

新薬シンポジウム I

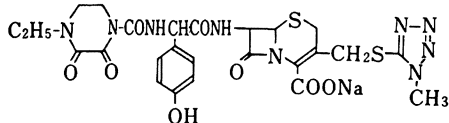
T-1551

司会にあたって

司会上田 泰

東京慈恵医科大学

富山化学工業総合研究所で開発した新しい注射用 Cephalosporin 剤 T-1551 は、7-Aminocephalosporanic acid の7位の amino 基を α -(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazinecarboxamido)- α -(4-hydroxyphenyl)acetic acid で acid 化し、さらに3位に methylthiotetrazol 基を導入したものである。



本剤はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し、とくにグラム陰性菌のうち *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Indol* 陽性 *Proteus* および *Serratia marcescens* 等に対しては従来の Cephalosporin 系薬剤に比して一段と強い抗菌力を示している。

本剤は経口ではほとんど吸収されず、筋注または静注によって速やかに吸収され、肝、腎によく移行する。本剤の臓器への移行は、肝、腎、血清、肺、心、脾、筋肉の順に低くなる。

蛋白結合率はヒトで 87% と高く、血中濃度は投与量にほぼ比例し、胆汁中への移行も良好である。体内ではほとんど代謝を受けず、大部分が未変化体のまま尿中および胆汁中へ排泄される。

本剤の安全性については急性、亜急性、慢性毒性、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の検討が行なわれたが、前臨床試験で高い安全性を有することが認められている。

以上の諸成績から本剤の抗生剤としての有用性が示唆されたので、全国 81 の研究機関による研究会が組織され、今日まで基礎的ならびに臨床的研究が全国の研究者によって続けられてきた。現在までに約 1,300 症例の臨床検討が行なわれ、本剤の有用性を評価する時期に達したと考えられるので、ここにこれらの成績を各演者によって総括して述べてもらうこととした。

基 礎

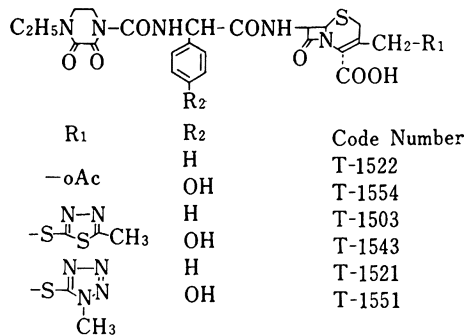
1. 開発経緯

才川 勇

富山化学工業(株)総合研究所

広範囲抗菌スペクトラムを有するセファロスポリン剤の開発を目的として、piperacillin の moiety である 2,3-dioxopiperazine 環を有する化合物をデザインし、合成をおこない、その構造と抗菌力との関係を研究した。

その結果、最終的に抗菌力の優れた6種の化合物を選択し、さらに詳細に比較検討した。



まず標準菌に対する MIC(10^6 cells/ml) はいずれも CEZ 無効の *Ps. aeruginosa* および *Pr. vulgaris* に対し強い抗菌力を示し、対照の piperacillin とほぼ類似した抗菌力を示した。

次に臨床分離菌それぞれ 27 株に対する感受性分布を MIC に対する累積百分率で見ると、*S. aureus* に対しては対照の CEZ が最も優れ、いずれの化合物も 3.13 μ g/ml ではほぼ 100% 発育を阻止した。

E. coli および *Klebsiella* では T-1551 が最も強く、次いで T-1543, T-1554 の順であり、インドール陰性の *Pr. mirabilis* では T-1551, 次いで T-1554 が、またインドール陽性の *Pr. vulgaris* では T-1551 が最も優れていた。

Serratia については T-1551, T-1521, T-1503 の順であり T-1551 は 50 μ g/ml で約 60% 阻止率を示した。

また *Ps. aeruginosa* についてはいずれの化合物も 50 μ g/ml で 80~100% の阻止率を示し、12.5 μ g/ml では、T-1551 および T-1554 が 70~74% の阻止率を示し、対照の CBPC は 4% に過ぎなかった。

マウス静注による急性毒性をその生死により比較したところ、T-1503 および T-1521 は 2g/kg で全例死亡し、T-1554, T-1543 および T-1551 は 4g/kg でも全例生存した。

そこで以後、安全性の高いと予想される3薬剤につき

S. aureus T-30, *E. coli* K-16, *K. pneumoniae* GN 3850, *Pr. morgani* 101 および *Ps. aeruginosa* GN 82 の菌を用いてマウス感染実験をおこない、薬剤による治療効果を比較検討した。

その結果、*S. aureus* においては対照の CEZ が最も優れており、他の4種のグラム陰性菌については T-1551 が最も優れ、次いで T-1543, T-1554 の順であった。

以上の諸データのほか有効性、安全性試験、安定性試験ならびに代謝を検討した結果、T-1551 が3薬剤中最も好ましい薬剤との結論に達し、本格的な前臨床試験を進めることにした。

次に T-1551 の体内動態について CEZ を対照として検討した。

T-1551 はヒト・サルおよびウサギで 80% 以上の血清蛋白結合率を示し、イヌ・マウスでは低く、ラットでは約 50% であった。

また CEZ はヒト・サル・ウサギ・ラットで 70% 以上の血清蛋白結合率を示し、イヌでは低く、マウスでは 46% であり、T-1551 とはラット・マウスで相違した。

T-1551 または、CEZ を 20 mg/kg 筋注後の血中濃度推移はラットにおいて CEZ が高かつ持続的であり、ウサギでは T-1551 が CEZ より高かつ持続的であった。

ビーグル犬では T-1551 が CEZ よりやや高く持続的であり、サルでも T-1551 が高かつ持続的に推移した。

T-1551 20 mg/kg を各種動物に投与したときの尿中胆汁排泄を調べた結果、尿中排泄率はラットで 14% と低く、ウサギ・イヌおよびサルでは 50~60% を示した。一方、胆汁中排泄率はラットで 79% その他の動物では 20% 以下であり、排泄パターンに種差が認められた。

次に健康人に T-1551 1g 力価筋注時の血中濃度は高く持続し、対照の piperacillin と血中濃度推移において明らかに差が認められた。しかし T-1551 の 10 時間までの尿中回収率は 34% で piperacillin の 67% と比較すると約 1/2 量であった。

さらに Cross over 試験で T-1551, CEZ 1g 力価を静注したときの血中濃度ならびに尿中排泄率を検討した。

T-1551 の血中濃度は CEZ とほぼ類似し Half life はやや長い傾向を示した。また尿中回収率は CEZ のほぼ 100% に対し、T-1551 は 36% であった。

T-1551 は経口ではほとんど吸収されず、非経口的投与による亜慢性毒性試験ならびに特殊毒性試験の結果は

CET, CEZ と同様、安全性の高い薬剤との結果を得た。

2. 細菌学的検討

三橋 進・倉茂達徳

群馬大学

全国 43 の研究機関で検討された T-1551 の細菌学的効果の成績について報告する。

成績

I 抗菌スペクトル

化学療法学会標準法を用いて各菌種に対する MIC 値

Table 1 Antibacterial spectrum. gram-negative bacteria (10⁹/ml one loopful)

Organism	MIC (μg/ml)		
	T-1551	CEZ	CS-1170
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.0025	0.19	0.39
<i>N. meningitidis</i>	0.05	0.39	0.19
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.19	1.56	0.78
<i>E. coli</i> NIH	0.025	1.56	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.39	12.5	12.5
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.1	1.56	0.19
<i>S. typhi</i> O-901	0.1	1.56	0.39
<i>S. paratyphi</i> A	0.19	3.13	0.19
<i>S. paratyphi</i> B	0.19	1.56	0.39
<i>S. enteritidis</i>	0.39	1.56	0.39
<i>Shigella dysenteriae</i> EW 7	0.1	1.56	0.39
<i>S. flexneri</i> 2a EW 10	0.05	1.56	0.78
<i>S. boydii</i> EW 28	0.05	1.56	0.78
<i>S. sonnei</i> EW 33	0.05	1.56	0.19
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.1		
<i>K. pneumoniae</i> NCTC 9632	0.1	1.56	0.39
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.1	3.13	0.78
<i>E. aerogenes</i>	0.1	50	50
<i>E. aerogenes</i> NCTC 10006	0.1	6.25	50
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.39	100	100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.78	50	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> OX 19	1.56	100	6.25
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.19	12.5	1.56
<i>P. mirabilis</i> 1287	0.19	6.25	1.56
<i>P. morgani</i> kono	0.39	100	6.25
<i>P. rettgeri</i> NIH 96	0.39	100	6.25
<i>P. rettgeri</i> NIH 96	≤0.0015	0.39	0.19
<i>P. inconstans</i> NIH 118	6.25	0.78	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	3.13	100	100
<i>P. aeruginosa</i> No. 5	3.13	100	100

を求め、コントロール薬剤の CEZ, CET, CER と比較した。

1) グラム陽性菌

グラム陽性菌に対する抗菌スペクトルは、他のセファロスポリン剤と全く同じで、*Streptococcus faecalis*, *S. viridans* を除く全ての菌種に対して有効であった。MIC 値を比較すると、その抗菌力は CEZ と同じか、やや劣った。

2) 嫌気性菌

嫌気性菌に対する抗菌スペクトルは、他のセファロスポリン剤と全く同じであり、MIC 値による抗菌力でも CEZ とほぼ同じであった。

3) グラム陰性桿菌

T-1551 の特徴は、グラム陰性桿菌に対する著明な抗菌活性にある。すなわち Table 1 に示すとおり、他のセファロスポリン剤に感受性の全菌種に対して有効であるばかりでなく、他のセファロスポリン剤に無効な、*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia*, インドール産生 *Proteus*, さらに *Pseudomonas* 属に対しても強い抗菌作用を示し、そのほかのグラム陰性桿菌に対しても、CEZ に比してより強い抗菌作用を示した。

II 殺菌作用

T-1551 は CEZ と同様に、感受性菌に対して、1 MIC 値で完全に殺菌的に作用した。

III in vivo での感染治療実験

マウスに対する *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, および *P. vulgaris* の全身感染に対する治療実験において、in vitro の MIC 値を反映して、対照として用いた CEZ, CBPC に比し、有意により治療効果をあげることができた。また、ラットを用いた上行性腎盂腎炎においても、起因菌 *E. coli*, *P. aeruginosa* いずれの菌種に対しても、十分な治療効果をあげることができ、腎内菌数を著明に下げることが確かめられた。その効果は、対照として用いた CEZ, CBPC に比し、有意にすぐれていた。

IV β -lactamase に対する安定性

1) Penicillinase に対する安定性

種々の菌から抽出した各タイプの Penicillinase による分解率を、PCG の分解率を 100 として比較したところ、いずれのタイプの PCase によっても分解され難く、PCase の存在に対して安定であることが確かめられた。

2) Cephalosporinase に対する安定性

種々の菌種から抽出した Cephalosporinase の存在下での CER の分解率を 100 として、T-1551 の分解率との比率を求め、種々のセファロスポリン剤と比較検討した。T-1551 はいずれの菌から抽出した CSase によ

っても分解されず安定であった。

V ペニシリン結合蛋白 (PBPs) への親和性

細菌細胞に存在する PBPs への親和性を、SPRATT の方法で検討した。その結果、細菌の分裂のさいに細菌細胞間の隔壁形成に関与していると言われている PBP 3 に最も強く結合することがわかった。そこで形態変化を追ってみたところ、T-1551 を作用させた菌では、隔壁形成ができず、フィラメントを形成し、死滅していくことが確認され、PBP 3 への結合が細菌に対して致死の影響を与えていることが裏付けられた。

結論

T-1551 はグラム陽性菌、嫌気性菌に対しては、他のセファロスポリン剤と類似した抗菌スペクトルを示したが、グラム陰性桿菌に対しては、強い抗菌作用を示し、ことに従来のセファロスポリン剤が無効な *Citrobacter*, *Enterobacter*, インドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas* に対しても強い抗菌作用を示すことが最大の特徴である。

In vivo の治療実験においても、これらの菌種による感染に対し、十分な治療効果をあげることができた。

また、T-1551 は各種の β -lactamase によって分解され難く、細菌の PBP 3 への結合によって殺菌的に作用することが電気泳動的にも、形態的にも確認できた。

3. 吸収、排泄、分布、代謝

清水喜八郎

東京女子医科大学

T-1551 の吸収排泄についてのまとめをのべる。

1) 血中濃度

T-1551 筋注 250 mg, 500 mg, 1,000, 静注 500 mg, 1,000 mg, 2,000 mg 投与時のヒトでの成績では dose response が認められ、本剤は他の Cephalosporin 剤に比して、血中濃度の peak 値も高く、half life は約 120 分と長いことが特徴であった (Fig. 1, 2)。

本剤 1g 12 時間毎 3 回連続投与を行なった場合も、血中濃度の高さおよび推移には差は認められなかった。

他剤との cross over の成績では、CEZ との比較においては、 β -phase で half life は長く、CBPC との比較においてとくにその傾向が強かった。

2) 尿中排泄

ヒトでの尿中排泄は、0~6 時間で 15~30% の回収率であった (Table 1)。筋注時の成績は静注時の成績に比して回収率はやや低い傾向が認められた。

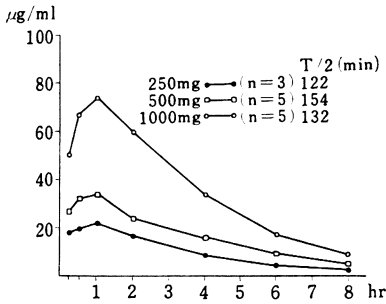
この値は CEZ, CMZ, CTM に比して少なかった。cross over で行なった静注時の成績でも CEZ 68.8%,

93.7%, T-1551 35.5%, 32.8% であった。

probenecid 併用例では、すなわち probenecid 500 mg 投与 30 分後 1g 静注時の血中濃度、尿中回収率を見ると、非使用時に比してその影響は少なく、この点 CET, CEZ, CTZ と異なる態度を示した。つまり、これらの薬剤より糸球体濾過が優位であることが推察された。

腎障害例の血中、尿中濃度は他の Cephalosporin 剤

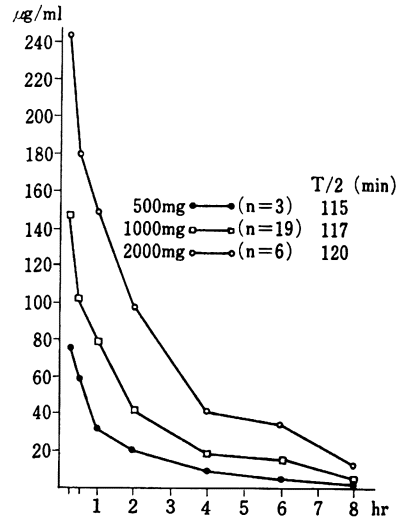
Fig.1 Serum concentration of T-1551 after intramuscular administration to human



Dose (mg)	1/4	1/2	1	2	4	6	8 hr
250	18.0 ± 1.5	19.8 ± 1.9	21.8 ± 1.8	16.6 ± 1.7	8.5 ± 1.3	3.7 ± 0.3	2.1 ± 0.4
500	26.4 ± 7.4	32.0 ± 3.8	33.4 ± 0.9	23.5 ± 2.7	15.8 ± 2.4	9.0 ± 2.0	4.8 ± 1.2
1,000	50.0 ± 6.4	65.6 ± 7.0	73.9 ± 8.6	59.4 ± 11.0	33.7 ± 6.8	16.6 ± 3.0	8.9 ± 1.7

Mean ± S. E.

Fig.2 Serum concentration of T-1551 after intravenous administration to human



Dose (mg)	1/4	1/2	1	2	4	6	8 hr
500	75.8 ± 8.7	56.3 ± 7.5	32.0 ± 2.9	20.4 ± 2.7	8.8 ± 2.4	5.2 ± 1.9	2.4 ± 1.0
1,000	152.2 ± 12.4	107.0 ± 10.1	78.7 ± 7.1	42.6 ± 3.7	18.5 ± 1.8	9.0 ± 1.2	6.5 ± 1.3
2,000	243.7 ± 53.0	178.9 ± 11.5	148.7 ± 12.1	93.8 ± 18.6	40.7 ± 14.7	26.9 ± 9.5	11.8 ± 5.3

Mean ± S. E.

Table 1 Urinary excretion of T-1551 in human

Route	Dose (mg)	Urinary concentration (µg/ml)				Recovery (%) 0~6 hr	Number of case	
		0~1	1~2	2~4	4~6 hr			
im	250	194 ± 86	111 ± 68	84 ± 21	60 ± 11	14.9	n= 3	
	500	223 ± 155	215 ± 73	88 ± 31	132 ± 26	14.3	n= 3	
	1,000	483 ± 64	400 ± 154	328 ± 18	268 ± 4	18.5	n= 5	
iv	500	672 ± 278	407 ± 105	139 ± 3	43 ± 16	29.4	n= 3	
	1,000	1,786 ± 305	884 ± 182	414 ± 51	203 ± 29	27.0	n= 19	
	2,000	3,286 ± 506	2,021 ± 533	546 ± 164	352 ± 93	32.8	n= 6	
di	1 hr	1,000	646 ± 216		651 ± 163	156 ± 47	25.5	n= 11
		2,000	1,718	2,457*1	868*2	562*3	29.7*4	n= 2
	2 hr	1,000	348 ± 81		503 ± 195	428 ± 127	27.4	n= 3
		2,000	732 ± 177		1,053 ± 154	313 ± 86	26.8	n= 3
	3,000	1,265 ± 538		2,573 ± 701	1,195 ± 704	36.3	n= 3	

*1: 1~3, *2: 3~5, *3: 5~7, *4: 0~7 hr Mean ± S. E.

よりも影響の受け方が少ない傾向が認められたが、尿中排泄の低下をみた症例も認められた。

3) 胆汁内排泄

T-1551 の 1 つの特徴は胆汁内排泄の高いことである。

本剤の胆汁内濃度は 1,600~1,900 $\mu\text{g/ml}$ と極めて高濃度を示し、その値は CEZ に比して高いことが示された。各施設での測定値の間にはかなりのズレが認められるが、いずれも血中濃度に比して高いことが知られ、本剤は胆汁排泄型であることが示された。

4) その他の体液濃度

喀痰濃度、子宮濃度、臍帯血、羊水中移行、母乳中移行などは従来の Cephalosporin 剤とほぼ同様の傾向を示したが、滲出液中への移行はやや高い傾向が認められた。

ラットで急性肝障害、肝硬変を作成し、本剤の体内動態をみると、肝障害群で胆汁排泄は減少し、尿中排泄増加が認められた。

5) 体内分布

本剤の体内分布を全身オートラジオグラムで測定すると、肝および腸内容に活性が高く認められ、脳、睾丸、胎仔には活性は認められなかった。

6) 蛋白結合

本剤とヒトアルブミンとの蛋白結合は、86.8% で、CEZ とほぼ同じであった。

本剤の結合力をしらべてみた。ビリルビンとの競合をみると、Novobiocin などに比して結合は弱く、新生児において本剤を投与してもビリルビン代謝に影響はなかった。

つぎに、CEZ と本剤の蛋白結合の競合をみてみると、*in vitro* でその結合部位が同じであり、*in vivo* で単独投与と T-1551、CEZ 併用時の血中濃度をウサギにおいて HPLC により分別定量を行なったところ、併用群で T-1551 の血中濃度が 15、30 分で有意に低かったが、CEZ では差が認められなかった。

同様なことを、ヒトでしらべると、15、30 分の T-1551 の血中濃度が併用群において有意に低かった。CEZ では差を認めなかった。その差を究明するために尿中濃度を測定すると、ヒト 0~1 時間の尿中排泄において有意に増加傾向が認められた。このことは、2 剤が血清蛋白に対して競合し、併用により T-1551 の遊離体が増加し、尿中排泄が増加したことが推察された。

(7) 代謝

本剤の代謝をしらべると、ヒト尿中においては活性代謝物は認められなかった。

代謝物としてはピペラジン核開裂体、ラクトン体、ヒドロキシメチル体が考えられるが、ヒト尿中からは極めて微量にしか検出されず、代謝物については考慮する必要はなかった。

臨 床

内科領域における臨床的検討

真 下 啓 明

東京厚生年金病院

内科 28 施設における臨床集計結果を報告する。

1. 検討例数

総投与例数は Table 1 に示すように呼吸器系感染症 353 例、肝・胆道系感染症 56 例、尿路系感染症 79 例、敗血症 19 例、その他の感染症 14 例、計 521 例であるが、他抗菌剤併用や非感染性、非細菌性疾患で効果の

Table 1 Case distribution

Diagnosis	Total cases	Drop out	Cases evaluated
RTI	353	37	316
BTI	56	8	48
UTI	79	2	77
sepsis	19	3	16
others	14	5	9
total	521	55	466

Table 2 Clinical effectiveness in the field of internal medicine

Diagnosis	No. of cases	Clinical effectiveness				Efficacy rate (%)	Clinical effectiveness classified by daily dose				
		excel-lent	good	fair	poor		1g	2g	3g	4g	>4g
RTI	316	50	203	33	30	253/316(80.1)	6/7	72/91	19/25	148/180	8/13
BTI*	48	7	30	5	6	37/48 (77.1)		21/15		15/22	1/1
UTI	77	23	41	4	9	64/77 (83.1)	4/6	37/41	1/2	22/28	
sepsis	16	5	5	3	3	10/16 (62.5)		0/1	1/2	9/13	
others	9	2	5	1	1	7/9 (77.8)	1/2	3/3	1/1	2/3	
total (%)	466	87 (18.7)	284 (60.9)	46 (9.9)	49 (10.5)	371/466(79.6)	11/15 (73.3)	133/161 (82.6)	22/30 (73.3)	196/246 (79.7)	9/14 (64.3)

* included liver abscess

Table 3 Clinical effectiveness in RTI

Diagnosis	No. of cases	Excel- lent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
acute bronchitis	6		4	1	1	4/6 (66.7)
pneumonia	152	25	104	10	13	129/152 (84.9)
lung abscess	19	6	8	3	2	14/19 (73.7)
pyothorax	11	2	9			11/11 (100)
chronic bronchitis	53	8	38	5	2	46/53 (86.8)
panbronchiolitis	17	2	7	4	4	9/17 (52.9)
bronchiectasis	29	4	17	4	4	21/29 (72.4)
secondary infection (lung ca., TB etc.)	29	3	16	6	4	19/29 (65.5)
total (%)	316	50 (15.8)	203 (64.2)	33 (10.4)	30 (9.5)	253/316 (80.1)

Table 4 Bacteriological effectiveness

Organisms	No. of cases	Eradicated	Decreased	Persisted	Eradicated rate (%)	Strains appeared after T-1551 treatment
<i>H. influenzae</i>	42	39	3		39/42 (92.9)	
<i>Haemophilus</i>	2	2			2/2	
<i>E. coli</i>	48	47		1	47/48 (97.9)	2
<i>P. aeruginosa</i>	49	25	7	17	25/49 (51.0)	4
<i>P. cepacia</i>	2	1		1	1/2	
<i>Pseudomonas</i>	12	6	2	4	6/12 (50.0)	1
<i>Klebsiella</i>	60	48	5	7	48/60 (80.0)	5
<i>Serratia</i>	10	3	3	4	3/10 (30.0)	
<i>Enterobacter</i>	11	8	3		8/11 (72.7)	1
<i>P. mirabilis</i>	6	6			6/6 (100)	
<i>P. morgani</i>	3	3			3/3	1
<i>P. vulgaris</i>	4	4			4/4	1
<i>P. rettgeri</i>	2	2			2/2	1
<i>P. inconstans</i>						1
<i>Acinetobacter</i>	2	2			2/2	3
<i>Citrobacter</i>	4	4			4/4	2
<i>Neisseria</i>	1	1			1/1	
<i>Salmonella</i>	1	1			1/1	
<i>Alcaligenes</i>	1	1			1/1	
GNB	3	1		2	1/3	4
<i>S. aureus</i>	10	7	2	1	7/10	1
<i>S. epidermidis</i>	4	3	1		3/4	3
α -streptococcus	2	1	1		1/2	
β -streptococcus	1	1				
<i>S. pneumoniae</i>	19	18	1		18/19 (94.7)	
<i>S. faecalis</i>	11	11			11/11 (100)	2
<i>Micrococcus</i>	1	1			1/1	
GPB	5	3		2	3/5	
<i>Bacteroides</i>	1	1			1/1	
<i>Peptococcus</i>	2	2			2/2	
<i>Peptostrept.</i>	2	1	1		1/2	
<i>Propionibact.</i>	1	1			1/1	
Total	322	254	29	39	254/322 (78.9)	32

評価を行えない例を除外すると 466 例である。

2. 症例構成

これら 466 例の症例構成をみると、性別では男性 268 例、女性 198 例と男性が多く、年齢分布では 60 才以上が多く、全体の平均年齢は 57.3 才であった。

重症度では注射薬ということを反映してかほとんどが中等症、重症であり、また投与経路は点滴が常用(74%)されていた。1日投与量は 2~4g が多く、最高1日投与量は 9g であった。投与日数は 1~2 週間投与されている例が多く、最長投与日数は 95 日であった。また、投与回数は本剤の半減期が長いこともあり、1日2回投与が大部分(91%)を占めていた。なお、最高総投与量は 468 g であった。

3. 臨床効果

臨床効果を集計すると Table 2 のとおりである。呼吸器系感染症での著効と有効を含めた有効率は 80.1%、肝・胆道系感染症では 77.1% と高い有効率を示し、他剤との厳密な比較はできないが、本剤の抗菌力、吸排から期待されるとおりの成績である。尿路系感染症では 83.1%、敗血症 62.5%、その他の感染症 77.8% で、全体で 79.6% の高率であった。

1日投与量別臨床効果をみると、1g 投与群では 73.3%、2g 投与群 82.6%、3g 投与群 73.3%、4g 投与群 79.7%、4g 以上投与された群では 64.3% となり、疾患の重症度、基礎疾患の有無、原因菌の種類などの背景が影響して、はっきりした dose response は得られなかった。

重症度別では軽症 47 例で有効率 89.4%、中等症 321 例 80.6%、重症 87 例 72.4% と、当然のことながら重症例では有効率は低かった。

基礎疾患の存在では、基礎疾患を有する例 257 例で有効率 76.7%、無い例 209 例で 83.3% を示し、両者には有意の傾向 ($p < 0.1$) がみられた。

Table 3 に呼吸器系感染症の疾患別臨床効果を示す。例数の最も多い肺炎 152 例ではその有効率は 84.9%、次に多い慢性気管支炎 53 例では 86.8% の有効率を示した。膿胸は 11 例であったが全例有効であったことは注目された。

4. 細菌学的効果

本剤投与前後の原因菌の推移が追跡できたものについて Table 4 に示した。最も多い菌は *Pseudomonas* spp. でそのうち *Pseudomonas aeruginosa* の消失率は 51.0%、次いで *Klebsiella* 80.0%、*E. coli* 97.9%、*H. influenzae* 92.9% の消失率を示した。グラム陰性菌では、セファロスポリン系で *Pseudomonas* に対して消失率が 50% を越えたこと、*H. influenzae*、*E. coli*

で 90% 以上の消失率を示したことが注目された。また少数株ながら、*Enterobacter* 11 株で 72.7%、*Proteus* 15 株全株の消失がみられた。

グラム陽性菌では、*S. aureus* 70%、*S. pneumoniae* 94.7%、また *S. faecalis* は 11 株で 100% の消失率を示した。

なお、嫌気性菌が 6 株分離され 83.3% の消失率を示した。

以上、細菌学的にみると全体で 78.9% と高い消失率を示し臨床効果と細菌学的効果がほぼ一致している。また投与後出現株が 32 株と非常に少ないことも本剤の抗菌力および抗菌スペクトルの広さを裏付けているとも考えられる。

5. 前投与薬無効例に対する臨床効果

いわゆる前投与薬無効例について厳密に比較することは、いろいろ問題があると思われるが、205 例の前投与薬無効例に本剤が投与された。前投与薬が T-1551 以外のセファロスポリン系 90 例では 77.8% の有効率を示し、ペニシリン系 57 例で 63.2%、アミノ配糖体系 28 例で 39.3%、テトラサイクリン系 11 例で 54.5%、マクロライド系 16 例で 87.5%、その他 3 例で 66.7% の有効率を示し、全体で 67.8% の高い有効率を示した。

以上、本剤の抗菌力、吸排とはほぼ矛盾することのないすぐれた成績であると思う。

2. 外科系領域における臨床的検討

柴田 清人

名古屋市立大学

T-1551 は富山化学工業(株)総合研究所で開発された最近の新しいセファロスポリン系の抗生物質でグラム陽性菌はもちろんのことグラム陰性菌にも強い抗菌力を有し、特徴のある抗菌スペクトラムを有することは細菌学的検討の章で述べられたとおりである。

外科系の 7 臨床科(外科・泌尿器科・産婦人科・皮膚科・耳鼻咽喉科・眼科・歯科口腔外科)の一括した臨床成績を報告する。本報告に協力して臨床成績を提出していただいた各機関に厚く御礼を申し述べる。

症例総数は 756 例あったが規定による除外例が 36 例あり、解析の対象となった症例は、720 例である。その性と年齢別の分布はだいたい 40 才以上 80 才までの年齢層に分布し、男女が女性より多い。各科別の重症度分布はおおむね平均している。

各科の 1 日投与量別の症例分布は各科を通じて 1 日 2 g 投与例と 4 g 投与例が大部分を占めて全体のそれぞれ 43.5%、38.9% となっている。

Table 1 Clinical effectiveness

Department	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Surgery	99	34	49	6	10	83/99 (83.8)
Urology	270	69	107	18	76	176/270(65.2)
Obstetrics and Gynecology	82	18	51	5	8	69/82 (84.1)
Dermatology	36	23	8	4	1	31/36 (86.1)
Otorhinolaryngology	120	57	44	16	3	101/120(84.2)
Ophthalmology	25	14	8	2	1	22/25 (88.0)
Oral surgery	88	29	50	6	3	79/88 (89.8)
Total (%)	720	244 (33.9)	317 (44.0)	57 (7.9)	102 (14.2)	561/720(77.9)

