

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）

CGP-9000

437. 臨床材料から分離した各種病原細菌に対する CGP-9000 の抗菌力ならびに殺菌作用について

小 酒 井 望

順天堂大臨床病理

小 栗 豊 子

同 中 検

1. 目的

CGP-9000（以下 CGP と記す）は最近開発された経口セファロスポリン剤であるが、既存のものに比べ抗菌力、殺菌作用も CEX より強力であるとされている。そこで私共は臨床材料分離株を用いて CGP の MIC ならびに殺菌作用をしらべ、既存の経口セファロスポリン剤と比較検討した。

2. 方法

使用菌株は最近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、培地は Heart infusion 寒天培地を用いた。なお、レンサ球菌は 5% にウマ血液を添加したものを用い、インフルエンザ菌は 5% ウマ血液加チココレート寒天培地を用いた。接種菌量は CGP は $10^8/ml$, $10^6/ml$ を用い、比較に用いた薬剤は CEX, CFT, CCL の 3 剤である。

CGP の殺菌作用の観察は大腸菌の本剤感性株を用い、Trypticase soy broth 100 ml に、MIC 値の 1/4 倍、1/2 倍、1 倍、2 倍、4 倍の薬剤含有培地を作製し、これに $10^8/ml$ となるように菌を接種し、37°C の恒温水槽中に静置し、一定時間毎に生菌数を混釈平板法により算定した。なお CGP のほか CEX, CCL についても同時に実験を開始した。

3. 成績

溶血レンサ球菌、肺炎球菌、*Str. faecalis* では CFT の抗菌力が最も優れ、CGP, CCL がこれに次ぎ、CEX の順であった。黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌では CGP の抗菌力は CCL, CFT と大差は認められなかった。インフルエンザ菌では CFT, CCL の抗菌力が最

も優れており、CEX, CGP の順であった。大腸菌、*Klebsiella*, *Salmonella*, *Cit. diversus*, 腸炎ビブリオでは CGP の抗菌力は CEX と同等ないし 2 倍程度優れていたが、CFT, CCL に比べるとかなり劣る。*P. rettgeri*, *P. inconstans*, *Aeromonas* では 4 剤とも大きい MIC を示した株が多かった。

大腸菌を用いた殺菌作用の実験では CGP, CEX では MIC 値以上の濃度では時間の経過と共に生菌数が減少しており、一方、1/2, 1/4 MIC 濃度では増加した。CCL では 1/2 MIC 以上の濃度で生菌数の減少を認め、1/4 MIC 濃度では増加した。

4. 結論

CGP の抗菌力はレンサ球菌ではほぼ CCL と同等であり、CFT に比べやや劣るが、CEX よりは優れていた。ブドウ球菌およびグラム陰性桿菌では CEX の抗菌力とはほぼ同等であり、CFT, CCL に比較するとやや劣る。

CGP の殺菌作用は CEX, CCL に比べて大差は認められなかった。

438. CGP-9000 の抗菌力その他基礎検討

安 田 賢 児 ・ 三 橋 進

群馬大学医学部微生物学教室

CGP-9000 はスイス Ciba-Geigy 社で開発された、新しい経口用セファロスポリン系抗生物質である。比較薬剤に CEX を用いて、本剤の抗菌力その他基礎実験結果を検討した。

1. 標準菌株に対する抗菌力は CEX に比べ、グラム陽性菌では 2 倍、グラム陰性菌では 2~8 倍優れていた。抗菌スペクトラムは CEX と同様である。

2. 臨床分離株に対する感受性分布では、*S. aureus* の場合、3.13 $\mu g/ml$ にピークを示し CEX と差は認められなかった。*E. coli*, *K. pneumoniae* では、各々 6.25 μg にピークを示し CEX に比べて約 2 倍優れていた。

3. 50% 菌生育阻止濃度 (ID_{50}) を検討した。これは従来の MIC 測定法と異なり、より正確な抗菌力の指標となる値である。臨床分離株 *E. coli* ML 4707, *K. pneumoniae* GN 6445 の ID_{50} は、CEX に比べ約 1.5~4 倍優れている。

4. 臨床分離 *E. coli*, *K. pneumoniae* 各々 25 株を用いて、接種菌量 10^4 cells/ml の条件で、両薬剤とも MIC, MBC の値に著明な差は認められなかった。

5. 臨床分離 *E. coli* 100 株を用いて、MIC₅₀, MIC₇₅ に及ぼす影響を検討した。 10^4 , 10^6 cells/ml の接種菌量の場合、MIC₅₀, MIC₇₅ 各々について、CEX に比べ約 2 倍優れていた。

6. *E. coli* ML 4707 を用いて増殖曲線に及ぼす経時の変化を検討した。菌量 10^4 cells/ml では、両薬剤とも MIC レベルで殺菌作用が認められた。ところが高菌量 10^8 cells/ml の場合、CEX に比べ、CGP-9000 は殺菌作用発現が速く、強い殺菌作用が認められた。

7. β -lactamase に対する安定性を検討した。Penicillinase, Cephalosporinase に対して、CGP-9000 は CEX と同程度の安定性を示した。

8. Penicillin Binding Protein (PBPs) assay による殺菌効果検討。*E. coli* には Penicillin G (PC G) が親和性を有する 7 個の Proteins が知られている。これらの中で溶菌のメカニズムに関与しているのは、PBP 1A, 1Bs, 2, 3 で、とりわけ 1A, 1Bs は溶菌に深く関与している。CGP-9000, CEX を competitor として用い、¹⁴C-PC G の PBPs に対する親和性の阻害効果を検討した。実験結果から、1A, 1Bs に対する阻害効果は CGP-9000 > CEX であることが判った。このことは、CGP-9000 の殺菌作用が、CEX に比べて強いことの要因のひとつと考えられる。

9. マウス感染防禦効果について検討した。*E. coli* ML 4707 の場合、CEX に比べ、約 2 倍、*K. pneumoniae* GN 6445 の場合、約 4 倍、*in vitro* 抗菌力が優れていた。

439. CGP-9000 に関する細菌学的評価

西野武志・吉本 正・谷野輝雄

京都薬大・微生物

今回、私どもは新しい経口用セファロスポリン系抗生物質 CGP-9000 に関する細菌学的評価を Cephalexin (CEX), Cephadrine (CED) を比較薬として検討し、次のような成績を得た。

1) 教室保存のグラム陽性菌群、陰性菌群に対して CGP-9000 は幅広い抗菌スペクトラムを有し、CEX, CED とほぼ同程度の抗菌力を示したが、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli* では CEX, CED より優れていた。

2) 臨床分離株に対する感受性分布では、*S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* の場合、CEX

と同様の抗菌力を示したが、*E. coli* の場合、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。培地 pH の影響では、*S. aureus* の場合、酸性側で、*K. pneumoniae* の場合、アルカリ側で良好な抗菌力を示したが、*E. coli* ではほとんど影響が認められなかった。

4) *E. coli*, *K. pneumoniae* の増殖曲線におよぼす影響を検討した結果、両菌種において 10^4 cells/ml 時に薬剤を添加した場合、CGP-9000 は CEX, CED とほぼ同様の殺菌的作用を示した。しかし薬剤を作用させる時の菌量を高く (10^8 cells/ml) すると、CEX, CED では静菌的な作用しか認められなかったが、CGP-9000 では優れた殺菌作用を示した。

5) *E. coli* K-12 に対する形態変化を位相差顕微鏡、走査型電子顕微鏡を用いて観察したところ、CGP-9000 の 25, 50 μ g/ml 作用により菌は filament 化した。CEX, CED に比べより速みやかに溶菌した。また 100 μ g/ml を作用させた場合、CEX, CED では菌は filament 化した。CGP-9000 では菌は殆んど elongation せずに、spheroplast を形成し溶菌した。

6) penicillin binding protein について *E. coli* K-12 を用い検討したところ、CGP-9000 は CEX, CED に比べ 1Bs に対する親和性が良好であった。

7) マウス実験の感染症に対する治療効果について検討したところ、*S. aureus* Smith では、CGP-9000 は CEX, CED とほぼ同様の治療効果を示した。*E. coli* KC-14 では CGP-9000 は 0.076 mg/mouse の ED₅₀ 値を示し、CEX, CED に比べ約 3 倍優れており、*K. pneumoniae* では CGP-9000 は 0.82 mg/mouse を示し、CEX とほぼ同程度、CED の約 3 倍優れた治療効果が認められた。

E. coli KC-14 を用いて接種菌量と ED₅₀ 値の関係を検討すると、3 薬剤とも菌量の増加とともに治療効果は悪くなり、特に $10^6 \sim 10^7$ cells/mouse では大きく菌量の影響を受けた。しかしいずれの菌量に於いても、CGP-9000 のほうが CEX, CED に比べ優れた治療効果を示した。*K. pneumoniae* でも同様な傾向が認められた。

440. 新経口セファロスポリン剤 CGP-9000 の細菌学的評価—試験管内抗菌作用. 1

中谷林太郎・後藤 延一
堀内 三吉・岡村 登
千田 俊雄・紫岡はるみ
東京医科歯科大学医学部微生物
上田 貞善・石塚 巖
佐々木美子・池戸 正成
栄研環境科学研究所

〔目的〕

経口投与により抗菌作用を有する新セファロスポリン誘導体 CGP-9000 について、試験管内試験によって細菌学的評価を行った。

〔方法と結果〕

1) 抗菌力：参考薬剤としてセファレキシン (CEX), セファトリジン (CFT) を用いた。MIC 測定法は日本化学療法学会標準法に準じた。標準菌株および実験室保存株としてはグラム陽性および陰性の好気性菌株 34 株を使用した。臨床分離株としては腸内細菌科各種菌株 356 株, *Pseudomonas aeruginosa* 40 株, *Staphylococcus aureus* 69 株を使用した。

抗菌力に及ぼす接種菌量, 培地 pH, 馬血清添加, 培地の種類についても検討した。

CGP-9000 はグラム陽性, 陰性の多くの菌種に強い抗菌力を示した。*E. coli*, *Salmonella*, *S. typhi*, *Shigella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae* 等に対して強い抗菌力を示した。しかし, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*, 一部の *Proteus* 属の菌, *S. faecalis*, *Listeria monocytogenes* 等はほとんどが本剤に耐性であった。MIC の分布は $CFT < CGP-9000 < CEX$ であった。

CEX 耐性株は一部を除きほとんどが CGP-9000 にも耐性を示した。接種菌量の減少は MIC の低下と平行した。*E. coli* に対する抗菌力は培地 pH 6.0 以下ではやや減弱し, *B. subtilis* に対しては pH 7.5 以上で減弱した。CGP-9000 の抗菌力は馬血清添加培地で測定しても変化を示さなかった。CGP-9000 の抗菌力は MIC 測定用培地の種類によってあまり変動を示さなかった。

2) 殺菌作用：CGP-9000 の殺菌作用を, 生菌数測定, 光学密度測定等の方法で検討したところ, $1 \times MIC$ 以上で殺菌作用を示し, 指数増殖期および指数増殖期の

後期の菌に対しても殺菌効果があり, また遅滞期の菌が指数期に達するまでの時間を著明に延長した。

試験管内抗菌力および殺菌作用からみて, CGP-9000 は CEX より優れ, CFT よりやや劣る作用をもつ抗生物質と判定される。

440'. 新経口セファロスポリン剤 CGP-9000 の細菌学的評価—試験管内耐性獲得試験 およびマウスにおける化学療法効果. 2

中谷林太郎・後藤 延一
堀内 三吉・岡村 登
千田 俊雄・紫岡はるみ
東京医科歯科大学医学部微生物
上田 貞善・石塚 巖
佐々木美子・池戸 正成
栄研環境科学研究所

〔目的〕

CGP-9000 について試験管内耐性獲得試験および交差耐性試験, ならびにマウスを用いた化学療法効果を検討した。

〔方法と結果〕

1) 試験管内耐性獲得試験：CGP-9000 加ブイオン中で, *E. coli* を 35 回継代したが耐性上昇度はほとんどみられなかった。*S. aureus* では原株の 16 倍濃度の CGP-9000 存在下でも発育し, 一見耐性が上昇したかにみえたが, MIC を測定したところ耐性上昇度は 2 倍にすぎなかった。試験管内での耐性変異はきわめて起こりにくいと考えられる。なお, CGP-9000 に対するわずかな耐性上昇は, CFT および CEX に対する交差耐性を伴っていた。

2) マウスにおける化学療法効果：*P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *S. aureus* の 4 株の 5% ムチン浮遊菌液の腹腔内感染に対する ICR 系マウス (4 週令, ♀) の感染防禦効果を検討した。CGP-9000 は経口投与し, その ED₅₀ 値を求めた。

CGP-9000 の経口投与は, *S. aureus* および *P. mirabilis* 感染に対して顕著な感染防禦作用を示した。*E. coli* 感染に対してもかなりの効果を発揮したが, *K. pneumoniae* に対する効果は弱かった。CGP-9000 は参考剤 CEX よりも明らかに効力を有することが示された。CFT とはほぼ同等ないしやや弱い効力を示した。

以上 1, 2 報の成績を総括すると, CGP-9000 は多種類の細菌に抗菌力を有し, 実験動物に対する経口の化学療法効果も優れていると考えられる。

441. 新経口セファロスポリン CGP-9000 の臨床研究

加藤康道・斎藤 玲・石川清文

今村宏嗣・篠原正英

北海道大学第二内科

中山 一郎

札幌鉄道病院内科

富沢 磨須美

札幌北辰病院内科

木下与四男

札幌通信病院内科

本剤はスイス Ciba-Geigy 社で開発された新しい経口セファロスポリン剤で3位に methoxy 基を有し、抗菌力は *E. coli* などに対し CEX よりやや優れている由である。吸収排泄は CEX と殆んど大差ない。本剤が臨床的にどの程度効果を期待できるかを検討するため、以下の研究を試みた。

〔症例における治療効果〕

36 例の内科的感染症に本剤を 1 回 250~750 mg 1 日 3~4 日投与してその効果を調べた。

症例の内訳は呼吸器感染 24 例（上気道炎 6, 扁桃炎 4, 気管支炎 14), 尿路感染 12 例（膀胱炎急性 9, 慢性 3）であり、基礎疾患をもつ例は少なく、また高齢者も少なかった。

検出菌は呼吸器感染症では *Staph. aureus* 3, *Haemophilus* 3, *Staph. pyogenes* 2 のほか *Strept. pneumoniae*, *Klebsiella*, *Branhamella* など各 1 が検出され、その他は normal flora であった。投与量は 250 mg × 3 回が 16 例でもっとも多く、750 mg × 3 回 3 例, 500 mg × 3 回 3 例などである。投与期間は 4~13 日で 7 日間が多かった。効果は総合的にすべて有効~著効であった。尿路感染症では *E. coli* を検出したもの 10 例、その他 *Klebsiella*, *P. mirabilis* 各 1 例である。投与量は 250 mg × 3 回 8 例, 250 mg × 2 回 3 例などで、投与期間は 3~13 日にわたる。効果は細菌学的に菌消失 9, 減少(菌交代) 1, 不変 2 であり、臨床的に有効 9, 軽快 1, 無効 2 であった。無効例の 1 例は脳梗塞をもつ膀胱炎で、投与中症状は一時軽快したが、菌消失せず無効であった。本菌は CEZ に対し菌耐性化した。また他の 1 例は特別な基礎疾患はなかったが、750 mg × 3 回 13 日間投与に拘わらず菌消失しなかった。本菌の MIC 値は投与前後とも 6.25 μg/ml であった。

以上 36 例に対し総合的に 34/36=94.6% の高い効果

を得た。これは比較的軽症で、しかも単純性、急性の炎症が多かったためと考える。

〔薬剤による副作用〕

上記 36 例の投与中 1 例に投与 3 日目~7 日まで顔面に浮腫感を訴えたが投与中止に到らなかった。また投与前後の臨床検査値の変動を調べたが、上記例に GOT, GPT 値の軽度上昇を認めたが、以前からの肝機能障害のためと考える。また 2 例で軽度の好酸球の増多 (1→6%, 3→8%) を認めたが意義不明である。その他、特別な変動はみられなかった。以上、本剤は経口剤として臨床的に有用性が認められたと考える。

442. CGP-9000 の臨床的検討

飯坂義裕・今村憲市・上原 修

工藤幹彦・松橋昭夫・増田光男

斎藤広志・藤岡 譲・貴田岡正史

柏村英明・馬場恒春・坂倉宗樹

平井一郎・武部和夫

弘前大学第 3 内科

経口用 Cephalosporin 系抗生物質 CGP-9000 の臨床効果を検討したので報告する。

〔対象〕 21 才から 74 才までの男 8 例, 女 15 例の計 23 例を対象とした。内訳は、急性肺炎 10 例（いずれも中等症以下）、急性気管支炎 2 例、急性化膿性扁桃炎 6 例、急性腎盂腎炎 2 例、急性膀胱炎 1 例、慢性腎盂腎炎 2 例である。

〔投与方法〕 1 日投与量は 750 mg ないし 1,500 mg で、3 回分服とした。肺炎では 1,500 mg/日 6 例（平均 11.6 日間投与）、750 mg/日 4 例（平均 9.8 日間投与）、急性扁桃炎では 1500 mg/日 1 例（4 日間投与）、750 mg/日 5 例（平均 6.0 日間投与）、急性気管支炎では 750 mg/日 2 例（平均 7.5 日間投与）、尿路感染症では、750 mg/日 5 例（平均 5.2 日間投与）であった。

〔臨床効果〕 起炎菌の明らかな場合は、その消長を考慮しつつ、臨床症状と検査所見の推移から、著効、有効、無効の 3 段階で判定した。尿路感染症では、UTI 薬効評価基準に従った。結果は、肺炎の 2 例、急性気管支炎の 1 例、急性扁桃炎の 2 例、急性腎盂腎炎の 1 例が著効、他の全例が有効と判定され、有効率は、100% であった。

〔細菌学的検討〕 本剤投与前に分離された起炎菌と推定される菌種は、*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* 等であった。これら分離株につき、MIC を CGP-9000 および CEX に

ついて測定したが、表のとおり両薬剤間に顕著な差は認められなかった。

菌 種	分離材料	MIC($\mu\text{g/ml}$)	
		CGP-9000	CEX
<i>Haemophilus influenzae</i>	喀痰	50	50
<i>Streptococcus pyogenes</i>	"	0.39	0.78
β - <i>Streptococcus</i> (菌種不明)	"	0.78	0.78
G.N.B (菌種不明)	"	6.25	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	尿	6.25	12.5
<i>E. coli</i>	"	3.13	3.13
<i>Proteus mirabilis</i>	"	6.25	6.25
<i>Streptococcus epidermidis</i>	"	3.13	6.25

(接種菌量 $\times 10^8$)

