路感染 4 例 (*E. coli* および緑膿菌) に使用したがいずれも有効以上の成績であった。膿胸の 1 例で GOT, GPT の上昇をみたが、他の抗生剤も併用しているので、この薬剤によるものか断定出来ない。なお、その他の症例では末梢血、尿、血清生化学検査で異常所見を認めず発疹その他の副反応にも遭遇しなかった。

331. 外科的感染症に対する Sisomicin の使用経験

古沢悌二・中間輝次・伊藤英明
久留哲夫・今泉暢登志
九州大学第一外科

(目的) アミノ配糖体系の新抗生物質 Sisomicin は Gentamicin に近似した化学構造を持つが, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* group に対する抗菌力は若干優れているという。ここでは外科的感染症に対して本剤を使用した臨床成績について述べる。

(方法) 対象は男 17 例, 女 7 例の計 24 例 (19~68, \bar{x} 47.3才) である。基礎疾患は胃癌等悪性腫瘍 10 例, 肝・胆道・脾疾患 8 例, その他の消化管疾患 5 例, その他 1 例であった。各種感染症の治療の目的で本剤を使用したものは 20 例で, 術後感染予防の目的で使用したものが 4 例である。

本剤の投与は原則として筋注法によった。1 日 (50~75 mg) × (1~2 回), 期間は 3~13 日間, 総量 375 mg ~1,950 mg であった。筋注投与群 22 例のなかに, ドレナージから胆道内注入を併施した 2 例がある。また手術創局所にだけ本剤の注入を行なった 2 例がある。効果の判定は細菌学的効果も含め, 主として臨床経過の改善度により行なった。

(結果) 局注だけの 2 症例を除く外科的感染症 18 症例における効果では, 有効 13 例, やや有効 2 例, 無効 3 例であり, 有効率は 72% となった。有効例には肝破裂, 横隔膜下膿瘍, 全結腸切除, 回腸瘻後などの急性腹膜炎 5 例, 急性胆管炎 2 例, 肝膿瘍 2 例, 術後脾炎, 術後肺炎, 術後口腔炎, 術創感染の各 1 例がある。やや有効例は敗血症, 胆管炎の各 1 例, また無効例は横隔膜下膿瘍+敗血症, 急性腹膜炎+脾炎, 術後創感染の各 1 例であった。細菌が検出されたものは 15 例であったが, 有効例のそれは *Klebsiella* 4, *E. coli*, *Staphylococcus epidermidis* 3, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* 各 2, その他 *Acinetobacter*, 腸球菌などがあり, 無効例では *Bacteroides*(?), *Enterobacter* の各 1 例が認められた。局注の 2 例は局所の細菌消失, 分泌物減少などの点は有効であったといえよう。感染予防に使用した 4 例は, いずれも経過良好であった。

(考察, 結論) 今回の対象症例群は高度の感染と複雑な病態を伴うものが多かったが, 本剤は臨床的にはかなり良い有効率を示した。症例の選択, 投与方法の工夫により, 本剤は外科感染症領域でも有用な薬剤といえよう。

332. 外科領域における Sisomicin の基礎的臨床的検討

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

名古屋市立大学第一外科学教室

新しい抗生物質である Sisomicin について, 基礎的, 臨床的検討を加えたのでその成績について報告する。

(1) 臨床材料分離株に対する抗菌力

教室保存の外科病巣分離緑膿菌 54 株について, 本学会標準法に従い本剤と Gentamicin (以下 GM と略す) に対する最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を測定し両剤を比較した。MIC のピークは原液接種で Sisomicin が 0.8 $\mu\text{g/ml}$ に, GM が 1.6 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 100 倍希釈液接種では Sisomicin が 0.4 $\mu\text{g/ml}$ に, GM が 1.6 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 本剤は GM より MIC で約 1 段階良好な感受性を示した。

(2) 吸収, 排泄

本剤の体液内濃度測定には枯草菌 ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法を用いた。

家兎胆汁中移行 白色家兎 3 例に本剤の 20 mg/kg を 1 回筋注投与し, その胆汁中移行を測定した。胆汁中濃度のピークは血中濃度のその約 1/5~1/6 を示し, 他のアミノ配糖体系抗生剤と同様にその移行は不良であった。

家兎髄液中移行 10 mg/kg 1 回筋注投与しその髄液中移行をみたが, GM と同様その移行は不良であった。

(3) 外科的感染症への応用

外科的感染症の 9 例に使用した。効果判定は, 感染予防に使用した 1 例と, 他剤の併用された 1 例の計 2 例をのぞいた 7 例に行なった。

著効 1 例, 有効 4 例, やや有効 2 例であった。重篤な副作用は認められなかったが, 本剤投与前後の臨床諸検査を検討したが, このうち 1 例肺転移を伴う食道癌の肺感染症において, GOT, GPT の上昇がみられた。しかし肺転移もあり本剤との関係は不明であった。

333. 外科における Sisomicin の基礎的臨床的検討

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
水足祐子

日大医学部第3外科

石山俊次

同 総合医学研究所

新しいアミノ配糖体系抗生物質である Sisomicin について、抗菌力、吸収、排泄および臨床応用について検討したので、報告する。

教室保存の標準株を用いて Sisomicin の抗菌スペクトルを測定した。MICの測定は日本化学療法学会標準法に準じて行ない、菌液は1夜培養原液を使用した。その抗菌スペクトルはGMと同等であり、その抗菌力もGMとほぼ同等であった。

外科病巣から分離した各種病原菌について Sisomicin に対する感受性分布をみると、*Staph. aur.* 54株は0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布しGMとほぼ類似しており、*E. coli* 54株は0.4~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布しこれはGMに比べ約1濃度段階低いMICである。*Klebsiella* 27株は0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ に、*Proteus mirabilis* 27株は1.56~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布しそれぞれGMに比べ約1濃度段階低いMICを示した。*Pseudomonas* 54株については0.8~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布し0.8 $\mu\text{g/ml}$ でピークを示し、GMでは3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示しているのに比べ約2濃度段階低いMICである。

健康成人男子に50mg筋注した時の血中濃度および尿中濃度を、GMとのcross-overにて測定した。Sisomicinの血中濃度は30分後3.33 $\mu\text{g/ml}$ (ピーク値)、1時間後2.60 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後1.75 $\mu\text{g/ml}$ であり、GMの血中濃度よりやや低値を示した。尿中回収率は6時間まででSisomicin 58.7%、GM 71.1%であった。

SD系ラットに20mg/kg筋注時の臓器内濃度をみると、腎に著明な高値を示しかつ持続的であり、ついで血清、肺、心の順で肝および脳では検出されなかった。

外科感染症のうちとくに重症な8例にSisomicinを使用した。術後腹膜炎3例中2例に、腹腔内膿瘍3例中1例に有効であった。副作用はとくに認めなかった。

334. 複雑性尿路感染症に対する Sisomicin の治療経験

武居哲朗・熊沢浄一・百瀬俊郎

九州大学泌尿器科

我々は、複雑性尿路感染症17例について、シソマイシンを投与し、その臨床効果、ならびに副作用について調べた。投与方法はシソマイシン50mgの朝夕2回筋注を原則とし、期間は約5日間とした。効果判定はシソマイシン投与前後の尿所見(細菌、白血球)と自覚症状をもとに著効、有効、無効の3段階に分け、行なった。17例中2例は、菌数不足、菌数不明のため判定不能であった。結果は15例中、著効4例、有効1例、無効10例で有効率33%であった。また同時に細菌の分離同定を行ない26株を分離したが、緑膿菌9株、セラチア6株、プロテウス4株など弱毒性のグラム陰性桿菌が多数を占めていた。さらに分離菌の推移をみると、緑膿菌9株中7株、セラチア6株中3株、プロテウス4株中4株が不変あるいは菌交代をしていた。副作用については血液一般、肝機能、腎機能につき、シソマイシン投与前後の変化を調べたが血液一般では軽度の貧血、軽度の白血球減少を17例中各々2例ずつ認めた。肝機能ではGOT、GPT、アルフォス、LDHに著変を認めず、腎機能ではBUN、クレアチニンの軽度上昇を16例中各々1例ずつ認めた。また、PSP15分値の低下を14例中5例、120分値の低下を1例認めた。自覚的副作用については17例中3例筋注部の痛みを訴え、以前から緩下剤を内服していた1例が軽度の下痢を訴えた。

335. 尿路感染症における Sisomicin の臨床的検討

黒川一男・藤村宣夫・湯浅正明

徳島大学泌尿器科

Sisomicinは*Micromonospora inyoensis*から産生された新規アミノ配糖体系抗生物質で化学構造式はGentamicinと極めて類似し、抗菌スペクトルも同様に広範囲である。

本剤の特徴は*Pseudomonas aeruginosa*およびインドール産生*Proteus*属に対してはGentamicinより強い抗菌力をもち、腎毒性はほぼ同等であるが耳毒性は弱いと言われている。

今回、われわれは泌尿器科領域における各種感染症に本剤を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

投与疾患は膀胱・前立腺手術後の下部尿路感染症7例、発熱を伴う複雑性腎盂腎炎14例の計21例で投与方

法は 50 mg を朝夕 2 回筋注し、投与日数は全例 5 日間とした。

336. Sisomicin の基礎的、臨床的検討

平野 学・鎌田日出男・高本 均
近藤捷嘉・荒木 徹・新島端夫
岡山大学泌尿器科

Sisomicin 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 105 株、グラム陽性球菌 6 株に対する本剤の MIC を治療標準法に従い測定し、同時に測定した Gentamicin の MIC と比較した。

10^8 個接種では MIC の peak は、*E. coli* で $3.12 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、*Proteus mirabilis* で $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、*Pseudomonas* で $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また *Serratia* 19 株中 11 株は $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性であった。

10^6 個接種ではいずれの菌株でも 1～2 段階良好な感受性を示した。

10^8 個接種で本剤と Gentamicin の感受性相関をみると、*E. coli*、*Pseudomonas* などでは本剤のほうがやや良好な成績であり、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris*、*Serratia* などにおいてはほぼ同様の成績を示した。

2) 吸収、排泄 健康成人 1 名に Sisomicin 50 mg を 1 回筋注し血中濃度および尿中排泄を測定した。方法は *Bacillus subtilis* ATCC6633 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 で作製した。

血中濃度は筋注後 1 時間目に $12.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ と peak を示し、以後漸減し 6 時間目には $2.18 \mu\text{g}/\text{ml}$ となった。尿中回収率は 6 時間までに 81.8% であった。

3) 臨床成績 泌尿器科領域の感染症 20 例に対し本剤を投与した。いずれも何らかの基礎疾患を有する複雑性感染症である。本剤の投与は原則として 1 日 100 mg、朝夕 2 回に分け、5～7 日間連続投与した。

慢性複雑性膀胱炎 5 例中、著効 1 例、有効 2 例、無効 2 例、急性複雑性腎盂腎炎 5 例中、著効 1 例、有効 2 例、無効 2 例、慢性複雑性腎盂腎炎 8 例中、有効 4 例、無効 4 例、急性副睪丸炎 1 例は無効、術後の創感染 1 例は有効であった。全体では著効 2 例、有効 9 例、無効 9 例で有効率は 55% であった。

副作用では 5 例に GOT、GPT の上昇を認めたが、うち 3 例は手術直度の症例ないし肝硬変を合併する症例であり本剤の影響とは断定できない。聴力について、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。

337. 複雑性尿路感染症に対する Sisomicin の使用経験

高橋靖昌・浜見 学・富岡 収
石神襄次
神戸大学泌尿器科

新しく開発されたアミノグリコシド系抗生物質、Sisomicin について以下のような検討を行なったので報告する。

1. 抗菌力

臨床から分離した *Pseudomonas* 27 株、*Serratia* 83 株について本剤に対する抗菌力を GM と比較検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法に準じ、接種菌量は $10^8/\text{ml}$ である。*Pseudomonas* では本剤で $3.12 \mu\text{g}/\text{dl}$ に、GM で $25 \mu\text{g}/\text{dl}$ にピークを認めた。*Serratia* では本剤、GM ともに $6.25 \mu\text{g}/\text{dl}$ にピークを認めた。

2. 臨床成績

複雑な尿路感染症 15 例に本剤を使用した。対象疾患は腎盂腎炎 11 例、膀胱炎 4 例の計 15 例で年齢は 26 才～86 才で男 14 例、女 1 例であった。投与方法は 1 日 100～500 mg を 2～3 回に分割し全例筋注とし投与日数も全例 5 日間とした。結果は 15 例中著効 5 例、有効 3 例、無効 7 例で有効率 53.3% であった。疾患別にみると腎盂腎炎 11 例では著効 5 例、有効 1 例、無効 5 例、膀胱炎 4 例では有効 2 例、無効 2 例であった。本剤投与前の尿中から分離した菌は 17 株で、このうち、*Serratia* が最も多く 5 株、*Enterobacter* 3 株、*Pseudomonas*、*E. coli*、*P. mirabilis* がそれぞれ 2 株、*Klebsiella*、*Citrobacter*、*P. rettgerii* がそれぞれ 1 株ずつであった。主な起炎菌別効果では *Serratia* 5 例中著効 2 例、無効 3 例、*Pseudomonas* 2 例はいずれも無効、*E. coli* 2 例中有効 1 例、無効 1 例、*Enterobacter* 3 例中著効 2 例、無効 1 例、*P. mirabilis* 2 例中有効 1 例、無効 1 例であり、*Citrobacter* 1 例は著効、*Klebsiella* の 1 例は有効であった。副作用については全例に、血液像、BUN、クレアチニン、GOT、GPT を検討し、2 例に GOT、GPT の上昇を認めた以外、特記すべき副作用は認めなかった。

338. 尿路感染症に対する Sisomicin の基礎的ならびに臨床的検討

土井達朗・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学泌尿器科

目的 新しいアミノ配糖体系抗生物質 Sisomicin の尿路感染症に対する薬効性を検討する目的で、臨床分離株に対する抗菌力、吸収・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* 113 株, *K. pneumoniae* 74 株, *Serratia* 9 株について、化療標準法にしたがい Sisomicin および Gentamicin の MIC を測定した。

2. 吸収・排泄 健康成人男子 1 例について Sisomicin 1 回 50 mg 筋肉内投与後の血中および尿中濃度をカップ法により測定した。

3. 臨床的検討 慢性尿路感染症 17 例に対し、1 日量 100 mg (分 2) の Sisomicin を 5 日間筋肉内投与し、臨床効果ならびに副作用の検討を行なった。なお、尿管皮膚瘻術または腎瘻術を施行した症例については、左右腎を 1 例と数え効果判定を行なった。

結果

1. 抗菌力 *P. aeruginosa* に対する MIC の peak は原液接種では Sisomicin が 0.39 $\mu\text{g/ml}$, Gentamicin が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。原液接種の場合、Sisomicin では全株 6.25 $\mu\text{g/ml}$, Gentamicin では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で全株とも阻止され、耐性株はみられなかった。また、両薬剤とも接種菌量による抗菌力の差は著明でなかった。

K. pneumoniae では、Sisomicin の peak は 0.39 $\mu\text{g/ml}$, Gentamicin の peak は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、両薬剤とも接種菌量による抗菌力の差は著明でなかった。原液接種の場合、Sisomicin, Gentamicin とも全株 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で阻止され、耐性株はみられなかった。

Serratia では Sisomicin の peak は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で Gentamicin と同様のすぐれた抗菌力を示した。

2. 吸収・排泄 Sisomicin 50 mg 筋注後の血中濃度は 30 分後に 20 $\mu\text{g/ml}$ と peak を示し、6 時間後にも 1.2 $\mu\text{g/ml}$ の活性を認めた。尿中排泄は最高 124 $\mu\text{g/ml}$ の尿中濃度を示し、6 時間までの尿中回収率は 56% であった。

3. 臨床効果 19 例全例が慢性症で、58% の有効率を示した。部位別では、膀胱炎は 10/12 と他に比してよい有効率を示した。留置カテーテルの有無では、非留置群は 83% と良い有効率を示したが、留置群の有効率は

13% であった。副作用は GOT, GPT, Al-P の軽度上昇を示した 1 例だけに認めた。

結論

カテーテル留置例が多いためか、抗菌力から期待できるほどの臨床効果は認めなかったが、ほぼ Gentamicin と同じ程度の臨床効果を期待できるすぐれた抗生物質であると思われた。