外科系の各科別臨床効果は Table 1 のとおりである。泌尿器科が他の 6 科に比して有効率がやや低いのは慢性複雑性尿路感染の症例が多いためである。

1 日投与量別に見た臨床効果は dose response は見られないが、最も症例数の多い 1 日 2g と 4g 投与群の臨床効果が 79~75% であることはこの薬剤のだいたいの傾向を示しているものと考ええる。

投与方法別の臨床効果は最も症例数の多い静注と点滴投与によるものがそれぞれ 76%~78% の有効率を示しているのが平均的なもので筋注症例 64 例の 82.8% の有効率は興味がある。分離菌別の臨床効果は Table 2 のとおりで、表皮葡萄菌 93.3%、連鎖球菌 100%、大腸菌 92.2%、緑膿菌 65.8%、*Klebsiella* 71.1% の有効率は優秀な成績である。次に細菌学的効果を見ると Table 3 のとおりで分離菌別臨床効果より多少低下することは当然であるが、おおむね平行した成績を示している。

他の抗生剤が無効であった症例に対する本剤の臨床効果を見ると CEX 無効例 35 症例のうち有効率は 85.7%、SBPC 22 症例では 72.7%、GM 11 症例のうち 90.9% の本剤有効例が著明である。全体では 294 症例の他剤無効例に対して本剤は 70.1% の有効率を示している。

臨床各科疾患別の有効率は外科では胆道感染症 28 例のうち著効、有効を含めての有効率は 75%、腹膜炎 21 例では 85.7%、腹腔膿瘍 10 例は 80%、総症例 91 例で有効率 82.4% である。泌尿器科では症例数の多いものを見ると急性複雑性腎盂腎炎 20 例では 90%、慢性複雑性膀胱炎 154 例で 64.9%、慢性複雑性腎盂腎炎 61 例では 52.5% で全症例 270 例では 65.2% の有効率である。他の 6 科に比してやや低いようであるが、すでに述べたとおり症例内容によるもので最近の新しいこの種の抗生剤と比較しても優秀な成績であると考ええる。産婦人科領域では子宮付属器炎 11 例の 81.8%、子宮内膜炎 12 例の 83.3%、骨盤腹膜炎 10 例の 80%、腎盂腎

炎 17 例の 88.2% が主なもので総計 82 症例の有効率は 84.1% である。皮膚科は 36 症例に対し 86.1% の有効率である。耳鼻咽喉科領域の有効率は 118 症例に対し 83.9% でそのうち、中耳炎の 46 例は 76.1%、扁桃炎 29 例には 96.6% の成績である。眼科は 25 例で 88%、歯科口腔外科 68 例で 89.7% の有効率である。そのうち蜂窩織炎 38 例の 100% 全例有効は、良好な成績である。

泌尿器科領域の複雑性尿路感染症を UTI 薬効評価基準による群別の総合有効率と主治医判定の有効率について検定した。判定できた症例総数は 174 例あり、群別構成で最も多いのは第 1 群で 43 例 (24.7%)、最も少ない第 6 群でも 20 例 (11.5%) をかぞえ、その症例分布は比較的むらのないものである。混合感染症例が 45 例 (25.9%) と多いのは複雑性尿路感染症であるから当然考えられることである。有効率を見ると最も良いのは第 4 群の 80.6%、次いで第 2 群、第 3 群、第 6 群のカテーテル非留置群が続き、カテーテル留置群の第 1 群、第 5 群が有効率が下がり、それぞれ 53.5%、45% に留まり、総合有効率は 60.3% であった。

いずれにしてもカテーテル留置群で混合感染、単独感染群で総合有効率が 44% より 53.5% という成績は本剤の有効性を示すものと考ええる。次は胆道感染症 28 例を肝機能正常例と異常例に分けて、本剤の有効率を見ると、前者では 90%、後者では 66.7% と異常例にもかかわらずかなり高い有効率が得られたことは本剤の肝への親和性とともに関心のあるところである。

また閉塞性黄疸に伴う胆管炎は一般に重症なものが多いが、今回、4 例に使用し、そのうち 3 例に有効であり 75% の治癒率を得たことも特記すべきことである。

まとめ

本剤は Cephalosporin 系抗生剤でグラム陽性、陰性の菌に幅広い抗菌価を有し、とくに緑膿菌、*Serratia* などにも感受性を示し、肝、腎への薬剤移行も良好であ

Table 2 Clinical effectiveness classified by isolated organisms

Organisms	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
<i>S. aureus</i>	60	35	14	8	3	49/60 (81.7)
<i>S. epidermidis</i>	15	9	5	1		14/15 (93.3)
<i>Staphylococcus</i>	2	2				2/2
<i>S. faecalis</i>	5	4		1		4/5 (80.0)
<i>S. pneumoniae</i>	3	2		1		2/3
<i>Streptococcus</i>	23	11	12			23/23 (100)
GPC	4		4			4/4
Subtotal	112	63	35	11	3	98/112 (87.5)
<i>E. coli</i>	77	32	39	2	4	71/77 (92.2)
<i>Pseudomonas</i>	76	18	32	6	20	50/76 (65.8)
<i>Klebsiella</i>	38	11	16	5	6	27/38 (71.1)
<i>Serratia</i>	40	8	14	4	14	22/40 (55.0)
<i>Enterobacter</i>	29	7	13	3	6	20/29 (69.0)
<i>Citrobacter</i>	11	2	3	1	5	5/11 (45.5)
<i>P. mirabilis</i>	8	2	3	1	2	5/8 (62.5)
<i>P. morganii</i>	6	1	3	1	1	4/6 (66.7)
<i>P. vulgaris</i>	2		1	1		1/2
<i>P. inconstans</i>	1		1			1/1
<i>Proteus</i>	3	1	2			3/3
GNB	11	2	6	2	1	8/11 (72.7)
Subtotal	302	84	133	26	59	217/302 (71.9)
<i>Bacteroides</i>	1			1		0/1
<i>Peptostreptococcus</i>	2	1	1			2/2
others	6	3	2		1	5/6 (83.3)
Subtotal	9	4	3	1	1	7/9 (77.8)
<i>Pseudomonas</i> + others	45	12	20	1	2	22/45 (71.1)
<i>Klebsiella</i> + others	29	9	14	2	4	23/29 (79.3)
<i>Serratia</i> + others	16	2	6	2	6	8/16 (50.0)
<i>Enterobacter</i> + others	6	2	2		2	4/6 (66.7)
<i>Proteus</i> + others	10	2	3	2	3	5/10 (50.0)
others	50	23	21	3	3	44/50 (88.0)
Subtotal	156	50	66	10	30	116/156 (74.4)
Unknown	141	43	80	9	9	123/141 (87.2)
Total	720	244	317	57	102	561/720 (77.9)

る。

臨床使用成績は外科系の7科について検討したところ、最近に開発された Cephamicin 系ならびに近年発見されて目下検討中の新しい他の Cephalosporin 系の

抗生剤に比較しても遜色のないものである。ことに泌尿器科系の慢性複雑性尿路感染症と胆道系の重症感染症などに対する治療成績は優秀であると考えらる。

Table 3 Bacteriological effectiveness (simple infection)

Organisms	No. of cases	Eradicated	Decreased	Persisted	Eradicated rate (%)	Strains* appeared
<i>S. aureus</i>	53	45	7	1	45/53 (84.9)	1
<i>S. epidermidis</i>	15	11	4		11/15 (73.3)	4
<i>Staphylococcus</i>	2	2			2/2	1
<i>S. faecalis</i>	7	6	1		6/7 (85.7)	4
<i>S. pneumoniae</i>	3	3			3/3	
<i>Streptococcus</i>	14	14			14/14(100)	1
GPC	3	1		2	1/3	2
Subtotal	97	82	12	3	82/97 (84.5)	13
<i>E. coli</i>	60	48	6	6	48/60 (80.0)	3
<i>Pseudomonas</i>	69	44	8	17	44/69 (63.8)	14
<i>Klebsiella</i>	35	27	1	7	27/35 (77.1)	4
<i>Serratia</i>	40	22	4	14	22/40 (55.0)	13
<i>Enterobacter</i>	27	16	4	7	16/27 (59.3)	3
<i>Citrobacter</i>	10	8	1	1	8/10 (80.0)	3
<i>P. mirabilis</i>	5	4		1	4/5 (80.0)	
<i>P. morgani</i>	5	4	1		4/5 (80.0)	1
<i>P. vulgaris</i>	2	2			2/2	
<i>P. inconstans</i>	1	1			1/1	
<i>Proteus</i>	3	2	1		2/3	
GNB	12	9	2	1	9/12 (75.0)	7
Subtotal	269	187	28	54	187/269(69.5)	48
<i>Peptostreptococcus</i>	2	1	1		1/2	
others	2	2			2/2	
Subtotal	4	3	1		3/4	61
Total	370	272	41	57	272/370(73.5)	61

* Strains appeared after T-1551 treatment

3. 副作用

深谷 一太

東京大学医科学研究所

集計対象症例数は 1,277 例であった。発現例数 46 (3.6%)、発現件数 51、投与中止症例数は 48(3.8%)であった。眼科、内科、口腔外科で比較的频率が高く、泌尿器科では低率であった。

副作用の種類では発疹 28 例 (2.19%) で最も多く、次いで発熱 13 例 (1.02%) であり、下痢 5 例が続き、その他蒼白・悪心・めまいという軽いショック症状とも考えるものが 1 例、悪寒 1 例、筋注部の痛み 1 例、静注時の頭痛・吐気 1 例と血管痛 1 例であった。後の 2 件では点滴施行においては訴えられなかった。

点滴静注ないし静注による使用が大半を占めているた

め、この 2 者は比較的副作用の発現が多かった。

1 日 2g および 4g の使用が大部分のため両群に副作用が多くみられている。1 日 6g 以上の投与例は少ないが、やや発現率が大きくなっている。

副作用発現までの日数と種類との関連をみると、発疹は第 1 日からの出現例もみられるが 6 日目頃からの発現が多く、発熱でもほぼこの頃からの発現が増加している。下痢は 2 日目の出現が多く遅れての出現はない。その他の諸症状は初日の第 1 回ないし第 2 回目の投与の際に発現していることが多い。発現率をとると、初日を除いて 5 日目までは低く、6 日から 11 日目まではやや増加し、15 日以上連続投与例でやや高い比率となっている。泌尿器科の副作用発現率が低かったのは 5 日投与が広く行なわれたことと関連していると考えられる (Table 1)。

検査値異常の出現例で薬剤との関係があると判定され

Table 1 Days prior to appearance of clinical symptoms

days	1	2	3~5	6~10	≥11	total
No. of events	6	5	4	26	10	51
eruption	2	1	2	19	4	28
fever	1	1		5	6	13
diarrhoea		3	2			5
palleness, nausea & dizziness	1					1
chill with fever				1		1
headache & nausea* at i. v. injection	1					1
local pain at i. m. injected site	1					1
vessel pain*				1		1

* In the same case, symptoms were not observed at drip infusion.

たか、関係が疑わしいと考えられる件数は GOT, GPT の両者または何れかの上昇例が 36 例, ALP 上昇 10 例と、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値低下の 1 例と好酸球の 1mm^3 中 500 以上への増加のあった 12 例であった。クームス反応は 211 例において検討されたが全例陰性であった。

1日 2g および 4g 投与群は例数も多く、他の投与群に比して検査値異常の発現件数も多くみられた。

最近開発されたセファロsporin系の注射剤の治験段階における副作用発現ならびに臨床検査値異常の出現の様相と本剤のそれとを比較し、ほぼ同等の安全性が期待できることを述べた。

追 加 発 言

複雑性尿路感染症に対する比較試験

西 浦 常 雄

岐 阜 大 学

複雑性尿路感染症に対する T-1551 の臨床効果を Carbenicillin(CBPC) を基準薬として二重盲検法で 11 大学およびその関連病院の協力で検討した。投与量は両剤の常用量ということで、T-1551 は 2g/日、CBPC は 4g/日を 2 回に分割して、5 日間連日投与した。臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準第 2 版に従った。

投与症例は 283 例で、除外 45 例、副作用による脱落 6 例があり、効果検討は 232 例となり、開鍵すると両剤とも 116 例ずつとなった。

back ground の比較では CBPC 投与例にカテーテル留置例が多くなっていったが、その他に有意差は認められなかった。

T-1551 は 116 例中、著効 24 例、有効 45 例で、有効率 59%、CBPC は 116 例中、著効 14 例、有効 21 例で、有効率は 30% であった。すなわち、総合臨床効果は有意の差で T-1551 が優れていた。主治医判定で

は T-1551 は 57%、CBPC は 28% で、やはり有意差がみられた。

UTI 群別と比較では単独感染群、およびその中の第 2、第 4 群で T-1551 が有意に優れた成績が認められたが、カテーテル留置群、および混合感染群では有意差はみられなかった。

細菌学的検討では T-1551 投与群 154 株の中 68.2% が消失し、CBPC では 169 株中 50.3% の消失率で、有意差が見られた。*E. coli* の消失率は T-1551 84%、CBPC 40%、*Serratia* はそれぞれ 50%、16% で有意差が見られた。*Pseudomonas* は 54% と 55% で差はみられなかった。

副作用は T-1551 に 4 例 5 件 (上腹部痛、胸苦、薬疹、冷感、舌しびれ感)、CBPC に 3 例 4 件 (発疹、薬疹、しびれ感、丘疹) がみられたが、有意差ではなかった。臨床検査値が薬剤の投与によって異常値を示したものの、あるいは初めの異常値が増悪したもので、これらが明らかに薬剤以外の原因による場合を除いた件数は、T-1551 で GOT 5, GPT 5, Al-P 1, CBPC では GOT 3, GPT 3, BUN 1, Scr 1, COOMBS 1 であったが、いずれも有意差を示さなかった。

主治医の判定した有用性の評価は、満足以上は T-1551 で 51%、CBPC で 25% と差がみられた。

追 加 発 言

小児科領域に対する効果

藤 井 良 知

帝 京 大 学

小児科領域での T-1551 の検討は、成人についての検討がほぼ終わり、その有効性と安全性が確認され、小児に対する適応性が明らかになったので、さらに必要な幼若動物に対する毒性試験を終え、14 施設で研究会が組織された。

血中濃度についてみると、半減期が平均で112分で成人とほとんど同じであった。

尿中排泄は6時間までで平均33%とこれも成人とあまり変わらない結果であった。

臨床成績では、2才未満77例を含む177例についてまとめると、肺炎76例中72例の有効を含め、呼吸器感染症124例で91.9%の有効率を示し、尿路感染症27例中25例の有効で、有効率92.6%を示した。

これは大人に比較して、たいへん良い成績である。その理由は、子供では健康な子供が急性感染症を起こすことが多いためであろう。

重症感染症では、敗血症が6例中2例有効と少し低率だったが、化膿性髄膜炎では5例中4例有効(*H. influenzae* 性のものが大部分)であった。髄液への本剤の移行も測定しており、たいへん移行がよかった。

分離菌別にみると、グラム陽性球菌感染症では29例中23例、79%の有効率に対して、陰性桿菌では、たいへん良い有効率で44例中43例、97.7%の有効率を示している。菌の消失率をみても、前者が85%に対し後者が91%と陰性桿菌に対する効果が良い。

用量は検討中であるが、通常1日100 mg/kgを3~4回に分けて投与し、300 mg/kg程度を最大量としたい。

副作用は5例に発疹、1例に血管痛、13例に検査値異常がみられたが、特別に重篤なものはなかった。

本剤については現在のところ、小児についても安全、有効な抗生物質であろうという見通しを持っている。

さらに検討を重ね、後日学会報告の予定で進行中である。

ま と め

(司会者による総括)

以上の結果をまとめるとつぎのようになる。

1. グラム陽性菌および陰性菌に広い抗菌スペクトルを有し、とくに *Ps. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S.*

marcescens, *Enterobacter* sp., indole positive *Proteus* および *H. influenzae* などのグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を示す。

2. マウス感染防禦実験において *Ps. aeruginosa* では CBPC の 3~5 倍の効果が認められる。

3. 不活化酵素・ β -lactamase に対してきわめて安定である。

4. 静注、筋注投与によって高い血中濃度が得られ、CEZ と類似した推移を示す。

5. 血清蛋白との結合率は 86.8% と高率であった。

6. 全国 69 の臨床研究機関で 1,277 例に臨床的検討が行なわれた。そのうち、1,186 例に効果判定ができ、932 例が有効で、78.6% の有効率を示した。

8. 内科系の臨床成績 (28 研究機関) は、466 例中 371 例が有効で、79.6% の有効率を示した。そのうち敗血症は 16 例中 10 例 (有効率 62.5%)、肝・胆道感染症は 48 例中 37 例 (有効率 77.1%) が有効であり、本剤の特長がみられた。

9. 外科系の臨床成績 (41 研究機関) は 720 例中 561 例が有効で、77.9% の有効率を示した。

10. 副作用は、1,277 例中 46 例にみとめられたが、主なものは発疹 (発現率 2.19%) であった。また、臨床検査値異常は 59 例にみられたが、ほとんどが一過性であり、その主なものは GOT, GPT の上昇であった。

11. 泌尿器科領域での二重盲検試験 (T-1551 2g/日, CBPC 4g/日) では、本剤投与群の治療効果は CBPC 投与群に比べて有意に優れていた。

12. 小児科領域では現在臨床試験進行中であるが、現時点での 177 例の結果では臨床効果、安全性ともに成人領域と同等か、それ以上に良好であった。

13. これらの結果を総合すると、本剤は有効性と安全性において、高い評価を与えてよい新しい Cephalosporin 剤と考える。

新薬シンポジウム II

BL-S 578 (セファドロキシル)

司会 藤 森 一 平

川崎市立川崎病院

司 会 の こ と ば

BL-S 578 (セファドロキシル) は米国プリストル社で開発された経口用新セファロスポリン剤で、化学構造上セファレキシンに類似した物質である。しかし7位の置換基のフェニル核のパラ位に水酸基を有している点が異なっている。

本日報告されたわが国の多施設での臨床治験成績をまとめると、その要点は次のようである。

セファドロキシルの抗菌力はセファレキシンとほぼ同等であるが、*Str. pyogenes*, *Str. pneumoniae* に対する抗菌力はセファレキシンのそれよりすぐれ、*in vivo* の治療実験でも *in vitro* の抗菌力を反映して、とくに *Str. pyogenes* に対してはすぐれた治療効果を示した。

吸収、排泄の点では内服後きわめてよく吸収され、ピーク血中濃度はセファレキシンのそれとほぼ同等であるが、セファレキシンより持続する。これは本剤の腎からの排泄が遅いためと考えられる。本剤は内服投与量の約70%が8時間以内に尿中から排泄され、連続投与による蓄積はみとめられない。

また、食後投与時のピーク値の低下、ピーク値への到達時間の遅れも軽度で、他の経口セファロスポリン剤に比べれば食事による影響は少ないと言える。

分布、代謝の面ではセファレキシンとほぼ同等である。

臨床効果を検討しえた症例は1,289例で960例(74.5%)が著効または有効であった。症別臨床効果をみると、呼吸器感染症382例中259例(67.8%)、尿路感染症574例中426例(77.9%)、皮膚、軟部組織感染症113例中94例(83.2%)、胆道感染症7例中3例(42.9%)、急性腸炎19例中9例(47.4%)、耳鼻感染症34例中26例、眼感染症23例中20例、性器感染症44例中27例(61.4%)、口腔感染症91例中73例(80.2%)、創傷2次感染12例中9例(75.0%)、その他の疾患17例中14例(82.4%)がそれぞれ著効または有効であった。

1日投与量は500~3,000mgに及んでいるが750mgが595例と半数を占め、ついで1,500mgが519例であった。1日投与量別臨床効果をみると、750mg投与群595例中470例(79.0%)、1,500mg投与群519例中

359例(69.2%)がそれぞれ著効または有効であった。このことは軽症ないし中等症以下の各種感染において1日750mg、分3の内服で十分な臨床効果が期待できると考える。

なお、起炎菌別臨床効果はグラム陽性菌感染症では236例中200例(84.7%)、グラム陰性菌感染症では522例中379例(72.6%)が著効または有効であった。起炎菌別の除菌効果はグラム陽性菌群191例中166例(86.9%)、グラム陰性菌群490例中371例(75.7%)が消失または減少している。

副作用は本剤投与総症例1,377例中47例(うち38例が消化器症状)、発現率3.4%と少なかった。

1. 抗 菌 力

西 野 武 志

京都薬科大学微生物学教室

Cefadroxil は新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生剤である。今回、Cefadroxil に関する細菌学的評価を Cephalexin (CEX), Cephadrine (CED) を比較薬として検討し、以下の成績を得た。なおこれらの成績は Cefadroxil の研究を行った30施設の結果をまとめたものである。

A. *in vitro* 抗菌作用

抗菌スペクトラム、臨床分離株の感受性分布、抗菌力に及ぼす諸因子の影響、 β -lactamase に対する安定性、殺菌作用、Penicillin binding proteins に対する親和性、外膜透過性、形態変化などの成績の主なものを記載した。

1) 抗菌スペクトラム

Cefadroxil は CEX, CED と同様、グラム陽性菌群、陰性菌群に対して幅広い抗菌スペクトラムを有しており、その抗菌力もほぼ同様であったが、*S. pyogenes* に対する抗菌力は CEX, CED に比べ約2~4倍小さい MIC 値を示した (Table 1, 2)。

2) 臨床分離株の感受性分布

臨床分離株に対する感受性分布では、 10^8 cells/ml 接種の場合、Cefadroxil は *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対してそれぞれ 3.13, 12.5, 12.5, 25 μ g/ml にピークを有する分布を示し、CEX と同様の抗菌力であった。*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis* に対してはそれぞれ 0.2, 1.56, 0.78 μ g/ml にピークを示し、CEX と比べて若干優れていた (Fig. 1)。

3) 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす諸因子の影響では、血清添加により抗

Table 1 Antibacterial spectrum

Gram-positive bacteria (10^6 cells/ml)			
Test strains	Cefadroxil	CED	CEX
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	0.78	1.56	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	1.56	1.56	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	6.25	6.25	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann	3.13	6.25	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	1.56	1.56	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80	3.13	6.25	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1.56	3.13	3.13
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.19	0.39	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.19	0.78	1.56
<i>Streptococcus faecalis</i>	50	100	100
<i>Streptococcus viridans</i>	50	100	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I	12.5	25	50
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	1.56	1.56	3.13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	3.13	3.13	6.25
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.025	0.025	0.05
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.39	0.39	0.78
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.78	0.39	0.78
<i>Bacillus anthracis</i>	0.78	0.78	1.56

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. pyogenes* 68 strains
Inoculum size : One loopful of 10^8 cells/ml

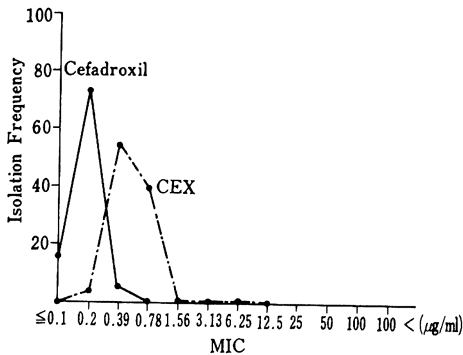
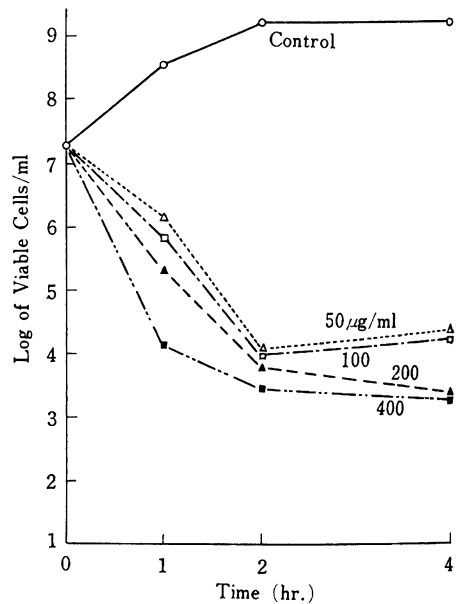


Fig. 2 Effect of Cefadroxil on viability of *E. coli* NIH JC-2



菌力にほとんど変動は認められなかったが、*E. coli*、*K. pneumoniae* では CEX, CED と同様、菌量の影響を受け、菌量が高くなると抗菌力が悪くなる傾向にあった。また培地 pH の影響では、*S. aureus* の場合、酸性側で、*E. coli*、*K. pneumoniae* の場合、アルカリ側で良好な抗菌力を示した。

4) 殺菌作用

E. coli NIH JC-2 の増殖曲線に及ぼす影響を検討したところ、 10^6 cells/ml 時に Cefadroxil, CEX の 6.25 ~ 125 $\mu\text{g/ml}$ を作用させた場合、両薬剤ともほぼ同様

な殺菌作用を示した。しかし薬剤を作用させる時の菌量を 10^7 cells/ml とすると、Fig. 2, 3 に示すように 200, 400 $\mu\text{g/ml}$ を作用させた場合 Cefadroxil のほうが CEX

Table 2 Antibacterial spectrum

Gram-negative bacteria (10^6 cells/ml)

Test strains	Cefadroxil	CED	CEX
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	12.5	12.5	12.5
<i>Escherichia coli</i> NIH	12.5	12.5	12.5
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	>100	>100	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	6.25	3.13	3.13
<i>Salmonella typhi</i> O-901	6.25	6.25	3.13
<i>Salmonella paratyphi</i> A	12.5	6.25	6.25
<i>Salmonella paratyphi</i> B	6.25	6.25	3.13
<i>Salmonella enteritidis</i>	12.5	6.25	6.25
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	6.25	6.25	6.25
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	6.25	6.25	6.25
<i>Shigella boydii</i> EW-28	6.25	6.25	6.25
<i>Shigella sonnei</i> WE-33	3.13	3.13	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6.25	6.25	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	6.25	12.5	6.25
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	>100	>100	100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	50	25	25
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	>100	>100	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	12.5	12.5	25
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	>100	>100	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	12.5	12.5	12.5
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	12.5	12.5	12.5
<i>Proteus morgani</i> Kono	>100	>100	>100
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	12.5	25	12.5
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	12.5	25	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Nc-5	>100	>100	>100

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

に比べ短時間における殺菌力が優れていた。

E. coli No. 29 および *K. pneumoniae* では CEX と全く同様な殺菌作用を示した。

5) 形態変化

E. coli NIH JC-2 に対して Cefadroxil は CEX に比べ若干優れた殺菌作用を示したので、次にその時の形態変化を位相差顕微鏡および走査型電子顕微鏡を用いて観察した。その結果 Cefadroxil の 50, 100 $\mu\text{g/ml}$ を作用させた場合、CEX と同様の形態変化を示し、菌は著しく伸長化した。しかし 400 $\mu\text{g/ml}$ を作用させた場合、Fig. 4 に示すように CEX では菌の伸長化が見られたが、Cefadroxil では菌はほとんど伸長化せずに、spheroplast を形成し溶菌した。

一般的に β -lactam 系抗生物質のグラム陰性桿菌に対する抗菌作用は ① β -lactamase に対する安定性、②外膜透過性、③Penicillin binding proteins (PBPs) に対する親和性、④lytic enzyme の関与、これらが相互に

関連して抗菌力を発揮しているものと考えられる。Cefadroxil は *E. coli* NIH JC-2 において CEX に比べ若干優れた抗菌作用を示したので、次にこれらの解析を行った。

6) β -lactamase に対する安定性

Cefadroxil は CEX と全く同様の傾向を示した。すなわち penicillinase に対しては安定であったが、cephalosporinase に対しては CEX と同様に加水分解を受けた。

7) 外膜透過性

ZIMMERMANN, SAWAI らの方法により、*E. coli* No. 21 を用い、Cefadroxil, CEX の外膜透過性について検討したところ、Table 3 に示すように両薬剤間の外膜透過性 (Si/So) に差は認められなかった。

8) PBPs に対する親和性

PBPs について *E. coli* NIH JC-2 を用い、SPRATT の方法により検討したところ、Fig. 5 に示すように CEX

Fig. 3 Effect of CEX on viability of *E. coli* NIH JC-2

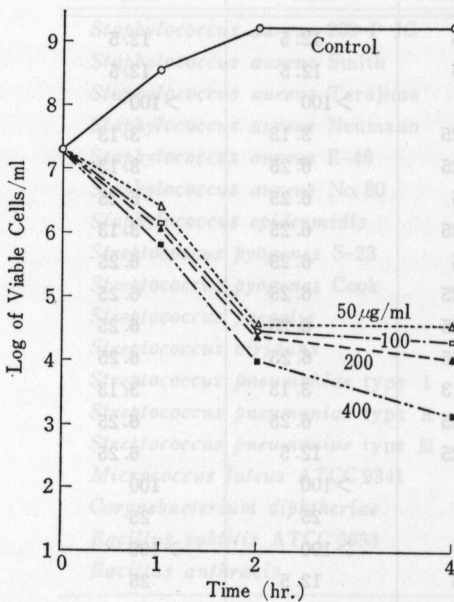
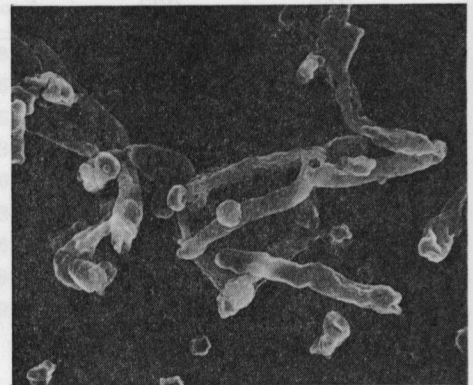
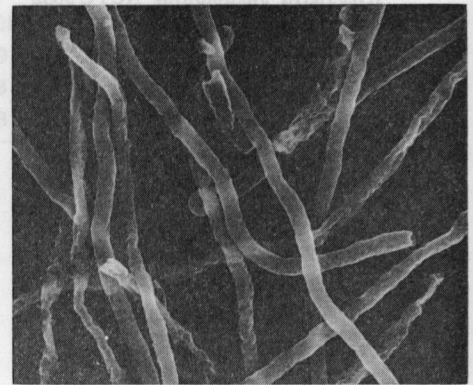


Fig. 4 Scanning electron micrographs of *E. coli* NIH JC-2



Cefadroxil 400 µg/ml 4 hrs.



Cephalixin 400 µg/ml 4 hrs.

