

があるものと思う。今後の長期的な感染菌の変遷対策として、ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌などの弱毒菌感染に対する検索も重要であり、また外科系感染症の起炎菌として検出される菌種のうちグラム陽性球菌も依然として多く、ブ菌でも coagulase 陰性菌の各種抗生物質に対する耐性化傾向、および *S. faecalis* の検出率の増加および耐性化傾向についても注目する必要がある。

新薬シンポジウム I

Netilmicin

はじめに

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

Netilmicin は米国シュering社で開発したアミノ配糖体系抗生剤で、Sisomicin の1位のアミノ基をエチル化して得られる半合成物質で、単一成分からなる。従来の抗緑膿菌作用のあるアミノ配糖体系抗生剤に比較して、抗菌作用における耐性パターンの特異性および腎毒性、聴器毒性の少ない点などに特長をもっている。

細菌学的には、広範囲の抗菌スペクトルを有し、各種グラム陰性桿菌および *Staphylococcus aureus* に対して強い殺菌作用を有する。臨床分離株に対する感受性分布は Gentamicin とほぼ同程度であるが、*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* には Gentamicin よりもやや抗菌力が強く、*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* にはやや弱い傾向がみられる。不活化酵素型からみた Gentamicin 耐性菌に対する抗菌力は、2' 位の水酸基の adenylation および 3 位のアミノ基の acetylation の一部による不活化に対して抵抗を示す点に特長がある。欧米にはこのタイプの Gentamicin 耐性菌が多く、わが国でも Gentamicin 耐性で Netilmicin 感受性の菌株が見出されている。

本剤の体内動態は、他のアミノ配糖体系抗生剤とほぼ同様であって、筋注後 30 分ないし 1 時間で最高血中濃度が得られる。体内では代謝を受けず、腎が主な排泄臓器であり、投与後 6 時間以内に約 60~80% が尿中に排泄される。健康成人に 75 mg、あるいは 100 mg を 1 回筋注し、経時的に血中濃度、尿中濃度を測定した結果では、dose response が認められ、本剤の 75 mg と Gentamicin の 60 mg ではほぼ同じ血中濃度が得られる。

本剤の毒性は他の抗緑膿菌作用のあるアミノ配糖体系抗生剤と同質であるが、その程度は各種動物試験で比較した成績では、神経筋遮断作用による呼吸麻痺はやや強い傾向を認めるが、腎毒性は Gentamicin よりもかなり

低く、また聴器毒性も低い。現況では聴器毒性の少ないアミノ配糖体系抗生剤の 1 つといえよう。

本剤はグラム陰性桿菌および *Staphylococcus aureus* による各種感染症に対して、通常成人では 1 日 150 mg ~ 225 mg が筋注で使用される。

本剤については 1978 年 4 月から研究会を組織し、全国の 69 施設（基礎 4、臨床 65）において基礎的ならびに臨床的に検討を行った。

ここに掲載の報告は、これらの研究施設で行った研究成果について第 26 回日本化学療法学会東日本支部総会のシンポジウムで報告した成績の概要である。抗菌力、吸収・分布・代謝・排泄および内科領域の臨床成績、外科・泌尿器科・産婦人科・耳鼻科・眼科領域の臨床成績、副作用、さらに聴器毒性・腎毒性などについてのべてある。

基 礎

1. 開発の経緯

川 田 典 徳

エッセクス日本株式会社

Netilmicin は米国シュering社が開発したアミノ配糖体系抗生剤で、Sisomicin の1位のアミノ基をエチル化して得られる半成品である。米国シュering社の資料における本剤の特徴は次のとおりである。（資料詳細については Foreign preclinical study in U. S. A. 参照。）抗菌力については、*Ps. aeruginosa*, *Serratia* に対しては GM に比べてやや弱いが、*E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *S. aureus* に対しては GM とほぼ同等の抗菌力を示す。他剤耐性菌については、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *S. aureus* の GM 耐性株には、その約 80% 以上が感受性を示し、*Ps. aeruginosa* では GM と交叉耐性を示すが、GM 耐性で本剤に感受性を示す菌株も見出されている。腎毒性については、ラット、イヌなどの動物試験から GM の約 1/2 以下と考えられ、聴器毒性については、モルモットでの試験から GM の約 1/4 で、AMK に比べて弱いとされている。また我国で臨床試験を開始した折に米国シュering社で集積されていた約 800 例の臨床成績では安全性についての問題はみとめられていない。

以上から本剤の有用性を、*E. coli*, *Klebsiella* などの GNB による感染症、とくに GM 耐性のこれらの菌による感染症における臨床効果が期待できること。今後増加することが予想される GM 耐性の *Ps. aeruginosa* のうちで本剤に感受性を示す株が存在すること。アミノ配糖体系抗生剤としては腎毒性と聴器毒性が少いこと、の 3

点と考えて、我国における開発に着手した。

我国での開発の経過は、昭和 52 年春から一般毒性試験を開始し、同年 7 月に抗菌作用、腎毒性、聴器毒性の基礎的検討を主体とする研究会が組織された。これらの成績と米国シエリング社の資料を基に、1978 年 4 月から臨床試験に着手し今日に至っている。なお我国での開発は、1978 年 11 月から三共株式会社との共同で進められている。

2. 細菌学的検討

三 橋 進

群馬大学微生物学教室

Netilmicin の抗菌作用について、全国 32 施設における検討成績をまとめると、次のとおりである。

1) *in vitro* 試験成績

本剤は他のアミノ配糖体系抗生剤と同様の広い抗菌スペクトルを有し、各種のグラム陰性桿菌および黄色ブドウ菌に対して、GM とほぼ同程度の強い殺菌作用を示す。

臨床分離株に対する MIC の累積分布 (10^6 /ml 接種) については、*S. aureus*, *S. epidermidis* では、本剤は GM にはほぼ匹敵し、AMK よりも優れている。*E. coli*, *Klebsiella* では、GM, SISO, TOB と同等もしくはそれ以上であり、DKB, AMK よりも優れている。*P. aeruginosa* では、本剤の MIC の分布が他剤よりも劣っているが、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下で約 80%、 $25 \mu\text{g/ml}$ 以下で約 90% の株が本剤に感受性を示している。*Serratia* では、GM よりも 1 管程度劣っているが、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で約 60%、 $25 \mu\text{g/ml}$ 以下で約 70% の株が本剤に感受性を示している。*Proteus mirabilis* では、GM とほぼ同等で AMK よりも優れ、*Proteus indole* (+) では、GM, AMK とほぼ同等の MIC 分布を示している。また、*Enterobacter*, *Citrobacter* でも、GM とほぼ同等の成績が得られている。

次に、GM 耐性株における本剤の抗菌力については、*Serratia* では、GM の $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株で、本剤の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下のものが少なからずみとめられており、またこれらの株についての MIC は AMK とほぼ相関している。*P. aeruginosa* では、GM 耐性株は本剤にも耐性を示す傾向がみられるが、*Proteus*, *E. coli* では、本剤に感受性を示すものが多い。

耐性株に対する抗菌力を、各種アミノ配糖体不活化酵素を産生する菌別にみても、本剤は AAC(3), AAD(2''), APH(2'') などを産生する菌には通常不活化を受けず、これらの耐性菌の頻度の高い欧米において評価されており、我国においても今後の耐性菌の検討に興味があ

もたれている。一方、本剤は AAC(2''), AAC(6') などを産生する菌には不活化を受ける。

2) *in vivo* 試験成績

マウス感染防御効果における本剤の抗菌力は、*in vitro* での成績とほぼ相関した優れた ED_{50} 値を示しており、*E. coli*, *Serratia* の一部の菌株では、GM または AMK と比較して MIC が同等もしくは劣っているにもかかわらず、優れた成績が得られている。

3. 吸収・排泄・分布・代謝

深 谷 一 太

東京大学医学研究所内科

Netilmicin (NTM) の血中濃度測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 を用いる生物学的測定法によって行われた。血清希釈標準曲線と、pH 8.0 磷酸緩衝液希釈標準曲線との差は、あまり顕著なものではなかった。従って、血中濃度値の集計は、標準曲線を問わないで行った。

75 mg を筋注したときには、30 分後に平均 $6.30 \mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、半減期は 1.47 時間、100 mg を筋注したときには、30 分後に平均 $7.74 \mu\text{g/ml}$ のピーク値を示し、半減期は 1.68 時間であった。

各施設のデータが最初ばらついたので、小委員会をつくって測定法を検討した。

GM との cross over 法による血中濃度の比較では、両者はほぼ同様の推移を示した。

腎障害により Ccr が低下した患者では、低下の程度に応じて、血中濃度の持続が延長することが明瞭に観察された。

2 例に 75 mg ずつ 1 日 2 回、7 日間筋注を続行したときの血中濃度を経日的に測定したが、蓄積の傾向は認められなかった。

尿中排泄をみると、75 mg 筋注後 6 時間までで 60.1%、最高濃度は 0~2 時間尿で $225 \mu\text{g/ml}$ であり、100 mg 筋注後 6 時間までで 68.2%、最高濃度は 0~2 時間尿で $394 \mu\text{g/ml}$ であった。

GM との比較でも、両者の尿中排泄率はほとんど差をみとめなかった。

腎障害者では障害の程度に応じて、排泄率が低下した。

喀痰中濃度は血中濃度をかなり上回り、長い持続を示した。

腹水への移行を化膿性腹膜炎例で検討した成績では、100 mg 筋注後、 $2\sim 3 \mu\text{g/ml}$ 程度がみとめられた。

胆汁中移行は僅かであった。

動物実験における成績では、ラットの臓器内濃度は比

ーク値で血清、腎、肺、肝の順であり、6～8時間後においても腎において高値の残存をみとめた。対照としたSISOと同様の傾向であり、従来から知られたAGs共通の現象と考えられた。

NTMラベル物質を家兎に筋注射したときの腎濃度は、注射後21日目においても、投与直後の約10分の1を検出しえた。

髄膜炎家兎の髄液中移行はAGs共通の傾向を示し、髄液中濃度は血中濃度の約10分の1を示した。

代謝物はとくに検出されなかった。

NTMの体内動態は、おおよそ従来のAGsと類似したものであることが示された。

4. 聴器毒性

秋吉正豊

鶴見大学歯学部病理学教室

米国シュering社によって新しく開発された半合成アミノ配糖体系抗生剤であるNetilmicinの聴器毒性をラット(Wistar系とSprague-Dawley系)とモルモット(Hartley系)について、Gentamicin(GM)のそれと比較し、これらの結果をもとにしてこれまでのアミノ配糖体系抗生剤の聴器毒性と比較検討した。

ラットの急性毒性試験。10匹づつのラットにNetilmicin 30, 90, 120 mg/kgを3週間、150 mg/kgを2週間連日筋肉内注射した。一方、対照薬としてGMを同様に投与した。これらの動物について20,000 Hzから500 Hzまで周波数域での周波数別耳介反射試験を注射前、注射期間中、最終注射後に行ない耳介反射に対する影響を測定した後に、内耳を病理組織学的に検索して聴覚系末梢部と平衡感覚系末梢部に対する影響を観察した。これらの変化を同一条件で投与したラットの腎の検索結果と比較検討した。

以上の試験と共に、これまでわれわれの研究室で行なってきたモルモットにおけるアミノ配糖体系抗生剤の聴器毒性試験との比較検討のために、10匹づつのモルモットについてNetilmicinを50, 100 mg/kgづつ4週間、150 mg/kgを2週間連日筋肉内注射し、ラットにおけると同じ方法で、聴覚系と内耳に対する影響を検索した。

1) NetilmicinとGMとをそれぞれ3週間筋注射した場合、30 mg/kgでは耳介反射の障害も、内耳の障害もなかった。90 mg/kgではNetilmicin群には障害はなかったが、GM群(10匹)の1匹の内耳に片側性の外有毛細胞の消失が1回転下部にみられた。その他には著変はなかった。120 mg/kgではNetilmicin群(9匹)の1

匹の内耳だけに片側性に外有毛細胞の消失が1回転下部にみられた。GM群(10匹)の9匹はすべて種々の拡がりの外有毛細胞だけの消失を示した。150 mg/kgではNetilmicin群(生存1匹)には外有毛細胞の消失はみられなかったが、GM群(生存2匹)はすべて広範な外有毛細胞の消失と1回転下部の内有毛細胞の消失をきたしていた。ラットでは耳介反射消失はモルモットとは異なり外有毛細胞の消失だけでは起こらなかった。30, 90, 120 mg/kgのそれぞれの投与量レベルでは、Netilmicin群の腎障害は、慈恵会医科大学第2内科の検索では、GMに比較して軽度であって、聴器毒性の検索結果に対応することが認められた。なお、前庭器には有毛細胞の散発性消失がみられたが、dose-responseは軽度であった。

2) Netilmicinを50 mg/kgと100 mg/kgづつ4週間および150 mg/kgを2週間、それぞれ連日筋注射したモルモットでは、いづれの動物にも耳介反射の域値の上昇も消失もみられなかった。また病理組織学的にも内耳の蝸牛には外有毛細胞の消失も、その他の障害もみられなかった。しかし前庭器の有毛細胞には散在性の消失がみられた。

3) Netilmicinは弱い聴覚毒性と前庭毒性をもって、投与量が増加しても著しい障害を示さなかった。アミノ配糖体のなかではKMより弱く、Amikacinに近い聴覚毒性を有するものと考えられる。

