

第 28 回日本化学療法学会総会 II

期日：昭和 55 年 6 月 19～21 日

会場：東京プリンスホテル

会長：中川 圭一（東京共済病院院長）

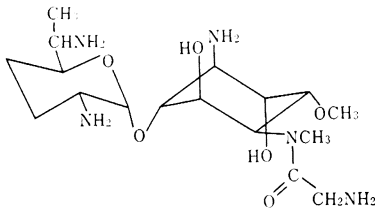
KW-1070

司会にあたって

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

KW-1070 (Fortimicin) は協和醗酵工業(株)が開発した新しいアミノ配糖体抗生剤で、*Micromonospora olivasterospora* により産生される。本剤は化学構造上、新規な pseudodisaccharide であり、次のような構造式を有する。



本剤はグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示しその作用は殺菌的である。緑膿菌に対する抗菌力はやや弱い。本剤の特徴の1つは、現在知られているアミノ配糖体抗生剤の不活化酵素のうち AAC (3)-I によってアセチル化されるだけであり、他のすべての不活化酵素に安定なことである。したがって、本剤は gentamicin, amikacin, dibekacin などと交叉耐性を示さず、これら薬剤に耐性の諸菌に好感受性が期待され、ひいては臨床成果が期待される。

吸収・排泄などの体内動態は、他のアミノ配糖体抗生剤と同様であり、本剤は代謝されることなく尿中に排泄される腎排泄型抗生剤である。

聴器毒性はアミノ配糖体抗生剤の中では最も弱く、腎毒性も軽度であり amikacin より弱い。これらも本剤の特徴の1つである。

以上のような細菌学的特徴と毒性試験の特徴ある成績から、臨床における本剤の有用性が期待されたので研究会が組織され、基礎・臨床の研究が開始され、今日まで数次の研究会で詳細な検討がなされてきた。

本シンポジウムにおいては、これまでの成績をふまえて、抗菌力、体内動態、各科領域における臨床成績、副

作用など、全国的な成績の総括を報告し、本剤評価の第1歩とした。

司会者による総括

以上を総括すると、次のとおり要約される。

I. 細菌学的事項

1. グラム陰性桿菌に幅広い抗菌スペクトルを有し、*Proteus inconstans*, *Serratia marcescens* などにくれた抗菌力を示す。しかし、*Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は弱い。

2. アミノ配糖体不活化酵素 AAC (3)-I によりアセチル化されるが、他のすべての不活化酵素に安定である。

3. *Serratia marcescens* などのマウス実験のグラム陰性桿菌感染症に *in vitro* の成績をよく反映したすぐれた治療効果を示す。

II. 吸収・排泄・分布・代謝

1. 筋肉内注射により、dose response のある血清中濃度が得られ、amikacin と類似の推移を示す。

2. 組織内分布は他のアミノ配糖体抗生剤と同様である。

3. 代謝されることなく尿中に排泄される腎排泄型抗生剤である。

4. 血清蛋白とはほとんど結合しない。

III. 毒性

1. 聴器毒性はアミノ配糖体抗生剤の中で最も弱い。

2. 腎毒性は軽度で amikacin より弱い。

IV. 臨床

1. 全国 63 の臨床研究機関において 958 例に臨床検討がなされた。臨床評価の対象になしえた症例は 934 例である。

2. 本剤は筋注により投与され、大半の症例で1回 200～400 mg 1日2回（1日量 400～800 mg）の投与方法であった。広域アミノ配糖体抗生剤中、最も大量に使用できる抗生剤である。

1) 臨床成績

効果判定のできた 904 例中、著効・有効症例が 669 例 (74%) に認められた。各領域別でみると、呼吸器感染症では 78%、泌尿器感染症では 71% の有効率を認めた。単純性尿路感染症では 70% (UTI薬効評価基準判

定 64%) であった。外科的感染症で 72%, 婦人科感染症で 82%, 耳鼻咽喉科感染症で 90% の有効率を認めた。

2) 分離菌別臨床効果

グラム陽性菌感染症 (75 例) で 81%, グラム陰性桿菌感染症 (510 例) で 75%, 混合感染例 (221 例) で 63% の有効率であった。そのうち *Staphylococcus aureus* 感染症で 96%, *Haemophilus influenzae* 感染症で 100% と高い有効率を示した。また *Serratia marcescens* 感染症にも 79% と高い有効率であった。

V. 副作用

947 例中 5 例 (0.5%) に副作用の報告があった。その内容は、発疹 2 例、発熱 1 例、しびれ感 1 例、耳鳴 1 例である。また臨床検査値異常は 44 例 (4.6%) に認められ、その内容は、肝機能異常 25 例、腎機能異常 8 例、血液異常 11 例で、重篤な副作用は今日の時点では報告されていない。

以上の成績から、本剤は細菌感染症の治療上、充分に有用性のあるアミノ配糖体抗生剤である。

1. 細菌学的検討

三 橋 進

群馬大学微生物学教室

KW-1070 の *in vitro* での抗菌力を検討した全国 37 研究施設の成績を集計、殺菌作用、感染治療などの成績を加え基礎的評価を行った。

1. 抗菌スペクトラム

KW-1070 は他のアミノ配糖体抗生物質と同様、グラム陽性菌群、グラム陰性菌群に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し、グラム陰性桿菌、とくに *S. marcescens*, *P. inconstans* に優れた感性を示し、*S. faecalis*, *P. aeruginosa* には高い MIC を示した。抗菌活性は GM に比べ弱く、KM より強く、抗菌スペクトラム、抗菌活性は *P. aeruginosa* に感性が弱いほかは AMK に近似していた。

アミノ配糖体不活化酵素に対しては、AAC-(3)-I 不活化酵素によりアセチル化され、抗菌活性が低下する以外他の不活化酵素には安定で、GM, DKB, KM, SM 耐性菌に感性を示し、AMK とも交叉耐性がない。

2. 臨床分離株の感受性分布

接種菌量 10^8 cells/ml における臨床分離株の、KW-1070 に対する感受性分布は、*P. inconstans*, *S. marcescens* に対しいずれも $3.12 \mu\text{g/ml}$ に 1 峰性のピークを示した。これに比べ AMK, GM, DKB, TOB は多峰性の感受性分布を示し MIC_{90} 値は KW-1070 が最も小さい

値を示した。

H. influenzae に対しては、 $0.78 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布のピークを有し、AMK に比べ若干優れ DKB と同等の抗菌力であった。*P. aeruginosa* に対しては $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し AMK, GM, DKB, TOB に比べ劣る抗菌力であった。

Enterobacter sp., *Citrobacter* sp., *Klebsiella* sp. は $1.56 \mu\text{g/ml}$ に、*E. coli*, *P. vulgaris*, *P. morganii* $3.12 \mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis*, *P. rettgeri* は $6.25 \mu\text{g/ml}$ に感受性分布のピークを有し、AMK のそれと同様の感受性分布を示した。

GM 耐性 *P. inconstans*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対しては KW-1070 の MIC 分布のピークはそれぞれ臨床分離株のそれとほぼ同等の $6.25 \mu\text{g/ml}$, $3.12 \mu\text{g/ml}$, $25.0 \mu\text{g/ml}$ を示し 1 峰性であった。

3. 臨床分離株の感受性相関

各菌種について、菌の接種量 10^8 cells/ml における KW-1070 の MIC を AMK, GM, DKB と比較し相関図とした。AMK との比較において *S. marcescens* 430 株中 AMK の MIC が $25 \mu\text{g/ml}$ 以上は 139 株 (32.3%), このうち 135 株 (97.1%) が KW-1070 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止した。なお KW-1070 $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株はわずか 5 株であった。*S. marcescens* 以外の菌種では AMK との比較でほぼ相関が見られた。

GM との比較において、GM $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す菌種は *Citrobacter* sp. 86 株中 11 株 (12.8%), Indole (+) *Proteus* sp. 553 株中 89 株 (16.1%), *S. marcescens* 667 株中 158 株 (23.7%) で、これらに KW-1070 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育阻止される株はそれぞれ 11 株 (100%), 78 株 (87.6%), 154 株 (97.4%) であった。

その他の菌種で KW-1070 に $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す菌種は *P. mirabilis* の 400 株中 32 株 (8.0%) 以外は 1.0% 以下で KW-1070 に高い MIC を示す菌株は GM に比べ少ないが、全体に抗菌活性は GM に比べ 1~2 管弱い傾向が見られた。

GM 耐性 *Serratia* に対しては 111 株中 103 株 (92.8%) が KW-1070 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止した。DKB との MIC 相関は GM の相関と同傾向であった。

4. 抗菌力におよぼす諸因子の影響

KW-1070 の抗菌力におよぼす影響の有無を培地の pH, 接種菌量、血清添加の因子につき検討した。

KW-1070 の抗菌力是对照とした AMK と同様に培地の pH の上昇、接種菌量の減少および馬血清の添加によりやや増強の傾向はあるが、比較的影響を受けない薬剤である。

5. 殺菌作用

KW-1070 の *in vitro* での殺菌作用は *S. aureus* 209 F 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* NIHJC-2 3.12 $\mu\text{g/ml}$, *S. marcescens* T 55 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で殺菌的に作用した。

6. *in vivo* 抗菌作用

マウス実験感染における防禦効果を AMK と比較した成績では、*P. aeruginosa* を除くグラム陰性桿菌代表株に対しては AMK と ED₅₀ 値ではほぼ同程度の成績であり、*in vitro* の成績で特徴とも見られた *S. marcescens* には AMK に優る防禦効果が得られた。またアミノ配糖体不活化酵素を有する各菌種による感染にも有効で *in vitro* の成績とよく一致した。

