

これらの状況に対応し、日本化学療法学会では1968に制定したMIC測定標準法を再検討し、1974年にその改訂を行なっている。

抗菌薬の効力は、薬剤、菌、宿主など、多くの要因を、総合的に判断しなければならないが、とくに臨床薬上は患者の病態という複雑多岐にわたる要素が加わり、MICのとらえ方も、多くの関連因子を考慮し、屈折した読み方が要求される。

私は臨床効果を推測する足がかりとして、基礎の立からできるだけ *in vivo* の効果とMICとの間隙を埋めるような実験条件の設定を目標に実験を進めており、これまで異種の動物でそれぞれ独立した形で検討し、部分的に評価されていた実験をつなげるため、体内濃度も染治療実験に用いるのと同種、同系統の動物を使用することを提唱し、MICの変動因子としての接種菌量、染治療効果(ED₅₀)の変動因子としての攻撃菌量の重症などを追及してきた。

いまだその解析は充分ではなく、またMICが投与方法感染モデルと治療効果にどのように関連するかなどについては、全く手つかずの状態であって、多くの問題がされているが、これまでの知見を整理し、MICの意について考察した。

MICの意義

2. 臨床から

西浦常雄

岐阜大学

臨床効果は極めて多数の要因によって修飾されて表現されるので、MICの意義を臨床成績から比較検討するためには、検討方法を統一した臨床経験の積み重ねが必要である。今回、演者等が数年来関連した尿路感染症にける double blind trial (Penicillin系8, Aminoglycoside系6, 化学療法剤1の合計15)の臨床成績をとにして、MICと臨床効果との関係について検討してみた。なお臨床効果としてはこれらの trialにおける独感染群の除菌率を指標とした。

各 trialにおける投与後消失菌群のMIC累積分布曲と、存続菌群のそれとを比較してみると、両者の開きほとんどの場合に有意の差でみられた。すなわち臨床効果はMICに相関してえられていた。なおこの際10⁶接種菌量でMICを測定した場合の成績がより相関す傾向がみられた。

除菌率は対象疾患の中のそれぞれの病態群によって相異なるが、仮にこれらが大きな差のないものと仮定すると、それぞれの trialにおける平均除菌率がa%であった場合には、対象菌株群のa%の菌株が除菌されることと

なる。対象菌株群をMICの累積分布曲線でならべてみると、a%に相当する菌株のMIC値の薬剤濃度以下の菌株が消失することとなる。この濃度を clinical effective level; CELと名付けてみた。CELは実際に存在しない概念的濃度であるが、血中濃度のある点を基数として、これにMIC分布、菌種、抗菌機序、投与方法、体内動態、疾患病態、腎機能、生体防禦力などの多数の要因を係数として算出される可能性がある。

急性症は慢性症に比して著しく高いCELとなり、慢性症ではPenicillin系のCELがAminoglycoside系より高いCELとなった。CELにはdose responseがみられ、またCELの再現性の検討が2組で可能であったが、よく一致した成績がみられた。

CELの面からそれぞれのdouble blind trialを検討してみた。検討方法を統一したopen studyでCELを推定すれば、対象疾患のMIC分布を知ることによって、CELより逆に除菌率が推定しうる可能性があり、これよりそれぞれの薬剤の適正投与量を推定しうるものと思われた。

以上から、検討方法を統一した場合の臨床効果は、かなり *in vitro* のMICを反映した成績となっていることがわかった。

(新薬シンポジウム)

(I) AB-206

(司会) 石神襄次

神戸大学

AB-206 開発の経緯

土岐克之*

* 住友化学工業株式会社医薬事業部

大正製薬株式会社

AB-206はナリジクス酸(NA)と類似の化学構造を有する。われわれは既存の薬物に比しより強い抗菌力と広いスペクトルを併せ持つ新規な化合物の発見を目的として研究を開始した。既存の一連の化合物にはピリジニカルボン酸部分に抗菌力を発揮するために必要とされるN-ethyl基が必ず置換されており、この長さは5.3 Åと測定されている。われわれはこの置換基の長さが抗菌力に関係することに着目し、長さを変えることなく極性を昂めることにより所期の目的を達成しようと考えた。このような発想の下に住友化学医薬事業部研究部で1968年から多数の類縁化合物の研究を開始し、窒素置換基の長さが5.2 Åである「AB-206」を発見した。

スクリーニング時の本品のMICはNAに比し極めて強く且つ広いスペクトルを有し、これはAB-206の特徴

の1つと考えられた。

AB-206の物性は、分子量263、分解点約260°の白色結晶性粉末である。

本品の急性毒性は比較的弱い。ラット亜急性および慢性毒性で、300mg/kg（推定臨床投与量の7~15倍）3カ月投与で尿管中にラットでの主代謝物の結晶沈着が見られた。その他の作用はNAと同程度であった。イスでの最大無作用量は約100mg/kgであるが、200mg/kgの投与でも可逆的なtransaminase活性の軽度上昇以外関連する異常はなかった。

