

## 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)

## BL-S 578 (Cefadroxil)

298. Cefadroxil の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌  
に対する効果と  $\beta$ -ラクタマーゼ安定  
性

沢井哲夫・高橋郁子・山岸三郎

千葉大学薬学部微生物薬品化学

目的: 新経口セファロsporin 剤 Cefadroxil について, 各種の  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌に対する *in vitro* 抗菌力およびグラム陰性菌の産生する代表的  $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性を既知の  $\beta$ -ラクタム抗生剤 (APC, CEX, CFT, CET, CER, CEZ) を比較薬剤として検討した。

方法: 使用菌株は 11 菌種 (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *C. freundii*, *Ent. cloacae*, *Ser. marcescens*, *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus*) 計 40 株である。これらの菌株の産生する  $\beta$ -ラクタマーゼはペニシリナーゼ (PCase) 5 種, セファロsporin ナーゼ 7 種である。MIC の測定はハートインフュージョン寒天を用い, 平板希釈法で行なった。 $3 \times 10^6$  cells/ml の菌液 5  $\mu$ l をマイクロプランター (佐久間製作所製) で接種し, 37°C, 18 時間培養後 MIC を判定した。

$\beta$ -ラクタマーゼ試料は菌体のソニケーター破砕液遠心上清を Sephadex-イオン交換クロマト, および Sephadex G-75 によるゲルろ過法により精製したものをを用いた。 $\beta$ -ラクタマーゼによる  $\beta$ -ラクタム抗生剤の加水分解の測定は pH-スタート法を用い, 基質濃度 100  $\mu$ M, pH 7.0, 反応温度 30°C の条件で行なった。

成績: 試験菌株はいずれも産生する  $\beta$ -ラクタマーゼの酵素化学的性質, および菌体当りの酵素活性値の明らかな菌株である。これらの菌株に対する MIC 値から次の結果が得られた。Cefadroxil はグラム陰性菌, 陽性菌の PCase に対しきわめて高い抗菌活性を示す。しかし, Cefadroxil はグラム陰性菌の CSase に対して抵抗性が弱く, 比較薬剤として用いた他のセファロsporin 剤と同様に菌の CSase 活性値の増加に伴って MIC 値は著

しく低下する。Cefadroxil の試験菌株に対する抗菌力は CEX とほぼ同等である。

次に R プラスミド支配の Type I PCase, *C. freundii* の産生する基質特異性からみて典型的な CSase, および *P. vulgaris* の産生する比較的広い基質特異性を持つ CSase の 3 種の  $\beta$ -ラクタマーゼの精製標品を用いて *in vitro* における  $\beta$ -ラクタマーゼ安定性を APC, CEX, CEZ, CET を比較薬剤として測定した。

Type I PCase に対しては APC がほぼ完全に分解される条件下で Cefadroxil と他のセファロsporin 剤は全く分解を受けなかった。*C. freundii* の CSase では CEZ がほぼ 100% 分解される条件下で Cefadroxil の分解率は約 40% であった。*P. vulgaris* の CSase に対しては同じく CEZ が 100% 分解される条件下で Cefadroxil の分解率は約 20% であり, 用いた薬剤中で Cefadroxil が最も安定であった。

考察: Cefadroxil は各菌種に対する抗菌力,  $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性において CEX とほぼ同等の性質を持つと考えられる。

299. Cefadroxil の大腸菌およびコレラ菌  
のペニシリン結合蛋白に対する親和性

横田 健・関口 玲子

順天堂大学医学部細菌学教室

目的: 新セファロsporin 経口剤, Cefadroxil の大腸菌およびコレラ菌の PC 結合蛋白群に対する親和性を既知の薬剤と比較し, 作用点の面から本剤を評価するのを目的とする。

方法: *E. coli* NIHJ, JC-2 および *V. cholerae* E2 の対数増殖期後期の細胞をあつめ, SPRATT の方法 (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 72: 2999, 1975) に準じて, 超音波破砕と分画超遠心により膜画分を調整した。これに 1~25  $\mu$ g/ml の Cephaloridine (CER), Cephalixin (CEX), Cefatrizine (CFT) または Cefadroxil を 30°C, 10 分間作用させたあと, 0.15  $\mu$ Ci の  $^{14}$ C-PCG をさらに 30°C, 10 分間作用させ, 両者の競合結合から各薬剤の PC 結合蛋白に対する親和性を判定した。なお  $^{14}$ C-PCG

の競合結合はアクリルアミドゲル・スラブ電気泳動の fluorography で測定した。その露光時間は  $-80^{\circ}\text{C}$  で Kodak Royal X-Omat フィルムを使い 14~20 日であった。

成績：CER は PC 結合蛋白 1a に最も親和性が高く、続いて 2, 3, 1b に結合し、2 に対する親和性が最も弱い。Cefazolin (CEZ) も CER に近い態度を示すが、CER より 2 に対する結合性が高い。CEX は既存のセフェロsporin 剤のなかでは最も大腸菌の PC 結合蛋白に対する親和性が悪く、低濃度では 1a のみに結合し、 $25\mu\text{g/ml}$  でも 3 および 4 にわずかに結合するのみで、1b には殆んど作用しない。

これに対し Cefadroxil は PC 結合蛋白に対する親和性が CER や CEZ には劣るものの、CEX に比べると、1b, 2 および 4 に対する結合力が強い。しらべられた Cephalosporin 経口剤のなかでは、CFT が大腸菌の PC 結合蛋白群に最も高い親和性を示した。

細胞が湾曲している単毛菌であるコレラ菌は形態的に細胞の背・腹・前後があることになるが、その PC 結合蛋白群には大腸菌のその 1a, 1b に相当するものが 2 個ずつ、2 が 1 個、3 が 5 個、4, 5, 6 がそれぞれ 1 個とさらに 7, 8, 9 が認められ、かなり複雑であるが、これらのものに対する Cefadroxil の結合性も現在再検討中である。

考察：PC 結合蛋白に対する親和性の面からみるかぎり、Cefadroxil は CEX よりより若干強い作用を持つようである。特に 1b に対し CEX より結合親和性が高いことは、この薬剤の殺菌力はわずかといえ、CEX より強い可能性を示唆している。1b に強い親和性のある Cephalosporin の低濃度で前処理された菌はたとえ殺菌されなくとも、血清や白血球に殺菌され易くなる事実もあるので、CEX と Cefadroxil の感染防御実験の詳細な比較が望まれる。

### 300. Cefadroxil の各種 $\beta$ -lactamase に対する安定性とその酵素学的特性

横田 健・東 映子  
順天堂大学医学部細菌学教室

目的：Cefadroxil の各種  $\beta$ -lactamase に対する結合親和性 ( $K_m$  値) と安定性 ( $V_{max}$ ) を既存の薬剤と比較し、酵素学的に本薬剤を評価することを目的とする。

方法：Richmond 分類の Ia, Ib, II, III (TEM), IV および V (オキサシリン水解型) の各  $\beta$ -lactamase 産生菌として *Ent. cloacae* Nek 49, *P. vulgaris* GN 76, *P. mirabilis* GN 79, *E. coli* CSH 2 (RK 1), *Kleb-*

*siella* sp. GN 69 および *E. coli* ML 1410 (RGN 239) を用いた。GN 番号が付された菌は千葉大薬学・山岸教授から分与されたものである。被検菌対数増殖期後期の細胞を超音波破砕し、その抽出液を超速心したものを  $\beta$ -lactamase 粗酵素液として使用した。

Cephaloridine (CER), Cephalexin (CEX), Cefatrizine (CFT) および Cefadroxil のこれら  $\beta$ -lactamase による加水分解速度はマクロヨード法による  $V_{max}$  値と比較した。また、経口セフェロsporin の多くは  $\beta$ -lactam 環開裂前に相当量のヨード消費があるためマイクロヨード法による測定が不正確になり、 $\beta$ -lactam 環開裂に引き続いておこる側鎖の分解が放出されるプロトン量に影響して酸測定法もつかえないことが判ったので、薬剤と酵素の結合親和性を示す  $K_m$  値は紫外線吸収法で求めた。

成績：Cefadroxil は IIb, III, IVb および Va の penicillinase (PCase) 型  $\beta$ -lactamase によっては Ampicillin (ABPC) に比べその 1% しか水解されない。これに比し CER は ABPC の 4~70%, CEX は 1~5%, CFT は 1~2% が PCase 型  $\beta$ -lactamase により水解された。

Cephalosporinase (CES) 型の Ia  $\beta$ -lactamase に対してもかなり安定で、CER に比べその 4% 以下の水解率であり、CEX の 10% より低かったが、CFT の 1% には及ばなかった。特筆すべきは *P. vulgaris* の産生する Ic 型  $\beta$ -lactamase に対する安定性で、CER, CEX および CFT がそれぞれ 100, 146, 94 の水解率を示したのに Cefadroxil のそれは 50 という低値であった。

これらの薬剤の  $\beta$ -lactamase に対する結合親和性を  $K_m$  値で示すと、CESase 型の Ia と Ib には CEX より高い親和性をもつが、R プラスミッド支配の III と V の PCase 型の酵素に対しては CEX と同等か若干高い  $K_m$  値 (低い親和性) を示した。

考察：グラム陰性菌に対する CES の抗菌力は  $\beta$ -lactamase に対する安定性のほか、外膜通過性の良否や、PC 結合蛋白 (作用点) に対する作用の強弱に影響されるが、Cefadroxil は  $\beta$ -lactamase に対する態度からみる限り、CEX より安定性の面で若干優れているようである。特に  $R^+$  の ABPC 耐性菌には CEX より良好な抗菌力が期待される。

### 301. 新セファロスポリン系抗生物質 Cefadroxil に関する細菌学的評価

甲畑俊郎・江崎孝行・今村博務  
渡辺 泉・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

Cefadroxil は半合成セファロスポリン系抗生物質である。Cefatridine, Cefaclor および Cephalixin を比較薬剤として嫌気性菌を対象として細菌学的検討を行い、次のような成績を得た。

1: 抗菌スペクトラムでは *Clostridium biacutum*, *Eubacterium lentum* を除きグラム陽性の球菌、桿菌および *Clostridia* に対して、Cefadroxil は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC 値を示し、他の 3 剤と類似した抗菌スペクトラムを示した。グラム陰性桿菌に対して、Cefadroxil は 0.19  $\mu\text{g/ml}$  以下から 100  $\mu\text{g/ml}$  以上と幅広い MIC 値を示し、他の 3 剤も類似した抗菌スペクトラムを示した。

2: 臨床分離株に対して、Cefadroxil は Cephalixin よりも若干よい抗菌力を示した。

3: 抗菌力に及ぼす諸因子の影響では接種菌量が多くなるほど、即ち  $10^7$  および  $10^8$  cfu/ml の菌液を用いる際よりも  $10^9$  cfu/ml の菌液を用いる際には MIC 値は若干高くする傾向がみられた。

4: Broth dilution method により MBC を検討したところ MBC と MIC とがほぼ一致した成績が得られた。

5: *Bacteroides fragilis* 6 株の Cefadroxil に対する  $\beta$ -lactamase 活性を検討したところ、本剤は  $\beta$ -lactamase に対して CEX に比較しほぼ安定した成績を示した。

6: Cefadroxil に対する自然耐性 mutants の分布を *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium necrophorum*, *Peptostreptococcus anaerobius* を用いて検討した。*B. fragilis* では Cefadroxil 400  $\mu\text{g/ml}$  含有培地に生菌数  $10^{10}$  個接種すると 25 個の集落が検出され、その約半数が 400  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC 値を示した。同様に *F. necrophorum* では  $10^{10}$  個に対して 55 個 *P. anaerobius* では 17 個の自然耐性変異株が認められた。

7: *Fusobacterium necrophorum* によるマウス皮下膿瘍に対して、Cefadroxil は Cephalixin より若干優れた治療効果を示した。

### 302. Cefadroxil に関する細菌学的評価

西野武志・中野一行・谷野輝雄

京都薬大・微生物

新しい経口用合成セファロスポリン系抗生物質 Cefadroxil に関する細菌学的評価を Cephalixin (CEX), Cephadrine (CED) を比較薬として検討し、以下の成績を得た。

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

2) 臨床分離株に対する感受性分布では、*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対して Cefadroxil は CEX と同様の抗菌力を示したが、*S. pyogenes* に対しては、CEX, CED よりも優れていた。

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

4) *E. coli* NIHJC-2 の増殖曲線に及ぼす影響を検討したところ、 $10^8$  cells/ml 時に Cefadroxil, CEX を作用させた場合、両薬剤ともほぼ同様な殺菌作用を示した。しかし  $10^7$  cells/ml の時に作用すると、Cefadroxil のほうが CEX に比べ短時間における殺菌力が優れていた。*E. coli* No. 29 および *K. pneumoniae* では CEX と全く同様な殺菌作用を示した。

5) *E. coli* NIHJC-2 に対する形態変化を走査型電子顕微鏡を用いて観察したところ、400  $\mu\text{g/ml}$  を作用させた場合、CEX では菌は filament 化した。Cefadroxil では殆んど elongation せずに、spheroplast を形成し菌した。

6)  $\beta$ -lactamase に対する安定性および薬の外膜透過性について検討したところ、Cefadroxil, CEX は共に同様な傾向を示した。

7) Penicillin binding proteins について、*E. coli* NIHJC-2 を用いて検討したところ、Cefadroxil は CEX に比べ 1B<sub>2</sub>, 3 に対する親和性が劣っていた。

8) マウス実験的感染症に対する治療効果について検討したところ、*S. pyogenes* S-23 では Cefadroxil は CEX, CED の 4~6 倍優れた治療効果を示した。また

*S. pneumoniae* type III では、Cefadroxil は CED とほぼ同等で、CEX の 4 倍良好な治療効果を示した。しかし *S. aureus* Smith, *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* などでは CEX, CED とほぼ同様の治療効果を示した。

次に投与回数の影響を菌量を変え検討したところ、*E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* の場合、接種菌量を変えても、Cefadroxil, CEX とともに分割により特にめだって治療効果は良くならなかった。しかし接種菌量が高い場合、いずれの投与回数に於いても Cefadroxil のほうが CEX に比べ優れた治療効果を示した。

### 303. Cefadroxil 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（経口剤）Cefadroxil の薬理作用のうち、中枢作用および自律神経系等に対する作用を検討した。

#### 1) 中枢作用

マウスを用い、Cefadroxil 250~4,000 mg/kg を経口投与し、諸実験は投与 30 分後に検討した。エーテル麻酔およびベントバルビタール睡眠はその時間を、ペンテ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

ベントバルビタール麻酔ウサギの血圧、呼吸に対し、100 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、100 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、 $10^{-3}$  g/ml 以上の濃度で自動運動を抑制したが、拍動数には変化はなかった。摘出ウサギ耳殻血管灌流量は Krawkow-Piesemski 法により行ない、 $2 \times 10^{-2}$  g/ml までの濃度は影響を与えなかった。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  $\mu$ 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  $2 \times 10^{-3}$  g/ml 以上の濃度で筋緊張に対し影響を与えないが、自動運動抑制作用をみとめた。摘出モルモット腸管では  $5 \times 10^{-3}$  g/ml までの濃度は筋緊張に対し影響を与えなかった。摘出モル

モット気管筋は Magnus 法により行ない、 $10^{-3}$  g/ml 以上の濃度で筋緊張の抑制作用をみとめた。摘出ラット非妊および妊娠子宮は Magnus 法により行ない、いずれの場合も  $5 \times 10^{-4}$  g/ml 以上の濃度で筋緊張に対し影響を与えないが、自動運動抑制作用をみとめた。

#### 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。 $10^{-3}$  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（経口投与）を 1 回および 7 日間連続適用した際の体重の増加度、尿量、Na および K 排泄量ならびに尿所見では、いずれも対照群および Cefadroxil 投与前に比べほとんど変化はなかった。

以上の Cefadroxil 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はるかに高濃度であり、Cefadroxil の臨床応用に際しては、安全性は高いと考えられる。

### 304. Cefadroxil 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  
福宜田純子・\*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：Cefadroxil 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：Cefadroxil はマウス、ラットおよびウサギに 50 mg/kg を経口投与した。蛋白結合は遠心限外濾過法（4℃）で行なった。力価は生物学的活性を、臍帯血内濃度は Paper disk 法で行ない、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. 健常動物の場合：i. 血中濃度：マウス、ラットおよびウサギに Cefadroxil を投与した際の最高血中濃度は、それぞれマウスおよびウサギ—30 分（17.8  $\mu$ g/ml および 6.35  $\mu$ g/ml）ならびにラット—60 分（11.97  $\mu$ g/ml）にみられた。

ii. 臓器内分布：ラットに Cefadroxil を投与した際の臓器内分布は腸管、肝臓および心臓を除き、血清内濃度と同様に 60 分が peak であり、その際、腸管>腎臓>血清>肝臓>筋肉>肺臓>心臓の順であった。マウスに Cefadroxil 50~100 mg/kg を投与した際の血清、

腎臓、肝臓および肺臓内濃度では、それぞれ dose-response がみられた。

b. 絶食動物の場合：絶食したマウス（48 時間）およびラット（24 時間）に Cefadroxil を投与した際の最高血中濃度は、マウス—20 分（22.0  $\mu\text{g/ml}$ ）およびラット—30 分（19.67  $\mu\text{g/ml}$ ）であり、peak は早く現われ、濃度も高かった。

（2）尿中排泄：ラットおよびウサギ（ウレタン麻酔）に Cefadroxil を投与した際の総尿中排泄率は、それぞれ 41.48%（24 時間）および 20.25%（6 時間）であった。

（3）胎仔内移行：妊娠 19 日目のラットに Cefadroxil を投与した際の 1 および 2 時間の胎仔内移行は、臍帯血では 4.8  $\mu\text{g/ml}$  および 4.0  $\mu\text{g/ml}$  ならびに胎仔血清では 2 時間—0.67  $\mu\text{g/ml}$  であり、母体血清内濃度との比は、それぞれ 15.64% および 30.08% ならびに 5.03% であった。

（4）体内分布に関与する 1, 2 因子について：a. 腸管透過性：in vitro における腸管の透過率は 60 分—13.0~14.50% であった。

b. 蛋白結合：蛋白結合率はヒト血漿—61.18%, ウシ血清—69.55%, ウシアルブミン—42.49%, ウサギ血清—55.70% およびラット血清—58.33% であり、そのうちの約半量は可逆的な結合であった。

c. 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 0.1493~0.3768, クロロホルム/緩衝液では 0.0353~0.0688 であった。

考察：以上の結果から、Cefadroxil は経口投与により比較的速やかに吸収され、臓器内分布では腎臓は血清内濃度よりも高く、尿中排泄率は 20~40% であった。

絶食動物において最高血中濃度は早く現われ、やや高かった。

### 305. 呼吸器ならびに尿路感染症に対する BL-S578（セファドロキシル）の臨床的効果の検討

長浜文雄・安田真也・中林武仁  
小六哲司・斉藤孝久・藤本 俊  
国立札幌病院呼吸器科

（1）気管支拡張症、じん肺症、甲状腺機能低下症、脊髄小脳変性症等を基礎疾患にもつ慢性気管支炎症状、一部気管支肺炎様の外来呼吸器感染症例 10 名（うち男 7, 年令 70 才代 3, 60 才代 3, 50 才代 1, 女 3, 37 才, 57 才および 60 才）に BL-S 578 を 1 回 250 mg, 1

日 3 回毎食後 7 日間 4 例, 14 日間服用 1 例, また 1 回 250 mg を 1 日 4 回服用 1 例, さらに 1 回 500 mg 1 日 3 回, 7 日間服用 3 例, 1 日 4 回, 7 日間服用 1 例について、それぞれ臨床効果を検討した。①自他覚症状、胸部 X 線写真、喀痰中細菌等より、本剤服用前後の臨床効果の検討では、1 回 250 mg 1 日 3~4 回使用 6 症例では有効 3, やや有効 2, 無効 1, ②1 回 500 mg 1 日 3~4 回使用 4 例では、有効 3, やや有効 1 であって、かかる重症な基礎疾患に合併した慢性気管支炎症には、本剤 1 回 250 mg よりも 1 回 500 mg を 1 日 3~4 回の使用が望ましく考えられた。

（2）尿路感染症の 4 例はいずれも軽ないし中等症の症状の急性再燃患者であり、4 例ともに尿中に *E. coli* を認めたが、本剤 1 回 250 mg, 1 日 3 回毎食後 2 例, 1 回 500 mg 1 日 3 回 1 例, および 1 回 250 mg 1 日 4 回使用 1 例であったが、その使用中の 5~7 日間以内に発熱、頻尿、排尿痛等は消失し、尿中細菌も消失し、4 例ともに有効であった。

（3）呼吸器ならびに尿路感染症例とともに、本剤服用前後の臨床検査所見上の肝・腎機能障害例はなく、その他アレルギー性病変や胃腸障害等の副作用は認められなかった。

### 306. Cefadroxil：体内動態および臨床成績

斎藤 玲・加藤康道・石川清文  
上村裕樹・小田柿栄之輔

北大第 2 内科

富沢 磨 須 美  
札幌北辰病院

中山 一 朗  
札幌鉄道病院

木下与 四 夫  
札幌通信病院

新しい経口セファロスポリン製剤 Cefadroxil について、空腹時および食後投与時の体内動態と、臨床使用時の効果などについて、検討を行なったので報告する。

#### 方法

1) 体内動態：6 名の健康成人男子に、Cefadroxil および Cephalexin (Palitrex) 各 500 mg を、6 時間間隔で 2 回投与し、血中濃度の推移と尿中排泄をみた。薬剤投与は次の 3 通りで、第 1 群は Cefadroxil の空腹時投与（朝、昼）を 6 名で行ない、次いで cross over で各 3 名に分け、第 2 群は Cefadroxil の食後投与、第 3 群は Cephalexin の空腹時投与を行なった。

薬剤濃度測定は、Cefadroxil は *M. luteus* ATCC 9341 株、Cephalexin は *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層平板ディスク法によった。

2) 臨床成績：内科的感染症に対して、Cefadroxil を投与し、その細菌学的効果および臨床効果を検討した。また血液検査、肝、腎機能検査を行ない、薬剤による影響をみた。

#### 結果

1) 体内動態：血中濃度は、第1群では、ピークは各2時間後にあって 16.1, 19.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。6時間後で 1.8, 2.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。第2群ではピークは2時間後で 12.5, 7.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。6時間後で 2.9, 4.8  $\mu\text{g/ml}$  であった。食事の影響と思われるピーク値の低下と、持続傾向が認められた。第3群は1回目ピークが1時間で 15.4  $\mu\text{g/ml}$ 、2回目2時間で 9.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。Cephalexin はピークに達する時間が早く、また濃度の減少も速かった。この結果より次の比較を行なった。AUC は Cefadroxil で食事による差はなかったが、空腹時で Cephalexin より有意に大きかった。T/2 は Cephalexin が短い有意差はなかった。T<sub>max</sub> は Cephalexin が短く有意であった。C<sub>max</sub> は Cefadroxil の食後が有意に低かった。尿中排泄は、12時間までの合計排泄率で、第1群 81.0%、第2群 76.1%、第3群 82.3% であった。

2) 臨床成績：呼吸器感染症 23 例、腸管感染症例 2 例、尿路感染症 6 例の計 31 例に使用した。軽症が多かった。Cefadroxil の1日投与量は 750~2,000 mg で、投与日数は 3~10 日間であった。細菌学的効果は、起炎菌が明らかで菌消失したものは 16 例であった。なお菌不変、菌交代などの例はなかった。臨床効果では、著効 10 例、有効 19 例、やや有効 2 例で、有効率は 93.5% であった。副作用は、下痢が 1 例認められた。本剤投与前後に行なった血液検査、肝、腎機能検査には、異常は認められなかった。

#### 考案および結語

Cefadroxil の体内動態は、Cephalexin に比較すると、血中濃度のピーク値は同等であるが、ピークに達する時間がやや遅く、かつ持続傾向が認められた。食事による影響は AUC でみると認められなかった。臨床成績は、軽症のものが多かったが、有効率は良かった。

### 307. Cefadroxil の基礎的、臨床的研究

渡辺 彰・青沼清一・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

林 泉

いわき市立総合療養域共立病院呼吸器科

米国プリストル社開発の経口用の新 Cephalosporin 系抗生物質 Cefadroxil について基礎的、臨床的研究を行なった。

(方法) 1) 抗菌力；化学療法学会標準法に基いて、主に喀痰由来の臨床分離株に対する MIC を測定し、CEX, CEZ と比較検討した。

2) 臨床的研究；呼吸器感染症 25 例、尿路感染症 1 例の計 26 例での本剤の臨床的、細菌学的効果および副作用について検討を加えた。

(成績) 1) *S. aureus* 12 株に対する MIC のピークは 10<sup>8</sup>/ml, 10<sup>9</sup>/ml 1 白金耳接種の双方でともに 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であり、CEX とほぼ同等、CEZ より 2~3 段階劣る。*E. coli* 17 株では 10<sup>8</sup>/ml で 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有し CEX より 1/2~1 段階、CEZ より 2~3 段階劣る。*K. pneumoniae* 18 株では 10<sup>8</sup>/ml, 10<sup>9</sup>/ml の双方でピークは 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあり、CEX より 1 段階、CEZ より 3 段階劣っている。*Enterobacter* の 4 株は本剤、CEX, CEZ の 3 剤に対して同程度の強い耐性を示した。

2) 呼吸器感染症 25 例の内訳は、急性気管支炎 9 例、肺炎 10 例、蜂窩肺混合感染 1 例、肺化膿症 1 例、慢性気管支炎 3 例、び慢性汎細気管支炎 1 例であり、尿路感染症は腎盂腎炎 1 例である。10 例で 750 mg/日、16 例で 1500 mg/日 を分 3 投与し、3 日間で投与を中止した無効の 1 例を除いて 5~21 日間投与した。

呼吸器感染症 25 例に対する本剤の臨床効果は著効 15 例、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり、有効以上の改善率は 25 例中 22 例、88% と良好であった。急性気管支炎の群(全例有効以上)のみならず、肺炎群においても 10 例中 9 例が有効以上と良好な成績である。

腎盂腎炎 1 例については有効が得られた。

呼吸器感染症 25 例における細菌学的な効果を検討した。本剤投与前の喀痰分離菌は *Str. pneumoniae* 6 株、*Str. pyogenes* 4 株、*S. aureus* 4 株、*Enterobacter* 1 株、*Ps. aeruginosa* 1 株の計 16 株を数え、他は常在菌のみであり、軽症例が多いためグラム陽性球菌が中心である。本剤の効果は、菌消失 14 株(うち 6 株は菌消失と同

時に主にグラム陰性桿菌に交代), 菌数減少1株 (*Str. pyogenes*), 持続1株 (*Str. pneumoniae*) と良好な成績であった。

本剤投与に伴う副作用を検討した。皮膚症状, 胃腸症状を訴えた例はなかった。2例(ともに有効例)で GOT と GPT の上昇を認め, うち1例は LDH 上昇と血小板数減少 (21.4 万→8.6 万) を伴ない, 2例とも投与終了後正常化している。本剤との関連が強いものと考ええる。

(まとめ) 本剤の試験管内抗菌力は CEX にやや劣るものの, 呼吸器感染症 25 例, 尿路感染症 1 例の計 26 例に対する臨床効果は有効以上の改善が 23 例, 88.5% という良好な成績が得られた。軽症例がほとんどであるとは言え, 肺炎等の肺実質感染においても良好な成績を示し, 経口剤として充分に有用性のある薬剤と考えられた。

### 308. BL-S 578 の臨床的検討

玉 木 重

公立藤田総合病院内科

新しく開発された化学療法剤の BL-S 578 の臨床効果を見る目的で, 成人における各種感染症に使用したので報告する。

当内科入院患者 18 例と外来患者 2 例に投与した。年齢は 25 才から 78 才。性別は男 5 例, 女 15 例。

対象例は, 呼吸器感染症 8 例 (肺炎 7 例, 慢性気管支炎の急性増悪 1 例), 尿路感染症 8 例 (急性尿路感染症 6 例, 難治性慢性尿路感染症 1 例, 慢性腎盂腎炎の急性増悪 1 例で, しかも 8 例中 5 例ではネフローゼ症候群や糖尿病などの基礎疾患を有していた)。また左大腿骨切断端部膿瘍の 1 例と A-V 外シャント部化膿創の 2 例の計 3 例は慢性腎不全で血液透析療法中の例であり, 右腋窩部膿瘍の 1 例は結核との混合感染症例である。

投与量は, 15 例では 1 回 500 mg, 1 日 3 回投与を, 2 例では 1 回 250 mg, 1 日 3 回の投与で行ない, 慢性腎不全で血液透析療法中の症例では非透析日には 1 日 1 回 250 mg を, 透析当日には 1 回 250 mg, 1 日 2 回 (透析開始前と終了後) の変則的投与を行なった。

投与期間は, 6~23 日であるが, 呼吸器感染症では約 3 週間の例が多く, 尿路感染症では 1~2 週間であった。血液透析例では 10~14 日であった。

検出菌は, 呼吸器感染症と化膿創症例ではグラム陽性球菌が単独あるいは混合して検出され, 尿路感染症では全て大腸菌であった。

細菌学的には, 13 例で菌の消失を, 7 例で菌の減少を

もたらした。臨床的には, 著効 9 例, 有効 11 例であり, 無効例はなかった。

本剤服用に起因したと思われる副作用は全くなかった。

20 例中 14 例では, 本剤投与前, 投与経過中, 投与後に末梢血, 腎機能および肝機能について検討し末梢血では何らの異常も認めなかった。血液透析療法中の 3 例を含めて腎機能にも本剤に起因する異常は認めなかった。肝機能では, 本剤投与前から GOT, GPT の上昇していた 1 例でも, 本剤によって急激な増悪は認めなかったし, 他の 13 例でも全く正常域値内での変動に止まった。

以上, 本剤は臨床的に有用な薬剤であると思われるが, 呼吸器感染症では尿路感染症より使用量が多くを要するようである。また, ほとんど無尿の慢性腎不全の血液透析療法症例にも, 変則的使用法ではあるが, 本剤を使用し副作用なく有効な成績をえた。

### 309. Cefadroxil にかんする臨床的研究

薄田芳丸・関根 理・青木信樹

清水武昭・若林伸人・林 静一

渡辺京子

信楽園病院

Cefadroxil について腎機能障害時の血中濃度推移をしらべ, 適正な使用法を検討した。さらに 11 例の感染症に対する臨床試験を行い, 本剤の有効性, 有用性等を検討した。

腎機能障害患者における血中濃度

#### 1. 対象および方法

患者は 67 才, 男性, クレアチニンクリアランス (Ccr) 58.8 ml/min, 体重 54.3 kg, 脳血管障害で入院中の 1 例。79 才, 男性, Ccr 28.2 ml/min, 体重 57 kg, 慢性腎盂腎炎の 1 例。血液透析を続けている慢性腎不全患者の非透析日 2 例, 透析日の 2 例の計 6 名であった。

Cefadroxil を 500 mg 早朝空腹時に内服し, 前, 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間後の 7 回採血して血中濃度を測定した。測定は *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法により, 標準曲線は Moni-trol I 血清で希釈し作製した。

#### 2. 成績

血中濃度の peak は, 腎機能の比較的よい例では 2~4 時間後にあったが, 腎機能のほとんど廃絶した透析患者では 6 時間後にあった。血液透析により血中濃度低下は促進した。

臨床成績

#### 1. 対象および投与方法

全症例は 11 例で、入院が 4 例、外来が 7 例。男性 6 例、女性 5 例。年齢は 25 才から 80 才。急性上気道炎 2 例、急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症 1 例、気管支肺炎 1 例、急性尿路感染症 2 例、慢性尿路感染症 1 例。

1 回 250 mg~500 mg を 1 日 2~4 回、1 日量としては 750~1,500 mg を、大部分の症例で 7 日間投与した。

## 2. 成績

呼吸器感染症では有効 3 例、やや有効 4 例、無効 1 例。尿路感染症では著効 1 例、有効 2 例。

11 例中 1 例に 1 日 1.5 g を投与し、2 日後より胸やけが発現したが、1 日 1.0 g に減量したら軽快した。

臨床検査値の異常は 11 例中、GOT と Al-P が軽度上昇した 1 例と、肝臓球増多を来した 1 例があった。発疹、肝機能障害はなかった。

## 考案

Cefadroxil は腎機能が低下すると血中濃度低下が遅れるので投与量を減ずる。

臨床治験では、高齢者、慢性疾患が多かった割には有効率が良く、重篤な副作用を経験しなかったことにより、本剤は有用性ありと考えられる。

## 310. BL-S578 の使用経験

山作房之輔・鈴木 康稔

水原郷病院内科

新経口セファロスポリン剤である BL-S 578 を水原郷病院の患者 12 名を用いて臨床効果を検討した。使用量は 1 回 250~500 mg を 1 日 3 回内服させた。

## 成績：

急性扁桃炎の 3 例は全例咽頭痛、咽頭発赤、扁桃腺栓が消失して有効であった。気管支拡張症の 1 例は当病院受診前に CEX を 6 日間、9 g 内服し、急性症状は一応改善しており、胸部レ線像に対する効果を指標とし、1 日 1.5 g ずつ 26 日間、計 39 g でレ線像の炎症性陰影は概ね吸収され、有効であった。尿路感染症 8 例の内訳は急性腎盂腎炎 2 例、急性膀胱炎 2 例、無症候性細菌尿 4 例で、基礎疾患として脳血管障害 4 例（うち 3 例おむつ着用）、糖尿病 1 例、肺結核 1 例があり、起炎菌は *E. coli* 6 例、*Staph. aureus* 2 例で菌は全例消失し、腎盂腎炎、膀胱炎では症状も消失し、有効であった。但し、2 週間の内服終了 5 日後に再び *E. coli* 陽性の再発例、7 日間の内服終了 5 日後に内服前と抗生剤感受性の著しく異なる *E. coli* 陽性の再感染例があった。

以上、12 例全例に有効で、特別な副作用はなく、検査した範囲内で、血液、肝、腎機能検査に異常をみたもの

はなかった。

## 311. Cefadroxil 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

セファロスポリン系抗生物質 Cefadroxil について、基礎的検討として臨床材料から分離された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  $10^6$ /ml とする本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定するとともに他のセファロスポリン剤 CEZ, CET および CER のそれと比較検討した。

結果は Cefadroxil の *E. coli* 20 株に対する MIC が 3.13~25  $\mu$ g/ml に分布し CET と同程度の抗菌性を示した。*Klebsiella* 21 株に対しては MIC 6.25~50  $\mu$ g/ml に分布、6.25  $\mu$ g/ml に著明なピークを示し対比した CEZ の MIC ピーク 1.56  $\mu$ g/ml より劣るが、CET および CER とほぼ同程度の抗菌力を有することが認められた。また *Prot. mirabilis* 14 株では MIC が 12.5~25  $\mu$ g/ml に分布し、対比した CEZ および CET の MIC にくらべ 1 段階劣るものであったが、CER よりすぐれた抗菌性を示すものであった。

臨床的には比較的軽症の感染症を対象とし、呼吸器感染症 15 例、尿路感染症 5 例の計 20 例に本剤 250 mg または 500 mg を症状に応じて 1 日 3 回投与した。その結果、呼吸器感染症では 15 例中 11 例 (73.3%)、尿路感染症 5 例には全例有効以上の成績をえた。副作用としては 1 例に GOT, GPT の上昇をみたのみであった。

## 312. Cefadroxil の臨床的検討

安達 正則・相馬 隆

藤井 俊有・勝 正孝

国立霞ヶ浦病院内科

萩原 宏治

慈生会病院内科

奥石 義晴・海沼 滋典

都立大塚病院内科

青柳昭雄・柳内 登・高浪 巖

国立療養所晴嵐荘病院内科

山中 剛二

東京都済生会中央病院内科

〔目的〕 Cefadroxil は新しく開発された経口セファロ

スポリン剤である。本剤の特徴は食後投与した場合の血中濃度が空腹時投与した場合とほとんど変わらないことである。今回内科領域における各種感染症に対する本剤の臨床有用性を検討する目的で治療効果および副作用の有無について調べたので報告する。

【対象ならびに方法】 対象は男 38 例、女 53 例の計 91 例。年齢は 15 才から 82 才、平均 42.8 才であった。対象疾患は咽喉頭炎 12 例、扁桃炎 10 例、気管支炎 12 例、肺炎 10 例、腎盂腎炎 5 例、膀胱炎 25 例、大腸炎 14 例、胆嚢炎 3 例であった。投与量は 1 日 750 mg または 1,500 mg とした。

【結果】 咽喉頭炎 12 例中、著効 2 例、有効 10 例で、扁桃炎では 10 例中、著効 4 例、有効 6 例で共に有効率 100% であった。気管支炎では 12 例中有効 3 例で有効率 25%、肺炎では 10 例中有効 5 例で有効率 50% であった。腎盂腎炎では 5 例中著効 2 例、有効 3 例で有効率 100%、膀胱炎では 25 例中著効 2 例、有効 20 例で有効率 88.0% であった。大腸炎では 14 例中有効 6 例で有効率 42.9%、胆嚢炎では 3 例中有効 2 例で有効率 66.7% であった。全体では 91 例中著効 10 例、有効 55 例で有効率は 71.4% であった。

次に菌別効果は *Strep. faecalis* 3 例中有効 3 例 (3/3)、*Strep. pneumoniae* 1/1、Group A *Strep.* 1/1、*Staph. epidermidis* 2/2、*Staph. aureus* 2/3、*H. influenzae* 0/2、*H. parainfluenzae* 0/2、*Proteus mirabilis* 3/3、*Enterobacter cloacae* 2/7、*Citrobacter freundii* 0/1、*Klebsiella pneumoniae* 6/6、*E. coli* 7/11、*Pseudomonas aeruginosa* 0/1、*Pseudomonas putida* 0/1 であり、全体では 27/44 で有効率は 61.4% であった。

副作用としては発疹が 1 例、胃腸障害が 3 例 (うち 1 例は投与を中止) を認めた。検査値への影響を認めたものは 1 例あり、GOT 13→50、GPT 7→70 と上昇を認めた。全体として副作用の出現率は 5.5% であった。

### 313. Cefadroxil 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

新しい経口 Cephalosporin 剤である Cefadroxil について抗菌力、吸収排泄、臨床成績などの諸検討を行い、以下の成績をえた。

#### 1. 抗菌力

臨床分離の *E. coli*、*Klebsiella pneumoniae* 各々 50 株、*Proteus mirabilis*、indole 陽性 *Proteus* 各々 12 株

に対する Cefadroxil の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、同時に他の経口 Cephalosporin 剤のそれと比較検討した。

*E. coli* 50 株の MIC は 0.78~100  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、その peak は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にあった。*Kl. pneumoniae* 50 株の MIC は 3.13~100  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、peak は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあった。*Proteus mirabilis*、indole 陽性 *Proteus* 属各々 12 株の MIC はそれぞれ 3.13~100  $\mu\text{g/ml}$ 、6.25~100  $\mu\text{g/ml}$  に分布した。

Cefadroxil の検討した各種 Gram 陰性桿菌に対する抗菌力は、Cefatrizine に 1~2 管程度劣るが、Cephalexin、Cephadrine とほぼ同等であった。

#### 2. 血中濃度、尿中排泄

健康成人 3 名を対象に Cefadroxil 250 mg、500 mg 内服時の血中濃度、尿中排泄を cross over にて検討した。また本剤 500 mg、CEX 500 mg 1 回内服時の成績についても検討した。

血中濃度：空腹時に Cefadroxil 250 mg 1 回内服後の血中濃度は 30 分値 4.87  $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間値が peak 10.87  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示し、以後 1.33 時間の血中半減期 (T/2) をもって減少し、2 時間値 8.67、4 時間値 3.30、6 時間値 1.23、8 時間値 0.28  $\mu\text{g/ml}$  であった。一方、本剤 500 mg 1 回内服時のそれは血中濃度の peak は 1 時間値で 14.13  $\mu\text{g/ml}$ 、以後 1.70 時間の血中半減期をもって減少し、2、4、6、8 時間値はそれぞれ 11.70、7.30、3.00、0.76  $\mu\text{g/ml}$  で明らかな dose response が認められた。

また本剤、CEX 500 mg 1 回内服後の血中濃度はそれぞれ 1 時間値 14.13、12.20  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 11.70、6.33  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 7.30、1.33  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値 3.00、0.17  $\mu\text{g/ml}$  で T/2 は 1.56、0.83 時間で、本剤のほうが血中濃度は高く、bioavailability も高い傾向にあった。

尿中排泄：Cefadroxil 250 mg、500 mg 1 回内服後 6 時間までの尿中回収率はそれぞれ 80.33、80.02% であった。本剤の尿中排泄は CEX とほぼ同等であった。

#### 3. 臨床成績

Cefadroxil を気管支炎 1 例、慢性膀胱炎 5 例の計 6 例に臨床使用した。1 日使用量は慢性膀胱炎の 1 例 (1500 mg/day) をのぞき他の 5 例は 750 mg を 3~12 日間使用した。細菌学的効果は判定不能 2 例、他の 4 例は全例菌は消失した。臨床効果は全例有効であった。

副作用としては特記すべきものは認められず、血液、肝、腎機能など本剤使用前後で異常値を示す症例は認められなかった。

### 314. Cefadroxil に関する基礎的・臨床的 研究

国井 乙彦・深谷 一太

東京大学医科学研究所内科

真下 啓明

東京厚生年金病院

新しい経口セファロスポリン剤 Cefadroxil について行なった検討成績を報告する。

臨床材料分離大腸菌・クレブシエラ・インドール陰性プロテウスに対する MIC を日本化学療法学会法に準じて測定した。ブイヨン1夜培養原液接種時とその100倍希釈液接種時の MIC の差は少なかった。後者の値が100 µg/ml 以上の耐性菌は43株中8株(18.6%)にみとめられた。CEX とは感受性がよく相関し、両者の MIC はよく一致し、交叉耐性の存在をみとめた。

健康成人男子に cross over 法にて空腹時と食後30分に本剤500mgを投与したときの血中濃度の平均ピーク値は、空腹時では2時間後において15.8 µg/ml、食後投与では3時間後において10.8 µg/ml と遅れて低値となった。尿中排泄率は12時間までで73.0%と60.3%であった。本剤500mgずつを1日3回7~9時間毎に3日間と1回連続投与し、初回と最終回服用時の血中濃度を比較した。その推移に特別な変動を認めず同様のパターンとみなされた。

臨床的には3例に使用した。第1例は肝硬変患者で発熱し、胆汁から大腸菌を認めたので本剤を投与したが消失せず無効とされた。第2例は前腕フレグモネに本剤投与し、切開を併わせ行なったが軽快し有効とした。第3例は慢性腎盂腎炎例でエンテロバクターを $10^5$ /ml以上に認めたので投与したが菌数不変であり無効と判定した。分離菌に対する本剤の MIC は100倍希釈液接種でも400 µg/ml 以上であった。副作用を認めなかった。

### 315. 呼吸器感染症における BL-S578 の 臨床経験

小林 宏行・河野 浩太

高村 研二・北本 治

杏林大学第一内科

目的：新抗生物質 BL-S 578 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療を行った。

方法：扁桃炎・咽頭炎 10 例、肺炎 4 例、慢性気管支炎 20 例の計 34 例に対し、本剤 1500 mg/日(分3)の

経口投与を行い、治療効果を観察した。

#### 成績

1. 扁桃炎・咽頭炎 本群 10 例中、起炎菌が確定できたものは、*S. aureus* 1, *B-Strept.* 2, *H. influenzae* 1, の計 4 例であり、いずれも 3~4 日後これら検出菌は消失した。本剤使用による 3~4 日後の臨床効果をみると、10 例中有効 8 例、やや有効 2 例、7 日後全例が有効であった。

2. 肺炎 4 例中 3 例が、それぞれ肺線維症、肺癌、脳卒中後遺症兼よくコントロールされた糖尿病等の合併症を有していた。起炎菌が確定されたのは肺癌合併 1 例のみで、*S. pneumoniae* であった。臨床効果を判定すると、7~14 日使用で、有効 3 例、無効 1 例であった。なお、検出された *S. pneumoniae* は 3 日後の検索で陰性化していた。

3. 慢性気管支炎 20 例中 7 例に起炎菌が確定でき、その内訳は、*S. aureus* 1, *S. viridance* 1, *H. influenzae* 2, *Klebsiella* 2, *Ps. a.* と *Enterobacter* の混合感染 1 であった。細菌学的には、本剤使用 4~7 日後の検索で、*H. influenzae* 2 例中 1 例に菌が残存し、また *Ps. a.* と *Enterobacter* 混合感染例は、*Ps. a.* と *Serratia* に変移していた。臨床効果をみると、(7~14 日後)、20 例中有効 11 例、無効 9 例、有効率 55% であった。

4. 副作用 愁訴では、胃部不快感 2 例、下痢 2 例、臨床検査値では GPT 上昇(24→43 µ) 1 例であった。他の症例では副作用とみなすべき所見はみられなかった。

考按ならびに結語：扁桃炎・咽頭炎等の上気道感染症 10 例、肺炎 4 例、慢性気管支炎 20 例、計 34 例の呼吸器感染症に対し、BL-S 578, 1 日量 1, 500 mg の経口投与を試みた。

その結果、上気道感染症で 100%、肺炎 4 例中 3 例、慢性気管支炎 55% の有効例をみ、かつ重篤な副作用はみられなかった。

これらのことより、本剤は上気道感染、肺炎等の急性呼吸器感染症に対しては、その有用性がみとめられ、今後検討するに充分価値ある薬剤と考えられた。

### 316. Cefadroxil に対する基礎的、臨床的 検討

富岡 一・小林 芳夫

小沢 幸雄・山上 恵一

慶応義塾大学中央検査部内科

(目的)

Cephalexin (CEX) 耐性黄色ブドウ球菌

(*S. aureus*) については、我々は既に報告したが、今回経口用セファロスポリン系抗生剤の Cefadroxil が新しく開発された。そこで Cefadroxil の *S. aureus* に対する抗菌力を CEX と比較検討し、また Cefadroxil の臨床治験もあわせて行なった。

(実験材料、方法ならびに対象症例)

1977年11月から1978年7月まで慶応義塾大学中央検査部微生物室細菌において各種臨床材料より分離、同定した *S. aureus* 98株を使用した。最小発育阻止濃度(MIC)の測定は化学療法学会標準法に従った。治験対象例は扁桃炎3例、右耳下腺腫脹1例、腎盂腎炎3例、膀胱炎3例の計10例で、性別は男性2例、女性8例、年齢は17才から70才まで、投与量は1日750mgあるいは1gで、年齢、症状に応じて投与した。

(結果)

98株の *S. aureus* に対する Cefadroxil の MIC は 77株に対し 1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  でそのうち 55株に対し 1.56  $\mu\text{g/ml}$  の MIC であった。これら 55株に対する CEX の MIC は 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  で、そのうち 54株に対し 3.13  $\mu\text{g/ml}$  の MIC であった。すなわち Cefadroxil は CEX に比べ1管程度抗菌力がすぐれていた。しかし残る 21株中 12株に対する Cefadroxil の MIC は 25  $\mu\text{g/ml}$  以上で、これら Cefadroxil 耐性株は CEX にも 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株であった。すなわち CEX と Cefadroxil は *S. aureus* に対し交叉耐性の関係にあった。扁桃炎3例に1日量 1.0g の Cefadroxil を7日間投与し2例に有効であったが、残る1例は常在菌叢から投与後 *Haemophilus parahaemolyticus* に菌交代をみとめ無効であった。3例の腎盂腎炎患者に1日量 750mg の Cefadroxil を投与し1例有効、2例やや有効であった。これらのうち2例は *E. coli* が原因菌であった。3例の膀胱炎患者中2例は原因菌が *E. coli*、1例は不明であったが、2例有効、1例やや有効であった。右耳下腺腫脹の1例は投与後腫脹軽減し、やや有効と判定した。すなわち Cefadroxil 投与10例中5例が有効、4例がやや有効、無効が1例であった。副作用はみとめられなかった。

(考案)