まとめ

1. KW-1070 は広範囲にスペクトラムを有するアミノ配糖体系抗生物質で、*P. aeruginosa* 感性が弱いほかは抗菌スペクトラム、抗菌活性は AMK に近似している。

2. アミノ配糖体不活化酵素 AAC (3)-I にアセチル化され不活化されるほかは全ての不活化酵素に安定である。

3. 従って、他のアミノ配糖体抗生物質と交叉耐性を認めず GM 耐性菌にも感受性菌と同様の MIC 分布を示す。

4. 従来のアミノ配糖体抗生物質に耐性菌が多い *P. inconstans*, *S. marcescens* に特徴的に優れた抗菌活性を有する。

5. KW-1070 は AMK と同様殺菌的に作用し培地の pH, 接種菌量, 血清添加の影響を比較的受けない薬剤である。

6. マウスの感染治療試験では上記 *in vitro* の抗菌作用を反映する成績が得られ、アミノ配糖体抗生物質耐性菌による実験感染にも優れた治療効果を示した。

以上のとおり、KW-1070 は細菌学的には極めてユニークな性質を有する抗生物質で、この特性が臨床の場合どのように反映されるか非常に興味深い。

2. 細菌学的検討

—KW-1070 菌感受性小委員会報告—

五 島 瑳 智 子

東邦大学・医・微生物学教室

KW-1070 菌感受性小委員会が全国 63 施設より収集した臨床分離株において KW-1070 の細菌学的効果を検討した結果、下記のような成績を得た。

成績

I 耐性株の出現頻度

化学療法学会標準法を用いて各菌種に対する MIC 値を求め、耐性株の出現頻度について対照薬剤である GM, AMK, DKB と比較した。

臨床分離株 421 株において KW-1070 耐性株は 121 株 (28.7%), GM 耐性株は 149 株 (35.4%), AMK 耐性株は 117 株 (27.8%), DKB 耐性株は 194 株 (46.1%) であり、KW-1070 耐性株の出現頻度は AMK と同程度で、GM, DKB より低い値を示した。また、KW-1070 の耐性株の菌種別分布は、他のアミノグリコシド系薬剤に比べて、グラム陽性球菌、*Pseudomonas* 属で同等もしくは高い値を示したが、腸内細菌群では極めて低い値を示し、とくに、*Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter* および *Enterobacter* では著明であった。

II KW-1070 感受性, GM, AMK, DKB 耐性株の出現頻度

GM, AMK あるいは DKB に対して耐性を示したにもかかわらず、KW-1070 に感性を示した菌株はそれぞれ、79 株 (18.8%), 58 株 (13.8%), 111 株 (26.4%) あり、とくに、*Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter* において高頻度でみられ、KW-1070 の抗菌力の特徴が認められた。

III 耐性パターン

KW-1070, GM, AMK, DKB のいずれかの薬剤に対して耐性を示す菌株について菌種別に耐性パターンを比較した。

K. pneumoniae, *Citrobacter*, *Enterobacter* は GM, AMK, DKB の 3 剤にいずれも耐性を示し、とくに DKB に耐性株が多くみられたが、KW-1070 耐性株は認められなかった。*P. mirabilis*, *Serratia* では KW-1070 単剤耐性株および KW-1070, GM, AMK, DKB の 4 剤耐性株が僅かにみられたが、その出現頻度は極めて低く、耐性株の大部分は (GM・DKB), (AMK・DKB) および (GM・AMK・DKB) の組合せの耐性パターンを示した。グラム陽性菌の *S. aureus* では (KW-1070・GM), (KW-1070・GM・DKB) の耐性パターンが多く、KW-1070 単剤耐性株も認められた。また、*S. faecalis* においては KW-1070, GM, AMK, DKB の 4 剤耐性株が最も多く、50% 以上を占めた。一方、*P. aeruginosa* においては広範囲の耐性パターンがみられたが、約半数が KW-1070 単剤耐性株であった。

IV 感受性相関

KW-1070, GM, AMK, DKB および NTM 耐性株における感受性相関では GM, AMK, DKB, NTM のいずれの耐性株においても、KW-1070 は *P. rettgeri*, *P. mirabilis*, *Serratia*, *C. freundii* に感受性が多いが、*Pseudomonas* には交叉耐性を示す株が多いことが認められ

た。

V *in vitro* での感染治療実験

各種感染症患者より採取した *C. freundii*, *Serratia*, *K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *P. rettgeri* および *P. mirabilis* のうち、臨床効果の認められた株についてマウス実験の感染症に対する治療効果を検討したところ、KW-1070 の治療効果は *in vitro* での MIC 値とよく相関し、対照として用いた GM, AMK, DKB および NTM に比べて極めて優れており、これは臨床における総合効果判定の結果とよく相関し、臨床的効果を裏づけることができた。

3. 吸収、分布、排泄、代謝

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学第2内科

KW-1070 の吸収、分布、排泄、代謝にかんする 24 研究機関の成績を集計し、以下の結論をえた。

1. 血中濃度

1) 健康成人の場合

KW-1070 を 100, 200, 300, 400 mg 各 1 回ずつ筋注した際の血中濃度推移をみると、最高値は筋注 30~60 分後にあり、それぞれ 5.3, 11.3, 16.4, 16.8 $\mu\text{g/ml}$ と dose response が認められ、以後は 2 時間前後の血中半減期をもって漸減して 8 時間後には 0.4, 0.7, 1.3, 2.3 $\mu\text{g/ml}$ となった。cross-over 法による同量筋注時の Amikacin との比較では、両剤ほぼ類似の血中濃度推移を示した。

2) 腎機能障害者の場合

腎機能障害者に本剤 200 mg を筋注すると、腎機能の低下に応じて血中半減期は延長し、血中消失速度定数と腎機能 (Ccr) との間にも他の同系剤と類似の関係がみられた。

2. 尿中排泄

健康成人での本剤 200 mg 筋注後 6 時間までの尿中回収率は約 66%, 400 mg 筋注時のそれは約 64% であり、cross-over 法による Amikacin との比較でも両剤ほぼ同等であった。

3. その他の体液、組織内移行

1) 喀痰：本剤 200 mg 筋注時の最高喀痰中濃度は約 2 $\mu\text{g/ml}$ であり、気管支局所痰中へは喀出喀痰より高濃度に移行した。

2) 扁桃：本剤 100~200 mg 筋注後 1 時間の扁桃内濃度は 0.8~1.3 $\mu\text{g/ml}$ で、使用量に比例して移行がみられた。

3) 胆汁：本剤 200 mg 筋注後 6 時間までの胆汁中排泄量は 0.44 mg で、使用量の 0.2% 程度の回収率であ

った。

4) 前立腺、腎臓：本剤 200 mg 筋注後 1 時間までに血中濃度の 20~60% が前立腺に移行し、障害腎へは腎機能の低下に応じた移行率を示した。

5) 臍帯血、羊水：臍帯血中濃度は母体血の 1/2 程度であり、羊水中へは血中濃度に遅れて移行が認められた。

4. 動物での体内分布、排泄：rat に本剤を筋注した際の各臓器内濃度は、腎>血清>肺の順であり、肝内濃度は極めて低く、また髄液中移行も不良であった。とくに高濃度を呈した腎内濃度のうちでも皮質内濃度は髄質内濃度より数倍高く、かつ長時間にわたり残存する傾向がみられた。 ^{14}C -KW-1070 を用いての排泄経路の検討では、48 時間までに使用量の 90% 以上が尿中に排泄され、胆汁あるいは糞便中への排泄量は僅少であった。

5. 代謝

本剤使用後のヒト尿中には、抗菌活性を有する代謝産物は認められなかった。

以上より KW-1070 は Aminoglycoside 剤に共通の体内動態上の特徴を有しており、なかでも血中濃度、尿中排泄は Amikacin 近似の pattern をとるものと考えられた。

臨床 1. 内科

原 耕 平

長崎大学内科

KW-1070 の内科領域（全国 23 施設のまとめ）における使用成績について報告した。

投与総数は 175 例あったが、他抗菌剤との併用や副作用による中止例などの 17 例を除いた 158 例に解析を行った。呼吸器感染症が最も多く 93 例、尿路感染症が 61 例で、その他菌血症などが 4 例を占めた。年齢別には、20 歳台が 10 例、30 歳台から 50 歳台までが各ほぼ 20 例ずつで、60 歳、70 歳台がほぼ 40 例ずつ分布し、80 歳台も 9 例あった。60 歳以上が全体の 55.7% を占め、やや高令に片寄った分布を示した。

症例のほぼ 70% は 1 日量 400 mg を 2 回に分けて投与したもので、このほか 1 日 600 mg を 2~3 回に、さらには 800 mg を 2 回に分けて筋注したものもあった。投与期間は 5 日より 14 日までの間に広い分布を示したが、総投与量はほぼ 2.0~6.0 g のものが多く 86.1% を占めた。

疾患別の臨床効果をみると、呼吸器疾患では 93 例中 73 例、78.5% に、尿路系疾患では 61 例中 44 例、72.1% に有効の成績が得られ、その他の 4 例でも 3 例に有効で、総数 158 例中の 75.9% に有効の成績が得られた。

これらの疾患を基礎疾患の有無によって検討してみたところ、呼吸器系では、基礎疾患がないものでは 87.0% の有効率に対し、あるものでは 70.2% と劣る成績であった。しかし、尿路系では基礎疾患のないものでも (73.9%)、あるものでも (71.0%) 大差を認めなかった。

次にこれら使用例の病態別による臨床効果の比較を行ってみた。いわば 1 次性の肺炎ないしは肺化膿症では 42 例中 38 例で 90.5% の効果が得られたのに対し、併発肺感染症では 12 例中の 6 例にしか有効の成績が得られなかった。しかし、肺炎質性炎症全体では 81.5% と極めてよい成績が得られた。これに対し慢性気道感染症での有効率は 72.2% とやや劣っていた。尿路感染症では、急性感染症の 86.2% の有効率に対して、慢性感染症では 59.4% と劣る成績であった。

これら症例の起炎菌別による臨床効果を検討してみたところ——症例が少なく、その効果を充分検討するには至らなかったが——、呼吸器系でも尿路系でも、グラム陽性菌による感染症の場合は全例に有効の成績が得られ、グラム陰性菌が関与した例にも 75% 前後の臨床成績が得られた。緑膿菌の関与した呼吸器感染症では臨床効果がやや劣るような成績が得られたが、ヘモフィリスの関与した呼吸器感染症では、10 例全例に著効ないしは有効の成績が得られた。

主要起炎菌別の細菌学的効果の検討においては——この場合も症例が少ないためにはっきりしたことは言えないが——、グラム陽性菌や大腸菌、クレブシエラ、ヘモフィリスなどには 90~100%、エンテロバクター、セラチアには 80% 台に菌の消失がみられた。しかし *Pseudomonas* 属には 21 例中 8 例で 38.1% の菌消失率が得られなかった。

1 日投与量別の臨床効果を検討してみたが、統計学的にも有意の差がみられず、投与量が増加するにつれて臨床効果もよいという成績は得られなかった。なお内科領域における副作用の発現は自覚的なものは 2 例にすぎず、発疹をみとめた 1 例は投薬を中止したが、耳鳴を訴えた 1 例は 1 日 200 mg 5 日間の投与で改善をみたためこれを中止したものであった。

僧帽弁狭窄症の術後約 20 日目頃から、発熱を主訴として発症し、動脈血より *S. marcescens* を分離した例が経験された。本菌は GM, AMK, DKB に 50~100 mg/ml 以上の耐性を有していたが、KW-1070 には 6.25 μ g/ml の感受性を示し、本剤 1 日 600 mg、2 回の筋注で、2 日後には諸症状の改善をみた。