〔副作用〕本剤を3日以上使用した PAP 等の脱落例も含めた32例について検討した。発疹を1例に、GOT, GPT 値の上昇を2例に、AIP 値の上昇を1例に認めた。発疹の例は、750 mg/日3日間投与した急性扁桃炎の症例で服用2日目に出現、投与終了後9日目に自然消失した。GOT, GPT 値上昇の2例および AIP 値上昇の1例は、いずれも 1500 mg/日投与群であり、その上昇の程度は3例とも軽度であった。なお、クームス直接反応を18例につき検討したが、全例とも異常はみられなかった。

〔考察〕以上の結果から、本剤は、呼吸器感染症、尿路感染症に対して臨床的に十分な効果が期待できる有用な抗生物質と考えられた。

443. CGP-9000 に関する基礎的・臨床的研究

大泉耕太郎・青沼清一・渡辺 彰

佐々木昌子・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

新経ロセファロスポリン剤、CGP-9000 の、呼吸器由来の臨床分離株に対する試験管内抗菌力を測定し、さらに呼吸器および尿路感染症に対する治療効果を観察した。

黄色ブ菌の臨床分離 12 株に対する MIC は 10^6 cells/ml 接種の場合、CGP-9000 では、6.25 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、CEX より1段階、CEZ より3~4段階劣る成績であった。

大腸菌 17 株についてみると、本剤の MIC のピークは CEX と同じ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CEZ に比べ1段階劣ることが知られた。

肺炎桿菌 18 株に対する本剤の MIC は幅広く分布

し、0.01 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性を示した1株を除く他の17株の感受性は 3.12 から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上におよび、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものが11株みられた。CEX もこれらの株に対しほぼ同等の抗菌力を示した。CEZ の MIC のピークは 3.12 $\mu\text{g/ml}$ および 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のところにあり、2峰性を示した。

エンテロバクター4株はいずれも 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し、CEX, CEZ に対すると同様に本剤に対しても中等度ないし高度の耐性を示した。

次いで、呼吸器感染症7例、尿路感染症2例の計9例に本剤を投与し臨床効果を観察した。

呼吸器感染症の内訳は基礎疾患を持たない咽喉頭炎1例、急性気管支炎1例、基礎に肺気腫および気管支拡張症を有するものへの二次感染各1例、肺癌患者に起きた咽喉頭炎および肺癌2次感染例各1例ずつで、さらに当初肺結核混合感染と考えられた1例の計7例であった。

これらの症例に本剤の 1.0~1.5 g/日を投与し臨床効果を観察した。

その結果、当初肺結核混合感染と考えられた1例では主症状が肺結核そのものに起因することが明らかとなったため効果判定から除外したが、この症例を除く、他の6例の呼吸器感染症は本剤に良く反応し、6例とも有効と判定された。

尿路感染症に対する効果についてみると、肺結核入院患者にみられた急性膀胱炎の1例および子宮頸部癌手術後数年来反覆する腎盂腎炎1例の計2例では、いずれも平熱化、自覚症状の改善、尿所見の改善などから、本剤の治療効果は前者で有効、後者で著効と判定された。

本剤の投与を受けた9症例のうち、外来患者の1例を除く8例で、投与前後の肝機能、腎機能および血球算定等の臨床検査を施行し得たが、投与後に異常値を認めた例は1例も認められなかった。また発熱、発疹等のアレルギー症状、胃腸障害等の発現をみた例は皆無であった。

444. CGP-9000 の呼吸器感染症に対する検討

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

CGP-9000 はスイス Ciba-Geigy 社で開発された Cephalosporin 系薬剤で、グラム陽性菌、陰性菌に対し広い抗菌スペクトラムを有し、その作用は殺菌的である。Cephalexin, Cefradine よりやや優れた治療効果があるとされている。

我々は呼吸器感染症15例について CGP-9000 の臨床効果を検討したので報告する。対象は、いわき市立総合

磐城共立病院呼吸器科を受診した 15 例の呼吸器感染症患者であり、男性 5 例、女性 10 例である。年齢は 15~68 才で、肺炎 5 例、急性気管支炎 10 例である。

検出された菌は α または β -*streptococcus* 6 例、*H. influenzae* 4 例、*Strept. pneumoniae* 2 例、*Neisseria* 2 例、*Staphylococcus aureus* 2 例、*K. pneumoniae* 1 例、合計延べ 17 株であった。CGP-9000 投与方法は単独経口投与とし、1 日 1,000 mg を 7~14 日間投与したものの 12 例、1 日 2,000 mg 投与 3 例である。効果判定は喀痰中の菌の推移、喀痰量、咳、熱、赤沈、白血球、CRP 等の変化を指標とし、肺炎は胸部レ線像の変化を加えて行った。また、副作用の有無を知るために GOT, GPT, Al-P, ビリルビン, BUN, Cr 等の生化学的検査を行った。

効果は着効 1.0, 有効 2, 無効 2, 不明 1 で有効率は 85.7% であった。無効の 2 例は肺炎患者で、1 例はインコ過敏性肺炎に *H. influenzae* が感染した例で CGP-9000 1,000 mg 1 週間投与で菌は消失したが胸部レ線上悪化し中止した。また他の 1 例は横隔膜弛緩症に *Strept. pneumoniae* と *H. influenzae* の混合感染を来した例で、CGP-9000 1,000 mg 14 日間投与により菌消失せず、胸部レ線上も不変であった。不明の 1 例は投与中止により判定不能であった。気管支炎 10 例はいずれも著効あるいは有効であった。

副作用は 1 例に認められた。CGP-9000 250 mg 1 日 4 回投与の気管支喘息を基礎に有する肺炎患者で 65 才の女性、2 日目第 5 カプセルを内服した約 30 分後、軽い胸部不快感があり、そのまま放置によりすぐ改善した。さらに 6 時間後、第 6 カプセルを内服したところ今度は胸部苦悶感と呼吸困難を覚え、あたかも喘息発作が誘発されたかのようになった。ベット内で安静にして約 20 分後正常に戻り、次から投薬を中止した。めまい、嘔気、発熱、シビレ感、頭痛、意識障害、胸痛、腹痛などはなかった。他の 14 例に関しては生化学的検査、末梢血の検査、自覚的に副作用と思われるものはなかった。

445. CGP-9000 の臨床的検討

中野昌人・藤井俊宥・岡山徹一
滝塚久志・今高国夫・安藤正則
相馬 隆・河合美枝子・勝 正孝
国立腫瘍病院内科

奥井 律二
同 呼吸器科

能登谷 隆・竹田 直彦
同 検査科

今回、Ciba-Geigy 社で開発されたユニークな新経口抗生剤 CGP-9000 の臨床的検討の機会を得たのでその概要を報告する。

I. 対象

昭和 53 年 6 月~54 年 1 月の間、当院内科外来および入院患者 20 症例(男・女各 10 名、年齢 35~80 才)を対象とした。

疾患例では呼吸器感染 11 例、尿路感染 8 例、胆道感染 1 例であった。

II. 投与方法

CGP-9000 250 mg を 1 日 2~4 回経口投与と CGP-9000 500 mg を 1 日 2 回経口投与とに大別、投与期間は 3~14 日間であった。

III. 効果判定基準

呼吸器感染症は臨床症状および胸部レ線像の改善を、尿路感染症は臨床症状の改善と尿中細菌の消失および減少を基準とした。

胆道感染症は主として臨床症状を基準とせざるを得なかった。

IV. 成績

1. 呼吸器感染症は 11 例中 6 例に臨床症状、胸部レ線像の改善あり、著効および有効と認めたが、5 例は無効であった。

2. 尿路感染症は 8 例中細菌尿 1 例の無効例を除いて、全例に症状の改善、菌の消失および減少があり、有効と認めた。

無効の 1 例は菌交代によるものである。

3. 胆道感染症は 1 例で、胆汁中に *E. coli* 10^6 /ml を検出したもので、臨床症状の改善は著明であったが、投与後の胆汁検査は実施できなかった。

4. 分離菌別の細菌学的効果については、

1) *E. coli* : 9 例中 1 例の菌交代を除いて全例に有効。

2) *Enterobacter* : 1 例中 1 例菌交代あり無効とし

た。

3) *Klebsiella*: 2例中1例は菌交代, 1例は不変で共に無効とした。

V. 副作用

1) 紅斑: 腎盂腎炎の1例に投与開始後10日目に大小不同の紅斑出現, 服薬を中止した。

但しこの患者は薬物過敏症の既往を有している。

2) トランスアミナーゼ値の上昇: 気管支肺炎の1例に, 中等度の GOT, GPT の上昇が見られた。

3) 好酸球増多: 腎盂腎炎の1例に極めて軽度の好酸球増多が見られた。

4) その他の検査所見: BUN, クレアチニン, 尿および一般血液所見には異常は見られなかった。タームスは直接法で投与前後共に全症例(20例)陰性であった。

VI. まとめ

以上, 呼吸器, 尿路および胆道感染例に用いて CGP-9000 の臨床効果を検討し, 全症例 20 例中 14 例に有効で, その有効率は 70% であった。

446. CGP-9000 に関する基礎的臨床的研究

国井 乙彦・深谷 一太

東大医科研内科

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 CGP-9000 について行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本剤の 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100倍希釈液接種時の MIC の差は比較的少なかった。後者の値が 100 $\mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上の株は 43 中 8 株 (19%) であった。CEX との感受性相関は 100 倍希釈液接種時において明らかに本剤の優位をみとめた。CFT との間の相関では逆に本剤のほうがやや劣るものが多かった。本剤と CEX・CFT 両者との間にもに交差耐性の存在する傾向をみとめた。

健康成人男子に本剤 250, 500 mg, 1 g を空腹時投与し, 500 mg 投与例については, 食後投与を cross over 法にて行った。さらにこの群に同量の CEX を空腹時投与し, 血中濃度・尿中排泄を検討した。投与量増加により dose response の存在をみとめた。食事による影響は軽く, 血中濃度のピーク値平均は 13.6 $\mu\text{g/ml}$ から 12.8 $\mu\text{g/ml}$ となった程度であった。CEX 空腹時投与の血中濃度はやや低値を示した。24 時間尿中排泄率は 60~100% であった。本剤 1 日 3 回, 7~9 時間間隔で 5 日間連続投与したときの第 1 回投与後と最終回投与後に血

中濃度・尿中排泄を測定した。両者とも両測定時における数値に差はなく, 蓄積性はないと考えられた。

本剤 500 mg あるいは 1 g を 1 回経口投与したときの血中, 尿中濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した値と bioassay による値との間にはよい相関関係がえられた。bioassay 値のほうが血中濃度では高い傾向をみとめた。高速液体クロマトグラフィーにより 1 g 内服時の尿から本剤中に微量に含まれる CGP-3940 を分離検出することができた。CGP-3940 は時間の経過によってもとくに増大する傾向をみとめなかった。血中からは CGP-3940 を認めなかった。薄層クロマトグラフィーでも両者は分離検出が可能であったが, 1 g 内服時の尿からは CGP-9000 だけが認められた。

本剤を急性 2 例, 慢性 3 例の尿路感染症症例に使用した。起炎菌は大腸菌 2 例, 腸球菌 1 例, 混合感染疑い 1 例, 菌陰性 1 例であり, 2 例に菌交代をみとめた。臨床的に有効 2, やや有効 2, 判定不能 1 の成績であった。副作用をみとめなかった。

447. CGP-9000 に関する臨床的研究

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

新経口 Cephalosporin 剤である CGP-9000 について抗菌力, 吸収排泄, 臨床成績など諸検討を行い, 以下のような成績をえた。

1. 抗菌力

E. coli 50 株の MIC は 3.13~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 50 株中 40 株 (80%) は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で発育が阻止された。*Kl. pneumoniae* 50 株の MIC は 1.56~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 50 株中 35 株 (70%) は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で発育阻止された。*P. mirabilis*, indole 陽性 *Proteus*, 各 12 株の MIC はそれぞれ 3.13~50 $\mu\text{g/ml}$, 6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 本剤の *Proteus* 属に対する抗菌力は CEX とほぼ同等であった。*Ent. cloacae* 21 株の MIC は 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 本剤の抗菌力にはぶかった。

本剤の各種グラム陰性菌に対する抗菌力は CFT に 1 段階程度劣るが, CEX, CED とほぼ同等であった。

2. 血中濃度, 尿中排泄

血中濃度: 健康成人 3 名を対象に空腹時, CGP-9000 250 mg 1 回内服後の血中濃度は 30 分値 2.7 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間値が peak で 6.17 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度がえられ, 以後 0.75 時間の血中半減時間 (T 1/2) で減少し, 2 時間

値 4.37, 4 時間値 0.75, 6 時間値 0.06 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方 500 mg 内服時のそれは peak は 1 時間値で 13.30 $\mu\text{g/ml}$, 以後 0.93 時間の $T_{1/2}$ をもって減少し, 2 時間値 8.03, 4 時間値 2.80, 6 時間値 0.9 $\mu\text{g/ml}$ で, 明らかな dose response が認められた。また CGP-9000, CEX 500 mg 1 回内服時の血中濃度はそれぞれ 1 時間値 13.90, 10.53 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間値 8.03, 6.80 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間値 0.31, 0.46 $\mu\text{g/ml}$ と同等の血中濃度推移を示し, $T_{1/2}$ もそれぞれ 0.93, 1.09 時間であった。

尿中排泄: 健康成人 3 名を対象に CGP-9000 250 mg 内服後の尿中排泄は 0~2 時間で 111 mg (44.4%), 2~4 時間 58.33 mg (23.33%), 4~6 時間尿 31.44 mg (12.52%) で 6 時間までの尿中回収率は 80.29% であった。また 500 mg 内服後の尿中排泄量は 0~2 時間尿 247.57 mg (49.51%), 2~4 時間尿 103.5 mg (20.7%), 4~6 時間尿 23.65 mg (4.73%) で, 6 時間までの尿中回収率は 74.94% であった。本剤の尿中排泄は CEX のそれとほぼ同等であった。

3. 臨床成績

CGP-9000 を呼吸器感染症 4 例 (急性気管支炎 2 例, 細菌性肺炎 2 例), 胆のう炎 1 例, 尿路感染症 22 例 (急性膀胱炎 7 例, 慢性膀胱炎 5 例, 急性腎盂腎炎 5 例, 慢性腎盂腎炎 5 例) の計 27 例に使用した。1 日使用量は細菌性肺炎, 胆のう炎では 1,500 mg を, 急性気管支炎, 尿路感染症では 750 mg を 4~12 日間使用した。呼吸器感染症, 胆のう炎では全例有効, 尿路感染症は 22 例中 19 例有効の成績をえた。

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

448. CGP-9000 の基礎的, 臨床的検討

中川 圭一・渡辺健太郎
鈴木 達夫・小山 優
東京共済病院内科

横 沢 光 博
東京共済病院検査科

Ciba-Geigy 社が開発した新しい内服用 Cephalosporin 剤 CGP-9000 につき基礎的臨床的検討を加えたので報告する。

臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する CGP-9000 の抗菌力を CEX のそれと比較した。原液接種では CEX より若干抗菌力のすぐれていた *P. mirabilis* を除き他の 3 種の菌は CEX とほぼ同様の抗菌力を示した。1/100 希釈の接種菌量では原

液接種に比し, 抗菌力の増強がみられ, その傾向は, *K. pneumoniae* において著明で CEX よりすぐれた抗菌力を示した。

本剤投与後の血中濃度と尿中回収率を 6 名の健康男子につき本剤 500 mg を経口投与し, 食前と食後につき比較検討した。測定は paper disc method で検定菌には *M. luteus* ATCC 9341 を用い, 標準曲線は, 血清は Monitrol I, 尿は 1/15 MPBS (pH 7.0) を用いた。食事は牛乳とパンの軽食を与えた。個人差によるバラツキがみられるが, 食前投与では 6 例の平均で 30 分後 3.55 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後で 7.96 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 4.92 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 1.12 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり, 尿中回収率は 6 時間までに 79.4% であった。食後投与では 30 分後 0.83 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後 7.50 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後 5.66 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後 1.88 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 0.40 $\mu\text{g/ml}$ であり, 尿中回収率は 6 時間までに 82.2% であった。軽食による食事の影響は 30 分後では若干の相違がみられたが全体的には少なかった。

臨床実験例は, 呼吸器感染症 12 例, 尿路感染症 1 例の計 13 例である。気管支拡張症および肺気腫の感染 6 例に対しては有効 2 例, 無効 4 例で有効率は劣ったが, 急性気管支炎 5 例, 急性扁桃炎および咽頭炎 1 例では副作用の疑いで投与中止した効果不明の 1 例を除き全例有効, 急性腎盂腎炎にも有効であった。本剤の 1 日投与量は 1.5 g で 3 回分服とした。投与期間は慢性気道感染症には 14 日間, 他は 3 日間~11 日間であった。副作用としては 1 例に投与 2 日目に発疹が生じ投与中止したところ消失した。しかしこの例では好酸球増多はみられず, 2 週間後に再度本剤を投与したが発疹はみられなかったので, この発疹は本剤によるものか否かは明らかではなかった。他の症例は臨床的にも検査所見においても全く副作用はみられなかった。

以上の結果から本剤は軽症感染症に対する治療剤として有用性のある薬剤と考えられる。

449. CGP-9000 の臨床的検討

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

CGP-9000 は 1972 年にスイス Ciba-Geigy 社の *R. Scartazzinii* らが既存のセファロsporin より有効かつ毒性の弱いものの開発を目的として検討した結果, 合成された新しい経口セファロsporin 剤である。

今回, 我々は呼吸器感染症の 34 症例に本剤を投与し, その臨床検討をおこなったので, その結果について報告した。

対象となった呼吸器感染症は咽頭炎 19 例、扁桃炎 4 例、急性気管支炎 3 例、慢性気管支炎 3 例、気管支喘息に気道感染を伴ったもの 2 例、肺気腫泡に気道感染を伴ったもの 1 例、肺炎 1 例、気管支拡張症 1 例の計 34 例で、外来での症例が大部分であり、比較的軽症例が多い。

男女比は男子 20 例、女子 14 例で、年齢分別は 19 才より 76 才にわたる。

1 日投与量は 2 症例のみが 750 mg で、のこりの 32 症例は 1,500 mg 投与である。投与日数は 3 日から 14 日である。

臨床効果は総体的には有効 29 例、無効 5 例で、有効率は 85% である。

無効例は咽頭炎症例に 750 mg を 3 日、7 日投与した 2 症例と 1,500 mg を 7 日投与した急性気管支炎症例、14 日投与した気管支拡張症々例、4 日投与した気管支喘息に気道感染を伴った 1 症例の計 5 例である。

副作用は消化器症状をはじめとする自覚症状には特記すべきものは認めなかった。また臨床検査成績では、本剤投与前後で検査しえた 10 症例中 1 例に S-GOT, S-GPT の一過性の上昇を認めたが、腎機能検査、末梢血検査では特記すべき異常は認めなかった。