本剤は *S. aureus* に対し抗菌力は CEX より1管すぐれているが、CEX と交叉耐性の関係にあることにより、*S. aureus* 感染症に本剤を投与する場合充分注意を払うべきと考えられる。投与例は10例と数少ないが、有効5例、やや有効4例で適応症例には充分使用に耐える抗生剤と考えられる。

### 317. Cefadroxil の臨床治験

渡辺一功・森 健・泉 昭

日比野順子・池本秀雄

順天堂大学医学部内科

Cefadroxil は米国プリストル社研究所においてコード名 BL-S 578 として合成された経口セファロスポリン剤であり、抗菌力の面からの基礎的研究においてセファレキシンと同等の効果をもつものとされている。臨床的にはセファレキシンに比較して食事の影響をうけにくいことが特徴とされている。

今回、我々は呼吸器感染症 27 例に本剤を投与し、その結果を検討したので報告した。

対象とした呼吸器感染症は上気道炎 17 例、急性気管支炎 6 例、慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症 1 例、気道感染を伴う気管支喘息 1 例の計 27 症例である。

年齢分布は 18 才より 77 才にわたり、男女比は男子 18 例、女子 9 例である。

治療効果は有効 21 例、やや有効 2 例、無効 2 例、効果判定不能 2 例であり、有効率は 84% となる。

投与量は 1 日 1.5g 投与例が 18 例、750mg 投与例は 9 例であり、総投与量は 1.5g より 22.5g にわたっている。

投与量別の有効率は 1.5g 投与では有効 13 例 (81.3%)、やや有効 2 例、無効 1 例、判定不能 2 例であり、750mg 投与群では有効 8 例 (88.9%)、無効 1 例であった。

効果判定不能とした 2 例のうちの 1 例は 55 才女性の上気道炎の症例で、本剤 1.5g を 2 日間服用後に嘔吐が出現した。服薬中止後に自覚症状は消失し、症状出現後の臨床検査値は正常範囲内であった。他の 1 例は 63 才女性で麻疹疹にて治療中に気管支炎を併発したために本剤 1.5g を 1 日服用したところ麻疹疹が悪化したとの理由で本人が服薬を中止した症例であるが、本症例は副作用とはいえない。

検査しえた症例での臨床検査成績では特記すべき所見はない。2例に S-GOT、S-GPT の軽度の上昇傾向を認めたが、2症例とも基礎疾患として慢性疾患があり常時この程度の検査値の動揺があり副作用とは認めない。

また長期(比較的)にわたり投与した 3 症例にゲームステストを試みたが、全例陰性であった。

以上、呼吸器感染症 27 例に Cefadroxil を 1 日量 750mg~1.5g を投与した結果、有効 21 例 (84%)、やや有効 2 例、無効 2 例、効果判定不能 2 例の結果をえた。副作用は 1 例に嘔気、嘔吐の消化器症状を認めたのみで、

検査しえた症例での臨床検査成績には特記すべきものはない。

本剤は呼吸器感染症に対する経口セファロスポリン剤として有用性のある薬剤と考えられる。

### 318. Cefadroxil の臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・鈴木達夫

小山 優・木原令夫

東京共済病院内科

横 沢 光 博

同 検査科

われわれは新しい経口 Cephalosporin 剤 Cefadroxil の吸収および排泄について検討し、軽症感染症 19 例に投与したので、それらの成績について述べる。

5人の健康成人に本剤 500 mg 投与後の血中濃度および尿中排泄について食事の影響について検討した。5人の Volunteer を A, B のグループに分けて空腹時投与後と食後投与後の血中濃度を cross over で比較し、同時に尿中排泄率も測定した。食事の内容は 260 カロリーのパンと牛乳 180 ml とし、食後投与の際は食事摂取後 20 分以内に本剤を投与し、食前投与の際の朝食は本剤投与後 1~2 時間にとらせた。血清中濃度測定法は Paper disk 法で、検定菌として *Micrococcus luteus* ATCC 93-41, 標準曲線は Monitrol I で希釈したものを用い、尿中濃度測定には M/10 PBS (pH 6.5) 希釈による標準曲線を用いた。

血清中濃度は食後投与では投与後 30 分では血中に検出されなかったが、空腹時投与では平均 20  $\mu\text{g/ml}$  検出され、空腹時投与の peak は 2 時間後で 7.2  $\mu\text{g/ml}$ 、食後投与の peak は 4 時間後で 7.8  $\mu\text{g/ml}$  となっているが、おそらく真の peak は 2~4 時間にあるものと推測される。

尿中排泄は空腹時投与では最初の 2 時間までに 24.9%, 2~4 時間で 33.0%, 4~6 時間で 16.3% が排泄され、食後投与で最初の 2 時間までに 8.7%, 2~4 時間で 44.4%, 4~6 時間で 24.9% と、血中濃度のずれが、尿中排泄にも反映された。これらの結果から本剤の吸収は食事によって影響されることが示された。

臨床成績について述べると、本剤投与例は RTI 16 例, UTI 3 例の計 19 例であり、有効 13 例, やや有効 4 例, 無効 2 例である。RTI のうち急性上気道炎 3 例に対しては有効 2 例, やや有効 1 例で、急性気管支炎 2 例に対しては両例とも有効, 感染性気管支拡張症 4 例に対してはやや有効 2 例, 無効 2 例であった。

気管支炎 7 例にはすべて有効, 尿路感染症 3 例に対し

ても全例有効であった。Bronchiectasis 4 例に対しては無効かやや有効であったが、これらの起炎菌は *Klebsiella*, *E. coli*, *H. influenzae* であった。他の RTI からの検出菌は normal flora, *H. parainfluenzae*, *H. influenzae* であった。UTI の起炎菌はすべて *E. coli* であった。

投与量は上気道感染症に対しては 1 回 750 mg, 他の RTI には 1 日 1.5 g を投与した。なお UTI に対する投与量は 1 日 0.75~1.5 g であった。

副作用として臨床的には特記すべきものはなく、諸検査においても投与前後に異常を認めなかった。

本剤は急性感染症に対する経口 Cephalosporin 剤として有用性のある薬剤と考えられる。

### 319. BL-S578 (セファドロキシル) の基礎的ならびに臨床的検討

入交昭一郎・河野通律・松岡康夫

東 冬彦・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

横山 剛・中村 功・本田克二

警友総合病院内科

中山 昇 二

国療村山病院内科

黒川 達 也

立川共済病院内科

新しく開発されたセファロスポリン系の抗生剤, セファドロキシルについて基礎的ならびに臨床的検討を行ったので報告する。

基礎的検討: 対象症例の病巣より分離された各種細菌 61 株についてセファドロキシルの MIC を菌数  $10^8$  と  $10^6$  2 種の濃度で測定した。

*E. coli* 29 株では MIC は 6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、12.5  $\mu\text{g/ml}$  で  $10^8$  群 21 株,  $10^6$  群 26 株とピークを示した。*Klebsiella* 2 株では MIC は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  と 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。*P. aeruginosa* 6 株では  $10^8$  でも  $10^6$  でも全株 MIC は  $>100 \mu\text{g/ml}$  であった。*Proteus* 5 株では、*P. vulgaris* の 2 株は  $10^8$  で  $>100 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$  で 50  $\mu\text{g/ml}$ ,  $>100 \mu\text{g/ml}$  各 1 株であったが、*P. mirabilis* 3 株は菌濃度に関係なく MIC 12.5  $\mu\text{g/ml}$  1 株, 25  $\mu\text{g/ml}$  2 株であった。*Staphylococcus* 9 株では菌濃度に関係なく MIC は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  より 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、 $10^8$  では 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と 3.12  $\mu\text{g/ml}$  が各 3 株,  $10^6$  では 1.56  $\mu\text{g/ml}$  が 5 株であった。A 群以外の *Streptococcus*

5株はいずれも MIC 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と 3.12  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、*Enterobacter* 2株は  $10^6$  の *E. cloacae* 1株が 100  $\mu\text{g/ml}$  の MIC であった他はいずれの濃度でも  $>100 \mu\text{g/ml}$  であった。*Micrococcus*, *Enterococcus*, *S. marcescens* は菌濃度に関係なく MIC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。

臨床的検討：本剤投与症例は 50 例（男 15, 女 35）で年齢は 15 才～82 才, 平均 45.4 才であった。投与方法は 1 回 250 mg～500 mg, 1 日 3 回, 食後に服用, 1 日量 750 mg～1500 mg を 4～33 日, 平均 9.4 日間投与した。

疾患の内訳は, 扁桃炎 3 例, 呼吸器疾患 30 例（肺炎 3, 急性気管支炎 16, 慢性気管支炎 11）, 尿路感染症 16 例（急性腎盂腎炎 11, 慢性腎盂腎炎 1, 急性膀胱炎 3, 慢性膀胱炎 1）, 胆のう炎 1 例であった。呼吸器感染症は 30 例中著効, 有効は 19 例（63.3%）, 急性気管支炎 16 例では 12（75.0%）が有効, 慢性気管支炎 11 例では著効, 有効は 6 例（54.5%）であった。無効は 4 例でこれには *Klebsiella* による肺炎と *Pseudomonas* による気管支炎各 1 例があった。扁桃炎 3 例は全例に有効であった。尿路感染症は 16 例中著効 2 例, 有効 9 例であった。急性腎盂腎炎 11 例中著効, 有効 8 例（72.7%）, 急性膀胱炎 3 例は全例著効, 有効例であった。無効 2 例は脳卒中後の長期臨床例で *E. coli* により再発性尿路感染症であった。判定不明の 1 例は発疹出現による投与中止例であった。副作用は 8 例（16.0%）に認められたが, 投与中止例は発疹の 1 例のみであった。S-GOT 上昇が 2 例に認められたが, これは正常範囲内での上昇で尿蛋白顕微鏡的血尿出現の 1 例とともに慎重に経過を観察しつつ投与を続行し, 終了後とくに後遺症は認めなかった。

### 320. BL-S578 の臨床治験

山岡 澄夫・真下 啓明  
東京厚生年金病院内科

急性大腸炎 1 例, 急性尿路感染症 5 例, 慢性尿路感染症 4 例に, BL-S 578 を 1 日 0.75 g～1.5 g, 7～16 日間投与した。症例 1 は腸炎ビブリオによる急性腸炎で, 4 日目には菌消失し有効。症例 2 および 3 は, いずれも *E. coli* による急性腎盂腎炎で, 菌消失し有効。症例 4 は *E. coli* による急性腎盂腎炎で投与終了後 *Ps. aeruginosa*, *E. cloacae* の菌交代を起こしたため, やや有効。症例 5 は *P. mirabilis* による慢性腎盂腎炎として治療中, 腎盂腫瘍を疑われ腎摘出したところ腎結核だった症例で, 投与後も菌不変で無効。症例 6 は *P. mirabilis* による急性膀胱炎で菌不変で無効。症例 7 は  $\beta$ -*Stereptococcus*

による急性膀胱炎で有効。症例 8, 9, 10 は神経膀胱に合併した慢性膀胱炎で症例 8 は *E. coli* は消失したが, *E. cloacae* に菌交代し, やや有効。症例 9 はカテーテル留置の症例で, *Serratia*, *E. coli* 不変のため無効。症例 10 は *Serratia* 不変のため無効。以上, 有効 4 例, やや有効 2 例, 無効 4 例であるが, 慢性尿路感染症例に無効例が多く, 治療対象が有効率を下げていると思われる。副作用は全例とも認めなかった。

### 321. Cefadroxil にかんする基礎的, 臨床的研究

山本俊幸・森 幸三・加藤鏡一  
南篠邦夫・永坂博彦・加藤政仁  
武内俊彦  
名古屋市立大学医学部第一内科

今回, 新経口セファロsporin系抗生物質 Cefadroxil について基礎的ならびに臨床的に検討した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ならびにラット外胆汁瘻造設時の胆汁中移行について観察し, 臨床的には主として呼吸器感染症に使用し, その臨床効果および副作用について検討した。

血中および臓器内濃度：体重 200 g 前後の雄性ウイスターラット（1 群 3 匹）を用い, 本剤 50 mg/kg 経口投与時の血中濃度（動脈血, 門脈血）および臓器内濃度（肺, 肝, 腎）の時間的推移を枯草菌 PCI-219 株を検定菌とする平板ディスク法によって測定した。血中濃度では動脈血, 門脈血いずれも投与後 60 分にピークを認め, 以後漸減し, その値は動脈血において 30 分  $14.4 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ , 60 分  $32.1 \pm 3.6 \mu\text{g/ml}$ , 2 時間  $25.9 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ , 4 時間  $3.5 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ , 6 時間  $2.1 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$  を示し, 門脈血においてはそれぞれ  $18.8 \pm 3.7 \mu\text{g/ml}$ ,  $42.4 \mu\text{g/ml}$ ,  $22.3 \pm 10.7 \mu\text{g/ml}$ ,  $13.4 \pm 10.8 \mu\text{g/ml}$ ,  $2.1 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$  であり, 門脈血においてやや高値を示した。臓器内濃度でも血中濃度の推移とはほぼ同様の傾向を示し, 投与後 60 分にピークを認め, 以後漸減したが, 肝においては 4 時間以降は測定不能であった。その値は腎で最も高値を示し, ピーク値において  $176.3 \pm 14.4 \mu\text{g/g}$  であり, 動脈血濃度の約 5.5 倍を示したが, 肝濃度は動脈血濃度に比してやや低値であった。肺濃度推移はそれぞれ  $11.8 \pm 0.8 \mu\text{g/g}$ ,  $19.0 \pm 1.4 \mu\text{g/g}$ ,  $19.0 \pm 4.5 \mu\text{g/g}$ ,  $9.0 \pm 0.7 \mu\text{g/g}$ ,  $8.9 \pm 0.2 \mu\text{g/g}$  であり, 血中濃度に比して低値であるが比較的高濃度を持続する傾向を認めた。

胆汁中移行：外胆汁瘻ラットはエーテル麻酔下に開腹

し外胆汁瘻を造設し、本剤 50 mg/kg 経口投与後 6 時間目まで 1 時間毎に胆汁を分画採取し、pH 7.2 の磷酸緩衝液で 10 倍に希釈した後、前項の方法で濃度を測定した。僅か 2 例の成績であり、個体差が著しかったが、その濃度は 3 時間目に 162 mg/ml, 49 µg/ml のピークを示した。その排泄量および率はそれぞれ 380.3 µg, 2.93%, 120.4 µg, 1.09% であった。

臨床成績：臨床的には呼吸器感染症 12 例、尿路感染症 3 例の計 15 例に使用し、有効 10 例、やや有効 1 例、無効 3 例、判定不能 1 例の結果を得た。(咽頭炎：有効 1, 無効 2, 扁桃炎：有効 2, 急性、慢性気管支炎：有効 4, やや有効 1, 肝炎：無効 1, 肺結核：判定不能 1, 尿路感染症：有効 3)。

副作用としては自覚的なものは全例において認められなかったが、臨床検査値の異常として投与後軽度の血清尿酸窒素値の上昇 (16 mg/dl→23 mg/dl) を来したものを 1 例、投与中に一過性に好酸球の増多 (3%→12%→9%) を来したものを 1 例の計 2 例にみられたが重篤なものではなかった。

## 322. 呼吸器感染症に対する Cefadroxil (BL-S578) の使用経験

伊藤 和彦・森瀬 雅典  
吉井 才司・高納 修  
名古屋大学医学部第一内科

名古屋大学第一内科を受診した呼吸器感染症患者に Cefadroxil (BL-S 578) を使用し良好な結果を得たので報告する。

### I 試験方法

(1) 期間は昭和 58 年 8 月下旬から約 2 カ月間であった。

(2) 対象は 8 例で、年齢は 28 才から 72 才まで平均 46 才、性別は男性 2 例、女性 6 例であった。また全例とも外来であった。

(3) 対象疾患は、急性気管支炎 3 例、気管支拡張症の感染 2 例、慢性気管支炎の急性増悪 2 例、気管支肺炎 1 例であった。

(4) 重症度は軽症 4 例、中等症 4 例であった。

(5) 1 日投与量は 750 mg から 2000 mg で、投与日数は 35 日間の 1 例を除いて 7~14 日間であった。また、総投与量は 10 g 以下が 3 例、10~20 g が 3 例、20 g 以上が 2 例であった。

(6) 起炎菌と考えられる分離菌は、*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* などであった。

(7) 臨床効果判定は、①脚部 X 線写真の陰影変化、②赤沈値・CRP・白血球数や喀痰中分離菌の消長などの臨床検査所見、③発熱・胸部ラ音・喀痰の膿性度や量・咳嗽やその他の自・他覚的所見などにより行った。

### II 試験成績

対象症例 8 例の成績は、著効 2 例、有効 4 例、やや有効 2 例という主治医による最終判定であった。1 週間以上の投与をした症例 (症例 No. 1, 2, 5, 6, 8) について 1 週間の時点で判定すると、症例 No. 1, 2 は最終判定の有効から 1 週間判定の有効、症例 No. 5, 6 はやや有効から無効、症例 No. 8 は著効から著効となり、全症例の 1 週間判定は、著効 1 例、有効 5 例、無効 2 例と判定された。

また、疾患別に最終判定をみると、急性気管支炎 3 例では、著効 1 例、有効 2 例、気管支拡張症 2 例では、有効 1 例、やや有効 1 例、慢性気管支炎の急性増悪 2 例では、有効 1 例、やや有効 1 例で、肺炎の 1 例は著効であった。

咳嗽・喀痰・発熱など調査票に記載された自覚症状のみにもとづいて、その改善傾向をみると、著明改善 8 例、改善 4 例、下変 1 例であった。この不変例は、慢性気管支炎の急性増悪例で *H influenzae* (卅) が検出されている症例 No. 6 で、1 日 1,500 mg が 35 日間投与されており 1 週間判定では無効とされたが最終判定でやや有効と判定されていた。

### III 副作用

症状としての副作用の発現は全例にみられなかった。また、投与による臨床検査への異常は認められなかった。

## 323. BL-S578 の呼吸器感染症に対する臨床的研究

前川 暢夫・中西 通泰  
倉沢 卓也・坂東 憲司

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第一

目的：経口用セファロsporin系新抗生剤 BL-S 578 Cefadroxil の呼吸器感染症に対する臨床効果および安全性を検討した。

方法：各種のグラム陽性菌およびグラム陰性菌の分離された症例、あるいはこれら細菌感染の疑われる患者 9 例を対象に BL-S 578 を単独経口投与した。

患者は 21~73 才の成人男女であり、また 9 例中 6 例までが種々の合併症を有している。初診時から重篤で予後不良と思われる症例、重篤な肝、腎障害を有する症例などは対象から除外した。

投与法は1回1カプセル(500mg)を1日3回食直後に内服させた。投与日数は7~14日が6例, 28日が2例で,他に1回250mg, 1日3回5日の1例があった。

成績:臨床効果の判定は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, 不明の5段階で判定した。

成績は著効1, 有効5, やや有効2, 不明1となった。

著効の1例(症例3)を若い頃から咳, 痰が多く, しばしば肺結核として治療されたが結核菌は常に陰性で, 53年8月気管支造影ではじめて両側広汎な囊状の気管支拡張症を診断された。53年11月症状増悪あり, 外来で本剤を投与した。投与前の喀痰からは主としてヘモフィルスと少数のクレブシエラが分離された。2週間の投与で50~100mlの膿性痰が全く消失した。

70才の男性の症例は咳, 痰, 微熱, 不整脈と右背門部のCoin lesionを認めて, 腫瘍を疑い諸検査を行なった例であるが肺炎を併発した。ABPC, MCIPCを使用するも無効, 本剤投与によりX線所見, 症状ともに消失し有効例と判定した。

判定不能の1例は左上葉の低分化類上皮癌に合併した気管支肺炎で, CRP(卅), 白血球数8600/mm<sup>3</sup>, 37.5℃の熱, 胸痛があったが, 抗癌剤, 放射線療法, 免疫療法も併用しており, 本剤使用後もX線所見は不変で, 治療効果の解析が困難であった。

副作用は全例に認めず, 検査成績にも問題となる異常値は認めなかった。

考案:少数例の使用経験ではあるが, 判定不能に終った1例を除いて, ほぼ満足すべき治療効果がえられ, 副作用は全くなく, 本剤の有用性が認められた。

### 324. BL-S578(Cefadroxil)の基礎的, 臨床的研究

大久保 規・岡本優子・右馬文彦  
上田良弘・前原敬悟  
関西医科大学第1内科

目的:今回米国 Bristol社で開発された新しい経口のCephalosporin剤であるBL-S578(Cefadroxil)はCEXに劣らぬ製剤とされている。われわれはこれについて基礎的, 臨床的検討を行ったので, 報告する。

方法:

抗菌菌の検討:臨床分離のグラム陽性および陰性菌についてCefadroxilのMICを測定し, CEXおよびCGP-9000のそれと比較検討した。

臨床的検討:咽頭炎4例, 急性気管支炎4例, 慢性気

管支炎の急性増悪6例, 肺炎2例, 尿路感染4例および回盲部炎1例の計21例に本剤を使用し, その効果を検討した。投与量は1回250~500mgで1日3回食後に内服させた。

結果:

抗菌性の検討:Staph. aureus 38株のCefadroxilに対するMICは0.8~25μg/mlにあり, そのピークは1.6μg/mlでCEXおよびCGP-9000よりすぐれている。

E. coli 50株のCefadroxilに対するMICのピークは25μg/mlにあり, 他の2者よりやや劣る。

Klebsiella pneum. 30株についてはCEXおよびCGP-9000とはほぼ同様である。

Proteus mirabilis 21株についても他の2者と大差はみとめられない。

以上Cefadroxilの抗菌力はCEXとはほぼ同程度であった。

臨床的検討:

Cefadroxilを使用した21例のうち, 喀痰にKlebsiellaおよびEnterobac. cloacaeを証明した気管支炎, Ptkwichian Syndromeに併発した気管支炎, 気管支喘息に合併した感染症の各2例, 回盲部炎1例の計5例には無効で, やや有効とした2例は気管支喘息に合併した1例と, 3~4年来の再発性腎盂腎炎の1例である。また寒冷集反応上昇は判定不能とし, 残りの11例に有効であった。

なお急性気管支炎の1例にCefadroxil投与3日目に悪心, 嘔吐および心窩部痛をきたして中止し, 対象より除外した。また, 気管支肺炎(70才)例に2~3日後, 一時的の下痢および好酸球増多(4→11%)がみとめられた。

その他の例にはみとむべき副作用はなかった。

### 325. Cefadroxilにかんする基礎的ならびに臨床的検討

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

米国Bristol研究所において開発された新経口セファロスポリン, Cefadroxil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, 治療効果と副作用を検討したので, その成績を報告する。

1. 抗菌力:諸種の病巣より分離したS. aureus 31株, E. coli 31株, Klebsiella 26株, P. mirabilis 30株, P. vulgaris 15株のCefadroxil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

CEX に対する感受性と比較した。なお、感受性測定に際しての接種菌量は 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 *S. aureus*, 209 PJC に対する Cefadroxil の MIC は原液接種で 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , 100 倍希釈液接種で 0.39  $\mu\text{g/ml}$  を示し, *E. coli*, NIH JC-2 に対する Cefadroxil の MIC は原液接種, 100 倍希釈接種ともに 12.5  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

低接種菌量における病巣分離菌の Cefadroxil と CEX に対する感受性分布のピークは, *S. aureus* では 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , *E. coli* ではともに 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , *Klebsiella* ではともに 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , *P. mirabilis* ではともに 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にそれぞれ認められ, *S. aureus* に対する Cefadroxil の抗菌力は CEX の抗菌力よりややすぐれていることが認められた。一方, *P. vulgaris* では, 低接種菌量において CEX に 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示す菌株は 15 株中 6 株であるが, Cefadroxil に対しては 15 株中 14 株が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示した。

2. 臨床成績: 急性咽頭炎 8 例, 急性扁桃炎 3 例, 急性単純性膀胱炎 2 例, 計 13 例に Cefadroxil 1 日 750~1500  $\mu\text{g}$ , 4~7 日間投与し, 気道感染症では 11 例中 8 例に, また尿路感染症では 2 例中 1 例に著効または有効の成績を得た。

副作用は認められなかった。

## 326. Cefadroxil (BL-S578) の臨床的検討

清水賢一・丸山博司・辻本兵博

星ヶ丘厚生年金病院内科

目的: 新しく開発された Cephalosporin 系抗生物質である Cefadroxil (BL-S578) を呼吸器感染症および尿路感染症に経口投与し, その臨床的有用性を検討した。

臨床成績および考察: 症例は呼吸器感染症 9 例と尿路感染症 4 例の計 13 例でいずれも外来患者を対象とした。呼吸器感染症 9 例のうち, 細菌性肺炎 5 例, マイコプラズマ肺炎 (MP) 2 例, 原発性非定型肺炎 (PAP) 1 例および慢性気管支炎の急性増悪 1 例であった。基礎疾患ないしは合併症を有する症例は 9 例中 7 例にみられ, 気管支拡張症 4 例, 慢性気管支炎 1 例, 老人性痴呆 1 例, 高血圧および肥満症 1 例で, いずれも難治性の背景を持っていた。尿路感染症 4 例については, 腎盂炎, 腎盂腎炎 2 例と慢性膀胱炎の急性増悪 2 例であった。

投与方法および投与量は 1 回 250 mg ないし 500 mg を 1 日 3 回ないし 4 回投与し, 1 日量が 1,000 mg あるいは 1,500 mg とした。服用時間は毎食後すぐと 4 回投与例では就寝前にも服用させた。投与期間は 7~14 日間

投与とし, 投与総量が 7~21 g であった。呼吸器感染症 9 例はほとんど咳嗽, 喀痰を主症状とし, このうち 5 例に発熱がみられた。9 例の効果判定は著効 1 例, 有効 4 例, やや有効 2 例, 無効 2 例とした。有効率は 9 例中 4 例 44.4% であった。やや有効例の 1 例は PAP, 無効例の 2 例はともに MP で, しかも 1 例は老人性痴呆があり, 服用困難で, 他の 1 例は食欲不振, 嘔心, 腹部膨満感などにて 3 日後に投与を中止した。検出菌の確認されたものの 6 例のすべてが *H. influenzae* で本剤投与終了時にも *H. influenzae* が認められたもの 3 例, 菌交代が起ったと思われるもの 2 例 (*Candida* および *St. pneumoniae*) 1 例は投与 3 日で中止し不明であった。細菌学的効果については検出菌が起因菌と考えられない症例もあり, 判定困難であった。尿路感染症 4 例はいずれも有効と判定した。頻尿, 残尿感, 排尿痛などの自覚症状は本剤投与 3~5 日後に消失した。検出菌はすべて *E. coli* で投与終了時には *P. vulgaris*, *P.morganii*, *P. mirabilis*, *St. faecalis*, *Enterobacter cloacae* などへの菌交代がみられた。

本剤投与 13 例の効果判定は著効 1 例, 有効 8 例で有効率 69.2% であった。細菌学的効果は判定が困難で不変あるいは菌交代ありとした症例が多かった。なお, 血液, 肝, 腎などの臨床検査上の副作用はみとめられなかった。しかし, 1 例に食欲不振, 嘔心, 腹部膨満感など消化器症状強く投与中止した。

以上の結果から Cefadroxil (BL-S578) は有用性のある Cephalosporin 系の抗生物質であると考えられる。

## 327. Cefadroxil の臨床効果

栗村 統・玉木和江・佐々木英夫

国立具病院内科

我々は経口用 Cephalosporin, Cefadroxil を使用する機会を得た。disc 法による抗菌力, ならびに臨床効果について報告する。

抗菌力: 3 濃度 disc (25  $\mu\text{g}/\text{disc}$ , 1d  $\mu\text{g}/\text{disc}$ , 5  $\mu\text{g}/\text{disc}$ ) を作製し, 臨床分離株に対する抗菌力を ABPC, CBPC, CER, CEZ, CEX と比較した。Gram 陽性菌では, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* に良い抗菌力を示したが, *Enterococcus* に対しては, CEX および Cefadroxil は ABPC, CBPC, CER, CEZ に比し明らかに劣った。Gram 陰性菌については, *E. coli* に対して Cephalosporin 系抗生物質は, ABPC, CBPC より良い抗菌力を示した。*Klebsiella* では特にその傾向が強く, Cefadroxil の成績も良かった。*Haemophilus* については, Cephalosporin 系抗生物質は, ABPC, CBPC より

劣ったが、Cefadroxil は特に抗菌力に乏しかった。*Enterobacter*, *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp. では CBPC のみに感受性株が見られた。*Citrobacter*, *Acinetobacter* でも同じ傾向が見られた。

臨床使用例：Cefadroxil を使用した患者は、呼吸器感染症 6 例、扁桃炎 1 例、尿路感染症 4 例の計 11 例である。使用量は 1 日量 1.5 g 1 例、2.0 g 9 例、3.0 g 1 例である。使用期間は 7 日から 14 日である。

起炎菌と考えられる分離株は、呼吸器感染症では *Streptococcus pneumoniae* 3 例、*Haemophilus* 3 例である。尿路感染症では *E. coli* 2 例、*Klebsiella* 1 例、*Staphylococcus epidermidis* 1 例である。扁桃炎は  $\beta$ -*Streptococcus* によるものであった。

効果は、呼吸器感染症については、*Streptococcus pneumoniae* による 3 例に著効を示した。しかしながら *Haemophilus* によると思われる 3 例には、効果は見られなかった。これは disc 法による感染性テストの成績と合致する。尿路感染症の 4 例にはすべて有効であった。*Klebsiella* によるものにも効果を示し、disc 法の成績とよく平行した。 $\beta$ -*Streptococcus* による扁桃炎にも有効であった。

副作用は、*Haemophilus* によると思われる気管支肺炎の例で、ALP, GOT, GPT の上昇が見られたが、その後胆嚢摘出術を行い、肝機能は正常化したので胆石症によるものと考えている。Coombs' test は Cefadroxil 使用前後に 7 例で検査出来たが、陽性を示した例は 1 例もなかった。

結論：Cefadroxil は *in vitro* では CEX と殆んど同じ感受性パターンを示した。効果は *Haemophilus* による呼吸器感染症には効果はみられなかったが、*Streptococcus pneumoniae* による呼吸器感染症には著効を奏した。*E. coli* による尿路感染症にも有効であった。

Coombs' test を含めて、副作用は見られなかった。Cefadroxil はその臨床使用にあたって、CEX と同程度の効果が期待できると考えられる。

### 328. Cefadroxil の基礎的、臨床的検討

沢江 義郎・柳瀬 敏幸

九大第一内科

滝井 昌英

福大第二内科

新しく開発された経口用合成セファロスポリン系抗生物質である Cefadroxil について、基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

#### 1. 臨床分離菌に対する抗菌力

主として昭和 52 年 4 月から昭和 53 年 6 月までの間に、九大第一内科入院患者の尿、咽頭粘液、喀痰、血液などから分離された *S. aureus* 16 株、*S. faecalis* 5 株、*E. coli* 25 株、*K. pneumoniae* 23 株、*Enterobacter* 25 株、*S. marcescens* 6 株、*Citrobacter* 4 株、*P. aeruginosa* 24 株について、日本化学療法学会標準法により Cefadroxil (CFR) と Cephalexin (CEX) の MIC を測定した。この際、接種菌液には 1 夜増菌培養原液 ( $10^8$  cells/ml) と 100 希釈液 ( $10^4$  cells/ml) とを用いた。

*S. aureus* では、CFR の MIC は 3.13~50  $\mu$ g/ml で、3.13~6.25  $\mu$ g/ml のものが  $10^8$  のとき 69%、 $10^4$  のとき 81% であった。CEX は 3.13~6.25  $\mu$ g/ml のものが  $10^8$  のとき 31%、 $10^4$  のとき 75% であり、CFR のほうがわずかに優れていた。

*S. faecalis* では、CFR は大部分 100  $\mu$ g/ml で、1 株が  $10^8$  で 25、 $10^4$  で 1.56  $\mu$ g/ml であった。希釈による変化は認められず、CEX の MIC より 1 段階優れた成績であった。

*E. coli* では、 $10^8$  のとき CFR はすべて 6.25  $\mu$ g/ml 以上で、多くが 50  $\mu$ g/ml であり、CEX とほぼ同等であったが、 $10^4$  のとき CEX の大部分が 6.25~25  $\mu$ g/ml であったのに比し、CFR は 12.5~25  $\mu$ g/ml と、やや劣る成績であった。

*K. pneumoniae* では、 $10^8$  のとき CFR は 100  $\mu$ g/ml 以上の 2 株を除き 12.5~50  $\mu$ g/ml で、 $10^4$  のとき多くが 12.5  $\mu$ g/ml であった。CEX は  $10^8$  のとき 6.3~100  $\mu$ g/ml で、 $10^4$  のとき多くが 6.3  $\mu$ g/ml であり、CFR がやや劣る成績であった。

*Enterobacter*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* では、 $10^8$ ,  $10^4$  のいずれのときも CFR, CEX とともに 100  $\mu$ g/ml 以上で、*Citrobacter* でも  $10^4$  のときに CFR が半数に 100  $\mu$ g/ml となるものの、ほとんど抗菌力は認められず、CEX との差も著明でなかった。

#### 2. 臨床効果と副作用

九大第一内科入院・外来患者の急性肺炎 2 例、急性気管支炎、急性扁桃炎、慢性気管支炎の各 1 例、および急性膀胱炎、急性腎盂腎炎、慢性膀胱炎、急性白血病に合併した尿路感染の各 1 例、背部癰の計 10 例に、CFR を 1 日 0.75~1.5 g、3~28 日間使用した。起炎菌の明らかになってきたものは、呼吸器感染症では *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. oxytoca* など、尿路感染症では大部分が *E. coli* で、1 例が *K. pneumoniae* であった。臨床効果は有効 7 例、やや有効 2 例、無効 1 例であった。副作用としては、著明な食欲不振をきたしたものが 2 例あったが、投薬は継続できた。そのほかに著明なものはなく、検査成績にも異常をきたしたものは認められなかった。

### 329. Cefadroxil (BL-S578) に関する基礎的・臨床的研究

中富昌夫・那須 勝・斉藤 厚  
泉川欣一・重野芳輝・堀内信宏  
田中 光・小森宗敬・原 耕平  
長崎大学第2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〕 Cefadroxil (BL-S578) はアメリカ・プリストル社にて開発された新しい半合成セファロスポリン経口剤である。その抗菌力は CEX や CED のそれと類似であるといわれている。

今回われわれは本剤について、基礎的・臨床的検討を行なったので報告する。

〔方法〕 教室保存の標準菌株 21 株と各種臨床材料分離の 696 株 (*Staphy. aureus* 52, *Salmonella* spp. 40, *Shigella* spp. 44, *E. coli* 54, *Kl. aerogenes* 54, *Ent. cloacae* 54, *Ent. aerogenes* 54, *Serratia marcescens* 54, *Pr. vulgaris* 54, *Pr. mirabilis* 54, *Pr. rettgeri* 38, *Pr. inconstans* 36, *Pr. morgani* 54, および *Ps. aeruginosa* 54) について、日本化学療法学会標準法に基いて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、CEX のそれと比較した。なお、接種菌量は  $10^8$ /ml であった。

呼吸器感染症 8 例 (慢性気管支炎 4, 肺炎 4) および尿路感染症 2 例 (慢性膀胱炎 2) の計 10 例に本剤 1 回 250~500 mg, 1 日 3~4 回, 7~9 日 (平均 7 日) 間投与し、臨床効果を検討し、本剤投与前後の血液 (RBC, Ht, Hb, Thrombocytes), 生化学 (S-GOT, S-GPT, Al-phos) および腎機能 (BUN, Creatinine) の所見を検討した。

〔成績〕 標準菌株に対する抗菌力は、グラム陽性および陰性菌で、本剤は CEX と殆んど同等の MIC 値を示した。臨床分離株については、グラム陽性の *Staphy. aureus* では CEX とほぼ同等であった。グラム陰性菌では、今回検討した全菌種において CEX と同様の感受性分布を示したが、感受性の相関では、本剤に MIC の低いものが、若干見られた。

呼吸器感染症に対する臨床効果は、著効 0, 有効 4, やや有効 3 および無効 1 であった。

尿路感染症 2 例のうち 1 例は著効, 他の 1 例は有効であった。従って有効以上 6 例で、その有効率は 60% であった。

細菌学的には *Hemophilus influenzae* 3 株のうち 2 株は除菌されたが、1 株はむしろ菌数が増加した。*St. pneumoniae* 1 株, *E. coli* 2 株は除菌された。

本剤投与前後の血液, 生化学および腎機能所見には変化は無く, その他の自・他覚的副作用もみられなかった。

〔考案〕 新経口セファロスポリン剤セファドロキシルの基礎的・臨床的検討を行なった。*in vitro* 抗菌力では CEX とほぼ同等で、臨床的には 60% 有効率を示した。

細菌学的には、*H. influenzae* にも有効なことが確認され、慢性気管支炎の急性増悪時に使用できるものと思われた。

### 330. セファドロキシルに関する基礎的臨床的研究

松本慶蔵・野口行雄・鈴木 寛  
穴戸春美・永武 毅・今岡 誠  
渡辺貴和雄

長崎大学熱研内科

米国プリストル社にて開発された新セファロスポリン C 系抗生物質セファドロキシルについて、CEX と対比しつつ基礎的・臨床的検討を行なったので報告する。

方法：1) 基礎的研究 a) 抗菌力 呼吸器疾患患者より分離された病原性の明確な肺炎球菌 54 株, 溶連菌 43 株, 黄色ブドウ菌 11 株, 大腸菌 7 株, 肺炎桿菌 27 株について化療標準法に準じて本剤と CEX の MIC を測定した。

b) 臓器組織内濃度 Wistar 系雄ラット 1 群 3 匹に本剤と CEX を 20 mg/kg 経口投与し、血清, 肝, 腎, 肺の濃度を測定した。血清はそのまま, 肝, 腎, 肺については 1/15 M, pH 7.2 PBS を加えて臓器ホモジネートをつくり、カップ法で測定した。検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341, 培地は Antibiotic medium 11 (Difco) を用いた。標準曲線は血清希釈系列および PBS 希釈系にて作製し、前者は血清, 後者は肝, 腎, 肺の測定に供した。

2) 臨床的研究 急性扁桃炎 2 例, 急性気管支炎 6 例, 慢性気管支炎 1 例, 尿路感染症 9 例, 麦粒腫 1 例の 19 症例に本剤を 1 回 250~500 mg, 1 日 3~4 回, 3~10 日間投与し、細菌学的効果, 臨床的效果, 臨床検査値の異常の有無, 副作用について検討を行なった。

成績：1) a) 抗菌力 肺炎球菌の MIC は本剤が 0.78~12.5  $\mu$ g/ml (ピーク 1.56  $\mu$ g/ml 以下同じ) に分布し、CEX では 1.56~25  $\mu$ g/ml (3.13  $\mu$ g/ml) に分布した。以下溶連菌は本剤が 0.1~6.25  $\mu$ g/ml (0.2  $\mu$ g/ml),

CEX が 0.39~6.25  $\mu\text{g/ml}$  (0.39  $\mu\text{g/ml}$ )。黄色ブドウ菌は本剤が 1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$ , CEX が 1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$ 。大腸菌は本剤が 6.25~100  $\mu\text{g}$  (6.25  $\mu\text{g/ml}$ ), CEX が 12.5~100  $\mu\text{g/ml}$  (12.5  $\mu\text{g/ml}$ )。肺炎桿菌は本剤が 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  (6.25  $\mu\text{g/ml}$ ), CEX が 3.13~12.5  $\mu\text{g/ml}$  (6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) であった。

1) —b) 臓器組織内濃度 本剤は投与後 15 分にピークがあり、血清、腎、肺、肝の順に高濃度を示した。CEX は投与後 1 時間にピークがあり、腎、肝、血清、肺の順であった。血清中濃度の半減期はそれぞれ 51 分、37 分であった。

2) 臨床成績 細菌学的効果は起炎菌が明確で効果判定が可能であった。12 例中 11 例で消失 (肺炎球菌 2, 黄色ブドウ菌 1, 表皮ブドウ菌 1, 大腸菌 7), 菌消失しなかったのはインフルエンザ菌で慢性気管支炎悪化例であった。臨床的効果は著効 6 例, 有効 11 例, やや有効 1 例, 悪化 1 例であった。有効率は 89.5%。臨床検査値で異常を示したものはなかった。副作用は 1 例で、嘔気を訴えたが、健胃剤投与により改善し、継続投与できた。

考案: 抗菌力は肺炎桿菌を除き本剤が CEX より 1~2 管優れていた。本剤はラットにおいて CEX より吸収が速やか、かつ肺への移行がよく、主に腎から排泄された。臨床成績から、本剤は肺炎球菌による呼吸器感染症、大腸菌による尿路感染症に有効であることが示された。

### 331. 経口セファロスポリン系抗生物質 Cefadroxil の吸収、排泄、代謝および外科における臨床検討

中山一誠・岩井重富・鷹取陸美  
秋枝洋三・村田郁夫・水足裕子  
坂部 孝・石山俊次

日本大学医学部第 3 外科学教室

米国 Bristol 社で開発された新しい経口セファロスポリン製剤である Cefadroxil について、その抗菌力、吸収、排泄、代謝および臨床効果を検討した。外科病棟由来、各種病原菌に対する Cefadroxil の抗菌力は黄色ブドウ菌 27 株は 0.05~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に 23 株, 100  $\mu\text{g/ml}$  以上に 3 株分布した。ピークは 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に 13 株 (48%) が分布した。大腸菌 27 株は 6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  に全株が分布した。そのピークは 12.5  $\mu\text{g/ml}$  に 22 株 (81%) が分布した。肺炎桿菌 27 株は 12.5  $\mu\text{g/ml}$ ~100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布し、そのピークは 25  $\mu\text{g/ml}$  に 17 株 (63%) が分布した。

健康人 3 名に Cefadroxil 500 mg 空腹時に経口投与

し、血中および尿中濃度を測定した。血中濃度はカップ法にて、尿中濃度は Paper disc 法にて測定した。その結果、血中濃度は 30 分で 9.8  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間でピークとなり 18.3  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間で 16.6  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間で 8.1  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間で 4.3  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。尿中濃度は 2 時間後にピークとなり 2767  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間では 705  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を示した。6 時間までの尿中回収率は平均 85.5% であった。

臓器内濃度に関しては SD 系、ラットを用い本剤を 20 mg/ml 空腹時に経口投与しその臓器移行性を検討した。その結果、腎が最も高く、次いで血清、肝、脾、肺、の順であった。

外科領域の感染症 21 例に対し本剤を投与しその臨床効果を検討した。年齢は 22 才から 73 才までである。性別は、男性 12 例、女性 9 例である。1 回投与量は 250 mg 7 例, 500 mg 14 例である。投与日数は最小 2 日から最長 14 日、平均 6.18 日である。総投与量は 1.5 g より最高 21 g である。疾患の種類は Skin and Soft Tissue Infection (SSTI) 15 例、リンパ管炎 3 例、呼吸器疾患 1 例、急性膀胱炎 1 例、慢性骨髄炎 1 例の計 21 例である。臨床効果については教室の基準によった。その結果、有効 18 例、無効 3 例であった。

副作用に関しては自覚的に特記すべき事はなかった。

### 332. 外科感染症における Cefadroxil の臨床的検討

小野 成夫・山田 好則  
相川 直樹・石引 久弥  
慶応義塾大学外科

Cefadroxil は、新しく開発されたセファロスポリン剤で経口投与により良好な吸収を示すとされている。我々は本剤を外科領域の感染症に投与し、その臨床効果、副作用について検討した。

対象症例は 15 例でその内訳は、瘻管 4 例、感染性粉瘤 4 例、急性化膿性乳腺炎、癒およびリンパ節炎、膿瘍がそれぞれ 2 例、膀胱炎 1 例、全例成人で、男性 7 例、女性 8 例であった。投与方法は全例に 1 日 750 mg を 3 回に分割投与し、投与期間は最短 4 日、最長 14 日、投与総量は 3.0 g より 10.5 g であった。臨床材料より細菌を検出し得たのは 6 例で、好気性グラム陽性球菌 4 株、好気性グラム陰性桿菌 4 株、嫌気性菌 3 株を分離した。これら分離菌のディスク法による感受性検査は CER または CEX に対してグラム陽性球菌はすべて感受性であり、グラム陰性桿菌中 *Proteus morgani* 1 株および *Enterobacter* 1 株が耐性であった。

臨床効果は、瘰癧では有効3例、やや有効1例、感染性粉瘤では有効3例、無効1例、その他の疾患では全例有効で、合計有効13例(86.6%)、やや有効1例(6.7%)、無効1例(6.7%)であった。

副作用に関しては、投与前と投与後の末梢血、GOT、GPT、Al-P、BUN、クレアチニンなどを検討し得た6例でみると、本剤投与により検査値が異常を示した症例はなく、また他の症例においても副作用と思われる自覚所見はなかった。

### 333. 外科領域におけるセファドロキシルの使用経験

新井健之・山田良成・斎藤敏明

川崎市立川崎病院外科

目的 われわれは新しく開発されたセファドロキシルを外科領域における感染症を対象としてその臨床的検討を行なった。

方法 主として外来患者を対象とし、セファドロキシルを1回250mgないし500mgを1日3回、1日量750mgないし1500mgを経口投与せしめた。

成績 対象症例は32例で疾患別内分けは癰6例、膿瘍8例、炎症性粉瘤2例、急性乳腺炎7例、急性胆嚢炎1例、右足部感染1例、急性肺炎1例、急性膀胱炎1例、左乳房切断術後創感染1例、リンパ管炎1例、リンパ腺炎1例、毛髪囊胸1例、急性膣炎1例である。

1日の使用量は2例が1500mg、他の30例が750mgで投与日数は2~25日、総使用量は1.50g~18.75gであった。

これら32症例を疾患別に分けて検討すると癰は起炎菌はまちまちであるが臨床的に全例有効で細菌学的には菌の消失を6例中4例にみている。膿瘍では臨床的に8例中6例に有効で細菌学的には菌消失2例、菌の消失しないもの1例、菌は消失するが他の菌が再発したもの1例である。炎症性粉瘤の2例は臨床的に有効で細菌学的にも菌消失をみた。急性乳腺炎では7例中有効5例、やや有効1例で無効1例であり、2例に細菌が検出され共に消失している。

分離菌別に検討すると *St. aureus* は8例に検出され臨床的に有効7例、やや有効1例で細菌学的には全例菌消失をみた。

*E. coli* は臨床的に有効1例、やや有効1例で細菌学的には菌消失1例、他菌再発1例であった。

MICを測定し得た症例は9例である。*St. aureus* 5例では4/5が3.12 $\mu$ g/ml以下、*E. coli* は0.78、*Klebsiella*、*Proteus mirabilis* は各々12.5 $\mu$ g/ml以下であ

ったが、*Pseud. aeruginosa* は100以上であった。

副作用は肝機能障害、腎機能障害を含めて全例に認めなかった。

考察 セファドロキシルの臨床的効果は有効24例、やや有効4例、無効4例で細菌学的には16例中13例に菌消失をみており副作用は治験例では無く、他のセファロsporin系抗生物質と比較検討を行っていないが *St. aureus*、*E. coli* に対するMICを参照すると外科領域の感染症に対し本剤感受性菌保有症例には優れた効果が期待できる。MICに関しては症例も少ないが今後検討すべきと考えている。

### 334. 尿路感染症に対するセファドロキシルの臨床的検討

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学教室

目的 Cefadroxil は、米国ブリストル研究所で開発されたセファロsporin系の新経口剤で、*in vitro* において、CEXと同等の抗菌力と抗菌スペクトラムを示すが、殺菌作用は、CEXより強いとされている。また本剤投与後の血中濃度はCEXとほぼ同じピークを示すが、その半減期はCEXより明らかに長いと言われている。

今回、われわれはCefadroxilを尿路感染症患者に対して使用する機会を得たのでその臨床成績について報告する。

対象および投与方法：対象は、昭和53年7月から10月までに慈恵医大泌尿器科外来を訪れた尿路感染症の患者全22例である。内訳は男子11例、女子11例、年齢は21才から79才までで、平均43.6才であった。