以上、KW-1070 の内科領域における治療成績から、次の 2 点は本剤に特徴的なものと考えられた。

1) 本剤は、従来のアミノグリコシッド剤に比べて、呼吸器感染症に極めて良好な結果が得られた。本剤が抗緑膿菌性のアミノグリコシッド剤でないのに、このような成績が得られたことは、本剤が 400~600 mg という、従来のアミノグリコシッド剤と比べて大量を用い得ることにも 1 因があるかと思われた。

2) 他のアミノグリコシッド剤に耐性の菌による感染症——呼吸器系ではそのような菌による感染が少ないので実際に問題となることは少ないが——にも本剤は効果がみとめられたことから、今後副作用の発現率とも考え合わせて、この点で有利な面をもつ抗生剤と思われた。

臨床 2. 泌尿器科

西浦 常雄

岐阜大学泌尿器科

泌尿器科領域における検討は、全国の 28 機関、ならびにその関連施設で行われ、総投与症例数は 651 例となったが、他の抗生剤の併用や副作用で投与を中止したなどの 5 例を除外し、646 例を解析の対象とした。この中の 96% が複雑性尿路感染症で、約 80% が 50 歳以上の高齢層で、その中の約 80% が男性であった。1 日投与量は、200 mg/day から 800 mg/day で、その中の 63% が 400 mg/day である。98% がこれを 2 回に分けて筋注し、5 日間の連日投与後に薬効を判定している。なお最長投与日数は 14 日、最高総投与量は 8.8 g であった。主治医の判定した臨床効果は、効果判定不能例 30 例を除いた 616 例の中、著効 165 例、有効 274 例、無効 177 例で、著効と有効を合わせた有効率は 71.3% であった。疾患別の有効率では、単純性腎盂腎炎 6 例で 100%、単純性膀胱炎 4 例で 75%、複雑性腎盂腎炎 163 例で 75%、複雑性膀胱炎 432 例で 69% で、その他の 11 例では 100% で、その内訳は前立腺炎、尿道炎、副睾丸炎、淋疾、陰部膿瘍であった。分離菌別には、グラム陽性菌では 69%、グラム陰性菌では 76%、混合感染症例では 60% で、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus*、*Enterobacter*、*Serratia* などの感染症例では 78% から 88% の有効率がえられた。*P. aeruginosa* では 50%、その他の *Pseudomonas* 群では 56% となっている。

複雑性尿路感染症における UTI 薬効評価基準に準じて薬効を評価できる症例が 573 例あり、より詳細な検討を試みた。細菌尿に対して陰性化 54%、減少 4%、菌交代 17%、不変 25%、膿尿に対しては、正常化 29%、改善 17%、不変 54% という反応がえられ、その結果、総合臨床効果としては著効 122 例 (21%)、有効 243 例、無効 208 例で、総合有効率は 64% というかなり優秀な

成績がえられている。UTI 群別の構成率は、単独感染症例が72%、混合感染症例が28%となっているが、総合有効率は第1群154例で60%、第2群68例で78%、第3群63例で76%、第4群126例で75%、第5群80例で36%、第6群82例で59%という成績で、混合感染のカテーテル留置症例である第5群以外は良い成績となっている。なおこれらの総合有効率は、主治医判定の有効率とほぼ似通った数値となっているが、混合感染症例、とくに第5群ではUTI判定が著しく低い数値となっている。一般に第1、第2、第5、第6群の総合有効率は極めて低値を示すが、本剤で第5群以外には優秀な成績が認められたということは評価すべきものと考えらる。

細菌学的効果は、投与前に認められた787株の76%が消失している。*E. coli*, *Klebsiella*, Indole 陰性ならびに陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter* に対して90%から97%, *Serratia* に対しても86%という驚くべき細菌消失率がえられている。しかし *P. aeruginosa* では30%にすぎない。グラム陽性菌の消失率も多少低くなり、*S. epidermidis* では59%となっている。このような抗菌スペクトルは投与後出現菌にも表われている。以上の成績はKW-1070のopen studyのすべての症例についてのものであるが、実はKW-1070研究会の前半の症例は、ほとんどが400 mg/day までの投与量で、そこで本剤の常用投与量についての論議が行われた。本剤の抗菌力は基礎部門の発表や演者が今まで述べた成績のように *P. aeruginosa* に弱く、グラム陽性球菌にも今1つ足りないように思われるが、*P. aeruginosa* 以外のグラム陰性桿菌に対する抗菌力は極めて特徴的である。すなわち今回のUTI基準症例で認められた菌株に対する、接種菌量 10^6 CFU/mlのMIC分布のpeak値は3.13 μ g/mlであるが、100 μ g/ml以上の、いわゆる耐性株がほとんど認められていない。幸いにも本剤はAminoglycoside 剤の中では毒性の低いほうに属するので、dose upによってこれらの菌株をほとんど完全に消失させる可能性が考えられる。そこで泌尿器科系機関だけで、投与量をさらに増量した検討のための研究会を発足し、600 mg/day, 800 mg/dayの症例が集められた。ほとんど全部が1日2回に分けて筋注し、やはり5日間連続投与後に薬効を判定している。1回400 mgの筋注では強い注射痛を訴える場合もみられている。総合臨床効果におけるdose responseは、200 mg/day 投与群11例では総合有効率36%、400 mg/day 投与群368例で65%、600 mg/day 投与群79例で70%、800 mg/day 投与群115例では57%であった。なお症例数の少ない200 mg/day 群以外の3群間にはUTI群別でその構成率に有意

差はみられていない。すなわち、総合有効率は400 mg/day 群より600 mg/day 群の成績が少し優るが有意差ではない。しかし800 mg/day 群の成績は逆に600 mg/day 群より有意に劣っている。総合臨床効果の内容を細菌尿に対する効果と膿尿に対する効果にわけて分析すると、400 mg/day 群と600 mg/day 群はほぼ同様なパターンの反応を示しているが、600 mg/day 群と800 mg/day 群とでは細菌尿の陰性化率は56%と49%で、減少率は6%と3%、菌交代率は18%と17%で、不変率は20%と30%となっている。膿尿に対する効果は、正常化率は34%と22%、改善率は27%と16%、不変率は39%と63%とさらに差が大きくなっている。すなわち800 mg/day 群では、より感受性の低い株が多く、膿尿の改善のえられ難い難治症例が多かったのではないかと想像された。UTI群別では一般に最も難治性の第5群における800 mg/day 群の成績がとくに悪いのが目立ち、この群では菌交代率も800 mg/day が他の投与群より多く、2倍の値を示していた。細菌学的効果では、細菌消失率は、400 mg/day 群496株の78%、600 mg/day 群116株の79%、800 mg/day 群150株の74%という成績で有意差は認められない。菌種別にも3投与群だいたい同じような消失率が認められているが、*E. coli* では800 mg/day 群の成績が劣っていた。投与後出現菌の頻度は3投与群間で大差はない。以上の成績から、少なくとも400 mg/day 投与群以上には著しいdose responseは認められないものと思われる。そこで全体の菌株の感受性(10^6 CFU/ml)と細菌学的効果の相関をみると、12.5と25との間で細菌消失率の段差がみられる。すなわちMIC値12.5以下の菌株の消失率が全体で84%に対して、MIC値25以上の菌株は53%となる。この線はさらに本剤の投与量を増すことによって、さらに上昇して行くものと理論的には考えられるが、全体の490株の中の70%の株がすでにこの線より下のMIC値12.5以下となっている。残りのMIC値25以上の145株はほとんどが *Pseudomonas* とグラム陽性菌で占められている。このことは、少なくとも *Pseudomonas* 以外のグラム陰性桿菌に対しては、現在の投与量ですでに最大の効果がえられていることを示すものと考えられるが、これは先述の400 mg/day 投与群ですでに *Pseudomonas* 以外のグラム陰性桿菌にはほぼ90%以上の優秀な細菌消失率が認められたという成績で裏書きされているものと思われる。*P. aeruginosa* に対する抗菌力はpeakが25 μ g/mlで、やはり100 μ g/ml以上の耐性菌が極めて少ないので、本剤の投与量を増量することによって、消失率を上昇させるものと理論的には考えられるが、副作用発現の危険性を勘案すると、あまり賢明な方法とは思

われない。したがって本剤の常用投与量としては、少なくとも1日2回に分けて筋注する場合には400 mg/dayが適当ではないかと考えられる。

感染症の病状の推移と分離菌の消長が比較的平行する単独感染症例について、薬剤感受性と分離菌の消長を、集団として検討してみた。分離菌の本剤に対する感受性は400 mg/day 群の株が最も感性側で、800 mg/day 群が最も耐性側に偏っていた。400 mg/day 群の感受性積算曲線で、例えば75.1%の株はMIC値6.25以下となる。本剤400 mg/day 投与時のこれらの分離菌の消失率は、75.1%であったが、細菌の消失が感受性に応じて起こるものと仮定すれば、6.25以下のMIC値の株が消失したということになる。これは演者が提唱している臨床有効濃度 Clinical Effective Level; CEL という概念的な境界線であるが、同様に作図して推定すると、600 mg/day 群と800 mg/day 群のCELは共に25 µg/mlになった。しかし理論的には3群のCELは投与量に応じて上昇するものと思われる。先程の解析では、少なくとも *Pseudomonas* 以外のグラム陰性桿菌に対しては400 mg/day 投与で充分という結果であったが、もし対象症例の分離菌の感受性分布が、この800 mg/day 群の場合と同様に耐性側に偏ったとすると、細菌消失率はこのCELが感受性積算曲線を横切る点から、55%くらいと推定され、20%くらい低下することになる。このようなことを考え合わせると、重症の尿路感染症に対しては、600 mg/day 投与が必要と思われる。しかし対象がより高齢層に偏る傾向があるので腎障害などの副作用に対する一層の警戒が必要であろう。

仮に、 10^6 CFU/ml 接種におけるMIC値の12.5以上を耐性とする、*Pseudomonas* 110株の中の46%がGMに耐性の株となっている。これらの菌株のほとんどは本剤にも耐性で、本剤の投与による消失率は39%とやはり低率である。AMK耐性株は、33%となるが、本剤による消失率は28%とやはり低率である。一方、本剤に耐性で、GMやAMKに感性であるという株も、それぞれ33%、44%の頻度で認められる。*Serratia* 85株の中、GM耐性株は56%で、その中の92%が本剤の投与によって消失した。AMK耐性株は74%となり、その中の84%は本剤投与で消失した。*Serratia* に対する本剤の抗菌力は優秀で、84%が6.25 µg/ml以下で、50 µg/ml以上は1株しか認められず、GMやAMKとの交叉耐性はないようにみられる。*Proteus* 群、その他のグラム陰性桿菌に関しても同様な成績がえられている。