339. 泌尿器科領域におけるシソマイシンの検討

河村信夫・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

シソマイシンの泌尿器科領域における有用性を基礎的および臨床的に検討した。

基礎的には尿路感染症由来の保存菌株に対するシソマイシンの抗菌力を、化学療法学会標準法により測定した。

臨床的には尿路感染症を有する患者を対象にシソマイシン 1 日 50~150 mg を筋注し、その効果を検討した。

その結果、保存菌株に対しては、シソマイシンは *E. coli* では 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella* sp. では 0.78 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus* sp. では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを有し、*Klebsiella* に対して抗菌力の強いことが示された。

臨床的には 18 例の尿路感染症にシソマイシンを投与し、有効 15 例、無効 3 例の結果を得た。うち 3 例は急性単純性膀胱炎および急性腎盂腎炎に対して 100~150 mg の one shot 療法を行なった症例で、急性単純性炎症には、この投与方法でも有効なことがあることがわかった。その他の症例については、1 日 75~100 mg を 3~20 日間投与し、除菌効果、尿中白血球数、自覚症状から、その効果を判定した。また細菌を検出し得ず、脱落した 4 例については副作用について検討し、合計 22 例を検討の対象にした。副作用については、自覚的にも、また臨床検査上でも顕著なものはみとめられなかった。

また臨床例について、細菌種別にシソマイシンの効果を見ると、*E. coli* 7 例には全例有効、*Pseudomonas* 3 例には 2 例有効、1 例無効、*Proteus*, β -*Strept.* の各 2 例には全例有効、*Klebsiella* の 1 例には有効という結果が出た。

全体的に見てシソマイシンは泌尿器科領域においては副作用も少く、有効率は高く、有用な薬品と考えられる。

340. Sisomicin の尿路感染症に対する臨床的検討

宮村隆三・高安久雄

東京大学泌尿器科

目的 新しいアミノ糖系抗生剤である Sisomicin を尿路感染症患者に投与し、その有用性を検討した。

結果 急性膀胱炎 1 例、急性腎盂腎炎 5 例、慢性膀胱炎 4 例、慢性腎盂腎炎 2 例の計 12 例につき検討した。

投与量は、50 mg×2、4~7日間投与を 9 例、50 mg×3、7 日間を 1 例、75 mg×1、4 日間を 2 例に投与した。

効果は著効 4 例、有効 3 例、無効 5 例（有効率 58.3%）であった。検出菌は *E. coli* 3 例、*Enterobacter* 6 例、*Prot. mirab.* 1 例、*Klebsiella* 2 例、*Pseudomonas* 4 例で、薬剤投与後、菌の消失したものは、*E. coli* 3/3、*Enterobacter* 3/6、*Proteus mirab.* 1/1、*Klebsiella* 2/2、*Pseudomonas* 4/4 であった。投与前の検出菌の一部に MIC を測定したが、*Proteus mirab.* 0.4 μg/ml、*Klebsiella* 1.6 μg/ml、*Pseudomonas* 3.1 μg/ml (2 例)、*Enterobacter* 6.2 μg/ml であった。

副作用は急性膀胱炎（急性副睾丸炎を合併）の 1 例で GOT か 45→94、GPT 38→95 と上昇したが、その後正常値にもどった。

その他、特別の副作用は認められなかった。尿路感染に対し有効な薬剤と考えられる。

341. Sisomicin の産婦人科領域における臨床応用

松田静治・丹野幹彦・柏倉 高

松本治朗

順天堂大産婦人科・江東病院産婦人科

目的 Sisomicin は Gentamicin (GM) に類似した新しいアミノ配糖体系抗生剤であるが、本剤の産婦人科領域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試験を行なうほか尿性器感染症について臨床効果を検討した。

方法 尿性器由来の *E. coli* 26 株、*Klebsiella* 15 株、*Proteus mirabilis* 8 株、*Pseudomonas* 20 株を用いた治療標準法で MIC を測定した。臨床応用では急性尿路感染症（腎盂腎炎）3 例、慢性および複雑性尿路感染症 8 例に対し 1 日量 100~150 mg を 4~7 日間投与し、臨床効果および副作用の検討を行なった。さらに性器感染症 3 例にも同様な検討を試みた。

結果 本剤の抗菌作用は *E. coli*、*Klebsiella* においては MIC のピークがそれぞれ 0.78 μg/ml、0.39 μg/ml

にあり、GM とほぼ同様の感受性効果が得られ、*Proteus mirabilis* では MIC 1.56 μg/ml 以下で発育が阻止された。*Pseudomonas* に対する MIC は 1~2 管程度 GM より低い結果 (MIC のピークは 1.56 μg/ml) が得られ、本剤の優れた抗菌力が窺われた。

臨床成績では急性腎盂腎炎の 3 例は全例が有効、慢性および複雑性尿路感染症（膀胱炎 7 例、腎盂腎炎 1 例）における有効率は 1 日 150 mg 投与群で 100%（4 例共有効）、100 mg 投与群では 75%（4 例中 3 例有効）の結果を得た。その他、少数例ながら性器感染症の 3 例（感染流産、子宮内膜炎など）の使用成績はいずれも有効と判定した。なお本剤投与による副作用の出現はとくに認めていない。

342. 整形外科領域における Sisomicin の使用経験

笠間公憲・伊丹康人・吉田完彦

西川聖人・中島公和・山本 勝

東京慈恵会医科大学整形外科学教室

（目的） Sisomicin は、グラム陽性菌からグラム陰性菌におよぶ広い抗菌スペクトラムを有する点において、注目される新しい抗生物質である。今回、われわれは、この抗生物質について臨床的検討を行なったので報告する。

（方法） 対象は、整形外科領域での代表的感染症である化膿性骨髄炎 7 例、化膿性関節炎 2 例、挫減創 1 例の計 10 例である。投与量は、全身投与の場合、小児では 25 mg 朝・夕 2 回、成人では 75 mg 朝・夕 2 回とした。投与期間は、最短 2 週、最長 7 週である。病巣搔爬後に局所洗浄療法を行なったものには、生理食塩水 500 mg に Sisomicin 50 mg を溶解し、これを 1 日 2.5~3.5 L 用いた。この治療法を行なった症例は 2 例で、それぞれ 2 週間局所洗浄を行ない、Sisomicin の総使用量は 3600 mg、4500 mg である。また、この期間は、全身投与は行なわなかった。なお、効果判定は教室の判定規準に従い、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で行なった。

（結果） 有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、単純有効率は 80% であった。無効例は、糖尿病の 69 才の女性で、ブ菌による化膿性骨髄炎である。臨床症状の改善が全く見られなかった。この症例は、糖尿病のコントロールにも極めて長期間を要した。従来から言われている、糖尿病に合併した感染症の治療の難しさを改めて痛感した症例である。やや有効となった症例は、交通事故による足部の挫減創に感染を生じたもので、Sisomicin を 7 週間投与したが、臨床症状の軽度改善をみただけで、緑膿菌は減少せず、やむなく切断した症例である。

骨髄炎の治療法には、手術療法と正しい抗生物質の投与が必要であるが、Sisomicin は、感受性菌による骨髄炎の治療にはもちろんのこと、広いスペクトラムを有することから、起炎菌の検出できない症例に対しても、効果の期待できる抗生物質であろう。また、副作用は全く認められなかった。

(まとめ) Sisomicin は、広いスペクトラムを有すること、毒性の軽微なことから、適当な手術療法と相まって、今後、整形外科領域の感染症に対し、大いに利用されるものと考えられる。

343. Sisomicin 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

新潟大学眼科教室

新アミノ配糖体系抗生剤、Sisomicin の眼科臨床応用のために、基礎的、臨床的検討を行なった。

1. 抗菌作用 教室保存菌株に対する抗菌力は、KOCH-WEEKS 菌 0.73 $\mu\text{g/ml}$ 、MORAX-AXENFELD 菌 0.19~0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、肺炎球菌 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、ジフテリー菌 0.19 $\mu\text{g/ml}$ 、淋菌 0.19 $\mu\text{g/ml}$ 、レンサ球菌 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、ブドウ球菌 <0.19~1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、緑膿菌 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床分離菌株感受性 *Ps. aeruginosa* 20 株は $\leq 0.19\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の範囲に分布して、分布の山は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあって 10 株、50% が占めていた。*S. aureus* 20 株は $\leq 0.19\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の間に分布して、9 株、45% が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で分布の山を示した。

3. 血中濃度 健康成人に 1.9~2.0 mg/kg を 1 回筋注した際、1/2 時間後 18.8 $\mu\text{g/ml}$ の peak に達して以後比較的すみやかに減少し、6 時間後 2.35 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

4. 眼内移行 家兎に 20 mg/kg 筋注すると、前房水内へ 1 時間後 4.73 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられて、6 時間後も 3.0 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を示した。房血比は 1 時間で 13.14% である。

2 時間後の眼組織内濃度を検討すると、外眼部では外眼筋に 12.55 $\mu\text{g/g}$ でもっとも高い移行がみられ、次いで強膜 6.31 $\mu\text{g/g}$ 、眼瞼 2.13 $\mu\text{g/g}$ であった。眼球内部においては、網脈絡膜に 7.04 $\mu\text{g/g}$ の高濃度をみとめて硝子体にも 4.38 $\mu\text{g/ml}$ とかなり高い移行を示し、虹彩毛様体 3.06 $\mu\text{g/g}$ 、前房水 6.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

5. 臨床成績 麦粒腫 2 例、慢性涙囊炎 2 例、角膜潰瘍 3 例、強膜膿瘍、全眼球炎、眼窩感染各 1 例、計 10 例に、本剤 1 回 50 mg または 100 mg を 1 日 1~3 回筋

注して経過を観察した。投与日数 3~10 日間で総量 200 mg~1,500 mg を注射して、8 例に有効、1 例やや効で無効 1 例である。

副作用として、2 例に注射痛を訴えたがその他、肝腎機能検査、聴力検査で異常所見はみられなかった。

344. Sisomicin による耳鼻咽喉感染症の基礎的、臨床的検討

三辺武右衛門・村上温子・小林恵子
関東通信病院耳鼻科

徐 慶一郎・稲福盛栄
同 微生物検査科

アミノ配糖体系の Sisomicin について基礎的、臨床的に検討した成績について報告する。

病巣分離の緑膿菌 35 株に対する SISO, GM, DKB の感受性分布では、SISO の MIC のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にみられ、GM のピークは 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、DKB の MIC のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にみられた。

SISO 50mg 筋注後の血中濃度は、そのピークは 30 分にあり、約 3.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間後にもなお 0.5 $\mu\text{g/ml}$ が測定された。

臨床成績 耳漏から緑膿菌を検出した化膿性中耳炎 15 例につき、本剤を 1 日量 100 mg を 1~2 回に分け筋注を行ない治療した。このうち亜急性化膿性中耳炎から急性乳様突起炎をおこし、耳漏から黄色ブドウ球菌と緑膿菌と緑膿菌を検出した症例が 2 例みられた。この例は本剤の投与によって奏効し治療したことは、緑膿菌感染症に対する本剤の優れた治療効果を示すものと考えられることができる。

副作用 本剤を比較的大量 1,800 mg (18日)、1,300 mg (18日) 使用した症例について、治療後の聴力検査では聴力障害所見はみられなかった。

345. 耳鼻咽喉科領域における Sisomicin の基礎的、臨床的研究

岩沢武彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

Sisomicin (SMC) は、新規に開発された aminoglycoside 系抗生物質である。

SMC の抗菌力は、寒天平板希釈法で標準菌株に対してグラム陽性、陰性菌に対して強い抗菌力を有し broad spectrum の antibiotic といえる。耳漏分離の Coagulase 陽性 *Staphylococcus aureus* 80 株に対しては 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークが認められ、また病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60 株に対して SMC の MIC

ピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお他病巣分離の *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* についても抗菌力を調べた。

SMC 40 mg 筋注後の健康成人の血中濃度の時間的推移およびヒト口蓋扁桃、上顎洞粘膜組織への移行活性値も測定し、Biophotography で裏づけしえた。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症に対して SMC の筋注療法を行ない臨床治療効果を検討した結果、とくに副作用なく良好な治療成績をえたので報告する。

346. Sisomicin の聴器毒性について

秋吉正豊

東京医科歯科大学難治疾患研究所

Sisomicin (SISO) の聴器に対する影響をモルモットを用いた動物試験で検索し、その結果に基づいて臨床予定投与量の聴器に対する安全性を考察した。

1. 動物試験。実験材料と方法。51 匹の Hartley 系モルモットを用い、SISO 100, 50, 25 mg/kg と gentamicin (GM) 100, 50, 25 mg/kg とをそれぞれ 28 日間筋注した。聴覚検査にあたっては、耳介反射消失を聴覚障害の parameter とし、200 Hz から 20 KHz までの広範囲周波数域における周波数別耳介反射試験を、注射開始前、注射実施期間中 (週 1 回づつ) に行ない、耳介反射消失周波数の拡がり測定した。実験終了時に動物を生体灌流固定し、切除した内耳を通常にしたがい水平断セロイジン連続切片とし、染色を行なった。病理組織学的検索にあたっては、聴覚系では抗生物質の障害を最も受けやすい外有毛細胞の消失をラセン器の障害の parameter とし、外有毛細胞消失の 1 回転下端からの拡がりを観察した。平衡感覚系では機能検査を行なわなかったが、前庭器の有毛細胞の消失範囲を検索し、前庭器の障害を観察した。

2. 結果。a) 100 mg/kg と 50 mg/kg の投与量での耳介反射消失周波数の拡がり外有毛細胞消失の拡がりからみると、SISO の内耳障害は GM よりも軽いように考えられる。b) 病理組織学的には前庭器に対して、SISO と GM は障害を与える可能性がある。c) 25 mg/kg の投与量では、SISO 投与により、耳介反射消失はどの周波数にも起こらなかった。組織学的に外有毛細胞消失は 1 回転下端付近に限局して部分的にみられ、その頻度は高くなかった。前庭器の有毛細胞の消失は小範囲であった。すなわち 25 mg/kg では SISO による内耳障害は非常に軽かった。

3. 臨床予定投与量の安全性。SISO 25 mg/kg と KM 200 mg/kg との 28 日間の動物試験の比較から、10 分の 1 量の臨床投与量 (KM 20 mg/kg, SISO 2.5 mg/kg)

の安全性を考えると、SISO 2.5 mg/kg のヒトの聴器に対する安全性はかなり大きいと考えられる。

347. 新セファマイシン系抗生物質セフォキシチン (CFX) の一般薬理作用

明石 章・田中 真・中 信一

広橋正章・入江 清・広川和憲

渡辺和男

第一製薬株式会社研究所

1) 中枢神経系に対する作用 CFX (30~300 mg/kg i. v.) はマウスの行動および外観の生理状態、自発運動、ラットの条件回避反応、ウサギ体温、マウスおよびラットの痛覚、薬物あるいは電撃によるマウスの痙攣などに対して影響を与えなかった。300 mg/kg, i. v. でウサギの皮質脳波は投与後 2~18 分間に亘って徐波化し、海馬 θ 波は消失したが、これらは外来刺激 (音、接触) によって速やかに覚醒化した。2) 呼吸・循環器系に対する作用 CFX の 30 および 100 mg/kg, i. v. 投与で麻酔ネコの呼吸、全身血圧、心拍数、左室内圧、左室内圧 dp/dt、心収縮係数、股動脈血流量および心電図にほとんど作用なく、300 mg/kg, i. v. においても呼吸深度の増大 (約 7%) および平均血圧の上昇 (最大約 15 mmHg) 以外は有意の変化が認められなかった。また、300 mg/kg, i. v. 投与によって麻酔イヌの全身血圧は一過性に約 20 mmHg 下降したが、下降に先行して僅かに上昇例もみられた。股動脈および総頸動脈血流量はそれぞれ約 60 および 30% 増加し、両動脈の血管抵抗は減少した。3) 自律神経系に対する作用 CFX は 300 mg/kg i. v. 投与でウサギ瞳孔および麻酔ネコの上頸部交感神経節前線維の電気刺激による瞬膜の収縮に対して影響なく、麻酔イヌにおける norepinephrine の昇圧作用および acetylcholine の降圧作用に対しても影響を与えなかった。4) 平滑筋に対する作用 CFX は 10^{-3}g/ml の高濃度においても各種 spasmogen によるモルモット摘出回腸および摘出輸精管の収縮にほとんど拮抗せず、ラット摘出子宮の自動運動にも無作用であった。また、300 mg/kg, i. v. 投与でマウスの腸管輸送能に変化はなかったが、麻酔イヌでの生体位空腸運動は一過性に低下したのち亢進し、胃運動は約 15 分間に亘って抑制された。5) 腎機能に対する作用 CFX の 30~300 mg/kg, i. v. 投与によってラットの尿量および尿中 Na^+ , K^+ および Cl^- の排泄量は増加傾向を示すに止まった。