のほうが Cefadroxil に比べ IBs, 3 に対する親和性が良好であった。以上の結果から Cefadroxil の *E. coli* NIH JC-2 に対する優れた殺菌作用には PBPs 以外の他の因子も関与していると考えられた。

B. *in vivo* 抗菌作用

1) 単投与による治療効果

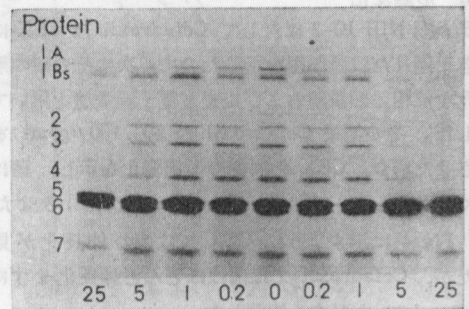
マウス実験の感染症に対する治療効果を感染 2 時間後 1 回経口投与した時の ED₅₀ 値で求めた (Table 4)。 *S. pyogenes* S-23 株では Cefadroxil は CED の 4 倍, CEX の 6 倍すぐれた治療効果を有していた。また *S. pneumoniae* type III 株では, Cefadroxil は CED とほぼ同等で, CEX の 4 倍良好な治療効果を示した。しかし *S. aureus* Smith, *E. coli* KC-14 などでは CEX, CED とほぼ同様の治療効果を示した。

2) 接種菌量と頻回投与による影響

E. coli KC-14 株を用いて, 接種菌量と ED₅₀ 値の関係を検討すると, Cefadroxil, CEX は *in vitro* の結果と同様, 菌量の増加と共に治療効果は悪くなった。とくに 10⁶~10⁷ cells/mouse では大きく菌量の影響を受けていたが, 10⁷ 接種では Cefadroxil は CEX より菌量の影響を受けにくいようであった。

投与回数の影響を菌量を変え検討した。すなわち, 菌接種後 2 時間目から 1 時間間隔で 2, 4, 6 回と経口治療を行い, その総投与量を ED₅₀ 値で求めた。*E. coli* KC

Fig. 5 Competitive inhibition of Cefadroxil and CEX for ¹⁴C-Penicillin G binding to envelopes of *E. coli* NIH JC-2



-14 の場合, 10⁴, 10⁷ 接種時共に, Cefadroxil, CEX とも分割により, とくにめだって治療効果は良くならなかった (Table 5, 6)。しかし接種菌量が 10⁷ cells/

Table 3 The outer membrane permeability of Cefadroxil and CEX

β -lactam antibiotics	K _m (μ M)	Conc. of So(μ M)	Estimated conc. of Si(μ M)	Si/So
Cefadroxil	2,000	100	28.32	2.83×10^{-1}
		200	66.28	3.32×10^{-1}
CEX	2,000	100	34.58	3.46×10^{-1}
		200	65.84	3.92×10^{-1}

Escherichia coli 21

Table 4 Protecting effect of Cefadroxil, CED and CEX in experimental mice infections

Organisms	Antibiotics	MIC (μ g/ml)		Challenge LD ₅₀	ED ₅₀ (mg/mouse)	Mucin
		10 ^a	10 ^b			
<i>S. aureus</i> Smith	Cefadroxil	3.13	1.56	40	0.0030	+
	CED	3.13	1.56		N. D.	
	CEX	3.13	1.56		0.0027	
<i>Ser. pyogenes</i> S-23	Cefadroxil	0.19	0.19	160	0.09	-
	CED	0.78	0.39		0.32	
	CEX	0.78	0.78		0.56	
<i>Str. pneumoniae</i> type III	Cefadroxil	3.13	3.13	660	0.98	-
	CED	3.13	3.13		1.42	
	CEX	6.25	6.25		4.00	
<i>E. coli</i> No. 29	Cefadroxil	12.5	6.25	300	0.66	+
	CED	12.5	6.25		N. D.	
	CEX	6.25	6.25		0.30	
<i>E. coli</i> KC-14	Cefadroxil	25	6.25	200	0.22	+
	CED	12.5	6.25		0.22	
	CEX	12.5	6.25		0.21	
<i>K. pneumoniae</i>	Cefadroxil	12.5	6.25	3,000	1.91	+
	CED	12.5	6.25		2.11	
	CEX	6.25	6.25		1.03	

Table 5 Protecting effect of Cefadroxil and CEX in experimental *E. coli* KC-14 infection in mice

Therapeutic times	ED ₅₀ (mg/mouse)	
	Cefadroxil	CEX
1	0.22 (0.13~0.44)	0.21 (0.21~0.30)
2	0.20 (0.12~0.34)	0.17 (0.086~0.35)
4	0.34 (0.21~0.74)	0.24 (0.12~0.36)
6	0.34 (0.21~0.74)	0.23 (0.12~0.63)

Inoculum size : 2.4×10^4 cells/mouse with 3% mucinTable 6 Protecting effect of Cefadroxil and CEX in experimental *E. coli* KC-14 infection in mice

Therapeutic times	ED ₅₀ (mg/mouse)	
	Cefadroxil	CEX
1	21 (12~30)	≥ 30
2	11 (6.7~22)	22 (13~44)
4	13 (4.7~26)	>30
6	24 (12~36)	>30

Inoculum size : 2.3×10^7 cells/mouse with 3% mucin

mouse の場合いずれの投与回数においても Cefadroxil のほうが CEX に比べ優れた治療効果を示した。

2. 吸収・分布・代謝・排泄

深谷 一太

東京大学医科学研究所内科

Cefadroxil の吸収・分布・代謝・排泄にかんする各研究施設の成績の取りまとめについて報告する。

1. 濃度測定法

体液内濃度測定の bioassay のさいの標準曲線は、*M. luteus* ATCC 9341 を試験菌としトリプトソヤ寒天を用いるカップ法により作製した。血清はヒト血清・コンセーラ・モニター I のいずれか、尿は pH 6.0 の 0.1 M 磷酸緩衝液で薬剤を希釈してつくった標準曲線を用いて値を算出した。血清検体はそのまままたはヒト血清・コンセーラ・モニター I のいずれかで希釈し、尿検体は pH 6.0 磷酸緩衝液で 20~100 倍希釈して用いた。

2. 血中濃度

Cefadroxil 500 mg および 250 mg を空腹時 1 回投与して血中濃度の推移を観察した例は、10 施設からそれぞれ 37 例と 9 例ずつ集積され、それらの平均値が算出された。500 mg 投与では 30 分後 4.25 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 11.37 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 13.31 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 5.61 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 2.03 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 0.86 $\mu\text{g/ml}$ であり、250 mg 投与では 30 分後 4.05 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 8.10 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 2.25 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 0.87 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 0.18 $\mu\text{g/ml}$ となった。すなわちピーク値は 500 mg 投与時には 2 時間後、250 mg 投与時には 1 時間後にみとめられた。半減期はそれぞれ 1.47、1.29 時間であった。

食事の影響をみるために食後投与例を、投与された食事を無視して 6 施設から 19 例集め、これとマッチした空腹時投与 19 例と比較した。食後投与ではピーク値が低くなり、ピークに達する時間が 2 時間後から 3 時間後へ遅れることが知られた。すなわち 500 mg を食後投与したときの平均値をとると、30 分後に 0.65 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 3.67 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 9.26 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 9.98 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 7.21 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 2.74 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 1.53 $\mu\text{g/ml}$ であり、これに対応した空腹時投与例の平均値は 30 分後 3.03 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 11.26 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 13.21 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間後 8.16 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 4.58 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 1.44 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 0.80 $\mu\text{g/ml}$ であった。この程度の変動はさほど大きいものではないと考えられ、食事の影響は少いほ

うといえよう。また食事を減らして 2 回食後連続投与して比較した北大第 2 内科の成績をみると、食事の量によって影響の仕方が異なり、食事量の多いときにはピーク値の低下とその到達時間の遅延がより著しく表わされている。

本剤の米国における開発段階の報告で食事による影響の少いことが唱えられていたが、わが国での検討では、いくぶん影響をうけるような成績がえられた。しかし他の経口セファロスポリン剤ではさらに大きな影響を示しているものもあり、相対的なものと考えられた。

500 mg を 1 日 3 回ずつ 10 回連続投与し、第 1 日第 1 投、2 日目第 1 投 (4 回目)、4 日目第 1 投 (10 回目) の 3 回、投与後の血中濃度の推移を測定した東大医科研内科の成績では、それぞれのピーク値は、11.3 $\mu\text{g/ml}$ 、9.2 $\mu\text{g/ml}$ 、8.1 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ相等しく、蓄積をみとめず、また明らかな低下傾向もみとめなかった。毎日 3 回目の投与が午後 11 時であったために服用後短時間で睡眠に入ったことが原因と考えられたが、翌朝の第 1 回投与前に血中濃度がなお測定可能であり、第 1 回投与後その上昇する間、なお前夜の遺残濃度の低下が検出された。

CEX との cross over 法による空腹時 500 mg 投与の比較は 3 施設から 15 例集められた。CEX のほうがピーク値が早く出現し早く低下する傾向がみとめられた。その高さはほぼ匹敵する値であった。すなわち CEX 投与 30 分後 4.92 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 11.88 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 10.88 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 3.55 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 0.34 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後測定不能であり、これに対応する cefadroxil 投与では 30 分後 4.03 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 10.12 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後 12.79 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 6.41 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 2.32 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間後 0.87 $\mu\text{g/ml}$ であった。半減期は CEX 0.97 時間に対し、cefadroxil 1.50 時間と明らかに長かった。

CEX のほか CED・CCL・CFT などを加えた比較を従来発表された空腹時 500 mg 投与時の血中濃度値についてみると、cefadroxil はピーク値がもっとも高く、持続がもっとも長く、8 時間後に至っても測定可能であったことは 1 つの特色といえることができる。

代表的な例をえらんで one compartment model より pharmacokinetic parameter として K_a 、 K_{el} 、 $t_{1/2}$ 、 t_{max} 、 c_{max} 、AUC を算出した。食後投与と空腹時投与の間の AUC の比較では施設により異なり有意差を示さなかったが、CEX との比較では CEX に比し明らかに K_{el} が小さく AUC が大であった。

腎障害患者における血中濃度を測定した信楽園病院内科の成績をみると、 C_{cr} 5 以下の腎不全例では著しい血

中濃度の延長を示し、500 mg 投与 24 時間後に約 20 $\mu\text{g/ml}$ の高値が維持されていることが示された。透析を行うとかなり低下するが、なお 8 時間後で約 10 $\mu\text{g/ml}$ とかなりの残存を示した。このような例では投与方法に工夫が必要となろう。Ccr 58 という患者ではほぼ正常人に近い推移であった。

3. 尿中排泄

尿中排泄の測定は空腹時 500 mg 投与例が 10 施設から 37 例集められた。回収率は 0~2 時間 25.90%, 2~4 時間 28.23%, 4~6 時間 13.73%, 6~8 時間 4.03% で 0~8 時間合計 72.16% となった。このさいの尿中濃度は 0~2 時間尿 2,027.9 $\mu\text{g/ml}$, 2~4 時間尿 1,423.2 $\mu\text{g/ml}$, 4~6 時間尿 680.2 $\mu\text{g/ml}$, 6~8 時間尿 297.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、高濃度に達することが認められた。250 mg 投与例は 2 施設から 9 例が集計され、回収率は 500 mg 投与時よりやや多く、0~8 時間合計で 81.97% に達し、尿中濃度は 0~2 時間尿 681.7 $\mu\text{g/ml}$, 2~4 時間尿 973.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。

食事による尿中排泄への影響は各施設によりまちまちで一定の傾向を示さず、排泄率の差はないものと考えられた。これは血中濃度曲線上 AUC に差をみとめなかったことと矛盾していない成績と考えられた。CEX と比較すると、CEX では早い時間に尿中排泄率が高く、cefadroxil では 4~6 時間以後の分割尿において排泄率が優った。総排泄率においては 8 時間までの観察でわずかに cefadroxil のほうが大であった。このことは血中濃度曲線上 AUC が cefadroxil において優っていたことと合致する。ただ bioassay の方法に由来する 2, 3 の因子により、尿中排泄においてその差が充分には表明されないことがあると考えられた。

CED・CCL・CFT などの尿中排泄率との比較を従来発表された成績から試みると、CED がもっとも大きく、これに次ぐものが cefadroxil であった。

4. その他体液・組織移行

胆汁移行は福岡大第 1 外科からの 1 例だけの成績であるが、血中濃度からみて低値に止まった。この症例が総胆管結石例であったことも関与しているかもしれない。

手術時切除扁桃・上顎洞粘膜・下甲介粘膜への移行が 2 施設 13 例について検討され、それぞれ或る程度の移行が認められた。また川崎医大産婦人科において母体血・臍帯血・羊水・新生児血・母乳への移行が検討され、CEX についての従来の成績に比し一般に良好な移行であることが報告された。

5. 代謝

ヒト尿の薄層 chromatography (展開溶媒: 酢酸エチル: 酢酸: 水=3:1:1) と *M. luteus* を用いる bioauto-

gram 作製においては標準物質と同じ Rf 値のスポット 1 つだけのみとめ活性を有する代謝物は検出されなかった。

6. 動物実験成績

動物を用いる検討として家兎・ラット・マウスの血中濃度がそれぞれ測定された。血中濃度推移のパターンには種差のあることを認めた。

ラットの臓器内濃度測定は 4 施設から報告された。一般に腎において著しく高い濃度を認め、血清・肝・脾・肺の順で CEX と同一の傾向であった。米国において肺濃度が CEX より持続するという成績が紹介されていたが必ずしも追認することはできなかった。

ラットの胆汁移行はヒトと異なり高濃度に達した。正常動物であったことのほかに種差の問題が大きいと考えられた。健常イヌに静注した成績でも血中濃度値からみてヒトの場合よりはるかに高い胆汁中濃度がえられている。

皮膚移行をラットにおいて測定した成績では 4 時間目の濃度が比較的維持されていることが従来のもとの異なった点とされた。

家兎における前房水ならびに眼組織内移行では CEX と類似した分布を示したと報告された。

7. むすび

Cefadroxil は CEX に比し腎からの排泄が遅く、そのため血中濃度がより長く持続し、AUC が大となり、それだけ尿中排泄率が僅かであるが高くなることが認められた。また食後投与時のピーク値の低下・ピーク値への到達時間の遅れも軽度で、食事による影響は少ないものとみなした。体内動態の面からみると従来の経口セファロsporin 剤の中ではいくつかの利点を持った薬剤であることが示唆された。

3. 臨 床

a. 内 科

三 木 文 雄

大阪市立大学医学部第一内科

Table 1 に示した内科 41 施設における臨床成績の集計を報告する。

Cefadroxil 投与 528 症例中、適応外疾患 3 例、感染症状不明確 19 例、経過不明 7 例、他の抗菌剤併用 2 例、計 31 例を除いた 497 例 (呼吸器感染症 336 例、尿路感染症 131 例、胆道感染症 6 例、腸管感染症 18 例、その他 6 例) について、本剤の治療効果の解析を実施した。

対象患者の背景因子: 患者の年齢は 13~91 才に分布

Table 1 研究協力機関 (順不同)

国立札幌病院内科	東京大学医科学研究所内科
北海道大学第二内科	杏林大学内科
札幌鉄道病院内科	慶応義塾大学内科
札幌逋信病院内科	順天堂大学内科
北辰病院内科	東京共済病院内科
東北大学抗酸菌病研究所内科	川崎市立川崎病院内科
いわき市立総合磐城共立病院内科	警友総合病院内科
公立藤田総合病院内科	国立療養所村山病院内科
宮城第二病院内科	立川共済病院内科
仙台逋信病院内科	東京厚生年金病院内科
古川市立病院内科	名古屋市立大学第一内科
信楽園病院内科	名古屋大学第一内科
水原郷病院内科	京都大学結核胸部疾患研究所内科
富山県立中央病院内科	大阪市立大学第一内科
国立霞ヶ浦病院内科	星ヶ丘厚生年金病院内科
国立療養所晴嵐荘病院内科	関西医科大学第一内科
東京都済生会中央病院内科	国立呉病院内科
慈生会病院内科	九州大学第一内科
都立大塚病院内科	長崎大学第二内科
東京慈恵会医科大学第二内科	長崎大学熱帯医学研究所内科
東京女子医科大学内科	

し、ほぼ2/3は60才未満であり、性別では男子207例、女子290例で、20~30才代の女子が比較的多い。患者の重症度を重中軽に分けると、ほぼ半数は軽症例で、重症例は5%以下にすぎない。また、患者のほぼ2/3は基礎疾患を有しない症例である。

Cefadroxil 投与量: Cefadroxil の血中持続時間が Cephalixin に比して長い為、1日3回投与の症例が多い。すなわち、250mg ずつ1日3回が107例、500mg ずつ1日3回が233例と大半を占める。投与日数は4~14日の症例が422例を占めるが、呼吸器感染症では3週間以上の投与例も存在し、最長投与日数は66日間、最高総投与量は67.5gである。

治療成績: 解析対象497例中、臨床効果判定可能な487例の臨床効果は、著効52例、有効280例、やや有効95例、無効60例、著効と有効を併せた有効率は68.2%であり、各疾患別の臨床効果はTable 2に示したとおりである。

i) 呼吸器感染症に対する治療成績

呼吸器感染症のうち、咽頭炎、扁桃炎に対する有効率は90%内外と高いが、急性気管支炎では61%と有効率は低下する。また、気管支拡張症に対する有効率が33%と低いのは疾患の性格上止むを得ないものと考えられるが、肺炎においても判定可能70例中著効10例、有効31例、両者併せて59%と比較的低い有効率にとどまっている。肺炎症例の中で原因菌の判明した症例で

は *H. influenzae* と *Klebsiella* が多く、グラム陽性球菌性肺炎の少なかったことが、有効率の低い原因の一部をなしていると考えられる。同様に *H. influenzae* 感染の多い慢性気管支炎の有効率も43%にとどまっている。

1日投与量別に臨床効果をみると、1日750mg 投与例では102例中著効10例、有効63例、有効率71.6%、1日1,500mg 投与例では168例中著効14例、有効94例、有効率64.3%と臨床効果の上に dose response の認められないのは、1日750mg 投与例には軽症例が多く、比較的重症の症例には1日1,500mg の投与例が多いためと考えられる。

原因菌別に効果をみると、原因菌不明例がほぼ2/3を占めているが、原因菌の明確な症例を対象とすると、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes* などのグラム陽性球菌感染では、いずれも有効率90%内外とすぐれた臨床効果が認められ、細菌学的効果も *S. aureus* では90%以上、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes* では75%以上の除菌率が認められている。一方、本剤に比較的低感受性の *H. influenzae* 感染症に対する臨床効果は有効率39%と低く、除菌率も32%にとどまっている。

ii) 尿路感染症に対する治療成績

急性膀胱炎では90%、急性腎盂腎炎では79%といずれもすぐれた有効率が認められる。薬剤の性格上、慢性尿路感染症は少数例にすぎないが、いずれも著効例はなく、慢性膀胱炎では50%、慢性腎盂腎炎では25%の有

Table 2 Clinical effect classified by type of disease

Diseases	Cases evaluated	Clinical effect					Effectiveness ratio* % (Excellent+Good)	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown		
Pharyngitis	57	3	45	5	3	1	48/56	85.0
Tonsillitis	37	7	28		2		35/37	94.6
Acute bronchitis	91	7	47	26	9	2	54/89	60.7
Chronic bronchitis	38	1	17	8	12		18/38	47.4
Diffuse pan-bronchiolitis	2		1		1		1/2	50.0
Bronchiectasis	21		7	7	7		7/21	33.3
Pneumonia	71	10	31	21	8	1	41/70	58.6
Lung abscess	2		2				2/2	100.0
Bronchial asthma+infection	9		6	2	1		6/9	66.7
Pulmonary emphysema, Pulmonary fibrosis+ infection	8		6	2			6/8	75.0
Total of respiratory tract infection	336	28	190	71	43	4	218	65.7
Acute cystitis	67	17	44	6	1	1	60/67	89.6
Acute pyelonephritis	43	7	26	5	4		33/42	78.6
Chronic cystitis	12		6	3	3		6/12	50.0
Chronic pyelonephritis	4		1	1	2		1/4	25.0
Asymptomatic bacteriuria	5					5	0/0	
Total of urinary tract infection	131	23	77	15	10	6	100/125	80.0
Cholecystitis	6		2	1	3		2/6	33.3
Enteritis	18		8	6	4		8/18	44.4
Parotitis	2		1	1			1/2	50.0
Pyodermatitis, Phlegmon	3		2	1			2/3	66.7
Stye	1	1					1/1	100.0
Total	479	52	280	95	60	10	332/487	68.2

* Cases of unknown were excluded from this analysis.

効率にとどまっている。

1日投与量別の臨床効果をみると、1日750mg以下に比べて、1日1,000mg以上の投与例では著効例が多く、わずかながら治療効果の上に dose response が認められる。

原因菌別の効果をみると、*E. coli* 感染が68例と最多数を占めるが、著効13例、有効45例、有効率85%の成績である。グラム陽性球菌感染では *S. faecalis* を除いて全例臨床的にも細菌学的にも有効の成績であり、一方、*in vitro* で低感受性の *Enterobacter*, *Serratia* 感染では臨床的にも無効の成績である。

iii) その他の感染症に対する治療成績

胆のう炎は6例と少数であるが著効例はなく、有効2例にとどまっている。

腸管感染症も18例中有効8例とあまりすぐれた成績ではないが、この中には virus 感染ではないかと考えら

れる症例が多い。

その他、耳下腺炎2例中1例有効、皮膚軟部組織感染症3例中2例有効、麦粒腫1例は著効の成績である。

まとめ：以上、内科領域での Cefadroxil による治療成績をみると、気道感染症においても尿路感染症においても、原因菌の Cefadroxil に対する感受性の有無が臨床効果の上にもかなり明確に反映されており、本剤に感性の原因菌による中等症あるいは軽症の気道および尿路感染症に対して、1回250~500mg ずつ1日3回の投与により、ほぼ満足すべき治療効果を挙げ得るものと考えられる。

3. 臨 床

b. 泌尿器科, 産婦人科

名 出 頼 男

名古屋保健衛生大泌尿器科

Cefadroxil の臨床治験に当っては泌尿器科 22, 産婦人科 5 の施設から症例が集められた。その結果, 尿路感染症 449 例 (内脱落 30 例), 男性性器感染症 22 例, 女性性器感染症 16 例が集められた。また尿路感染症のうち 284 例が, UTI 薬効評価基準を満足する疾患として主治医判定と併行して, 解析され評価された。

年齢および性別分布は Table 2 に示すとおりで, 女性, 男性比は約 2 であり, また 20 才台が 24.9% と最も多く, 他の年代は 10 才台および 80 才台を除きいずれも 10% 台と平均した分布を示した。

1 日投与量は, Table 3 に示すとおり, 750 mg 分 3, および 1,500 mg 分 3 が多かったが, 前者はほとんど

急性単純性膀胱炎 (女子) の症例であった。投与日数は前者で 3 日投与, 後者では 5~7 日投与が多かった。両群とも投与対象症例内容に偏りが多く, 投与量別有効率判定を行うに足るものではなかった。

次に疾患別臨床効果を主治医判定に基づいて集計すると, Table 4 に示すとおり, 先ず尿路感染症では単純性急性膀胱炎で 251 例中著効率 69.7%, 有効率 91.2% であったが, 基礎疾患のある膀胱炎となると著効率 36.2%, 有効率 56.4% となる。また腎盂腎炎でも単純性では有効率 76.9% が, 複雑性では 45.5% となり, 少数の他種疾患を加え 419 例中著効 231 例 (55.1%), 有効 94 例を加えた有効率では 77.6% という成績であった。

男性性器感染症 22 例では有効率 63.6%, 女性性器感染症 16 例では有効率 43.8% となった。

全体としては, 457 例での有効率 75.7% と経口薬剤としては良好な成績と言える結果であった。

次に尿路感染症中, UTI 薬効評価基準を満足するのは 284 例で, Table 5 に示すとおり急性膀胱炎 159 例

Table 1 Number of cases for the analysis

Diseases	No. of total cases			No. of cases excluded	No. of cases evaluated			No. of cases evaluated by UTI's criteria
	Urological	Gynecological	Total		Urological	Gynecological	Total	
Cystitis Simple	237	25	262	11	227	24	251	159
Complicated	100	5	105	11	90	4	94	91
Pyelonephritis Simple	14		14	1	13		13	
Complicated	46	5	51	7	40	4	44	34
Urethritis	13		13		13		13	
Asymptomatic bacteriuria		4	4			4	4	
Sub-total	410	39	449	30	383	36	419	284
Male genital infection								
Prostatitis	11		11		11		11	
Epididymitis	11		11		11		11	
Sub-total	22		22		22		22	
Female genital infection								
Adnexitis		6	6			1	6	
Endometritis		1	1			6	1	
Pyometra		1	1			1	1	
Bartholinitis		1	1			1	1	
Bartholin abscess		1	1			1	1	
Puerperal fever		1	1			1	1	
Abscess on vaginal stump		2	2			2	2	
Other infection		3	3			3	3	
Sub-total		16	16			16	16	
Total	432	55	487	30	405	52	457	284

Table 2 Number of cases classified by age and sex

Age	Male	Female	Total (%)
15~19	2	13	15(3.3)
20~29	20	94	114(24.9)
30~39	10	63	73(16.0)
40~49	12	44	56(12.3)
50~59	23	51	74(16.2)
60~69	31	33	64(14.0)
70~79	41	12	53(11.6)
80<	6	2	8(1.8)
Total (%)	145 (31.7)	312 (68.3)	457 (100.0)

Table 3 No. of cases classified by daily dosis and times

Daily dosis (mg)	Times			Total (%)
	2	3	4	
>500	4	3		7(1.5)
500~749	2			2(0.4)
750		240		240(52.5)
1,000	4		34	38(8.3)
1,500		157		157(34.4)
2,000			11	11(2.4)
>2,000		1	1	2(0.4)
Total (%)	10 (2.2)	401 (87.7)	46 (10.1)	457 (100.0)

Table 4 Clinical effect classified by diseases (Doctor evaluation)

Urological infection

Diseases	No. of cases analyzed	Clinical effect				Effectiveness ratio (%) (Excellent + Good)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Cystitis Simple	251	175	54	10	12	91.2
Complicated	94	34	19	7	34	56.4
Pyelonephritis Simple	13	7	3	1	2	76.9
Complicated	44	10	10	6	18	45.5
Urethritis*	13	5	5	1	2	76.9
Asymptomatic bacteriuria	4		3		1	75.0
Sub-total	419	231	94	25	69	77.6

Genital infection (Male)

Prostatitis	11	1	5	3	2	54.5
Epididymitis	11	5	3	1	2	72.7
Sub-total	22	6	8	4	4	63.6

Genital infection (Female)

Adnexitis	6		1	2	3	16.7
Endometritis	1				1	0.0
Pyometra	1		1			100.0
Bartholinitis	1		1			100.0
Bartholin abscess	1				1	0.0
Puerperal fever	1		1			100.0
Abscess on vaginal stump	2		2			100.0
Other infections	3	1		1	1	33.3
Sub-total	16	1	6	3	6	43.8
Total	457	238	108	32	79	75.7

* including 2 cases of gonorrhoea

Table 5 Clinical effect classified by type of infection based on UTI criteria

Type of infection		Clinical effect			Overall effectiveness rate	
		Excellent	Moderate	Poor		
A	Acute simple cystitis		133(83.6)	22(13.8)	4(2.5)	155/159(97.5)
BG-1	Simple infection	Indwelling catheter	1(10.0)	2(20.0)	7(70.0)	3/10 (30.0)
G-2		Post prostatectomy	0(0.0)	2(22.2)	7(77.8)	2/9 (22.2)
G-3		Upper U. T. I.	8(25.0)	5(15.6)	19(59.4)	13/32 (40.6)
G-4		Lower U. T. I.	25(39.7)	16(25.4)	22(34.9)	41/63 (65.1)
G-5	Mixed infection	Indwelling catheter	0(0.0)	0(0.0)	2(100.0)	0/2 (0.0)
G-6		No indwelling catheter	2(22.2)	0(0.0)	7(77.8)	2/9 (22.2)
Total			169(59.5)	47(16.5)	68(23.9)	216/284(76.1)

Fig. 1 Complicated urinary tract infection G-3 (Upper U. T. I.)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	8	1	3	12(37.5)
Suppressed			1	1(3.1)
Replaced			1	1(3.1)
Unchanged	1	1	16	18(56.3)
Efficacy on pyuria	9(28.1)	2(6.3)	21(65.6)	
Excellent	8(25.0)		Overall effectiveness rate 41/63(65.1)	
Moderate	5(15.6)			
Poor (or Failed)	19(59.4)			

Fig. 2 Complicated urinary tract infection G-4 (Lower U. T. I.)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	25	7	1	33(52.4)
Suppressed			2	2(3.2)
Replaced	2	4	3	9(14.3)
Unchanged	2	3	14	19(30.2)
Efficacy on pyuria	29(46.0)	14(22.2)	20(31.7)	case total 63
Excellent	25(39.7)		Overall effectiveness rate 41/63(65.1)	
Moderate	16(25.4)			
Poor (or Failed)	22(34.9)			

Fig. 3 Complicated urinary tract infection G-1~6

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	36	10	5	51(40.8)
Suppressed			4	4(3.2)
Replaced	2	4	8	14(11.2)
Unchanged	4	5	47	56(44.8)
Efficacy on pyuria	42(33.6)	19(15.2)	64(51.2)	case total 125
Excellent	36(28.8)		Overall effectiveness rate 61/125(48.8)	
Moderate	25(20.0)			
Poor (or Failed)	64(51.2)			

Table 6 Bacteriological effect classified by causative organisms (Doctor evaluation)