臨床 3. 外科、産婦人科、耳鼻咽喉科

馬場 駿吉

名古屋市立大学・耳鼻咽喉科

外科・産婦人科・耳鼻咽喉科3科領域12研究機関により132例の臨床検討が行なわれた。そのうち外科36例、産婦人科11例、耳鼻咽喉科83例で臨床効果の判定をなした。症例の背景因子は、成人114例、小児16例で、男女比はほぼ1:1である。総投与量2g、投与日数3~5日の症例が約半数を占めた。1日投与量は50~800 mgであるが、200 mgと400 mgの症例で約80%を占めた。1日の投与回数は1回あるいは2回でありほぼ同数である。

1日投与量・投与回数別臨床効果をみると、50 mg~100 mg 投与の10症例では全例著効を認めた。200 mg 投与例(15症例)では80%の有効率であり、300 mg 投与例(11例)はいずれも1回投与で90.9%の有効率であった。400 mg 1回投与(28例)92.9%、200 mg 1日2回投与(63例)77.8%の有効率を示し、400 mg 1日2回投与の3例では100%の有効率を示し、総計では84.6%の有効率を示した。

分離菌別臨床効果は、グラム陽性菌検出例(30例)で93.3%、グラム陰性菌検出例(39例)で71.8%、混合感染例(39例)では84.6%の有効率を示した。細菌学的効果をみると、グラム陰性菌感染症の菌消失率70.3%を示した。疾患別臨床効果は、外科的感染症の術後創感染症8例で62.5%、腹膜炎10例で90%、全体で72.2%の有効率を示した。産婦人科領域では11例中有効9例、81.8%の有効率であった。

耳鼻咽喉科領域では、中耳炎(49例)で84%、扁桃炎(19例)で100%、全症例(83例)で90.4%と高い有効率を示した。グラム陰性菌検出例での臨床効果は70%であった。

まとめ

基礎的検討から、本剤は低毒性であり、グラム陰性桿菌に幅広いスペクトルをもち、他剤と交叉耐性を示さないことなどの特徴を有するが、細菌学的効果をみると、*S. aureus* 20/22 (90.9%)、*Pseudomonas* sp.を除くグラム陰性桿菌感染症(28例)23/26 (88.5%)と良好な消失率を示し、臨床効果においても高い有効率であることから、本剤は充分有用性のある新しいアミノ配糖体抗生剤であると考えられた。

副 作 用

斎 藤 玲

北海道大学第2内科

KW-1070 の毒性に関する基礎的検討では、急性毒性は、性差は認められず、LD₅₀ 値は KM, AMK とほぼ同程度であった。亜急性、慢性毒性は、高用量群において、腎の変化が認められたが、KM, AMK より弱い結果であった。催奇形性作用は認められなかった。腎毒性については、GM, AMK より弱い、利尿剤 Furosemide との併用時には、単独投与より障害度は増強された。神経筋麻痺作用では、各種標本の検討で、GM より弱く、KM より強い結果であった。以上の安全性が確認されて、本剤の臨床検討が行なわれた。

臨床使用時における副作用の集計は、63 研究機関よりの 958 例についてみた。内科 175 例、泌尿器科 651 例、外科 37 例、耳鼻咽喉科 84 例、産婦人科 11 例である。他剤併用などの 11 例を除外し、解析症例数は 947 例であった。副作用発現例数は、内科 2 例、泌尿器科 2 例、耳鼻咽喉科 1 例の計 5 例 0.5% であった。その種類は、発熱 1 例、発疹 2 例、しびれ感 1 例、耳鳴 1 例であった。全例男性で、発現日は、4 例が 1 日目で、耳鳴例だけが 5 日目であった。1 日投与量は 400 mg 4 例、200 mg 1 例で、投与中止後、短期間に症状はすべて改善している。注射部痛が 17 例 1.8% に認められた。1 日投与量との関係では、200 mg 1 例、400 mg 1 例、600 mg 5 例、800 mg 10 例と、投与量の多いほど、頻度が高くなっている。しかし、報告機関が数カ所に限定されており、同量で全く訴えない所のほうが多いため、とくに副作用と考えなかった。聴器に関する副作用は耳鳴の 1 例だけであったが、薬剤投与前後で聴力検査を施行した症例は 77 例あって、そのうち 38 例については、オーディオグラムで、前後を厳密に比較しており、そのいずれにも異常は認められなかった。臨床検査値異常例は、測定例数に差があるので、その発現頻度でみると、肝機能では GOT・GPT 上昇 1.5%, GOT 上昇 0.2%, GPT 上昇 0.7%, Al-P 上昇 0.1%, GOT・GPT・Al-P 上昇 1.6% で、合計 3.1%, 腎機能では BUN 上昇 0.7%, 3UN・S-Cr 上昇 0.3% で、合計 1.0%, 血液では、好酸球増多 2.3%, 血小板減少 0.2%, 赤血球・ヘモグロビン減少 0.1% で、合計 2.6% であった。発現例数は全例 44 例で、発現率は 4.6% であった。1 日投与量別にみると、400 mg, 600 mg, 800 mg いずれも 4~5% 程度であった。総投与量でみると、4g までは 5% 以下であるが、5g 8.0%, 6g 10.8% と、やや投与量の多い群

に高い頻度のものであったが、6g 以上では 4.3% であり、明確な関係は認められなかった。GOT, GPT 上昇例の経過をみると、投与終了後正常値に回復するものが多い、一過性のものと考えられた。

以上、KW-1070 の副作用について集計を行ったが、その発現症状、発現頻度は、近年開発された他のアミノグリコシド剤に比べて、特異的なものはなく、頻度もむしろ低い傾向を示している成績であった。

副作用 聴器毒性

秋 吉 正 豊

鶴見大学歯学部病理学教室

1. 急性毒性試験

KW-1070 の 200, 400, 600 および RSM の 400 mg/kg を、各 10 匹ずつの幼若モルモットに 4 週間筋肉内注射を行ない、1 週間ごとに 0.5~20 kHz の周波数域で耳介反射を測定し、最終測定後に内耳を組織学的に検索した。KW-1070 の 200, 400 mg/kg の投与では耳介反射に障害は認められず、内耳の蝸牛 1 回転下端部に限局した外有毛細胞の消失が両用量とも各 1 匹に見られたにすぎなかった。600 mg/kg 投与では、10 日間投与した 1 匹に蝸牛 1 回転下端部に限局した外有毛細胞の消失を認めたが、4 週間投与した 1 匹には内耳の障害は見られなかった。

前庭器には有毛細胞の散発性消失が認められたが、dose-response は明らかでなかった。RSM の 400 mg/kg 投与では内耳の外有毛細胞の消失を 1 匹に認めたが KW-1070 の 400 mg/kg 投与と同程度の変化であった。

2. 慢性毒性試験

KW-1070 の 10, 100 mg/kg を、各 10 匹の幼若モルモットに 90 日間筋肉内注射を行なったが、耳介反射に障害を全く認めなかった。

3. 経胎盤性毒性試験

モルモットの妊娠期間 (10 週令) の前あるいは後期の各 4 週間に KW-1070 の 100, 200 mg/kg を各 8~10 匹に筋肉内注射を行なったが、母獣ならびに新生仔ともに耳介反射に障害を全く認めなかった。

以上の結果と、これまでのアミノ配糖体系抗生物質のモルモットでの筋肉内注射による聴器毒性を比較すると、KW-1070 の聴器毒性はアミノ配糖体系抗生物質のうちできわめて弱い部類に属するものであると結論される。

SCE-1365

ま と め

清水 喜八郎

東京女子医大内科

SCE-1365 は、武田薬品の中央研究所において創製された Cephalosporin 剤であり、その構造は、7 位側鎖に、aminothiazolyl-methoxyiminoacetyl 基を有し、3 位側鎖には tetrazole 環を有する。

本剤は、すでに本学会において発表された Cefotiam に比べて抗菌スペクトルは *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* にまで拡大され、*Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morganella*, *Proteus rettgerii*, *Hemophilus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* に対する抗菌力は、*in vitro*, *in vivo* ともすぐれている。その他 Cefota-

xime, Ceftizoxime, Cefoperazone, 6059 S に比べると、グラム陰性桿菌については、菌種により若干の差はあるが、ほぼ同程度の抗菌力を持っていると考えてよい。 β -lactamase に対する安定性についても、若干の差はあるが、6059 S を除いてほぼ同程度と考えられる。

本剤の吸収、排泄については、500 mg, 1,000 mg 筋注時は、そのピークは各々平均約 10 μ g/ml, 30 μ g/ml を示し、half life は β -phase で 1.24~1.26 時間、500 mg, 1,000 mg 静注時はその half life は、0.88, 0.96 時間であり、Cefazoline より短く、Cefotaxime とほぼ同じであった。尿中排泄率も、Cefotaxime とほぼ同じである。体内動態は Cefotaxime と似ている。

これらの基礎的成績をふまえて解析をおこなった症例は、1306 例であった。

投与法は、点滴、静注、筋注 1 日 2.0g または 1g 例がほとんどであった。

疾患別臨床効果は表 1 のとおりであり、総計では 1,336 例、有効以上 76.3% であり、各疾患において 60~95%

表 1 疾 患 別 臨 床 効 果

疾 患 名		症例数	臨 床 効 果				有 効 率 (%)
			著 効	有 効	やや有効	無 効	
呼吸器感染症	肺 炎	205	66	109	17	13	85.4
	肺 化 膿 症	24	5	18	1		95.8
	気 管 支 炎	88	16	50	9	13	75.0
	そ の 他 の 呼 吸 器 感 染 症	84	11	38	19	16	58.3
	小 計	401	98	215	46	42	78.0
尿路感染症	膀 胱 炎	372	109	142	5	116	67.5
	腎 盂 腎 炎	214	73	99	2	40	80.4
	そ の 他 の 尿 路 感 染 症	59	16	31	4	8	79.7
	小 計	645	198	272	11	164	72.9
外科・胆道感染症	胆 の う 炎 ・ 胆 管 炎	73	18	40	8	7	79.5
	腹膜炎・腹 壁 膿 瘍	56	15	34	4	3	87.5
	皮膚軟部組織感染症	6	1	4	1		83.3
	術 後 創 感 染	3		3			100
	小 計	138	34	81	13	10	83.3
産 婦 人 科 感 染 症		22	4	17		1	95.5
耳 鼻 科 感 染 症		39	19	15	3	2	87.2
眼 科 感 染 症		14	4	8	2		85.7
敗 血 症		23	14	5	1	3	82.6
そ の 他		24	3	10	2	9	54.2
総 計		1,306	374	623	78	231	76.3

$$\text{有効率} = \frac{\text{著効} + \text{有効}}{\text{著効} + \text{有効} + \text{やや有効} + \text{無効}} \times 100$$

