

(新薬シンポジウム 1)

SEC-963

(司会) 清水喜八郎

東京女子医大

1) 抗菌力

五島瑳智子

東邦大学・医・微生物

SCE-963は注射用セファロスポリン剤として開発された新しい抗生物質で、グラム陰性桿菌に対する抗菌作用が強力であることが特徴とされている。この薬剤の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用について各機関の協力によって得られた成績を一括、整理し、SEC-963の基礎的評価を行った。以下は協力機関である。(順不同)

群馬大学	微生物
東邦大学	微生物
順天堂大学	臨床病理
慶応大学	中央検査部
岐阜大学	微生物
京都薬科大学	微生物
大阪大学	口腔細菌
東北大学	第一内科
東北大学抗酸菌病研究所	内科
東京女子医科大学	内科
東京大学医科学研究所	内科
東京慈恵会医科大学	第二内科
東京共済病院	内科
水原郷病院	内科
富山県立中央病院	内科
浜松医療センター	内科
関西医科大学	第一内科
大阪市立大学	第一内科
川崎医科大学	呼吸器内科
九州大学	第一内科
長崎大学	第二内科
長崎大学熱帯医学研究所	内科
熊本大学	第一内科
帝京大学	小児科
大阪医科大学	小児科
神戸中央市民病院	小児科
日本大学	第三外科
名古屋市立大学	第一外科
大阪大学	第二外科
広島大学	第一外科
東海大学	泌尿器科

名古屋保健衛生大学	泌尿器科
岐阜大学	泌尿器科
神戸大学	泌尿器科
岡山大学	泌尿器科
鹿児島大学	泌尿器科
社会保険神戸中央病院	産婦人科
川崎医科大学	産婦人科
名古屋市立大学	耳鼻咽喉科
新潟大学	眼科
武田薬品	中央研究所

1. *in vitro* 抗菌作用

1) 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌：SCE-963のグラム陽性菌に対する抗菌力は、代表的な菌種に対し、CEZとほぼ同程度である。*S. faecalis*に対しては両剤とも効果がない。

グラム陰性菌：グラム陰性の球菌 (*Neisseria*) および桿菌の主な菌種に対する SCE-963の抗菌力は、CEZより強く、全体に MIC が小さい。また CEZ が抗菌作用を示さない *Proteus* の一部の菌種に SEC-963に感性を示す株がみとめられた。

2) 臨床分離株の感受性分布

S. aureus : Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET) Cefazolin (CEZ) の MIC 分布との比較では、CEZ とほぼ同様に、CER, CET より MIC はやや大きい。しかし、接種菌量を少くした場合の MIC は CEZ より小さく、感性側に分布する。

S. pyogenes : 4 剤とも 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下ですべての菌株が発育を抑制されるため差は明らかでない。

E. coli : 4 剤中、もっとも感性側に分布し、耐性株ももっとも少い。接種菌量の少い場合 (10^6 cells/ml) の MIC の値は著しく小さく、大量菌接種時 (10^8 cells/ml) の MIC との差が大きい。

Klebsiella : *E. coli* の分布とほぼ同様のパターンを示し、MIC のピークは 4 剤中もっとも感性値を示し、0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ である。

P. mirabilis : MIC ピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で 4 剤中もっとも抗菌力が強い。

P. vulgaris : この菌種は一般にセファロスポリンに対し耐性であるが、SCE-963 は他の 3 剤に比べ、もっとも感性株が多い。

P.morganii : セファロスポリンが効果を示さないことで知られているが、約 50% の株が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 前後の MIC を示し、耐性株は 20% 強で、他の 3 剤より明らかに抗菌力がすぐれていた。

P. rettgeri : この菌種についても、ほぼ *P.morganii* と同様の感受性分布を示した。

P. inconstans: この菌種は CEZ に耐性であるが SCE-963 には 0.2~100 $\mu\text{g/ml}$ の間に、ほぼ同数に近い株が分布しており、感性を示す株がかなり存在することがみとめられた。

Enterobacter: 他のセファロスポリン剤に耐性を示す菌種であるが、SCE-963 の MIC ピークは明らかでなく、その分布はなだらかであるが、約 40% の耐性株以外は感受性を示している。

Citrobacter: MIC ピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示しており、他の 3 剤に比べ明らかに SCE-963 に対する感受性が高い。

Serratia: 他剤よりは MIC がわずかに小さいが、大部分の株は耐性である。

P. aeruginosa: 4 剤とも耐性である。

H. influenzae: 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に MIC ピークがあり、他の 3 剤と比べて抗菌力はずば抜けて良好である。

以上のうち、SCE-963 の特徴である *Enterobacter*, *Citrobacter*, indole 陽性 *Proteus* の感受性分布を CEZ と比較し、図 1 に示した。

3) 感受性相関 (図 2)

各菌種の MIC を CEZ と比較し、相関図とした。すべての株において CEZ の MIC より SCE-963 の MIC が小さく、両剤に高度耐性の株を除き、CEZ 耐性株にも抗菌作用を示していることが確認された。

4) 殺菌作用

E. coli に対する殺菌作用をしらべた成績では、CEZ より殺菌効果が強く、1/4 MIC, 1/2 MIC, MIC において、再増殖に至る時間は CEZ のほうが速い。

5) β -lactamase に対する安定性

各菌種の β -lactamase に対する安定性を CER, CET, CEZ と比較した成績では、SCE-963 は他剤と同様、各

図 2 臨床分離株の感受性相関

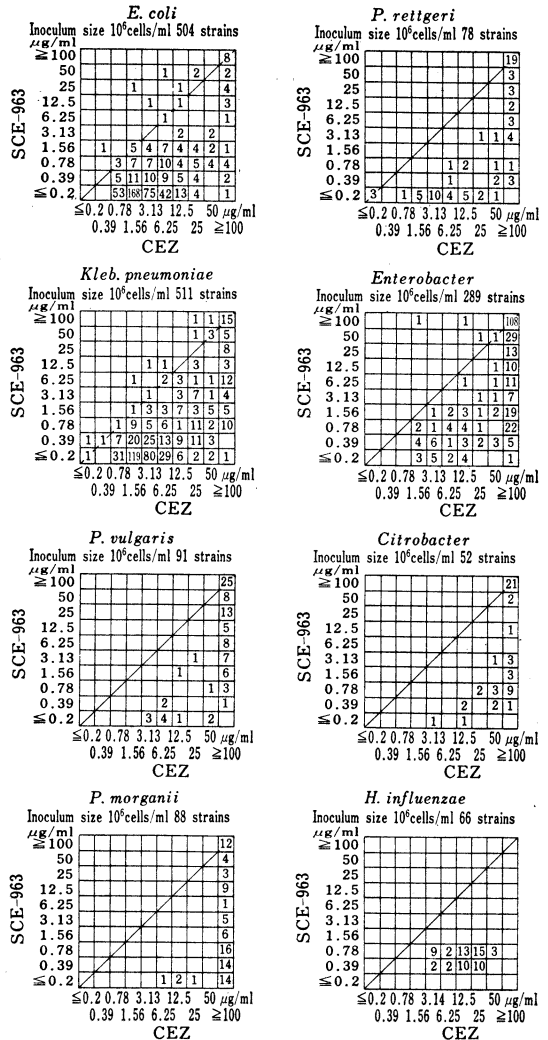
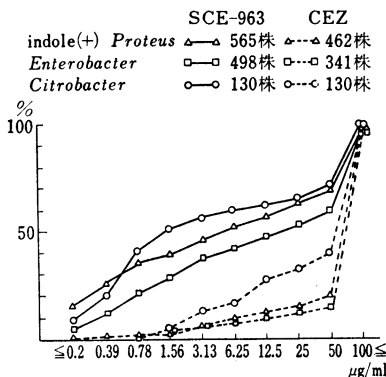


図 1 感受性分布 (累積) 10^6 cells/ml

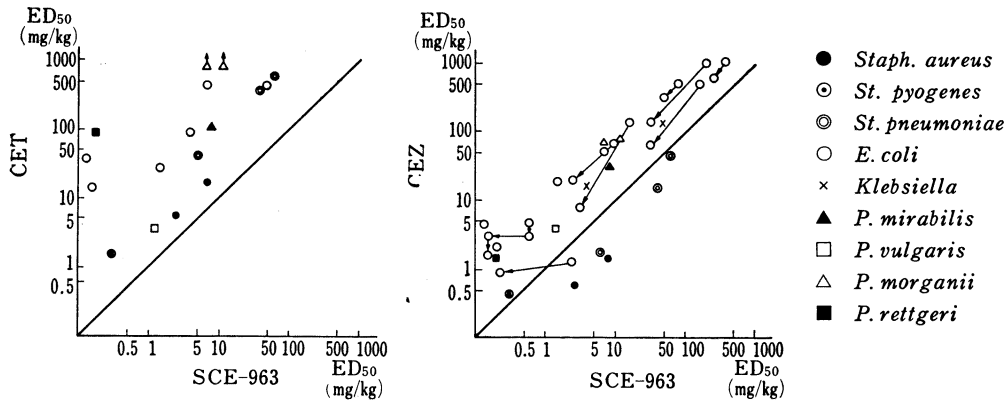


種 β -lactamase によって水解されている。その程度に差があるが、この薬剤の抗菌力、とくに CER, CEZ, CET に耐性の株にも抗菌作用のあることは β -lactamase に対して安定であるためではなく、他の機作によるものと考えられた。

6) 細胞外膜透過性

グラム陰性桿菌の細胞壁の外側には、外膜という構造があり、薬剤によって外膜透過性が異なる。この膜の透過性を比較するため、 β -lactam 系薬剤では、細胞壁のペプチドグリカン架橋形成阻害 (transpeptidation の阻害) によるアラニンの遊離阻害率を測定し、外膜透過性の優劣を推測する方法がある。[^{14}C] でラベルしたアラニンを測定することにより、得られたアラニン遊離 50%

図3 マウス実験的感染治療実験
○—○ 同一菌株における大量菌攻撃と小量菌攻撃の ED₅₀ 値の変動を示す



阻害に要する薬剤濃度は *E. coli* K 12 において、SCE-963 は 1.0 (0.25 $\mu\text{g/ml}$), CEZ 0.5 (2.5 $\mu\text{g/ml}$) で、架橋形成阻害能は CEZ のほうがやや強い。それにもかかわらず MIC は CEZ 2.5 $\mu\text{g/ml}$, SCE-963 が 0.25 $\mu\text{g/ml}$ で SCE-963 のほうが約 10 倍強い。

以上のことから SCE-963 の抗菌力が CEZ より強いことは β -lactamase に対する安定性の差でもなく、また架橋形成にあずかる transpeptidase との親和性が高いためでもなく、外膜における薬剤透過性がすぐれているためであることが推測された。

2. *in vivo* 抗菌作用

1) マウス実験感染における防禦効果 (図3)

マウス実験感染における防禦効果を CEZ および CET と SCE-963 の ED₅₀ 値の相関図として表わした。グラム陽性菌を除いたグラム陰性の各菌株では CET, CEZ に比べ SCE-963 の ED₅₀ が小さく、防禦効果はまさっていた。ただし、大腸菌で大量の菌を攻撃菌とした場合、ED₅₀ が CEZ より大きくなる例がみとめられた。

2) マウス血清中濃度

SCE-963, CEZ のそれぞれ 0.5 mg/ml, 0.25 mg/mouse を皮下投与した時の血清中濃度は、CEZ が高く、15分のピーク値で約 2 倍の値を示した。したがって、消失する時間も SCE-963 のほうがはやく、1時間後の濃度は CEZ の 2 時間後の濃度に相当する値を示した。

攻撃菌量の大きい場合には CEZ の ED₅₀ が小さく、効果が SCE-963 よりまさるのは、血清中濃度の差によるものと考えられる。

以上の成績から SCE-963 は従来のセファロスポリン剤と比べ *Citrobacter*, *Enterobacter*, インドール陽性の *Proteus*, *Haemophilus* などに対してある程度の抗菌スペクトラムの拡大がみとめられた。また CEZ 感性の株

に対しては MIC が小さく、抗菌活性が強いことが確認され、この理由としては β -lactamase に対する安定性ではなく、細胞外膜透過性がすぐれているためと推察された。

2) 吸収, 排泄, 代謝

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

SCE-963 の吸収, 排泄, 分布, 代謝にかんする 36 研究機関の成績を集計し、以下の結果をえた。

1. 血中濃度

1) 健康成人の場合

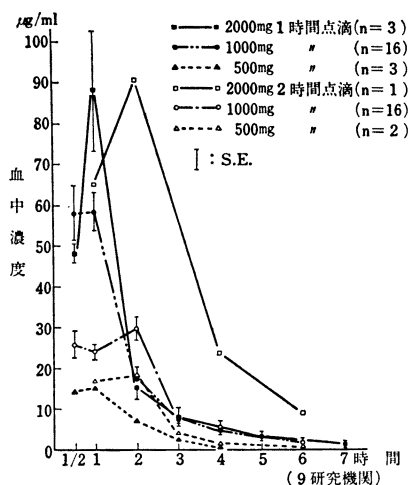
(1) 筋注: 本剤 250~500 mg を 1 回筋注した際、投与 30 分後に peak 値がえられ、250 mg 投与で 8.8 $\mu\text{g/ml}$, 500 mg 投与では 15.6 $\mu\text{g/ml}$ と明らかな dose response が認められた。以後は 0.82 時間の血中半減期をもって減少し、6 時間後には両投与量ともに 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下となった。

(2) 静注: 投与後 15 分で、2 g 投与の場合は 75 $\mu\text{g/ml}$, 1 g 投与では 58 $\mu\text{g/ml}$, 500 mg で 39.7 $\mu\text{g/ml}$, 250 mg で 19.2 $\mu\text{g/ml}$ の濃度がえられたが、4 時間後にはすべて 2 $\mu\text{g/ml}$ 以下に減少した。この際の血中半減期は α -phase で 0.13 時間, β -phase で 0.72 時間で、筋注時同様、血中からの消失は比較적すみやかであった。

(3) 点滴静注: 1 時間点滴静注の場合は、点滴終了時に 2 g 投与では 88 $\mu\text{g/ml}$, 1 g 投与では 58.3 $\mu\text{g/ml}$ の濃度がえられた。2 時間点滴の場合は、点滴終了時に 2 g 投与で 90.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 g 投与で 29.6 $\mu\text{g/ml}$ の濃度がえられた (図1)。

(4) Ceftezole との比較

図 1 SCE-963点滴静注後の血中濃度



Cross over 法による Ceftezole との比較では、ともに類似の血中濃度推移をとり、両剤間に有意の差は認められなかった。

2) 腎機能障害者の場合

腎機能障害の進行につれて、血中濃度は高く、かつ遅延したが、血液透析により血中濃度の低下が認められた。

3) 血中濃度と病原菌の MIC との関係

本剤と Cefazolin (CEZ) 各 1g, 1時間点滴静注時の血中濃度が、肺炎球菌, インフルエンザ菌, 大腸菌および肺炎桿菌に対する両剤の MIC 中央値の何倍になるかを検討した。

点滴終了時の比較では、肺炎球菌の場合、本剤は約 950 倍, CEZ 約 750 倍, インフルエンザ菌では本剤約 60 倍, CEZ 約 3 倍, 大腸菌および肺炎桿菌では本剤約 230 倍, CEZ 約 50 倍であった。この結果から、上記諸菌による感染症には、本剤は CEZ より少量使用で臨床効果を挙げうるであろうことが示唆された。

2. 尿中排泄

健康成人に本剤 250 mg~2g を種々の投与方法で使用した際、大部分は 6 時間までに使用量の 60~75% が尿中に回収された (図 2)。

本剤 500 mg を筋注あるいは静注した際には、いずれも最初の 2 時間までに 1,500 µg/ml 以上、つぎの 2 時間でも 400~500 µg/ml の尿中濃度がえられた。また 1g, 2 時間点滴静注の場合は、点滴中に約 1,700 µg/ml の尿中濃度がえられ、以後、点滴終了後 1 時間では約 1,000 µg/ml, 2 時間では約 200 µg/ml となった。一方、腎機

図 2 SCE-963 の尿中排泄率

投与量	投与方法	例数	排泄率 (0~6時間)
250mg	筋注	7	74.8
	静注	5	68.4
500mg	筋注	9	59.0
	静注	22	69.1
	1時間点滴	3	64.0
	2時間点滴	2	67.0
1000mg	静注	1	54.8
	1時間点滴	6	77.1
	2時間点滴	15	64.6
2000mg	静注	1	36.6
	1時間点滴	2	66.0
	2時間点滴	1	72.0

(14 研究機関) 100%

能障害者では、その障害程度に応じて尿中回収率は低下した。

3. 胆汁中移行

ヒトにおける本剤の胆汁中移行を血中濃度との比較でみた場合、多くの症例で血中濃度を上まわる移行がみられ、それぞれの peak 時の比較では、血中濃度の 1/4~12 倍の胆汁中濃度がえられた (表 1)。

Cross over 法による CEZ との比較では、500 mg 静注で CEZ の peak 値が約 20 µg/ml であったのに対して、本剤のそれは約 250 µg/ml の高値を示し、胆汁中移行の良好なことが、本剤の特徴の 1 つと考えられた。

4. その他の体液および組織移行

1) 喀痰: 本剤 1g の 1 時間点滴静注により、0.2 µg/ml の喀痰内濃度がえられた。

2) 尿液: 本剤 2g, 2 時間点滴静注時の尿液中濃度は、点滴終了後 3~4 時間に 10 µg/ml の最高値がえられた。

表 1 SCE-963 胆汁中濃度・血中濃度 peak 時の比較

投与量・投与方法 (検討例数)	胆汁 (血液)	濃度: µg/ml
0.5g i. v. (n=8)	胆汁 (血液)	326.0 (27.6)
1g i. v. (n=17)	胆汁 (血液)	566.9 (183.7)
1g d. i. (1hr.) (n=8)	胆汁 (血液)	197.1 (68.2)
1g d. i. (2hr.) (n=1)	胆汁 (血液)	20.4 (40.0)
2g d. i. (2hr.) (n=1)	胆汁 (血液)	22.5 (90.5)

(7 研究機関)

3) 骨髓血:本剤 1g 静注後の骨髓血中への移行は、血中濃度を上まわり、CEZよりも移行率のよい結果がえられた。

4) 膀胱壁、前立腺および腎臓:本剤 500 mg 静注後膀胱壁には血中濃度の 2/3, 前立腺には約 1/3, 腎臓には 9.7 倍の移行がみられた。

5) 扁桃:本剤 500 mg~1g 筋注後の扁桃への移行は、血中濃度の 1/2~1/6 程度であった。

6) 臍帯血、羊水および母乳:本剤 500 mg 筋注、あるいは 1g 筋注ないし静注時における臍帯血、羊水および母乳中濃度は、母体血中濃度に対して臍帯血中濃度約 1/2, 羊水中濃度約 1/5 であり、他の Cephalosporin 剤にはほぼ同様の移行態度を示した。母乳中にはほとんど移行が認められなかった。

5. 代謝

ヒト血漿および尿中には抗菌活性を有する代謝物は認められなかった。

6. 動物での体内分布

Rat に SCE-963 を 10~20 mg/kg 筋注した際の各臓器内濃度は、腎>肝>血清>肺>脾の順であった。

3) 臨床

a. 内科領域

松本慶蔵

長崎大学熱研内科

内科領域における解析症例は、他抗菌剤併用を除く 323 症例であり、呼吸器感染症 201 例、尿路感染症 91 例、胆道感染症 19 例、敗血症 7 例、その他 5 例がその内訳である。

性別・年齢別の分布は、男 161 例、女 162 例で男女に差なく、60 才以上の症例は男 53%、女 45% で高年齢層での対象例が多い。男女共に 60~69 才台が例が最も多く、それぞれ男 25.5%、女 24% で約 4 分の 1 を占めていた。

投与方法。1日投与量別に症例を分類すると、1日投与量は 1~2.0g が最も多く、全体の 81.4% を占めるが、中でも 1~2.0g の点滴投与は 1~2g 投与群の 69.2%、全体の 56.3% であり、この臨床検討は 1~2g/日、点滴法が中心になり進められたものであることが知られる。なお筋注例は 60 例、静注 42 例で、点滴例は 221 例であった。1日投与量の最高量は 4g であった。

疾患別臨床効果は、次のとおりであったが、臨床効果は、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階とした。

呼吸器感染症についてみると、肺炎は 123 例で全疾患中最も多く、その有効率は 84.6%、(有効率算定は、著

効+有効例を不明を除く疾患数で除し 100 をかけたものとした)と高値で、急性気管支炎 8 例中有効率 87.5% であり、急性呼吸器感染症で良い結果を得たが、慢性気管支炎 (14 例) 78.6%、慢性細気管支炎 (8 例) 62.5% の有効率であった。慢性細気管支炎ではその疾患特異性から考えて、良い有効率と考えられる。肺化膿症では 18 例中有効率は 61.1% であった。マイコプラズマ肺炎では 4 例の少数例ながら有効率 25% と期待どおりの低有効率であった。

尿路感染症では、急性膀胱炎 (19 例) 94.7%、慢性膀胱炎 (24 例) 70.8%、急性腎盂腎炎 (21 例) 95.2%、慢性腎盂腎炎 69.2%、その他 85.7% の有効率で尿路感染症 91 例の有効率は 83.5% と高率であった。

胆嚢炎。胆嚢炎では 18 例中その有効率は 83.3% と高い。敗血症 7 例についてはその有効率は 71.4% であった。

疾患別臨床効果をまとめると、解析可能 308 例を対象とすると著効 72 (23.4%)、有効 170 (55.2%)、[有効率 78.6%]、やや有効 20 (6.5%)、無効 46 (15%) となり、有効と無効の差が比較的確に分かれる結果を示した。

投与量別に有効率を比較すると、1日投与量 1g 以上では大きな差は認められていない。すなわち 0.5g では 69.2% で最も低く、1g で 83.6%、2g 75.7%、3g 75.0%、4g 80.0% であった。ただし敗血症では 1~2g の有効率は低く、3~4g 投与で有効率は 100% に達した。

起炎菌別に臨床効果を検討した。グラム陽性球菌群では黄色ブドウ球菌で 83.3%、肺炎球菌 90%、溶連菌 75% の有効率で、グラム陽性球菌感染症 30 症例における有効率は 83.3% であった。これに対し、グラム陰性桿菌群では、大腸菌 (57 症例) 87.7%、肺炎桿菌 (37 症例) 78.4%、インフルエンザ菌 (25 症例) 88.0%、ミラピリス (5 症例) 80%、インドール陽性変形菌 (4 症例) 75.0%、エンテロバクター (3 症例) 100% の有効率を得たが、グラム陰性桿菌感染症 153 症例における有効率は 73.5% であった。グラム陰性桿菌感染症において全体的にみて有効率が低下した理由は、上記の細菌の他にセラチア、緑膿菌が含まれた故である。起炎菌別臨床効果の中に新たに混合感染菌感染症の分類を検討した。混合菌感染症とは、呼吸器感染症において喀痰が明らかに膿性を示し、炎症反応も明かに細菌感染を示唆し、かつ喀痰中細菌叢定量培養で $\geq 10^7$ /ml にナイセリヤ、緑連菌などの口腔常在菌とされているものが分離されたものを指している。この混合感染菌感染症での臨床効果は 53 症例中 86.8% の有効率を得た。

次に起炎菌別細菌学的効果を検討した。細菌学的効果

は陰性化、減少、不変、菌交代の4群に分けたが、陰性化は起炎菌の消失を示し、呼吸器感染症において、初期喀出痰から起炎菌が決定され、治療によって喀痰が消失した場合には、起炎菌の消失の項に含めた。減少とは定量培養では $\geq 10^2$ の減少を示し、+表示では卍 \rightarrow +等2段階の差とした。菌交代は抗生物質の投与の目的は起炎菌の消失を目的としたものであるから、除菌率の算定には含めなかった。除菌率あるいは除菌効果は起炎菌の陰性化+減少を陰性化+減少+不変で除したものに100をかけ%にて表示した。

グラム陽性菌群の除菌率は、黄色ブドウ球菌 100%、肺炎球菌 100%、溶連菌 100%と著明に高く、全体 32 感染症における除菌率は 96.9%と高い。グラム陰性桿菌群の除菌率は、大腸菌 91.2%、肺炎桿菌 90.9%、インフルエンザ菌 95.8%、ミラビリス 80%、インドール陽性プロテウス、エンテロバクター 100%と高率の除菌率を示し、グラム陰性桿菌感染症全体 143 例における除菌率は 84.6%と高率であった。混合感染菌感染症における除菌率は 86.8%であった。起炎菌が明確であった全 228 症例の除菌率は 86.8%である。

以上、起炎菌別除菌率は起炎菌別有効率に比較し明らかに高率であった。

起炎菌別細菌学的効果を呼吸器感染症に限って検討してみると、グラム陽性菌群では上記と同様であるが、大腸菌感染症と肺炎桿菌感染症でやや低率であった。このことは呼吸器感染症の特質によるものと解される。

敗血症全 7 症例について検討した。すなわち 1 例だけ起炎菌は分離されていないが、他の 6 例はすべて分離され、セパシア 1、大腸菌 2、緑連菌 1、プペストレプトコッカス 1、モルガニ 1 であった。セパシアの 1 例を除き 3~4g/日、1日 3~4 回分割投与により有効以上の成績が得られた、セパシアは SCE-963 に感受性がなく、無効は当然であったといえる。

次に本剤投与による有効症例、肺炎 3 例、慢性気管支炎 1、敗血症 2 の臨床経過について提示したが、各症例の細目は省略する。

本剤投与症例における無効例の解析を行なうことは、本剤投与の意義を逆の面から追求し得るこの観点から呼吸器感染症における無効全 25 症例について検討した。無効の要因は感染病原側の因子によるもの、薬剤が病巣に移行しないことによると推定されるもの、感染症か否か不明のもの、要因を推定し得ないもの、感染が次々と起る要因をもつもの、無効の判定が不確かなものも要因に分類された。

感染病原側の因子によるもの：(56%)、感染病原が本剤に感受性を有しないもので緑膿菌 6 例、マイコプラズ

マ 3 例であり、次に本剤投与中菌交代症が惹起されて無効となったもので、緑膿菌 3 例、エンテロバクター 2 例であった。この場合エンテロバクターの本剤に対する感受性は測定されていなかった。

薬剤移行不良によるもの：(12%)、重症蜂窩肺、大腸菌による 4 年に亘る肺膿瘍、インフルエンザ菌性重症細菌気管支炎各 1 例の計 3 例である。いずれも病巣に本剤が移行し難ったものと考えられる。

感染症が疑われるもの：(12%)、肺炎であるが、感染炎症所見に著しく乏しく好酸球が 23% にみられ、好酸球性肺炎が推定されるもの、肺炎であるが、肺結核、肺気腫、慢性気管支炎を併発し、感染炎症所見が著しく軽微なもの、肺癌 2 次感染であるが、炎症所見軽微のもの各 1 例で計 3 例である。

無効の要因が不明なもの：(12%)、慢性気管支炎、肺膿瘍、肺癌 2 次感染各 1 例計 3 例であった。

感染準備状態高度のもの：(4%)、脳血管障害が著しく高度で球麻痺があり、絶えず病原菌が下部気道に落下する状態のもので 1 例。

判定規準? のもの：(12%)、肺炎であるが、臨床症状は著効を奏しながら胸部 X 線所見の不変から無効と判定されたもの。

以上であった。この成績は多くの問題点を内蔵しているものと考えられる。

考察：本剤の抗菌力特性として従来のセファロsporin 等抗生剤に比較し、インフルエンザ菌、エンテロバクター、インドール陽性変形菌に対する有効性があげられているが、これらの菌による感染症に対する本剤の有効性はすぐれており、とくにインフルエンザ菌性呼吸器感染症に対しては十分な効果が確認された。エンテロバクター感染症には初期起炎菌となった感染症に有効であるが、無効の解析で示したように、菌交代症としてエンテロバクターが出現したことは、本菌の本剤感受性の分布の成績と矛盾しない。インドール陽性変形菌感染症については今後症例数をましてその効果が決定されるべきで、サイトロバクター感染症でも同様である。

本剤が尿中排泄が従来のセファロsporin 剤と比較しやや低く、胆汁中濃度が高いという特性は、1 回 1~2g、2 回分割投与によって呼吸器感染症や胆道感染症に有効率が高かった成績をもたらした可能性がある。起炎菌別臨床効果が起炎菌別除菌効果に比較し、その有効率が低率であった点は宿主要因を加味して臨床効果を判定することから当然であるが、抗性剤の効果を論ずる場合、除菌効果がより重要視されねばならない。ただしその場合起炎菌の決定が正しく行われているとの前提が必須である。本剤投与による除菌率が著しく高かった点は注目す

