

第 27 回日本化学療法学会総会 (誌上発表)

期日 昭和 54 年 6 月 7, 8, 9 日

会場 福岡市民会館

会長 百瀬俊郎 (九大教授)

215. T-1551 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について

松原信之・南 新三郎・三橋 進

群馬大学医学部微生物学教室

村岡 拓己・才川 勇

富山化学工業株式会社

目的：新規 Cephalosporin 系薬剤 T-1551 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用につき検討した。

方法：1) MIC 測定は化学療法学会標準法にのっとり行なった。2) MBC 測定は普通ブイヨンを用いた薬剤の 2 倍希釈系列に最終菌濃度が 10^4 cells/ml になるように菌を接種し、1 夜培養後、薬剤無添加 HIA 平板上に 1 白金耳ずつ接種し生菌のないところを MBC とした。

3) 薬剤の細菌増殖曲線におよぼす影響について CEZ, CBPC を対照として検討した。4) β -lactamase に対する安定性については各種 β -lactamase 産生株の粗酵素を用い、活性測定は direct spectrophotometric assay による。5) 感染防禦実験は ICR 系雄マウスに菌液を腹腔内注射し、薬剤を背部皮下投与した。

結果・考察：1) グラム陽性菌 *S. aureus* に対する T-1551 の抗菌力は CEZ より劣ったが、感受性ピークは $1.56 \mu\text{g/ml}$ にあった。グラム陰性菌に対して T-1551 は他剤に比べ強い抗菌力を有し、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および *C. freundii* の感受性ピークはそれぞれ 0.1, 0.2, 0.78, $0.39 \mu\text{g/ml}$ であり CEZ より 3~4 管低い位置であった。また *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *E. cloacae* および Indol(+) *Proteus* に対しても強い抗菌力を有し、各菌種の 70% 生育阻止濃度はそれぞれ 5.19, 19.0, 0.45, $2.90 \mu\text{g/ml}$ であった。特に *P. aeruginosa* に対する T-1551 の感受性ピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ であり CBPC の $50 \mu\text{g/ml}$ と比較し非常に優れた抗菌力を示した。2) *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* の各 25 株について MIC と MBC を比較すると、*E. coli* ではほぼ一致し、他の菌種では 1~2 管 MBC が高かった。3) *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の増殖曲線に及ぼす影響を検討した。*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては MIC で殺菌的に作

用し、*P. aeruginosa* は 2 MIC で完全に殺菌した。以上のことより T-1551 は細菌に対して殺菌的に作用していると思われる。4) T-1551 は各種グラム陰性桿菌の産生する CSase に極めて安定であり、CER を 100 とした相対加水分解速度は 7.0~0.01 であった。また各種、PCase に対しても他の Cephalosporin 類と同様の安定性を示した。この様に β -lactamase に安定なことが強い抗菌力の一因になっていると推察される。5) *E. coli* ML 4707 と *K. pneumoniae* GN 6445 を用いた感染防禦実験で T-1551 の ED₅₀ 値は CEZ よりそれぞれ 12 倍と 7 倍低く、*P. aeruginosa* NC-5 でも CBPC より約 5 倍優れていた。いずれも危険率 5% で有意差が認められた。

このように T-1551 は *in vitro* と同様 *in vivo* においても強い抗菌作用を示した。

216. 臨床材料から分離した各種病原細菌に対する T-1551 の抗菌力ならびに既存の注射用セファロスポリン剤との比較

小酒井 望

順天堂大臨床病理

小栗 豊子

同中検

1. 目的

T-1551 (以下 T と記す) は最近わが国で開発された注射用セファロスポリン剤であり、その抗菌スペクトルは既存のセファロスポリン剤が無効とされている *Pseudomonas*, *Enterobacter*, インドール反応陽性 *Proteus* にも強い抗菌力を有するとされている。私共は臨床材料分離株を用いて、T の抗菌力を既存の注射用セファロスポリン剤と比較検討した。

2. 方法

使用菌株は 1978 年に当院中検において各種臨床材料より分離した菌株を用いた。薬剤感受性測定は本学会標準法に準じて行ない、使用培地は Heart infusion 寒天培地を用いた。なおレンサ球菌は 5% ウマ血液を添加したものを用い、インフルエンザ菌は 5% ウマ血液加チョコレート寒天培地を用いた。接種菌量は T のみ 10^8 /ml

接種, 10^8 /ml 接種を用い, 他剤は後者のみとした。T の比較に用いた薬剤は CEZ, CFX, CXM, CMZ, CMD, CTM, PIPC である。

3. 成績

溶血レンサ球菌ではTの抗菌力はほぼ CEZ と同等であり, CFX, CMZ よりは優れていたが, CXM, CMD, CTM, PIPC よりも劣っていた。肺炎球菌では CEZ に比べTの抗菌力がやや優れていた。インフルエンザ菌ではTの抗菌力が最も優れており, ABPC 耐性株も強い感受性を示した。大腸菌ではTの MIC 分布は2峰性であったが, MIC の小さい群では CTM に次ぎ優れた抗菌力を示した。*Cit. diversus* ではTの抗菌力が非常に優れていたが, *Cit. freundii* では2峰性の MIC 分布を示した。*A. xylosoxidans*, *P. putida* ではTの抗菌力はいずれのセファロスポリン剤よりも優れており, ほぼ PIPC と同等であると思われた。*P. putrefaciens* では MIC の小さい群では PIPC やほかの薬剤よりも小さい MIC を示した。*P. cepacia* ではTの抗菌力は PIPC に比べるとやや劣っていた。*F. meningosepticum* ではTおよびその他の薬剤に対して大きい MIC を示した株が多かった。

4. 結論

Tの抗菌力は溶血レンサ球菌および肺炎球菌ではCEZと大差は認められなかったが, インフルエンザ菌では他のセファロスポリン剤よりも著しく優れていた。非発酵グラム陰性桿菌では, *A. xylosoxidans*, *P. putrefaciens* に対し優れた抗菌力を示した。

217. T-1551 に関する細菌学的評価

西野武志・大槻雅子・尾花芍樹

宮川行正・大井麻美子・平野葉子

谷野輝雄

京都薬大・微生物

今回, 私どもは Cefazolin(CEZ), Cefmetazole(CMZ) を比較薬として, T-1551 に関する細菌学的評価を行い次のような結果を得た。

1) T-1551 は教室保存のグラム陽性菌群, 陰性菌群に対して幅広い抗菌スペクトラムを有していた。グラム陽性菌群の *Staphylococci* では CEZ に比べ劣っているが, CEZ とほぼ同等の抗菌力を示し, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* では CEZ, CMZ より優れていた。またグラム陰性菌群では, CEZ, CMZ より優れた抗菌力を示し, *P. aeruginosa* にも抗菌力を有していた。

2) 種々の臨床分離株に対する感受性分布では, *S. aureus*, *K. pneumoniae* の場合 CEZ, CMZ に比べ劣

っていたが, *E. coli*, *Enterobacter* sp., *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P.morganii*, *P. rettgeri*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* では CEZ, CMZ よりも優れていた。

3) 抗菌力に及ぼす諸因子の影響では, 血清添加により T-1551 の抗菌力は, ほとんど影響されなかったが, 接種菌量により影響を受け, 菌量が高くなると, 抗菌力が悪くなる傾向にあった。培地 pH の影響では, グラム陰性菌の場合, CEZ は酸性側で, T-1551, CEZ はアルカリ側で良好な抗菌力を示した。また培地 pH の影響を殺菌作用により検討したところ, 3 薬剤ともに短時間内の殺菌性は酸性側の方が強く, 20 時間後では, MIC の結果と良く一致して, T-1551, CMZ はアルカリ側, CEZ は酸性側の培地で, 菌の増殖抑制が認められた。

4) *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* を用いて抗菌作用型式を検討した結果, いずれの菌株においても殺菌的に作用することが認められたが, *P. aeruginosa* ではあまり dose response のある殺菌作用ではなかった。また *P. aeruginosa* の場合, 菌量の影響を受けやすく, 作用菌量が 10^8 cells/ml ではほとんど殺菌性は認められなかった。

5) マウス実験的感染症に対する治療効果を, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P.morganii*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* を用いて検討した結果, T-1551 の治療効果は *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* では CEZ, CMZ より優れていたが, *P.morganii*, *P. vulgaris* の一部では CEZ より優れているが CMZ より劣っており, 他の *P. vulgaris* では CEZ, CMZ より劣っていた。また治療効果に及ぼす接種菌量の影響を *K. pneumoniae* を用いて検討したところ各菌量での治療効果は T-1551 が他剤よりも優れていたが, *in vitro* 同様菌量が多くなるにつれ, 効果は悪くなる傾向にあった。

6) *P. aeruginosa* に T-1551 を作用させた時の形態変化について位相差顕微鏡, 走査型電子顕微鏡を用いて観察したところ, 薬剤作用により菌体は著しく伸長化するが, スフェロプラスト化および溶菌等はほとんど観察されなかった。またスフェロプラスト形成能については stabilizer を含む培地で定量化を行ったが, スフェロプラスト形成は認められなかった。

218. T-1551 の嫌気性菌に対する抗菌力

今村博務・小林とよ子・甲畑俊郎

江崎孝行・渡辺邦友・二宮敬宇

上野一恵・鈴木祥一郎

岐阜大学医学部微生物学教室

はじめに：富山化学工業より新しく開発された CEPs である T-1551 の嫌気性菌に対する抗菌力を CET, CEZ および CFX と比較した。

方法：1) MIC の測定：GAM 寒天培地を用い寒天平板希釈法で行なった。使用した菌種は *B. fragilis* group 81, *Fusobacterium* sp. 12, *Clostridium* sp. 31, *Clostridium* 以外の嫌気性グラム陽性桿菌 16, *Peptococcus* sp. 28 および *Peptostreptococcus* sp. 8 の計 176 株である。2) 接種菌量の MIC に及ぼす影響：*B. fragilis*, *F. necrophorum*, *C. perfringens* および *P. asaccharolyticus* について、接種菌量を 10^4 , 10^6 および 10^8 個/ml として MIC の変動を比較検討した。3) β -lactamase 活性：臨床材料由来の *B. fragilis* の各種 β -lactam 系抗生剤に対する β -lactamase 活性を Macroindometric 法で測定した。使用抗生剤は PCG, ABPC, SBPC, CET, CEZ, CFX および T-1551 の計 7 剤である。4) *F. necrophorum* 感染マウスに対する治療効果：*F. necrophorum* マウス皮下腫瘍に対する治療効果を CET および CEZ と比較した。投与量は 1 mg/day/mouse 筋注とした。

成績：1) 一般に *B. fragilis* group は PCs および CEPs に耐性であるが、本剤に対しても 50~100 μ g/ml の MIC であった。本剤の *B. fragilis* group に対する抗菌力は CET および CEZ とほぼ同様で、CFX にやや劣る成績であった。*Fusobacterium* に対しては CET, CEZ および CFX と同様の抗菌力で、全株 6.25 μ g/ml 以下の MIC であった。*C. perfringens* をはじめ、嫌気性グラム陽性桿菌に対しては強い抗菌力を有し、CET, CEZ より優れていた。嫌気性グラム陽性球菌に対しても極めて強い抗菌力を示した。2) *B. fragilis* および *F. necrophorum* は接種菌量に比例し MIC 値が高くなるが、*C. perfringens* および *P. asaccharolyticus* は接種菌量による影響を受けなかった。3) 本剤は CET や CEZ よりも、*B. fragilis* の β -lactamase に対して抵抗することが認められた。4) 実験的マウス皮下腫瘍に対する治療効果は T-1551, CET, CEZ のいずれの投与群においても良くなかった。これは T-1551 の感染菌に対する MIC 値が 6.25 μ g/ml と比較的高い値であるためだと考えられる。5) *F. varium* は 4 代の継代培養

により 12.5 から 100 μ g/ml 以上の耐性となるが、*P. variabilis* は 15 代継代でも 0.78 から 1.56 μ g/ml に上昇したにすぎなかった。6) *F. varium* および *P. variabilis* について T-1551 に対する自然耐性 mutant の分布を検討した。*F. varium* (T-1551 の MIC 6.25 μ g/ml) は 7×10^8 個あたり、*P. variabilis* (MIC 0.78 μ g/ml) は 6×10^8 個あたりの自然耐性 mutant が認められた。

考案：T-1551 の嫌気性菌に対する抗菌力は *B. fragilis* group 以外の嫌気性菌に対しては強い抗菌力を有し、*B. fragilis* group に対しては他の CEPs と同様であった。しかし本剤は *B. fragilis* の β -lactamase に対して、CET や CEZ よりも強い抵抗性を示した。

219. T-1551 に関する薬理学的研究

第 1 報 一般薬理作用

荒谷 春恵・河野 静子

建石 英樹・山中 康光*

広島大学医学部薬理学教室

* 大分医科大学薬理学教室

新しい Cephalosporin 系抗生物質 T-1551 の薬理作用のうち、中枢作用および自律神経等に対する作用を検討した。

1) 中枢作用：マウスを用い、T-1551 の 500~2,000 mg/kg を腹腔内注射し、諸実験は投与 10 分後に検討した。エーテル麻酔およびペントバルビタール睡眠はその時間を、ペントラゾール痙攣および鎮痛作用は反応率とその時間を測定し、自発運動および筋麻痺作用は肉眼的に観察した。いずれの場合も対照群に比べほとんど差はなかった。

2) 循環系に対する作用：ペントバルビタール麻酔ウサギの血圧、呼吸に対し 100 mg/kg 以上の量で血圧上昇作用をみとめ、呼吸には 200 mg/kg までの量は影響を与えなかった。無麻酔ウサギの心電図 (第 II 誘導) に対し 200 mg/kg までの量は棘波の性状および R-R 間隔に変化を与えなかった。摘出モルモット心房標本は Magnus 法により行ない、 2×10^{-8} g/ml までの濃度は振幅および拍動数に影響を与えなかった。摘出ウサギ耳殻血管灌流は Krawkow-Pissemski 法により行ない、 5×10^{-1} g/ml で軽度の血管拡張作用をみとめた。ウサギ腹部皮膚血管透過性は Soudi の方法により行ない、1,000 μ g までの量は血管透過性および透過開始時間に影響を与えなかった。

3) 平滑筋に対する作用：摘出ウサギおよびモルモット腸管は Magnus 法により行ない、摘出ウサギ腸管で

は 10^{-4} g/ml 以上の濃度で筋緊張に対し影響を与えないが、自動運動亢進作用をみとめた。摘出モルモット腸管では 2×10^{-4} g/ml 以上の濃度で筋緊張の上昇作用をみとめた。摘出モルモット気管筋は Magnus 法により行ない、 10^{-8} g/ml までの濃度は筋緊張に対し影響を与えなかった。摘出ラット非妊および妊娠子宮は Magnus 法により行ない、摘出ラット非妊子宮では 5×10^{-8} g/ml で筋緊張に対し影響を与えないが、自動運動抑制作用をみとめた。摘出ラット妊娠子宮に対し 5×10^{-8} g/ml までの濃度は自動運動および筋緊張に影響を与えなかった。

4) ウサギ角膜および結膜に対する作用：ウサギの角膜反射を指標として局所麻酔作用を観察した。 5×10^{-1} g/ml までの濃度は局所麻酔作用および結膜にも充血、浮腫などの刺激作用はみとめられなかった。

5) ラット体重、尿量、尿中電解質排泄量および尿所見に及ぼす影響：ラットに 25~100 mg/kg/day (皮下注射) を 1 回および 7 日間連続適用した際の体重の増加度は対照群と T-1551 適用群との間には差はなかった。Na および K 排泄量は 50 および 100 mg/kg 適用群において対照群および T-1551 適用前に比べ軽度減少した。尿所見では 100 mg/kg 適用群で 3 日目から蛋白の増加がみられたほかはほとんど変化はなかった。

以上の T-1551 の中枢作用および一般薬理作用の最小作用量と最小阻止濃度および人での最高血中濃度とを比較すると、最小作用量はいずれも高濃度であり、T-1551 の臨床応用に際しては、安全性は高いと考えられる。

220. T-1551 に関する薬理学的研究

第 2 報 生体内動態

荒谷春恵・河野静子・建石英樹

禰宜田純子・山中康光*

広島大学医学部薬理学教室

* 大分医科大学薬理学教室

目的：T-1551 の体内動態について、主として吸収、分布および排泄ならびに蛋白結合について検討した。

方法：T-1551 はラットおよびマウスでは大腿筋肉に、ウサギでは大腿静脈に適用した。蛋白結合は遠心限外濾過法 (4°C) で行った。力価は生物学的活性を、胆汁および臍帯血内濃度は paper disk 法で行い、他は全て Cup 法で枯草菌 PCI-217 株を試験菌として測定した。

結果：(1) 体内分布：a. 半減期：ラット—50 mg/kg およびマウス—25~100 mg/kg を筋注ならびにウサギ—50 mg/kg を静注した際の、血清あるいは血漿および

筋肉内 (注射部) 濃度での半減期は、血中ではラット—47.50 分、マウス—31.82~33.82 分およびウサギ—48.81 分であり、筋肉 (注射部) ではマウス—14.0~18.05 分であった。

b. 臓器内分布：ラットおよびマウス—50 mg/kg を筋注した際の、臓器内分布はそれぞれ 15 分を peak として、胆汁>腸管>肝臓>腎臓>血清>心臓>肺臓>脾臓>脳順であった。マウスに 25~100 mg/kg を筋注した際の血清、肝臓、腎臓および筋肉 (注射部) 内濃度では、それぞれ dose-response がみられた。

(2) 尿中排泄：ラット—50 mg/kg (筋注) およびウサギ (ウレタン麻酔)—50 mg/kg (静注) を注射した際の、総尿中排泄率はそれぞれ 15.74% (24 時間) および 23.5% (6 時間) であった。いずれの場合もそのうちの大部分は注射後 2 時間までに排泄された。

(3) 胎仔内移行：妊娠 19 日目のラットに 50 mg/kg を筋注した際の、1 および 2 時間の胎仔内移行は、臍帯血では 2.85 μ g/ml および 2.52 μ g/ml ならびに胎仔血清では 4.50 μ g/ml および 5.75 μ g/ml であり、母体血清内濃度との比は、それぞれ 23.2% および 59.6% ならびに 36.6% および 135.9% であった。胎仔臓器では肝臓を除き、腎臓および肺臓では低値であった。胎盤内濃度は 2.77 μ g/g および 0.35 μ g/g と低値であった。

(4) 体内分布に関与する 1, 2 因子について：

a. 蛋白結合：蛋白結合率はヒト血漿—82.11%、ウシ血清—79.68%、ウシアルブミン—62.52%、ウサギ血清—92.93% およびラット血清—82.56% であった。

b. 分配係数：分配係数は pH 6.5~7.5 において lipid (ラット)/緩衝液では 0.0516~0.3050、クロロホルム/緩衝液では 0.1341~0.4144 であり、いずれの場合も 1 以下であり、水溶性であることがうかがわれた。

考察：以上の結果から、T-1551 は筋肉の注射部位から速やかに吸収され、血中よりの消失が比較的早かった。その際の臓器内分布は、腸管、肝臓、腎臓および胆汁では血清内濃度よりも高かった。尿中排泄は注射後 3 時間までに排泄され、総排泄率は 50% 以下であった。血清蛋白とは比較的よく結合した。

221. T-1551 の免疫学的研究

木村義民・竹内良夫・西村葉子

日本医科大学微生物学免疫学教室

目的：T-1551 の抗原性ないし感作原性を CRT, CEZ および ABPC を対照として比較検討することを目的とした。

方法：1) ウサギに対する抗体産生 FCA の emulsion

を以て過免疫したウサギの血清中における抗体価の推移を検討した。抗体価の測定は、各薬剤に RSA を結合させた抗原を以て感作したヒツジ血球を用いる間接血球凝集反応、同血球凝集阻止反応によって行なうと共に、モルモットの 3hr PCA および同阻止反応によって検討した。

②) モルモットに対するアナフィラキシー・ショックの発来性：体重 250g 前後の Hartley 系雌性モルモットを用い、T-1551・BSA 単独または T-1551・BSA と FCA の emulsion で感作し、最終感作 2～3 週間後に T-1551・RSA を静注しアナフィラキシー・ショックの発来性を検討した。

③) マウスに対する IgE 抗体の産生：雌性 Balb/C マウス（8 週令前後）を用い、T-1551・BSA と水酸化アルミニウム・ゲルで免疫したマウスの血清を SD 系ラットを用いて 48 hr PCA によって IgE 抗体産生の有無を検討した。

④) 試験管内直接クームス試験：T-1551, CER, CET および CEZ について検討した。

成績：1) ウサギにおける抗体産生：T-1551・BSA と FCA の emulsion で過免疫したウサギの血清に T-1551 に対する抗体が産生されていることが、間接凝集反応、モルモットを用いた 3hr PCA titer から実証されたが T-1551 と FCA の emulsion で免疫したウサギには抗体産生は全く認められなかった。

②) 免疫学的交叉性：T-1551・BSA と FCA の emulsion で免疫したウサギでの抗体は間接血球凝集反応、血球凝集阻止反応、3hr PCA および同阻止試験により認められたが、T-1551 の CET, CEZ および ABPC との交叉抗原性はほとんど認められなかった。

③) マウスにおける IgE 抗体の産生：T-1551・BSA と水酸化アルミニウム・ゲルで免疫したマウスの血清では IgE 抗体産生はほとんど認められなかった。

④) モルモットにおけるアナフィラキシー性ショック惹起試験：T-1551・BSA ないしは T-1551・BSA と FCA で感作したモルモットは、T-1551・RSA（ウサギ血清アルブミン結合物）惹起注射によるアナフィラキシー性ショックはみられなかった。

⑤) 試験管内直接クームス試験：T-1551, CER, CET, CEZ について比較検討した。T-1551 によるクームス陽性化の最低濃度は、40 mg/ml で比較試験の結果 CET > CER > T-1551 > CEZ の順に陽性化が強く現われた。

考察：本剤は CER, CET, ABPC とは抗原性を異にしマウスに対する IgE 産生能を欠き、モルモットに対するアナフィラキシー・ショックの発来性を示さぬことから、感作原性は軽微なものと考えられる。

222. T-1551 の一般薬理作用

高井 明・平井剛郎・渡辺 勲
平岩 徹・阿部典生・大森雅春
室田恒夫・中島幸男・中田吉孝
棚田貴久子・泉田 昇・田中啓一
牧野尚子

富山化学工業株式会社総合研究所

T-1551 の一般薬理作用を明らかにするため、中枢神経系に対する作用として、一般行動観察、自発運動、運動協調障害、ベントバルビタール睡眠、抗痙れん作用、鎮痛作用、体温、脳波、催吐作用。運動・知覚神経系に対する作用として、脊髄反射、神経筋接合部、局所麻酔作用。循環器系および自律神経系に対する作用として、呼吸・血圧・心拍数・心電図および後肢血流量、摘出心房、摘出血管、瞬膜、瞳孔。血液に対する作用として、溶血作用、出血時間、血液凝固、血小板凝集、コリンエステラーゼ活性。平滑筋系に対する作用として、摘出・生体位胃腸管運動、小腸内輸送能、摘出子宮・輸精管・気管。その他の作用として、腎機能・電解質排泄、胃液・胆汁分泌、抗炎症作用などについて検討した。

静脈内投与では、次のような作用が認められた。中枢神経系に対しては、500mg/kg で催吐作用（イヌ）、1,000mg/kg で体温上昇、脳波の徐波化（ウサギ）。運動・知覚神経系に対しては、500mg/kg で腓腹筋の単収縮増大（ラット）。循環器系および自律神経系に対しては、125mg/kg で呼吸数増加、アセチルコリンの血圧下降作用増強、500mg/kg で後肢血流量増加、アドレナリンの血圧上昇作用増強（以上イヌ）、瞬膜収縮の抑制（ネコ）、1,000mg/kg で収縮期血圧上昇（ウサギ）。血液に対しては、250mg/kg で血漿コリンエステラーゼ活性低下（ウサギ）、500mg/kg で出血時間延長（マウス）、1,000mg/kg でプロトロンビン時間延長（ウサギ）。平滑筋系に対しては、62.5mg/kg で胃運動亢進（ウサギ）、125mg/kg で回腸運動亢進（モルモット）、1,000mg/kg で小腸内輸送能亢進（マウス）。本剤の胃運動亢進作用は迷切、ヘキサメトニウムおよびマレイン酸クロロフェニラミン前処置の影響をうけなかったが、アトロピンの前処置により完全に抑制された。その他の試験項目では、62.5mg/kg で胆汁分泌亢進（ラット）、500mg/kg で尿量・電解質排泄増加（イヌ）が認められた。

皮下投与では、2,000mg/kg 以下ではほとんど作用が認められなかった。

In vitro 実験では、 10^{-8} g/ml で摘出胃腸管運動の亢進（ウサギ）が認められた。

223. T-1551 の吸収, 分布, 排泄

渡辺泰雄・滝 秀雄・松原信之
林 敏雄・松永清美・保田 隆
才川 勇

富山化学工業株式会社総合研究所

<目的>

T-1551 の生体内動態を知る目的で, 各種実験動物およびヒトを用いて Bioassay による検討を行なった。

<方法>

ICR 系マウス, Wistar 系ラット, ウサギ, ビーグル犬およびアッサムザルを用い, 薬剤投与後の生体内および組織内濃度を *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層ペーパーディスク法あるいはカップ法で測定した。また対照薬としてセファゾリン (CEZ) を用い, 薬剤濃度を *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌として測定した。血清中濃度は M/15 リン酸緩衝液 (以下 PBS と略) または血清希釈標準曲線で, 尿中および胆汁中濃度は PBS 希釈標準曲線で, 組織内濃度は各組織を4倍量の PBS を加え, ホモジナイズ後の上清を PBS 希釈標準曲線により求めた。

<結果>

20mg/kg 投与での血清中濃度は, マウス皮下注では15分後に10 μ g/ml (PBS) を示し, 2時間後には検出限界以下 (0.2 μ g/ml) であった。ラット筋注では15分後に約15 μ g/ml を示し, 4時間後には1 μ g/ml 前後であった。ビーグル犬筋注では30分後に38.1 μ g/ml を示し, 6時間後でも1.1 μ g/ml を示した。これらマウス, ラット, イヌの血清中濃度は対照の CEZ より低濃度で推移し, 静注でも同様な結果が得られた。一方ウサギ筋注30分後に72.3 μ g/ml を示し, 4時間後も2.6 μ g/ml であり, サルでは筋注1時間後に115 μ g/ml を示し, 8時間後でも4.8 μ g/ml を示した。ウサギ, サルでは CEZ より高濃度持続的に推移し, これは静注でも同様であった。ヒトでは1,000 mg 筋注1時間後に78.0 μ g/ml を示し, 6時間後も21.0 μ g/ml と高濃度かつ持続的な推移を示した。

ラット, ウサギ, イヌ, サルの尿中および胆汁中回収率は, 尿中でそれぞれ13.8, 48.8, 59.5, 57.0% であり, 胆汁中でそれぞれ79.0, 16.8, 8.6, 21.3% を示し, その排泄には動物種差が認められた。またヒト尿中回収率は34.6% を示し, ヒトはラットと同様胆汁排泄型を示すものと考えられる。マウス皮下注, ラットおよびウサギ筋注後の組織内濃度は肝臓, 腎臓, 血清, 肺で高く, CEZ と同様の傾向を示した。