表 2 起炎菌別臨床効果

菌名	株数	臨床効果				有効率(%)
		著効	有効	やや有効	無効	
グラム陽性菌						
<i>S. aureus</i>	21	8	6	2		56.7
<i>S. epidermidis</i>	25	13	8	3		84.0
<i>S. pyogenes</i>	7	3	3	1		85.7
<i>S. pneumoniae</i>	19	11	7	1		94.7
<i>S. faecalis</i>	17	4	8	1		47.0
その他の G(+)	9	2	5	1		177.8
小計	98	41	37	9		1179.6
グラム陰性菌						
<i>E. coli</i>	219	104	96	6		1391.3
<i>Klebsiella</i>	92	31	43	11		780.4
<i>Enterobacter</i>	22	7	10			577.3
<i>Citrobacter</i>	12	4	5			375.0
<i>H. influenzae</i>	69	29	32	5		388.4
<i>P. mirabilis</i>	20	6	11			385.0
Indole(+) <i>Proteus</i>	27	9	13			581.5
<i>Serratia</i>	102	23	50			2971.6
<i>Pseudomonas</i>	72	6	23	7		3640.3
その他の G(-)	19	5	6	3		557.9
小計	654	224	289	32		10978.4
混合感染	245	45	113	10		7764.5
嫌気性菌	24	7	13	1		383.3
総計	1,021	317	452	52		20075.3

$$\text{有効率} = \frac{\text{著効} + \text{有効}}{\text{著効} + \text{有効} + \text{やや有効} + \text{無効}} \times 100$$

の有効率を示した(表1)。

起炎菌別臨床効果は、表2のとおりであった。グラム陰性桿菌では、*Pseudomonas aeruginosa*, その他の G(-) rods で有効率が低い以外は、70~90% の臨床効果が認められた。グラム陽性菌では、*Staph. aureus* 66%, *Strept. faecalis* 70% を除けば、85~95% の有効率が認められたが、症例が少い点が問題である。嫌気性菌については、83% の有効率が認められたが、なお症例の増加が必要と思われる(表2)。

起炎菌別細菌効果では、グラム陰性菌では 90~100% で、*Pseudomonas aeruginosa*, その他 G(-) rods では、各々 50%, 66.7% であり、この値は起炎菌別臨床効果に比べて、やや高い値が認められた(表3)。

副作用の発現率は、全例 1,426 例中 33 例 2.3% であり、その種類は従来のセファロスポリン剤でみられるものであり、投与量による差もとくに認められない。

臨床検査値の異常については、GOT, GPT, AI-P などの上昇が認められたが、種類、頻度において従来のセフ

表 3 起炎菌別細菌学的効果

菌名	株数	細菌学的効果				除菌効果(%)
		陰性化	減少	不変	菌交代	
グラム陽性菌						
<i>S. aureus</i>	21	14		3	4	85.7
<i>S. epidermidis</i>	24	22		1	1	95.0
<i>S. pyogenes</i>	7	7				100
<i>S. pneumoniae</i>	19	19				100
<i>S. faecalis</i>	15	10	1	3	1	80.0
その他の G(+)	7	6			1	100
小計	93	78	1	7	7	92.5
グラム陰性菌						
<i>E. coli</i>	210	183	5	9	13	95.7
<i>Klebsiella</i>	91	70	7	5	9	94.5
<i>Enterobacter</i>	22	16		4	2	81.8
<i>Citrobacter</i>	12	9		2	1	83.3
<i>H. influenzae</i>	66	60	3		3	100
<i>P. mirabilis</i>	19	15			4	100
Indole(+) <i>Proteus</i>	27	17	2		8	100
<i>Serratia</i>	101	61	5	21	14	79.2
<i>Pseudomonas</i>	68	24	6	34	4	50.0
その他の G(-)	18	9		6	3	66.7
小計	634	464	28	81	61	87.2
混合感染	223	119	16	60	28	73.1
嫌気性菌	24	19		4	1	83.3
総計	974	680	45	152	97	84.4

$$\text{除菌効果} = \frac{\text{陰性化} + \text{減少} + \text{菌交代}}{\text{陰性化} + \text{減少} + \text{不変} + \text{菌交代}} \times 100$$

ァロスポリン剤に比べて注意すべきものは認められなかった。

以上、本剤は新セファロスポリン剤として臨床上有用な薬剤と思われるが、なお検討を要する 2, 3 点が認められた。

1. 抗菌力

五島 瑳 智 子

東邦大学・医・微生物学教室

全国 45 の研究機関で検討された SCE-1365 の抗菌力 } の成績について報告する。

1. 抗菌スペクトル

1) グラム陽性菌

Staphylococcus aureus に対しては CPZ と同程度の抗菌力を示したが、CEZ, CTM と比べ劣り、CZX よりすぐれていた。*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* には他剤より強い抗菌力を示した。

2) グラム陰性菌

試験した株のすべてにおいて、CTM, CEZ より MIC が小さく、CZX と同程度の強い抗菌力を示した。とくに *Proteus*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* に抗菌力が強く、*P. aeruginosa* にも感受性である。

3) 嫌気性菌

Bacteroides fragilis, *Fusobacterium*, *Peptococcus* に対して CTX とほぼ同程度の強い抗菌力を示し、CTM よりすぐれていた。

2. 臨床分離株の感受性分布

接種菌量 10^8 cells/ml での感受性分布において、0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC で菌株の 80% が発育を阻止される菌種には *Proteus* 5 菌種 (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri*, *P. inconstans*), *E. coli*, *Klebsiella*, *H. influenzae* があり、*S. marcescens*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *P. cepacia*, *Staphylococcus* では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した。*P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *S. faecalis* には感受性がやや弱く、*P. aeruginosa* で 25 $\mu\text{g/ml}$, 他の菌種では 50 $\mu\text{g/ml}$ で試験株の 80% が発育が抑えられた。

3. β -lactamase に対する安定性

腸内細菌および *P. aeruginosa* の各菌種が産生する PCase, CSase に対する安定性は 6059-S, CZX, CTX, CXM, CFX, CMZ と同様、安定であった。*B. fragilis* の産生する不活化酵素に対してはやや不安定で 6059-S, CZX, CFX, CMZ と比べ、劣っていた。

4. 作用機作

1) 細胞壁 Peptidoglycan 架橋形成阻害

S. marcescens, *P. aeruginosa*, *E. coli* における Transpeptidase 活性は SCE-1365 のほうが CEZ よりはるかに低濃度で阻害されており、架橋形成にあずかる酵素は SCE-1365 に対し、感受性が高い。

2) 細胞外膜透過性

S. marcescens, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* について、EDTA 添加による MIC を測定したところ、SCE-1365 の MIC は EDTA を添加しても著明な変動がなく、CEZ, PCG では EDTA 添加により著明に高まった。このことは外膜透過性が CEZ, PCG に比べ、すぐれていると推察される。

3) Penicillin Binding Proteins (PBPs) に対する親和性

E. coli の PBPs に対する親和性を検討した結果、SCE-1365 は PBP 1 (A, B), 3 および 2 にきわめて高い親和性を示した。

5. *in vivo* マウス実験的感染治療

S. pyogenes, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*,

K. oxytoca, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. morganii*, *S. marcescens*, *C. freundii*, *E. cloacae* を感染菌とした場合、SCE-1365 の ED_{50} 値は CTM, CEZ より小さい値を示し、治療効果がすぐれていた。

K. pneumoniae の気道感染マウスにおける治療効果も CTM, CEZ と比べ、すぐれた効果を示した。

2. 吸収, 排泄, 分布, 代謝

斎 藤 篤

東京慈恵会医科大学第 2 内科

SCE-1365 の吸収, 排泄, 分布, 代謝にかんする 31 研究機関の成績を集計し、以下の結論をえた。

1. 血中濃度

1) 健康成人の場合

(1) 筋注: 本剤 0.5~1g 筋注時の血中濃度は 30 分後に最高値がえられ、0.5g 使用で 9.86 $\mu\text{g/ml}$, 1g 使用で 31.9 $\mu\text{g/ml}$ と dose response が認められた。以後は 1.2 時間の血中半減期 ($T_{1/2}$) をもって減少し、6 時間後にはともに 0.7 $\mu\text{g/ml}$ 以下となった。

(2) 静注: 静注後 15 分値は、0.5g 使用の場合 30.2 $\mu\text{g/ml}$, 1g 使用では 76.5 $\mu\text{g/ml}$ であったが、6 時間後にはともに 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下に減少した。 $T_{1/2\beta}$ は約 1 時間であり、筋注時同様、血中からの消失は比較的すみやかであった。

(3) 点滴静注: 1 時間点滴静注の場合は、点滴終了時に 0.5g 使用で 21.8 $\mu\text{g/ml}$, 1g 使用で 58.6 $\mu\text{g/ml}$, 2g 使用では 107.2 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度がえられ、以後は約 1 時間の $T_{1/2\beta}$ をもって減少した。

(4) 他剤との比較 (cross over 法)

Cefazolin: 1g 静注 15 分後の値は SCE-1365 69.5 $\mu\text{g/ml}$, Cefazolin 110.1 $\mu\text{g/ml}$ であり、 $T_{1/2\beta}$ は前者で 1.05 時間、後者では 1.78 時間であった。

Cefotiam: 1g, 1 時間点滴終了時の比較では、SCE-1365 63.3 $\mu\text{g/ml}$, Cefotiam 47.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、 $T_{1/2\beta}$ はそれぞれ 0.94, 0.91 時間であった。

Cefotaxime: 1g 静注 5 分後の値は SCE-1365, 114.0 $\mu\text{g/ml}$, Cefotaxime 80.4 $\mu\text{g/ml}$ であり、 $T_{1/2\beta}$ はそれぞれ 0.94, 0.74 時間であった。

2) 腎機能障害者の場合

腎機能障害の進行に伴い本剤の血中濃度は高く、かつ遅延したが、胆汁中移行が良好なためか、 $T_{1/2}$ の延長は僅少にとどまる傾向がうかがわれた。

2. 尿中排泄

健康成人における本剤の 6 時間尿中回収率は使用量の 70~80% であり、一方、腎機能障害者ではその障害度

に応じて尿中回収率は低下した。

3. 胆汁中移行

ヒトにおける本剤の胆汁中移行を血中濃度との比較でみた場合、血中濃度を大幅に上まわる移行が認められた。cross over 法による Cefazolin, Cefotiam との比較では、1g 静注で Cefazolin の最高値 32.8 $\mu\text{g/ml}$, Cefotiam 227 $\mu\text{g/ml}$ に対して本剤のそれは 194.3 $\mu\text{g/ml}$ を示し、Cefotiam 同様に胆汁中移行の良好なことが本剤の特徴のひとつと考えられた。