Causative organisms	No. of cases	Cases analyzed	Bacteriological effect				Eradication ratio	
			Eradicated	Diminished	Persisted	Replaced	Eradication	Eradication + Diminution
<i>S. aureus</i>	5	5	4		1		80.0	80.0
<i>S. epidermidis</i>	24	24	20		1	3	83.3	83.3
<i>Staphylococcus</i>	6	6	4	2			100.0	100.0
<i>Micrococcus</i>	2	2	1	1			50.0	100.0
<i>S. faecalis</i>	8	8	7			1	87.5	87.5
α - <i>Streptococcus</i>	1	1	1				100.0	100.0
β - <i>Streptococcus</i>	2	2	2				100.0	100.0
<i>S. pneumoniae</i>	1	1	1				100.0	100.0
GPC	1	1	1				100.0	100.0
GPB	1	1			1		0.0	0.0
GP Sub-total								
Simple infection								
<i>Neisseria</i>	1	1			1		0.0	0.0
<i>E. coli</i>	244	243	205	21	10	7	84.4	93.0
<i>Klebsiella</i>	35	35	23	4	5	3	65.7	77.1
<i>P. mirabilis</i>	9	9	7		1	1	77.8	77.8
<i>P. vulgaris</i>	3	3	1		1	1	33.1	33.3
<i>Proteus</i>	9	9	1		3	5	11.1	11.1
<i>Enterobacter</i>	13	13	3	4	5	1	23.1	53.8
<i>Citrobacter</i>	5	5	1	1	2	1	20.0	40.0
<i>Pseudomonas</i>	10	10	2		8		20.0	20.0
<i>Serratia</i>	10	10			9	1	0.0	0.0
GNB	5	5	4	1			80.0	100.0
GN Sub-total	344	343	247	31	45	20	72.0	81.0
Mixed infection	40	40	21	7	9	3	52.5	70.0
Unknown	22	2	2				100.0	100.0
Total	457	436	311	41	57	27	71.3	80.7

中著効 133 例 83.6%，有効 22 例 13.8%，総計有効率 (155/159) 97.5% であり，基礎疾患ある症例では，第 1 群 3/10，有効率 30.0%，第 2 群 2/9，22.2%，第 3 群 13/32，40.6%，第 4 群 41/63，65.1%，第 5，第 6 群の混合感染群ではそれぞれ 0/2，2/9 で，基礎疾患群の合計では，61/125，48.8% という有効率が算出された。

各群については症例数の多い第 3，第 4 群についてだけ各パラメーターの動きを全体のそれと併せて示した (Fig. 1, 2, 3)。

細菌学的効果进行分类して示すと，先ず Table 6 に，解析可能症例全体について示したが，単独感染 395 例については，菌消失率が 50% を越えたものは，Gram 陽性球菌のすべての種と，*E. coli*，*Klebsiella*，*Proteus mirabilis* であり，減少例も加えて *Enterobacter* が，

50% を僅かに越える成績を示した。他に混合感染 40 例，菌不明 22 例であった。

UTI 基準適合例では，急性単純性膀胱炎 159 例中，消失 (陰性化) は 146 例，減少 5 例であったが，基礎疾患のある群では 125 例中，55 例で陰性化，または減少を示し，率としては 44% であった。

Table 7 UTI's bacteriological effect classified by causative organisms Acute simple cystitis

Causative organisms	No. of cases	UTI's bacteriological effect				Elimination ratio (%)	Elimination + Suppression ratio (%)
		Eliminated	Suppressed	Unchanged	Replaced		
Simple infection	<i>S. aureus</i>	2	2			100.0	100.0
	<i>S. epidermidis</i>	17	16		1	94.1	94.1
	<i>Staphylococcus</i>	1	1			100.0	100.0
	<i>Micrococcus</i>	2	1	1		50.0	50.0
	GPC	1	1			100.1	100.0
	GP Sub-total	23	21		1	91.3	91.3
	<i>E. coli</i>	120	111	5	3	92.5	96.7
	<i>Klebsiella</i>	5	5			100.0	100.0
	<i>P. mirabilis</i>	2	2			100.0	100.0
	<i>Enterobacter</i>	1		1		0.0	0.0
	GNB	1	1			100.0	100.0
	GN Sub-total	129	119	5	4	92.2	96.1
	Mixed infection	7	6		1	85.7	85.7
	Total	159	146	5	6	91.8	95.0

Table 8 UTI's bacteriological effect classified by causative organisms Complicated urinary tract infection

Causative organisms	No. of cases	UTI's bacteriological effect				Elimination ratio (%)	Elimination + Suppression ratio (%)
		Eliminated	Suppressed	Unchanged	Replaced		
Simple infection	<i>S. aureus</i>	1		1		0.0	0.0
	<i>S. epidermidis</i>	1			1	0.0	0.0
	<i>Staphylococcus</i>	1	1			100.0	100.0
	<i>S. faecalis</i>	6	5		1	83.3	83.3
	GP Sub-total	9	6		2	66.7	66.7
	<i>E. coli</i>	46	29	2	11	63.0	67.4
	<i>Klebsiella</i>	17	9		6	52.9	52.9
	<i>P. mirabilis</i>	3	1		1	33.3	33.3
	<i>P. vulgaris</i>	1		1		0.0	0.0
	<i>Proteus</i>	8	1	1	3	12.5	25.0
	<i>Enterobacter</i>	8	1		6	12.5	12.5
	<i>Citrobacter</i>	3	1		2	33.3	33.3
	<i>Pseudomonas</i>	9	1	1	7	11.1	22.2
	<i>Serratia</i>	9			8	0.0	0.0
GNB	1			1	0.0	0.0	
GN Sub-total	105	43	4	56	40.0	44.8	
Mixed infection	11	2		9	18.2	18.2	
Total	125	51	4	56	40.8	44.0	

3. 臨 床

c. 外科, 皮膚科, 耳鼻咽喉科,
眼科, 口腔外科中山 一 誠
日本大学第三外科

外科, 皮膚科, 耳鼻咽喉科, 眼科, 口腔外科領域, 20施設におけるセファドロキシルの臨床検討成績を報告する。

解析対象症例は外科, 皮膚科, 耳鼻咽喉科, 眼科領域と口腔外科領域に分けて集計した。外科, 皮膚科, 耳鼻咽喉科, 眼科領域では, 総症例 270 例, 除外例 16 例を除外し 254 例を解析対象例とした。口腔外科領域では総症例数 92 例, 除外例 1 例で, 91 例を解析対象とした。したがって両者で 345 例が対象例となった。

各科別では外科 69 症例, 皮膚科 67 症例, 耳鼻咽喉

科 96 例, 眼科 22 例, 口腔外科 91 例である。

疾患別では外科, 皮膚科領域では軟部組織感染症が主体であり, 耳鼻咽喉科では呼吸器感染症, 中耳, 外耳感染症が, 眼科では麦粒腫が, 口腔外科では骨周膜炎, 骨炎が主体である。

年齢, 性別は 20 代から 40 代までに全症例の 70% が分布し, 男女比は 4.6:5.4 でやや女性が多くなっているが大差はない。

1 日投与量と投与回数に関しては 750 mg 群が 54.5%, 1,500 mg 群が次いで多く, 39.1% となっている。

投与回数は 1 日 3 回投与が大多数の 93.6% を占めておる。したがって 750 mg 1 日 3 回投与が頻度として高い。

総投与量と投与日数については 4~7 日が最も多く 55.4%, 次いで 8~14 日 24.6%, 1~3 日 16.2% の順になっている。総投与量は 7.5g までが 27%, 4.5g までが 21.4%, 10.5g まで 18.6%, 3.0g まで 10.1% の順である。全症例の 70% は 10.5g までの投与であ

Table 1 Efficacy of cefadroxil (except oral surgery)

Diseases	Patients	Cases evaluable	Clinical response				Efficacy rate
			Excellent	Good	Fair	Poor	
respiratory infection	54	50	21	20	6	3	41/50 82.0
cholecystitis	1	1		1			1/1 100.0
enteritis	1	1		1			1/1 100.0
urinary tract infection	3	3		1	1	1	1/3 33.3
mastitis	9	9		7	1	1	7/9 77.8
lymangitis	5	5		5			5/5 100.0
blepharitis, conjunctivitis, dacriocystitis	7	6		5	1		5/6 83.3
hordeolum	13	13	3	9		1	12/13 92.3
corneal-and lid ulcer	5	3		2	1		2/3 66.7
otitis media and external	24	24	12	7	2	3	19/24 79.2
sinusitis	9	8	3	3		2	6/8 75.0
folliculitis	5	5	2	2		1	4/5 80.0
pyodermatitis, impetigo	4	4	1	2		1	3/4 75.0
anthrax, acne	5	5		2	2	1	2/5 40.0
rosacea like dermatitis atheroma	2	2	1	1			2/2 100.0
panaritium	8	8	1	6	1		7/8 87.5
phlegmon	3	3	3				3/3 100.0
inflammatory atheroma	15	15	4	9	1	1	13/15 86.7
hidradenitis suppurativa	2	2	1			1	1/2 50.0
furuncle (ear, nose) furunculosis	50	48	15	29	4		44/48 91.7
abscess	16	16		11	1	4	11/16 68.8
perianal abscess	2	2		2			2/2 100.0
wound infection	15	12	2	7	2	1	9/12 75.0
others	12	9	5	3	1		8/9 88.9
Total	270	254	74	135	24	21	209/254 82.3

Table 2 Efficacy of cefadroxil (oral surgery)

Diseases	Patients	Cases evaluable	Clinical response				Efficacy rate
			Excellent	Good	Fair	Poor	
otitis	26	25		19	3	3	19/25 76.0
periostitis	15	15		15			15/15 100.0
periodontitis	2	2		1		1	1/2 50.0
osteomyelitis	7	7		7			7/7 100.0
antritis	2	2		2			2/2 100.0
pericoronitis	28	28	1	19	5	3	20/28 71.4
pericementosis	1	1		1			1/1 100.0
abscess	2	2	1		1		1/2 50.0
submaxillitis	1	1			1		0/1 0.0
lymphadenitis	1	1		1			1/1 100.0
phlegmon	4	4		3	1		3/4 75.0
post-operative infection	1	1		1			1/1 100.0
pustula	2	2		2			2/2 100.0
total	92	91	2	71	11	7	73/91 80.2

Table 3 Clinical efficacy of isolated organisms

Organisms	No. of case		Clinical effect				Rate of efficacy (%)		
	Total	Eva-luable	Excel-lent	Good	Fair	Failure			
Simple organisms	<i>S. aureus</i>	73	73	30	35	5	3	65/73	89.0
	<i>S. epidermidis</i>	27	27	6	14	3	4	20/27	74.1
	<i>Micrococcus</i>	1	1		1			1/1	100.0
	<i>S. faecalis</i>	1	1				1	0/1	0.0
	<i>S. pneumoniae</i>	8	8	4	3	1		7/8	87.5
	<i>S. pyogenes</i>	2	2	1	1			2/2	100.0
	<i>S. viridans</i>	1	1				1	0/1	0/0
	α -streptococcus	7	7	3	3	1		6/7	85.7
	β -streptococcus	1	1	1				1/1	100.0
	<i>Streptococcus</i>	4	4	1	2	1		3/4	75.0
	GPC	2	2		1	1		1/2	50.0
	GPB	2	2		1		1	1/2	50.0
	<i>Neisseria</i>	1	1			1		0/1	0.0
	<i>E. coli</i>	5	5		3	1	1	3/5	60.0
<i>Klebsiella</i>	2	2			1	1	0/2	0.0	
<i>P. mirabilis</i>	2	2	1	1			2/2	100.0	
<i>Pseudomonas</i>	2	2		1			1/2	50.0	
<i>Enterobacter</i>	1	1	1				1/1	100.0	
<i>H. influenzae</i>	4	4	2	2			4/4	100.0	
<i>Aerogenes</i>	2	2		2			2/2	100.0	
<i>Fungi</i>	1	1	1				1/1	100.0	
Total of single organism	149	149	51	70	15	13	121/149	81.2	
Total of complicated organism	49	49	11	31	6	1	42/49	85.7	
Number of unknown	147	147	14	105	14	14	119/147	81.0	
Total of number	345	345	76	206	35	28	282/345	81.7	

Table 4 Bacteriological effect

Organism		No. of case		Effect			Rate of disappeared (%)	
		Total	Evaluable	Disappeared	Decreased	Persisted		Relapse
Single organism	<i>S. aureus</i>	73	61	52	1	6	1	86.9
	<i>S. epidermidis</i>	27	16	13		3		81.3
	<i>Micrococcus</i>	1	1	1				100.0
	<i>S. faecalis</i>	1	0					
	<i>S. pneumoniae</i>	8	8	7			1	100.0
	<i>S. pyogenes</i>	2	2	2				100.0
	<i>S. viridans</i>	1	0					
	α -streptococcus	7	6	6				100.0
	β -streptococcus	1	1	1				100.0
	<i>Streptococcus</i>	4	4	4				100.0
	GPC	2	1	1				100.0
	GPB	2	1	1				100.0
	<i>Neisseria</i>	1	1			1		0.0
	<i>E. coli</i>	5	4	3			1	100.0
	<i>Klebsiella</i>	2	2		1	1		0.0
	<i>P. mirabilis</i>	2	2	1		1		50.0
	<i>Pseudomonas</i>	2	1			1		0.0
	<i>Enterobacter</i>	1	0					
	<i>H. influenzae</i>	4	4	4				100.0
<i>Aerogenes</i>	2	2	2				100.0	
<i>Fungi</i>	1	0						
Total of single organism		149	117	98	3	13	3	86.3
Total of complicated organism		49	32	29	1	1	1	93.8
Number of unknown		147	4	4				100.0
Total of number		345	153	131	4	14	4	88.2

る。最高投与量は 48g, 最高投与日数は 35 日である。

1 日投与量別臨床効果は各投与群間において有意差は認められなかった。したがって, dose response も認められない。

疾患別臨床効果は各施設の判定基準により 4 段階で判定されたものである。有効率は著効と有効症例の合計から算出した。

軟部組織感染症を主体とする外科, 皮膚科領域では瘻 91.7%, 膿瘍 68.8%, 感染性粉瘤 86.7%, 創感染 75% と高い有効率が認められたが, 皮膚科からのよう, および瘻瘻感染は 40%, 化膿性汗腺炎 50% と, 他に比較すると有効率が低い。耳鼻咽喉科領域では呼吸器感染 83.3%, 中耳炎および外耳炎 79.2%, 副鼻腔炎 75%, 耳瘻および鼻瘻 81.8% と高い有効率を示した。眼科領域では麦粒腫 92.3%, 眼瞼および涙のう感染症 83.3%, 角膜潰瘍および眼瞼潰瘍 66.7% と高い有効率を示した。口腔外科領域では骨周膜炎 71.4%, 骨炎 76%, 骨膜炎 100% の順であり, 歯根膜炎, 膿瘍はそれぞれ 50% の

有効率である。

各科別の有効率は外科 81.2%, 皮膚科 83.6%, 耳鼻咽喉科 81.3%, 眼科 86.4%, 口腔外科 80.2% であり, 全科における平均 81.7% である (Table 1, 2)。

起炎菌別臨床効果 (外科系全科) では, とくにグラム陽性球菌群に優れた効果を認めた。各菌種群では *S. aureus* 89%, *S. epidermidis* 74.1%, *S. pneumoniae* 87.5%, *S. pneumoniae* を除く *Streptococcus* 群では 80% である。

一方, グラム陰性桿菌群では, *E. coli* 60%, *H. influenzae* 100%, *Pr. mirabilis*, *Enterobacter*, 嫌気性菌に対しても有効率が高いが, 抗菌力から考えるとこれらは外科的処置が影響していると考えられる。一方, *Neisseria*, *Klebsiella* には効果は認められなかった。外科全科における起炎菌別臨床効果は 81.7 である (Table 3)。

起炎菌別細菌学的効果 (外科系全科) では菌消失と菌交代の合計を菌消失率とした。その結果, 菌消失率は

88.2% と優れた効果を示した (Table 4)。

セファドロキシルの外科系感染症に対する臨床効果については、従来の経口セファロスポリン系薬剤に比較して、食餌の影響の少ないこと、Penicillin binding protein 作用点の相違等が、臨床効果に反映していると考えられ、このことが、投与量別臨床効果において有意差のない点や、dose response が認められない事実が裏づけとなっている。

3. 臨床

d. 副作用

鈴木 寛

長崎大学熱帯医学研究所内科

セファドロキシル投与による副作用の解析対象症例は内科、外科、泌尿器科、産婦人科、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科、口腔外科における症例で、総計 1,377 例であった。

解析項目は自、他覚的症状、所見と臨床検査として

肝、腎機能検査を中心として行われた。

自、他覚的症状、所見からみた副作用 (Table 1) の発現頻度は対象症例 1,377 例中 47 例の 3.4% であったが、これらの副作用による投与中止率は対象症例 1,377 例中 13 例の 0.9% と低いものであった。副作用の種類は消化器症状、過敏症状およびその他の症状とに区別された。消化器症状の主なものは心窩部不快感、下痢、悪心で、これらの消化器症状の発現頻度は対象症例 1,377 例中 38 例の 2.8% であった。過敏症状としては皮疹、痒痒感がみられ、その発現頻度は 0.5% であるにすぎなかった。その他の症状としては嗜眠、めまいが各 1 例にみられたが、これらの症状は本剤の減量ないし食後投与により軽快、消失する比較的軽微なものであった。

副作用の発現率を 1 日投与量別でみると、<750 mg で 5.8%、750 mg で 1.7%、1,000 mg で 2.4%、1,500 mg で 5.6% となり、本剤の投与量と副作用発現率との間には dose response はみられなかった。

本剤投与後、副作用発現までの日数をみると、副作用発現の 45% が 2 日以内に、77% が 3 日以内に発現して

Table 1 Side effect

	Classification	No. of cases (%)	No. of suspension
Gastrointestinal	gastric discomfort	8 (0.58)	0
	diarrhea	5 (0.36)	2
	nausea	5 (0.36)	1
	epigastralgia	3 (0.22)	0
	soft stool	3 (0.22)	1
	anorexia	2 (0.15)	0
	nausea & vomiting	1 (0.07)	1
	nausea & anorexia	1 (0.07)	1
	nausea, vomiting & epigastric distension	1 (0.07)	1
	anorexia & epigastric distension	1 (0.07)	0
	abdominal distension	1 (0.07)	0
	epigastric distension & vomiting	1 (0.07)	0
	anorexia & epigastric distension	1 (0.07)	0
	nausea & diarrhea	1 (0.07)	1
	heart burn	1 (0.07)	0
	fur	1 (0.07)	0
	mouth discomfort	1 (0.07)	0
	thirst	1 (0.07)	1
Hypersensitivity	rash	6 (0.04)	3
	itching	1 (0.07)	1
Others	sleepiness	1 (0.07)	0
	vertigo	1 (0.07)	0
	Total	47 (3.41)	13
	No. of cases	1,377	

Table 2 Abnormal value

Examination	No. of cases	No. of abnormality (%)
WBC	805	1 (0.12)
RBC	780	0 (0.0)
Hb	801	0 (0.0)
platelet	546	1 (0.18)
eosinophilia		2
GOT	744	6 (0.81)
GPT	723	6 (0.83)
Al-P	702	0 (0.0)
total bilirubin	413	0 (0.0)
BUN	648	1 (0.15)
creatinine	617	2 (0.32)
creatinine clearance	26	0 (0.0)
direct COOMBS	191	0 (0.0)

Table 3 Analysis of cases with abnormal laboratory findings

Examination	No. of cases	No. of abnormality (%)
GOT, GPT ↑	721	3 (0.42)
GPT ↑	723	2 (0.28)
GOT ↑	744	1 (0.13)
GOT, GPT ↑		
platelet ↓	461	1 (0.22)
GOT ↑		
WBC ↓	685	1 (0.15)
eosinophilia		2
creatinine	617	1 (0.16)
BUN ↑		
creatinine ↑	566	1 (0.18)

おり、副作用が発現する場合には早期に発現することが示唆されている。

本剤の投与前後における臨床検査成績の項目別の異常値の発現率をみると (Table 2), 白血球減少 0.12%, 血小板減少 0.18%, GOT と GPT の上昇はそれぞれ 0.81% と 0.83%, BUN の上昇は 0.15%, クレアチニンの上昇は 0.32% で、その他の項目では異常を示さなかった。なお、好酸球増多については母数が不明確であったので、発現率を算出しなかった。総対象 1,377 例中臨床検査値の異常を呈した症例は 12 例で (Table 3), その内訳の主なものゝ GOT, GPT とともに上昇 3 例, GPT 単独上昇 2 例で、その他は各 1 例ずつであった。

以上の自、他覚的症候、所見からみた副作用および臨床検査成績の異常の程度はいずれも軽微なものであり、すべてが可逆性のものであった。

さらに、本剤のこれらの副作用および臨床検査値の異常は同系の薬剤に比して、ほぼ同程度のものであると考えられる。

追加 急性単純性膀胱炎に対する Cefadroxil と Cephalexin の二重盲検法による比較試験

藤村 宣夫

徳島大学医学部泌尿器科

目的

徳島大学泌尿器科ならびにその関連機関 8 施設にて、Cefadroxil (BL-S 578) の急性単純性膀胱炎に対する有効性、安全性および有用性を評価する目的で Cephalexin (CEX) を対照薬として二重盲検法で比較検討を行なったのでその結果を報告する。

方法

対象は外来患者で、年齢 16~69 才の女子、初診時自覚症状として排尿痛を有し、尿中白血球が 10 コ/hpf 以上、尿中細菌数が 14⁴ コ/ml 以上のものとした。BL-S 578 は 1 日 750 mg, CEX は 1 日 1,000 mg をそれぞれ 3 日間投与した。なお、BL-S 578 は毎食後を実薬とし、就寝前の 4 回目はプラセボとし、CEX 投与と同様、朝、昼、夕食後および就寝前の 1 日 4 回投与とした。

排尿痛、尿中白血球、尿中細菌について投与開始日、3 日目に検査し、効果判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版) に準じて行なった。

成績

総投与症例数は 183 例で、このうち除外、脱落例を除いた解析対象例は、BL-S 578 投与群 82 例、CEX 投与群 86 例であった。

背景因子と両薬剤の分布については、年齢、薬剤アレルギー、発症からの日数、初診時排尿痛 膿尿、菌量、起炎菌において両群間に有意差は認められず、両群間の比較が可能と考えられた。

総合効果は BL-S 578 投与群は 82 例中著効 59 例、有効 23 例、無効 0 例で有効率 100% に対し、CEX 投与群は 86 例中著効 56 例、有効 23 例、無効 7 例で有効率 91.9% であり、BL-S 578 群において有効率が有意にすぐれていた ($P < 0.01$)。

排尿痛では消失率は BL-S 578 投与群 92.7%, CEX 投与群 88.4% で、BL-S 578 投与群の消失率がやや高かったが有意の差は認められなかった。尿中白血球では正常化率は BL-S 578 投与群 82.9%, CEX 投与群 69.8% で、BL-S 578 投与群の正常化率が高く、有意の差が認められた ($P < 0.05$)。

尿中細菌では陰性化率は BL-S 578 投与群 92.7%、CEX 投与群 88.4% で、BL-S 578 投与群の陰性化率がやや高かったが有意の差は認められなかった。

主治医判定による有効率は BL-S 578 投与群 92.7%、CEX 投与群 87.2% で、BL-S 578 の有効率がやや高かったが有意の差は認められなかった。

副作用は BL-S 578 投与群 4 例 (4.54%)、CEX 投与群 0 例 (0%) で、その内訳は嘔気 2 例、胃部膨満感 1 例、薬疹 1 例であった。

いずれも程度は軽度であり投与を中止するには至らなかったが、BL-S 578 投与群の発現率は CEX 投与群に比して有意に多い傾向を示した ($P < 0.1$)。

有用性の判定では、有用性ありと判定されたものが BL-S 578 群 86.6%、CEX 投与群 79.1% で、BL-S 578 投与群が勝っていたが有意の差は認められなかった。

考 按

BL-S 578 の急性単純性膀胱炎に対する有効性、安全性および有用性を評価する目的で、CEX との比較検討を行なった結果、BL-S 578 1 日 750 mg (分 3)、CEX 1 日 1,000 mg (分 4) の投与で、UTI 薬効評価基準による総合効果において有効率は BL-S 578 投与群 100%、CEX 投与群 91.9% で、BL-S 578 投与群が有意に勝っていた。

副作用は BL-S 578 投与群に 4 例発生したが、軽度の薬疹の 1 例以外はいずれも胃腸障害で重篤なものはなかった。

以上の結果から、BL-S 578 は急性単純性膀胱炎に対して 1 日 750 mg (分 3) 投与で満足すべき成績が得られ、CEX 1 日 1,000 mg 投与と比べて勝るとも劣らない結果であった。

新薬シンポジウム III

Cefotaxime (HR 756)

司会 藤井良知

帝京大学小児科

司会者のまとめ

Cefotaxime (HR 756) はドイツ・ヘキスト社とフランス・ルセル社の共同開発の Cephalosporin 剤 (CEPs) で、第 10 回 I.C.C. および第 17 回 ICAAC で紹介され、従来の CEPs の概念を超越した全く新しい範疇に属する抗生剤として登場した。7 ACA を母核とし 7 位に aminothiazolyl 基および methoxyimino 基を導入することにより、抗菌力、抗菌スペクトラム、 β -lactamase に対する安定性の観点から、CEPs として行きつくところまで到達した最終の物質に近いものと考えられるのである。

抗菌力については、PCG が登場したときグラム陽性球菌に対して示したのと同様な低い MIC 値を、とくにグラム陰性桿菌に示すもので、数十倍から数百倍の強力さを示している。スペクトラムについては、緑膿菌をはじめ、*H. influenzae*, indole 陽性 *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* まで拡大され、また methoxyimino 基導入により β -lactamase 安定性を確保したというものである。従って従来の O'CALLAGHAN の分類 (1975) に新しい項目を追加して、私は便宜上 CEPs の第 5 群としている。その後、同様の特徴をもつ薬剤が開発中であるが、この種の中では Cefotaxime が最初であり、その作用はある程度の差はあるものの全体的にはこれを超えるものはないと考えられる。この意味から各種の基礎的検討が、いったい臨床にどのように反映するかが最大の関心事であろう。

そこで、このシンポジウムでは 2 つのことをねらいとした。1 つは新しい範疇に属するこの薬剤の細菌学的検討のメリットが臨床士上のように反映し、治療士どこを標的として使用すべきであるかを示すことである。もう 1 つは、ヨーロッパでの基礎および臨床の結果と、日本の研究会の結果の間に discrepancy はなかったか、あれば原因はなにか、を対比し、さらに各国間での見解の相違を超えて、世界的な開発の経緯から Cefotaxime を評価してみようと考えた。そのため今回はドイツ・ヘキスト社の SCHRINNER 博士にシンポジストとして開発の経緯を示してもらい、またフランス・ルセル社の YOUNG 博士にも来日してもらい、会員との検討に参加してもらおうよう配慮した。

Preclinical の面では日本における臨床由来株の感受

性パターンが明らかにされ、また P. B. P. 作用点、各種 β -lactamase に対する安定性が明らかにされたが、おむね独仏における研究成績と一致していた。

臨床成績は海外では敗血症、淋疾に重点的に使用され、高い有効率があげられているように対象がある程度しばられている傾向がうかがわれた。日本では感受性を示す病原菌による中等症、重症の感染症に広く使用されており、内科系・外科系ともに優れた臨床成績が得られ、ことに細菌学的効果もこれに平行していた。複雑性尿路感染症における UTI 研究会判定法による良好な成績に注目すべきであるし、追加された小児科領域における敗血症、化膿性髄膜炎を含む急性感染症に対する優れた成績、ならびに SBPC 10g/day を対照薬剤とした本剤 2 g/day との UTI 領域における比較試験の成績は、本剤の有効性と安全性を同様に支持するものである。

このシンポジウムで本剤の preclinical の data から予見された臨床成績が実証され、同時に安全性も確認されたと思う。ただこのような強力な抗生剤は重症感染症に選択的に使われているために、宿主側の条件による限界を考慮する必要がある。また opportunistic pathogen で、CEPs 第 5 群の抗菌領域を外れるものの出現が将来当然予想されるが、現在のところこの種 CEPs の出現は 1980 年以後の有力な化学療法的手段となることが確信される。

また討議においては強力な抗生剤ほど宿主因子の大きいものに増量して使用され勝ちなので dose response が明らかでなく、有効率にも影響し勝ちのこと、またこのような特別に低い MIC の場合、測定可能値以下の体液濃度でも意義をもつであろうことについても触れた。

1. 開発側から

Cefotaxime (HR 756)

Dr. E. SCHRINNER

Hoechst A. G.

Mr. President, Ladies and Gentlemen, Members of the Society, distinguished colleagues, before starting the scientific introduction of Cefotaxime, I would like to express my gratitude for the invitation to attend this meeting and for the possibility to speak in front of this honorable and famous Chemotherapy Society. I consider this a great honor.

When the two companies of Roussel Uclaf and Hoechst AG decided to coordinate their activities, a period of collaboration started also between the research groups.

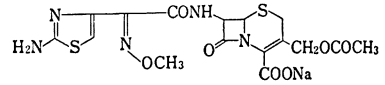
On of the first joint research projects was the search for a new cephalosporin structure.

At this time our goals for a new cephalosporin were, firstly, to find a compound with an increased beta-lactamase stability and, secondly, to have a broader spectrum especially in the direction towards G(-) organisms which by this time became problematic in therapy.

Upon discovery of the molecule of Cefotaxime we had a structure in our hands which almost ideally hits these targets(Fig.1). The aminothiazole ring

system proved to be an important part for the high activity and the syn-configuration of the methoxyimino-moiety is essential for the stabilization of the beta-lactam ring against destruction by G(-) beta-lactamases.