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。

450. CGP-9000 に関する研究

佐藤京子・稲松孝思・島田 馨

東京都養育院付属病院内科

CGP-9000 は CEX に比し強い溶菌効果を有するので、尿路感染症に使用すれば、尿中細菌数は速やかに減少するのではないかと考え、以下の検討を行った。

(方法) 慢性複雑性尿路感染症でカテーテル留置例 4 例に 250 mg の CGP-9000 と CEX を cross over し、尿中薬剤濃度と尿中の細菌数の経時的変動を 4 時間まで追跡した。

(成績と考察) 4 例からの尿中分離菌は、第 1 例、*E. coli*, γ -*streptococcus*, *Prot. mirabilis*, 第 2 例 *Enterococcus*, *E. coli*, *Prot. vulgaris*, 第 3 例 *Enterococcus*, *Prot. mirabilis*, 第 4 例 *Enterococcus*, *Staph. aureus* で CGP-9000 と CEX に対する MIC を測定すると、第 2 例の *Prot. vulgaris* のみが高度耐性菌で、残りは感受性菌か中等度耐性菌であった。CEX, CGP-9000 の尿中濃度のピーク値は、1.93 $\mu\text{g/ml}$ ~1900 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。尿中細菌数は CGP-9000, CEX とも投与 4 時間後にせいぜい 1 オーダーの減少を示す程度で、両薬剤間に有意の差はなかった。

この尿中細菌数は *in vitro* の成績のような奇麗な変動を示していない。これは炎症の場が尿ではなく膀胱腔や腎盂であり、ここに慢性炎症があれば *in vitro* の条件、つまり液体培地—薬剤—細菌という采よりもっと複雑な因子が関与してくるためと解される。かかる意味から、慢性複雑性尿路感染症は *in vitro* の成績を反映させるモデルとして不適当である。

451. CGP-9000 の臨床的検討

関本 敏雄・河野 通律・東 冬彦

入交昭一郎・藤森 一平

市立川崎病院内科

(目的) CGP-9000 を各種感染症に投与し、その臨床効果を検討した。

(対象ならびに方法) 対象は外来患者 29 例、入院患者 2 例の計 31 例。うち気道感染症 17 例、尿路感染症 14 例であった。

原因菌は、気道感染症群で β -溶連菌 1 例、不明 16 例。尿路感染症部では *E. coli* 10 例、*P. morganii* 1 例、*Micrococcus* 1 例、*K. pneumoniae* 1 例、不明 1 例であった。年齢は 16 才から 72 才で、男 9 例、女 22 例であった。投与方法は、CGP-9000 1 日 1,500 mg 12 日間 1 例、11 日間 1 例、間 2 例、7 日間 17 例、5 日間 3 例。

7 日間 2 例、750 mg 14 日間 3 例、9 日間 2 例、8 日以上のよう投与した。なお 1 日量は全て 3 回に分服させた。判定は主に自覚症状の改善を指標とし、細菌学的検索が不十分であっても有効とした。本薬剤投与前後で末梢血、肝機能、腎機能等を検査した。

(結果) 臨床的には有効 29 例、無効 2 例で有効率 93.5% であった。

細菌学的には *E. coli* 検出 10 例全例、 β -溶連菌 1 例、*P. morganii* 1 例、*Micrococcus* 1 例に有効、*Klebsiella* 1 例には有効であった。

(副作用) 臨床症状としては 1 例もみとめなかった。各種検査成績では、末梢血検査で Hb 2.0 g/dl 以上の低下を示す例は 1 例も認められなかった。腎機能検査ではクレアチニン、BUN ともに全く異常値を示さなかった。肝機能検査では 1 例において GOT, GPT の上昇を見たが、前値すでに異常値のため治験薬剤によるものか否か断じ難い。

(まとめ) 気道感染症および尿路感染症に CGP-9000 を投与し、有効 29 例、無効 2 例、有効率 93.5% の成績を得た。

副作用では、投薬前からトランスアミナーゼ値の上昇を示した 1 例でさらに増悪をみたが薬剤によるものか否

か不明である。以上のことから CGP-9000 の内服は臨床的に有用であると考えられる。

452. CGP-9000 の内科領域における臨床的検討

伊藤 章・進藤 邦彦
福島 孝吉・神永陽一郎
横浜市立大学第一内科
横浜市立大学中核細菌部

〔目的〕 新しい経口セファロスポリン剤である CGP-9000 を臨床的に用い、治療成績、副作用、使用前後の臨床検査値に対する影響について検討し、また、臨床分離株について MIC を測定した。

〔方法〕 当内科入院および外来治療中の気道感染症、尿路感染症、胆道感染症、計 15 例に本剤を投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用の有無を検討し、可能な限り投与前後の GOT, GPT, Al-Phos., BUN, Creatinine を検査し、本剤による影響を検討した。

臨床効果判定は、臨床症状、白血球数、好中球%, CRP, 血沈、細菌の消長等を参考にして、著効、有効、無効の 3 段階に分けて判定した。

臨床分離株の MIC は、化学療法学会法により、CGP-9000 と CEX につき MIC を測定した。接種菌量は 10^8 ml である。

〔成績〕 主として上気道感染症 9 例、尿路感染症 4 例、胆のう炎 2 例、計 15 例に本剤を投与した。男 7 例、女 8 例で年齢は 19 才から 59 才に分布し、投与量は 1 日 750 mg 5 例、1 日 1,500 mg 10 例で、投与期間は 5 日から 51 日間で、平均 12.3 日間。菌検索は 7 例で行い 6 例で菌が検出され、内訳は *St. aureus* 3 例、*Klebsiella*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa* 各 1 例で細菌学的には消失 4 例、減少 1 例、不変 1 例であった。

臨床成績は、著効 7 例、有効 4 例、無効 4 例で、有効率 73.3%。疾患別では気道感染症は 9 例中 6 例で著効または有効、尿路感染症は 4 例とも有効以上、胆のう炎は 2 例中 1 例が有効であった。とくに尿路感染症では基礎疾患のある入院例であったが、細菌学的にも臨床的にも全例で効果が認められた。

副作用としては、とくに認められなかったが臨床検査値で、GPT 上昇が 1 例で認められた外は、本剤によると思われる異常値は認められなかった。

臨床分離の *E. coli* 20 株、*Kleb. pneumoniae* 18 株、*Serratia marcescens* 14 株について、本剤と CEX について MIC を比べてみると、*E. coli*, *Kleb.* は、同程度か 1 段階程度 CGP-9000 のほうが CEX よりすぐれた MIC

を示した。

Serratia は両薬剤とも 200 μ g/ml 以上であった。

〔結論〕 適切な症例を選んで用いれば、有用な経口抗生剤となり得るであろうと考えられた。

453. CGP-9000 の使用経験

鈴木 康徳・山作房之輔
水原郷病院

新経口セファロスポリン剤である CGP-9000 を水原郷病院の患者 3 名に用いて臨床効果を検討した。使用量はいずれも 1 回 500 mg 1 日 3 回内服とした。

〔成績〕

急性扁桃炎の 1 例は β -*streptococcus* が分離されたが、投与 5 日目で菌は消失し、咽頭痛・咽頭発赤・扁桃膿栓も消失して有効であった。尿路感染症 2 例のうち、1 例は急性膀胱炎で起炎菌は *S. epidermidis* であるが、薬剤投与 5 日目で菌の消失、排尿痛の消失を認め有効であった。他の 1 例は基礎疾患として胃癌を持つ急性腎盂腎炎で膀胱カテーテルも使用している。起炎菌は *Klebsiella* で、薬剤投与により尿中細菌の消失および下熱を認め有効と判定されたが、投与前 21 であった GOT が投与 4 日目には 41 に上昇し、投与終了時の 8 日目には GOT が 61 にまで上昇した。

しかし、投与終了 1 週間後には GOT が 29 と正常域にもどったことから、この GOT の上昇は CGT-9000 の副作用と考えられた。他の 2 例においては、とくに副作用は認められなかった。

454. CGP-9000 に関する臨床的研究

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

新経口セファロスポリン剤の CGP-9000 について我々は腎機能障害の本剤の血中濃度推移を調べ、適正な使用方法を検討した。さらに 10 例の感染症に治験を行い本剤の有効性、有用性を調べた。

〔腎機能障害患者における血中濃度〕

1. 対象：当院入院中の患者 3 名、患者 1 は 46 才男、Ccr 60 ml/min、体重 58 kg、脳血管障害。患者 2 は 80 才男、Ccr 23 ml/min、体重 51 kg、慢性腎盂腎炎。患者 3 は 66 才女、Ccr 5 ml/min 以下、体重 41 kg、慢性腎不全で血液透析を続けている人で非透析日。

2. 方法：本剤 500 mg を早朝空腹時内服し、前、2, 4, 6, 8, 10, 24 時間後の 7 回採血し血中濃度を測定した。

3. 成績：全部の患者で、投与前には何んらの抗菌活性もみられなかった。投与後 2, 4, 6, 8, 10, 24 時間の値は、患者 1 (Ccr 60 ml/min) で 25.0, 2.0, 1.25, 0.08, 0.0 $\mu\text{g/ml}$, 患者 2 (Ccr 23 ml/min) で 29, 18.0, 8.2, 5.0, 2.3, 0 $\mu\text{g/ml}$, 患者 3 (Ccr 5 ml/min) で 45.0, 40.0, 45.0, 58.0, 40.0, 21.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中濃度半減期は患者 1 で 0.8 時間, 患者 2 で 2.2 時間, 患者 3 で 15 時間であった。

【臨床成績】

1. 対象：26 才～84 才の 10 例。男 7, 女 3 例。気管支炎 5 例, 肺炎 3 例, 慢性尿路感染症 2 例。基礎疾患は肺気腫 1 例, 気管支拡張症 1 例, 脳血管障害 3 例, 脳血管障害と神経因性膀胱のある者 1 例。細菌検査では、気管支炎 3 例で *Neisseria*, *Streptococcus*, *\alpha*.7. が肺炎の 1 例で *Klebsiella*, *Neisseria* が慢性尿路感染症の 2 例で *E. coli* が検出。他の 4 例では、細菌学的検査が出来なかった。

2. 投与方法：1 回 250～500 mg を 1 日 3～4 日 1 日量 1.0～1.5 g。投与日数は、7～17 日で総投与量は 5.25～19.5 g であった。

3. 成績：呼吸器感染症では有効 7, やや有効 1, 尿路感染症で有効 1, 無効 1 例。無効の尿路感染症は 74 才男, 脳血管障害と神経因性膀胱のある人で、尿検査で *E. coli* が検出され本剤を投与。*E. coli* は消失, だが他の菌が検出され、膿尿は未改善。

4. 副作用：1 例に舌炎。26 才女で気管支炎の診断で本剤 250 mg 1 日 4 回服用。2 日目頃から、舌炎と考えられる症状を呈したが、続行し 7 日間投与した。他の 9 例には副作用は見られなかった。臨床検査値の異常は無かった。

【考案】

CGP-9000 は腎機能が低下すると血中濃度低下が遅れるので、腎機能低下に応じて投与量を減ずる。

臨床治験では、高齢者、基礎疾患を有する患者が多く、しかも内服使用対象としてはかなり重症例も含まれていたのに有効率が高く、重篤な副作用も経験しなかったことから本剤は有用であると考えられた。

455. CGP-9000 に関する基礎的・臨床的研究

山本俊幸・森 幸三・加藤鋭一

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、チバガイギー社において新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質の経口剤である CGP-9000 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嚢造設時の胆汁中移行について観察した。臨床的には主として呼吸器感染症に使用し、その臨床効果、副作用等について検討した。

血中および臓器内濃度：体重約 210 g 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（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 $28.3 \pm 4.7 \mu\text{g/ml}$, 1 時間 $30.2 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$, 2 時間 $17.4 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$, 4 時間 $9.3 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$, 6 時間 $3.2 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$ であり、門脈血においてはそれぞれ $37.7 \pm 6.8 \mu\text{g/ml}$, $42.8 \pm 2.2 \mu\text{g/ml}$, $19.9 \pm 2.7 \mu\text{g/ml}$, $12.5 \pm 1.5 \mu\text{g/ml}$, $3.3 \pm 1.2 \mu\text{g/ml}$ であり、1 時間値までは門脈血が明らかに高値を示した。臓器内濃度でも血中濃度推移と同様投与後 60 分にピークを認め、以後漸減したが、肝においては 6 時間目は測定不能であった。その値は肝で門脈血濃度とはほぼ一致し、腎が最も高値であり、肝濃度の約 3 倍の濃度を示し、とくに 6 時間目においても $39.8 \pm 16.2 \mu\text{g/g}$ と高濃度を維持していた。体内分布では腎 > 肝 > 門脈血 > 動脈血 > 肺の順であった。

胆汁中移行：外胆汁嚢ラットはエーテル麻酔下に開腹し外胆汁嚢を造設し、本剤 50 $\mu\text{g/kg}$ 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 の燐酸緩衝液で 10 倍に希釈した後前項の方法で濃度を測定した。僅か 2 例の成績ではあるが、その濃度は 3～4 時間目に 265 $\mu\text{g/ml}$, 205 $\mu\text{g/ml}$ のピークを認め、前項の血中濃度に比して著しい高値を示し、その排泄量および率はそれぞれ 643.4 μg , 5.85%, 649.4 μg , 5.65% であった。

臨床成績：臨床的には呼吸器感染症 9 例、腸管感染症 2 例の計 11 例に使用し、著効 2 例、有効 8 例、判定不能 1 例の結果を得た（咽頭炎：著効 1, 有効 1, 扁桃炎：

有効1, 急性気管支炎:有効2, 肺炎:有効3, 判定不能1, 急性腸炎:著効1, 有効1)。投与量および投与期間は1回 250mg 1日4回毎食後と就寝前に服用させ, 1例のみ1日3回毎食後に投与した。投与期間は2~9日, 平均5.4日間であった。

副作用としては急性気管支炎の1例に発疹ならびにGOT, GPTの一過性の上昇を認めたが, 他の10例には, 自・他覚的な副作用ならびに臨床検査値の異常はみられなかった。

456. CGP-9000の呼吸器感染症に対する臨床的研究

前川暢夫・中西通泰・川合 満
倉沢卓也・西山秀樹・戸川真一
京都大学結核胸部疾患研究所内科

稲葉 宣雄
大阪赤十字病院呼吸器科

賀戸 重允・長谷 光雄
福井赤十字病院呼吸器科

網谷 良一

天理よろず相談所病院呼吸器内科

経口セファロスポリン剤のCGP-9000の呼吸器感染症に対する臨床効果を検討した。グラム陽性および陰性菌の分離された症例, あるいは, これらの細菌感染の疑われる患者25名を対象にCGP-9000を単独投与した。対象疾患は, 肺炎, 気管支炎12例, 気管支拡張症7例, 上気道感染症4例, マイコプラズマ肺炎1例, および肺線維症1例であった。1日投与量500mg 3回が20例, 750mgが4例, 1000mgが1例であった。投与日数は7~14日が23例, 20日, 30日が1例ずつである。

[成績]

除外の2例を除き著効4, 有効16, 無効2, 不明1であった。気管支肺炎で無効の1例は, 70才男, 咳, 膿性痰, 全身倦怠があり, 血沈促進, X-Pでは陰影は両肺とくに左舌葉に広がり気管支鏡検査では悪性所見はみられず, 多量の膿性分泌物と粘膜の発赤腫脹が認められた。これに本剤500mg×3/day 14日間投与したが症状の改善は全く見られなかった。投与前分離菌は*S. viridans*, *Haemophilus corynebacterium*等で投与後には, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. aerogenes*などが分離された。気管支拡張症で無効例では65才女で副鼻腔炎を合併する両側広汎な症例で膿性痰, 咯血, 肺炎, 呼吸困難をくり返し抗生剤を多用している。今回も感染症状の増悪が

あり, 採痰後直ちに本剤投与を開始したが, 500μg×3/day 7日間で症状の改善は全く見られなかった。喀痰培養で緑膿菌が多数証明された。副作用は発疹2例で拡張症の1例では本剤との関連性は明らかでなかった。この例は安定剤常用の神経症患者で食餌性アレルギーがありBisolvon Dasenでもとくに発疹が出る。本剤投与7日目顔面に軽い発疹をみたが, 膿性痰が著明減少のため投与中止を希望せず, 継続したところ, その2日後には発疹は消失した。他の1例(気管支肺炎)では投与25日目に下肢から始まり, 全身皮膚にわたり発疹が生じたので中止し, 1週間後には発疹は消失した。臨床検査成績では, 全例に問題となるような異常値は認めなかった。効果判定不能の1例は肺癌に併発した例で抗癌剤, 照射療法, 免疫療法を併用しており効果の解析が困難であった。

[考案]

原因菌が分離されたのは半数例にすぎないが, 本剤の呼吸器感染症に対する効果は優れ副作用は軽微で, 有用性が認められた。

457. CGP-9000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・川合雄英
高松健次・河野雅和・塩田憲三
大阪市立大学第一内科

スイス, チバ・ガイギー社において開発された新規口セファロスポリン, CGP-9000, 7β-[D-2-Amino-2-(1, 4-cyclohexadienyl)-acetamido]-3-methoxy-ceph-3-em-4-carboxylic acidについて, 基礎的検討を加えるとともに, 内科系感染症に投与し, 治療効果ならびに副作用について検討を加えた。

1. 抗菌力: 諸種の病巣より分離した*S. aureus* 31株, *E. coli* 31株, *Klebsiella* 26株, *P. mirabilis* 30株, *P. vulgaris* 15株のCGP-9000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。

標準菌株として用いた*S. aureus* 209 PJCに対するCGP-9000のMICは原液接種, 100倍稀釈液接種ともに1.56μg/mlを示し, *E. coli* NIHJ C-2に対するCGP-9000のMICは原液接種, 100倍稀釈液接種ともに6.25μg/mlを示した。

臨床分離菌のCGP-9000とCEXに対する感受性分布のピークは, 100倍稀釈液接種の場合, *S. aureus*では

両薬剤とも 3.12 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* では CGP-9000 6.25 $\mu\text{g/ml}$, CEX 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Klebsiella* では CGP-9000 3.12 $\mu\text{g/ml}$, CEX 6.25 $\mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* では両薬剤とも 12.5 $\mu\text{g/ml}$, *P. vulgaris* では両薬剤とも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に認められ、*E. coli* および *Klebsiella* に対する CGP-9000 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。

2. 臨床成績：急性上気道炎（咽頭炎および扁桃炎）11例、急性気管支炎1例、急性単純性膀胱炎1例、歯齦炎1例、計14例に CGP-9000 1日 750 mg～1,500 mg を投与した結果、急性気管支炎1例は無効に終わったが、他の13例は著効あるいは有効の成績を得た。