べきで、グラム陽性、陰性菌ともに高率であった。

無効症例で解析したが、本剤投与により、菌交代が緑膿菌、エンテロバクターとしてみられた理由は、これら症例の基礎疾患が、白血病、脳血管障害（半身不随）、気管支拡張症等であることによるものであって、本剤の特性とするに当らず、むしろ別の治療法によってその発現を防止すべきものである。

まとめ：

SCE-963 1日1~2g点滴法（最高4g）の投与を中心に、比較的高年令層における感染症が対象となった内科領域323症例の解析で次の結果を得た。

適応菌種：黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、溶連菌、大腸菌、肺炎桿菌、インフルエンザ菌（エンテロバクター、インドール陽性変形菌、サイトロバクターは今後の課題）

適応疾患：肺炎、肺化膿症、慢性気管支炎、慢性細気管支炎、胆嚢症、敗血症、尿路感染症

ただし敗血症の場合1日3~4gが必要であると考えられる。

菌交代症は重篤な基礎疾患保有者に起り易い。

無効症例の解析から幾つかの化学療法全体の問題点が内蔵されていることを指摘した。

（以上の成績は全国29施設の内科検討成績の集計に基いたものであることを付言する。）

3) 臨 床

a. 副 作 用

松本慶蔵
長崎大学熱研内科

SCE-963 全投与症例のうち副作用を検出出来る840症例について解析した。

内科領域323症例中副作用発現例は10例で3.1%、泌尿器科領域264症例中2例で0.8%、外科・産婦人科領域その他も含め253症例中6例で2.4%であり、全840症例の副作用発現率は18例で2.1%であった。

なお、副作用発現例について演者がこれを再チェックし、主治医の判断を尊重しながら、本剤の副作用を本剤投与と関係がある、関係が疑われるの2群に大別した。その結果、関係ありは13例で1.5%であり、その内訳は発疹が最も多く1.0%、悪心0.4%、痒痒感、乳汁分泌それぞれ0.1%であった。乳汁分泌例はこれまでもセファロsporin系薬剤投与によって乳汁分泌が認められていた症例である。

関係が疑われるのは5例で0.6%であり、その内訳は悪寒戦慄2例0.2%、悪心、動悸・熱感、爪に色素沈着の各1例で0.1%であった。悪寒・戦慄の2例を疑われる

としたのは、本剤投与によるというよりも、急性感染症の発症時期にはほぼ一致していたこと、悪寒・戦慄の経過が本剤投与と必ずしも一致していないと判断されたからである。

以上のように本剤投与によって重篤な副作用を呈した例は経験されていない。

関係があるとの13例について1日投与量別、投与方法別に検討したが、投与量とのdose responseはなく、1g投与での2.5%が最高で、2g投与では1.2%、4g投与では1.9%、0.5gと3g投与では副作用発現例はなかった。投与方法別では点滴静注、静注ともに副作用発現例数はそれぞれ6例と等しいが、その発現率は静注法2.9%、点滴静注法1.3%であった。なお静脈炎の発現は報告されていない。

副作用発現までの日数を上記13例についてみると、発疹では投与早期に発現しているものと12日目に発現した1例があり、この副作用は過敏性の表現であると推定された。乳汁分泌は投与10日目に見られた。

臨床検査値の異常例について、副作用の発現の解析と同様に関係がある、関係が疑われるの2群に大別した。GOT・GPTの上昇が疑われる群で最も多く14例でその発現率は1.8%、GOT上昇、GPT上昇、AI-P上昇共に4、0.5%であった。好酸球増多は2例、LDH上昇は1例であった。かりに840症例ですべて臨床検査が測定されたものとすれば、臨床検査値の異常の発現率は疑われる群で3.5%となる。また、GOT、GPT等の異常値はすべて投与終了後改善しており、異常高値を続けたものはなかった。1例をのぞきGOT、GPTの異常値もすべて100単位以下であった。1例は投与前に慢性肝炎を基礎にもつ症例で、急性前立腺炎と右急性副睾丸炎の発症例である。投与前値も既に異常値を示し、投与終了後異常値は改善された。なお本例は抗生剤投与によってGOT・GPTの異常を示すと記載されている。

以上を要約すると、SCE-963投与による副作用は自覚的副作用、臨床検査値の異常の面から見て、従来の注射用セファロsporin剤とほぼ同様であると結論される。

3) 臨 床

b. 外科系領域

石神襄次
神戸大学泌尿器科

外科13施設、整形外科1施設、泌尿器科19施設、産婦人科5施設、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科各1施設、総計36施設における臨床的検討を総括して報告する。

まず、泌尿器領域の解析症例数は264例で、他に9例

の投与症例があるが、他抗菌剤併用その他の理由で解析対象からは除外した。疾患群別にすると単純性 60 例（膀胱炎 38 例、腎盂腎炎 22 例）、複雑性（膀胱炎 116 例、腎盂腎炎 77 例）、その他 11 例である。これらの症例の性別、年齢分布では、男子 174 例、女子 90 例で男子が多く、年齢では男子では 60~79 才の高令層に、女子では 20~29 才、40~59 才の部分にいずれもピークが認められる。投与方法、1 日投与量としては、静注 106 例、点滴 90 例、筋注 48 例の順であり、1 日投与量では、静注群では 1.0g 投与 48 例、0.5g 31 例、0.2g 24 例の順であり、点滴群では 2.0g 46 例、1.0g 39 例、0.5g 2 例の順となっており、また筋注群では、0.5g 32 例、1.0g 30 例、2.0g 6 例となっており、投与方法によって投与量に若干の差が認められる。ついで疾患別に臨床効果をみると、第 1 表のとおり、複雑性腎盂腎炎における判定不明例 1 例を除く 263 例についての臨床効果は著効 83 例、有効 84 例、無効 96 例で、著効、有効を合せた有効率 63.5% となった。単純性、複雑性に大別すると、単純性では、膀胱炎で 38 例中著効 20 例、有効 16 例、無効 2 例、有効率 94.7%、腎盂腎炎では 22 例中著効 16 例、有効 5 例、無効 1 例、有効率 95.5%、ときわめて高い有効率を示すが、複雑性では膀胱炎 116 例中著効 23 例、有効 31 例、無効 62 例、有効率 46.6%、腎盂腎炎で 76 例中著効 21 例、有効 24 例、無効 31 例、有効率 58.4% で、単純性との間に大きな差が認められる。

疾患別、1 日投与量別臨床効果では、単純性では無効の 3 例はいずれも 1 日 0.5g 投与例で他は全て著効または有効であったが、複雑性その他を加えると 1 日 0.5g 投与の有効率 75.4%、1.0g 65.0%、2.0g 52.6%、3.0g 50.0%、 $\geq 4g$ 0% とむしろ逆の結果を示しており、この結果からは背景因子の差異もあって、いわゆる Dose response は認められない。起炎菌別臨床効果では、グラム陽性菌 15 株中 13 株有効で 86.7% の有効率、グラム陰性菌全体では 221 株中 143 株有効、有効率 64.7

第 1 表 疾患別臨床効果

疾患名	臨床効果	著効	有効	無効	不明	有効率 (%)	
単純性	膀胱炎	20	16	2		36/38	94.7
	腎盂腎炎	16	5	1		21/22	95.5
複雑性	膀胱炎	23	31	62		54/116	46.6
	腎盂腎炎	21	24	31	1	45/76	58.4
その他		3	8			11/11	100.0
計		83	84	96	1	167/263	63.5

$$\text{有効率} = \frac{\text{著効} + \text{有効}}{\text{著効} + \text{有効} + \text{無効}} \times 100$$

%、混合感染の有効率は 53.3% となった。菌種別にみると、*E. coli* 88.6%、*Proteus mirabilis* 88.9%、*Klebsiella* 73.7%、*Enterobacter* 70.0% と高い有効率を示し、*Serratia* 33.0%、*Pseudomonas* 25.0% を除いていずれも 50% 以上の有効率を示している。起炎菌別細菌学的効果では、菌の陰性化、減少を加えた除菌効果をみると、グラム陽性菌では 86.7%、グラム陰性菌は 66.0% であり、グラム陰性菌中、*E. coli* 91.7%、*Prot. mirabilis* 10.0%、*Klebsiella* 89.5%、*Enterobacter* 88.9%、*Citrobacter* 80.0% といずれも高い除菌効果を示しているが、*Serratia*、*Pseudomonas* 属ではいずれも各々 34.5%、16.2% と臨床効果と同様低い除菌効果を示した。

ついで、UTI 研究会において定められた UTI 薬効評価基準によって上記症例を判定した結果は次のとおりである。すなわち、急性単純性膀胱炎では症状に対する効果は、14 例中消失 11 例、軽快 3 例、不変 0、膿尿に対しては正常化 11 例、改善 2 例、不変 1 例、細菌尿については、陰性化 10 例、減少 1 例、不変 3 例で、総合有効率は 14 例中 12 例有効で 85.7% を示した。

複雑性尿路感染症についても UTI 薬効評価基準により 6 群に分けて効果を判定した。結果は単純感染を下記 4 群 1 群：カテーテル留置症例、2 群：前立腺術後感染症例、3 群：その他の上部尿路感染症例、4 群：その他の下部尿路感染症例に分ち、混合感染については、5 群：カテーテル留置症例、6 群：カテーテル非留置症例の 2 群に分けて検討したが、総検討症例 186 例中著効 44 例、有効 48 例、無効 94 例で総合有効率 49.5% となっている。病態群別の構成では単独感染 176 例 (93.6%)、混合感染 10 例 (6.4%) と単独感染が大部分を占め、総合有効率を群別にみると、2 群：前立腺術後感染症例、5 群：混合感染でカテーテル留置症例で 60% の総合有効率を示し、1 群：単独感染でカテーテル留置例の 46 例中 17 例が著効ないし有効、有効率 37.0% でもっとも低い有効率を示し、その他では 3、4、6 群の順となっている。

次に泌尿器科系以外の外科系領域を総括して解析する。解析症例は 253 例で、抗菌剤併用の 13 例、局所投与の 3 例は解析対象から除外した。疾患群にみると皮膚軟部組織感染症 60 例、骨髄炎、関節炎 27 例、胆道感染症 68 例、腹膜炎 29 例、耳鼻科感染症 11 例、眼科感染症 6 例、産婦人科感染症 18 例、尿路感染症 26 例、その他 8 例となっている。泌尿器科領域同様、性別、年齢別に検討した結果は、男 115 例、女 138 例でむしろ女性が多く、年齢別でも男女とも 40~69 才にピークを認めた。投与方法、1 日投与量では、点滴 159 例、静注 57 例、筋

第2表 疾患別臨床効果

疾患	臨床効果					有効率 (%)
	著効	有効	やや有効	無効	不有	
皮膚軟部組織感染症	19	17	4	4		36/44 81.8
術後創感染	7	8		1		15/16 93.8
骨髄炎・関節炎	6	17		4		23/27 85.2
胆のう炎・胆管炎	8	44	2	13	1	52/67 77.6
腹膜炎	7	7	4	4		14/22 63.6
腹壁膿瘍		4	2	1		4/7 57.1
耳鼻科感染症	6	2	2	1		8/11 72.7
眼科感染症	1	3	1	1		4/6 66.7
骨盤内感染症		7		4		7/11 63.6
子宮内感染症		6			1	6/6 100
尿路感染症	13	9	1	3		22/26 84.6
その他		5	1	2		5/8 62.5
計	67	129	17	38	2	196/251 78.1

$$\text{有効率} = \frac{\text{著効} + \text{有効}}{\text{著効} + \text{有効} + \text{やや有効} + \text{無効}} \times 100$$

注 33例で点滴症例がもっとも多く、1日投与量では、点滴1日2.0g例が74例、同1.0g例54例がもっとも多く、静注例では2.0g投与がもっとも多くなっている。疾患別臨床効果では、第2表のとおり皮膚軟部感染症44例中著効19例、有効17例、やや有効4例、無効4例、有効率81.8%、術後感染症は16例中著効7例、有効8例、有効率93.8%、骨髄炎、関節炎27例、有効率85.2%、胆のう炎、胆道炎67例では著効8例、有効44例、有効率77.6%、腹膜炎で22例中14例著効ないし有効(63.6%)、耳鼻科感染症11例中8例、著効ないし有効(72.7%)、眼科感染症6例中4例(66.7%)、骨盤内感染症11例中7例(63.6%)、尿路感染症26例中22例(84.6%)の著効ないし有効を示している。総症例251例に対しては、著効67例、有効129例、やや有効17例、無効38例、不明2例で有効率78.1%であった。

これらの疾患別臨床効果と1日投与量との関係を検討すると、全体として1日0.5g投与の有効率は76.9%、1.0gでは85.9%、2.0g77.1%、3.0g78.6%、 $\geq 4g$ 54.5%で泌尿器科領域同様明らかなDose responseは認められないが、これは背景因子の差によるものと考えられる。起炎菌別臨床効果では、グラム陽性菌が泌尿器科領域に比して比較的多く、193株中76株をしめるが、そのうち著効29株、有効32株で、有効率は80.3%を示した。一方、グラム陰性菌は117株中著効34株、有効57株、有効率77.8%であった。菌種別にみると、グラム陽性菌では*Staph. aureus*59株の有効率は86.4%と高く、グラム陰性菌では、*E. coli*54株中46株有効85.2%、*Klebsiella*19株中16株有効(84.6%)、

*Enterobacter*8株中5株有効(62.5%)、などが高く、また、*H. influenzae*はわずか2株であるがいずれも有効であった。*Pseudomonas*は9株中3株有効(有効率33.3%)で泌尿器科領域もだいたい同様の傾向を示している。起炎菌別の細菌学的効果としては、グラム陽性菌では、*Staph. aureus*が41株中40株陰性化ないし減少と好結果を示しており、グラム陽性菌での除菌率は、*E. coli*93.0%、*Klebsiella*82.4%、*Enterobacter*62.5%が主なもので、グラム陽性菌全体では53株中48株が消失ないし減少、除菌効果90.6%、グラム陰性菌では89株中74株83.1%の除菌効果を認め、全体として142株中、陰性107株、減少15株、不変20株、菌交代14株で、除菌効果は85.9%であった。

以上、外科領域における感染症について泌尿器科領域、その他にて大別してSCE-963の臨床効果を検討したが、解析可能症例は泌尿器科領域で264例、その他253例、計517例で、泌尿器科領域では著効83例、有効84例、無効96例、不明1例、有効率63.5%、その他では著効67例、有効129例、やや有効17例、無効38例、不明2例、有効率78.1%であった。有効菌種としては、*Staph. aureus*、*E. coli*、*Klebsiella*、*P. mirabilis*、Indole(+) *Proteus*、*Enterobacter*、*Citrobacter*などであり、標準投与量は0.5~2g/日、適応疾患としては、膀胱炎、腎盂腎炎、胆管炎、胆嚢炎、骨髄炎、腹膜炎、皮膚軟部組織感染症などがあげられる。

ま と め

清水喜八郎

東京女子医大内科

「SCE-963」は、7位側鎖にこれまでにみられなかったAminothiazole環を有するCephalosporin系統の物質である。

本剤の基礎成績の特長は下記のとおりである。

1. 従来のcephalosporin剤に比し、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus mirabilis*に対して*in vivo*、*in vitro*ともすぐれた抗菌活性をしめした。

2. *Hemophilus influenzae*、*Enterobacter*、*Citrobacter*、Indole陽性*Proteus*にまで、抗菌スペクトラムが拡大された。

3. 血中濃度および血中半減期はceftezoleとほぼ同じであり、尿中回収率は投与後6時間までで60~80%で従来のcephalosporin剤とほぼ同じであった。

4. 胆汁内の移行は、従来のcephalosporin剤に比してかなりすぐれていた。

本剤の臨床検討は、総症例840例についておこなわれたが、上記の基礎成績から勘案して、1日投与量は1.0

表 1 主要疾患に対する臨床効果

疾患名	臨床効果					有効率(%)		
	著効	有効	やや有効	無効	不明			
呼吸器感染症	肺炎	36	69	9	13	5	105/127	82.7
	肺化膿症	3	8	3	4		11/18	61.1
	気管支炎	6	17	5	2		23/30	76.7
	その他の呼吸器感染症	1	5	2	6	7	6/14	42.9
	小計	46	99	19	25	12	145/189	76.7
尿路感染症	膀胱炎	49	76		72		125/197	63.5
	腎盂腎炎	51	44		37	1	95/132	72.0
	その他の尿路感染症	17	28	1	5		45/51	88.2
	小計	117	148	1	114	1	265/380	69.7
外科・胆道感染症	胆管炎・胆のう炎	10	57	3	15	2	67/85	78.8
	骨髄炎・関節炎	6	17		4		23/27	85.2
	腹膜炎・腹壁膿瘍	7	11	6	5		18/29	62.1
	皮膚軟部組織感染症	19	17	4	4		36/44	81.8
	術後創感染	7	8		1		15/16	93.8
	小計	49	110	13	29	2	159/201	79.1

~2.0g のものが多かった。そのうち起炎菌の推移が明らかであった 632 例の起炎菌別除菌効果 (陰性化+減少/全例×100) はグラム陽性菌で 91.9% (91/99) と従来の cephalosporin 同様すぐれた効果をしめした。グラム陰性菌では, *E. coli* 91.8% (169/184), *Klebsiella* 88.4% (61/69), *Proteus mirabilis* 95.5% (21/22) といずれもすぐれた効果がえられた。

Hemophilus influenzae 95.8%(23/24), *Enterobacter* 80.0% (16/20), *Citrobacter* 54.5% (6/11), Indole 陽性 *Proteus* 77.8% (21/27) と *Citrobacter* の除菌効果がやや劣る以外, いずれもすぐれた効果がえられた。

このことは, 従来の cephalosporin が無効とされた, グラム陰性菌により成績がえられたことは注目値する。

主な疾患の臨床効果は表 1 にしめすとおりであり, 比較的良好な成績がえられた。

臨床検討成績から本剤の有効菌種としては, *Staph. aureus*, *Strept. pneumoniae*, *Strept. pyogenes*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Hemophilus influenzae*, *Enterobacter*, Indole (+) *Proteus*, *Citrobacter* が考えられ, 適応疾患は, 肺炎, 肺化膿症, 気管支炎, 敗血症, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 胆のう炎, 胆管炎, 骨髄炎, 腹膜炎, 皮膚軟部組織感染があげられる。投与量は 1 日 1~2g が標準であった。

表 2 は有効菌種, 適応疾患と考えられるもので投与量

表 2 起炎菌別臨床細菌学的効果*

菌名	細菌学的効果			除菌効果(%)		
	陰性化	減少	不変			
グラム陽性菌	<i>Staph. aureus</i>	40	2	1	42/43	97.7
	<i>Str. pneumoniae</i>	8	1		9/9	100
	<i>Str. pyogenes</i>	5	1		6/6	100
	小計	53	4	1	57/58	98.3
グラム陰性菌	<i>E. coli</i>	135	11	12	146/158	92.4
	<i>Klebsiella</i>	49	2	4	51/55	92.7
	<i>H. influenzae</i>	21			21/21	100
	<i>P. mirabilis</i>	16	2	1	18/19	94.7
	Indole(+) <i>Proteus</i>	15		5	15/20	75.0
	<i>Enterobacter</i>	13	1	2	14/16	87.5
	<i>Citrobacter</i>	3	3	3	6/9	66.7
小計	252	19	27	271/298	90.9	
総計	305	23	28	328/356	92.1	

* 内科系および外科系の臨床検討結果から, 有効菌種・適応疾患と考えられるもの並びに投与量 0.5~2g/日の症例について集計した。

$$\text{除菌効果} = \frac{\text{陰性化} + \text{減少}}{\text{陰性化} + \text{減少} + \text{不変}} \times 100$$

0.5~2g の症例について集計したものである。

副作用については, 840 例中薬剤と因果関係があると考えられたものは, 発疹 8 例, 掻痒感 1 例, 悪心 3 例, 乳汁分泌 1 例で 1.5% と比較的低い成績がえられた。

臨床検査異常値としては、肝機能GOT, GPTなどに影響のあったもの 27 例, 好酸球増多 4 例であった。

GOT, GPT は 1 例を除いては, 80u 以下であり, 比較的軽度で一過性であった。以上から, 本剤はその有効性については確認されたが, これらの成績は第 1 段階の評価であり, 安全性については今後の検討をなお必要とするものである。

追加発言 1 胆道感染症

谷 村 弘

京都大学医学部第 2 外科

まず, 基礎的検討として, Tチューブ挿入患者における他の Cephlosporin 剤との cross over 比較試験を行った。SCE-963, CEZ, CEX を各 2g one shot 静注した際の胆汁中濃度の推移は, SCE-963 では投与 2 時間後にピーク値が 720 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 他の Cephalosporin 剤と比較して, その 4.5 倍から 7 倍に相当し, また, 2g 点滴静注した際にもピーク値が 2 時間後 745 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 他剤の 7.6 倍となり, ヒトにおいても圧倒的に SCE-963 の胆汁排泄が優れていることが判明した。

次いで, SCE-963 を 1g と半量にし, 他の Cephalosporin 剤は 2g のままで, one shot 静注した cross over 比較試験においても, SCE-963 は, その半量にしてもなお, 他剤の約 3 倍も高いピーク値 157.6 $\mu\text{g/ml}$ に達することが確認された。これらの投与後 6 時間以内の Tチューブからの胆汁中排泄率を他剤と比較してみると, 従来の Cephalosporin 剤とは比較にならないほど, 胆汁排泄が著しく良好であった。

そこで, 手術直前に SCE-963 1g を one shot 静注してから 2 時間後に, 胆嚢摘出術を施行した 26 例を, まだ胆嚢管の閉塞していない開存例と, すでに胆嚢管の閉塞してしまっているものと分けて比較検討してみると, 胆嚢管開存 12 例では胆嚢における胆汁の濃縮も加わり, 最高 1,442.7 $\mu\text{g/ml}$, 平均 622 $\mu\text{g/ml}$ であった。また胆嚢管閉塞 5 例の総胆管胆汁中濃度は 60~788.9 $\mu\text{g/ml}$, 平均 435 $\mu\text{g/ml}$ に達することが確認された。

その際に SCE-963 の胆嚢組織内移行を検討すると, 炎症が軽度である胆嚢においてはもちろん, 胆嚢管の閉塞を伴っているような際でも胆嚢組織内移行は極めて良好であった。

こういう基礎的検討に立脚して, 胆道感染症 48 症例において, SCE-963 の臨床的效果を検討した。SCE-963 500mg, 1日 2回筋注 4例ではいずれも有効であった。SCE-963 500mg, 2回点滴静注群では 15 例中 13 例に有効 (有効率 86.7%) であった。しかし, 1g 2回の 24 例では, 有効率 66.7% であった。重症の胆道感染例では

1回 1g 3回以上投与したところ, 有効率は 80% となった。48 例全体としては, 著効 7 例 (14.6%), 有効 30 例 (62.5%), 全体の有効率は 77.1% であった。

胆道感染症における SCE-963 の起炎菌別の臨床効果は, グラム陽性菌では全例有効であり, *E. coli* は 75.0%, *Klebsiella* は 87.5% に有効であり, とくに著効例を認めた。また *Proteus* にも有効であった。しかも, *Enterobacter* にも 5 例中 3 例に有効であった。

また胆道感染症における SCE-963 の細菌学的効果は, *E. coli* では 76.9%, *Klebsiella* では 81.8% に, 菌の陰性化または菌の減少を認め, 全体として 70.5% にその効果を認めた。

しかし, 菌交代により *Pseudomonas* や *Enterobacter* が新たに出現したものが 7 例も認められたことは注目すべきであろう。

追加発言 2 SCE-963 vs CEZ 比較試験成績

熊 沢 浄 一

九州大学泌尿器科

試験方法

九大(泌)関連施設および神大(泌)関連施設 28 施設で本試験を行なった。コントローラーは東京医歯大・佐久間昭教授に委嘱した。

試験方法は UTI 基準に準拠して行なった。すなわち年齢 16 才以上の膿尿 10³/hpf 以上, 細菌尿 10⁴/ml 以上の慢性複雑性尿路感染症である。比較方法は CEZ を対照薬とする 2 群比較二重盲検法である。投与量はヒトの血中濃度と臨床分離株の MIC との関連および臨床試験成績から決められた。すなわち SCE-963 は 1 回 1g を 1 日 2 回, CEZ は 1 回 2g を 1 日 2 回とし, それぞれ 1 時間点滴静注で投与した。投与期間は 5 日間とし, 投与前後の膿尿, 細菌尿の推移から UTI 薬効評価基準にもとづいて本試験の薬効判定委員会が判定した。別に主治医による治療効果および有用性判定も行なった。

試験結果

総症例 191 例のうち, 薬効評価の解析対象となった 166 例について背景要因の等質性を検討した結果, 細菌尿で SCE-963 群に菌量の多いものがみられた他は 2 群間は等質であった。

UTI 基準にもとづく総合効果の有効率は SCE-963 で 46.5%, CEZ で 33.8% で SCE-963 の有効率が高かった。膿尿の改善率では SCE-963 が 41.9%, CEZ が 26.3% で, SCE-963 の改善率が有意に高い傾向を示した。細菌尿の改善率は SCE-963 で 33.7%, CEZ で 30.0% であった。

なお, 総合効果を CEZ の有効菌種だけ (*Proteus* まで)

で層別解析しても SCE-963 の有効率は CEZ より高かった。

細菌学的効果をみると *E. coli*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* で SCE-963 は, CEZ より菌の消失率が高かった。*Proteus*, Gram 陽性菌では CEZ の消失率が高かった。

副作用, 臨床検査値の異常化例は SEC-963 が 6 例 (6.3%), CEZ が 8 例 (8.3%) であった。副作用は悪心・嘔気・発疹などであり, 臨床検査値では GOT, GPT, AL-P の上昇が主なものであった。

以上から, SCE-963 は CEZ よりグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有する (CEZ の 1/2 量) セファロスポリン剤であると考えられた。

(新薬シンポジウム 2)

Cefsulodin

司会にあたって

真下啓明
東京厚生年金病院

Cefsulodin (CFS) は武田薬品研究所で創製された半合成セファロスポリン剤である。化学構造上, 7 位側鎖は Sulbenicillin (SBPC) と同一であり, 3 位側鎖は, Cephaloridine (CER) のそれと類似している。CFS は白色ないし淡黄色の結晶で, 水に溶け易く, エタノールに溶けにくく, アセトンに極めて溶けにくい。

CFS は従来のセファロスポリン剤に見られない細菌学的特徴として緑膿菌に対して強い抗菌力を示し, その強さはアミノ配糖体とはほぼ同程度で, かつアミノ配糖体耐性の緑膿菌に対しても感性菌とはほぼ同等の抗菌活性を示す。また各種細菌の産生する Penicillinase および Cephalosporinase に対して極めて安定である。

各種動物による急性毒性, 亜急性および慢性毒性, 催奇形性, 腎毒性および一般薬理試験ならびに吸収・体内分布・排泄・代謝試験の成績から安全性が認められた。これらの成績を踏まえて実施された第 1 相試験においても安全性面ではアレルギー反応などの異常所見は認められず, 吸収・排泄面では, 投与量の増加による dose response が確認され, さらに生体内では代謝を受けずに, ほとんどが腎を介して尿中に排泄されることが明らかにされた。

以上の基礎検討成績から臨床における有用性が期待されたので 1976 年研究会を組織し本剤の基礎ならびに臨床の評価を進めてきた。

本シンポジウムでは, 緑膿菌感染症, とくに尿路感染症と敗血症を中心に研究会で検討された約 370 例の臨床

成績を基に基礎的特長と関連づけて討議を進めていく。

なお, 泌尿器科における比較試験の概要も追加した。

1) 抗菌力

三橋進

群馬大学微生物学教室

新しく抗緑膿菌用合成 Cephalosporin 剤として開発された Cefsulodin (以下 CFS) の抗菌力について, 全国 36 研究機関の成績をとりまとめて報告する。

1. 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌のブドウ球菌, 溶血性連鎖球菌に対して, CFS は, 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示すが, SBPC, CBPC の 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ と比し, 抗菌力は劣る (表 1)。

グラム陰性菌に関しては, 大腸菌, 肺炎桿菌, 変形菌およびセラチアに対する MIC は, 50~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ とほとんど抗菌力を示さない。それにもかかわらず, 既存の Cephalosporin 剤では, 抗菌作用を示さなかった緑膿菌に対する MIC は, 0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ と, SBPC, CBPC より数管優れた抗菌力を有する。

ここに本剤の大きな特徴が見られる (表 2)。

2. 臨床分離株の感受性分布

接種菌量 10^6 コ/ml の場合, 臨床分離緑膿菌 1,470 株に対する CFS の MIC ピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に存在し, アミノ配糖体系抗生剤 DKB の 1.56 $\mu\text{g/ml}$, GM の 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と類似した分布を示す。

25~100 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示す SBPC に比し, CFS は, はるかに優れた抗緑膿菌作用を有し, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で約 80% の株が発育阻止される (図 1)。