224. T-1551 の利尿剤併用による腎毒性

米田豊昭・岩崎信一・佐藤 盛
中川重仁・林 智栄・高井 明
富山化学工業株式会社総合研究所

Glycerol (G) と利尿剤 furosemide (F) を皮下投与して前処置したラットに対して, T-1551, CET, CEZ それぞれ1,000mg/kg を静注し, 24時間経過後に腎に対する作用を比較検討した。また, それぞれの検体の1,000mg/kg 単独静注投与についても同様に検討した。

1) 薬剤注射後24時間にわたって採取した尿中のリゾチーム活性は, G+F 前処置ラットでは, CEZ>CET>T-1551 の順に増加していたが, 単独注射ではいずれの検体とも, 尿中リゾチームの活性上昇は認められなかった。

2) 検体注射24時間後に採取した血清中のBUNは, G+F 前処置群で, CEZ>CET \geq T-1551 の順に増加していた。しかし, 単独注射群におけるBUNにはすべて異常がなかった。

3) 血清クレアチニンの増加が, G+F 前処置群で CET>CEZ \geq T-1551 の順でみられた。しかし, 単独注射群では, いずれの検体とも増加がみられなかった。

4) 腎の組織学的検査では, G+F 前処置群で, 腎皮質尿細管上皮の急性尿細管壊死の像が認められ, その程度は CET \approx CEZ \geq T-1551 であった。しかし, CET, CEZ, T-1551 と単独投与群においては組織学的異常を認めなかった。

225. 新セファロsporin系抗生物質 T-1551 の研究

加藤康道・斎藤 玲・中山一朗
富沢磨須美・木下与四男・石川清文
篠原正英・今村宏嗣

北大第2内科並関連病院

松宮 英視・佐藤 清
北大病院中央検査室

新しい半合成セファロsporinである T-1551 の臨床評価を行なうため次のような検討を加えたので報告する。

1) 臨床分離緑膿菌に対する抗菌力

本院中検で分離した緑膿菌200株の抗菌力を測定した。接種菌量10⁸/ml では感受性分布のピークは12.5 μ g/ml にあり, 0.78~>400 μ g/ml まで広い分布を示した。また10⁶/ml では6.25 μ g/ml にピークがあり,

0.39~>400 μ g/ml に分布した。

2) 点滴静注時の血中濃度および尿中排泄

著明な腎機能障害のない症例に本剤を 1g または 2g 投与し、その体内動態を調べた。1g 1時間点滴静注群では終了時 200~95 μ g/ml, 2時間値 78~38 μ g/ml, 6時間値 10 μ g/ml 前後に低下したが、1例で高濃度を持続した。2g 投与例では血中濃度は上昇し dose response がみられた。血中半減期は 4~1.2 時間と個人差が大きかったが、平均 2 時間前後となった。尿中濃度は 1g 投与時に個人差がみられたが、排泄率は 16.3~22.5% (平均 20.5 \pm 1.9%) で他のセファロスポリンに比し低値であった。2g 投与時も濃度は高く、排泄率も類似の値を示した。

3) 臨床例の治療効果

19 例の各種内科感染症に本剤を投与して治療効果を検討した。症例は高齢者が多く、また 8 例が基礎疾患を持つ例であった。呼吸器感染 6 例は肺炎 2 例、慢性気管支炎 3 例などで *Haemophilus*, *Pneumococcus*, *Ps. aeruginosa* などが検出されたが、細菌学的に全例有効で臨床的にも有効であった。胆道感染 4 例は有効 2, 軽快 2 で、2 例に菌交代がみられた。尿路感染 7 例はいずれも有効、腹膜炎の 1 例は有効とも考えられ、F. U. O. (UTI) の 1 例も有効であった。とくに *Ps. aeruginosa* の検出された 4 例はすべて菌が陰性化した。結局臨床的に有効以上 15, 軽快 2, 不明 2 (有効?) であった。

1 例に 7 日目から発疹、発熱が出現し肝機能障害を認め投与中止されている。また 1 例では ALP, トランスアミナーゼ軽度上昇を認めた。この症例は投与中に IP, DIC を施行されている。2 例に RBC, Hb, Ht 値の軽度低下を認めた。この内 1 例は脱水のためとも考えられまた他の 1 例は MCF 値 640 倍の肺炎例である。

以上、本剤は緑膿菌にも抗菌力を示し、臨床例での血中濃度は高く血中半減期も長い。また臨床例で 15/17 の有効率を示し、緑膿菌の検出された 4 例はすべて除菌効果を認めたので臨床的に有用性があると考えられる。しかし副作用時に肝などに対しては今後どの程度の影響があるかさらに検討を重ねる必要があろう。

226. T-1551 の細菌学的、臨床的検討

木村 武・天野克彦・肥田敏比古
白井康雄・吉江研一・大島俊克
岩手医科大学第 2 内科

吉田 司・田村豊一・矢追博美
県立中央病院呼吸器科

是 川 隆 一
県立大船渡病院第 3 内科

大 橋 康 邦
総合花巻病院第 1 内科

川名 林治・牧野 正人
岩手医科大学細菌学教室

吉 田 武 志
岩手医科大学中央臨床検査室

新しいセファロスポリン系抗生剤 T-1551 の臨床分離株に対する抗菌力および臨床効果について検討した。

1. 抗菌力

各種臨床分離株に対する抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い測定した (接種菌量 10⁸ cells/ml)。

Staph. aureus 207 株ではビークが 0.78~1.56 μ g/ml, *E. coli* 179 株では 50% 以上が 3.13 μ g/ml 以下, *K. pneumoniae* 140 株では 50% 以上が 1.56 μ g/ml 以下, *Proteus group* ではビークが 1.56~3.13 μ g/ml, *Serratia* 143 株では 23% が 1.56~6.25 μ g/ml で、65% は 100 μ g/ml 以上, *Ps. aeruginosa* 122 株では 48% が 25 μ g/ml 以下の抗菌力を示した。

2. 臨床効果

対象は肺炎 17 例 (胸膜炎合併 1 例), 肺化膿症 1 例, 急性気管支炎 2 例, 慢性気管支炎 1 例, 尿路感染症 2 例, 急性胆のう炎 1 例の計 24 例である。投与量は 1 日 2~4g, 投与期間は 7~30 日, 総投与量は 16~94g であった。臨床効果は著効 2 例, 有効 19 例, やや有効 1 例, 無効 2 例であった。無効例の 1 例は脳梗塞後遺症例でバルーンカテーテルを留置しており, *Ps. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staph. epidermidis* の混合尿路感染をおこしており T-1551 に対する MIC はそれぞれ 50 μ g/ml 以上であった。他の 1 例は慢性気管支炎例で起炎菌不明であった。

副作用として GOT, GPT 上昇例が 2 例, 発疹が 2 例に認められた。

227. T-1551 の臨床分離菌に対する抗菌力および臨床応用

荒井澄夫・西岡きよ・本田一陽
会田 博・滝島 任

東北大学医学部第一内科

〔目的, 方法〕 T-1551 の臨床応用を検討する目的で呼吸器感染症喀痰より 10^7 /ml 以上分離され, その病原性が強く示唆された分離菌に対する本剤の MIC を測定すると共に臨床効果および副作用について検討したので報告する。

抗菌力の測定は化学療法学会標準法により行ない, 接種菌量は 10^6 /ml とした。使用菌は, *H. influenzae* 50 株, *E. coli* 76 株, *Klebsiella* 50 株, *Serratia* 49 株, *Enterobacter* 49 株, *P. aeruginosa* 100 株である。

臨床投与例は肺炎 6 例, 慢性呼吸器感染症の増悪期 8 例, 尿路感染症 1 例である。起炎菌別では *H. influenzae* 3 例, *P. aeruginosa* 4 例, *Klebsiella* 1 例, *Staphylococcus* 2 例, *E. aerogenes* 1 例, 起炎菌不明 4 例である。投与方法は, 1 日 2 回の主として点滴静注法による。臨床効果の判定は自覚症状, 臨床検査成績, 起炎菌の消長を指標としこれら所見が 3~4 日以内に消失したものを著効, 7 日以上を要したものを有効, 自覚症状, 起炎菌の減少を認めるも明らかな検査成績の改善を認め得なかったものをやや有効と判定した。

〔結果〕 抗菌力: 本剤は *H. influenzae*, *P. aeruginosa* に対して強い抗菌力を示した。すなわち, $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ で *H. influenzae* の 82% の株が, また *P. aeruginosa* では $3.13 \mu\text{g/ml}$ で 58% の株が増殖を阻止された。また *Serratia*, *Enterobacter* にも有効であった。尚 *E. coli*, *Klebsiella* に対しても低濃度で増殖を阻止した。このことから従来の Cephalosporin 系抗生物質に比し, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter* に対しても強い抗菌力を有することが特色と考えられた。

臨床成績: *H. influenzae* 感染症では 3 例全例著効であり, また *P. aeruginosa* 感染症では 4 例全例に菌の消失を認め, 有効と判定した。その他 *Klebsiella*, *Staphylococcus* 感染症にも有効に作用した。

副作用: 本剤投与は 7 日より 190 日におよび, その総量は 21~1,146g に達したが, いずれの時点でも肝機能, 腎機能, 末梢血液の異常所見, 自覚症状, 発疹, 発熱等の症状の発現は認められなかった。尚皮内反応で陽性を示した症例が 1 例に認められた。

〔考察, 結論〕 本剤は呼吸器感染症の起炎菌として重

要な位置を占める *H. influenzae* のみならず難治性呼吸器感染症の起炎菌として重要な *P. aeruginosa* に対しても試験管内で強い抗菌力を示し, 実際の臨床効果も充分に認められた。尚 *P. aeruginosa* 感染症の長期投与例は薬剤中止により *P. aeruginosa* の感染, 血沈の亢進, 呼吸困難の症状が出現する症例である。呼吸器感染症 14 例中著効 4 例, 有効 7 例その他の感染症 1 例は著効例であった。

228. T-1551 に関する基礎的臨床的研究

青沼清一・渡辺 彰・富樫秀生
佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳
東北大学抗酸菌病研究所内科

目的, 方法: 新しいセファロsporin系抗生物質 T-1551 は広範囲の抗菌スペクトラムを有し, 特にグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し, また従来のセファロsporin 剤では無効な *Pseudomonas aeruginosa* に対しても SBPC, CBPC より強い抗菌力を示す。我々は本剤の基礎的臨床的研究として以下の検討を行なった。

1) 主に喀痰由来の臨床分離 *S. aureus* 12 株, *Ps. aeruginosa* 32 株, *Kleb. pn.* 38 株, *E. coli* 44 株, *Enterobacter* 4 株に対する MIC を原液および百倍希釈液接種で CEZ, CEX, SBPC, GM と比較検討した。

2) 呼吸器感染症 22 例に本剤を投与して臨床効果および副作用を検討した。

結果: 1) MIC を百倍希釈液接種でみると, ① *S. aureus* は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し, CEZ より 3 段階劣り CEX と同等であった。② *Ps. aeruginosa* は $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを有していた。③ *Kleb. pn.* は $0.2 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し CEZ より 3 段階優れていた。④ *E. coli* は $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し CEZ より 1 段階優れていた。⑤ *Enterobacter* では 3 株が $0.78 \mu\text{g/ml}$, 1 株が $6.25 \mu\text{g/ml}$ と良好な感受性を示した。

2) ①呼吸器感染症 22 例のうち, 本剤単独投与例は 14 例であり, 他剤と併用した例が 8 例であった。1 日投与量は 1 例が $2\text{g} \times 3$ 回で, 他は $2\text{g} \times 2$ 回であり, 投与方法は全て点滴静注であった。投与日数は 14~75 日間であった。単独投与例での臨床効果は著効 5 例, 有効 6 例, やや有効 3 例で, 有効以上の改善率は 14 例中 11 例, 78.6% であった。疾患別に分けると, 肺炎 4 例中著効 3 例, 有効 1 例, びまん性汎細気管支炎の 1 例は有効, 陳旧性肺結核および囊胞性肺気腫に肺炎を合併した 1 例は有効, 肺癌 2 次感染 4 例中有効 2 例, やや有効 2 例であった。他の抗生物質との併用例は, いずれも本剤投与以前から GM, DKB, AMK, DOTC 等を投与されていて

無効であった症例に本剤を追加投与して併用しており、重症の難治性感染症が殆んどである。臨床効果のうちわけは有効2例、やや有効3例、無効3例であった。疾患別に分けると、びまん性汎細気管支炎の1例は有効、肺結核混合感染2例は共に無効、肺癌2次感染5例中有効1例、やや有効3例、無効1例であった。

③喀痰分離菌に対する菌消失効果は、*Str. pn.* 1/1, *Kleb.pn.* 3/5, *H. inf.* 3/3, *Ps. aeruginosa* 1/3, *E. coli* 0/1, *Enterobacter* 1/1 であった。菌交代現象は6例にみられたが、*Ps. aeruginosa* から *Ps. maltophilia* に交代した1例を除いて臨床症状の増悪はなく改善を得ている。

④副作用は3例に認められ、GOT 軽度上昇1例 (AM K 併用例)、下痢1例、drug fever 1例であった。なお後者2例は本剤単独投与例である。

229. T-1551 に関する臨床的研究

関根 理・薄田芳丸・青木信樹
若林伸人・林 静一・渡辺京子
信楽園病院内科

清水 武 昭
同 外科

新 Cephalosporin 系抗生物質 T-1551 について、腎機能障害患者に投与したときの血中濃度と尿中回収率を測定し、また 38 例の感染症例に使用したのでその成績を報告する。

1. 腎機能障害時の血中濃度と尿中回収率

Ccr 745 ml/min の腎機能軽度障害例、49.3, 32.9 ml/min の中等度障害例、5 ml/min 以下の尿毒症例2例について、T-1551 1,000 mg を one shot 静注したあとの血中濃度と、6時間までの尿中回収率を測定した。測定は *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層カップ法で行ない、標準曲線を血中濃度は Monitrol I, 尿中濃度は pH 6.0 の PBS により作成した。

中等度障害例では 30 分後から、他は 1 時間後から血中濃度を測定したが、peak は夫々 30 分後、1 時間後であり、尿毒症例では 90 μg/ml と高値を示した。Ccr 32.9 ml/min までの 3 例では有意の差は認められなかった。全例血中濃度の低下は比較的緩徐で、尿毒症の K. R 例がやや高値であった他は 4 時間値、6 時間値で有意の差はみられず、24 時間後は全例測定不能であった。

尿中濃度は尿毒症例では上昇せず、中等度障害例、軽度障害例でもさほどの高値を示さなかった。6 時間後までの尿中回収率は尿毒症例で 2.0, 0.37% と低く、他の障害例でも 30% 以下であった。

血中濃度および尿中回収率の成績は、本剤が腎を主排泄路とする薬剤でないことを裏付けており、他の同系統薬剤よりも腎機能障害の影響が少ないといえることができる。

2. 臨床成績

呼吸器感染症 20 例、肝・胆道感染症 9 例、尿路感染症 3 例、不明熱 4 例、敗血症、化膿性筋炎各 1 例、計 38 例に使用した。急性 3 例、慢性 1 例、計 4 例の腎不全例が含まれている。投与量、方法は腎機能に関係なく 1 回 1~2g を 1 日 2 回血管内に投与することを原則とし、重症度、補液の有無等により投与量、方法を変更した。

著効 5, 有効 19, やや有効 4, 無効 7, 判定不能 3 例の結果であった。呼吸器例では 20 例中著効 2, 有効 10, やや有効 3, 無効 4, 判定不能 1 であり、肝・胆道例は 9 例中著効 2, 有効 5, 無効 1, 判定不能 1, 尿路その他の例では 9 例中著効 1, 有効 4, やや有効 1, 無効 2, 判定不能 1 であり、肝・胆道系の有効率の高ことが明らかである。

発疹、発熱、悪心、嘔吐などの臨床的な副作用はみられなかった。投与前後の臨床検査値を比較した範囲では Transaminase の上昇 2, 好酸球増多 1 例の異常値発現をみた。

230. T-1551 の使用経験

山作房之輔・鈴木 康稔
水原郷病院内科

目的：

緑膿菌や Indol(+) *Proteus* などに従来の Cephalosporin 剤より強い抗菌力を有する新しい Cephalosporin である T-1551 を 10 名に用い臨床効果を検討した。

投与方法：

1 日量は 1g ずつ 2~3 回の筋注、あるいは点滴を原則としたが、必要に応じ 1 回量を 0.5g, あるいは 2~3g に増減した。

成績：

症例の内訳は胆嚢炎で敗血症疑 1 例、上部消化管出血に合併した腹膜炎疑 1 例、肺炎 2 例、肺癌 2 次感染 1 例、尿路感染症 5 例であった。

敗血症の合併を疑われた胆嚢炎例は本剤 1g ずつ 3 回点滴 3 日間、2g ずつ 3 回点滴 3 日間の治療に対して全く解熱せず、3g ずつ 3 回に増量して 3 日目に解熱した。本例は計 154g 用いた時に発疹を生じ、症状も消失しており治療を終了した。約 10 日後に胆嚢別出を行ない術中の胆嚢内胆汁から *Klebsiella* 多数を認め、起炎菌と考えられた。腹膜炎疑例は 5 日後に解熱、CRP、白

血球の正常化をみて有効であった。肺炎の2例中1例は症状、胸部レ線像が改善して有効であったが、1例はレ線像増悪し、無効であった。肺癌2次感染例は胸部レ線の感染巣陰影は改善したが、喀痰中緑膿菌は不変で、やや有効とした。尿路感染症5例中4例は基礎疾患があり、起炎菌は *E. coli*, *Klebsiella*, Indole 陰性、陽性の *Proteus* であったが、全例に有効であった。この中には慢性腎不全で Cr 5.2 ml/min の *P. morganii* 感染例もあったが、1日量 500 mg ずつ2回筋注で有効であった。

以上、各例で実施し得た範囲の臨床検査値は、1例に治療終了時の好酸球が14%に増加した以外、異常を認めなかった。

231. T-1551 の臨床的検討

藤井俊宥・相馬 隆・安達正則
今高国夫・河合美枝子・滝場久志
中野正人・岡山謙一・勝 正孝
国立観ヶ浦病院内科

青柳昭雄・柳内 登・高浪 巖
国立療養所晴嵐荘病院内科

中山昇二
国立療養所村山病院内科

新しく開発されたセファロスポリン系薬剤 T-1551 について、臨床的検討を行った。投与量は1日 2.0~4.0 g とし、投与方法は点滴または静注とした。

対象患者は呼吸器感染症 25 例、尿路感染症 9 例、胆道感染症 2 例であった。なお、肺炎例ではマイコプラズマ肺炎でないことは、血清学的に確認した例である。

効果では、急性気管支炎 3 例中 2 例、慢性気管支炎 7 例中 5 例に有効であった。肺炎の 11 例、膿胸の 4 例はいずれも有効であった。尿路感染症 9 例中 7 例は基礎疾患を有しており、急性腎盂腎炎 3 例中 2 例、慢性腎盂腎炎 6 例中 5 例に有効であった。胆のう炎 2 例は全例有効であった。

以上の結果から、呼吸器感染症は 25 例中 22 例に有効で、有効率 88% であった。

特に、肺炎、膿胸例では全例に有効であったことは注目された。膿胸例では 4 例中 1 例はドレナージを行ったが、他の 3 例は外科的処置をせず、14 日から 65 日の治療で軽快した。

尿路感染症では、9 例中 7 例に有効で、有効率は 77.8% であった。

全体の有効率は 36 例中 31 例に有効で、86.1% の高

率であった。

菌別効果であるが、呼吸器感染症では、ほぼ純培養で検出されたものを一応原因菌とした。尿路感染症では 1 ml 中 10^8 個以上のものを原因菌とした。

混合感染例もあるので、これらを含めると *Pseudomonas* 8 件、*E. coli* 4 件、*Klebsiella* 2 件、*Acinetobacter* 1 件、*Citrobacter* 1 件、*Staph. aureus* 1 件、計 17 件であった。

Pseudomonas 8 件中、2 件は MIC 200 μ g/ml 以上と 100 μ g/ml であったが、これらは菌の消失をみた。前者は呼吸器感染症、後者は尿路感染症であった。*Pseudomonas* 8 件中 6 件が有効であった。*E. coli* 4 件中 3 件が有効で、無効の 1 件は *Pseudomonas* と *E. coli* の混合感染であった。*Klebsiella* 2 件中 1 件に有効であり他の *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Staph. aureus* はそれぞれ有効であった。

副作用では発熱 2 例、発熱および発疹が 1 例、GOT, GPT, Al-P, 好酸球の上昇が 1 例、計 4 例が認められた。これらの症例は本剤投与中止後いずれも正常化した。

なお、本剤の皮内反応が陽性で使用不可能の例はなかった。

232. T-1551 にかんする臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斎藤 篤
嶋田甚五郎・大森雅久・柴 孝也
山路武久・井原裕宜・北条敏夫
東京慈恵会医科大学第二内科

新合成 Cephalosporin 剤の T-1551 について、臨床的検討を行い、以下の成績をえた。

抗菌力：臨床分離の *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* 各 50 株、および *E. cloacae* 12 株、*S. marcescens* 13 株に対する T-1551 の MIC を接種菌量 10^6 cells/ml の 1 白金耳で、日本化学療法学会標準法に準じた平板着積法によって測定した。

P. aeruginosa に対しては 1.56~12.5 μ g/ml の間に 80% の分布を示し、その peak は 3.13 μ g/ml であり GM とほぼ同等のすぐれた感染性を示した。*K. pneumoniae* には ≤ 0.2 ~6.25 μ g/ml に 82% の分布を示し、その peak は 0.2~0.39 μ g/ml で CEZ とほぼ同等、*E. coli* には ≤ 0.2 ~3.13 μ g/ml に 80% の分布を示し、CET, CEZ より 3~4 段階すぐれていた。*E. cloacae* には ≤ 0.2 ~6.25 μ g/ml に 75% の分布を示し、CEZ にくらべすぐれた感受性を示した。*S. marcescens* には 13 株が 3.13 μ g/ml 以下の MIC を示したが、7 株

は $\leq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布した。しかし CET, CER, CEZ は 13 株すべてが $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC 分布であった。

吸収, 排泄: 健康成人 3 例に T-1551 1,000 mg を 1 回静注した際の血中濃度および尿中濃度を CEZ との cross over 法により検討した。本剤, CEZ 静注後 5 分の血中濃度はそれぞれ $110.53 \pm 12.38 \mu\text{g/ml}$, $81.00 \pm 8.57 \mu\text{g/ml}$ で, 以後, 前者では 2.15 時間, 後者は 1.48 時間の血中半減期をもって減少した。注射後 12 時間までの本剤, CEZ の尿中回収率は, それぞれ 40%, 75% であり, 本剤の尿中排泄量は CEZ よりも低い傾向にあることが伺われた。なお本剤, CEZ の最高尿中濃度は, それぞれ $2,350 \sim 3,100 \mu\text{g/ml}$, $3,150 \sim 7,800 \mu\text{g/ml}$ であった。慢性腎不全患者 1 例に本剤 1,000 mg 1 回静注した際の 30 分後の血中濃度は $222 \mu\text{g/ml}$ であり, 健康成人のそれに比して高値をとるとともに, 血中半減期は, 12.96 時間とかなりの延長が認められた。

臨床成績: 敗血症 2 例, 呼吸器感染症 14 例, 尿路感染症 16 例, 胆道感染症 7 例, 腹膜炎, 咽後膿瘍各 1 例の計 41 例 (男 22 例, 女 19 例) に本剤を使用し, その臨床効果を検討した。本剤の使用量は 1 日量 1~4 g であり, これらを 2~3 回に分割し, 主として静注または点滴静注使用したが, 数例には筋注使用も行った。使用期間は 3~37 日間である。

効果判定可能症例は 39 例であり, 有効 30 例, 無効 9 例, 有効率 76.9% の結果をえた。疾患別有効率は呼吸器感染症 71.4%, 尿路感染症 80.0%, 胆道感染症 83.3% であった。細菌学的効果は原因菌の確定ないしは推定しえた 31 株中 26 株 (約 86%) が消失し, そのうち, *E. coli* 13 株はすべて, *K. pneumoniae* は 8 株中 7 株, *P. aeruginosa* は 5 株中 3 株がそれぞれ消失した。

副作用は 41 例中 1 例に発疹が認められ, 検査値の異常は好酸球増多 1 例, GOT および GPT の軽度上昇各 1 例の計 3 例であった。

233. T-1551 に関する基礎的臨床的研究

国井乙彦・深谷一太・小松 喬

東大医科研内科

真下 啓 明

東京厚生年金病院

新しい国産のセファロスポリン誘導体 T-1551 について行なった検討成績を報告する。

臨床材料分離各種グラム陰性桿菌に対する本剤の MIC を日本化学療法学会法に準じて測定した。ブイオン 1 夜培養原液接種時とその 100 倍希釈液接種時の MIC の差は平板 1 枚程度のものが大部分であった。緑膿菌に対す

る MIC は 100 倍希釈液接種で $1.6 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ の間に被検 29 株すべてが分布した。100 倍希釈液接種時の MIC はすべての菌株で $25 \mu\text{g/ml}$ 以下であった。大腸菌とクレブシエラについて CEZ および HR 756 の MIC との間の相関をみると, CEZ より明らかにすぐれていたが, HR 756 よりはやや劣る成績であった。

CCl₄ による急性肝障害および肝硬変ラットを用い本剤 40 mg/kg 筋注時の血中濃度および胆汁中・尿中排泄を健常ラットと比較した。血中濃度は硬変群で高かった。胆汁中排泄は障害群はともに健常群より低く, 4 時間までの回収率は健常群 57% に比し, 急性障害群 23%, 硬変群 16% であった。尿中排泄は反対に障害群で多かった。本剤の胆汁中排泄はセファロスポリン系抗生物質中でもっとも多いものに属し, 肝障害動物においても減少はするが, なお最低の硬変群において $430 \sim 690 \mu\text{g/ml}$ を示した。

臨床的には敗血症疑い 2 例, 緑膿菌を $10^8/\text{ml}$ 以上留置カテーテル尿より検出した尿路感染 1 例, 胆道感染疑い 1 例の 4 例に用いた。尿路感染例では筋注で用い, 7 日後菌陰性となり有効と判定された。他の 3 例は点滴静注を行ない, 有効 1, やや有効 2 の成績であった。1 例に 8 日目両前腕から手掌に紅斑を生じ, 投与中止後消退した。

234. T-1551 の基礎的臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・福井 洗

鈴木達夫・小山 優・本島新司

東京共済病院内科

横 沢 光 博

同 検査科

新しく開発された Cephalosporin 剤 T-1551 について基礎的臨床的検討を行ったので報告する。

抗菌力: 各種グラム陰性桿菌に対する T-1551 の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い接種菌量は $10^8/\text{ml}$ を用いて CEZ, CMZ と比較検討した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Serratia*, *P. mirabilis* に対しては CEZ, CMZ よりすぐれ, *P. aeruginosa* に対しては $3.13 \mu\text{g/ml}$ が peak で, PIPC と同程度の抗菌力を示したが CFS より若干劣った。*H. influenzae* に対しては本剤の MIC はすべて $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ で ABPC, CMD よりかなり優れていた。

