

新薬シンポジウム 1

I. 細菌学的検討

Bacampicillin

五島 瑛 智子

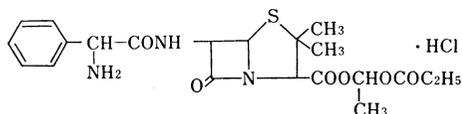
東邦大学微生物

司会にあたって

真 下 啓 明

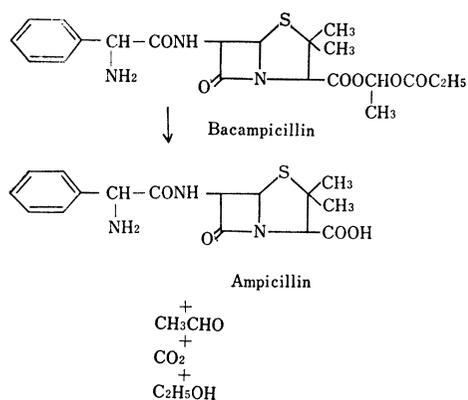
東大医科研内科

Bacampicillin はスウェーデンのアストラ社において開発された Ampicillin のエステル誘導体であり, Pivampicillin, Talampicillin と同巧異曲のものと考えられる。構造は次のとおりである。

分子式: $C_{21}H_{28}ClN_3O_7S$

分子量: 501.98

本剤は経口投与後消化管粘膜から吸収直後非特異的エステラーゼにより水解され, 生体内においては Ampicillin として抗菌活性を発揮する。その代謝は次のように行なわれる。



特徴はエステル誘導体の吸収が極めてよいので大量に吸収され, そこで水解され Ampicillin となるので Ampicillin としての体液中濃度は極めて高くなり, そのことから Ampicillin と同量比較ではより有効であり, 1/2 量でもほぼ同等の効果が期待されることである。

本シンポジウムにおいては 1976 年 7 月以来研究会において検討された成績を中心とし, さらに, 一部の二重盲検試験結果をも発表していただき, 本剤の評価を討議したいと考えている。

Bacampicillin (BAPC) の特徴は, Ampicillin (ABPC) の経口吸収を良くするために, エステル化合物としたもので, 生体内では esterase によって分解され ABPC として抗菌作用を示す点にある。したがってこの物質の抗菌作用は次の点に焦点をおいて検討した。

1. *in vitro*: elastase 作用後の抗菌力が ABPC と比べてどうか。

2. *in vivo*: 実験動物, とくに感染治療実験を行なうマウスでの吸収 (血清中濃度, 組織内濃度) は ABPC と比べて良好か否か。感染治療実験で ABPC と比べて有効性が高いかどうか。

以下の成績は BAPC 研究会で検討した結果をまとめたものである。

1. *in vitro* 抗菌作用

Gram 陽性菌, 陰性菌の主な菌種について esterase 処理をした BAPC (ABPC として等モル) と ABPC の抗菌力を比較した成績では, いずれの場合も MIC はほとんど同じで, 少数の例で 1 管程度の差がみられただけであった。

また同時に *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とし, disc 法により標準曲線を作成したが, ABPC と esterase 処理 BAPC の標準曲線はほぼ一致した。

以上のことから BAPC は esterase 処理によって分解されれば, ABPC と全く同等の力価で作用することが確認された。

2. マウス血清中濃度

実験感染に使用する ICR 系マウス, 雄, 4 週令 (体重 18~19g) に BAPC, ABPC および amoxicillin (AMPC) をそれぞれ 1 mg/mouse 経口投与し, 血清中濃度を測定した成績では, BAPC のピークは投与後 5 分で 17 $\mu\text{g/ml}$ を示し, AMPC の 15 分, 8 $\mu\text{g/ml}$ より高く, ABPC のピークは 30 分, 5.7 $\mu\text{g/ml}$ でもっとも低かった。1 時間後の値は, BAPC 5.6 $\mu\text{g/ml}$, AMPC 4.9 $\mu\text{g/ml}$, ABPC 1.42 $\mu\text{g/ml}$ で, BAPC が最高値を示した。

3. マウス臓器内濃度

マウス臓器内濃度は BAPC は腎がもっとも高く, 肝, 血清, 肺, 脾の順であり, AMPC は腎がもっとも高く, 血清と肝はほぼ同程度で, 次に肺, 脾の順となっている。

ABPC は全体に吸収が悪く、もっとも高い腎においてもピークは BAPC の 1/3~1/4 であった。

4. マウス感染治療実験

マウス全身感染における BAPC の経口投与による治療効果を、AMPC, ABPC と比較した成績は次のようである。

大腸菌感染：大腸菌感染マウスでは、攻撃菌量の少ないところでは、3 剤の差は著明ではないが、攻撃菌量が多くなると BAPC の ED₅₀ は他の 2 剤に比べて小さく、有意の差がみとめられる。しかし ABPC 耐性菌を感染菌とした場合は、3 剤とも無効であった。

インフルエンザ菌感染：MIC は BAPC (ABPC に同じ) より AMPC のほうが小さいが、ED₅₀ は BAPC の値が最も小さく、次が AMPC で、ABPC と AMPC の ED₅₀ の差は BAPC と AMPC の差より大きい。

MIC の値が AMPC より大きいのに、BAPC の ED₅₀ 値が小さいことは、BAPC の血清中濃度が高いためと推察される。

以上の成績から、BAPC の抗菌力の基礎的検討においては、ABPC, AMPC に比べ、経口吸収のよいことが確認され、血清中濃度の高いことがマウスの感染治療効果を良好にしていると考えられた。

II. 吸収, 排泄, 分布, 代謝

齋藤 篤

東京慈恵医大第二内科

Bacampicillin の吸収, 排泄, 分布, 代謝にかんする 26 機関の検討成績を集計した。

血中濃度および尿中回収率

健康成人に bacampicillin 250 mg を空腹時 1 回経口使用した際の血中濃度は、1 時間で peak 値 4.68 ± 1.45 μg/ml に達したが、6 時間後には痕跡程度までに低下した。500 mg 使用時には 30 分で 7.78 ± 5.52 μg/ml, 1 時間後には 8.99 ± 5.76 μg/ml の peak 値をとり、その良好な吸収性が示された。本剤のこの良好な dose response は cross over 法による検討結果からも明らかであった。

Bacampicillin の 6 時間尿中回収率は、250 mg 使用の場合 59.6% であり、殊に最初の 2 時間までにその約 2/3 が回収された。また 500 mg 使用時のそれは 48.9% であった。

Cross over 法によって検討された ampicillin との比較では、bacampicillin のほうが血中濃度の peak に達する時間が早く、かつその値も 2.5 倍の高値をとり、6 時間尿中回収率も ampicillin より 20% 高率であった。