副作用は認められなかった。

458. CGP-9000 の基礎的、臨床的研究

大久保 潤・岡本緩子・右馬文彦
上田良弘・前原敬吾

関西医科大学第一内科

新規ロセファロスポリン剤である CGP-9000 について基礎的、臨床的検討を行なったので報告した。

〔抗菌性検討〕

臨床分離菌に対する CGP-9000 の MIC を測定し、Cephadroxyll および CEX のそれと比較した。*S. aureus* 38 株に対する CGP-9000 の MIC は 1.6～50 $\mu\text{g/ml}$ で、そのピークは 6.2 $\mu\text{g/ml}$ にあり、ほぼ CEX と同じような分布で Cephadroxyll よりピークが2段階ほど劣っていた。*E. coli* に対しては、ピークは 12.5 で Cephadroxyll より1段優れ CEX とほぼ同じであった。*K. pneumoniae* 30 株に対しては、MIC は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上まであり、ピークは 6.2～12.5 にあった。*P. mirabilis* 21 株ではすべて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり3者ほぼ同様であった。

〔体内分布〕

健康成人4名に、CGP-9000 を早朝空腹時に 500 μg 内服させた場合と食餌摂取後に内服させた場合の血中濃度および尿中排泄率を比較検討した。投与後 30 分、1, 2, 4, 6 時間に採血し、2 時間毎に採尿した試料について調べた。早朝空腹時 500 μg の CGP-9000 投与の血中濃度のピークは1時間目にあり、平均 11.6 $\mu\text{g/ml}$ 、食後投与のそれは2時間目にずれ 14.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。1例が食前投与で1時間目が低値であったが、この例を除いては食前、食後でピーク値に大差はなかった。6 時間までの尿中回収率は空腹時投与で 86.4%、食後投与で 291.5% であったが前者のほうが2時間までの排泄が多かった。

〔臨床的検討〕

急性気管支炎6例、扁桃炎2例、咽頭炎1例、回腸炎1例、急性膀胱炎3例、他に1例は PAP で来院1回で以後来院せず計 14 例に CGP-9000 の1日量 750 mg～1500 mg を 4～12 日間投与し、その効果を検討した。なお、これら 14 例を2群に分ち、食間投与群と食後投与群の各7例ずつとし、効果および副作用について調べた。14 例に使用したうち、drop out 1 例を除いた対象症例 13 例のすべてに何らかの効果を収め得た。副作用としては、臨床症状および検査成績とも認むべきものはなかった。

以上から CGP-9000 も CEX および Cephadroxyll 同様、内服 Cephalosporin 剤として臨床的に使用し得ると思われる。

459. CGP-9000 に関する研究

副島林造・松島敏春・田野吉彦
二木芳人・繁治健一

川崎医科大学呼吸器内科

〔目的および方法〕新しい経ロセファロスポリン系抗生物質、CGP-9000 について各種臨床分離株に対する抗菌力、血清中濃度を測定し、さらに呼吸器疾患患者 12 例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。抗菌力は日本化学療法学会標準法に従って、平板希釈法で測定し、血中濃度の測定には検定菌に *M. luteus* ATCC 9341 を用い、平板カッパ法で行った。

〔成績〕1) 抗菌力：臨床分離の黄色ブドウ菌、大腸菌、肺炎桿菌、セラチア等に対する抗菌力を測定し、CEX と比較した。黄色ブドウ菌 50 株では、全株が 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止され、CEX とほぼ同等の成績であった。大腸菌については 50 株中 31 株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止され、CEX より 1～2 段階程度すぐれた成績であった。肺炎桿菌に対する抗菌力は CEX とほぼ同様であった。その他、変形菌、セラチア、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌群に対しては、CEX とほぼ同じく殆んど抗菌力は認められなかった。Biophotometer を用い、大腸菌 NIHJ JC-2 株の増殖曲線に及ぼす本剤の影響を CEX のそれと比較した場合、誘導期においては、本剤は 1 MIC 以下で強い増殖抑制を示し、CEX よりすぐれた成績であった。しかし対数増殖期においては CGP-9000、CEX 共に 25 $\mu\text{g/ml}$ (2 MIC) でも増殖抑制を示さなかった。

2) 血清中濃度：肝腎機能にとくに異常のない呼吸器疾患患者 3 例について 250 mg 経口投与時の血清中濃度を測定した。全例 2 時間後に最高値 9.6～17.2 $\mu\text{g/ml}$ (平

均 12.1 $\mu\text{g/ml}$) を示し, 4, 6 時間値は各々 1.1~3.1 (2.3), 0~0.7 (0.2) $\mu\text{g/ml}$ と速やかな減少を示した。尿中排泄率は 6 時間までで 52~93% (平均 78%) であった。

3) 臨床的検討; 呼吸器感染症患者 12 例を対象に 1 回 500 mg 1 日 3 回経口投与し 7~14 日間使用した。臨床効果は肺炎, 急性気管支炎, 感染性気管支喘息の重症発作等を含む 8 例に有効, やや有効 1 例, 無効 2 例, 不明 1 例であった。副作用は全例において臨床的にも血液化学検査的にも本剤によると思われるものは認められなかった。

(考察) 新しい経口セファロスポリン剤である CGP-9000 について基礎的臨床的検討を行なったが従来の CEX に比し抗菌力の点ではわずかにすぐれている程度であった。抗菌スペクトラムについても今回検討した菌種では変形菌, セラチア, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌等に対しては抗菌力は低く CEX と著差はなかった。しかし殺菌作用については CEX にまさるものと考えられた。臨床的検討においては 12 例中 10 例に有効であり, 経口剤としてはすぐれた成績で安全性も高いと考えられ臨床的有用性は期待できるものと思われる。

460. CGP-9000 の臨床的検討

後東俊博・仁井昌彦・田村正和
香西勝人・滝下佳寛・螺良英郎
徳島大学医学部第 3 内科

〔目的〕

新しい経口セファロスポリン系抗生物質 CGP-9000 を使用し, 内科領域での各種感染症に対する臨床的検討をおこなった。

〔対象および方法〕

1. 対象

徳島大学第 3 内科受診者で男性 6 例, 女性 13 例の計 19 例 (35 才~72 才, 平均年齢 54.9 才) である。感染症別にみると上気道・肺感染症 9 例, 尿路感染症 7 例, その他 3 例で疾患別には, 慢性気管支炎に感染を合併したものと急性膀胱炎がともに 5 例で, 最も多く検出された菌としては, 上気道・肺感染症例ではインフルエンザ菌, 尿路感染症例では大腸菌が多い。

2. 薬剤投与方法

すべて経口的に 250 mg を 1 日 3 回計 750 mg, 7 日間投与を原則とした。

3. 効果判定

以下の基準で著効, 有効, 無効の 3 段階で行なった。

○著効

臨床所見 (自覚所見および検査所見) 両者の改善と

原因菌の消失したもの

○有効

1) 臨床所見は両者が改善したが, 細菌学的に原因菌が消失しないもの

2) 臨床所見上どちらか一方の改善と細菌学的に菌の消失または減少をみたもの

○無効

1) 臨床所見のどちらか一方が改善したが, 細菌学的に全く効果が認められないもの

2) 臨床所見に全く改善がみられないもの

4. 副作用

薬剤投与前と投与 7 日後に一般検血, 肝機能, 腎機能を検査し, 薬剤の骨髄, 肝腎機能におよぼす影響をみた。

〔結果および結論〕

投与症例 19 例中喀痰中結核菌陽性の 1 例を除く 18 例での効果は上記判定基準にあてはめると著効 7/18 (39%), 有効 9/18 (50%), 無効 2/18 (11%) で, 有効率 16/18 (89%) であった。無効例は気管支拡張症例で喀痰中インフルエンザ菌, 緑膿菌の両者が検出され薬剤投与によりインフルエンザ菌は消失したが全く臨床所見に改善が認められなかった症例と, 慢性膀胱炎 (起炎菌不明) の 2 例であった。副作用としては, 19 例中 2 例に軽度の好酸球増多を認めた以外注目すべきものはなかった。

461. CGP-9000 の基礎的, 臨床的検討

沢江 義郎・柳瀬 敏幸
九大第一内科

新しく開発された経口用セファロスポリン系抗生物質である CGP-9000 (CGP) 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 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臨床材料から分離された *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 CGP と CEX の MIC を測定した。接種菌液は 1 夜増菌培養原液 (10^8 cells/ml) と 100 倍希釈液 (10^6 cells/ml) とを用いた。

S. aureus では, CGP は 10^8 のとき大部分 12.5~50 $\mu\text{g/ml}$ で, 10^6 では 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ と改善し, CEX よりやや優れていた。*S. faecalis* では, 10^8 のとき大部分 100 $\mu\text{g/ml}$ で, 10^6 で 1 段階上昇し, CEX よりやや良好な抗菌力であった。*E. coli* では, CGP は 10^8 のときす

べて12.5 µg/ml以上で、半数は100 µg/ml以上であったが、10⁶では大部分が6.25~12.5 µg/mlであった。CEXは10⁸のとき多くが25~100 µg/mlで、10⁹のとき6.25~25 µg/mlとなり、CEXのほうがやや良好な成績であった。*K. pneumoniae*では、CGPは100 µg/ml以上の6株を除いて多くが12.5 µg/mlで、10⁸では63~12.5 µg/mlで、CEXとはほぼ等しい成績であった。

Enterobacter, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*では、10⁸でも100 µg/ml以上で、CEXと同様に抗菌力がなかった。*Citrobacter*では、CGPは10⁸で100 µg/mlとなり、CEXよりややすぐれていた。

2. 血中濃度

腎不全(Ccr=19.4 ml/min)に、CGPの250 mgを投与したときの血中濃度を *M. luteus* を検定菌とする薄層カップ法により測定した。内服前に4.3 µg/mlが残存していたが、1時間後に20.1 µg/mlと上昇し、なお増加して4時間後に26.0 µg/mlとピークになった。6時間後17.6、8時間後も10.6 µg/mlと排泄が遅延した。尿中には持続的に排泄され、8時間後には100%排泄されていた。

3. 臨床効果と副作用

九大第一内科入院、外来患者の21例(うち3例は重複)にCGPを1日0.75~1.5 g、4~32日間使用した。症例は28~78才、男6例、女15例で、急性咽喉炎、急性副鼻腔炎、急性気管支炎、急性頸部リンパ節炎各2例、慢性気管支炎3例、肺炎1例の呼吸器感染症12例、急性膀胱炎5例、腎盂腎炎、慢性膀胱炎各1例の尿路感染症、胆道炎、敗血症各1例であった。起炎菌は呼吸器では *Haemophilus*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, 尿路、胆道では *E. coli*, *K. pneumoniae* が多かった。臨床効果は有効17例、やや有効2例、無効2例であった。副作用としてはみるべきものはなく、検査成績にも変化をきたすことはなかった。

462. CGP-9000に関する基礎的・臨床的検討

原 耕平・中富昌夫・那須 勝
泉川欣一・提 恒雄・斎藤 厚
堀内信宏・重野芳輝・田中 光
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〕

新しく開発された経口セファロスポリン剤 CGP-9000

について基礎的・臨床的検討を加えたので報告する。

〔方法〕

教室保存の標準株 21 と臨床分離株 698 (*Staph. aureus* 54, *Salmonella* spp. 40, *Shigella* spp. 44, *E. coli* 54, *K. aerogenes* 54, *Ent. cloacae* 54, *Ent. aerogenes* 54, *S. 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、本剤の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従って測定し、CEXのそれと比較した。また、2例の気管支拡張症に500 mg 経口投与した後の血中濃度と喀痰内移行濃度および尿中回収率も測定した。

呼吸器感染症7例および尿路感染症2例の計9例に、本剤750~1500 mg/日、7~14日間投与して、その臨床効果および投与前後の血液学的、生化学的また腎機能異常を検討した。

〔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に対して CEX とほぼ同等の値を示した。臨床分離株については、*Staph. aureus* に対しては両者はほぼ同等であった。グラム陰性菌では *Shigella* spp., *E. coli* では CGP-9000 がやや優れた抗菌力を示したが、他の菌種ではほぼ同等であった。両剤の感受性相関では *Staph. aureus*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *K. aerogenes* および *Proteus* spp. においては相関し、*E. coli* のみ CGP-9000 が低い MIC を示すものが多く見られた。

500 mg 経口投与後の血中濃度は、そのピークが2時間目に見られ、それぞれ12.0、15.0 µg/mlであった。喀痰内移行は1例目では5~6時間後に1.7 µg/ml、2例目では3~4時間目に1.5 µg/mlが測定された。尿中回収率は6時間までに、前者で73.0%、後者で99.8%であった。

呼吸器感染症7例に対する臨床効果は著効1、有効4、やや有効1および判定不能1であった。尿路感染症では2例とも著効であった。細菌学的には *H. influenzae* の分離された4例で3例は除菌され、1例は菌の減少をみた。*E. coli* の分離された尿路の2例では2例とも除菌された。

特記すべき副作用は認められなかった。

〔考案〕

以上の結果から、本剤は呼吸器感染症・尿路感染症に対してかなり有用な新経口セファロスポリン剤と考えられる。

463. CGP-9000 の基礎的・臨床的研究

松本慶蔵・玉置公俊・山本真志
井手政利・永武 毅・渡辺貴和雄
長崎大学熱研内科

永堀 道夫・永岡百合子
釜石市民病院

本間 一男・吉田 博
大原総合病院

林 雅 人
平鹿総合病院

CGP-9000 は、1972 年スイス Ciba-Geigy 社の R. SCARTAZZINI らによって合成された経口セファロスポリン系抗生物質である。この度私共は本剤の抗菌力、ラット組織内濃度、ヒト血清中濃度および尿中排泄について研究し、臨床症例に対する効果についても検討したので報告する。

対象および方法

1. 抗菌力：対象とした細菌は、病原性の明確な *S. aureus* 15 株、*St. pneumoniae* 54 株、*E. coli* 9 株、*Enterobacter* sp. 11 株、*K. pneumoniae* 27 株、*H. influenzae* 59 株である。対象薬剤は CEX、最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法に準じ、寒天平板希釈法によった。

2. ラット組織内濃度：Wistar 系ラット雄、体重約 100 g を 1 群 3 匹として用いた。CGP-9000 20 mg/kg を経口投与し経時的に脱血屠殺し、血清、肺、肝、腎中の濃度を測定した。検定菌は *M. luteus* ATCC 9341、培地は SL-15 (栄研) を用いた薄層平板とした。CEX についても、20 mg/kg を経口投与し同様に処理した。培地は Antibiotic Medium 11 (Difco) を用いた。

3. ヒト血清中濃度および尿中排泄：体重約 50 kg の健康な男性 3 名につき、1 群 2 名として本剤 500 mg 空腹時投与、食後 30 分後投与、CEX 500 mg 食後 30 分投与を行ない血清中濃度および尿中排泄量を測定した。検定菌は *M. luteus* ATCC 9341、培地は Antibiotic Medium 11 (Difco) を用いた。

4. 臨床症例の検討：呼吸器感染症 19 例、尿路感染症 4 例に本剤を投与し、その効果を検討すると同時に副作用についても検討した。

成績

1. 抗菌力：*S. aureus* に対する本剤の MIC ピーク値は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で CEX とほぼ同じであり、*St. pneumoniae* に対する本剤の MIC ピーク値は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で

CEX より 2 倍優れていた。その他の菌に対する本剤のピーク値は CEX と大差のない分布を示した。

2. ラット組織内濃度：CGP-9000 の組織内濃度のピークは投与 2 時間後にあり腎、血清、肝、肺の順であり、一方 CEX のピークは投与 1 時間後で腎、肝、血清、肺の順であった。

3. ヒト血清中濃度および尿中排泄：空腹時本剤投与後の血清中濃度のピークは投与 30 分～1 時間後に認められた。食後 30 分投与では 1 名で 1～2 時間後に、他の 1 名では 4 時間後にピークがあり個人差が著明であった。食後 30 分 CEX 投与時の血清中濃度ピークは 2～3 時間にあった。投与後 8 時間までの尿中への Recovery は CEX よりも本剤のほうがやや高い傾向を示した。

4. 臨床症例の検討：呼吸器感染症 18 例 (1 例は効果判定不能) の有効以上の有効率は 94%、尿路感染症 4 例の有効率は 100% であった。

副作用について：3 例において GOT、GPT の軽度上昇を認めたが、投与中止後正常に復した。

464. CGP-9000 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 新しい経口セファロスポリン系抗生剤、CGP-9000 に対する抗菌力・臨床効果および副作用について検討を行った。

一方法一

抗菌力は臨床分離株を 1 昼夜培養後、100 倍希釈液を使用し、*S. aureus*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis*、*P. vulgaris*、*Serratia* に対する抗菌力を測定し、CEX と比較した。

呼吸器感染症に対して、1 回 250～500 mg を 1 日 3～4 回内服させ、その臨床効果、副作用および臨床検査所見について検討を行った。

一成績一

S. aureus 50 株に対する抗菌力は、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に peak を認め、90% 以上がこれ以下で発育が阻止された。CEX は、3.13 $\mu\text{g/ml}$ に peak が認められる。50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌株は本剤に 1 株、CEX に 2 株認められた。*E. coli* 50 株では、3.13 $\mu\text{g/ml}$ に peak を認め、90% 以上が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止があった。CEX は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に peak を有し、これ以下の発育阻止は 82% であった。*K. pneumoniae* 50 株では、3.13 $\mu\text{g/ml}$ に peak があり、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 90% 以上が

発育阻止された。CEX は $6.25 \mu\text{g/ml}$ に peak, $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の発育阻止は 78% であった。また, $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の菌株は共に 4 株認められた。*P. mirabilis* 21 株では, 本剤は $6.25 \mu\text{g/ml}$, CEX は $12.5 \mu\text{g/ml}$ に, peak が認められた。 $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の株は共に 2 株認められた。*P. vulgaris* 8 株では, 本剤, CEX 共に $0.1 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ 以上の広範囲に分布しており, また $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の株が半数の 4 株認められた。*Serratia* 49 株では, 本剤は $1.56 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布しており, CEX は $3.13 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布している。共に $50 \mu\text{g/ml}$ 以上が最も多く, 本剤は 26 株, CEX は 42 株であった。

本剤を使用した症例は, 呼吸器感染症 20 症例であり, 疾患名は, 急性気管支炎 5 例, 気管支肺炎, 肺炎 8 例, 気管支拡張症 3 例, 慢性気管支炎 2 例, 細気管支炎 1 例, 中葉症候群 1 例であった。

急性気管支炎 5 例は, 著効 3・有効 2, 気管支肺炎・肺炎 8 例は, 有効 7・無効 1, 気管支拡張症 3 例は, 有効 2・無効 1, 慢性気管支炎 2 例は有効 1・無効 1, 細気管支炎・中葉症候群は共に無効であった。合計 20 例では有効率 75% であった。副作用および検査所見に特記すべき異常は認められなかった。