吸収排泄: 本剤投与後の血清中濃度, 尿中濃度, 胆汁中濃度, 喀痰中濃度を測定した。3 例で本剤 1 g 静注時の血清中濃度, 尿中排泄率を CEZ のそれと cross over で比較した。血清中濃度は 15 分後で本剤 $191 \mu\text{g/ml}$,

CEZ 164.7 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後本剤 104.7, CEZ 88.7, 6時間後で本剤 16.5, CEZ 9.1 で, 本剤の half life は 128 分, CEZ は 95 分であった。尿中回収率は 24 時間までに本剤 36.5%, CEZ 101.4% であった。胆道感染症の患者において 1g 点滴 (2時間) 後の血清中濃度を測定したが, 1時間後 120, 2時間後 168 $\mu\text{g/ml}$ を示した。同一患者に 1g 静注後の胆汁中濃度を測定したところ 2時間後において 105.3 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度を示した。他の胆のう炎患者においては 1g 静注後, 血清中濃度は 1時間後 96.0, 4時間後 29.1, 6時間後 28.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 胆汁中濃度は 1時間後 540, 1.5時間後 800 $\mu\text{g/ml}$ を示した。3例の慢性気道感染症において喀痰中濃度を測定したが, 1例において 2g 点滴後 8.2 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度を検出したが他の 2例は 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

臨床成績: 本剤による治験例は 22 例で RTI 13 例, BTI 7 例, UTI 2 例である。RTI 13 例のうち, 肺炎は 6 例のうち 2 例は膿胸を伴う重症例であったが, 1日 4~6g 1カ月以上の投与で治癒した。肺炎 6 例中 5 例に有効で, 慢性気道感染症を含む他の 7 例は有効 3 例, 無効 4 例であった。BTI 7 例のうち, 臨床症状のあったもの 5 例はすべて有効であった。UTI 2 例は, 両例とも臨床的には有効で留置カテーテルの他の 1 例は細菌学的には無効であった。副作用としては発疹が 1 例あったのみで, 検査所見においても異常をきたしたものはなかった。

まとめ: 本剤は従来の Cephalosporin 剤よりもさらに広範囲なスペクトルをもつ上に, グラム陰性桿菌に対しては抗菌力がすぐれており, 血中濃度の peak および持続においても CEZ よりすぐれ, 胆汁排泄も多く, 副作用も少ないので各種感染症に有用性のある新抗生剤と思われる。

235. 呼吸器感染症に対する T-1551 の臨床効果の検討

渡辺一功・森 健・泉 昭

日比野順子・池本秀雄

順天堂大学内科

目的: 新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質 T-1551 はグラム陽性菌である黄色ブドウ球菌には, Cefazolin(CEZ) よりおとるが, その他には CEZ なみである。一方グラム陰性菌には広範囲なスペクトルをもち, 特にグラム陰性菌のなかでも *Pseudomonas*, *Enterobacter* およびインドール陽性 *Proteus* に対して CEZ, Cephalothin (CET) よりすぐれ, さらに *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* にも強い抗菌力をもち,

Bacteroides にも CEZ, CET なみの抗菌力をもつという。

今回, 呼吸器感染症に本剤を使用し臨床効果, 副作用などを検討したので報告する。

対象となった呼吸器感染症例はのべ 8 症例で, 内訳は肺炎 5 例, 気管支拡張症 1 例, びまん性汎細気管支炎 1 例の計 7 症例であるが, 気管支拡張症例には 2 回にわたり時期を異にして本剤を投与した。

投与方法: 原則として本剤 2g を 5% 糖液または電解質液 200ml に溶解し, 2時間の点滴静注で 1日 2回投与した。1例では症状改善後に本剤 1g を同様の方法で 1日 2回点滴静注をした。本剤の投与期間は 11日より 31日にわたり, 総投与量は 44g より 124g である。

成績: 臨床効果は着効 3 例, 有効 4 例で, びまん性汎細気管支炎の 1 例がやや有効という結果であった。とくに気管支拡張症の症例は喀痰より *Haemophilus influenzae* が常時分離されていたが, 本剤の投与により速やかな自・他覚症状の改善, 菌の消失を見た着効例である。

皮内反応は全例陰性であったが, 帝王切開後に肺炎をおこし無気肺を伴った 35 才の女性症例で本剤投与 11 日後に S-GOT 33 u \rightarrow 100 u, S-GPT 23 u \rightarrow 58 u と上昇したが, 他には特記すべき副作用は認められなかった。

結論: 本剤は基礎的検討において *Haemophilus influenzae* をはじめとするグラム陰性菌に有効であることが指摘されていたが, 臨床治験をおこなった結果, *Haemophilus influenzae* をはじめとする呼吸器感染症に今後有望なセファロスポリン系薬剤と考えられる。

236. 呼吸器感染症 11 例における T-1551 の治療効果

谷本普一・中田絃一郎・守永真一

虎の門病院呼吸器科

岡野 弘・滝沢 正子

同 細菌検査室

研究目的

呼吸器感染症における T-1551 の治療効果, 投与量, 副作用などを検討することを目的とした。

対象患者

急性肺炎 2 例, 気道感染症 9 例, 計 11 例である。後者の基礎疾患は, すべてびまん性汎細気管支炎である。性別は男性 7 例, 女性 4 例である。年齢は 24~77 才まで, 平均 51.5 才である。

研究方法

T-1551 2g を 5% ブドウ糖液 100 ml に溶解し, 60 分

間で点滴静注し、これを1日2回施行した。なお1例のみは、0.5gを1日2回筋注した。投与回数は、原則として治療効果を認めるのに十分な期間とした。実際の投与期間は8~24日、平均19.9日、平均総投与量は、51.1gであった。

成績

急性肺炎2例では、CEZとMinocyclineに無効の1例に著効を示し、1例はやや有効であった。びまん性汎細気管支炎の気道感染9例では、著効2例、やや有効3例、無効4例で全例の有効率はやや有効以上が11例中7例63.6%であった。検出菌別にみると、菌を検出し起炎菌とみなすことのできたものは9例あり、その治療成績は*Haemophilus influenzae*では2例全例著効を示した。このうち1例はすでに、ABPC、TCをそれぞれ2週間使用し、無効であった例である。*Pseudomonas aeruginosa* 6例ではやや有効が2例(うち1例はMIC 25 μ g/ml)のみで、他の4例(うち2例はMIC >100 μ g/ml)は無効であった。これらの緑膿菌感染例は、T-1551使用前にSBPC、GM、AMKなどを1ヵ月以上使用している。同定不能のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌1例ではやや有効を示した。

副作用

1例に3度期間を異にして使用したが、その3度目(1度目からの使用通算期間23日目)に下痢と発熱が認められた。しかし投与を中止し、速やかに下熱した。生化学および血液検査では異常値を示したものはなかった。

結論

- 1) T-1551は急性肺炎2例、びまん性汎細気管支炎の気道感染9例に63.6%の有効率を示した。
- 2) 起炎菌別効果では*H. influenzae*気道感染のびまん性汎細気管支炎2例全例に著効を示した。*P. aeruginosa*では奏効するものが少なかった。
- 3) 他剤無効の急性肺炎とびまん性汎細気管支炎各1例に、T-1551は著効を示した。
- 4) 副作用では、1例に下痢と発熱を認めたが中止により正常化した。

237. T-1551の高齢者における体内動態および臨床効果

稲松孝思・佐藤京子・島田 馨

東京都養育院附属病院内科

(目的) 新しいCephalosporin系抗生剤T-1551について、高齢者における体内動態および臨床効果について検討した。

(方法) ①体内動態: 平均年齢77.3才、平均体重43.8kg、血清クレアチニン値正常な高齢者、3名におけるT-1551、1g筋注投与時の血中濃度の推移、血中半減期、尿中排泄について検討した。濃度測定は、*B. subtilis* ATCC6633を検定菌とする薄層平板ディスク法によった。基礎培地にはクエン酸を添加したHI寒天を用いた。

②臨床効果: 肝胆道感染を主とした高齢者感染症に本剤を投与し、その効果、副作用について検討した。

(結果・考察) ①体内動態: 血中濃度のピークは筋注後30分~60分にあり、60分での平均値は71.3 μ g/mlであった。半減期は4.15時間であった。2例における6時間までの尿中回収率は、29.2%および、12.5%であった。他施設における健康成人ボランティアにおける成績と比較すると、ピーク値は、ほぼ同等、半減期は1.8倍延長していた。

②臨床効果: 投与対象は42才~90才の16例で、肝胆道感染症7例、尿路感染症4例、敗血症2例、肺炎2例、褥瘡感染1例である。

本剤1日2g~4gを4日~78日間使用した。敗血症1例、肝胆道感染5例、尿路感染3例、肺炎1例に対して著効または有効であった。肝胆道感染1例、尿路感染1例、褥瘡感染1例に対して、やや有効であった。残り3例については無効であった。

いずれの症例においても、本剤によると思われる副作用、検査値の異常を認めなかった。

238. 呼吸器感染症におけるT-1551の臨床経験

小林宏行・志村政文・新井光子

渡辺康久・北本 治

杏林大学第一内科

目的: 新抗生物質T-1551の呼吸器感染症に対する臨床効果を検討する目的で本治験を行った。

方法: 慢性気管支炎24例、肺炎7例の計31例に本剤2.0g \times 21日で原則として14日間の治療を試みた。

成績: 1. 慢性気管支炎: 慢性気管支炎24例中、すでに他の抗生剤が使用され無効と判定され本剤が用いられた例は11例であった。起炎菌別にみると、喀痰中より有意に検出され、その起炎性が十分に推察出来た菌株は*S. pneum.* 1, *S. epidermidis* 1, *S. aureus* 1, *H. influenzae* 2, *K. pneum.* 4, *Ps. aerug.* 4, *Serratia* と *Enterobacter* の混合1の計14菌種であった。これらに本剤を使用した結果、*Ps. aerug.* 4例中2例を除いてすべての例で検出菌は消失した。また、基礎に気管支拡張

症が存在し *S. epidermidis* が検出された例で本剤使用中、臨床症状の再燃を呈し、*Ps. maltophilia* が頻回にかつ多量に喀痰中から検出され、本剤による菌交代症と判定出来た1例があった。

咳嗽、喀痰量・性状、体温、白血球数、血沈値、胸部X線像、動脈血 P_{O_2} 等の諸項目から、その臨床効果を判定した場合、24例中、有効17例、無効7例で本剤による有効率は71%であった。

2. 肺炎：7例を対象とした。うち基礎に肺癌等呼吸器疾患を有するもの3例であった。起炎菌が決定出来たものは *S. pneum.* 1, *S. aureus* 1 の計2例のみであった。これらに本剤を用い、7例中有効6例、無効1例で有効率は86%であった。

3. 副作用：本剤使用中ならびに使用前後に、愁訴ならびに末梢血、血液生化学的变化、尿所見等を観察した。

副作用と判定された例は、皮膚痒痒感1例、発疹1例、好酸球増多1例の計3例であった。これら3例の症状および異常所見は、いずれも本剤中止後1週以内に消失した。副作用による中止例は発疹例1例（5日後）のみで、他の2例は当初目標とした治療期間を満たした例であった。

考按と結語：慢性気管支炎24例、肺炎7例の計31例に T-1551 を使用した結果、慢性気管支炎で71%、肺炎で86%の有効率が呈された。

副作用は痒痒感、発疹、好酸球増多がそれぞれ1例ずつみられたが、いずれも本剤中止後すみやかに回復し、後遺症を残すものではなかった。

以上のことから、本剤は呼吸器感染症とくに複雑な要因をもった本症に対して、充分有用性が認められ、今後さらに検討する価値がある薬剤と考えられた。

239. T-1551 の臨床的検討

東 冬彦・関田恒二郎
入交昭一郎・藤森一平
市立川崎病院内科

目的：新しく開発された Cephalosporin 系抗生剤である T-1551 を呼吸器感染症、尿路感染症、胆道感染症に投与し臨床的検討を加えたので報告する。

方法：対象は昭和53年2月から12月まで当院に入院した患者で、その内訳は肺炎13例、肺化膿症1例、急性腎盂腎炎3例、胆のう炎1例の計18例である。年齢は23才から74才にわたり、男11例、女7例である。これらの症例に対する T-1551 の投与法は点滴静注で1回1.0~2.0g、1日2回投与。投与期間は5~46日にお

たっている。臨床効果は肺炎、肺化膿症では自覚症状の改善、胸部レ線所見、血沈、白血球の改善などを、急性腎盂腎炎では臨床症状の改善、細菌尿の消失、尿沈渣の改善、血沈、白血球の改善などを有効の基準とした。本剤投与前後に末梢血、肝機能、腎機能の変動を検討した。

成績：腎炎13例の起炎菌は *Klebsiella pneumoniae* 1例、*Streptococcus pneumoniae* 1例、*Staphylococcus aureus* 1例で他は不明であった。肺化膿症の起炎菌は *Haemophilus influenzae* であった。急性腎盂腎炎の起炎菌は *E. coli* 2例、*Pseudomonas aeruginosa* 1例であり、胆のう炎の起炎菌は不明であった。臨床効果は肺炎13例中9例有効、3例無効、1例は発疹のため副作用で中止したので判定不能であった。肺化膿症には著効であった。急性腎盂腎炎3例全例有効、胆のう炎は1例に投与したが無効であった。

副作用としては1例に発疹を認めた。肝機能検査では1例に4g/日、14日投与後 GOT、GPT の軽度の上昇を認めた。投与前後の末梢血、腎機能検査の検討では異常を認めなかった。

まとめ：各種感染症に T-1551 を投与し、17例中13例(76.5%)に有効であった。呼吸器感染症では肺炎12例中9例(75.0%)に有効、肺化膿症1例に著効、急性腎盂腎炎は3例全例(100%)に有効、胆のう炎の1例には無効であった。副作用は18例中2例(11.1%)に認められた。

240. T-1551 による内科領域感染症の治療経験

伊藤 章・小田切繁樹
進藤邦彦・福島孝吉
横浜市大第一内科
神永陽一郎
横浜市大中央検査室細菌部

長谷川英之
藤沢市民病院内科

山崎隆一郎
国立横浜病院内科

栗原牧夫
三浦市立病院内科

巢山 隆
県立長浜病院内科

目的：T-1551 は、富山化学で開発された新合成セフ

ァロスポリンで広範囲抗菌スペクトラムを有する抗生剤である。今回、本剤を臨床的に用いる機会を得たので、内科領域各種感染症に投与し、その臨床成績、副作用等について検討し、更に各種抗生剤の臨床分離株に対するMICについても測定したので、これらの成績について報告する。

方法：臨床分離の *E. coli* 21 株, *S. marcescens* 20 株, *K. pneumoniae* 19 株, *E. cloacae* 20 株, *Ps. aeruginosa* 20 株について化学療法学会法により MIC を測定した。接種菌量は 10^8 /ml で、T-1551の他に CEZ, HR-756, SN-107 についても MIC を測定した。投与対象は、各種感染症 16 例で、本剤投与による治療効果、細菌学的効果、副作用についても検討し、可能な限り、本剤投与前後の GOT, GPT, ALP, BUN, 血清クレアチニン値についても測定し、本剤による影響の有無を検討した。

成績：T-1551 は、*E. coli*, *Klebsiella*, *Ps. aeruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter* に対し CEZ より良好な感受性を示し、HR-756 と比べると、*Ps. aeruginosa* ではよいが、*Serratia* では HR-756 の方がややよい傾向を示した。臨床的には、敗血症および SBE 7 例、尿路感染症 3 例、呼吸器感染症 5 例、胆のう炎 1 例、計 16 例に本剤を投与した。性別は男女各 8 例ずつで年齢は 30 才から 73 才に及んでいる。投与方法は、2 例が筋注、1 例静注で他の 13 例は点滴である。投与期間は、4 日から 58 日間に及び、投与量は、筋注例は 1 日 1g, その他は 1 日 4g を 2 回に分けて投与した。投与に際し、皮内反応陽性のため投与できなかった症例はなかった。

検出菌としては、血液中より *Ps. cepacia* が 2 例、尿中より *E. coli* と他の菌との混合感染例が 2 例、喀痰より *Klebsiella* 1 例, *Ps. aeruginosa* 2 例, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* の混合感染例 1 例が検出されているが、他症例では、菌は検出されなかった。

臨床的には、著効 1 例、有効 9 例、無効 6 例で有効率は 62.5% であった。副作用としては、特に認められず、投与後の肝、腎機能検査値において本剤によると思われる異常値は、特に認められなかった。

241. T-1551 の基礎的・臨床的検討

大山 馨・金木美智子
松田正毅・清水隆作
富山県立中央病院内科

T-1551 は 2,3-dioxopiperazine をセファロスポリンに導入した化合物であり、 β -Lactamase に強い抵抗性を有し従来のセファロスポリン系抗生物質に無効な、

Pseudomonas, *Enterobacter* およびインドール陽性 *Proteus* に対し強い抗菌力を有するとされている。

今回われわれは T-1551 を使用する機会を得たので基礎的・臨床的検討を行なった成績について報告する。

基礎的検討として臨床材料からの分離株グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌の計 178 株について接種菌量 10^8 /ml とし、T-1551 の最小発育阻止濃度(MIC)の測定を行なった。

その結果、T-1551 の MIC は *E. coli* 20 株に対して $\leq 0.2 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, *Klebsiella* 21 株では $\leq 0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$, *Enterobacter* 16 株では $\leq 0.2 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, *Serratia* 6 株では $\leq 0.2 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ を示し、*Ps. aeruginosa* 24 株に対しても $0.78 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ を示した。また *Prot. vulgaris* 11 株に対する MIC は 5 株が $50 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ であったが、他の 6 株は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の感受性を示し、*Prot. mirabilis* 14 株では $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$, *Prot. morgani* 13 株では $0.39 \sim 50 \mu\text{g/ml}$, *Prot. rettgeri* 7 株でも $\leq 0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の MIC 分布を示した。これらの成績はいずれの菌株についても MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す耐性株を認めず、T-1551 は対比した CEZ, CET および CER のいずれよりも優れた抗菌力を示すことが認められた。

臨床的には 15 例の呼吸器感染症、2 例の胆道感染症、8 例の急性慢性尿路感染症、2 例の敗血症の計 27 例に本剤 1 日 2g から 4g を 2 回に分けて投与した。投与日数は 7 日から 28 日におよんだ。

結果は呼吸器感染症では 15 例中 12 例 (80%)、胆道感染は 2 例中 2 例、尿路感染症では 8 例中 5 例、敗血症は 2 例全例に有効以上の効果を認めた。副作用としては 1 例にエオジン細胞の増多を認めたのみであった。

242. T-1551 にかんする基礎的・臨床的研究

山本俊幸・森 幸三・加藤錠一
南条邦夫・永坂博彦・加藤政仁
北浦三郎・武内俊彦
名古屋市立大学医学部第一内科

今回、富山化学工業株式会社において新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質である T-1551 について基礎的ならびに臨床的に検討したのでその結果について報告する。

基礎的事項としてはラットにおける血中および臓器内濃度について観察し、臨床的には主として呼吸器感染症に使用し、その臨床効果、副作用について検討した。

血中および臓器内濃度：体重 200g 前後の雄性ウイス

ター系ラット（1群3匹）を用い、本剤 50mg/kg 背部皮下投与時の血中および臓器内（肺、肝、腎）濃度の時間的推移を *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を検定菌とする平板ディスク法によって測定した。なお、培地は SL 培地を使用し、標準曲線には pH7.2 のリン酸緩衝液にて希釈したものをを用いた。血中濃度は投与後 30 分にピークを認め、以後急速に減少し、4 時間後には測定不能であった。臓器内濃度でも同様投与後 30 分にピークを認め、以後比較的速やかに減少し、肺、肝においては 4 時間後には測定不能となったが、腎では 6 時間後にも低濃度ではあるが測定可能であった。体内分布では腎>肝>血液>肺の順序であった。

臨床成績：臨床的には呼吸器感染症 10 例、胆道感染症 3 例（胆道感染が強く疑われた不明熱の 1 例を含む）、尿路感染症 3 例の計 16 例に使用し、著効 2 例、有効 10 例、無効 2 例、判定不能 2 例の結果を得た（呼吸器感染症：有効 6 例、無効 2 例、判定不能 2 例、胆道感染症：有効 3 例、尿路感染症：著効 2 例、有効 1 例）。投与量および投与方法は 1 回 1~2g、1 日 2 回点滴静脈内投与（点滴時間 1~2 時間）であり、投与期間は 3~21 日、平均 10.4 日間であった。但し、慢性腎不全のため 1 回 1g、1 日 1 回投与とした症例が 1 例ある。

細菌学的には 13 例について検査され *E. cloacae* 3 例、*E. coli* 2 例、*K. pneumoniae* 1 例、*Ps. aeruginosa* 1 例の 7 例は菌の消失をみたが、*S. marcescens* の 1 例は除菌できなかった。細菌学的にも有効と判断されたものは 7 例であった。

副作用としては 1 例で、本剤投与 8 日目より四肢、顔面を除く軀幹に紅斑様の皮疹を認めたが、投与中止 4~5 日目には消滅し、重篤なものではなかった。他の 15 例では自覚的に異常を訴えたものはなかった。

臨床検査値の異常については、基礎疾患によると考えられる軽度の変動のみみられたが、本剤によると考えられる異常は認められなかった。

最後に本剤を投与した慢性腎不全で週 2 回の人工透析中に尿路感染症を合併した症例において初回 1g 点滴静注後（60分）の血中濃度を測定した結果、排泄遅延が明らかであった。

243. T-1551 の呼吸器感染症に対する臨床的研究

前川鶴夫・中西通泰・川合 満
久世文幸・倉沢卓也・西山秀樹
坂東憲司・戸川真一

京都大学結核胸部疾患研究所内科 1

目的：注射用 Cefalosporin 系新抗生剤 T-1551 の呼吸器感染症に対する臨床効果を検討した。

方法：グラム陰性菌、グラム陽性菌の分離された症例、およびこれらの細菌感染の疑われる症例で、入院中の患者 14 例を対象に T-1551 を単独使用した。対象疾患としては肺炎 4 例、感染症状の増悪をみた気管支炎 3 例、肺病に伴なう感染 3 例、膿胸 1 例、肺結核 1 例、サルコイドーシス 1 例、肺カンジダ症 1 例であった。重篤な腎、肝の障害を有する症例、初診時重篤で予後不良と思われる症例などは対象から除外した。

投与法は全例、点滴静注で、本剤の 2g を 5%ブドウ糖液 250 ml に溶解し、約 1 時間をかけて、1 日 2 回注射した。投与日数は 3~30 日、総投与量は 12g~118g であった。

投与前の本剤の皮内反応は全例陰性であり、また陽性のため投与対象から除外した例もなかった。

成績：効果の判定は X 線経過、症状改善度、検査成績、細菌学的効果などをもとに総合判定し、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の 5 段階で判定した。

成績は 14 例中有効 6 例、やや有効 3 例、無効 1 例、判定不能 1 例、除外 3 例となった。

無効の 1 例は慢性副鼻腔炎の他に、リウマチ性関節炎、人工気胸後の高度の肋膜肥厚を合併する両側の気管支拡張症で、咳、膿性痰、呼吸困難のため入院治療をくり返していた症例である。今回も膿性痰 1 日 200 ml と呼吸困難、るいそう（37kg）を訴え入院した。Mino-mycin が一時効果をみたが、膿性痰 60~70 cc と微熱が続いた。喀痰からムコイド型の緑膿菌が分離され、この菌は GM に感受性を示したが、本剤の前に使用した、Netilmicin も全く無効であった。本剤の投与は 1 回 2g、1 日 2 回、11 日間であったが、痰の量、性状に変化なく、37.2~37.8℃ の熱が持続し、緑膿菌も減少しなかったため、無効と判定した。

判定不能の 1 例は原発肺病で右上葉切除およびⅢ,Ⅳ,Ⅴ肋骨切除にコバルト照射 6,000 Rad. を行なった症例で、照射終了の 2 カ月後に放射線肺炎と感染を併発した。ステロイドホルモンを大量使用し、かつ既に CEZ、ABPC などが多用されており、一般状態も急速に悪化し

たので判定不能に終った。

副作用としては1例に投与7日日夜から 38.6°C の発熱と9日目朝から全身皮膚に発疹が出、1例に 30 日目に GQT, GPT の上昇がみられた。いずれの例も投与中止により、消失、軽快し、治療目的は達せられた。

考案：原因菌が明らかであったのは5例にすぎないが、対象の多くが合併症を有するにもかかわらず、ほぼ満足すべき臨床効果がえられ、副作用に重大なものがなく、本剤の有用性が認められた。

244. T-1551 に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・浅井俱和・久保研二
河野雅和・高松健二・塩田憲三
大阪市立大学第一内科

富山化学総合研究所において新しく開発されたセフパロスポリン系抗生物質 T-1551 について、基礎的検討を加えるとともに、内科系感染症に投与し、治療効果ならびに副作用について検討を加えた。

1. 抗菌力

諸種の病巣より分離した *Staph. aureus* 31 株, *E. coli* 31 株, *Klebsiella* 26 株, *Proteus mirabilis* 30 株, *Proteus vulgaris* 15 株, *Ps. aeruginosa* 30 株の T-1551 に対する感受性を日本化学療法学会標準法により測定し、同時に測定した CEZ に対する感受性と比較した。なお感受性測定の際の接種菌量は Trypticase soy broth 1 夜培養菌液の原液接種とその 100 倍希釈液接種の 2 段階とした。

標準菌株として用いた *Staph. aureus* 209 PJC に対する T-1551 の MIC は原液接種で 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種で 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示し, *E. coli* NIH JC-2 に対する T-1551 の MIC は原液接種で 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

臨床分離菌のうち, *Staph. aureus* に対する T-1551 の抗菌力は CEZ よりほぼ 3 段階劣るのに反して, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* に対する T-1551 の抗菌力は GEZ より 2~3 段階すぐれていることが認められたが, *E. coli* では、一部 CEZ より T-1551 に低感受性の株も存在した。*P. vulgaris*, *Ps. aeruginosa* は低接種菌量において T-1551 に対する感受性分布のピークがそれぞれ 0.78, 3.12~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。なお T-1551 の抗菌力には接種菌量の影響がかなり存在し、とくに *E. coli*, *Ps. aeruginosa* についてこの傾向が強く認められた。

2. 臨床成績

現在までに敗血症 1 例, 肺炎を伴った敗血症 1 例, 肺癌 2 次感染 2 例, 肝臓癌 1 例, 胆嚢炎 1 例, 急性腎盂腎炎 1 例, 計 7 例に T-1551, 1 日 4~6g を点滴静注により 4~27 日間投与した結果, 肺癌 2 次感染および胆嚢炎の 3 例は無効であったが, 他の 4 例はいずれも著効または有効の成績を得た。