マウス、ラットでの器官形成器投与試験で本剤の催奇形性は認められず、また一般薬理も特筆する変化は認められなかった。

こうして、われわれは基礎研究の段階から大正製薬株式会社と共同で研究および開発を進め、昭和51年8月3日神戸大学石神教授のお世話により説明会を開催し今日に至ったものである。

AB-206の抗菌活性

三橋 進

群馬大学医学部微生物学教室

新合成化学療法剤AB-206について、既存のナリジクス酸（NA）、ピロミド酸（PA）、アミノペンシルペニシリン（ABPC）を比較薬剤として、全国29施設で細菌学的検討が行なわれた。その要約は以下のとおりである。

1. AB-206の抗菌スペクトルはNAのそれより広く、グラム陰性菌のうち、腸内細菌群の他、緑膿菌を含むブドウ糖非酵酸性菌やグラム陽性菌のブドウ球菌等にも広がっている。

2. *in vitro* 抗菌活性は、臨床分離の大腸菌、変形菌、肺炎桿菌、エンテロバクター、セラチアに対するMIC値の分布のピークが0.39~1.56 μ g/ml（10⁸/ml接種時）にあり、NAPA、ABPCより各々4~16倍、16~64倍、4~128倍以上の強い活性を示す。また、AB-206は緑膿菌を含むブドウ糖非酵酸性グラム陰性桿菌にも比較的強い抗菌力を示す。インフルエンザ菌に対しても他3剤に優る活性を示した。グラム陽性菌では、ブドウ球菌には6.25 μ g/mlにピークを認めた。

3. NA耐性の腸内細菌135株（MIC 25 μ g/ml以上）に対しては、6.25 μ g/ml（10⁸/ml）にMIC値のピークを示し、かなりの感受性を示した。

4. AB-206の最小殺菌濃度はいずれの菌についても大多数はMIC値と同一または近似していた。また増殖曲線に対する影響を生菌数測定により検討したが、MIC以上の濃度で強い殺菌作用を認めた。

5. AB-206のマウス実験感染症についての成績では、大腸菌、変形菌、肺炎桿菌、セラチアの腹腔内接種に対し、経口投与後のED₅₀値は、AB-206のほうがNAの1/6~1/2であり、*in vivo*でもAB-206は優れた効力を示した。この他、緑膿菌、セラチア、*A. col-coaceticus*に対しても優れた治療効果が認められた。

吸収・排泄・分布・代謝

柴田清人

名古屋市立大学第一外科

新しいキノリン誘導体であるAB-206について、その吸収・排泄・体内分布および代謝について、19の施設の結果をまとめた。

まず本剤の内服時における血清中濃度は、ヒトにおいて250mg、500mg投与にてdose responseを認め、各々空腹時投与のピーク値は、平均5.71 μ g/mlと9.11 μ g/mlであり、非空腹時では、平均2.55 μ g/mlと4.44 μ g/mlであった。また、肝障害を有する黄疸症例では血清中濃度は高い傾向にあった。

尿中移行は、本剤は比較的lowく、空腹時250mg投与にて、6時間までの移行率は2.3%、非空腹時で3.5%であった。また500mg投与では各々、1.9%と2.8%であった。

胆汁中濃度は、症例によってばらつきが多く見られたが、全体としては、血清中濃度をやや上回る胆汁中濃度が得られ、比較的良好な移行であった。

喀痰中濃度については、血清中濃度よりかなり低い傾向であった。

連続投与に関しては、ほぼ蓄積傾向は見られず、14日間投与によっても尿中排泄量にはほとんどはみられなかった。

代謝に関しては、AB-206は主に肝にて速やかに代謝され、数種の代謝産物に変換される。しかし、血清中には、AB-206とこのグルクロン酸抱合体だけ検出される。尿中排泄物としては、非抱合体としてのAB-206は少なく、主にAB-206の抱合体が多く排泄され、投与量の約23.7%（8時間まで）となっていた。

代謝物の抗菌活性は、M-1にAB-206の約1/100程度の活性を認めるだけで、M-2、M-3には活性を認めない。

体内分布としては、マウスおよびラットにおいて、血清中濃度が最も高く、次いで両者ともに腎および肺への移行が高くなっていた。肝ではその活性体としての濃度は、あまり高くなかった。

AB-206 の臨床的研究のまとめ

石 神 襄 次

神戸大学泌尿器科学教室

3-206 の臨床評価は泌尿器科 538 例, 内科 204 例, 産婦人科 170 例の計 912 例について検討が行なわ

泌尿器科

PI 薬効判定基準に従った急性単純性膀胱炎 235 例, 性尿路感染症 151 例に対する有効率は 88.1% およ 5.0% であった。投与量別臨床効果は単純性尿路感 には 750~1000mg/日 投与でよく, 複雑性尿路感 には 1500~2000mg/日 が必要だった。UTI 薬効評 準による細菌学的効果をみると, 急性単純性膀胱炎 の菌では *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* 性化率はそれぞれ 91.0%, 75.0%, 71.4% と高く, 投与後これらの菌が出現することはなかった。複雑 路感染症由来の菌でも, *E. coli*, *Pr. mirabilis*, *siella* の陰性化率は, 72.1%, 58.3%, 42.9% と の高かった。