以上の結果、CFX は高用量において、イヌ生体位消化管運動に対して一定の作用を示す以外、本化合物には中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系などにおいて顕著な作用は見当らなかった。

348. 新セフェマイシン系抗生物質セフォキシチンの抗菌活性に関する基礎的検討

長田恭明・中条正行・小河秀正

第一製薬・研

目的 セフォキシチン (CFX) の抗菌活性についての基礎的評価を、抗菌スペクトル、臨床分離株感受性分布、抗菌作用におよぼす諸因子の影響、試験管内耐性獲得性およびマウス感染防禦効果の点から行なった。

方法 使用菌株は、研究室保存 19 菌種 67 株 (G-50 株, G+17 株) および臨床分離株 10 菌種 948 株 (G-760 株, G+188 株) を対象とし、化療標準法によって MIC を測定した。またそのうちの代表菌株 18 株を用いて、接種菌量、培地 pH、血清添加等の抗菌力におよぼす影響についてブイヨン希釈および寒天希釈法で検討した。*in vitro* 耐性獲得性は、*E. coli*, *Pr. mir.*, *Pr. vul.* および *S. aureus* のブイヨン継代法によって 10 代継代間の耐性上昇度を測定した。マウス感染防禦効果は、生後 4 週令の STD-ddY 系雄マウスに *E. coli*, *Pr. vul.*, *Pr. mir.*, *Ent. cloacae*, *S. aureus* の 10^8 /ml 菌液を腹腔内接種し感染直後および 6 時間後に薬物を尾静脈内投与し 1 週間後の生存率から ED₅₀ 値を計算した。

結果 CFX の抗菌スペクトルは他の CS 剤や PC 剤にくらべると G-菌に高く、G+菌に比較的低いことが明らかにされた。ただし緑膿菌に対しては不活性であった。臨床分離株の感受性試験でも同様で、とくに β-ラクタマーゼ産生菌群に対しては、対照の CEZ や CET よりもはるかに高い活性を示した。中でも *Pr. vul.* や *Ser. marces.* に対しては、他剤にくらべて有意に高い活性を示した。CFX の抗菌活性は、他の CS 剤同様、接種菌量の増加に伴って多少低下するが、血清添加では影響されず、培地 pH の上昇によって多少の活性上昇がみられたが、菌種によっては不変であった。試験管内耐性獲得性は低く、CEZ とほぼ同程度であったが、*Pr. vul.* では CEZ よりもはるかに低獲得性で 10 代継代中ほとんど耐性獲得がみられなかった。マウス感染防禦効果は、*E. coli* に対しては CEZ とほぼ同程度の効果を示したが、*Proteus* 群、*Ent. cloacae* に対しては、CEZ, CET よりもはるかに高い効果を示した。一方、*S. aureus* に対しては、CEZ よりも低く、CET よりやや高い効果を示した。

結論 CFX は、G-菌群、とくに β-ラクタマーゼ産生菌群に高い活性を示し、菌種によってはアルカリ域で活性上昇がみられた。

349. Cefoxitin に関する細菌学的評価

西野武志・平井芳美・戸辺建介
山岡正暢・大崎節子・高井かつみ
中沢昭三

京都薬大微生物

新しい cephamycin 系抗生物質 cefoxitin (CFX) に関する細菌学的評価を cephalothin (CET) cefazolin (CEZ) を比較薬剤として検討し、次のような成績を得た。

1. 抗菌スペクトラムでは、グラム陽性菌群に対して CET, CEZ に比べやや劣る抗菌力を示したが、グラム陰性菌群に対して、CET より優れ、CEZ とほぼ同程度の感受性を示した。しかし *Serratia*, Indole 陽性 *Proteus* 等に対して、CEZ より優れていた。

2. 臨床分離株に対する感受性分布では、*E. coli* に対して、6.25 μg/ml に 1 峰性のピークを有する分布を示し、CEZ とほぼ同程度であった。Indole 陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Yersinia*, cephalosporin 耐性 *E. coli*, 耐性 *Klebsiella* に対して、優れた抗菌力を示した。

3. 抗菌力におよぼす諸因子の影響について検討したところ、接種菌量の増減により抗菌力の変動はあまり受けなかった。また培地 pH の影響では、グラム陰性菌に対する CET, CEZ の抗菌力は酸性域で増強するが、CFX のそれはアルカリ域で増強することがわかった。

4. β-lactamase に対する安定性について検討したところ、CFX は非常に安定であることを確認した。

5. マウス実験的感染症に対する治療効果において、CFX, CET, CEZ の MIC が同一の *E. coli* を用いた場合、低い感染菌量での ED₅₀ は CEZ ≤ CFX < CET の順であり、高い感染菌量では CFX ≤ CEZ < CET の順となった。cephalosporin 耐性の *E. coli*, *Serratia*, *Proteus* に対して CFX は CET, CEZ より優れた治療効果を示した。

6. マウス実験的大腸菌感染症を用い、CFX の投与方法を検討したところ、CFX 1 回投与の ED₅₀ に比べ、投与間隔 0.5 および 1 時間での分割投与の ED₅₀ は減少した。しかし投与間隔 2 時間以上での分割投与の ED₅₀ は増大した。このことは、連続した接触時間が長いほど、有効性が優れていることを示している。しかしこれは単に、臨床使用上、頻回投与のほうが良いという根拠にはならないと考える。むしろ penicillin, cephalosporin 類の中で、CFX は分割効果の少ない薬であった。

350. セフォキシチンの抗菌力に対する検討

清水竜作・松田正毅・大山 肇

富山県立中央病院

セファロsporin酸の7位にメトキシ基を有するセファマイシン系の誘導体、セフォキシチンが Merck Sharp & Dohme Research Laboratories で開発され、グラム陽・陰性菌に対し、とくに *Proteus vulgaris* に強い抗菌性を示すことが見出された。

そこで私どもは臨床材料から最近分離された臨床分離株、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, *Proteus* 28株, *Ps. aeruginosa* 21株, *Acinetobacter* 2株, 計 148株についての抗菌力を検討した。

抗菌力の測定は日本化学療法学会標準法に従い、寒天平板希釈法により MIC の測定を行なった。

なお、セフォキシチンは化学構造から従来のセファロsporin C系とは異なる抗生物質に属するとはいえ、作用機作の点ではペニシリンやセファロsporinと同様に細菌の細胞壁合成阻害に関与することから、セフォキシチンと同時にアミノベンジルペニシリン、セファロリジンおよびセファロチンについても比較検討を行なった。

351. Cefoxitin の抗菌力

采 孟・池内 澄・三橋 進

群大・微生物

目的 新 β -lactam 系抗生物質 Cefoxitin (CFX) の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力を Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CFT) を対照として測定した。加えて、 β -lactam 系抗生物質への耐性機作に重要な役割をもつ β -lactamase に対する CFX の安定性について検討した。

方法 *in vitro* 抗菌試験：臨床分離株各 25~324株の *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, および教室保存の β -lactam 系抗生物質耐性菌 11 菌種 146株を用い、MIC および MBC を測定した。*in vivo* 抗菌力の測定：*E. coli*, *P. morganii*, *S. marcescens*, *S. aureus* を用いたマウス (ICR-JCL, ♂, 18~20g) 腹腔感染に対する感染防禦効果 (ED₅₀) を LITCHFIELD-WILCOXON の方法で測定した。

成績 CFX は、グラム陰性菌、陽性菌に優れた抗菌効果を示し、MIC またはそれより高い濃度では CFX の作用は殺菌的であった。グラム陰性菌に対しては、CEZ

とはほぼ同等、また、CET よりも優れた抗菌力を示した。とくに、CFX は CEZ, CET 耐性の indole 陽性 *Proteus* 群, *S. marcescens* に対し、顕著な抗菌力を示した。また、 β -lactam 系抗生物質耐性菌に対する抗菌力も優れていた。しかし、CFX は他の 2 剤と同様、*P. aeruginosa*, *E. cloacae* に対しては無効であった。陽性菌に対する抗菌力は CET > CEZ > CFX の順であった。

マウス感染防禦試験では、*E. coli*, および *S. aureus* 感染に対し、ほぼ *in vitro* 抗菌力を反映する成績を得た。とくに、CFX は *S. marcescens*, *P. morganii* 感染に対する ED₅₀ が 1~2 mg/mouse であり、CEZ, CET (ED₅₀ : >8 mg/mouse) に比べその効果は大であった。

CFX は本剤感受性菌、耐性菌由来の β -lactamase に対し、他の β -lactam 系抗生物質より極めて安定であることが特徴であった。

考察 CFX の抗菌力は、総じて CEZ と同等で CET より優れており、その特徴は、近年、多剤耐性のため臨床で重視されつつある *S. marcescens*, *Proteus* 群に有効であることと思う。その 1 因は、 β -lactamase に対する安定性にあると思う。

352. Cefoxitin の各種 β -ラクタマーゼに対する安定性と β -ラクタマーゼ産生菌に対する効果

沢井哲夫・山岸三郎

千葉大・薬・微生物薬品化学

目的 セファマイシン系の新 β -ラクタム抗生物質 cefoxitin (CFX) について、 β -ラクタマーゼの基質、あるいは活性阻害剤としての性質および β -ラクタマーゼ産生菌に対する *in vitro* 抗菌力を既知の β -ラクタム抗生剤 (APC, CPC, CET, CEZ) を比較薬剤として検討した。

方法 β -ラクタマーゼはペニシリナーゼ (PCase) 1 種 (Rプラスミドの I 型 PCase), セファロsporin ナーゼ (CSase) 5 種 (*E. coli*, *P. morganii*, *P. vulgaris*, *C. freundii*, *Ser. marcescens* の CSase) を用いた。

酵素材料は菌体のソニケーター破砕液遠心上清または上清のゲル濾過法による部分精製標品を用いた。 β -ラクタマーゼ活性は SARGENT 法で測定。Ki 値および低基質濃度での分解速度は NOVICK のマイクロード法で測定した。MIC の測定はハートインフュージョン寒天を用い、平板希釈法で行なった。接種菌量は 3×10^6 cells/ml 1 白金耳, 37°C 18 時間培養後 MIC を判定した。

成績 CFX は高濃度 (8 mM), 低濃度 (100 μ M) のいずれの条件下でも 6 種の β -ラクタマーゼによってほ

ほとんど分解されなかった。(pH 7.0, 30°C, 1 hr) 生理的濃度に近い 100 μM (45 $\mu\text{g}/\text{ml}$) での CFX の相対的分解速度 (各 β -ラクタマーゼによる CET の分解速度を 100 とする) は, R プラスミド PCase (0.94), *E. coli* CSase (0.09), *P. morgani* CSase (0.07), *C. freundii* CSase (0.26), *Ser. marcescens* CSase (0.001) であり, 既知薬剤に比較して β -ラクタマーゼにきわめて安定であった。

E. coli, *P. morgani*, *C. freundii* の CSase に対する CFX の K_i 値 (CET を基質として測定) は, それぞれ 1 μM , 8 μM , 18 μM であり, CFX が CSase の強力な活性阻害剤となることを示した。

E. coli, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. morgani*, *C. freundii* 7 菌種の β -ラクタマーゼ産生菌株の多くに対する CFX の MIC は 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下であり, 比較薬剤に比べ β -ラクタマーゼ産生菌に有効であった。但し, 極度に多量の CSase を産生する菌株とクロモゾーム性 CSase を産生する *E. coli* は CFX に中等度耐性 (MIC 200~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を示した。

353. 新セファマイシン系抗生物質セフォキシチン (CFX) のラットにおける代謝

佐々野 博・立沢晴男・斎藤 董
佐野光司

第一製薬(株)研究所

目的 CFX の生体内動態を知る目的で, 実験動物に CFX- ^{14}C を静脈内投与し [40 mg/kg, 単回および 7 日間連続投与 (b. i. d.)], 血中濃度, 組織内分布, 尿, 糞および胆汁中排泄ならびに血清, 尿, 胆汁, 肝および腎中代謝物について検討した。

方法 実験動物として正常ラット, 妊娠および授乳中ラットならびに片腎摘出対側腎動脈クリッピングにより作製した実験的腎障害ラットを用いた。測定方法は Radiometric assay および *Staphylococcus aureus* MB-2786 を検定菌とする Paper-Disk 法の Bioassay で行なった。

結果 (I) 単回投与した場合 (1) 血中濃度は 2 相性の推移を示し, 全血液中濃度の半減期は第 1 相では 23.4 分, 第 2 相では 16.9 時間であった。血清のバイオアッセイ値とラジオアッセイ値は経時的に分離し, これは CFX の血清たんぱくへの結合率が経時的に増大することに起因することが分った。(2) 組織内濃度は投与後 5 分値で, 腎>肝>甲状腺>肺>脳下垂体>心, 膵>副腎>睪丸, 脾>筋>胸腺>脳の順であった。(3) CFX は主として尿中に排泄され, 投与後 72 時間までに投与量の 75.4% が尿中に, 8.5% が糞中に排泄された。胆汁

中へは, 投与後 24 時間までに投与量の 36.4% が排泄され, また, 腸肝循環の存在も認めた。(4) 尿, 胆汁, 肝および腎においてはいずれの場合もバイオアッセイ値とラジオアッセイ値とがほぼ一致し, 尿中排泄物は T. L. C. 的にも単一スポットを呈した。このことは CFX がほとんど未変化体として尿中に排泄されることを示唆している。(II) 連続投与した場合 (1) 全血液中濃度の投与前値と投与後 30 分値は投与開始後 4 日目まで上昇し, 以後平衡に達した。(2) 組織間の濃度順位は単回投与時と類似していた。(3) 単回投与時と同様に, 主排泄経路は尿中であり, 連投による排泄の遅延は認められなかった。(4) 尿においては単回投与時と同様に, バイオアッセイ値とラジオアッセイ値とがほぼ一致した。(III) 妊娠および授乳中ラットでは胎盤, 胎仔 (trace) および乳汁に CFX の移行を認めた。(IV) 実験的腎障害ラットにおいては, 尿中排泄の抑制に対応した胆汁中排泄の代償性の増大が認められた。

354. 新セファマイシン系抗生物質セフォキシチン (CFX) の体内分布, 代謝, 排泄について

長田恭明・池内 澄・小河秀正
第一製薬・研

目的 セフォキシチン (CFX) の静注後の体内分布, 代謝, 排泄について実験動物 (マウス, ラット, サル) およびヒトでは東大医科学研究所内科で行なわれたセファロチン (CET) を対照薬とした第 1 相試験の検体入手し検討した。

方法 CFX の体液内 (血清, 胆汁, 尿) 濃度はディスク法, 臓器内濃度はカップ法により測定した。検定菌には CFX は *S. aureus* MB-2786, 対照薬は *B. subtilis* ATCC6633 を用いた。マウスは, STD-ddY 系雄, 体重 20~22 g のものを 1 群 5 匹とし各薬物を 50 mg/kg の割合に尾静脈内投与し, 5, 10, 30, 60, 120 分後にそれぞれ放血と殺し, 各臓器は PBS で 5 倍薬剤とした。ラットは, ウィスター系雄体重 250~300 g のものを 1 群 4 匹とし CFX および CEZ を 20, 40, 60 mg/kg の割合に尾静脈内投与し, 15, 30, 60, 120 分後に放血と殺し, 血清, 臓器はマウスと同様に処置し, 尿, 胆汁については麻酔ラットからカテーテル採取した。サルは, 体重 2.5~3.0 kg のカニクイザルを 1 群 5 匹とし, 各薬物を 20, 40, 80 mg/kg 伏在静脈内投与し, 15 分, 1, 2, 4 時間後に股静脈から採血した。ヒトは, 健康男子の被験志願者 6 名の 5 分間静注と 30 分点滴について, それぞれのクロスオーバーテストの血清および投与 6 時間後までの各時間尿を検体とし, 尿中代謝物は, ラットお