Fig.1 Cefotaxime

Table 1 Geometric mean MIC ($\mu\text{g/ml}$)

	Cefotaxime	Cefuroxime	Cefamandole	Cefazolin	Cefoxitin
<i>Staphylococcus</i> N=49	2.13	1.19	1.3	0.53	3.55
<i>Streptococcus</i> * N=37	<0.02	0.02	0.07	0.11	0.94
<i>E. coli</i> N=163	0.06	4.72	3.45	3.52	3.13
<i>Salmonella</i> N=40	0.04	4.49	1.54	1.74	2.72
<i>Klebsiella</i> N=155	0.04	6.22	14.82	5.85	5.82
<i>Enterobacter</i> N=66	2.08	>100	>100	>100	>100
<i>Citrobacter</i> N=56	0.57	15.05	12.04	>100	45.85
<i>Serratia</i> N=83	1.43	>100	>100	>100	56.68
<i>P. mirabilis</i> N=27	0.008	2.13	3.74	9.19	5.34
<i>Proteus</i> indol+N=97	0.32	37.57	36.51	>100	9.59
<i>H. influenzae</i> Amp. S N=145	0.015	0.5	0.5	16	4
<i>H. influenzae</i> Amp. R N=15	0.015	0.5	0.5	16	2
<i>B. fragilis</i> N=41	8	8	64	32	4
<i>B. fragilis</i> -lactamase+N=5	>128	>128	>128	>128	8

* except *D. streptococci*

Table 2 Geometric mean MIC ($\mu\text{g/ml}$)

	Cefotaxime	Azlocillin	Carbencillin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> N=245	37.8	23.6	>125

Table 3 β -Lactamase stability

Type of β -lactamase	Relative hydrolysis rate (Cephaloridine=100)		
	Cephalothin	Cefazolin	Cefotaxime Cefuroxime Cefoxitin
<i>Klebsiella</i> 3973 Induced ; type IV	63	28	0
<i>Citrobacter</i> 2732 Induced ; trpe I	98	63	0
<i>Pseudomonas</i> 1822 type III ; plasmid	17	11	0
<i>P. mirabilis</i> 3374 Induced	25	2	0
<i>P. morgani</i> 771 type I	227	53	0
<i>Shigella</i> 10-701 type V ; plasmid	23	10	0
<i>Pseudomonas</i> 3901 Induced	163	127	0

As soon the same structure is turned into an anti-configuration, the beta-lactamase stability is decreased and also the intrinsic activity is reduced.

We therefore feel that the choice of the Cefotaxime molecule is near to the optimum of this group of antibiotics.

Parallel tests between Cefotaxime, Cefuroxime, Cefamandol, Cefazolin and Cefoxitin showed in Table 1 that the activity against *Staphylococcus aureus* is in the same order of magnitude like that of the newer cephalosporins. Certain advantages in efficacy can be shown towards *Streptococci*. One exception, like with all the other cephalosporins, is the reduced activity towards the *Enterococci*. Against *Pseudomonas aeruginosa*, Cefotaxime was one the first cephalosporins which showed some activity against this species. A comparison with the *Pseudomonas*-active penicillins, Carbenicillin and the Ureidopenicillin Azlocillin, is shown in Table 2.

The highest superiority of the *in vitro* activity of Cefotaxime compared with other cephalosporins can be shown against the *Enterobacteriaceae*. Here, also, the *Enterobacter* group is included into the spectrum. Frequently the difference in the activity against *Enterobacteriaceae* compared to the other cephalosporins is 1~2 logs in favour of Cefotaxime.

Serratia marcescens is also one of the species which for the first time was within the spectrum of a cephalosporin. Something similar can be stated for many indol-positive *Proteus* and *Citrobacter* strains.

Ampicillin-sensitive and Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* strains are equally inhibited by Cefotaxime. In the group of *Bacteroides fragilis* only strains which do not produce a beta-lactamase are inhibited.

Also independent from the beta-lactamase formation is the activity of Cefotaxime against *Neisseria gonorrhoeae*.

The high activity of Cefotaxime has several reasons; one is the easy penetration through the bacterial cell envelop and another one is the high stability towards many frequently encountered beta-lactamases (Table 3).

Another reason for the high antibacterial activity

Table 4 Affinity to benzyl penicillin binding proteins from *E. coli*

Protein	Cephalo-ridine	Cepha-lexin	Cefuro-xime	Cefota-xime
I A	2	50	0.5	0.02
I B			<2	0.4
II	95	>500	32	4
III	5	7.5	0.05	<0.02
IV	11	14	500	15
V	500	500	500	>500
VI	500	500		12

I_{50} = Concentration of antibiotic in $\mu\text{g/ml}$ needed to reduce by half the binding of radio-labelled benzyl penicillin

Prof. M. H. RICHMOND, Bristol

Table 5 Clinical trials (exc. Japan)
Diagnosis

Resp. tract inf.	194
Genital inf. (exc. Go.)	17
Gonorrhoeae	288
Urinary tract inf.	364
Gastro intest. inf.	36
Septicemia	144
Multiple inf.	21
Others	113
	1, 177

is the high intrinsic activity, which means the specific binding of Cefotaxime to the target enzymes. The affinity to the penicillin binding proteins 1 and 3 is an indicator for this (Table 4).

This high *in vitro* activity was also confirmed in animal experiments.

After the safety and clinical efficacy were proved in hospitals in Europe, our two companies felt strongly that the best evaluation of an antibiotic would be a clinical trial under the rules and regulations of the Japan Society of Chemotherapy. Your Society is famous and world-wide known to have great experience and specialized scientific members in the field of chemotherapy.

Therefore, we approached your President, Prof. FUJII, and requested his advice and guidance in the clinical trials of Cefotaxime in Japan.

Today Cefotaxime is already under trial in more than 10 countries throughout the world.

Clinical evaluations are already available from

Table 6 Clinical trials (exc. Japan)
Bacteriological results

	Σ	elem.	not elem.	relaps.	new diagnosed	not tested no inform
<i>Staph.</i>	65	44	1	9	5	6
<i>Strept.</i> (exc. D)	17	13	1	—	—	3
<i>E. coli</i>	184	158	6	7	10	3
<i>Enterobacter</i>	47	23	2	1	16	5
<i>Klebsiella</i>	72	63	3	2	2	2
<i>Serratia</i>	18	11	2	1	3	1
<i>Proteus</i> spp.	103	89	3	3	4	4
<i>Pseudomonas</i>	77	34	10	10	22	1
Others	62	35	6	2	16	3
	645					

Argentina, Austria, Sweden, Belgium, Finland, France, Germany, Japan, Mexico and Switzerland.

Tables 5 and 6 show summaries of the clinical evaluations outside of Japan. The diagnosis of 1177 cases are shown here.

The bacteriological results of 645 evaluated cases of predominantly severe infections with many multi-resistant strains are shown here.

To sum up: The overall clinical results were 88% cure, 3% relapse and 9% failure.

Here I would like to end my short over-view of the trials outside of Japan. I am sure that the following paper will fill-in the gaps which I had to leave open because of the limited time available.

2. 研究会側から

a. 抗 菌 力

五 島 瑳 智 子
東邦大学微生物

HR 756 の抗菌力について、基礎 6, 臨床 30 施設で行った成績をまとめた。

1. 抗菌スペクトル

1) グラム陽性菌 (Table 1)

Staphylococcus aureus には CEZ, CS-1170 より抗菌力が弱く, *Streptococcus* に対しては *S. faecalis* を除けば, MIC は 0.012~0.024 $\mu\text{g/ml}$ で, ひじょうに抗菌力が強い。

2) グラム陰性菌 (Table 2)

試験した株のすべてにおいて, CEZ, CS-1170 より MIC が小さく, とくに CEZ 耐性株, CS-1170 に耐性の株に対しても, 強い抗菌力を示している。とくに

Enterobacter, *Citrobacter*, *Proteus*, *Serratia* に対する抗菌力が強く, *P. aeruginosa* も感受性がある。

3) 嫌気菌 (Table 3)

嫌気菌に対しては他のセファロスポリン剤 CEZ, CET, CFX とほぼ同程度の MIC を示している。

2. 臨床分離株の感受性分布 (Fig. 1)

10^6 cells/ml 接種時の MIC 分布では, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で 70% の菌株の発育が抑えられるのは 15 菌種中, 12 菌種であり, *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* の 3 菌種は, 感受性がやや弱く, 70% の菌株が発育を抑えられる MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

H. influenzae に対する抗菌力の強さは既存のセファロスポリンにはみられない特徴である。

3. 臨床分離株の感受性相関 (Fig. 2, 3, 4)

CEZ との MIC 相関は *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* について収載した。両剤に耐性を示す株が, ごく少数みとめられるが, CEZ 耐性株の中, 大多数の株が HR-756 には感性を示している。

CS-1170 との感受性相関は *Serratia*, *Citrobacter*, *P. cepacia*, *Acinetobacter* の成績を示してある。また *Serratia* は GM との相関図も記載した。

P. aeruginosa は SBPC との相関を示した。全般に HR-756 の MIC が小さく, 各薬剤に耐性の株も感性を示す例が多かった。しかし, *Serratia*, *P. cepacia* では HR-756 に耐性であっても, GM, CS-1170 に感性の株が少数ながらみとめられた。

4. β -lactamase に対する安定性 (Table 4, Fig. 5)

各菌種の PCase, CSase に対する安定性を, PCG, CER をそれぞれ 100 として, その水解度をしらべた成績では HR-756 は CFX, CXM について安定であることがみとめられた。

Table 1 Antibacterial spectrum Gram-positive bacteria MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test strains	10 ⁶ cells/ml			10 ⁸ cells/ml		
	HR 756	CEZ	CS-1170	HR 756	CEZ	CS-1170
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	1.56	0.1	0.2	3.13	0.2	0.78
" Smith	3.13	0.39	1.56	3.13	0.39	1.56
" Terajima	3.13	0.39	1.56	3.13	0.78	1.56
" Neumann	3.13	0.39	1.56	3.13	0.78	1.56
" E-46	1.56	0.39	0.78	3.13	0.78	1.56
" No. 80(PC-R)	3.13	0.78	1.56	3.13	6.25	1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3.13	0.78	0.78	3.13	1.56	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.012	0.2	0.78	0.024	0.2	0.78
" Cook	0.012	0.2	0.78	0.05	0.2	0.78
<i>Streptococcus faecalis</i>	12.5	50	25	>100	>100	25
<i>Streptococcus viridans</i>	12.5	50	25	>100	>100	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I	0.012	0.1	0.39	0.024	0.1	0.39
type II	0.024	0.2	0.78	0.024	0.2	0.78
type III	0.024	0.2	0.78	0.024	0.2	0.78
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.024	0.2	0.2	0.05	0.78	0.2
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.2	0.78	1.56	0.39	1.56
<i>Bacillus anthracis</i>	6.25	0.2	3.13	6.25	0.2	3.13
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.78	0.2	0.2	0.78	0.39	0.78
<i>Clostridium tetani</i>				0.2	0.2	0.39
<i>Clostridium perfringens</i>				6.25	3.13	1.56

(Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy)

Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates (Inoculum size : 10⁸ cells/ml)

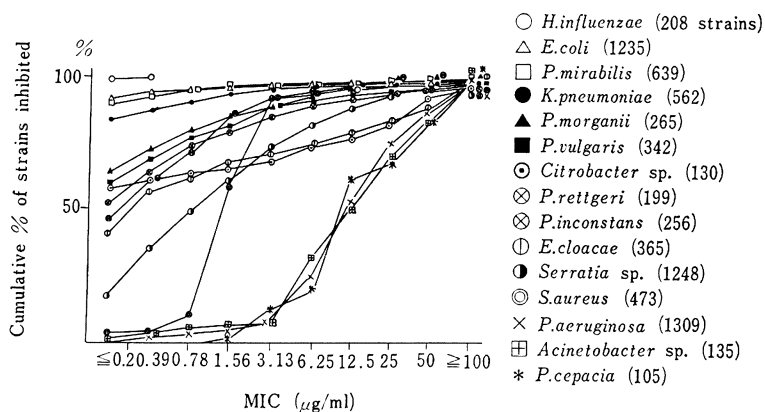


Table 2 Antibacterial spectrum Gram-negative bacteria MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test strains	10 ⁸ cells/ml			10 ⁸ cells/ml		
	HR 756	CEZ	CS-1170	HR 756	CEZ	CS-1170
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.003	0.2	0.39	0.003	0.2	0.78
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.006	0.39	0.2	0.006	0.39	0.2
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.1	1.56	0.78	0.1	3.13	1.56
" NIH	0.024	1.56	0.78	0.05	3.13	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.1	12.5	12.5	3.13	>100	50
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.012	1.56	0.2	0.024	1.56	0.39
" O-901	0.012	1.56	0.39	0.05	3.13	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.012	3.13	0.2	0.024	3.13	0.39
" B	0.012	1.56	0.39	0.024	1.56	0.78
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.05	1.56	0.39	0.1	3.13	0.78
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.024	1.56	0.39	0.024	1.56	0.78
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.024	1.56	0.78	0.024	1.56	0.78
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.024	1.56	0.78	0.05	3.13	1.56
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.012	1.56	0.2	0.024	1.56	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.012	1.56	0.39	0.024	3.13	0.78
" NCTC 9632	0.012	3.13	0.78	0.05	3.13	0.78
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.05	50	50	0.1	>100	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.024	6.25	50	0.1	>100	100
" NCTC 10006	0.2	>100	>100	0.2	>100	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.2	50	1.56	1.56	>100	6.25
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.2	>100	6.25	0.39	>100	25
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.006	12.5	1.56	0.012	>100	3.13
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.006	3.13	1.56	0.006	6.25	1.56
<i>Proteus morgani</i> Kono	1.56	>100	6.25	6.25	>100	6.25
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	0.0015	0.39	0.2	0.006	>100	0.78
<i>Proteus inconstans</i> NIH118	0.012	0.78	0.78	0.024	>100	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	6.25	>100	>100	50	>100	>100
" Nc-5	3.13	>100	>100	12.5	>100	>100

(Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy)

CER, CEZ をはじめ, β -lactamase に不安定なセファロスポリンに耐性を示す株にも, HR 756 が有効であることの第1の理由は, この不活化酵素に対する安定性によることは明らかである。

5. *in vivo* 感染防御効果 (Table 5)

E. coli, *P. mirabilis*, *P. morgani*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* を感染菌とした場合,

CEZ に比べ ED₅₀ はすべて HR 756 が小さく治療効果がすぐれている。しかし, *P. vulgaris*, *C. freundii*, *P. aeruginosa* では, CS-1170, CFX に比べ治療効果が劣る成績もある。

P. aeruginosa に対する *in vivo* 抗菌力は CEZ, CS-1170 に優るが, GM, CBPC よりは ED₅₀ が大きく, 1 回投与での治療は困難であると思われる。

Fig. 2 Cross sensitivity

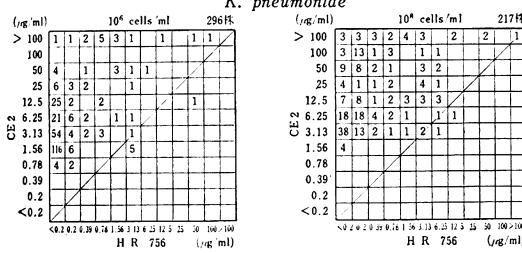
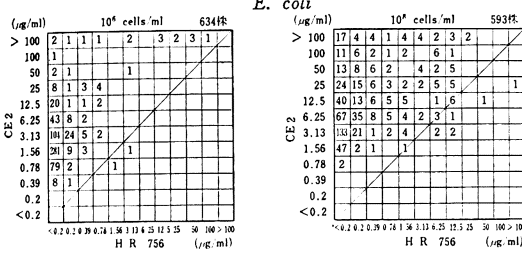
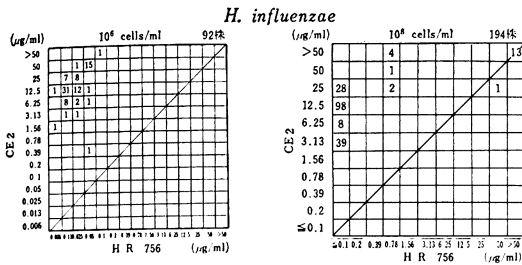


Fig. 3 Cross sensitivity

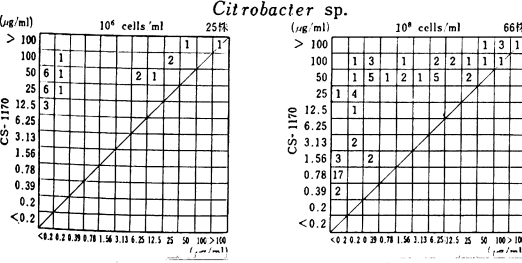
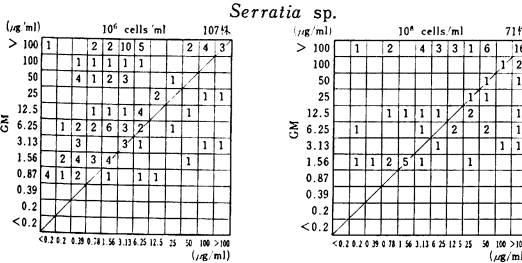
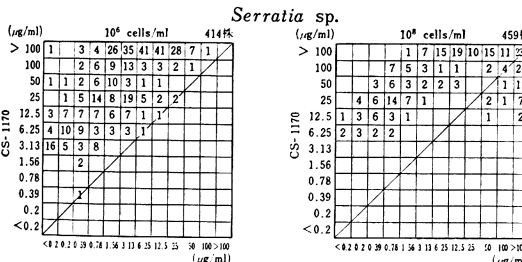


Fig. 4 Cross sensitivity

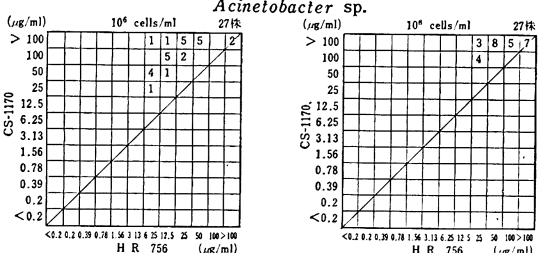
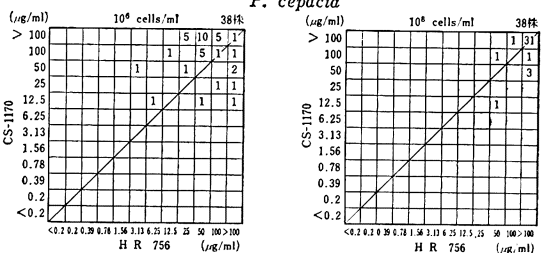
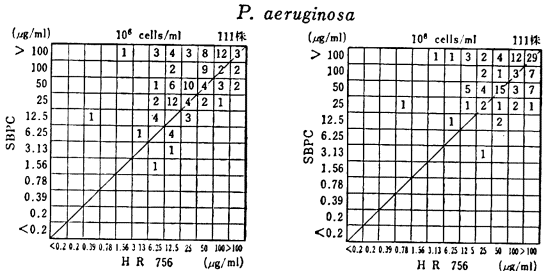


Fig. 5 Inactivation of bacterial enzymes (Department of Microbiology, Toho University)

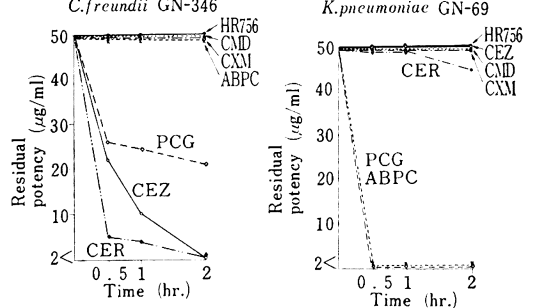
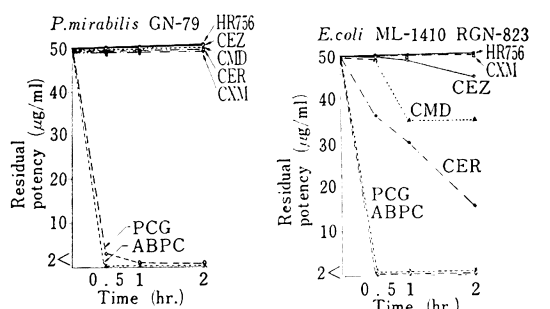


Table 3 Antibacterial spectrum Anaerobic bacteria MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Test strains	HR 756	CEZ	CET	CFX
<i>C. perfringens</i>	6.25	3.13	3.13	0.13
<i>C. tetani</i>	0.19	0.19	0.39	0.19
<i>P. acnes</i>	0.19	0.19	0.19	0.19
<i>E. lentum</i>	6.25	6.25	6.25	6.25
<i>E. limosum</i>	0.19	6.25	3.13	0.78
<i>P. asaccharolyticus</i>	0.19	0.19	0.78	0.19
<i>P. prevotii</i>	0.19	0.19	0.19	0.19
<i>P. aerogenes</i>	0.19	0.19	0.19	0.19
<i>P. variabilis</i>	3.13	0.78	0.78	0.78
<i>P. saccharolyticus</i>	0.19	0.19	0.19	1.56
<i>Ps. anaerobius</i>	0.19	0.19	0.19	0.19
<i>G. anaerobia</i>	0.19	0.19	0.19	0.19
<hr/>				
<i>B. fragillis</i>	250	500	250	6.25
<i>B. thetaiotaomicron</i>	125	31.3	62.5	25
<i>B. distasonis</i>	250	250	250	250
<i>B. ovatus</i>	125	15.6	31.3	6.25
<i>B. vulgatus</i>	250	250	250	250
<i>B. oralis</i>	0.78	12.5	12.5	3.13
<i>B. melaninogenicus</i> ss. <i>melaninogenicus</i>	0.19	0.19	0.19	0.19
<i>F. necrophorum</i>	6.25	12.5	6.25	6.25
<i>F. nucleatum</i>	0.19	0.19	0.19	0.19
<i>F. varium</i>	6.25	12.5	6.25	6.25
<i>F. mortiferum</i>	6.25	6.25	6.25	6.25
<i>F. gonidaformans</i>	3.13	6.25	6.25	6.25
<i>V. parvulus</i>	0.39	0.19	0.19	0.19

(Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University)

Table 4 Stability to β -lactamases

	Enzyme from	Specific activity u/mg of protein	Substrate								
			PCase CSase	HR 756	CER	CEZ	CFX	CXM	CEX	PCG	ABPC
CCase	<i>Proteus vulgaris</i> GN 76	112	31	100	233	<0.1	125	137	85	23	<0.1
	<i>E. coli</i> GN 5482	122	3	100	43	<0.1	0.1	<0.1	34	14	2
	<i>E. cloacae</i> GN 7471	9,767	<0.1	100	50	<0.1	0.1	3	7	4	0.4
	<i>Pseud. aeruginosa</i> GN 918	363	<0.1	100	427	<0.1	0.1	<0.1	30	12	5
	<i>E. freundii</i> GN 346	6,161	<0.1	100	46	<0.1	1	2	10	8	2
PCase	<i>E. coli</i> W 3630 Rms 212+	174	<0.1	95	10	0.1	8	<0.1	100	79	5
	<i>E. coli</i> W 3630 Rms 213+	13	6	66	87	<0.1	2	<0.1	100	266	47
	<i>Pseud. aeruginosa</i> ML 4259 Rms 139	156	4	10	6	0.2	0.1	<0.1	100	77	70
	<i>K. pneumoniae</i> GN 69	267	<0.1	25	7	0.1	<0.1	<0.1	100	106	17

(Department of Microbiology, Gunma University)

Table 5 Protecting effect against infection in mice

Organism	Infection				Treatment		
	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Challenge dose	Mucin	Drug	ED ₅₀ (mg/mouse)	
	10 ⁸	10 ⁶					
<i>E. coli</i> HI 54	6.25	3.12	2×10^9	—	HR 756	1.98	
	400	100		—	CEZ	>20	
	6.25	3.12	2×10^8	+	HR 756	0.62	
	400	100		+	CEZ	20	
<i>E. coli</i> No. 29	0.10	0.05	1.4×10^8 (50 LD ₅₀)	+	HR 756	0.00097	
	3.13	1.56		+	CEZ	0.12	
	1.56	0.78		+	CS-1170	0.087	
<i>K. pneumoniae</i>	0.024	0.012	4.3×10^5 (5×10^5 LD ₅₀)	+	HR 756	1.4	
	3.13	1.56		+	CEZ	26.5	
	0.78	0.39		+	CS-1170	28.5	
	0.024	0.012	4.3×10^4 (5×10^4 LD ₅₀)	+	HR 756	0.24	
	3.13	1.56		+	CEZ	5.7	
	0.78	0.39		+	CS-1170	4.3	
	0.024	0.012	4.3×10^3 (5000 LD ₅₀)	+	HR 756	0.14	
	3.13	1.56		+	CEZ	2.0	
	0.78	0.39		+	CS-1170	2.8	
	<i>P. mirabilis</i> GN 79	≤ 0.19	≤ 0.19	4×10^7	+	HR 756	0.19
		100	50		+	CEZ	12.6
		25	12.5		+	CFX	20
<i>P. morgani</i> No. 101	0.10	0.012	2.3×10^6 (1000 LD ₅₀)	+	HR 756	0.29	
	>100	>100		+	CEZ	5.4	
	6.25	3.13		+	CS-1170	0.36	
<i>P. vulgaris</i> No. 109	0.78	0.045	1.5×10^7 (90 LD ₅₀)	+	HR 756	0.63	
	>100	>100		+	CEZ	>16	
	3.13	0.78		+	CS-1170	0.45	
<i>P. vulgaris</i> No. 115	0.09	0.045	2.0×10^7 (20 LD ₅₀)	+	HR 756	0.099	
	>100	100		+	CEZ	1.55	
	3.13	1.56		+	CS-1120	0.39	
<i>C. freundii</i> GN 346	50	25	8.5×10^7	—	HR-756	15.8	
	>100	>100		—	CEZ	>20	
	>100	100		—	CFX	12.6	
	50	25	2×10^8	+	HR 756	1.25	
	>100	>100		+	CEZ	>20	
	>100	100		+	CFX	0.99	
<i>S. marcescens</i> T-55	0.19	0.10	3.0×10^6 (50 LD ₅₀)	+	HR 756	0.70	
	>100	>100		+	CEZ	>32	
	6.25	3.13		+	CS-1170	3.0	
<i>P. aeruginosa</i> E-2	25	12.5	2.8×10^4 (500 LD ₅₀)	+	HR 756	8.5	
	>100	>100		+	CEZ	>32	
	>100	>100		+	CS-1170	>32	
	3.13	1.56		+	GM	0.30	
	100	50		+	CBPC	6.2	

b. 吸収・排泄

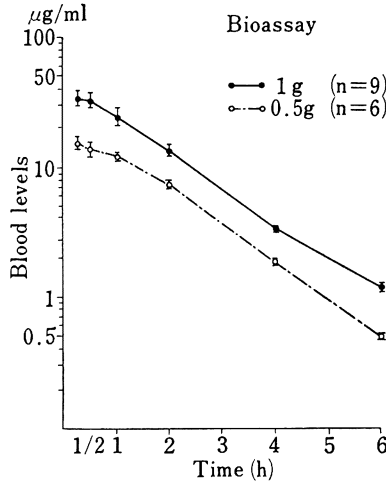
清水喜八郎

東京女子医大内科

度の場合は *B. subtilis* ATCC 6633 でもよいが、代謝物である desacetyl 体の測定下限が 3.12 μg なので、低濃度に感受性を有する *M. luteus* ATCC 9341 を標準検定菌とし、標準曲線を作成し、実験に供した。

Cefotaxime の体液および組織内濃度測定法は、高濃度 1) 血中濃度

Fig.1 IM injection (healthy adults)

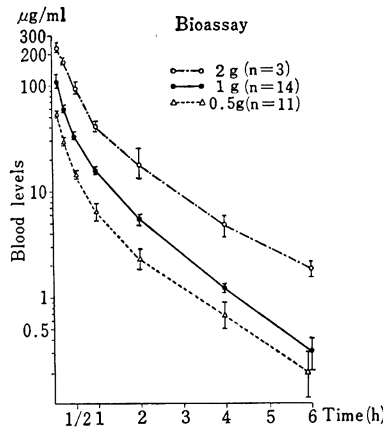


Mean \pm S. E.

Dose	N	1/4 h	1/2 h	1 h	2 h	4 h	6 h	Half-life (min)
0.5g	6	15.1 \pm 1.9	13.6 \pm 1.5	12.1 \pm 0.5	7.2 \pm 0.3	1.9 \pm 0.2	0.3 \pm 0	68.1
1g	9	33.1 \pm 4.7	32.8 \pm 3.9	24.0 \pm 4.0	13.5 \pm 1.7	3.4 \pm 0.2	1.2 \pm 0.3	73.4

(4 research institutes)

Fig.2 IV injection (healthy adults)

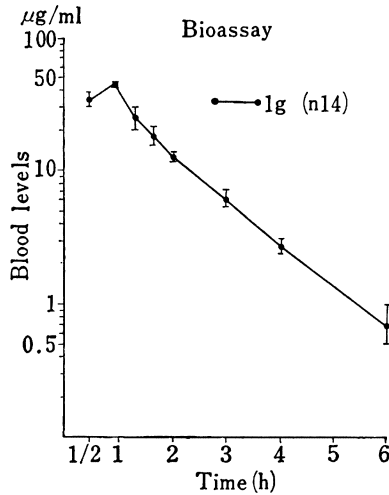


Mean \pm S. E.

Dose	N	1/12 h	1/4 h	1/2 h	1 h	2 h	4 h	6 h	Half-life (min)
0.5g	11	53.5 \pm 3.9	30.0 \pm 1.6	14.5 \pm 1.0	6.6 \pm 1.2	2.3 \pm 0.5	0.7 \pm 0.2	0.2 \pm 0.1	47.3
1g	14	110.6 \pm 16.3	59.5 \pm 3.5	34.3 \pm 2.3	15.9 \pm 1.4	5.3 \pm 0.6	1.2 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1	44.0
2g	3	238.3 \pm 30.8	174.0 \pm 6.9	98.3 \pm 12.8	41.7 \pm 7.0	17.7 \pm 7.0	4.7 \pm 1.1	1.8 \pm 0.3	51.7

(8 research institutes)

Fig. 3 IV drip infusion
1-h drip infusion (healthy adults, n=14)



Mean ± S. E.