5. 腎毒性

斉藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

Netilmicinの腎毒性をGentamicinのそれと比較した。

方法

体重200g前後のSD系雄ラットにNetilmicinおよびGentamicinを各30 mg/kg, 90 mg/kg, 120 mg/kg, 150 mg/kg, 1日1回の筋注射により21日間投与した。ただし150 mg/kg群は両剤とも死亡による脱落例がみられたため、7日間で投与を中止した。

結果

尿蛋白および尿糖：Gentamicin 30 mg/kg群では投与後1週間で尿蛋白ならびに尿糖排泄量の増加を見たが、同量のNetilmicin群では尿蛋白は2週目、尿糖は実験終了時まで正常域内の変動にとどまった。しかし90 mg/kg以上の投与群ではNetilmicinでも尿蛋白、尿糖ともに排泄量の増加傾向が認められた。

尿中ライソザイム：Gentamicin 30 mg/kg群では投与後4～5日目から尿中ライソザイム排泄量の増加傾向

を示し、以後も dose dependent に排泄量増加がみられた。一方、Netilmicin では 30 mg/kg～90 mg/kg 群までは尿中ライソザイムの有意の上昇を認めず、120 mg/kg 群ではじめて異常高値がみられた。

尿滲透圧：両剤ともに dose dependent に正常域からの低下が認められた。

BUN：21 日間投薬後 24 時間目の BUN 値は、30～120 mg/kg 群では両剤間に有意差はみられず、ともに正常値よりやや高値を示す程度であった。一方、Gentamicin 150 mg/kg 群では 126.6 mg/dl と同量の Netilmicin 群の 28.1 mg/dl に比して異常高値を示した。この際の血清中濃度は前者で 6.5～61 μ g/ml、後者では平均 0.68 μ g/ml であった。

腎組織所見：Netilmicin 30 mg/kg 群では近位主部尿細管曲部の拡張がみられ、上皮は扁平化しているが細胞自体の変性は極めて軽度であり、壊死はほとんど認められなかった。Gentamicin 30 mg/kg 群では尿細管上皮細胞胞体の好酸性の減弱が目立ち、一部には壊死が認められた。さらに増量投与により、Gentamicin では腎毒性の程度と用量との関連性が明らかにみられたが、Netilmicin では用量増加度にくらべて毒性出現度の進行は低く、150 mg/kg 群でも著しい腎毒性の増強は認められなかった。

以上から、ラットを用いての今回の実験系からは、Netilmicin は Gentamicin にくらべて腎毒性のかなり弱いアミノ配糖体剤であり、今までわれわれが検討した同系剤のなかで腎毒性の最も軽度な Amikacin よりさらに弱いものと考えられた。

臨 床

1. 内 科 系

大久保 澁
関西医科大学第一内科

内科系 27 施設からの症例 277 例について解析した。そのうち呼吸器感染症 164 例、尿路感染症 109 例で、敗血症、胆嚢炎が各 1 例、その他 2 例である。

症例の背景因子としては、男女ほぼ同数で、年齢は 60 才以上が 162 例と過半数を占め、1 日投与量は 150 mg が 176 例と過半数で 200 mg がこれに次いでいるが、ほとんど全例が 1 日 2 回に分けて筋注されている。ただし、尿路感染症では大多数が 1 日 150 mg 投与である。重症度については呼吸器、尿路の感染症と中等症が断然多く、また、基礎疾患のため宿主条件の悪いものもある程度含まれている。起炎菌と考えられる分離菌は、呼吸器感染症では黄色ブ菌その他のグラム陽性菌が若干あ

るが、グラム陰性桿菌が大多数を占め、中でも緑膿菌がもっとも多く、クレブシエラ、ヘモフィルス、セレンシアがこれに次ぎ、2 種以上の菌が分離された例もかなりあり、約 1/3 の症例は起炎菌が不明である。尿路感染症ではグラム陽性菌は 3 例に過ぎず、大腸菌が約 40% を占め、緑膿菌がこれに次いでいる。

主治医の判定による臨床効果を疾患別にみると、有効率（著効＋有効）は、慢性気道感染症では 66%、肺炎 82%、呼吸器感染症全体で 71.3%；単純性尿路感染症 85%、複雑性尿路感染症 62.5%、尿路感染症全体で 76.6%；全症例では 73.8% である。

分離菌種別の臨床効果をみると、呼吸器感染症ではグラム陽性菌が分離された症例の有効率 77.8%、グラム陰性桿菌の症例では 67.1% となり、尿路感染症ではグラム陰性桿菌の症例で 77.9% である。なお、他の化学療法剤が無効であった後に Netilmicin を投与された 64 例についての有効率は 65.6% である。以下、比較的症例の多い肺炎と慢性気道感染症とについて、いま少しくわしく検討する。

肺炎（84 例）については、重症度にかかわらず 80% 以上の有効率で、宿主側因子については“poor”のものでも 82.4% の有効率が得られているが著効例は少くなる。年齢別にみると 70 才以上の老人では有効率が低い（68.4%）。1 日投与量別では、150 mg と 200 mg との間に有効率の差はみられないが、著効例が 200 mg のほうに多い。肺炎についての分離菌種別臨床効果は、グラム陽性菌では例数が少ないながら全例有効であり、グラム陰性菌では全体で 77.8% の有効率である。

慢性気道感染症（慢性気管支炎 28 例、気管支拡張症 24 例、汎細気管支炎 1 例）については、重症度別にみると重症例で有効率が低く（45.5%）、宿主側因子との関係は明らかではないが“good”のものに著効例が多い。1 日投与量別では 200 mg の有効率 68.2%、150 mg のそれは 52.2% と差がみられ（ $P < 0.1$ で有意）、また著効 5 例はすべて 200 mg（うち 1 例は 225 mg）投与例であることは注目される。慢性気道感染症における分離菌種別臨床効果をみると、各種グラム陰性桿菌についておおむね 60～65% の有効率が得られている。

次に細菌学的効果について検討すると、呼吸器感染症でのグラム陽性菌の除菌率（消失＋減少）は 94.1%、グラム陰性桿菌のそれは 72.7%（クレブシエラ 92.3%、セレンシア 66.7%、ヘモフィルス 91.7%、緑膿菌 52.2%）である。肺炎と慢性気道感染症とについて細菌学的効果をみると、グラム陽性菌はいずれの場合もすべて除菌されており、グラム陰性桿菌はそれぞれ全体で 70% 以上の除菌率であるが、セレンシア、緑膿菌の除菌率はやや劣

る。なお、肺炎例について1日投与量別にグラム陰性菌の除菌率をみると200mgのほうが150mgよりも有意に高い(81.8%:66.7%)("消失"だけをとりと81.8%:50.0%)。

Netilmicin 投与後の菌交代は肺炎で39例中5例、慢性気道感染症で45例中6例みられているが、交代して出現した菌の種類については一定の傾向はみられない。

尿路感染症における細菌学的効果は、大腸菌の除菌率100%、緑膿菌のそれは70%である。

次に Netilmicin で著効が得られた4例の経過を供覧する。①起炎菌不明の細菌性肺炎—Netilmicin (75mg 1日2回)で著効。②セファロsporin系で治療されていた急性肺炎—*Acinetobacter* に菌交代し、Netilmicin (100mg 1日2回)で著効。③クレブシエラ、緑膿菌が証明された気管支肺炎—Netilmicin (75mg 1日2回)で除菌、有効。④腎盂腎炎に由来する大腸菌敗血症—Netilmicin (75mg 1日2回)で著効。

以上述べたように、今回検討した内科的感染症(主として呼吸器・尿路感染症)の症例において Netilmicin はほぼ満足するべき効果を収めた。ただし、投与量に関しては、尿路感染症では1日150mgで十分な成績が得られているが、呼吸器感染症では200mgのほうが150mgよりもすぐれており、一般的にみて緑膿菌に対する効果がやや不十分とみられることと考え合わせると、中等症以上の呼吸器感染、とくに緑膿菌感染には、1日200mg以上の投与が望ましいと考えられる。

2. 外 科 系

西 浦 常 雄

岐大泌尿器科

a) 外科・産婦人科・耳鼻咽喉科・眼科

16機関から100症例の治験がえられているが、他の抗菌剤の併用などの3例を除き、97症例について検討を加えた。対象の内訳は男性では50才以上が多い傾向が示すが、女性では割合平均した年令分布を示した。1日投与量は、75mgから225mgにわたっているが、150mgと200mgがほとんどを占め、また1日投与回数も2回に分注がほとんどであった。症例の重症度を主治医の判断で3段階に分類すると、76%が中等度以上となっていた。150mg/日投与群より200mg/日投与群のほうが多少中等度以上の症例が多かった。

効果判定不能の2例を除く95例についての成績では、著効13例、有効50例、やや有効17例、無効15例となっており、有効以上についての有効率は66.3%となる。これを各科領域別に検討すると、有効以上の症例

は、外科領域では軟部組織感染症7例中5例、術後創感染症16例中10例、胆道感染症4例中3例、腹腔内膿瘍14例中8例、腹膜炎18例中13例、腹腔内感染3例中1例、胸腔内膿瘍1例中0例、呼吸器感染症5例中2例、尿路感染症6例中3例、敗血症2例中2例という成績で、外科領域全体では76例の63%が有効であった。産婦人科領域では、術後創感染症1例中1例、外生殖器感染症1例中0例、尿路感染症3例中2例が有効以上で、全体として5例で60%の有効率であった。耳鼻咽喉科での感染症は6例(化膿性中耳炎2例、前頭洞炎1例、上顎洞炎1例、副鼻腔炎1例、扁桃周囲膿瘍1例)で100%の有効率を、眼科領域の感染症は10例(急性霰粒腫2例、麦粒腫2例、角膜潰瘍4例、化膿性虹彩毛様体炎2例)で80%の有効率であった。

分離菌別の臨床効果は、グラム陽性菌感染は9例で78%の有効率、グラム陰性菌感染35例では62%、混合感染でも63%の有効率であった。グラム陰性菌の中では *Klebsiella* 感染の症例が9例中8例が有効以上で良い成績を示していた。

重症度別の有効率をみると、軽症69%、中等症73%、重症44%となった。ほとんどが1日2回筋注であるので、分注回数による比較はできないが、投与量による比較では、150mg/日群(分2)33例で61%、200mg/日群(分2)24例で71%の有効率で、dose responseの傾向が伺われた。

b) 泌尿器科

18機関から358症例の治験がえられているが、基疾患で死亡したものと副作用で投与を中止した2例を除外し、356例について検討を加えた。症例の年令分布は圧倒的に高年令者が多く、女性でもその傾向が伺われ、難治性の複雑性尿路感染症が多いことを示している。したがって150mg/日投与(161例)よりも200mg/日投与群(193例)が多くなっている。投与回数は、1例を除きすべてが1日2回に分割筋注されている。

主治医の判定した臨床効果は、判定可能な331例中、著効53例、有効107例、やや有効42例、無効129例で、有効以上の有効率は48.3%となった。内訳は、単純性尿路感染症3例(腎盂腎炎2、膀胱炎1)は全例著効で、複雑性尿路感染症では、腎盂腎炎82例中46%、膀胱炎246例中48%の有効率を占めていた。

これらの症例の中から、複雑性尿路感染症のUTI薬効評価基準に準じて効果を判定できる症例が308例あったので、これらについて客観的な薬効判定を行ってみた。著効36例、有効90例、無効182例で、総合有効率は40.9%となった。この成績は主治医判定の成績よりいくぶん低くなっているが、これは一般に認められる

像である。細菌尿に対する効果では、陰性化 32%、減少 3%、菌交代 17%、不変 48% で、膿尿に対する効果はこれよりやや遅れる傾向を示し、正常化 21%、改善 19%、不変 60% という成績であった。疾患病態別の成績は、単独感染は 203 例で全体の 65.9% を占めているが、44.8% の有効率で、第 1 群は 85 例（構成率 27.6%）で 32%、第 2 群 37 例（12.0%）で 41%、第 3 群 19 例（6.2%）で 68%、第 4 群 62 例（20.1%）で 58% という有効率で、後 2 群で良好な成績がみられた。混合感染は 105 例（34.1%）で 33.3% の有効率で、その内訳は第 5 群 62 例（20.1%）で 21%、第 6 群 43 例（14.0%）で 51% の有効率であった。すなわち、カテーテル留置症例である第 1 群および第 5 群、ならびに前立腺術後感染症の第 2 群の成績が劣った。

細菌学的効果は、446 株の中の 270 株、60.5% が消失し、投与後に 100 株が出現している。グラム陽性菌は 64 株中 77% の消失率で、最近増加傾向にある *S. epidermidis* や *S. faecalis* はそれぞれ 71%、74% を示していた。グラム陰性桿菌全体では、376 株中 58% の消失率で、*E. coli* (44 株) は 91%、*Klebsiella* (31 株) は 94%、*P. mirabilis* (17 株) 88%、*Enterobacter* (19 株) 89% などが注目され、*Serratia* (90 株) の 38%、*Pseudomonas* (101 株) の 33% という消失率に不満が持たれるが、これらは投薬後出現株の頻度も多めである。