接種菌量 10^8 コ/ml の場合, 臨床分離緑膿菌 2,086 株

表 1 CFS の抗菌スペクトラム
グラム陽性菌 MIC: $\mu\text{g/ml}$

菌種	CFS	SBPC	CBPC	AMK	GM
<i>S. aureus</i> 209-P	3.13	0.39	0.39	0.4	≤ 0.1
<i>S. aureus</i> Smith	6.25	3.13		0.4	≤ 0.1
<i>S. aureus</i> Terajima	6.25	6.25		0.8	0.2
<i>S. faecalis</i>	>100	>100		100	3.13
<i>S. pneumoniae</i> type I	25	0.39	0.39		
<i>S. pneumoniae</i> type II	6.25	0.2	0.2		
<i>S. pneumoniae</i> type III	6.25	0.2	0.2		
<i>S. pyogenes</i> E-14	3.13		0.2		
<i>S. pyogenes</i> Dick	1.56		0.2		
<i>S. pyogenes</i> S-8	3.13	0.2	0.2		
<i>B. subtilis</i> PCI219	100	0.39	0.39	0.4	≤ 0.1

表 2 CFS の抗菌スペクトラム

グラム陰性菌		MIC : $\mu\text{g/ml}$				
菌種	薬剤	CFS	SBPC	CBPC	AMK	GM
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490		0.78	0.78		3.13	3.13
<i>P. aeruginosa</i> No. 12		3.13	25			
<i>P. aeruginosa</i> NC5		3.13	50			
<i>P. aeruginosa</i> E 2		3.13	50			
<i>P. aeruginosa</i> U31		25	50	100		
<i>P. aeruginosa</i> N18		3.13	3.13	3.13		
<i>P. aeruginosa</i> D 363		3.13	100	100		
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2		50	12.5	12.5	3.13	0.4
<i>E. coli</i> NIH		50	12.5		3.13	0.8
<i>K. pneumoniae</i>		50	6.25	6.25	1.56	0.4
<i>P. vulgaris</i> OX19		>100	3.13	50		
<i>P. mirabilis</i> IFO3849		>100	3.13	3.13		
<i>P. mirabilis</i> ATCC21100		50			6.25	3.13
<i>P.morganii</i> IFO3168		>100	3.13	6.25		
<i>P.morganii</i> No. 1001		>100			6.25	0.4
<i>P.marcescens</i> IFO 3736		100	12.5			

に対する CFS の MIC ピークは 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に存在し, GM, DKB の MIC ピークの 31.3 $\mu\text{g/ml}$ に比し, 接種菌量の影響をやや受けると考えられる (図 2)。

3. 臨床分離緑膿菌における感受性相関

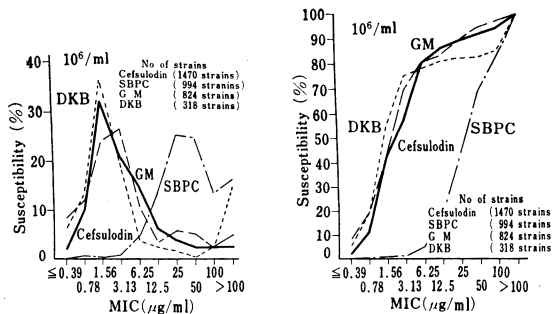
SBPC との 415 株における検討では, 相関はやや見られるが, ほとんどの株において, 3~4 管 CFS のほうが抗菌力が強い。

SBPC の MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 150 株中 95 株 (63%) が, CFS 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で発育阻止される。

なお, CFS の MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 29 株のうち, SBPC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止された株は, 1 株だけであった (図 3)。

アミノ配糖体系抗生剤 GM との 381 株における検討では, 相関は認められなかった。

図 1 CFS の抗菌活性



GM の MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株, 59 株中 42 株 (71%) が, CFS 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止される。

一方, CFS の MIC が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の 16 株中, 7 株 (44%) が, GM 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止された (図 4)。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

CFS の抗菌力に及ぼす影響の有無を, 接種菌量, 培地の種類, 培地の pH および血清添加の因子につき検討した。

CFS の抗菌力は, 対照とした CBPC と同様, 接種菌量の減少, 培地 pH の低下および馬血清の添加により, やや増強したが, 培地の種類には影響を受けなかった (表 3)。

5. 殺菌作用

P. aeruginosa GN 6721 (MIC : CFS 3.13 $\mu\text{g/ml}$,

図 2 CFS の抗菌活性

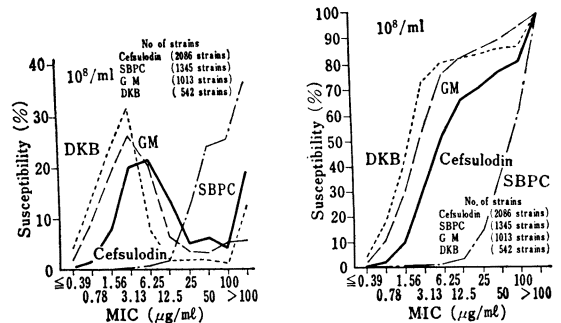


図 3 感受性相関 (緑膿菌)

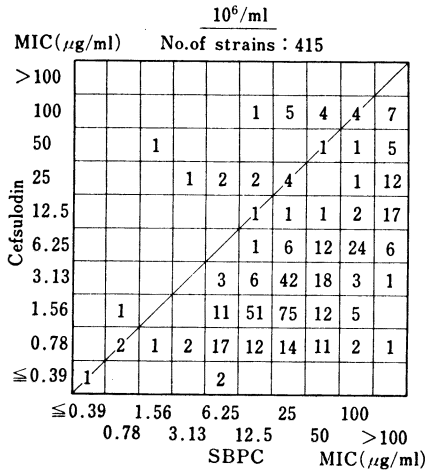


図 4 感受性相関 (緑膿菌)

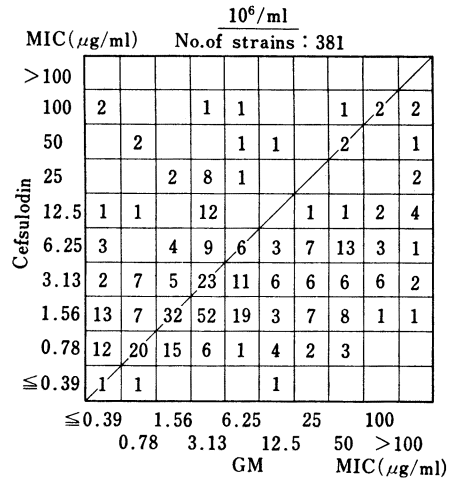


表 3 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

Factor		MIC in μg/ml					
		Cefsulodin			CBPC		
		<i>P. aeruginosa</i>		<i>S. aureus</i> 209 P	<i>P. aeruginosa</i>		<i>S. aureus</i> 209 P
		U 31	D 363		U 31	D 363	
Viable cell* count of inocula suspension	10 ³	1.56	0.78	0.78	25	25	0.05
	10 ⁴	3.13	1.56	1.56	50	25	0.1
	10 ⁵	3.13	1.56	1.56	50	25	0.2
	10 ⁶	6.25	1.56	3.13	50	50	0.2
	10 ⁷	6.25	1.56	3.13	100	50	0.39
	10 ⁸	12.5	3.13	6.25	200	100	0.78
Medium*	TSA	12.5	3.13	3.13	100	50	0.39
	NA	12.5	3.13	3.13	200	100	0.39
	MH	12.5	3.13	3.13	200	100	0.39
	HI	12.5	3.13	3.13	200	100	0.39
	BHI	12.5	6.25	3.13	200	100	0.39
Medium* pH	6	12.5	1.56	3.13	100	0.39	50
	7	12.5	3.13	3.13	100	0.39	50
	8	25	3.13	6.25	200	0.78	100
	9	50	6.25	6.25	200	0.78	100
Serum** (%)	0	25	6.25	6.25	200	100	1.56
	10	12.5	3.13	3.13	200	100	0.78
	20	12.5	1.56	3.13	100	50	0.78
	50	12.5	1.56	3.13	100	50	0.78

* One loopful of bacterial suspension (10⁸ CFU/ml)

** One-tenth ml of bacterial suspension (10⁸ CFU/ml)

* Trypticase soy agar

** Trypticase soy broth

図5 殺菌作用 (*P. aeruginosa* GN 6721)

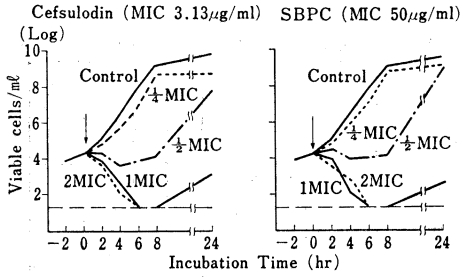
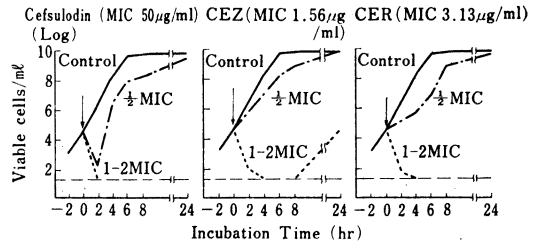


図6 殺菌作用 (*E. coli* GN 6288)



SBPC 50 $\mu\text{g/ml}$) に対し, CFS は, 強い殺菌作用を示し, 2 MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の濃度において, 6 時間で完全に殺菌する (図5)。

E. coli GN 6288 (MIC : CFS 50 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 1.56 $\mu\text{g/ml}$, CER 3.13 $\mu\text{g/ml}$) に対して, CFS は, 1~2 MIC 50~100 $\mu\text{g/ml}$ レベルで, 強い殺菌作用を示した (図6)。

6. β -lactamase に対する抵抗性

全ての緑膿菌は, cephalosporinase を産生し, SBPC 耐性緑膿菌は, この cephalosporinase に加えて, penicillinase を産生する。なおこの penicillinase は, 基質特異性から, いわゆる I 型, II 型および IV 型の 3 種に分類される。

CFS は, cephalosporinase によってほとんど加水分解を受けず, SBPC を分解する 3 種の penicillinase に対しても, 強い抵抗性を示す。

表4 CFS の β -lactamase 抵抗性
P. aeruginosa の β -lactamase による各種 β -lactam 系抗生剤の加水分解反応

substrate	U 31 (cephalosporinase)		TN 1347 (penicillinase I)		TN 1306 (penicillinase II)		GN 3407 (penicillinase IV)	
	Vmax (relative)	Km (μM)	Vmax (relative)	Km (μM)	Vmax (relative)	Km (μM)	Vmax (relative)	Km (μM)
benzylpenicillin	100	14	100	20	100	0.3	100	19
ampicillin	7	5	134	33	736	8	98	32
carbenicillin	0.1	50	13	13	85	4	86	32
sulbenicillin	<0.1	ND	6	7	80	13	52	12
cloxacillin	<0.1	ND	3	15	214	2	2	128
cephaloridine	336	417	111	667	72	154	10	322
cephalothin	464	55	10	172	9	14	0.4	138
cephalexin	58	55	2	1430	1	1040	<0.1	ND
cefazolin	5100	6250	13	15	16	15	0.6	105
cefsulodin	0.2	192	39	12500	6	3480	13	7100

表5 CFS の β -lactamase 抵抗性

		Cefsulodin	CER	CET	CEZ	CBPC	SBPC	PC G
<i>S. aureus</i> 1840	Vmax	1	1	<1	1	ND	ND	100
	Km(μM)	1450	9	ND	7	ND	ND	7
<i>E. coli</i> TN713	Vmax	30	110	10	13	12	6	100
	Km(μM)	11000	645	196	415	15	7	20
<i>P. aeruginosa</i> U31	Vmax	<1	435	467	945	1	<1	100
	Km(μM)	ND	19	9	120	ND	ND	4
<i>P. aeruginosa</i> GN3407	Vmax	10	18	2	2	85	55	100
	Km(μM)	930	320	280	77	36	12	13

CFS は、各酵素に対して、他の Penicillin, Cephalosporin 系抗生剤に比し、非常に高い Km 値を示し、各酵素に対する親和性が、著しく低いことが示唆される (表4)。

なお、CFS は、*S. aureus* 1840, *E. coli* TN 713 の産生する β -lactamase に対しても親和性が低く、強い抵抗性を示す (表5)。

7. 作用機序

1) 架橋形成阻害

β -lactam 系抗生剤は、細菌細胞壁の Peptidoglycan 合成の最終段階である架橋形成にあずかる transpeptidase および D-alanine carboxypeptidase に作用し、その活性を阻害する。

この両酵素による反応は、いずれも、alanine が遊離する反応であることから、遊離 alanine を指標として薬剤による架橋形成阻害度を検討し得る。

P. aeruginosa KM 338 の細胞膜画分を酵素源として検討すると、MIC が CFS 6.25 μ g/ml, CEZ >1,000 μ g/ml であるにもかかわらず、alanine の遊離 50% 阻害に必要な薬剤濃度は、CFS 4.0 μ g/ml, CEZ 1.5 μ g/ml と、架橋形成阻害は、CFS より CEZ のほうがいくぶん強い。

このことは CFS が緑膿菌に対して強い抗菌力を示すのは、架橋形成にあずかる酵素系に対する親和性が高いためではなく、外膜透過性がすぐれているためと推測される。

一方、*E. coli* K12 における alanine の遊離 50% 阻害濃度は、CFS 46 μ g/ml (MIC : 50 μ g/ml), CEZ 0.5 μ g/ml (MIC : 2.5 μ g/ml) で MIC と相関する。ゆえ

表6 作用機序
架橋形成阻害度 (アラニンの遊離 50% 阻害)

Antibiotic	Conc. for 50%-inhibition of Ala-release	
	<i>P. aeruginosa</i> KM 338 μ g/ml	<i>E. coli</i> K12 μ g/ml
Cefsulodin	4.0 (6.25)	46 (50)
Penicillin G	2.5 (30000)	3.0 (25)
Sulbenicillin	2.5 (12.5)	2.5 (12.5)
Cefazolin	1.5 (>1000)	0.5 (2.5)

(): MIC

に、大腸菌が CFS に比較的感受性を示さないのは、酵素レベルでの親和性が悪いためと推測される (表6)。

2) 細胞膜透過性

Ethylenediamine tetracetic acid (EDTA) を添加すると、細菌細胞表層外膜の一部に、孔があくことから、この現象を利用して、EDTA 添加と、非添加の場合の MIC を比較し、薬剤の外膜透過度を検討した。

緑膿菌の場合、PCG では、EDTA 添加によってその MIC は 32 倍以上、SBPC では 8 倍上昇するのに対し、CFS では、4 倍の上昇にとどまる。

このことは、CFS は他の薬剤に比し、緑膿菌外膜の透過性がよいことを示唆する。

また、大腸菌においても、PCG の 8 倍、SBPC の 4 倍に比し、2 倍と CFS の外膜透過性がよいにもかかわらず抗菌力の弱いのは、前項で述べた酵素レベルでの親和性の差に起因すると考えられる (表7)。

8. *In vivo* 抗菌作用

緑膿菌 7 株を用いたマウス実験感染治療実験において、CFS は SBPC の約 1/10 の投与量で、また GM とは

表7 Effects of ethylenediamine tetraacetic acid on the minimal inhibitory concentrations of cefsulodin, penicillin G and sulbenicillin for *P. aeruginosa*, *E. coli* and *S. aureus*

Strain EDTA-addition	Cefsulodin μ g/ml	MIC (Sensitivity)		EDTA μ mol/ml
		Penicillin G μ g/ml	Sulbenicillin μ g/ml	
<i>P. aeruginosa</i> KM 338				
Non	6.25	>6,400	200	3.8
EDTA (1.9 μ mol/ml)	1.56	200	25	
Sensitivity (fold)	(4)	(>32)	(8)	
<i>E. coli</i> K12				
Non	50	25	12.5	3.8
EDTA (1.9 μ mol/ml)	25	3.13	3.13	
Sensitivity (fold)	(2)	(8)	(4)	
<i>S. aureus</i> 209P				
Non	3.13	0.0125	1.56	1.9
EDTA (0.9 μ mol/ml)	3.13	0.0125	1.56	
Sensitivity (fold)	(1)	(1)	(1)	

表 8 マウス実験的感染治療実験 (I)

Organism	Infection				Treatment		
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Drug	Medication time (hr)	ED ₅₀ mg/mouse* mg/kg**
	10 ⁸	10 ⁶					
<i>P. aeruginosa</i> GNB-2-139	>100	1.56	2.5 × 10 ⁴	+	Cefsulodin	1	0.62 *
	>100	1.56	1.2 × 10 ⁴	+	Cefsulodin	1	0.24 *
	>100	25	2.5 × 10 ⁴	+	SBPC	1	>40 *
	>100	25	1.2 × 10 ⁴	+	SBPC	1	7.9 *
<i>P. aeruginosa</i> PI-21	>100	1.56	2.8 × 10 ⁵	+	Cefsulodin	1	0.1 *
	>100	1.56	2.8 × 10 ⁶	+	Cefsulodin	1	2.4 *
	>100	1.56	2.8 × 10 ⁷	+	Cefsulodin	1	16.0 *
	>100	25	2.8 × 10 ⁵	+	SBPC	1	2.3 *
	>100	25	2.8 × 10 ⁶	+	SBPC	1	15.8 *
	>100	25	2.8 × 10 ⁷	+	SBPC	1	40.2 *
	>100	>100	2.8 × 10 ⁵	+	GM	1	>100 *
	>100	>100	2.8 × 10 ⁶	+	GM	1	>100 *
>100	>100	2.8 × 10 ⁷	+	GM	1	>100 *	
<i>P. aeruginosa</i> K-13 (GMr)	6.25	3.12	5.5 × 10 ³	+	Cefsulodin	0	2.38 *
	50	12.5	5.5 × 10 ³	+	SBPC	0	17.2 *
	50	12.5	5.5 × 10 ³	+	GM	0	>8 *
<i>P. aeruginosa</i> TR-5 (SBPCr)	50	25	6.5 × 10 ⁴	+	Cefsulodin	0	11.90 *
	>800	>800	6.5 × 10 ⁴	+	SBPC	0	>64 *
	1.56	1.56	6.5 × 10 ⁴	+	GM	0	0.093 *
<i>P. aeruginosa</i> N 18	3.13		10 ⁶	+	Cefsulodin	0, 2, 4	1.8 **
	3.13		10 ⁶	+	SBPC	0, 2, 4	26.0 **
	1.56		10 ⁶	+	GM	0, 2, 4	1.78 **
<i>P. aeruginosa</i> NC-5	12.5		10 ³	+	Cefsulodin	0, 2, 4	16.3 **
	200		10 ³	+	SBPC	0, 2, 4	578 **
	12.5		10 ³	+	GM	0, 2, 4	40.1 **
<i>P. aeruginosa</i> U 31	25		10 ⁶	+	Cefsulodin	0, 2, 4	31.9 **
	50		10 ⁶	+	SBPC	0, 2, 4	601 **
	6.25		10 ⁶	+	GM	0, 2, 4	32.2 **
<i>S. aureus</i> 308 A-1	6.25		10 ⁸	+	Cefsulodin	0	9.6 **
	0.78		10 ⁸	+	CBPC	0	14.1 **

Infection : I. P. injection

Treatment : S. C. administration

ほぼ同等の投与量で、治療効果が認められる。

SBPC, GM 耐性菌による感染にも有効で、*in vitro* の成績とよく一致する (表 8)。

なお、GM は、分割投与により、治療効果に変化は、認められないが、CFS は頻回分割投与により著しく、治療効果が上昇する (表 9)。

まとめ

1. CFS は Cephalosporin 系薬剤であるにも拘らず、従来の Cephalosporins と著しく異なる抗菌スペクトル

を有し、緑膿菌に対して強い抗菌力を持つ反面その他のグラム陰性菌に対する抗菌力は弱い。

2. CFS の臨床分離緑膿菌に対する感受性分布を従来の抗緑膿菌剤と比較すると、SBPC の 16 倍優れており、GM, DKB とほぼ同等である。

3. CFS は緑膿菌に対し殺菌作用を示し、その作用は MIC から発現する。一方、作用機序の違いからアミノ配糖体とは交叉耐性が認められず、従ってアミノ配糖体耐性緑膿菌にも優れた抗菌作用を示す。

表 9 マウス実験的感染治療実験 (II)
投与回数と治療効果

Schedule of administration	ED ₅₀ /injection (total ED ₅₀) mg/mouse		
	Cefsulodin	SBPC	GM
1. injection (—)	①1.1 (1.1)	①28 (28)	①0.45 (0.45)
	②2.0 (2.0)	②30 (30)	②0.65 (0.65)
	③1.8 (1.8)	③35 (35)	③0.70 (0.70)
2. injection (1 hr. interval)			①0.22 (0.44)
	③0.31 (0.62)	③10 (20)	
4. injection (1 hr. interval)	①0.04 (0.16)	①1.2 (4.8)	①0.15 (0.60)
	②0.05 (0.20)	②1.0 (4.0)	②0.16 (0.64)
	③0.06 (0.24)	③0.8 (3.2)	
6. injection (1 hr. interval)	①0.02 (0.12)	①0.6 (3.6)	
	③0.015 (0.09)	③0.45 (2.7)	③0.12 (0.72)
infective inoculum	①7.5×10 ⁸ CFU/mouse with 3% Mucin (3.3×10 ⁸ LD ₅₀)		
	②7.5×10 ⁸ "	(4.1×10 ⁸ LD ₅₀)	
	③8.5×10 ⁸ "	(5.0×10 ⁸ LD ₅₀)	

CFS は緑膿菌の産生する Penicillinase および Cephalosporinase に対して強い抵抗性を示す。

4. 緑膿菌および大腸菌に対する作用機序を各種薬剤と比較した結果, CFSは他剤に比べて細菌細胞外膜の透過性が優れている。

また CFS の Peptidoglycan 架橋阻害作用を緑膿菌と大腸菌とで比較した場合, 緑膿菌では大腸菌の約 10 倍強力である。

5. *In vivo* 実験では, 上記 *in vitro* 抗菌作用を反映する成績が得られており, 動物の実験的緑膿菌感染症の治療効果は投与回数の増加に伴い著しく良好となり, アミノ配糖体に勝るとも劣らない効果が得られることは注目される。

以上のとおり, CFS は細菌学的には極めて unique な性質を有する薬剤であり, この特性が臨床の場でどのように反映されるか非常に興味深い。

2) 吸収, 排泄, 分布, 代謝

清水喜八郎
東京女子医大内科

Cefsulodin の体液濃度測定にあたっての標準曲線は, pH 7.0 の磷酸 Buffer, Plasma, Consera, Monitrol のいずれを用いても, ほぼ同一の曲線がえがかれ, 測定値には影響を認めない。

本剤の蛋白結合は約 15% で少ない。

本剤の血中濃度について, 研究施設の成績をまとめた

のが, 図 1, 2 である。
筋注, 静注ともに dose response が認められた。

図 1 血中濃度

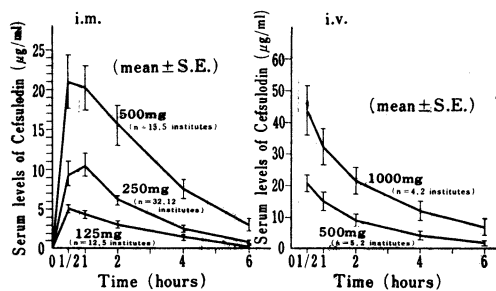
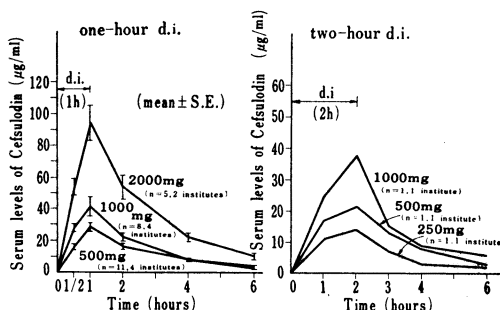


図 2 血中濃度



筋注時には、500 mg 投与にてピークは 30 分、約 20 $\mu\text{g/ml}$ 、250 mg 投与にて約 10 $\mu\text{g/ml}$ (1 時間値)、125 mg 投与にて約 5 $\mu\text{g/ml}$ (30 分値) であった。

静注時においては、30 分で 1,000 mg 投与にて約 40 $\mu\text{g/ml}$ 、500 mg 投与で約 20 $\mu\text{g/ml}$ であった。

以後、筋注、静注ともに、血中濃度は漸減し、4 時間でも 10 数 $\mu\text{g/ml}$ (1,000 mg 投与) から 2 $\mu\text{g/ml}$ (250 mg 投与) の値をしめし、その持続があることが認められた。

点滴投与においても、1 時間点滴では 1,000 mg で約 40 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度がえられ、2 時間投与では 500 mg 投与で約 20 $\mu\text{g/ml}$ (1,000 mg 投与時は 1 例だけにやや高い値が認められた) であった。

点滴終了後は、静注時とほぼ同様のパターンをしめした。

本剤の血中濃度の推移は、 $T_{1/2}$ が比較的長いことが 1 つの特長とあげられる。

尿中排泄は、筋注、静注、点滴ともに 6 時間までの尿中回収率は、各施設の成績をまとめてみると、表 1 のとおり、55~85% 位であり、多くの例では 70~80% 位であった。

腎障害時の血中濃度はその半減期が延長し尿中からの

表 1 尿中排泄 (0~6 時間)

投与方法	投与量 (mg)	尿中回収率 (mean \pm S. E. %)	研究機関数 (例数)
i. m.	125	72.6 \pm 2.1	5 (10)
	250	64.9 \pm 3.1	11 (28)
	500	56.1 \pm 4.3	5 (15)
i. v.	1000	68.3 \pm 0.8	1 (2)
d. i.	250/2 h	84.8	1 (1)
	500/1 h	65.6 \pm 8.0	3 (7)
	500/2 h	68.0	1 (1)
	750/1 h	78.0	1 (1)
	1000/1 h	62.8 \pm 3.3	3 (5)
	1000/2 h	77.3	1 (1)
	2000/1 h	79.1 \pm 5.7	1 (2)

表 1 研究機関 (順不同)

北海道大学	第二内科
北海道大学	第三内科
国立札幌病院	内科
東京大学医科学研究所	内科
東京慈恵会医科大学	第二内科
国立霞ヶ浦病院	内科
東京共済病院	内科
国立がんセンター病院	
東京都養育院病院	内科

排泄は少なくなる。

人工透析の影響、両側腎瘻設置患者の左右腎別尿中排泄の成績は、従来のセファロスポリンとはほぼ同様の態度をしめした。

腎障害 Ccr 30~50 ml/min. の患者に連続投与した場合には蓄積性は認められなかった。

胆汁内濃度は、血中濃度より低い成績が認められた。1 症例 (1 研究施設における) において、一時的に高濃度が認められたが、一般的には低いと考えてよい。

喀痰濃度は 250 mg 筋注時血中濃度 5 $\mu\text{g/ml}$ に対して 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 前後の値をしめした例、500 mg 筋注で 0.1~0.3 $\mu\text{g/ml}$ 点滴投与で 0.2~0.3 $\mu\text{g/ml}$ の値をしめした報告がみられ、一般にはそれほど高い値をしめさなかった。

臓器内濃度についての報告は、ラットに 10 mg/kg、20 mg/kg 筋注時の成績で、その成績は、腎>血清>肺>肝>脾の順であった。

その他、前房水、眼組織内濃度などについての報告があるが、従来のセファロスポリン剤と大きな差は認められなかった。

本剤の代謝は、バイオオートグラムにてしらべた成績では、抗菌活性をしめす Spot は尿からは 1 つしか認められないこと、Radioassay, Bioassay にて同時測定をおこなった場合、同じ値をしめすことなどから本剤は生体内において代謝されないことがしられた。

以上、本剤の吸収、排泄、分布、代謝について各研究施設での成績をまとめたものである。結論的には、本剤の血中濃度の半減期がやや長いことが 1 つの特長であり、その他の体内動態においてはとくに特長な成績は認められていない。

3) 臨床

a. 内科領域

原 耕 平

長崎大学第二内科

Cefsulodin の内科系領域における臨床効果について

水原郷病院	内科
信楽園病院	内科
関西医科大学	第一内科
大阪市立大学	第一内科
大阪府立成人病センター	内科
徳島大学	第三内科
長崎大学	第二内科
長崎大学熱帯医学研究所	内科