Dose	Drip infusion	N	1/2 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	Half life (min)
1g	1 h	14	34.8 ± 3.4	45.5 ± 3.5	12.8 ± 0.7	6.4 ± 0.1	2.7 ± 0.4	0.8 ± 0.2	54.2

(5 research institutes)

健康人の各投与経路毎の血中濃度の推移は以下のとおりであった。

筋注投与後、15分でピークがみられ500 mg, 1g 投与ではそれぞれ、およそ15, 33 µg/ml, 半減期はおおよそ70分であった (Fig. 1)。

これらは ceftazole, cefotiam とほぼ等しく cefazolin と比較すると peak 値は約 1/3 であった。

5分かけて one shot 静注した直後の最高血中濃度は500 mg, 1g, 2g 投与で各々、およそ54, 110, 240 µg/ml, 半減期はおおよそ50分であった (Fig. 2)。

これらは ceftazole, cefotiam とほぼ等しく, cefazolin の約 1/2 であった。

1g 1時間点滴終了時の血中濃度は 45 µg/ml 2時間点滴, 1g および 2g の場合は各々, 34, 55 µg/ml 点滴終了時の半減期は 50 分前後であった (Fig. 3)。

volunteer 3名の筋注, 静注時の実測値から Two Compartment Model Theory に従って薬動学的 parameter を計算すると, Table のとおりであった。

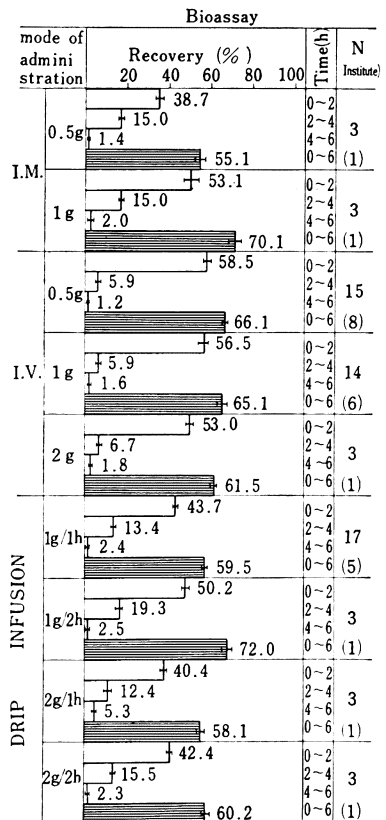
筋注時の計算カーブは実測値とズレが大きい, 静注時の計算カーブは実測値とほぼ完全に一致した。

2) 尿中排泄

筋注, 静注, 点滴静注における各投与量の尿中回収率をみると, 0~2 時間で約 40% から 60% 回収され, 6 時間までの回収率は 55% ないし 70% であった (Fig. 4)。

腎機能障害時の血中濃度と尿中排泄をみても, 腎機能障害が高度になるにつれ血中濃度は上昇傾向を示

Fig. 4 Recovery in urine



し、半減期も延長した。しかし、腎機能障害では 24 時間で血中に全く検出されなかった。しかし、高度腎機能障害例で約 2 $\mu\text{g/ml}$ 程度認められた例もあった。

3) その他の体液、組織への移行

喀痰中への移行は 1g 点滴で 0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$, 2g 点滴で 0.2~0.6 $\mu\text{g/ml}$, 2g 静注で 0.8 $\mu\text{g/ml}$ を cefazolin より低い peak 値を示した。

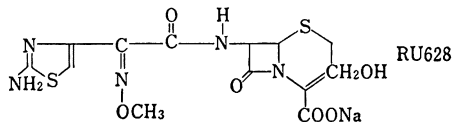
胆汁中には血中に比べて 1~2 時間遅れて peak が認められた。peak 値は投与量、投与方法によって異なるが、1g 点滴静注した場合、ほぼ 10 $\mu\text{g/ml}$ に達する。胆汁中回収率は 0.1% 以下と他のセファロスポリン剤に比べて低値であった。

髄膜炎家兎における髄液中の peak 値は 6.09 $\mu\text{g/ml}$, 髄液濃度/血清比は 11.7%, Half life は約 50 分であった。

ラジオオートグラムでラットの ^{14}C -HR 756 静注時の全身分布を比べてみると、5 分後には全身に放射能の分布が認められ、腎、肺、肝臓、胃および尿管、骨髄、心臓に高い放射能が分布し、8 時間後では大腸下部以外、全身の放射能は殆んど消失していた。

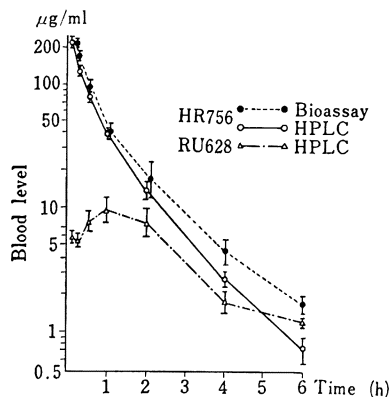
4) 代謝

バイオオートグラム、薄層クロマトグラムによりヒト尿中の代謝物について検討すると、下のような desacetyl 体である RU 628 が確認された。高速液体クロマトグラムでも明らかに RU 628 が時間経過とともに増加することが認められた。



高速液体クロマトグラムの cefotaxime の retention time は約 10 分 desacetyl 体である RU 628 は約 4

Fig. 5 2g IV injection (healthy adults, n=3)
(Sapporo Medical College, Urology)



分であった。

1g 筋注時, 2g 静注時, 1g 1時間点滴静注時の RU 628 の血中濃度は cefotaxime にはほぼ 1 時間遅れてピークに達し, 約 10 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 5)。

RU 628 の尿中回収率は cefotaxime が 55~70% であるのに比し, 筋注, 静注, 点滴静注とも約 13% の回収率が得られた。

従って投与された cefotaxime はその 70 ないし 80% 以上が尿中に排泄されることになる。

また, 血中 cefotaxime, RU 628 の半減期は, 腎障害が高度になるほど延長するが, RU 628 の半減期延長のほうが HR 756 よりも大であった。

C. 臨床

(1) 内科系

松本慶蔵

長崎大学熱研内科

Cefotaxime に関する内科領域における検討が全国 36 施設により行われた。

解析対象症例は, 全投与 465 症例中他の抗菌剤併用や対象外疾患 72 症例を除く 393 症例で, その内訳は呼吸器感染症 206 例, 尿路感染症 119 例, 胆道感染症 20 例, 敗血症 12 例, 悪急性細菌性心内膜炎 4 例, その他疾患 32 例である。

解析対象 39 例の年齢・性別分布を検討すると, 10 才区分では 19 才以下から 39 才台 10% 台に達しないが, 60~79 才まで 23.6~24.2% であり, この年齢の計は 47.8% で約 50% に達するが, 40~49 才, 50~59 才台は 12~18% であった。80~99 才までは 6.6% である。かつ男と女は 205, 188 とほぼ同様であった。この成績は, 高年齢層に広範囲, 高抗菌力をもつセファロスポリン剤の対象となる中等度以上の感染症が存在することを示している。

1日投与量は 2g (57.8%), 4g (27.0%) が圧倒的に多く, 両者で 85% であるが, 4g 以下で約 97% であった。投与方法は点滴 (77.4%), 静注 (9.4%), 筋注 (2.8%) で他は 2 方法が用いられているが, 圧倒的に点滴法が多い。1日投与回数は, 1, 2, 3, 4 回のそれぞれが行われたが, 2回が全体の 90% を占めた。投与日数は 1~2 週までが多く, 総投与量の大半は 20~40g に含まれた。

次に領域疾患別に成績を述べる。

[I] 呼吸器感染症

呼吸器感染症領域の疾患別臨床効果を見ると, 急性気管支炎の有効率は 87.5%, 肺炎 (気管支肺炎も含む)

77.3% であるのに対し、慢性呼吸器感染症である慢性気管支炎 81.8%, 汎細気管支炎 75.0%, 気管支拡張症 64.3%, 肺化膿症 53.3% と急性感染症に比し低率であったが、この傾向はこれまでの注射用セファロスポリン剤と異なるものではない。

さらに肺炎 (99 例) を基礎疾患ありとなしでその臨床効果を再検討したところ、なし群 (57 例) で 80.7%, あり群 (42 例) で 69.0% の有効率が得られた。著効率はなし群で 28.1%, あり群で 14.3% で、なし群に高かった。基礎疾患ありの基礎疾患の規準としたものは肺線維症、肺気腫、肺癌、気管支拡張症など慢性の呼吸器疾患や心不全、高血圧性心疾患等容易に肺炎に悪影響を及ぼす疾患に限った。

基礎疾患なしでの肺炎の起炎菌は、黄色ブドウ球菌 3, 肺炎球菌 5, 肺炎桿菌 6, インフルエンザ菌 5, エンテロバクター 3 がその中心で、起炎菌として幅広いが、基礎疾患ありでの起炎菌では、肺炎球菌 2, フェカリス 2, 肺炎桿菌 3, インフルエンザ菌 3, セラチア 1, 緑膿菌 4, アシネトバクター 1 のように緑膿菌を含み、よりグラム陰性桿菌側に広がる傾向が推定された。

慢性呼吸器感染症 44 例 (慢性気管支炎, 汎細気管支炎, 気管支拡張症の 3 疾患を含む) について基礎疾患のあり、なしで臨床効果を検討したところ、なし群 26 例で有効率 80.8%, あり群 18 例で 66.7% の成績で、なし群にだけ著効 8 (30.7%) がみられた。

慢性呼吸器感染症において、基礎疾患あり、なしでの分離菌を比較したところ、なし群にインフルエンザ菌感染が多いこと以外、とくに差がみられなかった。

以上の結果は、前記条件をもつ基礎疾患ありの群では、起炎菌にある特性が現われ、かつ抗生物質療法による治癒過程に宿主条件が影響を及ぼしていることを示している。

呼吸器感染症での分離菌別効果は、呼吸器感染症の 65.5% で検討されたが、グラム陽性球菌分離 23 症例の有効率は、フェカリスの有効例も含み 82.6% で、グラム陰性桿菌の分離された 77 症例の有効率は 80.5% と高率であった。主要細菌別では、黄色ブドウ球菌例 75%, 肺炎球菌例 90%, 大腸菌例 85.7%, 肺炎桿菌例 62.5%, インフルエンザ菌例 96.4%, 緑膿菌 57.1% であった。混合感染例では、有効率は 73.5% であった。

抗生物質の薬効判定は、起炎菌の除去が第 1 義であるとの観点から、分離菌別細菌学的効果は大きな意味をもっている。そこで演者は主治医の判断を尊重しながら、演者も判定し起炎菌と推定される 120 症例 (呼吸器感染症の 58.3%) について分離菌別細菌学的効果を検討した。その結果は、黄色ブドウ球菌例 (8) の除菌率は消

失 100%, 肺炎球菌例 (10) も同様に 100% で高率であった。グラム陰性桿菌においては、大腸菌例 (7) とインフルエンザ菌例 (27) はいずれも 100% の消失率で、クレブジエラ 13 例中 10 消失 (消失率 77%), 減少までを含めると 92.3% と高率となった。セラチアは 1 例にすぎないが消失し、緑膿菌 11 例中 36.4% の消失率で減少までを加えて 54.5% に止まった。

細菌学的効果と臨床効果を比較してみると、細菌学的効果がすぐれており、臨床効果は他の因子も含まれて判定されていることが解る。ただし細菌学効果と臨床効果の率は当然のことながら平行性がみられる。緑膿菌呼吸器感染症については、用量が、この疾患に対しやや低値であったことが MIC 値からも推測される。

〔Ⅱ〕 尿路感染症

尿路感染症における臨床効果は急性腎盂腎炎の有効率 91.7% をはじめ急性感染症に高いが、慢性膀胱炎 75.8%, 慢性腎盂腎炎 80.0% と慢性感染症でも比較的高い有効率が得られた。

尿路感染症における分離菌は、おおよそ起炎菌と判定し得たので、104 症例 (尿路感染症の 87.4%) と多数が細菌学的効果の対象となることが出来た。グラム陽性球菌例ではフェカリス 7 例すべての消失を含み、全 9 例で消失し、グラム陰性桿菌例では、大腸菌 49 例中 95.9% の消失率、消失+減少の率は 100% に達し、肺炎桿菌 3 例、変形菌 12 例 (インドール陽性 8 例を含む)、セラチア 3 例、サイトロバクター 2 例はすべて消失し、緑膿菌 7 例では 57.1% の消失率であった。混合感染もふくめ、全 104 例の消失率 91.5%, 減少までの率は 95.2% と高率であった。呼吸器感染症と同様に分離菌別臨床効果の 81.4% と比較すると、同じく細菌学的効果より低値であることが知られる。

〔Ⅲ〕 胆道感染症

胆道感染症の内訳は胆管炎 6 例、胆のう炎 13 例、その他 1 例の計 20 例であるが胆管炎の臨床効果は 100% で、胆のう炎は 69.2% であった。

分離菌別細菌効果は、大腸菌 2 例、肺炎桿菌 2 例、セラチア 11 例が中心でこれらはいずれも消失したが、全 7 例での消失+減少の率は 85.7% であった。それに対し分離菌別臨床効果は 70% に止った。

〔Ⅳ〕 敗血症、悪急性細菌性心内膜炎

敗血症 12 例の臨床効果としての有効率は 54.5%, 悪急性細菌性心内膜炎の有効率は 75% であった。

〔Ⅴ〕 その他

肺炎球菌性髄膜炎、腸チフス保菌者を含む 32 症例であるが、その有効率は 78.6% であり、前記 2 疾患に対しては有効であった。ただし腸チフス保菌者に対して

は、1例だけで今後の検討を要しよう。

〔Ⅴ〕 まとめ

以上、全体の臨床効果を Table 1 に示した。

本剤のもつ高い抗菌力、幅広い抗菌域と *in vitro* 試験で示された高い治効率は、内科臨床全体に裏付けられており、細菌学効果も良く平行した。しかも本剤投与によって、交代菌として出現した主要な細菌が緑膿菌と *Strep. faecalis* ならびに *Candida albicans* であったことは甚だ興味深い。敗血症での有効率 54.5% は極めて重症で全投与薬剤無効例も含まれたの結果で、低率とは考え難かった。

内科領域で見た本剤は従来の CEPs ならびに第 2 世代の CEPs にもすぐれる薬剤であると推測された。

c. 臨 床

(2) 外 科 系

西 浦 常 雄

岐阜大学泌尿器科

泌尿器科を除く外科系 5 科 領域 では 15 機関で 291 例の治験が行なわれたが、効果判定可能な症例は 256 例で、それぞれの感染症における成績は Table 1 のとおりで全体として 82% の有効率が得られた (Table 1)。

投与量は 2g/日が最も多く (143 例)、ついで 4g/日が多い。ほとんどが 1 日 2 回に分割して投与された症例で、約半数で点滴、ついで静注、筋注が行なわれてい

Table 1 Clinical efficacy classified by disease

Disease	No. of cases	Clinic efficacy					Asses- ment impos- sible	Rate of effectiveness (%) (Excellent+Good)	
		Excel- lent	Good	Fair	Poor				
RTI	Acute bronchitis	8	1	6		1		7/8	87.5
	Chronic bronchitis	22	4	14	1	3		18/22	81.8
	Panbronchiolitis	8	1	5	1	1		6/8	75.0
	Pneumonia	99	22	53	9	13		75/99	75.8
	Bronchopneumonia	20	8	9	1	2		17/20	85.0
	Bronchiectasis	14	3	6	1	4		9/14	64.3
	Pulmonary suppuration	16	1	7	3	4	1	8/15	53.3
	Pyothorax	2			1	1		0/2	
	Lung ca. secondary infection	7		4	2		1	4/6	66.7
	Emphysema secondary infection	7	1	6				7/7	100.0
	Others	3		2			1	2/2	
Subtotal	206	41	112	19	31	3	153/203	75.4	
UTI	Acute cystitis	16	6	8	1	1		14/16	87.5
	Acute pyelonephritis	37	13	20	2	1	1	33/36	91.7
	Chronic cystitis	37	2	23	4	4	4	25/33	75.8
	Chronic pyelonephritis	20	2	14	3	1		16/20	80.0
	Others	9	4	3		2		7/9	77.8
Subtotal	119	27	68	10	9	5	95/114	83.3	
BIT	Cholangitis	6	2	4				6/6	100.0
	Cholecystitis	13	3	6		4		9/13	69.2
	Others	1			1			0/1	
Subtotal	20	5	10	1	4		15/20	75.0	
Septicemia	12	3	3	1	4	1	6/11	54.5	
Acute bacterial endocarditis	4	1	2		1		3/4	75.0	
Others	32	10	12	4	2	4	22/28	78.6	
Total	393	87	207	35	51	13	294/380	77.4	

+ Calculated excluding cases in which assessment was impossible.

Table 1 Clinical efficacy classified by disease

Field	Disease	No. of cases	Clinical efficacy				Rate of effectiveness (%)
			Excel-lent	Good	Fair	Poor	
Surgery	Soft tissue infection	22	5	12	3	2	77
	Postoperative wound infection	19	2	14	1	2	84
	Biliary tract infection	67	12	44	8	3	84
	Intraperitoneal abscess	9	4	3	1	1	78
	Peritonitis	51	18	28	3	2	90
	RTI	7		1	1	5	14
	UTI	4	1	2		1	75
	Septicemia	4	1	3			100
	Others	4	1	3			100
Total		187	44	110	17	16	82
Gynecology & Obstetrics	Uterine infection	6	2	4			100
	Pelvic infection	10	1	5	1	3	60
	External genital infection	2		2			100
	UTI	16	7	8		1	94
Total		34	10	19	1	4	85
ENT infections		9	1	3		5	44
Ophthalmological infections		14	2	10	1	1	86
Oral surgical infections		12	6	5		1	92
Total		256*	63	147	19	27	82.0

* exclude 5 assesment impossible cases.

Table 2 Complicated UTI

Group		No. of cases (%)	Excel-lent	Moderate	Poor	Rate of overall efficacy	Investigator's rate of effectiveness
Simple infection	Group 1 (Indwelling catheter)	108 26%	14	35	59	45%	74%
	Group 2 (Postprostatectomy)	60 15	13	29	18	70	84
	Group 3 (Other upper UUI)	57 14	24	27	6	89	96
	Group 4 (Other lower UTI)	82 20	29	34	19	77	85
	Subtotal	307 75%	80	125	102	67%	84%
Mixed infection	Group 5 (Indwelling catheter)	50 12%	4	20	26	48%	64%
	Group 6 (No catheter)	54 13	10	18	26	52	82
	Subtotal	104 25%	14	38	52	50%	73%
Total		411 100%	94	163	154	62.5%	81%

た。dose response は認められなかった。細菌学的効果はグラム陽性菌 31 株中 23 株が消失，2 株が菌交代で細菌消失率は 81% となった。*S. faecalis* は 8 株中 38 の消失率にすぎなかった。

グラム陰性菌は 165 株中消失 107 株，菌交代 18 例で 76% の消失率であった。*P. aeruginosa* の消失率は

38% であった。

泌尿器科領域は 14 大学およびその関連病院で 478 例の治験が得られたが，効果を判定した 435 例では 64.4% の有効率であった。しかしその中の 411 例は複雑性感染症で，これは本剤の *in vitro* の優秀な抗菌力から敢て難治症例を選んで検討された結果によるもので。

Table 3 Bacteriological efficacy (Complicated UTI)

Isolate		No. of strains	Eradicated rate of eradication (%)	Persisted	No. of strains appearing after treatment (%)
Gram-positive infections	<i>S. aureus</i>	8	8 (100)	0	1 (1)
	<i>S. epidermidis</i>	18	17 (94)	1	4 (3)
	<i>S. faecalis</i>	36	24 (67)	12	11 (8)
	Others G(+)	13	12 (92)	1	8 (6)
	Subtotal	75	61 (81)	14	24 (18)
Gram-negative infections	<i>E. coli</i>	85	80 (94)	5	2 (2)
	<i>K. pneumoniae</i>	28	28 (100)	0	2 (2)
	<i>Klebsiella</i>	23	19 (83)	4	1 (1)
	<i>P. mirabilis</i>	20	19 (95)	1	
	<i>P. vulgaris</i>	14	14 (100)	0	
	<i>P. morgani</i>	17	16 (94)	1	
	<i>P. rettgeri</i>	13	12 (92)	1	
	<i>Proteus</i>	7	6 (86)	1	1 (1)
	<i>E. cloacae</i>	23	18 (78)	5	4 (3)
	<i>Enterobacter</i>	20	17 (85)	3	2 (2)
	<i>S. marcescens</i>	54	34 (63)	20	6 (4)
	<i>Serratia</i>	50	36 (72)	14	3 (2)
	<i>Citrobacter</i>	28	23 (82)	5	4 (3)
	<i>P. aeruginosa</i>	90	27 (30)	63	36 (26)
	<i>Pseudomonas</i>	27	16 (59)	11	11 (8)
	Others(-)	18	13 (72)	5	10 (7)
Subtotal	517	378 (73)	139	82 (60)	
<i>Candida etc.</i>		6	3 (50)	3	30 (22)
Total		598	442 (73.9)	156	136 (100)

UTI 効果判定基準によると 62.5% の有効率でこのような対象に対する成績としては極めて優秀な結果といえる (Table 2)。

単純性尿路感染症は 15 例にすぎず 93% が有効で、その他の 9 例はすべて有効であった。なおその他の中に 5 例の淋疾症例が含まれているが、すべて著効であった。複雑性尿路感染症に対する投与方法は 2g/日を 2 回に分割して点滴あるいは one shot 静注という方法が圧倒的に多く、細菌尿に対する効果は陰性化 52%, 減少 6%, 菌交代 16%, 不変 27% で膿尿に対する効果は正常化 29%, 改善 18%, 不変 54% であった。陰性化率が高く菌交代率が低いのは本剤の抗菌スペクトルの広さを反映したものと思われる。このことはカテーテル留置群や混合感染群で他剤に比して良い成績が得られていることから考えられる。

複雑性症例における細菌学的効果は Table 3 のとおり、598 株中 73.9% が消失し、*E. coli*, *Klebsiella*, Indole neg. および pos., *Proteus*, *Enterobacter*,

Citrobacter などで優れた成績がみられている。しかし *P. aeruginosa* は 30% の消失率であった。複雑性尿路感染症では 2g/日より 4g/日の投与群の細菌陰性化率が優れていた (Table 3)。

c. 臨 床

(3) 副 作 用

松 本 慶 蔵

長崎大学熱研内科

Cefotaxime の臨床検討を行った全国 65 施設から寄せられた解析対象症例は 1,216 例である。

副作用発現頻度を領域別にみると内科 449 症例中 4.9% の症例に、泌尿器科 478 症例中 0.8% の症例に、外科、産婦人科その他の領域 289 症例中 1.4% の症例にみられ、副作用発現は内科領域にやや偏ってみられた。全体の副作用発現症例は 2.5% で発現件数でみても 2.5% とほぼ同様であった。

Table 1 Laboratory data abnormalities

Examination		No. of cases determined	No. of occurrences	Incidence (%)
Liver function	Elevation of GOT, GPT	988	17	1.7
	Elevation of GOT	993	5	0.5
	Elevation of GPT	988	2	0.2
	Elevation of Al-P	956	4	0.4
Renal function	Elevation of BUN	941	4	0.4
	Elevation of S-Cr	865	1	0.1
Blood	Eosinophilia	675	7	1.0
	Leukopenia	995	3	0.3
	Thrombocytopenia	753	1	0.1

副作用として、本剤との因果関係の推定されるもの 24(2%) で、因果関係不明例は 7(0.6%) であり、因果関係の推定されるものの発現順は、発疹 8、発熱ならびに発熱・悪寒 8、悪寒、下痢、悪心、掻痒感、血尿、視覚障害、筋注時の痺れ、呼吸困難各々 1 であった。これらの副作用の発現と、1 日投与量や薬剤投与方法の間に関係は成立しなかった。

臨床検査値異常について、発現例数を測定件数に対比すると、1% 以上を占めたものは、GOT, GPT 上昇 1.7%, 好酸球増多 1.0% であった (Table 1)。

検査値の異常と 1 日投与量では関係がなく、むしろ本剤の総投与量にやや関係があるように推測された。

副作用の発現中、悪寒・発熱の原因を探索するため、同一ロットの薬剤と同一溶剤 (発現施設からのもの) を用いて Volunteer test を 5 名につき行ったが、悪寒も発熱もみられなかった。高い抗菌力を有する注射用セファロスポリン剤の共通の課題として、その発現のメカニズムを明らかにする必要があると考えられる。また上述の副作用中呼吸困難は喘息症例に、視覚障害は焦点が定まらぬものであり、重篤なものではなく、投薬中止あるいは終了後消失した。

以上の成績から本剤は副作用上従来の注射用 CEPs と異なるものではないと結論しうる。

追加発言 (1) : 小児科領域

藤井 良知
帝京大学小児科

小児科領域については第 1 回研究会を終えたところであるが、2 年未満の乳幼児 35 例を含む 90 例について観察が行なわれている。

呼吸器感染症は 58 例について、著効 25、有効 29 で、著効が多く、93.1% の有効率であった。

尿路感染症は 4 例全例、敗血症が 3 例中 2 例、化膿性

髄膜炎 2 例全例が有効であった。全体では有効率 88%、やや有効を入れると、97.6% であった。

分離菌別には、ブ菌、肺炎球菌を含め 90% に対して有効とグラム陽性菌に対してもよい成績であり、グラム陰性桿菌、*E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella*, *Ps. aeruginosa*, *P. mirabilis* などを含み、93.8%、混合感染も良い成績を示した。

菌の eradication rate は G(+) 球菌でも 81.8%、G(-) 桿菌 84.6%、混合感染 92.3% であった。

副作用例はなく、検査値異常が 4 例 (4.4%) にみられただけであった。

現在臨床経験を蓄積中で、本年秋の東日本化療で発表の予定であるが、小児では急性感染症で、しかも基礎的疾患の少ない場合が多いので、このような優れた成績が得られたものと考えられる。

追加発言 (2) : 泌尿器科領域における比較試験

清水 保夫
岐阜大学泌尿器科

Cefotaxime の治療効果と副作用を客観的に評価する目的で、参加 14 機関およびその関連病院泌尿器科にて入院加療した複雑性尿路感染症患者を対象に、本剤と抗菌スペクトラムが一番類似した sulbenicillin を基準薬として比較検討した。

投与量および投与方法は、臨床分離株の MIC 値の分布、体内濃度の推移、尿中抗菌価などの成績から cefotaxime は 1 日 2g、sulbenicillin は 1 日 10g を 2 分割して 5 日間分 (計 10 回) 点滴静注にて投与した。疾患病態分類と効果判定に際しては UTI 薬効評価基準第 2 版に準じて行なった。

除外、脱落症例を除いた解析可能症例数は cefotaxime 投与群 (以下 HR 群) 128 例、sulbenicillin 投与群 (以

下 SBPC 群) 133 例で, 年齢, 性, 疾患病態, 投与前分離菌の両薬剤に対する MIC 値の分布などにも両群間に差を認めなかった。

膿尿効果と細菌尿効果を指標とした総合臨床効果は HR 群の著効+有効率(以下有効率)は 64.8%(83/128), SBPC 群 44.4%(59/133) であり, 推計学的には前者が 1% 以下の危険率で勝った。この成績を群別して比較すれば, カテーテル留置例では単独 (G-I), 混合感染 (G-V) と両薬剤間に差は認められなかったが, 前立腺術後感染症 (G-II), その他の上部尿路感染症 (G-III) では HR 群が有意に優れ, またその他の下部尿路感染症 (G-IV) およびカテーテル非留置の混合感染 (G-VI) においても HR 群の有効率が高い傾向が認められた。この成績は膿尿効果には 2 剤間に差がみられていないので, 細菌尿効果に対する HR 群の優れた成績がそのまま総合臨床効果に反映されたものと考えられる。

細菌学的効果は, 全菌種を一括した細菌消失率では

HR 群の成績が有意に高率であった。個々の菌種については菌株数が細分されるため, 推計学的には肺炎桿菌とインドール産生変形菌属においてだけ HR 群が有意に高率であったにすぎない。緑膿菌では推計学的な差は認められていないが, SBPC 群の細菌学的効果が若干優れていた。しかしながら, この菌種における総合臨床効果では HR 群の有効率のほうがむしろ優れており, この原因として SBPC 群では菌交代症の発生が HR 群より高率であったことに依ると考えられる。

副作用は HR 群において発疹が 1 例, SBPC 群に発疹および蕁麻疹が各 1 例認められた。また臨床検査値の悪化は HR 群 27 例, SBPC 群 20 例に発現した。有意差は認められていない。

効果と副作用を勘案して主治医によって行なわれた有用性の判定は, 極めて満足から満足までのスケール上に配点が下された症例は HR 群では 78.0%, SBPC 群では 44.4% で, 推計学的にも前者が高率を示していた。

新薬シンポジウム IV

CGP-9000

司会 真下啓明

東京厚生年金病院

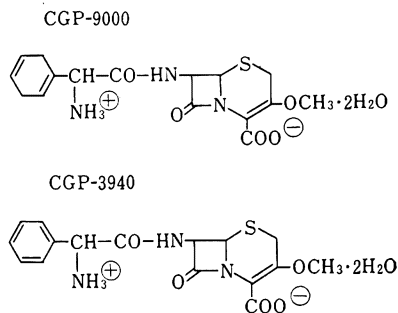
司会にあたって

CGP-9000 は 1972 年スイスの Ciba-Geigy 社において開発された Fig. 1 のような CEX 類似の構造を持つ経口 Cephalosporin 剤である。

本剤は広くグラム陰・陽両菌にスペクトルを有するが抗菌力は CEX よりやや強く、とくに殺菌および溶菌作用が強く、動物感染防御効果も CEX より優れるといわれる。また経口投与後食事の影響を受けにくいことも特徴とされている。安全性に関する諸資料、一般薬理試験結果等をふまえ、本邦において 1978 年 5 月から 67 施設の参加をえて研究会がもたれ、基礎的研究と臨床例 1,459 例がまとめられた。

本シンポジウムにおいてはこれらの研究結果の発表から本剤の有効性、安全性を討議し、経口剤 Cephalosporin としての役割を評価していただく予定である。

Fig. 1 Chemical structure



1. 抗 菌 力

三橋進

群馬大学微生物学教室

西野武志

京都薬科大学微生物学教室

CGP-9000 は新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生剤である。今回、CGP-9000 に関する細菌学的評価を Cephalexin (CEX), Cephadrine (CED) を比較薬として検討し、次のような成績を得た。なおこれらの成績は CGP-9000 の研究を行った 30 施設の結果をまとめたものである。

A. *in vitro* 抗菌作用

抗菌スペクトラム、臨床分離株の感受性分布、抗菌力に及ぼす諸因子の影響、 β -lactamase に対する安定性、殺菌作用、Penicillin binding proteins に対する親和性、形態変化などの成績の主なものを記載した。