150 mg/日投与群と 200 mg/日投与群とを、background をそろえて dose response を検討してみると、総合有効率では第 3 群と第 4 群、および単独感染全体として、200 mg/日群が優れているという傾向がみられた。細菌尿効果における比較でも、単独感染全体では、原因菌消失率（陰性化+菌交代）は 150 mg/日群 47% に対して 200 mg/日群は 60% と優れた傾向が認められた。なお一般に原因菌消失率の高いほうが菌交代率が低くなっていた。

薬剤感受性 (MIC) と臨床効果を対比してみると、単独感染のほうが相関がはっきり現われていた。投与量別に各 MIC 値における細菌の消失率を検討すると、単独感染では、150 mg/日群は 6.25 μ g/ml 以下で消失率が 50% を超え、200 mg/日群では 25 μ g/ml 以下であった。混合感染では、150 mg/日群は 1.56 以下でも 50% を超えないが、200 mg/日群は 6.25 以下となっていた。

以上の複雑性尿路感染症における臨床効果は、Netilmicin の尿路感染症に対する有効性を実証するものであるが、本剤の基礎的検討における極めて優秀な成績から想像される成績に相当しないように思われ、その原因を分析する目的で、今回頻度の多かった 4 菌種について、

研究会発足時の株(米国)、今回集計された研究会全体の株、および複雑性尿路感染症からの株について、薬剤感受性を比較してみた。*S. faecalis* や *E. coli* では 3 者の間に大差はないが、*Serratia* や *Pseudomonas* では、複雑性尿路感染症株の中に耐性株が著明に多いことが明らかにされた。

3. 副 作 用

齊 藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

Netilmicin の副作用にかんする全国 61 施設からの集計成績は以下のとおりである。

Netilmicin 総症例数 763 例のうち、筋注以外の投与経路（点滴静注）で使用された症例（6 例）と基礎疾患による死亡例（1 例）を除いた 756 例を副作用解析対象とした。

各科領域別にみた副作用発現頻度のうち、症例数の多い内科、外科、泌尿器科での副作用発現率は 0.6~3.3%、全体では 1.9% であった。

副作用の種類とその発現率は、皮疹 0.5%、耳鳴、口唇のしびれ各 0.4%、めまい、口角炎、全身倦怠、口内炎および舌炎など各 0.1% であり、筋注時の注射部位疼痛は 1.5% にみられた。

1 日使用量と副作用発現率との間には、大多数の症例が 1 日使用量 150~200 mg に集中し、他の使用量例数が少いために一定の傾向は見出せなかった。

副作用発現までの日数は、全例（14 例）投与開始 11 日以内であり、とりわけ 3 日以内にその 57% が出現した。

副作用発現症例のうち、皮疹、口唇のしびれ、口角炎、全身倦怠、口内炎および舌炎などは本剤使用中 2~3 日以内に消えないしは軽快した。本剤 1 日 150~200 mg、3~8 日間の使用により、耳鳴 3 例、回転性めまい 1 例がみられた。いずれも腎機能正常者、3 例は 60 才以上の高齢者であった。これら 4 例のうち 1 例だけは本剤中止 1 カ月後なお耳鳴が持続していたが、他はすべて使用中により軽快ないしは消失した。

臨床検査値異常としては、S-GOT、S-GPT 上昇がともに 3.2%、以下、好酸球増加 1.5%、Al-p 上昇 0.9%、BUN 上昇、血小板減少各 0.6%、血清クレアチニン、LDH 上昇、顆粒球減少各 0.5%、赤血球減少 0.3%、ヘマトクリット減少 0.2%、ヘモグロビン減少、白血球減少各 0.1% の順であった。これら検査値異常は総投与量 500 mg 以上の症例に限られ、発現頻度は 1,000 mg までの症例で 3.7%、以後、総投与量が増すごとに

増加の傾向をとり、2,500 mg 以上の使用例では12%であった。

本剤1日150~225 mg, 5~14 日間の使用により、BUN, 血清クレアチニンの軽度上昇をきたした症例が4例みられた。

以上の成績から、Netilmicin も他のアミノ配糖体剤と同種類の副作用が発現するが、その頻度は従来の同系剤にくらべて同等ないしはこれより低率であろうと考えられた。

4. PRECLINICAL STUDIES OF NETILMICIN IN THE UNITED STATES

G. MILLER

Schering-Plough Corporation

I would like to summarize a few of the early pilot studies which led to the development of netilmicin and then summarize the results of recent studies with large numbers of organisms, which have been carried out to substantiate the advantages seen in the pilot studies.

Data was obtained in 1974 and 1975, in which MIC's of netilmicin were compared to those obtained with gentamicin, tobramycin, and amikacin. In these and other studies, netilmicin was shown to have good activity against aminoglycoside sensitive isolates. In addition, most gentamicin resistant isolates were found to be susceptible to netilmicin. A few resistant isolates were also found to be resistant to netilmicin. Many of our later studies were directed towards identifying the nature of the aminoglycoside resistance of these isolates.

Results from an early pilot study in cats indicated that netilmicin might be less oto- and nephrotoxic. In the study, cats were dosed subcutaneously at 40 mg/kg/day. Gentamicin-treated cats became ataxic after about 14 to 17 days of treatment. Netilmicin-treated cats failed to show ataxia even after 90 days of treatment. There was also very little accumulation of netilmicin in the serum, indicating that nephrotoxicity was low. The results of this study have been substantiated in a large number of studies in many different experimental animal models.

The nephrotoxicity of netilmicin has been found to be 3 to 4 times less than that of gentamicin by several investigators in different animal models, for example, rats, dogs, cats, and monkeys. Similarly, the ototoxicity of netilmicin has been studied in monkeys and guinea pigs, as well in the previously mentioned cat experiment. Netilmicin has been found to be less ototoxic than either gentamicin, tobramycin, or amikacin.

During the last 5 years, we have determined the aminoglycoside susceptibility of about 2,500 clinical isolates in an attempt to determine the most frequent causes of aminoglycoside resistance. These isolates were obtained from 234 different hospitals in the United States, Europe, and Latin America. We have classified these strains into 13 different groups, normal strains (1,306 isolates) and the remaining 1,255 resistant isolates into 12 different resistance patterns. Netilmicin sensitivities have been determined for 910 of 1,255 resistant isolates. The results of our studies with 1 type of resistant strain will be discussed below.

These strains have a pattern of aminoglycoside susceptibilities consistent with the presence of 2''-adenylylating enzymes. These strains are resistant to gentamicin, tobramycin, and sisomicin, while they are sensitive to netilmicin, two netilmicin derivatives, and amikacin. All of the compounds with a 1-N-substituent seem to be active, and we believe this substituent sterically blocks the access of the adenylylating enzymes to the 2''-hydroxyl group. Experimental mouse infection studies have shown that a similar susceptibility pattern is observed *in vivo*.

Some pertinent information about the strains in this group is given next. About 36% of the aminoglycoside resistant isolates tested have this susceptibility pattern, and we believe it is the most common cause of gentamicin resistance in the United States. While this susceptibility pattern has been observed in many different genera, it is most common in *Klebsiella* and *Pseudomonas*. Many *Serratia* also have this resistance profile, but here it is usually found in combination with an AAC (6') enzyme. An additional 113 strains or 9% of our isolates have this combination so that 45% of our

strains have 2''-adenylylating enzymes. We have obtained similar information about strains with other resistance patterns, and I have tried to summarize our data as follows:

We have found that netilmicin was active against strains with resistance patterns corresponding to 2''-adenylylating strains, 2''-phosphorylating strains, 4'-adenylylating strains, one type of 3-N-acetylating strain, as well as all 3-phosphorylating strains. Netilmicin was also moderately active against strains with the combination of 2''-adenylylating and 6-acetylating enzymes depending upon the level of 6'-acetylating activity, as well as against some permeability resistant strains depending upon the levels of resistance. Netilmicin had little or no activity against the other types of resistance mechanisms studied.

Overall netilmicin was active against 61% of the 910 tested strains.

This same data was reviewed by organism rather than by resistance pattern. Because 2'' inactivating enzymes are largely responsible for aminoglycoside resistance in *Citrobacter*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, and *Staphylococcus*, netilmicin is active against 80 to 90% of the resistant isolates encountered in these genera. On the other hand, since 2'-acetylating enzymes are responsible for resistance of *Providencia* and indole-positive *Proteus*, resistant isolates from these genera are not susceptible to netilmicin. *Pseudomonas*, where a variety of resistance mechanisms are encountered, shows variable susceptibility to netilmicin.

The results of these studies have been substantiated by a large number of investigators. Data obtained from approximately 40 different studies carried out in Europe and the United States show that resistant strains of *Klebsiella*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, and indole-negative *Proteus* are usually susceptible to netilmicin. Where acetylating mechanisms are encountered in indole-positive *Proteus*, *Serratia*, and *Pseudomonas*, netilmicin is less active.

In addition to being active against aminoglycoside resistant strains, netilmicin has good activity against all of the pathogens which are usually treated with an aminoglycoside. Data obtained from more than

100 different investigators around the world indicates that netilmicin was active against more than 90% of the tested strains of *Klebsiella*, *E. coli*, *Citrobacter*, *Enterobacter Proteus*, *Serratia*, and *Staphylococcus*, and approximately 85% of *Pseudomonas*.

We believe that netilmicin is an aminoglycoside antibiotic with activity against many aminoglycoside resistant strains and also offers the promise of reduced toxicity.

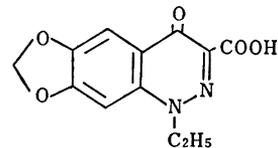
新薬シンポジウム 2

Cinoxacin

1. 司会にあたって

大越正秋
東海大学泌尿器科

Cinoxacin は、米国 Eli Lilly 社で開発された、いわゆるキノロン系合成抗菌剤で、化学構造式は次のとおりである。



Cinoxacin は gram 陰性桿菌に抗菌力をもつが、臨床分離株に対する MIC 分布は既存の Nalidixic acid とほぼ同様である。同系統の Pipemidic acid, Miloxacin 等と比較すると、*in vitro* 抗菌力ではやや見劣りするが、マウス全身感染実験ではその差がちじまり、上行性腎盂腎炎ラットの治療実験では、逆に Cinoxacin のほうが 3~4 倍の治療効果を示している。これは Cinoxacin の吸収・代謝・排泄に特長があるためと考えることができよう。

Cinoxacin は、経口投与により直ちに吸収され、高い血中濃度を示し、その大部分は代謝をうけず、抗菌活性をもったまま腎から排泄される。このため得られる高い腎組織内濃度、尿中濃度が尿路感染症 (UTI) 治療上すぐれた有効性を示す理由と思われる。

一般薬理試験、急性・亜急性・慢性毒性試験、生殖試験、抗原性試験、変異原性試験、など安全性について検討した preclinical data ではさしたる問題はなかった。ただラットに Cinoxacin の大量を連続投与すると尿中に結晶を生じ腎障害をおこすことが報告された。この腎障害は動物種差があり、ラット・マウスに特異的にみられる現象であったが、ヒトの健常 volunteer について

の検討では、通常量の4~5倍の大量(1,600~2,000 mg)を1度に投与すると一部の尿検体に結晶がみられることが報告された。このため、とくにこの点に注意することとして臨床的検討をすすめる、Cinoxacin 投与全症例について尿検査を励行したが結晶尿検出例は1例もなかった。しかし結晶尿は同系統他剤を用いた治療中にときにみられる現象でもあるので、今後とも注意してゆく必要がある。

すでに製造許可のおいている英・独などでの常用量は1日1gであるが、これと同等の血中・尿中濃度を得るには1日800 mgで可能であることを第1相試験で確認し得たので、わが国での常用量を1日800 mg分2または分4と設定した。これは後述するとおり、有効性を確保し、かつ副作用を軽減するために有益であったと思われる。

1978年10月から発足したCinoxacin研究会では本シンポジウムまでに主として外来の尿路感染症947例が検討された。そのうちUTI薬効評価基準によって判定された成績は次のとおりであった。すなわち、急性単純性膀胱炎では1日用量800 mg投与例と400 mg投与例があり、その著効・有効率はそれぞれ93%、97%であった。これは急性単純性膀胱炎に関してCinoxacinは1日400 mg投与で充分治療効果を期待することができることを示している。さらに少ない用量での検討は、現在札幌医大泌尿器科を中心として進行中であり、その成績は別の機会に発表されよう。

また複雑性UTIについてはほとんどが1日800 mg投与症例であり、その著効・有効率は60.8%と期待以上の成績であった。

副作用の発現率は3.4%でありその大半は消化器系のものであった。めまい・ふらつきなど中枢神経系とされる副作用は1例にみられただけであったが全身性の2例が報告されたアレルギー性反応と共に今後注意してゆく必要がある。

追加発言として、複雑性UTIにおけるNalidixic acid (NA)との比較試験について報告された。評価対象例の半数以上が入院症例、また40%がカテーテル留置例といわゆる難治症例が多いことを反映して全般に有効率はopenの成績より低かったが主治医判定の著効・有効率はP=10%水準でCinoxacinのほうが優れている成績であった。