副作用として 1 例に発熱, 他の 1 例に発疹を認めた。

245. T-1551 に関する基礎的, 臨床的検討

大久保 滉・岡本優子・右馬文彦
上田良弘・前原敬悟

関西医科大学第一内科

目的：PC 系抗生剤の PIPC と同じ moiety の 2,3-dioxopiperazine を CEP に導入した化合物で、同じ富山化学研究所開発の T-1551 について基礎的, 臨床的検討を行なった。

方法：抗菌力について臨床分離のグラム陽性ならびに陰性菌の T-1551 に対する MIC を、他の CEP 系, PC 系抗生剤と比較検討した。測定方法は寒天平板希釈法により、増菌培養原液と 100 倍希釈菌液との両者で行なった。体内分布の検討として、まず標準曲線を培地、検定菌および測定試料 (Buffer, 血清) などをかけて検討した。ラットに 20mg/kg, 100mg/kg 筋注し、臓器内濃度を測定した。

臨床症例について 13 例 (敗血症 1 例, 呼吸器感染 6 例, 胆道感染 4 例, 尿路感染 2 例) に 1 日 3~4g 筋注ないし点滴静注した。投与日数は 5 日ないし 14 日間である。

結果：①抗菌作用：ブ菌に対しては CEP のうちで優れているとは言えない (MIC のピークが 3.1 $\mu\text{g/ml}$) が, *E. coli* や *Klebsiella* では従来の CEP 系ないし PC 系のうち、もっとも MIC が小さく, *Serratia* や *Pseudomonas* にも PIPC と同程度の抗菌力を示し, CBPC や SBPC ほど大量投与することなく臨床効果が期待できる。なお本剤の MIC は菌量による影響を受けやすい。②標準曲線に関する検討：*B. subtilis* ATCC 6633 を用いる NA 培地が阻止帯が最も明瞭であるが、測定限界が高い (6.2 $\mu\text{g/ml}$)。HIA でも前者と同様であった。検定菌を *Micrococcus* にした場合は NA および HIA とも測定限界が 0.8 $\mu\text{g/ml}$ まで下り、殊に NA では血清においてもはっきり (*B. subtilis* ほどではないが) 測定できた。なお, *P. aeruginosa* (MIC 0.8 $\mu\text{g/ml}$) では同様な検討をしたが標準曲線を作る方法としては不適當である。③ラットの臓器内濃度：肝, 腎, 肺, 脾, 血液, 皮膚の濃度を測定した。濃度は肝に最も高く, わ

れわれがこれまでに検討した CER, CEZ ないし CET とは異なっていた（これらは腎に最も高い）。すなわち本剤は胆道感染に効果が期待されるような成績であった。④臨床成績：13 例のうち気管支喘息に併発した慢性気管支炎および胆嚢炎に併発した胆道感染症（いずれも *S. marcescens*）には無効，急性単球性白血病に合併した肺炎（*Klebsiella* および *S. marcescens*），脾臓部癌に併発した胆道感染症（*Klebsiella*）および狭心症に合併した慢性胆嚢炎（*Klebsiella*）ではやや有効で，残りの 8 例は有効であった。殊に 72 才の糖尿病ないし糖尿病性腎症に併発した *E. coli* による敗血症に 1 日 3g 使用して著効を収めた。

なお副作用として，胆石剔除後の急性胆嚢炎に 4g/day 5 日間の投与で GOT および GPT の一過性上昇を認めたが，その他，とくに副作用ないし検査成績の異常を認めなかった。

246. T-1551 に関する研究

副島林造・松島敏春・田野吉彦

二木芳人・繁治健一

川崎医科大学呼吸器内科

（目的および方法）新しい半合成セファロスポリン系抗生物質，T-1551 について臨床分離株に対する抗菌力の測定を行ない，さらに呼吸器感染症患者等 10 例に本剤を使用した際の臨床的効果，副作用等につき検討した。

（成績）1) 抗菌力：黄色ブドウ菌，大腸菌，肺炎桿菌，変形菌，セラチア，緑膿菌等に対する抗菌力を測定し，CEZ, CER のそれと比較した。黄色ブドウ菌では，6.25 μ g/ml 以下で全株発育阻止されたが，CER, CEZ に比しては，2～3 段階劣る成績であった。大腸菌，肺炎桿菌においては，16⁸ 接種の場合は，ともに T-1551 がすぐれた抗菌力を示した。10⁸ 接種の場合，大腸菌は 0.78 μ g/ml 以下の低濃度で 50 株中 22 株，44% が発育阻止されたが，他方 100 μ g/ml 以上の MIC を示すものが，46% に認められた。肺炎桿菌でも同様の傾向が認められ低濃度から分布を示しながら 100 μ g/ml 以上の MIC を示す株が半数以上認められた。

しかしながら変形菌，セラチア，緑膿菌についてはすぐれた抗菌力を示し，各々，殆ど菌が CEZ に対して耐性であったのに比し，セラチアでは 25 μ g/ml 以下で 62%，緑膿菌では，50 μ g/ml 以下で 78% が発育阻止された。

2) 臨床的検討：呼吸器感染症患者 9 例，敗血症 1 例を対象として，1 回 2g を 1 日 2 回点滴静注し，4～16

日間使用した。臨床的効果は有効 7 例，やや有効 1 例，無効 1 例，不明 1 例であった。敗血症の症例は悪性腫瘍に伴う重症筋無力症で Pure red cell aplasia も合併していた。胸腺腫摘除後，筋無力症の増悪のため，ステロイド投与中に *Salmonella typhimurium* による敗血症を合併したものである。本剤を 1 日 4g，16 日間投与した結果，投与 2 日目から解熱等臨床症状の軽快を得，10 日目では血液培養での菌陰性化を認め，著効を示した。しかし中止後，17 日目より再び血液培養で *Salmonella* が出現し，臨床的にも再発熱等の悪化を認め明らかなる再発を示した。本症例も含めて全症例で本剤によると思われる臨床的あるいは血液化学検査的副作用は，特に認められなかった。

（考察）T-1551 について基礎的検討を行なったが，従来のセファロスポリン剤では殆どが耐性を示していた緑膿菌やセラチアに対しても，すぐれた抗菌力を示し，充分，臨床効果を期待し得る成績であった。

今回の臨床的検討でも，10 例中有効 7 例と良好な成績で難治と思われた症例でも有用であった。副作用も全例に認められず，安全性も高いものと考えている。

247. T-1551 の呼吸器感染症に対する臨床的検討

山田 穂積・原田 泰子

高本 正祇・石橋 凡雄

九州大学医学部胸部疾患研究施設

（目的）

呼吸器感染症に対する T-1551 の臨床効果を検討し，目的で当科入院の呼吸器感染症 20 症例に本剤を投与し，その臨床効果を検討した。

（対象および方法）

対象症例は肺炎 4 例，肺化膿症 2 例，慢性気管支炎・慢性細気管支炎の急性増悪 7 例，気管支拡張症の急性増悪 7 例の計 20 例であり，性別は男 11 例，女 9 例で，年齢は 18 才から 76 才まで平均 43.5 才であった。

T-1551 の投与前に行なった喀痰菌検索より起病菌を推定しえた症例はインフルエンザ菌 7 例，インフルエンザ菌 + 肺炎球菌 1 例，緑膿菌 1 例の計 9 例（45%）であった。

T-1551 の投与方法は 1 回 1g または 2g を 1 日 2 回 200 ml の電解質輸液に溶解し，約 1 時間の点滴静注法により行なった。投与期間は 9 日～35 日で平均 17.7 日，また総投与量は 26g～140g で平均 66.5g であった。併用薬剤については 1 例に Sisomicin の併用が見られたが他はすべて T-1551 の単独使用であった。

(臨床成績)

T-1551 の臨床成績は、①咳嗽、喀痰、発熱、呼吸困難などの自覚所見、②血沈、CRP、白血球数などの他覚所見、③胸部レ線所見、④喀痰中の菌の消失を基準として著効、有効、やや有効、無効の判定を行なった。対象症例 20 例の結果は著効 8 例、有効 10 例、やや有効 1 例、無効 1 例で有効率 90% であった。

T-1551 の副作用については発熱 1 例、発熱+皮疹 1 例、GOT と GPT の軽度上昇 1 例が見られた。しかし、これらの副作用による症状は T-1551 の中止にて直ちに改善され、特に重篤な副作用は認めなかった。

(結論)

T-1551 を呼吸器感染症 20 例に投与し、有効率 90% の治療成績がえられた。今回の治療成績からすると T-1551 は呼吸器感染症に対し、有用な薬剤であると結論できる。

248. T-1551 に関する基礎的・臨床的研究

原 耕平・中富昌夫・那須 勝
斎藤 厚・堤 恒雄・泉川欣一
堀内信宏・重野芳輝・田中 光
長崎大学第二内科

猿渡勝彦・餅田親子
伊折文秋・林 愛
長崎大学検査部

【目的】 T-1551 について基礎的、臨床的検討を加えたのでその成績を報告する。

【方法】 標準株 20 株と臨床分離株 654 株について、MIC を測定し、CEZ, CET, CMD, SCE-963, CS-1170 および Cefuroxime と比較した。1g を 3 例の呼吸器感染症に 1 時間で点滴し、6 時間まで血中濃度、尿中回収を測定した。1 例では喀痰内移行濃度を経時的に測定し、喀痰内 *St. pneumoniae* の消長も検討した。呼吸器感染症 2 例に 2g 1 時間点滴し、6 時間まで血中濃度を測定し、1 例については尿中回収率を測定した。呼吸器感染症 21 例（肺炎 14、肺化膿症 2、慢性気管支炎 3、気管支拡張症 1 および肺結核疑 1）と尿路感染症 2 例の計 23 例に 1 回 1~2g 1 日 2 回点滴静注で 5~15 日間投与し臨床効果および投与前後の血液、生化学および腎機能所見を検討した。

【成績】 標準株に対する MIC は、グラム陽性菌では CET, SCE-963, CMD, Cefuroxime および CS-1170 とほぼ同等であった。グラム陰性菌では、SCE-963 と並んで非常に優れていたが、*Ps. aeruginosa*, *Ps. stutzeri* に対する MIC は他 6 剤より優れていた。臨床分離株に

対する MIC は *S. aureus* では他 6 剤より劣っていた。グラム陰性菌の *E. cloacae*, *C. freundii*, *C. diversus*, *Pr.morganii*, *Pr. rettgeri*, *Pr. inconstans*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *Ps. aeruginosa* では T-1551 が他 6 剤より優れていた。*C. intermedius*, *Pr. vulgaris*, *K. aerogenes* ではほぼ同等であった。*Pr. mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* では SCE-963 に次いで優れた抗菌力を示した。1g 点滴静注後の血中濃度は点滴終了時がピークで 250, 235 μ g/ml であった。点滴終了後 30 分で 140, 140, 185 μ g/ml, 6 時間後に 25, 26, 43 μ g/ml であった。2g 点滴静注後のピーク値も終了時で 250, 267 μ g/ml, 終了後 30 分は 190, 200 μ g/ml で 6 時間後は 17, 17 μ g/ml であった。1g 点滴の 6 時間までの尿中回収率は、43.2, 51.4 および 57.8% であった。2g 点滴では 29.7% であった。

喀痰内に *St. pneumoniae* 10⁷~10⁸/ml 検出された慢性気管支炎例に 1g 点滴静注後 2 時間目に 1.4 μ g/ml が喀痰内へ移行し、喀痰内の本菌は 10⁴/ml と減少した。朝夕 2 回の点滴で 2 日目以降は除菌された。呼吸器感染症 21 例の効果は著効 7, 有効 7, やや有効 2, 無効 3 および判定不能 2 例であった。尿路感染症 2 例は著効、有効各 1 例であった。副作用は好酸球増加 3 例が見られた。

【考察】 T-1551 は特にグラム陰性桿菌に対する抗菌力が優れ、我々の臨床検討では約 76% の有効率が得られ、将来有望な薬剤と考えられた。

249. T-1551 に関する基礎的・臨床的研究
—呼吸器感染症を中心に—

松本慶蔵・穴戸春美・宇塚良夫
永武 毅・鈴木 寛・渡辺貴和雄
長崎大学熱研内科

林 雅 人
平鹿総合病院内科

高 杉 良 吉
県立胆沢病院内科

横 山 紘 一
山形県立中央病院内科

木 村 久 男
福島労災病院内科

T-1551 は PIPC の moiety (2,3-dioxo-piperazine) を cephalosporin に導入し、 β -lactamase に対する強い抵抗性によりグラム陰性桿菌に対する抗菌力が増強され、

かつ体内代謝安定性の高い新 cephalosporin 剤である。私共は、本剤について、抗菌力、体内動態等の基礎的研究を行うと共に、主として呼吸器感染症を場として本剤の有用性を検討したので報告する。

〔抗菌力〕 喀痰定量培養にて $\geq 10^7$ /ml に分離された呼吸器病原菌に対する MIC を本学会標準法に準じ測定した。 10^8 /ml 接種時の成績を示す。肺炎球菌 54 株の MIC 分布の peak は $0.1 \mu\text{g/ml}$ にあり、PIPC, ABPC, CXM よりは 1~2 段階劣るが、CEZ と同じ、CMZ, TIPC, CFX よりは優れ、 $0.025 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ に分布した。インフルエンザ菌 78 株に対する本剤の MIC は、他の cephalosporin 剤 (CTM, CXM, CET, CMZ, CEZ) より 6 段階以上優れ、 $0.003 \sim 1.0 \mu\text{g/ml}$ に分布した。緑膿菌 37 株に対する MIC は $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、その peak は $6.25 \mu\text{g/ml}$ にあり、CFS の MIC 分布 (peak : $0.78 \mu\text{g/ml}$) よりは劣るものの、他の cephalosporin 剤 (CTM, CEZ) より 8 段階以上優れた MIC 分布を示した。肺炎桿菌 27 株に対する MIC は $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、peak は $0.39 \mu\text{g/ml}$ で、CTM より劣るが、CMZ, CEZ, CXM より優れていた。大腸菌 11 株に対する MIC は、 $< 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ および $50 \mu\text{g/ml}$ (1 株：耐性菌) に分布した。

〔体内濃度〕 ① Wistar 系ラットにおける本剤 100 mg/kg および 20 mg/kg 筋注後、両投与群の各種臓器内濃度は、共に、15 分後に peak となり血清、腎、肝、肺の順であった。② 臨床例における本剤の喀痰中移行率は、 $0.2 \sim 1.4\%$ であり、従来の cephalosporin 剤とはほぼ同程度であった。③ なお、用いた測定系 (*Proteus mirabilis* ATCC 21100 ; Antibiotic Medium No. 4, (Difco)) の最小測定可能濃度は、Agar Well 法で $0.5 \mu\text{g/ml}$, cup 法で $0.01 \mu\text{g/ml}$ であった。

〔臨床〕 呼吸器感染症に対する本剤の投与は、抗菌力と喀痰中移行率を考慮して、インフルエンザ菌と肺炎球菌が起炎菌の場合には 0.5 g (または 1 g)、1 日 2 回、点滴静注を、また緑膿菌の場合には 3 g (または 2 g)、1 日 2 回、点滴静注投与を原則とした。本剤の起炎菌に対する除菌効果は優れ、緑膿菌以外の起炎菌はすべて陰性化した。緑膿菌では約半数が陰性化した。呼吸器感染症 33 例 (肺炎 15 例、肺膿瘍 3 例、気管支拡張症 4 例、急性気管支炎 1 例、慢性気管支炎 7 例、慢性細気管支炎 3 例) 中、著効 3 例、有効 24 例、やや有効 6 例、無効 0 例、有効率 81.8%、尿路感染症 4 例中、全例有効という優れた臨床効果が得られた。37 例中、2 例に一過性の軽度肝機能障害が認められたが、重篤な副作用はなかった。

250. T-1551 に関する基礎的、臨床的検討

徳永勝正・志摩 清・福田安嗣
浜田和裕・徳臣晴比古

熊本大学医学部第一内科学教室

(目的) 新しいセファロスポリン系抗生剤 T-1551 に関する基礎的・臨床的検討を行った。

(方法) 本剤の抗菌力を *St. aureus*, *E. coli*, *Kleb. pneumoniae*, *Proteus*, *Serratia* について測定し、PIPC 及び CEZ のそれと比較し、本剤の臨床効果及び血液像、肝機能、腎機能等の検査所見について検討を行った。

(成績) 1. 抗菌力

St. aureus 48 株に対する MIC は、CEZ $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、本剤 $1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められた。*E. coli* 48 株では、本剤 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、PIPC, CEZ $1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められ、本剤は $0.1 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に広く分布している。*Kleb. pneumoniae* 48 株では、 $0.39, 1.56 \mu\text{g/ml}$ の 2 峰性を示し、 $0.1 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ と広く分布し PIPC, CEZ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められ共に $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は 3 株、6 株認められた。*Proteus* 21 株では、PIPC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、本剤 $1.56 \mu\text{g/ml}$ に peak が認められ CEZ は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布しており $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は 5 株認められた。*Ps. aeruginosa* 32 株では、本剤、PIPC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ に peak があり $0.1 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ と広く分布している。*Serratia* 48 株では本剤、PIPC 共に $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布しており特に peak は認められない。 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は、本剤は 1 株、PIPC は 12 株認められた。

2. 臨床

気管支肺炎 3 例、肺炎 2 例、気管支拡張症 2 例、肺膿瘍の混合感染 1 例、胆嚢炎 1 例、尿路感染症 2 例の計 11 例にて臨床効果を見た。また 1 例は放射線肺膿瘍に使用し、副作用のみ検討した。臨床効果は気管支肺炎 3 例は著効 2、有効 1、肺炎 2 例は共に著効、気管支拡張症 2 例は共に有効、肺膿瘍の混合感染は有効、胆嚢炎は有効、尿路感染症 2 例は著効 1、有効 1 であり全例に有効以上の効果が認められた。細菌学的効果は *St. aureus* 1 例消失、*Kleb. pneumoniae* 1 例消失、1 例不変、*Ps. aeruginosa* 2 例消失であった。臨床的副作用は特に認められず、肝機能及び腎機能検査等においても特記すべき異常値は示さなかった。

結論 1. 抗菌力

St. aureus では、共に $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以下にて大多数が

発育阻止されている。*E. coli*, *Kleb. pneumoniae* では本剤が PIPC, CEZ より優れている。*Proteus* では本剤は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であるのに対して PIPC, CEZ は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上にそれぞれ 16%, 71% 分布している。*Ps. aeruginosa*, *Serratia* では PIPC と同程度である。

2. 臨床効果・副作用

効果判定した 11 例では著効 5 例, 有効 6 例で全例有効以上であった。副作用は特に認められなかった。

251. 最近分離した A 群溶連菌の T-1551 に対する感性態度について

中沢 進・佐藤 肇・平間裕一・
成田 章

昭和大学小児科
都立荏原病院小児科

近岡 秀次郎
総合高津中央病院小児科

岡 秀
昭和大学臨床病理学教室

新井 蔵吉
田園調布総合中央病院小児科

最近患者材料から分離した A 群溶連菌に対する T-1551 の感性態度を他種 Cephalosporin 系抗生剤, ならびに各種抗生剤の成績と比較する目的から, 170 株を使用し, 日本化学療法学会法に従って MIC の分布を比較検討した。

各種抗生剤の MIC 分布は T-1551 0.05~0.2 $\mu\text{g/ml}$, CEX 0.1~0.78 $\mu\text{g/ml}$, CCL 0.1~0.78 $\mu\text{g/ml}$, CFT 0.025~0.2 $\mu\text{g/ml}$, CET 0.05~0.2 $\mu\text{g/ml}$, CER 0.0031~0.025 $\mu\text{g/ml}$, CEZ 0.05~0.2 $\mu\text{g/ml}$, CXM 0.0063~0.025 $\mu\text{g/ml}$, CEPR 0.0125~0.05 $\mu\text{g/ml}$, CMD 0.025~0.1 $\mu\text{g/ml}$, CTZ 0.05~0.2 $\mu\text{g/ml}$, CMZ 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$, PCG 0.0031~0.0125 $\mu\text{g/ml}$, ABPC 0.0063~0.025 $\mu\text{g/ml}$, CP 0.78~50 $\mu\text{g/ml}$, TC 0.78~100 $\mu\text{g/ml}$, EM 0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$ ($\geq 400 \mu\text{g/ml}$ に 20.6%), LCM 0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ ($\geq 400 \mu\text{g/ml}$ に 20.6%) であった。T-1551 は CP, TC, EM, LCM 耐性株に対しても感性であり, 他種注射用 Cephalosporin 系抗生剤と比較した場合, CET, CEZ, CTZ に類似し, CMZ より優位にあった。CER, CXM, CEPR, CMD に比較してわずかに劣っていたがその差は 2~4 程度であった。

252. 小児科領域における T-1551 の基礎的検討

広松 憲二・高島 俊夫
田吹 和雄・西村 忠史
大阪医科大学小児科

T-1551 の小児科領域での臨床検討に先だって, 抗菌力の検討を行なったのでその成績について述べる。

小児細菌感染症病巣由来ブドウ球菌, 大腸菌, 肺炎桿菌, 緑膿菌, サルモネラに対する感受性を, 日本化学療法学会の方法に準じて測定し, 同時に対照薬剤として CEZ, CER, CET をえらび比較した。

ブドウ球菌 26 株の T-1551 に対する $10^6/\text{ml}$ 菌液接種時の感受性分布は 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ にあり, その感受性ピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で, CEZ, CER, CET より抗菌力は劣った。 $10^6/\text{ml}$ 菌液接種時では, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下で全株発育阻止され, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に感受性ピークがみられた, CEZ, CER, CET より抗菌力は劣った。

大腸菌 26 株の本剤に対する感受性分布は, $10^6/\text{ml}$ 菌液接種の場合, 0.2~100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上と幅広く分布し, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ないし, それ以下で 7 株 (26.9%) が発育阻止され, CEZ, CER より若干抗菌力は優れた。 $10^6/\text{ml}$ 菌液接種時の場合, 感受性ピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下で, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下で 20 株 (76.9%) が発育阻止され, 抗菌力は CEZ, CER より 4 管程度優れていた。

肺炎桿菌 26 株の感受性分布は, $10^6/\text{ml}$ 菌液接種では, 0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上にあり, 9 株 (34.6%) が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下で発育阻止されたが, 10 株 (38.5%) は 100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上の濃度で発育阻止されなかった。T-1551 の肺炎桿菌に対する抗菌力は, CEZ および CER と同程度であった。しかし $10^6/\text{ml}$ 菌液接種では, 感受性ピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下で, CEZ より 3 管, CER より 4 管程度優れた抗菌力を示した。なお接種菌量による感受性への影響は大きい。

緑膿菌 25 株の感受性分布は, $10^6/\text{ml}$ 菌液接種では 6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上に分布し, その感受性ピークは 25 $\mu\text{g/ml}$ で, CBPC に比べ優れた抗菌力を示した。しかし GM よりは抗菌力は劣った。 $10^6/\text{ml}$ 菌液接種時の場合, 感受性ピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にみられ, 抗菌力は CBPC より 3 管程度優れるが, GM より 1 管程度劣った。接種菌量により, 抗菌力に 2 管程度差がみられた。なお GM 耐性株 (25 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上の

MIC を示す株) 10 株の本剤に対する感受性は, 10^6 /ml 接種で 6 株 10^6 /ml 接種で 7 株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下であった。

サルモネラ菌, とくに *Salmonella typhimurium* 14 株の感受性分布は, 10^6 /ml 菌液接種時の場合, 感受性分布は全株 $50 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上で, CEZ, ABPC, CP より抗菌力は劣った。一方 10^6 /ml 菌液接種では, $3.13 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下で 14 株中 11 株 (78.6%) が発育阻止され, 逆に CEZ, CP, ABPC より優れた抗菌力を示した。

253. T-1551 に関する基礎的研究

小林 裕・森川 嘉郎
春田 恒和・藤原 徹
神戸市立中央市民病院小児科

Cephalosporin 系新抗生剤 T-1511 の小児科領域での有用性評価の前段階として, 抗菌力および髄液中移行について検討した。

方法: 1) 抗菌力: 日本化学療法学会法に準じて, 接種菌量 10^6 /ml, 10^8 /ml における各種臨床分離株の MIC を測定し, CEZ と比較した。2) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における髄液中移行: 5 羽の家兎に本剤 100 mg/kg を one shot 静注し, 3 時間までの血中, 髄液中濃度を測定, 薬動力学的パラメーターを求めた。測定法は, *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする paper disc 法で, Standard は pH 7.0 1/15 M 磷酸緩衝液で作製した。本法での測定下限は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。

成績: 1) 抗菌力: *S. aureus* 15 株では, 本剤は 10^6 /ml で $0.8 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$, 10^8 /ml では $0.4 \sim 3.1 \mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークはそれぞれ $3.1, 1.6 \mu\text{g/ml}$ にあり, CEZ より 2 管程度劣っていた。*E. coli* 32 株では, 10^6 /ml で $0.2 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, 10^8 /ml では $0.05 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークはそれぞれ $0.4 \sim 0.8, 0.1 \sim 0.8 \mu\text{g/ml}$ にあり, CEZ よりすぐれていたが, 10^6 /ml では 9 株が $>100 \mu\text{g/ml}$ で 2 峰性であった。同様に *K. pneumoniae*, *S. typhi*, 同 B 群, *P. mirabilis* においても CEZ よりすぐれ, また CEZ がほとんど抗菌力をもたない *P. morganii*, *P. rettgeri*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *S. marcescens* にも相当強い抗菌力を示した。*P. aeruginosa* 8 株に対する MIC は, 10^6 /ml で $12.5 \sim 100 \mu\text{g/ml}$, 10^8 /ml では $3.1 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ であった。*K. oxytoca* 43 株では, 10^6 /ml で $0.4 \sim >100 \mu\text{g/ml}$, 10^8 /ml では $0.1 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, CEZ よりはもろんすぐれていたが, CMZ に比べると分布の幅が広く, 約 1/3 の菌株が高度耐性であった。いずれの場合も, 特

に MIC の高い株において, 本剤では接種菌量の影響が著明であった。2) 髄液中移行: 本剤 100 mg/kg 静注後の髄液中濃度のピークは 15 分にあり, $14.68 \mu\text{g/ml}$ (血中濃度ピーク値の 13.5%), 血中濃度 T1/2 は 48 分, 髄液のそれは 61.7 分で, T1/2 髄液血清比は 1.34, 15~120 分の AUC 髄液血清比百分率は 17.4% であった。

考按: 本剤の抗菌力はグラム陰性桿菌に対してすぐれており, なかでも他剤が弱いインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* にもかなり強い抗菌力を示したことが注目された。ただし接種菌量の影響が強くあらわれる菌株がかなりあり, *K. oxytoca* に対する MIC 分布の幅が広く, β -lactamase にある程度不安定という印象をうけた。髄液中移行は移行率からみると良好であったが, T1/2 髄液血清比は案外低く, CBPC, CMD, CET, CMZ に近かった。しかし本剤は血中濃度 T1/2 が長いので, 髄液中濃度 T1/2 の実時間は CEZ について長く, その抗菌域の広さ, 抗菌力の強さとあいまって, 化膿性髄膜炎に対する有用性が期待される。

254. 外科領域における T-1551 の基礎的, 臨床的検討

山田好則・相川直樹・石引久弥
廣広義塾大学医学部外科学教室

注射用 Cephalosporin 剤 T-1551 を 14 例の外科疾患に使用し, その基礎的, 臨床的検討を行ったので報告する。投与法はいずれも 1 回 2 g one shot 静注で, 1 日 2 回投与である。

基礎的検討では, 胃癌根治術を行った 4 例, 及び重腹炎に対する開腹ドレナージを行った 1 例につき, 術中腹腔内に留置したバルーンカテーテルからの腹腔渗出液への移行を検討した。胃癌術後例では, 1 例を除き, 術後 3~4 日の観察で T-1551 の濃度が次第に上昇し, $30 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した症例もあった。また, 腹膜炎例では, 術後 3 日目より急速に T-1551 濃度が上昇し, 1 日総排泄量でも増加を認めた。

臨床成績では, 中等~重症の感染症の 10 例及び術後感染予防の 4 例に投与した。疾患別では, 腹膜炎の 6 例中 1 例, 胸部感染症の 3 例中 2 例, 及び急性胆嚢炎の 1 例に有効で, 感染症 10 例中, 有効 4 例, やや有効 5 例, 無効 1 例となった。起炎菌では, グラム陰性菌の *Enterobacter*, *Citrobacter*, グラム陽性菌の *Enterococcus* が主体で, CER に対する感受性別では, 感受性 (+) の 4 例中 2 例, 感受性 (-) の 6 例中 2 例が有効であった。なお, 感染予防の 4 例は, いずれも予防効果上有効と判

第 27 回 日本化学療法学会総会

会 期 昭和 54 年 6 月 7, 8, 9 日

会 場 福岡市民会館

会 長 百瀬 俊 郎 (九大教授)

特 別 講 演 I

PREDICTION AND SIGNIFICANCE
OF SYNERGY BETWEEN
ANTIBIOTICS USED
FOR TREATMENT OF GRAM
NEGATIVE SEPSIS

J. KLASTERSKY¹⁾

Service de Médecine et Laboratoire
d'Investigation, Clinique H. Tagnon, Institut
Jule Bordet, Centre des Tumeurs de
l'Université Libre de Bruxelles,
Bruxelles, Belgique²⁾

It may be asked whether the measurement of the bactericidal activity of the serum in patients receiving combinations of antibiotics would not represent the most effective and simple test for predicting synergism. The test is usually carried out as a tube-dilution technique, using serum or plasma obtained from a patient who has received an antibiotic or a combination of drugs at a specified time before the venipuncture. Dilutions are carried out with a pool of plasma or serum. The test microorganisms are added to the tube containing the dilutions of plasma or serum at a given concentration (usually 10^5 viable organisms per ml). The bacteriostatic titers are read after 18 hours of incubation. Clear tubes are plated on solid nutrient media in order to determine bactericidal titers.