1) 抗菌スペクトラム

CGP-9000 は CEX, CED と同様、グラム陽性菌群、陰性菌群に対して幅広い抗菌スペクトラムを有しており、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Shigella* に対する抗菌力は CEX, CED に比べ約 2 倍小さい MIC 値であった (Table 1)。

2) 臨床分離株の感受性分布

臨床分離株に対する感受性分布では、 10^6 cells/ml 接種の場合、CGP-9000 は *S. aureus*, *S. epidermidis*, *H. influenzae* に対してそれぞれ 3.13, 1.56, 12.5 μ g/ml にピークを有する分布を示し、CEX と同様の抗菌力であった。*S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対してはそれぞれ 1.56, 6.25, 3.12, 6.25 μ g/ml にピークを示し、CEX と比べて若干優れていた。

3) 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす諸因子の影響では、血清添加により抗菌力にほとんど変動は認められなかったが、*E. coli*, *K. pneumoniae* では CEX, CED と同様、菌量の影響を受け、菌量が高くなると抗菌力が悪くなる傾向にあった。また培地 pH の影響では、*S. aureus* の場合、酸性側で、*K. pneumoniae* の場合、アルカリ側で良好な抗菌力を示した。

4) 殺菌作用

E. coli K-12 の増殖曲線に及ぼす影響を検討した結果を Fig. 1, 2 に示した。すなわち 10^6 cells/ml 時に CGP-9000, CEX, CED の 3.13~50 μ g/ml を作用させた場合、Fig. 1 に示すように CGP-9000 は CEX とほぼ同様の殺菌作用を示した。しかし薬剤を作用させる時の菌量を高く (10^8 cells/ml) すると、Fig. 2 に示すように CEX, CED の 100, 200 μ g/ml 作用では静菌的な作用しか認められなかったが、CGP-9000 では 100 μ g/ml 作用により優れた殺菌作用を示した。

Fig. 3, 4 は *K. pneumoniae* に各薬剤を作用させ、作用 4 時間後の生菌数をプロットしたもので、*E. coli* の場合と同様、薬剤を作用させる時の菌量が高い場合 (5×10^7 cells/ml) に CGP-9000 は CEX, CED に比べて優れた殺菌作用を示した。

5) 形態変化

E. coli K-12 に対して CGP-9000 は優れた殺菌作用を示したので、次にその時の形態変化を位相差顕微鏡お

Fig. 1 Effect of CGP-9000, CEX and CED on viability of *E. coli* K-12

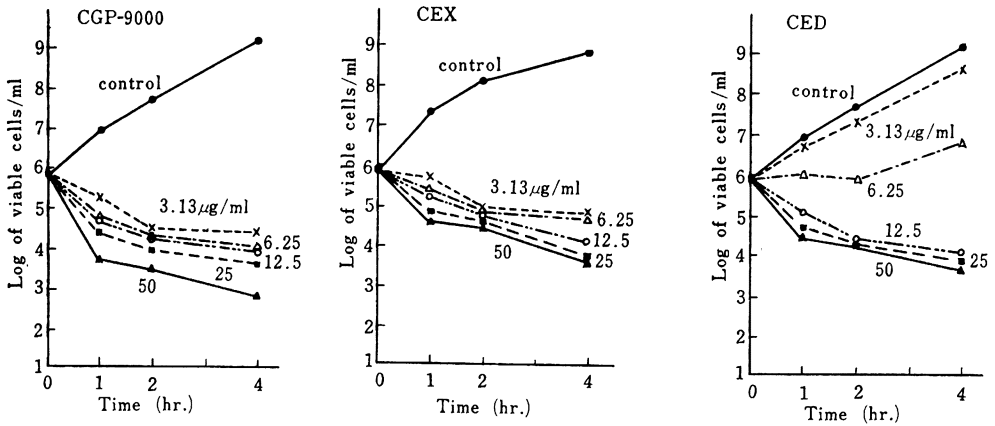


Fig. 2 Effect of CGP-9000, CEX and CED on viability of *E. coli* K-12

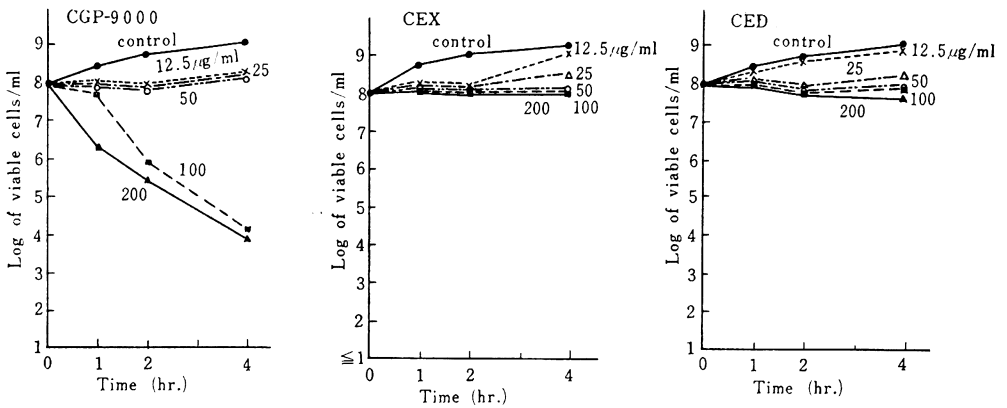


Fig. 3 Effect of CGP-9000, CEX and CED on viability of *K. pneumoniae* — 3.0×10^6 cells/ml—

Fig. 4 Effect of CGP-9000, CEX and CED on viability of *K. pneumoniae* — 5.0×10^7 cells/ml—

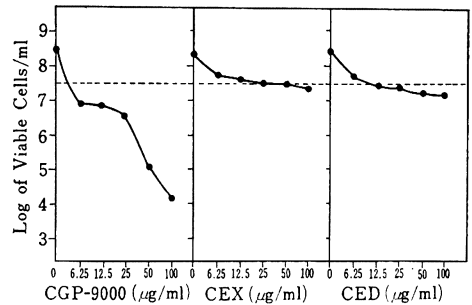
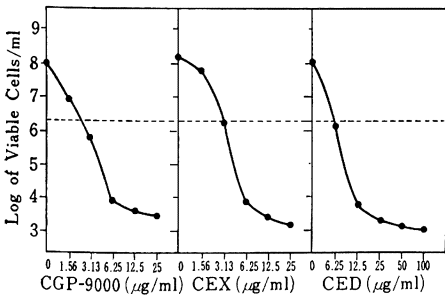


Fig. 5 Phase-contrast micrographs of *Escherichia coli* K-12

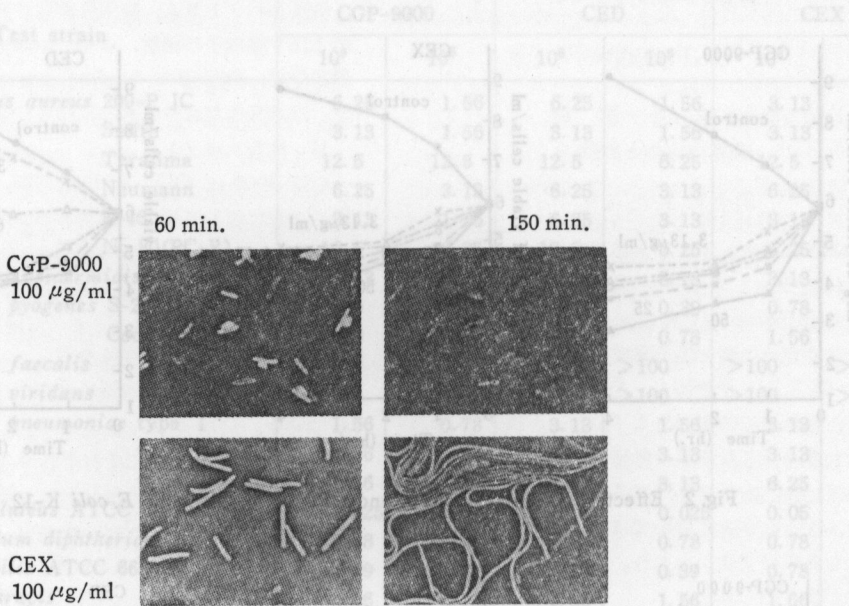
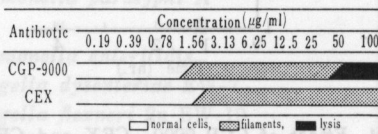
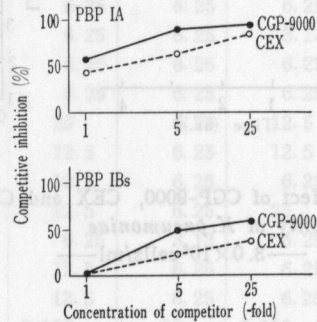


Fig. 6 Morphological effect of CGP-9000 and CEX on *E. coli* K-12 cells observed by phase-contrast microscopy after 2 hour of exposure



よび走査型電子顕微鏡を用いて観察した。その結果 CGP-9000 の 25, 50 µg/ml を作用させた場合、菌は伸長化したが、CEX, CED 作用に比べより速やかに溶菌した。また 100 µg/ml を作用させた場合、Fig. 5 に示すように CEX では著しく伸長化したが、CGP-9000 では菌は殆んど伸長化せず、spheroplast を形成し溶菌した。これら形態変化の観察結果をまとめたのが Fig. 6 で、CGP-9000 は CEX に比べ filament 形成濃度領域が狭く、50 µg/ml 以上の濃度で溶菌も観察することができた。一般的に β-lactam 系抗生物質は ① β-lactamase に対する安定性、② 外膜透過性、③ Penicillin binding proteins (PBPs) に対する親和性、④ lytic enzyme の関与、これらが相互に関連して抗菌力を発揮しているものと考えられる。CGP-9000 は形態学的な観察からも優

Fig. 7 Competitive inhibition of CGP-9000 for ¹⁴C-PCG binding to 1A and 1Bs



れた抗菌作用をしたので、次にこれらの解析を行った。

6) β-lactamase に対する安定性

CGP-9000 は CEX と全く同様の傾向を示した。すなわち penicillinase に対しては安定であったが、cephalosporinase に対しては CEX と同様に加水分解を受けた。

7) PBPs に対する親和性

PBPs について *E. coli* K-12 を用い検討したところ、Fig. 7 に示すように CGP-9000 は CEX に比べ 1A, 1Bs に対する親和性が良好であった。CGP-9000 の優れた殺菌作用は、このような差に起因しているのかも知

Table 2 Therapeutic effect of CGP-9000, CEX and CED against experimental infections in mice

Test strain		Challenge dose (cells/mouse)	Mucin	Drug	Medication time (hr.)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ (mg/kg)
						10 ⁸	10 ⁶	
<i>S. aureus</i>	76	3.3×10^7	+	CGP-9000	1	6.25	1.56	1.2
				CEX		6.25	3.13	4.1
<i>E. coli</i>	ML4707	3×10^7	-	CGP-9000	0.3	6.25	3.13	21.4
				CEX		12.5	6.25	35.1
	32	7×10^7	+	CGP-9000	1	6.25	6.25	91
				CEX		12.5	12.5	400
	C-11	4.8×10^5	+	CGP-9000	1	100	3.13	0.062
				CEX		100	12.5	0.15
	C-11	4.8×10^8	-	CGP-9000	1	100	3.13	>20
				CEX		100	12.5	>20
	121	1×10^7	+	CGP-9000	1	25	3.13	0.31
				CEX		50	6.25	0.39
	121	4×10^8	-	CGP-9000	1	25	3.13	>20
				CEX		50	6.25	>20
	KC-14	2.5×10^4	+	CGP-9000	2	6.25	3.13	0.064
				CEX		6.25	3.13	0.30
				CED		12.5	6.25	0.38
KC-14	2.5×10^6	+	CGP-9000	2	6.25	3.13	0.35	
			CEX		6.25	3.13	0.82	
			CED		12.5	6.25	1.2	
KC-14	2.5×10^7	+	CGP-9000	2	6.25	3.13	10.3	
			CEX		6.25	3.13	>30	
			CED		12.5	6.25	>30	
<i>K. pneumoniae</i>	GN 6445	3×10^7	-	CGP-9000	0.3	6.25	3.13	10.9
				CEX		6.25	3.13	45.1
	28	4.7×10^7	+	CGP-9000	1	6.25	6.25	510
K-1	5×10^8	+	CGP-9000	2	6.25	3.13	0.82	
			CEX		6.25	3.13	1.20	
K-1	5×10^8	+	CED	2	12.5	6.25	2.80	
			CGP-9000		6.25	3.13	8.8	
<i>P. mirabilis</i>	32	1×10^7	+	CGP-9000	1	6.25	6.25	62
	GN 79	4×10^7	+	CGP-9000	1	25	12.5	0.99
GN 79	4×10^7	+	CEX	1	100	50	5.0	
			CGP-9000		100	50	5.0	

れない。

B. *in vivo* 抗菌作用

マウス実験的感染症に対する治療効果では *S. aureus* 76 の場合, CGP-9000 は CEX に比べ小さい ED₅₀ 値を示した。*E. coli* や *P. mirabilis* ではいずれの菌株においても CGP-9000 のほうが小さい ED₅₀ 値を示し, CEX に比べ約 1.5~5 倍の優れた治療効果であった。*K. pneumoniae* GN 6445, K-1 でも同様な傾向が認められたが, *K. pneumoniae* 28 では CEX のほうが優れた治療効果を示した。接種菌量と ED₅₀ 値の関係は *E. coli* KC-14 で見られるように, いずれの薬剤も菌量の増加とともに治療効果は悪くなり, とくに 10⁸~10⁷ cells/mouse では大きく菌量の影響を受けた。しかしいずれの菌量においても, CGP-9000 のほうが CEX, CED に比べ小さい ED₅₀ 値を示した (Table 2)。

以上の成績を要約すると, CGP-900 は CEX, CED と同様の抗菌スペクトラムを有しており, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli* に対する抗菌力は CEX に比べ約 2 倍優れていた。また *E. coli* や *K. pneumoniae* において CGP-9000 は CEX, CED より優れた殺菌作用を示し, *in vivo* でも *in vitro* の抗菌力を反映して, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* などで優れた治療効果が認められた。

2. 吸収, 分布, 代謝, 排泄

中山 一 誠
日本大学第三外科

CGP-9000 の体液内濃度測定は, cup 法, disc 法ともに測定可能であり, 検定菌も *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株と, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株により測定出来るが, 測定感度では cup 法による, *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株使用が優れている。

培地はトリプトソイ寒天培地を使用することにより阻止円は鮮明となる。

CGP-9000 には製造工程中に約 4% 以下の夾雑物が混入しており, 化学構造的には 7 位がベンゼン核となっており, CGP-3940 と呼ばれている。CGP-9000 と CGP-3940 とは全く同一の抗菌力を有している (Fig. 1)。

CGP-9000 の吸収排泄に関しては, 全国 29 機関の集計成績を, 東芝製コンピューターを用いて, one compartment open model method を用いて, pharmacokinetic parameters simulation curves, および各時間の濃度を算出した。CGP-9000 500 mg 空腹時投与群の血清中濃度 (n=34) は, 投与後 1.5 時間にピークとなり平均 16.75 ± 2.62 μg/ml を示し, 6 時間では 0.4 ± 0.57 μg/ml を

示した (Fig. 2)。一方, 500 mg 食後投与後は (n=24), 投与後 2 時間にピークとなり平均 9.04 ± 4.61 μg/ml を示し, 6 時間では 1.21 ± 1.12 μg/ml の濃度を示した (Fig. 3)。

CGP-9000, 250 mg 空腹時投与群の血清中濃度 (n=15) は投与後 2 時間にピークとなり平均 7.48 ± 4.15 μg/ml を示し, 6 時間では 0.26 ± 0.39 μg/ml を示した

Fig. 1 Chemical structure

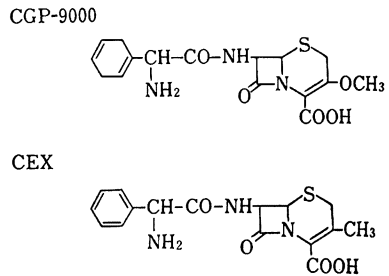


Fig. 2 Pharmacokinetic analysis on serum levels after CGP-9000 500 mg P.O. administration

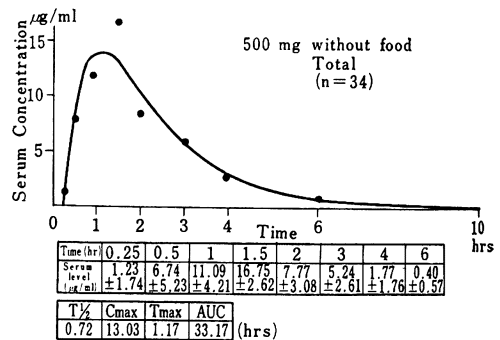


Fig. 3 Pharmacokinetic analysis on serum levels after CGP-9000 500 mg P.O. administration

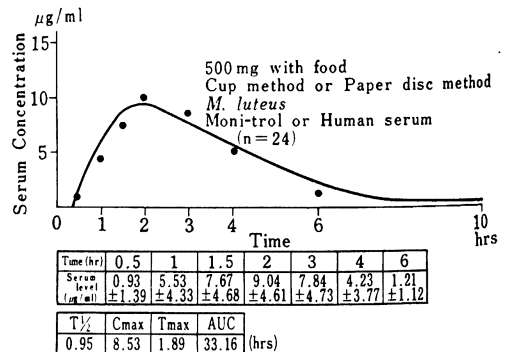


Fig. 4 Pharmacokinetic analysis on serum levels after CGP-9000 250 mg P.O. administration

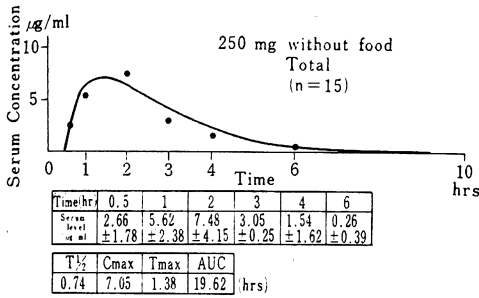


Fig. 5 Pharmacokinetic analysis on serum levels after CGP-9000 250 mg P.O. administration

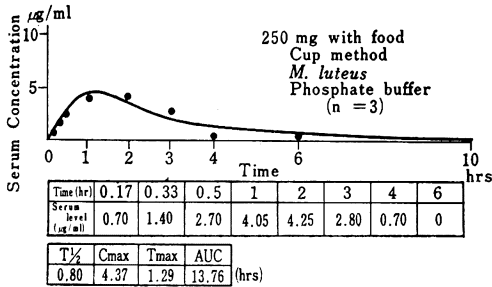
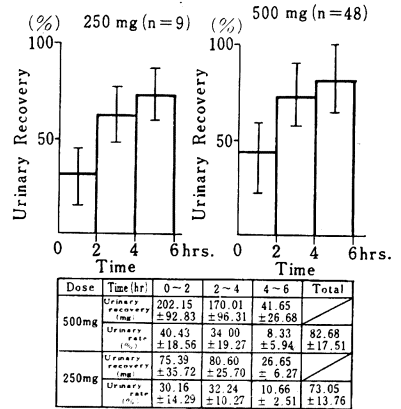


Fig. 6 Urinary recovery after CGP-9000 administration



た (Fig. 6)。

腎機能障害時の血中濃度は腎機能障害の程度に比例して、血中濃度の上昇と、排泄の遅延が認められた。

本剤と CEX とによる 500 mg を、空腹時および食後投与による 4 群での cross over による比較試験では、本剤は多少食餌の影響を受けるが推計学的検討では有意差は認められなかった。一方、CEX は同様に食餌の影響があり、同時に推計学的に空腹時投与、食後投与間において有意差が認められたとの報告がある。本剤と CEX との Cross over による血中濃度の推移については、CEX より高い施設あるいは CEX より低い施設と一定の傾向が見られず、今後の検討によると考えられる。喀痰への移行については、血中濃度の 1/100 程度の濃度の移行と推定される。

扁桃、上顎洞粘膜への移行は、血中濃度の 1/2~1/50 まで幅広い移行が見られ、切除時の時間や、切除組織の炎症の程度等の因子によると考えられた。胆汁への移行については、500 mg 投与の 1 例の成績であるが、血中濃度は投与後 1 時間にピークが認められ、12.6 µg/ml の濃度を示した。一方、胆汁中濃度は 0.78 µg/ml であった。胆汁中濃度は時間の経過とともに上昇し、6 時間後にピークとなり 12.5 µg/ml の濃度を示した。24 時間までの総排出量は 3.8% であった。

母体血、臍帯血、羊水移行については、妊娠前期および晩期における妊婦の血中濃度の推移は、健康成人の場合ととくに差はない。母体血、臍帯血、羊水移行の関係はサンプル採取の時間的因子によるが一定の傾向は認められなかった。しかし臍帯血および羊水への移行は比較的良好と考えられる。その他新生児への血中濃度への移行は、臍帯血清濃度の 1/10 から大部分は移行を認めな

(Fig. 4)。一方、250 mg 食後投与群 (n=3) は投与後 2 時間にピークとなり平均 4.25 µg/ml、6 時間では測定不能であった (Fig. 5)。

本剤の吸収に関する食餌の影響については 500 mg 空腹時投与群では、そのピークは、1.5 時間にあり、食後のそれでは 2 時間となり食餌の影響は少ないと考えられる成績であった。

Cross over 法による Dose response については、250 mg, 500 mg, 1,000 mg で明らかに Dose response が認められ One compartment open model method による Pharmacokinetics による検討でも C_{max}, AUC からも同様に Dose response が認められた。連続投与時の血中濃度および尿中濃度については、東大医科研内科の成績で 500 mg 1 日 3 回、5 日間投与し、血中濃度は第 1 日目と第 5 日目に、尿中濃度を連日測定し、蓄積性のないことが証明された。尿中濃度については、250 mg 群では、最高濃度は投与後 2~4 時間 889 µg/ml を示し、6 時間までの尿中回収率は 73.1% であった。一方、500 mg 投与群では最高濃度は投与後 0~2 時間に 1,836 µg/ml を示し、6 時間までの尿中回収率は 83% であっ

い。

母乳中移行については、500 mg を5例に投与し、2時間以後に移行が認められ、2時間で平均0.06 µg/ml、4時間で0.25 µg/ml、6時間で0.2 µg/mlであり、血中濃度の約1/40~1/50の濃度の移行が認められた。したがって本剤の母乳中への移行は比較的良好的部類の薬剤と考えられる。

代謝に関しては、本剤に含有するCGP-3940の動態について、CGP-9000 500 mg、空腹時投与時の濃度について、HPLCにて検討した成績では、CGP-3940の濃度は投与後1時間でピークとなり平均1.16 µg/mlの値を示し、6時間値でも0.1 µg/mlの濃度を示した。一方、尿中濃度については、投与後4時間までに全て尿中に排泄され、総量として14.84 mg (59.4%)の値を示した。この事実からCGP-3940はCGP-9000に比較して体内からの排泄が早いと考えられる。また、人尿中における代謝の有無に関してThin layer chromatographyを用いてのBioautogramの成績ではCGP-9000ならびにCGP-3940ともに生体内で代謝されることなく排泄される。測定法に関しては、BioassayとHPLCとの間にも相関関係が成立する。

臓器内移行に関しては、ラットを用いた成績では、腎が最も高く、次いで肝、血清、肺の順であり、CEXと同一のパターンを示した。ラットを用いての胆汁中移行については、良好な移行を示し、血清中濃度の約5~7倍の値を示した。家兎を用いた皮膚への移行については、CEXのほうが本剤と比較して高い濃度で移行する。家兎による眼内移行については、各組織への移行は良好であり、CEXの移行と類似している。

3. 臨床

a. 内科領域

松本 慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

本研究に参加した全国施設は北海道から九州にわたる27施設で、本剤について広範囲な臨床検討が行われた。

本剤が内科領域において投与された症例総数は426例であり(呼吸器306, 尿路106, その他14)うち他剤との併用や肺結核、肺癌等の本剤の有効性あるいは安全性を評価し得ない21症例を除外し、本剤の有効性や安全性の評価対象となった症例は405例である。

疾患別内訳は呼吸器感染症291例、尿路感染症100例、その他の感染症14例であった。各領域別に主要疾患をあげると、呼吸器感染症では急性気管支炎、急性肺炎各々71症例と最多で、咽喉頭炎は55症例、その他

扁桃炎、慢性気管支炎や気管支拡張症があげられる。尿路感染症では、急性膀胱炎47症例、急性腎盂腎炎25症例が中心で、慢性膀胱炎14症例、慢性腎盂腎炎12症例とつづいていた。その他の領域では胆道感染症6症例、急性腸炎2症例、皮下腸瘍2症例などが主要なものであった。

以下、疾患領域別に述べる。

1) 呼吸器感染症 291症例の年齢、性別分布は、20才から79才まで10才ごとの区分的症例数は、11.3~19.6%内にあり、13才から19才まで5.2%、80才から89才までは2.0%であったが、広く一様に分布しており、男154, 女137, 各例とだいたい同様であった。

重症度別に解析すると呼吸器感染症全体では、軽症と中等症の比は1:1.13で中等症がやや多かったが、咽喉頭炎(50例)では1:0.37と軽症が多く、急性気管支炎(71例)でも同様に軽症が多かった。他の主要な疾患である扁桃炎(22例)、慢性気管支炎(34例)、気管支拡張症(34例)、肺炎ではいずれも中等症が多かった。肺炎71症例では軽症23例、中等症48例である。重症例は慢性気管支炎1例、気管支拡張症2例であった。なおこの判定は主治医の判定によるものである。

投薬量は1日当たり500 mg 2例, 750 mg 109例, 1,000 mg 31例, 1,500 mg 140例, 2,000 mg 9例と750 mgと1,500 mgが最も多く、全体の85.6%に達した。1日投与量と重症度を対比すると、750 mgでは軽症投与例が109例中65例とやや多く、1,500 mgでは中等症投与例が140例中82例と軽症例より多かった。2,000 mg投与9例はすべて中等症である。

投与期間は1~3日19例(6.5%)、4~7日137例(47%)、8~14日124例(42.6%)、15~21日5例、22日以上6例で、4日~2週投与で89.6%を占めた。疾患別に見ると、咽喉頭炎では、3日までの症例が21.8%で4~7日までの症例は72.7%であり、1週以内投与が大半であった。扁桃炎では、4~7日まで59%、8~14日まで31.8%で4日~2週までで90%を占めた。急性気管支炎においては4~7日まで54.9%、8~14日まで38%で1~2週投与が同様に中心であった。これら3疾患で1日投与量、例数は、750 mgが1,500 mgより多い。慢性気管支炎、気管支拡張症、肺炎においては1日投与量は、1,500 mg投与量例数が多く、1~2週投与例がほとんどであった。すなわち疾患的に重症化しないものに対し1日750 mgが選択され、重症化しやすい疾患には1日1,500 mgが選択され、前者は1週、後者は2週投与されている。

以上を背景に得られた呼吸器感染症別臨床効果は、Table 1に示すように、有効率(著効+有効例数の割合)

Table 1 Clinical effect on each disease

Disease	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (Excellent+good) (%)	
		Excellent	Good	Fair	Poor		
Respiratory infection	Pharygo-laryngitis	55	6	43	1	5	49/50 (89.1)
	Tonsillitis	22	6	16			22/22
	Acute bronchitis	71	17	51		3	68/71 (95.8)
	Chronic bronchitis	34	5	21		8	26/34 (76.5)
	Bronchiectasis	29	3	15	3	8	18/29 (62.1)
	Pneumonia	71	12	52	1	6	64/71 (90.1)
	Others	9		6	1	2	6/9 (66.7)
	Sub-total	291	49	204	6	32	253/291 (86.9)
Urinary tract infection	Acute cystitis	47	21	24		2	45/47 (95.7)
	Chronic cystitis	14	2	9	1	2	11/14 (78.6)
	Acute pyelonephritis	25	8	16		1	24/25 (96.0)
	Chronic pyelonephritis	12	1	10		1	11/12 (91.7)
	Others	2		2			2/2
	Sub-total	100	32	61	1	6	93/100 (93.0)
Others	14	3	9	1	1	12/14 (85.7)	
Total	405	84	274	8	39	358/405 (88.4)	

で見ると、咽喉頭炎 89.1%、扁桃炎 100%、急性気管支炎 95.8%、肺炎 90.1% と急性呼吸器感染症の有効率は高く (平均 93.8%)、慢性気管支炎 (慢性細気管支炎を含む) 76.5%、気管支拡張症 62.1%、感染を伴う肺気腫 66.7% と慢性呼吸器感染症の有効率は急性症のそれに比し低いのが平均は、68.4% であった。全体の有効率は 86.9% に達する。

疾患別細菌学的効果は、主治医の判定を中心にし、演者の判定を加えて行ったが、扁桃炎では消失率は 92.9%、急性気管支炎 90%、肺炎 62.5% であったが、減少までを加え、〔消失+減少〕率はさらに高率となるが、肺炎においては 91.4% と上昇した。慢性感染症では、慢性気管支炎消失率 61%、〔消失+減少〕率 90.5% となり、気管支拡張症、消失率 25%、〔消失+減少〕率 65% と上昇した。しかし慢性感染症では急性症に比し、細菌学的有効率は低いが、これまでのセファロスポリン経口剤に比較すれば決して低率ではなく、すぐれた成績であると評価しうる。ただしこの細菌学的有効率は演者の定めた基準によるもので、症例数 291 例中その検討対象が 107 例 (36.8%) だけであったことに留意の要がある。

演者はさらに主治医の意見を尊重し、自己の判断に立って呼吸器感染症の起炎菌を推定した成績を Table 2 に示す。この表は 2 つの点で、重要な示唆を与えている。第 1 点は呼吸器感染症の起炎菌の現況であり、第 2 点は

各疾患ごとの起炎菌判明率である。扁桃炎の起炎菌判明率は 50% であるが、主要な起炎菌が黄色ブドウ球菌、A 群溶連菌、肺炎球菌であった。急性気管支炎の起炎菌の判明率は 25.4% と極めて低率であるが、グラム陽性、陰性と幅広く分布していることが知られる。慢性気管支炎の起炎菌判明率は 55.9% と比較的高く、その中心はインフルエンザ菌であることが知られた。第 2 の起炎菌は肺炎球菌で、これまでの演者の報告と一致する。気管支拡張症の起炎菌判明率は 48.3% であるが、起炎菌分布は慢性気管支炎のそれに緑膿菌を加えたものであった。肺炎の起炎菌判明率は低率であるが、肺炎桿菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマ等がみられている。