よびヒトについて TLC バイオオートグラフィーによって検討した。

結果 血中濃度は、マウス、ラットとも投与後速やかに低下し 120 分後ではいずれも trace であった。サルでは投与量の増加に伴って、CFX は 4 時間、CEZ は 6 時間まで測定可能であったが CET ではいずれの投与量でも 2 時間で trace となった。臓器内濃度は、マウスでは肝が最も高く次いで腎であった（対照薬はその逆）が、ラットでは腎、肝、血清、肺、脾の順に高かった（CFX では腎>血清>肝）。投与後 6 時間までのラット尿中累積排泄率は CFX が約 90%、CEZ が約 70% で投与量の増加とともに率低下の傾向がみられた。胆汁排泄率は両剤ともに約 10% であった。ヒト血中濃度は 5 分間静注群のほうが一般に高いレベルを示したが、推移には差がなく 360 分で trace となった。尿中濃度は著しく高く、排泄率はラットと同傾向を示した。

355. Cefoxitin 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・中富昌夫
重野芳輝・田中秀敏・長沢達郎
堀内信夫・泉川欣一・堤 恒雄
岡 六四・広田正毅・森 信興
斎藤 厚・飯田耕三・藤原恒夫
長崎大学医学部第 2 内科

猿渡勝彦・餅田親子・伊折文秋
林 愛・糸賀 敬
長崎大学医学部附属病院検査部

Cepharmycin 系抗生剤 Cefoxitin (CFX) についての基礎的臨床的検討を行なった。

1. 抗菌力

教室保存の標準株 21 株と臨床分離菌 748 株 (*St. aureus* 81, *Salmonella* 36, *Cit. freundii* 53, *Shigella* 44, *E. coli* 81, *Kl. aerogenes* 77, *Ent. aerogenes* 43, *Ent. cloacae* 43, *Se. marcescens* 81, *Pr. mirabilis* 53, *Pr. vulgaris* 25, *Pr. rettgerii* 22, *Pr. inconstans* 8, *Morganella* 42, *Ps. aeruginosa* 52) の計 769 株について、本学会標準法に基づいて CFX と CEZ の MIC (接種菌量 10^8 /ml) を測定し、両者の抗菌力を比較した。*St. aureus* に対しては CEZ が強く、*Enterobacter*, *Proteus* に対しては CFX が強い抗菌力を示した。

2. 人に点滴静注した場合の血中濃度推移

3 例の呼吸器系患者に CFX 4g を 5% 糖 500 ml とともに、2 時間点滴静注した場合の血中濃度は、点滴終了時点でピーク値があって 92~100 μ g/ml の濃度で、そ

の後、速やかに下降して点滴終了後、6 時間目には、測定不能となった。

3. 呼吸器感染症への応用

呼吸器感染症 5 例 (気管支拡張症 1, 慢性気管支炎 1, 細菌性肺炎 3) に本剤を 1 日量 4g, 3~15 日間投与して、有効 1 例, やや有効 1 例, 無効 3 例の結果を得た。1 例に GOT, GPT の軽度上昇 (GOT 26→45, GPT 18→70) がみられたが、投与中止後正常に復した。その他とくに副作用はみられず、現在さらに症例を増して検討中である。

356. Cefoxitin に関する基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・鈴木 寛・宇塚良圭
玉置公俊・岩崎温子・井手政利
渡辺貴和雄

長崎大学熱研内科

目的 PC 系および Cepharmycin 系の β -lactum 型抗生物質は、毒性が低く化学療法効果の高い薬剤であり、抗菌領域拡大と抗菌力増強を目的に各種誘導体が合成されている。今回、Cepharmycin 系新誘導体 Cefoxitin について基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

呼吸器病原菌に対する抗菌力 呼吸器感染症患者喀痰から $\geq 10^7$ /ml 分離された以下の菌について MIC を測定した。肺炎球菌 27 株では、0.39~3.13 μ g/ml に分布し、ピークは 1.56 μ g/ml 16 株で、CER, CEZ, CET の 1/4~1/8, CEX の 2 倍の抗菌力であった。インフルエンザ菌 28 株では、1.56~12.5 μ g/ml, ピークは 12.5 μ g/ml 15 株で、これまでの Cepharmycin 同様抗菌力は低いが、CER, CEZ, CEX より 2~4 倍優れている。肺炎桿菌 9 株では、0.78~12.5 μ g/ml で、CER, CEZ, CET とほとんど同じ値であった。大腸菌 5 株は 3.13 μ g/ml 4 株, 6.25 μ g/ml 1 株で CEZ とほぼ同じであるが、CER, CEZ, CET に見る 25~50 μ g/ml の値の株は存在しない。霊菌 3 株は、他の Cepharmycin がいずれも >100 μ g/ml であるのに対し、本剤は 12.5~25 μ g/ml と中等度の抗菌力を示した。緑膿菌 10 株はいずれも >100 μ g/ml で他の Cepharmycin 同様抗菌力は低い。

ラットにおける臓器内濃度 本剤 50 mg/kg 静注後の臓器内濃度は、腎、肝、血清、肺の順で、静注 5 分後にそれぞれ 350, 93, 73, 27 μ g/ml で、血中半減期は 10.2 分で消失は極めて速やかであり、60 分後には臓器から検出不能となる。

臨床治験成績 現在臨床治験実施中であるが、最終結論の出ている 2 例について記すと、*Proteus mirabilis* による膀胱炎に対し、1g 2 回静注 9 日間投与で有効、

大腸菌による腎盂腎炎に対し同じく 1g 静注 1 日 2 回で有効であった。後者は 34 日間 69g 投与で軽度の顆粒球減少が見られたが、投与中止後直ちに回復した。

結論 グラム陽性球菌については従来の Cephameycin より抗菌力が劣るが、グラム陰性桿菌では抗菌力はやや優れ、他剤が無効の霊菌に中等度の抗菌力を有するなどの特徴を示す。本剤の排泄は極めて速やかであり、有効濃度維持についての検討が必要であるが、尿路感染症には高い有効性が期待される。

357. Cefoxitin の基礎的・臨床的検討

沢江義郎

九大医療短大

柳瀬敏幸

九大第一内科

新しく開発されたセファマイシン系抗生物質である Cefoxitin(CFX) は、これまでのセファロsporin C 系薬剤と異なって Cephalosporinase に耐性で、Cephaloridine (CER) や Cephazolin(CEZ) に耐性のものが多い *Serratia marcescens* や *Proteus vulgaris* などに優れた抗菌力を有しているといわれている。そこで、九大第一内科入院患者から分離された病原菌について、CFX の MIC を測定し、CER, CEZ の MIC と比較検討した。さらに、CFX 1g を 1 時間かけて点滴静注したときの血中濃度、尿中排泄率を測定し、臨床例に応用したときの臨床効果、副作用の有無について検討した。

九大第一内科入院患者から最近分離された各種菌株について、日本化学療法学会標準法により、1 夜培養原液で CFX, CER, CEZ の MIC を測定した。黄色ブ菌 21 株では、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 1 株 (5%) を除いて、大部分が 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、一部が 3.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。腸球菌 4 株では、すべてが 100 ないしそれ以上であった。これらは CER, CEZ の MIC と比べて、1~3 濃度段階劣っていた。大腸菌 23 株では、12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にピークがあり、3 株 (13%) の 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のものを除いて、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ までであった。これは CER と比べて 4 濃度段階近くすぐれており、CEZ とはやや劣っているものもあるが、数段すぐれたものもあった。クレブシエラ 19 株では大部分が 6.25~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上のものが 1 株認められた。これは CER よりやや優れたもので、CEZ に 2 段階劣っていた。エンテロバクター 21 株では、1 株が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、他はすべてそれ以上であり、CER, CEZ とほとんど変らなかった。セラチア 6 株では、1 株が 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、3 株が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、CER, CEZ のすべて 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に比べるとすぐれていた。緑膿菌 20 株では、CER, CEZ と同様、すべて 100

$\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。

健康成人 3 名について、CFX 1.0g をソリタ T-3 の 200 ml に溶解し、1 時間かけて点滴静注したときの血中濃度の平均値は、点滴終了時に 31.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピークとなり、1 時間後には 11.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と急速に減少し、4 時間後には検出できない濃度となった。一方、尿中には注射終了後 1 時間以内に 66~99% 排泄された。

九大第一内科入院患者の急性白血病に合併した黄色ブ菌性敗血症、大腸菌性敗血症、ASI に合併した起炎菌不明の SBE、ホジキン病に合併した不明熱、クレブシエラによると思われる肺炎、ヘモフィルスによる肺炎、水腎症に合併したセラチアと緑膿菌による尿路感染症の計 7 例に、CFX 2~6g を 6~14 日間使用した。肺炎の 2 例はいずれも有効で、黄色ブ菌性敗血症と不明熱にも有効であった。SBE には、やや有効で、大腸菌性敗血症には無効であった。セラチアによる尿路感染症では、セラチアは消失したが、緑膿菌による菌交代症を生じた。副作用として、1 例に腹痛と全身倦怠感、他の 1 例に GOT, GPT の軽度上昇が認められた。

358. 各種感染症に対する Cefoxitin(CFX) の臨床効果

河野通昭・香西勝人・川原久須二

螺良英郎

徳島大学第 3 内科

呼吸器感染症 6 例を含む計 10 例の感染症に Cefoxitin (CFX) を投与し、その臨床効果を検討した。対象患者のうち 8 例は何らかの基礎疾患を有していた。投与法は 1 日 4g を 2 回に分割投与し、溶解液は 20 ml の生理食塩水を用いた。投与期間は 5 日から 13 日間まで種々で総量 14g~44g を投与している。細菌学的検査では呼吸器感染症のうち 4 例がグラム陰性桿菌が検出され、そのうち 2 例は緑膿菌であった。その他の感染症では、グラム陽性菌が検出された。

効果は 10 例中、著効 1 例、有効 3 例で計 4 例に臨床症状の改善が認められた。有効例のうち 2 例は基礎疾患はなく、他の 2 例も胆石、肺結核に合併した感染症であった。無効例はすべて悪性腫瘍あるいは白血病を基礎疾患にもつ症例である。

本剤投与前後で肝機能、腎機能を測定した。肝機能として GOT, GPT, Al-P を検査したが 3 例に投与後の軽度上昇が見られた。このうち 2 例は、白血病、敗血症で無効例であり、疾患自体によるものと考えられる。1 例は GOT 20→53 ku と軽度上昇したが、本剤投与終了後 24 ku と正常化している。また 1 例は投与中に血管痛を訴えたが投与中止には至らなかった。この例では 3 カ月後

にブドウ球菌による皮下膿瘍に対して同様の方法で投与したが血管痛は認められなかった。副作用としては、GOTの軽度上昇が1例に見られただけでその他の例では、尿素窒素にも異常な変動はなく、また、ショック、発疹も認められなかった。

本剤の有効性については合併症の有無による影響が大であり、悪性腫瘍、白血病に合併した感染症6例は全例無効であった。

359. Cefoxitin に関する検討

副島林造・松島敏春・田野吉彦

川崎医科大学呼吸器内科

目的 新抗生物質 Cefoxitin(CFX)の各種患者分離株に対する試験管内抗菌力、点滴静注投与後の血清中濃度ならびに喀痰中移行について検討し、さらに呼吸器感染症患者に使用して臨床効果を検討した。

方法・結果 患者分離 *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* について、寒天平板希釈法により抗菌力を測定し、同時に CET, CER, CEZ のそれと比較した。その結果はほぼ CEZ に類似した抗菌力を示したが、*E. coli* では CEZ 50 μ /ml 以上の耐性菌も、CFX 12.5 μ /ml 以下の濃度で発育阻止が認められた。*Serratia marcescens* に対する感受性は主として 12.5~100 μ /ml の間に分布していた。

血清中濃度は5例について測定を行なったが、2.0g 1時間かけて点滴静注した場合の最高値は 74~105 μ /ml であり、2時間かけて点滴した場合の最高値は 45~55 μ /ml であった。喀痰中濃度は3例について測定したが、いずれも 0.8 μ /ml 以下と低値であった。

臨床観察例は、肺化膿症、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、肺結核混合感染の4例であり、全例1回 2.0g 1日2回点滴静注により投与した。効果は有効2例、やや有効2例であり、とくに副作用と考えられる症状や検査所見は認められなかった。

360. Cefoxitin 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・浅井俱和

川合植英・久保研二・高松健次

河野雅和

大阪市立大学医学部第1内科

β -lactamase 抵抗性セファロスポリンとして新しく開発された Cefoxitin の臨床有用性を検討する目的で、諸種の病巣から分離した *Staph. aureus*, *E. coli*, *Kle-*

bsiella, *Proteus* および *Pseudomonas* の Cefoxitin に対する感受性分布を日本化学療法学会標準法により測定し、同時に測定した CEZ に対する感受性分布と比較した。さらに、内科系感染症に本剤1日 2~6g を点滴静注により投与し、治療効果ならびに副作用の有無について検討した。

抗菌力 前培養原液接種により、*Staph. aureus* は 3.12 μ /ml, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* はいずれも 6.25 μ /ml に Cefoxitin に対する感受性のピークを示し、100倍希釈液接種により抗菌力がほぼ2倍に増強することが認められた。*Pseudomonas* はすべて Cefoxitin 100 μ /ml 以上の耐性を示した。これらの Cefoxitin に対する感受性は CEZ に対する感受性とほぼ同一の成績であるが、*Proteus* では、CEZ より Cefoxitin に対して、より感性を示す菌株が存在する。

臨床成績 現在までに得られた臨床成績は、敗血症1例無効、慢性膀胱炎1例有効、肺癌混合感染2例中1例有効の成績であり、1例に血中尿素窒素の上昇が認められた以外、副作用を認めなかった。現在なお症例を追加し、検討中である。

361. Cefoxitin に関する基礎的、臨床的検討

大久保 滉・岡本緩子・呉 京修

有馬文彦・上田良弘・前原敬悟

関西医科大学第1内科

(目的) 新しいセファマイシン系抗生物質である Cefoxitin (以下 CFX) の有用性を基礎的、臨床的に検討した。

(方法、結果) i) 抗菌力 臨床分離の各種菌株に対する CFX の MIC を測定し、CET, CER と比較検討した(治療標準法)。*Staph. aureus* に対する CFX の MIC は 3.1 μ /ml ピークを示すが CET, CER よりは高い。*E. coli* に対する MIC のピークは 6.2 μ /ml にあり、CET よりは MIC が低い。*Klebsiella*, *Proteus vulgaris* は両剤共に耐性の1株を除いてすべて CFX のほうが CET より低い MIC を示した。*Proteus mirabilis* では CFX, CET に差はなかった。なお100倍希釈接種菌量では MIC に大きな変化を認めなかった。ii) 吸収、排泄 a) 健康成人3例(1g 筋注2名, 1g 静注1名)の血中濃度、尿中排泄を *Staph. aureus* MB2786 を用いる帯培養法で測定した。血中濃度(血清標準線)のピークは筋注時 30', 静注時は 5' で共に 4° でトレースとなる。6時間までの尿中回収率(PBS標準液)は 80%前後であった。b) W系ラットに CFX 100 mg/kg 筋注、臓器内濃度を検定菌 *Sarcina lutea* ATCC 9341,

PBS標準線で測定した。また同様の測定法で臓器エマルジョンにCFXを添加，24時間後の回収率を測定した。臓器内濃度は腎，肝，血清，肺，筋，脾の順で，2°目には低濃度となる。臓器エマルジョン中回収率はすべての臓器で90%以上である。iii) 臨床 肺炎，敗血症，化膿性関節炎，急性腎盂腎炎および回腸炎の各1例，不明熱の3例で，延べ8例に使用した。1回1~3g，1日2~3回点滴静注（1例はone shot静注）した。投与期間は3.5日から最高20日である。有効5例，不明3例である。なお糖尿病性腎症例で投与終了後腎障害が増悪した症例があった。本薬剤も腎障害例には十分な注意が必要であろう。その他の副作用は認めなかった。

(考案) 以上グラム陽性菌では他剤に比してややMICが高く，また排泄がやや速いようであるが臨床的に有効例が多く1日2回投与でもグラム陽性菌にも有効であり本剤の有用性を確認しえた。

362. Cefoxitin に関する臨床的研究

山本俊幸・北浦三郎・加藤政仁
永坂博彦・菅 栄・南条邦夫
武内俊彦

名古屋市立大学・医・第一内科

今回，新しく開発されたセファロsporin系抗生物質であるCefoxitin (CFX) について臨床的に検討した。

症例1 77才，女性，*Klebsiella pneumoniae* による右下葉の気管支肺炎であり，基礎疾患として気管支拡張症およびネフローゼ加味腎炎を伴う。CFX 1日4g（1回2gずつ朝夕2回の点滴静注）の投与を行ない，投与8日目の胸部X線像にて改善傾向を認め，15日目の末梢血，赤沈，CRP試験等で改善をみたため，CFX 1日2gに減量の上，さらに10日間使用し，軽快退院した。副作用としてはBUNの軽度上昇を認めたが，これは基礎疾患に起因するものと考えられる。有効と判定した症例である。