一方、amoxycillin, talampicillin との比較では、本剤は前者とはほぼ同等、後者よりはややよい傾向にあることが示唆された。

本剤の血中濃度は食事による影響が観察されたが、その程度は比較的軽度であり、また尿中排泄も食後使用でや遅延したものの、6 時間までの総回収率には食前使用との間に有意差がみられなかった。

本剤はまた連続使用による血中濃度の蓄積性は認められなかった。

小児に bacampicillin 125 mg を 1 回経口使用した際の血中濃度は、30 分後に peak 値 7.75 μg/ml がえられ、以後は成人の場合と類似の推移をとりながら低下した。6 時間尿中回収率は 70% であった。

胆汁中排泄

胆のう摘出術後総胆管 drainage を施行している患者に本剤 250 mg を 1 回経口使用した際の胆汁中濃度は、5 時間後に peak 値 5.2 μg/ml となり、血中濃度の 2 倍以上もの移行が認められた。

体内分布

臍帯血では母体血の約 1/2 の濃度がえられたが、羊水移行は良好とはいえず、さらに乳汁への移行はほとんど認められなかった。

口蓋, 上顎洞粘膜, 扁桃へは、内服 1~2 時間で血中濃度の 1/10 程度の移行が認められた。

Rat を用いた臓器内濃度の検討では、肝および腎において血中濃度の 3 倍以上の濃度がえられ、また家兎の眼組織および皮膚へは同量使用した ampicillin の 2~4 倍の高濃度移行がみられた。

代謝

Bacampicillin 研究会において、本剤内服後のヒト尿の bioautogram で、ampicillin spot の頭部に bacampicillin の Rf 値に一致した cap formation が認められたとの報告がなされたが、展開溶媒を変えた検討では ampicillin の Rf 値に one spot として検出された。

III. 臨床的検討

A. 内科系

三木 文雄

大阪市大第一内科

内科 25 施設, 小児科 4 施設での治療成績の集計を報告する。

Bacampicillin の投与された 370 例中、抗菌剤評価対象として不適切と考えられた 26 例を除外した 344 例 (内科 306 例, 小児科 37 例) について、本剤の治療効果を検討した。

対象患者の年齢は2才から86才まで各年齢層に分布しているが、20才〜79才が288例と大半を占める。

なお、小児科で授与された症例(2才〜13才)も、同一剤型の投与であり、以下の検討は、内科での症例と一括して実施した。

1日投与量と投与期間の分布をみると、小児例では1日500mg以下の例も存在するが、成人では1日1gが238例と圧倒的に多く、成人306例中195例は1日1g、5日〜14日間の投与が行なわれた。

疾患別の臨床効果をみると、呼吸器感染症では、260例中197例、74.0%が著効あるいは有効を示し、このうち、扁桃炎90.9%、急性気管支炎79.2%、肺炎84.0%と急性感染症の効果はすぐれている。この肺炎は可能な限り非細菌性肺炎を除外した成績であり、PAP・マイコプラズマ肺炎では、当然ながら7例中3例無効の成績である。

慢性気管支炎では59.4%、気管支拡張症では68.4%の有効率と、急性感染症に比べて低い有効率であるが、他の抗菌剤の効果に比して、大差のない成績である。

尿路感染症63例中、著効12例、有効34例、有効率73.0%であり、このうち54例の急性症例の有効率はほぼ80%である。

以上の他、胆嚢炎2例中1例有効、腸炎8例中7例が著効または有効の成績であり、全症例344例(気道感染と尿路感染の合併例を各1例として処理)中、著効64例、有効188例、有効率73.3%の成績である。

悪性腫瘍、感染臓器の形態機能異常その他、感染症の経過に影響を与えると考えられる要因が宿主に存在するか否かに層別して臨床効果を比較すると、気道感染症では、宿主側要因のあるものの有効率65.4%に比して、不良要因の無いものでは78.7%と有効率が高く、やや有効まで含めると91.3%の有効率を示す。尿路感染症でも、宿主側不良要因の無いものに著効例が多く、有効率も不良要因あり63.2%に対して、不良要因なし77.3%と差を示す。

1日投与量と臨床効果との関係は、前述のとおり1日1gの投与症例が大多数を占め、投薬量と効果との比較が困難である。

起炎菌別の臨床効果をみると、全症例では著効、有効を併せた有効率が、グラム陽性菌感染で85%と最も高く、次でグラム陰性桿菌の72.9%、起炎菌不明の72.1%であり、混合感染では61.1%と低率である。著効例の占める割合もグラム陽性菌で27.5%、グラム陰性菌で21.0%、起炎菌不明で17%に対して、混合感染では5.5%と低率である。呼吸器感染症についてみると、起炎菌不明例が264例中163例と多数を占めるが、グラム

陽性菌では86.1%、グラム陰性菌と起炎菌不明では、ともに73%の有効率であり、混合感染では66.7%と有効率が低くなるが、この中には*Klebsiella*, *Pseudomonas*などABPCの適応と考え難い症例が多数を占める。尿路感染症では圧倒的に大腸菌感染が多く、35例中著効10例、有効16例、有効率74.3%を示す。

次に、起炎菌別に細菌学的効果をみると、グラム陽性菌感染40例中30例、インフルエンザ菌感染30例中27例、大腸菌感染38例中26例がBacampicillin投与により当初の菌の消失を認めている。

起炎菌のABPCに対するdisc感受性と細菌学的効果を対比すると、グラム陽性菌感染では感受性(+), (-)の症例が少なく、感受性と効果の関連を明らかにし得ないが、グラム陰性菌感染では感受性(卅), (卅)に比して、(+), (-)の場合は、明らかに細菌学的効果が劣る。

以上の集計成績から、対象とする感染症の起炎菌が、ABPC感性であり、しかも、とくに重症、複雑な感染症でなければ、Bacampicillinの適用によりほぼ満足すべき治療効果を収め得るものと考えられる。

B. 外科系

名出 頼 男

名古屋保健衛生大泌尿器科

外科6、泌尿器科14、産婦人科4、耳鼻咽喉科5、皮膚科および眼科各2、計33施設から集計された683症例を対象として、総合的に評価を行なった。除外例数は41症例あり、実際の検討症例数は642例であった。内訳は、外科121例、産婦人科34例、泌尿器科297例、耳鼻咽喉科124例、皮膚科40例、眼科26例であった。

1日投与量および投与回数別に有効率を検討し得るか否か見たところ、250mgずつ3回投与(1日750mg)が154例、同4回投与(1日1,000mg)が360例、この両者だけで514例で、全体の約80%を占めていたため、特別に投与量別臨床効果を出し得ないと考えた。