In spite of technical limitations, the test has proven itself as a valuable tool to monitor therapy with combinations of drugs in patients with clinical infection. We have studied the peak and

activity of the serum of 317 patients with proven Gram negative infections, using the patient's microorganism and the serum containing antibiotics. When the peak titer of bactericidal activity in serum was $\geq 1/8$ the infection was cured in over 80% of cases. When the bactericidal activity was lower than $1/8$, the occurrence of a clinical favourable outcome was less frequent.

In another study, we were able to correlate the occurrence of synergism *in vitro* the level of the antibacterial activity of the serum of patients who received combinations of antibiotics as a therapy for Gram negative sepsis caused by the bacteria which were investigated for synergism. In 52 patients, the combinations used were synergistic on the patient's microorganisms: the mean bactericidal activity of seum was $1/8$ (trough concentration) and $1/16$ (peak concentration). In 64 patients in whom the combination therapy was not synergistic *in vitro*, the mean bactericidal activity of serum was $1/2$ (trough) and $1/4$ (peak). It appears from these data that a high bactericidal activity of the serum in a patient receiving a combination of antibiotics may suggest *in vitro* synergism between the antibiotics which are being used.

The next important question is whether the use of synergistic combinations would be associated with a better clinical result than that of non-synergistic associations since the former results in a higher antibacterial activity of sera of the treated patients. As already mentioned, it has been shown in our hospital that the bactericidal dilutions of sera in patients treated with synergistic combinations was usually adequate, *i.e.* these sera were active at least at a $1:8$ dilution, while sera of most patients who received non-synergistic combinations were not active at these dilutions.

Even more important is the observation that the synergistic combinations were more effective clinically than non-synergistic combinations. Syner-

1) Chief of Medicine

2) 1, rue Héger-Bordet, Bruxelles 1000, Belgique through levels of bacteriostatic and bactericidal

に減少した。胆汁中濃度は1時間後から6時間後まで460~685 $\mu\text{g/ml}$ と高値を維持し、6時間までの移行率は3.59%と高いものであった。

症例2は65才女性、膵頭部癌でPTC-ドレナージ施行、総ビリルビン11.6 mg/dl とまだ強い黄疸を示していた。本剤1g one shot 静注後の血中濃度は30分後177 $\mu\text{g/ml}$ と高く、6時間後も59.5 $\mu\text{g/ml}$ と高値であった。胆汁中濃度は1時間後までに26 $\mu\text{g/ml}$ とピーク値を示し、全体に低濃度で6時間まで移行率は0.15%と低かった。

(臨床使用成績) 外科的感染症16例に本剤を使用した。投与方法は2g点滴静注1日2回が主であり、総投与量は15gから58gであったが、先天性胆道閉鎖症術後の2症例では3.6gと7.2gであった。臨床効果は、16例中著効3例、有効11例、不明2例と良好であった。自覚的副作用は全例認められなかった。臨床検査値で異常値を示した症例が数例認められたが、いずれも基礎疾患に起因することも考えられ、本剤によるものと断定できなかった。

257. 外科領域感染症に対する T-1551 の臨床試用成績

酒井 克治・藤本 幹夫
上田 隆美・平尾 智
大阪市大第2外科

沢 田 晃
大阪市立桃山市民病院外科

川 畑 徳 幸
大阪市立芦原病院外科

土 居 進
大阪市立北市民病院外科

佐々木武也・前田 貞邦
藤井寺市立道明寺病院外科

政田 明德・北野 福男
城東中央病院外科

川 島 正 好
浅香山病院外科

本剤の体液中濃度および尿中排泄量を測定するとともに、外科領域の感染症例に試用したのでその結果をあわせてここに報告する。

1. 吸収・排泄: 健康成人3名に、T-1551 1gを5%糖液300mlに溶解し、1時間かけて点滴静注した後

の血清中濃度、尿中排泄量を測定した。また、臨床例で胆汁内移行を検討した。血清中濃度は点滴終了時にピークを示し(平均101.3 $\mu\text{g/ml}$)、以後は急速に低下し、2時間後の平均値は20.5、4時間後11.8、8時間後には3.8 $\mu\text{g/ml}$ となった。尿中排泄は3例の間にかんりのばらつきがあり、2時間以内に73.6~294 mg、平均174.5 mg、2~4時間までの平均値は98.8 mg、8時間後の総排泄量は152.5 mg (15.3%)~547.5 mg (54.8%)、平均349.7 mg (35%) となった。胆汁内濃度は総胆管結石症で、術後Tチューブ、ドレナージ実施中の2症例に本剤2gを1時間かけて点滴静注し、経時的に胆汁を採取して測定した。1時間以内の胆汁中平均濃度は75~240 $\mu\text{g/ml}$ 、1~2時間では両者とも1,000、2~4時間では280~2,400、4~6時間では150~1,250 $\mu\text{g/ml}$ などのように極めて高い濃度を示した。2. 臨床成績: 対象疾患は胆道感染7例、虫垂炎・腹膜炎10例、術創感染3例、軟部組織感染症6例、術後肺感染症2例および敗血症1例の計29例で、これらに対し本剤1日2~6gを2~3回に分割して点滴静注した。投与期間4~26日間で、平均9.4日、総投与量は16~98g、平均38.4gであった。その結果、治療成績は胆道感染7例中著効3例、有効2例、無効1例および判定不能が1例であった。虫垂炎・腹膜炎の10例では、著効7例、有効2例、やや有効1例であった。術創感染は3例とも有効以上であり、軟部組織感染症では6例中4例が有効であった。その他、食道癌術後の膿胸例も無効と判定された。従って全症例についてみると、判定不能例を除く28例中著効14例、有効9例、やや有効2例、無効3例で、その有効率は82.1%となった。

投与期間中、薬剤によるショックなどの重篤な副作用はみられなかったが、発疹2例、GOT・GPTの上昇4例が認められた。このうち発疹を伴ったGOT・GPTの上昇例は、一過性ではあるが、本剤の影響を否定できない。他の3例では輸血が行われたもの2例、原疾患の進行過程に本剤が投与されたもの1例で、いずれもこの異常値をもって本剤の副作用であるとは断定できなかった。

258. 新抗生物質 T-1551 の臨床的検討

田口鉄男・軸屋絃蔵・上田進久
大嶋一徳・中野陽典
大阪大学微生物学

グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、広範囲な抗菌スペクトラムを有する新抗生物質 T-1551 を8例の症例に使用した。

(対象および投与方法)

症例は腹壁膿瘍、胆のう炎、肺炎と尿路感染症、化膿性アテローム、膀胱炎、急性虫垂炎（手術併用）、肺炎、腹腔内膿瘍であった。

投与方法は腹壁膿瘍の1例のみ局所散布したが、他はいずれも静注もしくは点滴静注した。

投与量は1日1g~6gまででは、総投与量8gから80gにわたっている。

(成績)

効果は、著効1例、有効4例、無効3例であった。

起菌菌は *Citrobacter freundii* 2例（うち1例有効、1例無効）、*Proteus* 1例（有効）、*Candida*+*Yeast*（無効）と、不明4例であった。

副作用は、臨床症状および検査成績の上で特記すべきものを認めなかった。

(考察)

新合成セファロスポリン系抗生物質 T-1551 は、安全に使用でき、且つかなりの有効性が期待される。

さらに症例をつみ重ねて、その有用性を検討したい。

259. 外科領域における T-1551 の基礎的臨床的検討

石井哲也・横山 隆・竹田真円
土方 正・市川 徹
広島大学医学部第一外科

T-1551 は富山化学で開発された新しい抗生剤で、2, 3-dioxopiperazine を Cephalosporin に導入した化合物であるが、広い抗菌スペクトラムを有し、特にグラム陰性菌のうち、*Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Indole* (+)*Proteus* に対しても、従来の Cephalosporin 系薬剤とことなり、優れた抗菌力を有する。また、 β -lactamase に対しても安定であり、最近の外科領域の感染症の起炎菌の多くがグラム陰性桿菌である点から、その効果が期待される。今回、我々は T-1511 について、若干の基礎的、臨床的検討を行う機会を得たので報告する。

〔基礎的検討〕

病巣分離菌に対する T-1551 の MIC を化学療法学会標準法にて検討した。なお接種菌量は 10^8 cells/ml にて行った。*E. coli* 12株に対する T-1551 の MIC は 0.2 μ g/ml 1株、0.39 μ g/ml 3株、0.78 μ g/ml 4株、1.56 μ g/ml 1株、6.25 μ g/ml 1株、12.5 μ g/ml 1株と 0.78 μ g/ml に Peak を示す良好な感受性を認めた。*Klebsiella* 10株に対しては 1.56, 3.13 μ g/ml に各々3株と Peak を示し、全て 12.5 μ g/ml 以下に分布していた。*Ps. aeruginosa* 25株に対する T-1551 の MIC は 6.25

μ g/ml 1株、12.5 μ g/ml 2株、25 μ g/ml 5株、50 μ g/ml 7株、100 μ g/ml 5株、100 μ g/ml 以上5株と 50 μ g/ml 以下に 60% が分布しており、比較的良好な感受性を示した。

〔臨床的検討〕

臨床効果は外科の感染症7例に投与して検討した。疾患別では化膿性胆管炎2例、胃腫瘍穿孔性腹膜炎1例、胃腫瘍術後腹腔内膿瘍1例、肺炎1例、中心静脈カテーテルによる敗血症1例、腹壁膿瘍1例の計7例である。

投与方法は原則として静注で用い、2例のみ1時間点滴で用いた。投与回数は1日2~4回である。病巣分離菌をみると、*Ps. aeruginosa* 4例、*Klebsiella* 3例、*E. coli* 2例、*Enterobacter* 1例であった。臨床効果は著効3例、有効2例、やや有効1例、無効1例であったが、無効例は起炎菌として *Ps. aeruginosa* を検出した症例で1日2回、1回1gの投与であり、本例は投与量、投与方法に対する検討の必要があったと考えられる。なお副作用とみなされる検査成績、所見は全例に認められなかった。

〔総括〕

新しく開発された T-1551 について、病巣分離菌に対する抗菌力及び外科の感染症に対する臨床効果について検討した結果、*E. coli*, *Klebsiella* に対しては極めて良好な感受性を示し、また、*Ps. aeruginosa* に対しても、比較的良好な感受性を認めた。臨床投与例7例では著効3例、有効2例、やや有効1例、無効1例と優れた臨床効果を認め、特記すべき副作用は認めなかった。

260. T-1551 の胆汁中排泄濃度ならびに肝胆道系感染症における治療効果について

岸川 英樹・中山 文夫
九州大学医学部第一外科

T-1551 は動物実験において胆汁中への移行が高いことが証明されているが、今回ヒトにおける胆汁中排泄濃度の測定を行ない同様の結果をえた。一方、肝・胆道系感染症の10例にも T-1551 を投与し、その治療効果を検討した結果、著効、有効あわせて7例に効果がみられた。

1. 胆汁中排泄濃度：対象例は胆石症4例、肝門部癌1例の計5例である。術後10日目以内に T-1551 の2gを2時間かけ1回点滴静注し、点滴開始後より1, 2, 4, 6時間目まで、総胆管または肝内胆管ドレインより胆汁を採取した。胆石症4例における胆汁中濃度は2, 4時間目に 963~5,046 μ g/ml (平均 2,967 μ g/ml) と

高い値を維持した。肝機能は正常のものから AI-P 265, GPT 165, GOT 85 mU/ml までであったが、胆汁中排泄濃度と肝機能との間に相関はみられなかった。963 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示した 1 例は肝機能に AI-P 95 mU/ml 以外正常で、77 才の高令者であった。肝門部癌の 1 例では胆汁中排泄濃度は最高 316 $\mu\text{g/ml}$ と胆石症例の 1/10 程度であった。黄疸軽減後手術を行なったのであるが、長期黄疸による肝実質障害に起因すると推察される。

2. 肝・胆道系疾患における臨床的検討:

症例は当科入院の術前、術後患者の 10 例で、内訳は胆石症 7 例、胆管癌 3 例である。T-1551 の投与方法は 1 回 1~2 g を症状に応じて 1 日量 2~6 g、点滴静注にて分割投与した。症状再燃により反復投与した例もある。効果判定は解熱、白血球減少、創部の状態など自・他覚症状と細菌検査を指標とし、全てに改善がみられたものを著効とした。その結果、胆石症 7 例中著効 1 例、有効 4 例、無効 1 例、副作用 1 例であり、胆管癌 3 例のうち、著効 2 例、無効 1 例で、全体で著効、有効を合わせると 7 例 (77.8%) である。副作用は全身の発疹が 1 例にみられたが、その他検査値異常のものはなかった。症例の殆んどが胆汁うっ滞を伴う胆管炎であり、とくに急性閉塞性化膿性胆管炎ではまず胆汁のドレナージを行ない、同時に強力な抗生剤を投与する必要があるが、無効 2 例はいずれもドレナージ不良例であった。

胆道感染症における起炎菌はグラム陰性桿菌が多い。今回も *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella* などが検出されている。T-1551 はこれらに有効であり、かつまた胆汁中に高濃度に移行する特徴を有するため、肝障害がそれ程強くなく、胆汁流出の良好な胆道感染症の症例に対してはかなり効果的な薬剤と考えられる。

261. T-1551 の体内動態について

中島泰廣・寿山博武・児玉好文

大山 崇・秋田八年

鹿児島大学医学部第二外科

新しく開発された抗生物質 T-1551 の生体内動態を検索する目的で総胆管切石術後、総胆管内に T-tube を挿入して外胆汁嚢を造設した症例に本剤 2 g を点滴 (所要時間 30 分, 120 分, 180 分) 或いは静注した後の血中、胆汁中、尿中濃度を測定した。

点滴群 (3 例) では投与開始後 1~2 時間で血中濃度は 165~212.5 $\mu\text{g/ml}$ の高値となり以後次第に減少する。静注群 (3 例) では投与開始後 30 分~1 時間で 191.7~445 $\mu\text{g/ml}$ に達し以後急速に減少するが投与方法

の如何を問わず長期間に亘り高い血中濃度を維持することが判明した。胆汁中濃度は最高濃度到達時間が点滴所要時間と平行し、30 分点滴では投与開始後 1 時間で 1,938 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対し 120 分点滴では投与開始後 2 時間で 1237.5 $\mu\text{g/ml}$, 180 分点滴では 4 時間後 675 $\mu\text{g/ml}$ と、点滴所要時間が長くなれば最高濃度到達時間は延長し Peak Conc. も低値となる事実が判明した。然しながら静注では最高濃度到達時間こそ 1~2 時間であったが Peak Conc. は 1,713~6,112.5 $\mu\text{g/ml}$ で、点滴に比し遙かに高値であり急速且つ高胆汁中濃度を得るためには静注の方がよい。

次に尿中移行をみると投与方法の如何を問わず投与開始後 0.5~1 時間で最高濃度 1,512.5~9,375 $\mu\text{g/ml}$ に達した症例が 4 例、次いで 2 時間で最高濃度 4,413 $\mu\text{g/ml}$ に到達したもの 1 例、3 時間で最高濃度 4,887.5 $\mu\text{g/ml}$ となったものが 1 例となっており尿中移行も極めて良好であった。

また CEZ との Cross over test (2 g 30 分点滴, 2 g 静注 夫々 1 例) を施行しその体内動態を比較した。点滴例では T-1551 の 1, 2, 6 時間の血中濃度が夫々 205, 212.5, 78.8 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対し CEZ では 145, 110, 30 $\mu\text{g/ml}$ であり T-1551 の濃度が何れの時期でも高値であった。胆汁中濃度では T-1551 がそれぞれ 1938, 1738, 954 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対し CEZ のそれは 69, 56, 26 $\mu\text{g/ml}$ となっており T-1551 の胆汁中濃度は極めて高値で CEZ の 28~37 倍であり本剤の胆汁中移行が極めて良好であることが立証された。また、尿中移行をみると T-1551 の濃度は夫々 1725, 4413, 2783 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対し CEZ では 2150, 1719, 2500 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ同等であった。次に静注例をみると T-1551 の血中濃度は 190, 170, 46.5 $\mu\text{g/ml}$ の如く推移し、CEZ では 157.5, 84.5, 11.5 $\mu\text{g/ml}$ であり T-1551 の濃度が常に高い。胆汁中濃度は T-1551 が 1638, 1713, 853.8 $\mu\text{g/ml}$, CEZ では 105.8, 50, 7.8 $\mu\text{g/ml}$ となっており T-1551 の胆汁内移行は CEZ の 15~109 倍となっている。尿中移行は CEZ の方が良好であり 6 時間の尿中回収率も T-1551 は約 40% で、CEZ は約 90% と T-1551 の良好な胆汁内移行を支持する結果が得られた。

262. 複雑性尿路感染症に対する T-1551 の臨床的検討

坂 丈敏・西尾 彰・熊本悦明
札幌医科大学泌尿器科

この度我々は新 Cephalosporin 系抗生物質である T-1551 に関し、泌尿器科領域において基礎的並びに臨床的検討を加えたので報告する。

〔基礎的検討〕

尿路感染症より分離した *E. coli* (25 株), *Proteus sp.* (25 株), *K. pneumoniae* (22 株), *Enterobacter sp.* (25 株), *S. marcescens* (25 株) 及び *P. aeruginosa* (25 株) に対する本剤の抗菌力 (MIC) を 1 昼夜培養の原液並びにその 100 倍希釈液接種にて測定した。*E. coli* で原液の場合、0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に各々分布するが、100 倍希釈では殆んどが 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下である。*Proteus sp.* では、原液では 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ と 1,600 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、また 100 倍希釈液では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に大きなピーク (40%) が見られた。*K. pneumoniae* では、原液では >1600 $\mu\text{g/ml}$ に最も多く、100 倍希釈液では 1.56~400 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布していた。*Enterobacter sp.* でも *K. pneumoniae* とはほぼ同様であった。*S. marcescens* では、原液では 0.78>1600 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布し、100 倍希釈液では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と 100~200 $\mu\text{g/ml}$ に多く分布していた。一方、*P. aeruginosa* では、原液では 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ に、また 100 倍希釈液では 6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。

〔臨床的検討〕

対象および投与方法：対象の 26~77 才で男性 9 例、女性 5 例の計 14 症例で、すべて複雑性尿路感染症例である。内訳は、第 1 群 (カテーテル留置症例) 5、第 2 群 (前立腺術後感染症例) 3、第 3 群 (その他の上部尿路感染症例) 5、及び第 4 群 (その他の下部尿路感染症例) が 1 症例である。尚この度の症例には混合感染症例は含まれていない。1 日投与量は 1 例で 4 g/day であるが、他はすべて 2 g/day であり、投与期間は 5~11 日間である。効果判定は UTI 薬効評価基準にもとづいた。

結果

(1) 群別総合有効率

第 1 群では 80%、第 2 群 33.3%、第 3 群 80% で全体では 71.4% の総合有効率を示した。

(2) 細菌学的効果

P. aeruginosa (5 株), *K. pneumoniae* (2 株), *P. vulgaris* (1 株) については 100% の消失率を示し、また *S. marcescens* (4 株), *E. coli* (2 株) については

50% の消失率を示した。

(3) 投与後出現細菌

投与後出現細菌は 9 株で、内訳は *S. marcescens* (4 株), *S. liquefaciens* (1 株), *E. coli* (2 株), *S. epidermidis* (1 株), ブドウ糖非発酵 GNR (1 株) である。

(4) 副作用

全例において認められていない。

263. 複雑性尿路感染症に対する T-1551 の使用経験

小野寺昭一・町田豊平・高坂 哲
東京慈恵会医科大学泌尿器科教室

緒言：T-1551 は富山化学が新しく開発した注射用半合成セファロスポリン系薬剤で、これまでの同系薬剤に比べ、緑膿菌、エンテロバクター、インドール陽性プロテウスに強い抗菌力を示し、また血中濃度半減期が CEZ 以上に長いなどの特徴を有するとされている。今回、われわれは T-1551 を複雑性尿路感染症に使用し、その臨床的效果を検討した。

対象および投与方法：対象とした症例は、慈恵医大附属病院泌尿器科の入院患者で、慢性複雑性膀胱炎 16 例、急性複雑性腎盂腎炎 1 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例の計 20 例である。男子 15 名、女子 5 名で、年齢分布は 28 才から 84 才までであり、平均年齢は、60.6 才であった。尿路感染症の基礎疾患としては、膀胱腫瘍が 8 例と最も多く、次いで、前立腺肥大症 5 例、前立腺癌 2 例で、その他腎結石、腎盂腫瘍、尿道腫瘍、尿道狭窄、尿道結石がそれぞれ 1 例であった。

投与方法は、1 回 0.5~2 g を 1 日 1 ないし 2 回、One shot 静注または点滴静注で行ない、投与期間は 1 例のみが 6 日目で、他の 19 例は全例 5 日間投与とした。

効果判定：効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版) に従い、著効、有効、無効の 3 段階に分けて評価した。

成績：臨床効果を各疾患別に見ると、慢性複雑性膀胱炎 16 例に対しては、著効 1 例、有効 9 例、無効 6 例、慢性複雑性腎盂腎炎に対しては、有効 2 例、無効 1 例、急性複雑性腎盂腎炎の 1 例に対しては無効で、以上を総合した有効率は 60% であった。

細菌学的効果を分類頻度の高い菌株についてみると、*Serratia* 7 株のうち 5 株が消失、*Klebsiella* 6 株のうち 2 株が消失、*Pseudomonas* 5 株のうち 4 株が消失し、*Serratia*, *Pseudomonas* に対しては良い成績を示したが、*Klebsiella* に対する抗菌力は若干弱い印象であった。

副作用：消化器症状などの自覚症状を訴えた症例はなく、また投与前後の血液検査でも、20例中1例にGOT、1例にALPの一過性上昇を認めたのみで、この他に肝機能、腎機能、末梢血液像に異常を認めた症例はなかった。

264. 泌尿器科領域における T-1551 の基礎的臨床的検討

富永登志・岸 洋一・新島端夫
東京大学医学部泌尿器科

斎 藤 功
東京共済病院泌尿器科

宮 村 隆 三
社会保険埼玉中央病院泌尿器科

今回我々は泌尿器科領域における T-1551 の基礎的および臨床的検討を行なった。

1. 基礎的検討

東京大学泌尿器科で最近尿路感染症より分離された各種菌株について MIC を測定した。*E. coli* 36 株では 10^8 /ml 接種の場合 $0.39 \mu\text{g/ml}$ に peak を示したが、 $200 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が 4 株存在した。 10^9 /ml 接種では $0.2 \mu\text{g/ml}$ 以下が大半を占めた。*Klebsiella* 26 株では 10^8 /ml 接種では、 $0.39 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 以上の広い範囲に亘っているが 10^9 /ml 接種では大部分の株が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、接種菌量により差がみられた。Indole (+) *Proteus* 17 株では 10^8 /ml 接種では半数が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌であるが、 10^9 /ml 接種では 17 株中 12 株は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下で良い感受性を示した。*Serratia* 30 株では 10^8 /ml 接種では $1.56 \sim 200 \mu\text{g/ml}$ 以上の広範囲に亘っており $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す株は 21 株あったが、 10^9 /ml 接種では耐性株は 12 株と半数以下となった。*Ps. aeruginosa* 25 株では 10^8 /ml 接種で $12.5 \mu\text{g/ml}$ に peak があり $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 6 株であった。 10^9 /ml 接種では 1 株を除いて $3.13 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ に分布し、比較的良い感受性を示した。

2. 臨床的検討

1978 年 7 月より 12 月までに東京大学泌尿器科およびその関連病院の泌尿器科で尿路感染症に対して本剤を使用した症例は 9 例であった。その内訳は全て複雑性尿路感染症（膀胱炎 2 例、腎盂腎炎 7 例）で、投与方法は 1 日 1~2g、静注にて 5 日間連続投与した。総合臨床効果判定は UTI 研究会の薬効評価基準（第 2 版）に従って行った。

複雑性尿路感染症 9 例をこの UTI 研究会の群別に従

って分けると、第 1 群から第 4 群までの単独感染が 8 例で、第 5 群の混合感染が 1 例となり、著効 2 例、有効 5 例、無効 2 例で有効率は 78% であった。細菌学的効果では *Serratia* の 1 例を除いて優れた効果を示した。膿尿の改善率は 22% と低かったが除菌率は 78% と優れており、膿尿の改善に比して除菌効果が優れていた。

副作用に関しては 9 例とも自覚的副作用はなく、末梢血、GPT、BUN、Creat. にも特に問題はなかったが、1 例に GOT の軽度の上昇が見られた。この症例は施行前より肝機能がやや低下しており、本剤投与によるものかどうか判定できなかった。