症例2 68才，男性，*Haemophilus influenzae* による右中葉の気管支肺炎である。CFX 1日4g（1回2gずつ朝夕2回の点滴静注），14日間の投与により，胸部X線像ならびに諸検査成績の改善を認め，細菌学的にも有効であった。副作用として特記すべきことなく，有効と判定した症例である。

症例が少なく現在のところ2例であるが，さらに症例を加えて検討した成績について報告する。

363. Cefoxitin に関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸・青木信樹
若林伸人・林 静一・渡辺京子
信楽園病院感染症科

Cefoxitin (以下CFX) は米国メルク社で開発された，新セファマイシン系抗生物質である。

我々は腎機能正常，中等度障害，腎不全の各段階におけるCFX投与後の血中濃度を測定し，また呼吸器感染症を中心として17症例に臨床治験を行なった。

1) 腎機能障害時の血中濃度

腎機能正常者2例，Ccr 30 ml/min. 程度の中等度腎機能障害者2例，血液透析をうけている慢性腎不全患者の非透析日1例，透析日1例について，CFX 1gを約5分でone shot静注したときの血中濃度を測定した。

全例静注後1時間にPeakがあったが，腎機能正常例では血中濃度は急速に低下し，4時間後にはtraceとなった。中等度障害例では血中濃度低下はやや遅延し，4時間後で5 μg/ml，6時間後で1 μg/ml程度が残存した。

腎不全例の非透析日はPeak値が高く，血中濃度の低下は極めて緩徐で，24時間後でも28 μg/mlと高値を示した。FA-21型による5時間の血液透析をうけた例では，透析終了時の6時間後で12 μg/ml，24時間後で4.3 μg/mlと，透析の影響がかなり認められた。

2) 臨床治験

呼吸器感染症14例，敗血症を疑われたもの1例，尿路感染症2例の計17例にCFXによる治療を行なった。呼吸器例のうち，5例はマイコプラズマCF価が上昇していた。敗血症を疑われた症例と，尿路例の1例は腎不全患者の感染である。

腎不全例は1日1g，他は1日2g~4gを使用した。効果は有効12，やや有効1，無効3，判定不能1例であった。副作用としては発疹1，悪心，嘔吐1，肝機能異常2，非特異的と思われる好酸球増多2例がみられた。

364. Cefoxitin にかんする臨床的検討

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・古山りえ子
同 中検

Cefoxitin は，新しいセファマイシン系の新抗生物質で，本物質について臨床的検討を行なった。投与症例は呼吸器感染症4例，尿路感染症1例，敗血症2例，計7例で，これらのうち5例に基礎疾患がある。

臨床的には、著効1例、有効3例、無効2例、判定不能1例であった。

細菌学的には、*Ps. aeruginosa* 3例、*Klebsiella* 2例、*Ent. aerog.* 1例が検出され、本剤投与により4例で消失、1例で減少がみられた。

副作用としては、1例で血圧低下が認められたため投与を中止したが、その他には、本剤によると思われる肝・腎機能検査値の異常は認められなかった。なお本血圧低下例は、皮内反応陰性で、本剤投与前にはCEZが投与されており、静注後30~2時間で、血圧低下、発汗、四肢冷感が認められ3回目の投与後本剤によるものと考え中止した。しかし、心筋硬塞例で普段より血圧は低い症例であり、必ずしも、本剤によるものとは言いきりにくいが発汗、四肢冷感が認められたため中止した。

臨床分離株についての抗菌力については、現在検討中で、臨床例も、さらにふやしてなお検討中である。

365. Cefoxitin(CFX) の臨床検討

東 冬彦・村木良一・安達正則
関本敏雄・島田佐伸・藤森一平
川崎市立病院・内科

今回われわれは、腎盂腎炎および呼吸器感染症に対するCFXの臨床的成績、副作用、腎機能、肝機能などにおよぼす影響について検討を加えた。

対象は当院入院中の患者でその内訳は急性腎盂腎炎6例(基礎疾患あり。糖尿病4例。高血圧2例)、肺炎4例、肺膿瘍1例、計11例である。年齢は35~81才にわたり、男7例、女4例である。

これらの症例に対するCFX投与方法は、静脈注射または点滴で1回1.0~2.0g、1日2~3回投与した(2.0~6.0g/日)。投与期間は3~27日にわたっている。

臨床効果は腎盂腎炎では臨床症状の改善、細菌尿の消失、尿沈渣の改善、血沈、白血球増多症の改善などを、肺炎、肺膿瘍では、自覚症状の改善、胸部レ線所見、血沈、白血球増多症の改善などを有効の基準とした。

腎盂腎炎の原因菌は *E. coli* 4例、*Klebsiella* 1例、未検1例であった。臨床効果はCFX 2.0~6.0g/日を7~20日間投与により6例中5例に有効であった。

肺炎の原因菌は4例とも不明、肺膿瘍の原因菌は、*Klebsiella* であった。CFXを4.0~6.0g/日3~27日間投与し、肺炎4例中1例に有効、肺膿瘍の1例には有効であった。

副作用としては全例に投与前後で腎機能として血清クレアチニン(Cr.)、BUNの変動をみた。2例に腎機能悪化がみとめられた。すなわち糖尿病性腎症に合併した急性腎盂腎炎例(56才、女)においてCFX 6.0g/日20日

間(計120g)投与後、血清Cr.が1.6mg/dlから2.9mg/dlと、BUNが33.5mg/dlから45.0mg/dlと上昇した。また、慢性腎炎で入院中細菌性肺炎を合併した例(35才、男)では4.0g/日投与中24日目に血清Cr.が1.3mg/dlから3.0mg/dlへ上昇したため27日で投与中止したところ2.0mg/dlまで低下した。同じくBUNも投与前27.2mg/dlであったが投与中39.2mg/dlに上昇、中止後28.4mg/dlへ低下した。

肝機能としては投与前後でGOT、GPT、Al-Pの変動をみたが、3例においてGOT、GPTの軽度上昇を認めた。いずれも投与中止後正常化した。

366. Cefoxitin 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

Cefoxitin (FX) はcephamycin系の新しい抗生物質で β -lactamaseに抵抗性が強いといわれる。本剤について臨床材料分離各種グラム陰性桿菌の感受性を日本化学療法学会法により測定し、CEZとの相関を検討した。健康成人男子3名ずつに対してCFX 1g, 2g, CET 2gを1週間隔で1gを10mlの蒸留水に溶かし、5分間のone shot 静注または250mlの生理食塩液に溶かして30分間点滴静注し、また点滴1回、静注2回の連続投与をも行ない、血中濃度・尿中排泄の測定を施行した。また臨床治験を行ない、1例で胆汁排泄を検討した。

結果 感受性検査成績においては、グイオン1夜培養原液塗抹時と100倍希釈液塗抹時とのMIC値は平板1~2枚の差を示した。CEZとの比較では感性菌において同等か平板1~2枚CFXがすぐれているものが多かった。CEZに800 μ g/ml以上の耐性菌ではCFXのMICは6.3~800 μ g/ml以上に分布した。すなわち部分的ないし完全交差耐性を示すものが多かった。

CFX 1g 静注では5分後122, 20分後47, 2g 静注では5分後252, 20分後116, 1g 30分点滴では30分後65, 2g 30分点滴では30分後112 μ g/mlを示し、CET 2g 静注では5分後237, 20分後85, 2g 30分点滴では30分後96 μ g/mlを示した。CFX 1gと2g投与間にはdose responseがみられ、同量投与時CFXがCETより高濃度値を示した。半減期はCFX 34分、CET 20分であった。尿中濃度はすべての場合に数千~1万 μ g/ml以上の高濃度を示した。6時間までの尿中排泄率はCFX 82~94%, CET 64~67%であった。連続投与でもこれらの値を確認しえた。

臨床的には急性肺炎3, 慢性気管支炎の急性増悪1, 気管切開口からの喀痰からの菌検出1, 膿胸1, 敗血症1(他剤と併用), 胆道感染症1, 尿路感染症1の9例

に使用し、有効5、やや有効1、無効3であった。無効の1例は4日目に発疹のため中止した。検査値の異常化はみられなかった。外胆汁瘻設置の閉塞性黄疸例は無効であったが、CFX 2g 静注後の胆汁中濃度は9.1 $\mu\text{g/ml}$ に止まった。

367. Cefoxitin の基礎的臨床的検討

中川圭一・小山 優・可部順三郎
渡辺健太郎

東京共済病院内科

われわれは Merck Sharp & Dohme 研究所で開発された Cephamycin 系抗生物質 Cefoxitin (以下 CFX) につき基礎的臨床的検討を行なった。

臨床分離の黄色ブドウ球菌50株に対する CFX の感受性は 10^8 /ml, 10^9 /ml の接種菌量において CEZ, CET のそれより劣った。臨床分離の大腸菌 50 株に対する CFX の感受性は 10^8 /ml の接種菌量では CEZ とほぼ同程度で CET よりすぐれていた。また 10^9 /ml の接種菌量では CEZ の MIC が $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ のものが 12 株あったが、CFX においては 2 株しかなかった。しかし 10^8 /ml の接種菌量では MIC $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ の株は CFX, CEZ とともに 2 株しかなかった。臨床分離の *Klebsiella* 50 株に対しては 10^8 /ml の接種菌量では CFX は CEZ とほぼ同じ感受性を示し、CET より 2 管程度すぐれ、 10^9 /ml の接種菌量では CEZ がややすぐれ、CFX, CET は同程度であった。臨床分離の *Proteus vulgaris* 25 株に対しては CFX は CEZ, CET に比し著しくすぐれた感受性を示したが *Proteus mirabilis* に対しては 3 者とも感受性はすぐれ、そのうちでも CET がややすぐれていた。

CFX 2g を 5% グルコース 20 ml に溶解し、Volunteer 3 名に静注した時の血中濃度は平均値で 15 分後 100 $\mu\text{g/ml}$, 30 分後 52.0 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後 31.7 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 1.7 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 Trace を示し、尿中排泄率は 3 例の平均で 6 時間までに 71.5% であった。また 1 例の気管支拡張症の患者に CFX 2.0g を 5% グルコース 500 ml に溶解し 2 時間で点滴注入した際の血清中濃度および喀痰中濃度を測定した結果は、点滴開始後 30 分で 24.0 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後 48.0 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 (点滴終了時) 54.0 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 2.8 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 0 の血清中濃度を示し、同時に測定した喀痰中の CFX 濃度は 0.9~1.8 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

CFX の臨床実験例は肺炎 6 例、肺癌の 2 次感染 3 例、胆のう炎 1 例、腎盂腎炎 1 例の計 11 例で、肺炎は 6 例中 5 例に有効、肺癌の 2 次感染例は 3 例中 1 例有効、急性腎盂腎炎には著効、急性胆のう炎には有効の結果をえた。副作用としては GPT の上昇したものが 1 例にみと

められた。

368. Cefoxitin 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・井原裕宣

東京慈恵会医科大学第二内科

新しい Cephamycin 系抗生剤である Cefoxitin (CFX) 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 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* 各 50 株および *Serratia marcescens* 12 株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cephalexin (CEX) および Cefazolin (CEZ) のそれと比較検討した。

E. coli に対する本剤の MIC は 0.2~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、その peak は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあった。本剤の *E. coli* に対する抗菌力は CEZ より 1 段階程度劣るが、CER, CET, CEX とほぼ同等であった。*Kl. pneumoniae* に対する本剤の MIC は 3.12~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、50 株中 41 株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下であった。本剤の *Kl. pneumoniae* に対する抗菌力は CEZ のそれとほぼ同等であった。*Pr. mirabilis* に対する本剤の MIC は 0.78~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、CET, CER, CEZ より 1~2 段階すぐれた抗菌力を示した。*S. marcescens* 12 株の本剤に対する MIC は 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、他の Cephalosporin 剤が 100 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対して、25 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下の MIC を示す株が 4 株認められた。

2. 吸収・排泄

腎機能正常の急性腎盂腎炎患者に本剤 2.0g を 5% ブドウ糖液 250 ml に溶解、約 1 時間かけて点滴静注した際の血中濃度は、点滴終了時に Peak 50 $\mu\text{g/ml}$ を示し以後急速に低下し、点滴終了後 30 分で 25 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後は 12.5 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後は 3.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。点滴静注開始後 7 時間までの尿中回収率は 67.2% であった。

3. 臨床成績

内科系細菌感染症 8 例に本剤を 1 日 1.0~4.0g を静注あるいは点滴静注で使用した結果、胆のう炎 2 例中 1 例、尿路感染症 6 例中 4 例に有効の成績をえた。

副作用としては全例に特記すべきものは認められなかった。

369. Cefoxitin の抗菌力および臨床使用経験

稲松孝思・島田 馨
東京都養育院附属病院

CFX はセファロスポリナーゼ産生株に有効な薬剤であり、また嫌気性菌に対しても感受性を示すため、今後期待される薬剤である。

臨床分離の *Bacteroides fragilis* 68 株の CFX に対する MIC を測定した。MIC が 3.1 $\mu\text{g/ml}$ のもの 6 株、6.3 $\mu\text{g/ml}$ 40 株、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 8 株、25 $\mu\text{g/ml}$ 12 株、50 $\mu\text{g/ml}$ 2 株であり、約 80% の株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。

CEZ に対し 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を有する臨床分離グラム陰性桿菌 92 株について CFX に対する MIC を測定した。*E. coli* 6 株中 1 株、*Kleb.* 10 株中 3 株、*Enterobacter* 2 株中 0 株、*Serratia* 5 株中 0 株、*Citrobacter* 2 株中 0 株、*P. mirab.* 11 株中 7 株、*P. vulg.* 8 株中 7 株、*P. morg.* 34 株中 0 株、*P. rett.* 10 株中 9 株、*P. inconst.* 4 株中 2 株が CFX に対する MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

Bacteroides frag. および *P. morg.* 以外の *Proteus* に対し良好な感受性を示す点が注目される。

敗血症 4 例、肺炎 2 例、腎盂炎 1 例に使用した。

370. CFX の使用経験

岡山謙一・勝 正孝・金井豊親
滝塚久志・藤井俊宥・今高国夫
奥井津二

国立霞浦病院

5 名の患者に CFX を使用した結果を報告する。CFX 皮内反応は全員陰性であった。この患者に CFX 2g を生理食塩液 250 ml に溶解、1 日 2～3 回点滴静注した。

第 1 例、65 才の男性で発熱、頻尿、排尿痛あり入院。尿中から大腸菌を検出、セファゾリン Na 0.5g 1 日 2 回筋注 3 日間、続いてヘタシン K 1 日 1g の内服 7 日間により自覚症消失したが、約 20 日後に再発、CFX 1 日 4g の点滴を 2 週間続けたところ、尿中菌陰性化し、自覚症消失、その後再発を見ない。

第 2 例、39 才の男性で昭和 49 年胆のう炎手術の既往歴がある。悪寒と共に 39～40° の発熱、右季肋部痛を来し入院、白血球 17100、GOT 59u、GPT 51u、ALP 9.7u、セファゾリン Na 0.5g 1 日 2 回の筋注 10 日で下熱したが、1 日だけで翌日から再び発熱、ABPC 1 日 4g 点

滴 6 日位の使用により解熱するが、5～7 日で発熱をくり返すので、6 回目の発熱に際し、CFX 1 日 6g 20 日間使用したところ、その後発熱をみず、肝機能も正常である。胆汁中の菌は陰性であった。

第 3、4、5 例は 18 才から 31 才の女性で、何れも発熱、咳あり、X・P により下肺野に陰影が現われ入院した。血液寒冷凝集反応、間接赤血球凝集反応によりマイコプラズマ肺炎と診定、1 例は CFX 1 日 6g を使用したが、有効とは思われなかった。さらにジョサマイシン 8.4g を使用、治癒したが、GOT 85u、GPT 95u と上昇した。他の 2 例は CFX 使用当日或いは翌日赤い発疹が現われ、抗生物質を変更、治癒した。2 例とも CFX とエリスロマイシン、SBPC 等併用後であるが、GOT、GPT、或いは ALP の上昇を来した。

結語。CFX 4～6g を生食 250 ml の点滴により使用、腎盂膀胱炎、胆道感染症では有効で副作用もなかった。マイコプラズマ肺炎では無効で、他剤併用後であるが、3 例とも肝機能上昇、2 例に赤い発疹を見た。