一結論一

CGP-9000 の MIC を CEX のそれと比較したところ, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* については本剤が優れており, *P. vulgaris*, *Serratia* に対しては共に良い感受性を示さなかった。本剤を使用した急性呼吸器感染症では, 13 例中 12 例に有効であり, 慢性の感染症においても急性増悪期に使用した症例には効果が出ている。副作用は全症例に認められなかった。

465. 小児科領域における CGP-9000 の基礎的検討

西村 忠史・広松 憲二
高島 俊夫・田吹 和雄
大阪医科大学小児科

CGP-9000 はグラム陽性, 陰性菌に対し広い抗菌スペクトラムを有し, その抗菌力, β -lactamase の安定性において, 従来のセファロsporin 系経口剤に比しよいといわれている。今回, 小児科領域での臨床検討に先だって, 抗菌力および人白血球の食殺菌作用からみた本剤の抗菌効果について, 検討を行ったのでその成績について述べる。

材料および方法は, 抗菌力は小児細菌感染症病巣由来ブドウ球菌, 大腸菌, 肺炎桿菌各々 20 株中の CGP-9000 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 CEX をえらび比較した。また CGP-9000 ならびに CEX を人白血球の食菌系に添加した場合の殺菌増強効果の比較実験は QUIE らの方法を modify し, β -lactamase 産生および非産性の *E. coli*, *K. pneumoniae* を用い行った。

ブドウ球菌の感受性分布は, $10^6/\text{ml}$ 菌液接種では $6.25 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ にあり, 感受性ピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ で, CEX より 1 管程度劣った。しかし, $10^8/\text{ml}$ で, 菌液接種では CGP-9000 の感受性ピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ で, 全株 $6.25 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下で発育阻止され, CEX と同じ感受性分布を示した。

大腸菌の感受性分布は, $10^6/\text{ml}$ 菌液接種では $3.13 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上で, 感受性ピークは $12.5 \mu\text{g/ml}$, $10^8/\text{ml}$ 菌液接種でも, $6.25 \mu\text{g/ml}$ に感受性ピークがみられ, CEX と同程度の抗菌力であった。なお接種菌量により 2 管程度の差がみられた。

肺炎桿菌の感受性分布は, $10^6/\text{ml}$ 菌液接種では $6.25 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以上感受性ピークは $6.25 \mu\text{g/ml}$ で, 26 株中 13 株 (50%) は $6.25 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下で発育阻止された。 $10^8/\text{ml}$ 菌液接種では感受性ピークは $3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり, 26 株中 15 株 (57.7%) が $3.13 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下で発育阻止され, 抗菌力は CEX より 1 管程度優れていた。

次に CGP-9000 と CEX の抗菌作用を人白血球の食殺菌作用のもとで検討した。すなわち β -lactamase 非産性株 *E. coli* NIHJC 2 及び *K. pneumoniae* SRL-1 を用いた人白血球の食菌系に $1/8$, $1/4$, $1/2$ および 1 MIC の CGP-9000 と CEX を添加し, また β -lactamase 産生株 *E. coli* 17, *K. pneumoniae* 363 についても同様にして検討を行った。4 時間, 6 時間培養では, いずれの濃度でも, 本剤と CEX との間に残存生菌数に差はない。これを薬剤単独添加時の殺菌効果と, 人白血球+薬剤の殺菌効果との差から, これを相対的殺菌増強係数 K として表わしてみると, β -lactamase 産生 *E. coli* 17 の場合, 1 MIC 濃度添加では, 培養 4 時間後で CGP-9000 1.24, CEX 1.25, 6 時間後で CGP-9000 1.26, CEX 1.33 で殆んど差なく, β -lactamase 非産生 *E. coli* NIHJC 2 を用いた場合も同様に差はなかった。 β -lactamase 非産生株 *K. pneumoniae* SRL-1 および産生株 *K. pneumoniae* 363 を用いた実験でも, *E. coli* と同様の結果がえられこの実験系からは, 人白血球の食殺菌作用のもとでは両薬剤間の抗菌活性に差がみられなかった。

466. CGP-9000 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

本剤には未だ小児用製剤がなく、臨床的に検討し難いので、前段階として、抗菌力および家兎血中濃度を測定した。

方法 1) 抗菌力：日本化学療法学会法に準じて、 $10^8/ml$, $10^6/ml$ における MIC を測定し、CEX と比較した。2) 家兎血中濃度：まず家兎 7 羽を用い、本剤カプセルの内容を溶解し、 100 mg/kg になるように胃内に 1 回注入し、30 分後から 6 時間までの血中濃度を測定し、 $T_{1/2}$ および AUC を算出した。さらにうち 3 羽について、CEX との cross over test を行った。測定法は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とする paper disc 法で、standard は pH 7.0 1/20 M 燐酸緩衝液で作製した。測定下限は $0.78\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった。

成績 1) 抗菌力：*S. aureus* 15 株では、 $10^8/ml$ で $1.6\sim 25\text{ }\mu\text{g/ml}$, $10^6/ml$ で $1.6\sim 6.3\text{ }\mu\text{g/ml}$ に分布し、CEX との相関では本剤のほうが 1 管劣る菌株が若干みられたが、有意の差とはいえない。*E. coli* 32 株では、 $10^8/ml$ で $6.3\sim >100\text{ }\mu\text{g/ml}$, $10^6/ml$ で $3.1\sim >100\text{ }\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークはそれぞれ $6.3\sim 12.5\text{ }\mu\text{g/ml}$, $3.1\sim 6.3\text{ }\mu\text{g/ml}$ にあり、CEX との相関では本剤のほうが劣る株も少数あったが、約半数の株では本剤のほうが優れていた。*K. pneumoniae*, *S. typhi*, 同 B 群, *P. mirabilis* では、本剤は CEX と同等かまたは 1 管すぐれていた。*P. morgani* の 1 株, *P. rettgeri*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しては、両剤とも $100\text{ }\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。2) 吸収：本剤 100 mg/kg 1 回経口投与後の家兎血中濃度は、7 羽平均、1/2, 1, 1 $\frac{1}{2}$, 2, 2 $\frac{1}{2}$, 3, 4, 5, 6 時間の順に、18.3, 20.5, 19.8, 19.0, 16.2, 13.8, 10.6, 7.3, $5.7\text{ }\mu\text{g/ml}$ で、ピークは 1 時間にあり、 $T_{1/2}$ は 151.8 分、AUC は $78\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。しかしばらつきが大きく、ピークは 1/2 時間 2, 1 時間 1, 1 $\frac{1}{2}$ 時間 3, 2 $\frac{1}{2}$ 時間 1 羽で、ピーク値は $16.8\sim 36.5\text{ }\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は $65\sim 322.2$ 分、AUC は $45.68\sim 139.75\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ の間に分布していた。3 羽の家兎についての CEX との cross over test では、本剤のピークは 1 $\frac{1}{2}$ 時間にあり、 $17.9\text{ }\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は 97 分、AUC は $61.75\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であったのに対して、CEX はそれぞれ 30 分、 $141.3\text{ }\mu\text{g/ml}$, 73.4 分、 $229.35\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

考按 検討した範囲では、本剤の抗菌域は CEX と等

しく、抗菌力は *S. aureus* ではほぼ同等、グラム陰性桿菌ではややすぐれていた。吸収については、家兎は空腹にできないので、この種の実験には必ずしも適当な動物ではない。しかしピーク時間はほとんどの例で CEX より遅れ、また $T_{1/2}$ はすべて本剤のほうが長かったことから、本剤のほうが吸収はやや遅いが、持続が長いとはいえるであろう。この点为本剤の利点になりうるのではないかと思われる。

467. 耳鼻咽喉科領域における CGP-9000 に関する基礎的・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 CGP-9000 は、1972 年スイス Ciba-Geigy 社の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。

CGP-9000 の試験管内抗菌力は、寒天平板希釈法で標準菌株をグラム陽性、陰性菌に対して強い抗菌力を有し broad spectrum であった。化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌に対して CGP-9000 は、 $1.56\sim 25\text{ }\mu\text{g/ml}$ にわたり感受性分布がみられ、 $6.25\text{ }\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。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。

CGP-9000 の血中濃度は、薄層カップ法により 500 mg 経口投与で 3 例平均値が 1 時間後に $12.5\text{ }\mu\text{g/ml}$ となり血中濃度の Peak に達したが、投与 6 時間後には痕跡程度に消失した。また本剤と Cephalexin, Cefradine および Cefaclor など、血中濃度の時間的推移を比較検討した。

CGP-9000 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移行活性値をその時点における血清濃度と対比した。

耳鼻咽喉科領域における代表的な急性感染症に対して CGP-9000 を 1 日 750~1500 mg 経口投与を行ない臨床効果を検討した結果、すぐれた治療成績がえられ、病原菌の MIC 値と臨床効果とはほぼ合致した。本剤投与中にとくに臨床的に副作用の発現は認められなかったで報告した。

468. 耳鼻咽喉感染症に対する CGP-9000 の基礎的ならびに臨床的検討

三辺武右衛門・上田 良穂

村上 温子・小林 恵子

関東通信病院耳鼻咽喉科

徐 慶一郎・稲福 盛栄

同 微生物検査科

CGP-9000 について基礎的検討を行い、耳鼻咽喉感染症に應用して、みるべき良好成績を収めたのでその概要について報告する。

〔抗菌試験〕

病巣分離の *S. aureus* について CGP-9000, CEX, ABPC に対する感受性分布をみると、CGP-9000 では大多数が 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し CEX よりもより感受性が高く、ABPC に比し感受性が高いことが認められた。

CGP-9000 の *S. aureus* 209 P 株に対する増殖阻止作用、本剤 250 mg 投与後の血清 (10分の1希釈) について Biophotometer で検討すると、1, 2, 3 時間の血清はよく菌の増殖を抑制したが、4 時間、6 時間の血清では抑制作用は認められなかった。

〔血中濃度〕

Tryptosoy 培地を用い、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とし、0.05 M phosphate buffer (pH 7.0) で希釈した。成人 2 人の 250 mg 内服後の血中濃度のピークは 1 時間にあり、その平均値は 1, 2, 3 時間にそれぞれ 5, 4.7, 3.05 $\mu\text{g/ml}$ を示した。500 mg 経口投与の成人 3 人の血中濃度のピークは同様に 1 時間後であって、その平均値は 1, 2, 3, 4 時間でそれぞれ 13.0, 10.1, 4.8, 0.17 $\mu\text{g/ml}$ であった。

〔組織濃度〕

250 mg 投与後の口蓋扁桃および上顎洞粘膜濃度 (2 時間値) はそれぞれ 0.4, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。また 500 mg 投与後の上顎洞粘膜および下甲介粘膜濃度はそれぞれ 0.3, 0.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

〔臨床成績〕

成人について本剤 1 日量 750 mg を毎食後経口投与し、学童では 500 mg を 2 回にわけ投与して治療経過を観察した。

6 日以内の投与で治癒したものを著効、治癒に 7 日以上を要したものをや軽快したものを有効として治療効果を判定した。

耳鼻咽喉感染症 60 例〔化膿性中耳炎 19 例 (急性症

11 例、慢性症 8 例)、副鼻腔炎 23 例 (急性症 11 例、慢性症 12 例)、腺窩性扁桃炎 10 例、耳聾 8 例〕について治療し、著効 36 例 (60%)、有効 16 例 (26.6%)、無効 8 例 (13.4%) の成績で、有効率は 86.6% であった。無効例は *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter* などによる感染症であった。

副作用：食欲不振、下痢などの副作用はなく、発疹などの皮膚アレルギー症状や血液、肝、腎などに対する副作用はみられなかった。1 日量 750 mg の投与でみるべき治療効果を認め、副作用のないことが特色と考えられる。

469. 耳鼻咽喉科領域における CGP-9000 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

関谷 忠雄・大塚 基

国立名古屋病院耳鼻咽喉科

月山 昌夫

東海通信病院耳鼻咽喉科

内田 敏夫

春日井市民病院耳鼻咽喉科

丸尾 猛

厚生連・昭和病院耳鼻咽喉科

新経ロセファロsporin 剤である CGP-9000 の治験の機会に恵まれ若干の知見を得たので報告する。

MIC の測定はトリプトソイブイオンにて 1 夜培養のものの原液を以ってマイクロプランターにて平板接種して実施した。病巣分離の *Staphylococcus aureus* 22 株に対する MIC 値のピークは 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあった。*Staphylococcus epidermidis* 19 株では MIC 値のピークは 3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり、いずれも同時に測定した CEX とほぼ同じ程度の値であった。

本剤の臓器移行性を扁桃 4 例について検討してみた。試験菌には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を使用し、トリプトソイブイオンにて 1 夜培養の懸濁液を OD₆₅₀ = 1.0 のように調整し、トリプトソイ寒天平板中に 0.1% となるように混釈し、当教室 和田の検討によるマイクロポア法により測定した。患者はすべて扁桃摘出の児で、服薬から組織採取までの時間を出来るだけそろえるためすべて最初に摘出される右側扁桃のみを測定することとした。血清中濃度は右側扁桃が摘出されたとき同時に採取した血液により検討した。成績をみると、血清中

濃度の4例の平均値は、2.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、そのとき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65例で、患者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26例、中耳炎32例、耳瘻を含む外耳炎2例、鼻瘻1例、鼻前庭菌腫化膿症1例、副鼻腔炎1例、咽喉膿瘍1例ならびに咽頭炎1例であった。当教室の基準による薬効判定では著効14例、有効34例、やや有効8例、無効8例、評価不能1例となり著効、有効をあわせた有効率では75%という比較的良好な結果が得られた。副作用はいずれの例でも認められず症例の殆んどが外来患者であるため肝機能、腎機能等の検査は実施していないが問診上、視診上異常と判断されるものはなかった。

470. 新半合成経口セファロスポリン系抗生物質 CGP-9000 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・鷹取睦美
秋枝洋三・村田郁夫・水足裕子
坂尾啓子・石山俊次

日本大学医学部第3外科教室

スイス・チバガイギー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 CGP-9000 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。外科病巣由来各種病原菌に対する CGP-9000 の抗菌力は黄色ブドウ菌(27株)は0.05~50 $\mu\text{g/ml}$ に26株、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に1株分布した。ピークは6.25 $\mu\text{g/ml}$ に15株(55.5%)が分布した。大腸菌(27株)は3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは6.25 $\mu\text{g/ml}$ に21株(77.7%)が分布した。肺炎桿菌(27株)は6.25~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に23株、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に4株分布し、そのピークは12.5 $\mu\text{g/ml}$ に20株(74.0%)が分布した。

健康成人男子3名に CGP-9000 を500mg 空腹時に経口投与し、血中および尿中濃度を *M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌として Trypto-soy agar (Eiken) を用い血中濃度はカッブ法にて尿中濃度は Paper disc 法にて測定した。また尿中濃度については、同一サンプルについて HPLC で測定した。CGP-9000 中の夾雑物 CGP-3940 についても尿中濃度を HPLC にて測定した。その結果、血中濃度は1.5分後1.23 $\mu\text{g/ml}$ 、30分後5.17 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後でピークとなり10.55 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間後7.77 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後1.51 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間後0.26 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。

尿中濃度(カッコ内は HPLC の成績)は、30分後203.7 $\mu\text{g/ml}$ (920.7)、1時間後1.783 $\mu\text{g/ml}$ (4685)、

2時間後5083 $\mu\text{g/ml}$ (3688)、4時間後2,100 $\mu\text{g/ml}$ (1614)、6時間後197 $\mu\text{g/ml}$ (108.7)の濃度を示した。6時間迄の尿中回収率は91.9% (96%)であった。CGP-3940 の尿中濃度は、30分後232.6 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間801.3 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間834.7 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間530 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間19.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。CGP-9000 の人尿中代謝物を TLC を用い Bioautogram を作製検討した。溶媒系は *n*-ブタノール、酢酸、水(4:2:5)、支持体は Eastman Chromagram 6061 Silicagel 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 R_f 値0.68に CGP-9000、CGP-3940 と同一の R_f 値を示し生体内で代謝されないことを確認した。

外科感染症30例に本剤を投与し検討した。その結果、有効21例、無効8例、判定不能2例であった。副作用に関しては1例に投与後発疹を見た。その他自覚的に異常は認められなかった。

471. CGP-9000 の外科的感染症に対する臨床的検討

花谷 勇治・山田 好則
相川 直樹・石引 久弥
慶応義塾大学外科

新しく開発された経口用セファロスポリン剤である CGP-9000 を表在性軟部組織感染症を中心とする外科的感染症に投与し、臨床的検討を行った。

症例は癰疽5例、皮下膿瘍5例、蜂窩織炎・リンパ節炎・膿皮症各1例の計13例で、年齢は13才~59才、性別では男7例、女6例であった。投与量はいずれも250mg 1日3回投与を行なったが、投与総量は3.0~10.5gであった。臨床効果の判定は、本剤投与開始後3日以内に自覚所見の改善のみられたものを有効、自覚所見の改善に4日以上を要したものをやや有効、自覚所見の不变、増悪のみられたものを無効とした。

癰疽5例では4例が有効であったが、1例は本剤投与開始後1日目から自発痛は軽減したものの、排膿が持続し、治癒までに9日間を要したため、効果はやや有効とした。皮下膿瘍5例中3例は有効と判定したが、肘関節膿瘍・後頭部膿瘍の2例は治療期間の面からやや有効とした。右下腿蜂窩織炎と顎下リンパ節炎はいずれも有効であったが、右足趾の膿疱症は切開創が潰瘍化し、自発痛軽減せず、排膿も続いたため、無効と判定した。

13例中10例に細菌学的検索を行ない、グラム陽性球菌6株、グラム陰性桿菌4株、嫌気性菌2株を分離した。なお嫌気性菌は2株とも他菌種との混合感染であった。分離菌別に効果をみると、グラム陽性球菌では有効

3/6, グラム陰性桿菌では有効 3/4, 嫌気性菌では 1/2 であった。

全般的に臨床効果を見ると, 有効 9 例 (69%), やや有効 3 例 (23%), 無効 1 例 (8%) であり, 有効率は 69% であった。

本剤投与によるアレルギー, 消化管症状などの副作用は全く認められなかった。

472. 外科領域における CGP-9000 の臨床使用成績

上田隆美・藤本幹夫・酒井克治

大阪市立大学外科学第 2 教室

川畑 徳 幸

芦原病院外科

沢田 晃

大阪市立桃山市民病院外科

土居 進

大阪市立北市民病院外科

佐々木 武也

藤井寺市立道明寺病院外科

政田明德・北野福男・川島正好

城東中央病院外科

今回我々は, 新しい Cephalosporin 系内服抗生物質である CGP-9000 の体内濃度を測定するとともに, これを臨床症例に応用したので, その結果をあわせ報告する。