症例は、単純性尿路感染症13例、複雑性尿路感染症9例であり、投与方法は、1回250mgまたは500mgを1日3ないし、4回投与とし、投与期間は5日から14日までであった。

効果判定：効果判定は、自覚症状、膿尿、それに細菌尿の推移を指標とし、おおむねUT-I研究会薬効評価基準に従って、著効、有効、無効の3段階に分けて評価した。

臨床成績：単純性尿路感染症13例(急性膀胱炎8例、単純性尿道炎3例、急性腎盂腎炎1例、慢性膀胱炎1例)に対する成績は、著効7例、有効6例で全例有効以上の成績であった。

また、複雑性尿路感染症9例(慢性複雑性膀胱炎4例、慢性複雑性腎盂腎炎2例、慢性前立腺炎2例、慢性尿道炎1例)に対しては、著効1例、有効5例、無効3

例であり、単純性、複雑性尿路感染症を総合した有効率は、86.3%であった。

起炎菌別効果では、*E. coli* 8株に対しては全株有効、*Streptococcus faecalis* 2株に対しても2株とも消失し、ほぼ良好な細菌学的効果を示したが、*Pseudomonas*, *Serratia*, *Citrobacter* に対しては無効であった。

副作用：22症例中、2症例にGPTの軽度上昇を認めたが、本剤の投与中止とともに正常に回復した。その他、腎機能、肝機能、末梢血液所見に異常を認めたものはなく、自覚症状についても、特に問題となる副作用は認められなかった。

### 335. BL-S578の尿路感染症に対する効果

小川 秀弥・生亀 芳雄

関東通信病院泌尿器科

我々は単純な尿路感染症あるいは基礎的疾患を有する複雑な尿路感染症、計30例について本剤の効果を検討した。

使用症例の年齢は19~74才までで性別は男子8例、女子22例である。

疾患別にみると急性膀胱炎がその大半をしめ、急性感染症24例、慢性感染症6例である。

使用量は単純、複雑なものでも1日量は750mgで使用期間は単純なものは3日間、複雑なものは7日間である。

起炎菌とDisc感受性の関係では*E. coli*で本剤のDiscによる阻止円の径は21~31mmの間であった。なおABPCに感受性をしめさなかった2株のうち1株は17,1株は13mmの阻止円をそれぞれしめた。

*Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*は株数が少ないが、*Proteus*の1株は18mmの阻止円の径をしめた。

UTIの判定基準にしたがって総合臨床効果をみると著効9, 有効16, 無効5例で有効率は83.3%である。基礎的疾患を有する慢性感染症ではその多くが無効であった。

細菌学的効果は*E. coli*で25株のうち24株が陰性化した。

最後に副作用であるが、自覚的な副作用を訴えたものは1例もなく血液、血液化学所見でも本剤による異常変動はみられなかった。

### 336. 泌尿器科領域における Cefadroxil の基礎的・臨床的検討

岡田教司・河村信夫・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

#### 目的

Cefadroxil (BL-S 578) は新経口セファロスポリン剤で、CEXとはほぼ同様の抗菌活性を示すとされているが、CEXに比し食事の影響を受けにくいといわれている。今回本薬剤を使用する機会があったので、基礎的な面および臨床効果に関して検討を行った。

#### I. 基礎的検討

若い健康成人4名にCefadroxil 500mgを1回経口投与し、血清中および尿中濃度を測定した。2名は空腹時投与で、2名が食事摂取後すぐに投与された。血清中濃度は空腹時投与で1時間、食後投与では2時間でピーク値を示しているが、濃度差は少なかった。8時間までの尿中回収率は空腹時投与で84%、食後投与で88.8%でありほとんど差がなかった。

#### II. 臨床的検討

検討した症例は30例で、いずれも外来通院患者である。このうちUTI薬効評価基準に合致する症例は22例で、このうち急性単純性膀胱炎は18例で、著効13例、有効4例、無効1例で、有効率は94.4%であった。

慢性尿路感染症は4例に使用したものの、著効1例、無効3例であった。

主治医による臨床効果判定可能な症例は全部で8例あり、著効2例、有効3例、無効3例であった。UTI薬効評価基準による判定症例と合わせると、著効16例、有効7例、無効7例となり有効率は76.7%であった。

投与症例中自他覚的に副作用を認めた症例はなく、血液諸検査を施行しえた症例で異常を認めたものもなかった。

つぎに細菌学的効果をもてみると、最も多い*E. coli*は17株中消失12株で消失率70.6%。次に多い*St. epidermidis*は8株中7株消失し、87.5%の消失率であった。また、*S. marcescens*, *E. cloacae*の各1例には無効であった。

#### 考案

Cefadroxilは、CEXとはほぼ同程度の抗菌活性を有するが、CEXに比して食事の影響を受けにくいとされている。若い健康成人4名を使ったデータでも、血清ピーク値に空腹時でも食後でもそれほど差がなく、ピーク値に達するまでの時間に約1時間のずれがあっただけであ

る。また尿中回収率をみても8時間までではそれほど差があるとは思えず、CEXに比して食事の影響が少ないと考えられる。

臨床成績では、主として経口セファロスポリン剤が外来で投与されることを考えれば、急性症を主にすべきものであり、慢性尿路感染症で著効1例、無効3例、という成績は仕方のないものといえよう。これを急性症だけに限れば有効率94.4%となる。

### 337. 新経口セファロスポリン剤, Cefadroxilの泌尿器科領域における 評価

鈴木 恵三

平塚市民, 泌

名出頼男・藤田民夫・浅野晴好

山越 剛・玉井秀亀・新村研二

置塩則彦

名衛大, 泌

Cefadroxilについて基礎的検討と泌尿器科領域の感染症に用いた臨床成績について知見を得たので報告する。

基礎的検討。(1)抗菌力。主として臨床検討症例の尿から分離した*E. coli* 27株について、CEXを対照薬剤として感受性を測定した。10<sup>8</sup>個接種時のMICは、Cefadroxilでは12.5 µg/mlにピークがあり、≤12.5 µg/mlの濃度で92.6%の株が発育阻止をみた。CEXでは6.25 µg/mlにピークがあり≤6.25 µg/mlで59.3%の株が発育阻止をみた。CefadroxilはCEXに比して、約1管程度の感受性が劣る傾向を示した。両剤に25> µg/mlの耐性を示したものはみられなかった。*P. mirabilis* 7株では両剤間に感受性の差はなく、12.5~25 µg/mlで発育阻止をみた。*Klebsiella* 7株では、CefadroxilはCEXに比してやや感受性が劣り、4/7 (57.1%)が≤12.5 µg/mlのMICであった。(2)吸収と排泄。健康成人2名に空腹時と摂食後にそれぞれ500 mgずつ内服投与した。摂食後では、4時間に血中のピークがあり、9.5 µg/mlで8時間後になお1.8 µg/mlであった。空腹時には、1時間後にピークがあり、15 µg/mlで8時間後には0.16 µg/mlであった。摂食による影響が認められた。尿中回収率は、8時間まで平均44.1%であった。

臨床的検討。(1)対象疾患。患者は17~77才の成人で60名である。疾患別では急性単純性膀胱炎(A.S.C.)36例。急性単純性腎盂腎炎(A.S.P.)5例。慢性複雑性腎盂腎炎(C.C.P.)と膀胱炎(C.C.C.)が、それぞれ8例と12例、急性尿道炎5例、急性副睾丸炎6例、

慢性細菌性前立腺炎(C.B.P.)1例である。対象疾患の総数は72例である。(2)臨床成績。脱落例を除いて評価の対象となったもの68例。(a)A.S.C.(1)20~40 mg投与群。著効5,有効2,無効1で有効率7/8(87.5%)。(II)750 mg投与群。著効10,有効3,無効1で有効率13/14(92.5%)。(III)1.5~2 g投与群。著効9,有効3で有効率12/12(100%)。A.S.C.を総合する有効率と34/36(94.4%)であった。(b)A.S.P.著効4,有効1で有効率5/5(100%)。(c)C.C.P.著効2,有効2,無効3,有効率4/7(57.1%)。(d)C.C.C.著効6,有効1,無効3で有効率7/10(70%)。(e)尿道炎。非淋菌性4例はいずれも著効。淋菌性1例は無効。(f)副睾丸炎。著効4,有効2で有効率6/6(100%)。(g)C.B.P.1例だが無効であった。以上の結果を総合すると68例中有効(著効と有効)が53例で有効率77.9%であった。

副作用。(1)自覚的副作用。(I)発疹。46才女性。(II)眠気。70才女性。(III)口喝。40才女性。糖尿病合併。1日4gで訴えあり、以上の発現頻度は1.7%。(2)検査値の異常。(I)肝機能。27才男性。GOT 20.8→48.6, GPT 24.0→61.1。(II)腎機能。59才男性。4gで3日後BUN 21.8→29.6 mg/dl。Cr 1.4→1.9 mg/dl。いずれも中止後、20日以内に正常に復す。

### 338. 尿路性器感染症に対するCefadroxil の臨床的検討

大川光央・池田彰良・竹前克朗

川口光平・高野 学・三崎俊光

黒田恭一

金沢大学泌尿器科

目的:Cefadroxilを尿路性器感染症に使用し、その臨床効果について検討した。

対象および方法:対象は、単純性尿路感染症14例(すべて女子の急性膀胱炎)、複雑性尿路感染症24例(慢性膀胱炎21例、慢性腎盂腎炎2例、急性腎盂腎炎1例)、急性男子性器感染症2例(2例とも急性前立腺炎)であった。なお複雑性尿路感染症24例の基礎疾患の内訳は、前立腺肥大症9例、神経因性膀胱7例、前立腺癌2例、膀胱尿管逆流2例、膀胱癌2例、その他2例であった。

方法は、1回500 mgを1日3回経口投薬し、投薬期間中は、急性単純性膀胱炎は3日間、複雑性尿路感染症および急性前立腺炎は5日間とした。

成績:急性単純性膀胱炎14例の臨床効果は著効10例(71.5%)、有効4例(28.5%)で総合有効率は100%

であった。細菌学的効果では、投薬前に尿中より分離された *E. coli* 11 株, *S. epidermidis* 2 株, *P. aeruginosa* 1 株, その他 2 株は、投薬後すべて消失した。投薬後出現菌としては、*S. faecalis* 2 株, *Enterobacter* sp. 1 株, *K. pneumoniae* 1 株, *P. morgani* 1 株が認められた。

複雑性尿路感染症 24 例の臨床効果は、著効 13 例 (54.2%), 有効 3 例 (12.5%), 無効 8 例 (33.3%) で、総合有効率は 66.7% であった。UTI 薬効評価基準 (第 2 版) による疾患病態群別に検討すると、その有効率は、第 1 群 33.3% (3 例中 1 例), 第 2 群 50.0% (2 例中 1 例), 第 3 群 100% (3 例中 3 例), 第 4 群 68.8% (16 例中 11 例), 第 5, 第 6 群該当症例なしであった。細菌学的効果では、投薬前に尿中より分離された *E. coli* 6 株, *S. epidermidis* 2 株, *S. faecalis* 3 株は全株消失, *K. pneumoniae* 6 株中 5 株消失, *S. marcescens* 4 株すべて存続, *P. aeruginosa* 3 株中 2 株存続した。本剤投薬後出現菌としては、*K. rhinoscleromatis*, *S. marcescens*, *Candida* sp., *C. freundii*, 各 1 株が認められた。消失率の低い *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の MIC は、 $10^6$  cells/ml で、いずれも  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であった。

急性前立腺炎 2 例の臨床効果は、著効 1 例, 有効 1 例で、有効率は 100% であった。

副作用に関しては、全例特記すべき自覚症状は認められなかった。臨床検査値では、1 例に GOT, GPT およびアルカリフォスファターゼの上昇が認められたが、本例は胃癌の肝転移を有しており、本剤の影響とは判定できなかった。また他の 1 例に BUN, 血清クレアチニンの上昇がみられたが、本例はランシックスの併用例であった。

考按：急性単純性膀胱炎および男子性器感染症に対する本剤の臨床成績は、満足すべきものであった。複雑性尿路感染症における臨床効果は、66.7% の比較的高い有効率が得られたが、留置カテーテル症例などの難治例が少なかつたためとも考えられた。

### 339. 尿路感染症に対する Cefadroxil の基礎的ならびに臨床的検討

藤広 茂・加藤直樹・清水保夫  
河田幸道・西浦常雄  
岐阜大学泌尿器科

#### 目 的

新しいセファロスポリン系抗生物質 Cefadroxil の尿路感染症に対する薬効性を検討する目的で、臨床分離株に対する抗菌力、吸収・排泄および臨床効果の検討を行

なった。

#### 方 法

1. 抗菌力 尿路由来の ABPC 耐性 *E. coli* 49 株, CEZ 耐性 *E. coli* 30 株について化膿標準法にしたがい、Cefadroxil および CEX の MIC を測定した。

2. 吸収・排泄 健康成人男子 1 例について、食後に Cefadroxil 250 mg 経口投与後の血中および尿中濃度を、*Sarcina lutea* ATCC 9341 を検定菌とし薄層カッ法により測定した。

3. 臨床効果 1 日量 750 mg (分 3) の Cefadroxil を急性単純性膀胱炎 8 例に対して 3 日間、また慢性尿路感染症 8 例に対して 3 日間ないし 5 日間経口投与し、臨床効果ならびに副作用の検討を行なった。

#### 結 果

1. 抗菌力 ABPC 耐性 *E. coli* に対する MIC の peak は、原液接種では Cefadroxil および CEX ともに  $25 \mu\text{g/ml}$  に認められた。100 倍希釈では両薬剤とも  $12.5 \mu\text{g/ml}$  に認められ、ほぼ同様の抗菌力を示した。

CEZ 耐性 *E. coli* では、Cefadroxil および CEX ともに原液接種で半数以上が耐性株であり、100 倍希釈においても 2~3 管の移動のみだが半数近くが耐性株であり、両薬剤に抗菌力の差はみられなかった。

また、両薬剤の相関関係を原液接種についてみると、ABPC 耐性株では CEX に 1~2 段劣る株が 23 株あった。CEZ 耐性株では差は認められなかった。

2. 吸収・排泄 血中濃度は 2 時間後に  $10.2 \mu\text{g/ml}$  と peak を示し、8 時間後にも  $1.05 \mu\text{g/ml}$  の活性を認めた。尿中排泄は最高  $406 \mu\text{g/ml}$  の尿中濃度を示し、8 時間までの尿中回収率は 33.2% であった。

3. 臨床効果 急性単純性膀胱炎では 100% の有効率を示した。慢性症は全例カテーテル非留置群であり、75% の有効率を示した。

副作用では、自覚症状は全例にみられなかった。投与前に GOT, GPT の上昇を示した 1 例に軽度の上昇を認め、他の 1 例に軽度の白血球減少を認めた。

結論 慢性症でも全例カテーテル非留置群であるためか高い有効率を示し、Cefadroxil は急性および慢性尿路感染症において、ほぼ CEX と同じ程度の臨床効果を期待できるすぐれた抗生物質であると思われた。

### 340. 泌尿器科領域における Cefadroxil の基礎と臨床

彦坂幸治・浜見 学  
黒田 泰二・石神 襄次  
神戸大学医学部泌尿器科

我々は Cefadroxil について若干の基礎的検討とともに諸種の尿路感染症に使用し臨床的検討を行なったので報告する。

#### <方法>

(1) 抗菌力：尿路感染症患者より分離した *S. epidermidis* 15 株, *E. coli* 50 株, *P. mirabilis* 16 株, *P. aeruginosa* 25 株, *S. marcescens* 50 株, *K. pneumoniae* 20 株に対する本剤の抗菌力を測定した。

(2) 血中濃度および尿中濃度：健康成人男子 4 名を空腹時群 2 名, 非空腹時群 2 名に分け, 本剤 500 mg を経口投与し血中濃度 (投与 0.5, 1, 2, 4, 6 時間) および尿中濃度 (投与後 (0~1, 1~2, 2~4, 4~6 時間尿) を *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を検定菌とした薄層カップ法にて測定した。

(3) 対象患者：急性膀胱炎 21 例および合併症を伴った慢性膀胱炎 19 例の計 40 例について検討した。投与方法は急性膀胱炎に対しては 1 日 750 mg 3 回分割し 3 日間, 慢性膀胱炎では 1 日 1,500 mg 3 回分割し 5 日間投与した。

#### <結果>

(1) 抗菌力：*S. epidermidis* に対する MIC は 1.56~25.0  $\mu\text{g/ml}$  に分布し CEX のそれより 1~2 管低値であった。*E. coli* は 6.25>100  $\mu\text{g/ml}$  に分布し 50% が 12.5  $\mu\text{g/ml}$  を示した。

*P. mirabilis* では 12.5~>100  $\mu\text{g/ml}$  に, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*  $\leq 0.2$ ~>100  $\mu\text{g/ml}$  と幅広く分布し, *S. marcescens* に対しては CEX とはほぼ同等であった。

(2) 血中濃度および尿中濃度：①血中濃度：空腹時群のピークは投与後 2 時間で 13.2  $\mu\text{g/ml}$ , 非空腹時群は投与後 2 時間で 20.5  $\mu\text{g/ml}$  を示し, それぞれ 6 時間後で 2.2  $\mu\text{g/ml}$  を示した。②尿中濃度：空腹時群, 非空腹時群ともにピークは投与後 1~2 時間尿に認められ, その値はそれぞれ 1,070  $\mu\text{g/ml}$ , 1,020  $\mu\text{g/ml}$  であった。投与後 6 時間までの尿中排泄率は空腹時群で 40.1%, 非空腹時群で 59.0% であった。

(3) 臨床成績：急性膀胱炎 21 例に対し著効 19 例, 有効 1 例, 無効 1 例で有効率 95.2%, また慢性膀胱炎 19 例では著効 5 例, 有効 6 例, 無効 8 例で有効率

57.8% の成績を得た。

細菌学的効果は急性膀胱炎では *E. coli* 17 株中全株消失, *S. epidermidis* 2 株も消失, *K. pneumoniae* 1 株も消失したが *P. mirabilis* 1 株は存続した。また慢性膀胱炎では *E. coli* 6 株中消失 4 株, 存続 2 株, *K. pneumoniae* 7 株中消失 3 株, 存続 4 株, *S. faecalis* 1 株は消失した。*S. marcescens* 2 株, *P. aeruginosa* 1 株, *E. cloacae* 2 株は全て存続した。

(4) 副作用：40 症例中 1 例のみに軽度の胃部不快感を訴えたが服薬継続中に訴えはなくなった。本剤投与前後の血液, 肝, 腎などの臨床検査については異常を認めなかった。

### 341. 尿路感染症に対する Cefadroxil の基礎的, 臨床的検討

高本 均・武田克治・鎌田日出男  
平野 学・近藤捷嘉・荒木 徹  
大森弘之

岡山大学泌尿器科

<目的> 新しい経口セファロスポリン系抗生剤である Cefadroxil の抗菌力を Cephalexin (CEX) と略す) のそれと比較検討すると共に本剤を尿路感染症に使用し, その有用性について検討した。

<方法> 1) 抗菌力：教室保存の *E. coli* 27 株, *Prot. vulgaris* 16 株, *Prot. mirabilis* 26 株, *Klebsiella* sp. 14 株, *Serratia* sp. 12 株, *Ps. aeruginosa* 14 株, *Staph. aureus* 10 株, および本剤投与前に尿路感染症患者より分離保存した菌株について化学標準法に基づき本剤および CEX の MIC を測定した。

2) 臨床的検討：急性膀胱炎 31 例, 慢性膀胱炎 9 例, 慢性腎盂腎炎 5 例, 急性前立腺炎 1 例, 計 46 例に使用した。投与量は原則として急性膀胱炎には 1 日 750 mg 3 日間投与とし, 慢性症には 1 日 1500 mg 7 日間投与とした。臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準に準じて行った。副作用については, 自・他覚症状の有無の他, 7 日間投与例のうち 8 例につき本剤投与前後に血液学的検査を施行した。

<結果> 1) 抗菌力：10<sup>8</sup>/ml 接種と 10<sup>9</sup>/ml 接種では *Serratia* と *Ps. aeruginosa* を除く各菌種とも 10<sup>9</sup>/ml 接種群が 1 管程度良い MIC 値を示した。10<sup>8</sup>/ml 接種では *E. coli* は 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に, *Prot. mirabilis* は 12.5~25  $\mu\text{g/ml}$  に, *Klebsiella* は 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に, *Staph. aureus* は 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に各ピークを示した。*Prot. vulgaris* は 75% が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性であったが 12.5~50  $\mu\text{g/ml}$  に分布する株も認められた。ま

た *Klebsiella* も 36% に 100 µg/ml 以上の耐性株を認めた。*Ps. aeruginosa* および *Serratia* は全株 100 µg/ml 以上の耐性であった。

10<sup>6</sup>/ml 接種での本剤と CEX との感受性相関では各菌種共ほぼ同程度の MIC を示した。また投与前分離菌についても本剤と CEX の MIC はほぼ同程度であった。

2) 臨床成績：急性膀胱炎 31 例中脱落 5 例，著効 18 例，有効 6 例，無効 2 例で有効率 92% であった。慢性膀胱炎 9 例中脱落 1 例，著効 2 例，有効 4 例，無効 2 例で有効率 75% であった。慢性腎盂腎炎 5 例中脱落 3 例，無効 2 例，急性前立腺炎 1 例は有効であった。

副作用は 46 例中 1,500 mg 7 日間投与例で 3 例に軽度の胃部不快感を認めたのみであった。投与前後の血液学的検査では異常値は認めなかった。

### 342. 尿路感染症に対する Cefadroxil の使用経験

湯浅正明・藤村宜夫・黒川一男  
徳島大学泌尿器科

日本プリストル・ラボラトリー株式会社より本剤の提供を受け、泌尿器科領域の尿路感染症に使用したので、その成績を報告する。

対象患者および投与方法：

対象患者は徳島大学泌尿器科ならびに当科関連病院泌尿器科外来を訪れた 24 例で、その内訳は単純性膀胱炎 12 例，複雑性膀胱炎 8 例，複雑性腎盂腎炎 4 例である。

年齢は 20 才から 83 才（平均 53 才）で、性別は男子 11 例，女子 13 例である。

投与方法はカプセル剤（250 mg 含有）として 1 日 750 mg（分 3）または 1,500 mg（分 3）投与し、日数は 3～7 日間であった。

効果判定基準：

UTI 薬効評価基準に準じて総合臨床効果ならびに細菌学的効果の判定を行なった。

臨床成績：

単純性膀胱炎は 12 例中、著効 6 例，有効 4 例，無効 2 例で有効率は 83.3%，複雑性膀胱炎は 8 例中、著効 2 例，有効 4 例，無効 2 例で有効率は 75%，複雑性腎盂腎炎は 4 例中、有効 1 例，無効 3 例で有効率は 25% であった。

全体では 24 例中、著効 8 例，有効 9 例，無効 7 例で 70.8% の有効率を得た。

細菌学的効果：

25 株中、陰性化 14 株（56%），減少 4 株（16%），不変 7 株（28%）であった。菌種別にみると *E. coli* が

10 株で最も多く、陰性化 7，減少 2，不変 1，ついで *Enterobacter* が 4 株で、減少 1，不変 3，*Klebsiella pneumoniae* は 3 株中、陰性化 2，不変 1，*Proteus vulgaris* と *Streptococcus* の各 2 株はともに陰性化し、*Proteus mirabilis* の 2 株は陰性化と不変，*Proteus morgani* 1 株は減少，*Citrobacter* 1 株は不変であった。

副作用

副作用は 1 例に服用 3 日目から顔面と上肢に軽度の薬疹がみられたが、薬剤を中止するには至らなかった。

なお、末梢血液検査、肝機能（S-GOT, S-GPT, AL-Pase）、腎機能（BUN, 血清クレアチニン）については本剤の投与前後に検査しえた 8 例では異常値へ上昇した症例はなく、すべて正常値内の変動のみをみた。

まとめ

泌尿器科領域の尿路感染症 24 例に Cefadroxil を使用し、70.8% の有効率が得られ、副作用についても 1 例に軽度の薬疹がみられたにすぎず、本剤の有用性と安全性が確認された。

### 343. Cefadroxil による尿路感染症の治療経験

百瀬 俊朗・熊沢 浄一  
九州大学泌尿器科

坂本公孝・有吉朝美・田中史彦  
福岡大学泌尿器科

平田 耕造・森田一喜朗  
国立福岡中央病院泌尿器科

尾本 徹男・八木 弘朗  
黒田 憲行・中州 肇  
九州厚生年金病院泌尿器科

新セファロsporin 経口剤 Cefadroxil を九州大学泌尿器科、福岡大学泌尿器科、国立福岡中央病院泌尿器科、九州厚生年金病院泌尿器科で 1978 年 6 月より 1978 年 12 月までに受診し尿路感染症と診断された 42 例に投与した。4 例は投与前の尿中より細菌を培養できなかったため臨床効果の検討対象より除外したが副作用の検討対象には加えた。

臨床効果検討対象 38 例のうち男性 7 例，女性 31 例であり、年齢は 19 才より 85 才までであった。急性単純性膀胱炎 28 例は 250 mg を 1 日 3 回（1 日 750 mg）3 日間投与したものが 20 例，5 日間投与したものが 6 例，500 mg を 1 日 3 回（1 日 1,500 mg）3 日間投与したものが

が2例であった。慢性複雑性膀胱炎5例は250mgを1日3回(1日750mg)3日間投与したものが1例、500mgを1日3回(1,500mg)5日間投与したものが4例であり、急性腎盂腎炎2例は250mg 1日3回(1日750mg)3日間投与したものが1例、500mgを1日3回(1,500mg)5日間投与1例であり、慢性複雑性腎盂腎炎3例は500mgを1日3回(1日1,500mg)を5日間投与したものが2例、7日間投与したものが1例であった。

UTI 研究会薬効評価基準に準じて臨床効果を検討したところ急性単純性膀胱炎は著効24例、有効1例、無効3例であり、有効率は89%であった。慢性複雑性膀胱炎は著効3例、無効2例、急性腎盂腎炎は著効1例、無効1例、慢性複雑性腎盂腎炎は有効1例、無効2例であった。総括すると58例中著効28例、有効2例、無効8例であり有効率は79%となる。

細菌学的に検討すると初診時にもっとも多く分離されたのは *E. coli* の29株であり、本剤投与により22株が消失、6株が存続、1株が *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代しており、消失率は79%であった。*Klebsiella* 2株、*Proteus mirabilis* 2株、*Alcaligenes faecalis* 1株、未同定グラム陰性桿菌1株、*Staphylococcus epidermidis* 2株はすべて消失し、*Citrobater* 1株は存続、*Retzgerella* 1株は *Pseudomonas aeruginosa* に菌交代しており、*E. coli* を合わせて総括すると消失率は82%(32/39)となる。

副作用は1回500mgを1日3回投与した46才女性の急性単純性膀胱炎症例に空腹時服用毎に悪心を認めた。食直後服用を2日目より命じたところ悪心の程度は軽快し、予定した3日間の服用は行ないえている。

末梢血のWBC, RBC, Ht, Hb, BUN, Creatinine, GOT, GPT, Al-Pを本剤投与前後に可能な限り施行したが、本剤投与により異常値となったものは認められなかった。

#### 344. 尿路感染症に対する Cefadroxil の基礎的、臨床的検討

川島尚志・小島道夫・後藤俊弘

大井好忠・岡元健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科

前山 泰典・陣内 謙一

佐賀県立病院好生館泌尿器科

##### I. 基礎的検討

###### 1) 抗菌力

尿路感染症分離157株の Cefadroxil, Cephalexin (CEX) に対する MIC を測定した。

*E. coli* 54株では  $10^8$ /ml 接種で本剤, CEX の感受性ピークは各々  $12.5 \mu\text{g/ml}$ ,  $50 \mu\text{g/ml}$  にあった。 $10^9$ /ml 接種では本剤は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  に、CEX は  $50 \mu\text{g/ml}$  にピークを示した。

*Klebsiella* 49株では  $10^8$ /ml 接種で本剤は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  に感受性ピークをもち CEX より2段階すぐれていた。 $10^9$ /ml 接種では  $0.20 \mu\text{g/ml}$  以下および  $6.25 \mu\text{g/ml}$  に、CEX は  $0.20 \mu\text{g/ml}$  以下および  $50 \mu\text{g/ml}$  に2峰性にピークを有した。

*P. mirabilis* 54株では  $10^8$ /ml で両薬剤とも *E. coli*, *Klebsiella* に比し感受性は劣るものの、本剤が CEX より1段階すぐれていた。 $10^9$ /ml 接種では  $10^8$ /ml 接種時より両薬剤とも1~2段階感受性が向上しており、本剤が CEX より約3段階すぐれていた。

###### 2) 吸収、排泄

空腹時および食事摂取後の健康成人各2名に本剤500mgを経口的に投与後、30分、1, 2, 4および6時間後に採血、2, 4および6時間後に採尿を行なった。測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9314 を検定菌とする薄層カップ法で行なった。成績は平均値で示した。

空腹時投与は1時間後にピーク値  $13.0 \mu\text{g/ml}$  をえ、6時間後に  $2.1 \mu\text{g/ml}$  と減少した。食事摂取後投与群は2時間後に  $12.8 \mu\text{g/ml}$  とピークに達し、6時間目に  $2.4 \mu\text{g/ml}$  と減少した。

空腹時投与群では6時間までの総排出量は332mg、尿中回収率は64.4%であり、食事摂取後投与群では尿中総排出量は376mg、尿中回収率は75.2%が記録された。尿中最高濃度は空腹時投与群では最初の2時間に、食事摂取後投与群では2~4時間目にえられ、各々  $1,725 \mu\text{g/ml}$ ,  $862 \mu\text{g/ml}$  であった。

##### II. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎11例および慢性複雑性尿路感染症

9例、計20例を対象とした。

急性単純性膀胱炎11例では1日投与量は1,000mg、投与期間は3日間であった。11例全例が着効であった。

慢性複雑性尿路感染症9例では1日投与量は1,000～1,500mg、投与期間は5日間とした。9例中有効3例、無効6例であった。群別では第3群は3例中有効2例であったが、第1, 2, 3および5群では成績は劣った。

単純性では *S. epidermidis* 3株、*E. coli* 5株、*Klebsiella* 1株、*Enterobacter* 2株、計11株はすべて除菌された。複雑性では *S. epidermidis* 1株、*E. coli* 1株、*Klebsiella* 2株、*Enterobacter* 1株が、また *Serratia* 4株中2株が除菌されたが、*P. rettgerii*、*P. aeruginosa* 各1株が存続した。

全例において自覚的副作用はみとめられなかった。末梢血および肝、腎機能検査が施行された7例において特に本剤によると思われる異常値は経験されなかった。

### 345. Cefadroxil の臨床応用

松田 静治・清田 明憲

奥山 輝明・古谷 博

順天堂大学産婦人科

目的：新しい経口 Cephalosporin 剤の Cefadroxil の基礎的検討として、抗菌力、吸収、経胎盤移行状況をしらべるとともに臨床に適用し、臨床効果、細菌学的効果、副作用などにつき検討することを目的とした。

方法：各種臨床由来株（尿路、性器、膿瘍など）を用い、感受性試験を化療標準法で実施し、CEX と比較するほか投与後の血中濃度、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感染症23例に使用した。

成績：

1) 原液と100倍希釈でのMICを測定した。*E. coli*、*Klebsiella* における本剤のMICは3.12～50 µg/ml (100倍希釈) に分布し、ピーク値は *E. coli*、*Klebsiella* とともに6.25 µg/ml にあり、*Proteus mirabilis* では12.5～25 µg/ml のものが多く認められ、いずれもCEXと類似した感受性効果が認められた。一方、*Staph. aureus* に対してはMICのピークは1.56 µg/ml でCEXより若干抗菌力が優る結果が得られた。

2) 500mg 経口投与の血中濃度のピークは空腹時投与で1時間後にあり16.2 µg/ml (平均) の値を示し、6時間値は平均1.4 µg/ml である。さらに500mg 投与後の母児間移行を7例で検討し、投与後40分～4時間50分では臍帯血への移行は母体血の20～30%で、羊水

中への移行も2時間以降認められた。

3) 臨床成績は骨盤内感染症（子宮内感染、子宮付属器炎など）7例、外性器感染症（嚢外陰膿瘍、バルトリン腺炎など）7例、産褥乳腺炎1例および尿路感染症8例の計23例に使用し、有効率は78.3% (18例有効) であった。疾患別には骨盤内感染、外性器感染症で71.5% 尿路感染症で87.5% に効果が認められ、*E. coli*、*Klebsiella*、*Staph. aureus* で細菌消失効果が認められた。なお、1日投与量 (750mg、1,500mg) 別の効果については明らかな差は得られていない。

4) 副作用については自覚的ならびに検査所見上特記すべきものを認めていない。

以上より本剤の性器、尿路感染症に対する使用意義について各種 Cephalosporin 剤と比較考察を試みた。

### 346. セファドロキシルの使用経験

中村英世・岩田嘉行・林 茂

川崎市立川崎病院産婦人科

目的：新セファロsporin 剤のセファドロキシルの臨床効果を調べるのを目的とした。

方法：対象は本院産婦人科病棟に入院中および、外来通院中の患者合計27名で、年齢は21才から73才にわたっている。対象疾患は尿路感染症16例（膀胱炎11例、腎盂炎5例）、骨盤感染症8例、その他3例である。尿路感染症16例は、カテーテル留置等の処置を施していない。投与方法は全例経口投与で、3～4回分服にて、総投与量は3gから最高18gとなった。

成績：尿路感染症16例の検出菌をみると、*E. coli* 9例、*Klebsiella* 3例、*Enterococcus*、*Proteus mirabilis*、*Micrococcus*、*Citrobacter* が各1例であった。感受性試験の結果は、試験不施行の *Enterococcus* を除いてはCEX、CERに感受性を有していたが、3例で *E. coli* → *Enterobacter*、*Citrobacter* → *Pseudomonas*、*Klebsiella* → *E. coli* へ菌交代現象を起こした。臨床効果をまとめると、著効4例、有効8例、やや有効1例、無効2例、不明1例であった。効果不明症例は発疹を認めたため投与を中止した。尿路感染症のみの有効率は80% である。骨盤内感染症およびその他の11例の内、菌を検出したものは8例で、1例のみ消失しなかった。臨床効果は著効1例、有効4例、やや有効3例、無効3例となり、45.4% の有効率となった。

*E. coli* 感染症12例についてみると著効4例、有効6例、やや有効1例、無効1例で、83.3% の有効率である。

考察：*E. coli* に対する本剤の抗菌力をCEXと比較

すると、データによればほぼ同等の MIC となっている。本研究の *E. coli* は CEX に全て感受性を有しており、本剤の 83.3% という臨床効果はほぼこれに相関したものと見えよう。

### 347. Cefadroxil 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

ブリストル研究所が開発した Cefadroxil の抗菌作用・吸収排泄ならびに臨床成績を報告する。

#### a) 研究方法

① 抗菌作用：臨床分離した諸種細菌：116 株の Cefadroxil に対する感受性分布を  $10^8$  cell/ml 接種，化療標準法に準じた平板希釈法で MIC を測定した。

② 吸収排泄：*Sarcina lutea* ATCC 9341 を被検菌とする薄層 Cup 法により，ヒト体内濃度を追求した。

③ 臨床：産婦人科感染：17 例に対し Cefadroxil を 0.75~2.0 g × 3~12 日間経口投与し，その化療効果および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* は 3.12  $\mu$ g/ml を peak とし 1.56~12.5  $\mu$ g/ml 範囲に，*Klebsiella* sp., *E. coli* は 12.5  $\mu$ g/ml を peak に 6.25~>100  $\mu$ g/ml に幅広く存する。*P. mirabilis* は 25~50  $\mu$ g/ml に 70% が相当するが，他の *Proteus* gr. (Indole (+) 株) の MIC は高く，*Enterobacter*, *Pseudomonas* も高度耐性である。CEX, CGP-9,000 と Cefadroxil の感受性分布には著差がない。

② 吸収排泄：妊娠初期に比べ妊娠晚期婦人の血中濃度・尿中排泄は，やや prolongation の傾向をみとめる。

③ 臨床：子宮癌手術後骨盤死腔炎を含む 12 例，70.6% に有効であり，副作用・臨床検査の異常変動はなかった。

#### c) むすび

Cefadroxil は，軽症ないし中等症感染に有用安全な経口用 Cephalosporin として臨床応用可能と思われる。

### 348. 産婦人科領域における Cefadroxil の検討

高瀬善次郎・白藤博子・内田昌宏  
川崎医科大学産婦人科

Cephalosporin 系経口用抗生物質である Cefadroxil について検討を行なったので報告する。

教室保存の臨床分離株 (225 株) について Cefatrizine, Cephalexin を対照として，化学療法学会標準法に準じ本剤の MIC を測定した。その結果，*S. aureus* では 3.13~6.25  $\mu$ g/ml に peak があり，Cephalexin より優れた結果を示した。*E. coli* では 12.5~25  $\mu$ g/ml，*P. mirabilis* は 25  $\mu$ g/ml，*P. vulgaris* は 100  $\mu$ g/ml，*Klebsiella* では 12.5  $\mu$ g/ml に各々に peak を示し，Cephalexin とほぼ同程度の結果であった。しかし，いずれの菌種においても Cefatrizine がこれら 2 剤より優れた値を示した。

臨床においては急性単純性膀胱炎に 1 例，産婦人科系手術後の急性膀胱炎に 10 例の計 11 例に本剤を使用した。投与量は 1 回 250 mg，1 日 3 回，投与日数は 3~9 日で総投与量は 1.25~6.75 g である。臨床効果は著効 5 例，有効 4 例で有効率は 81.8% であった。また別に細菌学的効果では起炎菌の消失 6 例，減少 3 例で，9 例 (81.8%) に効果をみた。

副作用は 2 例に発現した。1 例は GOT, GPT の上昇，1 例は発疹，掻痒感である。

なお，本剤の胎盤通過性，羊水移行，母乳中移行等については現在検討中である。

### 349. Cefadroxil の使用経験

滝沢清宏・日野治子・関 利仁  
大原国章・久木田淳

東京大学皮膚科

我々は Cefadroxil を諸種の皮膚感染症に用い若干の治療成績を得たので報告する。疾患の内訳は癬 2 例，多発性毛嚢炎 1 例，伝染性膿痂疹 2 例，膿疱性痤瘡 3 例，皮下膿瘍 2 例，炎症性粉瘤 3 例，化膿性汗腺炎 1 例，熱傷潰瘍兼 2 次感染 1 例，酒皰癬皮膚炎 1 例，癬疽 1 例，計 21 例 (♂ 6, ♀ 11) である。患者の年齢は 15 才から 71 才，1 日使用量は 0.75~1.5 g である。

使用期間は 3 日から 35 日，使用総量は 4 g から 30 g であった。本剤投与による臨床効果を疾患別に整理すると，著効および有効例は 14 例で全体の 82.4% であっ

たが、座瘡群に対しては効果の乏しい場合がある。副作用として1例に Leucopenia を認めた。この症例は基礎疾患に皮膚筋炎と粘液水腫があり、本剤の使用前白血球数が3,600であったが、1週後2,300、2週後1,800に減少し、内服中止4日後4,000に回復したものである。

原因菌の分離出来た症例は17例中15例であった。分離菌の内訳は、*St. aureus* 9株、*St. epidermidis* 10株、*Str. hemolyticus* 1株、*Enterobacter* 1株と前2者が主体を占めた。化学療法学会標準法により生菌数 $10^6$ 、 $10^8$ 個/mlの2つの条件で Cefadroxil に対する MIC を測定した。*St. aureus* の MIC は 1.6~3.2  $\mu\text{g/ml}$  ( $10^6$  個/ml) [1.6~12.5  $\mu\text{g/ml}$  ( $10^8$  個/ml)], *St. epidermidis* のそれは 1.6~25 [1.6~50] であった。control とした 209P の MIC は  $10^6$ 、 $10^8$  共 1.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。同時に行った CEX の MIC は本剤と同等かやや劣るようであった。

### 350. 皮膚科領域における Cefadroxil の 治験

富沢尊儀・山口淳子・堀口峯生  
関東労災病院皮膚科

皮膚科領域における化膿性皮膚疾患に対し、Cefadroxil を使用し、その臨床効果ならびに病巣由来起炎菌の本剤に対する感受性について検討したので報告する。

対象疾患と症例数は、毛嚢炎1、膿疱性座瘡1、癩6、癬1、炎症性粉瘤6、蜂窩織炎2、習慣性丹毒(急性増悪)1、慢性膿皮症2、下腿潰瘍2、第3度熱傷2次感染3の34症例と、感染のない深在型第2度熱傷で感染予防効果をみた1例の合計35例である。なお、年齢は20~70才代の成人31例と16才以上の10才代4例で、性別は男22例、女13例であった。用法、用量は1回250mg、1日3回を原則としたが、体重68kgの第3次熱傷2次感染と、体重85kgの習慣性丹毒の2例のみ1回500mg、1日3回とした。投与期間は3~28日、平均投与日数は10.3日、最多投与量は21kgにおよんだ。

有効性の判定は細菌学的効果を合わせて臨床効果にもとづいて行なった。結果は著効12、有効15、やや有効4、無効3で有効率は79.4%であった。癩(癬腫症を含む)は15例で著効7、有効6、やや有効2、無効なしで有効率は86.7%であった。無効例は、下腿潰瘍の2例と慢性膿皮症の1例で Cefadroxil も他の多くの抗生物質と同じく、急性化膿性皮膚疾患では有効率が高く、慢性疾患では有効性が劣るといえよう。また、僅か

1例ではあるが、第2度熱傷に感染防御効果ありと判定した。

病巣から分離した起炎菌と考えられる病原性菌種は *S. aureus* 19株、*S. epidermidis* 5株、*P. aeruginosa* 2株で、*S. aureus* と *S. epidermidis* が Cefadroxil に対し感受性があり、1濃度 Disc 法では阻止円直径が18~36mmを示し、MICは接種菌量 $10^6$ /mlで1.56~12.5  $\mu\text{g/ml}$ 、接種菌量 $10^8$ /mlで0.78~6.25  $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし癩の1例から分離された *S. aureus* の1株が Cefadroxil 耐性(接種菌量 $10^6$ /ml、 $10^8$ /mlで各100  $\mu\text{g/ml}$ )で、かつ3濃度 Disc 法で CEX にも耐性、CER では阻止円内に不完全阻止帯がみられた。また癬腫症の2例から分離された *S. aureus* の2株は、3濃度 Disc 法で CER に感受性を示したが、CEX で阻止円内に不完全阻止帯がみられた。そしてこれら3菌は PC、ABPC、SM、KM、EM にも耐性であった。

Cefadroxil の治験症例全例において臨床的に副作用を認めず、臨床検査値への影響もみられなかった。

結論としては、Cefadroxil は皮膚科領域における化膿性疾患、特に急性の膿皮症に対して有効な薬剤と考える。

### 351. 皮膚科領域における Cefadroxil

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：新しく開発された経口セファロsporin系抗生物質 Cefadroxil 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：最近皮膚科領域により採取した黄色ブドウ球菌32株に対する Cefadroxil および CEX の MIC ( $10^6$ /ml) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。Cefadroxil は、3.2  $\mu\text{g/ml}$  に6株、6.3に11、12.5に14、25に1で、CEX は、3.2  $\mu\text{g/ml}$  に3株、6.3に13、12.5に9、25に2、50に5であった。

② ラットにおける血清内、皮膚内濃度：200g前後の Wistar 系雄ラットを用い、金属カテーテルにて50mg/kgを懸濁液として胃内に投与した。投与30分、1時間、2時間、4時間後に頸動脈切断採血屠殺、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、薄層カップ法によった。30分、血清 8.95  $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚 2.61  $\mu\text{g/g}$ 、1時間、血清 14.03、皮膚 4.35、2時間、血清 17.6、皮膚 5.73、4

時間、血清 5.36、皮膚 1.98 であった。

③ 臨床成績：瘡 3 例、癰腫症、毛包炎、各 1 例、2 次感染 5 例の計 10 例に使用した。7 例で 1 日 1.5 g、3 例で 1 日 0.75 g を 3 分服で投与した。培養を行なった 7 例の内 5 例より黄色ブドウ菌、2 例より表皮ブドウ菌が検出された。結果は、1.5 g 投与群では著効 1 例、有効 6 例、0.75 g 投与群では著効 2 例、有効 1 例であった。1 例で内服 3 日目より舌苔がみられたが、投与継続可能であった。6 例で行なった投与前後の末梢血液像、GOT、GPT、A1-P、BUN には異常を認めなかった。

## 352. 耳鼻咽喉科領域における Cefadroxil 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 Cefadroxil は、米国プリストル社研究陣により新規に開発された経口用 Cephalosporin 系抗生物質である。

Cefadroxil の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法により各標準菌株でグラム陽性、陰性菌に強い抗菌力を有する broad spectrum を示した。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 株に対する Cefadroxil の抗菌力は、0.78~25 µg/ml にわたり感受性分布がみられ、その MIC の peak は 3.13 µg/ml に認められた。その他病巣分離の *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis* および *Pseudomonas aeruginosa* などの抗菌力も調べた。

Cefadroxil の血中濃度は、薄層カップ法で 500 mg 経口投与 1 時間後に 14.2 µg/ml と血中濃度の peak に達し、投与 6 時間後にも有効血中濃度を維持していた。

Cefadroxil の臓器組織内濃度は、500 mg 経口投与 2 時間後に手術時に摘出したヒト口蓋扁桃、咽頭扁桃および上顎洞粘膜組織への Cefadroxil の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急性感染症に対して Cefadroxil の経口投与により臨床効果を検討した結果、すぐれた治療成績がえられ、病巣分離菌の MIC 値と臨床治療効果とはほぼ相関関係が成立し合致していた。また本剤投与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。

## 353. 急性中耳炎および扁桃炎に対する Cefadroxil の使用経験

河 村 正 三

順天堂大学耳鼻咽喉科

目的 急性中耳炎および扁桃炎に対する Cefadroxil の効果を知ることを目的とした。

方法 急性化膿性中耳炎および扁桃炎で、薬剤投与前に菌検査を施行できた 16 例を対象とした。うち急性中耳炎は 7 例、扁桃炎は 9 例である。Cefadroxil は 1 回、250 mg、1 日 3 回の経口投与を行った。症例の観察は 3~4 日毎に行なった。薬剤投与前および後に原則として血清、血液生化学的検査を施行した。効果判定は耳鼻咽喉科感染症研究会の効果判定案に従った。

成績 I 急性化膿性中耳炎に対しての成績

薬剤投与開始時の重症度は中等症 4 例、軽症 3 例であった。起炎菌は肺炎球菌 3 例、インフルエンザ菌 2 例、黄色ブドウ球菌 2 例であった。Cefadroxil 投与期間は 3 日間 1 例、4 日間 4 例、5 日間 1 例、6 日間 1 例で、総投与量は 2.25 g より 5.25 g までである。併用薬投与補助的療法を行ったものはない。副作用および臨床検査値の影響のあったものも悉無である。臨床効果では著効 4 例、有効 2 例、やや有効 1 例で、有効率は 85.7% であった。細菌学的効果は菌が消失したもの 6 例、消失しなかったもの 1 例で、消失しなかった例は黄色ブドウ球菌による例であった。有用性では極めて有用と判定したもの 4 例、有用性ありと判定したもの 2 例、やや有用性ありと判定したもの 1 例で、有用率は 85.7% であった。

成績 II 急性扁桃炎に対しての成績

薬剤投与開始時の重症度は重症 1 例、中等症 4 例、軽症 4 例であった。起炎菌は肺炎球菌 3 例、黄色ブドウ球菌 3 例、溶血性レンサ球菌 2 例、インフルエンザ菌 1 例であった。Cefadroxil 投与期間は 3 日間 3 例、4 日間 6 例で、総投与量は 2.25 g より 3 g までである。併用薬の投与を行ったものはない。副作用、および臨床検査値への影響のあったものも悉無である。臨床効果では著効 4 例、有効 3 例、やや有効 2 例で、有効率は 77.8% であった。細菌学的効果は、常在菌のみになった場合には菌消失と考えると、菌消失と判定したものが全例である。有用性では極めて有用と判定したもの 4 例、有用性ありと判定したもの 3 例、やや有用性ありと判定したもの 2 例で、有用率は 77.8% であった。