表 2 疾患別臨床効果

疾患名	症例数	臨床効果				有効率	
		著効	有効	稍効	無効		
敗血症	2		2			100%	
呼吸器感染症	(上気道感染症)						
	急性気管支炎	2	1	1		50%	
	小計	2	1	1		50%	
	(慢性気道感染症)						
	慢性気管支炎	15		6	2	7	40%
	汎細気管支炎	2			2		0%
	気管支拡張症	13	1	5	1	6	46%
	小計	30	1	11	5	13	40%
	(肺実質炎症)						
	肺炎	4		3	1		75%
膿胸	2	2				100%	
小計	6	2	3	1		83%	
併発肺感染症	2				2	0%	
計	40	3	15	7	15	45%	
尿路感染症	(急性)腎盂腎炎	2				2	0%
	膀胱炎	1				1	0%
	尿路感染症	2		2			100%
	小計	5		2		3	40%
	(慢性)腎盂腎炎	6		4	1	1	67%
	膀胱炎	13	1	7	2	3	62%
	尿路感染症	8		4	1	3	50%
小計	27	1	15	4	7	59%	
計	32	1	17	4	10	56%	
肝系胆道症	肝膿瘍	1		1			100%
	計	1		1			100%
その他	褥瘡	3		1	2		33%
	計	3		1	2		33%
総計	78	4	36	13	25	51.3%	

表 3 疾患別細菌学的効果

疾患名	症例数	細菌学的効果				消失率	
		陰性化	菌交代	減少	不変		
敗血症	2	2				100%	
呼吸器感染症	(上気道感染症)						
	急性気管支炎	2	2			100%	
	小計	2	2			100%	
	(慢性気道感染症)						
	慢性気管支炎	15	9		2	4	60%
	汎細気管支炎	2			1	1	0%
	気管支拡張症	13	5	2	1	5	54%
	小計	30	14	2	4	10	53%
	(肺実質炎症)						
	肺炎	4	4				100%
膿胸	2	1	1			100%	
小計	6	5	1			100%	
併発肺感染症	2				2	0%	
計	40	21	3	4	12	60%	
尿路感染症	(急性)腎盂腎炎	2		1	1		50%
	膀胱炎	1				1	0%
	尿路感染症	2	2				100%
	小計	5	2	1	1	1	60%
	(慢性)腎盂腎炎	6		1	3	2	17%
	膀胱炎	13	6	3	3	1	69%
	尿路感染症	8	5	2		1	89%
小計	27	11	6	6	4	63%	
計	32	13	7	7	5	63%	
肝系胆道症	肝膿瘍	1	1				100%
	計	1	1				100%
その他	褥瘡	3	2	1			100%
	計	3	2	1			100%
総計	78	39	11	11	17	64.1%	

検討を行なった。協力頂いた施設は表1に示した17施設で、厚く感謝の意を表する。

緑膿菌感染症を対象として103例に使用したが、緑膿菌以外の菌による感染であった4例、他の抗菌剤を併用していた16例、投与期間が短かったものや死亡したために判定ができなかった5例の計25例を除外して、78例について、その効果を判定した。解析対象症例の殆んどが呼吸器感染症と尿路感染症で、男:女の比はほぼ5:

3で男が多く、その62%が50才代から70才代の年齢層に分布していた。

投与法は、78例中56例までが筋注で、20例に静注が行われていたが、膿胸で局所に注入された1例も含まれていた。投与回数はその殆んどが250~500mgの2~3回投与で、1日量500~1,000mgと、1gまでの投与が大部分であった。投与変更例も含めて2.0~3.0gの投与を行ったものが7例あったが、これらは慢性気管支炎

図1 緑膿菌単独感染症例における細菌学的推移 (気道感染症)

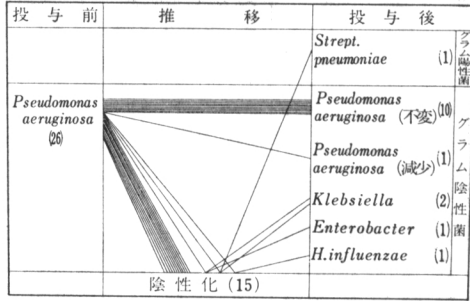
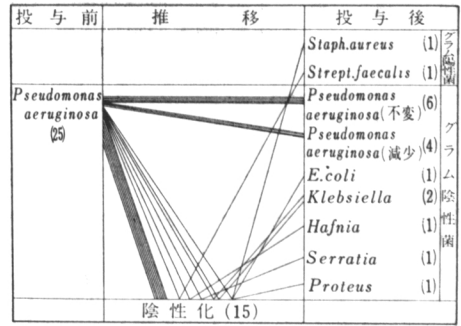


図2 緑膿菌単独感染症例における細菌学的推移 (尿路感染症)



が最も多く5例で、腎盂腎炎と膿胸が1例ずつ含まれていた。

使用症例の臨床効果を各疾患群別に、基礎疾患のあるものかないものに分けて検討してみた。基礎疾患の有無に拘わりなくそれぞれ50%と52%ではほぼ同率の有効率が得られたが、いずれの場合にも尿路感染症におけるほうが、呼吸器感染症におけるものよりやや有効率が高くなっていった。また基礎疾患の有無による各疾患群の細菌学的効果を検討してみたところ、臨床効果を裏付けるように、菌の陰性化ないしは陰性化後菌交代をおこした、いわゆる消失率では、基礎疾患のあるものでの消失率68%に対して、ないものでは61%と、数字の上では却って基礎疾患を有するものにおいて、菌の消失率が高い結果が得られた。菌の消失率からみると、呼吸器感染症60%に対して尿路感染症では63%と、ほとんど変わらない成績であった。

さらに各疾患群を細分して、その臨床効果を表2に、細菌学的効果を表3に示した。各群の症例数が少なくはっきりしたことは言えなかったが、呼吸器感染症では慢性気道感染症および併発肺感染症における効果が劣っていた。推測の域を出ないが、我々の経験例からすると慢性気管支炎や気管支拡張症などの慢性気道炎で緑膿菌が存在している場合には、本剤の気道内への移行がその効果に影響するものと思われた。併発肺感染症2例では、いずれも菌の消失がみられなかったが、これは基礎疾患の重症度が関連しているように思われた。尿路感染症においては、急性、慢性ともにほとんど同率の細菌学的効果を認め、腎盂腎炎においてやや効果が劣っていた。

本剤が緑膿菌に特異的に抗菌作用を示すところから、本剤投与後の菌の推移を観察することは重要なことと思われる。重複感染例を除外して、緑膿菌単独感染が明らかであった症例だけについて、菌がどのように推移したかを調べた。55例中34例(62%)が陰性化したか、こ

のうち13例(38%)が、主としてクレブシエラを始めとするグラム陰性桿菌に交代がみられた。そこで比較的症例が多かった呼吸器感染症26例と尿路感染症25例についての経過を追ってみたところ、図1および図2に示したとおりその陰性化率は両感染症で殆んど変わらず58~60%を示した。気道感染症では交代する割合が比較的少なく15例中5例(33%)で、クレブシエラ、エンテロバクターのほか、ヘモフィリスや肺炎球菌などのいわゆる気道感染の急性増悪に関与する菌であったのに対して、尿路では15例中8例(53%)に交代がみられ、クレブシエラのほか、大腸菌、セラチア、プロテウス、それにブドウ球菌や腸球菌などに交代した。

1日投与量と臨床効果および細菌学的効果との関連を検討したが、その感染の重症度にも影響されてか、明らかな関連は認められなかった。

抗緑膿菌性のアミノグリコシッド剤やペニシリン系抗生剤を本剤投与前に使用していた32例について、その効果を検討してみたところ、44~47%の臨床ないしは細菌学的効果を得た。使用症例全体での50~67%の効果よりはやや劣る成績であったが、これら抗緑膿菌剤を使用した後にも充分本剤を使用して価値のあることが推測された。

以上、Cefsulodinの内科系領域における効果の概略を述べたが、従来の抗緑膿菌剤が開発され、新薬シソボジウムの段階で緑膿菌感染症にどれ程の効果を示したかを内科領域の成績に限って調べたところ、TOBで52.6%、Sisomycinで57.6%、KW 1062で48.1%、SBPCで56.3%となっていて、本剤の臨床効果51.0%もほぼこれに匹敵するものと思われた。本剤がnarrow spectrumの抗緑膿菌剤であるだけに、その使用法を工夫すれば、またbroad spectrumの抗緑膿菌剤とは異なった価値が認められるのではないかと感じられた。

3) 臨 床

b. 外科系領域

西 浦 常 雄
岐阜大学泌尿器科

図表 1 : 外科系領域における成績は、外科、泌尿器科、産婦人科、眼科の 27 機関で行われたものである。

図表 2, 3 : 総投与症例数は 226 例であるが、緑膿菌以外の感染菌しか認められない症例などで本剤の臨床効果の検討から除外すべきと思われる症例が 20 例あり、解析対象症例は 246 例となった。対象の性・年齢分布は、60才以上の男子が圧倒的に多くなっているが、これは症例の 84% が泌尿器科領域で、泌尿器科領域における緑膿菌感染症がほとんど尿路に基疾患を有する複雑性尿路感染症であることに起因している。すなわち本剤の臨床効果の検討の対象のほとんどが、いわゆる難治性感染症であるということで、これは本検討の成績を評価する上で銘記しておくべきことである。

図表 1 研究機関 (順不同)

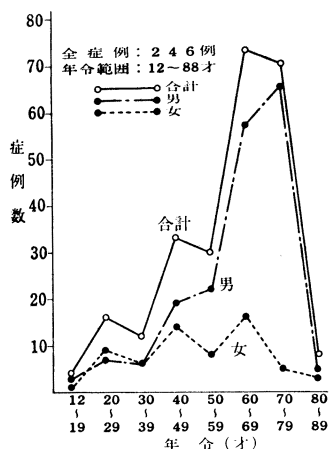
日本大学	第三外科 (総合医学研究所)
名古屋市立大学	第一外科
大阪市立大学	第二外科
福岡大学	第一外科
札幌医科大学	泌尿器科
福島県立医科大学	泌尿器科
東海大学	泌尿器科
名古屋保健衛生大学	泌尿器科
岐阜大学	泌尿器科
三重大学	泌尿器科
金沢大学	泌尿器科
京都大学	泌尿器科
京都府立医科大学	泌尿器科
京都第二赤十字病院	泌尿器科
神戸大学	泌尿器科
岡山大学	泌尿器科
徳島大学	泌尿器科
広島大学	泌尿器科
長崎大学	泌尿器科
九州大学	泌尿器科
久留米大学	泌尿器科
鹿児島大学	泌尿器科
順天堂大学	産婦人科
昭和大学	産婦人科
社会保険神戸中央病院	産婦人科
川崎医科大学	産婦人科
新潟大学	眼 科

図表 2 解析対象症例

科	投与症例数	解析対象症例数
外科・眼科	29	28
泌尿器科	222	206
産婦人科	15	12
計	266	246

除外例の内訳 *Pseudomonas* 以外の菌による感染症 12
 他の抗菌剤併用例 6
 投与期間が 3 日以内 1
 年齢が 12 才未満の症例 1

図表 3 年齢・性別



図表 4, 5 : 投与方法は、1 日量 500 mg を 2 回に分けて筋注するという形式が最も多く、次いで 1 日 1,000 mg を 2 回に分けて点滴静注するという形式が多く用いられている。1 日量の最高は 4g で、総量の最高は 24g, 投与期間の最長は 15 日であった。

図表 4 1 日投与量と投与方法

1 日投与量 (mg)	投 与 方 法			症例数
	筋 注	静 注	点滴静注	
125	1			1
250	9	1		10
500	101	9	6	116
750	4			4
1000	19	21	52	92
1500		1		1
2000		4	3	7
4000			1	1
投与量変更	14			14
計	148	36	62	246

図表 5 1日投与量と1日投与回数

1日投与量 (mg)	投 与 回 数					症例数
	1回	2回	3回	4回	投与回数 数変更	
125	1					1
250	4	6				10
500	2	114				116
750			4			4
1000		90		2		92
1500			1			1
2000		7				7
4000		1				1
投与量変更		8	1		5	14
計	7	226	6	2	5	246

図表 6, 7 : 主治医による臨床効果は、やや有効を無効と判定した有効率では、産婦人科領域で 100%, 外科・眼科領域で 61%, 泌尿器科領域で 53% で、外科系全体としては 56.5% の有効率であった。この成績は対象の難治性を勘案すると優秀なものと考えられた。疾患別には慢性複雑性尿路感染症 212 例では 54.7% で、尿路感染症以外の症例は 25 例で 64% の有効率であった。膿瘍

図表 6 科別臨床効果

科	症例数	臨 床 効 果				有効率*
		著効	有効	稍効	無効	
外科・眼科	28	3	14	6	5	61%
泌尿器科	206	39	71	5	91	53.4%
産婦人科	12	6	6			100%
計	246	48	91	11	96	56.5%

$$* \text{有効率} = \frac{\text{著効} + \text{有効}}{\text{著効} + \text{有効} + \text{稍効} + \text{無効}} \times 100$$

や術創感染で有効率は高く、胆管胆嚢感染では低率となっていた。

図表 8, 9 : 細菌尿の推移は、246 例の中の 105 例 (42.7%) が投与後に細菌が認められなくなり、52 例 (21.1%) に菌交代がみられた。両者を合せて投与前の細菌が消失した場合は 63.8% となる。菌株毎に本剤投与による推移を、投与後に交代菌として出現した菌株の多寡も含めて、臨床効果による抗菌スペクトルとして概観をしてみると、*S. epidermidis*, *Proteus* 群, *Pseudomonas* 群に抗菌力が強いように見える。*Pseudomonas* は全体として 247 株中 158 株, 64.0% が消失して

図表 7 疾患別臨床効果

疾 患 名	症 例 数	臨 床 効 果				有 効 率	
		著 効	有 効	稍 効	無 効		
尿 路 感 染 症	急性複雑性腎盂腎炎	5	1	3		1	80%
	急性複雑性膀胱炎	1	1				100%
	その他の急性症	3	1	1	1		67%
	小 計	9	3	4	1	1	78%
	慢性複雑性腎盂腎炎	45	5	18	1	21	51%
そ の 他 の 感 染 症	慢性複雑性膀胱炎	161	35	53	4	69	55%
	その他の慢性症	6	3	2		1	83%
	小 計	212	43	73	5	91	54.7%
	計	221	46	77	6	92	55.7%
	化膿性胆管炎, 胆のう炎	3		1		2	33%
腹 膜 炎	7	1	3	2	1	57%	
上腕部膿瘍, 腹壁膿瘍	2		2			100%	
肛門周囲膿瘍	1		1			100%	
術創感染	8		6	2		75%	
熱傷創感染	2		1	1		50%	
褥瘡	1				1	0%	
角膜潰瘍	1	1				100%	
計	25	2	14	5	4	64%	
総 計	246	48	91	11	96	56.5%	

図表 8 疾患別細菌学的効果

疾患名	症例数	細菌学的効果				消失率*	
		陰性化	菌交代	減少	不変		
尿路感染症	急性複雑性腎盂腎炎	5	1	2	1	1	60%
	急性複雑性膀胱炎	1	1				100%
	その他の急性症	3	3				100%
	小計	9	5	2	1	1	78%
	慢性複雑性腎盂腎炎	45	15	11	5	14	58%
慢性複雑性膀胱炎	161	71	37	12	41	67%	
その他の慢性症	6	2	1	2	1	50%	
小計	212	88	49	19	56	64.6%	
計	221	93	51	20	57	65.2%	
その他の感染症	化膿性胆管炎, 胆のう炎	3	2			1	67%
	腹膜炎	7	5			2	71%
	上腕部膿瘍, 腹壁膿瘍	2	1		1		50%
	肛門周囲膿瘍	1				1	0%
	術創感染	8	3	1	1	3	50%
	熱傷創感染	2			1	1	0%
	褥瘡	1				1	0%
	角膜潰瘍	1	1				100%
	計	25	12	1	3	9	52%
総計	246	105	52	23	66	63.8%	

* 消失率 = $\frac{\text{陰性化} + \text{菌交代}}{\text{陰性化} + \text{菌交代} + \text{減少} + \text{不変}} \times 100$

図表 9 分離菌別細菌学的効果 (246 例)

分離菌	株数	消失 (消失率%)	存続	投与後出現株数
グラム (+)				
<i>Staph. epidermidis</i>	5	4 (80%)	1	1
<i>Strept. faecalis</i>	6	3 (50%)	3	12
Other GPC				4
グラム (-)				
<i>E. coli</i>	11	5 (45%)	6	10
<i>Citrobacter</i>	2	2 (100%)		2
<i>Klebsiella</i>	2	0 (0%)	2	14
<i>Enterobacter</i>	8	3 (38%)	5	10
<i>Serratia</i>	12	4 (33%)	8	13
<i>Proteus</i>	15	9 (60%)	6	10
<i>Pseudomonas</i>	11	9 (82%)	2	
<i>P. aeruginosa</i>	231	144 (62.3%)	87	
<i>P. diminuta</i>				1
<i>P. fluorescens</i>	4	4 (100%)		
<i>P. pseudomallei</i>	1	1 (100%)		
Other GNB	4	1 (25%)	3	7
<i>Candida</i>	4	3 (75%)	1	3
計	316	192 (60.8%)	124	87

図表 10 UTI 薬効評価基準による検討

検討対象

外科系領域解析対象症例の中で下記の条件を満たした症例 (慢性症の UTI 薬効評価基準に準じうる症例: 準 UTI 基準症例)

対象疾患

尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症

患者条件

年齢・性: 年齢は 16 才以上とし, 性別は不問

膿尿: 投与前膿尿 $\leq 10^2$ / hpf

菌数: 投与前緑膿菌数 $\leq 10^4$ / ml

いる。*S. faecalis* や *E. coli*, *Citrobacter* などでのかなりの消失株が認められるものがあるが, 交代菌として出現した株も少なくないので, 全体として臨床的な抗菌力は弱いものと思われた。

図表 10, 11: さらに詳細な検討を行うために, 慢性症の UTI 薬効評価基準に準じうる症例を pick up して, baek ground と評価方法をそろえてみた。このような準 UTI 基準症例は 199 例であったが, これを UTI 基準によって 6 群に群別すると, 混合感染症例が 27%, 留置

図表 11 群構成率と群別総合臨床効果 (準 UTI 基準症例)

計		症例数	構成率	著効	有効	無効	総合有効率	主治医判定の有効率
単 独 感 染	第 1 群 (カテーテル留置症例)	70	35%	14	23	33	53%	57%
	第 2 群 (前立腺術後感染症)	9	5%	1	5	3	67%	78%
	第 3 群 (その他の上部尿路感染症)	18	9%	5	3	10	44%	56%
	第 4 群 (その他の下部尿路感染症)	49	25%	11	16	22	55%	57%
	小計	146	73%	31	47	68	53%	58%
混 合 感 染	第 5 群 (混合・カテーテル留置症例)	34	17%	1	4	29	15%	27%
	第 6 群 (混合・カテーテル非留置症例)	19	10%	4	4	11	42%	47%
	小計	53	27%	5	8	40	25%	38%
計		199	100%	36	55	100	45.7%	52.8%

カテーテル症例 (第 1, 第 5 群) が 52% という構成率で、従来の他剤の検討対象に比して難治な対象群と考えられた。これらにおける UTI 基準で判定した総合有効率は 45.7% で、従来の薬剤の成績と比較するものであった。従来の薬剤の検討では、一般に第 1, 第 2, 第 5, 第 6 群の総合有効率が低い傾向が認められているが、本剤では第 1, 第 2 第 6 群で第 3, 第 4 群に匹敵する好成績がえられていることが注目された。なお一般にこれらの群では緑膿菌や変形菌などの常用薬剤に耐性の菌種の感染が多く、難治性とされる群である。

図表 12, 13 : 細菌尿に対する効果と膿尿に対する効果を、単独感染群と混合感染群で対比してみると、混合感染群のほうが細菌の陰性化率が低い。また菌交代の率は両群ほぼ同様であるが、膿尿の正常化率は混合感染群が低かった。

図表 14, 15 : 199 例からの尿分離菌 255 株について、*in vivo* における抗菌力を検討してみた。本剤は *in vitro*

の抗菌力はグラム陽性菌にもかなりの強さをもっているが、*S. epidermidis* は 4 株中 3 株が消失している。*S. faecalis* でも 6 株中 3 株が消失しているが、投与後出現株が 10 株も認められるので、この菌種に対する抗菌力はあまり期待できないものと考えられた。グラム陰性菌では、*E. coli* や *Citrobacter* など良好な成績がえられているが、いずれも株数が少なく、また投与後出現株も多い。すなわち、これらの *in vitro* で本剤に対して中等度の感受性の菌種には、今回の検討では、*in vivo* の抗菌力は不十分であったが、さらに投与量の増量による効果が期待される。*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* にはやはり期待が持てないものと考えられた。*Proteus* 群には 60% という消失率がえられているが、*in vitro* では抗菌力が弱いものと思われるので甚だ興味深い成績である。*P. mirabilis* は 4 株中 3 株、*P. vulgaris* 2 株中 2 株が消失し、さらに *P. rettgeri*, *P. inconstans* にも消失株がみられている。投与後出現菌の

図表 12 総合臨床効果判定の内訳 (準 UTI 基準症例) 第 1 群～第 4 群

細菌尿	膿尿	正常化	改善	不変	細菌尿に対する効果
陰性化	32	9	14	55 (37.7%)	
減少	11	11	5	7 (4.8%)	
菌交代	5	11	18	34 (23.3%)	
不変	8	4	33	50 (34.2%)	
膿尿に対する効果		46 (31.5%)	25 (17.1%)	75 (51.4%)	合計症例数 146
著効		32 (21.9%)	総合有効率 78/146 (53.4%)		
有効		46 (31.5%)			
無効		68 (46.6%)			

図表 13 総合臨床効果判定の内訳 (準 UTI 基準症例) 第 5 群, 第 6 群

細菌尿	膿尿	正常化	改善	不変	細菌尿に対する効果
陰性化	5	1	2	8 (15.1%)	
減少	0	0	0	0 (0%)	
菌交代	1	4	7	12 (22.6%)	
不変	2	3	28	33 (62.3%)	
膿尿に対する効果		8 (15.1%)	8 (15.1%)	37 (69.8%)	合計症例数 53
著効		5 (9.4%)	総合有効率 13/53 (24.5%)		
有効		8 (15.1%)			
無効		40 (75.5%)			

図表 14 細菌学的効果 (準 UTI 基準症例) (199例)

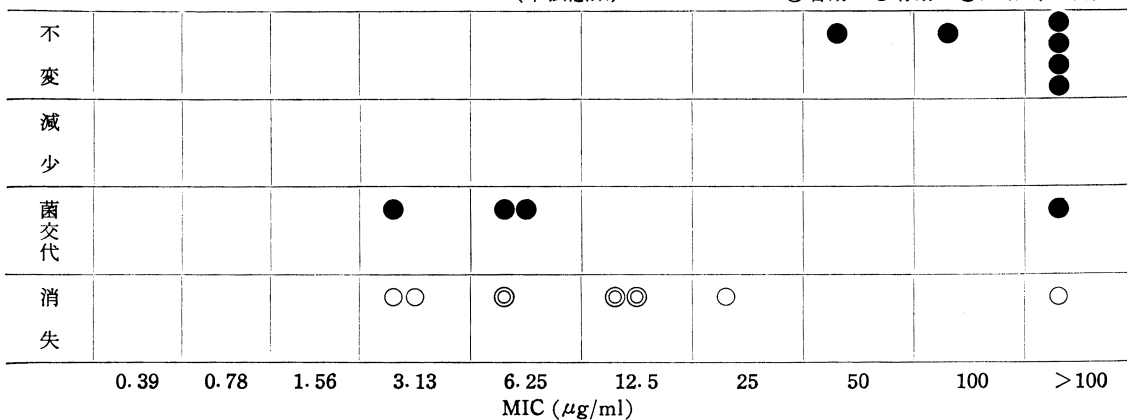
分離菌		株数	消失(消失率)	存続
グラム (+)	<i>Staph. epidermidis</i>	4	3 (75%)	1
	<i>Strept. faecalis</i>	6	3 (50%)	3
グラム (-)	<i>E. coli</i>	3	2 (67%)	1
	<i>Citrobacter</i>	2	2 (100%)	
	<i>Klebsiella</i>	2	0 (0%)	2
	<i>Enterobacter</i>	6	1 (17%)	5
	<i>Serratia</i>	12	4 (33%)	8
	<i>Proteus</i>	15	9 (60%)	6
	<i>Pseudomonas</i>	10	8 (80%)	2
	<i>P. aeruginosa</i>	185	115 (62.2%)	70
	<i>P. fluorescens</i>	4	4 (100%)	
	<i>P. pseudomallei</i>	1	1 (100%)	
	Other GNB	1	1 (100%)	
	<i>Candida</i>	4	3 (75%)	1
計		255	156(61.2%)	99

図表 15 投与後出現細菌 (準 UTI 基準症例) (199例)

分離菌		投与後出現株数(比率%)	
グラム (+)	<i>Staph. epidermidis</i>	1 (1.4%)	
	<i>Strept. faecalis</i>	10 (13.9%)	
	Other GPC	3 (4.2%)	
グラム (-)	<i>E. coli</i>	9 (12.5%)	
	<i>Citrobacter</i>	2 (2.8%)	
	<i>Klebsiella</i>	13 (18.0%)	
	<i>Enterobacter</i>	7 (9.7%)	
	<i>Serratia</i>	9 (12.5%)	
	<i>Proteus</i>	8 (11.1%)	
	<i>P. diminuta</i>	1 (1.4%)	
	Other GNB	6 (8.3%)	
	<i>Candida</i>	3 (4.2%)	
	計		72 (100%)

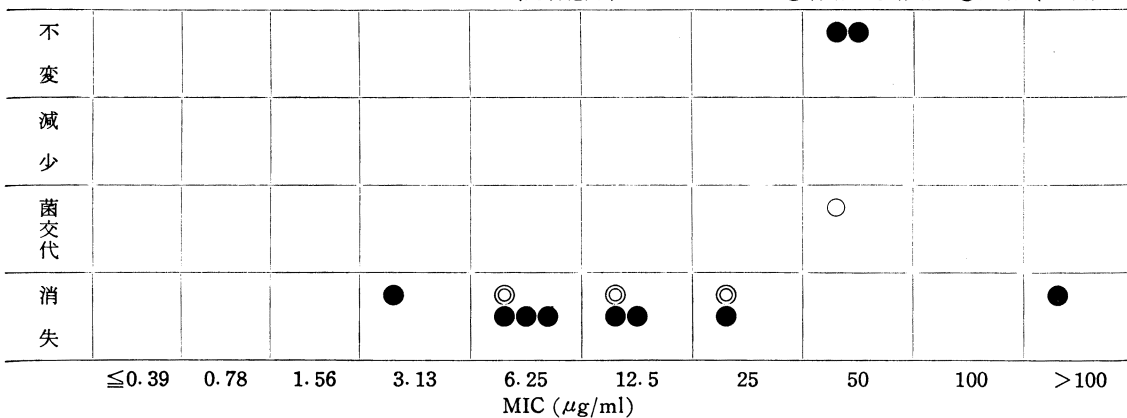
図表 16 緑膿菌に対する MIC と細菌学的効果と臨床効果との関係 (準 UTI 基準症例)

(単独感染) ◎著効 ○有効 ●無効 (17例)



図表 17 緑膿菌に対する MIC と細菌学的効果と臨床効果との関係 (準 UTI 基準症例)

(混合感染) ◎著効 ○有効 ●無効 (14例)



図表 18 1日投与回数, 1日投与量と細菌学的効果 (準 UTI 基準症例)

1日投与回数 (例数)	1日投与量 (mg)	症例数	細菌学的効果				消失率
			陰性化	菌交代	減少	不変	
1回 (5)	125	1	1				100%
	250	3		2		1	67%
	500	1		1			100%
2回 (186)	250	6	4		1	1	67%
	500	95	45	18	7	25	66%
	1000	75	28	16	7	24	59%
	2000	3	1	2			100%
	投与量変更	7	3	3			86%
3回 (5)	750	4		3		1	75%
	投与量変更	1				1	0%
回数変更 (3)	投与量変更	3		1		2	33%
計		199	82	46	16	55	64.3%

図表 19 投与日数, 1日投与量と細菌学的効果 (準 UTI 基準症例)

投与日数 (日)	1日投与量 (mg)	症例数	細菌学的効果				消失率
			陰性化	菌交代	減少	不変	
4~5	500	31	13	3	5	10	52%
	1000	70	25	16	7	22	59%
6~7	500	60	32	13	2	13	75%
	1000	5	3			2	60%
8~10	500	1				1	0%
11~14	500	4		3		1	75%
計		171	73	35	14	49	63.2%

頻度も低いので、今後の検討が必要であろう。*Pseudomonas* に対しては、200株中128株、64.0%の消失率がえられている。われわれが最近経験した慢性複雑性尿路感染症における比較試験の際の *Pseudomonas* の消失率が、Carbenicillin, Sulbenicillin, Ticarcillin, Gentamicin, Piperacillin, Amikacin などでは39~49%という成績であるので、本剤の *Pseudomonas* に対する *in vivo* の抗菌力が極めて優れているものと考えられた。