1) CGP-9000 の体内濃度

健康成人 4 人に早朝空腹時 CGP-9000 250 mg を経口投与したのち血清中濃度ならびに尿中排泄を測定した。測定は, 検定用菌として *M. luteus* ATCC 9341 株を用い, 薄層カッブ法にて行った。Working Standard の稀釈には pH 7.4 phosphate buffer 液を用いた。

CGP-9000 250 mg 内服後の血清中濃度は, 30 分後平均 1.9 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間後平均 5.7 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間後平均 10.7 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間後平均 3.4 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後平均 0.7 $\mu\text{g/ml}$ となり, ピーク値は 2 時間後に得られ, 比較的長く血中濃度が維持されるようである。同時に, このときの尿中排泄量を測定したところ, 2 時間までに平均 100.9 mg すなわち 78.1% が排泄された。したがって 2 時間までに投与量のほぼ半量が尿中排泄されるようである。

2) CGP-9000 の臨床使用成績

本剤が使用された外科領域の感染症は 47 例で, 大部

分が外来患者を対象とした。1 日投与量別に分類すると, 1 日量 500 mg 分 2 投与群 (A 群) 18 例, 1 日量 750 mg 分 3 投与群 (B 群) 29 例である。A 群の疾患別のうちわけは, 感染粉瘤, 膿瘍が各 5 例, 瘻 3 例, 癰疽 2 例, 感染挫創, 蜂巣炎および創感染が各 1 例ずつとなる。又, 起因菌別にみると, 不明 4 例を除き, グラム陽性球菌単独感染症 8 例, 大腸菌単独感染症 2 例, 緑膿菌及び *Citrobacter* 単独感染症各 1 例, 他の 2 例は, 大腸菌と黄ブ菌, グラム陰性桿菌の混合感染症が各々 1 例となる。なお, 2 例を除き何らかの外科的処置がほどこされている。B 群の疾患別うちわけは, 瘻 9 例, 膿瘍 8 例, 癰疽 5 例, 蜂巣炎 2 例, 肺炎, 化膿性乳腺炎, 痔瘻, 膿痂疹および感染挫創が各 1 例である。また, 起因菌別にみると, 不明 5 例を除くと, グラム陽性球菌単独感染症 12 例, 大腸菌および変形菌の単独感染症 1 例, GNB 単独感染症 3 例で, 他の 7 例はグラム陽性球菌とグラム陰性桿菌の混合感染症である。なお 4 例を除き, 何らかの外科的処置が施こされている。臨床効果の判定は, われわれが従来から用いている基準に従い, 数人で検討し, 確定した。その結果, A 群 18 例中, 著効 9 例, 有効 7 例, 無効 2 例で有効率は 88.9% であり, B 群 29 例中, 著効 15 例, 有効 12 例, 無効 2 例で, 有効率は 92.1% である。B 群の有効率がややすぐれているが, 両群間に有意差はみとめられず, 本剤至適投与量は, 1 日量 500 mg 2 分割投与で充分なことが示唆される。

なお, 副作用は 1 例にも認めなかった。

473. 新経口セファロsporin系抗生物質 CGP-9000 に関する臨床的検討

田口鉄男・中野陽典・軸屋絳蔵

大阪大学微研外科

新経口セファロsporin系抗生物質, CGP-9000 は, 他のセファロsporin系薬剤と同様に, グラム陽性菌, 陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有し, その作用は殺菌的である。我々は本剤を 8 例の臨床例に投与し, その安全性と有用性を検討した。

投与方法は 250 mg を 1 回量として 1 日 3 回計 750 mg 投与した例が, 2 例。1 日 4 回投与例が 1 例。500 mg 1 日 3 回投与した例が, 5 例で投与日数は 250 mg を 1 回量として 1 日 3 回計 750 mg 投与した例で, 7~8 日, 1 日 4 回投与例で 14 日, 500 mg, 1 日 3 回投与した例で 10 日から 16 日であった。対象となった疾患は, 乳腺炎 1 例, 頭部膿瘍 1 例, 左下腿足背蜂窩織炎 1 例, 腹壁膿瘍 1 例, 膀胱炎 2 例, 咽頭・喉頭炎 1 例, 膿胸 1 例であった。このうち臨床的に有効と判断された症

例は6例で、起因菌は *Proteus mirabilis* 1例, *Staphylococcus aureus* 1例, *E. coli* 1例, *Citrobacter*+*E. coli* 1例, 不明2例であった。無効と判断されたもの2例(下腿蜂窩織炎と膿胸)の起因菌は, *Citrobacter*+*Proteus* 1例, *Serratia* 1例であった。

副作用は、全例に認めなかった。

<結論> CGP-9000 は安全かつ有用な 新経口セファロスポリン系抗生物質と考えられる。さらに治験のつきかさねが必要と考えられ目下症例を重ねて検討中である。

474. 外科領域感染における CGP-9000 の臨床的検討

山本泰寛・浅川昌平・志村秀彦

福岡大学第一外科教室

CGP-9000 はスイス Ciba-Geigy 社で開発された新しい経口セファロスポリン剤であり、グラム陽性菌、陰性菌に対し広いスペクトルを有し、作用は殺菌的であり、経口投与によって速やかに高い血中濃度が得られ、体内で代謝されずに尿中に排泄される。

1. 吸収、排泄

我々は胆石症術後の 56 才の男性が胆管ドレナージを施行した症例に CGP-9000 を 500 mg 1 回経口投与しその後経時的に血中濃度および胆汁中排泄濃度および尿中排泄および回収率を測定した。血中濃度は投与後 30 分から血中への移行が認められ、1 時間に 12.6 $\mu\text{g/ml}$ とピークをせしめ、2 時間後には 12.0 $\mu\text{g/ml}$ となり漸次、濃度は降下し 6 時間目には 0.1 $\mu\text{g/ml}$ となり、24 時間目には測定限界濃度以下となった。

胆汁中への排泄は 30 分後から見られ、6 時間目までは漸次上昇し 6 時間目に 12.6 $\mu\text{g/ml}$ とピークをせしめ、胆汁中への排泄は血清中への移行よりやや遅れて排泄濃度が上昇する。その後、24 時間目の胆汁中濃度は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、殆んどは 6 時間目までに排泄されると思われた。尿中排泄濃度は 3 時間までに 1500 $\mu\text{g/ml}$ で 3 時間目から 24 時間目までの排泄濃度は 300 $\mu\text{g/ml}$ で 1 日尿中回収率は 85.2% であった。

2. 臨床

CGP-9000 を当教室に入院した患者 15 症例に使用し、次のような臨床効果を得た。そのうちわけは胆道感染症 5 例、創感染 6 例、腹腔内膿瘍 3 例、尿路感染症 1 例であった。CGP-9000 を 1 日 250 mg 4 回、また 500 mg を 3 回 5~10 日間投与し、有効 12 例、無効 3 例の臨床使用効果を得た。有効率は 80% である。無効症例の 3 症例はいずれも癌を伴うという宿主側の問題のあった症例であった。

細菌学的には、*E. coli* 6 株, *K. pneumoniae* 5 株, *Enterobacter* 3 株 *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *S. epidermidis*, *A. hydrophila* 各 1 株の 7 種 18 株を分離し、*E. coli* 2 株, *K. pneumoniae* 1 株, *Enterobacter* 2 株, *Aspergillus* 1 株に無効であったが、*Enterobacter* 以外の菌に対しては有効率が高かった。

副作用としては軽度の GOT のみの上昇した、十二指腸腸癌による胆道閉塞症術後と、GOT, GPT が軽度上昇した、胃癌術後腹腔内膿瘍症例の 2 症例を経験したが、これは原疾患に関連性がないとも云えないが、使用後に上昇したということで一応副作用として考えた。また BUN, Creatinin は全症例に異常に上昇した症例は経験しなかった。

3. 結語

これらのことから我々は外科領域の感染症にも CGP-9000 は臨床的使用効果からはほぼ満足すべき結果を得た。

475. CGP-9000 の使用経験

滝沢清宏・日野治子・関 利仁

山田 清・渡辺晋一・久木田淳

東京大学皮膚科

我々は CGP-9000 を諸種の皮膚感染症に使用し、若干の治療成績を得たので報告する。昭和 53 年 7 月から 10 月までに東大皮膚科を受診した患者 (主に外来患者) のうち、癌 2 例、癌腫症 2 例、伝染性膿痂疹 4 例、膿痂疹様湿疹 4 例, *Staphylococcal scalded skin syndrome* (S. S. S.) 1 例、膿疱性座瘡 2 例、集簇性座瘡 1 例、化膿性汗腺炎 1 例、炎症性粉瘤 1 例、足白癬に伴う 2 次感染 1 例、寄生性毛性毛瘡 (尋常性毛瘡と誤診して使用した症例) 1 例、計 22 例 (男 15 例, 女 7 例, このうち 10 才以下の小児例は 6 例) につき治療を行った。患者の年齢は 2 才から 64 才、1 日内服量は成人で 0.75~1.0 g, 小児で 0.25~0.5 g とした。使用期間は 5~21 日間、使用総量は 3.5~15.75 g であった。使用期間中内服を中止せざるを得ないような副作用は認めなかった。補助療法はアクリノール硼酸亜鉛軟膏の外用を主として用いた。病巣より分離した各種細菌の MIC を CGP-9000, Cephalexin (CEX), ABPC の 3 薬剤について検討した。分離された黄色ブドウ球菌 17 株についてみると、CGP-9000 の MIC は CEX と同等かそれよりやや優れていた。なお ABPC の黄色ブドウ球菌に対する MIC はそのほとんどが 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。本剤投与による各種疾患についての効果判定は次の表に示すとおりとなる。著効および有効は効果判定の出来た 21 例中 19 例 (90%) であった。

Clinical results classified by diagnosis

Disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Furuncle	2	2			
Furunculosis	2		2		
Impetigo contagiosa	4	4			
Eczema impetiginosum	4	4			
S. S. S. S.	1	1			
Acne pustulosa	2		1	1	
Acne conglobata	1				1
Multiple sweat gland abscess	1	1			
Inflammatory epidermal cyst	1		1		
Secondary infection with T. P.	1	1			
Chronic pyoderma	1		1		
Secondary ulcer	1		1		
Sycosis parasitara	1	—	—	—	—
Total	22	13	6	1	1

476. CGP-9000 の皮膚科的応用に関する基礎的、臨床的検討

徳田安章・柴田東祐夫・東 ちえ子
東京医大皮膚科

1. CGP-9000 経口投与時における皮膚内濃度、成熟家兔に CGP-9000 および CEX を 50 mg/kg ずつ経口挿管法により経口投与し、30 分、1、2、3、5 時間の血中濃度および皮膚内濃度を逐時的に検討した。

定量法は *Micrococcus luteus* を試験菌とする薄層カップ法である。

CEX

	30'	1°	2°	3°	5°
Skin	11.43	14.83	6.13	1.80	0.73
Serum	30.0	35.13	14.76	3.63	1.86

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

CGP-9000

	30'	1°	2°	3°	5°
Skin	2.80	7.97	8.67	5.63	2.07
Serum	17.83	21.10	16.26	12.0	4.53

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

共に 3 例平均値である。

血中濃度のピークは CEX が高いが減少傾向が急激であり、CGP-9000 は Prolongation が大であった。この傾向は皮膚内濃度でも同様であった。

2. 臨床効果

癰 5 例、癰腫症 6 例、膿疱疹 3 例、炎症性粉瘤 2 例、より 2 例、下腿膿皮症 1 例の計 19 例である。

著効 8 例、有効 9 例、やや有効 2 例であり、有効率は 89.5% であった。

3. 副作用

重篤な副作用は認められず、嘔気、腹部異和感などの消化器障害が 3 例に認められた。

477. 皮膚科領域における CGP-9000

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：新しく合成された経口セファロスポリン系抗生物質 CGP-9000 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：最近皮膚科領域から採取した黄色ブドウ球菌 32 株に対する CGP-9000 および CEX の MIC ($10^6/\text{ml}$) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。CGP-9000 は 1.6 から 50 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布し台形状を呈する。CEX は 3.2 から 50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し 6.3 $\mu\text{g/ml}$ にピークがある。ほぼ同等の結果であった。

②ラットにおける血清内、皮膚内濃度：200 g 前後の Wistar 系雄ラットを用い、金属カテーテルに 250 mg/kg を懸濁液として胃内に投与した。投与 30 分、1 時間、2 時間後に頸動脈切断血層殺、ただちに背皮を採取し、血清内、皮膚内濃度測定のための試料とした。各時間 4 匹ずつ使用した。検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC-9341 を用い、薄層カップ法によった。30 分、血清 6 $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚 2.66 $\mu\text{g/g}$ 、1 時間、血清 20.5、皮膚 9.26、2 時間、血清 21、皮膚 8.14 であった。

③臨床成績：伝染性膿痂疹 3 例、リンパ管炎 3 例、多発性毛包炎 2 例、癰、急性爪囲炎各 1 例の計 10 例に使用した。1 日 0.5 g を朝夕 2 分服で投与した。培養を行っていない 3 例を除く 7 例の内 6 例から黄色ブドウ球菌、1 例から表皮ブドウ球菌が検出された。結果は、著効 8 例、有効 1 例、やや有効 1 例であった。1 例において、内服を始めてから手がかさかさしはじめ 1 日 1 カプセルにするとなおったという訴えがあった。他の 9 例では副作用と思われるものは認められなかった。3 例で行なった投与前後の GOT、GPT では異常は認められなかった。

478. CGP-9000 の検討

宮本慎一・田宮高宏・高塚慶次

砂川市立病院泌尿器科

熊本悦明・西尾彰

札幌医科大学泌尿器科

(目的): 新規ロセファロスポリン系抗生物質の CGP-9000 について、抗菌力を測定し、急性膀胱炎患者における有効性を検討した。

(対象と方法): (1) 抗菌力の測定 患者分離 *E. coli* 31 株の MIC, MBC を測定した。測定方法は液体希釈法によった。接種菌量はペプトン水 18 時間培養液の 100 倍希釈液の 1 白金耳とした。併せて Cephalexin の抗菌力を測定した。(2) 急性膀胱炎の治療 女子急性膀胱炎患者 37 名に CGP-9000 を投与した。投与量は 125 mg × 2/日投与群 (A₁), 250 mg × 2/日投与群 (A₂), 250 mg × 3/日投与群 (A₃), 500 mg × 3/日投与群 (A₄) の 4 群である。総合臨床効果は、尿培養、膿尿、自覚症状にて判定した。服薬 2 時間、1 日、2 日、3 日のいずれかで 1 回以上所見をとった。

(結果): (1) 抗菌力の測定 CGP-9000 の *E. coli* に対する MIC は 6.25 μg/ml にピークがあり、CEX のそれより 1 管低い。また MBC のピークは 12.5 μg/ml で、CEX の MBC より低い値である。

(2) 急性膀胱炎の治療 各投与量の患者数は、A₁ 群 10 名、A₂ 群 10 名、A₃ 群 7 名、A₄ 群 10 名の計 37 名である。このうち *E. coli* による 31 例について、投与量、MIC、判定日の諸要因と効果の関係を検討した結果、次のことが結論できる。(1) 総合効果は 1 日目から 3 日目まで上昇する。(2) いずれの判定でも投与量間の優劣関係は同じに推移する。(3) A₃、A₄ 群は A₁、A₂ 群より著効率が高い。(4) 服薬 2 時間目でかなりの症例で菌陰性となる。(5) A₁ 群では起炎菌の MIC が高くなると菌陽性率は低下する。

479. 尿路感染症に対する CGP-9000 の臨床的検討

岸 洋一・富永登志・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科

西村 洋司

三井記念病院泌尿器科

塚田 修・宮下 厚

三業病院泌尿器科

細井 康男

東京都立大塚病院泌尿器科

仁 藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

宮村 隆三

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

弓 削 順二

東京都職員共済青山病院泌尿器科

島野 栄一郎

青梅市立総合病院泌尿器科

斉 藤 功

東京共済病院泌尿器科

浅野 美智雄

東京都立豊島病院泌尿器科

松村 敏之

関東労災病院泌尿器科

〔目的〕

経ロセファロスポリン系物質である CGP-9000 の尿路感染症に対する臨床効果を検討し、若干の知見を得たので報告する。

〔対象と方法〕

1978 年から 12 月までに、東京大学医学部泌尿器科およびその関連病院泌尿器科に受診した尿路感染症患者を対象とした。対象症例は急性単純性膀胱炎 83 例、慢性複雑性尿路感染症 5 例、計 88 例であった。投与方法は 1 日 500 mg が 10 例、1 日 750 mg が 73 例で 3 日間連続投与した。慢性複雑性尿路感染症は 2 例が膀胱炎、3 例が腎盂腎炎であり、1 日 750 mg を 7 日から最長 28 日間投与した。

総合臨床効果判定は UTI 研究会の薬効評価基準(第 2 報)に従って行った。

副作用の検討は、投与開始から終了までの自覚的副作用の有無を観察した。

〔成績〕

○急性単純性膀胱炎

細菌尿、膿尿、排尿痛の3項目を指標として臨床効果をまとめた。細菌尿の陰性化は83例中82例(98.8%)、不変は1例(1.2%)であった。膿尿の正常化は76例(91.6%)、改善は5例(6.0%)、不変は2例(2.4%)であった。排尿痛に関しては、全例消失した。83例中著効は75例(90.4%)、有効は8例(9.6%)で、著効、有効を併せた有効率は100%であった。なお1日500mg投与群と1日750mg投与群の著効率は前者が70%であり、後者が93.2%であり、750mg投与群のほうが優れていた。

原因菌は*E. coli*が71株と大部分を占め、次いで*Klebsiella* 5株、*S. epidermidis* 4株、*P. mirabilis* 1株、*S. aureus* 1株、*S. faecalis* 1株であった。

○慢性複雑性尿路感染症

膀胱炎では2例とも原因菌は*E. coli*であり、投与後消失した。1例は膿尿が消失し効を示したが、1例は不変で有効であった。腎盂腎炎の原因菌は*E. coli*、*P. vulgaris*、*Citrobacter* 1株ずつで、*E. coli*のみ消失した。膿尿は2例消失した。著効1例、無効2例であった。慢性複雑性尿路感染症の有効率は60%であった。

○副作用

2例に投与開始日の夜に熱感を訴えたが、翌日にはその熱感は消失し、投与を中止することもなかった。

〔考案〕

一般に急性単純性膀胱炎は抗生剤に対してきわめて感受性がよいが、本剤は著効率が90.4%と優れた成績を示した。1日500mg投与群と1日750mg投与群で、著効率が差がみられたが、これは膿尿の正常化率の差によるものであった。