疾患別には、科別にこだわらず集計し検討を行なった。症例数の多い皮膚軟部組織感染症113、腎盂腎炎の類が65、膀胱炎237、扁桃炎の類43、中耳炎および副鼻腔炎28と29等で、それぞれ77.9%、66.2%、75.5%、97.7%、60.7%と82.8%で、かなり高い有効率(やや有効を含めぬ数字)が示された。この他にも、症例数は少ないが、重要な疾患として創傷等の2次感染は19例で有効率63.2%。腹腔内臓器感染では、胆道系感染9例で66.7%有効、虫垂炎、腹膜炎8例で75%有効、さらに乳腺炎等では11例で81.8%有効、男子尿道炎では淋疾は5例で100%、非淋菌性尿道炎(本来良い適応では

ない)は6例で16.7%と判然とした差の見られることが特徴であった。女性性器感染症では、子宮付属器炎等14例で78.6%有効、眼科感染症では、麦粒腫11例で72.7%、角膜潰瘍5例では60%、という成績がそれぞれ見られている。

これらの疾患のうち、重要なものを病型別に臨床効果を見てみると、皮膚軟部組織感染症では急性症で80%、慢性症(5例だけ)では20%有効と差が判然と出ている。創傷等2次感染でも慢性症では有効25%で急性症81.8%に比し有効率は低い。尿路感染症(腎盂腎炎および膀胱炎)では、単純性症(多くは急性症)182例で84.6%と有効率高く、一方、複雑性症(慢性症がかなり多い)でも有効率55.1%と比較的高い。この場合、経口投与可能な比較的軽症例が多いため、非経口投与薬剤での複雑性症ほどは基礎疾患の影響が強くなかったと考えられる。子宮付属器炎および子宮周囲炎では急性、慢性とも有効率高く、それぞれ75%(8例)100%(4例)有効であった。中耳炎では急性13例で76.9%、慢性8例では37.5%、急性増悪7例では57.1%と、見事に3段階に分れた。副鼻腔炎では急性症10例で90%有効、慢性17例で76.5%有効(急性増悪2例だけで100%有効)と有効率が高く出ている。起炎菌では、大腸菌の分離数が圧倒的に高く(尿路感染に多いため)、ついで *Staph. aureus* および *Staph. epidermidis* が多い。近時院内感染の主流となっている各種 Gram 陰性桿菌(大腸菌を除く)は重症例に投与したものが少ない故か、*Klebsiella*, *Indole* 陽性および陰性の *Proteus* がそれぞれ少数ずつ分離されている。残念なことに、起炎菌の消長を追って、有効性を細菌学的効果としてとらえた症例は少なく、尿路感染症以外の症例では極く少数において細菌学的効果を云々出来るだけであった。

大腸菌では、Disc 感受性(+)ないし(卍)と記された株で、臨床的にも細菌学的にも90%前後の有効率が示される一方、(一)と示されたものでも、臨床的に67.3%、細菌学的にも58.1%の有効率が報告されている。他の Gram 陰性桿菌でも(一)と示されたものにある程度有効率(*Klebsiella* では臨床的に62.5%、細菌学的に44.4%、*Proteus* では indole (+), (一)併せて臨床的に25%、細菌学的に0%、いずれも少数例)が示されている。*Staphylococcus* では(卍), (卍)では有効率高く、(+), (一)では低い(少数例ゆえ判然とは言い難いが)傾向が見られる。これは、*aureus*, *epidermidis* を通じて見られる傾向である。

以上まとめて見ると、Bacampicillin は対象を慎重に選び、かつ disc 法でよいから起炎菌の感受性試験を常に参考として投与対象を決めれば期待した有効性を発揮

する薬剤と考えられる。

IV. 副作用

岡本 緩子
関西医大大久保内科

Bacampicillin の副作用の検討を、62 施設からの1,027 例の使用症例を対象として行なった。そのうちわけは内科、小児科347 例、泌尿科330 例、外科123 例、婦人科35 例、眼科26 例、耳鼻科126 例、皮膚科40 例である。

検査項目別で見ると、赤、白血球数、血小板数、Hb 量、血清 Al-P、ビリルビン量、LAP、BUN、血清クレアチニンおよび尿所見に異常をみとめたものはない。好酸球は301 件にしらべられており、その13 例に8%以上の増加、好中球は355 件に検査され、うち10 件に実数2,000 以下の減少がみられているが最低は950 例で、重症なものはない。LDH は276 件の検査中、1 件に、血清 GOT、GPT はそれぞれ445、436 件の検査数の各4 件に上昇がみとめられた。

科別では内科、小児科、婦人科に副作用の出現頻度が多い傾向にあり、病名別では、呼吸器系、泌尿器系に多いようである。

男408 例中8.6%に、女609 例中7.1%に副作用がみられ、男のほうにやや多い傾向にあった。年令別では男の20 才台と50 才台、女の30~40 才台にとくに発疹、消化器症状、血液の変化が目立つ。

15 才以上の成人、936 例中、副作用例76 例について1 日投与量との関係をしらべたが、とくに副作用出現比率に平行関係をみとめなかった。

副作用のため投与を中止した例は副作用出現例76 例中32 例で、発疹、消化器症状によるものが多く、何らかの副作用がありながら継続可能であったものが44 例であった。

症状発現までの投与総量では6~8g までに現われているのが大部分である。

また副作用発現までの日数は、中止例、継続例ともに、その40%が3日以内に臨床症状が出ている。

14 才以下の19 例のうち0 才から6 才までの36 例には副作用が1 例もなかった。7 才から14 才の55 例中、5 例に副作用が見られ、そのうちわけは消化器症状2 例、好酸球増多1 例、好中球減少2 例である。

なお例数が少ないために投与量や日数との関係は明らかでない。

副作用の症状が2つ以上重なっているものは8 例で、何れも好酸球増多を伴っており、うち7 例は発疹と好酸球

増多の合併である。

ショックを思わせる症状を呈した例は1例もなかった。

アレルギーの既往歴についてはPCないしCeph.系にアレルギーの既往のあるものが2/81, その他のアレルギーの既往のあるもの7/81であった。

以上, Bacampicillin 使用症例1,027例中, 消化器症状40例, 発疹20例, 好酸球増多13例, 好中球軽度減少10例で, これら副作用の頻度は, 他の内服PC系と大差ないものと考えられる。

V. 比較試験

A. 尿路感染症

西浦常雄
岐阜大泌尿器科

Bacampicillin の臨床効果を客観的に評価する目的で, 東大保健学科 田中恒男教授を controllerとして, 岐大, 三井記念, 名古屋赤十字, 大垣市民, 青梅市立, 埼玉中央, 東京共済, 都立大塚, 都立豊島, 都職青山, 大和の各病院の協力のもとに, 急性単純性膀胱炎について, Bacampicillin 1g/日 (B_1) 群, 0.5g/日 ($B_{0.5}$) 群, および Ampicillin 1g/日 (A_1) 群, の3群間の比較検討を行なった。検討方法, 効果判定方法はUTI薬効評価基準(急性症)に準じて行なった。