考按 急性化膿性中耳炎で有効率 85.7%、急性扁桃炎で有効率 77.7%、両者を合計すると 16 例中有効以上は 13 例、81.2% となり、副作用のあったものは全く無か

ったことより Cefadroxil は極めて有用な薬剤と考えた。

### 354. 耳鼻咽喉感染症に対する Cefadroxil の基礎的ならびに臨床的検討

三辺武右衛門・村上温子・上田良穂

関東通信病院耳鼻咽喉科

徐慶一郎・稲福盛栄

岡微生物検査科

本剤について基礎的検討を行ない、耳鼻咽喉感染症に応用して、みるべき成果を収めることができた。

#### 抗菌試験

Cefadroxil の *Staphylococcus aureus* 18 株に対する抗菌力は、そのピークは  $1.56 \mu\text{g/ml}$  にみられた。

*Staphylococcus aureus* 209 P 株に対する本剤の増殖阻止作用を本剤 250 mg 投与後の血清 (1/10 希釈) について Biophotometer でみると、2, 3 時間の血清ではよく増殖を抑制したが、1, 4 時間のものではカーブが立ちあがり抑制しきれず、6 時間の血清では増殖阻止はみられなかった。

#### 血中濃度

測定には Tryptosoy 培地を用い、検定菌として *Micrococcus lutea* ATCC 9341, 希釈液は 0.1 M phosphate buffer (pH 6.0) を使用した。

本剤 250 mg 経口投与後の血中濃度を 4 例についてみると、その平均濃度は 1 時間で 3.0, 2 時間 7.2, 3 時間 2.5, 6 時間 0.8  $\mu\text{g/ml}$  で、そのピークは 2 時間にみられた。

また、本剤 500 mg 投与例 5 例の血中濃度の平均値は 1 時間 5.8, 2 時間 13.3, 3 時間 7.9, 6 時間 2.8  $\mu\text{g/ml}$  で、そのピークは 2 時間値にみられた。

#### 組織濃度

本剤 250 mg 投与後の組織濃度を経口投与後 2 時間でみると、下甲介粘膜濃度は 0.7, 口蓋扁桃濃度は 0.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。

500 mg 投与例では下甲介粘膜濃度は 1.0, 上顎洞粘膜濃度は 1.5, 口蓋扁桃濃度は 1.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

#### 臨床成績

投与法は、1 日 750 mg を 3 回に分け食後に経口投与し、投与期間は 4~6 日間が大多数を占め、副鼻腔炎などで 10~12 日間投与した症例もある。

耳鼻咽喉感染症 30 例〔化膿性中耳炎 9 例 (急性症 5 例, 慢性症 4 例), 副鼻腔炎 10 例 (急性症 7 例, 慢性症 3 例), 腺窩性扁桃炎 8 例, 耳瘤 1 例, 耳介軟骨膜炎 1 例, 頤下部膿瘍 1 例〕に使用して、著効 19 例 (63.3%),

有効 7 例 (23.4%), 無効 3 例 (10.0%), 嘔気のため中止したもの 1 例みられた。Cefadroxil による有効率は 86.7% であった。

#### 副作用

上記の経口投与 1 日後に嘔気のため投与中止したもの 1 例と、便通軟便数行を訴えたもの 1 例みられたが、その他には血液、肝、腎などに対する副作用所見はみられなかった。

#### 総括

本剤は 1 日量 750 mg の投与にてみるべき成績を収め、副作用も比較的少ないことが特色といえる。

### 355. 耳鼻咽喉科領域におけるセファドロキシ シルの基礎的ならびに臨床的検討

本堂 潤・馬場駿吉・加藤滋郎

和田健二・波多野努・鈴木康夫

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

新経ロセファロsporin 剤であるセファドロキシシルの治験にたずさわる機会に恵まれ若干の成績を得たので報告する。化学療法学会標準案に準じ 1 夜培養のブイヨン原液をもって行った最小発育阻止濃度の検定では患者分離の *Staphylococcus aureus* 20 株のそれはいずれも 6.25  $\mu\text{g/ml}$  あるいはそれ以下の濃度で発育が阻止され、その MIC 値は 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に集中する傾向が見られた。*Staphylococcus epidermidis* 9 株はいずれも 1.56  $\mu\text{g/ml}$  あるいはそれ以下の濃度でその発育が阻止される。*E. coli* 3 株の MIC はいずれも 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。本剤の臓器移行性を扁桃 4 例について検討してみた。測定は本薬剤研究会から示された方法に従い、検定培地にトリプトソーヤ寒天培地 (日本) を使用し、試験菌 *Micrococcus luteus* ATCC 9341 をトリプトソーヤ寒天培地に 37°C 1 夜培養し、これをトリプトソーヤブイヨンに懸濁して 40% (650 nm) 菌液を作り、検定培地中に 0.2% (v/v) の割合で接種して行った。方法は当教室 和田の検討によるマイクロブ法によった。患者はすべて扁桃適応の児で、服薬から組織採取までの時間を出来るだけそろえるべくすべて最初に摘出される右扁桃が適出されたとき同時に採取した血液により検討した。血清中濃度の 4 例の平均値は 9.5  $\mu\text{g/ml}$  であり、その時の扁桃移行濃度の平均値は 1.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

臨床例は 14 例で、患者分布は 15 才から 60 才まで、男女比は男 3, 女 11, 疾患はいずれも急性感染症あるいは急性化膿症でその内訳は扁桃炎 8, 中耳炎 2, 外耳炎 2, 鼻瘤 1, および鼻前庭膿腫化膿症 1 であった。

薬効判定を当教室の基準に合せて行ってみると著効・有効あわせて 10 例で、有効率は 71.4% であった。

副作用はいずれも認められず、外来患者が主であるため肝機能、腎機能等の検査は実施していないが視診上、問診上異常と判断されるものはなかった。

### 356. Cefadroxil の眼科臨床応用のための基礎的、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 経口用 Cephalosporin 剤, Cefadroxil の眼底感染症に対する臨床応用のために、基礎的ならびに臨床的検討を行った。

方法：1) 教室保存菌株に対する MIC を、日本化学療法学会標準法により原液接種で測定した。2) 同方法にて、臨床分離の *Staph. aureus* 15 株の感受性分布を調べた。3) 健康成人に早期空腹時、本剤 500 mg を内服せしめて、血中濃度の時間的推移につき検討した。濃度測定には、*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 1/15 M phosphate buffer (pH 6.6) を用いた。4) 眼内移行の動態について、白色成熟家兎に 50 mg/kg 経口投与して前房水内濃度を経時的に測定した。その peak 時に眼球を摘出して眼組織内濃度を測定した。5) 各種眼感染症症例に、本剤 1 回 250 mg または 500 mg、1 日 3 回内服せしめて、臨床効果を検討した。

成績：1) 本剤はグラム陽性、陰性菌に広い抗菌力スペクトルを示し、CEX に類似の抗菌力をあらわした。2) *Staph. aureus* は 1.56~6.25  $\mu\text{g/ml}$  の感受性分布を示し、分布の山は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  にあって 8 株、53.3% がこれを占めていた。3) 本剤内服後 2 時間で血中濃度の peak 値 12.93  $\mu\text{g/ml}$  に達して、6 時間後も 2.16  $\mu\text{g/ml}$  をみとめた。4) 家兎眼前房水内へは 2 時間後に 1.73  $\mu\text{g/ml}$  の peak 値がえられ、6 時間後も測定可能であった。2 時間における房血比は 20.11% である。眼組織内濃度は、外眼組織に良好な移行を示し、眼球内部にも比較的よい移行がみられた。5) 臨床成績：*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* による眼検緑炎および麦粒腫には、3 例著効、1 例有効の結果がえられた。*Staph. epidermidis*, GPR が検出された急性結膜炎には 3 例全例に有効に作用した。*Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, Anaerobic GPR の混合感染による涙囊炎には、有効、やや有効の各 1 例であった。*Staph. epidermidis*, GNR による角膜炎には 1 例有効、1 例無効、*Strept. pneumo-*

*nias*, *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, Anaerobic GPR など混合感染による角膜炎には、3 例に有効、2 例にやや有効であった。

副作用は 1 例に下痢様症状がみられて投薬を中止した。その他、アレルギー反応等はみられなかった。

### 357. Cefadroxil の眼科領域における検討

葉田野 博・早川 美津子・徳田 久弥  
 杏林大学眼科

新合成経口セファロスポリン製剤である本剤の眼科領域における応用に関し検討し、次の成績を得たので報告する。

1. 眼科感染より分離した黄色ブドウ菌、および表皮ブドウ菌に対する Cefadroxil の感受性を CEX と比較しながら標準法により菌液 10<sup>8</sup>/ml 1 白金耳を使用して検討した。その成績は、黄色ブドウ菌 19 株に対する MIC は 0.78~3.12  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、1.56  $\mu\text{g/ml}$  に 16 株 (84.2%) が集中した。CEX とほぼ同様の抗菌力を示した。一方、表皮ブドウ菌に対して 1.56~3.12  $\mu\text{g/ml}$  にあり、1.56  $\mu\text{g/ml}$  に 20 株中 13 株 (65%) が集中した。

2. 家兎に 50 mg/kg を経口投与し、30 分、1, 2, 3, 4, 6 時間の各時点における房水濃度、涙液内濃度、血清内濃度を測定した。血清内濃度のピークは、投与後 1 時間で 9.6  $\mu\text{g/ml}$  を示し、6 時間では 0.2  $\mu\text{g/ml}$  を示したが涙液内移行、房水内移行はみとめられなかった。

3. 健康なる成人 6 名の Volunteer に 1 回 500 mg を 1 回投与し、家兎と同様の採血時間にてそれぞれの血清内濃度を測定するとそのピークは投与後 3 時間で 5.6  $\mu\text{g/ml}$  を示し、6 時間では 1.7  $\mu\text{g/ml}$  を示し持続の良好さを思わせた。

4. 本剤の臨床効果は、1 回 500 mg、1 日 3 回 1 日量 1500 mg を麦粒腫 10 例にて検討すると、投与時間は 2~8 日間で、すべての症例が有効であった。また自覚的にならぬ副作用もみとめられなかった。

### 358. 口腔外科領域感染症に対する Cefadroxil の使用経験

大野康亮・道 健一・小林 博  
 秋月弘道・平山洋一・片寄清敬  
 高橋正行・佐藤正俊・久野斎俊  
 佐久間徹・斎藤健一・鈴木規子  
 吉田 広・上野 正

昭和大学歯学部第 1 口腔外科教室

われわれは、新しい Cephalosporin 系抗生物質 Cefad-

roxil を口腔領域感染症の治療に使用し、その効果について検討したので報告する。

対象症例は、口腔領域感染症症例 43 症例で、その内訳は、顎骨炎 25、智歯周囲炎 6、蜂窩織炎 3、感染性嚢胞、膿瘍、上顎洞炎各 2、歯槽膿漏、歯周炎、顎下腺炎各 1 症例である。

年齢は 15~71 才、平均 36.8 才、性別では、男性 20、女性 23 症例であった。

投与方法は、原則として 1 日 1,500 mg を 3 回に分けて毎食後、内服することとしたが、1 例、1 日 2,000 mg 投与した症例があった。

投与期間は 3 日から 1 週間前後の症例が多く、最長は 16 日間であった。

本剤の臨床効果判定方法は、日本口腔外科学会の抗生物質の効果判定基準検討委員会案を採用し、3 日目の臨床症状の合計点を、投与開始時の点数で除した値が、0.300 以下のものを著効、0.700 以上を無効とした。

この採点法による、対象とした感染症症例の重症度は、採点が 20 点以上の重症例 10 症例、10 点以上の中等度症例 26 症例、10 点以下の軽症例 7 症例で、急性顎骨炎の中等症がその主体であった。

臨床症状の採点による効果判定の結果は、急性顎骨炎 20 症例中、著効 1、有効 16、無効 3 症例、急性歯槽骨炎 5 症例中、著効 1、有効 2、無効 2 症例、急性智歯周囲炎 6 症例中有効 5、無効 1 症例、蜂窩織炎 3、膿瘍 2、歯槽膿漏症の急性発作症例 1、急性歯周炎 1 の各症例は全例有効、感染性嚢胞 2 症例中、著効 1、有効 1 症例、上顎洞炎 2 症例中、有効、無効各 1 症例、ならびに顎下腺炎 1 例無効であった。

全体としては、43 症例中著効 3 症例 (7.0%)、有効 32 症例 (74.4%)、無効 8 症例 (18.6%) であった。

副作用と思われる不快症状は 43 症例中 8 症例 (18.6%) に認められ、その内容は、ほとんどが消化器症状で、嘔気 4、下痢 2、胃痛、嘔吐が各 1 症例あり、また他に眩暈、黒毛舌が各 1 症例あった。このうち副作用のために、投与中止を余儀なくされた症例は 3 例のみで、その他は治療終了まで投与を継続できる程度のものであった。

細菌検査を行なった症例の中では *α-Streptococcus* 10、*Neisseria* 8、*Staphylococcus*、*β-Streptococcus* 各 4、*Streptococcus* 2、*Klebsiella*、*Micrococcus*、*Coccus* 各 1 症例がみられた。また *Actionmyces* の Druse が病理組織学的に証明された症例が 1 症例あった。

本剤投与前後に、一般血検、血沈ならびに血清化学検査、肝機能、GOT、GPT、ALP、腎機能、BUN および Creatinine を測定した。

今回、投与前後の検査値の得られた症例 21 症例中、

投与後に肝機能、腎機能あるいはその他の障害を疑わせる異常値の得られた症例はみられなかった。

### 359. Cefadroxil の体内動態について

佐々木次郎・松崎輝宏・近内寿勝  
椎木一雄・山田善雄・磯部博行  
東海大学医学部口腔外科

目的：健康成人男子を対象として、Cefadroxil の体内動態を Cephalexin を対照薬として検討した。

方法：1) 健康成人男子 6 名に、クロスオーバー法により Cefadroxil 250 mg および Cephalexin 250 mg を空腹時投与し、血清中、尿中濃度を測定した。

2) 健康成人男子 6 名に、クロスオーバー法により Cefadroxil 500 mg および Cephalexin 500 mg を空腹時投与し、血清中、尿中濃度を測定した。

薬剤濃度の測定は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とし、薄層カッパ法により行った。

結果：1) Cefadroxil の平均血清中濃度は服用 1 時間後で最高血清中濃度を示し、6.72  $\mu\text{g/ml}$  であり、その後漸減し、4 時間で 1.73  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間で 0.69  $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間で 0.14  $\mu\text{g/ml}$  であった。Cephalexin は服用 1 時間後に最高血清中濃度を示し、8.09  $\mu\text{g/ml}$  であった。その後、4 時間で 0.31  $\mu\text{g/ml}$  を示し、6 時間では測定不能であった。血清中半減期は、Cefadroxil 1.31 時間、Cephalexin 0.63 時間であった。平均尿中排泄率は、服用 8 時間後で Cefadroxil 83.4%、Cephalexin 83.2% であった。

2) Cefadroxil の平均血清中濃度は、服用 2 時間後に最高血清中濃度を示し、10.57  $\mu\text{g/ml}$  であり、その後漸減し、4 時間で 5.96  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間で 1.89  $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間で 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。Cephalexin は服用後 1 時間で最高血清中濃度を示し、11.59  $\mu\text{g/ml}$  であった。その後 4 時間で 2.25  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間で 0.11  $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間では測定不能であった。血清中半減期は、Cefadroxil 1.50 時間、Cephalexin 0.85 時間であった。平均尿中排泄率は、服用 8 時間後で、Cefadroxil 72.3%、Cephalexin 75.5% であった。

### 360. Cefadroxil の口腔外科領域における 使用成績

後藤 潤・椎木一雄・宮地 繁  
井本 隆・鮎瀬公彦・佐々木次郎  
東海大学医学部口腔外科

武安 一嘉・橋本 哲朗  
足利赤十字病院歯科口腔外科

経口用セファロスポリン系抗生物質の Cefadroxil を口腔外科領域における急性化膿性炎症の患者に使用し、その臨床効果を検討したので報告する。

#### I. 使用対象

昭和 53 年 6 月から昭和 54 年 1 月までの 8 カ月間に、東海大学病院口腔外科を訪れた口腔領域の急性炎症患者 41 例および足利赤十字病院歯科口腔外科を訪れた 10 例の計 51 例に使用した。内訳は、男子 27 例、女子 24 例で、年齢は、17 才から 79 才までであった。疾患別内訳は、急性顎骨炎 17 例、顎骨々膜炎 15 例、智歯周囲炎 10 例、頬部・口腔底蜂窩織炎 3 例、歯周症 2 例、顎下リンパ節周囲炎 2 例、扁桃周囲炎 1 例、術後感染 1 例であった。

#### II 投与方法および臨床結果

投与方法は、1 回 250 mg または 500 mg を 1 日 3 回、合計 750 mg/日または 1500 mg/日投与とした。投与期間は、2 日から 32 日までで、平均 7 日間であった。1

日量 750 mg 投与群は 19 例であり、1500 mg 投与群は、32 例であった。なお、臨床効果の判定は、日本口腔外科学会の、抗生物質効果判定基準による評点批判定によって行なった。

1) 臨床分離株は、総計 33 株で、その内訳は、好気性グラム陽性菌が 11 株、嫌気性グラム陽性菌が 15 株、嫌気性グラム陰性菌 7 株であった。全菌株とも、CEX に対して感受性(卅)であった。しかし、Cefadroxil に対する感受性試験は、行なっていない。

2) 臨床効果は、1 日量 750 mg 投与群では、19 例中、16 例が有効であり、有効率 84.2% であった。1 日量 1500 mg 投与群では、32 例中、27 例が有効であり、有効率 84.2% であった。全症例(51 例)では、有効 43 例、無効 8 例、有効率 84.3% であった。

#### III 副作用、臨床検査成績

症状の発現は、2 例に認められた。1 例は投与 2 日目に、胃重感が起こり、継続投与 5 日目に自然消失した。原因については、Cefadroxil によるものと断定できない。

2 例目は、下痢の発現により、2 日目で投与を中止した。

本剤投与前後に血液生化学検査を行ない腎機能、肝機能に対する影響について検討した。

1 例は、投与開始 5 日目より S-GOT の上昇をみたが、この例は、慢性肝炎および糖尿病の基礎疾患があり、明らかに本剤による影響とは断定できなかった。

## 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)

## Cefotaxime (HR-756)

361. 新しいセファロスポリン Cefotaxime  
の抗菌作用および  $\beta$ -lactamase に対  
する態度益吉 真次<sup>1</sup>・新井 進<sup>2</sup>宮本 政樹<sup>2</sup>・三橋 進<sup>1</sup>群馬大学医学部微生物学教室<sup>1</sup>ヘキストジャパン医薬品総合開発研究所<sup>2</sup>

目的; Cefotaxime (HR 756) の *in vitro*, *in vivo* に  
おける抗菌作用および  $\beta$ -lactamase に対する態度に  
ついて検討した。

方法; 抗菌力測定は heart infusion 寒天培地を用い、  
日本化学療法標準法に従った。殺菌力測定は antibiotic  
medium 3 broth を用い常法のコロニー数を計測するこ  
とにより生菌数を求めた。 $\beta$ -lactamase に対する態度は  
spectrophotometry 法で行なった。マウスを用いた感染  
防禦実験は、JCL<sup>®</sup>; ICR 雄性マウスに生食希釈菌液を  
腹腔内投与し、感染させ、薬剤を感染後 1, 4 時間目に  
皮下投与して行なった。

結果; HR 756 はグラム陽性およびグラム陰性菌群に  
対し広い抗菌スペクトラムを利用した。HR 756 の臨床  
分離株の各菌種に対する抗菌力を MIC<sub>50</sub>値で 対照薬と  
比較すると、この化合物の抗菌力は、*S. aureus* に対して  
CEZ よりやや劣るが CFX とほぼ同等か少し強い値で  
あったが、*S. pyogenes* に対し CEZ, CFX よりも 5  
~25 倍強い値を示した。グラム陰性菌の *E. coli*, *K.*  
*pneumoniae*, *Salmonella* spp. と *P. mirabilis* に対し  
CEZ, CFX より 15~50 倍, *H. influenzae* に対し CEZ,  
CFX より 45~1,000 倍強い抗菌力が認められた。また  
Indole-positive *Proteus* ssp. に対し CFX よりも  
25~100 倍強い抗菌力を示した。さらに *P. aeruginosa*,  
*P. cepacia*, *E. cloacae* と *S. marcescens* に対しても、  
CBPC より 4~35 倍以上強い抗菌力を示し、特に *S.*  
*marcescens* に対する抗菌活性は GM よりも強かった。  
HR 756 は MIC 値において明らかな殺菌作用を示し、  
接種菌量による MIC, MBC 値の変化は、*E. coli* NIHJ

JC-2 において 10<sup>7</sup> cells/ml と 10<sup>6</sup> cells/ml, *S. marcescens* 11 D<sub>880</sub> では、10<sup>6</sup> cells/ml と 10<sup>5</sup> cells/ml の間で著  
明であった。また *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*  
の各 25 株を用い、10<sup>4</sup> cells/ml 接種後の MIC 値と  
MBC 値を cumulative curve で検討した結果、ほぼ同じ  
結果が得られ差が認められなかった。HR 756 の  $\beta$ -  
lactamase に対する安定性について、CER, CXM, CEZ,  
CET, CEX と PC G を対照薬に検討した結果、R-me-  
diated Penicillinases と *K. pneumoniae* の Penicilli-  
nase にはほとんど加水分解されなかった。また *E. coli*,  
*P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *C. freundii* と *P. morgani*  
の産生する Cephalosporinases に対してもほとんど加水  
分解されなかった。*P. vulgaris* の産生する Cephalospo-  
rinase に対しても 検討した薬物中最も強い抵抗性を示  
した。HR 756 の *E. coli*, *K. pneumoniae* を用いた感染  
マウスに対する防禦効果は、*E. coli* で CEZ の 1/20, SCE  
963 の 1/10 量, *K. pneumoniae* で CEZ の 1/25, SCE  
963 の 1/10 量で同等の治療効果が認められた。

362. 臨床材料から分離した各種病原細菌に  
対する Cefotaxime (HR 756) の抗菌  
力ならびに既存の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

Cefotaxime (以下、HR と記す) は最近開発された注  
射用セファロスポリン剤であるが、既存のものに比べ、  
 $\beta$ -lactamase に対しより強い安定性を有し、とくにグラム  
陰性桿菌に対する抗菌力は CEX の 10~100 倍である  
とされている。そこで臨床材料分離株を用いて、HR の  
抗菌力を測定し、同時に既存の注射用セファロスポリン  
剤についても行い、これらと比較検討した。

## 2. 方法

使用菌株は 1978 年当院中検において各種臨床材料か

ら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、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。接種菌液の濃度は HR では  $10^8$ /ml と  $10^9$ /ml を用い、ほかの薬剤は前者だけ用いた。HR との比較薬剤は CEZ, CFX, CXM, CMZ, CTM, PIPC である。

### 3. 成績

HR の抗菌力は溶血レンサ球菌、肺炎球菌では CXM と同等ないし優れており、他の薬剤に比べかなり強い。*Str. faecalis* は HR の MIC はやや大きい、他剤に比べると優れていた。インフルエンザ菌の HR に対する抗菌力は非常に強く、172株 (ABPC 耐性株を含む) すべてが  $0.10 \mu\text{g/ml}$  以下で発育を阻止された。大腸菌、*Klebsiella*, *Cit. diversus*, *P. mirabilis* でも HR の抗菌力は他剤よりも著しく優れていた。*Serratia*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *Cit. freundii*, *P. vulgaris*, *P. morgani*, *P. inconstans* では HR の MIC 分布は2峰性であったが、他剤よりも小さい MIC を示した。*P. rettgeri* では HR に対し9株中8株が  $0.10 \mu\text{g/ml}$  で発育が阻止された。*P. cepacia*, *P. maltophilia*, *P. putida*, *A. xylosoxidans* などのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌では HR およびほかのセファロスポリン剤にもかなり大きい MIC を示した株が多かったが、*Alcaligenes* では HR, CFX, CM2, CMD に感受性の強い株が認められた。

### 4. 結論

HR の抗菌力はレンサ球菌、インフルエンザ菌、腸内細菌科の菌種に対し、既存の注射用セファロスポリン剤に比べ著しく優れていた。しかしブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌にはかなり大きい MIC を示しており、既存の薬剤との比較でも大差は認めなかった。

## 363. Cefotaxime (HR 756) の嫌気性菌に対する抗菌力

村田加寿美・江崎孝行・甲畑俊郎

二宮敬宇・鈴木祥一郎

岐阜大学医学部微生物学教室

渡辺 邦友・上野 一恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

Cefotaxime は  $\beta$ -lactamase に対して安定性のあるセファロスポリン系の抗生物質の1つと言われている。

Cefazolin (CEZ), Cephalothin (CET), Cefoxitin (CFX), T-1551 を比較薬剤として、本剤の嫌気性菌に対する抗菌力を検討した。

1. 抗菌力スペクトラム:嫌気性グラム陽性菌、陰性菌に対しては、Cefotaxime の抗菌スペクトラムは、CEZ, CET, CFX, T-1551 とほぼ類似し、その抗菌力もほぼ同等であった。*B. fragilis* group 以外の嫌気性菌に対して強い抗菌力を示した。

2. 臨床材料分離株に対する抗菌力:182株の嫌気性菌 (*Bacteroides* 82株, *Fusobacterium* 14株, *Clostridium* 32株, 無芽胞グラム陽性桿菌 17株, 嫌気性球菌 37株) について、その抗菌力を上記4剤と比較した。*B. fragilis* group に対しては、本剤は CFX より劣るが、CEZ, CET, T-1551 のいずれより若干良い成績であった。*Fusobacterium* に対して本剤は、他剤と同様の成績を示した。無芽胞グラム陽性桿菌に対しては、T-1551 より劣るが、CEZ, CFX, CET よりすぐれていた。*Clostridium* に対しては、CEZ, T-1551 とは差はないが、CET, CFX よりはすぐれていた。嫌気性球菌に対しては、本剤は他剤よりもすぐれていた。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響について:接種菌量による影響では、Cefotaxime は *B. fragilis*, *F. necrophorum*, *C. perfringens* の菌量が多くなるほど高い MIC 値を示した。とくに、*F. necrophorum* では、 $10^8$ CFU/ml で  $1.9 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^9$ CFU/ml で  $31.3 \mu\text{g/dl}$ ,  $10^{10}$ CFU/ml で  $62.5 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^8$ CFU/ml で  $1000 \mu\text{g/ml}$  < の MIC 値を示した。

嫌気環境における  $\text{CO}_2$  濃度による影響では *Bacteroides* は  $\text{CO}_2$  10% のところで MIC は高くなり、一方 *Fusobacterium* は逆に低く現われる傾向にあった。

4. 本剤の *B. fragilis* に対する殺菌効果については、 $1/2$  MIC では12時間、1 MIC では16時間の経過で再び菌数の増加を見た。

5. 自然耐性ミュータントの分布について:*F. necrophorum* では、生菌数  $10^{10}$ 個中には本剤  $100 \mu\text{g/ml}$  含有培地で10個中7個、 $50 \mu\text{g/ml}$  含有培地でも10個中7個に耐性ミュータントを検出した。*Ps. anaerobius* では、生菌数  $10^{10}$ 個中には耐性ミュータントは検出しなかった。

6.  $\beta$ -lactamase 活性について:*B. fragilis* 15株を用いた。Cefotaxime は CEZ, CMD, CET より *Bacteroides* の産生する  $\beta$ -lactamase に安定であった。

7. 薬剤含有培地における継代培養による耐性上昇:*B. fragilis* の Cefotaxime に対する耐性上昇のパターンは CEZ と変わらなかった。

8. *F. necrophorum* (S-45) によるマウス皮下膿瘍に対して Cefotaxime は CEZ に比し若干良い成績であった。

## 364. HR 756 に関する細菌学的評価

西野武志・大槻雅子・宮川行正

富井由文・谷野輝雄

京都薬大・微生物

今回、私どもは新しく合成された Cephalosporin 系抗生物質 HR 756 に関する細菌学的評価を、Cefazolin (CEZ), Cefmetazole (CMZ) を比較薬として検討し、以下の成績を得た。

1. HR 756 は教室保存のグラム陽性菌、陰性菌群に幅広い抗菌スペクトラムを有していた。そのグラム陰性菌群に対する抗菌力は CEZ, CMZ に比べ優れており、これらの薬が無効である菌にも良好な感受性を示し、*P. aeruginosa* にも有効であった。

2. 種々の臨床分離株に対する感受性分布を検討したところ、*S. aureus* では CEZ, CMZ, HR 756 の順に良好な感受性を示した。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. morgani*, *P. rettgeri*, *P. aeruginosa* には CEZ, CMZ に比べ HR 756 が非常に優れた感受性分布を示した。

3. HR 756 の抗菌力に及ぼす培地 pH, 馬血清添加, 接種菌量の影響を検討した。培地 pH では HR 756, CMZ はグラム陰性菌に対しアルカリ側で抗菌力が増し、CEZ とは異なっていた。馬血清添加による影響はほとんど認められず、接種菌量では菌量が増すと 3 薬物とも抗菌力が低下した。

4. *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* を用いて殺菌作用を検討した結果、HR 756 作用ではいずれの場合も濃度に応じた殺菌効果が認められた。

5. HR 756 と Desacetyl HR 756 の抗菌力を比較すると、HR 756 のほうが標準株に対しても良好な抗菌力を示した。しかし *P. cepacia* に対しては Desacetyl HR 756 のほうが優れていた。

6. マウス実験の感染症に対する治療効果を *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. morgani*, *P. aeruginosa*, CEZ 耐性 *P. vulgaris* を用いて検討したが、HR 756 の治療効果は CEZ に比べ非常に優れており、CMZ と比較すると *P. morgani*, CEZ 耐性の *P. vulgaris* の一部ではほぼ同程度の効果を示したが、その他の菌株には CMZ より優れていた。また接種菌量の治療効果に及ぼす影響を *K. pneumoniae* を用いて検討した結果、各菌量における治療効果は HR 756 が、CEZ, CMZ に比べ優れていたが、接種菌量により治療効果が変動した。

7. *E. coli*, *P. aeruginosa* における HR 756 の形態変

化を位相差顕微鏡、走査型電子顕微鏡により観察したところ、*E. coli* では *in vitro* の抗菌力を反映して、CEZ よりも低い濃度で菌のフィラメント化および溶菌が認められた。

*P. aeruginosa* では HR 756 作用時における変化は、Carbenicillin 作用とほぼ同様で、MIC 濃度作用では菌体のフィラメント化がおこり、濃度が高くなるとフィラメント化とスフェロプラスト形成が認められた。またスフェロプラスト形成は stabilizer を添加した培地を用いた生菌数測定によって確認した。

## 365. Cefotaxime (HR 756) の体内動態に関する研究

荒谷 春恵・建石 英樹

福宜田純子・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：新しい Cephalosporin 系抗生物質である HR 756 の薬理作用の一端として、体内動態を検討中である。そのうち血中動態のもっとも重要な問題であるタンパク結合について、検討した。

方法：用いた血清は、ヒト、ウシ、イヌ、ウサギ、ラットおよびマウスならびにウシアルブミンであり、凍結保存したものを、その都度、室温中で融解した。

結合率は、Amicon membrane cones CF 25 を用いた遠心限外濾過法 (1,600 G, 30 分) および Seamless cellulose tubing (size 8/22) を用いた平衡透析法 (14°C, 60 分) で得られた、濾液および外液中濃度 (生物活性) から計算した。

生物学的測定は、検定菌 *B. subtilis* ATCC 6633 および *M. luteus* ATCC 9341 を用い、薄層カップ法で行った。

結果：1) 限外濾過法による結合率 (100 µg/ml) は、ヒト血漿では 70.13%、ウシ血清では 77.97%、ウシアルブミンでは 77.62%、イヌ血清では 65.48%、ウサギ血清では 91.40%、ラット血清では 87.93% およびマウス血清では 72.07% であった。その際の可逆的結合について、タンパク分画を 2~16 倍に稀釈することにより、検討したが、ほぼ半量はタンパク質との結合が解離されると、生物学的活性をしめした。

なお、アセトン (50%) によるタンパク変性により、60~85% のものは生物学的活性をしめした。

2) 平衡透析法により結合率は、ヒト血漿では 61.31%、ウシ血清では 62.43%、ウシアルブミンでは 73.23%、イヌ血清では 45.19%、ウサギ血清では 85.93%。

ラット血清では 74.66% およびマウス血清では 61.80% であった。限外濾過法による結合率に比べ低値 (5~20%) であった。

以上の HR 756 の結合率は Cefazoline に比べ概して低く、可逆的結合は多い傾向をしめした。

3) ウンリアルブミン 50~200  $\mu\text{g/ml}$  における結合率 (限外濾過法) は、HR 756 濃度の増加にともない減少し、50  $\mu\text{g/ml}$  では 84.1% および 200  $\mu\text{g/ml}$  では 70.9% であった。その際の  $1/n$  は 1.105 および相関係数は 0.9481 であった。

4) *in vitro* での血清タンパクによる HR 756 (100  $\mu\text{g/ml}$ ) の生物学的活性は、低下するが、アセトン (50%) 添加による変性により、ヒト血漿では 100% となったが、動物の種による差がみられた。

考按: HR 756 は血清タンパク質と結合するが、そのほぼ半量は可逆的結合であった。

### 366. Cofotaxime (HR 756) のマウス, ラット, ウサギにおける急性毒性

林 昌亮・森岡 浩・坂口 孝

ヘキストジャパン(株)

総合開発研究所生物研究部

新しい Cephalosporin 系抗生物質である Cefotaxime (HR 756) のマウス, ラット, ウサギにおける急性毒性について検討した。

材料と方法: 動物は ICR マウス (日本クレア, 6週令, 体重雄 27.1 $\pm$ 1.5g, 雌 22.4 $\pm$ 1.3g および 1週令, 体重雌雄とも 3~5g) と Sprague Dawley ラット (日本クレア, 6週令, 体重雄 169 $\pm$ 15g, 雌 137 $\pm$ 13g および 1週令, 体重雄 13.1 $\pm$ 1.4g, 雌 12.5 $\pm$ 1.6g) を 1群雌雄各 10~15 例用いた。またウサギは、自家繁殖した体重 2.5~3.5kg のコクンジウムフリーの日本白色ウサギを 1群雌雄各 4~5 例使用した。

ウサギおよび 6週令のマウス, ラットの場合は投与後 14 日間, 1週令のマウス, ラットの場合は投与後 7 日間, いずれも毎日一般症状の観察, 体重測定を行い, その間の死亡率より Litchfield & Wilcoxon 法にて LD<sub>50</sub> 値を算出した。死亡例はできる限り速やかに, また, 生存例は観察期間最終日に剖検により主要臓器の異常の有無を検索した。

結果: Cefotaxime を 1 回投与した時のマウス, ラット, ウサギの各投与経路における LD<sub>50</sub> 値は以下のとおりであった。静脈内: 6w マウス (雄 8,700 mg/kg, 雌 8,350 mg/kg), 6w ラット (雌雄共 7,000 mg/kg), ウサギ (雄 1,880 mg/kg, 雌 2,100 mg/kg), 腹腔内:

6w マウス (雄 10,100 mg/kg, 雌 11,000 mg/kg) 6w ラット (雄 10,200 mg/kg, 雌 10,400 mg/kg) 皮下: 6w マウス (雄 14,000 mg/kg, 雌 12,950 mg/kg), 1w マウス (雄 6,300 mg/kg, 雌 6,100 mg/kg), 6w ラット (雄 18,400 mg/kg, 雌 19,400 mg/kg), 1w ラット (雄 7,200 mg/kg, 雌 7,00~9,000 mg/kg), 経口: 6w マウス, ラットの雌雄共 20,000 mg/kg 以上, 筋肉内: 6w ラットの雌雄共 2,000 mg/kg 以上, 6w のラットに 1 回に投与可能な最高量である 2,000 mg/kg を筋肉内適用した時, 何らの毒性症状も認められなかった。他の投与経路においてみられた全身症状の変化は, 投与経路により, その発現とその後の経過は異なるが, 1w および 6w のマウス, ラット共に類似しており, 致死量では, いずれも自発運動および呼吸の抑制を来し, 腹臥し, 体重低下, チアノーゼ, clonic-tonic convulsion を伴って呼吸麻痺により死亡した。しかし致死量以下では, 上記の症状は, 投与翌日には消失し, 正常に回復した。ウサギにおいては静脈内適用後 1~2 日間は, とくに全身症状の変化はみられなかった。その後死亡例はいずれも次第に食欲不振を来し, 下痢を伴い, やがて自発運動を極度に減少し, 体重の減少を示したまま衰弱死した。生存例では, いずれも軽度の自発運動の抑制が, 投与 1 週間前後までみられたが, 以後そのほとんどの例は正常に回復した。

剖検時, ウサギおよび 1w のマウス, ラットでは, 生存例, 死亡例共に内蔵の異常は, みられなかったが, 6w のマウス, ラットの死亡例では, 腹腔内, 皮下投与時に脳表面に小出血点がみられ, また静脈内投与時, 肺の充血および胸腺の小出血点が認められた。

### 367. Cefotaxime (HR 756) をラットに 1 力月間連続静脈内投与した時の亜急性毒性

林 昌亮・森岡 浩・坂口 孝

ヘキストジャパン(株)

総合開発研究所生物研究部

新しい Cephalosporin 系抗生物質である Cefotaxime をラットに 1 ヶ月間連続静脈内投与した時の亜急性毒性について検討した。

材料と方法: 動物は Sprague Dawley ラット (日本クレア, 6週令, 体重雄 160 $\pm$ 5g, 雌 139 $\pm$ 6g) を使用し, 1群, 雌雄各 15 例を用いて, 生理食塩液に 15% の濃度に溶解した Cefotaxime を 125, 500, 1,000 mg/kg の用量で 1 日 1 回, 30 日間連続静脈内投与した。なお対照群には最高投与群と同量の生理食塩液を同一期

投与した。各群雌雄各 15 例中 5 例は、薬物投与終了後、薬物の影響からの回復状態を観察するため、さらに 2 週間飼育観察を行った。

各群全例について一般症状の観察、体重、飼料摂取の測定を行い、尿検査のための投与開始 2 週間と 1 ヶ月目、回復群については投与終了 2 週間目に採尿を行った。また投与開始 1 カ月後、回復群については投与終了 2 週間目に血液採取を行い、その後直ちに剖検し、主要臓器重量を測定した。主要臓器は、すべて 10% ホルマリン液にて固定し、主として H & E 染色により病理組織学的検索を行った。採尿した尿および血液を用いて、尿検査（外観、色調、pH、比重、蛋白、糖、ビリルビン、ケトン体、潜血反応、沈渣）、血液検査（赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、網状赤血球数、血小板数、Ca<sup>2+</sup> 再加時間、プロトロンビン時間、白血球分画）、血液生化学検査（血漿 ALP、GOT、GPT 活性、尿酸、血糖、蛋白、尿素窒素、総コレステロール量、血漿電解質（N<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>、Cl<sup>-</sup>））を実施した。

結果：いずれの薬物投与においても全実験期間を通じて毒性症状は全くみられず、死亡例も認められなかった。また体重増加、飼料摂取量も対照群と全く差はみられなかった。

血液検査時、1,000 mg/kg/day 投与群の雌雄ラットで Ca<sup>2+</sup> 再加時間、プロトロンビン時間の軽度の短縮および血小板数の減少が認められた。尿検査、血液生化学検査では、いずれの投与群においても対照群と差はみられず、すべて正常範囲内の値を示していた。

剖検時、雌雄共に用量依存的な盲腸の拡大がみられ、病理組織学的にも、これらの例のあるものでは、盲腸粘膜内に軽度の出血および炎症性細胞浸潤がみられた。また投与局所（尾部）では特に 1,000 mg/kg/day 投与群で皮膚真皮および皮下組織内への軽度の出血および炎症性細胞浸潤がやや多く認められた。1,000 および 500 mg/kg/day 投与群の脾臓で軽度のリンパ球増生像を示す例が認められたが、腎臓、肝臓をはじめ、脳、脊髄、心臓、肺、脳下垂体、甲状腺、胸腺、副腎、膵臓、生殖器（睾丸、前立腺、精囊、子宮、卵巣）、膀胱、骨髄、眼球、大動脈には Cefotaxime 投与によると思われる異常所見はいずれの投与群においても全くみられず、主要臓器重量も対照群と全く差は認められなかった。

### 368. Cefotaxime (HR 756) の局所耐薬性について

桜井 真夫・北川 寛

藤本 和巳・坂口 孝

ヘキスト・ジャパン株式会社

総合開発研究所生物研究部

目的：新しいセファロsporin系抗生物質 Cefotaxime の局所耐薬性について検討した。

方法：Cefotaxime をウサギ結膜囊内および皮内 1 回適用時の、適用局所の肉眼的変化を経日的に観察した。

また本剤をウサギおよびラット大腿部に 1 回筋肉内投与およびラットに 1 日 1 回 7 日間反復筋肉内投与し、投与局所の経日的変化を肉眼的および病理組織学的に観察した。

結果：ウサギ結膜囊内適用：10~40% Cefotaxime の適用時、適用局所に異常はみられなかった。

ウサギ皮内投与：1% Cefotaxime 適用では、注射局所に変化はみられず、3% 溶液でもわずかな腫脹が認められたにすぎなかった。10% 溶液適用では腫脹と軽度の発赤がみられた。これらの症状は 1~2 日後に消失した。25% 溶液適用により上記の変化に加え、水腫もみられた。投与 1~2 日後、発赤と腫脹は軽減し、痂皮が形成され、2 週間後には完全に回復した。

ウサギ 1 回筋肉内投与

1) 肉眼所見：Cefotaxime 25~40% 溶液の注射時、25% CEZ および CET 適用時と同様に、出血がみられた以外には著変は認められなかった。

ii) 病理組織学的所見：25~40% Cefotaxime 0.2 ml ないし 1.0 ml/body 投与時、適用濃度および適用量に応じた急性炎症像が観察されたが、これらの変化は 1~2 週間後には回復した。

ラット 1 回筋肉内投与

1) 肉眼所見：ウサギの場合と同様の変化が注射局所に認められた。

ii) 病理組織学的所見：25% Cefotaxime 0.1 ml/body 適用翌日に、組織球を主体とした炎症性細胞浸潤がみられたが、3 日後にはこの変化は軽減し、筋線維の軽度の変性、壊死と再生像が混在して観察されたが、7 日後には正常に回復した。

本剤単回投与時の局所の変化は CEZ 適用時と異ならず、CET 適用時より明らかに軽度であった。

ラット 7 日間反復筋肉内投与

i) 肉眼所見：各薬物投与群の一部の、注射局所に出血と色調の変化が観察された。

ii) 病理組織学的所見: 25% Cefotaxime 0.2 ml/body 反復投与翌日には、単回投与の場合と同様の変化がみられた。これらの変化は40% 溶液適用でも増悪されず、最終投与7日後には、25~40% Cefotaxime 投与群のいずれにも、軽度の筋線維の再生像と線維化が観察されたにすぎなかった。

25% Cefotaxime 反復投与時の局所変化は、同量の CEZ 適用時と同程度で、CET, CER に比べ、明らかに軽微であった。

結論: 本剤は従来のセファロsporin系抗生物質に比し、比較的良好な局所耐毒性を示すものと思われる。

### 369. Cefotaxime (HR 756) の免疫学的挙動について

田中幸子・北川 寛・小峰 勇  
桜井真夫・藤本和巳

ヘキスト・ジャパン株式会社  
総合開発研究所生物研究部

目的: 新しく開発されたセファロsporin系抗生物質 Cefotaxime の免疫学的挙動を、抗原性、交差反応性および試験管内直接クームス試験により検討したので報告する。

方法: Cefotaxime を Freund's complete adjuvant (FCA) と共に、ウサギ、モルモットに投与し、モルモットにおいては active systemic anaphylaxis および PCA 反応で、ウサギにおいては Arthus 反応によりその抗原性を検討した。

また、Cefotaxime-RSA 結合物を FCA と共にウサギに免疫し、PAC 反応、定量沈降反応、定量沈降ハプテン阻止反応により、その抗原性および交差反応を CEZ, CER, CET, PCG と比較検討した。

試験管内クームス試験は、MOLTHANらの方法に準じて行ない、クームス陽性化の強さを CEZ, CER, PCG と比較した。

結果: ①抗原性: Cefotaxime を FCA と共に、ウサギ、モルモットに投与しても明らかな抗原性は認められなかった。Cefotaxime-RSA 結合物でウサギを感作すると、CEZ あるいは PCG-RSA 結合物の場合と同様に PCA 抗体および沈降抗体の産生が認められた。

②交差反応性: PCA 反応、沈降反応において、Cefotaxime, CEZ, PCG の3者ともに homologous な反応系と比べると heterologous な系での反応性は非常に弱かった。定量沈降ハプテン阻止反応において、抗 Cefotaxime-RSA 血清と Cefotaxime-BGG の沈降反応 (Cefotaxime 抗原抗体系) を 50% 阻止するのに必要なハプテ

ン量は Cefotaxime が 0.46 mM で最も強い阻止力を有し、CEZ が 64.0 mM, CET は 72.0 mM, さらに CER と PCG は 100 mM 以上と大量を要した。CEZ 抗原抗体系では CEZ が 12.0 mM で強い阻止反応を示したのに対して、Cefotaxime は 98.0 mM, PCG は 100 mM 以上を必要とした。PCG 抗原抗体系における各ハプテンの阻止能は PCG が 3.1 mM, CEZ が 76.0 mM, Cefotaxime が 100 mM 以上であった。

③試験管内直接クームス試験: 本剤の赤血球に対する影響を、CEZ, CER および PCG と比較検討したところ、クームス陽性化に必要な濃度は、CEZ と同程度で CER および PCG より高濃度を必要とした。

結論: Cefotaxime は単独投与では明らかな抗原性はみられなかったが、RSA と結合することにより、CEZ および PCG と同様に抗体産生が認められた。しかし PCA 反応、定量沈降反応、定量沈降ハプテン阻止反応で、Cefotaxime と CEZ および PCG との交差反応性は極めて弱く、さらに Cefotaxime 抗原抗体系で CER および CET がわずかな阻止能しか示さなかったことから、Cefotaxime は両者との交差反応性も弱いと推定される。

また、試験管内直接クームス試験の結果から、本剤の赤血球に対する影響も CEZ と同様比較的弱いものと考えられる。

### 370. Cefotaxime (HR 756) の臨床第1相試験について

真下 啓明  
東京厚生年金病院

国井 乙彦・深谷 一太  
東大医科研内科

目的: 健康成人男子を対象に、Cefotaxime の安全性と Pharmacokinetics について検討した。

方法: 健康成人男子 29 名に段階的に漸増しつつ、筋注 0.5, 1g, 静注 0.5g, 1g, 点滴静注 1g, 2g 2時間投与をそれぞれ行った。次いで筋注 0.5g を1日2回ずつ 2.5 日、点滴静注 1g, 2g を2回施行と9段階に分けて3名ずつに投与した。なお最初 0.5g および 1g を1名ずつ2時間ポリグラフ監視下に置いて投与した。

結果: 1) 自覚症状としては筋注時全例に軽度の痛みを訴えたが 0.5g 群は投与後 10~20 分位で消失した。しかし 1g 群3名中2名は24時間後も圧痛は残存した。連続投与した場合には第2投与以後は第1投与後より痛みは軽減し、全例とも5回の連続投与に十分耐容した。静注、点滴静注ではとくに異常をみなかった。臨床

検査値に関しては点滴静注 1g×2 投与群の 1 名に ALP の軽度上昇, 2g×2 投与群の 1 名に血糖値の軽度上昇がみられたが, その後の検索により各人の生理的要因によるものと判明した。