265. 泌尿器科領域における T-1551 の基礎的・臨床的検討

岡田敬司・村上泰秀・青木清一
河村信夫・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

目 的

新しい Cephalosporin 系半合成抗菌剤である T-1551 を使用する経験があったので、基礎的臨床的検討を行った。本剤はさきと同社が開発した T-1220 の moiety である 2,3-dioxopiperazine を Cephalosporin に導入したもので、*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* sp. などにも抗菌力があるとされ、また β -lactamase に抵抗性が強い薬剤である。

基礎的検討

若い健康成人（男子）各 2 名に T-1551 を 1g および 2g 静注し、血清中および尿中濃度を測定した。T-1551 投与前、投与後 1, 2, 3, 4, 6 時間に採血を行い、投与前、投与後 2, 4, 6 時間に採尿した。血清中濃度のピークは 1 時間で、2g 投与で $154.2 \mu\text{g/ml}$ 、1g 投与で $109.7 \mu\text{g/ml}$ であった。T/2 はそれぞれ 1.35, 1.21 時間であった。尿中回収率は 6 時間までで 2g 投与で 27.01%、1g 投与で 29.97% であり、その大部分が 2 時間までに回収されていた。

これらの体液内濃度は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする T-1551 研究会指定の方法によって行った。

臨床的検討

慢性複雑性尿路感染症患者 12 名に本薬剤を投与した。投与量は 1g を 1 日 2 回静注もしくは筋注し、1 例のみ 2g を 1 日 2 回静注した。投与期間は 5 日間で、UTI 薬効評価基準に準拠して効果を判定した。対象疾患は慢性膀胱炎 9 例、慢性腎盂腎炎 3 例で前記 UTI 薬効評価基準による判定では著効 2 例、有効 6 例、無効 2 例となり、

有効率は80%であった。副作用は1例も認められず、血液化学検査でGOT, GPTの上昇例が2例あったが、いずれも本剤によるものとは考えられなかった。

考 察

本剤は胆汁中への移行が多く、腎および尿中への移行は30%前後とされており、腎機能障害の影響は少いといわれている。また血中半減期は1.4~2.0時間とされているが、我々の基礎的検討もそれとよく一致している。抗菌力に関しては、*S. marcescens*, *C. freundii*などに耐性菌が多く、*H. influenzae*, *K. oxytoca*などには著明な効果があるといわれているが、*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* sp. にも有効性が認められ、前述の如く、我々の臨床例でも*P. aeruginosa* 4株中3株、*Enterobacter* sp. 2例は全て消失している。カテーテル留置症例を含む慢性複雑性尿路感染症に対して、症例数が少いとはいえ80%の有効率を示し、かつ副作用が認められなかったことは、本剤がこれらの尿路感染症に対して有用性が高いことを示している。

266. 尿路性器感染症に対する T-1551 の基礎的、臨床的検討

大川光央・池田彰良・折戸松男
菅田敏明・黒田恭一
金沢大学泌尿器科

美川郁夫・平野章治・中島慎一
厚生連高岡病院泌尿器科

江尻 進・奥村 良二
高岡市民病院泌尿器科

小島 明・川口 正一
彌波厚生病院泌尿器科

目的:注射用セファロスポリン系抗生剤である T-1551 の健康成人における血中および尿中排泄動態ならびに尿路性器感染症に対する臨床効果について検討した。

対象および方法:1. 血中および尿中排泄動態:健康成人男子4例を対象として、本剤 1g を one shot 静注し、血中濃度および尿中濃度を測定した。

2. 臨床的検討:対象は複雑性尿路感染症23例、急性男子性器感染症9例であった。投薬方法は、2g/日または4g/日1日2回5日間点滴静注とした。効果判定はUTI薬効評価基準(第2版)に準じ、急性男子性器感染症については局所の腫脹、疼痛および発熱の3臨床症状の改善を指標とした。3症状改善を著効、2症状を有効とし、その他は無効とした。

成績:1. 血中および尿中排泄動態:血中濃度は、静

注15分後に全例ピークが認められ、平均168.5 μ g/mlであった。その後血中濃度は比較的速やかに低下したが、6時間後でも平均7.7 μ g/mlであった。また0~2, 0~4, 0~6時間までの累積尿中回収率は、それぞれ平均16.2, 20.2, 22.3%であった。

2. 臨床的検討:複雑性尿路感染症の臨床効果は著効3, 有効13, 無効7で総合有効率は69.6%であった。症例数は少ないがえてUTI薬効評価基準による疾患病態群別により検討すると、その有効率は第1群44.4%, 第2群100%, 第3群100%, 第4群100%, 第5群該当症例なし、第6群60%であった。なお1日投薬量2g群と4g群との間にはdose responseは認められなかった。細菌学的効果では、*Serratia*の消失率が最も低く42.9%, *Klebsiella*も50%と低率であった。一方、*Pseudomonas* 5株、*E. coli* 3株、グラム陽性菌4株の消失率は高く、いずれも100%であった。男子性器感染症の臨床効果は著効6, 有効3で有効率100%であった。副作用としては、全例特記すべき自覚症状は認められなかった。臨床検査値の検討では、1例に本剤によると考えられるGOT, GPTの上昇が認められた。

考按:尿中排泄は他のセファロスポリン系抗生剤に比し低率であるが、臨床効果ではほぼ満足すべき結果が得られ、これは従来のセファロスポリン系抗生剤に比し、グラム陰性菌に対し強い抗菌力を有するためと考えられた。

267. 泌尿器科領域における T-1551 の基礎的臨床的研究

神田静人・加藤正博・長谷川真常
富山市民病院泌尿器科

酒井 晃・中下英之助
富山赤十字病院泌尿器科

中村 武夫・岩佐 嘉郎
富山県立中央病院泌尿器科
(富山UTI研究会)

目的:複雑性尿路感染症62例、急性前立腺炎5例にT-1551を投与しその有用性について検討した。

方法:対象とした複雑性尿路感染症62例は慢性膀胱炎18例、慢性腎盂腎炎11例、前立腺術後感染症24例、急性腎盂腎炎9例であった。投与期間は1g/日(im), 7日間6例, 2g/日(di)5~7日間, 14例, 4g/日(di)5~7日間42例でいずれも朝夕2回投与とした。効果判定はUTI薬効評価基準に準じた。

結果:1. 臨床的効果

1) 投与量, 投与方法, 期間別成績

1 g/日 (lm) 7日間: 著効0, 有効3, 無効3, 有効率50%。2 g/日 (di) 5~7日間: 著効3, 有効6, 無効5, 有効率64%。4 g/日 (di) 5~7日間: 著効12, 有効19, 無効11, 有効率74%, 総合有効率69.3%であった。

2) UTI 薬効評価基準による群別成績

単独感染: 第1群, 著効1, 有効2, 無効7, 有効率30%。第2群, 著効3, 有効11, 無効4, 有効率78%。第3群, 著効8, 有効7, 無効2, 有効率88%。第4群, 著効0, 有効4, 無効3, 有効率57%。混合感染: 第5群, 著効0, 有効0, 無効2, 有効率0%。第6群, 著効3, 有効4, 無効1, 有効率88%。総合有効率69.3%であった。これらの症例の中で基礎疾患を認めるが急性症であった急性腎盂腎炎9例では著効6, 有効3, 無効0, 有効率100%を示した。

2. 細菌学的効果

1) 分離菌の消長と投与量の関係

分離した細菌は73株で消失株数56, 消失率77%であった。分離菌と投与量については *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Proteus* では投与量1~4 g/日にて消失率に差を認めないが, *Serratia* 14株中消失をみた5株, *Enterobacter* 5株中消失をみた3株は, いずれも4 g/日投与例であり, *Ps. aeruginosa* 14株中存続した3株中2株は1 g/日投与例であった。以上より *Serratia*, *Ps. aeruginosa*, *Enterobacter* に対しては4 g/日投与が有効と考えられる。

2) 細菌消失率とMIC

分離菌中MICを測定しえた67株について, 消失率をみるとMIC \geq 100の耐性菌に対しても多くの消失をみた。

本剤投与中1例に下痢を認め, 投与中止した以外, 特記すべき副作用は認めなかった。

268. T-1551の尿中抗菌力および尿路感染症に対する臨床効果

説田 修・酒井 俊助

坂 義人・西浦 常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

新しいCephalosporin系の抗生物質であるT-1551について血中濃度, 尿中濃度および尿中抗菌力をCBPCとの比較においてcross over法で検討し, さらに複雑性尿路感染症例に投与して臨床効果を検討したので報告する。

1) 基礎的検討: 健康成人4人についてcross over法でT-1551 1g, CBPC 2g 静注後の血清中濃度, 尿

中濃度および尿中抗菌力を測定した。その結果, 血清中濃度はT-1551で15分値150.2 \pm 9.5 μ g/ml, 30分値110.4 \pm 7.0 μ g/ml, 1時間値80.6 \pm 6.2 μ g/mlで, 6時間値でも10.7 \pm 3.1 μ g/mlを示したのに比し, CBPCでは15分値167.6 \pm 9.9 μ g/ml, 30分値98.8 \pm 12.3 μ g/ml, 1時間値53.2 \pm 2.9 μ g/mlとなり, 6時間以降は検定不能となった。すなわちT-1551はピーク値でCBPCより低いものの, 30分以降ではより高濃度が維持された。

一方, 尿中濃度はT-1551がCBPCに比し全般的に1/4から1/10と低く, また尿中回収率もCBPCの場合は0~1時間までに47.7%, 0~8時間までに89.9%であるのに比し, T-1551の場合は0~1時間までが13.5%, 0~8時間までが25.6%と低い値であった。しかし, 尿中抗菌力について検討すると, *E. coli* TK-110 (接種菌量1.0 \times 10⁸)を試験菌とした場合, T-1551はCBPCに比し2~4倍高い希釈倍率でも細菌の増殖を阻止しており, 特に2時間以降の尿ではこの傾向がさらに増強された。つぎに*P. aeruginosa* S-279 (接種菌量1.2 \times 10⁸)を試験菌とした場合は, 2~4時間までの尿ではT-1551投与群の一部にCBPCより劣るものもあるが, 4時間以降の尿ではCBPCよりも2~6倍高い希釈倍率でも細菌の増殖を阻止し, T-1551 1g 静注はCBPC 2g 静注に比し尿中濃度は低いものの, 尿中抗菌力の点では同等か優れているものと思われた。

2) 臨床的検討: 複雑性尿路感染症8例に本剤1回1gを1日2回, 5日間静注した。効果判定はUTI薬効評価基準(第2版)に準じて行った。

総合臨床効果では, 著効2例, 改善例2例で総合有効率は50%となった。群別総合有効率をみると, 単独感染例は6例あり, うち著効2例, 改善1例で有効率は50%となった。また混合感染例は2例で, うち改善1例で有効率は50%であった。細菌学的効果では, *E. coli* 2例, *P. morganii* 1例および*S. aureus* 1例がいずれも消失して消失率100%であったが, *K. pneumoniae*の2例と*S. faecalis*の2例は, いずれも1例のみ消失して消失率50%であった。

副作用については, 発疹, 注射部位の疼痛および消化器症状等の自覚所見は1例もみられなかった。血液生化学検査で1例にGOTの一過性の上昇が見られたが, 投与終了後に正常値に戻り副作用のE群に属した。

269. T-1551 の基礎的, 臨床的検討

日根野 卓・増田 宗義

三田 俊彦・石神 襄次

神戸大学泌尿器科

T-1551 について基礎的, 臨床的検討を行なったので報告する。

〔抗菌力〕

当教室保存の尿路臨床分離菌株に対し, 本剤, CEZ 及び ABPC の抗菌力を接種菌量 10^8 /ml にて比較した。

E. coli 50 株では本剤が全株 $25.0 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布するのに対し, CEZ 及び ABPC では $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株をかなり認めた。

Serratia 50 株では本剤が $1.56 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ まで広く分布するのに対し, CEZ 及び ABPC では全株 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上で耐性を示した。

Pseudomonas 25 株では本剤が $1.56 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ まで広く分布し, $25.0 \mu\text{g/ml}$ にピークを示すのに対し, CEZ 及び ABPC ではほとんどの株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布した。

Enterobacter 20 株では本剤が $0.78 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ にかけて広く分布するのに対し, CEZ 及び ABPC では大多数の株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上で耐性を示した。

Klebsiella 20 株では本剤が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下に全株分布し, $0.2 \mu\text{g/ml}$ にピークを示すのに対し, CEZ 及び ABPC は $0.2 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ にかけて広く分布した。

Proteus mir. 14 株では 3 剤とも広く分布し, 各薬剤間に差は認められなかった。

〔臨床成績〕

複雑な尿路感染症患者 30 例を対象とし, 本剤 1 日 2~4g を 2 回に分割し, 点滴, 静注, 筋注の 3 法で, 5 日間投与した。

UTI 薬効評価基準に基づいて, 本剤の総合臨床効果について検討すると, 著効 6 例, 有効 13 例, 無効 11 例となり, 有効率は 63% であった。

細菌学的効果を見ると, 分離菌は 49 株で, うち消失 38 株, 存続 11 株, 投与後出現細菌 9 株という結果で, 消失率は 78% であった。

なお副作用としては, 全例特記すべきものを認めなかった。

270. 複雑性尿路感染症における T-1551 の臨床的検討

林 陸雄・藤井 元広

中野 博・仁平 寛巳

広島大学医学部泌尿器科

中津 博・福重 満

県立広島病院泌尿器科

目的: 複雑性尿路感染症に対する T-1551 の薬効評価とその安全性の検討。

方法: 対象症例は複雑性尿路感染症を有する 30 才から 84 才までの男子 20 例, 女子 1 例, 計 21 例である。投与方法は 10 例に 1 回 1g 静注 1 日 2 回, 5 日間投与 (Group 1), 11 例に 1 回 2g 点滴静注, 1 日 2 回, 5 日間投与 (Group 2) を行った。投与前後で尿検査および尿の細菌学的検査, 副作用についての検討を行い, UTI 研究会の複雑性尿路感染症における薬効評価基準により臨床効果を判定した。

成績および考察: 総合臨床効果は Group 1 では有効 6 例, 無効 4 例で有効率は 60%, Group 2 では著効 1 例, 有効 4 例, 無効 6 例で有効率は 45.5% であった。UTI 群別では, 単独感染のカテーテル留置群が 6 例中 1 例にのみ有効で治療成績が悪かったが, その他はいずれも 50% 以上の有効率であった。治療前に分離し得た細菌は 29 株で, *Serratia* が 13 株と最も多くそのうち 8 株が投与後には消失, ついで *Pseudomonas* 8 株 (4 株消失), *Proteus* 5 株 (全株消失) であり, その他 *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter* が各 1 株であった。これら起炎菌の MIC は *Proteus* 以外は全て, $400 \mu\text{g/ml}$ 以上で高度耐性を示した。投与後出現菌は *Pseudomonas* 3 株, *Proteus* 2 株, *Klebsiella*, *Serratia* 各 1 株であった。副作用に関しては発疹などアレルギー症状を示したものはなく, 臨床検査値の変動では, GOT, GPT にのみ治療前より肝機能異常の認められた 3 例に一過性の上昇のみみられた外, 特記すべきものは認めなかった。

今回の成績では 1 日投与量が多い Group の方が治療成績が劣っていたが, これは腎機能 (Ccr) 低下例が多く含まれていた為と考えられ, Ccr を 50 ml/min 以上と以下で分けると, 明らかに前者の方が尿中薬剤濃度が高く治療成績も良好であった。また腎機能別に検討すれば投与量の多いものが尿中濃度が高く, 投与量と治療成績はほぼ比例関係が認められた。

271. 複雑性尿路感染症における T-1551 の尿中濃度と臨床効果——腎機能および MIC の影響

中野 博・林 陸雄
藤井 元広・仁平 寛巳
広島大学医学部泌尿器科
中津 博・福重 満
県立広島病院泌尿器科

目的：複雑性尿路感染症においては臨床効果に影響を与える因子が多い。その中で T-1551 による複雑性尿路感染症の治療に際して、その臨床効果に与える腎機能および起炎菌の MIC の影響を検討した。

対象と方法：複雑性尿路感染症の患者 14 名を対象とし、T-1551 を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解して静脈内注射により 1 日 2 回の投与を 5 日間続け、UTI 研究会の判定基準により、その薬効を判定した。薬剤の投与量と患者の腎機能の程度により 3 群に分けた。すなわち (1) Group A ($n=5$): 1 回 1 g (力価), $Ccr=99.3\sim 58.4$ ml/min, (2) Group B ($n=5$): 1 回 1 g, $Ccr=45.9\sim 18.0$ ml/min, (3) Group C ($n=4$): 1 回 2 g, $Ccr=47.6\sim 18.2$ ml/min として比較検討した。

尿中濃度の測定：T-1551 を初回投与後 30 分毎に 4 時間にわたり採尿し、ただちに -20°C に凍結保存し、1 週間以内に濃度を測定した。測定方法は *Bacillus subtilis* ATTC 6633 を検定菌とし、標準曲線の作成には T-1551 (力価 $940\ \mu\text{g}/\text{mg}$) を pH 7.0 の 1/15 M リン酸緩衝液で希釈したものをを用いた。

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定：各患者の尿から分離された起炎菌に対する T-1551 の MIC を日本化学療法学会の方法にしたがって測定した。

結果と考察：複雑性尿路感染症における T-1551 の臨床効果に与える腎機能および MIC の影響について下記の結果を得た。すなわち、

(1) 1 g \times 2/日の投与による治療では、 $Ccr=50$ ml/min 以下の中等度～高度障害の腎機能時には、それ以上の正常～軽度障害の腎機能時に較べて、尿中濃度が低下し、有効率は Group A の 80% に対し Group B では 40% と明らかに臨床効果は低下した。Group C では有効率は 50% であり、このように Ccr の低下時には 1 回の投与量を 2 g と増加させることにより尿中濃度の上昇、臨床効果の改善が期待される。

(2) 各症例から分離された起炎菌は *Serratia*, *Pseudomonas*, *Proteus* などが主なもので合計 18 株あり、そのうち 13 株は $400\ \mu\text{g}/\text{ml}$ (接種菌量: 10^8 cells/

ml) 以上の耐性菌であった。各症例毎に起炎菌の MIC と尿中濃度を比較すると、接種菌量 10^6 cells/ml の時には最高尿中濃度が 1 MIC 以上あった 8 症例中 6 例が有効 (有効率 75%) であったのに対して、他方 1 MIC を下まわった 6 症例中 1 例が有効 (有効率 17%) と明らかに有効率は低下した。接種菌量 10^6 cells/ml の場合の MIC と比較すると、最高尿中濃度が 1 MIC を上まわった 12 症例中 7 例が有効 (有効率 58%) であったが、他方 1 MIC を下まわった 2 症例では全て無効であった。

272. T-1551 が耐性菌の増殖曲線に与える影響について——ヒト尿中と普通ブイヨン培地中での比較——

中野 博・藤井元広・仁平寛己
広島大学医学部泌尿器科

目的：複雑性尿路感染症においては高度耐性菌が検出されることが多い。したがって臨床効果との関連などを推定する上で、尿中での耐性菌の増殖曲線に与える T-1551 の影響をヒトの尿を培地として用いて調べ、普通ブイヨン培地の場合と比較検討した。

実験材料および方法：(1) 使用菌株：尿から分離された T-1551 耐性の *S. marcescens* と *P. aeruginosa*, (2) 使用薬剤：T-1551 (力価 $940\ \mu\text{g}/\text{mg}$)。 (3) 使用培地：Tryptosoy broth (TSB), Heart infusion agar (HIA) および Nutrient broth (NB) を使用 (HIA および NB 使用時の pH 7.0)。また尿は 3 人以上の健康成人の尿 (pH 7.0 に調整) を混合し、無菌処理したものを使用。 (4) 最小発育阻止濃度 (MIC) と最小殺菌濃度 (MBC) の測定：被検菌に対する寒天平板希釈法による MIC の測定は日本化学療法学会の方法にしたがって HIA を用いて測定。液体培地および尿中での MIC は薬剤を倍々希釈した NB および尿中に菌液を接種し、 37°C , 20 時間培養後肉眼で濁度を判定し、濁度の全くないところを MIC 値とする方法で測定。MBC は MIC 近辺の被検液を 1 ユーゼとり、薬剤を含まない HIA 平板に接種し、 37°C , 20 時間培養後コロニーの生成が認められない薬剤濃度を MBC 値とする方法で測定。 (5) 増殖曲線の作製：TSB にて 37°C , 1 夜培養した菌液を NB 中に 10^7 cells/ml となるように接種し、 37°C にて 2～3 時間振盪培養し、この菌液を 10^6 cells/ml となるように薬剤を含む NB もしくは尿中に分注し、 37°C で L 字管にて振盪培養。その後 2, 4, 6 および 24 時間毎に被検液を採取し、各時間毎の生菌数を HIA 平板にて測定。

結果および考察: *S. marcescens* と *P. aeruginosa* ではないずれもヒト尿中で菌の増殖に与える影響が NB 中より強く、かつ長く現われた。しかし 24 時間後には再増殖しており、これらの菌の増殖曲線に与える T-1551 の影響は低い MIC を示すグラム陰性桿菌の NB 中での場合と同様であると考えて良いが、固体培地 HIA 上での MIC と液体培地 NB や尿中での MIC との間には高度耐性菌では著明な差のある場合があると予想された。したがって高度耐性菌の場合には MIC の取り方により実験結果が左右されると考えられる。今回の実験では 12 時間目は検討していないが、T-1551 の耐性菌増殖抑制効果は 12 時間位までは示されると予想され、本剤の投与間隔は 1 日 2 回でもその効果は充分期待される。また T-1551 の尿中濃度については、中等度以上の腎障害を有する患者においては高度耐性菌が起炎菌であると薬剤の尿中濃度が起炎菌の MIC 値を下まわることが多く見られたが、この場合においても尿路感染症では本実験により、T-1551 はその効果を期待できる特徴を有している。

273. 複雑性尿路感染症に対する T-1551 の臨床的検討

藤村宣夫・小倉邦博・黒川一男
徳島大学泌尿器科

T-1551 は富山化学工業(株)総合研究所において開発された新規半合成セファロsporin系抗生物質である。本剤の特長はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトラムを有し、なかでも *Pseudomonas*, *Enterobacter*, Indole (+) *Proteus* にまで抗菌力がみられ、しかも尿中にはほとんど代謝されずに高濃度に排泄されることである。

したがって従来のセファロsporin系抗生物質に比べて臨床的適応が拡大され、尿路感染症においても有用性が大きいと思われる。

このたび、本剤を泌尿器科領域の複雑性尿路感染症に使用し、臨床効果を検討する機会を得たのでその成績を報告する。

〔対象および投与方法〕 対象は徳島大学泌尿器科に入院中の尿路に基礎疾患を有する(または手術後)慢性複雑性膀胱炎 4 例、前立腺肥大症術後の前立腺炎 3 例、慢性複雑性腎盂腎炎 16 例の計 23 例である。年齢は 18 才から最高 79 才で、平均は 54 才であった。投与方法は 1 回 1g または 2g を朝夕 2 回点滴静注し、投与日数は全例 5 日間とした。

〔臨床成績〕 慢性複雑性膀胱炎: 4 例のうち、有効 2

例、無効 2 例であった。前立腺炎: 3 例のうち、有効 2 例、無効 1 例であった。慢性複雑性腎盂腎炎: 16 例のうち、著効 5 例、有効 5 例、無効 6 例で有効率は 62.5% であった。以上、臨床成績をまとめると、23 例のうち、著効 5 例、有効 9 例、無効 9 例で総合有効率は 60.9% であった。

〔細菌学的効果〕 本剤投与前に 10^6 /ml 以上分離された菌種は 28 株で、このうち陰性化したものは 12 株 (42.9%)、減少 3 株 (10.7%)、不変 10 株 (35.7%)、菌交代 3 株 (10.7%) であった。菌種別にみると、*Pseudomonas aeruginosa* は 7 株中、陰性化 1、減少 1、不変 3、菌交代 2、*Serratia marcescens* は 5 株中、陰性化 3、不変 2、*Enterobacter cloacae* は 5 株中、陰性化 2、減少 1、不変 2、*Klebsiella pneumoniae* は 3 株中、陰性化 2、不変 1、*E. coli* の 2 株はともに陰性化、*Pseudomonas putida* の 2 株は不変と菌交代、*Proteus vulgaris* と *Staphylococcus aureus* の各々 1 株は陰性化、*Proteus morgani* の 1 株は減少、*Acinetobacter* の 1 株は不変であった。

〔副作用〕 本剤投与後の末梢血液検査(赤血球数、白血球数、Hb, Ht)および腎機能検査(BUN, 血清クレアチニン)については異常変動は認められなかったが、肝機能検査(S-GOT, S-GPT)で 2 例に一過性の上昇がみられ、これは本剤の影響によるものと考えられた。

274. 尿路感染症に対する T-1551 の使用経験

中牟田誠一・熊沢浄一・百瀬俊郎
九州大学泌尿器科

グラム陽性および陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特に緑膿菌にも抗菌作用を有する新しく開発されたセファロsporin系抗生物質 T-1551 を尿路感染症に使用し臨床的検討を加えたので報告する。

成人男子 4 人、女子 4 人に T-1551 を朝夕 1g ずつ静注の計 1 日 2g または、朝 2g 点滴静注、夕方 1g の計 1 日 3g を連続 5 日間投与した。対象疾患は尿路系に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症で、慢性膀胱炎 3 例、慢性腎盂腎炎 5 例であった。

同定出来た起炎菌は、*Ps. aeruginosa* 3 株、*E. coli* 3 株、*Ent. cloacae*, *Ps. maltophilia* 1 株ずつであり、投与後残存した菌は、*Ps. aeruginosa* 2 株、*Ps. maltophilia*, *Klebsiella* 1 株ずつであった。

U. T. I. 薬効基準による効果判定は、著効 3 例、有効 1 例、無効 3 例であった。

全例において自他覚的な副作用は認めなかった。

臨床検査成績では、末梢血、血液生化学に本剤投与による異常値への変動は認めなかった。

275. 尿路感染症に対する T-1551 の臨床的検討

境 優一・江藤 耕作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

目的：尿路感染症に対する T-1551 の臨床的検討を行なった。

方法：久留米大学泌尿器科入院患者中尿路感染症を有する 27 名を対象とし T-1551 を投与した。年齢分布は 14 才から 78 才で、性別は男性 21 名、女性 6 名であった。対象疾患は急性単純性膀胱炎 2 例、急性単純性腎盂腎炎 1 例、急性複雑性膀胱炎 2 例、急性複雑性腎盂腎炎 1 例、慢性単純性膀胱炎 1 例、慢性複雑性膀胱炎 19 例、慢性複雑性腎盂腎炎 1 例で、これらを UTI 群別にあてはめると、A 群 2 例、B 群中 G-1, 4 例、G-2, 3 例、G-3, 1 例、G-4, 15 例、C 群 2 例であった。投与方法は各症例の病態に応じ 1 回 1 g または 2 g を朝夕 2 回点滴静注 5 日間連続投与とした。効果判定は UTI 薬効評価基準（第 2 版）にて行なった。副作用検索にあたっては投与後の自覚症状の問診とともに投与前後に血液一般、血液生化学的検索を行なった。