総症例数は414例であったが, 除外・脱落が124例あったので, 効果検討症例数は B_1 群98例, $B_{0.5}$ 群93例, A_1 群99例の合計290例となった。除外例は3群間に偏りはなかったが, 脱落例は B_1 10例, $B_{0.5}$ 20例, A_1 9例で, $B_{0.5}$ が有意に多かった。しかし脱落理由の検討では効果判定に影響を与えるものとは考えられなかった。

年齢分布, 体重分布, 発症から受診までの日数, 各症状の発現頻度, 自覚症状の集積状況, 初診時膿尿の程度, 混合感染頻度, 原因菌分布, 原因菌のAmpicillin感受性分布(原液, 100倍希釈)などの背景因子の検討では, いずれも3群間に偏りはみられなかった。

総合臨床効果は, B_1 90.8%, $B_{0.5}$ 89.2%, A_1 90.9%の有効率(有効+著効)がえられ, 3群間に有意差はみられなかった。しかし著効率は B_1 70.4%, $B_{0.5}$ 52.7%, A_1 54.5%で, B_1 が他の2群より優れた成績がえられた。

主治医による効果判定では B_1 89.8%, $B_{0.5}$ 79.6%, A_1 85.9%の有効率でやはり有意差はみられなかったが, 著効率はそれぞれ65.3%, 51.6%, 57.6%であった。さらに主治医による有用性の判定では, (非常に満足+満足)率が B_1 88.8%, $B_{0.5}$ 75.3%, A_1 82.8%で, B_1

が $B_{0.5}$ より優れている。

排尿痛に対する効果は3群間に大差はみられなかったが, 膿尿に対する効果で膿尿正常化率が B_1 は $B_{0.5}$ より有意に高率であった。細菌尿に対する効果は3群間に有意差はみられなかった。

原因菌の陰性化率では, *E. coli*とGNB全体で B_1 が A_1 より有意に優れていた。

副作用は検討可能なすべての症例(391例)について行なったが, B_1 5例(3.8%), $B_{0.5}$ 1例(0.8%), A_1 0例にみられ, B_1 と A_1 に有意差がみられた。その内訳は, B_1 では胃部不快感2例, 悪心嘔吐1例, 発疹(投薬中止)1例, 胃痛1例で, $B_{0.5}$ では足のしびれ(投薬中止)1例であった。

以上から, Bacampicillin 0.5g/日の投薬はAmpicillin 1g/日の投薬に比敵する臨床効果がえられることがわかった。Bacampicillinの投薬量を1g/日と増加させると, よりよい臨床効果がえられるが, 副作用発現率も増加する可能性があるものと思われた。

B. 皮膚科感染症

荒田次郎
岡山大皮膚科

参加機関: 川崎医大皮膚科, 川崎医大付属川崎病院皮膚科, 岡山市市民病院皮膚科, 岡山赤十字病院, 岡山済生会病院, 国立岡山病院, 高松赤十字病院, 住友別子病院, 広島市民病院, 国立福山病院, 岡山大各皮膚科の11機関。

対象疾患: 癩, 癬, 癩腫症, 毛包炎(ニキビを除く), 蜂窩織炎, リンパ管炎。

投与薬剤: BAPC 125 mg Cap 2錠づつ1日4回(毎食後および就寝前)またはABPC 250 mg Cap 2錠づつ1日4回(毎食後および就寝前)。

検査項目: 疼痛, 発赤, 浮腫範囲について, 初診日を3として, 3, 2, 1, 0として記録, 各症状の初診日との差を得点として判定材料とした。増悪は減点。膿瘍形成, 腫汁排泄, 腫汁性状は参考材料とし, 主治医による判定の参考とした。すなわち, 点数による判定と主治医による判定とを行なった。

主治医による判定は, 著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変の4段階, 点数による判定は, 著効, 有効, やや有効, 無効を点数により決めた。

原則として, 初診日, 3日目, 5日目, 7日目を検査日とした。

結果: 総症例数は, BAPC群61例, ABPC群60例で, 脱落症例, 除外症例を除くとBAPC群53例, ABPC群54例であり, 各群の特性分布に差がなかったため, 次の

解析をすすめた。

最終判定日の効果判定では、点数による判定で、著効は BAPC 58.5%, ABPC 55.6%, 著効～有効は BAPC 92.5%, ABPC 88.9% であり、主治医判定のそれぞれに対応する%は、67.9%, 72.2%, 94.3%, 92.6% であって、いずれの場合も両薬剤間に有意差はなかった。

3日目, 5日目, 7日目の各判定日でも比較も両薬剤間に有意差はなく、また、重症度を3段階に分け、その各段階での最終判定日における有効率を比較した成績も両薬剤間に有意差はなかった。

副作用は、BAPC で発疹2, 痒痒1, 嘔気1, 食欲不振2, 胃のもたれ1, 胃腸障害1で、発現率 13.6% (8/59), ABPC で発疹1, 胃部不快感・頭痛1, 胃が重い1, 軟便1, 下痢1で発現率 8.9% (5/56) である。これは統計学的に有意の差でなかった。

以上から、BAPC 1g/1日と ABPC 2g/1日は、皮膚一般細菌感染症に対しては、効果、副作用ともに同等と判定された。

(本試験のコントローラーは、岡山大学泌尿器科の大森弘之教授、解析は、川崎医科大学統計学の仮谷太一教授にお願いした。)

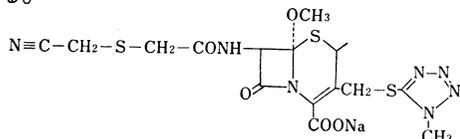
新薬シンポジウム 2

CS-1170

司会にあたって

真下啓明
東大医科研内科

CS-1170 は三共株式会社研究陣により開発された Cephameycin 系抗生物質であり、下記の構造をもつ注射剤である。



分子式: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{O}_5\text{S}_3\text{Na}$

分子量: 493.50

本剤の細菌学的特徴は

(1) 耐性大腸菌をふくむ β -lactamase 産生菌に対しても優れた抗菌力を示し、すなわち、 β -lactamase に安定である。

(2) グラム陰性、陽性菌にすぐれた抗菌力を示すが、とくにグラム陰性桿菌には従来の Cephalosporin 剤より強力な抗菌力を示す。

(3) 従来の Cephalosporin 剤, Penicillin 剤が無効であった indole(+) *Proteus*, *Serratia* にも強い抗菌力を有する。