2) パイオアッセイにより血中濃度最高値, 半減期および 24 時間尿中排泄率を測定した。0.5g 筋注では 13.1 μg/ml, 61 分, 55.8%, 1g 筋注で 38.1 μg/ml, 78 分, 71.0%, 0.5g 静注で 50.4 μg/ml, 47 分, 71.1%, 1g 静注で 12.5 μg/ml, 56 分, 69.0%, 1g 点滴静注で 28.1 μg/ml, 56 分, 72.7%, 2g 点滴静注で 54.6 μg/ml, 48 分, 60.9% であった。

連続投与した場合も血中濃度の推移から蓄積は認められなかった。同時に高速液体クロマトグラフィーにて測定した場合はほぼ同様の結果がえられた。投与方法にかかわらず, 代謝産物である desacetyl 体が尿中に 15% 前後確認された。

すなわち血中濃度は dose dependent であり, 半減期は筋注で 60~80 分, 静注・点滴静注では 50 分前後であった。尿中排泄率は 70% 前後であり, その大部分は 6 時間以内に排泄された。

考按: 筋注時における軽度の痛みを除き, Cefotaxime 投与によると考えられる自覚的副作用および臨床検査値異常は認められず, pharmacokinetics の観点からも蓄積性がなく, 充分な血中濃度・尿中濃度に達しうると判断された。

### 371. 重症肺感染症に対する Cefotaxime (HR 756) の臨床効果の検討

長浜文雄・安田恵也・中林武仁  
小六哲司・斎藤孝久・藤本俊  
国立札幌病院呼吸器科

対象患者: 4 例の原発性肺癌, 約 20 年の経過をもち, 最近 CO<sub>2</sub> 麻酔を併発した 1 例を含む気管支拡張症 2 例, 長年の梅毒が原因かとも考えられている肺線維症およびじん肺法上管理 4 のじん肺症それぞれ 1 症例を基礎疾患とする重症肺感染症 8 例および原因不明の左膿胸の計 9 例を対象として本剤を使用し, その臨床的効果を自覚覚症, 胸部 X 線写真, 細菌学的ならびに臨床検査所見等から検討したので報告する。

男性 5 (年齢 58 才, 62 才, 71 才, 73 才, 79 才), 女性 4 (46 才, 54 才, 56 才及び 63 才)。Cefotaxime の使用量および用法は 1 回 1.0g, 1 日 2 回 (点滴と one shot 静注) 1 例, 1 回 2.0g, 1 日 1 回 (点滴) 1 例, 1 回 2.0g, 1 日 2 回 (点滴と one shot 静注) 7 例, この 7 例中の 1 例は 1 回 3.0g, 1 日 2 回の点滴に変更後

速かに症状の改善をみた。なお点滴は 5% 糖液 300~500 ml に溶解して 2 時間以内に, また one shot 静注は生食水 20 ml に溶解して 5 分をかけて静注し, 1 日 2 回使用時の注射間隔は 12 時間を目標とした。使用総日数は 7 日間 2 例の他は 8, 10, 13, 16, 17, 19 および 20 日間の各 1 例, 使用総量は 29g 以内 (16, 28, 28g) 3 例, 30g 代 (32, 38g) 2 例, 52g 1 例, 70g 以上 (76, 78 および 80g) 3 例であった。

9 症例ともに多少とも自覚覚症ならびに, 胸部 X 線写真所見の改善および喀痰の細菌学的効果 (*Klebsiella sp.* の消失 4, 減少 1, *Proteus mirabilis* の消失 1 など) を認めえたが, CO<sub>2</sub> 麻酔で本剤使用 7 日にして死亡した気管支拡張症例および原因不明の左膿胸に対する効果判定は保留したが, 他の 7 例はそれぞれの重症肺感染症に対する明かな臨床的効果を認め, 著効 1, 有効 3 (47, 57.2%), やや有効 3 であった。またこれら 9 症例ともに本剤使用による臨床検査所見上肺, 腎機能障害所見やアレルギー性反応所見他副作用と思われる所見は全くみられなかった。

### 372. 血液疾患に併発した 2 次感染症に対する Cefotaxime (HR 756) の臨床効果

三国主税・相川啓子・吉田弘喜  
国立札幌病院血液科

新セファロスポリン剤の Cefotaxime を白血病, 悪性リンパ腫の 2 次感染症に使用し, その臨床効果を検討した。

〔対象と方法〕38℃ 以上の高熱が出現し, 感染症の併発を認めた 14 例を対象とした。基礎疾患は急性白血病 5 例, 慢性骨髄性白血病 2 例, 慢性リンパ性白血病 1 例, 悪性リンパ腫 4 例, マクログロブリン血症 1 例, 大腸癌 1 例であり, 2 次感染症は気管支肺炎 5 例, 敗血症 2 例, 腸炎または腹膜炎 2 例, 腹壁膿瘍 1 例, 咽頭口内炎 2 例, 肛門周囲膿瘍 1 例, 膀胱炎 1 例である。投与方法は 1 日 1.5g~8.0g を 2~4 回に分割点滴静注し, 使用期間は 3~29 日であり, 最高使用量は 104g である。

〔成績〕本剤単独使用例 6 例, ペニシリン系, アミノグリコシド系などの併用例 8 例である。著効は 3 例で, *Ps. aeruginosa* による肺炎 1 例, *Klebsiella* による肺炎 1 例, *E. coli* による敗血症 1 例であり, MIC も 10<sup>6</sup>で 0.78, 0.05, 0.39 と低かった。下熱も使用後 2~3 日で認められた。有効, やや有効は 9 例, 無効は 2 例である。無効例中, 1 例は *Ps. aeruginosa* による敗血症で MIC も 50 と高く, 原疾患もリンパ肉腫の白血化した重症の末期例であり, 他の 1 例は大腸癌からの腹壁膿瘍で

*E. coli* から *Enterobacter* への菌交代を認めた。副作用は使用中、後に血清トランスアミナーゼ上昇例 2 例、ALPase 上昇例 2 例があるが、6MP, Endoxan 等の抗腫瘍剤との併用があり、内 1 例は HB 抗原陽性であった。Urea N の上昇例は 1 例認めたが、同時に Fibrinogen 4g 使用し、腹部リンパ腫の放射線治療併用中である。タームス陽性例も 1 例認めたが B-Cell, Lymphoma の末期時で、本剤使用前にタームス検査を行っていないので本剤との因果関係は明らかに出来なかった。

次に臨床分離株の MIC を検討した症例は 11 例、菌株は 19 株あり、Cefotaxime は CEZ, CTZ より MIC が低く交叉耐性を認め難い。

〔考按〕本剤使用 14 症例はいずれも悪性腫瘍を基礎疾患とした 2 次感染症で、臨床効果は基礎疾患の重症度に影響される点が多いことと他剤との併用を以要とする場合が多いため、効果判定に困難例もあるが、感受性・臨床所見から、*E. coli*, *Klebsiella* による感染症に著効と考えられる。MIC は GM より低い臨床的にはより大量 (2g~8g) 使用で効果を認める症例もあり、敗血症等には 6~8g の大量を使用したほうが良い例もあると思われる。

### 373. 新セファロスポリン剤 Cefotaxime (HR 756) の研究

加藤康道・斎藤 玲・石川清文  
上村裕樹・小田柿栄之輔・富沢磨須美  
中山一朗・木下与四男  
北海道大学第 2 内科

佐藤 清・松宮 英視  
北海道大学中検

セファロスポリナーゼ耐性広域セファロスポリンである Cefotaxime の評価をおこなうため、以下の検討を加えた。

#### 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 株を用い、化学療法学会指定の方法で各種抗生剤による最小阻止濃度を測定した。菌量  $10^8$  接種では感受性分布のピークは 50  $\mu\text{g/ml}$  (6.3~>400),  $10^6$  では 12.5  $\mu\text{g/ml}$  (0.8~>400) にあり、Ticarcillin に匹敵する MIC 値をしめした。また GM との間に交叉耐性は認められなかった。

#### 2) 臨床例における投与時の血中濃度と尿中排泄

著明な腎肝機能障害のない臨床例で検討した。測定法は研究会提案の方法であるが、培地は HIA pH 7.2 を用いディスク法でおこなった。標準線は 50~0.8  $\mu\text{g/ml}$  までほぼ直線となった。

500 mg i.m. 2 例はピーク値 1 時間で 10 数  $\mu\text{g/ml}$ , T/2 は 0.7~1.2 h で、500 mg 2 h d.i. 3 例は点滴終了時 20~14, 1 h 12~4.6  $\mu\text{g/ml}$  で 6 h では 1  $\mu\text{g/ml}$  以下となった。T/2 は平均約 1.0 h, 1,000 mg 2 h d.i. 2 例は終了時 42~36, 1 h 32~17 で 6 h でも高値を示した。T/2 は 2~1.2 h, 1,000 mg one shot 2 例では 30 分, 50, 1 h 20  $\mu\text{g/ml}$  程度で 4 h でも数  $\mu\text{g/ml}$  であった。T/2 は 2~1.3 h となり血清 Cr 値と密接な関係はみられない。

尿中濃度は投与後 2 h までが高く 1,000  $\mu\text{g/ml}$  をこえる例が多かった。排泄量は個人差が大きい、500 mg d.i. で平均 34% 前後、その他も投与量の 30~40% 前後で他の報告に比べ低い回収率を示した。

#### 3) 治療効果と副作用の検討

各種内科的感染症に本剤を 1 日 1~4g 投与して細菌学的、臨床的效果を検討し、また各種臨床検査値の変動をしらべた。症例の内訳は呼吸器感染 6 (慢性気管支炎 5, 肺炎 1), 尿路感染 16 (急性症 7, 慢性症 9), その他 4 で、内 1 例は敗血症と考えられる症例である。病型は慢性例が多く、また高齢者で各種基礎疾患をもった難治例が多かった。検出菌は *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp. など GNR が 17 例に検出された。投与法は筋注 3 例以外はすべて静注または点滴で、投与期間は 3~18 日である。細菌学的効果は菌消失 15, 減少 3, 不変または菌交代 4, 不明 4 で、臨床的に著効~有効 14 (63.6%), 軽快 5, 不変 3, 不明 4 である。軽快まで含めた有効率は 86.4% であった。なお 1 例で初回投与後発熱のため投与中止された。また筋注 2 例に軽度の局所の疼痛が認められた。上記症例の投与前後の臨床検査値の変動をしらべた如、2 例で RBC, Hb 値の軽度低下を認めた。本例の Coombs 試験は陰性であった。また 1 例で GOT 値の軽度上昇を認めたが、原疾患のためと考えられる。

以上、臨床例における有効率がやや低かったが、これは対象とした症例中に慢性、難治性例が多かったためと考えられる。

### 374. Cefotaxime (HR 756) 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・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  
岩手県立中央病院

是川 隆一  
岩手県立大船渡病院

大橋 康邦  
総合花巻病院

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 HR 756 の各種臨床分離株に対する抗菌力を測定するとともに、臨床効果についても検討した。

#### 1. 抗菌力

臨床分離株に対する抗菌力は、日本化学療法学会標準法にしたがい測定した（接種菌量  $10^8$  cells/ml）。

*Staph. aureus* 207 株では半数が 0.78~1.56  $\mu\text{g/ml}$  の間にあり、*E. coli* 180 株では、半数以上が 0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下、*Kleb. pneumoniae* 104 株では 70% 以上が 0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下、*Proteus group* 199 株では 80% が、0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下という強い抗菌力を示した。*Serratia* 143 株では、約半数が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下であったが、*Ps. aeruginosa* 122 株では 93 株が、50  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。

#### 2. 臨床効果

対象は肺炎 14 例、肺化膿症 1 例、尿路感染症 7 例の計 22 例である。

投与量は 1 例が 1 日 4 g で、その他は 2 g。大部分は 2 時間点滴静注を行った。投与期間は 7~24 日間であった。

臨床効果は、著効 5 例、有効 14 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。無効の 2 例は、脳卒中後遺症でカテーテル留置例であった。

起炎菌に対する MIC は、*H. influenzae* 4 株では 0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下、*Staph. aureus* 2 株では 0.2  $\mu\text{g/ml}$  および 1.56  $\mu\text{g/ml}$ 、*Strept. pneumoniae* 1 株では 0.02  $\mu\text{g/ml}$ 、*Kleb. pneumoniae* 3 株では 0.4  $\mu\text{g/ml}$ 、6.25  $\mu\text{g/ml}$ 、50  $\mu\text{g/ml}$  以上、*Citrobacter freundii* 1 株では 25

$\mu\text{g/ml}$  であった。

副作用は、1 例に投与終了時に GOT, GPT, Al-p の上昇がみられ、中止後正常に戻った。

### 375. Cefotaxime (HR 756) 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

東北大学第一内科

（目的・方法）Cefotaxime の臨床応用を検討する目的で呼吸器感染症略痰から  $10^7/\text{ml}$  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 を測定するとともに、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測定し、接種菌量は  $10^8/\text{ml}$  とした。使用菌は *H. influenzae* (53 株)、*E. coli* (76 株)、*Klebsiella* (50 株)、*Serratia* (49 株)、*Enterobacter* (49 株)、*P. aeruginosa* (100 株) であった。

臨床投与例は肺炎 5 例、慢性呼吸器感染症の増悪期 3 例、SBE 2 例、腹膜炎 1 例、腎盂腎炎 1 例の計 12 例である。起炎菌別では *H. influenzae* 5 例、*Pneumococcus* 1 例、*S. aureus* 1 例、*P. aeruginosa* 2 例、*E. aerogenes* 1 例、GNB 1 例、起炎菌不明 1 例である。投与方法は 1 日 2 回の点滴静注法による。副作用の検討は末梢血液所見、肝・腎機能、自覚症状、発疹、発熱などの臨床症状の発現を配慮して検討した。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 日以上要したものを有効、自覚症状、起炎菌の減少を認めるも明かな検査成績の改善を認めなかったものをやや有効と判定した。

（結果）抗菌力：本剤は多くの *H. influenzae*、*Serratia*、*Enterobacter* に対し強い抗菌力を示した。すなわち、 $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$  で *H. influenzae* の 94% の株が、また *Serratia* では 0.78  $\mu\text{g/ml}$  で 75%、また *Enterobacter* では 0.39  $\mu\text{g/ml}$  で 84% の株が増殖を阻止された。また *E. coli*、*Klebsiella* に対しても低濃度で増殖を阻止した。一方、*P. aeruginosa* では 6.25  $\mu\text{g/ml}$  で 53% の菌の増殖阻止が認められた。

臨床成績：*H. influenzae* 感染症では 5 例中、著効 4 例、有効 1 例であり、その他 *Staphylococcus*、*Pneumococcus*、*E. aerogenes* でも臨床症状の改善、菌の消失が認められた。

副作用：本剤投与は 7 日より 35 日におよび、その際

量は22gから96gに達したがいずれの時点でも肝・腎機能、末梢血液の異常所見、自覚症状、発疹、発熱などの症状の発現は認められなかった。なお、本剤投与前に施行された皮内反応で陽性を示し、本剤投与が不可能であった症例は認められなかった。

(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*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *E. coli*, また *P. aeruginosa* に対しても試験管内で抗菌力を示し、実際の臨床効果も十分に認められ、呼吸器感染症8例中著効1例、有効4例、その他の感染症4例中著効1例、有効2例、無効1例であった。

### 376. Cefotaxime (HR 756) の抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床効果

渡辺 彰・青沼清一・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

我々は新しい Cephalosporin 系抗生物質である Cefotaxime (HR 756) について基礎的・臨床的研究を行ったので報告する。

1) 抗菌力：主に喀痰由来の臨床分離株について  $10^6$ /ml 接種で MIC を測定し、CEZ, SBPC, DKB, AMK のそれと比較検討した。*S. aureus* 20 株に対する MIC は  $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークは  $1.56 \mu\text{g/ml}$  にあり、SBPC より5段階優れ CEZ より2段階劣る。*E. coli* 15 株に対する MIC は  $\leq 0.025 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークは  $0.05 \mu\text{g/ml}$  にあり、*Kleb. pneumoniae* 29 株に対する MIC は  $\leq 0.025 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークは  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  にあり、共に対照のいずれの薬剤よりも優れた抗菌力を示した。*Enterobacter cloacae* 7 株中6株が  $0.39 \mu\text{g/ml}$  以下で発育を阻止され、CEZ, DK B, AMK よりも優れていた。*Ps. aeruginosa* 26 株に対する MIC は  $12.5 \sim >200 \mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークは  $25 \mu\text{g/ml}$  にあり AMK より3段階劣るが SBPC より4段階優れていた。CEZ に対して全株が  $>200 \mu\text{g/ml}$  を示した *Acinetobacter calcoaceticus* 6 株のうち3株が本剤では  $0.39 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布し、他の3株は  $100, 200 \mu\text{g/ml}$  に分布した。

2) 臨床効果：呼吸器感染症8例で効果判定を行った。その内訳は肺炎4例、肺化膿症1例、肺結核の混合感染2例、肺癌の2次感染1例である。効果判定を保留した3例は不明熱、肺結核、肺癌が各1例ずつである。不明熱は中心静脈カテーテル留置後に合併した発熱であり、敗血症を疑ったが動脈血培養は陰性だった。本剤投

与により赤沈値、白血球数増多は改善したが、 $\gamma$ -Globulin 製剤投与後に解熱が得られているため、効果判定を保留した。肺結核、肺癌各1例は本剤投与開始後に確定診断を得て投与を中止した。本剤の1日投与量は2gあるいは4gであり、1日2回の点滴静注を行った。投与期間は6~25日間であった。

臨床効果の内訳は著効1例、有効6例、無効1例で、有効以上の改善率は87.5%であった。無効例は肺結核の混合感染の1例である。

3) 細菌学的効果：本剤投与前の喀痰分離菌は *Str. pneumoniae* 3株、*H. influenzae* 2株、*E. coli* 1株であり他は常在菌だけであった。菌消失5株(うち2例は他の菌へ菌交代)、菌数減少1株(*E. coli*)であった。

4) 副作用および臨床検査値への影響：本剤を投与した11例のうち発疹や胃腸障害を訴えた例はなかったが、2例において GOT, GPT の一過性の上昇を認め、うち1例では drug fever と白血球減少 ( $4,900 \rightarrow 2,100$ ) および血小板数減少 ( $18 \text{万} \rightarrow 8 \text{万}$ ) を伴った。いずれも投与終了後には正常化した。本剤による副作用と考えられる。

### 377. Cefotaxime (HR 756) の使用経験

岡山謙一・相馬 隆・安達正則  
河合美枝子・今高国夫・藤井俊有  
滝塚久志・中野昌人・勝 正孝  
国立霞浦病院内科

能登谷 隆・竹田 直彦  
同 中央検査室

菊池正夫・山田隆一郎・黒川達也  
立川共済病院内科

新抗生剤 HR 756 はグラム陽性、陰性菌に広範な抗菌力を示し、グラム陰性菌に対しては CEZ の  $10 \sim 100$  倍の抗菌力を有すると言われているが、今回 HR 756 を使用する機会を得たので、その成績を報告する。

治療対象は昭和 53 年7月から昭和 54 年1月までに当院に入院した患者 20 例で、28才から78才までの男12例、女8例である。

投与量；投与方法については、HR 756 1回  $1.0 \sim 3.0 \text{g}$  を生理食塩液 500 ml に溶解し1日2回朝夕点滴静注投与したが、1例で本剤 5g を1日4回に分けて一時投与したことがある。投与期間は7日から33日間に及んでいる。本剤投与前と投与後に検尿、末梢血一般、肝機能、腎機能、クームス試験、CRP 等の検査を実施し、副作用の有無の判定の一助とした。皮内反応テストは

全例陰性であった。

臨床成績については、尿路感染症 13 例では 1 日 2 g 7 日投与し、尿中に菌を証明しなかった 1 例を除き 12 例で菌陰性化し有効であった。尿から検出した菌は *E. coli* 6 例、*Enterobacter* 3 例、*S. faecalis* 2 例、*P. mirabilis* 1 例であった。肺感染症 2 例では、肺炎の 1 例に 66 g、33 日間投与し肺野に陰影消失を認め有効、気管支拡張症の感染 1 例では 14 g、7 日間投与し喀嗽、喀痰の減少を認めたが X-P 所見では僅かに軽快を見たにとどまったのでやや有効とした。髄膜炎 3 例では、無菌性髄膜炎 1 例に本剤 112 g と GM 1560 mg を投与し治癒した。細菌性髄膜炎の症例に 71 g と DKB 2,800 mg を投与し軽快した。

薬液性髄膜炎の症例に 56 g を投与し治癒したが、ウィルス性を思わせたので判定を保留した。胆道感染症 1 例に 28 g、14 日間投与し自覚症の消失を認めたが菌交代を起しやや有効とした。蜂窩織炎の 1 例では 16 g、8 日間投与し治癒した。

以上、髄膜炎の症例で判定を保留した 1 例と GM、DKB の併用剤を使用した 2 例を除いた症例の有効率は有効 15 例 88.2%、やや有効 2 例 (11.8%) であった。

副作用としては、66 g 以上投与した 3 例に GOT、GPT の上昇を認めたが、うち 2 例は GM、DKB の併用例であった。

### 378. Cefotaxime (HR 756) 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・井原裕宣・北条孝夫  
東京慈恵会医科大学第二内科

新しい Cephalosporin 剤である Cefotaxime について以下の臨床的検討を行った。

#### 1. 抗菌力

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 各 50 株、*E. cloacae* 20 株、*P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus* 属各 12 株および *S. marcescens* 14 株に対する本剤の MIC を測定した。*E. coli* に対する本剤の MIC は 100 倍希釈菌液接種では  $\leq 0.025 \sim 100 \leq \mu\text{g/ml}$  に分布し、その peak は  $0.05 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$  にあった。本剤の抗菌力は CER, CET, CEZ より 4~6 段階、CTM より 1 段階優れていた。*K. pneumoniae* に対しては  $\leq 0.025 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  の MIC 分布を示し、peak は  $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$  であった。これは CEZ より 4 段階、CMT より 2 段階優れた成績であった。

*P. aeruginosa* に対する MIC 分布は  $6.25 \sim 100 < \mu\text{g/ml}$  で、その peak は  $12.5 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  にみられた。この成績は CFS や GM に比して 2 段階程度劣るが、CBPC より 2 段階優れていた。

*E. cloacae* に対しては  $0.05 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  の MIC 分布がみられ、CER, CET, CEZ が  $100 \leq \mu\text{g/ml}$  を示したのと対照的だった。*P. mirabilis* に対する MIC 分布は  $\leq 0.025 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  で、CER, CET, CEZ より 5~6 段階、CTM より 2~3 段階優れていた。Indole 陽性 *Proteus* 属では  $\leq 0.025 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布し、他の Cephalosporin 剤より優れた抗菌力を示した。*S. marcescens* に対する本剤の MIC は  $0.78 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  に分布し、その peak は  $6.25 \mu\text{g/ml}$  にあった。CER, CET, CEZ, CTM の MIC はすべて  $100 \leq \mu\text{g/ml}$  であった。

#### 2. 吸収・排泄

健康成人 3 例に対し、本剤 0.5 g、1 g をそれぞれ 1 回静注した際の血中濃度および尿中排泄を cross over 法で検討した。0.5 g 静注 5 分後の血中濃度は平均 46.2、15 分後では 24.2、4 時間後には  $0.1 \mu\text{g/ml}$  以下となった。1 g 静注では 5 分、15 分後に 69.3、51.7  $\mu\text{g/ml}$  と、両者の間に dose response が認められた。半減期は 0.5 g 静注では  $\alpha$  phase で 16.34、 $\beta$  phase で 51.50 分、1 g 静注ではそれぞれ 19.34、および 48.07 分であった。0.5 g 静注後、6 時間までの尿中回収率は平均 63.49%、では 67.44% であった。

#### 3. 臨床成績

敗血症、横隔膜下膿瘍、胆のう炎各 1 例、肺炎 2 例、尿路感染症 8 例の計 13 例に本剤を 1~4 g/日、筋注、静注あるいは点滴静注で 1~21 日間使用した。判定不能の 3 例を除いた 10 例中 6 例が臨床的に有効で、8 例に除菌効果がみられた。副作用としては筋注時の注射部位疼痛および静注時の悪心が同一症例にみられた。また他の 1 例に点滴静注でじんま疹様発疹がみられ、使用 4 日目には視力障害 (近距離のものが見えにくい) が出現したが、本剤使用中止 3 日目には消失した。本剤使用によると思われる臨床検査値の異状変動は 1 例もみられなかった。

### 379. Cefotaxime (HR 756) の基礎的臨床的検討

中川圭一・渡辺健太郎・福井 洸

小山 優・中沢浩亮

東京共済病院内科

横 沢 光 博

同 検査科

Cefotaxime の基礎的・臨床的検討を行なったので、それらの成績について述べる。

Cefotaxime の臨床分離のグラム陰性桿菌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。接種菌量は Over night culture の 100 倍希釈液を用いた。

*E. coli* 25 株に対する MIC は 20 株が  $0.2 \mu\text{g/ml} \geq$  であり、*Klebsiella pneumoniae* 25 株はすべて  $0.39 \mu\text{g/ml} \geq$ 、*Enterobacter cloacae* 25 株中 18 株が  $3.13 \mu\text{g/ml} \geq$ 、*Serratia marcescens* 25 株中 23 株が  $6.25 \mu\text{g/ml} \geq$ 、*Proteus mirabilis* 25 株すべて  $0.1 \mu\text{g/ml} \geq$ 、*Proteus vulgaris* 20 株すべて  $6.25 \mu\text{g/ml} \geq$ 、*Proteus retigeri* 20 株中 14 株が  $0.012 \mu\text{g/ml} \geq$ 、*Proteus inconstans* B 22 株すべて  $0.2 \mu\text{g/ml} \geq$  で、同時に測定した Cefmetazole, Piperacillin の感受性は本剤に比しすべて劣っていた。*Ps. aeruginosa* 25 株に対する本剤の MIC は  $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  で、その peak は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  で、同時に測定した Cefsulodin, Piperacillin のほうが若干すぐれていた。*H. influenzae* 25 株すべて  $0.025 \mu\text{g/ml} \geq$  で CMD, ABPC よりすぐれた感受性を示した。

2 例の呼吸器感染症におい本剤投与後の血清中濃度および喀痰中濃度を測定した。血清中濃度測定法は paper disk 法で、検定菌として *M. luteus* ATCC 9341, 標準曲線は Monitrol-I で希釈したものを用いた。喀痰中濃度測定法は喀痰の Homogenization に 1 例は  $0.4\%$  pancreatine 添加法、他の 1 例は Stomacher を用い、標準曲線は M/10, PBS (pH 6.5) で希釈したものを採用した。2g 点滴終了時には  $90.0 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後で  $4.0 \mu\text{g/ml}$  の血清中濃度がえられ、喀痰中濃度は最高  $1.0 \mu\text{g/ml}$ 、他の 1 例は 2g 静注で 30 分後  $78.0 \mu\text{g/ml}$ 、6 時間後  $1.3 \mu\text{g/ml}$  の血清中濃度がえられ、喀痰中濃度は最高が  $0.8 \mu\text{g/ml}$  であった。

臨床例は RTI 10 例、BTI 2 例、UTI 3 例の計 15 例である。肺炎 5 例中有効は 1 例だけで他は無効であった。無効例 4 例中 3 例が 67 才以上で、全身状態不良のものもあったので、1 日投与量 2~4g では不十分であったと思われる。慢性気道感染症 4 例に対しては有効 1 例、やや有効 1 例、無効 2 例であり、無効の 1 例は

*Pseudomonas* によるものであった。急性気管支炎の 1 例には著効を示した。胆道感染症 2 例に対しては臨床的に有効、細菌学的には *E. coli* だけ検出した 1 例は菌消失、他の *E. coli*, *Prot. morgani* は 2 種検出されたものは *E. coli* だけ消失した。UTI は *E. coli* による急性腎盂腎炎であるが、臨床的にも細菌学的にも有効であった。

これらの症例に対する 1 日投与量は 2~4g で 2 回に分けて点滴あるいは静注で投与した。

副作用は臨床的にも投与前後諸検査においても異常を認めたものはなかった。

本剤の呼吸器感染症に対する効果が低率であったことから RTI に投与する際には起炎菌、宿主の状態を考慮して適応をきめると同時に、投与量、投与日数についても考慮すべきであろう。

### 380. Cefotaxime の基礎的臨床的研究

島田 馨・佐藤京子・相松孝思

東京都養育院付属病院内科

$\beta$ -lactamase 抵抗性の新合成 Cephalosporin 系抗生剤である Cefotaxime について *Bacteroides* に対する抗菌力、臨床効果、副作用の検討を行った。

臨床分離の *Bacteroides fragilis* ss *fragilis* 28 株、*Bacteroides fragilis* ss *thetaitaomicron* 12 株、*Bacteroides fragilis* ss *vulgatus* 5 株に対する Cefotaxime の MIC を化療標準法で測定した。MIC 値は接種菌量の影響を受けた。MIC<sub>50</sub> (被検株の 50% の発育阻止を示す濃度) は *B. fragilis* ss *fragilis*  $10^8/\text{ml}$  菌液接種で  $3.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $10^9/\text{ml}$  菌液接種で  $25 \mu\text{g/ml}$  であり、*B. fragilis* ss *thetaitaomicron*  $10^8/\text{ml}$  菌液接種では  $25 \mu\text{g/ml}$ 、 $10^9/\text{ml}$  菌液接種では  $50 \mu\text{g/ml}$  であった。検討株数の少ない *B. fragilis* ss *vulgatus* でも  $10^8/\text{ml}$  より  $10^9/\text{ml}$  接種が高い MIC を示す傾向がうかがわれた (MIC  $10^8/\text{ml}$ :  $0.8 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^9/\text{ml}$ :  $0.8 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ )。

臨床例の対象は 72~92 才までの 5 例で内訳は肺炎 2 例、慢性気管支炎 1 例、敗血症 1 例、尿路感染症 1 例である。Cefotaxime 2g、敗血症 1 例には 4g 1 日 2 回、5~23 日間、筋注ないしは静脈内投与を行った。

臨床効果は、肺炎 1 例 (*Klebsiella*)、慢性気管支炎 1 例 (*H. influenzae*, *Ps. aeruginosa*) には著効、肺炎 1 例、尿路感染症 1 例 (*Enterococcus*, *r-streptococcus*) には有効、敗血症 1 例 (*Serratia*) にはやや有効であった。全例とも皮内反応は陰性であり、自他覚的に副作用は認められなかった。

### 381. Cefotaxime (HR 756) の呼吸器感染症に対する使用経験

可部順三郎・石橋弘義・渡辺哲造  
鈴木英子・東谷万智子

国立病院医療センター呼吸器科

Cefotaxime はグラム陽性・陰性菌に対して広範な抗菌作用を有し、 $\beta$ -lactamase に安定な新しい半合成セファロスポリンで、その作用は殺菌的であるとされる。

われわれは今回本剤を4例の呼吸器感染症に使用する機会を得たのでその成績を報告する。

症例 1. 39 才の女子、慢性肺炎で、5カ月前咳、痰をもって発病、近医で気管支肺炎として約2カ月種々の抗生物質投与を受けたが症状が完全にとれず、そのまま放置していた。最近咳、痰、発熱、体重減少などの症状の増悪を呈したため当科受診。発熱 38.5°C、右下葉の肺炎像、末梢性無気肺、胸水貯留を認め、白血球数 22,900、赤沈 131 mm/h、喀痰培養により *Klebsiella pneumoniae* が検出された。本剤 1g 点滴、0.5g 2回筋注計 1日 2g を9日間投与し、解熱、白血球減少、赤沈改善がみられ、*Klebsiella* も消失した。X-P 像の改善ははかばかしくなかったが、本剤のような難治性呼吸器感染症にはより長期間投与すべきであったと思われる。

症例 2. 27 才女性、急性肺炎、喀痰培養により *Str. pneumoniae* を検出、1g 静注、1g 筋注 1日計 2g 10日間投与し、経過順調で肺炎菌消失し、X-P 上の肺炎陰影もみられなくなった。

症例 3. 50 才男子、毎日 150~250 ml と大量の膿性痰を喀出、呼吸不全を呈する重症慢性気管支炎である。セフロキシム、アンピシリン (それぞれ 3g/日) 投与ではいずれも奏効しなかった。喀痰からは *H. influenzae* が培養されている。2g 点滴、0.5g 筋注、計 1日 2.5g 8日間投与し、インフルエンザ桿菌は消失したが緑膿菌が出現して来たため投与中止した。その後、緑膿菌も検出できなくなった。痰量に著変なく、X-P 像も変化がみられなかった。

症例 4. 73 才女子、2カ月前から肺炎様症状を呈し、なかなか軽快しないため当科へ受診した。X-P 上右中肺野に浸潤影を認め、本剤 2g 点滴、1g 筋注し3日間投与した。気管支鏡検査により結核菌を検出したため本剤の投与を中止した。

以上4症例に1日 2~3g、8~13日間投与したが何ら副作用はみられなかった。効果は、とくに *Klebsiella pneumoniae* による慢性経過をとった難治性肺炎に奏効した症例が目された。

### 382. 呼吸器感染症 10 例における Cefotaxime (HR 756) の治療効果

谷本普一\*・中田紘一郎\*・守永真一\*  
岡野 弘\*\*・滝沢正子\*\*

\* 虎の門病院 呼吸器科

\*\* 同 細菌検査室

研究目的:

呼吸器感染症における Cefotaxime の治療効果、投与量、副作用などを検討する。

対象患者:

急性肺炎 1例、気道感染症 9例で、後者の基礎疾患は気管支拡張症 3例、びまん性汎細気管支炎 2例、気管支喘息 2例、慢性肺気腫、びまん性間質性肺炎各 1例である。

性別は男女 8例、女性 2例で、年齢は 31 才から 73 才まで平均年齢は 53.3 才である。

研究方法:

Cefotaxime 1~2g を 5% ブドウ糖 100ml に溶解し、60 分間で点滴静注し、これを 1日 2回施行した。投与日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、2日で中止した 1例を除き 3~30 日間、平均 16.1 日であった。

成績:

2日で投与中止により判定不能の 1例を除き、急性肺炎 1例は有効、気道感染症 8例中著効 1例、有効 4例、無効 3例であった。

全例をまとめると、有効例以上 6例で有効率 66.7% 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 5例あり、その治療成績は *H. influenzae* は 3例全例とも有効 (うち著効 1例)、*P. aeruginosa* および *A. xylosoxidans* 各 1例いずれも無効であった。

本剤の投与量についての検討では、6症例が 1回 2g 1日 4g の投与で、4症例が 1回 1g 1日 2g の投与であったが、効果の差は起炎菌による差であった。すなわち、1回 1g の投与でも、気道感染症、急性肺炎はいずれも有効であり、症例 1と 7は、いずれもびまん性汎細気管支炎で、*H. influenzae* 感染であったが、いずれも有効であり、しかも 1g の例では著効であった。

副作用:

1例に投与 15 日目の発熱、もう 1例に投与 2日目の発疹を認めているが、投与中止により 1~2日 で自然軽快している。その他の血液、生化学検査に異常値をきたしたものはなかった。

### 383. Cefotaxime (HR 756) に関する基礎的臨床的検討

真下 啓明  
東京厚生年金病院

国井 乙彦・深谷 一太  
東大医科研内科

新しいセファロsporin系抗生物質 HR 756 について行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倍希釈接種時の MIC の差は少なかった。緑膿菌に対する MIC は 6.3~400 µg/ml に分布したのに対し、その他の諸菌に対する MIC は 0.25~1.6 µg/ml に大部分が分布し、すぐれた抗菌力が示された。大腸菌とクレブシエラについて CEZ との間 MIC の相関をみると明らかに本剤の抗菌力が優れていることが示された。

健康成人男子に本剤 500 mg, 1 g 筋注, 500 mg, 1 g one shot 静注, 1 g, 2 g を2時間かけて点滴静注した。また 500 mg 1日2回, 2日半筋注, 1 g および 2 g をそれぞれ1日2回点滴静注した各群について血中濃度および尿中排泄を Bioassay により測定した。同時に高速液体クロマトグラフィによる測定を行って比較したが、両者はほぼ一致した数値を示した。半減期は 45~60 分の範囲にあり、24時間尿中排泄率は 60~70% 程度であった。

薄層クロマトグラフィおよび高速液体クロマトグラフィにより本剤静注後のヒト尿について HR 756 とその desacetyl 体の分離定量を行った。薄層法では静注後 2, 4, 6 時間できわめて淡い desacetyl 体を認め、バイオオートグラフィでは HR 756 の阻止円だけを認めた。高速法では明らかに両者を分離定量し得、2, 4 時間尿では代謝物を認めたが原体が多く、6時間尿では代謝物の比率が原体より大となった。

臨床的には2例に使用した。第1例はエンテロバクターによる慢性腎盂腎炎で、本剤1日2gを9日間点滴静注し有効であった。MIC は原液接種で 50, 100 倍希釈液接種で 3.1 µg/ml であった。第2例は白血病治療中、胸部陰影・発熱をみとめたので本剤1日2g 2日間、次いで4g 3日間間いたが不変で、無効とした。両例とも副作用をみとめなかった。

### 384. Cefotaxime (HR 756) に関する臨床的検討

山岡 澄夫・真下 啓明  
東京厚生年金病院内科

肺炎2例、腎盂腎炎2例、肝膿瘍1例、胆道炎2例の計7例に Cefotaxime を投与し、その効果と副作用について検討した。投与法は 5% ブドウ糖 250 ml に Cefotaxime 2 g を溶解し1時間で点滴静注した。投与量は1日 2~6 g で、投与期間は 15~20 日(総投与量は 36~79 g)であった。結果は臨床的有効5例、無効2例、細菌学的有効3例、無効2例、不明2例であった。副作用として発疹を1例に、GOT, GPT の軽度上昇を他の1例に認めた。

### 385. Cefotaxime (HR 756) に対する基礎的・臨床的検討

富岡 一・小林 芳夫  
慶応義塾大学中央検査部

小沢 幸雄・山上 恵一  
同 内科

(目的) 新しく開発された Cephalosporin 系抗生剤である cefotaxime について基礎的、臨床的検討を加えた。

(実験材料、方法および対象症例) 1977年から78年にかけて慶応義塾大学病院中検細菌において血液培養検体から分離、同定した *E. coli* 22株, *K. pneumoniae* 22株, *E. cloacae* 12株, *P. aeruginosa* 23株および *S. marcescens* 10株に対する本剤の最小発育阻止濃度(MIC)を化療標準法に従い測定した。また1975年から78年にかけて血液培養検体から分離、同定した *P. aeruginosa* 27株に対する本剤と aminoglycoside 系抗生剤の併用効果についても検討した。接種菌液は Bacto heart infusion broth による1昼夜培養菌液の P. B. S. による 100 倍希釈菌液を用いた。

慶応病院内科に入院中の7名の患者に本剤を投与した。投与量は1日量 2g~4g で年齢、症状に応じ投与量を決定した。

(結果) *E. coli* 22株に対する本剤の MIC は 0.0125~0.1 µg/ml に分布し、11株に対し 0.1 µg/ml で、CEZ, CTM, CMZ より優れた抗菌力であった。*K. pneumoniae* 22株に対する本剤の MIC も 0.0125~0.39 µg/ml で、17株に対し 0.05 µg/ml の MIC を示し、CEZ, CTM, CMZ より優れた抗菌力であった。*E. cloacae* に対する本剤の MIC は7株に対し 0.05~0.39 µg/ml, 残

る5株に対しては1.56~200 µg/mlであり、SBPC、TIPCより優れた抗菌力であった。*S. marcescens*に対する本剤の抗菌力もSBPC、TIPCより優れており、10株中5株に0.2~0.39 µg/ml、2株に1.56~3.13 µg/ml、残る3株に1.25~25 µg/mlのMICであった。Cefotaximeの本菌に対する抗菌力はCTM、CMZよりも優れていた。23株の*P. aeruginosa*に対する本剤のMICは6.25~400 µg/mlで、そのうち16株に対し12.5~50 µg/mlで、TIPCとはほぼ同等、SBPCよりやや優れた抗菌力であった。

またAminoglycoside系抗生剤と本剤の*P. aeruginosa*に対する併用効果を比較検討した結果、DKBのほうがGMより優れている傾向を認めた。

次にDKBと*P. aeruginosa*に対する併用効果をTIPCと比較した。DKBと本剤のCombination Indexが6以上、すなわち明らかな相乗作用を認めた株は27株中19株(70.4%)であるのに対し、DKBとTIPCとの場合は14株(51.9%)にすぎず、DKBとの間に本剤のほうがTIPCより*P. aeruginosa*に対し優れた併用効果を示した。

急性腎盂腎炎4例、膀胱炎1例、不明熱2例の計7例に本剤を投与し、5例に有効、急性腎盂腎炎1例にやや有効、不明熱1例に無効であった。副作用としては無効例1例に嘔気を認めた以外、他に特記すべきものは認めなかった。

(考案) *in vitro*, *in vivo*の成績から本剤は期待できる抗生物質と思われるが、*P. aeruginosa*に対してはAminoglycosideとの併用が望ましいと思われた。

### 386. Cefotaxime (HR 756) の内科領域における治療経験

進藤邦彦・伊藤 章・福島孝吉  
横浜市立大学医学部第一内科学教室

神 永 陽 一 郎  
同 中央検査室

HR 756 は新半合成セファロsporinで広範囲の抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性菌に対してはcefazolinと同等、グラム陰性菌に対しては、Cefazolinの10~100倍の抗菌作用があると言われている。とくに従来のセファロsporin系抗生剤が無効のIndole陽性*Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, さらには緑膿菌に対しても強い抗菌作用を有し、β-lactamaseに安定性が高く既存のセファロsporin剤耐性菌にも強い抗菌作用を示すと言われる。

今回本剤を臨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、臨床検査値への影響について検討すると共に、臨床分離株の各種抗生剤についてのMICを検討した。

臨床分離の*E. coli* 21株、*S. marcescens* 20株、*K. pneumoniae* 19株、*E. cloacae* 20株、*P. 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<sup>6</sup>/mlでHR 756の他にCEZ、T-1551、SU-107についてもMICを測定した。また、当院内入院中の各種感染症患者13名に本剤を投与し、治療効果、細菌学的効果、副作用についても検討した。さらに可能な限り本剤投与前後のGOT、GPT、Al-P、BUN、血清Cr.についても検査した。

#### 成績

HR 756は*E. coli*, *K. pneumoniae*全株に0.39 µg/ml以下のMICを示し、T-1551に対しては、*E. coli*, *K. pneumoniae*共に25 µg/ml以下で、CEZが3.13 µg/ml以上と比べるとはるかに良好な感受性を示している。*Serratia*に対してもT-1551より2~3段階すぐれており、*P. aeruginosa*に対しては逆にT-1551のほうがHR 756より1~2段階優れている。*E. cloacae*に対してはほぼ同程度である。

臨床的には肺膿瘍1例、不明熱2例、敗血症、SBE 2例、肺炎1例、気管支拡張症2例、急性腎盂腎炎2例、胆道感染症1例、慢性気管支炎1例の計13例に本剤を投与した。

内訳は男5例、女8例で、32才から73才までに亘っている。投与期間は筋注2例、静注3例、点滴静注8例で、投与期間は最短期間3日、最長20日間に及び、筋注例は1日1g、静注例は1日2g、点滴例では1日2~4gを2回に分けて投与した。

検出菌としては、血液中から*E. coli* 1例、尿中から*Candida albicans* A、喀痰中から緑膿菌2例、*E. coli*, *S. aureus*, *Candida albicans*の混合感染例1例が認められたが、他は検体から菌を検出できなかった。臨床的には有効9例、無効3例、不明1例で有効率69.2%であった。

副作用としては、投与前後の臨床検査値から明らかに本剤によるものと思われる異常値は認められなかった。

さらに本剤投与に先立って施行した皮内テストでは全例陰性であった。

### 387. Cefotaxime (HR 756) に関する臨床検討

松岡康夫・関口繁男・河野通律  
東 冬彦・入交昭一郎・藤森一平  
川崎市立川崎病院内科

新しく開発された Cephalosporin 系の抗生剤, HR 756 を尿路感染症, 呼吸器感染症, 胆道感染症に投与し, その臨床効果, 副作用について検討したので報告する。

#### 対象ならびに方法

対象は昭和 53 年 7 月から 12 月までに当院へ入院した患者, 男 2 例, 女 10 例の合計 12 例, 年齢は 19 才から 75 才に亘り, 3 例を除き基礎疾患を有していた。疾患は急性腎盂腎炎 5 例, 肺炎 4 例, 胆嚢炎 3 例であった。

投与方法は静注 6 例, 点滴静注 4 例, 筋注 2 例, 投与量は 1 日量 2 g から 4 g であった。投与期間は 5 日から 17 日に亘り平均 9.3 日であった。

効果判定は, 自覚所見, 胸部レ線所見, 臨床検査所見等から有効, やや有効, 無効と判定した。

#### 結果

原因菌について, 急性腎盂腎炎 5 例では, *E. coli* 2 例, *S. viridans* 1 例, *Enterobacter* 1 例, *P. vulgaris* 1 例が検出され, 肺炎 4 例では *E. cloacae* 1 例が検出され, その他は不明であった。

胆嚢炎 3 例では *E. coli* 1 例, *K. pneumoniae* 1 例が検出され不明 1 例であった。

臨床効果は, 有効 9 例, やや有効 2 例, 無効 1 例であった。

疾患別の有効例では急性腎盂腎炎 5 例中 4 例に有効, 1 例がやや有効であった。肺炎では 4 例中 2 例に有効, 1 例にやや有効, 1 例に無効であった。胆嚢炎の 3 例では全例有効であった。

#### 副作用

3 例に認められた。1 例は HR 756 投与 6 日目に GPT が上昇 (12→70) したが中止後改善した。1 例は 5 日目から軀幹部に掻痒感を伴った皮疹, 好酸球増多を認めたが中止後軽快している。残る 1 例は 7 日目頃から手足のシビレ感を訴えたが中止後軽快した。

投与前後の末梢血, 腎機能検査では明らかな異常は認めなかった。肝機能検査では上記 1 例を除き異常は認めなかった。

#### まとめ

各種感染症 12 例に対し HR 756 を投与し, 有効 9 例, やや有効 2 例, 無効 1 例, 有効率 75% の成績を得

た。疾患別にみると急性腎盂炎 5 例中 4 例, 肺炎 4 例中 2 例, 胆嚢炎 3 例に有効であった。

副作用は 3 例 (25%) に認められたが軽微で投与後すみやかに改善した。

### 388. Cefotaxime の臨床効果と腎毒性について

武田 元・田中 容・庭山昌俊  
岩永守登・蒲沢知子・和田光一  
木下廣民

新潟大学第二内科

私共は新しいセファロスポリン系抗生物質である Cefotaxime の臨床効果と家兎における腎毒性について検討したので, その成績を報告する。

#### I. 臨床効果

膿窩性扁桃炎 1 例, 汎細気管支炎 1 例, 感染を伴う気管支拡張症 1 例, 基礎疾患のない肺炎 4 例, 種々の基礎疾患を伴う肺炎 8 例, 肺化膿症 1 例, 腎盂腎炎 4 例, 膀胱炎 1 例, 胆道感染 1 例, 蜂窩織炎 1 例の計 23 例に Cefotaxime の投与を試みた。

Cefotaxime の 1 日投与量は 1~6 g, 投与期間は 5~41 日, Cefotaxime 無効例は基礎疾患を伴う肺炎の 2 例だけで, 判定不能 1 例があった。すなわち, 23 例中 20 例に有効で, 有効率は 87% と高率を示し, 副作用は GOT, GPT の軽度上昇を認めた 1 例だけであった。

#### II. 家兎における腎毒性

3羽の家兎を 1 群とし, 1) Cefotaxime 500 mg/kg/日静注群, 2) cefotaxime 500 mg/kg/日と sisomicin 50 mg/kg/日の併用群, 3) sisomicin 50 mg/kg/日筋注群の 3 群に分け, 10 日間連続注射し, その腎障害の程度を調べた。3 群共に蛋白尿や血尿をほとんど認めず, 血清クレアチニンの上昇も全くみなかった。しかし, 10 日間注射後の腎組織では, 1), 3) の単独注射群はほとんど異常を認めなかったのに対して, 2) の併用群はところどころの近位尿細管上皮細胞に空胞化と腫大を認めた。