内 科

吸器感染症 96 例, 尿路感染症 56 例, 腸管感染症 列で, 臨床効果の有効率はそれぞれ, 52.1%, 69.6 87.5% であった。また投与量臨床効果は 2000mg/ 投与の有効率が 81.8% と高かった。起炎菌別の陰性 率は *E. coli* 68.4%, *Klebsiella* 37.5%, *H. influ* 30.0%, 混合感染 54.8% であった。

外科・産婦人科

床効果判定例 160 例中有効以上の症例は 117 例で 有効率は 73.1% となり, 起炎菌別の陰性化率は *E. coli* 9%, *Klebsiella* 42.9%, *Proteus* 85.7%, 混合感 35.7% であった。

Disk 感受性別効果

本剤と NA との間には相関のある傾向がみられたが, Disk に感受性を全く示さない症例でも本剤による 陰性化率は *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* に対してそ ぞれ 42.9%, 40.0%, 20.0% を示した。一方, 本剤 ABPC の間に相関はみられず, ABPC Disk で全く 感受性を示さなかった *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* についても本剤による陰性化率はそれぞれ 65.3%, 66.7 43.8% であった。

副 作 用

三 田 俊 彦

神戸大学医学部泌尿器科

副作用の種類と発現頻度

AB-206 投与患者 912 例についての副作用の種類およ び発現頻度を 1 日投与量別に検討した。

912 例中何らかの副作用を訴えたものは 66 例 (78 件) で発現頻度は 7.2% (8.6%) であった。副作用の種類は 同系薬剤である NA, PA とほぼ類似の症状を認めたが NA, PA に比較して発疹等のアレルギー症状が少ない点 が目立ち, さらに NA 等で認めた視覚異常は 1 例も認め られなかった。

全体を消化器症状とその他の副作用に大別すると前者 は 51 件 (約 5.6%), 後者は 27 件 (約 3.0%) であった。 消化器症状の主なものは胃部不快感 12 件, 悪心 10 件, 食思不振 9 件, 胃腸障害 5 件であったが, ほとんどが軽 度で投与中止に至った例はわずかであった。その他の副 作用として主なものはふらつき・めまいの 13 件であ ったが, いずれも一過性のものであった。

投与量別に発現頻度をみると, 1 日 1500mg 投与例が 最も高く (13.7%), 500mg 以下の投与例では症例数が 少ないが副作用は認めなかった。

臨床検査値異常化例

本剤投与前後の S-GOT, S-GPT, Al-P, BUN 等につ いて検討した。

GOT 上昇例は 361 例中 5 例 (1.4%), GPT 上昇例は 359 例中 4 例 (1.1%), Al-P, BUN 上昇例は各々 300 例 以上検討し得たが 1 例ずつ認めた。しかしこれらはほと んどが何らかの基礎疾患を有するか, 併用薬剤使用例 で, いちがいに本剤によるものとは断定出来ない。この うち GOT, GPT 上昇例については全て投与終了後すみ やかに正常化している。また Al-P 上昇例は胆肝癌の症 例で本剤投与前にも全身状態の悪化時には GOT, GPT, Al-P の上昇を認めており, 必ずしも本剤によるもの と言えない。さらに 1 日投与量別では 750mg/日 以下の症 例では異常化は認めなかった。

特 別 発 言

堀 了 平

広島大学薬剤学

新たに開発された抗菌剤 AB-206 の体内動態研究の一 環として, 腎クリアランス法を用い尿細管における AB -206 およびその代謝物 M-1 の挙動について検索した。 また Nalidixic acid (NA) との比較検討も行なった。

実験方法: 実験には犬および家兎を用いて薬物 1 回投 与後の非定型的腎クリアランス値を測定し, 先に確立し た方法を用いて解析した。すなわち尿細管における能動 分泌は MICHAELIS-MENTEN 式に従い, 再吸収は nonio- nic difusion に従うものとする, クリアランス式は次 式となり, この式を用い計算機により V_{max} , K_m , R

を求めた。

$$ER = \frac{U \cdot V}{GFR \cdot P_f} = \left(1 + \frac{V_{\max}}{(K_m + P_f) \cdot GFR}\right) \cdot (1 - R)$$