臨床薬理的には筋注, 静注により高い血中濃度がえられ、生活内代謝はなく、また毒性面でも腎毒性は、Cephalothin 程度と推察される。

近年 cephalosporinase 産生による Cephalosporin 耐性菌の増加が指摘されており、その意味で不活化酵素に対し安定で、しかも抗菌力の優れた本剤の出現は臨床上有用性の大きいことが予見され、1956年から研究会がもたれ、臨床的検討が行なわれて来た。

本シンポジウムでは Phase III までの成績をまとめて発表を御願ひし本剤の全貌を明らかにしたい。

I. 抗菌力

五島 瑛 智子

東邦大微生物学

CS-1170 は Cephameycin 系に属する広域抗生物質で、 β -lactamase に対し安定であること、従来の Cephalosporin 系薬剤の奏効しない菌種に対しても抗菌力を有することが主な特徴とされている。以下 CS-1170 の抗菌力に関し、研究会において検討した各施設の成績をまとめて報告する。

1. *in vitro* 抗菌作用

1) 抗菌スペクトルおよび臨床分離株での感受性分布
Grma 陽性菌: *S. aureus* に対する抗菌力は CEZ, CER, CET に劣るが、CFX よりは強い。

S. epidermidis では、ほぼ CFX と同等で、他の Cephalosporin 3 剤よりは MIC が大きい。

S. pyogenes に対しても Cephalosporin 3 剤より抗菌力は弱い。

S. faecalis, *Corynebacterium* に対しても CEZ, CER, CET より MIC は大きく、*S. faecalis* は CS-1170 に対しほとんどが耐性を示している。

Gram 陰性菌: *E. coli* の約 900 株の MIC 分布は、ピークが 0.78~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、CEZ, CER, CET および CFX よりも CS-1170 の抗菌力がすぐれている。

Shigella, *Salmonella* は株数が少かったが、対照の CEZ, CER, CET よりも MIC が小さい。

Klebsiella でも CS-1170 は他の 4 剤より感性側に分布している。

Proteus の5菌種はすべて、CEZ, CER, CET の3剤より優れており、CFX との比較では、ほぼ同等と考えられる。CFX については18^hの接種でのMIC分布の成績だけで10⁶接種時の比較はしていない。

Enterobacter はCS-1170 に他の4剤同様90%以上の株が耐性を示す。

Citrobacter についてはCS-1170はCEZ, CET, CERより感性を示すが、MIC値は0.39~100 µg/ml 間に分布しており、10⁶接種時のピークは1.56 µg/mlであった。

Serratia はCFX とほぼ同程度とみられるが、耐性株がかなりみとめられる。

P. aeruginosa には他剤と同様無効である。

H. influenzae ではMICピークが3.13~6.25 µg/ml (10⁶接種) にあり、90%の株が集中している。

嫌気菌：*B. fragilis* に対し、有効性の高いものからCLDM, ABPC, CS-1170 となるが、CFXと比べるとMICはやや大きくなる。

Fusobacterium sp. ではCLDM, ABPC, CBPC, CEZに比べCS-1170はもっとも抗菌力が低い。

Peptococcus sp. ではCLDM, ABPC, CS-1170の順で、CEZ, CBPCよりは感性側に分布していた。

2) 殺菌作用

CEZ 100 µg/ml, CS-1170 0.78 µg/ml のMICを示す*E. coli* に対する殺菌作用を、それぞれのMICで比較すると、4時間後にCEZは2倍のMIC濃度でも再増殖がみられたが、CS-1170はみとめられない。またCFX 12.5 µg/ml, CS-1170 3.13 µg/ml のMICを示す*E. coli* では、それぞれのMIC濃度ではほぼ同等の菌数の減少がみられた。

3) β-lactamase に対する安定性

E. coli, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Enterobacter* などのβ-lactamase に対し、CERの分解を100とした場合、CS-1170はすべてのβ-lactamase に対し0.1以下を示し、CEZ, CET, CEXに比べて安定であることが示された。CFXと同程度の安定性と考えられた。

4) 蛋白結合

人, 猿, 犬, 牛, 馬, 兎, ラット, マウスの血清蛋白との結合率はCEZに比べ、ウマだけがやや高値を示したが、他の動物および人の血清では、CEZより低値を示した。

2. マウス実験感染における防禦効果

S. aureus, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* 感染では、MIC同様、Cephalosporin 剤に比べCFX同様効果は低い。

E. coli 感染では、多くの株においてCS-1170のED₅₀はCEZ, CFXよりも小さく、とくにCEZ耐性の菌に対する効果は著明であった。しかし少数の株においては必ずしもMICと平行しない例がみとめられた。

Serratia に対しては、すべての株がCEZよりMIC, ED₅₀ともすぐれており、この菌種に対するCS-1170の効果はCephalosporin 剤に比べもっとも顕著であった。

以上、CS-1170はグラム陰性菌への効果が*in vitro*, *in vivo*ともすぐれ、とくにβ-lactamaseに安定なため、Cephalosporin耐性株に有効であることがみとめられた。

II. 吸収, 排泄, 分布, 代謝など

河田 幸道
岐阜大泌尿器科

CS-1170の吸収, 排泄などについて、全国32機関からの成績を集計した。

まず測定法については、検定菌として*M. luteus*を用いた場合の感度がすぐれているが、測定値自体は*B. subtilis*を用いた場合の成績とよく一致しており、またカップ法とディスク法の成績もよく相関していた。

つぎに健康成人における血中濃度は、500 mg筋注ではpeakは30分後にあり、平均32.5 µg/ml、以後漸減して6時間後に2.8 µg/mlとなり、half lifeは1.43時間、250 mg筋注でもpeakは30分後にあり、平均20.5 µg/ml, half lifeは1.19時間であった。

one shot 静注では10分後にpeakがあり、1g投与で188, 05gでは85.3 µg/mlとなり、以後比較的急速に消失して、half lifeはいずれもほぼ1時間であった。

また点滴静注ではpeakはいずれも点滴終了時に認められ、4g投与で平均160, 2gで109, 1gで76, 0.5gでは41 µg/mlであり、half lifeはほぼ1時間であった。

cross over 法により検討した血中濃度のdose responseは、筋注, 静注, 点滴静注、いずれの場合もはっきり認められ、また連続投与によっても血中に蓄積する傾向は認められなかった。

腎機能障害患者では、Ccr 70まではあまり影響を認めないが、それ以下に低下すると障害の程度に応じて血中濃度は高く、かつ遅延し、half lifeも延長していた。