4) その他の体液、組織内移行

1) 喀痰：本剤 0.5 および 1g, 1時間点滴静注時の最高喀痰中濃度は、前者の場合 0.3 $\mu\text{g/ml}$, 後者で 0.6 $\mu\text{g/ml}$ の移行が認められた。

2) 扁桃：本剤 20~26 mg/kg 静注 15 分後における扁桃への移行率は、血中濃度の 50~70% であった。

3) 前立腺浸出液：本剤 1g 静注 1 時間後の前立腺浸出液には平均 0.28 $\mu\text{g/ml}$ と血中濃度の 1.7% 程度の移行率であった。

4) 子宮組織、臍帯血、羊水、母乳など：本剤 1g, 1時間点滴静注した際の子宮組織へは約 20 $\mu\text{g/g}$, 卵巣、卵管へは 5.8~8.8 $\mu\text{g/g}$, 死腔滲出液へは 8.56 $\mu\text{g/ml}$, また 1g 静注時臍帯血へは 11.5 $\mu\text{g/ml}$, 羊水へは 4~6.2 $\mu\text{g/ml}$ 程度の移行が認められたが、乳汁中へのそれは僅少であった。

5) 動物での体内分布

本剤 20~100 mg/kg 筋注時の rat 臓器内濃度は、腎 > 血清 > 肝 > 筋 > 脾の順であった。

6) 代謝

本剤使用後のヒト尿中には抗菌活性を有する代謝産物は認められなかった。

以上から、本剤の血中濃度および尿中排泄は Cefoperazone を除く同世代の Cephalosporin 剤に類似し、また胆汁中移行の良好な薬剤のひとつと考えられた。

臨床 1. 内科領域

松本慶蔵

長崎大学熱帯医学研究所内科

全国 35 施設より得られた内科領域での SCE-1365 投与感染症数は 679 例であり、うち臨床評価にたえる症例は 612 例で呼吸器感染症 401, 尿路感染症 141, 胆道感染症 31, 敗血症 23, その他感染症 16 がその内訳であり、約 3 分の 2 の症例が呼吸器感染症で占められた。解析不能症例は他抗菌剤併用例が最も多く、結核などがそれに続いた。

解析可能症例 612 例で以下に解析結果を述べる。

1) 性別・年齢別症例分布：男性 315, 女性 297 で、その年齢別分布では 20~29 歳台で尿路感染症に由来する女性感染症分布が男性の 3 倍に達する以外は、全体として各年齢層で男性の症例数が女性より多い。高年齢層に本剤投与が試みられ 60~69 歳台に最も多い。60~79 歳台の分布は男性 50.2%, 女性 42.7% であった。この事実は本剤投与の対象となる中等症以上の感染症の年齢別入院の実態と推察しうる。

2) 投与方法・1日投与量別症例の分布：点滴 523 例, 静注 59 例, 筋注 30 例と 3 方法のすべてがみられるが、点滴法が全体の 85.5% と最も多く、とくに 1日 2.0 g 2回分割点滴法が 360 例(68.8%)とそのうち最大であった。1日 4.0 g 2回分割点滴が 84 例(16.1%)とこれに次ぎ、同様 1日 1.0 g 点滴が 59 症例(11.3%)であった。静注例は 1日 2.0 g 2回分注が静注例の 55.9% を占めた。筋注は 1日 1.0 g 2回分注が筋注の 53.3% を占めている。1日量 6.0 g 以上の例は 4 例に止った。

3) 疾患別臨床効果

肺炎の有効率(有効率+著効率は)85.4% と高率で、とくに著効率が 32.2% と極めて高く本剤の臨床効果の切味の良さを示すものと評価しうる。急性気管支炎でも同様で有効率 83.3%, 著効率だけでは 28% であった。肺化膿症 29 例中の有効率が 95.8% と極めて高率であったことは、本剤の成立過程が以前と異なり、慢性型より急性型に近年移行しつつある故とも推察しうる。

これに対比し慢性気管支炎では 70 例中有効率は 72.9% であったが、気管支拡張症 29 例では 55.2%, 肺癌 2 次感染 24 例で 45.8% と低率であった。慢性細気管支炎は 5 症例だけで、その効果はなお評価できる段階ではない。膿胸も同様である。

以上の結果から本剤の呼吸器感染症に対する有効性は急性感染症で高く、慢性感染症では低いものと考えられるが、慢性気管支炎では有効率は低からず、症例数を増加させることによって正しい評価が得られるものと推察される。

尿路感染症では各対象疾患は共に臨床評価に堪える症例であったが、急性膀胱炎の有効率は 88.5%, 急性腎盂腎炎のそれは 96.3%, 以下、慢性膀胱炎 72.4%, 慢性腎盂腎炎 88.2% と全体的に高い有効率が得られた。

胆嚢炎、胆管炎 31 例については 74.2% の有効率で、敗血症 23 症例については 23 例中その有効率は 82.6% であった。

全体の有効率は 78.9% であり、有効：著効は 2:1 と概算された。

4) 1日投与量別臨床効果

分母を投与症例数、分子を著効+有効の症例数で示す

と、最多例の1日2.0g投与群の有効率は80.6%であり、胆道感染症の75%を除きはば同様の有効率を示した。1日1.0g投与群では有効率が88.0%と高率で、対象症例が各疾患群とも基礎疾患の少ない、かつより軽症に傾いた症例であったためと推察される。呼吸器感染症と尿路感染症ともに1日4.0g以下の投与量内にあり、その理由は各医師が本剤の抗菌力が高いことを考慮した故であろう。一般に1日投与量が多い症例は重症かつ難治要因が多いためその有効率は低率となるが、本剤の臨床効果も同様であった。一方、胆道感染症と敗血症では1日6.0g以上は3例ながら全例有効であった。

5) 肺炎と気管支炎の重症度別臨床効果

急性気管支炎、慢性気管支炎、肺炎の3疾患群を各々軽症・中等症・重症に3区分し、その有効率を検討した。軽症の3疾患はいずれも有効率が80%以上であり、かつ中等症、重症でも急性気管支炎と急性肺炎では有効率は80%をこえ80~85%に達する。しかるに慢性気管支炎では、軽症80%、中等症75%、重症40%と段階的に有効率の低減がみられた。この理由は呼吸器感染症において急性症と慢性感染症とでは起炎菌が異なり、かつ病巣への薬剤到達度が異なるためと考えられる。

6) 肺炎の重症度別・1日投与量別臨床効果：肺炎の前項成績を精細に検討するため重症度別に1日投与量別に臨床効果を検討した。重症度に応じ、1日投与量の増加に伴ない有効率がやや低下する方向にあるが、慢性気管支炎のそれと異なり低下率は激減せず安定した有効率を示していると解される。5) 6) を通じていえることは、慢性呼吸器感染症については本剤投与に際し、起炎菌を定め投与法、投与量についてもより吟味を必要とすることを示しているが、この結論は他の抗生剤の場合でも同様である。

7) 呼吸器感染症における起炎菌別細菌学的効果：呼吸器感染症401症例中199例(約50%)にて検討された。解析は本来急性、慢性を区分して行うべきであるが、本解析は両者を併せ行った。

グラム陽性球菌では黄色ブドウ球菌に対する完全除菌率(減少を含まず)は71.4%、肺炎球菌は100%で完全除菌率は92.6%と高率であった。グラム陰性桿菌でも症例数の多いものでは大腸菌の除菌率80%、肺炎桿菌92.1%、インフルエンザ菌100%、緑膿菌は76.9%であったが、完全除菌率に絞ってもグラム陰性桿菌では86.4%であり、緑膿菌のそれは53.8%であった。

症例を追求し得、かつその起炎菌のMICを知り得た例での緑膿菌感染症では、本剤投与による有効症例は3.13 $\mu\text{g/ml}$ のような感受性菌による感染症であった。

8) 敗血症例の解析

敗血症全23症例の著効例は14(60.8%)と多数でその起炎菌は大腸菌9、肺炎桿菌2、サイトロバクター、緑膿菌、エンテロバクター各1であり、有効例は5(21.7%)で、大腸菌2、大腸菌+肺炎桿菌1、セラチア2で、本剤の抗菌域とその抗菌力と平行した。

9) 呼吸器感染症無効例の解析

起炎菌が本剤に感受性があり、病巣内の細菌に有効な薬剤濃度が一定時間以上到達していれば有効性が期待される。それ故、これまでの経験から β -lactam剤では有効期待症例は当然としても、無効例(やや有効例を含む)の解析は甚だ重要である。無効肺炎30症例、慢性呼吸器感染症31症例の無効の最大要因につき解析した。

肺炎のやや有効例の主因は基礎疾患5、起炎菌1(緑膿菌だけ)、菌交代2、不明2であったが、演者の判定では7例が有効とされるものであったことは注目される。無効例では起炎菌、菌交代各1、基礎疾患9で、やはり肺炎における基礎疾患の重要性が示された。慢性呼吸器感染症では、基礎疾患の重要性が低く、むしろ細菌側に主要因が求められた。やや有効例では判定基準の誤りと考えられるものが4例にみられた。

感染病原が主因となったものは、緑膿菌が最も多く、菌交代としても緑膿菌、マルトフィリア、アシネトバクターであった。これらの菌は本剤に対し、感受性菌と耐性菌に分布するものであり、本剤投与中に耐性化した菌は認められていなかった。

10) まとめ

以上の結果から副作用の結果をふまえ、本剤は内科領域の諸感染症に対し、有用性の高い新抗生剤と考えられる。

臨床 2. 外科系

石 神 襄 次

神戸大学泌尿器科

SCE-1365の外科領域における臨床成績を総括報告した。以下述べる臨床成績は外科領域、総45施設(外科14、泌尿器科22、産婦人科6、耳鼻咽喉科2、眼科1)からの集計結果である。

全検討症例数は694例で、疾患別にみると、腹腔内感染症56例、胆道感染症42例、皮膚軟部組織感染症9例、尿路性器感染症504例、産婦人科感染症22例、耳鼻科感染症39例、眼科感染症14例、その他8例となる。これらの症例を、著効、有効、やや有効、無効に別けて臨床効果をみると、694例中、著効196例、有効318例、やや有効13例、無効167例であり、(著効+有効)例の全症例に対する割合は、74.1%となった。疾患別有効率は、産婦人科感染症が有効率95.5%ともっ

とも高く、次いで、皮膚軟部組織感染症 88.9%、腹腔内感染症 87.5%、耳鼻科感染症 87.2%、眼科感染症 85.7%、胆道感染症 83.3%、その他 75.0%、尿路性器感染症 69.2% の順となっている。