図表 16, 17: 31株について MIC が測定してあったが (10^8 CFU/ml), 単独感染, 混合感染共に、50 µg/ml 以上の MIC の株が存続していた。したがってこの程度の MIC 株, すなわち、いわゆる中等度感受性の菌種には、今回の検討のような投与方法では不十分な効果しかえられないものと考えられた。混合感染症例では緑膿菌が消失したにも拘らず、総合臨床効果が無効と判定されてい

る場合が多いが、これは緑膿菌以外の細菌の存続によるものである。

図表 18, 19: 症例数の多い1日2回投与の500 mg/day と1,000 mg/day の両者で dose response を細菌の消失率で検討してみたが、有意差はえられなかった。500 mg/day 投与群で投与日数が6日以上の方が消失率が優れているが、これは菌交代例の増加によるもので、back ground の差によるものと思われる。

図表 20, 21: 他の抗緑膿菌薬剤を使用して無効であった症例に、本剤が有効な場合が少なくないが、臨床上交叉耐性を考える必要がないように思われた。総合臨床効果と症例毎の細菌の消失率を各群毎に対比してみると、単独感染群では総合有効率に比例して、それよりやや高めの緑膿菌の消失率がえられている。これは緑膿菌が消失しても、有意の菌数の菌交代がみられた場合には膿尿の改善がみられなければ無効と判定されることによるも

図表 20 他剤無効例に対する細菌学的効果（準 UTI 基準症例）

Cefsulodin 投与前の 使用薬剤		症例 数*	細菌学的効果				消 失 率
			陰性化	菌交代	減少	不変	
ア配糖 ミノ ノ系	GM	13	5	3	3	2	63%
	DKB	6	3	2		1	83%
	AMK	2	2				100%
	TOB	1		1			100%
ヘリン ン系	CBPC	6		3	1	2	50%
	SBPC	5	3	1		1	80%
	その他	7	3	2		2	71%
そ の 他		4	3			1	75%
計		44	19	12	4	9	70%

* 延べ例数

のである。混合感染群では、緑膿菌の消失率は70%で、単独感染群に匹敵する成績がえられている。しかし総合有効率は25%で、また投与前にみられた混合感染菌の全菌種についての消失率は38%で、前者より低くなっている。さらに、投与後に原因菌も交代菌も認められないという陰性化率が15%とさらに低率になっている。UTI基準による薬効判定は、感染症そのものの経過を重視して評価するので、例えば緑膿菌が消失しても、混合感染菌が有意の菌数で存続すれば無効と判定され、また有意の菌数の交代菌の出現が認められてしかも膿尿の改善

が認められない場合も無効と判定される。このような緑膿菌の消失率と総合有効率との間大きな食い違いは、本剤の抗菌スペクトルが狭まことに起因する。このようなことから本剤の存在価値に対する評価が問題になる。従来の薬剤の検討における成績では一般に第5群が最も難治で、次いで第6群がこれに続いている。第5群はカテーテルそのものに対する異物反応としての炎症の存続と、カテーテルによる外界との繋がり可能性から薬剤投与によって菌交代を繰返すもので、薬効の評価は可能でも感染症の永続的な治療を期待することは不可能なものである。第6群に対する本剤の成績は従来の薬剤に優るとも劣らないものである。このことは本剤がβ-lactamaseに強い抵抗性を有することに関係するものかもしれない。第6群における緑膿菌の消失率は注目に価するものと考えられるべきものと思われる。現在抗緑膿菌薬剤は数を増しつつあるが、抗菌力と安全性の両面の上でみつめると、まだ充分とは言えないように思われる。従って演者は本剤の緑膿菌に対する鋭い切れ味は充分評価すべきものと考えている。感染症の治療を指標として本剤を評価するか、緑膿菌の駆逐をもって本剤の薬効と評価するか、本剤の有用性の評価は論議が付きなが、薬剤は医師の匙可減によって薬効を発揮するものという観点に立てば、以上の成績は本剤が抗緑膿菌抗生剤の1つとしてユニークな存在であることを立証しているものと考えられる。

なお混合感染症例における本剤使用前後の尿中細菌の

図表 21 総合有効率および細菌消失率（準 UTI 基準症例）

群	症例数	総合有効率	細菌消失率		
			緑膿菌	原因菌全体	陰性化
単 独 感 染	第 1 群 (カテーテル留置症例)	70	53 %	64 % (45)	
	第 2 群 (前立腺術後感染症)	9	67 %	78 % (7)	
	第 3 群 (その他の上部尿路感染症)	18	44 %	39 % (7)	
	第 4 群 (その他の下部尿路感染症)	49	55 %	61 % (30)	
	小 計	146	53 %	61 % (89)	38% (55)
混 合 感 染	第 5 群 (混合・カテーテル留置症例)	34	15 %	62 % (21)	21% (7)
	第 6 群 (混合・非留置症例)	19	42 %	90 % (17)	68% (13)
	小 計	53	25 %	72 % (38)	20% (38)
計	199	45.7%	63.8% (127)		

* () * 消失症例数

推移のパターンを検討してみると、緑膿菌との混合感染菌が *Serratia*, *Enterobacter*, *S. epidermidis* の場合に緑膿菌が消えやすく、*S. faecalis* や Indol positive *Proteus* 群の場合に消失しにくいような傾向が認められた。

3) 臨床

c. 副作用

国井乙彦

東大医科研内科

Cefsulodin 使用の 369 症例について、研究会記録と症例記入用紙に基づき副作用を集計した。

症例の内訳は内科 101 例、小児科 2 例、外科 28 例、眼科 1 例、泌尿器科 222 例、産婦人科 15 例で、男 266 例、女 103 例の計 369 例中 60 才以上が 210 例 (56.9%) を占めている。

1 日投与量別にみると 500 mg あるいはそれ以下が 178 例、750 mg 15 例、1,000 mg 145 例、1,000 mg 以上 31 例で、500 mg あるいはそれ以下と 1,000 mg 投与の例が合計 323 例で圧倒的に多い。投与経路別にみると筋注 226 例、静注 40 例、点滴静注 101 例、筋注と点滴静注が 1 例、局所注射 1 例で、前の 3 経路が多く、ことに筋注と点滴静注が多かった。

総投与量は 1g から 70g の範囲に分布しており、5g またはそれ以下が 255 例で 69.1% を占め、投与日数は 7 日以内が 274 例、8~14 日が 67 例、合計 14 日以内が 341 例と大多数である。

このような投与症例について臨床的副作用の発現頻度をみると、表 1 のとおり、本剤投与と関係ありと考えられるもの発疹 1 例 0.3%、胃部不快感 1 例 0.3%、本剤投与との関係が疑われるもの薬熱 1 例 0.3% であった。

1 日投与量、副作用発現までの日数をみると、発疹例と胃部不快感例が 1,000 mg/日投与 2 日目に発現しており、薬熱例は 750 mg/日投与 14 日目に発現した。副作用発現例数が少く、確定的なことは言えないが、いわゆ

表 1 副作用の種類

副作用種類	発現例数	発現率 (%)	
関係あり	発疹	1	0.3
	胃部不快感	1	0.3
	小計	2	0.5
関係が疑われる	薬熱	1	0.3
合計	3	0.8	

表 2 臨床検査値異常例

種類	測定例数	関係あり (7 例延 9 件)		関係が疑われる (7 例延 12 件)	
		発現件数	発現率 (%)	発現件数	発現率 (%)
GOT・GPT 上昇	347	2	0.6	5	1.4
GOT 上昇	349	2	0.6		
Al-P 上昇	334	1	0.3	2	0.6
好酸球増多	26	1	3.8		
血小板減少	285	1	0.4	1	0.4
BUN 上昇	330	1	0.3	3	0.9
血清クレアチニン上昇	303	1	0.3	1	0.3

重複異常例は延べ件数として集計

る dose response は認められない。投与経路は、発疹例、胃部不快感例は点滴静注で、薬熱例は筋注であった。なおいずれも症状は軽度で、本剤投与中止により、あるいは胃部不快感例は本剤投与継続にもかかわらず、軽快している。

次に、臨床検査値の異常は主治医のコメントによって、明らかに原疾患または基礎疾患の悪化によるものと考えられるもの、抗癌剤、他の抗生剤、輸血等によるものと考えられるものは除外した。しかし本剤が原因と断定はできないが、関係が疑わしいものは集計した。なお重複異常例は延べ件数として示した。臨床検査値異常の発現件数と測定例数に対する発現率は表 2 のとおりで GOT・GPT 上昇が 347 例中 2 例、0.6% で、GOT 上昇が 349 例中 2 例、0.6%、Al-P 上昇が 334 例中 1 例、0.3%、好酸球増多が 26 測定例中 1 例 3.8%、血小板減少が 285 例中 1 例、0.4%、BUN 上昇が 330 例中 1 例 0.3%、血清クレアチニン上昇が 303 例中 1 例 0.3% であった。好酸球増多は測定例数が少いため発現率としてはやや高めの数字になっているが、その他の異常例は関係の疑わしいものを含めても、従来の抗生物質と比較して、同等ないし、より低率であると思われる。これら異常値出現と本剤の 1 日投与量および投与期間との間に相関関係は認められない。

以上を要約すると、本剤の副作用として特有のものは認められず、従来のセファロsporin 系抗生剤と同等ないしはより低率で、また症状も軽度のものが多い。現在まで重篤な副作用は認められておらず、投与を中止したものは発疹 1 例、薬熱 1 例、BUN と血清クレアチニン上昇の 1 例だけで、他は継続投与が可能であった。

ま と め

真下啓明
東京厚生年金病院

全症例 369 例中緑膿菌感染症例 320 例について集計した。ただし抗菌剤併用例，投与期間が 3 日以下の症例，年齢が 12 才未満の症例および基礎疾患による死亡などで判定不能例は本集計から除いた。

疾患別にみると起炎菌の性質上，尿路感染症が 250 例で最も多く全体の 78% を占め，そのほとんどが慢性複

雑性症例であった。ついで気道感染症 40 例，外科感染症 29 例，敗血症 1 例の順であった。

年齢は 12~89 才に分布し，60~70 才台に多く，性別では男性が 71% を占めており，慢性尿路感染症の比率とほぼ相関していた。

1 日投与量別では 500 mg および 1,000 mg の症例が 80% と多く，また全症例中 316 例 (98%) が 1 日 1,000 mg 以下の投与量であった。

投与方法別では筋注例 63%，静注および点滴静注例が 36% で，1 日投与量 750 mg 以下ではほぼ全例が筋注

表 1 臨 床 効 果

感 染 症	単 独 感 染 (230)					混 合 感 染 (20)					合 計
	著効	有効	稍効	無効	有 効 率*	著効	有効	稍効	無効	有 効 率*	
敗 血 症 (1)	—	1	—	—	100% (1/1)	—	—	—	—	—	100%
尿 路 感 染 症 (250)	37	73	8	69	58.8% (110/187)	7	19	2	35	41.3% (26/63)	54.4%
気 道 感 染 症 (40)	3	9	5	8	48.0% (12/25)	—	6	2	7	40.0% (6/15)	45.0%
外 科 感 染 症 (29)	1	13	2	1	82.4% (14/17)	1	3	5	3	33.3% (4/12)	62.1%
合 計 (320)	41	96	15	78	59.6% (137/230)	8	28	9	45	40.0% (36/90)	54.1%

* 有効率 = $\frac{\text{著効} + \text{有効}}{\text{著効} + \text{有効} + \text{稍効} + \text{無効}} \times 100$

表 2 細 菌 学 的 効 果

感 染 症	単 独 感 染 (230)				混 合 感 染 (90)							
	—*1		+*2		—				+			
共 存 菌					—				+			
投 与 後 出 現 細 菌	—	+	—	+	—	+	—	+	—	+	—	+
敗 血 症 (1)	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
尿 路 感 染 症 (250)	68	49	56	14	12	14	16	4	3	2	10	2
気 道 感 染 症 (40)	11	3	11	—	4	—	3	3	1	1	2	1
外 科 感 染 症 (29)	8	1	8	—	4	1	2	2	1	—	1	1
合 計 (320)	88	53	75	14	20	15	21	9	5	3	13	4
緑 膿 菌 消 失 率	141/230 (61.3%)				65/90 (72.2%)							
	206/320 (64.4%)											
共 存 菌 消 失 率	43/90 (47.8%)											
投 与 後 出 現 細 菌 出 現 率	67/230 (29.1%)				31/90 (34.4%)							
	98/320 (30.6%)											

*1 — : 菌の消失, *2 + : 菌の存続または出現

表3 疾患群別，緑膿菌消失率，共存菌消失率および投与後出現細菌出現率

感 染 症	項 目	単 独 感 染	混 合 感 染	計
尿 路 感 染 症	緑膿菌消失率	117/187 (62.6%)	46/63 (73.0%)	163/250 (65.2%)
	共存菌消失率		31/63 (49.2%)	
	投与後出現細菌出現率	63/187 (33.7%)	22/63 (34.9%)	85/250 (34.0%)
気 道 感 染 症	緑膿菌消失率	14/25 (56.0%)	10/15 (66.7%)	24/40 (60.0%)
	共存菌消失率		6/15 (40.0%)	
	投与後出現細菌出現率	3/25 (12.0%)	5/15 (33.3%)	8/40 (20.0%)
外 科 感 染 症	緑膿菌消失率	9/17 (52.9%)	9/12 (75.0%)	18/29 (62.1%)
	共存菌消失率		6/12 (50.0%)	
	投与後出現細菌出現率	1/17 (5.9%)	4/12 (33.3%)	5/29 (17.2%)
計	緑膿菌消失率	141/230 (61.3%)	65/90 (72.2%)	206/320 (64.4%)
	共存菌消失率		43/90 (47.8%)	
	投与後出現細菌出現率	67/230 (29.1%)	31/90 (34.4%)	98/320 (30.6%)

で、また1日1,000 mg以上では静注または点滴静注投与が主体となっていた。

投与日数では対象疾患中に尿路感染症が多いことから5日間および7日間が主体であり、70%が1週間以内に投与され、さらに95%が2週間以内であった。なお最長投与期間は73日、最高総投与量は68.5gであった。

本剤の細菌学的な特徴を考慮し感染型態別に各疾患群別の臨床効果ならびに細菌学的効果を検討した。感染型態では単独感染例230例(72%)、混合感染例90例(28%)であり各疾患群別に混合感染率をみると尿路感染症では25%、気道感染症で38%、外科感染症で41%と外科感染症での混合感染率が高かった。

次に疾患群別臨床効果では、表1に示すとおり全症例の有効率が54%で、これを混合感染と単独感染別にみると単独感染では60%、混合感染では40%となり、ほ

ぼ尿路感染症の有効率と平行していた。またいずれの疾患群でも混合感染に比べ単独感染における有効率がすぐれていた。とくに外科感染症では単独感染の有効率が80%を上回る成績となっており、難治性疾患といわれる緑膿菌感染症でこのように高い効果が得られたことは今後注目すべき点であろう。さらに気道感染症あるいは外科感染症では症例も少く断定的なことは差し控えたいが緑膿菌性膿胸や角膜潰瘍に対して優れた効果が認められており今後の検討が期待される。

細菌学的効果については、表2,3に示すとおり緑膿菌消失率、共存菌消失率および、投与後出現菌出現率を各疾患群で検討した。疾患全体では緑膿菌消失率が64%であり、単独感染と混合感染では、単独が61%混合が72%と混合感染における緑膿菌消失率が単独感染を上廻り、いずれの疾患群でも同様の傾向であり、臨床の有効率と逆の結果となっていた。いずれにしても緑膿菌の消失率が混合感染時でも低下していないことは重視すべき点であろう。

なお混合感染の際の共存菌でも約50%が消失しており、投与後出現細菌出現率30%と共に興味ある点である。

従来の抗緑膿菌剤が無効であった症例に本剤が投与された場合の細菌学的効果を表4に示す。アミノ配糖体無効例では34例中24例で緑膿菌が消失し消失率71%また減少を含めた除菌効果では34例中27例(80%)に認められており、臨床的にも交叉耐性がないことが立証された。一方、同様の作用機序を持つペニシリン系薬剤では緑膿菌消失率が42例中22例(52%)で減少を含めた除菌率では42例29例(69%)と若干低下していた。全体では、61%に菌の消失があり74%に除菌効果が認められた点、充分評価の対象になろう。

表4 他剤無効例に対する細菌学的効果

Cefsulodin 投与前の使用薬剤		症例 数*	細菌学的効果				消失率	
			陰性化	菌交代	減少	不変		
抗 緑 膿 菌 作 用 (+)	ア ミ ノ 配 糖 体 系	GM	17	7	4	3	65%	
		DKB	8	4	2	2	75%	
		AMK	5	4	1		100%	
		TOB	2	1	1		100%	
		その他	2			2	0%	
	ペ ニ シ ン 系	CBPC	10	2	4	1	3	60%
		SBPC	12	6	2	2	2	67%
		その他	16	3	2	4	7	31%
	そ の 他		4	3			1	75%
	計		76	30	16	10	20	61%

* 延べ症例数

副作用としては、とくに重篤なものは認められず、従来の薬剤と比較して少ない部類に入ると考えられ、1日量が1g以下の症例がほとんどであったにせよ重症難治性疾患では宿主抵抗性が低下していることが多いことを勘案した場合、比較的低毒性の薬剤でしかも低用量で緑膿菌を除去できることは充分評価してよいと考えられる。

基礎ならびに臨床評価におけるまとめとして、

1. 世界初の抗緑膿菌作用を有するセファロsporin剤であり、その抗菌スペクトルはほぼ緑膿菌に限定される。

2. 臨床分離緑膿菌の感受性分布では 10^8 /mlで6.25 μ g/ml, 10^6 /mlで1.56 μ g/mlにピークがあり、ほぼアミノ配糖体と同程度であり、かつアミノ配糖体とは交叉耐性がない。

3. 各種細菌の産生する β -lactamaseに対して、強い抵抗性がある。

4. 吸収・排泄面では胆汁中への移行は少くほとんどが腎を介して尿中に排泄され、生体内では代謝されない。血中半減期は約1.4時間でCEZとCERの中間位に位置する。

5. 臨床面では上記の基礎的成績を反映する成績が得られ、緑膿菌感染症に対して1日500~1,000mgの投与量で優れた臨床効果ならびに細菌学的効果が認められた。とくに細菌学的効果では、単独感染・混合感染と比較した場合、緑膿菌に対する除菌効果は混合感染時でも低下することなく70%を上回る結果であった。この事実は尿路系の比較試験でも証明された。

さらに従来の抗緑膿菌剤が無効であった緑膿菌感染例でも優れた緑膿菌消失効果が認められた。

一方、投与後出現細菌の認められる頻度がやや高い傾向にあったが今後混合感染時の緑膿菌と他菌種との関係と合わせて、混合感染モデルでの検討が望まれる。

6. 副作用としては問題になるものもなく、発現頻度も少なかった。

(新薬シンポジウム 3)

Cefuroxime

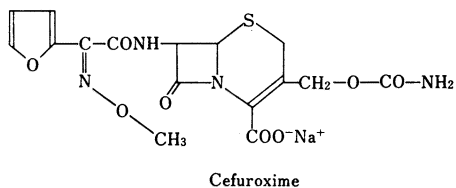
司会のことば

司会 中川 圭一

東京共済病院

Cefuroximeは英国Glaxo社で開発された新しい注射用半合成セファロsporin剤である。本剤の化学構造は次記のとおりであり、7-アミノセファロsporin酸の3位にCarbamoyloxymethyl基を、また、7位のAmino

基に2-methoxyiminofurylacetic acidを結合させることによって生体内では代謝されず、 β -ラクタメースに対する抵抗性を強めたものである。



したがって本剤の抗菌スペクトラムは従来のセファロsporinのそれよりも広く、 β -ラクタメース産生菌に対しても効果を示し、とくに本剤は大腸菌や*Klebsiella*のセファロsporin耐性株や*Proteus group*, *Enterobacter*, *Citrobacter*にも効果を示す。また本剤は、*H. influenzae*や*N. gonorrhoeae*に対して、これまでのセファロsporin剤の中では最も強い効果を示す。しかし、緑膿菌に対しては従来のセファロsporinと同様に効果を示さない。また、本剤の感染防禦効果は菌株によっては本剤の殺菌作用が血清添加により増強されるので、MICに比してすぐれた効果がえられる。

本剤は筋注ならびに静注により投与されるが、その血中濃度のPeakは比較的高く、半減期も1時間前後と比較的長かった。尿中への移行も良好であり、筋注、静注ともに投与後6時間までに投与量の80~90%が生体内で不活化されることなく回収される。臓器内濃度は腎が最も高く、次いで、肺、血清、肝の順であるが、ヒトの胆汁中への移行も比較的良好である。また、血清蛋白との結合率は低く、セファロリジン程度である。

本剤の安全性については急性毒性、亜急性毒性(3カ月)、慢性毒性(6カ月)、腎毒性、生殖試験、抗原性、筋肉刺激性ならびに一般薬理試験等によって検討が進められ、本剤がきわめて高い安全性を有することが認められている。とくに腎毒性についてはセファロチンと同等もしくはそれより軽度であることが認められている。

本剤の臨床研究については欧米諸国で広く実施され、すでに4,000例以上の臨床例が経験されている。英国においては本年4月に市販の承認許可が与えられた。我国においては1976年11月からの本剤の研究会が組織され、基礎ならびに入院患者を対象とした臨床的な検討が進められてきた。

本シンポジウムでは、この研究会での検討成績を中心に、抗菌力、吸収、分布、排泄、代謝および内科、外科、泌尿器科ならびに産婦人科の臨床成績をまとめて報告する。

1) 細菌学的検討

五島 瑳 智子

東邦大学・医・微生物

Cefuroxime は注射用セファロスポリンC系の新誘導体で、菌の産生する β -lactamase に安定であることがもっとも大きな特徴とされている。この物質の抗菌力を *in vitro*, *in vivo* の両面から検討した各施設の成績を集計し、 β -lactamase に対する安定性、殺菌作用などの成績を加え、基礎的評価を行った。協力機関は以下に列記した。(順不同)

群馬大学	微生物学教室
順天堂大学	細菌学教室
順天堂大学	臨床病理学教室
東邦大学	微生物学教室
新潟大学	細菌学教室
岐阜大学	微生物学教室
京都薬科大学	微生物学教室
東北大学抗酸菌病研究所	内科
東京女子医科大学	内科
慶応義塾大学	内科
東京慈恵会医科大学	第二内科
東京大学医学部研究所	内科
東京共済病院	内科
富山県立中央病院	内科
大阪市立大学	第一内科
関西医科大学	第一内科
長崎大学	第二内科
長崎大学熱帯医学研究所	内科
熊本大学	第一内科
岐阜大学	泌尿器科
神戸大学	泌尿器科
日本大学	第三外科
名古屋市立大学	第一外科
順天堂大学	産婦人科
社会保険神戸中央病院	産婦人科
川崎医科大学	産婦人科
新日本実業株式会社	東京研究所

1) 抗菌スペクトル

主なグラム陽性菌に対する *in vitro* 抗菌力は、対照の Cefazolin (CEZ) に比べ、*Staphylococcus* では CEZ がすぐれているが、*S. pneumoniae* では、Cefuroxime の MIC が小さく、この菌種に対しては抗菌力がすぐれていた。しかし、*S. faecalis* に対しては両剤とも 100 μ g/ml 以上の耐性を示した。

グラム陰性菌に対しては多くの菌種において Cefuro-

xime の抗菌力が高いが、CEZ に比べ、とくに *Citrobacter*, *Proteus*, *Neisseria* に対する抗菌力がすぐれていた。

嫌気菌に対してはグラム陽性、陰性菌とも CEZ より MIC が大きい例が多く、Cefuroxime の抗菌力が優位を示したのはわずかの株にすぎなかった。

2) 臨床分離株の感受性分布

S. aureus: Cefuroxime の分布は Cefoxitin (CFX) より感性側にあるが、Cephalothin (CET) Cephaloridine (CER), CEZ より抗菌力は弱く、耐性側に分布している。

S. epidermidis: この菌種の感受性分布は *S. aureus* と比べ、 10^8 cells/ml と 10^6 cells/ml の接種では 100 μ g/ml 以上の耐性株の出現率の差が大きかった。しかし、他の4剤との比較は、*S. aureus* とほぼ同様である。

Neisseria gonorrhoeae: 試験株はわずかであるが、CER, CET, CEZ に比べ、もっとも抗菌力が高く、大部分の株が 0.2 μ g/ml 以下で発育を抑制されている。

E. coli: 他の4剤との比較では、著しい特徴はなく、CET よりわずかに感性側に分布している。

Klebsiella: 他の4剤と大きな差はないが、Cefuroxime の分布はもっとも感性側にあり CFX と同レベルである。

P. mirabilis: 他の4剤より抗菌力が強く、もっとも感性側に分布している。

P. vulgaris: CFX もっとも良く、他の4剤のセファロスポリンの抗菌力は劣り、約 80% に耐性を示しており、その差は大きい。しかし、4剤の中では 20% の株に対して Cefuroxime が感性側に分布している。

P.morganii: この菌種に対する分布は *P. vulgaris* に似ているが、感性株の割合はこのほうが大きく、MIC はやや大きい。約 40% が Cefuroxime に感性を示している。

P. rettgeri: この菌種に対する Cefuroxime の抗菌力は CFX と同等であり、セファロスポリン3剤にくらべ、この薬剤に対する感受性は高い。

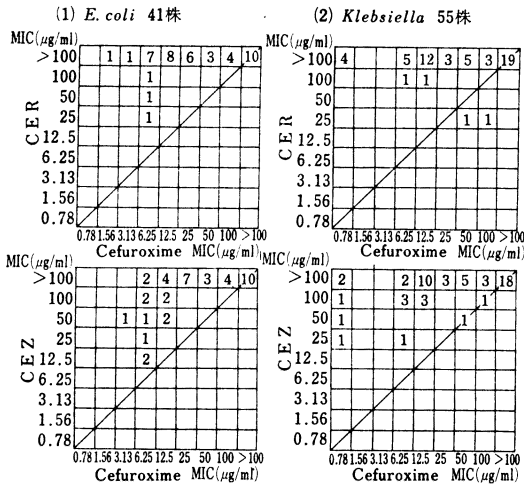
P. inconstans: 感受性分布のパターンは *P.morganii* とほぼ同様であるが、感性株の比率は約 50% が 3.13~12.5 μ g/ml にピークを有し、CFXの次にすぐれた抗菌力を示している。

Serratia: 他のセファロスポリン剤は耐性で、それよりわずかに抗菌力を示すが、80% 以上が 25 μ g/ml 以上の耐性である。

Enterobacter: MIC のピークは 12.5 μ g/ml で、他の4剤よりすぐれている。

Citrobacter: ピークは 6.25 μ g/ml で、他の4剤より感性側に分布している。

図 1 CER 耐性株の感受性相関 (10⁶ cells/ml)



Pseudomonas: *P. aeruginosa* に対しては他の 4 剤同様、全く抗菌力がない。しかし、*P. cepacia* に対しては 50% の株が 25 μg/ml 以下 (ピークは 6.25 μg/ml) の MIC を示し、他剤に比べもっとも抗菌力が高い。

Achromobacter, *Acinetobacter* に対しては抗菌力は示さない。

Haemophilus influenzae: この菌種の Cefuroxime 感受性は、CEZ, CET, CFX に比べて、著しく高く、MIC ピークは 0.78 μg/ml である。

3) CER 耐性株との感受性相関 (図 1)

E. coli, *Klebsiella* の CER 耐性株について CER, CEZ と Cefuroxime の感受性相関は図 1 に示すように

Cefuroxime は高度耐性株を除き、ほとんどが感性値を示している。

4) 殺菌作用

S. aureus, *E. coli* に対する *in vitro* 殺菌作用は MIC 濃度での菌の減少がいずれも CEZ のほうがはやく、Cefuroxime の減少カーブはややゆるやかである。しかし、それ以後の再増殖は CEZ のほうが速やかで、*E. coli* では Cefuroxime は MIC (3.13 μg/ml) でも再増殖はみとめられないが、CEZ では 2MIC (6.25 μg/ml) でも再増殖がみとめられた。

C. freundii では MIC の差も CEZ が大きく 50 μg/ml を示し、Cefuroxime は 6.25 μg/ml であるが、Cefuroxime は 25 μg/ml で再増殖がみられず、CEZ は 50 μg/ml でも再増殖がみとめられる。この差は β-lactamase に対する安定性の差に帰因すると考えられる。

5) β-lactamase に対する安定性

菌の産生する β-lactamase に対する安定性を、Ampicillin (ABPC), CET, CER, CEZ と比較するため、RICHMOND の分類に該当するすべての菌種を用いて各薬剤の分解性をしらべた結果、Cefuroxime は *P. vulgaris* の産生する Cephalosporinase (RICHMOND 分類の Ic) には破壊されるが、Ia (*P. inconstans*, *C. freundii*) には比較的安定であり、Penicillinase を産生する菌からの酵素では、ほとんど分解をうけなかった。