つぎに尿中濃度は、筋注, 静注, 点滴静注のいずれにおいてもきわめて高く、しかも尿中への移行はすみやかであり、6時間までにほぼ90%が回収されている。

胆汁排泄は症例により異なり、回収率は0.1%から2%程度までで、他のセファロスポリン系薬剤と大差はな

いものと思われたが、cross over の成績では、CEZ、CFX よりも若干高い傾向を示した。また臍帯血、羊水移行も他のセファロスポリン系薬剤とほぼ同等と考えられた。喀痰中濃度は、1g 点滴静注により、peak 時に 2~4 µg/ml の濃度が得られている。

動物での臓器内濃度は、マウスでは肝、腎、血清、肺、脾の順に高く、ラットでもほぼ同様の成績であった。

代謝に関しては、ヒト、サル、ラットなどについて検討されたが、いずれも代謝物は認められていない。

以上の成績から、CS-1170 は筋注または静脈内投与によりすみやかに血中に移行し、血中からの消失速度は、CEZ より速く、CET よりは緩徐であり、その中間にあると考えられた。また尿中への排泄は良好であり、体内では代謝を受けずに、大部分が短時間内に活性型のまま尿中に排泄されるものと考えられた。

III. 臨床的検討

(1) 内 科

原 耕 平
長崎大第 2 内科

31 研究機関の協力を得て、内科系で使用した CS-1170 の臨床成績を纏めた。投与例数は 414 例であったが、他の抗菌剤の使用や基礎疾患による死亡などの理由により 44 例を除外して、370 例について解析を行なった。これらの症例は 60 才をピークとして老年層にかたよっていたが、男女差はなく、その 80% は静脈投与の形で大部分が 2.0~4.0g 投与され、他の 20% は筋注で 1.0~2.0g 投与されていた。

呼吸器系 213 例の使用では 82.4%、尿路系 113 例の使用では 88.1% の有効率を得たが、肝・胆道系では 75.0%、菌血症では 69.2% の有効率を示し、総数 370 例の有効率は 82.9% とかなり良好な成績を示した。これらすべての系統における感染症で、基礎疾患を有するものと有しないものとに分けてその有効率を比較してみたところ、前者で 76.4%、後者では 89.7% を示し、かなりの差が認められた。呼吸器系では、肺の実質性炎症や急性上気道炎で有効率が 高く (81.8~86.7%)、慢性気道感染症でやや劣り (74.5%)、尿路系では急性感染症 (92.4%) が慢性感染症 (82.7%) より有効率が高かった。1 日投与量と臨床効果との間には関連は認められなかった。投与方法別には静注例のほうが筋注例より有効率がまさっていたが、これは筋注例のほうが投与量が少なかったことも関連あるものと思われた。

検出菌別にみた菌の消失率は、グラム陽性菌で 90.3

%、グラム陰性菌で 76.3% を示した。各菌種別には、とくにグラム陰性桿菌では、大腸菌、変形菌の消失率は 80% 台以上、ヘモフィリスが 70% 台を示したが、サイトロバクター、クレブシエラ、セラチアは 60% 台で、これに対してエンテロバクターは 50% 台、緑膿菌は 30% 台を示した。

以上、内科領域における臨床効果からみると、本剤はグラム陰性桿菌、とくに大腸菌、クレブシエラ、セラチアなどに対する効果がすぐれていることから有望なセファロスポリン系抗生剤と考えられた。

(2) 泌尿器科

石 神 襄 次
神戸大泌尿器科

札幌医科大学、東京大学、東海大学、岐阜大学、三重大学、金沢大学、神戸大学、岡山大学、広島大学、徳島大学、九州大学、久留米大学、鹿児島大学、各 13 大学の泌尿器科学教室の協同研究による泌尿器科領域における CS-1170 の臨床的検討を報告した。

解析対象例としては投与症例 211 例で、そのうち解析対象可能例は 204 例であった。疾患群別にみると、急性群では単純性尿路感染症 4 例、複雑性尿路感染症 30 例、慢性群では、単純性 8 例、複雑性 154 例、その他性器感染症 8 例で計 204 例であり、複雑性尿路感染症例が 77.5% を占めている。投与症例の年齢、性別では、16~89 才で 60 才代 62 例、70 才代 55 例と比較的高令者が多く、性別では男子 154 例、女子 10 例であった。

投与方法、投与量では点滴 43 例、静注 90 例、筋注 60 例その他であり、1 日投与量では 1.0g 105 例、2.0g 77 例その他で 1.0~2.0g 投与がもっとも多い。重症度と 1 日投与量との関係では、軽症 73 例中 1.0g 36 例、2.0g 20 例その他、中等症 112 例中 1.0g 59 例、2.0g 45 例、重症 17 例中、1.0g 9 例、2.0g 7 例で相関は認められない。総投与量、投与日数では総投与量 6.0g 96 例、10.0g 69 例がもっとも多く、投与日数では 5 日投与が 170 例と圧倒的に多い。最高総投与量は 28g、最高投与日数は 20 日であった。

臨床効果を疾患群別に解析した結果では急性群の単純性尿路感染症 4 例は 4 例共に著効、複雑性 30 例では著効 9 例、有効 8 例、無効 10 例、判定不能 3 例で有効率 63.0% であった。慢性群では単純性 8 例中著効 2 例、有効 4 例、無効 1 例、判定不能 1 例で有効率 85.7% を示し、複雑性 154 例では、著効 34 例、有効 63 例、無効 67 例、判定不能 5 例で有効率 63.4%、性器感染症は 8 例中著効 3 例、有効 5 例であり、総計 204 例について

は、著効 52 例、有効 80 例、無効 67 例、判定不能 5 例で有効率は 66.3% であった。各疾患群を上部、下部尿路に分けて疾患別に効果を解析したが、急性群では膀胱炎の有効率が腎盂腎炎に比してやや低く、慢性群ではむしろ高い有効率を示す傾向がみられた。

重症度と臨床効果については軽症、中等症、重症に分けて有効率をみたが、それぞれ 68.1%, 65.8%, 64.7% で大差がなく、1 日投与量と臨床効果についても判然とした関係は認められなかった。

分離菌別にみた臨床効果ではグラム陽性菌は 18 株で著効 3 例、有効 11 例、有効率 66.7% であり、グラム陰性菌は総計 144 株中、著効 44 例、有効 53 例、無効 47 例、有効率 67.4% であった。このうち、*E. coli* (32 株) で有効率 81.3%、*Serratia* 属 35 株で 68.6%、*Proteus* 属 27 株で 74.1% の有効率を示したことは注目すべき点と思われる。細菌学的効果について菌の消失率からみても、グラム陽性菌では 65.5%、陰性菌 74.3% を示し、とくに *E. coli* で 88.4%、*Klebsiella* 属 82.6%、*Serratia* 属 74.5%、*Proteus* 属 90.2%、*Pseudomonas* 属 17.4% を示している。