これにより本剤1日800 mg分2投与は現在常用されているNA 3g分3とはほぼ同等か、それ以上の治療効果が期待できるものといえよう。

Cinoxacinの臨床受持つ役割として、①急性単純性UTI、②カテーテル留置のない軽症の複雑性UTI、③注

射剤治療後のfollow up therapy、④他の抗生剤にアレルギー反応をおこす症例、などのあることが本シンポジウムで討議された。

近年、数多くの抗生物質・合成抗菌剤の開発がすすめられている。その大部分は「MICのより小さい薬剤」の開発であり、それはそれで1つの方向であるが、その「優れたMIC」に比例し、期待される臨床成績をあげ得ないものも多い。これは、抗微生物薬はHostを介して使用されるということ考慮されないからではなかろうか。ひるがえって本剤のMICは前述のとおり、最近開発された同系統の薬剤よりやや見劣りするが、ヒト臨床ではより少ない投与量で「MICから予想された成績」以上の好成績であった。これはCinoxacinの吸収・分布・代謝・排泄に特長があるためと考えられ、この方面でmeritを見出すのも新薬開発のすぐれた1つの方向であるといえよう。

2. 開発側の資料

村尾裕史

日本リリー社

Cinoxacin (CINX)について開発側(米国Eli Lilly社・塩野義製薬)で得た研究結果の概要は以下のとおりである。

1) 急性毒性: マウス・ラットで経口・皮下・静注で急性毒性を調べた。経口ではCINXのLD₅₀はNalidixic acid (NA)の1.1~2.0倍であった。

2) 亜急性・慢性毒性: ラットで43 mg/kg/日以上で結晶尿が、100 mg/kg/日以上で腎障害がみられた。サルでは200および400 mg/kg/日で結晶尿がみられたが、腎障害は400 mg/kg/日でもみられず腎障害の発現には種差が大きいと考えられた。ヒトでの結晶尿、腎障害の有無についてはさらに詳細に検索したが、その結果については副作用の項で発表される。

この系統の薬剤を幼若犬に投与したさい関節障害をおこすことが知られているが、NA (Pipemidic acid (PPA)), CINXを比較したところ、3剤とも幼若犬に関節障害をおこし、その程度はNA>PPA>CINXの順であった。

3) 生殖試験(ラット・ウサギ): 既述の腎障害以外には母体・胎児に特別な異常は認められなかった。

4) 一般薬理: 中枢神経系に対する作用を種々のパラメーターつき評点法で比較した結果、CINX 15, NA 38とCINXの中枢神経系に対する影響はNAより少なかった。

4) 腸管からの吸収: ラット *in situ* 実験でCINXは投与後5~30分で小腸上~中部から吸収されることが

推定された。

6) 血中濃度, 尿中排泄(ラット, イヌ): ラット・イヌとも経口投与後すみやかに血中濃度が上昇し, 20mg/kg 投与で 60 µg/ml のピーク値が 1/2~3 時間で得られた。尿中には投与後 24 時間以内に 75~80% が排泄され代謝物はあまりみられなかった。

7) 組織内濃度(ラット): 組織内濃度は, 腎>血液>肺>肝>心>脳で, 腎内濃度は非常に高かった。

8) 全身オートラジオグラム: 腎に CINX が高濃度に移行することが確かめられた。妊娠ラットで胎児への CINX の移行はわずかに認められた。

9) 外国(主として米国)における臨床試験: 主として 1日 500 mg×2 回または 250 mg×4 回投与で臨床試験が行なわれ, 細菌学的有効率は前者で 204/214(91%), 後者で 242/272 (87%) であった。疾患別の細菌学的有効率は無症候性細菌尿 13/15(87%), 膀胱炎 193/223(87%), 腎盂腎炎 15/18(83%), 尿路感染症 236/260(91%) であった。菌別除菌率は *E. coli* 89%, *Enterobacter* 96%, *Klebsiella* 88%, *Proteus* 88% であった。副作用発現率は 49/1118(4.4%) で主な副作用は悪心, 嘔吐等の胃腸障害, 発疹, めまい, 頭痛等であった。

10) わが国における投与量の決定: 過去の経験から, 合成抗菌剤の欧米での投与量を日本人が服用すると, 胃腸障害の発現が多いように思われるので, 日本では投与量を減らすことはできないかという観点から, 欧米人および日本人での血中・尿中濃度を比較した。日本人健康者に 400 mg 投与した時と欧米人に 500 mg 投与した時との間に血中・尿中濃度ともに大きな差はみられなかった。このことからわが国における臨床試験は主として 1日量 800 mg (分2 または分4) で行なった。

3. 抗 菌 力

五 島 瑳 智 子

東邦大学・医学部・微生物学教室

Cinoxacin (CINX) は新しく開発された, いわゆるキノロン系抗菌剤である。本剤の抗菌作用を Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA), Miloxacin (AB-206) など既存の薬剤と比較した成績をまとめ, 以下に *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用の主なものを収載した。

1. *in vitro* 抗菌作用

抗菌スペクトル, 臨床分離株の感受性分布, 感受性に対する培地の影響・pH の影響・inoculum size の影響・殺菌作用, 形態変化などの成績の主なものである。

1) 抗菌スペクトル

CINX はグラム陽性菌に対して抗菌力が弱い。グラム

陰性菌では, PPA, AB-206 より MIC は大きい, NA とはほぼ同等の抗菌力を有している。

2) 臨床分離株の感受性分布

各菌種の臨床分離株の MIC 分布をみると, 抗菌スペクトラムに示された傾向とはほぼ同様で, グラム陽性菌では, CINX の抗菌力は他剤より劣っている。グラム陰性菌では, NA とは同等の抗菌力を有しているが, PPA よりは MIC が大きい。

3) 培地の影響

CINX の抗菌力は, 培地による変動が菌種によっては大きく, 培地を NB-NA の組み合わせで行なった時, MIC 分布がもっとも感性側にあり, TSB-Sta および TSB-HIA の組み合わせで行なった場合には, NA, PPA との順位が逆転している。

4) pH の影響

CINX は NA, PA と同様に pH が酸性側で抗菌力が強く, PPA は逆にアルカリ性側で抗菌力の増強が認められた。

5) inoculum size の影響

CINX, NA, PPA, PA. 4 剤ともに inoculum size $10^7 \sim 10^8$ cells/ml になると, MIC が大きくなる。

6) 殺菌作用

E. coli C-11 株に対する本剤の殺菌作用をみて, 各薬剤の MIC 濃度を作用させた場合を比較すると, CINX, NA, PPA, PA とともに生菌数の減少が認められ, 4 剤ともほぼ同等であった。

7) 形態変化

CINX を大腸菌に作用させると, 低濃度作用では, フィラメント化し, 高濃度作用では, 少しフィラメント化したのち溶菌する像が認められた。

2) *in vivo* 抗菌作用

1) マウス実験感染における感染防禦効果

マウス実験感染における防禦効果の成績を一括した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* の各菌株の感染マウスに対し, CINX は *in vitro* の MIC 値では NA, PPA よりかなり劣っているにもかかわらず, *in vivo* では, NA, PPA と同等の ED₅₀ 値を示している。

Enterobacter, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 感染実験では, CINX の効果は NA, PPA より若干劣っていた。

マウスにおける CINX の血清中濃度は, NA, PPA に比較して高値が持続し, NA の 2~5 倍, PPA の 5 倍以上を示している。

2) ラット上行性腎盂腎炎に対する治療効果

CINX の制菌効果は, Kidney, Urine 両方において非常に良く, *E. coli* EC-2 株感染における CINX の治

療効果は、NA の 1/2~1/3, PPA の 1/2~1/4 の ED₅₀ 値を示している。P. mirabilis KC-1 株を用いたとき、CINX は NA の 1/5~1/16, PPA の 1/5~1/9, AB-206 の 1/27~1/60 の ED₅₀ 値を示しており、この感染系においては非常に治療効果が良好であった。

このことはラットにおける CINX の腎内濃度、尿中濃度が NA, PPA より高い成績を示していることにより裏づけられる。

以上、CINX の *in vitro* 抗菌力は、NA とほぼ同等で、PPA よりも劣るが、*in vivo* マウス実験の敗血症に対する効果は、NA, PPA と同等の ED₅₀ 値を示した。

ラット上行性腎盂腎炎に対する治療効果では CINX の ED₅₀ 値は NA, PPA AB-206 より非常に低いことが得られた。

これらの結果は、CINX のマウス血清中濃度が他剤より高く、ラットでは腎内濃度が著しく高いことによるもので、これが本剤の最大の特徴と考えられた。

4. 吸収・排泄・分布・代謝

大川 光 央
金沢大学泌尿器科

I. 体内濃度測定法

生物学的定量法による Cinoxacin の体内濃度測定は、薄層 Cup 法、Disk 法、Agar Well 法のいずれの方法でも可能であるが、測定感度において Agar Well 法がすぐれており、今回の測定は Agar Well 法を用いた。また化学的定量法（けい光法）は、主として free Cinoxacin とともに Cinoxacin-conjugate の測定に用いた。なお両測定値間には、血漿および尿のいずれにおいても有意の相関関係（ $P < 0.001$ ）が認められ、両測定値の一致性の高いことが確認された。

II. 吸収、排泄および代謝

1. 血中濃度（健常成人）

1) 空腹時 1 回投与後の血中濃度

200 mg 投与時の血中濃度は、2 時間値が最高で、平均 4.3 $\mu\text{g/ml}$ 、400 mg 投与時は 1.5 時間値が最高で平均 9.0 $\mu\text{g/ml}$ 、800 mg 投与時は 2 時間値が最高で平均 19.2 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間値はいずれも平均 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下まで低下していた。2,000 mg 投与時の血中濃度は化学的定量法により測定されたが、3 時間値が最高で平均 34.9 $\mu\text{g/ml}$ で、6 時間値も平均 18.8 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度であった。以上の成績から、空腹時における血中濃度は投与量にほぼ比例して上昇し、最高血中濃度は投与後 2 時間前後に得られるものと考えられた。

2) 食後 1 回投与後の血中濃度

400 mg 投与時の血中濃度は、3 時間値が最高で平均 6.7 $\mu\text{g/ml}$ と、空腹時の成績に比し最高血中濃度値出現の遅れと、軽度の低下傾向が認められた。

3) 食事の影響（Gross over）

空腹時および食後にそれぞれ 400 mg 投与時の血中濃度は、空腹時群では 1.5 時間値が最高で平均 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 、食後群では 2 時間値が最高で、平均 6.4 $\mu\text{g/ml}$ と食事により最高血中濃度値の出現が遅れ、かつその値も約 2/3 に低下するとの成績が得られた。一方、食後群の血中濃度半減期は延長する傾向が認められた。

4) 連続投与時の血中濃度

1 回 400 mg を 1 日 2 回、9 日間連続投与した際の 1, 5, 9, 17 回目投与時の血中濃度、および 1 回 800 mg を 1 日 2 回、7 日間連続投与した際の 1, 7, 13 回目投与時の血中濃度を測定したが、いずれも蓄積傾向は認められなかった。

5) 他剤との比較（Cross over）

i) Nalidixic acid (NA)

空腹時 Cinoxacin 400 mg, NA 500 mg 各 1 回投与時の最高血中濃度は、Cinoxacin は 1.5 時間後、NA は 2 時間後に認められ、NA のほうが高値を示した。

ii) Pipemidic acid (PPA)

空腹時 Cinoxacin 400 mg, PPA 500 mg 各 1 回投与時の最高血中濃度は、Cinoxacin は 3 時間後、PPA は 1 時間後に認められ、Cinoxacin のほうが高値を示した。

2. 尿中排泄（健常成人）

1) 空腹時 1 回投与後の尿中排泄

200 mg 投与時の尿中濃度は、2~4 時間値が最高で、平均 384 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間までの平均尿中回収率は 61.2%、400 mg 投与時も 2~4 時間値が最高で、平均 704 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間および 12 時間までの平均尿中回収率はそれぞれ 51.1% および 55.0% であった。800 mg 投与時も 2~4 時間値が最高で、平均 1,486 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間までの平均尿中回収率は 55.6%、2,000 mg 投与時の尿中濃度は化学的定量法により測定されたが、2~4 時間値が最高値で、平均 4,640 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間までの平均尿中回収率は 51.7% であった。

以上の成績から、空腹時における尿中濃度は 2~4 時間付近にピークを有し、その濃度も投与量にほぼ比例して上昇し、6 時間までに投与量の 50% 以上が抗菌活性を有した状態で尿中に排泄されるものと考えられた。

2) 食後 1 回投与後の尿中排泄

400 mg 投与時の尿中濃度は、2~4 時間値が最高で平均 573 $\mu\text{g/ml}$ と、空腹時の成績に比し若干低下し、6 時間までの平均尿中回収率も 44.5% と若干低率であった。

3) 食事の影響 (Cross over)

空腹時および食後にそれぞれ 400 mg 投与時の尿中濃度は、いずれも 2~4 時間値が最高であるが、4 時間までは空腹時群が、4 時間以降は食後群が高値を示した。なお 12 時間までの平均尿中回収率は、空腹時群 58.2%、食後群 54.9% であった。

4) 連続投与時の尿中排泄

1 回 400 mg を 1 日 2 回、9 日間連続投与した際の 1, 5, 9, 17 回目投与時の尿中排泄、および 1 回 800 mg を 1 日 2 回、7 日間連続投与した際の 1, 7, 13 回目投与時の尿中排泄について検討したが有意の変動は認められなかった。