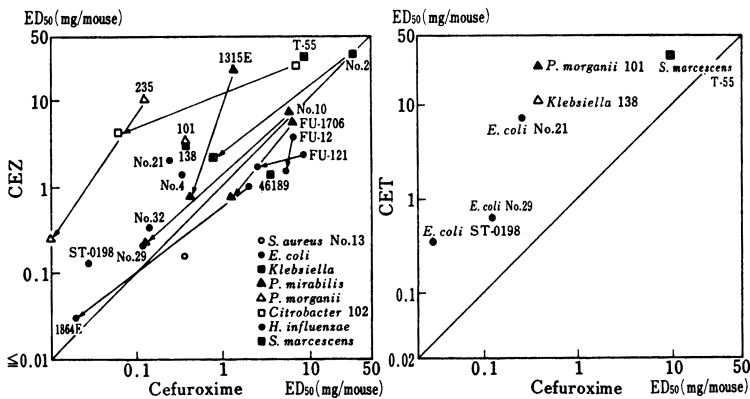
6) マウス感染防禦効果 (図 2)

マウス感染実験における防禦効果を ED₅₀ 値の相関図によって図 2 に示した。CET, CEZ に比べ、2, 3 の株を除き、大部分の株において、明らかに Cefuroxime が優位である。

以上、Cefuroxime の抗菌力の成績をまとめてみる

図 2 マウス感染防禦効果

○←○同一菌株における大量菌攻撃と少量菌攻撃の ED₅₀ 値の変動を示す



と、次のような特徴があげられる。

従来のセファロスポリン剤に比べ、抗菌スペクトルが拡大され、*Enterobacter*, *Citrobacter*, *H. influenzae* に対し、抗菌作用が強いことがみとめられた。

菌の産生する β -lactamase に対する安定性が強く、Penicillinase 型の酵素には安定であり、Cephalosporinase 型では *P. vulgaris* の産生する Ic 型の酵素でだけ不活化される。したがって、CER, CET, CEZ に耐性の株にも有効である。

2) 吸収, 排泄, 体内分布

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

Cefuroxime の吸収, 排泄, 体内分布, 代謝などにつき, 24 研究機関の成績を集計し, 以下の結果をえた。

1. 血中濃度

1) 健康成人の場合

本剤 500 mg, 750 mg および 1,000 mg を 1 回筋注した際の最高血中濃度は投与後 15 分で, それぞれ 21.5 $\mu\text{g/ml}$, 22.3 $\mu\text{g/ml}$, 27.7 $\mu\text{g/ml}$ の値をとり, その後は 1.1~1.5 時間の血中半減期をもって減少した。750 mg および 1,500 mg 1 回静注後 15 分の血中濃度は 52.0 $\mu\text{g/ml}$, 93.5 $\mu\text{g/ml}$ であり, 以後 0.9~1.1 時間の血中

図 1 点滴静注 (健康成人) One Compartment Model

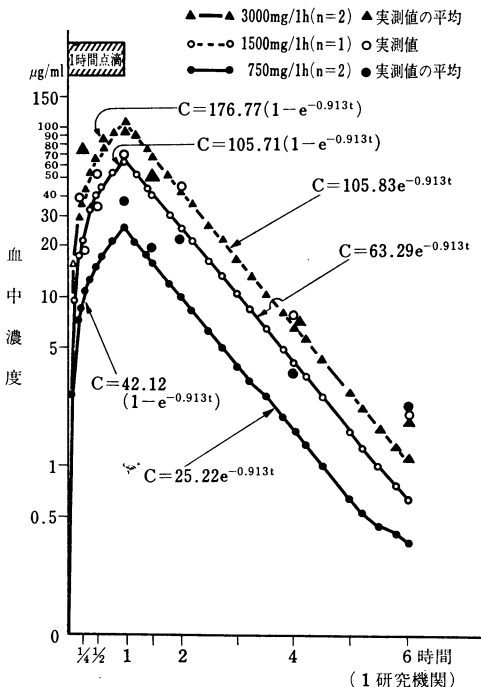
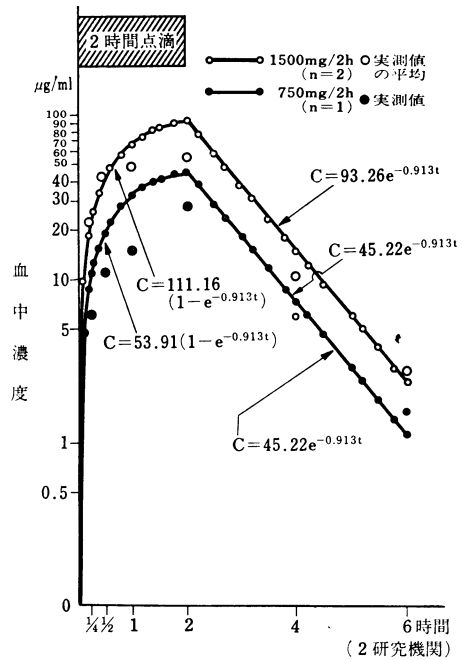


図 2 点滴静注 (健康成人) One Compartment Model



半減期で減少した。750 mg, 1,500 mg および 3,000 mg を, それぞれ 1 時間かけて点滴静注した際の血中濃度推移は図 1 のとおりであり, 血中半減期は 0.9~1.1 時間であった。また 750 mg および 1,500 mg の 2 時間点滴静注時には, 最高血中濃度値は点滴終了時に, それぞれ 28.0 $\mu\text{g/ml}$, 56.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 以後は 1 時間点滴静注の際と類似の推移をとりながら減少した (図 2)。

2) 腎機能障害者の場合

腎機能障害時には, その障害程度に応じて本剤の血中濃度は延長したが, 血液透析によって血中半減期には, かなりの短縮がみられた。

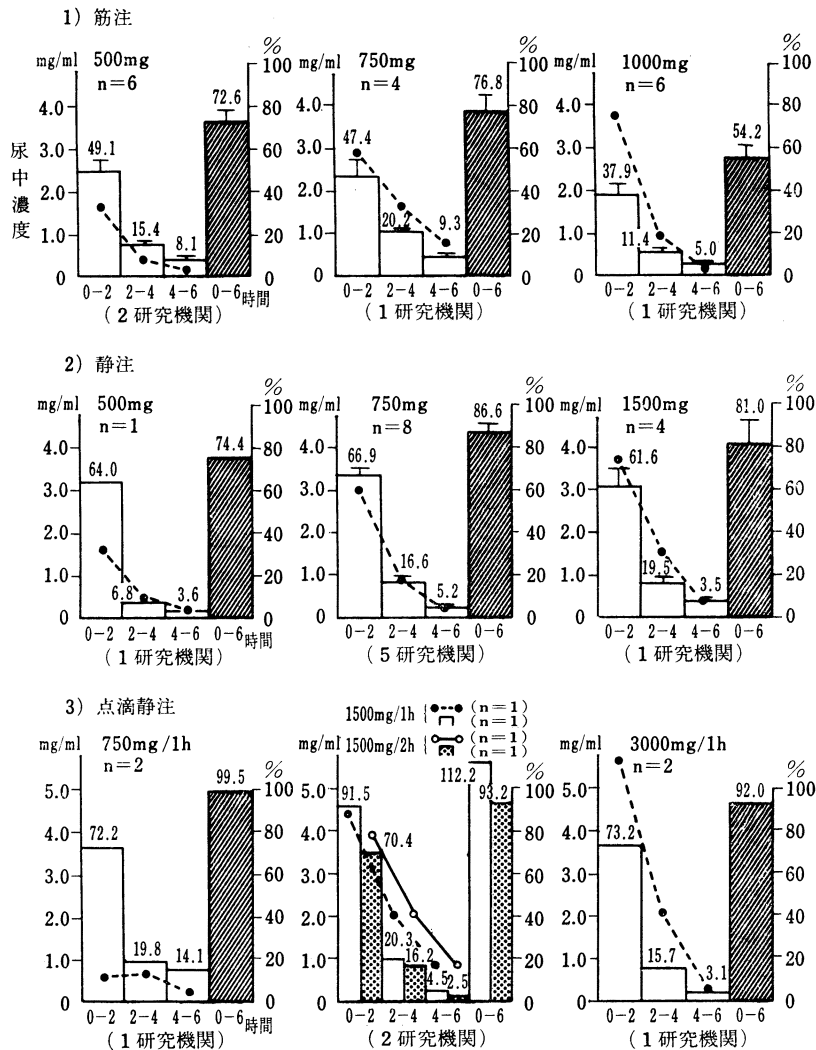
2. 尿中排泄

健康成人における本剤の投与量, 投与法別尿中濃度は, 500 mg 投与例でも最初の 2 時間で 2,000 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度に達し, また多くの場合, 6 時間までに 75% 以上の尿中回収率がえられた (図 3)。一方, 腎機能障害者では, 尿中回収率の低下がみられた。

3. 胆汁中移行

本剤 1,500 mg 静注時の胆汁中濃度は, 胆のう管開存例では, 静注 1.5~2.5 時間で最高約 100 $\mu\text{g/ml}$ に達した。一方, 胆のう管閉塞例でのそれは極めて低値を示したが, この場合でも胆のう組織中には静注 1~3 時間後, 約 50 $\mu\text{g/ml}$ の濃度がえられた。本剤投与 6 時間までの胆汁中回収率を Cefazolin と比較した成績では, 本剤の 0.15~0.2% に対して, Cefazolin は 0.04~0.14%

図 3 尿中排泄 (健康成人)



であり、本剤の胆汁中移行は Cefazolin より優れていることが示唆された。

4. その他の体液および組織移行

1) 喀痰：本剤 750 mg, 1 時間の点滴静注で、喀痰中に最高約 0.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の移行がみられた。

2) 脾液：本剤 750 mg の静注 15 分後に血中濃度の約 1/6 の脾液内濃度がえられ、以後漸減した。

3) 前立腺：前立腺には静注後比較的すみやかに移行し、10~30 分後には血中濃度の 1/3~1/2 程度となり、以後も 6 時間以上にわたって検出可能であった。

4) 臍帯血、羊水および母乳：本剤 750 mg 静注時の臍帯血および羊水中濃度は、前者で静注 30 分後、後者では 3 時間後に、それぞれ最高値 11.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 14.3 $\mu\text{g}/$

ml を示した。本剤の母乳中への移行は 0.2~0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度であった。

5. 代謝

本剤投与後のヒト尿中には抗菌活性を有する代謝物は認められなかった。

6. 動物での体内分布

本剤投与後のヒト尿中には抗菌活性を有する代謝物は認められなかった。

6. 動物での体内分布

本剤の腎内濃度は Cefazolin とほぼ同等であり、肝内濃度は Cefazolin より高値を示した。ビーグル犬での胆汁中移行は Cefazolin にくらべてかなり良好であり、投与後 24 時間までの回収率も Cefazolin の約 1.6% に対

して、本剤では約4%であった。

3) 臨 床

a. 内 科

三 木 文 雄

大阪市大内科

(原稿未着)

b. 泌尿器科

名 出 頼 男

保健衛生大泌尿器科

(1) 解析対象例

総症例数は203例に達したが、除外例を差引くと、184例が、解析可能対象となった。内訳は男性142例、女性42例で、年齢分布は、主として慢性症を対象とするため、70才台に48例と最も多く、60才台36例、40才台28例がこれに次いだ。

(2) 疾患別臨床効果

生ず全184例を起炎菌の如何かに係わらず、主として主治医判定にもとづいて臨床効果を疾患別に集計した。どの例の判定においても、細菌学的効果との間にも特別な矛盾は見られなかった。

疾患内容は当然のことながらいわゆる複雑性つまり何等かの基礎疾患を有する慢性症が148例と圧倒的に多く、男性性生殖器感染症26例、急性症10例であった。慢性症は全体では56.8%の有効率を示したが、前立腺術後感染症だけについて見ると25%と極めて低率であった。これは、この種感染症で、何等かの尿路通過不全状態(膀胱機能の2次的不全等)等があるものにだけ感染症が起き易いという、やや特殊な要因が含まれるためと考えられる。

この臨床効果を投与量別にまとめて見たが、投与量の多い群に難治度の高いものが多いためあって、むしろ有効率が低い傾向さえ見られた。

(3) 分離菌別細菌学的効果

Cefuroxime 投与後、細菌が全く消失したものと、 10^8 /ml以下に減少したものを併せて見ると、大腸菌感染では当然81.5%と高率であり、また *Klebsiella-Enterobacter* 群でも約60%、*Proteus* 群でも約60%となるが、Gram陰性菌群だけの混合感染、緑膿菌群感染、*Serratia*感染では有効率が低かった。これ等は従来cephalosporin 剤の投与対象外と考えられて来たものであるが、*Serratia*、*Pseudomonas* 属の一部にこの薬剤に感性のものがあるとされる試験管内抗菌力試験結果を考え、少し詳しい検討を加えて見た。

まず、*Serratia* は混合感染も併せ21例中12例で菌存続が見られ(5例でカテーテル留置)、一方消失、菌交代は併せて9例に見られた。緑膿菌群では混合感染を併せ29例で、菌存続が見られたのはその中21例(カテーテル留置は9例)で、消失、菌交代を併せると8例という結果であった。

次に菌交代現象において、交代菌として投与後に現われたものについて見ると、全28株中、17株が、緑膿菌を含むブドウ糖非醗酵菌であり、残り11株中、1株が *Serratia* であった。

これ等の細菌学的効果から考えて、*Serratia* は、投与対象菌種に含めてよく、一方一部に感性菌が含まれるというものの *Pseudomonas* 属は(試験管内試験で感性和証明されない限り)、原則として対象外菌種とするのが妥当であろう。

なおカテーテル留置の影響を細菌学的に見ると、43例(混合感染8例)中、27例で消失、減少、菌交代等いわゆる投与前細菌の消失を見た16例で菌存続が見られ、比率としては非留置例(軽症も含まれ疾患層別が全く等しい分布を示さない)と同様の比較をすると%比較で約63%と約76%となり、それほど顕著な差を見ないという結果であった。しかし、菌交代例は全27例中13例が、留置例と高率であった。

これらの検討を踏まえて最終的には、*Pseudomonas* 属を除いた、総合臨床効果を見ることとしたが、その結果では、慢性尿路感染症では64.5%という数字が出た。これは主として慢性症に用いた数字としては妥当なものと思われる。

まとめて見ると、先ず対象菌種としては、従来尿路感染症を起すものとして知られてきた菌種のうち *Enterobacteriaceae* に属するものすべてが相当すると考えられ、*Pseudomonas* 属は *P. aeruginosa* は対象外で、それ以外は、感受性試験で感性和されたものだけを例外的に対象とする程度であろう。

疾患としては、急性および慢性症一般に用い得るが、急性単純性膀胱炎などは当然対象外とすべきである。カテーテル留置中のものも対象外ではないが、全身状態に影響を与えるような症状、症候のあるものとか、あるいはカテーテル抜去可能な時期に用いる工夫が必要であるとか、感染症治療学の一般論的な注意をするのは当然のことである。

c. 外科、産婦人科

中山 一 誠

日本大学第三外科

外科および産婦人科領域における Cefuroxime に対す

る臨床効果を集計した。研究協力機関は外科4機関、産婦人科3機関の計7機関である。解析対象例数は外科68症例、産婦人科39症例の計107症例である。年齢別症例数は、最小17才から最高81才までで、19才以下2例、70才以上は9例である。20才から69才までに96例(89.7%)、と大部分の症例が分布している。1日投与回数と1日投与量別症例数は、1日投与量が1,500mg群で投与回数2回が30例(28.0%)、3,000mg群で同様に2回が23例(21.5%)、2,000mg群で同様に2回が10例(9.3%)が主なものである。使用中投与量を変更した症例が27例(25.2%)認められた。投与方法と1日投与量別症例数は、1日投与量1,500mg群で、静注が24例(22.4%)、3,000mg群での静注が11例(10.3%)、2,000mg群で静注、3,000mg群で点滴がそれぞれ10例(9.3%)が、主な症例である。

疾患別臨床効果について、外科領域68症例の解析では、著効症例と有効症例とを合計したものを有効率とした。軟部組織感染症5例では1例著効、4例有効で有効率100%、創感染2例では1例著効、1例無効で有効率50%、胆道感染症40例では著効7例、有効24例、やや有効1例、無効7例、不明1例で有効率77.5%、腹膜炎5例では有効4例、やや有効1例で有効率80%、腹腔内膿瘍1例は有効症例、横隔膜下膿瘍1例は無効症例、腸閉塞1例は有効症例、呼吸器感染症1例は無効症例、膿胸1例は有効症例、尿路感染症10例では、著効3例、有効7例で有効率100%、敗血症1例は無効症例であった。

外科全症例の小計68例中、著効12例、有効42例、やや有効2例、無効11例、不明1例であり、外科領域での有効率は、79.4%であった。

産婦人科領域39症例については、乳腺炎、乳腺膿瘍2例では、有効1例、無効1例で有効率50%、腹膜炎の1例は無効症例、尿路感染症19例では、著効1例、有効16例、無効2例で有効率89.5%、子宮付属器炎6例では、有効3例、無効3例で有効率50%、その他の骨盤内感染4例では、著効1例、有効3例で有効率100%であった。子宮内感染症4例では、著効1例、有効2例、不明1例で有効率75%、その他の感染症3例では、有効1例、無効2例で有効率33.3%であった。

産婦人科の小計では39例中、著効3例、有効26例無効9例、不明1例で、産婦人科領域での有効率は74.4%であった。

外科、産婦人科領域の総計では107例中、著効15例(14.0%)、有効68例(63.6%)、やや有効2例(1.9%)、無効20例(18.7%)、不明2例(1.8%)であり、有効率は77.6%を示した。

起炎菌別臨床効果では、グラム陽性菌群7例の成績では、有効5例、無効2例で有効率71.4%であった。一方、グラム陰性桿菌群では36例中、著効5例、有効24例、無効7例で有効率80.6%を示した。菌種別では、*E. coli* 90%、*Klebsiella* 40%、*P. mirabilis* 100%、*Enterobacter* 66.7%、*Pseudomonas* 100%、GNR 100%であった。2種混合感染では有効率46.2%、3種以上混合感染では70%であり、全症例107例中66例に菌検出され、有効率は71.2%であった。その他、起炎菌不明例41例の有効率は87.8%であった。

1日投与回数別臨床効果は、1回投与75%、2回投与76.1%、3回80.0%、回数変更群では1回~2回が91.7%、2回~3回が66.7%であり、とくに有意差は認められない。投与方法別臨床効果では、点滴、筋注群100%であった。1日投与量別臨床効果では、750mg群75%、1,500mg群71.0%、2,000mg群100%、2,250mg群71.4%、3,000mg群69.6%、4,500mg群100%であった。投与方法別臨床効果では何れの方法を用いた群でも有意差は認められなかった。

年齢別臨床効果は、17~29才群86.4%、30~39才群87.0%、40~49才群79.2%、50~59才群60.0%、60~69才群73.7%、70~81才群55.6%であり、70才以上の老令者群では有効率が低い傾向にあった。

他剤無効例に対する臨床効果は疾患別では24例に本剤を使用し、6例著効、13例有効、1例やや有効、4例無効で有効率は79.2%を示した。薬剤別では、セファロsporin系薬剤無効例13例に対しては有効率76.9%、ペニシリン系薬剤無効例13例に対しては有効率69.2%、その他の薬剤無効例5例に対して有効率80%を示した。起炎菌別では、*E. coli* に対しては66.7%、*Klebsiella* 40.0%、*Enterobacter* 100%、*Serratia* は全く無効であり、*Proteus* 50%、*Pseudomonas* 100%、その他25%である。菌未検出に対しては100%を示した。他剤無効例に対する臨床効果は68.6%であった。

d. 副作用

中山一誠

日本大学第三外科

内科、泌尿器科、外科、産婦人科頭域の副作用について集計した。総投与例数は感染予防に使用した症例も含めて総計635症例である。副作用の種類は1)発疹、薬疹等アレルギーと考えられるもの、2)疼痛、血管痛等の局所作用、3)検査値上異常を示したものの3つに分類した。1)のカテゴリーでは635例中15例(2.4%)で、その内訳は発疹・薬疹7例、痒痒感3例、しびれ感2例、発熱1例、リンパ腺腫脹1例、悪心1例である。

2) のカテゴリーでは 45 例 (7.1%) で、局所の疼痛 44 例、血管痛 1 例である。3) のカテゴリーでは 20 例 (3.1%) で、GOT・GPT の上昇 6 例、GOT 上昇 1 例、GPT 上昇 1 例、好酸球増多 11 例、クームス試験陽性 1 例である。カテゴリー 1) の各科別の副作用の発現頻度は内科 305 症例中 9 例 (3.0%)、泌尿器科 203 症例中 2 例 (1.0%)、外科 88 症例中 3 例 (3.4%)、産婦人科 39 症例中 1 例 (2.6%) であった。1 日投与量と副作用との関係では 15 症例中 14 例は 3,000 mg 以内であり、1 例は 750 mg から 1,500 mg に投与量の変更をおこなったものである。副作用の種類と発現までの日数は、4 日以内に 15 例中 9 例に発現しており、それ以後では、9 日、12 日、13 日、14 日、24 日および 30 日目各 1 例の副作用の発現を認めた。カテゴリー 2) の局所作用の発現頻度は、①点滴 309 症例、②静注 176 症例、③点滴+静注群 27 例においては、何れも疼痛、血管痛は認められなかった。④筋注 106 症例中 37 例 (34.9%) に局所の疼痛を認めた。⑤筋注+点滴群 10 症例では局所の疼痛 3 例 (30.0%)、血管痛 1 例 (10.0%) を認めた。⑥筋注+静注群 7 例では局所の疼痛 4 例 (57.1%) を認めた。全投与症例 635 例中、疼痛を認めた症例は 44 例 (6.9%)、血管痛 1 例 (0.2%) である。カテゴリー 3) の検査値異常発現頻度は 635 症例中 20 例 (3.1%) であるが、実際の測定例数についてみると、GOT、GPT 測定例数 520 例中 6 例 (1.15%) でその内訳は GOT、GPT とも軽度の上昇 3 例 (0.58%)、GOT は軽度の、GPT は明らかな上昇 1 例 (0.19%)、GOT、GPT とも明らかな上昇 2 例 (0.38%) である。GOT だけの上昇例は測定例数 524 例中 1 例 (0.19%) で、軽度の上昇を示した症例である。GPT だけの上昇例は測定例数 520 例中 1 例 (0.19%) で GOT と同様に軽度の上昇を示した症例である。

好酸球増多を示した症例は、測定例数 374 例中 11 例 (2.94%) である。クームス試験陽性例は測定例数 133 例中 1 例 (0.75%) である。

以上、カテゴリー 1) 2) 3) を合計した副作用の発現率は 635 例中 80 例 (12.6%) であるが、疼痛、血管痛を除外した、カテゴリー 1) および 3) の発現率は 635 例中 35 例 (5.5%) であり、この数値が実際の副作用の発現率を示すものと考えられる。

特別発言：腎機能障害患者の吸収、排泄、
ならびに使用法

山作房之輔
水原郷病院内科

Creatinine clearance (Ccr) 60 ml/min. 以上の腎機能正常ならびに軽度障害の 6 例、60>Ccr>30 の中等度

障害の 4 例、30>Ccr>10 の高度障害の 3 例、10>Ccr の 2 例、ならびに血液透析中の 4 例、計 19 例について Cefuroxime 1,000 mg one shot 静注時の血中濃度を、10>Ccr と血液透析中を除く 13 例について尿中濃度を測定した。

Ccr>60 の平均血中濃度半減期 (T/2) は 1.4 時間であったが、腎機能が低下するにつれて延長し、中等度障害群では 2.3 時間、高度障害群では 5.0 時間、10>Ccr では 21.1 時間となった。血液透析中の T/2 は 2.9 時間で、中等度障害群とほぼ匹敵した。

Ccr>60 群の 6 時間後までの平均尿中回収率は 80% であったが、腎機能低下とともに減少し、中等度障害群の 9 時間後までの回収率は 48%、高度障害群では 37% であった。

血液透析中の 4 例を除く 15 例について Ccr と、Cefuroxime の消失速度定数 (K) の相関を求め、 $K = 0.05 + 0.005 \cdot Ccr$ の 1 次式を得た。この 1 次式を用い Ccr 60, 30, 10, 0 の場合の T/2 を $T/2 = \ln 2 / K$ の公式を用いて計算し、その値を 3 倍し、それぞれ 5.9, 10.4, 20.8, 41.6 時間となった。腎機能障害患者に対して腎機能正常者と等しい 1 回量を用いる際には、その患者の T/2 のおよそ 3 倍の間隔で用いるのが妥当とされているので上記の成績を参照として Ccr>60 では 8 時間、60>Ccr>30 では 8~12 時間、30>Ccr>10 では 24 時間、10>Ccr では 48 時間間隔で使用するのが適当と考えられる。

Ccr 70 を腎機能正常の下限とし、Ccr 70 を基準として腎機能障害患者に対して腎機能正常者と等しい間隔で Cefuroxime を用いる際の初回量、維持量を求める計算図表を作製した。

特別発言：Cefuroxime 治療における慢性
複雑性尿路感染症の尿中菌叢の推移

辻本兵博

星ヶ丘厚生年金病院内科

抗生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た。その有意性を Cs-1170 に引き続き、Cefuroxime について検討し、その再現性と有用性を確認した。同時に Cefuroxime の臨床的有効性についても検討した。

研究方法

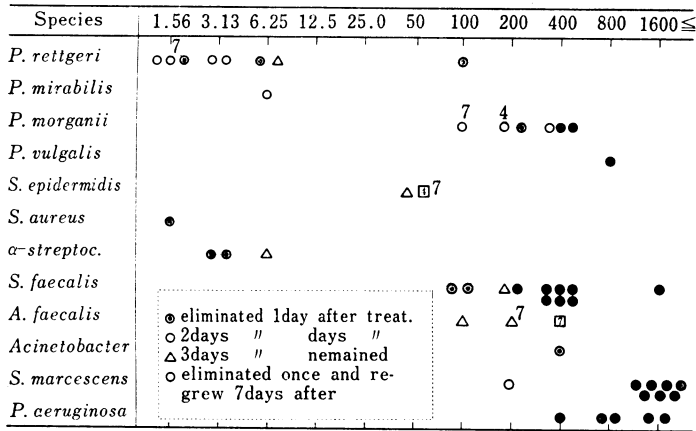
対象患者と治療法：治療対象に脊髄損傷患者の慢性複雑性尿路感染症を選んだ。

第 1 群 17 例 Cefuroxime 0.75g × 2 筋注

第 2 群 12 例 " 1.5g × 2 "

投与期間は 1 週間である。

Fig. 1 Elimination and remains of bacilli detected from urine specimens following cefuroxime administration with relation to bacterial specimens and their MIC



Cefuroxime 投与前1週間以上、ウロサイダル 3.0g を毎日投与し、尿中細菌叢の安定をはかった。

細菌学的検索：治療前と治療7日間の早朝中間尿を毎日、定量培養、検出菌の同定とMICの測定を実施した。10⁴以上検出されたものを研究の対象とした。

研究成績

今回は現在までにえられた、第1群17例についての成績を報告した。

検出菌のMIC：検出された菌株—62株—について（菌量に拘らず）MICを測定した。その成績は他の研究機関での成績によく近似している。*P. rettgeri*は1.56~6.25 μ g/ml に主に分布し、*P.morganii* および *S. faecalis* は主として100~400に、*S. marcescens* と *P. aeruginosa* は800~1,600 μ g/ml に分布している。

尿中細菌叢の推移：Cefuroxime 治療により、尿中菌株はそのMICに平行して、治療日数に応じて消失している。その検出菌の推移の概要を図1に示した。すなわち、25 μ g/ml以下のMICを示す菌株はすべて、治療1~3日後に検出されなくなった。これに属する菌株は *P. rettgeri*, *P. mirabilis*, *S. aureus*, α -streptococci など12株である。このMIC 25 μ g/ml以下を殺菌的効果域 Bactericidal zone と呼ぶ。

MIC 50~400 μ g/mlの範囲は Minimum inhibiting zone 最少阻止域ともいうべきものである。すなわち、*P.morganii* 6株中4株が3日以内に消失し、2株は4日および7日後に再び検出された。そのMICは治療前の100から400へ、200→800とそれぞれ感受性の低下をみた。*S. epidermidis* では、MIC 50の2株が治療3、4日後にそれぞれ消失したが、後者は7日後に再検出さ