以上の結果を UTI 研究会による UTI 薬効評価基準によって判定すると、総合臨床効果では、第 1 群：カテーテル留置症例、36 例中有効 19 例、有効率 52.8%、第 2 群：前立腺術後感染症 22 例中有効 14 例で有効率 63.6%、第 3 群：その他の上部尿路感染症、22 例中 11 例有効 (有効率 50%)、第 4 群：その他の下部尿路感染症 84 例中 26 例有効 (有効率 76.5%)、第 5 群：混合、カテーテル留置症例、16 例中 7 例有効 (43.8%)、第 6 群：混合、非留置例、18 例中 13 例有効 (72.2%) となり、全体として、単独感染 114 例では著効 18 例、有効 52 例、無効 44 例、総合有効率 61.4% で主治医判定の有効率 64.9% とよりやや劣る結果をえた。混合感染群では 34 例中、著効 3 例、有効 17 例、無効 14 例 58.8% で主治医判定の有効率と全く同率を示した。全体としては 148 例中、著効 21 例、有効 69 例、無効 58 例、有効率 60.8% を示した。細菌学的効果では本法による判定でも上述の判定と大差を認めず、*Serratia* 属に 70.0%、*Proteus* 属に 83.9% の消失率を認めたことは注目すべき点であろう。

本剤投与前他剤無効例に対する臨床効果についても検討したが、総数 96% 中著効 26 例、有効 35 例、無効 32 例、判定不能 3 例で、有効率 65.6% であり、投与前薬剤としてはセファロスポリン系、ペニシリン系その他があった。

(3) 外 科

柴田清人
名古屋市大第 1 外科

Cephamycin 系抗生物質に属する本剤は抗菌スペクトラムの面に於いても、生体内代謝の面でも、また毒性の点でも従来のセファロスポリン系の抗生物質に比較して進歩した有利な特徴をもっていることが判明したので臨床的に症例試験を重ねて次のような結果を得た。協力をいただいた 9 機関に感謝の意を表する。

1) 外科系の対象とした症例は全部で 59 症例で急性腹膜炎 16、肝・胆道系感染症 11、術後創感染 8、その他を含むものである。

2) 1 日投与量は 2.0g が最も多く、次いで 1g 投与で、投与方法は静注投与が主である。

3) 1 日投与量別臨床効果、重症度別臨床効果には、余り有意の差は認められなかった。

4) 点滴、静注、筋注などの投与方法別の臨床効果は筋注例は前 2 者に比して有効率はやや低いことがわかった。

5) 疾患別臨床効果は腹膜炎 16 例の 100% 有効、肝胆道系感染症 11 例は 90% 有効、術後手術創感染は 8 例で有効率は 87.5% である。

6) 分離菌別臨床効果は *E. coli* 17 例で 100% の有効率、*Klebsiella* は同じく 5 例で 100%、その他 *Bacteroides* 2 例、*Proteus mirabilis* 2 例はともに 100% である。

7) 起炎菌別の細菌学的効果は *E. coli*、*Klebsiella* では完全消失は 66.7% から 80% で菌の消失または減少という基準では 100% の成績である。

また本剤の胆汁中への移行が良好であることと胆道系感染症の起炎菌である *E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus* と、きに *Serratia* などに比較的良好な感受性を示すことから胆道系感染症への効果を期待したが、外科領域では 9/11 で 90% (1 例除外)、全体では 28/36 で 77.8% の有効率であった。

副作用については外科領域ではほとんど認められるべきものはなかった。

(4) 産婦人科

高瀬善次郎
川崎医大産婦人科

産婦人科領域の感染症に CS-1170 を投与した症例は 76 例であり、これらのうち 1 例は、他剤を併用しており効果不明のため、75 例について検討を行なった。

投与対象の年齢は 20~70 才に広く分布しているが、20~59 才までが、75 例中 69 例をしめている。

投与方法は点滴静注が最も多く、75 例中 48 例であり、ついで静注が 22 例であり、筋注は 3 例にしかすぎない。

また、1 日の投与量は 0.5g から 6g と種々の投与量であるが、1 日 1g の症例が 31 例、2g の症例が 27 例であって、そのほとんどが 1 日量 1~2g に集中している。そして、これらを分 2、すなわち 1 日 2 回に分けて使用したものが 75 例中 53 例であり、最も多い。

投与日数は 4~5 日間投与が 46 例と最も多く、最長投与日数は 14 日間であり、最高総投与量は 46g であった。

疾患別臨床効果についてみると、子宮内感染症（産褥熱 6 例、子宮内膜炎 2 例、子宮溜膿腫 1 例、子宮頸内膜炎 1 例、腔断端部膿瘍 3 例、子宮内感染症 2 例）15 例中著効 3 例、有効 11 例であり、有効率 93.3% であった。

骨盤内感染症（子宮旁結合織炎 4 例、骨盤腹膜炎 4 例、骨盤内感染 1 例、骨盤死腔炎 1 例、腹壁腔瘻 1 例、卵巣膿瘍 1 例、子宮付属器炎 4 例）16 例中著効 2 例、有効 13 例であり、有効率は 93.8% であった。

ついで、外生殖器感染症（バルトリン腺炎、膿瘍 2 例、外陰部膿瘍 1 例）3 例中有効 3 例、有効率 100% であり、これら産婦人科領域の感染症 34 例についてみると著効 5 例、有効 27 例、無効 2 例であって、その有効率は、94.1% であった。なお、著効例が少なく有効例が多いのは、判定基準として、「手術を併用して効果のあったものは、すべて有効とする」という規定に従って判定したからである。

つぎに尿路感染症であるが、単純性の尿路感染症（膀胱炎 11 例、腎盂腎炎 14 例）25 例中 24 例が著効および有効であり、有効率は 96.0% であった。また、生殖器手術後の複雑性尿路感染症（膀胱炎 7 例、腎盂腎炎 8 例）15 例中著効 6 例、有効 7 例であり、有効率は 86.7% であった。

細菌菌学的に検討してみると、グラム陰性桿菌が大多数を占め、そのほとんどが *E. coli* によるものであり、36 例中 94.4% の有効率であった。

以上、本剤が β -lactamase 産生菌にも強い抗菌力を有すること、および indol 産生 *Proteus* などにも強い抗菌力を有するなどの特長を有しているため、上記のような、高い有効率が、臨床的にも得られたものと考えられる。

IV. 副作用

深谷 一太
東大医科研内科

対象例数 708 例中副作用と考えられる臨床症状発現例数 13 例 (1.8%)、発現件数 18 件 (2.5%) と低率であった。各科別では内科・婦人科に比較的高頻度であった。種類別では発疹 6 例、消化器症状 5 例のうち 1 例は悪心+頭痛、他の 1 例は悪心・嘔吐+不安感をみとめた。他に頭痛 1 例と、顔面蒼白・耳鳴・発汗・血圧低下をみとめ軽いショック症状を呈したものが 1 例であった。最後の例では PC アレルギーの既往歴があった。副作用発現により使用を中止したものは、発疹 5 例、消化器症状 3 例、ショック様症状 1 例の計 9 例であった。