5) 他剤との比較 (Cross over)

i) Nalidixic acid (NA)

空腹時 Cinoxacin 400 mg, NA 500 mg 各 1 回投与時の尿中濃度は、いずれも 2~4 時間値が最高であったが、Cinoxacin では平均 725 $\mu\text{g/ml}$ 、NA では平均 96 $\mu\text{g/ml}$ と Cinoxacin が明らかに高値を示した。また 12 時間までの平均尿中回収率は、Cinoxacin 59.4%、NA 7.6% と Cinoxacin は NA の約 8 倍であった。

ii) Pipemidic acid (PPA)

空腹時 Cinoxacin 400 mg, PPA 500 mg 各 1 回投与時の尿中濃度、尿中回収率は、いずれも極めて近似した値を示した。

3. 腎機能障害患者における血中および尿中排泄動態

1) 腎機能 (Ccr) と血中濃度

健康成人 6 名を含むクレアチニンクリアランス (Ccr) を指標とした種々の程度の腎機能を有する 17 例について、空腹時 400 mg 投与時の血中濃度から one-compartment open model に従って薬動学的パラメータを求め検討した。血中濃度は、腎機能の低下に伴い上昇する傾向が認められた。

2) 腎機能 (Ccr) と消失速度定数

腎機能と消失速度定数との間には有意の相関関係が認められ ($P < 0.001$)、本剤の血中からの消失が腎機能に依存することが確認された。

3) 腎機能 (Ccr) と血中濃度半減期

腎機能と血中濃度半減期との間には双曲線的関係が認められ、Ccr が 40 ml/min 付近以下で延長が著明になる傾向が認められた。

4) 腎機能 (Ccr) と尿中排泄

腎機能と total Cinoxacin および free Cinoxacin 排泄量との間には、いずれも有意の相関関係が認められた ($P < 0.001$)。

4. 代 謝

1) 尿中代謝物の検索

本剤の尿中における代謝をみた。また健康成人に本剤を投与した際の尿を用いて bioautogram で検索した結果では free Cinoxacin 以外の代謝物には抗菌活性は認められなかった。なお健康成人に空腹時、本剤 400 mg 投与時の free Cinoxacin と Cinoxacin-conjugate の尿中排泄の検討では、投与後 12 時間までに free Cinoxacin として 61.3%、Cinoxacin-conjugate として 33.5% が尿中に回収され、両者を合わせた尿中回収率は 94.8% であった。

5. 蛋白結合率

ヒト血清を用い ultrafiltration にて測定した Cinoxacin の蛋白結合率は 65~72% であった。

5. 臨床—尿路感染症

坂 義 人

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

Cinoxacin の臨床評価は 20 の研究機関で行われ、全体で 947 例に投与された。そのうち主治医による効果判定が可能であった症例は 905 例で、単純性尿路感染症が 481 例 (53.1%)、複雑性尿路感染症が 407 例 (45.0%)、その他性器感染症等が 17 例 (2%) であった。投与量は単純性疾患には 1 日 400 mg あるいは 800 mg を分 2 で、また複雑性疾患に対しては、ほとんどが 1 日 800 mg を分 2 で投与されたが、一部 (6.7%) 分 4 の投与例もみられた。投与日数は、単純性疾患には 3~4 日間、複雑性疾患には 5 日間投与例が圧倒的に多く、両者だけで全体の 82% を占めていた。なお 1 日最高投与量は 1,600 mg、また最長投与日数は 91 日間で、これは総投与量としても最も多い症例であったが副作用は認められなかった。

主治医による効果判定

各疾患別の臨床効果を示したが、単純性疾患では 92.1% の有効率 (著効+有効) が得られ、複雑性疾患でも 61.4% とすぐれた臨床効果が認められた。性器感染症などでは 41.2% とやや低い有効率であった。分離菌は 90% が単独感染で、このうち *E. coli* が 64% を占め有効率が 93%、次いで *Serratia* が多く分離され (6%)、有効率は 30% と最も低い値であった。グラム陰性菌全体では 82.4% の有効率で、いっぽうグラム陽性菌は *S. epidermidis*, *S. faecalis* が比較的多く分離され、全体として 63.6% の有効率であった。混合感染例は全体の 9% にみられたが、これはほとんどが複雑性疾患から分離されたものであり、有効率は 59.3% と単独感染群と大差は認められなかった。

UTI 薬効評価基準による効果判定

1. 急性単純性膀胱炎

UTI 薬効評価基準に合致した症例は、331例で、1日400mg投与例が122例(37%)、1日800mg投与例が209例(63%)にみられたが両者の有効率にdose responseは認められず、ともに90%を上回る有効率であった。これらをまとめた全体の臨床効果は、排尿痛に対して99%ときわめて高い効果が認められ、膿尿、細菌尿に対しても各々91%、94%と高く、総合有効率は94.9%とすぐれた成績であった。分離菌は全体の85%を*E. coli*が占め、その消失率は94%ときわめてすぐれていた。いっぽうグラム陽性菌は6%(22株)に分離されたにすぎないが、消失率は64%とやや低い値であった。これらの分離菌の約80%は6.25 µg/ml以下のMICを示した。

2. 複雑性尿路感染症

UTI 薬効評価基準に合致した症例は319例で、これらの膿尿に対する効果は59%(正常化+改善)、細菌尿に対する効果は57%(陰性化+減少)および総合有効率は60.8%であった。いっぽう、病態群別の症例数は第4群が最も多く、全体の52%を占め、次いで第3群(15%)、第6群(11%)、第2群(10%)などの順であった。各群の有効率は第4群が75%と最も高く、次いで第3群(54%)、第6群(47%)、第5群(43%)、第2群(42%)および第1群(35%)の順であった。本剤は内服剤であるにもかかわらず60.8%という高い有効率が得られたが、その1因として、一般に有効率の高い第4群に属する症例が全体の半数以上を占めていたことがあげられる。また、第5群、第6群の混合感染群の有効率が、第1群や第2群の有効率を上回る成績が得られた。単独感染症全体の有効率は63.5%、混合感染症のそれは45.8%であり、またカテーテル非留置例の有効率は64.2%、留置例では37.5%とほぼ一般的な傾向が認められた。分離菌は*E. coli*が133株(35%)と最も多く、次に*Serratia*が50株(13%)と多く分離され、また*S. faecalis*、*Klebsiella*、*Pseudomonas*なども比較的多くみられた。これらの消失率は、グラム陽性菌では72%、グラム陰性菌では65%、全体では65.2%となったが、*Enterobacter* および *Serratia* は各々33%、36%と低い消失率で、*Citrobacter*、*Pseudomonas* に対しても効果がやや劣っていた。しかしその他の菌種に対しては多くは80%以上のすぐれた消失率であった。本剤投与後に出現した細菌は、グラム陽性菌が35株(51%)、グラム陰性菌が31株(46%)とグラム陽性菌群が若干多く出現した。とくに*S. faecalis*、*S. epidermidis*が多くみられ、グラム陰性菌では*Serratia*が比較的多く出現した。これらの分離菌のMIC分布のピー

クは 10^8 CFU/ml接種では6.25 µg/ml、 10^6 CFU/ml接種では3.13と6.25 µg/mlが同率のピークとなり、いっぽう各MIC毎の細菌消失率をみると、両接種菌量とも25~50 µg/mlのMICを境にして消失率が変化していた。すなわちこの境界より低いMIC値を示す細菌の消失率は80~90%と高いが、境界濃度より高いMICを示す細菌の消失率は40~50%と低下傾向にあった。

以上の検討から、Cinoxacinは単純性尿路感染症はもとより、複雑性尿路感染症に対してもすぐれた効果をする内服剤であると考えられた。

6. 副作用

熊 沢 浄 一

九州大学泌尿器科

Cinoxacinは全国20大学泌尿器科とその関連病院で947例に投与されたが、そのうち何等かの副作用を認めたものは33例(3.5%)であり、投与を中止したものは10例(1.1%)であった。

副作用の種類で、その発現率、投与中止例の内訳は、消化器症状が最も多く19例(2.0%)であり、過敏症状は7例(0.7%)であった。口内炎、口渇、ふらつきなどのその他の症状も7例(0.7%)であったが、投与中止例は過敏症状とその他の症状のものが各4例であり、消化器症状のものは2例にすぎなかった。1日投与量と副作用の発現率を検討すると1日400mg投与180例で7例(3.9%)、800mg投与743例では25例(3.4%)であった。このようにほとんどが1日400mgと800mgであったので、投与量と副作用発現率の間の相関は不明である。なお、最高1日投与量は2,400mg、最高総投与量は72.8g、最長投与日数は91日であった。

副作用発現までの日数と副作用の種類を検討してみると、消化器症状19例は4日以内に12例(63%)、5~7日に5例(26%)、8日以上に2例(11%)と投与開始後かなり経過して発現したのも認められるが、過敏症状7例は4日以内に5例(71%)、その他の症状7例はすべて4日以内と、短期間のうちに発現していた。

臨床検査値を測定し、Cinoxacin投与により異常値化したと主治医が報告した症例は6例と、極めて少数であった。

特殊な副作用例として2例の報告を認めた。薬疹、発熱、リンパ節腫脹と、末梢血の白血球数減少を認めたので投与を中止し、しばらくして再投与したところ、全く同様の症状を発現した1例と、皮疹、発熱、呼吸困難を本剤投与約3週間目に認めたので、本剤投与を中止して入院させたところ、S-GOT、S-GPTの上昇を認めたの

で副腎ステロイドを投与した1例である。なお、2例とも治癒している。

本系統の薬剤には結晶尿の報告が認められるので、動物実験(Lilly, 塩野義研究所)と臨床実験(国立大阪病院臨床検査部, 東海大学泌尿器科)を行った。ラットでは43 mg/kg/day 5週間投与で結晶尿を認め、100 mg/kg/day, 5週間投与で腎の腫大, 水腎, 水尿管状態, 腎盂粘膜の腫脹, 腎乳頭の壊死などの腎障害の所見を認めた。しかし結晶尿は、マウスでは240 mg/kg/day 31日間投与で、ウサギでは800 mg/kg/day 14日間投与で、サルでは200 mg/kg/day 180日間投与で、イヌでは200 mg/kg/day 365日間投与で認められた。しかし病理組織学的に腎障害を上記条件で認めたのはマウスだけであり、ウサギ, サル, イヌでは認めなかった。動物種により発現の程度が異なることが判明した。臨床的には、健康男子成人12例に、7日間、1日1,600 mgを朝夕に分けて服用させ毎日の早朝尿を検査したが結晶を認めず、7日間連続投与の4日目と7日目の1日尿にも結晶を認めていない。また、健康成人男子4例に1,600 mg服用させ、3, 5, 7時間目に検尿したが結晶を認めていない。しかし健康成人男子4例に2,000 mg服用させたところ2例(1例は4時間目, 他の1例は6時間目)に結晶尿を認めており、極めて大量に投与した折の結晶尿出現の可能性は否定できない。

7. 追加発言

複雑性尿路感染症に対するCinoxacinおよびNalidixic acidの二重盲検比較試験

熊 沢 浄 一

九州大学泌尿器科

九州大学, 福岡大学, 久留米大学, 熊本大学, 長崎大学, 宮崎医科大学, 鹿児島大学, 琉球大学の泌尿器科とその関連病院において1979年6月から10月までの間に、複雑性尿路感染症と診断された症例にCinoxacin朝・夜400 mg(1日800 mg)あるいはNalidixic acid朝・昼・夜1,000 mg(1日3,000 mg)のいずれかを5日間投与し、臨床効果, 副作用発現などを比較した。

Cinoxacinは1回1カプセル(400 mg)1日2回(朝・夜)同時に朝・夜は1カプセル, 昼は2カプセルのプラセボを投与(CINX群)し、Nalidixic acidは1回2カプセル(1,000 mg)を朝・昼・夜に投与(NA群)した。

薬剤は包装・外観上識別不能のカプセルとし5日分を1箱に厳封し、4症例分を1組とし各組ともCinoxacinとNalidixic acidが各2症例ずつになるようにコントローラーにより割付けが行なわれた。コントローラーは

愛媛大学薬理学 小川暢也教授, 東邦大学微生物学 桑原章吾教授に依頼しダブルコントローラーシステムを用いた。

300例に投与されたが、除外60例, 脱落16例を認めたので臨床効果判定可能症例は224例となった。CINX群113例, NA群111例であり、年齢, 性別, 入院・外来別, 単独・混合感染例数, UTI群別などの背景因子には両群間に有意差は認めなかった。

主治医判定の成績をみると、著効率においてNA群はCINX群に比し10%水準で有意に優れていたが、著効・有効率では逆にCINX群のほうがNA群よりも10%水準で有意に優っていた。

UTI薬効評価基準(第2版)により検討した成績では、著効率, 著効・有効率ともに両群間に有意差を認めなかった。

主治医による有用性の判定でも、両群間に有意差を認めていない。

除外・脱落例でも副作用の追究可能症例は対象としたので294例が副作用検討症例となった。CINX群145例のうち3例(2.1%), NA群149例のうち9例(6.0%)に副作用を認めたが、副作用による中止例はCINX群に1例, NA群に3例認めた。副作用の種類はCINX群3例4件はすべて消化器症状であり、NA群9例14件に消化器症状が7例9件, 過敏症状1例1件, その他症状3例4件であった。