ER: 排泄比, U: 尿中薬物濃度, V: 尿量, R: 再吸収率, V_{\max} : 最大分泌速度, K_m : 分泌の親和性に関する定数

また定型的腎クリアランス実験に分泌阻害を組合せた実験も行なった。AB-206 およびその類似化合物は高速液体クロマトグラフィーにより定量した。

結果: 非定型的腎クリアランス実験をもとにして、薬物排泄挙動の定量的解析を行なった結果、AB-206 は糸球体において、その高い蛋白結合のため濾過量は少なく、かつ尿管細管において著しい分泌および再吸収をうけることが観察された。これを M-1 および NA の挙動と比較すると、糸球体濾過量および蛋白結合率の大きさは $NA > AB-206 \approx M-1$ であった。分泌は、最大分泌能で比較すると $AB-206 \approx M-1 > NA$ であった。また再吸収率は犬の場合 AB-206, NA とともに 90% 以上であったが、M-1 では 50% に低下した。従って AB-206 は血中濃度が MIC 近傍の場合、糸球体濾過量をはるかに上回る分泌、再吸収を繰返して尿中排泄が遅延し、持続性を示すと考えられる。一方、AB-81 等代謝物は再吸収率低下による尿中排泄の増大が予測され、AB-206 の排泄に代謝速度の関与が強く示唆された。

(新薬シンポジウム)

(II) BAY f 1353 (Mezlocillin)

(司会) 藤井良知
帝京大学

Introduction

Mezlocillin は緑膿菌を作用対象に含む ABPC 遊導体で同類は多い。バイエル社開発の物質で西ドイツとしては大きな期待を持っているのは了解できる。しかし類似の特性をもつ多くの抗生剤の開発ならびに臨床使用が行われている日本での評価は別のものがある。

さらに物質によりある程度の優劣を見出すことは可能であるが、それはどんぐりの背くらべ的のものでしかあり得ないことが多く、さらに臨床効果の優劣になると二重盲験法にすら抗生剤の場合多くの疑問点がある。しかし開発は企業につきものであるし、その開発の目的は将来の使用が認められることに多くはあるのであろう。

このシンポジウムは2つのことをねらった。1つは、どんぐりの集団の中で何かメリットを見出さなければならぬとしたらどこを標的とするか。いま1つは新薬シンポジウムのあり方について昨年の総会に試みた開発経

緯・目的を企業側に先ず述べさせることはその後幸い踏襲されてきたが、研究会の内容紹介については改善なかった。今回はドイツから TETTENBORN 博士を呼び日本以外のデータをすべて含めて前項の目的にそぐ発表を願った。通訳を使用する時間的余裕がないので発表による要点をスライドで同時に流す方式を試みた。また研究会側から出た演者には海外と異なるデータ、日本側のオリジナルなデータについてだけ発表を願ひ、従って司会者とも8名の発言の後で15分の討論時間を割くことができた。

Mez の開発については目的についても一般とや異なるところがあったので、他の同類に比較して半年から1年近く長い検討の時間をかけた。

EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESULTS OF MEZLOCILLIN IN WESTERN EUROPE

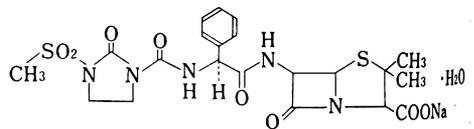
by

D. TETTENBORN/Bayer AG

In our search for penicillins with a higher activity and broader spectrum we found 1968 in our Research Laboratories that acylating the amino group of ampicillin led to an interesting group of penicillins for parenteral administration—the so called acylureidopenicillins which offer many advantages in regard to antibacterial activity and spectrum under maintenance of the excellent tolerability of ampicillin.

Among these substances mezlocillin was selected for its high *in vitro* activity, its broad spectrum and its excellent local and systemic tolerability. Bayer AG in fact was the first company worldwide to succeed in developing acylureidopenicillins patented in 1970 and 1971.

Chemical structure of Mezlocillin



Mezlocillin showed the high *in vitro* activity against gram positive cocci, *Enterobacteriaceae* and other gram-negative pathogens like *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus*, *Gonococci* and *Meningococci* as well as against anaerobic organisms, in particular in *Bacteroides* spp.

comparison with ampicillin and carbenicillin, mezlocillin was more active against *E. coli*, *Klebsiella*, indole-positive *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterococci*, etc. These results were basically confirmed also in other countries like France, Great Britain, Scandinavia and the United States.

Prior to start of clinical trials in Japan extensive bacteriological investigations had been performed in many. Acute toxicity studies in several animal species had shown that the drug is well tolerated after a single intravenous injection of high doses. No indication of local tissue reaction was observed at the injection site of any animal.

In subacute toxicity studies, rats and dogs had been treated with mezlocillin up to 13 weeks with doses up to 800 mg/kg parenterally. All doses were well tolerated locally and systemically.

In reproduction studies in mice and rats with doses up to 800 mg/kg had shown neither embryo-lethal nor teratogenic effects. In newborn rats no increase in sensitivity of the young was observed. Special fertility studies which were carried out, e.g. fertility studies in rats, subacute toxicity studies in mice, keys, local tolerance studies after intramuscular injection and others all confirmed that mezlocillin is a relatively non-toxic drug.