静脈注射は点滴にて 358 例、one shot にて 215 例行なわれたが、血管痛・静脈炎は全くみとめられなかった。筋注は 153 例行なわれ、発赤 1 例、発赤・硬結 2 例が報告され、計 3 例 2.0% の発現率であった。発赤・硬結の 2 例はそれぞれ結節性紅斑と SLE を基礎疾患に有していた。このうちリドカイン使用は当初からのもの 10 例、途中から使用 9 例の計 19 例であった。疼痛の訴えは 23 報告されたが中止例はなかった。

1 日投与量と副作用との間には一定の傾向をみとめなかった。

副作用発現までの日数では発疹の出現は 3 日後 2 例、6、10、11、13 日後各 1 例と分散していたが、消化器症状その他はほとんど 3 日以内に出現した。

臨床検査値異常例とされたものはごく少数であった。GOT・GPT 上昇計 18 例、好酸球増加 11 例が主なもので、AIP 上昇・赤血球減少・白血球減少・BUN 上昇などが少数例みられた。外にプロトロンビン上昇 1 例と、慢性腎不全と片麻痺を有する例で発熱に対して本剤を投与し 1 週間目に尿糖をみとめ、空腹時血糖 372 mg/dl まで上昇し、投与中止後、インシュリン注射により正常化した 1 例が報告された。今後の注意を要しよう。

過去の報告にあらわれた注射用セファロスポリン系抗生物質における副作用発現例数と比較しても、今回の頻度は少ないほうに属し、本剤は安全に使用しうるものと考えられた。

(追加発言) 抗菌物質の 臨床効果の客観的判定法

CS-1170 治療による観察

辻 本 兵 博
星ヶ丘厚生年金病院

抗菌物質の臨床効果を客観的かつ定量的に判断しうる、新しい方法を考案し、その有意性を CS-1170 を用いて検討した。

研究 方 法

対象患者と治療薬剤：上記の目的には、対象疾患としては難治性であること、病材料から細菌を定量的に培養しうること、などが必要な条件となる。これに適した疾患として、脊椎損傷患者の慢性複雑性尿路感染症を選んだ。32例を下記の4治療群に区分して観察した。第1群だけが自力で排尿できる者で、第2～4群はバルーンカテーテル留置例である。

これら患者尿中に検出される細菌の種類と、抗菌剤の抗菌スペクトラムとができるだけ近似する製剤として、CS-1170を採用した。

治療方法：

第1群	4例	} CS 0.5g×2/日 筋注 7日間	
第2群	18例		
第3群	5例		CS 1g×2/日 筋注 7日間
第4群	5例		CEZ 0.5g×2/日 筋注 7日間

CS-1170 および CEZ 治療前1～2週間1日3gの Urocidal投与による前処置を実施した。

細菌学的検索：治療前と治療7日間の早朝尿を毎日、定量培養、検出菌の同定と MIC を測定した。

研究 成 績

検出菌の MIC：第1～3群で検出した菌株 92 株—治療対象にしなかった 10^8 以下の菌株および交代した菌株を含む—について MIC を測定したが、他の研究機関での報告とよく一致している。主なものを示すと、*Serratia marcescens* 16 株では 0.78～50 $\mu\text{g/ml}$ (主に 3.13～25 に分布) の範囲に分布している。*Proteus rettgeri* 18 株では 0.39～50 (1.56～6.25) に分布、*P.morganii* では 12.5～100 に分布していたが、10 株中 6 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ に集中して分布している。*St. faecalis* 18 株は 100～400、*Ps. aeruginosa* 14 株では 800～1,600 $\mu\text{g/ml}$ の範囲に分布していた。

CS 治療による尿中細菌の消失：初期の計画と予想以上に明瞭な菌消失が認められ、また第1～3群で全く同傾向の成績がえられたので、症例の多い第2群について詳述する。

CS 1 日 0.5g 朝夕 2 回筋注により、*P. mirabilis* 1 株 (MIC : 1.56 μg) は治療 1 日後に消失、*P.morganii* 6 株中 1 株は 1 日後、3 株は 2 日後、2 株は 3 日後に検出されなくなった。*P. rettgeri* 14 株では 1 日後に 4 株、2 日後に 8、3 日後に 2 株が消失、*P. vulgaris* 1 株 (3.13 μg) は 2 日後に消失した。*Ser. marcescens* 12 株中 1 株が 1 日後に、9 株が 2 日後、2 株が 3 日後に培養陰性化した。*St. faecalis* 13 株中 1 株が 3 日後に、2 株が 5 日後に消失したが、10 株は菌量は減少したとはいえ、7 日後にも残存していた。*Al. faecalis* 1 株は 5 日後に消失したが、*Ps. aeruginosa* 3 株は終始検出された。

菌消失に要する日数と MIC との関係：著明でないが、MIC の小さいものに 1 日後に、高いものに 3 日後に消失する傾向が認められたが過半数の菌株は 2 日後に消失した。この検討は 10^4 以上の菌数を示す症例について実施したが、実際にはほとんどが 10^6 ～ 10^9 の菌量が検出された。しかも、消失するに要する日数と菌量の多少とは無関係であった。

Dose response：第2群と第3群の消失菌株の日数による分布をみると、前者では 1 日後に 18.4%、2 日後に 55.2、3 日後に 18.4、5 日後に 7.9% の菌株の消失をみたのに対し、第3群ではそれぞれ 57%、29、14 と全例が 3 日以内に消失、しかも、1 日治療後の消失菌株の割合が半数以上を占めた。

なお、MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌では治療 1～3 日後に消失し、100～400 μg の菌では有効株と無効株とに分れることが明らかとなった。この関係は菌の種類とは無関係であった。

第4群は CS の二重盲検試験に CEZ が選ばれたので、対照として実験したが、感受性を示さない菌株が多く、両者を比較するには不適當であった。

結 論

脊損患者尿路感染症を治療対象として、CS-1170 を投与し、次のような結果をえた。

CS-1170 は短時日に尿中細菌を消失させる強力な抗菌力を示し、dose response をも發揮しうる抗菌物質である。

細菌学的検索で、尿中菌量の減少と消失ならびにその日数などを定量的に観察しえた、投与量と菌消失の相関 dose response を認めえた、MIC と抗菌剤の効果範囲を決定しうる、などの観察から、本方法は研究に手数はかかるが、抗菌剤の臨床的效果判定を定量的かつ客観的に観察しうることを確認した。