371. Cefoxitin(CFX) に関する基礎的、臨床的検討

本田一陽・西岡キヨ・荒井澄夫
滝島 任

東北大学医学部第一内科

新しいセファロスポリン系抗生物質、Cefoxitin(CFX) について検討する機会を得たのでその概要を報告した。

(I) 抗菌力 臨床分離 *Klebsiella pneumoniae* 20 株での MIC は CET、CER とほぼ同様で、19 株が 1.56～12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、>200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が 1 株あった。*E. coli* 26 株では 1.56～6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、CEZ<CFX、CER<ABPC、SBPC の順であった。ただし CER で >50 $\mu\text{g/ml}$ の耐性を示し、CFX では感受性良好のものが 2 株あった。*Serratia marcescens* については 3.13 $\mu\text{g/ml}$ とばらつきがみられたが、CER、CEZ よりはるかに低い MIC を示すことがわかった。

(II) 臨床的検討 呼吸器感染症 4 例、尿路感染症 1 例に投与を試みた。1) 47 才女、慢性気管支細気管支炎。主訴・血痰。起炎菌、*H. influenzae*。CFX 2g×2/日静脈内投与 1 週間で起炎菌の消失、下熱、咳嗽、喀痰の軽減、血痰の消失をみた。外泊中 CEX に変えたところ、*H. influenzae* が再び検出され、炎症反応の増悪をみたので再投与を試みたところ 1 週間後に改善した。2) 59 才女。慢性気管支細気管支炎。*H. influenzae* による急性増悪に対し、CFX 2g×2/日 1 週間の静脈投与で菌の消失、下熱、炎症反応の改善が認められた。3) 60 才男、中葉症候群。主訴、咳嗽、喀痰。起炎菌 *H. influenzae*。

CEX を経口投与していたが、喀痰が膿性化すると共に *H. influenzae* が 1×10^8 /ml に検出され、赤沈の亢進もみられたので CFX 2g を 5% glucose 500 ml に溶解点滴静注したところ 3 日目から上記症状の軽減、また 1 週間後の検査では起炎菌の消失が認められた。4) 59 才男、気管支肺炎。喀痰定量培養で *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* が有意に検出されたので CFX 2g \times 2/日静脈内投与したところ、*Citrobacter freundii* の消失をみた。心不全が基礎にあり、持続点滴のための肺炎を合併したために臨床効果の判定は困難であった。5) 74 才女、尿路感染症。カテーテル採尿後に微熱、尿混濁がみられ *Klebsiella pneumoniae* が分離された。CFX 2g \times 2/日静脈内投与を 10 日間続けた結果、菌学的、臨床的改善が認められた。副作用はいずれにも認められなかった。

372. Cefoxitin の基礎的・臨床的研究

渡辺 彰・佐々木昌子・大泉耕太郎
今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

(目的・方法) 新しいセファロsporin系抗生物質 CFX (Cefoxitin) は広域スペクトルを有し、とりわけ *Proteus*, *Serratia*, *Klebsiella* に対して優れた抗菌力を示すと言われる。

本剤の臨床効果を検討するために、日本化学療法学会標準法により *Kleb. pneumoniae* 23 株, *Staph. aureus* 11 株の臨床分離株に対する本剤の MIC を測定し、同時に測定した CER, CEZ の MIC と比較検討した。さらに呼吸器感染症 1 例に本剤を投与し、臨床効果を観察した。

(結果) ① *Kleb. pn.* に対する MIC 分布では、接種菌量 10^8 /ml, 10^6 /ml の双方で $3.12 \mu\text{g/ml}$ にピークを示した。この時 CER は双方の接種菌量とも $3.12 \mu\text{g/ml}$ に、CEZ は 10^8 /ml で $3.12 \mu\text{g/ml}$, 10^6 /ml で $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを示した。累積分布をみると、CFX, CER, CEZ の 3 剤ともほぼ同じ抗菌力分布を示した。本剤は接種菌量の違いによる差異が少ない。② *Staph. aureus* に対する MIC 分布では、接種菌量 10^8 /ml で $3.12 \mu\text{g/ml}$, 10^6 /ml で $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを示した。この時 CER および CEZ は双方の接種菌量で各々 $0.10 \mu\text{g/ml}$ および $0.39 \mu\text{g/ml}$ にピークを示した。累積分布をみると、CER, CEZ, CFX の順ではほぼ 3 段階ずつの差を認めた。③ 急性肺炎 (50 才, 女) に本剤を最初 5 日間 8g/日、次いで 8 日間 4g/日の 2 回分割点滴静注を行なった。本剤投与前、マクロライド剤および PC 剤の経口投与でも全く改善をみなかった症例である。投与

4 日目頃から、咳嗽、膿性喀痰の著明な減少、発熱、食欲不振、全身倦怠感の著明な改善をみた。検査成績でも赤沈値、白血球数の著明な改善がみられ、胸部レ線像も改善を示した。細菌学的にも *Diplo. pn.* の消失をみて著効と判定した。副作用は認められなかった。

373. 内科領域における Cefoxitin の使用経験

天野克彦・木村 武
岩手医科大学第 2 内科

川名林治
岩手医科大学細菌学教室

吉田武志
岩手医科大学中央臨床検査室

セファマイシン系の新抗生物質 Cefoxitin (CFX) を内科的感染症に使用し、その臨床効果を検討した。

(1) 対象および方法

対象は、悪急性細菌性心内膜炎、非定型肺炎、マイコプラズマ肺炎、湿性胸膜炎の各 1 例ずつ計 4 例であった。投与量は 1 日 4~6g で、1 回 2g を分割静注した。投与期間は 7~21 日で、投与総量は 36~84g であった。

(2) 臨床成績

症例 1 25 才, 男, 亜急性細菌性心内膜炎。起炎菌は *Streptococcus a* で、CFX の MIC は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。CFX 1 日 6g 7 日間投与し、菌は消失したが、臨床効果は無効であった。症例 2 39 才, 男, 非定型肺炎。CFX 1 日 4g 13 日間投与。5 日目に解熱し、11 日目に胸部陰影消失した。症例 3 39 才, 男, マイコプラズマ肺炎。CFX 1 日 4g 12 日間投与。投与 23 日目に軽い心不全出現し、胸部陰影増強したが、5 日目には解熱し、11 日目に陰影は消失した。症例 4 66 才, 女, 右湿性胸膜炎。胸水採取出来ず起炎菌不明。CFX 1 日 4g 21 日間投与。7 日目に胸水著明に減少し、21 日目には完全に消失した。

以上、有効 3 例、無効 1 例の成績を得た。

(3) 副作用

症例 1 に悪心、嘔吐がみられたが、静注速度を遅くすることにより消失した。その他、自覚的および、尿、血液、生化学的検査で異常は認められなかった。

374. Cefoxitin の研究

加藤康道・斎藤 玲・石川清文
上村裕樹

北大第二内科

富沢磨須美
札幌北辰病院

中山一朗
札幌鉄道病院

新しい Cephamycin 系抗生剤である Cefoxitin (CFX) につき以下の検討を加えた。

1. 臨床例に点滴投与時の血中濃度と尿中排泄

著明な腎、肝障害のない5症例に CFX を1時間かけて2g 点滴投与時の血中濃度と尿中排泄を検討した。測定法は *S. aur.* MB2786 を検定菌とするディスク法である。検量線は Monitrol-1 と BSS (pH 7.0) で作製した。点滴終了時の血中濃度は 120~40 $\mu\text{g/ml}$ 1時間目 16~20 $\mu\text{g/ml}$ で5時間目には測定限界以下となった。尿中濃度は4時間目までは 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上で最高は 6,000 $\mu\text{g/ml}$ である。尿中排泄 0~6時間の合計で 500~1,500 mg であり投与量の 26~73% となる。腎障害の1例では血中濃度延長し回収率も低かった。この尿につき TLC で代謝物の検討をおこなった。

2. 臨床例での化学療法効果

20例の内科感染症につき治療効果をしらべた。症例は尿路の急性症以外はすべて高齢者で、また各種の基礎疾患をもった例が多かった。検出菌は大部分が GNB で、*E. coli* 11例、*Klebsiella* 6例などである。CFX 投与量は1日 2~4g、2~3回、投与期間は1週間が多かった。呼吸器感染症は3例で 2/2 で有効、胆道感染症は 1/3 で無効例は *Klebsiella* 検出例である。また尿路感染症は細菌学的には 10/13、臨床的には 11/13 に有効であった。その他 AML に合併した下顎骨髄炎にも効果があった。全例を通じ 15/20 に有効であった。副作用として1例に発疹、耳鳴りなどがあり、また2例に Transaminase の上昇がみられた。その他には血液学的、肝、腎機能などに投与前後で変化のみられた症例はなかった。

375. CFX の基礎・臨床的検討

藤野竜一・山本裕士・中山文夫
九大・第一外科

1) CFX の血中消失速度、胆汁中濃度、尿中回収率の測定

CFX 投与後の胆汁、血清中における CFX 濃度の経時的变化および尿中回収率を測定した。投与方法は、CFX 2g を5分間 one shot 静注 (以下静注群と略す) および2時間点滴静注 (点滴群) により各々3例づつおこない、血清および胆汁の採集は経時的に行なった。尿は全例投与開始後6時間まで蓄尿し、排泄率を計算した。

a) 血中消失速度

投与方法の差による違いはほとんどないと思われるが点滴群のほうが静注群にくらべ消失速度がゆるやかな感じもする。

b) 胆汁中濃度

静注群では投与開始から約2時間で peak に達しており投与方法により peak の出現時間に差があるが、2g 投与ではだいたい 40~80 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値が得られた。

c) 尿への排泄

1例を除き他の5例は6時間までに約 80~95% が排泄された。

2) 臨床例の検討

九大第一外科において主として術後感染症 16 例に対し CFX を使用し治療効果を得たので報告する。

対象は術後創部感染 8 例、胆道感染 5 例、癌性肋膜炎 1 例、および術後感染予防 2 例である。投与方法は1例を除きすべて点滴静注により行ない、症例に応じて 1g~6g/day、投与期間は、その効果に応じて 5~7 日間としたが最長投与例は 20 日間であった。投与量は 10g~100g におよんでいる。効果の判定は著効 (卅)、有効 (廿)、やや有効 (十)、無効 (一) とした。この結果、著効 2 例、有効 6 例、やや有効 6 例、無効 2 例であった。副作用については、肝機能、腎機能を中心に検討したが全例に認められなかった。

以上の結果から、CFX は有効血中濃度持続時間も長く、胆汁中濃度も高く、現在使用されている抗生物質では効果が低いとされている *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Proteus*, *Serratia* 等にも効果が期待できるので、将来、重症の細菌感染症および術後の感染予防に極めて有効な抗生物質であると考えられる。

376. 外科領域における Cefoxitin の基礎的臨床的検討

石井哲也・横山 隆・岸 大二郎
市川 徹

広島大学第一外科

新抗生剤 Cefoxitin について、次のような検討を行なった。

1) 抗菌力

臨床分離株 48 株について、化学療法学会標準法により抗菌力を検討した結果、*E. coli*, *Klebsiella* に対しては CEZ に比しやや劣るが、CER, CET より少し優れた効力を示していた。

2) 胆汁中濃度

胆石症術後に T-tube ドレナージを行なった症例で、ソリタ T₃ G 500 ml に Cefoxitin 1g を溶解し、1 時間で点滴して、薄層カップ法で検討した。検定菌は、*Staph. aureus* MB2786 を用い、標準曲線は、磷酸緩衝液 pH 7.4 を用いた。その結果、点滴後 3 時間目に最高値、約 7 $\mu\text{g/ml}$ に達し、6 時間まで測定可能であった。同じ症例で、CEZ の胆汁中濃度は、3 時間目に最高値 4.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、6 時間目も測定可能であった。

3) 臨床成績

主として外科的感染症 7 例に投与して検討した。著効 4 例、有効 2 例、無効 1 例であった。副作用としてとくに認むべきものはなかった。

377. 外科領域における Cefoxitin の臨床試験成績

森本 健・平尾 智・藤本幹夫
政田明德・沢田 晃・佐々木武也
酒井克治・白羽弥右衛門
大阪市立大学医学部・外科学第 2 教室

Cefoxitin (以下 CFX) 半合成 Cephamycin 系新抗生物質である。われわれは本剤投与後の体内濃度を測定するとともに、臨床例にも使用したので、その成績をここに報告した。

CFX の体内濃度測定には、*Staph. aureus* MB2786 を検定菌とする平板カップ法を行なった。working standard の希釈には、血清中濃度測定の場合モニターで、胆汁中濃度測定の場合には、pH 7 phosphate buffer を用いた。なお CFX 2g をあらかじめ 5%ブドウ糖液 250 ml に溶解し、30 分かけて点滴静注した。その結果によれば、血清中平均濃度は、点滴終了時ピーク値 116.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、点滴開始 1 時間後 65.5 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 23.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 5.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中平均濃度もやはり点滴開始 30 分後にピーク値 22.0 $\mu\text{g/ml}$ に達し、その後漸減したが、4 時間後 2.1 $\mu\text{g/ml}$ を示して、持長する傾向が認められた。

CFX が使用された外科的感染症は総数 21 例で、胆道感染症 7 例、腹膜炎 8 例、その他の感染症 6 例である。胆道感染症 7 例を分離菌別にみると、大腸菌単一感染症 2 例、*克雷ブシエラ・プロテウス* 各々 1 例で、その他はこれら細菌の混合感染症であった。1 日投与量を 1~6g とし、これを 1~3 回にわけて点滴静注した。結果によ

れば、有効 3 例、やや有効 4 例がえられ、副作用としては、1 例で GOT・GPT 値の軽度上昇を認めた。腹膜炎 8 例を分離菌別にみると、大腸菌単一感染症 2 例、大腸菌とエンテロバクター 1 例、*克雷ブシエラ*、エンテロバクターおよびエンテロコッカス混合感染症例が 1 例、菌不明が 1 例あった。本剤の 1 日投与量 4~6g とし、これを 2~3 回にわけ点滴静注し、著効 3 例、有効 2 例、やや有効 2 例、無効 1 例をえた。なお副作用としては、2 例において GOT・GPT 値の軽度上昇を認めた。その他の感染症 6 例のうちわけは術後創感染 2 例、軟部組織感染症 2 例、尿路感染症および敗血症各々 1 例で、その分離菌をみると、大腸菌単一感染 2 例、黄色ブドウ菌またはエンテロコッカス単一感染が各々 1 例、大腸菌とプロテウスの混合感染 1 例、菌不明が 1 例であった。本剤の 1 日投与量を 4~6g とし、やはり 2~3 回点滴静注したところ、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例がえられ、副作用は全く認められなかった。

すなわち総数 21 例中 95% において有効であり、3 例において GOT・GPT 値の一過性軽度上昇が認められた。

378. 外科領域における Cefoxitin の基礎的臨床的検討

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

名古屋市立大学第 1 外科教室

新しい抗生物質である Cefoxitin (以下 CFX と略す) について、基礎的、臨床的検討を加えた。

(1) 臨床材料分離株に対する抗菌力

教室保存の外科病巣分離株のうち黄色ブドウ球菌 23 株、大腸菌 27 株について、本学会標準法に従い本剤と Cefazolin (以下 CEZ と略す) に対する最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略す) を測定し、両剤を比較した。黄色ブドウ球菌に対しては、MIC のピークは原液接種で CEZ が 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 、CFX は 3.2 $\mu\text{g/ml}$ に、100 倍希釈液接種では CEZ が 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 、CFX が 3.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、CEZ がより良好な感受性を示した。大腸菌に対しては MIC のピークは原液接種で両剤ともに 3.2 $\mu\text{g/ml}$ にあり、ほぼ同程度の抗菌力を示した。

(2) 家兎胆汁中移行について

白色家兎 3 例について本剤 20 mg/kg を 1 回筋注投与しその胆汁中移行を測定した。測定方法は枯草菌 ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法にて行なった。血中濃度は 3 例平均で投与後 1/2 時間で 15.5 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時

間で $9.0 \mu\text{g/ml}$ 、2 時間で $2.8 \mu\text{g/ml}$ であり、胆汁中濃度はこれをやや上まわる程度であった。投与後 6 時間までの回収率は $0.33 \sim 0.76\%$ であり、他のセファロスポリン系抗生剤とほぼ同様な移行と考えられた。