以上の実験成績から, 1) cefotaxime は少なくとも cephaloridine よりも腎毒性の低いことが明らかとなった。cephaloridine 500 mg/kg/日, 5 日間の静注では, 血清クレアチニンは著明に上昇し, その腎組織像では, 近位尿細管上皮細胞の腫大と壊死がみられた。2) cefotaxime と sisomicin の併用により腎障害の増強することが判明した。

以上の結果, cefotaxime は臨床的に極めて有用性の高い抗生物質であろうと推察された。

## 389. Cefotaxime (HR 756) の使用経験

鈴木康稔・山作房之輔  
水原郷病院内科

新合成セファロスポリン剤である Cefotaxime を水原郷病院入院の患者 11 名に用い、臨床効果を検討した。

成績：胆のう炎の 2 例はいずれも起炎菌が不明であるが、1 例は 1g を 1 日 3 回筋注で使用、2 例目ははじめ 1g を 1 日 3 回筋注で、少し軽快してからは 1g を 1 日 2 回筋注で使用し、いずれも有効であった。

肺炎の 1 例は基礎疾患として慢性腸閉塞があるため白血球数、CRP 等での判定は困難であったので、レ線像を指標としたが、1 日 2g ずつ計 52g の投与で有効と判定した。

肺化膿症の 1 例は、入院当初は肺穿刺液から嫌気性菌と *E. coli* が証明されたので CLM+DKB により治療を行なったが、2 週間後の肺穿刺液から *Prot. morgani* と *Klebsiella* が証明されたので菌交代現象と考え本薬剤に変更する。1 日 2g ずつ 42 日間使用し計 84g に達したが肺陰影は非常に良く吸収され有効とした。

尿路感染症は 7 例あるが、その内訳は無症候性細菌尿が 2 例あり、残りの 5 例は急性腎盂腎炎であった。基礎疾患としては脳血管障害 4 例、パーキンソン氏病 1 例、胃癌 1 例で、基礎疾患のないものも 1 例あった。起炎菌は *Prot. morgani* 1 例、*Prot. vulgaris* 1 例、*E. coli* 2 例、*Ps. aeruginosa* 1 例、*Klebsiella* 1 例、不明 1 例で、*Ps. aeruginosa* の 1 例は無効であったが、*E. coli* の 1 例はやや有効で、残りの 5 例はいずれも有効であった。

以上 11 例を総合すると、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 1 例という成績で、やや有効を無効に含めると有効率は 81% であった。また副作用については検査した範囲内で、血液・肝・腎ともに異常を認めたものはなかった。

## 390. Cefotaxime (HR 756) に関する臨床的研究

青木信樹・関根 理・薄田芳丸  
若林伸人\*・林 静一\*・渡辺京子\*\*  
信楽園病院内科  
同 薬剤科\*  
同 検査科\*\*

Cefotaxime の腎機能障害患者の血中濃度を測定し、また 13 例の感染症患者に本剤を使用し臨床効果について検討したので報告する。

## I. 腎機能障害者の血中濃度

クレアチニン・クリアランス (以下 Ccr.) 77 ml/min, 44 ml/min, 40 ml/min, 25 ml/min, 24 ml/min, 9 ml/min の患者各 1 例と、Ccr. <5 ml/min の慢性腎不全患者の非透析日 2 例、透析日 2 例について、HR 756 1,000 mg を one shot 静注し、静注前、静注後 1, 2, 4, 6, 24 時間 (透析日例の場合 2, 4, 6, 8, 24 時間後) の血中濃度を測定した。

方法は *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする菌層 Cup 法で行い、標準曲線は Moni-trol I により作成した。

全例、血中濃度の peak は静注 1 時間後にあり (ただし透析日 2 例は 2 時間後)、腎機能軽度障害患者の peak 値は、Ccr. 77 ml/min では 14 μg/ml, 24 ml/min~44 ml/min 4 例の平均は 35 μg/ml であり、血中濃度はその後比較的すみやかに低下して 24 時間後には全く検出されない。腎機能障害が高度になるにつれ peak 値も上昇し、慢性腎不全患者では平均 50 μg/ml と高く、血中濃度の低下は緩徐で 24 時間後でも平均 2.2 μg/ml である。また、透析日例と非透析日例を比較すると、透析日例のほうが濃度低下が促進されるが顕著な差は認めなかった。

## II. 臨床成績

## 1. 対象

31 才から 87 才までの男性 8 例、女性 5 例の計 13 例で、呼吸器感染症 11 例、尿路感染症 2 例である。

原因菌は、呼吸器感染症では、*H. influenzae* が 2 例、*Pneumococcus*, *Pseudomonas* が各 1 例で、その他は不明であった。尿路例ではそれぞれ *E. coli*, *Klebsiella* であった。

## 2. 投与量、投与方法

1 例を除き、経静脈投与で、1 回 1g または 2g を 1 日 2 回あるいは 3 回投与した。投与日数では 20 日間が最高で、投与量は 60g が最多であった。

## 3. 結果

## 1) 臨床効果

呼吸器感染症例では、著効 3 例、有効 4 例、無効 1 例、判定除外 3 例で、尿路の 2 例は有効であった。

## 2) 副作用

局所痛、発疹の出現をみたものが各 1 例あり、また、検査成績では、腎、肝、骨髄機能の異常はみられなかったが、好酸球増多が 3 例にみられた。しかし、いずれも重篤なものではなかった。

## 391. Cefotaxime (HR 756) の臨床経験

金 沢 裕

豊栄病院内科

新セファロスポリン系抗生剤 Cefotaxime を感染症例に試用し臨床の効果について検討を加えたので報告する。

治療対象は、昭和 53 年 12 月～昭和 54 年 5 月までに入院した尿路感染症 4 例、呼吸器感染症 2 例、敗血症 2 例、胆道感染症 1 例計 9 例で、うち男性 8 例、女性 1 例、年齢は 48～79 才にわたっていた。また、起炎菌を確認し得たものは 7 例で、尿路感染症の 4 例では 2 例が *E. coli*、1 例が *P. mirabilis*、1 例が *P. aeruginosa*、敗血症の 2 例では、1 例が *K. pneumoniae*、1 例がブドウ糖非發酵性グラム (-) 桿菌 (未同定)、呼吸器感染症の 2 例では、1 例が *K. pneumoniae* であった。また、胆道感染症の 1 例、呼吸器感染症の 1 例で起炎菌を確定し得なかった。

投与方法は、1 回 2～5 g、1 日 1～4 回点滴静注、投与日数は 7～29 日、総投与量は 22～390 g であった。また、そのうちの 1 例は敗血症例で 4 g×4/日、計 16 g の大量投与を行なった。

臨床成績は全例に改善がみられ、著効 6 例、有効 2 例、一時的にだけ有効 1 例であった。また、細菌学的効果においても敗血症の 1 例ブドウ糖非發酵性グラム (-) 桿菌 (未同定)、呼吸器感染症 1 例 *K. pneumoniae* を除く全例に細菌学的有効性が確められた。副作用においても 4 g×4/日、18 日間にわたる大量、長期投与例が含まれているにも拘わらず臨床的症狀はみられず、投与前後の臨床検査値の比較でも大量投与を行なった 1 例、基礎疾患として肝硬変を有する 1 例に GOT 値のわずかな上昇がみられたにすぎなかった。

以上、試用 9 例中、重篤な基礎疾患として M 蛋白を有する形質細胞性白血病の 1 例に併発した敗血症例を除いてすべてに本剤の有効性が明らかであった。とくに、*Klebsiella* 感染に最近セファロスポリン剤が大量投与可能のため比較的有効とされているが、本剤が従来の CEZ を含むセファロスポリン剤と比べさらに強い抗 *Klebsiella* 作用を有することが *in vitro* で、また臨床的にも有効性が確められた。但し、敗血症例において 4 g×3/日から 4 g×4/日に増やして初めて臨床効果が得られたことは、本剤の半減期がセファロスポリン剤中でも短い傾向にあることを考慮すればその強い抗菌力を臨床的にいかすためには投与方法について常に充分な考慮を払う必要があると思われた。また、副作用がほとんどみられな

ったことは、本剤がセファロスポリン剤の 1 つとして将来の有用性が大きく期待される。

## 392. Cefotaxime (HR 756) の基礎的臨床的検討

大 山 毅・金本美智子

松田 正毅・清水 隆作

富山県立中央病院内科

Cefotaxime (HR 756) は従来のセファロスポリン剤に比ベグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示し、 $\beta$ -lactamase に対しても安定な半合成セファロスポリン系抗生剤として開発された。今回、我々は Cefotaxime (HR 756) の基礎的臨床的検討を行ったので報告する。

基礎的検討として臨床分離の各種細菌 179 株について Cefotaxime (HR 756) の MIC を日本化学療法学会標準法に従い測定し、同時に行なった CEZ、CET および CER のそれと比較した。その結果、Cefotaxime (HR 756) の MIC は *E. coli* 20 株に対して  $\leq 0.2 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ 、*Citrobacter* 10 株では 6 株が  $\leq 0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、他の 4 株は  $1.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$  に分布し、*Klebsiella* 21 株では全株が  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  を示し、*Enterobacter* 16 株は  $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、*Serratia* 6 株では  $\leq 0.2 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  の分布を示した。

*Ps. aeruginosa* 24 株に対しては  $0.78 \sim >100 \mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークは  $6.25 \mu\text{g/ml}$  を示した。また *Prot. vulgaris* 11 株では  $\leq 0.2 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ 、*Prot. mirabilis* 14 株では全株が  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、*Prot. morgani* 13 株では  $\leq 0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 、*Prot. rettgeri* 8 株では全株が  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  を示した。以上の成績は CEZ、CET および CER のいずれよりも Cefotaxime (HR 756) の MIC は優れていた。

臨床成績では呼吸器感染症 15 例、胆道感染症 1 例、尿路感染症 5 例の計 21 例に本剤を 1 日 2 g から 4 g を 2 回に分けて 1 日から 17 日間使用し、判定不能の 1 例の呼吸器感染症を除いた成績は呼吸器感染症では 14 例中 10 例 (71.4%)、胆道感染症、尿路感染症では全例に有効以上の成績を得た。

副作用としては 1 例には発疹、1 例にはエオジン細胞の増多、1 例にはエオジン細胞の増多と GOT、GPT および AI-P の上昇がみられた。しかし本剤の投与を中止するには至らなかった。

### 393. Cefotaxime (HR 756) にかんする臨床的検討

山本俊幸・森 幸三・加藤純一  
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、新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質である Cefotaxime について内科領域における感染症に使用し、検討した結果について報告する。

対象患者は各種基礎疾患に合併した肺炎5例、胆道感染症を強く疑われた不明熱を含む胆道感染症2例および肝硬変症、肺結核を基礎疾患にもつ不明熱1例の計8症例である。すべて男性であり、年齢は21才から74才で平均58.6才であった。

投与量、投与方法および投与期間は、その殆どどの症例では1回1g、1日2回、ブドウ糖液あるいは電解質液250mlないし500mlに溶解の上、点滴静脈内投与がなされ、点滴時間は1ないし2時間である。投与期間は極めて重症で1回投与後翌日に呼吸不全で死亡した症例を除くと5日から30日であり、平均13.7日であった。また、1例では1回2g、1日2回投与を行い、改善をみたのち1回1g、1日2回に減量し、他の1例で1回1g、1日2回のを途中から1日1回に減量した症例もある。なお、投与開始前の皮内反応は全例に行ないすべて陰性であった。また、皮内反応が陽性のために投与を行なわなかった症例もなかった。

以上、8症例に使用した結果、著効1例、有効3例、やや有効1例、無効1例、判定不能2例の成績を得た。判定不能とした2例の内1例は前述の右肺癌にて全副切除後の右膿胸に左肺炎を合併し、極めて重症で本剤1回投与翌日に呼吸不全にて死亡した症例であり、他の1例は脳梗塞・心筋梗塞に肺炎を合併したもので本剤投与4日目に頭部CTスキャンが行なわれ、その翌日に発疹ならびに好酸球増多(2%→30%)が出現し、投与を中止したものである。

副作用としては判定不能の1例に発疹および好酸球増多を認めたが、前日のCTスキャンにおいて造影剤の投与がなされており、本剤によるものか否かは不明である。その他の症例では自覚的な異常はみられなかった。臨床検査値の異常については2例に好酸球増多(13%→26%→9%, 5%→7%→15%)がみられ、1例に一過性のGOTの上昇(28→52→27)が認められた。なお、好酸球増多の第1例は本剤投与前に既に好酸球増多が認められ、投与終了後も10%~20%の増多が残存しているた

め本剤が直接影響したか否かについては不明である。

### 394. Cefotaxime (HR 756) の臨床効果の検討

沢田博義・小川一也・内野治人  
京都大学第一内科  
矢切良穂  
倉敷中央病院内科  
杉本智惟子・島田 恒治  
島田市民病院内科

Cefotaxime は、西独ヘキスト社、仏ルセル社で協同開発された新セファロスポリン系薬剤で、広範囲に抗菌スペクトラムを有するだけでなく、 $\beta$ -lactamase に対する安定性が高いため、多剤耐性菌にも殺菌作用を保持していることが報告されている。

私共は最近、本剤の供与をヘキスト社から受け、一般感染症や血液癌の経過中にみられる重症感染患者に投与する機会を得たのでその治療効果について報告する。

#### (1) 対象および投与方法

京大第一内科、及びその関連病院に入院し感染症を有した16例に皮内テスト陰性を確認したのち、本剤をi.v.あるいはd.i.にて投与した。投与患者の性別は男11例、女5例であり、年齢は28才から83才に及んでいる。

投与方法として1日量2gを2回に分割し、それぞれ20mlの生理食塩液に溶解しゆっくり静注(5分間)する方法を標準としたが、4g~7g/day投与の患者では2gを5%ブドウ糖液500mlに溶解し2時間をかけて1日2回点滴静注する方法を用い、あるいは静注と併用した。投与量は1日量最低1g、最高7g、投与日数は4日から24日、投与総量は16gから108gである。本剤の治療効果については、著効(Excellent, Eと略)、有効(Good, Gと略)、やや有効(Fair, Fと略)、無効(Poor, Pと略)、効果判定不能(NEV)に分け観察した。

#### (2) 臨床効果

16例の投与患者に対する臨床効果は全体としてE6例、G4例、F3例、P2例、NEV1例であった。感染臓器別にみると、本剤は腎、尿路感染症、敗血症、手術後化膿症等にはきわめて良い効果を示したが、肺感染症6例にはE1例、G3例、F1例、P1例、また、不明熱2例には、F1例、NEV1例であった。感染菌別みると *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia*, *Streptococcus*, *D. pneumoniae* 等による感染に対し、著効ある

いは有効であったが、*Bacteroides*, *Acinetobacter* による感染に対しては無効であった。また、菌不明に対しては E 1 例, G 1 例, NEV 1 例であった。Ps. による感染症に対しては 4 g/day の投与では効果が得られず, 7 g 投与で初めて著効を示した症例を経験したので, 他の感染症より本剤を大量に投与する必要がある印象を得た。なお血液癌に合併する重症感染症 6 例に対しては本剤は E 2 例, G 2 例, F 1 例, NEV 1 例であった。

### (3) 副作用

本剤投与前後で血液学的, 生化学的検査をおこなったが, 肝機能, 腎機能に本剤によると思われる異常を認めない症例はなかった。

また, 本剤による皮膚, 発熱, 静脈炎は観察されなかった。

### (考案)

Cefotaxime は血液癌に合併する感染症, 一般感染症の治療に有用である。

## 395. Cefotaxime (HR 756) に関する基礎的, 臨床的研究

大久保 滉・岡本 緩子・右馬 文彦

上田 良弘・前原 敬悟

関西医科大学第 1 内科

目的: 新しい Cephalosporin 剤である Cefotaxime はユニークな構造を有し,  $\beta$ -lactamase に安定なものとされている。われわれはこれについて基礎的, 臨床的に検討したので報告する。

方法: 抗菌性検討については臨床分離のグラム陽性および陰性菌の Cefotaxime に対する MIC を測定し, 他の Cephalosporin 剤 (CET, CEZ, CMD) のそれと比較した。

臨床的検討については肺炎 2 例, その他の気道感染症 3 例, 尿路感染症 7 例, 胆道感染症 1 例の計 13 例に 1 回 1~2 g の点滴静注を 1 日 2 回行った。投与期間は 4~10 日間である。なお 1 例だけ 1 回 0.5 g 1 日 2 回投与の例があるが, これは腎機能障害に伴った膀胱炎である。

結果: 1) 感染性検査成績:

*S. aureus* 15 株の Cefotaxime に対する MIC はほとんどが 0.2~6.2  $\mu\text{g/ml}$  にあるが 1 部が 50  $\mu\text{g/ml}$  で, CET, CEZ, および CMD よりやや劣っていた。

*E. coli* 20 株に対する MIC は殆どどの株が 0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下にあり, 対象とした Cephalosporin 剤のうちもっともすぐれていた。*K. pneumoniae* 13 株の Cefotaxime に対する MIC は 0.1~0.4  $\mu\text{g/ml}$  と 50  $\mu\text{g/ml}$  との 2 群

に分かれた。相関関係でみると他の Cephalosporin 剤より非常にすぐれている株が多いが, 交叉耐性株も 1~2 株あった。

*P. mirabilis* 18 株のうち 2 株が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性であるが, 他はすべて 1.6  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。*Ps. aeruginosa* 19 株の MIC は 0.8~100  $\mu\text{g/ml}$  にあった。*S. marcescens* 27 株の MIC は 0.2~100  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### 2) 臨床使用成績:

単純な気管支炎の 1 例では著効であったが, 起炎菌不明の肺炎の 1 例には無効であった。効果判定不能としたのが 2 例あり, うち 1 例は肺癌に *E. coli* の感染を伴ったと考えられる例で, 本剤投与により *E. coli* は消失したが, 肺線維症の症候が前景に立ち, 臨床効果の判定は困難であった。他の 1 例は高令で *E. coli* および *P. mirabilis* が尿から検出され, やがて血液からも *E. coli* が検出され, 衰弱のため死亡し, 効果判定不能であった。急性前骨髄球性白血病に併発した尿路感染 (*K. pneumoniae*+*Ps. cepacia*) の例と胆石に伴った胆管炎 (*E. coli*) の例は無効であった。有効と判定したのは 6 例で少ないようであるが, 高血圧, 腎障害に併発した尿路感染, 肺気腫合併気管支炎, レックリングハウゼン氏病と腎水腫に合併した腎盂炎, 子宮癌に合併した尿路感染, 片麻痺に併発した尿路感染, 脳動脈硬化症をもつ慢性胆嚢炎など, 元来難治性の疾患に効果を見とめている。なお, 肺炎の 1 例に投与後 2 日目から下痢をきたして中止した以外, 臨床症状および検査に本剤使用による副作用はみとめられなかった。

## 396. Cefotaxime (HR 756) にかんする基礎的ならびに臨床的研究

三木 文雄・久保 研二・高松 健次

河野 雅和・塩田 憲三

大阪市立大学第一内科

Cefotaxime, Sodium 7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino]-acetamido cephalosporanate 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: 諸種の病巣から分離した *S. aureus* 31 株, *E. coli* 31 株, *Klebsiella* 26 株, *P. mirabilis* 30 株, *P. vulgaris* 15 株, *P. aeruginosa* 30 株の HR-756 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 倍稀釈液接種の 2

段階とした。本法により測定した標準菌株, *S. aureus*, 209 PJC に対する Cefotaxime の MIC は原液接種で 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , 100 倍希釈液接種で 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , *E. coli*, NIHJC-2 に対する Cefotaxime の MIC は原液接種, 100 倍希釈液接種ともに 0.1  $\mu\text{g/ml}$  またはそれ以下である。

低接種菌量における臨床分離菌の Cefotaxime と CEZ に対する感受性分布のピークは, *S. aureus* では 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , *E. coli* では 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下と 3.12  $\mu\text{g/ml}$ , *Klebsiella* では 0.1  $\mu\text{g/ml}$  と 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , *P. mirabilis* では 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下と 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , *P. vulgaris* では 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下と 100  $\mu\text{g/ml}$  以上にそれぞれ認められ, *P. aeruginosa* の Cefotaxime に対する感受性分布のピークは 12.5  $\mu\text{g/ml}$  に認められた。以上のように *S. aureus* に対する Cefotaxime の抗菌力は CEZ より劣るが, GNB に対する Cefotaxime の抗菌力は CEZ よりかなり強いことが認められた。

2. 吸収, 排泄: Cefotaxime 1回 2g ずつ, 1日 3回, 点滴静注(点滴時間 2時間)により継続投与中の敗血症患者における血清中濃度と尿中排泄量を *M. luteus*, ATCC 9341 を検定菌としたカップ法により測定した。血清中濃度は, 点滴前(前回の点滴終了後約 8時間経過) trace, 点滴終了直後 100  $\mu\text{g/ml}$ , 点滴終了 1時間後 18  $\mu\text{g/ml}$ , 2時間後 6.2  $\mu\text{g/ml}$ , 4時間後 0.7  $\mu\text{g/ml}$  を示し, 6時間後 trace となる。尿中へはきわめて速やかに排泄され, 点滴終了までに投与量の 51.9% が, 点滴終了 6時間後までに 78.7% が尿中に回収された。

3. 臨床成績: 敗血症 2例, 胆のう炎 1例, 腎盂腎炎 2例, 肺化膿症 1例に Cefotaxime 1日 4~6g を投与した。腎盂腎炎の 1例は有効。*E. coli* による敗血症では効果が認められたが, 副作用(赤血球, 血色素, 白血球の減少)のため投与中止し, 中止後症状の再燃をみた。他の 4例はいずれも無効に終わった。副作用として上記のように 1例に血液障害が認められた。

### 397. Cefotaxime (HR 756) の臨床的検討

清水賢一・丸山博司・辻本兵博

星ヶ丘厚生年金病院内科

#### 目的

新しい Cephalosporin 系抗生物質で,  $\beta$ -lactamase に対して安定性を有する Cefotaxime を呼吸器感染症を主とする症例に投与し, その臨床的有用性を検討した。なお, MIC が非常に小さいことから重症難治症例の入院患者を選んだ。

#### 臨床成績

症例は, 肺炎 6例, 膿胸 1例および肝膿瘍 1例の計 8例に投与した。肺炎 6例のうち細菌性 4例, PAP 1例, 検出菌不明 1例であった。このうち 5例に基礎疾患を有し, 慢性気管支炎 2例, 気管支拡張症 1例, 肺のう胞症 1例およびウツ血性心不全 1例でいずれも難治性の背景を持っていた。膿胸例は右肺の完全破壊虚脱で, レンガ色の血性膿性の悪臭の強い喀痰を多量(100~300ml)に排出していた。肝膿瘍例も Multiple focus を有する手術不能例であった。

投与方法および投与量は本剤に対して皮内反応陰性を確認しえた患者で, 1g ないし 2g を朝夕 2回点滴静注した(1例だけ 1g 点滴静注および 1g 筋注を朝夕に 1日計 4g を投与した)。投与期間は, 最短 1週間, 最長 5週間で, 総投与量は 28g~140g であった。

検出菌の確認されたもの 6例のうち細菌学的効果の認められたものは 4例 66.7% であった。このうち 3例は完全に菌消失をみたが, 1例は *Ps. aeruginosa* が 1年来検出され投与前には  $10^{4-9}$  コ/ml が認められたが, 投与 1週間後には消失し, 常在菌のみとなったが, 投与 3週間以降の喀痰には  $10^{4-7}$  コ/ml が再検出された。各症例の検出菌を検討すると,  $\beta$ -streptococcus, Peptostreptococcus, *Ps. aeruginosa*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mororganii*, *Proteus vulgaris* であった。

膿胸および肝膿瘍の症例は菌数の多少はあったが持続的に菌検出あり不変であった。

臨床的效果は, 著効 2例, 有効 2例で 8例中 4例が有効 50% であった(有効率はやや有効 3例を含めると 8例中 7例で 87.5% となる)。無効例は 1例だけで 83才の高令でウツ血性心不全が強く, 循環不全の改善が悪く著明な老人性変化のみられたもので 1週間投与で中止した。やや有効とした 3例は白血球増多, 血沈亢進の改善はみられなかったが, 熱型が 38~40℃ 台から次第に下降し, 37℃ 台となり, 自覚症状の改善も認められたものである。

副作用としては, 投与前後の検査成績から肝, 腎, 血液(好酸球増多)などの異常所見はみられず, 特記すべきものは認められなかった。なお Cefotaxime によると考えられる皮疹あるいは発熱もみられなかった。

#### 考察

私達の検討した症例は重症難治例が多かったが, 以上の結果から Cefotaxime は有用な Cephalosporin 系抗生物質であると考えられる。

### 398. Cefotaxime (HR 756) の血液疾患の感染症に対する臨床的研究

柴田弘俊・植田高彰・田窪孝行  
中村博行・園田 隆・正岡 徹  
大阪成人病センター内科

HR 756 は新しい半合成セファロスポリン製剤である。その特徴は広範囲な抗菌スペクトルを持ち、グラム陽性菌はもとよりグラム陰性菌に対しては Cefazolin の 10~100 倍の抗菌力を有し、その作用は殺菌的である。また各種  $\beta$ -lactamase に対して安定であるという特徴を有している。我々は血液疾患における重症感染症 14 例に対してこれを使用したのでその成績を報告する。

対象および投与方法：対象は血液疾患の治療中に合併した重症感染症とした。基礎疾患は急性骨髄性白血病 3 例、急性リンパ性白血病 7 例、慢性骨髄性白血病 1 例、赤白血病 1 例、悪性網膜症 1 例、肝臓癌 1 例、合計 14 例である。うち敗血症または敗血症と考えられるもの 9 例。尿路感染症 2 例、血胸 1 例、不明のもの 2 例の感染症である。起炎菌と推定された分離菌は、*Klebsiella*, *Proteus*, *Ps. aeruginosa*, *Enterobacter*, *E. coli*, *S. faecalis* 等であった。これらの症例に対する HR 756 の投与量および投与方法は、1g または 2g を 1 日 2 回または 3 回の点滴静注を行い、点滴時間は 1 時間とした。

臨床効果：臨床効果は著効 2 例、有効 5 例、無効 4 例、効果判定不能 3 例であった。以下、有効例の主なものについて述べる。

症例 1. 43 才男性、急性骨髄性白血病

DCMP による寛解導入中 40.5°C の発熱がみられた。血液培養は陰性であったが、うがい水、小便より大量の  $\alpha$ -strept. を検出した。HR 756 1g, 2 回投与後徐々に解熱し、5 日目に平熱に復し、その後完全寛解となった。

症例 2. 17 才男性、急性リンパ性白血病

EX, MTX 等により寛解維持療法中、白血球の減少 (WBC 1100, Neut. 1.6%) をきたし発熱をみた。血液培養は陰性であったが、便から *Enterobacter*, *Klebsiella* を検出した。CEZ, AMK により解熱効果がみられぬため、HR 756 を 1g, 3 回投与したところ白血球の増加とともに 5 日間に解熱した。

臨床検査成績および副作用：あらかじめ基礎疾患に対して化学療法が行なわれており、肝機能障害の既にあるものがあつたが、さらに異常高値を認めたものはなく、腎機能にも異常を認めなかった。その他の副作用として発疹等のアレルギー症状を呈したものはなく、血管痛の訴えもなかった。

考案およびまとめ：HR 756 はグラム陰性菌に対してより強力な抗菌力を有する成績が得られており、また緑膿菌に対しても治療の可能性のある MIC を有している。その上安全性の面でもすぐれ肝毒性、腎毒性が低く、さらに大量投与が可能と考えられるので、今後の治療効果が期待される。今回の我々の成績は、血液疾患を有する患者の重症感染症 14 例に対して本剤を使用し、著効 2 例、有効 5 例、無効 4 例、効果判定不能 3 例の成績を得た。副作用と考えられるものは認めなかった。

### 399. Cefotaxime (HR 756) の臨床的検討

滝下佳寛・田村正和・仁井昌彦  
香西勝人・後東俊博・螺良英郎  
徳島大学医学部第三内科

今回、我々は新しく開発された抗生物質 HR 756, すなわち Sodium-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino]-acetamido-cephalosporanate を使用する機会を得、各種感染症に用い、その臨床効果を検討したので報告する。

<対象および投与方法>

対象はいずれも当科入院患者である。合計 9 名に用いたが、そのうちの 3 名は時期を異にして 2 回用いており、したがって総症例数は 12 例である。すなわち、皮下膿瘍 1 例、尿路感染症 6 例、呼吸器感染症 5 例の計 12 例である。なお、2 例にて尿路感染症と呼吸器感染症の合併がみられたが、この場合は、主となる感染症と考えられたほうをとりあげた。年齢は 31 才~72 才で平均 59.3 才である。

投与方法は、多くは 1 回 1~2g の静注法であるが、一部では筋注法あるいは点滴静注法も用いた。投与期間は 7~36 日、平均 11 日。1 日投与量は 1~4g, 1 例当りの総投与量は 7~71g, 平均 25.4g である。

臨床効果の判定は自覚症状および細菌学的検査所見を含めた各種検査成績より行い、著効、有効および無効の 3 段階に分類した。

<臨床成績>

全症例 12 例のうち著効ないしは有効が 6 例にて認められ、有効率は 50% であった。皮下膿瘍の 1 例は著効、尿路感染症の 6 例では 3 例が著効で 3 例が無効、呼吸器感染症の 5 例では 2 例が有効で 3 例が無効であった。

主な起炎菌別にみると *E. coli* のみられた尿路感染症の 3 例はいずれも著効、*H. influenzae* のみられた呼吸器感染症の 2 例では、いずれも有効であった。一方 *P. aeruginosa* のみられた呼吸器感染症、*Enterobacter*

*cloacas* のみられた尿路感染症ではいずれも無効であった。

副作用としては 68 才、男性の皮下膿瘍の 1 例で HR 756 使用後に血清 GPT 値が、163 IU/l と上昇した。その後使用継続中に次第に減少傾向を示し、使用中止後に正常域となった。本例は基礎に Hodgkin 氏病を有しており、HR 756 使用 3 日目よりいわゆる VEMP 療法を続けていたにも拘らず HR 756 中止後に血清 GPT 値が正常化したことにより、HR 756 による副作用と考えた。

なお臨床分離菌における HR 756 の MIC に関しては現在測定中である。

#### <考察>

今回の我々の成績では、12 例中著効ないしは有効が 6 例で、有効率は 50% であった。対象となった症例の多くが感染症以外の基礎疾患を有していたことを考え合わせると、対象症例を選べば有効率はさらに優れたものとなる。

以上のことより、HR 756 は副作用等に注意して用いれば感染症に対して有用な抗生物質であると思われる。

### 400. Cefotaxime (HR 756) 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) Cefotaxime について各種臨床分離株に対する抗菌力、血清中濃度、喀痰中濃度測定ならびに感染マウス治療実験を行ないさらに呼吸器感染症患者に使用した際の臨床効果、副作用等につき検討を行なったので報告する。抗菌力は日本化学療法学会標準法に従い平板希釈法で測定し、血中及び喀痰中濃度の測定には検定菌に *M. luteus* ATCC 9341 を用い平板カッブ法で行なった。標準曲線は Moni-trol 希釈にて求めた。

(成績) 1) 抗菌力: 臨床分離の黄色ブドウ菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌に対する抗菌力を測定し、CEZ, CER と比較した。黄色ブドウ菌では CER, CEZ に比し 1~2 段階劣る成績であったが、大腸菌では 86% が 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下で発育阻止され、肺炎桿菌も 0.1  $\mu\text{g/ml}$  から感受性を示し、全株 25  $\mu\text{g/ml}$  以下で発育阻止が認められ、CEZ, CER より 5~6 段階まさる成績であった。他のグラム陰性桿菌についても同様の傾向が認められ、特にセラチアに対して本剤は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示した。緑膿菌に対しては 38% の株が 200  $\mu\text{g/ml}$  以下で発育阻止を示したにすぎない。Biophotometer を用いて大腸菌 NIHJ JC-2 株の増殖曲線に及ぼす影響についても検討したが、本剤 0.05  $\mu\text{g/ml}$  の添加で CEZ 3.13  $\mu\text{g/}$

ml より強い増殖抑制を示し、0.1  $\mu\text{g/ml}$  の添加では 24 時間を経過しても増殖は認められなかった。

2) 感染治療実験: ICR マウスに肺炎桿菌 B-54 株を用い、噴注感染にて実験的肺炎を生じせしめ、Cefotaxime および CEZ による治療実験を行なった。0.1% ホルマリン処理にて気道障害を生じせしめたマウス、健常マウス群とともに Cefotaxime (120 mg/kg/day) 治療群は、CEZ (300 mg/kg/day) 治療群に比し除菌効果も良好で、生存期間の延長が認められた。

3) 吸収、排泄: 肝腎機能に異常の認められない呼吸器疾患患者 7 例に 1 g を 1~2 時間で点滴静注し、2, 4, 6 時間毎に採血し血清中濃度を測定した。全例点滴終了時に最高値 22.0~35.0  $\mu\text{g/ml}$  を示し、4, 6 時間値は各々 2.8~14.0, 0.9~11.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。また、5 例については同時に喀痰中移行を測定したが、1 例が 2~3 時間で 0.28, 3~4 時間で 0.40  $\mu\text{g/ml}$  を示した以外は全て 0.56  $\mu\text{g/ml}$  以下と低値であった。胸水貯留患者 2 例について 1 g 点滴静注後の胸水中濃度を測定したが、各々 4.5  $\mu\text{g/ml}$  (2 時間)、5.5  $\mu\text{g/ml}$  (4.5 時間) であった。尿中排泄については 3 例で測定し、6 時間までに 38~62% の排泄率であった。

4) 臨床的検討: 呼吸器感染症患者 14 例、横隔膜下膿瘍 1 例、計 15 例に 1 回 1 g 1 日 2 回点滴静注し、5~19 日間使用した。臨床効果は有効 7 例、やや有効 4 例、無効 3 例、不明 1 例であった。副作用については臨床的にも血液学検査上も特に本剤によるものと思われる異常は認められなかった。

### 401. Cefotaxime (HR 756) の基礎的、臨床的検討

栗村 統・佐々木英夫・玉木和江

国立長病院内科

村井 知也・野崎 公敏

国立長病院放射線科

松木 暁

国立長病院泌尿器科

土井 秀之・矢口 博美

横田 和子・下中 秋子

国立長病院検査科細菌部

森岡 祐介

国立長病院薬剤科

新しいセファロsporin系抗生物質である Cefotaxime (HR 756) につき、基礎的、臨床的検討を行ったの

で報告する。

*in vitro* で Gram 陽性菌に対する CTX の MIC は CEZ, CXM に比してやや劣り, CMZ とほぼ同じであった。Gram 陰性菌に対して, CTX は, 一般に強い抗菌力を示し, *Haemophilus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Shigella* および *Salmonella* に極めて強い抗菌力を有し, *Enterobacter*, *Citrobacter* および *Serratia* にも強い抗菌力が見られた。

臨床例では, 呼吸器感染症 4 例中 3 例に, 有効であった。尿路感染症 8 例中 4 例に有効であった。無効の 4 例は, 前立腺肥大に合併した複雑性尿路感染症であった。

化膿性髄膜炎, 細菌性悪性心内膜炎, 不明熱および *Sal. typhi* の healthy carrier それぞれ 1 例に有効であった。

副作用は, 慢性汎細気管支炎例で CTX 投与中に呼吸困難を訴え, 投与を中止せざるを得なかった以外の例では認められなかった。

#### 402. Cefotaxime (HR 756) の基礎的, 臨床的検討

沢江 義郎・柳瀬 敏幸

九大第一内科

滝井 昌英

福大第二内科

新しく開発された  $\beta$ -lactamase 耐性の Cephalosporin 系抗生物質である Cefotaxime (HR) について, 基礎的, 臨床的検討を試みたので報告する。

##### 1. 臨床分離菌に対する抗菌力

主として昭和 53 年 5 月から 11 月までの間に, 九大第一内科入院患者の臨床材料から分離された *S. aureus* 17 株, *S. epidermidis* 2 株, *S. faecalis* 8 株, *E. coli* 22 株, *K. pneumoniae* 20 株, *Enterobacter* 9 株, *S. marcescens* 7 株, *Citrobacter* 4 株, *Proteus* 6 株, *P. aeruginosa* 11 株について, 日本化学療法学会標準法により HR と CEZ との MIC を測定した。接種菌液は 1 夜増菌原液 ( $10^8$ ) と 100 倍希釈液 ( $10^6$ ) を用いた。

HR は  $10^8$  のとき *S. aureus* では  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の 1 株を除いて  $1.56\sim 3.13 \mu\text{g/ml}$  で, *S. epidermidis* では  $12.5 \mu\text{g/ml}$ , *S. faecalis* では  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下が 3 株で, 他は  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であった。 $10^6$  のときは MIC 値が 1~2 段階低下したが, いずれも CEZ より 2 段階程度劣っていた。

*E. coli* では  $10^8$  のとき大部分が  $6.25\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  であったが,  $10^6$  のときは  $0.38 \mu\text{g/ml}$  の 1 株以外はすべて  $0.20 \mu\text{g/ml}$  以下となり, CEZ の  $1.56\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に比

べるとはるかにすぐれていた。*K. pneumoniae* では  $10^8$  のとき  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以上が 60% に認められたが,  $10^6$  のときは 1 株 (5%) にすぎず, 大部分が  $0.2 \mu\text{g/ml}$  以下であった。*Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus* では,  $10^8$  のとき大部分が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以上であったが,  $10^6$  のとき  $6.25 \mu\text{g/ml}$  以下のものが大部分で, *Enterobacter* の 33% が  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であった。*P. aeruginosa* でも  $10^8$  のときは大部分  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であったが,  $10^6$  のとき  $12.5\sim 100 \mu\text{g/ml}$  であった。

##### 2. 血中濃度と尿中排泄率

健康成人男子 3 名について, HR 1g を筋注したとき, 1 時間かけて点滴静注したときの血中濃度と尿中排泄量を測定した。

HR 1g 筋注では注射後 15~30 分にピークとなり, 平均値はそれぞれ  $43.8, 44.4 \mu\text{g/ml}$  であった。1 時間後  $35.8, 2$  時間後  $18.7 \mu\text{g/ml}$  と半減し, 4 時間後は  $3.3 \mu\text{g/ml}$  であった。HR 1g の点滴静注では終了時にピークとなり, 平均値で  $61.5 \mu\text{g/ml}$  であったが, 点滴開始 30 分後にはほぼ等しい値にまで上昇していた。終了後は急速に減少し, 1 時間後  $13.9, 4$  時間後  $1.7 \mu\text{g/ml}$  であった。尿中排泄率は筋注の 8 時間で 58%, 点滴の 7 時間で 67% であった。

##### 3. 臨床効果と副作用

九大第一内科および福大第二内科の入院患者の重症感染症と思われる 5 例に, HR を 1 日  $1\sim 6\text{g}$ ,  $4\sim 14$  日間使用した。大動脈弁閉塞不全症に合併した *E. coli* 性尿路感染症には有効であったが, 悪性血液疾患に合併した起炎菌の明らかにできなかった感染症では, 1 例がやや有効のほか, 無効であった。副作用として特記すべきものは認められなかった。

#### 403. Cefotaxime (HR 756) 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・朝長昭光

田中 光・仲曾根恵俊

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】 われわれは Cefotaxime の基礎的・臨床的検討を加えた。

【方法】 教室保存の標準菌株と臨床分離株について

本剤の MIC を測定し、CEZ, SCE-963, CMD, CS-1170 と比較した。接種菌量は  $10^6$ /ml および  $10^9$ /ml を用いた。

呼吸器感染症 3 例に本剤 1g, また 1 例に 2g 点滴静注後の血中濃度を 6 時間目まで測定した。1g 点滴の 1 例については点滴終了後 6 時間目までの尿中回収率を測定した。

本剤の喀痰内移行濃度の検討とそれに伴う喀痰内起因菌の消長をみるため、ヘモフィルス桿菌と *Ps. maltophilia* が検出された慢性気管支炎の各 1 例に、本剤 1g 1 時間点滴と他の 1 例に 2g 投与を行って、その後の各 1 時間毎の喀痰内濃度と上記菌の生菌数を計算した。

呼吸器感染症 22 例と尿路感染症 3 例の計 25 例に本剤 1 日 1~2g, 1 日 2 回 6~14 日間点滴静注しその臨床効果と本剤投与後の血液, 生化学, 腎機能の所見の変動を検討した。

〔成績〕 標準株に対する MIC はグラム陽性菌については他 4 剤と同等で、グラム陰性菌については優れた抗菌力を示し、特に *Ps. aeruginosa* に対しては  $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  とかなりの抗菌力を示した。臨床分離株では表皮菌, 黄色菌に対し他 4 剤より劣った結果であった。グラム陰性菌では *E. coli*, *P. inconstans*, *P. rettgeri*, *P. mirabilis*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *K. aerogenes*, *S. marcescens* では両接種群とも他 4 剤より極めて優れた抗菌力を示した。*P. vulgaris*, *P. morgani* では  $10^8$  接種では CS-1170 が最も優れていたが、 $10^6$  接種では本剤が最も優れていた。

本剤 1g 1 時間点滴静注後の最高血中濃度は 3 例とも点滴終了時でその値はそれぞれ 63, 67, 52  $\mu\text{g/ml}$  であった。点滴終了 1 時間目は 37, 26, 14  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間目は 2.7, 1.4, 0.51  $\mu\text{g/ml}$  であった。2g 1 時間点滴時には終了時が 127  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間目 25  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間目 0.8  $\mu\text{g/ml}$  であった。1g 1 時間点滴後 6 時間目までの尿中回収率は 57.3% であった。

本剤 1g 1 時間点滴静注後の喀痰内移行はヘモフィルス桿菌性慢性気管支炎では点滴終了後 2~3 時間目に 0.07  $\mu\text{g/ml}$  の移行がみられ、当初  $10^6 \sim 10^9$ /ml 検出されていた本菌は 5~6 時間目に除菌された。*Ps. maltophilia* が  $10^7 \sim 10^9$ /ml 検出された例では 1 時間点滴で 1~2 時間目に 0.04  $\mu\text{g/ml}$  の移行がみられたが本菌は減少せず、菌数に変化はなかった。本剤 2g 点滴静注後には 1~2 時間目に 0.2  $\mu\text{g/ml}$  の移行がみられた。

呼吸器感染症の臨床効果は著効 7, 有効 4, やや有効 2, 無効 2, 判定不能 7, 尿路感染症はいずれも著効であった。

副作用については点滴終了後早期に発熱, 悪寒を一過

性にみとめるものが 5 例, 発疹 2 例であった。

〔考察〕 われわれが検討した基礎的・臨床的検討の成績より、本剤は特にグラム陰性菌感染症に対してかなり有用な薬剤と考えられる。

#### 404. Cefotaxime (HR 756) に関する基礎的, 臨床的研究

松本慶蔵・鈴木 寛・井手政利

永武 毅・渡辺貴和雄

長崎大学熱研内科

##### 1. 目的

1976 年に開発された HR-756 に関する基礎的, 臨床的研究を呼吸器感染症を中心に試みた。

##### 2. 対象と方法

抗菌力に関する検討は喀痰より得られた病原性の明確な肺炎球菌 43 株, インフルエンザ菌 71 株, 大腸菌 11 株, 肺炎桿菌 22 株, エンテロバクター-10 株, 緑膿菌 35 株を被検菌とし, 対象薬剤としては本剤に加えて, SCE-963 と CEZ を選定し, 化学療法学会標準法に基づいて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

臨床的研究は呼吸器感染症, 尿路感染症, 不明熱の計 22 例を対象として, 薬剤効果と副作用に関する検討を行った。

##### 3. 成績

1) 抗菌力: 肺炎球菌, インフルエンザ菌, 肺炎桿菌, エンテロバクターに対する抗菌力の順位は HR-756 > SCE-963 > CEZ, 大腸菌では HR-756 = SCE-963 > CEZ, 緑膿菌では HR-756 > SCE-963 = CEZ であった。

2) 臓器内濃度: 体重 100g のラットに本剤を 20 mg/kg 筋注時の臓器内濃度をピーク値でみると, 血, 腎, 肺, 肝の順で, 薬剤は 2 時間で検出不能となり, その排泄が速やかであることを示した。

3) 血中濃度: 本剤の 0.5g, 1g, 2g を 1 時間で点滴静注時の血中ピーク値は 40.3  $\mu\text{g/ml}$ , 52.8  $\mu\text{g/ml}$ , 80.9  $\mu\text{g/ml}$ , 血中半減期は 64 分, 79 分, 54 分, 2 時間点滴の場合には 0.5g と 2g の投与量で, 血中ピーク値は 31.9  $\mu\text{g/ml}$ , 70  $\mu\text{g/ml}$  となり, 点滴時間の延長と共に血中ピーク値の下降がみられた。

4) 喀痰中濃度: 本剤 0.5g, 1g, 2g を各 2 時間で点滴静注時の喀痰中濃度は 0.2~0.6  $\mu\text{g/ml}$  で, その移行率は他のセファロsporin 系抗生物質と類似のものであった。

5) 臨床的検討: 呼吸器感染症 (急性気管支炎 3, 慢性気管支炎 6, 気管支拡張症 3, 肺炎 3, 肺気腫 1, 肺膿瘍 1) 17 症例に対する臨床効果は著効 1 例, 有効 13

例で、その有効率は 87.5% であった。インフルエンザ菌性呼吸器感染症 6 症例は著効 1 例、有効 5 例で、100% の有効率であった。インフルエンザ菌呼吸器感染症において、薬剤投与量と臨床効果をみると、本剤の投与量は 20~30 mg/kg で十分な効果が期待し得るものである。

その他、尿路感染症 4 例中 4 例に有効、不明熱 1 例にはやや有効の成績であった。

なお、対象とした 22 例において特記すべき副作用はみられなかった。

#### 4. 結論

HR-756 の抗菌力は SCE-963, CEZ と比較して肺炎球菌, 肺炎桿菌, 特にインフルエンザ菌に対して優れており、さらに臨床的検討成績から本剤が呼吸器感染症をはじめとした感染症に有用であると結論づけることが可能である。

### 405. Cefotaxime 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

熊本大学第一内科学教室

目的：新しい半合成セファロスポリン系抗生剤, Cefotaxime に関して、基礎的、臨床的検討を行った。

方法：

抗菌力は臨床分離株を 1 昼夜培養後、100 倍希釈し、黄色ブ菌、大腸菌、肺炎桿菌、セラチア、緑膿菌、変形菌、に対する抗菌力を測定し、SN 107, CEZ と比較した。

血清中濃度は、28 才女性、43 kg に 1 g, 2 時間点滴静注にて投与し、経時的に血清を採取し、薄層カップ法にて測定し、検定菌は *M. luteus* ATCC 9341 を使用した。

臨床的検討は呼吸器感染症 16, 胆ノウ炎 2, 腹膜炎 1, 尿路感染症 4 例に本剤を使用し、その結果、副作用および検査所見に付いて検討を行った。

成績：

血清中濃度は点滴終了後 15 分 30, 30 分 25, 1 時間 15, 4 時間 8, 6 時間 2.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。

抗菌力は黄色ブ菌 51 株では CEZ, 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , 本剤と SN 107, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にピークが認められ、大腸菌 51 株では本剤は 0.05  $\mu\text{g/ml}$ , CEZ 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , SN 107 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にピークがあり、肺炎桿菌 51 株では、本剤は 0.025~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、SN 107, CEZ は 0.78~200  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布し、200  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌は