慢性複雑性尿路感染症の症例は5例と少ないが、有効率は60%の成績であった。

副作用として2例(2.4%)に熱感を訴えたが、実際に本人は体温測定をしていないので、本剤との関係ははっきりしていない。

480. 高齢者複雑性尿路感染症に対する CGP-9000の治療経験

中内 浩二・村山 猛男
東京都養育院付属病院泌尿器科

このたび、セファロスポリン系の新経口抗生剤CGP-9000を用いて、高令者の複雑性尿路感染症を治療する機会を得たので、その経験を報告する。

治療の対象は、当科外来患者のうち、複雑性尿路感染症に罹患していた8人の老人で、年齢は最高86才、最低66才である。この8例の基礎疾患は神経因性膀胱3例、前立腺肥大症2例、尿道狭窄兼前立腺結石、膀胱頸部緊縮症兼膀胱憩室、膀胱腫瘍術後の各1例で、このうち2例は臨床経過から腎盂腎炎兼膀胱炎、他は膀胱炎のみと考えられた。なお、この8例のうち3例には2回ずつの治療を行っており、治療経験は合計11回となった。

CGP-9000の投与方法は、500mgを1日3回7日間連続投与した。

治療成績を起因菌別に大別してみると、*E. coli*を主体とする感染症が5回あり、そのうち3回の*E. coli*単独感染では1回で菌消失膿尿正常化をみたが、他の2回は無効であった。なお、この2回は同一症例である。*E. coli*を主体とした混合感染は2回あり、1回は腎盂腎炎併発例で、菌消失膿尿正常化をみた著効例であり、他の1回は膿尿正常化に拘らず酵母様真菌に菌交代した有効例であった。*Klebsiella*を主体とした感染症は3回あり、全例が著効ないし有効であった。なお、このうち2回は同一症例で第1回の治療終了20日後に再発をみたものであり、他の1例は腎盂腎炎を併発したと考えられる症例である。緑膿菌主体の感染症は3回あり、このうち1回は先に述べた*E. coli*感染の著効例で、治療後14日目に今度は緑膿菌感染症となったもので、この1回を含めた2回の治療では明らかに無効であったが、他の1回は内服終了直後の来院が不能であったために、以後の検討からは除外した。

以上の結果をUTI薬効評価基準に従い判定すると著効4、有効2、無効4で有効率60%となる。起因菌の消失率は 10^4 /ml以上を起因菌と考えて計算すると14菌株中10菌株の消失で、消失率71.4%となり、重感染は γ -hemolytic *Streptococcus*、酵母様真菌各1菌株である。

副作用に関しては、臨床症状からは全例とも異常の訴えはなく、検査成績からはGOT、GPT両者とも軽度上昇した例と、BUNが極く軽度上昇した2例とがあるが、GOT、GPT上昇例は2年前に薬物性肝炎に罹患しており、最近もGOT、GPTの値が不安定の症例で、BUN上昇の2例はともに血清クレアチニン値が正常範囲内にあり、このため3例とも本剤とは無関係とした。

以上、CGP-9000を用いた治療経験を報告した。当初から適応外である緑膿菌症例を除いて考えると、本剤の効果は非常に優れたものであるとの印象をうけた。

481. 急性単純性膀胱炎に対する CGP-9000 の治験

三橋慎一・日景高志・熊谷 章

東京厚生年金病院泌尿器科

1978年9月～79年1月までに当科外来を訪れた未治療の急性単純性膀胱炎の女子症例(19才～64才)20例に対し、CGP-9000を1日500mg2回分服、3日間投与し、その効果を見た。検査および判定法はすべてUTI委員会規準に従った。20例中17例は*E. coli*の、1例が*Prot. mirab.*の、1例が*Klebsiella*の単独感染、1例が*Corynebact.*と*Staphyl. epiderm.*の混合感染例で全例に奏効した。膿尿については、判定時多量の塩類尿などのため判定不能に陥った2例を除き、17例が正常化、1例が改善、細菌尿については陰性化2例、減少14例、不変3例、菌交代1例であった。この菌交代例は尿沈渣正常化から全て汚染の可能性大と考えられた。

結局、臨床症状からは著効15例、有効5例の主治医判定、UTI判定からは、著効2例、有効16例、不明2例となった。

起炎菌の感受性から見ると、CGMには20例21菌種すべて(卍)、CERには1例1菌種(*E. coli*)の(+)を除いて(卍)、CBPCは3例3菌種(*E. coli* 2, *Klebsiella* 1)が(-)で他はすべて(卍)、ABPCもCBPCと同一人で、*Klebsiella*の(+)1, *E. coli*の(-)2であったが、これにかかわりなくすべて有効であって、起炎菌のMICから見るとCGP-9000は 10^6 /mlの菌数で一部の25 μ g/mlを除き、また 10^6 /mlの菌数は一部の12.5 μ g/mlを除いて、共に大部分は6.25 μ g/mlを示した。一方CEXはこれより1ランク劣り、ABPCは逆に1ランク優れていたが、臨床症状の消失から見るとCGPが最もすぐれている印象を受けた。

最後に、3日間の短期投与では、何らの副作用も見なかった。

482. CGP-9000の泌尿器科領域における基礎的、臨床的検討

岡田敬司・河村信夫・大越正秋

東海大学医学部泌尿器科学教室

目的

CPG-9000は新しい経口用セファロスポリン系抗生物質であり、他のセファロスポリン系薬剤と同様にグラム陽性菌・陰性菌に対し、広い抗菌スペクトルを有し、Cefalexin (CEX)より抗菌力が強いとされている。

また本剤をヒトに投与した場合、体内ではほとんど分解されず尿中に排泄される。

今回本剤を使用する機会があったので、ヒトにおける吸収排泄と臨床効果を検討した。

方法と成績

1. 基礎的検討

吸収排泄に関して食事の影響をしらべた。4名の健康成人男子4名に対し、2名は食事摂取後30分、2名は飲食物をとらずに本剤500mgを経口投与し、血清中、尿中濃度を測定した。

血中濃度は1～2時間でピーク値を示し、食事の影響はほとんど認められなかった。尿中排泄では回収率(0～8hr)には殆んど差がなく、空腹時79.3%、食事摂取後83.5%であった。

2. 臨床的検討

外来通院患者40名に1回250mgを1日2～3回食後すぐ投与した。

対象患者は急性単純性膀胱炎26例、急性腎盂腎炎1例、急性尿道炎2例、急性前立腺炎1例、慢性膀胱炎6例、慢性腎盂腎炎4例である。かのうちUTI薬効評価基準に合う症例は、急性症20例、慢性症7例である。

急性症では著効13例、有効4例、無効3例で、有効率は85%、慢性症では著効2例、有効1例、無効4例、有効率は42.9%であった。急性症の起炎菌は大部分が*E. coli*で、16株中15株が消失し、消失率93.8%であった。

副作用に関しては、40例中1例に下痢を認め、投与中止で改善している。また施行しえた血液化学、末梢血の諸検査で異常を示した症例はなかった。

考案

本剤はCEXに比し、対*E. coli*のMICが小さく、さらに殺菌力大きいことが示されている。したがって外来患者に多い急性膀胱炎の経口治療剤として適当であろうことが想像される。

われわれの症例では、その起炎菌であった*E. coli*の本剤投与による菌消失率は約94%で、その点が臨床治療上でも反映されたと考えられる。

本剤の特長は、食事の影響を受けずに血中濃度が上昇することで、食後内服でよいことは患者にとって便利であろうし、胃腸障害を少なくすることができる。本剤による臨床効果は、単純性で有効率85%で、その内訳は著効65%、有効20%であった。また複雑性尿路感染症の場合は、有効率約43%で、本剤が経口剤である点を考慮に入れば当然であろう。

483. CGP-9000 の泌尿器科領域感染症における治療経験

名出頼男・鈴木恵三・新村研二
藤田民夫・浅野晴好・山越 剛
置塩則彦

名古屋保健衛生大学泌尿器科

長久保一朗・森口隆一郎・光井久男
立川共済病院泌尿器科

CGP-9000 は新しい経口用セファロスポリン系抗生物質である。今回、各種尿路感染症に使用する機会を得たので報告する。

〔対象および方法〕

名古屋保健衛生大学泌尿器科および関連施設を受診した尿路感染症患者を対象とした。対象症例は、急性単純性膀胱炎 38 例、慢性複雑性膀胱炎 4 例、急性腎盂腎炎 8 例、急性前立腺膀胱炎 9 例、膀胱前立腺炎 2 例の計 61 例であった。投与方法は、1 日 500 mg (250 mg 分 2) が 25 例、1 日 750 mg (250 mg 分 3) が 36 例で、投与期間は 3 日から 10 日間であった。

副作用の検討は、投与開始から終了までの自覚的副作用について、その有無を観察した。

〔成績〕

急性単純性膀胱炎 38 例は、著効 32 例、有効 4 例、無効 2 例で有効率 94.7%、慢性複雑性膀胱炎 4 例では、有効 3 例、無効 1 例で有効率 75% であった。また、急性腎盂腎炎は、著効 6 例、有効 1 例、無効 1 例で有効率 87.5%、急性前立腺膀胱炎は、著効 6 例、有効 3 例、膀胱前立腺炎が、著効 1 例、有効 1 例で、共に有効率 100% であった。細菌学的効果は、分離株 65 株中、陰性化 58 株 (89.2%) で、菌種別では *E. coli* が 41 株と最も多く陰性化 39 株 (95.1%)、ついで *Klebsiella* 7 株中陰性化 4 株 (57.1%)、*S. epidermidis* 6 株中すべて陰性化、*P. mirabilis* 3 株中 2 株陰性化であった。

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。

〔結論〕

以上の成績から、本剤は従来の各種経口セファロスポリン剤と比肩し、同等またはそれ以上の薬効が期待し得るものと考えられた。

484. 泌尿器科領域における CGP-9000 の基礎的・臨床的検討

栗山 学・村中幸二・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、CGP-9000 の泌尿器科領域における薬効評価の目的で、抗菌力、吸収、排泄、代謝、臨床効果に関する検討を行なった。

〔方法〕

1. 抗菌力

Biophotometer (Bio Log II) を用いて、*E. coli* NIHJ JC-2 の発育に及ぼす影響を、CGP-9000 と CEX、それぞれ 1/4、1/2、1、2、4 MIC 添加して比較検討した。次いで、ABPC を添加した時の相乗効果の有無を検討した。

2. 吸収・排泄・代謝

健康成人男子 2 名に 250 mg の本剤を投与し血中濃度と尿中排泄をみた。また、上述の尿を用いて TLC を上げ、Bioautogram を作製した。

3. 臨床効果

1 日量 750 mg、分 3 の本剤を、急性単純性膀胱炎 5 例、慢性複雑性尿路感染症 19 例の計 24 例に投与して、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

E. coli SIHJ JC-2 に対して、4 MIC では CGP-9000 も CEX も共に Bactericidal であったが、1/4、1/2、1、2 MIC のいずれの場合でも、やや CGP-9000 のほうが抑制効果において優れていた。ちなみに 1 MIC では、CGP-9000 で 15 時間、CEX では 7 時間の抑制能であった。次いで、ABPC との相乗効果は、CGP-9000、CEX 共に各々の単独投与の場合より約 3 時間の発育抑制能を認めた。

2. 吸収・排泄、代謝

血中濃度は、2 時間目にピークとなり、その平均値は 4.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。その後速やかに低下し、T 1/2 は、0.77 時間であった。また尿中排泄では、濃度は 2 時間から 4 時間までの間がピークとなり、6 時間までの回収率は、52.2% であった。一方、Bioautogram では、CGP-9000 原末は $R_f=0.20$ 付近に 1 コの pot となり、2 時間、4 時間、6 時間までの尿でも、原末と同一 R_f 値に 1 コのみの pot を認めた。

3. 臨床効果

急性単純性膀胱炎の総合臨床効果は100%であり、細菌学的には *E. coli* は全て消失したが、*C. freundii* は存続した。一方、慢性症では、14例がG-4であったためか、総合臨床効果は74%と優れた成績であった。細菌学的には、多数を占める *E. coli* と *K. pneumoniae* および球菌には優れた効果を示した。

自覚的副作用は2例に認め、いずれも投与後3日目に Nausea, Urticaria の出現をみたが、無処置のまま1週間後に消失した。また、血液検査、肝機能、電解質、クームス試験を投与前後に施行したが、とくに本剤に基因する悪化例は認められなかった。

〔結論〕

以上から、本剤は CEX と同程度またはそれ以上の薬効を期待しうる薬剤と考えられた。

485. 尿路感染症に対する CGP-9000 の基礎的、臨床的検討

大川光央・池田彰良・竹前克朗
大滝三千雄・黒田恭一
金沢大学泌尿器科

小坂 哲志・田谷 正
舞鶴共済病院泌尿器科

〔目的〕

新しく開発された経口用半合成セファロスポリン系抗生剤である CGP-9000 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感染症に対する臨床効果について検討した。

〔対象および方法〕

1. 血中および尿中排泄動態

健康成人男子5例を対象として、本剤 500mg を経口投与し、血中および尿中濃度を測定した。

2. 臨床的検討

対象は単純性尿路感染症 24 例（すべて女子の急性膀胱炎）、複雑性尿路感染症 7 例（慢性膀胱炎 4 例、慢性腎盂腎炎 3 例）であった。方法は急性単純性膀胱炎には1回 250mg を1日2回（9例）および1日3回（15例）経口投薬し、投薬期間は3日間とした。複雑性尿路感染症には1回 250mg を1日3回（7例）経口投薬し、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）に基づいて行った。

〔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、経口投与2週間後に全例ピークが認められ、平均 9.8 μg/ml であった。その後血中濃度は比較的速やかに低下し、6時間後

には 1.2 μg/ml となった。また 0~2, 0~4, 0~6 時間までの累積尿中回収率は、それぞれ平均 26.5, 64.2, 73.8% であった。

2. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎の臨床効果は1日 500mg 投薬群では著効4例、有効4例、無効1例で有効率は 88.9% であった。1日 750mg 投薬群では著効7例、有効8例で有効率は 100% であった。なお両群合わせての有効率は 100% であった。細菌学的効果では *E. coli* 16 株中 15 株、*S. aureus* 3 株中 3 株、*K. pneumoniae* 3 株中 3 株、*S. epidermidis* 2 株中 2 株が消失した。なお投薬後出現菌としては、*S. marcescens* 2 株、その他 8 株が認められた。

複雑性尿路感染症の臨床効果は著効1例、有効3例、無効3例で有効率は 57.1% であった。細菌学的効果では *E. coli* 4 株中 3 株、*P. mirabilis* 2 株中 2 株、その他 4 株中 3 株が消失した。なお投与後出現菌としては *P. aeruginosa* 2 株、その他 2 株が認められた。

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。また本剤投与前後における臨床検査値の検討では特記すべき変動は認められなかった。なお 11 例に投薬前後にクームステストを施行したがいずれも陰性であった。

〔考案〕

本剤の血中および排泄動態は Cephalexin に類似しているものと考えられた。また臨床効果については、急性単純性膀胱炎で高い有効率が得られたが、複雑性尿路感染症における有効率は 57.1% であった。

486. 泌尿器科領域における CGP-9000 の使用経験

伊藤 登・高田 健一
三田 俊彦・石神 襄次
神戸大学泌尿器科

〔目的〕

CGP-9000 の有効性、安全性を確認する目的で尿路感染症に使用し、その臨床的検討に加えて基礎的検討も行ったので報告する。

〔方法〕

基礎的検討：抗菌力は各種臨床分離株に対し、本剤および CEX の MIC を測定し比較検討した。吸収・排泄は腎機能健康成人男子3名に、朝食後 500mg 内服投与、1週間休薬して 250mg 投与し、おのおのの血中濃度、尿中排泄を測定した。

臨床的検討：急性単純性膀胱炎 40 例、複雑性尿路感

染症 25 例について検討した。投与方法は 1 回 250～500 mg 1 日 2 回または 3 回投与で、投与日数は 3～7 日、総投与量は 1.5～7.5 g であった。効果判定は U. T. I. 薬効評価基準に準じて行なった。

〔成績〕

基礎的検討：(抗菌力) *E. coli* 50 株では 10^6 /ml 接種で、本剤は $12.5 > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以下の分布が 35 株であるのに対して、CEX は $6.25 > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以下の株が 46 株と本剤よりやや多く認められた。 10^6 /ml 接種では、本剤は $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり、 $3.12 \mu\text{g/ml}$ に 12 株認めるとのに対して、CEX は $6.25 > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。*K. pneumoniae* 20 株では、 10^6 /ml 接種で、本剤は $0.39 \mu\text{g/ml}$ に 3 株認め、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以下が 7 株あるのに対して、CEX は $12.5 \mu\text{g/ml}$ に 1 株認める以外はすべて $> 100 \mu\text{g/ml}$ であった。*P. mirabilis* 14 株では、 10^6 /ml 接種で、本剤は $50 \mu\text{g/ml}$ に 6 株認め 8 株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。CEX は $50 \mu\text{g/ml}$ に 1 株認め、13 株が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。 10^6 /ml 接種では、本剤は $50 \mu\text{g/ml}$ 以下が 12 株に対して、CEX では 5 株で残りの 9 株が $> 100 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。

(吸収・排泄) 血中濃度は 500 mg 投与および 250 mg 投与で内服後、共に 2 時間後にピークが見られ、平均 $14.8 \mu\text{g/ml}$ 、 $4.8 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率は 500 mg 投与で内服後 0～2 時間で平均 56.4%、2～4 時間で平均 23.1%、0～6 時間までに 83.2% の尿中排泄を認めた。250 mg 投与では、内服後 0～2 時間で平均 38.2%、2～4 時間で平均 31.7%、0～6 時間までに 76.6% の尿中排泄を認めた。

臨床的検討：急性単純性膀胱炎 40 例の成績は、著効 27 例、有効 11 例、無効 2 例で、有効率 95% であった。細菌学的効果は *E. coli* 33 株で 30 株に菌消失を認め、*K. pneumoniae* 2 株、*S. epidermidis* 2 株、*P. mirabilis* 1 株、*P. rettgeri* 1 株、*P. cepacia* 1 株の全てに菌消失を認めた。複雑性尿路感染症 25 例の成績は、著効 9 例、有効 9 例、無効 7 例で有効率 72% であった。

副作用は 65 例全てに認められなかった。

以上の結果、本剤は尿路感染症に対して CEX と同等ないしは、それ以上の効果が期待し得ることが推察された。

487. 尿路感染症を有する外来患者に対する CGP-9000 の臨床的検討

藤村宜夫・上間健造・黒川一男

徳島大学泌尿器科

スイス Ciba-Geigy 社で研究、開発された新規経口セファロsporin 製剤の CGP-9000 は、既存のセファロsporin 系薬剤と同様に広域抗菌スペクトルを示し、*in vitro* における抗菌力は、Cephalexin より強く、しかも生体内ではほとんど代謝されることなく活性のまま尿中へ高濃度で排泄されるなどの特長をもっていることから尿路感染症に対する効果が期待される。