Autoradiographic investigation in rats showed that the drug was rapidly distributed throughout the body.

In single dose tolerance studies in healthy male volunteers confirmed the excellent tolerance found in earlier animal studies. Serum levels of mezlocillin after 1, 2 and 4 g i.v. were dose-dependent. The serum half-life is approximately 60 minutes. About 55% of the unchanged drug was excreted in the urine within 6 hours. No microbiologically active metabolites were found in urine or bile. A considerable proportion of the injected drug, approximately 25%, are excreted *via* the bile.

Prior to clinical investigation in Japan the excellent tolerance and good clinical efficacy of mezlocillin had been confirmed in Germany. Meanwhile at 850 patients in Germany, Western Europe and the United States have been treated with mezlocillin. The following review of clinical and

bacteriological efficacy was based upon 698 episodes of bacterial infections in 711 patients which are on file in our company.

In 56% of the patients, significant underlying disease was present which predisposed patients to infection and probably influenced the outcome of therapy.

Daily dose of 6 g and less were mostly administered in patients with urinary or biliary tract infections or in patients with impaired renal function.

Higher doses were given to patients with therapy resistant chronic urinary tract infections, mostly, however, in systemic infections. In 74% of the patients, the treatment period was 7~14 days.

A total of about 80% of causative organisms was eliminated at the end of therapy. The elimination rates between 60% in *Klebsiella* spp. and 100% in *Pneumococci*. In follow-ups usually carried out from one to three weeks after the end of treatment, reoccurrence of previously eliminated causative organisms were observed in 8.2%.

Patients with genito-urinary tract infections, septicemia and soft tissue infections had favourable bacteriological responses significantly more often than patients with infections of the lower respiratory tract or with peritonitis.

That infections of the lower respiratory tract responded bacteriologically less favourably is not surprising, since a large number of these patients required mechanical ventilation.

The overall assessment of therapeutic results gives an impressive picture of the clinical effectiveness of mezlocillin. Excellent and good judgements are in almost all diagnosis groups higher than 70 or 80%, respectively.

When we combine the assessment groups "excellent and good", and "moderate" to one group "clinical response", we can see, that in most indications a favourable response in about 90% of the treated patients was achieved.

Not included in this survey are about 150 patients, who were treated with mezlocillin for gonorrhoea in England and Argentina. This is an area of particular interest since mezlocillin is 4 to 16 times more active to *gonococci* which show intermediate

resistance to penicillin. All treated cases responded very well to single treatment with 1 or 2 g mezlocillin.

Favourable results were achieved in a remarkably high percentage of cases after pretreatment with aminoglycosides, penicillins and cephalosporines had failed.

128 probably drug related adverse reactions were reported in 89 of the 711 cases.

All side effects were of the kind known from other penicillins. In no case were they serious or irreversible. No alteration of renal function, no bleeding disorders or hypokalemias were observed.

Summing up, we can say that mezlocillin is a safe and effective parenteral antibiotic with a broad spectrum of activity against gram-negative and gram-positive aerobic organisms. The results of the clinical investigations are encouraging and support the use of mezlocillin in serious infections due to susceptible pathogens.

細菌学的検討

五島 瑳 智子

東邦大学

BAY f 1353 (Mezlocillin) は抗緑膿菌作用のある広域合成ペニシリンである。この物質の抗菌作用について、同系統で既存の Carbenicillin, Sulbenicillin および Ampicillin などと比較した各研究機関の成績をまとめて報告する。

1. *in vitro* 抗菌作用

1) 各菌種に対する MIC 分布

Gram 陰性桿菌の臨床分離株 *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* に対する抗菌力は、CBPC, SBPC, ABPC より良好で、MIC は小さい値を示す。耐性菌は他の3剤とほぼ交差するが、感性菌では BAY f 1353 がもっとも感性側に分布する傾向がみとめられた。

P. mirabilis では他の3剤と同程度で差はみられないが、*P. vulgaris* では4剤中もっとも感性側に分布している。しかし *P. morgani*, *P. rettgeri* では差がなく、*P. inconstans* に対しては、CBPC, SBPC より抗菌力が弱い。

Serratia は 10^6 /ml 接種において、他の3剤より MIC の小さい株がみとめられる。

P. aeruginosa では CBPC, SBPC より若干感性側に分布する。

H. influenzae には他の3剤よりすぐれた抗菌作用を

示し、90% 以上の株が $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止されている。

S. aureus に対しては SBPC, CBPC より抗菌力が秀れている。

B. fragilis に MIC $12.5 \mu\text{g/ml}$ のピークを示し、ABPC と同程度、CBPC よりやや良好な作用を示した。

2) 殺菌作用

この物質の特徴は殺菌作用がその1つと考えられる。*E. coli* を用い生菌数と濁度で殺菌作用を追跡した成績では、いずれも MIC より低い濃度で殺菌効果がみとめられ、24 時間後にも再増殖はおこらない。CBPC は 6~7 時間後に MIC 濃度で再増殖がみとめられる。*P. aeruginosa* に対しては *E. coli* ほど殺菌作用の特徴は明らかでなく、CBPC に比べ MIC は 1/2 の濃度であるが、BAY f 1353, CBPC とも MIC ではほぼ同等の殺菌効果が示された。