これら起炎菌に対する細菌学的効果は、グラム陽性球菌に高く、黄色ブドウ球菌において消失率 81.8% であるほか、他はすべて 100% の消失率であった。黄色ブドウ球菌は減少まで考慮すると 100% に達した。これに対し、グラム陰性菌では陽性菌に比し、低率であるが、肺炎桿菌の消失率は 66.7% であり、減少までの率は 86.7% と高率となった。インフルエンザ菌の消失率は 63.6%、減少までの率は 78.8% と高かった。ただし緑膿菌 2 株は消失・減少ともにみられなかった。起炎菌不明例で臨床症状、喀痰性状、量、検査所見から起炎菌の推移が判定され得た例は 65 件あり、その消失率は 70.8%、減少までを加えると 98.5% に達した。

以上の起炎菌の消失、減少率は本剤のすぐれた効果を

Table 2 Clinical effect viewed from causative bacteria

Name of Bacteria		Pharyngo-laryngitis	Tonsillitis	Acute bronchitis	Chronic bronchitis	Bronchiectasis	Pneumonia	Others	Total
Simple infection	<i>S. aureus</i>	2	5	3			1		11
	<i>S. pneumoniae</i>		1	4	3	1		1	10
	<i>S. pyogenes</i>	1	5			1			7
	<i>E. coli</i>					1			1
	<i>K. pneumoniae</i>			3	1	1	7	4	16
	<i>H. influenzae</i>	2		6	10	7	7	2	34
	<i>Haemophilus</i>			2	1	1		1	5
	<i>Enterobacter</i>						1		1
	<i>P. aeruginosa</i>					2			2
	Other G. N. B.						1		1
<i>Mycoplasma</i>						2		2	
Mixed infection	<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>				1				1
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>				1		1		2
	<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>				1				1
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>				1				1
Sub-total		5	11	18	19	14	20	8	95
Unknown		50	11	53	15	15	51	1	196
Total		55	22	71	34	29	71	9	291
Known rate of causative bacteria %		9.1	50.0	25.4	55.9	48.3	28.2	88.9	32.6

Table 3 Bacteriological effect on each disease

Disease	Case	Bacteriological effect					Disappearance* rate (eradicated +replaced) (%)	Disappearance + Decreased ↓ (%)
		Eradi- cated	De- creased	Re- placed	Un- chaged	Un- known		
Cholangitis	6		1			5	0/1	1/1
Acute enteritis	2					2	—	—
Subcutaneous abscess	2	2					2/2	2/2
Felon	1					1	—	—
Sepsis	1	1					1/1	1/1
Paranasal sinusitis	1	1					1/1	1/1
Lymphadenitis	1					1	—	—
Total	14	4	1	0	0	9	4/5 (80.0)	5/5 (100.0)

* Disappearance rate : calculated without unknown

示す成績であるといえよう。

(II) 尿路感染症の成績について述べる。

尿路感染症 100 例の年令別、性別分布を検討すると、女性と男性の比は 7.3 : 1 と圧倒的に女性に多く、16~76 才までに比較的均等に分布している。重症度別に症例を分類すると、軽症 55%、中等症 45% であるが、下部尿路感染症では軽症側に、上部尿路感染症では中等症

側に分布している。

1 日投与量、投与期間でみると、750 mg 投与例が 76% と最も多く、かつ 4~7 日までの投与日数が 72.3% を占め、8~14 日までの投与日数が 17.1% を占めている。1 日当り投与量 1,000 mg は 10%、1,500 mg は 9% であった。

疾患別臨床効果は Table 1 に一括したように、急性勝

膀胱の有効率は95.7%, 急性腎盂炎のそれは96.0%で高く, 慢性膀胱炎は78.6%, 慢性腎盂腎炎91.7%と同様に高率で, 全体の有効率は93.0%であった。

1日投与量別臨床効果は750mg群を除き, 500mg, 1,000mg, 1,500mgすべて100%の有効率であった。この成績は用量というよりも投与例数に依存したものと推定される。

疾患別細菌学的効果の成績でも, 全体で消失率92.0%, 減少まで加えると97.7%と高率となったが, 慢性膀胱炎での起炎菌消失率は100%, 慢性腎盂腎炎の消失率は75.0%で減少までを加えると100%に達する著明な細菌学的効果が得られた。

分離菌別細菌学的効果では, 最多分離菌である大腸菌67例中消失率は95.3%, 減少までを加えると98.4%に達し, ミラビリスは100%の消失率であったが, 肺炎桿菌の消失率は, 62.5%, 消失と減少まででは87.5%と高率となった。

(Ⅲ) 呼吸器, 尿路感染症以外の感染症について述べる。

Table 3に14症例の臨床効果を一括して示す。胆道感染症の有効率は66.7%であったが, 他はすべて100%の有効率であった。投与量は胆嚢症で1日量1,500mgが多く, 他は750~1,500mgにわたっていた。

敗血症の1例は, 肝硬度に合併したもので, 肺炎桿菌が血中から分離された中等症で, 本剤1,000mg/日15日投与にて菌は陰性となり, 臨床症例も改善した。

(Ⅳ) まとめ

以上の成績をまとめると, 本剤1日750mg 1日3回分服から1,500mg 1日3回分服投与, 4日~2週の投与を軽・中等症の疾患の重症度等に応じて選択した治療法によって, 呼吸器感染症(上気道感染症から肺炎まで), 尿路感染症(下部から上部までの感染症)の急性症にとくに高い臨床効果ならびに細菌学的効果が得られ, 慢性症においても尿路感染症で高く, 呼吸器感染症においても従来の経口セファロスポリン剤に比較し高い有効率が得られた。

臨床的に高い有効率が得られた理由として, 本剤の殺菌効果が接種菌量の変化によってもとくに著明なこと, インフルエンザ菌に対する抗菌力はCEXにほぼ匹敵するが, その除菌率が高い事実によることなどがあげられる。

本剤の副作用の発現率が低率であるとの, 国井の報告と考え合せ, 本剤はすぐれた経口セファロスポリン剤であると結論できる。

3. 臨 床

b. 外科系領域

石 神 襄 次
神戸大学泌尿器科

外科系, すなわち泌尿器科, 耳鼻咽喉科, 外科, 皮膚科, 眼科, 産婦人科領域において, CGP-9000投与総症例はTable 1に示すとおり1,033例で, うち解析対象となり得たものは1,025例である。泌尿器科領域では534例で, そのうちUTI薬効評価基準対象例は486例であった。疾患別では単純性膀胱炎350例でもっとも多く, 次いで複雑性膀胱炎115例, 複雑性腎盂腎炎49例, 尿道炎・前立腺炎12例の順となっている。耳鼻咽喉科領域では240例中扁桃炎が88例でもっとも多く, 中耳炎78例, 副鼻腔炎29例, その他の感染症45例であった。外科, 皮膚科, 眼科領域は合わせて181例で, 胆道感染症5例, 創感染症8例, 瘻・癰・癰腫症などが35例, 膿瘍29例, 膿痂疹16例, その他64例, 眼科感染症22例となっている。産婦人科領域は72例で, 子宮内膜炎2例, 子宮付属器炎5例, その他の感染症8例, 尿路感染症57例であった。

以上1,025症例の背景因子については, 年齢では2才から86才までに分布し, 30才代が21%でピークを示し, 次いで20才代, 40才代の順で2~13才未満の小児も35例(3.4%)認められる。また男女比では1:2.2で女子が多かった。

1日投与量別, 投与日数別の症例数を検討すると, 1日投与量では250~2,250mgで, 750mg投与例が67.6%と圧倒的に多く, 次いで500mg, 1,500mgの順であった。投与日数では, 2~31日で3日間投与が30%でもっとも多く, 次いで5日, 7日の順で, 90%が7日以内の投与で終わっている。

各科別にみると, まず泌尿器科領域では主治医判定による臨床効果では, 単純性膀胱炎で350例中著効268例, 有効62例, やや有効9例, 無効11例で有効率94.3%を示し, 複雑性膀胱炎では115例中著効34例, 有効28例, やや有効9例, 無効44例で有効率53.9%であった。腎盂腎炎では単純性は8例, 全例有効であったが複雑性では49例中著効11例, 有効14例, やや有効9例, 無効15例で有効率は51.0%であった。また尿道炎は2例とも無効。前立腺炎は10例中著効6例, 有効3例, 無効1例, 有効率90%で泌尿器科領域全体としては, 534例中, 著効325例, 有効109例, やや有効27例, 無効73例で有効率は81.3%を示した。次にUTI薬効評価基準による判定では, 急性単純性膀

Table 1 No. of cases on each disease

Disease		No. of cases	Excluded cases	Cases for study*	
Urology	Cystitis	simple	353	3	350 (327)
		complicated	117	2	115 (111)
	Pyelonephritis	simple	8		8 (0)
		complicated	50	1	49 (48)
Uretitis, Prostatitis		12		12 (0)	
Sub-total		540	6	534 (486)	
Otorhinolaryngology	Tonsillitis		88		88
	Otitis		78		78
	Paranasal sinusitis		29		29
	Others		45		45
	Sub-total		240		240
Surgery, Dermatology, Ophthalmology	Biliary tract infection		5		5
	Wound infection		8		8
	Furuncle, Carbuncle, Furunculosis, Folliculitis		35		35
	Abscess		30	1	29
	Impetigo		16		16
	Others		65	1	64
	Ophthalmological		22		22
	Sub-total		181	2	179
Obstetrics and Gynecology	Endometritis		2		2
	Adnexitis		5		5
	Others		8		8
	U. T. I.		57		57
	Sub-total		72		72
Total		1,033	8	1,025	

* () Cases for Efficacy evaluation standard of UTI

膀胱炎については、Table 2 に示すとおり対象症例 327 例中著効 257 例、有効 61 例、無効 9 例で、有効率は 97.2% であった。症状別にみると排尿痛に対しては、消失 307 例 (93.9%)、膿尿消失は 292 例 (89.3%)、細菌消失は 284 例 (86.9%) を示した。さらに複雑性尿路感染症については Table 3 に示すとおり 159 例中著効 46 例、有効 44 例、無効 69 例、有効率 56.6% であった。症状別では膿尿の消失 59 例 (37.1%)、細菌消失 77 例 (48.4%) であった。

さらに複雑性尿路感染症を各群別に検討すると単独感染でカテーテル留置症例 (第 1 群) では 14 例中有効 2 例と低い有効率であり、第 2 群 (単独感染、前立腺術後) では 8 例中著効 2 例、有効 1 例 (有効率 37.5%)、第 3 群 (その他の単独上部尿路感染) では 42 例中著効 12

例、有効 14 例、無効 16 例 (有効率 61.9%)、第 4 群 (その他の単独下部尿路感染) では 72 例中著効 28 例、有効 19 例、無効 25 例 (有効率 65.3%)、第 5 群 (混合感染、留置カテーテル症例) 8 例中著効 1 例、有効 2 例、無効 5 例 (有効率 37.5%)、第 6 群 (混合感染、留置カテーテルなし) 15 例中著効 3 例、有効 6 例、無効 6 例 (有効率 60.0%) を示した (Table 4)。つぎに急性膀胱炎について分離菌別に薬効評価をみると、大多数を占める *E. coli* では 249 例中著効 202 例、有効 45 例、無効 2 例で 99.2% と高い有効率を示し、*Klebsiella pneumoniae* で 11 例中 11 例が著効あるいは有効で有効率 100%、*Proteus mirabilis* 10 例中、8 例が著効、1 例が有効 (有効率 90%) と、高い有効率を示していた。同様に分離菌別にみた細菌学的効果では、菌消失率

Table 2 Overall clinical efficacy of CGP-9000 in acute simple cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Unchanged			Efficacy on bacteriuria
Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	
Bacteriuria	Eliminated	257	15	3	7	2					284 (86.9%)
	Decreased (Replaced)	1	2	1	4					1	25 (7.6%)
	Unchanged	1	3	2			3			3	18 (5.5%)
Efficacy on pain on urination		307(93.9%)			16 (4.9%)			4 (1.2%)			Case total 327
Efficacy on pyuria		292(89.3%)			22 (6.7%)			13 (4.0%)			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent		257(78.6%)									Overall effectiveness rate 318/327(97.2%)
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; background: repeating-linear-gradient(45deg, transparent, transparent 2px, black 2px, black 4px); display: inline-block;"></div> Good		61(18.7%)									
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; background: radial-gradient(circle, black 1px, transparent 1px); background-size: 4px 4px; display: inline-block;"></div> Poor		9 (2.7%)									

Table 3 Overall clinical efficacy of CGP-9000 in complicated U. T. I. Total (1st~6th Groups)

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		46	13	21	77(48.4%)
Decreased		1	2		3 (1.9%)
Replaced		1	3	13	23(14.5%)
Unchanged		5	7	44	56(35.2%)
Efficacy on pyuria		59(37.1%)	22(13.8%)	78(49.0%)	Case total 159
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent		46(28.9%)			Overall effectiveness rate 90/159(56.6%)
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; background: repeating-linear-gradient(45deg, transparent, transparent 2px, black 2px, black 4px); display: inline-block;"></div> Good		44(27.7%)			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; background: radial-gradient(circle, black 1px, transparent 1px); background-size: 4px 4px; display: inline-block;"></div> Poor		69(43.4%)			

Table 4 Overall clinical efficacy of CGP-9000 in each group

Group		No. of cases (Percentage shared)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st Group (Indwelling catheter)	14 (8.8%)	0	2	12	14.3%
	2 nd Group (Post prostatectomy)	8 (5.0%)	2	1	5	37.5%
	3 rd Group (Upper U. T. I.)	42 (26.4%)	12	14	16	61.9%
	4 th Group (Lower U. T. I.)	72 (45.3%)	28	19	25	65.3%
Subtotal		136 (85.5%)	42	36	58	57.4%
Mixed infection	5 th Group (Indwelling catheter)	8 (5.0%)	1	2	5	37.5%
	6 th Group (No indwelling catheter)	15 (9.4%)	3	5	6	60.0%
	Subtotal	23 (14.5%)	4	8	11	52.2%
Total		159 (100%)	46	44	69	56.6%

Table 5 Clinical effect in otorhinolaryngology

Disease	No. of cases	Cases for study	Clinical effect				Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Tonsillitis	88	88	59	24	2	3	83/88 (94.3)
Acute otitis	51	51	27	17	1	6	44/51 (86.3)
Chronic otitis	27	27	11	7	1	8	18/27 (66.7)
Furuncle of the ear	18	18	10	5	2	1	15/18 (83.3)
Paranasal sinusitis	29	29	8	17	2	2	25/29 (86.2)
Pharyngitis	14	14	2	11		1	13/14 (92.9)
Laryngitis	1	1		1			1/1 (100.0)
Pharyngo-laryngitis	4	4	1	3			4/4 (100.0)
Others	8	8	2	5	1		7/8 (87.5)
Total	240	240	120	90	9	21	210/240(87.5)

が *E. coli* で 249 株中 236 株 (94.8%) をはじめ *S. epidermidis* (100%), *K. pneumoniae* (90.9%), *P. mirabilis* (90%) などが高い消失率を示していた。一方、複雑性尿路感染症では分離菌別 UTI 薬効評価は、いずれの菌種も単純性感染に比し有効率は劣り、*E. coli* 69 例中著効 28 例、有効 18 例、無効 23 例、有効率 66.7% で、*S. epidermidis*, *Klebsiella*, *Proteus* 属で 50~100% の有効率を示す他はいずれも少数ではあるが 50% 以下の有効率にとどまっている。同様に細菌学的効果ではこの場合はむしろ薬効評価よりもやや高い消失率を示し、*E. coli* 69 株のうち 51 株陰性化あるいは菌交代、消失率 73.9% を示し、*Proteus*, *Citrobacter*, *Klebsiella* についてもそれぞれ 50, 80, 70% の消失率を示したが、*Pseudomonas* では 20~33.3% と低い消失率にとどまっている。本薬剤投与後の出現細菌、すなわち菌交代現象の様相を検討すると、急性単純性膀胱炎で 19 株出現し、*Fungi* 4 株、*Pseudomonas*, *Enterobacter* 各々 3 株、その他であり、複雑性尿路感染症では 24 株出現し *Pseudomonas* 13 株と圧倒的に多く、

その他は各種の菌が 1~2 株づつであった。

耳鼻科領域では Table 5 に示すとおり総計 240 例中著効 120 例、有効 90 例、やや有効 9 例、無効 21 例で有効率 87.5% であった。うち扁桃炎 88 例では著効 59 例、有効 24 例、やや有効 2 例、無効 3 例、有効率 94.3% であり、急性中耳炎 86.3%、耳癰 83.3%、副鼻腔炎 86.2%、咽頭炎 92.9% といずれも高い有効率を収めているが、慢性中耳炎では 66.7% とやや低率を示した。分離菌別臨床効果ではグラム陽性菌が圧倒的に多く、*S. aureus* 59 例中 49 例 (著効+有効) 有効率 83.1%、*S. pyogenes* 23 例中 22 例 (著効+有効) 有効率 95.7%、*Streptococcus* 24 例中 23 例 (著効+有効) 有効率 95.8% のほかいずれもきわめて高い有効率を示し、細菌学的効果においても *S. aureus* 85.3%、*S. pyogenes* 85.7% と高い消失率を示していた。

外科、皮膚科、眼科では Table 6 に示すとおり、疾患が多岐にわたるが、外科、皮膚科合せて 157 例、著効 57 例、有効 78 例、やや有効 3 例、無効 19 例で有効率 86.0% であった。うち胆道感染症は 5 例中有効 4 例、

Table 6 Clinical effect in surgery, dermatology and ophthalmology

Disease	No. of cases	Cases for study	Clinical effect				Efficacy rate (%)	
			Excellent	Good	Fair	Poor		
Surgery-Dermatology	Biliary tract infection	5	5		4		1	4/5 (80.0)
	Wound infection	8	8	1	5		2	6/8 (75.0)
	Furuncle	17	17	12	5			17/17 (100.0)
	Carbuncle	3	3	1	1			2/3 (66.7)
	Furunculosis	11	11	2	9			11/11 (100.0)
	Folliculitis	4	4	1	2		1	3/4 (75.0)
	Abscess	29	29	6	19	1	3	25/29 (86.2)
	Impetigo	16	16	12	4			16/16 (100.0)
	Felon	14	14	7	6	1		13/14 (92.9)
	Lymphadenitis	7	7	3	3		1	6/7 (85.7)
	Phlegmon	8	8	3	3	1	1	6/8 (75.0)
	Mastopathy	3	3	1	2			3/3 (100.0)
	Infectious atheroma	10	10	3	7			10/10 (100.0)
	Other dermal infections	15	15	4	6		5	10/15 (66.7)
	Others	7	7	1	2		4	3/7 (42.9)
Sub-total	157	157	57	78	3	19	135/157(86.0)	
Ophthalmology	Conjunctivitis	4	4		4			4/4 (100.0)
	Hordeolum	10	10	3	5	1	1	8/10 (80.0)
	Keratitis	1	1		1			1/1 (100.0)
	Corneal ulcer	3	3		1	1	1	1/3 (33.3)
	Dacryocystitis	4	4		2	2		2/4 (50.0)
	Sub-total	22	22	3	13	4	2	16/22 (72.7)
Total	179	179	60	91	7	21	151/179(84.4)	

Table 7 Clinical effect in obstetrics and gynecology

Disease	No. of cases	Cases for study	Clinical effect				Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Endometritis	2	2		2			2/2 (100.0)
Adnexitis	5	5		3		2	3/5 (60.0)
Bartholinitis, Abscess	4	4		3		1	3/4 (75.0)
Mastitis	1	1		1			1/1 (100.0)
Others	3	3		3			3/3 (100.0)
Sub-total	15	15		12		3	12/15 (100.0)
Acute cystitis	49	49	24	21		4	45/49 (91.8)
Chronic cystitis	5	5		3		2	3/5 (60.0)
Acute pyelonephritis	2	2				2	0/2 (0)
Chronic pyelonephritis	1	1				1	0/1 (0)
Sub-total	57	57	24	24		9	48/57 (84.2)
Total	72	72	24	36		12	60/72 (83.3)

無効 1 例, 瘤の他軟部組織感染症に対しては, いずれもきわめて高い有効率を示している。眼科領域では 22 例中著効 3 例, 有効 13 例, やや有効 4 例, 無効 2 例, 有効率 72.7% で結膜炎, 麦粒腫などには 80~100% の高い有効率を示したが角膜潰瘍, 涙囊炎に対する効果はやや低い。症例数が少く結論は得られない。これらの分離菌別臨床効果および菌消失率は, だいたいその他の領域と同様でグラム陽性菌に対する効果は高い, これに比して *Citrobacter*, *Pseudomonas* などには劣る傾向を示した。

産婦人科領域では総計 72 例中著効 24 例, 有効 36 例, 無効 12 例, 有効率 83.3% で, 子宮内膜炎その他で 15 例中 12 例有効。尿路感染症 57 例中, 著効, 有効のおおの 24 例, 無効 9 例, 有効率 84.2% であった (Table 7)。

分離菌別臨床効果では他科と同様にグラム陽性菌には 100% 有効, *E. coli* 92.5% と高い有効率を示し, 細菌学的効果でも同様の傾向が認められた。

最後に, これらの領域における 1 日投与量別の臨床効果を主治医判定により検討したが, むしろ投与量の多い症例で有効率が低く, 背景因子の不一致もあって判然とした Dose response は認められなかった。

3. 臨床

c. 副作用

国井乙彦

東大医科研内科

CGP-9000 投与による副作用の検討対象症例は合計 1,459 例であった。1,459 例中 28 例 1.9% に副作用が認められ, そのうち投与中止例は 8 例であった。副作用の種類と例数は Table 1 のとおりで, 本剤投与と関係あ

りと考えられるもの発疹 7 例 0.5%, 胃腸症状 (食欲不振, 悪心, 胃部不快感, 胃部膨満感) 5 例 0.3%, 胸部不快感 1 例 0.1% で, 本剤との関係が疑われるもの発疹 4 例 0.3%, 胃腸症状 (悪心, 悪心嘔吐, 胃部不快感, 胃痛, 空腹時心窩部痛, 下痢, 軟便) 8 例 0.5%, 熱感 2 例 0.1%, 顔面浮腫感 1 例 0.1% であった。

1 日投与量別にみると 500 mg 9 例 5.4%, 750 mg 10 例 1.1%, 1,000 mg 5 例 4.1%, 1,500 mg 3 例 1.2%, 2,000 mg 1 例 0.5% で, 500 mg と 1,000 mg 投与例にやや高い傾向があるが, いわゆる dose response は認められていない。

副作用発現までの日数をみると, 服薬 4 日以内におこるものが多く, 7 日以上の場合には発疹が 4 例に認められただけで他の症状は認められなかった。

本剤投与前後における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と考えられるもの, 他の薬剤等によると考えられるものは除外した。しかし本剤によると断定はできないが関係が疑わしいものは集計した。その結果, 本剤によると考えられるもの 8 例, 本剤との関係が疑わしいものが 14 例で, s-GOT, s-GPT, アルカリフォスファターゼの上昇が主なものであった (Table 2)。これら異常値出現と本剤 1 日投与量との間に明白な相関関係は認められなかった。なお直接クームス試験が 127 例で実施されたが陽性は 1 例も認められなかった。

以上を要約すると, 本剤の副作用として特異的なものは認められず, 主として従来のセファロsporin系経口剤において認められたものと同様に発疹, 胃腸症状等が大部分で, 症状も軽度のものが多く, 現在まで重篤な副作用は認められていない。また本剤の副作用出現率は 1,459 例中 28 例 1.9% で, 比較的近年臨床的検討の行なわれたセファロsporin系経口剤では数%とされてお

Table 1 Type of adverse reactions

Type of adverse reactions		No. of cases manifested (cases of drug withdrawn)	Incidence (%)
Relation with drug presumed	Eruption	7 (3)	0.5
	GI Symptoms	5 (1)	0.3
	Others	1 (1)	0.1
	Sub-total	13 (5)	0.9
Relation with drug suspected	Eruption	4	0.3
	GI Symptoms	8 (3)	0.5
	Febrile sensation	2	0.1
	Others	1	0.1
	Sub-total	15 (3)	1.0
Total		28 (8)	1.9

Table 2 Cases of abnormal laboratory findings

Type	No. of cases examined	Relation with drug presumed No. of incidence		Relation with drug suspected No. of incidence	
		Cases	Rate(%)	Cases	Rate(%)
Elevated S-GOT, S-GPT, Al-P	506	1	(0.2)		
Elevated S-GOT, S-GPT	546	4	(0.7)	8	(1.5)
Elevated S-GOT	588	1	(0.2)	2	(0.3)
Elevated S-GTP	549			1	(0.2)
Reduced RBC, Ht	562			2	(0.4)
Eosinophilia	404	2	(0.5)	1	(0.2)

No. abnormalities were observed in other laboratory findings including COOMBS' tests (127 cases).

り、それらより低く、本剤は副作用の少ない薬剤と考えられた。

追加発言 CGP-9000 の急性単純性膀胱炎に対する臨床評価

—Cephaalexin を対照とする二重盲検比較試験—

岸 洋一・西村洋司・新島端夫
 東京大学泌尿器科
 (他関連 10 施設)

はじめに：

急性単純性膀胱炎に対する CGP-9000 の治療効果および有用性を評価する目的で CEX を対照薬として二重盲検法により比較検討した。

対象：

対象は UTI 薬効評価基準にもとづき、年齢 16~70 才未満の女性、投薬前膿尿 10 コ/hpf 以上、尿中菌数 10⁴/ml 以上の急性単純性膀胱炎の患者とした。

方法および用量：

方法は CEX を対照薬とした 2 群間の二重盲検法で、用法用量は CGP-9000 1 回 250 mg を 1 日 3 回 (750 mg)、CEX 1 回 250 mg を 1 日 4 回 (1,000 mg)、CGP-9000 群には 1 日 1 回の inactive placebo を加えて両群とも 1 日 4 回で経口投与した。

投与期間と判定：

投与期間は 3 日間とし、薬効判定は投薬終了後 24 h 以内に実施した。

結果：

薬剤の投与を受けた総症例は 292 例で、そのうち、来院しなかった 11 例を除く 218 例および UTI 薬効評価基準採用例 238 例について背景因子を検討し、両群間の等質性を確認した。

最初に主治医判定による全般的改善度は、著効率が

CGP-9000 群 77%、CEX 群 73%、有効率がともに 94% と統計的な有意差はなかった。また、有用性についても、“非常に満足”と判定したものが、CGP-9000 群 74%、CEX 群 70%、“満足”と判定したもので入ると、CGP-9000 群 91%、CEX 群 88% と数字的にはすべて CGP-9000 群が上まわっているが、統計的には有意差はなかった。

UTI 薬効評価基準採用例について検討してみると、総合臨床効果は著効率が CGP-9000 群 87%、CEX 群 78%、有効率が CGP-9000 群 98%、CEX 群 99% と非常に高い有効率で、 χ^2 検定では、著効例および有効例のいずれにも有意差はなかったが、U テスト (MANN-WHITNEY) では、著効例の差で CGP-9000 群のほうが、10% 有意水準で分布差に有意の傾向が見られた。また、これを層別すると、初診時膿尿での層別項目で、膿尿 10~29 コ/hpf の (+) が CGP-9000 群の著効例に 10% 有意水準で有意の傾向が見られた。

次に UTI 基準採用例での症状、細菌尿および膿尿での消失率、陰性化率、正常化率はそれぞれ CGP-9000 群 97%、CEX 群 96%、CGP-9000 群 97%、CEX 群 95%、CGP-9000 群 88%、CEX 群 86% という結果で、すべて有意差はなかった。

自覚症状が消失するまでの経時的な変化を頻尿、排尿痛、残尿感で見ると、排尿痛の項目で 2 日目までに消失した例が、CGP-9000 群 93.5%、CEX 群 84.3% の消失率で、 χ^2 検定では有意差が認められなかったが、U テストでは、10% の有意水準で分布差に有意の傾向がみられた。

副作用は CGP-9000 群で 2 例 (1.5%)、CEX 群で 4 (3%) 例の発現が見られ、CEX 群に 1 例全身倦怠による投薬中止例が認められた他は胃腸症状がほとんどで、投薬を継続している。両群間に有意差はなかった。

結語：

1) 今回の総合臨床効果の成績では CGP-9000 群 1

日 750 mg 分 3, CEX 群 1 日 1,000 mg 分 4 の 3 日間投与により、著効率がそれぞれ 87%, 78% であり、有効率 (著効+有効) がそれぞれ 98%, 99% で、極めて良い治療成績であった。U テストで著効率が CGP-9000 群に有意の傾向が認められているが、実際の治療に当たっての差はなく、CGP-9000 は CEX より少量で、急性単純性膀胱炎に対し、極めて良い治療効果が上げられることが示された。

2) 副作用に関する発現率は、CGP-9000 群で 2 例 (1.4%) と他剤に比べても、非常に低く、第 27 回日本化学療法学会総会の CGP-9000 新薬シンポジウムでの報告 (1.9%) とほぼ同じ値であった。

ま と め

真 下 啓 明

基礎的研究からは予想されたとおり抗菌スペクトルは

CEX と同様で、抗菌力は同等あるいは *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* については約 2× すぐれており、CEX に比し殺菌ないし溶菌作用も強く、PBP に対する親和性も強いことが確認された。臨床的には解析対象 1,430 例の各種感染症について 84.8% の有効率であり、外来患者が中心であったにせよ満足すべき数字であろう。細菌学的効果として菌消失率においても 1,023 例で 81.0% であり、菌株の多い *S. aureus* 95/107 88.8%, *E. coli* 401/444 90.3%, *Klebsiella pneumoniae* 35/48 72.9%, *P. mirabilis* 20/25 80.0% 等の優れた値をえた。また副作用についても 1.9% の低頻度にすぎず、その主なものは発疹、胃腸症状であり、検査異常値も S-GOT, S-GPT 上昇が 1% 以下に認められたにすぎない。

以上から本剤は外来で中等症以下の各種感染症に対し、経口 Cephalosporin として有効、安全で有用な抗生物質であるといえよう。