泌尿器科：尿路性器感染症については総症例 517 例中、解析症例 483 例で、除外症例は 34 例であった。これら 483 例を性別、年齢別にみると、男性 358 例、女性 125 例で男性が多く、年齢別では男性では 70~79 歳と高齢者にピークがあり、女性では 40~49 歳がもっとも多く、背景因子として男女間に差が認められる。投与方法、1 日投与量別症例数では、点滴 274 例、静注 133 例、筋注 76 例であり、投与量では 1 日 1.0g 228 例、1 日 2.0g 219 例と両者が大部分をしめ、他に 1 日 0.5g 35 例、1 日 4.0g 1 例が認められた。全体としては、1 日 2.0g 点滴投与群が 156 例でもっとも多い。疾患別臨床効果は、単純性膀胱炎 33 例中著効 28 例、有効 5 例、無効 0 で有効率 100% と優秀な結果がみられ、単純性腎盂腎炎 15 例でも著効 5 例、有効 7 例、無効 3 例、有効率 80% であった。一方、複雑性では膀胱炎 284 例中著効 60 例、有効 114 例、無効 110 例、有効率 61.3%、腎盂腎炎では 128 例中著効 37 例、有効 56 例、無効 35 例、有効率 72.7% で当然のことながら単純性と間に有効率において明らかな差が認められた。その他の症例をふくめて、尿路性器感染症としては（泌尿器科領域）、483 例中著効 136 例、有効 194 例、無効 153 例、有効率 68.3% となった。疾患別、1 日投与量別臨床効果は、単純性膀胱炎は 1 日 0.5g 投与で 33 例中全例有効であり、単純性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の各 1 例にも有効であった。1 日 1.0g 投与群は 226 例中 149 例が有効率 65.9%、2.0g 投与 221 例中 145 例 65.6% で、疾患別では単純性感染は 1 日 0.5g で充分の効果を認めるが、複雑性感染では 1.0g と 2.0g 投与の間に有効率に有意の差は認めなかった。

起炎菌別臨床効果をみると、グラム陽性菌 24 株では著効 11 例、有効 10 例、無効 3 例で有効率 87.5% であり、うち、*St. epidermidis*, *St. faecalis* がともに 11 株で 90.9% の有効率をえている。グラム陰性菌では 313 株中、著効 103 例、有効 123 例、無効 83 例、有効率 73.5% であり、そのうち、*E. coli* 98 株の有効率は 90.8%、*Klebsiella* 27 株、有効率 88.9%、*P. mirabilis* 75.0%、*P. vulgaris* 85.7%、*P. morganii* 80.0%、*P. rettgeri* 80%、*Enterobacter* 66.7%、*Citrobacter* 62.5%、*Serratia* 70.0%、*Pseudomonas* 29.7%、他 75.0% となっており、*Pseudomonas* に対する有効率は低いが、*Serratia* に 70.0% の有効率をえたことは *Proteus* 属に対する 75% 以上の有効率とともに注目に値する結果

と考えられる。なお、嫌気性菌の検出された 10 株では著効 3 例、有効 4 例、無効 3 例、有効率 70.0% とかなりの成績をえた。その他、混合感染については 126 例中、著効 18 例、有効 47 例、無効 61 例、有効 51.6% でもっとも低い有効率を示している。起炎菌別細菌学的効果、すなわち除菌率と投与後出現菌について検した結果では、473 株中、陰性化 281 株、減少 16 株、菌交代 62 株、不変 114 株で、陰性化、減少、菌交代を合計した除菌率は 75.9%、投与後出現菌は 118 株である。うち、グラム陽性菌では 24 株中陰性化 19 株、菌交代 2 株、不変 3 株、除菌率 87.5% で 24 株の投与後出現菌が認められた。グラム陰性菌は 313 株中、陰性化 205 株、減少 11 株、菌交代 36 株、不変 61 株、除菌率 80.5% で、83 株の投与後出現菌が認められた。このうち、*Proteus* 属は全て 100% の除菌率を示し、次いで *E. coli* 94.9%、*Klebsiella* 92.6% がきわめて高く、*Serratia* に対する 77.8%、除去率も臨床効果同様注目する結果と考えられる。一方、投与後出現菌では *Pseudomonas* 38 株がもっとも多い。嫌気性菌 10 株では、陰性化 6 株、菌交代 1 株、不変 3 株で 70% の除菌率を示しているが、11 株の投与後出現菌が認められる。なお、混合感染群では 126 例について、陰性化 51 例、減少 5 例で 62.7% の除菌効果を認めた。

以上の臨床成績を UTI 薬効評価基準により判定すると、急性単純性膀胱炎では 33 例中著効 27 例、有効 6 例で、有効例は膿尿の改善、細菌尿の減少ないし菌交代が各 3 例である。複雑性尿路感染症では、単純感染 297 例中著効 84 例、有効 125 例、無効 88 例、総合有効率 70.7% であり、群別では、第 1 群（カテーテル留置症例）の総合有効率が 57.5% と低いが、第 2 群（前立腺術後感染症）73.3%、第 3 群（その他の上部尿路感染症）85.7%、第 4 群（その他の下部尿路感染症）85.9% となっている。混合感染群は 115 例中、著効 15 例、有効 43 例、無効 57 例、総合有効率 50.4% で、第 5 群（混合カテーテル留置症例）46.9%、第 6 群（混合、非留置症例）54.9% となっており、全体として 412 例中、著効 99 例、有効 169 例、無効 144 例、総合有効率 64.8% となり、複雑性尿路感染症に対する有効率としては高く評価しうるものと考えられる。総合臨床効果を、膿尿、細菌尿の別に検討すると、412 例中膿尿が正常化し、細菌尿の陰性化した、いわゆる著効例は 99 例（24.0%）、膿尿が改善、不変で、細菌尿の減少および、膿尿の改善で、細菌尿の減少、菌交代をみた、いわゆる有効例は 168 例（40.8%）、その他の無効例が 145 例（35.2%）となっている。細菌尿に対する効果だけみると陰性化は 56.1%、減少 3.6%、菌交代 13.6%、不変 26.7%、膿尿の面で

は正常化 30.6%, 改善 22.6%, 不変 46.8% の結果を示した。

その他の領域

泌尿器科以外の外科系各科領域の解析症例は、総症例 233 例で、うち 22 例の除外症例があり、解析症例は 211 例である。内訳は、腹膜炎 48 例、胆道感染症 42 例、耳鼻科感染症 39 例、産婦人科感染症 22 例、その他の順となっている。これらの性別、年齢別にみた症例数では、男性 105 例、女性 106 例と相半ばし、年齢では男性では、30~39 歳と 60~69 歳にピークがみられ、女性では 20~39 歳台が過半数を占め、泌尿器科領域におけるこれらの背景因子との間に明らかな差が認められる。投与方法別、1 日投与量別症例数は、点滴 88 例、静注 98 例、筋注 25 例、1 日投与量では 2.0g 投与 107 例、1.0g 投与 64 例と大多数をしめ、全体としては 1 日 2.0g 点滴投与群が 59 例でもっとも多い。

疾患別臨床効果は、腹膜炎 48 例中著効 13 例、有効 30 例、やや有効 4 例、無効 1 例、有効率 89.6%、胆のう炎、胆管炎 42 例中著効 9 例、有効 26 例、やや有効 3 例、無効 4 例、有効率 83.3% と優秀な結果がみられる。その他、耳鼻科感染症 87.2%、尿路感染症 90.5%、眼科感染症 85.7%、子宮内感染症 94.4% など、全体として 87.2% の有効率を示し、泌尿器科領域よりすぐれた結果となっている。これらの疾患別、1 日投与量別臨床効果を比較検討したが明らかな Dose response は認められず、背景因子の差によるものと考えられる。起炎菌別臨床効果では、グラム陽性菌 34 株の有効率は 79.4% で泌尿器科領域のそれに比べやや劣るが、グラム陰性菌では 58 株中、86.2% で反対に良好の結果となっている。また嫌気性 10 株でも 90% の有効率を示している。起炎菌別細菌学的効果では、グラム陽性菌に対する除菌効果は 90.9% と臨床効果に比べ高い除菌率を示し、グラム陰性菌でも 86.8% の除菌効果を示している。このうち、*E. coli* に対しては 87.1%、*Pseudomonas* には 62.5% の除菌率で、混合感染をふくめて 86.8% の除菌率を示した。

次に本剤投与により治療した代表的症例の経過を概述する。

症例 1. 78 歳、男子、急性化膿性胆のう炎、合併症として慢性気管支炎が存在する。腹痛、熱発後、CET 1 日 4.0g 5 日間投与したが解熱せず、腹痛も消失しない。SCE-1365 1 日 1g ずつ 2 回静注計 2.0g により解熱、胆のう剔除術を施行し、膿汁中から *K. pneumoniae*, *St. faecalis* を検出した。その後排膿は漸次減少、腹痛、発熱も消失して本剤 16 日間投与で中止した。有効例。(京都大学、第 2 外科)。

症例 2. 60 歳、男子、穿孔性虫垂炎による汎発性腹膜炎。症状発生後、開腹術を施行、CEZ 1 日 4.0g 7 日間投与、投与中一時解熱するが、再び熱発あり、創部発赤、疼痛膿汁中から *B. fragilis*, *Peptococcus* sp., *S. faecalis* を検出する。本剤 1 日 1g ずつ 2 回計 2g 点滴静注、投与翌日から解熱、上記症状も完全に消褪して 13 日間投与で中止した。有効例。(長崎大学、第 1 外科)。

まとめ

以上、外科領域に対する SCE-1365 の臨床的応用の結果を泌尿器科領域、その他に 2 大別して概述したが、いずれの疾患についても概して在来のセファロスポリン剤に比べより有効な結果がえられたと考えられる。とくに *Serratia*, *Proteus* 属、嫌気性菌に対してもかなりの有効率をえている。緑膿菌に対する効果はやや劣るが、少くとも現在一般に应用されている抗緑膿菌性セファロスポリン剤、ペニシリン剤に比べればやや良好であり、緑膿菌感染に対し、本剤だけの増量あるいは狭域スペクトルの特殊薬剤との併用のいずれが妥当かは今後検討すべき問題と考えられる。

臨床 3. 副作用

国井乙彦

東京大学医科学研究所内科

SCE-1365 を使用した 1,426 症例について、副作用を集計した。

症例の内訳は内科 677 例、外科 137 例、泌尿器科 517 例、産婦人科 44 例、耳鼻咽喉科 39 例、眼科 12 例で、男 855 例、女 571 例の計 1,426 例中 60 歳以上が 723 例 (50.7%) を占めている。

1 日投与量別にみると 0.5g が 44 例、1g が 409 例、1.5g が 8 例、2g が 770 例、3g 38 例、4g 141 例、6g 以上が 16 例で、1g あるいは 2g の例が大部分で 2g 以下の例が 86.3% を占め圧倒的に多い。