3) β -lactamase 安定性

E. coli の産生する β -lactamase に対する安定性は ABPC とほぼ同程度で、CBPC より水解されやすく不定である。

4) 形態変化

BAY f 1353 は ABPC, CBPC と同様フィラメントを形成する。したがって接種菌量による MIC の変動は、他のペニシリン同様認められるが、CBPC に比べ *E. coli* はその差が小さく、*Klebsiella*, *P. aeruginosa* ではその差が大きい。

また電子顕微鏡像においても *P. aeruginosa* では、CBPC のほうが BAY f 1353 より低濃度でスフェロラストを形成する像が観察された。このことは殺菌作用の成績と平行している。

2. *in vivo* 抗菌作用

E. coli, *Klebsiella*, *Serratia*, *P. aeruginosa* を感染菌としたマウス治療実験では、感性の菌の場合に CBPC より ED_{50} は小さく、また少量菌攻撃でも BAY f 1353 の治療効果がすぐれている例がみとめられる。しかし MIC のやや大きい菌では β -lactamase の影響から ED_{50} が CBPC より大きくなる例がみられた。

以上の成績から、本物質の抗菌作用は、CBPC より殺菌作用は強いが菌種により差があること、*E. coli* の β -lactamase に不安定であることが確認された。抗菌ペクトルでは *H. influenzae* に対する抗菌作用が注目された。

吸収・分布・排泄

深谷 一太

東大医科研内科

Bay f 1353 1g, 2g, 4g 静注時の血中濃度を比較し。半減期は 39~62 分であり, 例数の少いこともあつた。必ずしも明らかな dose response はえられなかった。Bay f 1353 と ABPC と CBPC と各 2g ずつを cross over 法にて静注したときの血中濃度を緩衝液希釈標準線の数値でみると, Bay f 1353 がやや高い値を示したが, 消失の経過は類似していた。

各薬剤研究会からの報告から, 各種広域ペニシリン剤を静注したとき, 2g を 2 時間で点滴静注したとき血中濃度を対比したが, 本剤はその濃度値は中等度に置した。

腎障害者に静注したときは血中濃度が持続するが, 程は軽く, また血液透析時には著しく短縮して正常者の相に近付いた。

老人・1カ月乳児(髄膜炎症例)では健康成人・11才児例と比較し, 点滴静注終了後の消失が遅れ, そのパターンは 2 群に大別された。

小児髄膜炎例における髄液中濃度の測定からみると比較的よい移行がみとめられ, かつ持続性であった。また液中細胞とは必ずしも相関を示さないという報告もあつた。

小児の膿胸例における膿性胸水中濃度はかなり長時間流して検出された。

ヒト血清タンパク結合率は広域ペニシリン諸剤中で中度を示した。

多くのよせられたデータからみて, 本剤は従来の諸種或ペニシリン剤と比較しとくに変わった体内動態をみとなかったといえよう。

参加研究機関からよせられた多くの成績はすべてブレットに収載した。シンポジウム場においてはその部についてとくにドイツで検討されなかった領域のもこつて口演した。また一方, 異なった立場から本剤広域合成ペニシリン諸剤, とくに新しく登場してきたもの間において占める位置付けについて考察した成績を述べた。

臨床的検討

グラム陽性菌感染症

西村 忠史

大阪医大小児科

臨床 44 機関からの BAY f 1353 (Mezlocillin) 検討例 373 例中グラム陽性菌感染症は 67 例である。BAY

f 1353 (Mezlocillin) 1 日投与量は 2.0~4.0g が 51 例で(小児 4 例 150~200mg/kg), 最高 16g。投与期間は 4~14 日間 56 例であった。なお投与法は 2.0g 投与群では 19 例中静注 16 例, 点滴 3 例, 4.0g 投与群では 32 例中静注 17 例, 点滴 15 例であった。領域別にみた BAY f 1353 (Mezlocillin) の臨床効果は著効, 有効 50~100%, 平均 86.6% で, 外科領域では 50.0% であった。疾患起炎菌別の臨床効果は, 尿路感染症, 敗血症, 化膿性髄膜炎, 骨盤創傷, 軟部組織感染症, 耳鼻科領域感染症は全例有効で, 呼吸器感染症, 眼科領域感染症ではそれぞれ有効率は 87.5%, 68.4% であった。起炎菌別では *Streptococci* 90%, *Staph. aureus* 88.9%, *Strept. faecalis* 87.5%, *Staph. epidermidis* 75.0%, *Strept. pneumoniae* 66.7% の有効率を示した。なお *Staph. aureus* 感染症 18 例では眼科領域感染症でやや有効性が劣ったが, 単独感染例では有効率 93.3% を示した。*Strept. pneumoniae* 感染症は 9 例で有効率 66.7% と劣った。