(3) 外科的感染症への応用

外科的感染症の 5 例に使用した。術後膀胱炎、肛門周囲膿瘍、術後創感染、虫垂穿孔性腹膜炎、胆道感染のそれぞれ 1 例である。起炎菌としては *C. coli* 2 株、*Proteus*、*Acinetobacter* の各 1 株であった。臨床効果は著効 1 例、有効 3 例、無効 1 例であった。副作用は認められず、臨床諸検査値についても本剤投与によると考えられる異常変動はみられなかった。

379. Cefoxitin の外科的感染症に対する臨床的検討

高見 博・石引久弥・相川直樹
阿部令彦

慶応義塾大学医学部・外科学教室

セファマイシン系の新抗生物質である Cefoxitin について臨床的検討を加えた。

(1) 臨床使用成績

現在まで 5 例について検討した。内訳は胃癌食道空腸吻合術後腹腔内膿瘍 1 例 (4g/日)、術後癒着性イレウスによる汎発性腹膜炎 1 例 (6g/日)、肛門膿瘍 1 例 (4g/日)、術後感染予防 2 例 ($4\text{g}, 8\text{g/日}$) であった。投与方法は肛門膿瘍症例に点滴静脈内投与、他は全例 1 日 2 回 one shot 静脈内投与とし、投与期間は 4 日から 15 日間であった。

細菌学的検索では症例 1, 2 の腹腔内ドレーンから *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus*、症例 3 は *Klebsiella*, *Enterobacter* が分離され、症例 2, 3 には本剤の投与効果を認めた。感染予防の 1 例では術後の発熱が続き、他剤に変更し解熱したため効果はないと考えられた。

(2) 副作用

肝機能では主に S-GOT, S-GPT の上昇が 2 例にみられたが、血液学的所見、腎機能等には大きな影響は示されなかった。

また、消化器症状、血管痛等の自覚症状を訴えたものはなかった。

以上の臨床使用経験から、投与量、投与間隔および投与経路について、さらに検討する必要があると思われる。

380. 外科における Cefoxitin の基礎的臨床的検討

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
水足祐子

日大医学部第 3 外科

石山俊次

日大総合医学研究所

Cefoxitin (CFX) は半合成セファマイシン系新抗生物質で、構造上セファロスポリン系抗生物質に類似しているが母核の 7~2 位にメトキシ基を有する点で異なる。CFX について抗菌力、吸収・排泄、代謝および臨床応用についての研究成績を報告する。外科病巣から分離した各種病原菌について CFX に対する感受性 (MIC) 分布をみると、*Staph. aur.* 54 株はすべて $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CEX よりやや良い成績であった。これに対しグラム陰性桿菌においては優れた成績で、*E. coli* 54 株では $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に 46 株 (85.2%) が分布し CER と同等かやや良く、*Klebsiella* 27 株では $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に 26 株が分布して、CER よりも優れている。

健康成人男子に CFX 2.0g を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解し約 3 分かけ one shot で静注し、血中濃度および尿中濃度をカップ法にて測定した。血中濃度は 15 分後 $141.0 \mu\text{g/ml}$ 、30 分後 $80.5 \mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 $41.8 \mu\text{g/ml}$ および 2 時間後 $11.5 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中回収率は、6 時間までで 91.6% と高率であった。

人尿中の代謝物について Bioautography により検討した。

Solvent system; $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} : \text{NH}_4\text{-OAc}$ 0.1N (10 : 9 : 1), Adsorbent; plastic sheet silicagel art. 5748 (Merck), Test organism; *Staph. aur.* MB 2786 で行なった。その結果、人尿中には抗菌性代謝物は検出されなかった。

SD 系ラットに 20mg/kg 筋注した時の臓器内濃度を測定した。腎に著明に高く、ついで肝、脾、肺、血清、脳、心の順であった。また、 20mg/kg 静注時の胆汁および膀胱液中濃度は 1 時間後にそれぞれ $31.9 \mu\text{g/ml}$ および $2.11 \mu\text{g/ml}$ の最高濃度であった。

外科感染症 9 例に本剤を使用し 6 例に有効な結果を得、副作用は認めなかった。

381. 複雑性尿路感染症に対する Cefoxitin の臨床治験

稗田 定・熊沢浄一・百瀬俊郎
九州大学泌尿器科

近年台頭著しい弱毒性耐性菌は β -Lactamase を産生する傾向が強くなり、Penicillin 系および Cephalosporin 系抗生剤に耐性であることが多い。Cefoxitin は Ceph-amycin 系の新抗生物質で β -Lactamase に強い抵抗性を有し、耐性菌に対する有用性が期待されている。我々は Cefoxitin を複雑性尿路感染症に使用しその臨床効果を検討した。

投与方法は 2g one shot もしくは drip infusion 朝夕 2 回で 5 日間連続である。効果判定は菌消失尿所見正常化を著効、菌数減少尿所見改善を有効、その他は無効とした。自覚症状は対象が慢性尿路感染が多く症状に乏しいため効果判定から除外した。結果は 11 例中著効 2 例、有効 6 例、無効 3 例で有効率 72.7% であった。無効 3 例中 2 例は *Pseudomonas* 感染で基礎データでは Cefoxitin に *Pseudomonas* に対し無効とされている。

細菌学的効果について、注目すべきは *Proteus* および *Serratia* の分離された 6 例すべて有効であったことである (*Proteus* の 1 例は混合感染)。

副作用は静注後、尋麻疹が発生し自然消失した 1 例と GOT, GPT の一過性上昇 1 例の 2 例だけで他は異常を認めなかった。

382. 尿路感染症に対する CFX の使用経験

境 優一・江藤耕作
久留米大学医学部・泌尿器科学教室

目的

尿路感染症に対する CFX の臨床的効果検索。

方法

久留米大学医学部泌尿器科入院患者 9 名に対して CFX を投与した。対象疾患は、慢性膀胱炎 8 例、慢性腎盂腎炎 1 例であり、全例ともに尿路に基礎疾患を有する、複雑性尿路感染症であった。

このうち 3 例は、基礎疾患による、中等度腎障害例であった。投与方法は、全例ともに、3 分～5 分の静注法とし、1 回 2g、朝夕 2 回、連続 5 日間投与とした。

治療効果判定に際しては、全例ともに複雑性尿路感染症であったため、自覚症状を欠くことが多く、尿中細菌および尿中白血球の 2 項目を主な観察項目とし、これに臨床症状を加味し、効果判定した。

薬剤感受性テストは、CFX の 1 濃度 ディスク法およ

び、MIC 測定を行ない、これに関しては、*E. coli* NIHJ 株を検定菌として用いた。

副作用検索に対しては、自覚症状の間診と共に、投与前後の血液生化学的検査を行なった。

結果ならびに考察

総合結果としては、著効 5 例、有効 1 例、無効 3 例で有効率 66.7% であった。

起炎菌としては、*Pseudomonas* 3 株、*E. coli* 2 株、*Staph. aureus* 1 株、*Staph. epidermidis* 1 株、*Prot. vulgaris* 1 株、*Serratia* 1 株を検出した。これらの菌に対する MIC では、*Pseudomonas*、*Serratia* において 100 以上の高値を示した。

起炎菌別に効果をみると、*Pseudomonas* の 2 例、*Serratia* の 1 例が無効となった他はすべて著効または有効であった。

副作用としては、9 例中 3 例が、中等度腎障害例であったが、そのうち 1 例に BUN, S-Cr の一過性の上昇がみられたが、その他の症例では、特記すべき副作用は認めなかった。

383. 尿路感染症における Cefoxitin の使用経験

黒川一男・藤村宣夫・湯浅正明
徳島大学泌尿器科

Cefoxitin は新しい Cephamicin 系抗生物質で β -ラクタマーゼに一層抵抗力が強く既存のセファロスポリン系抗生剤に比べて *Serratia marcescens*、*Proteus vulgaris*、*Proteus morganii* に強い抗菌力を示すことが特徴である。

今回、われわれは本剤を尿路感染症 11 例 (急性腎盂腎炎 2 例、慢性腎盂腎炎 4 例、慢性膀胱炎 2 例、前立腺床炎 3 例) に使用したのでその成績を報告した。

Cefoxitin の投与方法は 1 回 1g を 1 日 3 回 (計 3g)、1 回 2g を 1 日 2 回 (計 4g)、1 回 2g を 1 日 3 回 (計 6g) 点滴静注 (500 ml) し、投与日数は全例 5 日間とした。

384. CFX の基礎的・臨床的検討

平野 学・鎌田日出男・高木 均
近藤捷嘉・荒木 徹
岡山大学泌尿器科

CFX について基礎的、臨床的検討を行なった。

1) 抗菌力 尿路感染症から分離したグラム陰性桿菌 125 株、グラム陽性球菌 6 株に対する CFX および CET の MIC を治療標準法に従い測定し比較検討した。

10⁸ 個接種の場合、*E. coli* に対する MIC の peak は CFX で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、CET で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と CFX のほうが1管ほど良好な成績であった。*Proteus mirabilis* では CFX の MIC は 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ および 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の2峰性の peak を有し CET に比してやや劣る成績であった。*Proteus vulgaris* に対しては CET はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であったが、CFX は感受性を示す株が認められた。*Serratia*、*Pseudomonas* についてみると CET ではすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示したが、CFX では *Serratia* に対してやや有効な数株を認めた。

接種菌量を 10⁶ 個にすると *E. coli*、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris* などに対する CFX の MIC は 1~2 管ほど良好な成績を示した。

2) 吸収、排泄 健康成人 1 名に CFX 2 g を 1 回 one shot 静注し、血中濃度および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による。

血中濃度の peak は静注後 30 分で 46 $\mu\text{g/ml}$ 、以後速やかに低下し 4 時間目には trace となった。6 時間までの尿中回収率は 74.2% であった。

3) 臨床成績 何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症 14 例に対し CFX を投与した。本剤の投与は原則として one shot 静注とし、1 回 1 g を 1 日 3 回 (3 例)、1 回 2 g を 1 日 2 回 (10 例)、1 回 2 g を 1 日 3 回 (1 例) などの投与方法を試みた。投与期間はいずれも 5~7 日間とした。

慢性複雑性膀胱炎 10 例中、著効 2 例、有効 3 例、無効 5 例、慢性複雑性腎盂腎炎 4 例中、著効 2 例、無効 2 例で、全体では著効 4 例、有効 3 例、無効 7 例で有効率は 50% であった。1 回 1 g を 1 日 3 回投与した 3 例はいずれも無効であったが、1 回 2 g を 1 日 3 回投与した 1 例は有効であった。

なお副作用としては、とくに認むべきものはなかった。

385. 泌尿器科領域における CFX の使用経験

大前博志・黒田泰二・片岡頌雄
石神襄次

神戸大学泌尿器科

Cefoxitin (以下 CFX) を腎盂腎炎 10 例、副睾丸炎 2 例の計 12 例における臨床成績について検索すると同時に、血中濃度、尿中排泄率および尿中の臨床分離菌 *E. coli* 75 株、*Serratia* 95 株、*Pseudomonas* 19 株についての抗菌力を検討した。

臨床成績 投与方法は 1 回 1~3 g を 1 日 2 回点滴静注にて 2~5 日間投与した。結果は 12 例中、著効 6 例、有効 3 例、無効 3 例で有効率は 75% であった。疾患別治療効果は、腎盂腎炎で有効率 70%、副睾丸炎では症例が少ないが 2 例とも著効であった。投与量別では 2 g/day、3 g/day では有効率 100%、4 g/day では 33.3%、6 g/day では 66.7% であった。しかしこの結果については基礎疾患の軽重によるものと思われる。起炎菌別に治療効果を検討すると、*Serratia* については 2 例とも菌の消失はみられなかった。*E. coli* では 2 例のうち 1 例だけ菌の消失をみた。*Citrobacter*、*Enterobacter*、*Pseudomonas*、*Proteus m.* については各 1 例ずつではあるが菌の消失がみられた。混合感染の 2 例についても菌の消失をみた。なお副作用は全例とも認めなかった。

吸収と排泄 2 人の健康成人 volunteer を対象とし、2 g を 2 時間点滴静注し、体内濃度を、*B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とした薄層カップ法にて測定した。血中濃度のピークは点滴静注後約 1 時間で 63 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後には測定限界以下であった。尿中排泄率は 0~2 時間で約 50%、0~8 時間で 68.2% であった。

抗菌力 本剤に対する *E. coli* 72 株の MIC は、10⁶/ml で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、10⁸/ml で 3.12 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、10⁹/ml、10¹⁰/ml とともに 12.5 $\mu\text{g/ml}$ で約 60~70% の菌株の発育を阻止している。*Serratia* 95 株に対する MIC は、10⁸/ml で全て 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上、10⁶/ml で約 95% が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、そのピークは 25.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Pseudomonas* 19 株に対する MIC は 10⁸/ml、10⁶/ml とともに大多数の菌株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。

386. Cefoxitin の基礎的ならびに臨床的検討

波多野紘一・河田幸道・西浦常雄
岐阜大学泌尿器科

目的

新しいセファマイシン系抗生物質 Cefoxitin (CFX) 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。

方法と結果

1. 抗菌力 尿路由来の *E. coli* 50 株、*P. vulgaris* 8 株について、化療標準法にしたがい、CFX、CEZ および CET の MIC を測定した。

E. coli に対する MIC の peak は、原液接種で CFX は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、CEZ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、CET は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、100 倍希釈菌液接種では、他の 2 剤と

同様に1管強い抗菌力を示した。

P. vulgaris では、CFX は $6.25 \mu\text{g/ml}$ に peak があり $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は認めなかったが、CEZ, CET では半数以上が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった。

2. 尿中排泄 健康成人男子1例に、5%ブドウ糖10 ml で溶解した CFX 1.0 g を静注し、尿中濃度、回収率を、*S. aureus* MB-2786 を検定菌とした薄層カップ法で測定した。

尿中濃度は、投与後1時間で最高の $4350 \mu\text{g/ml}$ 、6時間では $11.5 \mu\text{g/ml}$ で、回収率は、1時間 65.8%、6時間までで 85.6% であった。

3. 臨床的検討 急性腎盂腎炎1例、慢性複雑性腎盂腎炎2例、慢性複雑性膀胱炎7例、前立腺摘除術後尿路感染症3例の計13例に対し、CFX 1.0 g \times 2または2.0 g \times 2 を5日間静注投与し、臨床効果ならびに副作用の検討を行なった。

13例のうち1日2.0 g 投与は9例、4.0 g 投与は4例であるが、無効は、膀胱異物を有した1日2.0 g 投与の1例だけで、13例中12例(92%)に有効であった。

また、留置カテーテルを有する6例全てに有効であった。

副作用は、アレルギー反応は1例も認めなかったが、1例に GOT、2例に GPT の軽度の上昇がみられた。

結論

CFX は、慢性複雑性を含めた尿路感染症に対して有効な薬剤と考えられた。

387. 尿性器感染症における Cefoxitin の治療経験

名出頼男

名古屋保健衛生大泌尿器科

6例の尿性器感染症に対し、CFX を投与した。1例の慢性前立腺膀胱炎(*Klebsiella*, *E. coli* 混合感染)、3例の急性副睾丸炎(*E. coli* 尿路感染に続発、1例は ABPC 経口投与中に発生)、1例の慢性前立腺炎(*E. coli* の前立腺炎分泌液内感染が、NA, ABPC 投与により消失を見なかった例)、1例の急性前立腺膀胱炎(*E. coli* 感染)の何れにおいても有効であった。副作用は、この他3例の感染防止に用いた症例を含み全く認めなかった。

388. 泌尿器科領域におけるセフォキシチンの使用経験

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

尿路感染症、特に複雑性尿路感染症に対するセフォキシチンの有用性について泌尿器科的観点から臨床的に検討した。

12例の複雑性尿路感染症と思われる症例にセフォキシチン1日4g づつを経静脈的に投与し、5例について効果を判定し得た。いずれも除菌効果のあった点、および膿尿自覚症状の増悪のない点から有効と判定した。

自覚症状としての副作用は認められなかったが、臨床検査上からは、GOT, GPT の上昇を認めた例が1例、GPT だけの上昇をきたした例が2例に認められた。またセフォキシチン投与前にすでに GOT, GPT の軽度上昇があり、投与後にさらに上昇した例が1例あった。ALP が軽度上昇している例で、投与後さらに増加した例も2例あったが、半面セフォキシチン投与にもかかわらず低下した症例も3例あった。投与期間は我々の症例では最長でも6日であったが、それにもかかわらず GOT, GPT の異常値を示すようになる症例のあったことから、肝機能にはセフォキシチン投与に際しては、とくに注意をはらうべきと思われた。