SN 107 3 株, CEZ 4 株認められた。セラチア 48 株では 0.05~100  $\mu\text{g/ml}$  と広く分布し、SN 107, CEZ は 200  $\mu\text{g/ml}$  以上に大多数があり耐性菌が多く認められた。緑膿菌 36 株では、12.5  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有し 200  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌は 1 株であった。変形菌 20 株では 0.013  $\mu\text{g/ml}$  以下に半数が認められ、全株 0.78  $\mu\text{g/ml}$  にて発育が阻止されている。SN 107 は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以上、CEZ は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布している。

臨床成績は呼吸器感染症 16 例では、著効 3, 有効 6, やや有効 4, 無効 2, 不明 1 であり、不明症例は基礎疾患のため死亡した例である。胆ノウ炎は、著効 1, 無効 1, 腹膜炎は著効例、尿路感染症 4 例は有効 2, やや有効 1, 無効 1 例であった。副作用としては、下痢を訴えた患者が 1 例認められた以外に臨床検査所見にも異常は認められなかった。

結論：Cefotaxime 1 g 点滴時、血中濃度は、点滴終了時最高値 30  $\mu\text{g/ml}$  を示し、すみやかに減少した。MIC は、黄色ブ菌では CEZ より劣るが、SN 107 とは同程度である。*E. coli* 等のグラム陰性菌では、CEZ, SN 107 に比較して、はるかに優れている。臨床成績は症例 23 例で、著効 5, 有効 8, やや有効 5, 無効 4, 不明 1 であり、無効 4 例はすべて緑膿菌が関係している症例であった。副作用については、軽度の下痢を訴えた 1 例のみであり、検査所見でも異常は認められなかった。

### 406. 小児科領域における Cefotaxime (HR 756) 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

$\beta$ -lactamase に対して安定性が高く、且つ従来のセファロスポリン系薬剤耐性菌にも有効な、7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) 誘導体である HR 756 について、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。

小児細菌感染症病由来株、ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌の Cefotaxime 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, GM, CBPC を用いて比較した。

ブドウ球菌 26 株の Cefotaxime に対する感受性ピークは、 $10^8/\text{ml}$  菌液接種では 3.13  $\mu\text{g/ml}$  にあり、全株 3.13  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以下で発育阻止された。しかし CEZ, CER より 2 管程度、CET より 3 管程度抗菌力は劣った。 $10^8/\text{ml}$  菌液接種では、本剤の感受性ピークは

1.56  $\mu\text{g/ml}$  で CEZ, CET, CER と比較すると 2~4 管程度抗菌力は劣った。接種菌量により 1 管程度の影響がみられた。

大腸菌 22 株の感受性分布は、 $10^8/\text{ml}$  菌液接種では 1.56~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、その感受性ピークは 1.56  $\mu\text{g/ml}$  で、1.56  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以下で 17 株 (77.3%) が発育阻止され、CEZ, CER より優れた抗菌力を示した。 $10^6/\text{ml}$  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、22 株中 17 株 (77.3%) が 0.2  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以下で発育阻止され、CEZ より 4 管、CER より 6 管程度優れた。

肺炎桿菌 26 株の感受性分布は、 $10^8/\text{ml}$  菌液接種では 3.13~50  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、その感受性ピークは 3.13  $\mu\text{g/ml}$  で、CEZ, CER より優れた抗菌力を示した。 $10^6/\text{ml}$  抗菌接種では、0.78  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以下で全株発育阻止され、感受性ピークは 0.39  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以下で、CEZ より 2 管、CER より 3 管程度抗菌力は優れ、また菌量による影響も著明であった。

緑膿菌 25 株の感受性分布は、 $10^8/\text{ml}$  菌液接種では 25~100  $\mu\text{g/ml}$  ないしそれ以下であり、CBPC と同様の抗菌力で、GM より劣った。 $10^6/\text{ml}$  菌液接種では、感受性ピークは、12.5  $\mu\text{g/ml}$  にあり、CBPC より 2 管程度優れ、GM より 2 管程度劣った。接種菌量による差は著明にみられた。

#### 407. Cefotaxime (HR 756) 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 HR 756 の小児科領域における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、各種臨床分離株の  $10^8/\text{ml}$ ,  $10^6/\text{ml}$  における 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：本剤 100 mg/kg one shot 静注後の血中、髄液中濃度を測定した。まず 8 羽の家兎について静注後 1/2, 1, 1 $\frac{1}{2}$ , 2 時間後の髄液血情比百分率を求め、ついで 6 羽について静注後 15 分ごとに 3 時間までの濃度を測定し、薬動学的パラメーターを求めた。

成績 1) 抗菌力：S. aureus 15 株では、本剤は  $10^8/\text{ml}$  で 0.4~12.5  $\mu\text{g/ml}$ ,  $10^6/\text{ml}$  で 0.4~1.6  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークはいずれも 1.6  $\mu\text{g/ml}$  にあり、CEZ に比べて 1~2 管程度劣っていた。E. coli 32 株では、

$10^8/\text{ml}$  で 0.05~6.3  $\mu\text{g/ml}$ ,  $10^6/\text{ml}$  で 0.025~0.8  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、ピークはそれぞれ 0.2 および 0.05~0.1  $\mu\text{g/ml}$  にあり、CEZ より遙かにすぐれていた。同様なことは S. typhi, 同 B 群, P. mirabilis においても認められ、さらに CEZ がほとんど抗菌力をもたない P.morganii, Enterobacter, Citrobacter, S. marcescens においても、本剤はかなりの抗菌力を示した。ただし P. rettgeri 1 株に対する MIC は 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であった。P. aeruginosa 10 株に対する MIC は、 $10^8/\text{ml}$  では 50~>100  $\mu\text{g/ml}$  に分布したが、 $10^6/\text{ml}$  では 6.3~50  $\mu\text{g/ml}$  であった。K. oxytoca 43 株では、 $10^8/\text{ml}$  で <0.1~50  $\mu\text{g/ml}$ ,  $10^6/\text{ml}$  で <0.1~0.8  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、CEZ はもちろん、CMZ よりもすぐれていたが、分布の幅は CMZ より広がった。2) 髄液中移行：本剤 100 mg/kg 静注後 30 分ごと 2 時間までの髄液中濃度平均値はそれぞれ 10.86, 8.11, 5.83, 4.49  $\mu\text{g/ml}$  で、同時血中濃度の 8.3, 12.6, 15.7, 34.0% であった。連続採取実験における髄液中濃度のピークは 30 分にあり、6.09  $\mu\text{g/ml}$ 、血中濃度 T 1/2 は 29.2 分、髄液のそれは 47.6 分で、T 1/2 髄液血情比は 1.6, 15~120 分の AUC 髄液血情比百分率は 11.7% であった。

考案 本剤は特にグラム陰性桿菌に対してすぐれた抗菌力を有し、抗菌域が広く、なかでも S. marcescens 5 株中 4 株を 0.2~0.4  $\mu\text{g/ml}$  で抑制したのが注目された。なお K. oxytoca に対する抗菌力は CMZ よりすぐれていたが、分布の幅が広く、 $\beta$ -lactamase に対していくぶん不安定であるという印象をうけた。髄液中移行は cephalosporin 剤中では比較的良好と考えられ、かつ髄液中濃度 T 1/2 も CMZ, CET, CMD, CBPC より長く、本剤の抗菌力がきわめて鋭いことを考慮すると、化膿性髄膜炎に対する有用性が十分に期待される。ただし T 1/2 髄液血情比は 1.6 とかなり大きい、血中濃度 T 1/2 が短いので、頻回投与は要するであろう。

#### 408. 慢性複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime (HR 756) の基礎的、臨床的検討

塚本 泰司・生垣 舜二

西尾 彰・熊本 悦明

札幌医科大学泌尿器科

我々は新 Cephalosporin 系抗生剤である HR 756 に関して基礎的臨床的検討を行ったので以下に報告する。

##### (1) 抗菌力

[方法]：尿路感染症患者尿分離の E. coli (25 株), Proteus spp (25 株), K. pneumoniae (23 株), Ente-

*robacter* spp (25 株), *S. marcescens* (25 株), *P. aeruginosa* (25 株) について MIC を測定した。

〔結果〕: 接種菌量  $10^8$ /ml の場合は *E. coli* および *Proteus* spp では  $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$  に殆んどが分布し極めて強い抗菌力が認められた。*K. pneumoniae* では  $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$ ,  $6.25 \mu\text{g/ml}$  および  $100 \mu\text{g/ml}$  に分布する 3 峰性を示し, また *Enterobacter* spp では  $\leq 0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  および  $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  に広く分布した。*S. marcescens* では  $\leq 0.39 \mu\text{g/ml}$  におよそ 35% が分布するものの  $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  にも広く分布していた。*P. aeruginosa* では  $25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  に分布する傾向があった。

接種菌量  $10^8$ /ml の場合には,  $10^9$ /ml 接種に比し 1~2 段階高い MIC が得られるものが多かった。

以上より本剤は *E. coli*, *Proteus* および *K. pneumoniae* には極めて良好な抗菌力を有し, また *Enterobacter* spp, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* に対しても従来の Cephalosporin 系薬剤に比較してかなり優れていると判断できよう。

## (2) 臨床成績

慢性複雑性尿路感染症を有する 18 症例 (うち 3 例は脱落除外症例) に対して, 本剤 1 日 2~4 g を静注ないし点滴静注した。投与期間は 5 日間で, 判定は UTI 薬効判定基準に従った。起炎菌は *K. pneumoniae* 5 例, *P. aeruginosa* 4 例, *E. coli* 3 例, *S. marcescens*, *Erwinia herbicola*, *E. aerogenes* は各々 1 例であった。臨床効果はカテーテル留置群では著効 1 例, 有効 3 例, 無効 4 例, カテーテル非留置群は有効 5 例, 無効 1 例で, 全体の有効率 60% であった。

細菌学的には *K. pneumoniae* で 5 株中 5 株, *P. aeruginosa* では 4 株中 1 株, *E. coli* では 3 株中 3 株が消失, *S. marcescens*, *Erwinia herbicola*, *E. aerogenes* の各 1 株が消失し, 全体の消失率は 80% であった。病態群別に比較するとカテーテル非留置症例の消失率は 100% で, カテーテル留置症例との間に差を認めた。

MIC と細菌学的効果の関係では  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示した *K. pneumoniae* 4 株, *E. coli* の 3 株, *E. aerogenes* 1 株は全て消失し, *P. aeruginosa* で  $12.5 \mu\text{g/ml}$  の MIC を示した 3 株中消失は 1 株で  $100 \mu\text{g/ml}$  を示した株は消失しなかった。*Erwinia herbicola* の MIC  $100 \mu\text{g/ml}$  を示した 1 株は消失していた。

なお副作用の検討は 18 例において行ったが, 1 例に全身痒痒感を認めた他には検査値にも異常は認められなかった。さらに中等度腎機能障害例においても腎機能の悪化は認められなかった。

## 409. 泌尿器科領域における Cefotaxime (HR 756) の基礎的, 臨床的検討

岸 洋一・富永登志・新島端夫<sup>1)</sup>  
弓削順二<sup>2)</sup>・松村敏之<sup>3)</sup>・浅野美智雄<sup>4)</sup>  
中内浩二<sup>5)</sup>・仁藤 博<sup>6)</sup>・細井康男<sup>7)</sup>  
島野栄一郎<sup>8)</sup>

1) 東京大学泌尿器科 2) 都職青  
山病院泌尿器科 3) 関東労災病院  
泌尿器科 4) 都立豊島病院泌尿器  
科 5) 都立養育院付属病院泌尿器  
科 6) 武蔵野赤十字病院泌尿器科  
7) 都立大塚病院泌尿器科 8) 青  
梅市立病院泌尿器科

〔目的〕 新合成セファロスポリン系抗生物質 Cefotaxime について基礎的, および臨床的検討を行ったので, その成績を報告する。

〔方法〕 1. 基礎的検討: 最近, 東京大学医学部泌尿器科にて尿路感染症患者より分離された各種菌株について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法にて行った。対照薬として CEZ を選択したが, *Serratia* は GM, CBPC とした。

2. 臨床的検討: 1978 年 6 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泌尿器科にて尿路感染症 66 例に使用した。その内訳は急性単純性尿路感染症 13 例で, 複雑性尿路感染症 53 例であった。投与方法は 1 日 1~2 g が大部分を占め, 投与経路は静注が最も多かった。複雑性では 5 日投与を, 急性単純性では 3 日投与を原則とした。総合臨床効果判定は UTI 研究会の薬効評価基準 (第 2 版) に準じて行った。なお複雑性尿路感染症の 1 例は副作用のため 1 日で投与を中止したので, 効果判定は 65 例について行った。

〔成績〕 1. 基礎的検討: 本剤の MIC は  $10^8$ /ml 接種の場合, *E. coli* 30 株では peak が  $0.19 \mu\text{g/ml}$  に, *Klebsiella* 18 株では  $0.1 \mu\text{g/ml}$ , *P. mirabilis* 15 株では  $0.05 \mu\text{g/ml}$  にあり,  $10^9$ /ml 接種では 1~2 管, MIC は高かった。CEZ の MIC はこの 3 菌種ともに  $10^8$ /ml 接種でも  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以上であり, peak は  $3.13 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  であった。Indole-positive *Proteus* では Cefotaxime の MIC は極めてよく,  $10^8$ /ml 接種では  $0.012 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$  に大部分が分布し, CEZ では大部分が  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性値を示した。*Serratia* 36 株では  $10^8$ /ml 接種の場合, Cefotaxime の MIC は  $0.05 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$  までに 35 株があり, GM は  $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$  に 26 株,  $50 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性株が 10 株もあり, 2 峰

性分布を示した。GM 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株が Cefotaxime で 0.39~3.13  $\mu\text{g/ml}$  の感受性を示した。*P. aeruginosa* 30 株では  $10^6/\text{ml}$  接種の場合、Cefotaxime の MIC は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下で 13 株分布したが、 $10^7/\text{ml}$  接種では大部分が 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性を示した。CBPC の MIC も 25  $\mu\text{g/ml}$  以上の値を示した。

2. 臨床的検討：急性単純性尿路感染症では、急性単純性膀胱炎 2 例は著効、急性淋菌性尿道炎も 5 例とも著効であり、急性単純性腎盂腎炎は 5 例が著効、1 例が有効であり、全体で著効 12 例、有効 1 例で有効率 100% であった。複雑性尿路感染症例を UTI 研究会の群別に従って分けると、第 1 群から 4 群までの単独感染群が 45 例で、著効 14 例、有効 24 例、無効 7 例であり、第 5 群、6 群の混合感染群が 7 例で著効 1 例、有効 2 例、無効 4 例であった。複雑性尿路感染症の有効率は 78.8% であった。細菌学的効果は、*P. aeruginosa* 以外は優れた効果を示した。副作用に関しては 1 例に悪寒がみられ、2 例に筋注時の局所の痛みを訴えた。臨床検査値の異常はみられなかった。

〔結語〕 Cefotaxime はグラム陰性菌に対し、優れた抗菌力を示した。臨床的検討では複雑性尿路感染症に対しても有効率は 78.8% と好成績であった。

#### 410. Cefotaxime (HR 756) の泌尿器科領域における検討

岡田敬司・村上泰秀・青木清一  
河村信夫・大越正秋  
東海大医学部泌尿器科学教室

##### 目的

HR 756 は新しい経口セファロスポリン系抗生物質で、 $\beta$ -lactamase に対して従来のセファロスポリン系薬剤よりも安定で、広範囲の抗菌スペクトラムを有する。またグラム陰性桿菌に対しては特にすぐれた抗菌力を示すとされており、*P. aeruginosa* に対してもかなり強い抗菌力をもつ。

今回本剤を使用する機会を得たのでその臨床効果を報告する。

##### 方法および成績

入院患者 20 名に対して本剤を 1 回 1g 朝夕筋注により投与した。症例は全例慢性複雑性尿路感染症で、慢性腎盂腎炎 8 例、慢性膀胱炎 11 例、前立腺炎 1 例である。このうち UTI 薬効評価基準に合致する症例は、慢性腎盂腎炎の 5 例、慢性膀胱炎の 9 例と前立腺炎 1 例、計 15 例であった。これらの症例では著効 4 例、有効 7 例、無効 4 例となり、有効率は 73.3% であった。

細菌学的効果を見ると、*Enterococci* 5 株中 4 株、*S. epidermidis*、*E. coli* は、各々 3 株全てが消失しており、*E. cloacae*、*P. aeruginosa* はそれぞれ 3 株中 2 株が消失していた。また *S. marcescens* は、2 株とも消失していた。

副作用に関しては、黄疸がみられ投与中止をしたものが 1 例と Al-p の上昇をみたものが 1 例ある。黄疸の症例は投与 2 日で認められ、投与中止で軽快している。また Al-p 上昇例は投与終了後 1 週間後には正常に復している。

##### 考案

本剤はグラム陰性桿菌に強い抗菌力を持ち、 $\beta$ -lactamase に安定であることから我々の使用した症例のとおり、慢性複雑性尿路感染症に有効であろうことが推定され、実際にも、15 例中著効 4 例、有効 7 例と、有効率 73.3% を示した。

これらの症例には、*P. aeruginosa*、*S. marcescens*、*E. cloacae*、*Enterococci* などが含まれており、抗菌力の強さを示していると考えられる。したがって複雑性尿路感染症に対して有意義な薬剤と考えられる。

#### 411. 尿路感染症に対する Cefotaxime (HR 756) の基礎的、臨床的検討

大川光夫・池田彰良・折戸松男  
菅田敏明・黒田恭一

金沢大学泌尿器科

亀田 健一・打林 忠雄  
市立小松総合病院泌尿器科

目的：新合成セファロスポリン Cefotaxime 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、生殖器感染症に対する臨床効果について検討した。

方法：1. 血中および尿中排泄動態：健康成人男子 5 例に本剤 1g を 5% ブドウ糖液 250 ml に溶解の上、1 時間かけて点滴静注し、血中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 28 例（慢性膀胱炎 24 例、急性腎盂腎炎 4 例）、急性男子生殖器感染症 4 例（急性前立腺炎 3 例、急性前立腺炎および急性副睾丸炎 1 例）であった。投与方法は 1 回 1g を 1 日 2 回、それぞれ 1 時間かけて点滴静注し、投薬期間は 5 日間とした。尿路感染症の診断および効果判定は、UTI 薬効評価基準（第 2 版）に基づいて行い、また男子生殖器感染症の効果判定は、局所の腫脹、疼痛および発熱の 3 臨床症状を指標とし、3 症状ともに改善を著効、2 症状の改善を有効、その他は無効とした。

(成績) 1. 血中および尿中排泄動態：健康成人男子 5 例における血中濃度は、点滴終了時の 1 時間値が最高で、平均 54.1  $\mu\text{g/ml}$  であり、以後比較的速やかに下降し 6 時間値は平均 0.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。なお液体クロマトグラフィーを用いて測定した HR 756 の desacetyl 体である RU 628 は、2 時間値が最高で、7.4  $\mu\text{g/ml}$  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 42.8, 50.0, 51.3% であり、RU 628 は、6 時間までに 13.5% 尿中に回収された。

2. 臨床的検討：複雑性尿路感染症の臨床効果は、著効 6 例、有効 13 例、無効 9 例で、総合効率は 67.9% であった。細菌学的効果は、*S. marcescens* 13 株中 8 株 (61.5%), *E. coli* 8 株中 8 株 (100%), *S. faecalis* 7 株中 5 株 (71.4%) が本剤投薬後に消失した。投薬後出現菌としては、*S. marcescens* 3 株、*P. aeruginosa*, *Acinetobacter* sp. 各 1 株が認められ、また *Candida* spp. 5 株が認められた。尿中分離菌、ことにグラム陰性菌に対する本剤の抗菌力は強く、*E. coli* に対する MIC は、接種菌量  $10^8$  および  $10^9$  cells/ml とともに 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下であった。

男子性器感染症 4 例の臨床効果は、著効 2 例、有効 2 例で、有効率は 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。なお、skin test が 1 例で陽性となり、投薬を中止したが、本剤は ABPC, CET の skin test も陽性であった。本剤投薬前後における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, アルカリフォスファターゼの上昇が認められたが、投薬終了後速やかに正常値に復した。

#### 412. 泌尿器科領域における Cefotaxime (HR 756) の基礎的、臨床的検討

鈴木 恵 三

平塚市民・泌

長久保一朗・三井 久男

立川共済・泌

名出頼男・藤田民男・浅野晴好

山越 剛・玉井秀亀・新村研二

置塩則彦

名衛大・泌

Cefotaxime について基礎的検討と臨床的知見を得たので報告する。

I. 基礎的検討。吸収と排泄。(1) 血中濃度と尿中回収率。健康成人 2 名に本剤を 500 mg, 生食水 20 ml に

溶いて静注した。血中濃度のピークは 15 分後で 18.2  $\mu\text{g/ml}$  で、以後急速に減少し、2 時間では 1.6  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間では測定限界 (0.4  $\mu\text{g/ml}$ ) 以下であった。(2) 前立腺液 (PF) への移行。前立腺炎患者 7 名に、本剤を 1 g 静注後 1 時間、前立腺マッサージによって得た PF 中の薬剤濃度を測定した。7 例の平均濃度は 1.05  $\mu\text{g/ml}$  で血中濃度と比較すると (PF/serum) は 0.12 であった。

II. 臨床的検討。(1) 対象疾患。慢性複雑性尿路感染症 30 例 (腎盂腎炎 8 例, 膀胱炎 22 例) と急性単純性尿路感染症 2 例 (腎盂腎炎, 膀胱炎各 1 例) および慢性前立腺炎 1 例の合計 33 例である。年齢分布は 27~88 才である。性別では男性 24, 女性 9 例。(2) 投与量・方法・期間。全例 one shot の静注または点滴内に混注し静脈内より投与した。1 日投与量は 1~4 g である。方法別では、1 g 1 回が 7 例, 0.5 g を 3 回が 4 例, 0.5 g を 4 回が 2 例, 2 g を 1 回が 2 例, 1 g を 2 回が 6 例, 1 g を 3 回が 8 例, 1 g を 4 回が 1 例である。期間は多くの症例が 5~7 日間である。(3) 臨床成績。(1) 慢性尿路感染症は UTI 薬効評価基準 (第 II 版) に従い、疾患を分類し、各群別の有効率を検討した。30 例中単独感染は 26 例で、混合感染は 4 例であった。前者に対する総合有効率は 76.9% と優れた成績を示したのに対して、混合感染例は 4 例共全て無効であった。総合では 66.7% の有効率をみた。(2) 単純性尿路感染症の 2 例はいずれも著効であり、細菌性前立腺炎の 1 例も 1 g を 2 日間投与し細菌の消失を認めた。(3) 細菌学的効果。全症例から分離した株数は 39 株である。*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* には 87.5~100% の菌消失効果を見たが、*P. aeruginosa* では 7 株中 1 株が消失したのにとどまった。*Proteus* spp では 5 株中 2 株 (40%) に効果を認めた。分離菌株 39 に対し消失したもの 27 株で消失率 69.2% であった。

III. 副作用。自覚的副作用と検査上 (肝・腎・末梢血) 異常値をみた例はなかった。

結語。Cefotaxime は、複雑性尿路感染症のうち、緑膿菌を除く単独感染に対して 76.9% という優れた有効率を示した。

### 413. 尿路感染症に対する Cefotaxime (HR 756) の基礎的, 臨床的検討

鄭 宏基・加藤直樹・清水保夫  
坂 義人・河田幸道・西浦常雄  
岐阜大学泌尿器科

土 井 達 郎  
トヨタ病院

新合成セファロsporin系抗生剤 Cefotaxime について基礎的・臨床的検討を行ったので, その成績を報告する。

抗菌力: 尿路から分離された *Pseudomonas* 52 株, *Serratia* 26 株について抗菌力を調べた。*Pseudomonas* 52 株の MIC は  $10^6$  cells/ml 接種の場合  $0.39 \mu\text{g/ml}$  から  $100 \mu\text{g/ml}$  以上に分布し, peak は  $50 \mu\text{g/ml}$  に認められた。*Serratia* 26 株については  $10^8$  cells/ml 接種で Cefotaxime の抗菌力を CBPC と比較した。Cefotaxime の抗菌力は  $0.78 \mu\text{g/ml}$  から感受性がみられたが, CBPC は  $50 \mu\text{g/ml}$  が最も低い MIC であった。peak 値は両剤とも  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であった。累積分布曲線で見ると, Cefotaxime は  $100 \mu\text{g/ml}$  以内に 71% が含まれるが, CBPC は 20% にすぎなかった。

吸収・排泄: 健康成人 1 名 (54 kg, ♂) に Cefotaxime を 0.5 g one shot 静注した後の血中濃度は 5 分後  $33 \mu\text{g/ml}$ , 1 時間後  $12 \mu\text{g/ml}$  で, 半減期は 0.81 時間であった。また尿中濃度は静注 1 時間後までの平均濃度は  $875 \mu\text{g/ml}$ , 2 時間から 4 時間までは  $392 \mu\text{g/ml}$  であった。尿中回収率は 1 時間までに 45.5%, 2 時間までに 61.5% が回収され, 8 時間後の総回収率は 73.1% であった。

臨床効果の検討: 複雑性尿路感染症 12 例に Cefotaxime を 1 回 1 g, 1 日 2 回, 5 日間, one shot 静注で投与した。臨床効果は UTI 研究会の薬効評価基準に従って判定した。年齢は 25 才から 88 才までで, group 分類では G-1 に 5 例, G-4 に 1 例, G-5 に 5 例, G-6 に 1 例であった。総合臨床効果は著効が 2 例 (16%), 有効が 5 例 (42%), 無効が 5 例 (42%) で, 総合臨床有効率は 58% であった。このうち膿尿の正常化例は 3 例, 改善 3 例, 不変 6 例で細菌尿の陰性化例が 7 例, 菌交代 3 例, 不変が 2 例であった。細菌学的効果は 85% の菌消失率となり, *E. coli* 2 株, *Klebsiella* 3 株, *Serratia* 3 株, *Proteus* 6 株は 10% 消失したが *Pseudomonas* の 1 株は存続し, また *Pseudomonas* 菌以外の NF-GNR は 5 株中 2 株が存続した。投与後出現菌は *Pseudomo-*

*nas* を含む NF-GNR が 3 株みられた。

副作用: 本剤の投与による自覚的副作用は全例においてみられなかった。臨床検査値では 1 例に GOT が 31 から  $696 \text{ I. U.}$ , GPT が 21 から  $400 \text{ I. U.}$ , Al-p は 42 から  $2084 \text{ I. U.}$  の上昇がみられたが BUN, T. Bilirubin は特に変化はなかった。しかしながら投薬中止 2 週間後にも GOT は  $1550 \text{ I. U.}$ , GPT は  $1370 \text{ I. U.}$  と上昇を続けたが自覚症状はほとんどみられなかった。本症例は Cefotaxime の投与前約 2 カ月前に手術が施行され, この時  $2600 \text{ ml}$  の輸血を行っており, 術後 65 日後の HB Antigen は陰性であり, 当院内科において non A, non B type の acute hepatitis 疑いと診断されているが, Cefotaxime との関係についてはまだ検索中である。

### 414. 複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime (HR 756) の基礎的, 臨床的検討

安室朝三・守殿貞夫・石神肇次  
神戸大学泌尿器科

新しいセファロsporin系抗生物質である Cefotaxime の基礎的研究および複雑性尿路感染症例に対する臨床成績について報告する。

#### (1) 吸収・排泄

健康成人 3 名に本剤 1 g および 2 g を 60 分かけて点滴静注し, 血中濃度および尿中回収率を *M. luteus* を検定菌とした薄層カップ法にて測定した。1 g 投与時の平均血中濃度は 1 時間で  $28.8 \mu\text{g/ml}$  とピークを示し, 6 時間後で  $1.3 \mu\text{g/ml}$ , 尿中回収率は 0~2 時間で 34.7%, 0~6 時間で 61.2% であった。2 g 投与時の血中濃度は 1 時間で  $34.1 \mu\text{g/ml}$ , 6 時間後で  $1.0 \mu\text{g/ml}$ , 尿中回収率は 0~2 時間で 40.4%, 0~6 時間で 59.2% であった。

#### (2) 抗菌力

尿路感染症臨床分離菌にて本剤および ABPC, CEZ の MIC を測定し比較検討した。*E. coli* に対しては  $10^8$  個/ml 接種菌量において, MIC のピークは本剤では  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ , ABPC は  $6.25 \mu\text{g/ml}$ , CEZ は  $3.12 \mu\text{g/ml}$  で本剤は他の 2 剤に比し 4~5 管優位であった。以下同接種菌量において *S. marcescens* では本剤のピークは  $6.25 \mu\text{g/ml}$ , ABPC, CEZ は大部分が  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  であった。*Pseudomonas* に対しては本剤で 56% が  $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$  であったのに対し ABPC, CEZ はそれぞれ 92%, 84% が  $>100 \mu\text{g/ml}$  であった。*Klebsiella* では本剤のピークは  $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$  にあり, ABPC は  $\leq 0.2 \sim$

100 µg/ml に一様に分布, CEZ は 3.12 µg/ml にピークを示した。

*Enterobacter* に対する本剤は 55% が  $\leq 0.78$  µg/ml であるのに対し, ABPC, CEZ はそれぞれ 95%, 85% が  $>100$  µg/ml であった。 *P. mirabilis* に対しては本剤は  $\leq 0.2$  µg/ml, ABPC は 3.12 µg/ml, CEZ は 6.25 µg/ml にピークを示した。以上より Cefotaxime の MIC は ABPC, CEZ に比して優位であった。

### (3) 臨床成績

複雑性尿路感染症 32 例に対し 1 日 2~4 g, 1 回 1~2 g の朝, 夕 2 回, 5 日間点滴静注を行った。効果判定は UTI 薬効評価基準により行った。総合臨床効果では 32 例中, 著効 6 例, 有効 13 例, 無効 13 例で有効率は 59% であった。また単独感染症では 22 例中著効 5 例, 有効 7 例, 無効 10 例でその有効率は 55% であったが, カテーテル留置 7 症例に対する有効率は 14% と低置を示した。混合感染症では 10 例中著効 1 例, 有効 6 例, 無効 3 例で有効率は 70% であった。膿尿に対する効果は正常化 7 例, 軽快 7 例, 不変は 18 例であった。細菌尿に対する効果は菌陰性化 16 例, 菌減少 2 例, 不変 10 例であった。細菌学的効果では分離菌 54 株中, 菌消失 44 株, 菌存続 10 株で菌消失率は 81% であった。そのうち *Pseudomonas* 8 株では 4 株 (50%), *S. marcescens* 15 株では 12 株 (80%), *Enterobacter* 5 株では 4 株 (80%) が消失している。本剤投与後の出現菌は *Pseudomonas* 4 株, *Citrobacter* 2 株等, 10 株であった。

なお副作用は全症例に認めなかった。

## 415. 複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime (HR 756) の使用経験

藤村宣夫・福川徳三・黒川一男  
徳島大学泌尿器科

新半合成セファロスポリン系抗生剤 Cefotaxime の複雑性尿路感染症に対する臨床成績について報告する。

### 対象患者

患者は徳島大学泌尿器科に入院中の 25 例で, 感染症の内訳は慢性複雑性膀胱炎 11 例, 慢性複雑性腎盂腎炎 11 例, 前立腺肥大症術後の前立腺床炎 3 例で, 年齢は 29 才から 85 才 (平均 56 才) までであった。

### 投与方法と効果判定

筋注と one-shot 静注は 1 g を朝夕 2 回, 点滴静注は 1 g または 2 g を朝夕 2 回投与し, 日数は全例 5 日間とした。総合臨床効果判定は UTI 薬効評価基準に従って行なった。

### 成績

25 例中, 著効 9 例, 有効 11 例, 無効 5 例で有効率は 80% であった。

投与方法別の有効率は筋注例では 10 例中, 著効 5 例, 有効 2 例, 無効 3 例で 70%, one-shot 静注例では 8 例中, 著効 1 例, 有効 6 例, 無効 1 例で 87.5%, 点滴静注例では 7 例中, 著効 3 例, 有効 3 例, 無効 1 例で 85.7% で各群に差はみられなかった。

細菌学的効果は 32 株中, 陰性化 20 株 (62.5%), 減少 2 株 (6.3%), 不変 7 株 (23.3%), 菌交代 3 株 (9.4%) で, 菌種別にみると, *Serratia marcescens* は 11 株中, 陰性化 8, 不変 2, 菌交代 1, *Enterobacter* の 4 株はすべて陰性化し, *E. coli* は 4 株中, 陰性化 3, 菌交代 1, *Klebsiella pneumoniae* は 3 株中, 陰性化 1, 減少 1, 不変 1, *Pseudomonas aeruginosa* は 3 株中, 減少 1, 不変 2, *Proteus rettgeri* の 2 株はともに陰性化し, *Proteus morgani* の 2 株は陰性化 1, 菌交代 1, *Proteus vulgaris* 1 株は陰性化, *Pseudomonas putida* と *Streptococcus faecalis* の各々 1 株はともに不変であった。

### 副作用

筋注例 10 例のうち 4 例が注射部位の強い痛みを訴えたが, 5 日間の投与を中止するまでには至らなかった。

臨床検査成績では肝機能 (S-GOT, S-GPT, Al-Pase), 腎機能 (BUN, 血清クレアチニン) について検討を行なったが, 本剤の影響と考えられるような検査値の異常変動は 1 例も認められなかった。

以上, 泌尿器科領域の複雑性尿路感染症 25 例に Cefotaxime を使用し, 80% の有効率を得, 副作用でも筋注例の局所痛を除いて憂慮すべきものはなく本剤の有用性と安全性が確認された。

## 416. Cefotaxime (HR 756) の基礎的, 臨床的検討

鎌田日出男・高本 均・平野 学  
近藤捷嘉・荒木 徹・大森弘之  
岡山大学泌尿器科

Cefotaxime の基礎的, 臨床的検討を行った成績を報告する。

抗菌力: 尿路臨床分離菌 123 株に対し, 本剤の MIC を 100 倍稀釈にて検討した。 *E. coli*, *Prot. mirabilis* に対し特に強い抗菌力を示し, *Prot. vulgaris*, *Klebsiella* についても良好な成績で, *Serratia*, *Pseudomonas* でも 25 µg/ml 以下に大半が分布していた。 *Staph. aureus* の peak は, 3.12 µg/ml でやや弱い抗菌力であった。 CEZ との感受性相関を検討したが, グラム陰性桿菌ではすべ

て Cefotaxime のほうが良い成績であった。

吸収、排泄：健康成人1名に本剤 500 mg を one shot 静注し、*M. luteus* ATCC 9341 を指示菌とした cup plate method で測定した。血中濃度の peak は 15 分で 52.3  $\mu\text{g/ml}$ 、以後急速に低下し 6 時間目に 0.86  $\mu\text{g/ml}$  となった。6 時間までの尿中総排泄量は 215.6 mg、回収率は 43.2% であった。

臨床成績：本剤投与総数 35 例中、除外脱落症例を除いた 28 例に対して UTI 薬効評価基準に準じて効果判定した。全て何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症を対象とした。本剤の投与は 1 日 2 g を 2 回に分けて筋注、静注あるいは点滴とし、5 日間連続投与を原則とした。著効 7 例、有効 12 例、無効 9 例で有効率は 67.9% であった。細菌学的効果については全 33 株中、菌消失 27 株、菌持続 6 株であった。副作用として投与後に BUN 軽度上昇 1 例と GOT, GPT, Alp-ase の軽度一過性上昇を 1 例に認めたが、臨床上問題になるものではなかった。

#### 417. 泌尿器科領域における Cefotaxime (HR 756) の基礎的、臨床的検討

藤井元広  
広島大学泌尿器科

目的：グラム陰性菌に対して優れた抗菌力をもつ半合成セファロスポリン系抗生物質 HR 756 の基礎的検討および臨床的效果を検討した。

対象および方法：Ccr が 90.0~70.8 ml/min の I 群 4 名と、34.0~55.5 ml/min の II 群 8 名に対して、HR 756 1.0 g をブドウ糖液 250 ml に溶解し、1 時間で点滴静注しその吸収、排泄を検討した。

複雑性尿路感染症の 25 例に本剤を 1 回 1.0 g、1 日 2 回 5~7 日間、計 10~14 g を点滴静注した。HR 756 投与前後に尿検査、尿の細菌学的検査を行ない、また初回投与時に注射後 0~1、1~2、2~4、4~6 時間の尿中濃度と起炎菌に対する本剤の MIC を測定した。

成績および考察：吸収、排泄に関しては、血中濃度のピークは点滴終了時に認められ、I 群では 30.0~41.4  $\mu\text{g/ml}$ 、II 群では、20.0~70.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。6 時間値は I 群 0.3~1.85  $\mu\text{g/ml}$ 、II 群は 4.8~1.1  $\mu\text{g/ml}$  であり、半減期の平均はそれぞれ 0.93 時間、1.34 時間と II 群で軽度の延長がみられた。尿中濃度は、両群とも 4 時間まで 1,000  $\mu\text{g/ml}$  以上の高濃度を示し、6 時間までの平均回収率は I 群で 65.6%、II 群で 41.3% であった。

臨床成績：効果判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版) に準じた。膿尿の推移は正常化 4 例、改善 3 例、不変

18 例で、細菌尿に対する効果は消失 9 例、減少 1 例、交代 3 例、不変 12 例であった。総合臨床効果は著効 2 例、有効 8 例、無効 15 例で有効率 40.0% であった。

細菌学的効果は分離し得た菌株 42 株のうち 26 株の消失 (消失率 61.9%) を認め、各起炎菌別に検討すると *E. coli* 6 株中 5 株消失、*Ps. aeruginosa* 11 株中 6 株消失、*Klebsiella* 4 株中 4 株消失、*Serratia* 7 株中 5 株消失であった。

起炎菌に対する本剤の MIC は 41 株中 28 株が 25  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布していたが、ほとんどの症例で尿中濃度は起炎菌の MIC を上回っており、その細菌学的効果との関連について検討中である。

副作用は発疹、アレルギー症状はなく、1 例に BUN, Scr の上昇がみられたが、他の患者には血液一般、肝機能、腎機能などの検査に本剤投与によると考えられる異常所見は認められなかった。

#### 418. 複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime (HR 756) の使用経験

木下 徳雄・熊沢 浄一  
中牟田誠一・百瀬 俊郎  
九州大学泌尿器科

九大泌尿器科と関連病院において Cefotaxime を複雑性尿路感染症 48 例に投与し 40 例が追究できたので報告する。

投与症例は：年齢 27 才から 84 才までの成人であり、男 31 例、女 9 例である。

投与方法は全例 1 回 1 g 朝夕 2 回、点滴静注を 5 日間連続投与とした。1 例のみは 6 日間投与した。

UTI 薬効評価基準により総合臨床効果を判定すると、著効 6 例、有効 12 例、無効 22 例であり、有効率は 45% である。

群別に総合有効率を判定すると、I 群と 5 群、すなわち、カテーテル留置、単独および混合感染群の有効率が、それぞれ 38.5%、37.5% と低いのが目立つ。

細菌学的効果は 52 株中消失は 40 株、持続 12 株であり、消失率は 77% である。持続した菌種では、*Ps. aeruginosa* が 5 株とも最も多く認められた。

本剤投薬後、出現した菌種を検討すると、やはり、*Ps. aeruginosa* が 19 株中 8 株と最も多く認められた。

臨床検査成績をみると、S-GOT、S-GPT、BUN、Creatinine については、投薬前の正常値より、投薬後に異常値に上昇したものはない。赤血球数は、投薬前後で、著変なく、白血球数は感染が治癒したため投薬後減少したのが認められる。

自覚的副作用は 48 例中 1 例に顔面発疹を認めたが、投与は中止していない。投与 2 日目に出現したが何等処置させることなく最終日には消失しており、本剤との関係は不明である。

#### 419. Cefotaxime (HR 756) の尿路感染症に対する使用経験

江藤 耕作・河田 栄人  
久留米大学医学部泌尿器科

##### 臨床的検討

投与対象は昭和 53 年 9 月から 12 月の間に久留米大学泌尿器科および関連病院泌尿器科に入院した患者中、尿路感染症を有する 29 症例に投与した。投与対象患者の年齢は 16 才から 85 才で、男性 19 例、女性 10 例である。投与方法は 13 症例に Cefotaxime 1 回投与量 1g を 20ml の生塩水に溶解し 1 日 2 回 12 時間の間隔を以て 5 分間かけて静注し、また 16 症例に 1 回投与量 1g を 500ml の 5% 糖液に溶解し 1 日 2 回 12 時間の間隔を以て 1~2 時間かけ点滴静注し、いずれも原則として 5 日間連続投与した。

##### 臨床効果判定基準

効果判定は UTI 薬効評価基準に原則としてのつとった。

##### 臨床成績

29 症例の臨床成績は、著効 13 例、有効 4 例、無効 12 例、有効率 58.6% であった。このうち単純性尿路感染症 3 例中、著効 2 例、無効 1 例で有効率 66.7%、複雑性尿路感染症 26 例中著効 11 例、有効 4 例、無効 11 例、有効率 57.7% であった。また急性尿路感染症 2 例中、著効 2 例、有効率 100%、慢性尿路感染症 27 例中著効 11 例、有効 4 例、無効 12 例、有効率 55.6% であった。起炎菌成績は *Pseudomonas aeruginosa* 5 例中、無効 5 例、有効率 0%、*Klebsiella pneumoniae* 4 例中、著効 1 例、有効 1 例、無効 2 例、有効率 50%、*Enterobacter cloacae* 4 例中、著効 2 例、有効 1 例、無効 1 例、有効率 75%、*E. coli* 4 例中、著効 4 例、有効率 100%、*Proteus mirabilis* 2 例中、著効 1 例、有効 1 例、有効率 100% であった。*Proteus morgani*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas putida*, *Staphylococcus albus*, gram negative rod は各々 1 例にみられ、いずれも著効であり、有効率 100%、*Citrobacter freundii* 1 例中、有効 1 例、有効率 100% であった。*Proteus vulgaris*, *Enterococcus* は各々 1 例にみられ、いずれも無効であり、有効率 0% であった。混合感染は 2 例にみられ、*Staphylococcus albus* と *Klebsiella pneumoniae*, *Pse-*

*udomonas aeruginosa* と *Serratia marcescens* であったが、いずれも無効であり、有効率 0% であった。カテーテル留置 9 例中、著効 1 例、有効 3 例、無効 5 例、有効率 44.4% であった。

##### 副作用

29 症例全例で、発疹・アレルギー症状、その他自覚的副作用は全くみられなかった。投与前後におこなった臨床検査は一般血液検査、白血球分類、血沈、肝機能、腎機能であるが、本剤投与に関連した変動はみられなかった。

#### 420. 複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime (HR 756) の使用経験

足立望太郎・原 種利・進藤和彦  
松尾福蔵・南 祐三・渡辺義博  
長崎大学泌尿器科

目的：複雑性尿路感染症に対する Cefotaxime の臨床効果を検討する目的で以下の治験を行った。

##### 対象ならびに方法

長崎大学泌尿器科の入院患者で複雑性尿路感染症を有する 17 例を対象とした。症例の内訳は男性 14 例、女性 3 例であり、年齢は 23 才~83 才、平均 56 才。慢性膀胱炎 9 例、慢性腎盂腎炎 8 例であった。尿路の合併症は、慢性膀胱炎群では膀胱腫瘍術後 5 例、前立腺肥大症 2 例、前立腺癌 2 例であり、慢性腎盂腎炎群では VUR 2 例、水腎症 2 例、腎癭、尿管皮膚癭、腎結石、尿路結石各 1 例であった。

薬剤の投与方法は全例 Cefotaxime 1 日 2g、朝・夕点静、5 日間投与とし、投与前後の尿所見と尿培養所見により UTI 薬効評価基準に従って判定した。

##### 結果ならびに考察

起炎菌については、*Serratia marcescens* 12 株、*Ps. aeruginosa* 2 株、*Proteus rettge*. 1 株、*Proteus vulg.* 4 株、*Proteus mirabi*. 1 株、*E. coli* 2 株、*Enterococcus* 3 株、*Morganella* 3 株、*Flavobacterium* 1 株、*Citrobacter* 1 株、*Staph. aureus* 1 株、 $\beta$ -strept. 1 株であった。本剤投与後の残存菌は、*Serratia* 8 株、*Ps. aeruginosa* 1 株、*Morganella* 1 株であり他は全て消失した。

臨床効果は、著効 3 例、有効 8 例、無効 6 例であり、著効+有効の有効率は 64.7% であった。慢性膀胱炎では有効率 6/9 (66.7%)、慢性腎盂腎炎では有効率 5/8 (62.5%) であった。また、本剤投与による副作用は 1 例もみられなかった。

慢性複雑性尿路感染症に対し有効率 64.7% と良好な結果が得られ、本剤は臨床的に期待出来る薬剤と思われる。

## 421. Cefotaxime 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

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

臨床分離の *E. coli* 27 株, *Klebsiella* 27 株, *Enterobacter* 10 株, *Serratia* 26 株, *Ps. aeruginosa* 27 株, *Pr. mirabilis* 26 株, *Pr. vulgaris* 14 株について, 日本化学療法学会標準法を用いて HR 756 と対照薬剤として CEZ および Ticarcillin の MIC 測定を行なった。*E. coli* では,  $10^8$  接種で  $0.1 \mu\text{g/ml}$ ,  $10^6$  接種では  $0.05 \mu\text{g/ml}$  に感受性のピークがあり極めて優れた抗菌力を持ち CEZ に比べ 5 段階優れていた *Klebsiella pneumoniae* では本剤は  $10^8$  接種で  $1.56 \mu\text{g/ml}$  に,  $10^6$  接種で  $0.05 \mu\text{g/ml}$  と  $0.39 \mu\text{g/ml}$  の 2 峰性にピークを持つ優れた感受性を示し, *Enterobacter* では本剤は CEZ に比べ 3~4 段階良好な感受性を示した。*Serratia* では本剤は  $10^8$  接種で  $25 \mu\text{g/ml}$  に,  $10^6$  接種では  $125 \mu\text{g/ml}$  に感受性のピークがあり, 極めて良好な成績であった。*Ps. aeruginosa* では  $10^8$  接種で 27 株中 12 株 (44.4%),  $10^6$  接種で 4 株 (14.8%) に  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性菌を認めた。

4 人の健康成人を 2 群に分け, HR 756 1,000 mg および 500 mg を one shot 静注し, 血中濃度と尿中排泄を測定した。1,000 mg 静注群では静注後 15 分後に  $47.5 \mu\text{g/ml}$  のピークが得られ, 6 時間で痕跡程度になった。500 mg 静注群では 15 分でピークとなり  $30 \mu\text{g/ml}$  を示し, 4 時間目には痕跡程度に減少し, 血中濃度の減衰が早いことが示唆された。

1,000 mg 静注群で最高  $6,000 \mu\text{g/ml}$  の尿中濃度に達し, 2 時間までに 538 mg, 4 時間までに 631 mg, 6 時間までに 663 mg が排泄され, 回収率は 66.3% であった。500 mg 静注群では最高  $2,100 \mu\text{g/ml}$  の尿中濃度に達し 6 時間までの回収率は 72.0% であった。

慢性複雑性尿路感染症 28 例とその他の感染症 2 例に本剤を 1 日 1~2 g, 3~5 日間投与した。効果判定は UTI 薬効評価基準第 2 版に準じた。著効 7 例, 有効 11 例, 無効 10 例で総合臨床効果は有効率 64.3% であった。尿中細菌の消失に比べ膿尿に対する効果が不良な傾向がみられた。

疾患病態群別の群別有効率は第 1 群 40%, 第 4 群 63.6% で, その他の群では 100% であった細菌学的効果では, *Serratia* は 10 株中 6 株 (60%) 除菌され, *Ps. aeruginosa* は 9 株中 2 株 (22.2%) の除菌にとどまった。その他 *Pr. mirabilis* 6 株, *Pr. vulgaris*, *S. epi-*

*dermidis*, *Klebsiella* 各 2 株, *E. coli*, *Enterobacter* 各 1 株はすべて消失した。自覚的副作用は全例に認めず, 末梢血, 肝腎機能等に異常を来した症例はなかった。