なお全般的に著効・有効率が本シンポジウムの複雑性尿路感染症の成績よりも低いのは本比較試験のほうがカテーテル留置症例が多く、UTI群別のG-4群, すなわちカテーテル非留置の下部尿路感染群が少ないことなどが関与しているものと思われる。

なお、本試験の詳細は原著として発表の予定である。

新薬シンポジウム 3

FK 749

(司会) 原 耕 平 (長崎大学)

1. FK 749 の抗菌力

横 田 健

順天堂大学細菌学教室

Ceftizoxime(FK 749)は新しく開発された cephalosporin (CES)誘導体で、7-Z(2)位に methoxyimino基をもち、3位側鎖を欠く点が他のCESと異なる特徴である。FK 749は各種細菌、とくにグラム陰性菌に優れた抗菌力を示すだけでなく、現用の penicillin (PC)類やCESに対する耐性菌もこの薬剤に感受性を示すの

で、その詳しい検討がなされた。

1. 抗菌スペクトル

FK 749 はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌にわたる広い範囲の各種細菌に対し、好気性菌、嫌気性菌を問わず、強い抗菌力を示す。そのグラム陰性桿菌に対する MIC は大部分の腸内細菌とヘモフィルス属で 0.01~0.2 $\mu\text{g/ml}$ の低い値を示し、現用の CES にくらべてはもちろんのこと、開発中の他の CES 誘導体と比較してもかなり優れている。緑膿菌を含む *Pseudomonas* 属に対する MIC は 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$ で cefoperazone より劣るが、他の CES より強い。

グラム陽性菌では、ブドウ球菌と炭疽菌に対する抗菌力は CEZ, CMZ, CTM などに劣るが、化膿レンサ球菌や肺炎球菌に対してはそれらのものより MIC が小さい。*Streptococcus faecalis* に対する抗菌力は他の CES 同様弱い。

FK 749 は嫌気性菌に対しても強い抗菌力を示し、とくに他の CES が作用し難い *Bacteroides* 属の各菌種に 0.2~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示すことは特筆に値する。

2. 臨床分離株の感受性分布

各菌種 100~1,732 株の新鮮臨床分離株 (但しグラム陽性球菌のうち *Str. pyogenes* および *Str. pneumoniae* はそれぞれ 22 株および 50 株) の感受性分布を見ると、大腸菌、クレブジエラ、インドール陽性および陰性プロテウス (ただし *P. morganii* を除く)、インフルエンザ菌、肺炎球菌および化膿レンサ球菌の 80% の分離株が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ の FK 749 で増殖が阻止され、CTM, CMZ および CEZ よりかなり優れた成績を示す。また *P. morganii*, *Serratia*, *Pseudomonas cepacia* に対する 80% 臨床分離株増殖阻止濃度および *Enterobacter*, *Bacteroides fragilis* に対するそれはそれぞれ 3.13 および 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で公開された CES 新誘導体のなかでは最も強い。とくに *P. cepacia* 臨床分離株に対しては GM より優れた抗菌力を示したことは注目に値する。緑膿菌臨床分離株の 80% 増殖阻止濃度は 50 $\mu\text{g/ml}$ で、GM の 12.5 $\mu\text{g/ml}$ には劣るが、SBPC よりは優れている。

FK 749 の *in vitro* 抗菌力は培地成分の影響はうけないが、接種菌量はある程度影響し、 $10^6/\text{ml}$ 液と $10^8/\text{ml}$ 細菌浮遊液を接種原料とした時の MIC の比は後者の場合のほうが 5 倍前後高いことが多く、CMZ や CFX より若干比が大きい。

3. 臨床分離株の他薬剤との感受性相関

腸内細菌科の各菌種臨床分離株の FK 749 に対する MIC 分布を CEZ, CMZ および CTM に対するそれと

比較すると、 $10^6/\text{ml}$ および $10^8/\text{ml}$ 菌浮遊液のどちらかを接種材料とした時も対照薬剤感受性株はもちろん、対照薬剤に対する耐性菌も大部分は FK 749 には感受性を示した。*E. coli*, *Klebsiella*, *P. vulgaris*, *Serratia* 等において CEZ, CMZ および CTM に対する 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌の多くが FK 749 に対しては 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示したことは注目に値する。*Enterobacter*, *Citrobacter* の少数のものは FK 749 に対しても 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示すが、耐性菌の割合は対照薬剤にくらべ遙かに少ない。

インフルエンザ菌臨床分離株の感受性分布を ABPC, CMZ および CTM と比較すると、すべての菌株が FK 749 に対しては 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下の高い感受性を示し、対照薬剤に対する中等度耐性とは相関が認められず、優れた成績であった。

緑膿菌臨床分離株では SBPC 耐性にある程度相関して FK 749 耐性株が認められたが、FK 749 の抗菌力のほうが SBPC より優れていた。GM 耐性との間には相関は認められないが、感受性菌の割合は GM のほうが多かった。

4. 殺菌力

FK 749 の殺菌力は CTM や CMZ より強く、接種菌量にかかわらずその傾向が明らかである。大腸菌では MIC における 3 時間までの生菌数減少は FK 749 が最も著しく、cefotaxime (HR 756) がこれに次ぎ、CXM, CMD, CTM および CMZ では生菌数減少がゆるやかであった。

MBC を 18 時間後における生菌数を接種時の 0.1% まで減少させる薬剤最小量として定義すると、MIC との比は、大腸菌およびクレブジエラそれぞれ 8 株の平均で、FK 749 では 2 倍、CTM で約 10 倍、CMZ で 2 倍、CEZ で 4 倍であり、*P. mirabilis* 5 株、*Serratia marcescens* 4 株の平均で、FK 749, 3 倍; CTM, 8 倍; CMZ, 8 倍; CEZ, 5 倍で、全体として FK 749 が MBC/MIC 比が 2~3 で、最も低濃度で殺菌力を発揮した。また一般に培地に血液を添加すると CES の殺菌力は低下するが、FK 749 では逆に増強された。培地にヒト血清 20% とモルモット補体 2% を加えた時にも FK 749 の殺菌力は著明に増強されるので、FK 749 の MIC 以下の低濃度の存在は菌細胞を補体で殺菌され易いような状態に変化させるものと結論された。この性質は 7-Z (2) 位に methoxyimino 基を持つ CES 誘導体に共通な性質であると考えられたが、FK 749 はこの点で HR 756 や CXM より若干強い。またこれらの薬剤は菌細胞を補体だけでなく、多形核白血球による殺菌も受け易くすると思われる成績が得られた。

5. 各種 β -lactamase に対する安定性と結合親和性 PC および CES 耐性の主役は菌の産生する薬剤加水分解酵素, すなわち β -lactamase であることが知られているので, 代表的な各種 β -lactamase に対する FK 749 の安定性をマクロード法で測定し, 最高加水分解速度 (V_{max}) の相対値として他薬剤のそれと比較した。FK 749 はセファロsporinase型 (Ia および Ic) β -lactamase によっては分解されず, ペニシリンase型 (PCase) β -lactamase でもオキサリリン加水分解酵素(V型)以外では全く加水分解を受けない。

β -lactamase による耐性は加水分解によるだけでなく, 薬剤のこの酵素に対する結合親和性が高ければ, β -lactamase を表層酵素として持つグラム陰性桿菌では結合により一種の目詰り状態となって薬剤が作用点に到達できなくなる機構もありうることを演者らは明らかにしている。FK 749 の各種 β -lactamase に対する結合親和性を ABPC または CER を基質にした時の K_i 値として, 酸測定指示薬法で測り, 他薬剤のそれと比較した, FK 749 は Ia 型には高い親和性 (小さな K_i 値) を示すが, 他の β -lactamase に対する結合性は低く (K_i 値が大きい), とくに大部分の伝達性 R plasmid の産生する III 型 (TEM 型) には殆んど結合しない。すなわち FK 749 は多くの R plasmid の作る β -lactamase には加水分解されないだけでなく, 結合もしないので, この酵素とは無関係とも言える。事実, 大腸菌 CSH 2 株に野外で得た 53 種の R plasmid を伝達して MIC の変化を見ると, ほとんど変わらず, そのピーク値は R⁻ の親株に一致した。

6. ペニシリン結合蛋白 (PBP) に対する親和性, 作用点における強弱

PC, CES の作用点である murein-transpeptidase は ¹⁴C-PCG に結合する蛋白群 (PCB) としてアクリルアミド平板電気泳動の蛍光オートラジオグラフィで解析される。大腸菌およびコレラ菌の膜画分に FK 749 その他の薬剤を作用させたあと, ¹⁴C-PCG を加えて解析すると, 被験薬剤に親和性の高い PBP 画分にはあとから加えた ¹⁴C-PCG が結合できなくなり, 放射能バンドが消失する。この方法により, FK 749 は PBP のうち 1b に最も親和性が高く, 3 と Ia に対する親和性がこれに次ぐことが明らかになった。PBP, 1b は菌細胞伸長時に必要な murein 架橋酵素なので, これを強く抑える薬剤は殺菌力が優れていることが考えられる。一般に CES は PBP 1a と 3 に対する親和性が強く, 1b に対するそれがこれに次ぐので, FK 749 が他の CES より強い殺菌力を持つことの論理的裏付けがなされた。1b に親和性が高いのは 7-Z(2) 位に methoxyimino 基をもつ CES

誘導体の通性であるが, FK 749 は HR 756 よりこの点で若干優れている。

7. In vivo 抗菌力

マウス腹腔内接種による実験感染に対する FK 749 の治療効果が他薬剤と比較された。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, および *C. freundii* の実験感染に対し, 0.024~35.0 mg/kg の低い ED₅₀ を示し, CFX の 37.0~500.0 mg/kg, CMZ の 18.0~19.2 mg/kg, CTM の 3.4~800 mg/kg, CEZ の 4.0~500 mg/kg にくらべ遙かに優れた成績を示した。これは FK 749 がこれらの菌に対し他薬剤より抗菌力が強いことを示しているだけでなく, 殺菌力に優り, 補体により殺菌され易いように菌細胞を変化させることも関係していることが, MIC と ED₅₀ の相関からも想像された。

緑膿菌に対する ED₅₀ は FK 749 で 300 mg/kg (マウス) 内外であるが, 薬剤を菌接種後 24 時間以内に 6 回に分けて投与すると総薬剤量 46.0 mg/kg が ED₅₀ 値となった。

ま と め

7-Z(2) 位に methoxyimino 基をもち, 3 位の側鎖を欠く新 CES 誘導体 FK 749 は化膿連鎖球菌, 肺炎球菌, 多くのグラム陰性桿菌に 0.2 μ g/ml 前後の強い抗菌力を示し, 多数の臨床分離株にも高度耐性株は殆ど認められず, CEZ, CTM, CFX, CMZ 耐性菌も FK 749 には感受性を示すことが多い。しかしブドウ球菌に対しては CEZ, CTM より抗菌力が弱く緑膿菌に対しては GM の抗菌力に及ばない。

FK 749 は V 型以外のすべての β -lactamase に極めて安定で, III 型には結合もしないので, これを作る大部分の R plasmid の伝達は FK 749 に対する感受性を変化させない。

FK 749 は PBP, 1b によく結合するので, 殺菌力に優れ, また菌を補体や白血球で殺され易くする。マウス感染治療実験の成績は FK 749 の優れた効菌力, 生体内での強い殺菌効果等を良く反映し, 満足すべき結果を得た。

2. 吸収・分布・代謝・排泄

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科

全国 39 施設において研究された FK 749 にかんする吸収・分布・代謝・排泄の集計成績は以下のとおりである。

1. 血清中濃度: 健康成人により求められた血清中濃

度を示すと、FK 749 筋注、静注および点滴静注後すみやかに dose dependent な血清中濃度がえられ、5～6 時間後においても 0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度が保たれていた。血中半減期 ($T_{1/2}$) は 1.17～1.51 時間と比較的長く、CEZ 同様に持続性が認められた。他剤との cross over 法による比較では、血清中濃度は CEZ よりは低く、その持続も短時間であったが、CMZ および CTM にくらべては高く、かつ長時間の持続がみられた。

2. 尿中排泄：FK 749 の主排泄経路は腎であり、投与後すみやかに尿中に排泄されて 6 時間までの尿中回収率は約 70～90% であった。

3. 腎機能障害時の吸収・排泄：腎機能障害時の血清中濃度は、腎機能が低下するにつれて高く、しかも長時間持続するようになり他の β -ラクタム剤と同様、Ccr 30 ml/min 以下の症例では血中半減期が急激に延長した。一方、本剤は血液透析により血清中濃度は低下し、透析膜を通過することが知られた。

4. 喀痰中濃度：0.5～2g 点滴静注後の症例ごとの最高喀痰中濃度は、0.5g で 0.76～1.37 $\mu\text{g/ml}$ (平均 1.10 $\mu\text{g/ml}$)、1g で 0.29～5.80 $\mu\text{g/ml}$ (平均 1.8 $\mu\text{g/ml}$)、2g で 0.6～10.8 $\mu\text{g/ml}$ (平均 4.25 $\mu\text{g/ml}$) 認められ、喀痰中への移行は比較的良好であった。