れた。しかし、MICには変化をみなかった。*A. faecalis* 3株中3日後2株、7日後に1株が消失した。前者のうち、1株は7日後に再び増殖をみ、MICは200→800へと感受性の低下をみた。*Acinetobacter*, *S. marcescens* 各1株は共に治療1日後に消失した。MIC 100~400と高い割に有効度が明瞭に出現したのは、菌量が10⁵と少なかったためかと考えられる。*S. faecalis*の1株は3日後に消失したが、3株は菌量の減少したものの存続した。

総括

Cefuroxime 感受性の菌株のほとんどは、治療1~3日後に消失し、1日後に9株、2日後に6株、3日後に6株とすぐれた効果を示した。検出されなくなったのは合計25株で、消失後再検出されたのは5株20%で、全く感受性なく存続した菌株は25株である。

治療何日後に菌消失するかは、菌種と検出菌量、1検体中に含まれる菌株数、患者の病態などが複雑に関係している。

一部の菌株に regrowth するのが認められたが、慢性複雑性尿路感染症では容易に想像されることで、このような症例には投与量の増量が望ましい。現在、第2群として Cefuroxime 1.5g 朝夕2回投与例について検討中であり、本剤の dose response もあわせ判明するものと期待している。

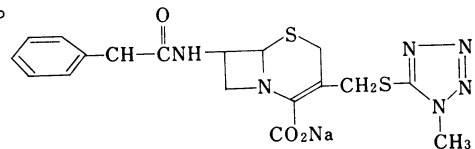
(新薬シンポジウム 4)

Cefamandole sodium

司会に当って

司会 松本 慶蔵
長崎大学熱研内科

Cefamandole sodium は、米国 Eli Lilly 社で開発された注射用 Cefalosporin 系抗生剤で下記の構造式を有する。



米国や諸外国では Cefamandole nafate が1972年に開発され、この薬剤の研究が続けられていたが、この薬剤が加水分解により Cefamandole と nafate に分解するので、蟻酸の安全性に対する考慮から、Cefamandole

sodium として製剤上安定して得られる状況に至った段階で、本邦では上記薬剤の研究が行われることになった。

塩之義製薬研究所によって本剤の安定性、急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、胎仔試験が行われ、本剤の安全性が充分確かめられ、臨床第1相試験が進められた。その結果を得て、全国の主要な施設を中心に Cefamandole 研究会が昭和52年5月6日に発足し、以後3回の研究会を開催し、今日、本剤の臨床評価をも含め、広範な評価が可能と考えられるに至った。Cefamandole nafate も Cefamandole sodium も両者の特徴とされるころは、従来の Cephalosporin 剤に比較し、抗菌力が拡大され、*H. influenzae*, *Enterobacter*, Indole positive *Proteus* にも有効性が高く、殺菌効果も速やかで、Cephalosporinase にも安定であることその他に、胆汁中排泄率も CEZ に比較し高いこと、代謝されないことなどであった。

したがって本邦において実際の臨床分離株における本剤の抗菌力、人体における吸収、排泄、とくに胆汁中移行、それに従来の Cephalosporin 剤が無効とされた上記細菌感染症に対する有効性、適応症、適応細菌、適切な投与方法と投与量を明らかにし、それに加えて、人体における副作用を正しく把握することに、本剤のシンポジウムの目的があると考えられる。とくに各シンポジストには自由な考えの許に上記の視点に立ってまとめられることを要望した。

1) 抗菌力

五島 瑳 智子

東邦大学・医・微生物

Cefamandole (CMD) は注射用セファロスポリンC系の新誘導体で、従来の Cephalosporin 剤に比べ、 β -lactamase に対する安定性がすぐれているといわれている。この物質の抗菌力を検討した各施設の実験データを集計し、Cefamandole の抗菌力の基礎的評価を行った。

この成績は以下の研究機関の協力によりまとめたものである。

研究機関

群馬大学	微生物学教室
順天堂大学	臨床病理学教室
東邦大学	微生物学教室
岐阜大学	微生物学教室
京都薬科大学	微生物学教室
塩野義製薬株式会社	研究所
東京慈恵会医科大学	第二内科
東京大学医科学研究所	内科

慶応大学	内科
東京女子医科大学第二病院	内科
東京共済病院	内科
市立川崎病院	内科
大阪市立大学	第一内科
関西医科大学	第一内科
川崎医科大学	呼吸器内科
九州大学	第一内科
長崎大学	第二内科
長崎大学熱帯医学研究所	内科
熊本大学	第一内科
日本大学	第三外科
名古屋市立大学	第一外科
岐阜大学	泌尿器科
神戸大学	泌尿器科
鹿児島大学	泌尿器科
順天堂大学	産婦人科
川崎医科大学	産婦人科
長崎大学	産婦人科

(順不同)

1. *in vitro* 抗菌作用

1) 抗菌スペクトル

グラム陽性菌:菌種によって差はあるがほぼ Cefazolin (CEZ) と同様であり、Cefoxitin (CFX) よりは抗菌力が強い。

グラム陰性菌:各種の菌に対し、一部に MIC が CEZ より小さく、とくに一部の *Proteus*, *Enterobacter* などに対する抗菌力が強い。*P. aeruginosa* には無効である。

2) 臨床分離株の感受性分布

S. aureus: CMD の感受性分布の MIC のピークは 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、CEZ とほぼ同程度である。Ceph-
alothin (CET). Cephaloridine (CER) より MIC は大きく、CFX より小さい。

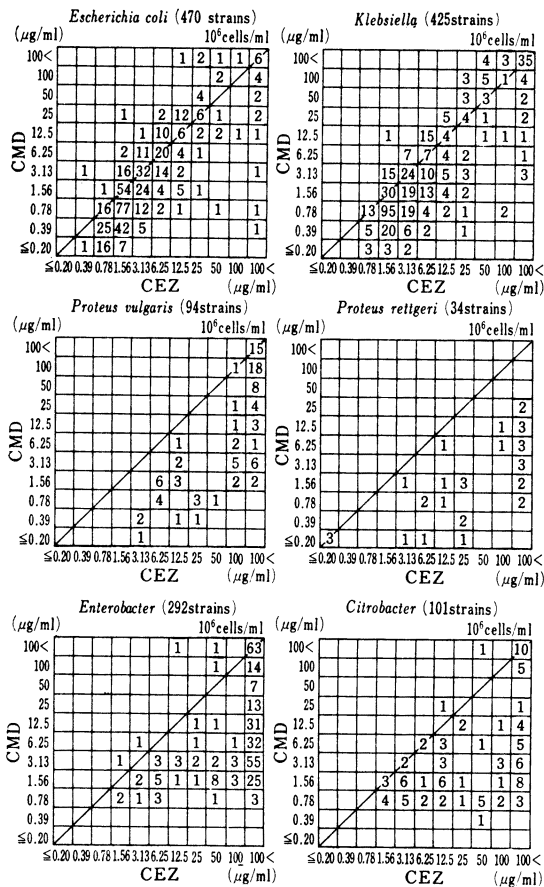
E. coli: 感受性値の累積分布では、CMD がもっとも感性側にあり、ピークは 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ であるが、約 20% を占める耐性株では CFX のほうが感性側に分布する。

Klebsiella: MIC ピークは 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、分布のパターンは *E. coli* と同様である。

P. mirabilis: MIC ピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、他の4剤に比べ 60~80% の株は CMD に対する感受性をもっともすぐれている。しかし 10~20% の耐性株では、CFX のほうが感性度が高い。

P. vulgaris, *P. rettgeri*, *P.morganii*, *P. inconstans* の4菌種は、CER, CET, CEZ に比べ、CMD に対する感

図1 臨床分離株の感受性相関



受性が高い。しかし、ピークは不明瞭で、広汎なMIC域に分布しており、MIC分布曲線はなだらかである。

Enterobacter : 10^6 cells/ml 接種時におけるMIC分布は、CER, CET, CEZ, CFX よりすぐれ、ピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ である。

Citrobacter : 10^6 cells/ml, 10^6 cells/ml 接種とも、CMDの分布が他の4剤に比べてもっとも感性側にあり、 $0.78 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ がMICピークである。

H. influenzae : MICピークは $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ で、他の4剤より明らかに抗菌力が強い。しかしABPCよりは1管程度劣る。

嫌気菌に対する抗菌力は他のセファロスポリン剤に比べて一般にMICが大きい。

3) 感受性相関 (図1)

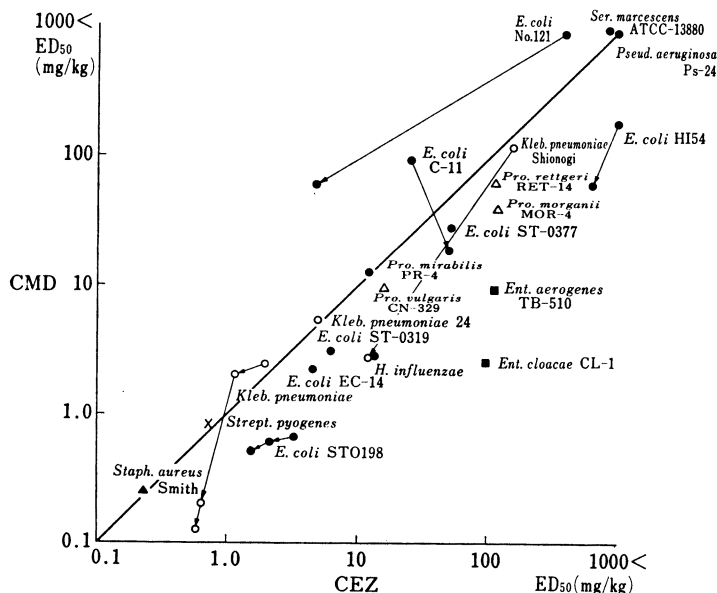
CEZとのMIC相関において特徴的な点は、CEZ耐性でCMDには感性を示すものがあることである。しかし、*E. coli*, *Klebsiella* ではCMD耐性でもCEZで、やや感性を示す株があるのに比べ、*Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* では、両剤に高耐性の株を除けば、CEZ耐性株のほとんどがCMD感性であり、その逆はみとめられなかった。

4) 殺菌作用

MIC濃度で2時間目までの生菌数の減少率は、*E. coli* においてCEZと大差はないが4時間以後の再増殖はCEZのほうが早く、CMDは再増殖がおこっても6時間以後である。

図2 感染防禦試験 (マウスにおけるCMD, CEZのED₅₀)

○←○ 同一菌株における大量菌攻撃, 少量菌攻撃のED₅₀値の変動を示す。



Klebsiella においては、CMD と CEZ は同様のパターンである。

B. fragilis では MIC で 48 時間後でも再増殖はみとめられなかった。

5) β -lactamase に対する安定性

菌の産生する β -lactamase に対する安定性は、とくにグラム陰性菌の各菌種について、CER, CEZ に比べて安定度が高い。しかし、CFX に比べれば劣る。

嫌気菌、とくに *B. fragilis* の β -lactamase に対しては不安定で、高率に失活する。

6) 血清タンパク結合率

Human serum では CEZ (82%), CET (79%) より CMD の結合率は低く 66% であった。

ウマ、マウス血清でも同様で、猿では CEZ より低く、CET より高い。

2. *in vivo* 抗菌作用

1) マウス感染防御効果 (図 2)

マウス実験感染における治療効果を CEZ との ED₅₀ 値の相関図によって示した。2, 3 の株を除き、大部分の感染例において、CEZ の ED₅₀ より CMD の値のほうが小さく有効性が高いことが示されている。

2) マウス血清中濃度

CEZ と CMD の皮下投与におけるマウスの血清中濃度の比較では、CMD のピークに至る時間は注射後 15 分で、CEZ と同じであるが、ピーク値はやや低く、30 分後の排泄は CMD のほうが早く、CEZ のほうが持続時間が長い。

以上の成績をまとめ、CMD の抗菌力の特徴として次のような結論を得た。

抗菌スペクトルにおいて、これまでのセファロスポリン剤があまり有効でなかった *Proteus* 属の菌種、*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Haemophilus* などに抗菌力を示す。

β -lactamase に対する安定性が、従来のセファロスポリン剤より高く、CER, CEZ 耐性の株にも抗菌力を示す。このことは *in vivo* の感染実験においても確認された。

2) 吸収, 排泄, 分布, 代謝

齊藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

Cefamandole の吸収, 排泄, 体内分布, 代謝などにつき、34 研究機関の成績を集計し、以下の結果をえた。

1. 血中濃度

1) 健康成人の場合

本剤 0.5 および 1g を 1 回筋注した際の血中濃度は、

図 1 1 時間点滴静注

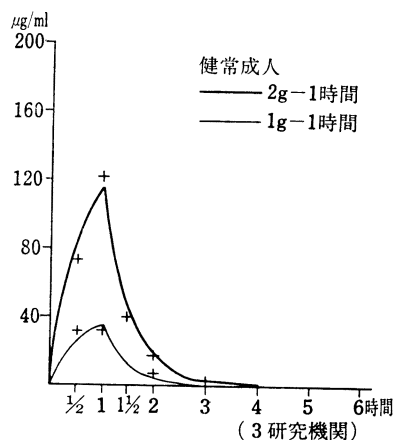
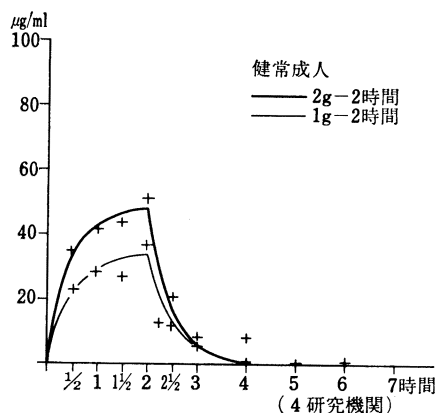


図 2 2 時間点滴静注

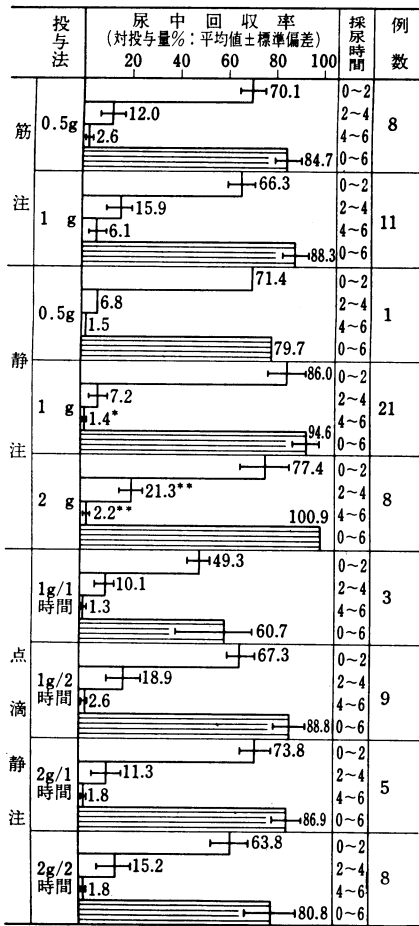


筋注 15 分後に最高値 18.3 $\mu\text{g/ml}$, 33.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し、明らかな dose response が認められた。以後は前者の場合 31.4 分、後者で 43.6 分の血中半減期をもって減少した。0.5g, 1g および 2g を 1 回静注した際の血中濃度は 15 分後に、それぞれ 56.0 $\mu\text{g/ml}$, 77.9 $\mu\text{g/ml}$, 237.0 $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。この際 one compartment model に従って解析すると、血中半減期は 10.3 分, 17.2 分, 21.7 分であり、血中からの消失は比較的すみやかであった。本剤 1 ないし 2g を 1, 2 時間かけて点滴静注した時の血中濃度は図 1, 2 のとおりであり、静注の場合同様に約 20 分の血中半減期で減少した。なお本剤は、Probenecid との併用により、血中からの消失時間に延長がみられた。

2) 腎機能障害者の場合

腎機能障害が進行するにつれて、本剤の血中濃度は高く、かつ遅延した。ことに Creatinine clearance (Ccr) 20 ml/min. 以下の症例で血中半減期の延長が顕著であった。消失速度定数 (K) と Ccr との間には、 $K=0.0416$

図 3 尿中排泄 (健康成人)



+0.0182 · Ccr の一次式が成立した。

2. 尿中排泄

本剤を種々の投与法、投与量で使用した際、多くの場合において2時間までに65%以上、6時間までには80%以上が尿中に回収された(図3)。一方、Probenecidとの併用時には、本剤単独使用時に比べて尿中回収率は低下し、腎機能障害者でも、その障害程度に応じて尿中排泄は減少した。

3. 胆汁中排泄

Cross over 法により本剤の胆汁中移行を Cefazolin (CEZ)のそれと比較した成績では、本剤の胆汁中濃度のほうがやや高値を示し、最高時における対血中濃度比でも、CEZの3.3%に対して、本剤では18.5%と胆汁中移行率のよいことが示唆された。なおGOT正常例での胆汁中移行は、GOT異常例のそれより約4倍の高値を示した。

4. その他への移行

1) 喀痰: 本剤1gを1時間かけて点滴静注した際の

喀痰中濃度は、最高0.15~0.4 μg/ml程度であった。

2) 臍帯血, 羊水および母乳: 本剤1g静注した際の臍帯血中濃度は、最高時で母体血中濃度の約1/2, 羊水中濃度は静注2時間目以降に最高濃度(8.6~10.3 μg/ml)となり、以後8時間以上にわたりかなりの濃度が維持された。本剤の母乳中への移行は0.2~0.4 μg/ml程度であった。

5. 代謝

本剤投与後のヒト尿中には、抗菌活性を有する代謝物は認められなかった。

6. 動物での体内分布

Mouse および beagle 犬を用いて本剤の血中濃度をCEZのそれと比較した結果、本剤の最高値はCEZにくらべて低く、以後の持続も短かい傾向にあることが示された。

Ratでの各臓器内濃度は、腎において最も高く、以下、血清>肝>肺の順であった。

3) 臨床

a. 内科系

鈴木 寛

長崎大学熱帯医学研究所内科

研究機関

北海道大学	第二内科
東北大学	第一内科
東北大学抗酸菌病研究所	内科
新潟大学	第二内科
信楽園病院	内科
東京慈恵会医科大学	第二内科
東京大学医科学研究所	内科
慶応大学	内科
東京女子医科大学第二病院	内科
東京共済病院	内科
都立養育院附属病院	内科
図立霞ヶ浦病院	内科
東京女子医科大学	内科
市立川崎病院	内科
名古屋大学	第二内科
京都大学	第一内科
京都大学結核胸部疾患研究所	内科第一部門
大阪市立大学	第一内科
関西医科大学	第一内科
川崎医科大学	呼吸器内科
広島大学	第二内科
徳島大学	第三内科

九州大学 第一内科 本剤投与症例の総計は 335 例, 他の抗菌剤との併用等
 長崎大学 第二内科 により解析対象から除外した症例 55 例, さらに本剤が
 熊本大学 第一内科 抗菌力を有さない緑膿菌, セラチア, マイコプラズマ感
 長崎大学熱帯医学研究所 内科 染症 16 例を除き, 本剤の解析対象としたものは計 264
 全国 26 研究施設により行われたセファマンドールの 例である。この内訳は呼吸器感染症 136 例, 尿路感染症
 内科領域の検討成績の概略について報告する。 98 例で, この両疾患が全対象の 89% を占めていた。年

Table 1 Clinical effects classified by diagnosis

Diagnosis		No. of cases	Clinical effects					Effective rate (%)	
			Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown		
Sepsis		4	2	1			1	100.0	
Subacute endocarditis		3		1	1	1			
Fever of unknown origin		5		2	1	1	1	50.0	
Respiratory infection	Tonsillitis	2	1	1					
	Acute bronchitis	13	1	11	1			92.3	
	Chronic bronchitis	22	2	13	4	2	1	71.4	
	Pneumonia	66	13	35	9	8	1	73.9	
	Bronchiectasis	9	1	3	2	3		44.4	
	Lung abscess, Pyothorax	16	2	7	4	2	1	60.0	
	Pleuritis	2				2			
	Others	6		5	1			83.3	
	Small total		136	20	75	21	17	3	71.4
Urinary tract infection	Cystitis	Simple	29	4	19	2	3	1	82.1
		Complicated	17	1	10	2	4		64.7
	Pyelonephritis	Simple	39	13	22	1	1	2	94.6
		Complicated	10	3	6	1			90.0
	Urinary tract infection		3	1	2				
Small total		98	22	59	6	8	3	85.3	
Others	Biliary infection	10	2	6		1	1	88.9	
	Peritonitis	1				1			
	Liver abscess	2		1		1			
	Colitis	1		1					
	Others	4		2	1	1			
Small total		264	46	148	30	31	9	76.1	
Cases isolated <i>Pseudomonas</i> or <i>Serratia</i>	Chronic bronchitis	4		2	1	1			
	Pneumonia	5		1	3	1		20.0	
	Other respiratory infection	2				2			
	Complicated pyelonephritis	2		1		1			
	Biliary infection	1				1			
Mycoplasma	Pneumonia	2					2		
Small total		16		4	4	6	2	33.3	
Total		280	46	152	34	37	11	73.6	

令分布では、50才以上が73%、60才以上では58%となり、高年令層での感染症が多く含まれていることを示している。

投与方法としては点滴静注法が54.3%、ついで静注法21.1%、筋注法18.2%である。1日投与量は0.5~3.0gであるが、最多量は2~4g/日で、全症例中に占める率は81%であった。過半数の症例に用いられた投与方法である点滴静注法の1回投与量は98%が1~2g、その点滴時間は2時間が最多で、投回数1日2回が過半数、ついで3回であった。本剤の総投与量としては11~30gが最も多く、その投与期間は過半数の症例において7~14日間である。

本剤の臨床効果を著者らの判定規準により判定し、表1に示した。解析対象となった264症例に対する有効率は76.1%である。なお、有効率の算出は臨床効果の判定が不能となった症例を除いて行った。

疾患別臨床効果を全体的に検討すると、呼吸器感染症136例の有効率は71.4%、尿路感染症98例、85.3%である。

呼吸器感染症の疾患別有効率は急性気管支炎が92.3%と最も高く、肺炎73.9%、慢性気管支炎71.4%、肺膿瘍群60%、最も低いのは気管支拡張症の44.4%であった。これらの有効率は呼吸器感染症の各疾患における病態の差異を反映しているものと考えられる。

起炎菌別臨床効果については呼吸器感染症136例中起炎菌が検出された66症例について検討した。起炎菌別の有効率は *Streptococcus pneumoniae* 87.5% (7/8)、*H. influenzae* 85% (17/20)、*Staphylococcus aureus*

55.6% (5/9)、*Klebsiella* 41.2% (7/18) である。これらの成績と各菌種のMIC成績と臨床効果の相関をみると、*Streptococcus pneumoniae* および *H. influenzae* ではよい相関がみられるが、*Staphylococcus aureus* の場合には解離がみられた。このことについては後述する。

肺炎症例26例の起炎菌別の有効率は *Streptococcus pneumoniae* 100% (4/4)、*H. influenzae* 80% (4/5)、*Klebsiella* 74.3% (5/8) であり、少数例ではあるが、*Staphylococcus aureus* に対する臨床効果は3例中有効1例、やや有効2例とMIC成績と臨床効果の間に解離がみられた。

慢性気管支炎18例の起炎菌別有効率は *H. influenzae* 85.7% (6/7)、*Staphylococcus aureus* 66.7% (2/3)、*Klebsiella* 40% (2/5) と、*Klebsiella* の有効率が低かった。

同一疾患における本剤の臨床効果を解析する方法として、基礎疾患の有無による臨床効果への影響の検討を行った。

表2に示すように、肺炎症例66例の臨床効果からみた有効率は73.9%、これらの症例を基礎疾患の有無により区分し、それぞれの有効率をみると、なし群82.8%、あり群66.7%と両者間に明確な差をみとめた。

基礎疾患あり群で有効率が最も低いものは主として脳卒中からなるその他の項の28.6%、ついで癌およびその他の悪性腫瘍の57.1%である。今回検討した範囲では、基礎疾患としての糖尿病、肝硬変、膠原病或いは肺結核、肺気腫、喘息は臨床効果に影響をおよぼしていなか

Table 2 Clinical effects of pneumonia

Underlying diseases	No. of cases	Clinical effects					Effective rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
None	29	10	14	2	3		82.8
(+) Cancer, Malignant tumor	7	1	3	2	1		57.1
Diabetes mellitus, Liver cirrhosis, Collagen disease	13	1	8	1	2	1	75.0
Pul. tuberculosis, Pul. emphysema, Bronchial asthma	10	1	8	1			90.0
Others*	7		2	3	2		28.6
Small total	37	3	21	7	5	1	66.7
Total	66	13	35	9	8	1	73.9

* : 6 cases of apoplexy and one case of anemia

Table 3 Analysis of fair or poor cases of pneumonia

Clinical effect	No. of cases	Bacteriological effects		Underlying diseases	Doses of CMD
		Before	After		
Fair	9	(-)	(-)	none	1g×2×14
		(-)	(-)	none	1g×3×10
		<i>H. influenzae</i>	(-)	HODGKIN's disease	2g×2×12
		<i>Staph. aureus</i>	(+)	Pul. emphysema	1g×2×26
		<i>Enterococcus</i>	(+)	Lung cancer	2g×3×14
		(-)	<i>P. morgani</i>	Diabetes mellitus	0.5g×3×14
		<i>Staph. aureus</i>	(-)	Pul. emphysema	1g×3×15
		not done		Apoplexy	1g×3×5
		not done		Apoplexy	2g×2×7
Poor	8	no sputum		none	1g×3×14
		not done		none	2g×2×5
		not done		none	1g×3×7
		<i>E. coli</i>	(+)	Reticulum cell sarcoma	2g×2×9
		<i>Klebsiella</i>	(+)	Liver cirrhosis	0.5g×3×22
		not done		Diabetes mellitus	1g×2×7
		<i>Klebsiella</i>	not done	Liver cirrhosis	1g×2×9
		not done		Apoplexy	1g×2×9
		Apoplexy	1g×2×10		

った。

同様に基礎疾患の有無による慢性気管支炎症例の臨床効果からみた有効率はなし群 62.5%，あり群 76.9%と、あり群の有効率が高いが、やや有効例において細菌学的効果を重視した判定を行うと、有効率はなし群 100% (8/8)，あり群 78.6% (11/14) となり、両群共に有効率が著明に上昇した。このように慢性気管支炎において基礎疾患が臨床効果に大きな影響をおよぼさなかったのは、肺炎症例の臨床効果を低下させた脳卒中がみられなかったこと、癌その他の悪性腫瘍が1例と少なかったためと考えられる。

薬剤投与量と臨床効果の関連性をみると、肺炎症例においては薬剤投与量と臨床効果の間に dose response の傾向がみられたが、その他の疾患群においてはその傾向はみとめられなかった。

無効症例の解析が化学療法上の問題点を解析するに役立つとの観点から、臨床効果がやや有効或いは無効と判定された肺炎症例について検討を行った。その結果を表3に示す。起炎菌が *H. influenzae* および *Staphylococcus aureus* で、その臨床効果がやや有効の症例はいずれも基礎疾患を有し、*H. influenzae* の症例はホジキン氏病、*Staphylococcus aureus* の2例のうち1例は肺癌および糖尿病、他の1例は脳卒中に合併した肺炎症例であっ

た。これら3症例中2例は起炎菌が消失し、細菌学的効果は有効と判定されるが、治療の遷延化がみられた。

その他のやや有効、無効例では起炎菌が *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus* であるもの、或いは起炎菌が検出されていない症例も多く、起炎菌検出の重要性を再考させられるものである。

慢性気管支炎のやや有効症例4例の解析を試みると、起炎菌が検出されなかった症例が1例、検出された症例が3例である。起炎菌が *Staphylococcus aureus* の1例と *Klebsiella* の2例は本剤の投与により菌の消失がみられ、細菌学的効果は有効と判定されるが、喀痰量等の臨床効果が明確でなく、やや有効と判定されたものと思われる。これらのことは本剤の薬効とは別に、慢性気管支炎の病態特性を反映しているものであり、判定規準を再考させられる問題点と考える。

以上の成績を総括すると次のとおりである。

1) 投与症例総計 335 例中本剤の解析対象となった 264 例の疾患別内訳は呼吸器感染症 149 例、尿路感染症 98 例が主なものであった。

2) 2~4g/日、1日2回分割、2時間での点滴静注、投与期間は7~14日が過半数を占めていた。

3) 本剤の全体的有効率は76.1%、疾患別臨床効果の主な有効率は呼吸器感染症 71.4%、尿路感染症 85.3%

である。各呼吸器感染症の臨床効果は急性気管支炎において最も秀れ、ついで肺炎、慢性気管支炎、肺膿瘍となり、気管支拡張症は最も低いものであった。

4) 基礎疾患と臨床効果の関連性は肺炎症例において明確にみられ、臨床効果に最も影響を与えた基礎疾患は脳卒中、癌およびその他の悪性腫瘍であった。

5) 臨床効果からみた本剤の dose response は基礎疾患のない肺炎症例群においてだけその傾向がみられた。

6) 呼吸器感染症における起炎菌別の臨床効果は、*Streptococcus pneumoniae* に最も高いが、*H. influenzae* に 85% の有効率を示す点は本剤の有用性を示唆し、特徴的であった。

b. 外科系

石引久弥

慶大外科

Cefamandole (CMD) の外科領域における臨床検討を 12施設で約 1 年間にわたり行った成績を報告する。

CMD 投与症例は 171 例であったが、臨床効果の解析対象となったものは 127 例であった。症例の年齢、性別分布は 60 才代の 28 例を頂点とし、10 才代から 80 才代にわたり、男女ほぼ同数であった。