疾患別に BAY f 1353 (Mezlocillin) の細菌学的効果を見ると菌消失率は 60 例中 55 例 (91.7%) であった。胆道系, 軟部組織, 眼科領域感染症を除き全例菌消失をみた。起炎菌別では *Staph. aureus* 94.4%, *Strept. pneumoniae* 100%, *Strept. faecalis* 83.3%, *Streptococci* 88.9%, 嫌気性菌 85.7% の消失をみたが, 消失・減少率では全体で 95% であった。MIC と細菌効果は 14 で検討したが MIC は *Staph. aureus* 0.78~50 µg/ml 6 例, *Staph. epidermidis*, *Strept. faecalis* それぞれ 1 例, 3.13 µg/ml, *Strept. pneumoniae* 0.39, 1.56 µg/ml 2 例, *Streptococci* ≤ 0.2 µg/ml 2 例, 3.13 µg/ml 1 例で全例菌は消失した。なお *Staph. aureus* 50 µg/ml 例は扁桃炎で 1 日 2.0g の静注により菌消失をみた。前治療抗生剤無効例 7 例に対し BAY f 1353 (Mezlocillin) は 5 例 (71.4%) の有効性を示した。前抗生剤は ABPC, CEX, JM, PRM-TC, LCM+MCIPC であったが ABPC の投与された *Streptococci* 感染症, PRM-TC 投与の *Strept. faecalis* 感染症例では BAY f 1353 (Mezlocillin) による菌消失はみられなかった。

グラム陽性菌感染症 67 例に対し BAY f 1353 (Mezlocillin) の臨床効果は 86.6%, 細菌学的効果は 91.7% で, 同系広域抗生剤同様その有効性が立証された。

臨床的検討

グラム陰性桿菌

清水喜八郎

東京女子医大内科

Mezlocillin 使用例のうちグラム陰性桿菌が原因菌であることが推定された症例についての臨床効果を以下にのべる。

臨床各科別にしらべた臨床的な有効率のまとめは、著効、有効あわせて 65% であり、この率は原因菌不明症例の有効 70.4% とほぼ同じ値をしめしている。

臨床科別では、泌尿器科の症例の有効率 50.4% が低いことが目立ち、症例数が多いので全体への影響が多い。

起炎菌別、疾患別にみた成績では、大腸菌が原因菌の主な疾患は、尿路感染で有効率は 78.8%、とよく、*Klebsiella* は尿路、呼吸器感染ともに有効率 60% である。

緑膿菌、変形菌は尿路感染に多いが 35%、ヘモフィルスは呼吸器感染が主で 97% とよい成績をしめしていた。

以上、*E. coli*、*Hemophilus* 感染症でよい成績をしめし、*Pseudomonas* 感染でやや劣る成績をしめた。

原因菌が推定できえた症例でその菌の消失率をみると、前述の臨床効果の成績とほぼ同じである。括弧内は消失だけ、括弧外は消失+減少。*E. coli* 86.5% (81.7%), *Klebsiella* 66.7% (54.7%), *Pseudomonas aeruginosa* 46.4% (46.4%), *Proteus mirabilis* 81.8% (72.7%), *Proteus vulgaris* 71.4% (71.4%), *Enterobacter aerogenes* 100% (100%), *Enterobacter cloaca* 100% (100%), *Serratia* 39.1% (39.1%), *Hemophilus influenzae* 100% (96.3%) であった。

菌交代としてみられたものは、*Klebsiella*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Serratia* などであった。以上の成績が臨床効果とほぼ一致することは菌の消失や効果判定のもっとも重要な因子としていることがわかる。

次に前治療抗生物質使用無効例に本剤を使用した場合細菌学的に効果をしめたものは、以下のとおりであった。

ABPC 使用で無効であった *Klebsiella*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Enterobacter* 感染例に有効、とくに *Hemophilus* 感染の 2 例に有効であったこと、CBPC 使用で無効の *Pseudomonas* 感染例に有効であったこと、SBPC 使用無効の *Klebsiella* 2 例で本剤使用有効であったことなど本剤の特性をしめすことがしめされた。また AMPC 無効の *Hemophilus* 例に有効であった 1 例も貴重な症例であった。Cephalosporin 使用無効の *E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus* 感染症に有効術が各 1 例づ

つ認められた。

Aminoglycoside (KM, TOB) 使用無効で本剤有効例が各 1 例認められたことも注目すべきである。

PC+Aminoglycoside, Cephalosporin+Aminoglycoside 併用の各 1 例でも *E. coli*、*Klebsiella*、*Enterobacter* 使用例で菌消失したものが 1 例づつ認められた。