5. 胆汁中排泄：Cross over 法による CEZ との比較を示すと、1g 静注後のピーク値は両剤とも 2 時間後にあり、FK 749 では 39.0 $\mu\text{g/ml}$ と CEZ の 28.3 $\mu\text{g/ml}$ にくらべてより高い移行が認められた。

6. その他の体液・組織内濃度：扁桃組織、髄液、胸水、前立腺液、臍帯血、羊水、乳汁および女性性器内濃度などが検討された結果、総じて本剤の各体液、組織への移行の良好なことがうかがわれた。ことに臍帯血 (99 例)、羊水 (77 例)、性器組織 (12 例) にかんしてはかなりの症例数でもって検討され、本剤の胎盤通過性が高く、かつ子宮組織への移行濃度の高いことが示された。さらに動物試験により、実験的髄膜炎家兎における髄液中濃度が CEZ、ABPC より高値であること、家兎皮膚移行が CEZ よりさらに良好なことなどが明らかにされた。

7. 代謝：バイオオートグラムおよび液体クロマトグラムによる検討の結果、本剤筋注後のヒト血清および尿中には FK 749 本体以外の代謝産物を認めない。

以上から、FK 749 は筋注、静注および点滴静注後、比較的高い血清中濃度が長時間持続され、投与後 5～6 時間の血清中においても、なお MIC との比較で十分な濃度が示される。投与後、代謝を受けることなくすみやかに尿中に排泄され、6 時間までの尿中回収率は 70～90% と高率である。喀痰、胆汁、子宮組織などへの移

行も良好であることなどがうかがわれた。

3. 臨床, a) 内科系

中 富 昌 夫

長崎大学第二内科

FK 749 の内科領域における臨床研究は全国 38 研究機関において実施された。解析対象症例数は、他剤併用例 (27 例)、マイコプラズマ肺炎 (3 例) および肺結核 (3 例) の計 33 例を除外した 477 症例であった。疾患名別では、呼吸器感染症 314 例 (65.8%)、尿路感染症 115 例 (24.1%)、胆道感染症 14 例 (2.9%)、敗血症 12 例 (2.5%) およびその他 22 例 (4.6%) であった。

性・年齢別では、男 259 例、女 218 例で男子が多く、年齢は男女ともに 50 才以上が 7 割以上を占め、男子年齢のピークは 70～79 才に、女子のピークは 60～69 才に見られた。高令者の対象例が多い傾向であった。

投与方法は、点滴静注が 71.7%、ついで静注 16.8%、筋注 8.8% および静注+点滴静注 2.7% の順であった。1 日投与回数は 2 回投与が 93.1% と断然多く、残りは 3～5 回投与であった。1 日投与量は 2g が 50.1% と最も多く、ついで 4g (30.6%)、1g (14.5%)、3g (2.9%)、5～6g (1.0%) および 0.25～0.5g (0.8%) の順であった。投与期間は 1～5 日間 9.9%、6～7 日 21.8%、8～10 日 17.6%、11～14 日 31.0%、15～28 日 16.4%、26～65 日 3.3% で、2 週間以内の投与例が 8 割以上を占めた。

主治医による疾患別臨床効果は著効、有効、やや有効および無効の 4 段階によってなされた。

呼吸器感染症についてみると、急性気管支炎 15 例中の著効例+有効例は 14 例で有効率は 93.3%、慢性気管支炎 72 例中 56 例 77.8%、肺炎 139 例中、109 例 78.4%、肺化膿症 18 例中 15 例 83.3%、膿胸・胸膜炎 6 例中 2 例 33.3%、慢性呼吸器疾患の 2 次感染症 45 例中 28 例 62.2%、その他 8 例中 5 例 62.5% であった。従って呼吸器疾患 303 例 (判明不明 11 例は除く) 中有効以上 229 例でその有効率は 75.6% であった。

同様に尿路感染症についてみると、急性膀胱炎 10 例中著効+有効は 8 例で有効率 80.0%、急性腎盂腎炎 39 例中 37 例 94.9%、急性尿路感染症 11 例中 11 例 100%、慢性膀胱炎 15 例中 9 例 60.0%、慢性腎盂腎炎 21 例中 12 例 57.0%、慢性尿路感染症 17 例中 12 例 70.6% で、尿路感染症の総合臨床効果は 113 例中 89 例で有効率は 77.4% であった。

胆のう炎、胆道感染症 14 例では有効以上は 10 例で有効率 71.4%、敗血症 12 例では 58.3% であった。重

急性細菌性心内膜炎 2 例では 50%，髄膜炎 1 例では 100% であった。

感染症 19 例の有効率は 81.3% であった。

以上、判定可能な内科感染症 461 例中有効以上は 350 例であり、その有効率は 75.9% であった。

1 日投与量別臨床効果は 0.25~0.5g (4 例) で 100%，1g (65 例) 78.5%，2g (233 例) 76.0%，3g (14 例) 64.3%，4g (140 例) 74.3%，5g (2 例) 100%，6g (3 例) 100% であった。このように投与量による臨床効果の差異はみられなかった。

次に全解析症例について主な分離菌別臨床効果を検討した。グラム陰性菌群では大腸菌 (62 例) で 88.7%，クレブシエラ (45 例) 66.7%，ヘモフィルス桿菌 (47 例) 80.9%，プロテウス (8 例) 87.5%，エンテロバクター (11 例) 90.9%，緑膿菌 (18 例) 38.9%，サイトロバクター (6 例) 83.8%，その他の GNB (6 例) 66.7% で、緑膿菌，その他の GNB を除いて高い有効率であった。グラム陽性菌群の黄色ブドウ球菌 (10 例) では 90.0%，肺炎双球菌 (25 例) で 88.0% であった。混合感染 (グラム陰性菌+グラム陰性菌，グラム陰性菌+グラム陽性菌，3 種以上) の 42 例では有効率 64.3% とかなり良好であった。

分離菌別細菌学的効果について検討した。呼吸器感染症において、グラム陽性菌群では黄色ブドウ球菌除菌率 (消失+菌交代) は 85.7%，肺炎双球菌 100% で、グラム陰性菌群では大腸菌 100%，クレブシエラ 91.3%，エンテロバクター 60%，サイトロバクター 100%，緑膿菌 6.7% およびヘモフィルス桿菌 95.2% であった。混合感染症では効果の判定がなかなか困難であったが、いちおう各菌種の延べ分離株数に対する除菌率をみると、肺炎双球菌で 60.0%，大腸菌 100%，クレブシエラ 85.7%，エンテロバクター 100%，緑膿菌 28.6% およびヘモフィルス桿菌 100% などが主な成績であった。

尿路感染症についてみると、単独感染では、グラム陽性菌群で、表皮ブドウ球菌，マイクロコッカス，ストレプトコッカス フェカリスなどが、例数が少なく判定できなかった。グラム陰性菌では大腸菌 95.8%，クレブシエラ 92.3%，プロテウス ミラビーリス 100%，プロテウス プルガーリス 100%，エンテロバクター 100%，セラチア 100% などで全体の除菌率では 92.9% であった。混合感染ではストレプトコッカス フェカリス 37.6%，大腸菌 88.9%，クレブシエラ 100%，プロテウス ミラビーリス 100%，エンテロバクター 100% などで、全体として 85.7% が除菌された。

基礎疾患の有無について、各疾患群の臨床効果を検討した。基礎疾患の有ったもの 307 例，無かったもの 154

例であった。呼吸器感染症での有効率は基礎疾患の有ったものが 74.3%，無かったもの 80.0% で、尿路感染症ではそれぞれ 76.4%，82.9% で、両群全体としてはそれぞれ 74.3%，79.4% であった。呼吸器感染症についてさらに詳細に基礎疾患の種類と臨床効果の関係を検討した。肺気腫の有った 26 例の有効率は 92.3%，気管支喘息 (17 例) 76.5%，肺センシ症 (8 例) 62.5%，糖尿病 (7 例) 57.1%，肝疾患 (6 例) 83.3% および悪性腫瘍 (27 例) 51.6% であった。

本剤投与前に使用された他剤に無効症例に対する本剤の臨床効果について検討した。セファロスポリン系では CEZ 群 (24 例) の有効率は 66.7%，CEX 群で 83.3% などで、セファロスポリン系全体 (55 例) では 66.1% の有効率であった。ペニシリン系では ABPC (13 例) 群の有効率 69.2%，AMPC (15 例) 群 80%，SBPC (11 例) 群 36.4% でペニシリン系全体 (44 例) では 63.6% であった。アミノ配糖体系では AMK (9 例) 群で 33.3%，DKB (5 例) 群 40%，アミノ配糖体系全体 (18 例) では 44.4% であった。他にミノサイクリン (10 例) では 50% の有効率であった。アミノ配糖体系を除いてはほぼ 65% が有効であり、本剤が β -lactamase 抵抗性剤であることを裏づける成績と考えられた。

本剤投与後の出現菌で最も多いものは緑膿菌 12，エンテロバクター 8，大腸菌 3，クレブシエラ 1，サイトロバクター 2，ストレプトコッカス フェカリス 6 が主なものであった。

以上、新セファロスポリン剤 FK 749 について臨床効果，細菌学的効果を 477 症例について解析したが，抗菌力の面から予想されたとおり，グラム陽性菌感染症では黄色ブドウ球菌，肺炎双球菌 感染症に優れた効果を示し，グラム陰性菌感染症では大腸菌，クレブシエラ，プロテウス，エンテロバクター，サイトロバクター，ヘモフィルス桿菌に対して優れた臨床効果を示した。しかし，緑膿菌感染症には 50% 以下の有効率であり，抗菌力を反映しているものと思われた。

3. 臨床，b) 外科系

仁平 寛 己

広島大学泌尿器科

疾患別症例数の関係から臨床成績を外科および産婦人科と，泌尿器科に大別して報告した。

外科および産婦人科領域の 15 施設における症例数は 208 例で，疾患としては外科では胆道感染症および腹膜炎が，産婦人科では性器および尿路感染症が大部分であった。男性は全症例の約 1/3 で 20 才代から 70 才代に平

均して分布したが、女性では性的活動期の年齢層が約3/4を占めた。投与方法では点滴法と静注法が大部分で、1日量2gを2回に分けて投与方法が中心となっていた。投与日数は外科では7日以内と8日以上との症例数がほぼ同数であったのに対して、産婦人科では7日以内の症例が85%を占め、これは疾患の重篤度による差と考えられた。

臨床効果の判定は4段階法による主治医の判定で、著効と有効例の合計から有効率を算出した。外科領域の感染症ではほぼ80%台の有効率が得られ、産婦人科領域の感染症には85~90%の有効率がみられた。1日投与量別臨床効果をみると、外科領域では最も症例数が多い2g投与群は76%の有効率で、3~8gと、1日投与量の増加につれて有効率も81~86%と上昇の傾向がみられた。産婦人科領域においても2g投与群が最も症例数が多くて有効率は92%であり、3~4g群では100%の有効率を示した。分離菌別の臨床効果は、グラム陽性菌群が78%、グラム陰性菌群では症例数が多い*E. coli*群が89%で全体としても89%の有効率を認め、混合感染群は75%の有効率であった。細菌学的効果として細菌の消失率をみると、グラム陽性菌群では88%、グラム陰性菌群では症例数が多い*E. coli*群が93%で全体としては91%の消失率を認めたが、混合感染群では67%と消失率の低下がみられた。

薬剤投与後に出現した細菌は13株認められ、この中では*Pseudomonas*が4株と最も多かった。他剤無効例に対する臨床効果を検討すると、本剤投与前の抗生剤がセファロスポリン系の33例では91%の有効率、ペニシリン系の14例では86%、これにアミノ配糖体系の6例を加えた全症例53例に対する本剤の有効率は91%であった。

泌尿器科領域の17施設における症例数は396例であるが、他剤併用などの理由で5例を除外して解析対象となったのは391例である。このうち尿路感染症が372例、男子生殖器感染症が19例、そして尿路感染症では非複雑性(単純性)が3.8%に対して複雑性が96.2%となり、結局は全症例の92%が複雑性尿路感染症であった。また性別では男性が全症例の79%を、年齢別では60才以上の高齢者が67%を占めて、上記の複雑性のものが大半であることを含めて泌尿器科領域の尿路感染症の特徴を示した。投与方法では静注法(73%)と点滴法(20%)の両者で大半を占め、1日投与量は1g群が57%、2g群が32%と2gまでの投与量が大部分であり、これらの1日量を2回に分けて投与方法が93%、投与日数は5日以内が94%であった。

臨床効果の判定と有効率の算定は前述のとおりで、非

複雑性尿路感染症の有効率は79%、症例の大部分を占めた複雑性尿路感染症は68%と従来の薬剤に比較して高い有効率を認め、男子生殖器感染症の有効率は94%であった。疾患別にみた1日投与量による臨床効果の検討では、非複雑性尿路感染症は1日1g投与が中心で有効率は70%であった。複雑性尿路感染症では症例数が最も多い1g投与群172例の有効率は66%、ついで症例数が多い2g投与群102例の有効率は72%で、0.5g投与群39例では62%と最も低い有効率であった。分離菌別の臨床効果は、グラム陽性菌群が62%、グラム陰性菌では菌別種の有効率は*E. coli*、*Klebsiella*、*Serratia*では83~92%と高く、ついで*Proteus*、*Citrobacter*の70~75%で、*Pseudomonas*は46%と最も低い有効率であった。以上の単独感染群に比較すると混合感染群の有効率は一般に低く、全例の有効率は58%であった。細菌学的効果として細菌の消失率をみると、グラム陽性菌群は62%、グラム陰性菌では菌別種の消失率は*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus*、*Citrobacter*、*Serratia*などは90~95%と高く、ついで*Enterobacter*の73%で、*Pseudomonas*は41%と最も低い消失率であった。薬剤投与後に出現した細菌は110株認められ、この中で出現頻度が高いものは*Pseudomonas*(26%)、*S. epidermidis*(16%)、*S. faecalis*(16%)などであった。他剤無効例に対する臨床効果を検討すると、本剤投与前の抗生剤がセファロスポリン系の57例では64%の有効率、ペニシリン系52例では71%、アミノ配糖体系17例では59%で、全症例163例に対する本剤の有効率は64%であった。