本剤の投与方法をみると、1 日投与量では 4g (37%) と 2g (30%) が代表的で、投与方法は点滴静注 56%、one shot 静注 29%、筋注 12% であった。静脈内投与は合計 86% と多数で、内科領域の 75% より高率であり、泌尿器系とは点滴静注の多い点が異なっていた。2g/日群では点滴および one shot 静注例が同数に近いのに対し、4g/日群では点滴静注例が 93% を占め、内科領域の 78% を上回っていた。4g/日以上では筋注例はなかった。1 日投与量と投与回数を見ると、製剤の関係もあり、2g/日、2 分割投与が 67% と最も多かった。点滴静注例の 1 回投与量は 1g、2g 例が合計 98% となったが、点滴時間は 2 時間をかけたのは半数で、1 時間、1 時間半かけた例はそれぞれ約 1/4 ずつであった。総投与量を見ると、11~20g 例が 35 例 27% と最も多く、次いで 21~30g が 30 例 23% となった。投与日数では、1~2 週間の症例が 41% を占め、最高投与日数は 21 日間で、この中に最高総投与量の 80g の症例が含まれている。

疾患別に臨床効果を、臨床効果が主治医によって判定された 116 例について解析した。最も多い症例は虫垂炎に由来する限局性腹膜炎を主体とする腹膜炎で、臨床効果を 32 例中 87% に認めた。次は急性胆嚢炎、細胆管炎を中心とする胆道感染症で著効・有効率は 66% と低くなった。術後創感染、表在性軟部組織感染症では共に 80

%前後の臨床効果が得られている。他の major および minor infection を含め、合計すると著効・有効例は 89 例、77.4% となった。CMD の抗菌特性上、除外して考慮すべきであると考えられる *Ps. aeruginosa* 分離症例は 11 例で、その臨床の有効率は 60% となるが、外科領域の感染症に対して行われる切開、排膿、穿刺などの外科処置の影響が強く加味されるので、臨床的評価には慎重でなければならないであろう。

分離菌別の臨床効果を、試料から細菌が分離された 81 例について検討した。単一菌種分離症例中、グラム陽性菌では *Staph. aureus* が 10 例、その他の菌種を含めると 15 例で有効率は 80% であった。グラム陰性菌では、*E. coli* が 22 例と最も多く、その有効率は 86% に達していた。その他、*Klebsiella*、*Proteus* などの分離された症例を含めると、総計 77% の有効例が得られたことになった。分離菌別の臨床効果の面では *Klebsiella*、*Ps. aeruginosa* 感染症における有効率の低値が目立っていると言えよう。

分離菌別の細菌学的効果を解析すると、グラム陽性菌では *Staph. aureus* の 10 例中 6 例に菌消失が認められ、グラム陽性菌例全体としては 15 例中 10 例 66% に菌消失効果が得られた。グラム陰性菌では *E. coli* の分離された 22 例中 15 例 93% に細菌学的効果を認めたが、*Klebsiella* と *Proteus* では 60% だけに菌の消失が見られ、*Ps. aeruginosa* では 33% に細菌学的効果が得られたに過ぎなかった。以上の単一菌種の分離された 65 例を平均すると 36 例 69% に CMD 投与による細菌学的効果が得られたことになった。

臨床効果と 1 日投与量と関連を見ると、1g 群 10 例で 90%、4g 群 47 例で 84% が著効・有効例と判定された。1 日の投与回数別では、1 日 2 回投与群 86 例中 80% に臨床効果が得られている。これらの 1 日投与量・投与回数を総合して検討してみると、1 日 1.5g 以下投与群では 2~3 分割投与で成績が良好であるが、軽症々例における効果と言えよう。これに対して、2, 3, 4g 投与群は中等症と重症例が一部含まれているためと考えられるが、投与回数による相異は明らかではなく、1 日 3g、3 分割投与例での有効率はかえって低い値を示した。1 日 4g、2 分割投与例では症例数も多く、しかも、84% と最も高い臨床効果を得ている点は注目された。1 日 5g 以上の投与症例は少数で、臨床効果は最も低率となっているが、感染症としての重症度、基礎疾患の併存等の条件があったことを考慮する必要があると思われる。

今回の検討症例中 24 例を占める胆道感染症例中、資料の利用出来た 22 例について解析を行った。胆道感染症は重篤な敗血症からさらに DIC、ショックに進展する

可能性が、腹膜炎とともに強い傾向が認められている。しかも、腹膜炎にくらべて、胆道のドレナージの困難な症例が多く、とくに総胆管、胆門部の悪性腫瘍による胆道狭窄、閉鎖症例を扱う機会が増加し、積極的に肝切除、胆道再建を行うことが試みられている現状から考えると、今後も増加する可能性の強い難治性の外科的感染症に相当する。しかも、これら症例の基礎条件として肝機能障害が全例に存在する点から、ここでは肝機能とCMDの臨床効果との関連を検討した。肝機能の指標として、GOT, GPT, 総ビリルビン値をとってみると、投与前のこれらの値の上昇に従って、臨床効果の低下が明らかであった。すなわち、3者の値が正常範囲にあった症例では70~80%の有効率が認められたのに対し、異常値を示した場合は3者とも、有効率は約1/2に低下している。また、1日投与量、投与回数と臨床効果の関連をみると、1日3g投与例で75%の有効率が出ていたが、さらに1日4~6gに増量すると有効率は85%に上昇した。投与回数は製剤の関係もあるが、2, 3回投与例で70%の臨床効果が得られている。この点から、CMDの胆道感染症に対する1日投与量としては4g以上が望ましいと考えられる。

CMD投与に先行した他抗生剤投与と本剤投与による臨床効果との関連を検討した。その成績をまとめると、CEX, CET, ABPCが投与されていた場合は、本剤の臨床効果が得られやすく、これに対して、CEZ, CBPC, SBPCがすでに投与されている場合は臨床効果が得にくい傾向があった。今回の検討症例の分離菌種と、*in vitro* 抗菌特性からみて、予想されるところであり、CMDのセファロスポリン剤中の位置づけを示唆する成績と考えることが出来る。

検討症例には23例の術後感染予防を目的としたCMD投与例があったが、臨床効果の評価から除外した。その理由は、統計学的な分析に耐える計画的な試みが行われていなかったためである。最も頻度が高く、判定が容易な創感染予防を目標にしても、多施設にわたり、同程度、同数の対照群を必要とする検討は短期間の少数例では実施出来ない。しかし、外科領域での術後感染予防のための抗生剤の投与量は、感染症の治療に使用する投与量をはるかに上回ることは充分考えられるので、この領域の成績が将来、得られる努力は払われるべきものと思われる。この基本的な問題はおくとして、今回得られた成績から若干の考察を加えたい。第1は、種々の術後感染予防を目的としてCMDを投与された症例には本剤によると思われる副作用は全く認められなかったことである。第2は、胃切除症例の術後腹腔内滲出液中へのCMD移行をみると、1日平均濃度は2~3 $\mu\text{g/ml}$ で、滲出液

が急激に減少する第2病日においても、他剤と異なり移行が認められた点である(資料, 90頁)。この濃度は、*in vitro*の成績から、*E. coli*の約80%以上の株の発育を阻止する値であり、血中濃度の上昇時には、平均値を上回る濃度が得られる時点もあることが、充分、予想されるので、本剤の術後投与の感染予防効果は期待しうると考えられる。

c. 泌尿器科・産婦人科系

熊 沢 浄 一

九州大学泌尿器科

泌尿器科12機関から227例、産婦人科6機関から66例、合計293例が薬効評価対象疾患として集計された。産婦人科からの1例は他の抗菌剤が併用されていたので以後の検討対象から除外した。すなわち実際の検討対象例は292例である。

泌尿器科領域では男155例(68.3%)、女72例(31.7%)に投与されており、年齢分布は50才以上が全体の75.9%と高年齢層に多く使用されていた。1日の投与量としては3g(37.9%)、4g(23.8%)、2g(21.1%)、1.5g(15.4%)、1g以下と6g(共に0.9%)の順であり投与回数は2回(64.8%)、3回(30.4%)、1回(4.4%)、4回(0.4%)の順であった。投与量と投与回数を組み合わせると1日3gの1日2回分割投与(23.7%)と1日4gの1日2回分割投与(23.3%)が多く認められた。総投与量は11~20gが127例、投与日数は5日間が196例と最も多く投与方法はone-shot静注159例(70.0%)、点滴静注35例(15.4%)、筋注33例(14.6%)とone-shot静注が大半であった。

本剤の投与非適応症例と考えられる緑膿菌、セラチア感染例を除いた170例の総合臨床効果を検討すると著効46例、有効62例、やや有効8例、無効46例、判定不能8例であり、判定不能例を除いた有効率は66.7%となる。疾患別に検討すると単純性膀胱炎1例は著効、複雑性膀胱炎94例は著効15例、有効37例、やや有効6例、無効31例、判定不能5例で有効率は58.4%、単純性腎盂腎炎6例は著効4例、有効2例で有効率100.0%、複雑性腎盂腎炎54例は著効20例、有効17例、やや有効1例、無効14例、判定不能2例で有効率は71.2%であった。ちなみに緑膿菌、セラチア分離症例は57例であり著効2例、有効7例、やや有効2例、無効45例、判定不能1例であり有効率は16.1%と当然のことながら低値を示していた。

投与量別に臨床効果を検討してみると1日1.5g投与の有効率は75.9%、2gは62.5%、3gは63.2%、4gは

69.8%であり、投与回数別に検討すると1日1回投与が85.7%、2回が65.1%、3回が68.8%であった。重症例ほど投与量、投与回数が多い傾向があることを留意する必要はあるが、1回0.5g 1日2回(1日1.5g)投与の有効率は75.9%、1回2g 1日2回(1日4g)は71.4%、1回1.5g 1日2回(1日3g)は65.8%、1回1g 1日3回(1日3g)は57.9%、1回1g 1日2回(1日2g)は56.0%であり、投与量と投与回数の組み合わせ別の有効率には著明な差は認められなかった。

分離菌別に臨床効果を、分離株数の多いもの順に検討してみると、*E. coli* 59例で有効率は86.4%、*Klebsiella* 19例は36.8%、*Enterobacter* 17例は23.5%、*Proteus mirabilis* 14例は64.3%であった。ちなみに*Pseudomonas aeruginosa* 19例は15.8%、*Serratia* 18例は11.8%である。細菌学的効果を検討すると、*E. coli*の消失率は86.4%、*Klebsiella* 63.2%、*Enterobacter* 29.4%、*Proteus mirabilis* 64.3%であり、*Pseudomonas aeruginosa* 26.3%、*Serratia* 29.4%であった。

UTI研究会の薬効評価基準(第1版)に準じ上記170例を検討すると、119例が薬効評価対象例となり有効率59.7%となる。この119例の主治医による効果判定を集計すると有効率は63.0%であった。第1群(カテーテル留置、単独感染例)の有効率は35.9%(14/39)、第2群(前立腺術後感染・単独感染例)は40.0%(2/5)、第3群(その他上部尿路感染・単独感染例)は77.8%(21/27)、第4群(その他下部尿路感染、単独感染例)は71.4%(25/35)、第5群(カテーテル留置、混合感染例)は33.3%(2/6)、第6群(カテーテル非留置、混合感染例)は100.0%(7/7)であった。

本剤使用前に何らかの抗菌剤が投与されておりそれが無効であったもの(緑膿菌、セラチア感染例を除く)は61例認められた。これらに対する本剤の有効率は52.6%とかなり高率を示していた。

産婦人科領域の検討対象例65例では20才台が24例(36.9%)、30才台が15例(23.1%)、40才台が12例(18.5%)であり20~30才台に多く投与されていた。1日の投与量としては2g(50.8%)、4g(20.0%)、3g(16.9%)、1.5gと6g(4.6%)、1g以下(3.1%)の順であり投与回数は1日2回(70.8%)、3回(24.6%)、1回(4.6%)の順であった。投与量と投与回数を組み合わせると1日2gの1日2回分割投与35例(49.2%)が最も多く認められ総投与量は11~20gが25例(38.4%)、投与日数は5日間が29例(44.6%)と最も多く認められた。投与方法は点滴静注が34例(52.3%)、one-shot静注27例(41.5%)、筋注4例(6.1%)であり点滴静注投

与がone-shot静注とともに多く施行されていた。

緑膿菌、セラチア感染例を除いた63例の総合臨床効果を検討すると著効11例、有効44例、無効8例となり有効率は87.3%となる。疾患別に検討すると尿路感染18例は著効7例、有効9例、無効2例で有効率は88.9%、子宮内感染症24例は著効4例、有効20例で有効率は100.0%、骨盤内感染症15例は著効なく有効11例、無効4例で有効率は73.3%であった。緑膿菌、セラチア感染例はともに1例ずつであったがすべて無効であった。

投与量別、投与回数別に臨床効果を検討すると1日3g投与例の有効率は100.0%、4gは84.6%、2gは84.4%であり、1日3回投与は93.7%、1日2回投与は86.4%であった。投与量、投与回数を組み合わせると1回1g 1日3回(1回3g)投与の有効率は100.0%、1回1g 1日2回(1日2g)は87.1%、1回2g 1日2回(1日4g)は81.8%であった。

分離菌別に臨床効果と菌消失率を検討すると10株以上分離されたのは*E. coli*の18例だけでありその有効率は94.4%、消失率は88.9%であった。

d. 副作用

河田 幸道
岐阜大学泌尿器科

Cefamandole(以下CMDと略す)の副作用について、全国の研究機関からの成績を集計した。

副作用の検討対象は、総投与症例799例から、CMD以外の抗菌剤が同時に併用された29例を除く770例である。

まず自覚的な副作用は770例中25例(3.2%)、27件(3.5%)に認められたが、このうち投薬が中止された症例は約半数の12例(1.6%)であった。

副作用の内容としては発疹が最も多く11件(1.4%)、ついで消化器症状が10件(1.3%)、静注時の灼熱感が3件(0.4%)、筋注部位の発赤または硬結が3件(0.4%)であった。

副作用発現までの期間は比較的短いものが多く、副作用発現症例の76%にあたる19例が3日以内に発現していた。また1日投与量と副作用発現率との間には明確な関係は認められなかったが、1日1g投与群における発現率が6.5%と最も高く、以後投与量の増加にともないむしろ若干低率になる傾向を示していた。しかし筋注例では一般に1日投与量はすくなく、投与量の多いものは主に点滴静注により投与されていることから、これには投与経路も影響しているものと考えられた。そこで投与経路と副作用との関係を検討したところ、筋注例が最も

高く 5.5%，ついで one shot 静注例が 3.6%，点滴静注例が最も低く 2.1% であった。しかし筋注例に特有な副作用である注射部位の発赤，硬結を除けば，投与経路による副作用発現率には差が認められなかった。

臨床検査値の変動については，薬剤の影響によると考えられる異常出現頻度を，検査項目別に集計した。

まず血液学的検査では，その異常発現頻度は Ht 0.3%，Hb 0.1%，RBC 0.4%，WBC 0.3%，好酸球増多 1.9%，血小板増多 0.2% であり，好酸球増多以外はいずれも 0.1~0.4% ときわめて低率であり，しかも重篤なものは認められなかった。なお直接クームス試験が 131 例に行われているが，陽性例は 1 例も認められなかった。

つぎに肝機能検査では GOT 2.0%，GPT 1.7%，Alp-case 0.3% の異常発現率であったが，異常の程度は比較的軽度のもが多く，また追跡を行ない得た症例では大部分が 1 週間以内に正常値に回復していた。

腎機能検査では BUN 0.3%，S-Cr 0.2% の異常発現率であったが，このほか Ccr の測定が行なわれた 9 例中 1 例に低下が認められている。

臨床検査の異常値出現頻度と CMD の投与量との間には，明確な関係は認め難かったが，血液学的検査に限ってみると，1 日投与量に比例して異常値発現頻度が僅かながら高くなる傾向を示し，また総投与量との関係でも，70g 以上投与群における異常値発現頻度が高い点が注目された。

これらの結果から CMD は，同系統のセファロスポリン，ペニシリン系薬剤の中でも，副作用のすくない部類に属する薬剤であると考えてよいように思われた。

(総括)

松本 慶蔵
長崎大学熱研内科

Cefamandole sodium の抗菌力は，本邦分離の各種病原菌に対してもつよく，従来の Cephalosporin 剤の有する抗菌領域を保持しているほか，大腸菌，肺炎桿菌に対する抗菌力も CEZ に比較し良い結果が得られた。従来の Cephalosporin 剤が無効であったインフルエンザ菌，エンテロバクター，サイトロバクター，インドール陽性変形菌等にも本剤は高い抗菌力を有していることが示されたが，ことにインフルエンザ菌に対しては MIC でみて ABPC の抗菌力に近いほどすぐれている。

吸収・排泄・分布・代謝についての Cefamandole sodium の特色は次のように要約される。

血中半減期は短かいが，投与量に比例した高い血中濃度が得られ，大部分が尿中に排泄され，高い尿中濃度が

得られる。また高い胆汁中濃度が得られ，生体内では代謝されない。

Cefamandole sodium が用いられた全臨床例数は 799 例に達するが，領域別に分けると，内科 335 例，外科 171 例，泌尿器科 227 例，産婦人科 66 例がその内訳である。ただし基礎疾患による死亡 6 例，他の抗菌剤併用 29 例，先行抗菌剤有効 1 例，予防的投与 59 例，小児 5 例の計 100 例を除き本剤の解析症例としたので，その総数は 699 例となる。疾患別に解析症例を分類すると，尿路感染症 48%，呼吸器感染症 22.2%，性器感染症 8%，腹膜炎 5%，胆道感染症 5% の順となり，呼吸器感染症と尿路感染症の合計は約 70% に達する。

年齢・性別症例分布をみると男女差なく，60~69 才 23.7%，70~79 才 21.9%，80~89 才 5.9% でその総計は 51.5% であった。すなわち高年齢層感染症がかなりを占めていると解される。

投与方法別分布をみると点滴静注 41.9%，静注 40.5%，筋注 14.9%，混合法 2.7% であり，経静脈法が 82% にも達した。1 日投与量別分布では 1g 以下から 8g までに分布するが，2g 34.5%，3g 24.7%，4g 23.7% で 2~4g 投与が全体の 83% であり，2g，4g 投与では点滴静注が，3g 投与では静注法で投与されている場合が多かった。点滴静注の場合の時間は，1~2 時間が多く，とくに 2 時間が 57.1% を占めた。かつ点滴静注 1 回量は 2g が最も多く，ついで 1g が多い。

1 日投与量と投回数との関係をみると，先述のように 2~4g が 83% であるが，2 回投与が 66.4% と最も多く，3 回投与は 28.3% でこれにつぐが両者で 94.7% となる。

投与日数と投与総量をみると，5 日~14 日にわたる場合が 84.4% であり，総投与量は 11~30g に中心をおき分布している。

以上を要約すると本剤の臨床検討は，半数以上の高年齢層を含む感染症を対象に，1 日 2~4g の投与量で，点滴静注，静注により 2~3 回の分割投与で 5 日~14 日にわたり投与されたものを中心に進められていたこととなる。

臨床効果の検討を行なうに当っては，本剤に感受性が著明に低い緑膿菌，セラチア，マイコプラズマ感染症を除外したものと，それを加えたものに分けて行ったが，以下とくに断わらない限り上記感染症を除外したものである。

表 1，表 2 に疾患別臨床効果を示した。有効率は著効 + 有効例数を著効 + 有効 + やや有効 + 無効 (判定不能例は除外) で除したものに 100 をかけて示した。

表 1，表 2 中段までは緑膿菌，セラチア，マイコプラ

表 1 疾患別臨床効果 (その 1)

疾 患	症例数	臨 床 効 果					著 効* 有効率 (%)		
		著 効	有 効	やや有効	無 効	判定不能			
敗 血 症	8	2	3	2		1	71.4		
亜急性細菌性心内膜炎	3		1	1	1				
不明熱	5		2	1	1	1			
呼 吸 器 感 染 症	扁桃炎	2	1	1			70.1		
	急性気管支炎	13	1	11	1				
	慢性気管支炎	22	2	13	4	2		1	
	肺炎	68	13	35	10	9		1	
	気管支拡張症	9	1	3	2	3			
	肺膿瘍・肺化膿症・膿胸	17	2	7	4	3		1	
	胸膜炎	3		1		2			
	その他呼吸器感染症	7		5	1			1	
小 計	141	20	76	22	19	4			
尿 路 感 染 症	膀胱炎	単純性	36	7	21	2	5	1	80.0
		複雑性	112	16	48	8	35	5	59.8
	腎盂腎炎	単純性	59	23	31	1	2	2	94.7
		複雑性	65	23	24	2	14	2	90.5
	尿路感染症		5	1	3		1		80.0
小 計		277	70	127	13	57	10	73.8	
性 器 感 染 症	前立腺炎		10	4	5	1			90.0
	副睪丸炎		3	2				1	
	子宮内感染症		24	4	20				100.0
	骨盤内感染症		15		11		4		73.3
	バルトリン腺炎		1				1		
小 計		53	10	36	1	5	1	88.5	

*: 判定不能例を除いて算出

表 2 疾患別臨床効果 (その 2)

疾 患	症例数	臨 床 効 果					著効 有効率* (%)
		著効	有効	やや有効	無効	判定不能	
胆道感染症	31	3	19	6	2	1	73.3
腹膜炎	33	11	17	2	3		84.9
術後創感染症	16	3	10	1	2		81.3
腹腔内膿瘍	15	1	10	2	2		73.3
癌・瘍・蜂窠織炎	15	4	8	2	1		80.0
化膿性関節炎	1	1					
骨髄炎	1		1				
大腸炎	1		1				
その他の感染症	13		10	1	2		76.9
合 計	613	125	321	54	95	18	75.0

緑膿菌, セラチヤ 分離症例	呼吸器感染症	13		3	4	6		23.1
	尿路感染症	59	2	8	2	46	1	17.2
	性器感染症	3				3		
	胆道感染症	2		1		1		
	腹膜炎	2				1	1	
	術後創感染症	5		5				
マイコ プラズマ	肺炎	2					2	
合 計	86	2	17	6	57	4	23.2	
総 計	699	127	338	60	152	22	68.7	

*: 判定不能例を除いて算出

ズマ感染症を除外した成績である。敗血症では71.4%の有効率であった。呼吸器感染症では急性肺炎71.6%、急性気管支炎92.3%と急性感染症で高い有効率を得たが、慢性気管支炎で71.4%の有効率はこれらの疾患の

表3 分離菌別臨床効果

分離菌	症例数	臨床効果					著効* 有効率 (%)
		著効	有効	やや有効	無効	判定不能	
<i>Staph. aureus</i>	23	3	14	4	2		73.9
" <i>epidermidis</i>	11	5	5		1		90.9
<i>Strept. pneumoniae</i>	10	4	5	1			90.0
" <i>viridans</i>	3		3				
" <i>pyogenes</i>	1		1				
" <i>faecalis</i>	7		5	1	1		71.4
<i>Micrococcus</i>	4		2	1	1		
その他	7	2	4			1	100.0
G(+) 菌合計	66	14	39	7	5	1	81.5
<i>E. coli</i>	163	54	87	5	15	2	87.6
<i>Klebsiella</i>	52	3	22	11	16		48.1
<i>Proteus mirabilis</i>	24	5	14		5		79.2
" <i>vulgaris</i>	8	1	2	1	3	1	42.9
" <i>rettgeri</i>	6	2	2	1	1		66.7
" <i>morganii</i>	3	1			1	1	
" 同定不明	7	1	3	2	1		57.1
" 小計	48	10	21	4	11	2	67.4
<i>Enterobacter</i>	25	2	6	2	15		32.0
<i>Citrobacter</i>	6	1	3	1		1	66.7
<i>H. influenzae</i>	20	5	13		2		90.0
その他	6	3	2			1	100.0
G(-) 菌合計	320	78	154	23	59	6	73.9
嫌気菌	4		3		1		
<i>Pseudomonas</i>	42	1	10	4	26	1	26.8
<i>Serratia</i>	20	1	2		16	1	15.8
合計	452	94	208	34	107	9	68.2
2種混合感染	76	11	39	5	20	1	66.7
3種以上混合感染	26		17	3	6		65.4
総計	554	105	264	42	133	10	67.8

* : 判定不能例を除いて算出

特性から見て高率といえよう。呼吸器感染症全体の有効率は70.1%であった。しかし内科領域における鈴木の実験から見て疾患別臨床効果と起炎菌別除菌率が一致していない例もあり、呼吸器感染症における有効性は、上記の疾患別臨床効果より高いものと推定される。尿路感染症における有効率は単純性膀胱炎で高く、腎盂腎炎では単純性、複雑性ともに94.7%、90.5%と高かったが、この成績は本剤の抗菌力と排泄動態を反映しているものと考えられる。性器感染症のうち子宮内感染症の有効率が100%であった点は化学療法上注目すべきで、対象症例は女子で20才台が多い背景を考慮すると宿主の特殊性を顧慮しなくても良い点興味深い。胆道感染症、腹膜

炎等々の感染症においても有効率が高かった点は本剤の高胆汁移行性、急性感染症に対する高有効性を示すものであろう。全613症例に対する有効率は75%であった。

表3に分離菌別臨床効果を示した。表示のようにグラム陽性球菌感染症では有効率が高いが、グラム陰性桿菌感染症では種々の有効率が示されている。大腸菌感染症では87.6%と有効率が高く、ミラビリス感染症、サイトロバクター感染症でもその有効率はそれぞれ79.2%、66.7%であるが、肺炎桿菌とエンテロバクター感染症に対する有効率は低率である。演者のこれまでの研究では肺炎桿菌感染症についてはその起炎性も加え再検討が必要であると考えられる。インフルエンザ菌感染症はすべ

て呼吸器感染症に含まれるが、その有効率は90%で、本剤の本菌に対する抗菌力と一致した。本剤の有用性を示唆する重要な事実である。

本剤の半減期と尿中排泄から考えて、1日における投与回数と有効率の関係はぜひ考察すべき眼目である。しかし1日2回投与413症例における有効率は76.2%、1日3回投与170症例における有効率は72.4%で有意の差は全くない。ただし1日2回投与症例と3回投与症例についての宿主背景が同一であるとはいえないので、今後とも経験症例を積み重ねて後結論すべきものと考えている。また1日投与量別臨床効果では、2, 3, 4gのそれぞれに大きな差はなかった。また同量の分割投与回数別の有効率の細別も先述のように変りはなかった。

副作用は河田により示されたように、従来の注射用Cefalosporin剤と異なるところはなかった。

以上の諸成績を総括すると次のように述べることができる。

黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎球菌、大腸菌、ミラビリス、インフルエンザ菌による感染症に本剤は有効で、次いで肺炎桿菌、インドール陽性変形菌、エンテロバクター、サイトロバクターによる感染症に本剤の有効性が期待される。これら細菌による感染症は肺炎、慢性呼吸器感染症、胆道感染症、その他の腹部感染症、尿路感染症、性器感染症であり、これらが本剤の適応感染症と考えられる。標準投与量は1日2~4gで2

~3回の分割投与で点滴静注か静注法により投与すると良い。

追加発言：髄液中移行について

小林 裕

神戸市立中央市民病院小児科

家兎黄色ブ菌性髄膜炎における本剤の髄液中移行の成績を報告する。

CMDとABPC 100 mg/kgをOne shot静注後15分毎の血中、髄液中濃度の推移を検討した。血中、髄液中濃度両者ともCMDがABPCより高いが、CMDの髄液中濃度は急勾配で低下し、Standard errorがやや大きい。

髄液中濃度のピークは、CS-1170を加えた3剤ではいずれも30分で、CMDが断然高く、ついでCS-1170、ABPCの順である。昨日森川が報告したCBPCとCEZの値をつけ加えると、CBPCは15分で9.54 μ g/ml、CEZは45分で9.2 μ g/mlである。血中濃度半減時間は23~25分で3剤間に大差はないが、髄液中T1/2はABPCがとびぬけて長く52分で、CBPCは18分と23分でCMDに類似し、CEZは43分、116分でひじょうに長く、本剤とCBPC、CSは髄液からの消失が早い。2時間までの曲線下面積髄液血清比は大きいほうからABPC、CMD、CBPC、CS、CEZの順で、本剤はかなり効率がよいといえる。