389. Cefoxitin(CFX) の基礎とその臨床的研究

小川秀弥・生亀芳雄

関東通信病院泌尿器科

尿路から分離したグラム陰性桿菌株についてその MIC を検討した。

菌量 $10^6/\text{ml}$ では本剤の MIC は *E. coli* は 1.6~6.3, *Klebsiella* sp. では 1.6~6.3, 1株が $100 <$, *Pr. mirabilis* は 6.3, 1株が $100 <$, また *Pseud. aeruginosa*, *Sr. marcescens* はいずれもが、 $100 < \mu\text{g/ml}$ であった。

MIC と Disc 感受性との関係を比較的株数の多い *E. coli* についてみた結果、*E. coli* の MIC は 1.6~6.3 $\mu\text{g/ml}$ で Disc の径は 20~25 mm の範囲にあった。

本剤1g を10 ml の生食にとかし、これを5分かけて静注した2例の注射終了後5分、30分の血中濃度は 88.5, 30.0 $\mu\text{g/ml}$ と 99.5, 36.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。なおこれらの4時間までの尿中回収率は 95.1, 95.0% であった。

また本剤2g を250 ml の生食にとかし、60分かけて点滴静注した2例の点滴終了後30分、60分、120分の

血中濃度は 106.5, 73.7, 43.2 $\mu\text{g/ml}$ および 86.0, 44.3, 32.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらのそれぞれ4時間までの尿中回収率は 62.8, 50.9% であった。

臨床成績については現在さらに症例を追加しているが、結果の判明している急性腎盂腎炎3, 慢性腎盂腎炎1, 慢性膀胱炎1, 前立腺摘除術後の感染例1例においては無効2, 有効4例という成績であった。

なお1例をのぞいてはいずれも基礎的疾患があり、また1例は尿管に1例は膀胱にカテーテルが留置されている。

薬剤の使用法は1回 2g, 1日2回の点滴静注を、いちょうの原則とした。

効果の判定は疾患の性質上から起炎菌の陰性化, あるいは明らかな減少に重点をおいた。

自覚的な副作用は1例もなく、また本剤の使用による血液, 血液化学所見の異常変動はみられなかった。

390. Cefoxitin(CFX) の尿路感染症に対する検討

宮村隆三・田原達雄・高安久雄

東京大学泌尿器科

目的 新セファロスポリン系薬剤である Cefoxitin (CFX) の尿路感染症に対する有用性につき検討した。

結果

対象疾患は急性腎盂腎炎1例, 急性副睾丸炎2例, 慢性膀胱炎3例の計6例である(カテーテル留置は2例)。投与量は1日 3g, 4g, 6g の各2例づつとした。投与法は静注とし3g群は1gを3回, 4g群は2gを2回, 6g群は2gを3回とした。効果は尿所見, 尿培養から判定した。著効4例, 有効1例, 無効1例であった。

投与量と効果との相関は症例数が少なく判明しなかった。検出菌は, *E. coli* 5例(このうち, *St. epi.* 1例, *Pseudomonas* 1例が混合感染)で, このうち1例だけが薬剤投与後も菌が消失しなかった。

副作用として1例に GOT が 43→285, GOT が 31→233 と上昇した例があるが, その他, 末梢血, 血液化学など異常はなかった。

肝機能に対する影響につき, さらに検討が必要と思われる。

391. 高令者の尿路感染症に対する Cefoxitin による治療の経験

中内浩二・塚田 修

東京都養育院付属病院泌尿器科

Cefoxitin (CFX) は半合成 Cephamicin 系新抗生物質で, Cephalosporin 感受性菌に対し有効性が証明され

ているとともに, β -lactaminase に高度の抵抗性をもつため Cephalosporin 耐性の諸菌にも有効であるという。

このたび, 高令者の複雑性尿路感染症3例および尿路由来と考えられる菌血症1例に CFX を使用する機会を得たので, その成績を報告した。

1) 尿路感染症の3例は, いずれも70才以上(平均79才)の高令者であり, 前立腺肥大症のために尿道カテーテル留置中の2例および前立腺肥大症に前立腺結石が合併し, 残尿約30mlをもつ1例で, いずれもすでに化学療法により改善しなかったものである。薬剤の投与法は, CFX 2g を朝夕各1回ずつ静注法により, 第1, 2例は7日間, 第3例だけ8日間投与したものである。この結果, 起因菌と考えられる, *Proteus vulgaris*, *Enterococcus*, *E. coli* はすべて陰転化したが, *Enterococcus* の第2例では酵母様真菌による菌交代を起している。膿尿に関しては, 第1, 2例では正常化した, 第3例では改善に止まった。総合判定は第1例を著効, 第2, 第3例を有効とした。副作用は臨床的観察および血液検査, 生化学検査, 尿検査でみる限りでは特記すべきものは認められなかった。

2) 菌血症は, 83才の前立腺が人の症例で, 経直腸的針生検の翌日に起したものである。すなわち, 前立腺の針生検の直後に Gentamicin 40mg を予防的投与したが, 生検の翌日から約39°Cの発熱がはじまり抗生剤内服投与しても効かないため2日後の午後入院させ GM, SB-PC の投与をはじめたが, なお完全な解熱をみないために, 4日後の朝から CFX を1回2gで朝夕各1回として2日間点滴投与した。なお入院時の培養検査にて血液, 尿いずれからも *Klebsiella* が検出されている。この結果, 点滴の第1回目終了頃から完全に解熱しており, その後, 再発は認められず, いちょう CFX の効果と考えたが, しかし, 他の薬剤の影響も全く無視することは出来ないという結果になった。副作用はこの症例でも認められなかった。

392. Cefoxitin(CFX) に関する基礎的, 臨床的検討

西尾 彰・木村正一・宮本慎一

酒井 茂・熊本悦明

札幌医大泌尿器科

新しい Cephalosporin 系抗生剤である CFX につき, 以下の検討を行なった。

(1) 抗菌力 (MIC) *E. coli* (50株) では 10^6 で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 42% 分布し, また 10^8 では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に 32% の分布が認められた。*Proteus* では Indole(-) *Proteus* (23株) の 10^6 では, $10^6, 10^8$ とともに 12.5 $\mu\text{g/ml}$

に大きなピーク (52.5%, 48%) が認められた。Indole (+) *Proteus* (17株) では 10^8 で $6.25 \mu\text{g/ml}$ に 42% 分布するピークが見られ、 10^8 では $25\sim 50 \mu\text{g/ml}$ に 46% が分布していた。*K. pneumoniae* では、 10^6 で $3.13\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に 40%, $400\sim 1,600 \mu\text{g/ml}$ に 38% 分布し、 10^8 でも 50% は $400\sim 1,600 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。これらの成績を CET の抗菌力と比較すると、*E. coli*, Indole(-) *Proteus*, *K. pneumoniae* では、CFX > CET, Indole (+) *Proteus* では 10^8 では CFX > CET, 10^6 では CET > CFX であった。

(2) 臨床的検討 慢性複雑性尿路感染症を有する 6 例に本剤を投与した。年齢は 27~64 才、起炎菌は、*Serratia* 4 例、*Pseudomonas* 1 例、*Proteus mirabilis* 1 例である。投与量は、1 日 $3.0\sim 6.0\text{g}$ 、投与期間は 5 日間である。その結果、著効 1 例、有効 2 例、無効 3 例で有効率 50% であった。細菌学的効果についてみると菌消失 2 例、菌交代 1 例、不変 1 例であった。なお、これらの投与に際して、とくに異常と思われる副作用は認められなかった。

393. Cefoxitin 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

抗生物質 Cefoxitin (CFX) の臨床価値を明らかにするため、抗菌作用・吸収排泄および臨床成績を検討したところ、次の知見をえた。

a) 抗菌作用

最近臨床分離した 120 株の CFX 感受性を化療標準法に準じ測定した。*St. aureus*: $1.56\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, *E. coli* $1.56\sim 25 \mu\text{g/ml}$, *Serratia*: $25\sim >100 \mu\text{g/ml}$, *Klebsiella* sp.: $3.12\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, *Proteus gr.* Indole(-): $3.12\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布した。*E. coli* では CEZ にほぼ近い感受性相関をえた。

b) 体内移行

St. aureus MB-2786 を被検菌とする薄層カップ法によりヒトにおける体内濃度を測定した。CFX 2.0g 投与直後の血中濃度は、one shot i.v.: $200 \mu\text{g/ml}$, 60 min. d.i.: $70 \mu\text{g/ml}$, 120 min. d.i.: $50 \mu\text{g/ml}$ 前後の高値を呈し、以後急速に低下する。1.0g, 2.0g 投与で明らかに体内移行の dose response を呈し、また、妊娠中毒症では peak の低下と遷延傾向をみとめた。その尿中排泄 (0~6 時間) は正常人で 70% 前後、中毒症で 45.7% である。

CFX は動物実験で胎児移行をみとめないとの報告があるが、しかし、ヒト自験例では臍帯血移行を明らかにみとめた。

c) 臨床成績

子宮癌感染・産褥子宮内感染・骨盤腹膜炎など 8 例に CFX $2\sim 4\text{g}\times 4\sim 6$ 日間投与し、有効: 5 例、無効 2 例、不詳: 1 例であった。特記すべき副作用・臨床検査の変動はないが、子宮癌例に菌交代を呈した。

394. 産婦人科領域におけるセフォキシチンの臨床的検討

張 南薫・中山徹也・上原一浩

国井勝昭・杉崎賢三

昭和大学産婦人科

セフォキシチン (CFX) は、新しく開発された半合成セファマイシン系抗生物質で化学構造上 Cephalosporin と異なり、母核 7- α 位にメトキシ基を有することが特長である。本剤は β -lactamase に抵抗性をもつので、Cephalosporin 耐性菌に対しても抗菌活性を示すことが特徴とされている。

われわれは本剤を産婦人科領域において、尿路感染症、性器感染症に試用したのでその成績を報告した。

投与方法は、1 回 $1\sim 2\text{g}$ 、1 日 2~3 回、静注または点滴静注により投与した。現在までに得られた。骨盤腹膜炎、子宮内膜炎の症例では良好な臨床効果を認めた。使用期間は最長、22 日間、使用総量は最高、76g に達したが、血液検査所見、腎機能、肝機能検査所見で副作用と思われる所見は認めなかった。

これらの症例の臨床経過、細菌学的効果、副作用等につき報告する。

395. Cefoxitin に関する基礎的、臨床的検討

松田静治・丹野幹彦・柏倉 亨

古谷 博

順天堂大・産婦人科

目的・方法

1972 年に発表された新抗生物質 Cefoxitin はセファロsporin 酸の 7 位にメトキシ基をもつセファマイシン系抗生物質である。吾々は今回 Cefoxitin の臨床有用性を検討する目的で基礎実験を行なうほか産婦人科感染症に対する本剤の効果を検討した。まず抗菌試験は各種病巣から分離した *Staph. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* などを用い Cefoxitin の感受性分布を化療標準法で測定し、次いで 2.0g 静注ならびに点滴静注時の母児間移行を

Staph. aureus MB-2786 株を用いカップ法にて検討した。臨床応用は骨盤内感染症、尿路感染症、計 8 例に本剤 1 日 4.0g の点滴静注を試み、臨床効果と副作用の有無を検討した。

結果・考察

Staph. aureus の本剤に対する感受性は CET, CEZ に較べてよくないが、*E. coli* に対する MIC のピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella* のそれは 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。また本剤は接種菌量による抗菌力の影響が少ないほか *Bacteroides* にも抗菌作用を有することが認められた。

2.0g 1 回静注時の母児間移行は臍帯血移行が母体血の 1/2~1/3 (投与後 40 分~5 時間まで) となり、以後経時的に急速に低下し、羊水移行も少ない。ただ 1 時間点滴群で 1~3 $\mu\text{g/ml}$ 程度の羊水移行を示す例も認められた。

臨床成績では性器、尿路感染症に 1 日 4.0g の点滴静注を 4~6 日間行ない、骨盤内感染症計 6 例中骨盤腹膜炎の 2 例を除き 4 例に効果が認められ、腎盂腎炎 (起炎菌 *E. coli*) 2 例にも有効であった。副作用は肝腎機能への影響をはじめ、とくに認められなかった。

結局 Cefoxitin は抗菌力上嫌気性菌に対する効果が期待されるなど従来のセファロスポリンとは趣きを異にした抗生剤といえ、吾領域では起炎菌に特殊のパターンがみられる骨盤内感染症が本剤の主な投与対象ではないかと考えられる。

396. Cefoxitin の眼科的応用に関する検討

大石正夫・西塚憲次・本山まり子
小川 武

新潟大学眼科教室

Cefoxitin の眼感染症に臨床応用するために検討してえられた成績は、以下のとおりである。

1. 抗菌作用 教室保存菌株に対する本剤の MIC は KOCH-WEEKS 菌 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、MORAX-AXENFELD 菌 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、肺炎球菌 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ 、デフテリ菌 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、淋菌 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、溶血性レンサ球菌 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、緑色レンサ球菌 25~50 $\mu\text{g/ml}$ 、ブドウ球菌 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、緑膿菌 >100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床分離 *S. aureus* 感受性 20 株は 11 株 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、9 株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に感受性を示した。

3. 血中濃度 健康成人に 1.0g 1 回静注したとき、15 分後に 38.0 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられて以後はすみやかに減少し、4 時間以後は測定不能であった。

4. 眼内移行 家兎に 50 mg/kg 静注すると、前房水

内へは 30 分後に 2.5 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値が移行してみられ、2 時間後 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であったが 4 時間後は測定不能であった。房血比は 30 分値で 5.21% であった。

眼組織内濃度では、30 分値で外眼部には球結膜 82.29 $\mu\text{g/g}$ 、外眼筋 40.41 $\mu\text{g/g}$ 、眼瞼 39.39 $\mu\text{g/g}$ 、強膜 28.87 $\mu\text{g/g}$ と高い移行濃度を見とめ、角膜には 4.88 $\mu\text{g/g}$ の移行を示した。眼球内部では、虹彩毛様体に 15.36 $\mu\text{g/g}$ 、網脈絡膜に 5.95 $\mu\text{g/g}$ 、前房水に 1.88 $\mu\text{g/ml}$ の移行を見とめた。

5. 臨床成績 眼瞼膿瘍、角膜潰瘍各 1 例、眼窩蜂窩織炎 2 例、全眼球炎 1 例の計 5 例に対して、1 回 2.0g、1 日 2、3 回静注または重篤例には 1 回 6.0g drip infusion にて投与した。著効 1、有効 2、やや効、無効それぞれ 1 例の結果をえた。

副作用としてみとむべきものはなく、アレルギー反応等もみられなかった。

397. 産婦人科領域における Cefoxitin の臨床的検討

岡田弘二・金尾昌明・加藤英子

京都府立医科大学産婦人科、国立舞鶴病院

静注用新セファロスポリン系抗生剤 Cefoxitin を、中等度以上の感染症 11 例に使用してみた。その内訳は、子宮頸癌術後の尿路感染症 7 例、骨盤死腔炎 1 例の他、子宮卵管造影後の骨盤腹膜炎 1 例、産褥腹膜炎 1 例、腔式単純子宮全摘術後の骨盤腹膜炎 1 例で、それぞれ感染症の難治因子を持っており、全例入院患者である。起炎菌は、*E. coli* 8 例の他、*Klebsiella pneumoniae* 1 例、*Proteus vulgaris* 1 例、*Staphylococcus aureus* 1 例である。CFX の感受性は、(++) 5 例、(+) 3 例、(-) 3 例であった。投与方法は、朝夕 2g ずつの CFX を、5%ブドウ糖 20 ml に溶解して one shot 静注を基本としたが、1 例だけ朝昼夕 2g ずつ 1 日 3 回投与を行なった。投与期間は、5~7 日間投与が大半で、10 日間投与、13 日間投与が各々 1 例ずつあり、投与総量は 20g から 52g におよんでいる。臨床効果は、著効 4 例、有効 7 例で、幸いにして無効例はなかったが、投与後 5 日目、7 日目に再発した症例が 1 例ずつある。副作用として、Epigastric discomfortables の 1 例は継続投与可能で予定量を投与できたが、Epigastralgia の 1 例は 5 日間の投与で中止した。しかし、同時に投与した他の薬剤の影響も否定し切れない。抗生物質の筋注は社会問題化し、事実上、行ない難くなった今日、点滴静注によらず one shot 静注にて安全に投与し得ると思われる本剤の意義は、その臨床効果とあいまって、わが産婦人科領域で少なくないものと思われる。