MICと細菌学的効果および臨床効果との関係を検討すると、接種菌量が 10^8 cells/mlでは細菌はMICが低いものが多いが 10^9 cells/mlでは細菌の分布はMICが高いほうへ移動し、MICが100 μ g/ml、ないしはこれ以上になると本剤投与後細菌存続例の増加を認め、かつ臨床的にも本剤無効例が大部分を占める。ところが本剤による細菌消失例はMICが100 μ g/ml以上の細菌群にも多く認められ、これは本剤の尿中排泄濃度が高いことを示すものである。そしてMICの数値に関係なく細菌消失例の中に臨床的無効例がほぼ平等に存在することは、尿路に基礎疾患を有する症例の尿路感染症の治療には化学療法に加えて原疾患に対する治療の必要性を示唆するものと考えられる。

複雑性尿路感染症の臨床効果をUTI薬効評価基準により検討すると、総合有効率は67%と他のセファロスポリン系薬剤に比較して高い有効率を認めた。これを尿路の基礎疾患の種類別にみた有効率は、単独感染群のうち尿路へのカテーテル留置症例は63%、前立腺手術後

の感染症例は79%，その他の上部尿路感染症例は86%，下部尿路感染症例は70%，また混合感染群ではカテーテル留置症例が37%と全体の中では最も低く、カテーテル非留置症例は64%であった。

外科系における本剤の臨床成績を総合すると、1日投与量では外科および産婦人科領域では2gまで、泌尿器科領域では1gまでの症例が多く、これは最近開発された新セファロスポリン系薬剤の中では少ない投与量のほうであるが臨床効果はこれらの薬剤に劣らない有効率が得られた。そして分離菌別にみた有効率および細菌消失率は、新セファロスポリン系薬剤に比較して *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* の各群ではいずれも同等の成績であるが、*Serratia* および *Citrobacter* の各群においては本剤はいずれも高い成績を示した。

c) 副作用

齋藤 玲
北海道大学第2内科

各科領域70施設からの症例1,127例について、副作用の発現頻度についてまとめた。臨床的に副作用と認められる発現例数は25例(2.2%)、発現件数26件(2.3%)であった。内科領域で発熱と発疹の2種類の副作用が発現した例が1例あった。各科別では内科領域が大部分をしめ、外科・産婦人科領域、泌尿器科領域は、それぞれ各1例だけであった。副作用の種類別では、発疹9件、発熱11件、下痢5件、嘔気・嘔吐1件であった。発熱例は男性10例、女性1例と男性に片寄りがあり、呼吸器感染症9例、胆道感染症2例と、長期の化学療法が必要な例に多かった。なお、ショックなどの重篤なものはなかった。1日投与量と副作用の関係では、2g投与例は10/517(1.9%)、4g投与例は12/194(6.2%)と、投与量の増加は、発現頻度を高める傾向を示した。とくに発熱例に著明であった。投与方法との関係では、大部分が点滴および静注であったが、点滴に発現率が高い傾向があった。だが、血管痛、静脈炎の明らかな症例はなかった。筋注例が87例あったが、注射部位疼痛の明確なものはなかった。僅か2例で、疼痛の訴えがあったが、いずれも軽度で筋注は継続された。副作用発現までの日数との関係は、副作用の種類による特長を示し、発熱11件では、そのうち10件が、11~13日に発現し、1件は1日目に起った。発疹は1~2日、6~9日、14日以降の3群に分けることが出来た。消化器症状は、4日以内と9日目とであった。

臨床検査値異常例は、検査が施行された例についての頻度でみた。肝機能検査では、GOT上昇15例(1.6%)、

GPT上昇12例(1.3%)、GOT・GPT上昇11例(1.2%)、GOT・GPT・Al-P上昇1例(0.1%)、Al-P上昇1例(0.1%)であった。Transaminase上昇例は全部で約4%であった。このGOTおよびGPTの上昇は、大部分が100u以内の変動で、100u以上になったものは、GOT2例、GPT1例だけであった。多くのものは、終了後の検査で正常に回復していた。血液検査では、RBC・Hb・Ht減少3例(0.3%)、白血球数減少1例(0.1%)、血小板数減少1例(0.1%)、好酸球増多23例(3.5%)であった。好酸球増多がやや多く、発疹、発熱などの副作用発現と共に、薬剤アレルギーによると思われるものが、他の副作用に比較して多く認められた。腎機能検査では、BUN上昇2例(0.2%)、BUN・Creatinine上昇1例(0.1%)であった。

FK 749の副作用発現頻度を、他の注射用セファロスポリン系抗生物質、とくに近年開発された新薬と比較しても、ほぼ近似の発現率であった。発現症状としては、発熱がやや多かったが、発疹、消化器症状は少ない傾向を示した。全体的にみて、アレルギーに注意をすれば、副作用は少ない薬剤といえる。

〔追加〕二重盲試験

石神 襄 次
神戸大学泌尿器科

複雑性尿路感染症を対象にFK 749の臨床効果、副作用および有用性をCefazolin (CEZ)を対照薬として二重盲検法により比較検討した。対照薬としてCEZを選択した理由は、CEZが現在複雑性尿路感染症に対して広く使用されていることと、副作用が少なく、その臨床効果に対する評価が確立されていると考えたからである。

対象患者はUTI薬効評価基準(第2版)・複雑性尿路感染症の対象疾患および患者条件に合致する症例とした。

薬剤は1バイアル中FK 749 0.5g、CEZ 1gとし、両者は外観上まったく識別できないよう作製した。用法・用量は、FK 749 1回0.5gまたはCEZ 1回1gを1日2回(朝夕)1shot静注により5日間連続使用することとした。

効果判定委員会がUTI薬効評価基準(第2版)に準拠して症例の採否、統一判定を行なった後、開鍵した。

統一判定：総症例255例中、除外51例、効果解析対象204例で、その内訳はFK 749 107例、CEZ 97例であった。副作用については全例を解析対象とした。

効果解析対象となった204例の症例構成をみると、

性、年齢、体重、感染部位、疾患病態、カテーテル留置の有無、膿尿の程度、BUN、S-Cr、投与前分離菌およびその感受性分布等、両群間に差を認めなかった。

総合臨床効果は、FK 749 群で著効率 17.8%、著効+有効率 69.2%、CEZ 群で著効率 13.4%、著効+有効率 46.4% となり、著効+有効率において FK 749 群が CEZ 群に比べ有意 ($p < 0.01$) に優れた成績を得た。細菌尿に対する効果は FK 749 群で陰性化 58.9%、減少 5.6%、菌交代 12.1%、不変 23.4%、CEZ 群では陰性化 35.1%、減少 4.1%、菌交代 14.4%、不変 46.4% で、陰性化率、陰性化+減少率、不変率において FK 749 群が CEZ 群より有意 ($p < 0.01$) に優れた成績であった。膿尿に対する効果は FK 749 群の正常化+改善率 43.9%、CEZ 群 36.1% と両群間に有意差を認めなかった。総合臨床効果を疾患病態群別にみると、第 1 群において FK 749 群の著効+有効率 59.4%、CEZ 群 27.6%、第 6 群において FK 749 群 81.4%、CEZ 群 40% といずれも有意 ($p < 0.05$) に FK 749 群が優れていた。

細菌学的効果は *E. coli*、*P. aeruginosa* 等それぞれの菌についてみると両薬剤群間に有意差を認めない。しかしグラム陰性菌全体では FK 749 群で 121 株中消失 93 株 (76.9%)、CEZ 群で 111 株中消失 61 株 (55.0%) と有意 ($p < 0.01$) に FK 749 群が優れていた。投薬後出現細菌については両群間に差を認めなかった。

副作用は、FK 749 群では発疹および全身熱感を各 1 例、CEZ 群では嘔吐 1 例を認めたが、両群間に有意差を認めなかった。投与中止は発疹の 1 例だけで中止後症状は消失した。

臨床検査値については、FK 749 群で GOT、GPT 各 2 例、白血球数、BUN、S-Cr 各 1 例に異常値を認め、CEZ 群では GOT 2 例、赤血球数、色素量、ヘマトクリット値、好酸球、GPT、BUN、S-Cr 各 1 例に異常値を認めたが、いずれも軽度であった。全検査項目において推計学的に有意差を認めなかった。

主治医判定：KF 749 群の不明 1 例を除く 203 例で検討し、著効+有効率、無効率において FK 749 群が有意 ($p < 0.01$) に CEZ 群より優れていた。有用性についても、FK 749 群が CEZ 群より有意 ($p < 0.01$) に優れる成績を得た。

結論：複雑性尿路感染症に対する FK 749 2g/日の効果は CEZ 4g/日より有意に優れた成績を得た。

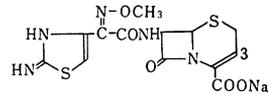
また副作用については差を認めなかった。

討議および総括

原 耕 平

長崎大学第 2 内科

Ceftizoxime (FKC 749) は Cephalosporin 骨格の 3 位に置換基がないのが他の Cephalosporin 系抗生剤と構造的に全く異なる点である。また 7 位の側鎖に methoxyimino 基を有することも特徴の 1 つで、こうした構造式を有することで、どのような性質を示すかに興味もたれた。



本シンポジウムで明らかにされた基礎成績の特徴をまとめると、以下のとおりである。

(1) グラム陰性桿菌に対しては、*E. coli*、*Klebsiella*、*P. mirabilis* などに対してはもちろん、従来の Cephalosporin 剤では抗菌力が弱かった *H. influenzae*、Indole 陽性 *Proteus*、*Serratia*、*Enterobacter* にも強い効力を示す。

(2) *B. fragilis* をはじめとする嫌気性菌に対しても抗菌力を示す。

(3) 作用型式は殺菌的で、殺菌力は他の Cephalosporin 剤よりも強力である。

(4) Penicillinase 型 β -lactamase はもちろん、Cephalosporinase 型 β -lactamase に対しても非常に安定である。

(5) 多剤耐性菌に対しても感性菌と同様の強い抗菌力を示す。

(6) 血清中濃度の高さは CEZ の約 2/3 で Cefotiam より高い。血清中濃度半減期は 1.3~1.5 時間で CEZ より短く、Cefotiam より長い。

(7) 喀痰、髄液、胆汁などに高濃度に移行する。

(8) 体内で代謝を受けず、投与後 8 時間までに 70~90% が尿中に排泄される。

臨床的検討は現在まで総症例 1,127 例について行なわれたが、全身感染症では 1 日 2g、尿路感染症では 1 日 1g を中心に投与された。このうち、他の抗菌剤併用例や対象外疾患を除く 1,076 例について、臨床評価が行なわれた。臨床効果は、呼吸器感染症では 74.7%、尿路感染症では 72.5%、胆道感染症 76.9%、腹膜炎 90.6%、婦人科感染症 93.9% の優れた有効率を示した。分離菌別細菌学的効果では、単独感染例の菌消失率は *E. coli* 94.2%、*Klebsiella* 92.6%、*Proteus* 95.0%、*H.*

influenzae 95.2%, *S. pneumoniae* 100% と高い消失率を示した。また他の Cephalosporin 系の薬剤では除菌効果の低い *Serratia* や *Enterobacter*, *Citrobacter* でも、それぞれ 84.0%, 84.0%, 87.5% と優れた消失率を示した。

以上の基礎的臨床的成績から、本剤はとくに *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* による感染例に有効で、適応疾患としては、肺炎、気管支炎、肺化膿症などの呼吸器感染症、膀胱炎、腎盂腎炎などの尿路感染症の他、胆道感染症、腹膜炎、膿瘍、創傷、火傷感染症、婦人科感染症、敗血症があげられた。

副作用は、発熱、発疹、消化器症状などがみられた

が、発現頻度はそれぞれ 1.0%, 0.8%, 0.5% 開と最近発された他の Cephalosporin 系の薬剤と同程度であった。臨床検査異常値としては、赤血球、白血球、血小板の減少、好酸球の増多、GOT, GPT, Al-P, BUN, 血清クレアチニンの上昇などがみられたが、他の Cephalosporin 系の薬剤と同程度のものであった。

複雑性尿路感染症を対象とする Ceftizoxime 1日1g と CEZ 2g との二重盲検比較試験が行なわれた。UTI 薬効評価基準による判定での総合臨床効果、細菌尿に対する効果、および主治医による判定での臨床効果、有用性ともに有意 ($p < 0.01$) に Ceftizoxime が優れており、副作用、臨床検査異常値の出現頻度は両剤とも同程度であった。