## 422. Cefotaxime (HR 756) の基礎的, 臨床的研究

中村 孝・橋本伊久雄

沢田 康夫・三上 二郎

天徳病院外科

戸次英一・平沢貞子・阿部 弘

天徳病院内科

新セファロスポリン系抗生剤 Cefotaxime (HR 756) を用い, 当院に入院した急性虫垂炎 26 例, 胆石症 10 例, 腹壁瘻孔および痔瘻 3 例, 急性乳腺炎 2 例, その他 3 例の計 44 例の患者の術前に 1 g を静注し, 採取した各種臓器組織内の HR 756 濃度と臓器採取時の末梢血の濃度を測定した。血中濃度は静注直後最高値を示し,  $130 \sim 216.7 \mu\text{g/ml}$  に達した。30 分後にはおよそ  $30 \sim 40 \mu\text{g/ml}$ , 4 時間後で約  $1.5 \mu\text{g/ml}$  を示し, かなり長時間に亘り血中濃度を維持するものと思われる。組織内濃度において, 虫垂炎では濃度にばらつきが多いが, カタール性に低く, 炎症程度に比例して高濃度の傾向を認めた。

胆石症では胆管管理内胆汁は経時的に上昇し, 20 分で  $28.5 \mu\text{g/ml}$ , 48 分で  $39.0 \mu\text{g/ml}$  に上昇し, 大略 1 時間まで上昇するものと思われる。

B 胆汁ではやや遅れて上昇するが, 高値のものは  $5.06 \sim 6.5 \mu\text{g/ml}$  となっていた。さらに胆嚢壁の濃度は炎症状態に比例して高値を示し, 症例によっては B 胆汁よりもかなり高い値に達していた。

急性乳腺炎の膿汁中濃度は 10 分後で  $1.1 \sim 8.45 \mu\text{g/ml}$  を示し, 正常乳汁の値に比して高値であり, 本剤の炎症組織への移行の良好性を示すものであろう。

痔瘻手術時に経時的に抽出した炎症組織内濃度は 5 分後  $4.8 \mu\text{g/g}$  であったが 15 分後には  $0.9 \mu\text{g/g}$  であった。腹壁瘻孔では 3 分後  $9.6 \mu\text{g/g}$ , 15 分後  $5.1 \mu\text{g/g}$  を示した。従って, HR 756 は炎症組織に極めて早く移行する薬剤と言える。

臨床的検討を行った症例は, 腹膜炎 16 例, 胆嚢炎 12 例, 乳腺炎 5 例, その他 4 例の計 37 例であった。使用法は原則として 1 回 1~2 g 1 日 2 回点滴静注としたが, 使用回数 1 日 5 回, 使用量 1 日 8 g, 最大使用量  $72 \text{g}$  に達した例等もあった。臨床成績は著効 11 例, 有効 23 例, やや有効 3 例, 無効 0 例の成績を得た。また

胆嚢炎のうち9例、腹膜炎7例ではその手術に際して組織内濃度を平行して測定した。

胆嚢炎では術中に組織内濃度を検索し、A、B胆汁、胆嚢壁に移行を認めたが、特に炎症程度の強い症例に高濃度の移行を認めた。

臨床成績は著効2例、有効7例であった。

腹膜炎では術中濃度測定後、臨床効果を検討したが、著効3例、有効4例を得、術中濃度測定の結果HR 756濃度の高いものに良好な結果を得た。

副作用は全例に認められなかった。

また、本剤は腎機能低下例にも比較的安全な薬剤と考えられた。

#### 423. Cefotaxime の臨床的検討

加藤繁次・田中豊治・納賀克彦

三浦誠司・嶋津 弘

東京歯科大学外科

新しく開発された注射用セファロsporin系抗生剤 Cefotaxime について若干の臨床的検討を加えたので報告する。

症例は表在性軟部組織感染症 10例（膿3例、癰疽2例、感染性粉瘤2例、急性乳腺炎2例、膿瘍1例）、虫垂穿孔およびメッケル憩室穿孔による腹膜炎4例であった。

表在性軟部組織感染症の臨床効果判定は本剤の投与によって3日以内に自覚的所見改善が見られたものを著効、5日以内を有効、7日以内をやや有効、7日以後においても自覚的所見が不変あるいは増悪をきたしたものを無効と規定した。

穿孔性腹膜炎症例に対する効果判定は熱型、白血球数、腹腔内ドレーンよりの排膿量および菌検出の有無、腹部所見等より総合的に判定した。

年齢は2~75才、男子6名、女子8名で投与量は Cefotaxime 1日700~3,000mgを3~14日間筋注または静注した。

起炎菌は *S. aureus* 1株、*S. epidermidis* 1株、*E. coli* 4株、*Bacteroides* 2株、*Peptococcus* 2株、*Corynebacterium* 1株、*Acinetobacter* 1株で、その他陰性が1例、不明が4例であった。

総計14例中、投与効果の認められたものは12例（著効3例、有効7例、やや有効2例）85.7%、無効2例、14.3%であった。

無効の2例はいずれも汎発性腹膜炎の症例であり、しかも1例は2才、他の1例は75才と年齢的な影響も充分考慮する必要があると思われる。これらの症例は手術

後、術後感染予防の目的で7~14日間、筋注または静注投与した。しかし本剤投与後においても熱型、白血球数、ドレーンからの排膿量、菌培養陽性、腹部所見等が投与前と比較して全く不変か、むしろ増悪をきたしたため無効と判定した。

なお本剤の投与により1例に発疹の副作用を認めたが投与中止により副作用症状は直ちに消失した。

本剤は重症感染症を除く、軽・中等度の外科的感染症に対しては、きわめて有効な薬剤であると思われる。

#### 424. 外科領域における Cefotaxime (HR 756) の抗菌力、吸収、排泄、代謝および臨床研究

中山一誠・岩井重富・鷹取睦美

村田郁夫・水足裕子・坂尾啓子

秋枝洋三・石山俊次

日本大学医学部第3外科学教室

フランス・ルセルおよびドイツ・ヘキスト社で開発された新しい広域性セファロsporinである Cefotaxime について、その抗菌力、吸収、排泄、代謝および臨床効果を検討した。外科病巣より分離された各種病原菌に対する Cefotaxime の抗菌力は、黄色ブドウ菌 (27株) は 1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  で18株 (66.7%) が発育を阻止された。大腸菌 (27株) は全株が 0.2  $\mu\text{g/ml}$  で阻止された。肺炎桿菌 (27株) は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下に21株 (77.8%) 阻止された。エンテロバクター (22株) は、0.1~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に16株 (72.7%) と 50  $\mu\text{g/ml}$  以上に6株 (27.3%) と2峰性の分布を示した。セラチア (27株) はエンテロバクターと同様2峰性を示し 0.2~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に20株 (74.1%)、25  $\mu\text{g/ml}$  以上に7株 (25.9%) 分布した。緑膿菌 (27株) は 31.3~50  $\mu\text{g/ml}$  に26株 (96.3%) 分布し、100  $\mu\text{g/ml}$  以上に1株の耐性株を認められた。

健康成人男子3名に Cefotaxime を 0.5g 静注し、血中および尿中濃度を *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌としてカップ法にて測定した。また同一サンプルについて HPLC で測定した。カッコ内は HPLC の成績。その結果、血中濃度は5分後 57  $\mu\text{g/ml}$  (84)、15分後 33.1  $\mu\text{g/ml}$  (45.9) 30分後 17  $\mu\text{g/ml}$  (24.3)、1時間後 6.0  $\mu\text{g/ml}$  (8.3)、2時間後 2.4  $\mu\text{g/ml}$  (2.6) 4時間後 0.53  $\mu\text{g/ml}$  (0.2)、6時間後では両者ともに測定不能であった。尿中濃度は15分後 3,467  $\mu\text{g/ml}$  (2313)、と最も高く、以後漸減し6時間までの尿中回収率は、Bioassay 72.0%、HPLC 47.5% であった。一方、尿中における Desacetyl 体 (RU-628) の濃度は30分後にピークとな

り 326.7  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間後 22.1  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間までの尿中回収率は 13.4% であった。

Cefotaxime の人尿中代謝物を TLC を用い、Bioautogram を作製検討した。溶媒系は酢酸エチール, エタノール, 水, ギ酸 (60:25:15:1), 支持体は Eastman Chromagram 6061 シリカゲルを用いた。試験菌は *M. luteus* ATCC 9341 株を用いた。その結果, 人尿では Rf 値 0.8 に Cefotaxime を, Rf 値 0.7 に Deacetyl 体を認めたが, それ以外の抗菌性代謝物は認められなかった。

外科的感染症 15 例に本剤を投与し検討した。その結果, 著効 2 例, 有効 8 例, 無効 4 例, 判定不能 1 例であった。副作用に関しては 1 例に本剤投与後に血尿を生じた症例があり, 中止後約 3 カ月後に follow up したが, とくに血液凝固系および腎機能には異常は認めていない。

#### 425. Cefotaxime (HR 756) の腹腔内滲出液移行ならびに外科領域における臨床的検討

相川 直樹・山本 修三  
茂木 正寿・須藤 正彦  
済生会神奈川県病院外科  
山田 好則・石引 久弥  
慶応義塾大学外科

新しいセファロスポリン系抗生物質である Cefotaxime について, 腹部手術後患者の腹腔内滲出液への移行を検討し, また臨床例において, 術後感染防止効果ならびに外科感染症に対する治療効果について検討した。

##### 1. 腹腔内滲出液への移行の検討:

胃癌患者 3 例を対象として, 胃切除術後に Cefotaxime を 1 日 2~4g 静注し, 左横隔膜下に留置したカテーテルより腹腔内滲出液を採取, 滲出液中の Cefotaxime の濃度を測定した。

滲出中の Cefotaxime 濃度は, 1 日 4g 投与例では 2.4~4.4  $\mu\text{g/ml}$ , 1 日 2g 投与例では 1.0~2.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。胃全切除後の 1 例では, 滲出液量, Cefotaxime 濃度も低かった。

##### 2. 臨床的検討:

対象は成人の外科患者 25 例であり, 内訳は, 急性腹膜炎 11 例, 敗血症 3 例, 創感染 3 例, 熱傷創感染 2 例, その他 1 例の外科感染症症例と, 食道癌, 胃癌の術後に感染予防のために本剤を使用した 5 例である。Cefotaxime の投与方法は, 本剤 1g または 2g を生理食塩水 20 ml に溶解して静注した。投与量は 1 回 2g 1 日 2 回

投与が 7 例, 1 回 1g 1 日 3 回が 2 例, 1 回 1g 1 日 2 回が 16 例であり, 最大投与量は 66g であった。4 例には他剤との併用を行った。臨床効果の判定は, 投与開始後 3 日以内に自・他覚症状の改善を認めたものを有効, 自・他覚症状の改善に 4 日以上を要したものをやや有効, その他を無効とした。

外科感染症 20 例よりの分離菌は 34 株で, その内訳は *Klebsiella* 8 株, *E. coli* 5 株, *Ps. aerug.* 4 株, *Enterobacter* 4 株, その他の GNR 6 株であり, グラム陽性菌は 3 株, 嫌気性菌は 4 株であった。

外科感染症 20 例のうち臨床効果判定可能であったのは 18 例で, うち有効 12 例 (67%), やや有効 2 例 (11%), 無効 4 例 (22%) であった。術後感染防止効果は 5 例中有効 3 例, 無効 2 例であった。主な分離菌別の臨床効果では, 有効症例は, *Klebsiella* では 7 例中 6 例, *E. coli* では 5 例中 4 例, *Ps. aerug.* では 4 例中 1 例であり, 嫌気性菌では 4 例中 3 例に有効であった。

副作用に関しては, 本剤投与前, 中, 後の臨床検査成績ならびに, 投与時の循環系障害, アレルギー反応について検討した。25 例中 1 例に, 本剤使用中に GOT, GPT, Al-P の中等度上昇を認め, また他の 1 例に Al-P, LAP,  $\gamma$ -GTP の上昇を認めたが, その他の症例には本剤使用に関連したと考えられる副作用は認められなかった。

本剤は広範囲の抗菌スペクトラムを有し, 比較的少量の投与で, 重症の外科感染症に有効である点注目値する。また本剤の嫌気性菌や *Ps. aerug.* に対する抗菌力も評価されるべきと考えられる。

#### 426. 外科手術症例における Cefotaxime (HR 756) の使用経験

大沢義弘・松原要一・武藤 輝  
新潟大学第一外科

感染症を有する外科手術症例において Cefotaxime の臨床的効果につき検討を加えたので報告する。

昭和 53 年 10 月より 5 カ月間に新潟大学第一外科教室において Cefotaxime 使用によりその効果を検討し得た症例は 16 例で, 全例手術施行症例であり, いずれも何らかの感染症を有すると考えられる症例であった。原則的に抗生剤は本剤単独使用としたが 1 例のみ他剤との併用例であった。症例の内訳は 汎発性腹膜炎症例が 10 例で, 十二指腸潰瘍穿孔 5 例, 外傷性小腸穿孔 3 例, 穿孔性虫垂炎 3 例が含まれた。その他閉塞性黄疸に伴う胆管炎が 2 例, 限局性腹膜炎, 回盲部, 膿瘍が各 1 例, 術後肺炎症が 1 例であった。

使用量は総量 6g より 72g に及ぶが、1日 2g 3日間投与の例は副作用として全身性発疹を認め中止せざるを得なかった例で、効果判定をし得る例は5日間以上の投与例とした。投与日数は5~36日で10日間以上の例は5例であった。いずれも投与経路は静脈内投与で、静注例が11例であった。

全症例に細菌学的検索を行った。分離材料は腹水 10、膿 2、胆汁 2、血液、喀痰が各1検体であった。菌種は *E. coli*, Yeast like fungi が各5例、*S. faecalis*, *Serratia*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *P. morganii*, *Aeromonas*, *Bacteroides* が各々1例であった。

MIC 測定は12例につき検討したが、 $10^8$  接種時、*P. mirabilis*  $\leq 0.025$ , *P. morganii* 0.05, *Aeromonas* 0.1, *E. coli* 0.2~12.5, *Serratia* 12.5, *P. aeruginosa* 25, *S. faecalis* 50, Yeast  $> 100 \mu\text{g/ml}$  の成績であった。有熱症例で解熱したり、発熱をみなかった症例は13例で、発熱が持続した例は2例であった。白血球増多があり使用により白血球数の減少、正常化をみた例は14例であった。その他腹腔感染巣からの排液の減少、消失をみた例が11例、瘻孔の閉鎖が1例得られた。

十二指腸潰瘍穿孔例で本剤使用3日目に(総量 6g) 全身性の掻痒を伴う発疹をみ、中止により消失した症例を1例経験した。本剤は皮内反応は陰性で投与2日にて臨床的には効果を認めたが中止し、効果判定不能例とした。その他、外傷性十二指腸潰瘍穿孔例で本剤使用後むしろ発熱傾向にあり無効と判定し投与を5日目に中止したが、その2日後より解熱をみた1例があった。本剤は重症例で他の要因(肺炎の合併等)が大きく、副作用としての本剤との因果関係は明らかでなく、無効例とした。

以上より16症例中、臨床的に感染症の治癒、全身状態の改善などよりみて有効と認められた症例は13例であり、本剤の外科症例における有効性が確認された。

#### 427. 外科領域における Cefotaxime (HR 756) の基礎的、臨床的研究

由良二郎・伊藤忠夫・品川長夫  
鈴木一也・土井孝司・石川 周  
高岡哲郎・松垣啓司・花井拓美  
名古屋市立大学第一外科

新しい Cephalosporin 系の抗生物剤である Cefotaxime について、外科領域における基礎的・臨床的検討を行なった。

(抗菌力) 外科病巣分離の大腸菌, *Klebsiella*, 緑膿菌について、Cefotaxime の抗菌力を本学会標準法に従ってその最小阻止濃度(以下 MIC) を測定し、あわせて

GM, CEZ, CBPC のそれと比較検討した。

大腸菌 19 株では Cefotaxime の MIC のピークは原液接種で  $0.4 \mu\text{g/ml}$ , 100 倍希釈で  $0.2 \mu\text{g/ml}$  以下にあり、GM, CEZ, CBPC と比べてきわめて優れた抗菌力であった。

*Klebsiella* 17 株では、大腸菌同様に本剤の MIC のピークは原液接種で  $0.4 \mu\text{g/ml}$ , 100 倍希釈で  $0.2 \mu\text{g/ml}$  以下と優れていた。

緑膿菌 15 株では、本剤の MIC のピークは原液接種、100 倍希釈とも  $50 \mu\text{g/ml}$  で CBPC より 1~2 管ほど優れていた。

(吸収・排泄) 胆道系に基礎疾患を有する症例において、本剤の胆汁移行および胆嚢組織内濃度を測定した。測定方法は検定菌として *B. subtilis* ATCC 6633 株または *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする薄層カップ法によって行ない、スタンダードには血清用に Monitrol, 胆汁用、組織内濃度用には 1/15 M phosphate buffer の pH 8.0 および pH 7.0 を用いた。

胆汁中移行: 本剤 1g を one-shot 静注した2例の血中濃度は30分後に 30.5, 42.1  $\mu\text{g/ml}$  で以後速やかに減少した。胆汁中濃度は前例が1時間までに 10.7  $\mu\text{g/ml}$  とピーク値を示し、後例が1~2時間に 5.3  $\mu\text{g/ml}$  と低いピーク値を示し、6時間後までの移行率はそれぞれ 0.070%, 0.085% であった。本剤 1g を1時間かけて点滴静注した1例の血中濃度は点滴終了時 35.4  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示し、以後速やかに減少した。胆汁中濃度は1~2時間に 12.3  $\mu\text{g/ml}$  とピーク値を示し、6時間までの移行率は 0.055% であった。

胆嚢組織内濃度: 胆嚢摘出術を施行した6例において術前30分に Cefotaxime を 1g 筋注投与し、摘出胆嚢組織内濃度および胆嚢動脈結紮時に採取した血清および総胆管胆汁中の濃度を測定した。その結果、胆嚢組織内濃度は 2.31  $\mu\text{g/ml}$  が最も高く 1.47  $\mu\text{g/ml}$ , 1.22  $\mu\text{g/ml}$  となっており血中および胆汁中濃度の 1/10 以下と低値を示していた。

(臨床使用成績) 外科的感染症 26 例に Cefotaxime を使用した。症例は腹膜炎 9 例、創感染 8 例、腹腔内遺残膿瘍 3 例、その他 6 例であった。分離菌としては、大腸菌 8 株、*Klebsiella* 6 株、*Enterobacter* 5 株、*Proteus* 3 株、緑膿菌 2 株などとなっていた。投与方法は、重症例は1回 2g, 1日 2回, その他は1回 1g, 1日 2回が中心であった。その結果、26 例中著効 14 例、有効 10 例、やや有効 1 例、判定不能 1 例で良好な成績であった。また本剤によると考えられる副作用は、1 例に軽度の GOT の上昇を認めたが、本剤投与中止後速やかに正常化した。

## 428. 胆道感染症の化学療法 (VII) ——とくに Cefotaxime の胆汁中排泄 とその臨床的効果について

谷村 弘・日笠 頼則  
京都大学第2外科

Cefotaxime は、従来のセファロスポリン剤に比べて、広範囲抗菌スペクトルをもち、かつ優れた抗菌力を有し、 $\beta$ -lactamase に対しても安定であるという新しい半合成セファロスポリン剤である。今回、その胆道感染症に対する臨床的応用の有用性およびその臨床使用量について検討した。

京都大学第2外科および関連施設において、胆道系の手術を受けた症例のうち、総胆管鏡手術後T字管を設置された17症例において、術後10日目に、Cefotaxime 0.5~1.0g、単独または点滴静注した際の胆汁中排泄を6時間に亘って測定した。

1) Cefotaxime one shot 静注時の胆汁中濃度は 0.5g 2例では、3.1~8.8  $\mu\text{g/ml}$ 、1.0g 8例では 2.2~20.8  $\mu\text{g/ml}$  (平均 6.1  $\mu\text{g/ml}$ ) のピーク値を示した。

2) Cefotaxime 点滴静注時の胆汁中濃度は、そのピーク値が1~3時間と症例によって排出速度が異っていた。7例の平均胆汁中濃度は、1時間値 5.7  $\mu\text{g/ml}$ 、2時間値 9.6  $\mu\text{g/ml}$ 、3時間値 8.3  $\mu\text{g/ml}$ 、以下6時間目にもなお 0.4  $\mu\text{g/ml}$  検出された。そのうち1例では、1時間値に最高 23.4  $\mu\text{g/ml}$  と高濃度が得られた。

3) 7例において投与後6時間までのヒト胆汁中 Cefotaxime 回収率は 0.014~0.088% (平均 0.046%) に過ぎなかった。

4) Cefotaxime 1.0g one shot 静注時における経時的尿中濃度の推移は、対象が胆道疾患患者であった故か、4例中3例において1時間目以後にピーク値 (平均 5.090  $\mu\text{g/ml}$ ) を示し、以後漸減、5~6時間後でもなお 605  $\mu\text{g/ml}$  の高濃度を示した。

5) 胆嚢炎 23例、胆管炎 11例における臨床的使用量は Cefotaxime 1日 1g 3例、1日 2g 22例、1日 3~4g 9例、計 34例であった。その臨床的効果は、著効 4例、有効 24例、やや有効 3例、無効 3例であり、有効率は 82.4% であった。

6) 起炎菌として、グラム陽性菌 3株、*E. coli* 2株、*Klebsiella* 7株、*Enterobacter* 9株、*Proteus* 4株など 30株が検出され、HR 756 に対する MIC を測定し得たもののうち *Enterobacter* 3株が 25  $\mu\text{g}$  以上の抵抗性を示した。それ故、臨床的効果に反して、検菌効果はわるく、起炎菌残存や菌交代現象もかなり認められた。

〔結語〕 1) Cefotaxime は半減期の短いことから胆汁中濃度を高く維持するためには、1g を 30~60 分かけて点滴静注するのがよい。これにより 6~11  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を 2 時間以上維持することができる。

2) 臨床的効果を検討した 34 例の胆道感染症においては、2~4g/日点滴 (16 例) では、68.8% であったが、1回 2g 点滴群 (9 例) では有効率 100% となった。

3) しかし、細菌学的効果では、*Klebsiella*、*Enterobacter* では有効率が低く、また菌交代現象も 3 例認められた。

4) 副作用として重篤なものはなく、臨床的には使いやすい抗生物質といえる。

## 429. 外科領域における HR 756 の臨床使用成績

政田明徳・北野福男  
酒井克治・藤本幹夫・上田隆美  
白羽弥右衛門・川畑徳幸

土 居 進  
沢 田 晃  
佐々木武也  
川 島 正 好

城東中央病院外科  
大阪市立大学第2外科  
芦原病院外科  
大阪市立北市民病院外科  
大阪市立桃山市民病院外科  
藤井寺市立達明寺病院外科  
浅香山病院外科

HR 756 を外科領域の感染症に試用し、このものの体内濃度も検討したので、あわせて報告する。

健康成人 3 例に対して、本剤を 1 回 1g および 2g ずつを、cross over して投与し、その血清中濃度および尿中排泄量を測定し、また臨床例で胆汁中濃度を検討した。

Bioassay には薄層平板カップ法を行い、検定菌としては高濃度用には *B. subtilis* ATCC 6633 を、低濃度用には、*M. luteus* ATCC 9341 株を用いた。また、working standard の希釈には血清の standard として Monitrol-1 を、尿、胆汁のそれには、pH 7.2 phosphate buffer を用いた。その結果、HR 756 1g を 5% ブドウ糖液 300ml に溶解したものを 8 時間毎に 2 回、それぞれ 1 時間を要して点滴静注した後の血清中濃度は、初回投与後 30 分でピーク値平均 55.3  $\mu\text{g/ml}$  を示し、その後漸減し

て8時間後平均 0.33  $\mu\text{g/ml}$  を示した。2回目投与後のピークは60分後で、平均 45.7  $\mu\text{g/ml}$  を示した。1回量として本剤 2g を同様に8時間毎に点滴静注した後の血清中濃度のピークは投与開始後 30分あるいは60分後にあらわれ、それぞれ平均 50~56  $\mu\text{g/ml}$  を示した。しかし、投与開始後 24時間目では、いずれの投与量によっても、全例とも測定限界以下の低濃度であった。

尿中排泄率は 1g 投与時、24時間まで平均 75.5%、2g 投与時、平均 57.7% であった。

また、肝門部胆管癌で PTCO 実施中の症例に本剤 1g を1時間かけて点滴したときの胆汁中濃度は、投与開始後3時間後にピークがあらわれ、150  $\mu\text{g/ml}$  に達し、その後漸減した。この値は血中濃度の約3倍に相当する。

本剤を投与された感染症は 27例で、そのうちわけは表在性感染 3例、腹膜炎 5例、肝腫瘍 1例、術後肺・気管支炎 3例、胆道感染 9例、術後創感染 3例、術後膿胸 1例、敗血症疑 2例であった。これらの症例に対して、本剤を1回 1~2g、1日2回点滴静注した。投与期間は 3~12日、投与総量は 20~65g であった。その結果、表在性感染 3例中有効 2例、無効 1例、腹膜炎 5例中著効 2例、有効 3例、肝腫瘍の 1例は有効、術後肺・気管支炎 3例中有効、やや有効各 1例、無効 1例、胆道感染 9例中著効 5例、有効 3例、やや有効 1例、術後創感染 3例中著効 1例、有効 1例、判定不能 1例、術後膿胸の 1例は無効、敗血症疑 2例中著効 1例、有効 1例の結果をえた。これをまとめると、27例中著効 9例、有効 12例、やや有効 2例、無効 3例、判定不能 1例となり、著効と有効を合わせた有効率は 27例中 21例 (77.8%) であった。16症例から 25株の細菌が分離されたが、本剤の投与により、7例において菌が陰性化した。

副作用としては、本剤投与後に GOT, GPT の上昇が 3症例にみとめられた。しかし、これらの症例は基礎疾患にそれぞれ、肝炎または肝機能障害をともなった症例であったので、本剤による副作用とは考えられなかった。その他の副作用や臨床検査値の異常は認められなかった。

#### 430. 外科領域における Cefotaxime (HR 756) の基礎的、臨床的検討

石井哲也・横山 隆・岸 明宏

土方 正・市川 徹

広島大学医学部

外科学第一教室

G (+), G (-) 菌に広範な抗菌域をもつ Cephalo-

sporin 系薬剤は既に広く臨床に供され、その有用性が確認されている。しかし、 $\beta$ -lactamase 産生菌、緑膿菌、その他の G (-) 桿菌の増加は治療上大きな支障を来たすことが多く、より抗菌力が大で、しかも  $\beta$ -lactamase に安定な合成 Cephalosporin 系薬剤の開発が望まれてきたが、今回我々はこのような性質をもつと考えられる新しい抗生剤として HR 756 を臨床的に用いる機会もつたので、その効果および副作用等について検討した結果を報告する。

病原分離菌に対する HR 756 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 HR 756 の MIC は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  以下に 4 株、0.20  $\mu\text{g/ml}$  6 株と 0.20  $\mu\text{g/ml}$  に peak を認め、0.39  $\mu\text{g/ml}$  1 株、3.13  $\mu\text{g/ml}$  1 株と極めて良好な感受性を示した。

*K. pneumoniae* 10 株に対する HR 756 の MIC は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  に 2 株、0.20  $\mu\text{g/ml}$  に 5 株、0.39  $\mu\text{g/ml}$  2 株、3.13  $\mu\text{g/ml}$  1 株と 0.20  $\mu\text{g/ml}$  に peak を示し、全株 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下を極めて高い感受性を認めた。

*Ps. aeruginosa* 25 株に対する HR 756 の MIC の分布は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に 3 株、12.5  $\mu\text{g/ml}$  に 2 株、25  $\mu\text{g/ml}$  6 株、50  $\mu\text{g/ml}$  11 株、100  $\mu\text{g/ml}$  以上に 3 株と 50  $\mu\text{g/ml}$  に Peak を示し、CBPC, SBPC に比較しても 1~2 濃度段階良好な感受性を示した。

#### 臨床投与効果

症例 1 57 才♂、胃腫瘍術後、腹腔内膿瘍、分離菌は *Klebsiella*, *Enterococcus* であったが、2g × 2回/日静注投与、10日間でやや有効。

症例 2 68 才♂、肝門部胆管癌、化膿性胆管炎、分離菌は *Ps. aeruginosa* に 1g × 2回/日静注投与、11日間で有効。

症例 3 56 才♀、胆石症、急性胆管炎、分離菌は不明であったが、1g × 2回/日、2日間、1g × 3回/日、8日間静注、10日間で有効。

症例 4 57 才♂、腸閉塞症、回盲部膿瘍、分離菌は *Acinetobacter*, 1g × 3回/日、10日間静注で有効。

症例 5 47 才♂、急性虫垂炎、分離菌不明、2g × 2回/日、3日間静注で有効。

以上のとおり、有効 4例、やや有効 1例の成績を得た。なお副作用とみなされる検査成績、所見は全例にみられなかった。

#### 総括

新しく開発された Cephalosporin 系抗生剤である HR 756 について、病原分離菌に対する抗菌力および外科的

感染症に対する臨床効果について検討した。*E. coli*, *Klebsiella* に対して極めて良好な感受性を示し、また *Ps. aeruginosa* に対しては CBPC と比較して 1~2 濃度段階優れた抗菌力を示した。

臨床投与例 5 例では有効 4 例、やや有効 1 例と優れた臨床効果を認め、また特記すべき副作用は認めなかったので報告する。

#### 431. 外科領域における Cefotaxime (HR 756) の臨床的検討

山本泰寛・浅川昌平・志村秀彦  
福岡大学医学部第一外科教室

HR 756 はフランス・ルセル社において、既存の合成セファロスポリンより有効で、 $\beta$ -lactamase に対して安定性のあるものの開発を目的として合成され、ヘキスト・ルセル両社によって共同開発された 7-amino cephalosporanic acid 誘導体の一つで広範囲スペクトラムを有する。作用は殺菌的で特にグラム陰性菌にすぐれた抗菌力を示す。また  $\beta$ -lactamase に対する安定性が高く、多剤耐性菌を含めて多くの菌種に強い抗菌力を示し、筋・静注により高い血中濃度が得られた。動物実験において他のセファロスポリン剤同様に毒性が低い。これらの基礎検討の上で我々は 3 症例に HR 756 を 1.0 g 静注し、経時的に血中濃度、胆汁中排泄濃度および尿中排泄回収率を測定した。症例は PTCO を施行した胆管閉塞症 1 例と総胆管ドレナージを施行した胆石症 2 例で後者の 1 例は GOT, GPT が上昇していたが、BUN, Creatinine は 3 例とも正常であった。

血中濃度は静注後 15 分で 66  $\mu\text{g/ml}$  とピークを示し、30 分後 37.7  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後 1.6  $\mu\text{g/ml}$  と漸次下降し 24 時間後には測定限界濃度 (0.1  $\mu\text{g/ml}$ ) 以下となった。

胆汁中排泄濃度は 2 時間後に 10.2  $\mu\text{g/ml}$  とピークを示し、6 時間後に 1.4  $\mu\text{g/ml}$ 、24 時間後には 0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下となった。

また尿中には 15 分から 30 分の間に 4,400  $\mu\text{g/ml}$  と高濃度に排泄され、回収率は 6 時間までに 58.7%、24 時間後も同様でその殆んどは 6 時間までに排泄された。

次に我々は術後感染症の 14 例に HR 756 1.0 g または 2.0 g を 1 日 2 回、5~11 日間静注または点滴で投与し、有効 11 例、無効 3 例と臨床の有効率 78.6% の結果を得た。対象とした症例は胆道感染 7 例、創感染 5 例、腹腔内膿瘍 2 例であり、無効例は胆道感染 2 例、創感染 1 例であった。これらは肝癌、膵頭部癌および乳癌という基礎疾患をもち、宿主側に問題があったとも考えられる。

また細菌学的効果を検索すると *Enterobacter* 4 株、*Klebsiella pneum.* 3 株、*E. coli* 2 株、*Pseudomonas* 2 株、*Proteus morg.*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Aeromonas hydrophilia*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus* 各々 1 株の 11 種 18 株を分離し、*Enterobacter* 4 株、*Kleb. pneum.* 2 株、*Pseudomonas* 2 株、*Acinetobacter* 1 株に無効であったが、他の菌にはすべて有効であった。

HR 756 の投与により、アレルギー様皮膚疹や血圧降下などの副作用と思われるものは経験しなかったが、使用後に GOT, GPT が軽度上昇した 2 例と、GOT のみ上昇した 1 例を認めた。いずれも原疾患が胆道系病変であり、使用前にやや高値を示していたが、いちおう使用後に上昇したということで副作用として考えるべきである。BUN, Creatinine の異常上昇した症例はなかった。

以上の有効性および安全性の検討により、外科領域感染症においてはほぼ満足すべき結果が得られた。

#### 432. 産婦人科領域における新合成 Cephalosporin, Cefotaxime (HR 756) の基礎的臨床的検討

松田静治・国保健太郎・古谷 博  
丹野幹彦・柏倉 高  
順天堂大産婦人科  
江東病院産婦人科

目的：近年 7-amino cephalosporanic acid 誘導体の合成研究が著しいが、Cefotaxime は新しい本誘導体の一つで  $\beta$ -lactamase 抵抗性を示す。今回、本剤について抗菌力試験、吸収、体内移行などの基礎的検討を試みるとともに産婦人科領域における臨床応用を行った。

方法：臨床分離各種菌株を用い、*in vitro* における感受性試験を化療標準法で行い、類似の Cephalosporin と比較するほか 1.0 g 静注後の血中濃度、経胎盤移行ならびに乳汁内移行を *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする薄層カップ法にて測定した。臨床応用は骨盤内感染症、創感染ならびに尿路感染症、計 21 例の臨床効果と細菌学的効果を検討した。

成績：1) 各種被検菌のうち *E. coli*, *Klebsiella* における本剤の抗菌力は、CEZ より遙かに強く、100 倍希釈で *E. coli* の場合 26 株中 12 株が MIC 0.09  $\mu\text{g/ml}$  以下を示し、*Klebsiella* でも 14 株中 8 株が同じく MIC は  $\leq 0.09 \mu\text{g/ml}$  である。さらに *Proteus mirabilis* では全株  $\leq 0.09 \mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter* 0.39~3.12  $\mu\text{g/ml}$ 、*Pseudomonas aeruginosa* 25~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  の感受性分布が認められ *Staph. aureus* では抗菌力が CEZ より数倍劣

る結果 (MIC の peak 1.56  $\mu\text{g/ml}$ ) を得たが MIC 分布のうえで接種菌量による影響は大きい。

2) 1.0g 静注後 30 分値 34.2  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間値 12.8  $\mu\text{g/ml}$  の血中濃度が得られ, また経胎盤移行も 6 例の成績 (採取時は 1 時間 10 分~5 時間 05 分) は母体血の約 30% の経胎盤移行率を得, 羊水中へも約 2 時間以降 2  $\mu\text{g/ml}$  前後の濃度移行がみられた。12 時間毎 2~3 回 1.0g の静注を行った 3 例 (採取時間 50 分~5 時間 40 分) 経胎盤移行率は 20~80% で, 羊水中へも最終投与後比較的早期に移行する傾向が認められた。乳汁内移行は 8 時間まで痕跡程度で他の Cephalosporin 剤とはほぼ同様の推移を示した。

3) 本剤の臨床応用を 1 日量 2.0g の静注 (一部点滴) にて検討した。対象は骨盤内感染症 (子宮内膜炎, 子宮付属器炎, 子宮溜膿腫, 骨盤腹膜炎など), 創感染および尿路感染症, 計 21 例で 17 例有効 (80.9%) の結果を得た。内訳は骨盤内感染症では 10 例中 7 例有効, 尿路感染症では 10 例中 9 例有効である。

4) 副作用は自覚症状, 検査所見のうえで認められていない。

考察: 本剤のグラム陰性桿菌に対する抗菌作用は極めて強力である。しかし他の Cephalosporin 剤に比し経胎盤移行の特徴は指摘できない。臨床効果のうえで尿路感染症の有効率が高く, 骨盤内感染症での除菌効果が早い症例もみられた。

### 433. 産婦人科領域における Cefotaxime (HR 756) 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

Cefotaxime について, 産婦人科領域における基礎的, 臨床的検討を行なったので報告する。

〔抗菌力〕 *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Ps. aeruginosa* について CEZ, CET, GM, AMK と比較検討した。

*S. aureus* は CEZ, CET, GM に比べやや劣る成績であったが, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* については全て Cefotaxime が優れていた。*Ps. aeruginosa* は Aminoglycoside に比べて劣っていたが,  $10^8$  接種で 6.25~12.5, 25  $\mu\text{g/ml}$  に MIC は分布しており, 臨床効果期待し得ると考えられる。

〔各種移行性〕 Cefotaxime の胎盤通過性, 羊水移行および母乳中移行について検討した。

分娩前の母体に本剤を 1g one shot 静注した時の臍帯血清中濃度は, 最高で 13.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。投与後

娩出まで 4 時間 15 分の時でも, 1.05  $\mu\text{g/ml}$  の濃度を認めた。

同時に, 新生児血中濃度を測定したが, 娩出後 3 時間値で平均 0.29  $\mu\text{g/ml}$  であった。その後漸減し 12 時間後に全例 0  $\mu\text{g/ml}$  となった。

また, Cefotaxime を 1g one shot 静注した時の羊水への移行は 3 時間 30 分後に 6.9  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示した。

分娩後, 授乳中の母体に Cefotaxime を 1g one shot 静注した時の母乳中への移行はほとんど認められなかった。

〔臨床成績〕 Cefotaxime 投与症例は, 子宮内感染症 1 例, 骨盤内感染症 4 例, 外性器感染症 1 例, 尿路感染症 2 例, 子宮癌術後感染症 3 例で計 11 例について検討した。

本剤投与症例の年齢は 24 才~53 才に亘り, 投与方法は全例点滴静注である。投与日数は 3.5 日~26 日に亘り, 総投与量は 7~104g であった。

臨床効果は子宮内感染症で著効, 骨盤内感染症 4 例中有効 3 例, 判定不能 1 例, 外性器感染症で有効であった。尿路感染症 2 例に対し著効, 子宮癌術後感染症 3 例中著効 1 例, 有効 2 例であった。

副作用は全例に認められず, 臨床検査値も全例異常は認められなかった。

〔考案〕

Cefotaxime の教室保存株に対しての MIC は他剤に比較して非常にすぐれており, その MIC が臨床成績においてもすぐれた有効率に関係しているものと思われる。

また, 本剤 1g を静注した時のヒト胎盤通過性は, 臍帯血清においては母体血清の約 4 分の 1 強の移行であり, また羊水中への移行は母体血清の約 10 分の 1 が認められ, 6  $\mu\text{g/ml}$  以上の移行がみられた。

本剤の妊婦, 胎児への安全性が確かめられれば, 本剤は前期破水時の羊水感染, 胎児の子宮内感染の治療および予防に充分使用できる抗生剤である。

### 434. Cefotaxime (HR 756) の眼感染症に対する基礎的, 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

新しい注射用 Cephalosporin 剤, Cefotaxime (HR 756) の眼感染症に対する臨床応用のために, 基礎的, 臨床的検討を行った。

方法: 1) 教室保存の菌株, ならびに臨床分離の

*Staph. aureus*, *Ps. aeruginosa* 各 20 株に対する MIC を、日本化学療法学会標準法により原液接種で測定した。2) 健康成人に 1.0 g 1 回筋注して、血中濃度の時間的推移を検討した。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 1/15 M phosphate buffer (pH 6.6) を用いた。3) 白色成癩家兎を用いて本剤の眼内移行の動態を検討した。50 mg/kg を 1 回筋注および静注して前房水内濃度を測定し、その peak 時に眼組織内濃度を測定した。4) 各種眼感染症 12 例について、本剤を 1 回 1.0 g ないし 2.0 g を 1 日 1~2 回点滴静注、1 回 0.5 g~1.0 g を 1 日 2 回筋注をそれぞれ単独または併用して、臨床効果を検討した。

成績：1) 本剤の抗菌スペクトルは CEZ, CER に類似しており、*Ps. aeruginosa* にはよりすぐれた抗菌力を示した。*Staph. aureus* は  $\leq 0.19\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  に感受性分布を示し、0.78  $\mu\text{g/ml}$  に分布の山があつて 13 株、65.0% を占めた。*Ps. aeruginosa* は 12.5~>100  $\mu\text{g/ml}$  に分布して、50  $\mu\text{g/ml}$  に 7 株、35.0% があり分布の山をなした。2) 血中濃度は 30 分後に peak 値に 20.27  $\mu\text{g/ml}$  に達して、以後漸減して 6 時間後 0.77  $\mu\text{g/ml}$  であった。3) 家兎眼における前房水内濃度の peak は、筋注時では 1 時間後にあつて 1.45  $\mu\text{g/ml}$ 、静注では 1/2 時間で 3.33  $\mu\text{g/ml}$  を示した。この際の房血比は、筋注時に 5.18%、静注時 11.89% である。peak 時の眼組織内へは、外眼部、眼球内部ともによく移行してみられた。静注時には筋注時よりも数倍たかい移行濃度を示した。4) *Staph. aureus*, GNR を検出した眼瞼膿瘍には 2 例ともに有効、*Strept. pneumoniae* による急性涙囊炎に有効に作用した。角膜浸潤の 1 例にも有効で、角膜潰瘍では 4 例中 3 例に効果がみとめられた。*Strept. viridans*, GNR を検出した虹彩毛様体炎 3 例中、2 例に治療効果がみられ、*Staph. epidermidis* による術後感染症および *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, GNR 混合感染の眼窩蜂窩織炎 2 例にも有効に作用した。14 症例中、著効 2、有効 10、やや有効 1 および無効 1 の成績であつた。副作用として、1 例に GOT の上昇をみたが、注射中止後正常値に復している。その他、アレルギー反応その他の重篤なものはいらなかつた。

#### 435. 耳鼻咽喉科領域における Cefotaxime (HR 756) の検討

波多野 努・馬場駿吉・加藤滋郎

本堂 潤・和田健二・鈴木康夫

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

新しく開発されたセファロsporin系抗生物質、Cefotaxime について基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

標準菌株、ならびに当科病巣由来の菌株につき CEZ と比較し、その最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。接種菌液は  $10^8/\text{ml}$  を使用した。*S. aureus* FDA 209 P は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  (以下、単位略)、*E. coli* NIHJ JC-2 は  $\leq 0.20$  であった。*S. aureus* 20 株では 1.56 にピークがあり、6.25 で全菌株の発育が阻止されている。*S. epidermidis* 9 株では  $\leq 0.20$  にピークがあり、1.56 で全菌株の発育が阻止されている。*E. coli* 3 株では全菌株  $\leq 0.20$  であった。*P. mirabilis* 10 株では  $\leq 0.20$  に 8 株、12.5 に 2 株であった。*Ps. aeruginosa* 12 株では 12.5~100 に 7 株、100 以下に 5 株であった。CEZ との比較ではグラム陽性菌ではほぼ同等の成績であるが、グラム陰性菌では Cefotaxime が CEZ に比し、はるかにすぐれた成績であつた。

扁桃摘出患者に 500 mg 筋注し、30 分後 2 例、50 分後 1 例、60 分後 1 例の計 4 例について測定した。血清は 30 分値 17.20  $\mu\text{g/ml}$ 、50 分値 16  $\mu\text{g/ml}$ 、60 分値 9  $\mu\text{g/ml}$  で 30 分がピークであつた。この値は当科で過去測定したセファロsporin系抗生物質の 500 mg 筋注 30 分後の血清濃度 CEP 8.95, CEC 10.7, CTZ 4.80 に比しはるかに高い値であり、CTM 15.0, T-1551 13.3 よりもやや高い値であつた。しかし扁桃移行濃度は 30 分値 1.0, 0.6  $\mu\text{g/ml}$  と低く、この値は CEP 0.62, CEC 0.65, CTZ 1.80 とほぼ同等であり、最近開発された CTM 2.7, T-1551 8.30 に比しはるかに低値であつた。

外来患者の 9 例に本剤を使用した。慢性化膿性中耳炎急性増悪症 3 例、扁桃周囲膿瘍 1 例、口蓋膿瘍 1 例、喉頭蓋軟骨膜炎 1 例、耳介軟骨膜炎 1 例、急性副鼻腔炎 1 例、術後性頬部膿瘍 1 例である。投与方法は 1 日 1 回 1 g 筋注が 6 例、1 日 1 回 0.5~1 g 静注が 3 例であつた。筋注群では著効 1 例、有効 1 例、無効 4 例であつた。静注群では有効 1 例、無効 2 例であつた。全体で著効 1 例、有効 2 例で有効率は 33.3% と低かつた。

抗菌力はグラム陽性菌の場合 CEZ とほぼ同じであつたが、グラム陰性菌では CEZ よりはるかに良い成績で

あった。とくに *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* では殆どどの株が  $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$  ですばらしい抗菌力を示した。血清中濃度は高い値を示したが、血清移行に比し扁桃移行濃度は低かった。

臨床成績が悪かったが、これは抗菌力が非常に良かったため、重症度の高い疾患また難治性疾患に使用した例が多かったのが原因と考えられる。また投与方法も1日、1回筋注が多かったためと考え、今後1日2回投与方法で検討を加えてみたい。

副作用は筋注時の激痛が1例にみられた。

#### 436. 口腔外科領域における Cefotaxime (HR 756) の使用経験

田上洋三\*\*・名倉英明\*\*・伊藤秀夫\*\*  
山本康一\*・大西正俊\*・塩田重利\*  
東京医科歯科大学 第1口腔外科\*  
同 第2口腔外科\*\*

東京医科歯科大学第1および第2口腔外科において Cefotaxime を術後感染予防8例および感染症15例に投与し、その薬効を臨床的に検討したので報告する。

また若干例について口腔諸組織への移行濃度も測定した。

術後感染予防8例の手術内容は上顎嚢胞摘出4例、顎下腺摘出2例、下顎骨骨折の観血的整復1例および瘢痕性開口障害に対する形成手術1例である。方法は1日2回筋注または静注で、1日投与量は2~4gであり、投与期間は6~13日、総量は8~26gであった。全例に術後感染はみられず、臨床効果は有効と判定された。

感染症15例の内容は側頭部蜂窩織炎2例、口底蜂窩織炎5例、急性下顎周囲炎4例、術後感染症3例、およ

び末期上顎癌の2次感染1例である。年齢は14~66才であり、男9例、女6例である。投与方法は1日2回筋注、それと1回の点滴静注の併用、または1日2回の静注で行なった。1日投与量は1~6gであり、投与期間は3~16日、総投与量は5.5~64gであった。臨床効果は著効7例、有効5例、無効3例と判定され、著効と有効を併せた有効率は80%であった。

臨床検査値の変動は23例中1例にみられた。この症例では本剤の総投与量39gであり、投与終了時の検査でGOTが20から44、GRTが12から41、BUNが14から31にそれぞれ上昇していた。しかし1カ月後の検査ではいずれも正常値に戻っていた。

細菌検査は主として *Pseudomonas* およびグラム(-)桿菌について行なった。投与期間中に *Pseudomonas* が検出されたもの4例(約17%)で、グラム(-)桿菌が検出されたもの2例(約9%)であった。このうちの3例は治療前から *Pseudomonas* が検出されていた症例であり、本剤投与によっても菌の消退は得られず、また2例は症状の改善もみられなかった。

本剤を筋注する場合の問題点は注射時の疼痛がかなり強いことであり、局所麻酔剤の併用を含む何らかの対策が必要と思われた。

本剤筋注の場合の口腔諸組織への移行は検定菌 *M. luteus* ATCC 9341 株を用い、培地は HIA で small pore 法で測定した。

手術材料から得た口腔軟組織では7例が測定可能であり、顎骨5例は全例が測定限界以下であった。顎下腺については2例検索され、1g筋注1時間後の濃度はそれぞれ  $0.8 \mu\text{g/g}$ 、および  $0.2 \mu\text{g/g}$  であった。顎下リンパ節については1例検査され1時間後の値は  $0.7 \mu\text{g/g}$  であった。