以上の成績から本剤のグラム陰性桿菌に対する有効性についての outline をしめたが、急性で重症な感染症に対して第 2 次選択剤として有用につかえる印象をうけた。これらの成績の有効率は症例数の多いものに左右されることはいうまでもないが、近年本学会にて報告された Piperacillin, PC-904, Ticarcillin の細菌効果(消失率)について比較してみると 4 剤間にとくに差はないが、*Hemophilus* については他剤の成績はなく、このとは本剤の有用性をしめすものと思われた。

投与量は殆んどが 1 日 4g (2 回) 投与であった。

臨床的検討

副作用

深谷一太

東大医科研内科

投与例数 511 中発現例数 17 (3.3%)。発現件数 11 (3.7%) で低率であった。内訳では発疹が 10 例で群数を占め、発熱が 4 例でこれに次ぎ、悪寒戦慄 1、嘔吐 2、口中苦味感 2 は静注時の速度・薬液の濃度に由れたものと考えられた。

1 日投与量とはとくに関連はなかった。

副作用発現は初回投与時とその翌日、9~12 日、15 日以降の 3 つの時期にわかれた。

臨床検査値異常例は GOT・GPT・Al-P・BUN、クリアチニン上昇、好酸球増多などであったが僅かであった。

各種広域ペニシリン剤研究会報告、学会発表などから副作用としての各種症状出現頻度を比較したが、本剤頻度の低いほうに属した。ただ発疹・発熱の割合はや多かった。しかしなお例数が少ないので、さらに症例を累積して検討を行うことが必要である。

ショック症状を呈した例の報告はなかった。

追加発言

柴田清人

名古屋市立大学第 1 外科

新しい合成ペニシリンである BAY f 1353 (Mezlocillin) の外科系領域における臨床使用成績について述べてみた。

炎症菌別にみた場合、その頻度は *E. coli* が最も多
次いで *Klebsiella* となっていた。したがって起炎
別に使用成績をまとめた結果、*E. coli* では外科にお
て腹膜炎が最も多く、やや有効以上は 94.4% にもな
りまた産婦人科でも 95.0% になり、本剤が *E. coli*
優れた効果を示すことがわかった。次に *Klebsiella*
は、外科において胆道感染が比較的多く、やや有効以
上 10 例中 8 例、産婦人科でも 6 例中 4 例と、*E. coli*
ほどではないが、効果を示していた。その他の菌につい
ては分離頻度が少なかった。

全体としての有効率は、やや有効を含めて外科では
102.2%、産婦人科では 85.2%、眼科では 91.3%、耳鼻
咽喉科では 100%、口腔外科 100% となっていた。

なお、本剤の胆汁中濃度は、当教室および広島大第 1
斗の成績より優れた濃度が得られることがわかってお
胆道系感染起炎菌が *E. coli*, *Klebsiella* が多いこ
から、本剤は胆道感染にもかなり効果が期待できると
えられた。

ま と め

司会 藤 井 良 知

従来の新薬の検討の際、有効率などの数字の差が有意
とりあげられることがある。近年 UTI 研究会のきび
い判定による症例数が増えると全体としての有効率が
響をうけることが指摘された。集団の比較のパラメー
ーとしては如何なる基準も結構であるが、それが基準
異なる判定と混合される誤り、ならびに有効とは何か
いう問題にまで係ってくる本質的な問題に還元してく

るのである。

本日配布した Mez の資料の内容にはかなり留意した
つもりであるが、その中で特に初め使用された抗生剤が
無効で本剤にかえて有効であったものについての調査を
詳しく行ってある。他剤無効症例でその抗生剤に感受性
がある菌による場合あるいはその菌の可能性の高い場合
に使用できること、いわゆる第 2 選択の抗生剤としての
有用性は当然であろう。

第 1 選択として Mez は化膿性髄膜炎、敗血症などの
重症感染症に対する使用例数ならびに有効例数が他剤よ
り多かった。

H. inf. 菌による感染症は化膿性髄膜炎、呼吸器疾
患を含め甚だ良好な臨床成績が得られた。これは他の同
類の抗生剤がねらっていなかった領域である。はじめパ
イエル側が日本に示したデータでは僅か *H. inf.* 1 株
に対する低い MIC の記載があっただけであったが、そ
の低さに注目して、日本側で有効であることを立証した
ことになった。緑膿菌に対しては、期待より低かったが
CBPC と同様あるいはそれ以上であろう。他のグラム陰
性桿菌感染症には予想より良い臨床成績が得られた。す
なわち同類の ABPC 遊導体である抗緑膿菌剤としては
どん栗の一員としての自己主張ができるが、さらにメリ
ットとしては前記 3 点をあげ得よう。副作用率が低いこ
とも注目すべきであろう。

第 1 点については副作用で問題のない新抗生物質には
すべて適用されるのであろう。副作用があるととしてもそ
の物質にしか感受性を示さない病原菌があり、生命をお
びやかすとすれば使用せざるを得ないではないか。