結果ならびに考案：総合効果としては、27 例中著効 13 例（48.1%）、有効 8 例（29.7%）、無効 6 例（22.2%）で有効率 77.8% であった。疾患別にみると急性症では 6 例中無効の 1 例の他はすべて著効であった。これに対し慢性症では 20 例中著効 8 例、有効 8 例、無効 4 例であり有効率 80% と非常によい結果が得られた。またこれらを UTI 群別にみても A 群では 2 例中著効および無効各々 1 例ずつであった。B 群の中で G-1 のカテーテル留置 4 症例のすべてが著効および有効であったことは注目すべき結果であった。G-2 の前立腺術後感染症では 3 例中 1 例著効、2 例が無効であった。G-3 は 1 例のみであったが著効を示していた。G-4 では 15 例中著効 7 例、有効 5 例、無効 3 例であった。C 群の 2 例は著効および無効を示していた。

次に起炎菌の推移をみると *E. coli* の 6 株、*Enterobacter* の 4 株、*Staphylococcus* の 2 株はすべて消失しており、特に *Enterobacter* の消失率 100% は注目に値する。*Klebsiella* では 6 株中消失 3 株、減少 1 株、不変 2 株であった。*Citrobacter* は *Klebsiella* への菌交代が認められた。*Pseudomonas* は 8 株中消失 4 株、減少 1 株、不変 3 株でありよい成績であると考えられた。総合的には 27 株中消失 19 株、減少 2 株、菌交代 1 株、不

変 5 株であり細菌学的効果としては、かなりすぐれたものと思われた。

最後に副作用については、投薬を中止する様な自覚症状の訴えはなく、投与前後の血液生化学的検査において特に異常を示す症例はみられなかった。

276. T-1551 の基礎的、臨床的検討

小島 道夫・川島 尚志

大井 好忠・岡元健一郎

鹿児島大学泌尿器科

尿路感染症から分離した *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pr. mirabilis* 各 27 株と *Pr. vulgaris* 19 株、*Ps. aeruginosa* 27 株について日本化学療法学会標準法を用いて T-1551 と CBPC について MIC 測定を行なった。*E. coli* では本剤は 10^8 接種で 0.78 と 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上に 2 峰性にピークを認めたが CBPC に比べ 3~4 段階良好な成績であった。 10^8 接種では 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下から 25 $\mu\text{g/ml}$ まで幅広く感受性分布を示しており、CBPC に比べて 3~4 段階良好であった。*Klebsiella* 10^8 では本剤は 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にも感受性を示す菌株があり CBPC よりもかなり良好な感受性を示した。 10^8 では 0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に大部分の菌株が集中し CBPC に比べ 4~5 段階良好な成績であった。*Serratia* では 10^8 で 0.78~200 $\mu\text{g/ml}$ に幅広い感受性分布を示し、CBPC よりも良好な成績であった。*Pr. mirabilis* は 10^8 で 3.12 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり 10^8 でも 0.39~3.12 $\mu\text{g/ml}$ に幅広いピークを示し、CBPC に比べ 2~3 段階優れた結果であった。*Pr. vulgaris* でも CBPC に比べ 1~2 段階程度良好な成績であった。*Ps. aeruginosa* は 10^8 で 3.12~50 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示し、CBPC に比べ 2 段階すぐれた感受性を示した。

健康成人 3 名に T-1551 2 g one shot 静注を行ない血中濃度と尿中排泄を測定した。血中濃度は静注後 15 分で 90.0 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示し 30 分 73.3, 1 時間 63.3, 2 時間 26.7, 6 時間 5.3 $\mu\text{g/ml}$ と漸次減少したが比較的血中半減期は長かった。

尿中濃度は最初の 2 時間で最も高く平均 2733 $\mu\text{g/ml}$ 、最高 5000 $\mu\text{g/ml}$ に達し、平均で 2 時間までに 330.2 mg, 4 時間 387.4 mg, 6 時間 407.4 mg, 21.4% の尿中回収率であった。尿中抗菌力も本剤が CBPC に比べ *E. coli*, *Ps. aeruginosa* で 2~3 倍強い傾向がうかがえた。

T-1551 を慢性複雑性尿路感染症 21 例と急性前立腺炎 1 例に使用しその結果について検討した。投与方法は one shot 静注または点滴静注によった。効果判定は

UTI 薬効評価基準第 2 版に準じて行なった。

慢性複雑性尿路感染症では著効 7 例, 有効 5 例, 無効 9 例で総合臨床効果は有効率 57.1% であった。急性前立腺炎の 1 例は治療開始後すみやかに発熱は改善し, 排尿痛, 会陰部痛, 前立腺の腫脹が次第に改善したので有効と判定した。

細菌学的効果では, *E. coli* 6 株, *S. epidermidis* 3 株, *Pr. mirabilis* 2 株, *Pr. morgani* 1 株が除菌率 100% であり, *Ps. aeruginosa* 5 株中 4 株が除菌されたが, *Klebsiella* 4 株中 2 株, *Enterobacter* 4 株中 1 株, *Serratia* 2 株中 1 株の除菌率であった。交代菌としては *Staphylococcus* 3 株, *Serratia* 4 株, *Pr. morgani* 1 株を認めた。副作用では 1 例に GOT, GPT, ALP の上昇を認めたが, 他は自, 他覚的に特記すべき副作用は認めなかった。

277. T-1551 の産婦人科領域における基礎的臨床的研究

松田 静治・和田 博美

順天堂大学産婦人科

丹野 幹彦・柏倉 高

江東病院産婦人科

目的:注射用セファロスポリン系抗生剤である T-1551 について抗菌力, 投与後の吸収, 母児間移行の検討を行なうほか, 産婦人科領域への臨床応用を試みた。

方法:各種病巣よりの臨床分離株を用い, *in vitro* における感受性試験を化療標準法により実施し, CET, CEZ と比較するほか 1.0 g 静注, 筋注後の血中濃度, 臍帯血, 羊水への移行状況を *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法にて測定した。

臨床応用では産婦人科領域の各種感染症(骨盤内感染症, 敗血症, 尿路感染症, 産褥乳腺炎など) 16 例について検討した。

成績:1) 分離菌のうち *E. coli* では過半数の株が, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ (100 倍希釈) 以下に MIC の分布を示し, *Klebsiella* では 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* では 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークがあり, *Ps. aeruginosa* でも 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC の株が多く認められた。前 2 者では CET, CEZ より数管強い感受性効果が得られた。一方, *S. aureus* では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークがみられた。

2) 1.0 g 静注, 筋注時の吸収は良好で Half life も比較的長い傾向が認められた。

臍帯血中へは 1.0 g 静注時は, 母体血濃度の 32~45%, 同じく筋注時は 33% の濃度移行が認められ, 羊水

中へも 6 時間毎 3 $\mu\text{g/ml}$ に達する移行がみられる。12 時間毎 2~3 回 1.0 g 静注を試みた群(3 例)では最終投与後 1 時間から 5 時間未満の採取例において経胎盤による臍帯血移行率は 40~48% と上昇し, 羊水移行も, 3.8~6.8 $\mu\text{g/ml}$ と有意に高まる傾向がみられた。

その他 5 カ月の胎児内への本剤の移行を認めたが, 生殖器内濃度については目下検討中である。

3) 本剤を骨盤内感染症(子宮付属器炎, 骨盤腹膜炎など) 8 例, 産褥敗血症 1 例, 産褥乳腺炎 1 例および尿路感染症(腎盂腎炎, 膀胱炎) 6 例, 計 16 例に 1 日 2.0 g を原則投与し, 75% (12 例) の有効率を取めた。

このうち骨盤内感染症は 8 例中 6 例, 尿路感染症では 6 例全例に有効で, 敗血症, 産褥乳腺炎の 2 例は無効であった。今回の対象群では静注(点滴および静注)投与を優先し, 筋注も含めそれぞれの効果を比較した。

4) 副作用には特記すべきものを認めていない。

考案:本剤の母児間移行はかなりスムーズであり, 経時的に羊水移行が増す傾向が認められる。臨床的には, 起炎菌に特殊なパターンがみられる骨盤内感染症並びに, 尿路感染症が本剤の主たる対象であろう。

278. 産婦人科領域における T-1551 に関する研究

張 南薫・国井勝昭・中山徹也

昭和大学産婦人科

目的:注射用 Cephalosporin 系抗生物質 T-1551 について産婦人科領域感染症分離株に対する抗菌力, 吸収, 臓器内濃度, 母児間移行を検討し, 産婦人科領域感染症に対する臨床効果, 副作用, 有用性等を検討することを目的とした。

方法:抗菌力は化療標準法により行った。体液内濃度, 臓器内濃度は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とするカップ法により測定した。臨床試験は昭和大学病院および関連施設において行い, 1 回 1~2 g, 1 日 1~2 回静脈内投与方法で効果を検討した。

結果:1. 抗菌力:臨床分離株の T-1551 感受性は, *E. coli* 0.39~12.5~200 $\mu\text{g/ml}$, *Citrobacter* 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *Staph. epider.* 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$, *Str. pyogenes* 0.2 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella* 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus* 3.13 $\mu\text{g/ml}$, *Pseudomonas* 3.13~25 $\mu\text{g/ml}$, *Serratia* 200 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 吸収, 母児間移行:1 g 静注後の母体血中濃度は, 10 分値 126.5, 30 分値 103.4, 1 時間値 66.9, 1 時間 30 分値 48, 3 時間値 44 $\mu\text{g/ml}$ であり, その際の臍帯血濃度は, 10 分値 6.6, 30 分値 12.9, 1 時間値 18.8, 1

時間30分値17.6, 3時間値6.6 $\mu\text{g/ml}$ であり, 羊水中濃度は, 0.2~3.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。1g筋注の母体血中濃度は, 15分値49.5, 30分値71.7, 1時間値65.4, 2時間値89.6, 3時間値64.5 $\mu\text{g/ml}$ であり, 臍帯血中濃度は, 5.5~42 $\mu\text{g/ml}$ であり羊水中濃度は, 0.4~2.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。1~2g静注, 筋注後の子宮, 卵管, 卵巢等の臓器内濃度は母体血の40~70%程度であった。

3. 臨床成績: 子宮内膜炎等の婦人科的感染症14例, 腎盂腎炎等の尿路感染症6例, 術創感染2例の合計22例に1回1~2g, 1日1~2回の静脈内投与法で, 17例(77.3%)に有効例を認め, 副作用はほとんどなかった。

考察: 近年の婦人科感染症はグラム陰性桿菌を主とした感染症が多いが, 上記の諸成績から, 産婦人科領域感染症に対するT-1551の有用性を認めた。

279. T-1551の産婦人科領域における基礎的臨床的研究——殊に胎盤通過性とAlbuminとの結合性を中心として

館野 政也・朝本 明弘
富山県立中央病院産婦人科

今回我々は, T-1551の胎盤通過性および羊水中への移行性, 子宮漿膜面, 筋層, 内臓への分布率を対血清比で算出し, 更にT-1551とAlbuminとの結合性をNovobiocin, Phenylbutazone, Salicylic acidなどと*in vitro*で比較検討し, これに子宮付属器炎や骨盤臓膜炎患者12例に対する臨床応用成績を加えて報告する。

実験方法

1) T-1551の胎盤通過性について

約20例の妊娠末期婦人を対象として分娩約2時間前にT-1551 1gを筋注し, 分娩時母体血, 臍帯血, 胎盤の一部および羊水を採取し各々のT-1551濃度を測定した。

2) Albuminに対するT-1551と脂溶性Bilirubinとの結合性について

本剤がAlbuminとBilirubinとの結合性を阻害するか否かをみる目的で, AlbuminとT-1551を37℃で1時間incubateした後Bilirubinを加え更に1時間incubateした。またAlbuminとBilirubinを同様20分incubateした後T-1551を加え37℃で20分間incubateし, Albuminとの結合力の強さを比較した。他剤についても同様実験を行なった。

3) 子宮内へのT-1551分布について

主として子宮筋腫患者10例を選び, 手術約2時間前に5% G-500ml+T-1551 2gを点滴静注し手術時に血

清, 子宮漿膜, 筋層, 内臓を採取しT-1551濃度を測定した。

4) 臨床応用例

骨盤臓膜炎や卵管膿腫などの付属器炎, 末期癌患者の混合感染12例に対して2g \times 2/day点滴静注し, 臨床成績を比較検討した。

成績

1) T-1551の胎盤通過性は約20%, 羊水中への移行率は2%であることにより妊娠母体に投与すれば胎児移行が認められ胎内感染の予防治療に有効であることが示唆された。

2) T-1551のAlbuminとの結合性はBilirubinとの結合性より弱く, 新生児に用いてもBilirubin代謝を障害しないことが示唆された。

3) T-1551の子宮内分布は漿膜側が最も高く40%前後, 筋層, 内臓側も30%前後と比較的高い値を示した。

4) 12例の臨床応用では骨盤臓膜炎, 付属器炎の5/6例(83.3%)に著効が認められ, この内2例の起因菌は*E. coli*であった。末期癌患者の2/6例(33.3%)が有効であった。

考 按

産科領域に用いても母体, 胎児への影響は少なく, 骨盤内感染症にも有効であることが示唆された。

280. T-1551に関する基礎的臨床的研究

青河寛次・皆川正雄・柄川二郎
社会保険神戸中央病院産婦人科

山路 邦彦・杉山 陽子
近畿母児感染症センター

富山化学工業(株)総合研究所が開発した, 新しいCephalosporin系薬剤であるT-1551を, 基礎的臨床的に検討した所見を報告する。

a) 研究方法

① 抗菌作用: 最近臨床分離した諸種細菌: 168株のMICを, 10^8 cells/ml接種し治療標準法に準じた平板希釈法を用い測定した。

② 吸収排泄: *Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌とする薄層Cup法を用い, ヒト体内濃度を追求した。

③ 臨床: 産婦人科感染: 21例に対し, 本剤2.0~6.0g \times 3~15日間投与し, 治療効果並びに生体機能への影響を観察した。

b) 研究成績

① 抗菌作用: *S. aureus*に対するMICは1.56 $\mu\text{g/l}$

ml を peak とし 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に 80% が分布している。G. N. B. の大部分に抗菌力を有し、その MIC 分布は幅広く、このうち *E. coli*, *Enterobacter* などには 2 つの分布の山をみとめる。

これらの主要菌の Disc 阻止円と MIC との相関を観察した。

② 吸収排泄：妊婦の血中濃度・尿中排泄、並びに、分娩時の胎児側移行を追求した。また、腹水へは、従来の抗生物質に似た移行を得た。

③ 臨床：骨盤腹膜炎・産科感染・尿路感染など 18 例、85.7% に有用な治療効果を得た。T-1551 投与時に血管痛：1 例、真菌出現：2 例、GOT・GPT 上昇：1 例をみとめたが、これらは全て一過性であり、また、他に特記すべき副作用・臨床検査の異常はなかった。

c) むすび

T-1551 は強力な抗菌作用を示す Cephalosporin 系薬剤として臨床応用に値すると思われる。

281. 産婦人科領域における T-1551 の基礎的、臨床的検討

高瀬善次郎・白藤博子・内田昌宏
川崎医科大学産婦人科

新しく開発されたセファロスポリン系抗生剤 T-1551 について産婦人科領域での検討を試み以下の結果を得たので報告する。

1. 臨床分離菌での MIC

10^8 cells/ml 接種では、*Staph. aureus* 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* 0.39~>100, *Klebsiella* 0.78~>100 (ピークは 3.13 と >100), *P. mirabilis* 0.78~>100 (ピークは 1.56), *P. vulgaris* 3.13~>100, *Ps. aeruginosa* 3.13~>100 (ピークは 12.5 と 25) であった。

10^8 cells/ml 接種では、*E. coli* ≤ 0.2 ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ (ピーク 0.78), *Klebsiella* ≤ 0.2 ~6.25 (ピーク ≤ 0.2 と 3.13), *P. mirabilis* 0.39~3.13 (ピーク 0.78), *P. vulgaris* 0.78~25 (ピーク 0.78), *Ps. aeruginosa* 0.39~50 (ピーク 6.25) であった。

2. T-1551 の胎盤通過性

1g 静注後の母体血清中濃度及び臍帯血清濃度は、13 分値 88 と 12.5, 27 分値 48 と 9.1, 35 分値 39.5 と 6.75, 1 時間 15 分値 28 と 6.6, 1 時間 30 分値 18.3 と 6.3, 1 時間 50 分値 12 と 6.3, 2 時間 30 分値 5.8 と 4.6, 3 時間 45 分値 10.1 と 7.56, 4 時間 30 分値 11.0 と 9.55, 10 時間 50 分値 0.49 と 2.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、羊水中濃度は経時的に増加し、4 時間 30 分値で 7.55 となり 10 時間 50 分値でも 5.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。

また母体に本剤を 1g 静注した時の娩出後の新生児血中濃度は、各々の症例について 3 時間目から 24 時間目まで測定した。

その結果は 3 時間値で 3.40~0.68, 6 時間値で 2.70~0.63, 9 時間値で 2.20~0, 12 時間値で 1.60~0, 24 時間値で 0.58~0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 母乳中移行性

5 例について 1g 静注し、1 時間目より 6 時間目まで測定した。1 時間値 0.51~0, 2 時間値 0.82~0, 3 時間値 0.87~0, 4 時間値 0.55~0, 5, 6 時間値 trace~0 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4. 臨床効果

膀胱炎 6 例、腎盂腎炎 6 例、術後感染 3 例、骨盤内感染、子宮内感染、卵巣膿瘍、子宮旁結合織炎各 1 例の計 19 例に 1 回 1~2g 1 日 2 回点滴静注した。結果は著効 4 例、有効 15 例であった。副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

282. T-1551 の使用経験

滝沢清宏・日野治子・飯島正文
余 幸司・川島 真・工田哲也
渡辺晋一・久木田 淳
東京大学皮膚科

今回われわれは T-1551 を諸種の皮膚感染症患者に若干の治療成績を得たので報告する。

昭和 53 年 7 月から 11 月まで東大皮膚科を受診した患者のうち、伝染性膿痂疹 8 例、Staphylococcal scalded-skin syndrome (S. S. S. S.) 4 例、皮下膿瘍、蜂窩織炎、丹毒、接触性皮膚炎に伴う 2 次感染、慢性膿皮症各 1 例と UTI 2 例 (基礎疾患：菌状肉肉症) の計 19 例 (男 8 例、女 11 例、うち 10 才以下の小児は 12 例) につき本剤による治療を行った。治療に用いた T-1551 は成人で 1~2g, 小児で 0.5~1.0g を 1 日 1~2 回筋注または静注することを原則とした。他の抗生物質の併用は行わず、開放創には若干の外用剤 (主にアクリノール硼酸亜鉛華軟膏) を用いた。

治療成績は、著効 15 例、有効 3 例、やや有効 1 例であり、膿痂疹 1 例を除く 19 例中 18 例でほぼ満足すべき臨床症状の改善を示した。病巣分離菌は黄色ブドウ菌が主で、表皮ブドウ菌、緑膿菌、*Enterococcus* などであった。

臨床分離株に対する最小発育阻止濃度を化学療法学会標準法で検討した。17 株の黄色ブドウ菌の MIC をみると 3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ (10^8 cells/ml) [≤ 1.56 ~6.25 (10^6 cells/ml)] で全株感受性を有し、4 株の緑膿菌の中 3 株が 12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ (10^8 cells/ml) [6.25 (10^6 cells/ml)] で

感受性を示した。

本剤使用総量は小児例が多い関係上 10 g 以下の場合が多く、最高で丹毒の症例(59才、男)に用いた 34 g であった。全ての症例に T-1551 使用前、皮内反応により過敏性の有無を確認したが、陽性反応を呈したものはなかった。検索した限り、諸検査値の変動を含めて副作用と思われる症状は認めなかった。

283. 皮膚科領域における T-1551 の臨床効果

徳田安章・大塚秀人・東 ちえ子

東京医科大学皮膚科

はじめに

T-1551 は注射用の新 Cephalosporin 系抗生物質であり、その特徴は *Ps. aeruginosa* にも強い抗菌活性を有する点である。また、筋注でも局所疼痛の少ないこともその利点の1つであろう。

臨床効果

治験対象症例は本学付属病院皮膚科外来において取り扱った症例計 15 例である。これに主として筋注、3 例に静注を行なって、その効果を臨床的かつ細菌学的に検討した。

投与量は 1 日 1.0 g の筋注 1 回を原則とし、軽症には 0.5 g 筋注した。

その内訳は癰 9 例 (16 才~39 才)、癰腫症 5 例 (3 才~76 才)、多発性汗腺膿瘍 1 例 (64 才) である。原因菌は 1 例の癰を除いて、全例に黄色ブドウ菌を検出し、T-1551 感受性は(卅)9 株、(卅)3 株、(+)2 株、(-)0 であった。

1) 癰 (9 例)

投与量は 1 日 1.0 g が 6 例、0.5 g が 3 例であるが、うち 1.0 g 筋注の 1 例は注射後 4 分にして全身に蕁麻疹の発疹を来したため中止し、8 例について臨床効果を検討した。なお原因菌並びにその T-1551 感受性を検討したのは 8 株であり、(卅)が 5 株、(卅)が 2 株、(+)が 1 株であった。

臨床効果は著効 4 例、有効 3 例、やや有効 1 例であった。

2) 癰腫症 (5 例)

投与量は 1 日 1.0 g が 4 例、0.5 g が 1 例である。但し、0.5 g 投与例は 3 才の男児である。その原因菌は全例が黄色ブドウ菌であり、T-1551 感受性は(卅)が 3 株、(卅)が 1 株、(+)が 1 株であった。

臨床効果は、著効が 2 例、有効が 2 例、やや有効が 1 例であった。

3) 多発性汗腺膿瘍 (1 例)

投与量は 1 日 1.0 g の筋注。原因菌は黄色ブドウ菌、T-1551 感受性は(卅)であった。

その臨床効果はやや有効であった。

4) 副作用

治験 15 例における副作用は次の通りである。

- i 蕁麻疹：1 例
- ii その他の発疹：なし
- iii 血液とくに血球数の変動：なし
- iv 肝機能障害：なし
- v 腎機能障害：なし

まとめ

治験対象 15 例のうち完了した 14 例において、著効 6 例、有効 5 例、やや有効 3 例、無効 0 であり有効率は 78.6% であった。

副作用は 1 例に蕁麻疹のみだが、投与中止により軽快した。

284. 皮膚科領域における T-1551

山本康生・秋山尚範・柏 尚裕

洲脇正雄・荒田次郎・野原 望

岡山大学医学部皮膚科教室

目的：新しく開発されたセファロsporin 系注射剤 T-1551 について皮膚科領域における基礎的、臨床的検討を行なった。

方法と結果：①抗菌力：最近皮膚科領域感染症より採取した黄色ブドウ菌 32 株に対する T-1551, CEZ, CER, CET の MIC (10% ml) を、日本化学療法学会標準法に準じて測定した。T-1551 は 1.6 から 25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し 6.3 $\mu\text{g/ml}$ にピークがある。CEZ は 0.4 から 4.3 $\mu\text{g/ml}$ に分布し 0.8 $\mu\text{g/ml}$ にピークがある。CER は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ に 2 株みられ 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり 3.2 $\mu\text{g/ml}$ までに分布する。CET は 0.2 から 3.2 $\mu\text{g/ml}$ に分布し 0.8 $\mu\text{g/ml}$ にピークがある。T-1551 は、CEZ, CER, CET と比較しそれぞれ 1~5 倍劣っていた。

②ラットにおける血清内、皮膚内濃度：200 g 前後の Wistar 系雄ラットを用いて、20 mg/kg を腎筋内に注射し、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間に頸動脈切開採血屠殺、ただちに背皮を採取し、血清内、皮膚内濃度測定のための試料とした。各時間 4 匹ずつ使用した。検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用い、薄層カッブ法によった。15 分、血清 9.8 $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚 4.6 $\mu\text{g/g}$ 、30 分、血清 6.2、皮膚 3.9、1 時間、血清 0.66、皮膚 1.08 であり、2 時間、4 時間はいずれも痕跡であった。

③臨床成績：5例に使用した。1日2g,朝夕2回に分けて筋注で行なった。1例は適応疾患でなかったため効果判定より除外した。黄色ブドウ菌が分離された2次感染2例, 癌1例で著効であり, 嫌気性菌による蜂窩織炎1例では無効であった。副作用は5例いずれも認められず, 投与前後の臨床検査のできた4例では, 末梢血液像, 肝機能検査, 腎機能検査で本剤によると思われる異常な変動は認められなかった。

285. 耳鼻咽喉科領域における T-1551 に関する基礎的ならびに臨床的研究

岩 沢 武 彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

新抗生物質 T-1551 は富山化学工業(株)総合研究所で新規に開発された注射用 cephalosporin 系抗生物質である。

T-1551 の試験管内抗菌力は, 寒天平板希釈法で標準菌株のグラム陽性, 陰性菌に対して強い抗菌力を有し broad spectrum であった。化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌 80 株に対して, T-1551 は, 0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にわたり感受性分布がみられ, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。また病巣分離の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* などの MIC も調べた。*Pseudomonas aeruginosa* 60 株は, 1.56~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ にわたり MIC が分布しており, 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。

T-1551 の血中濃度は, 薄層カップ法により 500 mg 静脈内注射 15 分後に最高値となり, 6 時間後にはほとんど血中から消失した。

T-1551 の臓器組織内濃度は, 500 mg 静注 1 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃および上顎洞粘膜組織への移行活性値をその時点における血清濃度と対比した。

耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 32 例に対して T-1551 の 1 日 2~4 g を 4~15 日間にわたり静注療法を行なった結果, 著効 17 例, 有効 10 例およびやや有効 5 例となり, その有効率は著効, 有効例を合算すると 27 例 84.4% の好成績がえられた。病巣分離菌の MIC 値と臨床治療効果は, ほぼ相関関係が成立し合致していた。とくに本剤静注療法中に臨床的に副作用の発現は認められなかったので報告した。

286. 耳鼻咽喉科領域疾患に対する T-1551 の効果

粟田 口 省 吾

青森県立中央病院耳鼻科

笠原 正 明

弘前大学医学部耳鼻咽喉科

目的：耳鼻咽喉科領域疾患患者のうち, 特に緑膿菌などの感染によって治療経過が遅延しやすい外科療法術後患者に本剤を投与した結果について述べるとともに, 効果のあった症例について示した。

方法：本剤投与患者および投与量, 投与法は次の如くである。①悪性腫瘍摘出術後の緑膿菌感染例(上顎癌 2 例, 喉頭癌 2 例, 舌癌 2 例)に 1 日 4 g ないし 1 g 点滴静注, 総量 52 g~8 g 投与した。②腺窩性アングィーナ, 頬部蜂窩織炎(上顎洞術後), 声門下喉頭炎(狭窄)などの急性炎症疾患の扁桃, 創再開, 気管切開後に投与, 本剤の効果をみた。③進行性鼻壞疽例, 鼻腔内細網内腫・感染例に本剤を 1 日 4 g 点滴投与した。なお前者の進行性鼻壞疽については投与前後の末梢血その他について観察した。