今回、私どもは日本チバガイギー株式会社から本剤の提供を受けたのを機会に外来患者を中心に各種尿路感染症に対して臨床的検討を行なったのでその成績を報告する。

〔対象および投与方法〕

対象患者は徳島大学泌尿科外来を受診した 29 例で、疾患の内訳は、慢性単純性膀胱炎 13 例、慢性複雑性膀胱炎 9 例、慢性複雑性腎盂腎炎 7 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 を分 3、または 1500 mg を分 3 とし、日数は全例 5 日間とした。

〔成績〕

総合臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準に従った。

慢性単純性膀胱炎：

13 例中、著効 9 例、有効 2 例、無効 2 例で有効率は 84.6% であった。

慢性複雑性膀胱炎：

9 例中、著効 4 例、有効 2 例、無効 3 例で有効率は 66.7% であった。

慢性複雑性腎盂腎炎：

7 例中、有効 4 例、無効 3 例で有効率は 57.1% であったが、著効率は 1 例もみられなかった。

以上、臨床成績をまとめると 29 例中、著効 13 例、有効 8 例、無効 8 例で総合有効率は 72.4% であった。

細菌学的効果は全 29 株中、陰性化 19 株 (65.5%)、減少 2 株 (6.9%)、不変 8 株 (27.6%) であった。

菌種別では *E. coli* が 14 株と最も多くみられ、陰性化 10、減少 1、不変 3、ついで *K. pneumoniae* は 5 株中、陰性化 4、不変 1、*P. mirabilis* は 4 株中、陰性化 3、減少 1、*P. vulgaris* と *E. cloacae* の各々 2 株はともに不変、*P.morganii* の 1 株は陰性化した。

〔副作用〕

副作用は胃部不快感 2 例、食欲不振 1 例の計 3 例に軽

度の胃腸障害がみられたが、服用を中止するには至らなかった。

また、肝・腎機能、末梢血などの臨床検査値では本剤が原因と考えられる異常変動は認められなかった。

488. 尿路感染症に対する CGP-9000 の基礎的、臨床的検討

高本 均・石戸則孝・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

<方法> 1) 抗菌力：教室保存の *E. coli* 27 株, *P. vulgaris* 16 株, *P. mirabilis* 26 株, *Klebsiella* sp. 14 株, *Serratia* sp. 12 株, *Ps. aeruginosa* 14 株, *S. aureus* 10 株について本剤および CEX の MIC を測定した。

2) 血中濃度, 尿中排泄：本剤に対する食事の影響を CEX のそれと比較検討するため健康成人 4 名に Cross over 法にて本剤あるいは CEX 500 mg を早朝空腹時あるいは朝食後 30 分時に服用させ、その血中濃度・尿中排泄を測定した。

3) 臨床的検討：急性膀胱炎 36 例, 慢性膀胱炎 7 例, 慢性腎盂腎炎 2 例, 計 45 例に使用した。急性膀胱炎には 1 日 500 mg 3 日間投与とし、慢性症に対しては 1 日 750 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・他覚症状の他 7 日間投与例で投与前後に血液学的検査を施行した。

<結果> 1) 抗菌力： 10^8 /ml 接種と 10^6 /ml 接種では, *Serratia* と *Ps. aeruginosa* を除く各菌種とも 10^6 /ml で CEX に比べ 1 管程度良い MIC を示した。CGP-9000 においては, 10^8 /ml 接種では *E. coli* は 3.13~6.25/ml に, *Prot. mirabilis* は 12.5 μ g/ml に, *Klebsiella* は 3.13 μ g/ml に, *Staph. aureus* は 3.13~6.25 μ g/ml に各々ピークを示した。*Prot. vulgaris* は 69% が 100 μ g/ml 以上の耐性株であったが 6.25~50 μ g/ml に分布する株も認めた。また *Klebsiella* も 36% に 100 μ g/ml 以上の耐性株を認めた。

Ps. aeruginosa および *Serratia* は全株 100 μ g/ml 以上の耐性であった。 10^6 /ml 接種での CEX との感受性相関では *E. coli*, *Prot. mirabilis*, *Klebsiella* で 1~2 管本剤が良い MIC を示した。さらに本剤投与前分離菌 *E. coli* 25 株についての本剤との CEX, ABPC との感受性相関でも本剤は CEX より 1 管程度良く, また ABPC 100 μ g/ml 以上の耐性株に対しても 1.56~12.5

μ g/ml の良い MIC を示した。

2) 血中濃度, 尿中排泄：CGP-9000 の食事前後の血中濃度は T_{max} のみで 5% 以下の危険率で有意差を認めしたが, CEX では T_{max} と C_{max} で有意差を認め, CGP-9000 のほうが食事の影響が少ない結果であった。尿中回収率は空腹時 CGP-9000 は平均 72%, CEX は 66%, 食後は CGP-9000 は平均 105%, CEX は 75% であった。

3) 臨床成績：急性膀胱炎 36 例では脱落 3 例, 著効 24 例, 有効 9 例で有効率 100% であった。慢性膀胱炎 7 例では脱落 3 例, 著効 1 例, 有効 2 例, 無効 1 例であった。慢性腎盂腎炎 2 例は著効 1 例, 有効 1 例であった。

副作用は 45 例中 1 例に胃痛, 1 例に発赤, 蕁麻疹を認め投与中止したが, 胃痛の 1 例は再投与により胃痛を認めず本剤によるものとは断定できない。本剤投与前後にを行った血液学的検査では本剤によると思われる異常値は認めなかった。

489. 尿路感染症に対する CGP-9000 の臨床的検討

中牟田誠一・熊沢浄一・百瀬俊郎
九州大学泌尿器科

小嶺信一郎・相戸賢二・江本侃一
浜の町病院泌尿器科

合谷信行・宮崎良春・山口秋人
南里和成・原 孝彦・原 三信
三信会原病院泌尿器科

中 洲 肇・黒田 憲行
八木 弘朗・尾本 徹男
九州厚生年金病院泌尿器科

伊東健治・井口厚司・中山 健
県立宮崎病院泌尿器科

目的：新しい Cephalosporin 系抗生物質 CGP-9000 の尿路感染症に対する臨床成績について検討した。

方法：成人男子 12 例, 女子 20 例に対し本剤 1 日 1000 mg, 750 mg, 500 mg を, 最短 2 日間最長 7 日間投与した。対象疾患は, 急性単純性膀胱炎 12 例, 急性単純性腎盂腎炎 1 例, 尿路系に基礎疾患を有する慢性膀胱炎 13 例, 慢性腎盂腎炎 6 例の計 32 例であった。

成績：同定出来た急性症の起炎菌は *E. coli* 10 株であり, 慢性症では, *Klebsiella* 6 株, *E. coli* 5 株, *Ps. aeruginosa* 4 株, *St. faecalis* 2 株, *P. morgani* 2 株, *St. epidermidis*, *Ent. cloacae*, *P. rettgeri* 1 株ずつであ

った。本剤投与後残存した菌は、*Ps. aeruginosa* 9株、*E. coli* 2株、*P. mirabilis*、Fungus 1株ずつであった。

U.T.I. 薬効評価基準により効果判定が出来た症例は26例であり、総合臨床効果では、膿尿に対する効果は、正常化12例、改善3例、不変12例で、細菌尿に対する効果は、正常化10例、減少1例、菌交代8例、不変8例であった。群別総合臨床効果では、急性単純性膀胱炎8例中著効3例、有効5例、無効0例、複雑性尿路感染症1群5例中有効2例、無効3例、3群4例中著効1例、有効1例、無効2例、4群6例中著効2例、有効1例、無効3例、5群2例中有効1例、無効1例、6群1例は有効であった。総合有効率は、急性単純性膀胱炎100%、複雑性尿路感染症50%で、総合してみると26例中著効6例、有効11例、無効9例で有効率は65.4%であった。

副作用は、全投与症例において自覚的なものはなかった。臨床検査成績では、WBC、RBC、Hbには投与後異常値への変動はなかった。GOT、GPTに28から47、35から51へと上昇した例が1例見られたが主治医は本剤との関連は不明であるとしている。BUNで18mg/dlから27mg/dl、クレアチニンで0.7mg/dlから1.6mg/dlの上昇した例が1例ずつ見られたが、重篤な肝および腎障害はなかった。

490. 尿路感染症におけるCGP-9000の基礎的、臨床的検討

川島尚志・小島道夫・大井好忠
長沼弘三郎・後藤俊弘・岡元健一郎
鹿児島大学医学部泌尿器科

坂本 日朗・阿世知節夫
鹿児島市立病院泌尿器科

〔基礎的検討〕

1. 抗菌力

尿路感染症から分離した*E. coli* 54株、*Klebsiella* 49株、*P. mirabilis* 54株、計157株に対するCGP-9000およびCEXのMICを化療標準法により $10^6/ml$ 、 $10^8/ml$ 接種菌量で測定した。

E. coli では $10^6/ml$ 接種で、本剤は $6.25 \mu g/ml$ に、CEXは $50 \mu g/ml$ にピークをもち、本剤はCEXより3段階優れていた。 $10^8/ml$ 接種では本剤は $0.20 \mu g/ml$ 以下の感受性株が最も多く、CEXより著明に優れていた。

Klebsiella では $10^6/ml$ 接種で両剤ともに $50 \mu g/ml$ にピークを有するが、 $50 \mu g/ml$ における発育阻止率は本剤71.4%、CEX 42.9%と本剤のほうが優れていた。 $10^8/ml$ 接種では本剤は $3.12 \mu g/ml$ にピークを有し、CEX

より3段階優れていた。

P. mirabilis では $10^6/ml$ 接種で本剤はCEXより1段階優れていた。 $10^8/ml$ 接種では、本剤は $0.20 \mu g/ml$ 以下および $6.25 \mu g/ml$ にピークを有し、CEXより3段階の抗菌力の差を示した。

2. 吸収、排泄

食事摂取前および摂取後の健康成人男子2名に対して、CGP-9000およびCEX 500mgを内服させ30分、1、2、4および6時間後に採血、2、4および6時間後に採尿した。

1) 血中濃度

CGP-9000 500mg 食事摂取前投与群では1時間後にピーク値 $11.5 \mu g/ml$ 、食事摂取後投与群では2時間後にピーク値 $7.6 \mu g/ml$ に達した。CEX 500mg 摂取前および摂取後投与では、1時間後に各々 $14.5 \mu g/ml$ および $9.7 \mu g/ml$ のピークに達した。

2) 尿中濃度、尿中排泄

CGP-9000 500mg 空腹時投与群では6時間までの尿中回収率は61.6%であり、尿中最高濃度は最初の2時間に得られ平均 $1,740 \mu g/ml$ であった。食後投与群では尿中回収率は69.5%であり、尿中最高濃度は2~4時間に得られ、平均 $1,613 \mu g/ml$ であった。

〔臨床的検討〕

急性単純性膀胱炎14例および慢性複雑性尿路感染症23例を対象とし、UTI薬効評価基準第2版に従って効果判定を行なった。

1. 急性単純性膀胱炎

1日量500~1500mgを原則として3日投与した。著効12例、有効1例であり、総合有効率は92.9%であった。*S. epidermidis* 1株、*E. coli* 12株が除菌され、除菌率は92.9%であった。

2. 慢性複雑性尿路感染症

1日投与量を500~2000mgとし、原則として5日間投与した。単独感染症21例では著効2例、有効7例で、42.9%であり、混合感染症2例はいずれも無効であった。

3. 副作用

37症例全例において自覚的副作用はとくに経験されなかった。また末梢血および生化学検査が施行された5例において、本剤投与後に異常値を示した症例は経験されなかった。

491. 産婦人科領域における CGP-9000 に関する研究

張 南薫・国井勝昭・中山徹也

昭和大学産婦人科

目的：新しく開発された内服用セファロスポリン系抗生物質 CGP-9000 について、臨床分離株に対する抗菌力、吸収、母児間移行について検討し、産婦人科領域の感染症に対する臨床効果を検討し、その有用性を明らかにすることを目的とした。

方法：抗菌力は化療標準法により測定した。体液中濃度は *M. luteus* を検定菌とするカップ法により測定した。臨床試験は尿路感染症は1回 250mg, 1日3回 750mg 投与, 性器感染症は1日 1000mg 投与を基準として行い、臨床効果, 細菌学的効果, 副作用について検討した。

結果：1. 抗菌力 *E. coli* 3.13~12.5, *Proteus* 12.5~800, *Staphylo. aureus* 0.39~0.78, *Staphylo. epidermidis* 0.39~1.56, *Strept. faecalis* 400 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 吸収 500mg 経口投与後の吸収は良好で1時間でピーク 13.5 $\mu\text{g/ml}$ に達した。母児間移行は良好で、臍帯血中濃度は母体血の 40~50% に達した。

3. 臨床成績 急性膀胱炎 28 例中 26 例 (93%)、慢性膀胱炎 3 例全例 (100%)、性器感染症 5 例全例 (100%) に有効例を認めた。副作用は認められなかった。

考察：CGP-9000 は Cephalexin に似た抗菌力、吸収態度を示しているが、上記の諸成績から、産婦人科領域における有用性を認めた。

492. CGP-9000 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

チバガイギー研究所が開発した経口用セファロスポリン系薬剤である CGP-9000 の抗菌作用、吸収排泄、臨床成績を報告する。

a) 研究方法

① 抗菌作用：最近臨床分離した諸種細菌, 179 株の MIC を, 10^8 cells/ml 接種, 化療標準法に準じた平板希釈法を用い測定した。

② 吸収排泄：*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を被検菌とする薄層 cup 法により、妊婦の血中濃度、尿中排

泄を測定した。

③ 臨床：産婦人科感染 30 例に対し本剤 750~2,000 mg/day を 4~10 日間経口投与し、治療効果ならびに生体機能への影響を追求した。

b) 研究成績

① 抗菌作用：*S. aureus* 感受性は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ を peak とし 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ にある。*Klebsiella sp.*, *E. coli* には 3.12~>100 $\mu\text{g/ml}$ に広く分布し、このうち 66.6, 82.0% が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下である。*P. mirabilis* は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 付近に感性株があるが、これ以外の *Proteus group*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* には耐性株が多い。これらの諸株は、同時に測定した CEX, CED と近似した感受性分布である。

② 吸収排泄：妊婦では、血中濃度の Peak time が遅れ、Prolongation の傾向を軽度みとめる。

③ 臨床：子宮癌術後骨盤死腔炎などをふくむ 30 例に投与し、19 例, 63.3% に有用な化療効果を見た。副作用・臨床検査で、とくに留意すべき所見はなかった。

c) むすび CGP-9000 は、中等症ないし重症感染に対し有用で安全な Cephalosporin 系薬剤であると、臨床評価してよいと思われる。

493. 産婦人科領域における CGP-9000 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

新合成経口セファロスポリン系薬剤である CGP-9000 の抗菌力、臍帯血清、羊水、新生児血中濃度、胎児血中濃度、乳汁中移行および臨床効果を検討した。

教室保存株について *Staph. aureus* においては 10^6 /ml 接種、グラム陰性桿菌については、 10^6 /ml と 10^9 /ml により、CEX, CFT と MIC を比較検討した。

Staph. aureus においては CGP-9000 は、CEX と同等であり、CFT がやや優れていた。

E. coli, *Klebsiella*, *Pro. mirabilis* においては、CFT, CGP-9000, CEX の順に優れた抗菌力を示した。

Pro. vulgaris においては、ほとんどの株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌であった。

次に母体に、CGP-9000 1回 500mg 経口投与し、母体血清、臍帯血清、羊水、新生児および胎児血清、乳汁中濃度を測定した。臍帯血中へは母体血清の約 1/5 の濃度が移行し、羊水へは約 1/4 が移行した。新生児血中濃度は、投与後 4 時間に検出した症例において検出後 9 時間まで約 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であったがその他の 4 例では、測定不能であった。母乳中へは、全例に 1.0 $\mu\text{g/ml}$ 以下で

あり、量的には安全であった。妊娠初期(8-9w)での胎児血清中への移行は0.68~7.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床効果は32例について検討した。投与量は250 mg \times 3/日であり、26例に効果が認められ有効率は81.3%であった。

494. CGP-9000の眼科的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

新しい経口用合成 Cephalsporin 剤, CGP-9000の眼科的応用のために行った。基礎的、臨床的検討成績を報告する。

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。同様方法で、臨床分離の *Staph. aureus* 20株に対する感受性分布を検査した。2) 健康成人3名に早朝空腹時に本剤500 mgを内服させて、血中濃度を測定した。検定菌は *M. luteus* ATCC 9341を検定菌とし、薄層カップ法により、標準曲線の作製ならびに検体希釈には1/15 M phosphate buffer (pH 6.6)を用いた。3) 眼内移行の検討には体重3 kg前後の白色成熟家兎を用いて、50 mg/kg 1回経口投与して前房水内および眼組織内濃度を測定した。

4) 各種眼感染症22例に対して、本剤1果を検討した。回250 mg または500 mgを1日3回投与して、臨床効果: 1) 本剤の抗菌スペクトルは CEX に類似し、抗菌力はグラム陰性菌で CEX より多少ともすぐれていた。臨床分離の *Staph. aureus* は、0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に

感受性分布を示し、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布の山があって13株、65.0%がここにあった。2) 血中濃度の peak は1時間にあつて6.28~7.86 $\mu\text{g/ml}$, 平均7.19 $\mu\text{g/ml}$ であった。以後漸減して6時間後は平均0.53 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度を示した。3) 家兎眼では経口投与後2時間に1.54 $\mu\text{g/ml}$ の前房水内 peak 濃度がえられた。8時間後は0.11 $\mu\text{g/ml}$ の移行濃度であった。房水血清比は2時間値で10.39%である。投与2時間後における眼組織内濃度は、外眼部への移行が良好で、眼球内部へはこれに劣る成績であった。4) 臨床的に、外麦粒腫8例には4~6日間に2.0~4.5 gを投与して、7例に効果がみとめられた。内麦粒腫2例は1例有効、他の1例は無効であった。急性結膜炎はウイルス性感染症の混合感染例である。4例全例に有効に作用している。慢性涙囊炎には、生食水による涙囊洗滌を併用して、本剤を内服させて4例中2例に有効であった。角膜浸潤の1例には有効、角膜潰瘍3例は1例有効、1例やや有効、他の1例は無効であった。

全22例の臨床効果は、著効2例、有効13例、やや有効4例および無効2例であった。

副作用として、1例に下痢様症状をみとめたが本剤投薬を中止することなく臨床治療を継続できた。その他、アレルギー反応等はみとめられなかった。

考按: CGP-9000は CEX に類似の抗菌スペクトルを示し、血中濃度および眼内移行は CEX に類似の傾向である。臨床的には眼外部感染症で、麦粒腫、結膜炎、涙囊炎など軽症例の多くには1回250 mg 1日3回内服で十分な臨床効果が期待できるが、角膜感染症には眼球内部への炎症の波及を考えると1回500 mg 1日3回が必要のように思われた。