成績：①術後創緑膿菌感染症については, a) 上顎癌摘出術後創の感染 2 例では, いずれも緑膿菌以外に変形菌, クレブシエラ, 溶連菌などの混合感染があったためか, 排膿は不変であった。b) 喉頭癌摘出後の緑膿菌感染例では排膿は減少したが治癒せず, 4g~2g 17 回点滴 52g 投与例では菌の消失と創の治癒を認めた。c) 舌癌切除例 2 例では排膿が減少するのみであった。

②腺窩性アングィーナ(溶連菌)では 0.5g \times 3 回点滴例(7才)と 1g \times 8 回点滴例(12才)で扁桃摘出術後, 発熱軽減をみたので治癒軽減をみたので治癒促進をみとめた。左頬部術後蜂窩織炎, 声門下喉頭炎(狭窄)では 2g~1g 1 回点滴, 11g~16g 投与で頬部の腫脹および声門下粘膜発赤腫脹の消退をみた。

③進行性鼻壞疽ではクレブシエラ菌を証明, 他の抗生剤では不変であったが, 本剤 4g 1 回点滴投与により発熱軽減, 食意増加, 体重増加がみられた。鼻腔内細網肉腫例では黄色ブドウ菌を証明, 本剤 4g 2 回点滴投与により鼻腔痂皮形成, 鼻出血は完全に消退し, 細網肉腫に対する照射療法の効果を明らかにし得た。

結論：耳鼻咽喉科領域疾患における緑膿菌感染については, 単独感染の場合は投与量に応じた効果がみとめられたが, 混合感染(プロテウス, クレブシエラなど)があると著効はみられなかった。溶連菌などの急性炎症に対しては著効がみられた。進行性鼻壞疽に対しては, 他

のいずれの抗生物質よりも症状の改善をみる事ができた。また本剤投与によると思われる末梢血の変化はみられなかった。その他、上顎癌術後緑膿菌感染例に点滴投与中悪寒がみられたが、投与中止により軽快した。

287. 耳鼻咽喉感染症に対する T-1551 の基礎的ならびに臨床的検討

三辺武右衛門・上田良穂・村上温子

関東通信病院耳鼻科

徐慶一郎・稲福盛栄

同 微生物検査科

T-1551 について基礎的検討を行ない、耳鼻咽喉感染症の治療に応用して良好な成績をおさめることができた。

〔基礎的検討〕 1) 抗菌力: *Staphylococcus aureus* 60 株, *Staphylococcus epidermidis* 11 株および *Pseudomonas aeruginosa* 45 株に対する抗菌力をみると、そのピークはいずれも 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にみられた。

Staphylococcus aureus 209 P および *E. coli* に対する増殖阻止作用を 500 mg 筋注後の血清 (十分の一希釈) について Biophotometer でみると、前者では 6 時間の血清でカーブが立上り増殖を阻止しきれなかった所見を示し、後者は 6 時間まで菌の増殖を完全に抑制する所見がみられた。

2) 血中濃度: 使用培地は Mueller Hinton 培地、検定菌には *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を用い、希釈は人血清 (pH 7.2) で行なった。成人において 500 mg 筋注症例 2 例の平均血清濃度のピークは 1 時間にあり 32.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、8 時間後にもなお 3.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。また 1,000 mg 筋注例では、そのピークは同様に 1 時間にあり 51.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

3) 組織濃度: 切除した口蓋扁桃の組織濃度は 500 mg 筋注例では 1 時間 4.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、2 時間 3.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、1,000 mg 筋注例では 30 分で 5.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ を示した。上顎洞粘膜濃度は 1,000 mg 筋注例では 1 時間 5.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、1,000 mg 点滴静注例では 1 時間 9.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ を示し、下甲介では 30 分 6.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、1.5 時間では 8 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

〔臨床成績〕 耳鼻咽喉感染症 30 例に使用して、著効 20 例、有効 7 例、無効 2 例、不快感の副作用のため中止したもの 1 例みられ、有効率は 93.1% であった。投与方法は 1 日量 1~3 g を点滴静注し、4~14 日間の投与を行なった。グラム陰性桿菌による難治性の感染症、特に *Pseudomonas*, *Proteus* による乳様突起炎併合例にも卓効を収め、治癒したものの 3 例がみられたことは注目

すべき優秀な成績である。

288. 耳疾患に対する T-1551 の使用成績

河村正三

順天堂大学耳鼻咽喉科

目的: 耳の化膿性疾患に対する T-1551 の効果を知ることを目とした。

方法: 耳化膿性疾患のうち起炎菌を採取できた症例に対し、T-1551 の静脈内投与を行った。投与は原則として 1 日 1 回、1 回使用量は 1~2 g で、注射用蒸留水 20 ml に溶解し約 5 分間で静脈内に注射した。症状及び所見は連日観察して、その臨床効果を耳鼻咽喉科化学療法研究会の判定基準案に従って判定した。細菌学的効果は薬剤投与終了 1 日後の耳漏が存在した場合は菌検査を実施して行ったが、耳漏が完全に消失した場合は、菌も消失したものと判定した。

成績: 急性化膿性中耳炎 5 例では有効率は 100%、慢性化膿性中耳炎急性増悪症 7 例では有効率 57.1%、耳介軟骨膜炎 1 例では有効率 100% であり、副作用は全例で全く認めなかった。

考案: 成績は上記のように満足すべき薬剤と考えている。慢性化膿性中耳炎急性増悪症では急性中耳炎に比し成績の低下は疾患の性質上、やむを得ないと考えたが、2 症例において、静注投与終了後、T-1551 の注射用薬を局所に使用したところ 7 日目、及び 4 日目より耳漏が完全に消失したことは、本剤の今後の使用方法として局所使用も重視すべきであることを示唆したものと考えている。

289. 耳鼻咽喉科領域における T-1551 の基礎的ならびに臨床的検討

和田健二・馬場駿吉・加藤滋郎

本堂潤・波多野努・鈴木康夫

名古屋市立大学耳鼻咽喉科学教室

富山化学が開発した新合成セファロスポリン系抗生物質である T-1551 の治験の機会に恵まれ、若干の成績を得たので報告する。

1. 抗菌力: inoculum size 10^6 cells/ml にて行なった結果は、*Staph. aureus* 20 株ではピークが 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で CEZ より 2 管程劣っていた。*Staph. epidermidis* 9 株ではピークが ≤ 0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、CEZ より 1 管程劣っていた。*Pseudo. aeruginosa* 12 株ではピークは 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で PIPC とほとんど同程度で GM より 3 管程劣っていた。*Proteus* sp. 14 株ではピークは 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、PIPC より 2 管程劣っていた

が、GMより2管程優れていた。

2. ヒト血清及び扁桃移行濃度：本剤 10 mg/kg～15 mg/kg 筋注し、30分後に採取した血清と扁桃の移行濃度は、4例の平均が、血清では 13.3 μ g/ml、扁桃では 8.3 μ g/g であった。実験方法は、検定菌に *M. luteus* ATCC 9341 を用い、標準サンプル及び被検体は pH 7.0, 0.1 M phosphate buffer で希釈した。培地は本研究会で推奨している Micro. A. を自作調整して使用した。測定は Micro-pore 法で行なった。

3. 臨床治療成績：耳鼻咽喉科領域感染症のうち、扁桃の周囲炎及び膿瘍 3例、喉頭部軟骨膜炎 2例、鼻癌 2例、眼窩蜂窩織炎 1例の計 8例に使用した。鼻癌を除き他の症例は当科領域では比較的重症な感染症と考えられる。本剤 1日 1g を 3～9日間投与し、総投与量 3～10g である。投与方法は筋注が 6例、静注が 1例、点滴静注が 1例である。治療効果は著効 3例、有効 4例、やや有効 1例で、著効有効あわせて 88% の有効率であった。副作用として 1例に一過性の軽度の GOT 上昇がみられた。

4. 考案：本剤は gram(+), gram(-) 菌に幅広い抗菌作用を持ち、 β -lactamase に強い抵抗性を示すという特長を備えている。我々の成績では、*Ps. aeruginosa* には PIPC, SCE-129 とほぼ同程度の抗菌力をもつと考えられる。扁桃移行では SCE-963 20 mg/kg, i. m. 30分後 3例平均 6.1 μ g/g, PIPC 30 mg/kg, i. m. 1時間後、5例平均 5.6 μ g/g, から比べて本剤の高い扁桃移行がうかがわれる。したがって臨床成績はこれらの実験成績に裏づけされた良い成績が得られたものと考えられる。

290. 耳鼻咽喉科領域の感染症に対する T-1551 の臨床使用成績

関谷 忠雄・長安 満彰
国立名古屋病院耳鼻咽喉科

〔目的〕 われわれは富山化学工業 K K において開発された広範囲な抗菌スペクトラムを有する T-1551 を耳鼻咽喉科領域の感染症に投与してその臨床的治療効果を検討した。

〔対象〕 耳鼻咽喉科領域の感染症患者のうち、妊婦および薬剤アレルギーなどを有するものを除き、無作為に 30 症例を選んで治療対象とした。年齢は 14 才以下の小児は 4 例で、他は総べて成人であり、男子 18 例、女子 12 例である。

疾患名および疾患別症例数は耳癌 3例、急性中耳炎 2例、慢性中耳炎 3例、同急性増悪症 7例、急性副鼻腔炎

2例、慢性副鼻腔炎 2例、同急性増悪症 1例、急性扁桃炎 9例、急性耳下腺炎 1例の計 30 例であり、検出菌の種類は *S. aureus* 4例、*S. epidermidis* 4例、 β -*Strep-tococcus* 9例、*E. coli* 1例、*E. cloacae* 3例、*K. pneumoniae* 2例、*P. mirabilis* 3例、*P. aeruginosa* 4例であり、疾患の重症度は重症 12例、中等症 18例で軽症例はない。

〔投与方法〕 全例 one shot 静注法で、注射時間は 3ないし 5分とし、1日投与量は年齢、症状の程度に応じて、1～4g としたが 4g の症例が大多数であり、1日投与回数は 1～2 回である。投与日数は 3日で治療した例はそれで中止したが多くは 7ないし 8日間投与した時点で効果の判定を行った。従って総投与量は 7g ないし 32g である。

〔治療成績〕

1) 総括した治療成績は 30 例中著効 11例 (37%)、有効 13例 (43%)、やや有効 5例 (17%)、無効 1例 (3%) である。

2) 検出菌の種類からみるとグラム陽性菌では殆んど全例に著効または有効で、グラム陰性菌ではそれに劣るが陰性菌でも著効、有効の例が多くみられた。

3) 症例を急性症と慢性症に分けてみると慢性症より急性症に著効例が多くみられたが、これは臨床的效果の判定が耳漏あるいは鼻漏などの停止に主眼がおかれたためと思われる。

4) 罹患部位からみると、咽喉頭、鼻、耳の順になるが、これは局所への薬剤移行の難易などの問題と合せ考える必要がある。

5) 炎症の程度からみると本治療では重症と中等症であり相違を認めなかったが、これは症状に応じて適量の投与が行われたためと考えられる。

6) 副作用としては、治療 30 症例のうち薬疹のでた例が 1例みられたがその程度は比較的軽度でステロイド、抗ヒスタミン剤の投与で治療した。

〔結果〕 T-1551 はグラム陽性菌による耳鼻咽喉科領域の感染症に有効な他、グラム陰性菌による感染症に対しても有効例が多くかつ副作用も少なく、甚だ有用性に富んだ抗生剤であることを認めた。

291. 眼科領域における T-1551 の基礎的、 臨床的検討

大石 正夫・西塚 憲次
本山まり子・小川 武
新潟大学眼科

新しい合成 Cephalosporin 剤、T-1551 の眼科臨床応

用のために、基礎的、臨床的検討を行った。

方法：1) 教室保存菌株につき、本剤のMICを日本化学療法学会標準法により測定した。2) 臨床分離の *Ps. aeruginosa* 20株、ならびに *Staph. aureus* 20株の感受性分布を検査した。3) 健康成人3名に本剤 1.0g を1回筋注して、血中濃度の時間的推移を調べた。濃度測定は、*M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層平板カップ法により、標準曲線ならびに検体の希釈には、Human serum を用いた。4) 白色成熟家兎に 50 mg/kg 1回筋注および静注して、前房水内濃度を検討した。前房水内濃度の peak 時に眼球摘出して、眼組織内濃度を測定した。この際の標準曲線および検体希釈には、1/15 M phosphate buffer を用いた。5) 各種眼感染症に対して、本剤 2.0g 1回点滴静注と 1.0g 2回筋注を併用して臨床効果を検討した。症例はすべて T-1551 皮内反応が陰性のものである。

成績：1) 本剤の抗菌力は、グラム陽性菌および陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを示した。とくに *Ps. aeruginosa* には、従来の Cephalosporin に比べてすぐれた抗菌力をみとめた。2) *Ps. aeruginosa* は 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布を示して、分布の山は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ にあって9株、45%がこれを占めた。*Staph. aureus* の感受性は 0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあって、0.78 $\mu\text{g/ml}$ に12株、60%で分布の山がみられた。3) 血中濃度は注射1時間後に 84.7 $\mu\text{g/ml}$ の peak に達して、以後は漸減し6時間後も 18.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した。4) 家兎における前房水内移行は、筋注では1時間後 2.8 $\mu\text{g/ml}$ 、静注では1/2時間後に 3.2 $\mu\text{g/ml}$ の peak 値がえられた。房血比は、筋注で 7.0%、静注で 6.57% である。眼組織内濃度については、外眼部、眼球内部組織ともに高い移行濃度を証明した。静注時では筋注時より高濃度を示した。5) 臨床成績：*Ps. aeruginosa* による角膜潰瘍5例には全例有効であった。*Strept. pneumoniae*, Anaerobic GPR が検出された化膿性虹彩毛様体炎では1例有効、他の1例はやや有効に作用している。術後感染の症例は *Staph. epidermidis*, Anaerobic GPR によるもので、2例とも有効であった。*Ps. aeruginosa* 性全眼球炎にはやや有効の結果がえられた。

副作用としては、全12例中3例に全身発疹がみられたが、注射中止後全例に消褪している。その他、アレルギー反応等はなく、肝腎機能検査で異常値を示したものはなかった。

292. T-1551 の眼科領域における検討

葉田野 博・徳田 久弥

杏林大学眼科

萱場忠一郎・有本 啓三

いわき市立常磐病院眼科

新セファロsporin注射剤 T-1551 の眼科領域における応用に関し検討した結果、次の成績を得たので報告する。

1. 眼感染症から分離した表皮ブ菌 26 株に対する MIC を検討すると $\leq 0.1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し、0.39 $\mu\text{g/ml}$ に 9 株 (34.6%) と集中した。また黄色ブ菌 21 株に対する MIC は 0.39~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に 11 株 (52.4%) と集中し、耐性菌は認められなかった。

2. 家兎に 50 mg/kg を筋注し、投与後 30 分、1, 2, 3, 4, 6 時間の各時点にわたり房水および血液を採取し、その濃度を測定した。血清内濃度のピークは投与後 30 分にあり、21.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間にも 1.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。一方、房水内濃度は投与後 1 時間にピークがあり、0.9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間で 0.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

3. 家兎に 50 mg/kg を静注し、筋注と同様の時点で血液および房水を採取し、それぞれの移行濃度を測定した。血清内濃度のピークは 30 分で 19.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、4 時間で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間では $< 0.1 \mu\text{g/ml}$ と痕跡を示した。一方、房水内濃度は 30 分にピークがあり 3.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間で 0.1 $\mu\text{g/ml}$ を示した。筋注と静注による血清内濃度を比較すると筋注による方が濃度も高く持続も良好で、静注の場合は筋注に比して血清内濃度の持続が短い。しかし房水内濃度を検討すると静注の方が房水内への移行が良く、濃度も高い。

4. 家兎に 50 $\mu\text{g/ml}$ を静注および筋注にて投与し、投与後 1 時間にて眼球を摘出し、眼組織の移行濃度を測定した。その成績をみると、虹彩網脈絡膜、強膜、眼筋は筋注による方が静注によるものより移行濃度が高く、結膜では、両者ともほぼ同様の移行濃度を示し、角膜や房水は静注の方が高い濃度が得られ、特に房水内濃度は 4 倍を示した。

5. 本剤の臨床効果を検討すると、投与量 1 日 1 回 1~4g で、これを静注あるいは点滴にて、2~8 日間投与し、対象疾患は眼窩蜂窩織炎 1 例、急性涙囊炎 3 例、内麦粒腫 1 例、匍行性角膜潰瘍 2 例で、その他、新生児涙囊炎 5 例に対しては 150 mg/3ml で涙囊洗浄し、治療効果のみた。その効果は匍行性角膜潰瘍 1 例に対して無

効であったが、他の症例に対してはいずれも有効であった。また副作用については認められなかった。

293. 口腔外科領域における T-1551 の使用経験

山下一郎・黒江純一・高橋美彦
東京大学医学部口腔外科教室

新しい半合成セファロsporin系抗生物質 T-1551 を、口腔外科領域における各種感染症、ならびに感染予防症例に使用、臨床的な検討を行なったので、その成績を報告する。

対象は、昭和53年8月より昭和54年1月まで、東京大学医学部附属病院口腔外科に入院した患者20名で、性別は、男子14名、女子6名であり、年齢は、5才から73才にわたっていた。対象疾患の内訳は、次の通りである。

頬部蜂窩織炎	12例
口腔底蜂窩織炎	2例
下顎骨炎	2例
上顎骨炎	1例
耳下腺炎	1例
感染予防症例	2例

投与量は、成人1日量2~4g、小児1~2gで、投与日数は、成人5~14日間、小児5~8日間であり、全例1日2回の点滴静注で投与した。

T-1551の臨床成績は、20例中著効8例、有効11例、やや有効1例で、無効例はなかった。疾患別に臨床成績をみると、頬部蜂窩織炎では著効6例、有効6例、口腔底蜂窩織炎では著効1例、有効1例、下顎骨炎では、著効1例、有効1例、上顎骨炎では、有効1例、耳下腺炎では、やや有効1例であり、術後感染予防の目的で使用したものでは、2例とも有効であった。

副作用としては、3例に発疹が認められたので、本剤の投与を中止した。

臨床検査値の変動に関しては、GOT、GPTのわずかな上昇が認められたもの2例、ALPの上昇がみられたもの3例で、その他に特記すべき変化は認められなかった。

294. T-1551 の口腔外科領域における使用成績

小松秀文・山田善雄・伊藤知博
近内寿勝・椎木一雄・佐々木次郎
東海大学医学部口腔外科

森下正教・大川博充
足利赤十字病院歯科口腔外科

今回、富山化学工業(株)が開発されたCephalosporin剤 T-1551 を、歯科口腔外科領域の感染症に対して使用する機会を得たので、その成績を報告する。

[対象、投与方法]

治療対象患者は、昭和53年6月から12月まで東海大学病院口腔外科および足利赤十字病院歯科口腔外科を受診した男性17例、女性10例、計27例で、年齢は7才から64才までであった。

疾患の内訳は、口腔底蜂窩織炎10例、頬部蜂窩織炎5例、顎骨骨炎9例、多発性頬部膿瘍、扁桃周囲膿瘍、急性下顎骨骨髓炎各1例であった。

投与方法は全例点滴静注で、本剤を電解質液または5%ブドウ糖液250~500mlに0.5~2g溶解し、1.5~2時間かけて点滴静注し、1日2回投与を原則とした。投与期間は3~33日にわたっている。

また投与前後には、血液検査、肝および腎機能検査を可能な症例について行なった。

[成績]

効果判定は、口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準により判定した。その結果、感染症27例中著効7例、有効20例で全例有効とされた。

副作用は、臨床症状として27例中1例に発疹がみられた。本剤投与中止により消失し、特別な処置は必要ではなかった。臨床検査値の異常は、本剤によると思われるものは特に認められなかった。

[考案]

以上、口腔外科領域の感染症27例に本剤を原則として1日2回、1~4gを点滴静注により投与した結果、無効例は1例もなく、全例に有効で、本剤の治療効果は満すべきものであった。

副作用は、臨床症状として発疹1例を認めたが、重篤なものは認めなかった。

295. 口腔外科領域における T-1551 の基礎的臨床的検討

玉井健三・竹松啓一・中村正利
金沢大学医学部口腔外科

T-1551 の口腔領域における組織内移行濃度の測定と感染症に対する治療効果および副作用について臨床的検討を行なった。

約 250 g のラットを用い、T-1551 の筋注後の血清、歯肉、舌、咬筋、顎下腺への移行濃度を時間の経過を辿って薄層カップ法にて測定した。検定菌には *B. subtilis* ATCC 6633 株を使用した。臨床的検討には、口腔科領域の感染症・7 例、術後感染症・18 例について本剤の治療効果を検討した。血液、臓器、肝機能に対する障害を検討するため RBC, WBC, Hb, Ht, GOT, GPT, ALP についてその投与前、投与後の臨床検査値を測定した。一方、臨床症状として発現する副作用についても観察した。投与方法は感染症に対して、1g・1日2～5回、術後感染症に対しては1gを1日2回で静注し、3日目で症状の改善がみられたものについては5日目で点数法により判定した。また2～3日目で症状の改善のみられなかった症例については他剤に変更した。

組織内移行濃度の実験成績については、歯肉への移行が極めて顕著で、30分で最高値に達し、31.6 µg/g の値を示した。顎下腺への移行は30分～60分で8.3 µg/g の値であった。歯肉のみ30分で最高濃度を示し、他の臓器では15分で最高濃度に達し、以後時間の経過とともに低下し3時間では組織内移行濃度は0であった。

感染症例7例のうち顎骨炎3例、頬部蜂窩織炎2例、骨折後感染1例、菌血症1例による感染症の効果を検討したが、7例中・2例(28.5%)に他剤変更があった。臨床検査所見において本剤によるとと思われる変動は認められなかった。

一方、術後感染症18例については、術後3日目以後も発熱持続する症例に対して本剤投与を実施し、その効果発現を検討したが、17例(94.4%)に著しい効果を認め、1例に無効とする成績が得られた。術後感染症に対しても臨床検査において異常変動は認められなかった。

総じて、本剤は口腔外科領域における感染症に使用し得る薬剤であり、これらの点について詳細に報告する。

296. T-1551 に関する細菌学的評価 —特に口腔領域から分離された嫌気性菌について

玉井健三・竹松啓一・中村正利
金沢大学医学部口腔外科

最近、piperacillin の moiety である 2,3-dioxopiperazine を cephalosporin に導入した新薬 T-1551 について、口腔領域から分離・同定した新種分離株、特に嫌気性菌 108 株に対する細菌学的評価を検討した。

感受性測定用培地は、GAM 寒天平板培地に綿羊脱脂血 5% を加えた培地を使用し、抗生物質の濃度段階は化学療法学会標準法(1974)に従った。GAM ブイヨンで増菌し、10⁸/ml の菌液を実験に使用した。嫌気培養法はガスバック法(BBL)を用い、菌接種法は多目的タイピングアバラーツにより接種した。37℃、24時間培養にて判定した。被検菌株の対照菌株として、*Bacteroides fragilis ss fragilis* GM 7,000 を使用した。被検菌株は口腔領域各種疾患から分離・同定した教室保存株 *Propionibacterium* 13 株、*Peptococcus* 16 株、*Lactobacillus* 14 株、*Fusobacterium* 16 株、*Bacteroides* 21 株、*Clostridia* 9 株、*Veillonella* 19 株の計 108 株についてその MIC を測定した。

本剤の MIC は、嫌気性菌に対し 6.3～12.5 µg/ml をピーク(42.6%)に、0.1～100 µg/ml の MIC をもつ拋物線状を示すものであった。各菌株についての分析では、*Clostridia* 9 株では 0.4～1.6 µg/ml の MIC を有し、*Propionibacterium* 13 株では 0.8～1.6 µg/ml の MIC を示した。*Bacteroides* 21 株では 25～100 µg/ml の MIC をもち、同じグラム陰性菌の *Fusobacterium* 16 株についても 6.3～12.5 µg/ml で *Bacteroides* と同様の所見がみられた。*Veillonella* 19 株では、3株が 0.1～0.2 µg/ml、16株が 6.3～12.5 µg/ml と 2 相性を示す結果が得られた。

本剤は *Clostridia*、*Propionibacterium* に対しては感受性が高いが、グラム陰性菌の嫌気性菌に対しては感受性がないようである。

従来、嫌気性菌に対する抗生物質の MIC に関し実験を行なっているが、今回の成績結果と比較して報告する。

297. 口腔外科領域における T-1551 の基礎的臨床的検討

中尾 薫・村岡真理子・植田和雅
津島哲也・児玉陸雄・森鼻健史
永田研一・島田桂吉
神戸大学医学部口腔外科学教室

目的

口腔外科領域感染症に対する T-1551 の有用性の検討。

方法

1. MIC の測定

当科臨床分離菌 50 株に対する MIC を化療標準法にしたがい測定した。

2. 血中および組織内濃度の測定

① 家兎 10 羽に T-1551 40 mg/kg one shot I. V. を行い、経時的に採血、60 分と 120 分で各 5 羽を脱血死、組織移行性を *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とするディスク法で測定した。

② 口腔外科手術症例 26 例に T-1551 20 mg/kg 1 hr. D.I.L. 抽出組織への本剤の移行性を上記同方法で検討した。

3. 臨床使用効果判定

23 例に本剤を使用し、口腔領域における抗生物質効果判定基準法と菌の消長によりその効果判定を行った。

成績

1. MIC の測定結果

CEZ に比し、T-1551 は *Strept. viridans*, *Strept. faecalis*, *Staph. aureus* 等グラム陽性菌では同程度の

抗菌性を示し、*Kleb. pneumonias* では 2 段階程度優れた成績が得られた。また、その他のグラム陰性菌 *Pseudo. aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter anitratus*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens* 等では、T-1551 で 0.2~100 µg/ml の範囲にあり多くは 25 µg/ml 以下を示した。これに対し CEZ ではほとんどが >100 µg/ml と耐性を示した。

2. 血中および組織内濃度測定の結果

① 60 分血中濃度 107.7±38.8 µg/ml, 120 分血中濃度 27.5±7.7 µg/ml, 60 分下顎骨々髓内濃度 10.5±5.7 µg/ml, 120 分下顎骨々髓内濃度 6.3±2.5 µg/ml であった。

② 60 分 D. I. 終了時血中濃度 115.35±50.02 µg/ml, 180 分血中濃度 35.00±16.40 µg/ml, 360 分血中濃度 9.42±3.71 µg/ml であり、下顎骨々髓内濃度は対血清比で見ると約 10% であった。その他、歯肉、顎下腺、上顎骨々髓などの移行性を見たが、概ね良効な移行性を示した。

3. 臨床使用成績

23 例中著効 13 例 56.5%, 有効 4 例 17.4%, やや有効 4 例 17.4%, 無効 2 例 8.7% であり、有効率 73.9% であった。

副作用

症例 21 で下痢が認められたが、本剤中止により消失した。その他、血液化学等でも特記事項は認められなかった。

結論

総じて本剤の口腔外科領域での使用は満足し得るものであると考えられた。