投与、経路別にみると筋注 136 例、静注 308 例、点滴静注 982 例であった。

このような投与症例について臨床的副作用の発現頻度をみると、本剤投与と関係ありと考えられるもの発疹 11 例 0.8%、下痢 6 例 0.4%、発熱 4 例 0.3%、その他 4 例 0.4% であった。本剤投与との関係が疑われるもの下痢 3 例 0.2%、発熱 2 例 0.1%、発疹 1 例 0.1%、その他 2 例 0.2% で、両者合計で 33 例 2.3% の発現率であった。なお筋注時の疼痛を訴えたもの 2 例、皮内反応陽性のため本剤を使用しなかったものが 3 例あった。

1 日投与量別にみると、各投与量別の症例数にかなり開きがあるので確定的なことは言えないが、1g 2.0%、

2g 2.6%, 4g 2.8% で、いわゆる dose response は明瞭ではない。

副作用発現までの日数は7日までが22例、8~14日8例、15日以後3例で投与初期に多く、かつ大部分が2週間以内に発現している。

副作用発現までの総投与量を見ると、5g以下12例、6~10g 6例、11~15g 3例、16~20g 7例で、21g以上が5例で、20g以下が28例と大半を占めている。

投与経路別にみると、各群の母数がかなり異なるので明確なことは言えないが点滴静注、静注、筋注各群間に大差はなかった。なお血管痛や静脈炎が起こったとの報告はみられなかった。

ショック症状を呈した例はなかったが、本剤静注後チアノーゼ、悪寒戦慄をきたした1例と、本剤点滴静注の途中で激しい咳の発作からチアノーゼ、呼吸困難をきたした1例があった。いずれも投与中止後20~30分で回復しているが、従来のβ-ラクタム系抗生物質と同様にこのような過敏反応を呈する症例が少数ながらみられたことは、やはり使用に際し注意を要するものと考えられる。

臨床検査値に異常のみられた例数と測定例数に対する発現率をみると、異常の程度は全体の84%が軽度のものであった。これら異常例のうち経過を追跡し得た例はすべて本剤投与中止または終了後改善がみられている。1日投与量別に異常例発現頻度をみると、母数が不揃いで確言できないが、いわゆる dose response の傾向がうかがわれる。異常発現までの日数は検査日との関係もあり、1~2週間以内の例が多かった。

以上の成績から、本剤の副作用の発現頻度、種類、程度は従来の注射用セファロsporin系抗生物質とはほぼ同様であると考えられる。

追 加

河 田 幸 道

岐阜大学泌尿器科

目的および方法

尿路感染症に対する SCE-1365 (以下、SCE) の有用性を、Cefazolin (以下、CEZ) を基準薬とした二重盲検法により、23施設において検討した。対象は複雑性尿路感染症とし、SCE は1回 0.5g、CEZ は1回 1g をいずれも1日2回、点滴静注により5日間投与し、UTI 薬効評価基準により臨床効果を判定した。

成 績

総投与症例272例中、除外、脱落の65例を除き、SCE投与群104例、CEZ投与群103例について臨床効果およ

び有用性の判定を行ったが、両群の背景因子に関しては有意差を認めず、両群は比較可能と考えられた。

まず総合臨床効果は、SCE 投与群における有効率が63.5%と、CEZ 投与群の41.7%に比べ有意に高いとの結果を得た。これを疾患病態群別にみると、単独感染のカテーテル留置例である第1群と、混合感染のカテーテル留置例である第5群において、SCEの効果が有意にすぐれており、このため単独感染例全体、および混合感染例全体においても SCE 投与群の有効率が有意に高かった。

細菌学的効果では *Serratia* に対する SCE の効果が有意に高く、ほかに *Citrobacter*、Indole(+) *Proteus*、*P. aeruginosa* などに対しても SCE の除菌率が若干高いため、グラム陰性桿菌全体としての消失率は SCE 投与群で123株中73.2%と、CEZ 投与群の123株中58.5%名に比べ有意に高かった。なおグラム陽性球菌の消失率に関しては両群間に差を認めなかった。

副作用は除外、脱落例を含め、SCE 投与群132例、CEZ投与群140例について検討したが、薬剤と関係ありと判定されたものは SCE 投与群に1例(0.8%)、CEZ 投与群に4例(2.9%)認められたにすぎない。また薬剤に関係ありと判定された臨床検査値の異常は、SCE 投与群に9例14件、CEZ 投与群に6例8件が認められたが、発現率に関して両群間に有意差は認められなかった。なお SCE 投与群における内訳は、GOT 上昇5件、GPT 上昇6件、Al-p、BUN、SCr の上昇各1件であるが、いずれも軽度かつ一過性の上昇であった。

薬効と副作用から主治医が判定した有用性は、SCE 投与群が平均 65.5 ± 27.5 、CEZ 投与群が平均 50.6 ± 32.0 と、SCE 投与群に対して有意に高い評価が与えられた。

以上の結果から、SCE-1365 は尿路感染症の治療において有用な薬剤と考えられた。

AM-715

司会にあたって

上 田 泰

東京慈恵会医科大学

AM-715 は杏林製薬中央研究所において合成された新しいキノロンカルボン酸誘導体である。母核のキノリン環にフッ素の導入されているのが特徴である。

このフッ素の導入によって、従来の同系薬剤に比べて、*E. coli* (0.05)、*Klebsiella* (0.1)、*P. aeruginosa* (0.39)、*Enterobacter* (0.05) に対する MIC 値にみられるように、多くのグラム陰性桿菌に対する抗菌活性は、数十倍に増強され、*S. aureus* (0.78)、*S. epider-*

midis (0.39) などのグラム陽性菌にまで抗菌活性が広がっている。AM-715 の基礎的研究は、杏林製薬中央研究所および群馬大学微生物学教室で行なわれ、以下に記すような特徴が明らかになっている。

I. 物性・細菌学的特徴

1. AM-715 は構造上両性化合物であり、その水に対する溶解性は pH 中性域では、きわめて水に溶けにくい。

2. *in vitro* の抗菌力 (臨床分離株の MIC) は同系薬剤中最も強く、すなわち、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に対しては、きわめて強い MIC 値を示す。ただし *P. cepacia*, *P. maltophilia*, *Alcaligenes* などの一部の菌では抗菌力は MLX よりやや劣る。

3. NA 耐性菌, GM 耐性緑膿菌に対しても感受性を示す。

4. 殺菌力が強く、すなわち、MIC と MBC 値の差が小さく、inoculum size による MIC 値の変動も小さい。

5. 現在、試験管内での耐性菌の出現頻度は低く、耐性も獲得されにくい。

6. マウスの感染防禦実験で薬剤の経口投与でもよい成績 (ED₅₀) が得られている。

7. 細菌に対する作用に比較して、動物細胞への作用が弱い。

II. 吸収・排泄・分布・代謝

1. 経口投与で充分吸収されるが、血中濃度は同系薬剤に比べて低い。

2. 動物実験では本剤の分布は脳、脊髄、精巣、骨等で低く、肺で血中濃度と同等、膀胱、腎臓、前立腺、肝臓、リンパ節では高い。

3. 血清蛋白結合率は低い。

4. 生体内では殆んど代謝をうけず、未変化体のまま排泄され、尿中回収率は 40~50% である。

5. 胆汁中濃度、胆汁中排泄率は PPA, NA に比べて高い。

6. 幼若ビーグル犬で関節障害が同系薬剤と同様に認められる。

以上の基礎的研究の情報ならびに、phase I study の結果を踏まえて、1979年3月から5月まで6機関 (内科4, 泌尿器科2) で小規模臨床試験が行なわれた。検討された使用量は1日量 300~800 mg で、投与方法は分3, 分4である。その結果、本剤は Gram positive から Gram negative の各分離菌に対して、優れた除菌効果と臨床効果が得られた。すなわち、急性単純性膀胱炎では1日量 300 mg で充分な臨床効果がえられ、また複雑性尿路感染症でも概ね 600 mg が、有効と推定された。

1979年7月、全国68機関の参加による研究会が組織され、期間中、同年11月と1980年3月の2回研究会が行なわれ、各科領域の感染症に対する臨床効果と安全性の検討が行なわれた。なおこれまでの臨床試験では、小児、妊婦、授乳中の婦人ならびに重篤な肝・腎の障害のある症例は除外した。以下は各分野における演者の発表成績である。

む す び

以上の諸成績から、AM-715 は新しいキノロンカルボン酸誘導体として有用な抗菌製剤の1つとして注目してよいと考える。今後から一層の検討が基礎・臨床において行われ正しい評価をうけ、すぐれた抗菌薬としての地位のえられることを期待するものである。

開 発 の 経 緯

伊 藤 明

杏林製薬(株)中央研究所

感染症の原因の主流は、大腸菌をはじめとするグラム陰性桿菌であり、とりわけ慢性疾患では、緑膿菌、クレブシエラ、セラチアなどが注目されている。我々は経口剤としてグラム陰性桿菌に対し有効であり、耐性遺伝子がRプラスミド上になく急激な耐性菌の拡散が少なく考えられるナリジキシン酸系化合物に注目した。既開発の母核としてキノリン環、ナフチリジン環、ピリドピリミジン環、シンノリン環などがあるが、置換基と抗菌活性との関係において定量的検討がなされていないキノリン環を選び、より広域かつ抗緑膿菌活性の強い化合物をスクリーニングした。

キノリン環の6位, 7位, 8位の各種モノ置換体を合成し、抗菌活性と置換基の物理化学的パラメータとの関係を、藤田・ハンシュ法により解析し、いくつかの抗菌力の強いジ置換体を推定し、それらを合成、抗菌活性を測定したところ、予想と一致した。

その代表的な例をみると、いずれの化合物も対照のナリジキシン酸 (NA), ピペミド酸 (PPA) よりも優れた抗菌力と広い抗菌スペクトルを有した。その中で緑膿菌に対して最も強い抗菌力を示した AM-715 を開発の対象として選びだした。

AM-715 の吸収および排泄は、マウスやラットでは低い血中濃度と尿中排泄率を示したが、犬ではそれらは高い値を示した。

急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性試験、特殊毒性試験、一般薬理試験など前臨床試験を実施したが特記すべき異常は認められず、充分安全性を確認した。

第1相試験に入りヒトに対する影響を低投与量から高

投与量まで慎重に検討したが特記すべき異常は認められず、尿中排泄率は投与量に関係せず30~50%であった。また、1,600 mg 内服(25 mg/kg 相当)した場合、犬30 mg/kg 投与の場合よりも高い血中濃度と尿中排泄率を示した。

以上の結果から AM-715 は安全性に富み、抗菌力の強い化合物と考えられた。

抗 菌 力

三 橋 進・井上 松久

群馬大学微生物学教室

AM-715 は、キノリン系の新合成抗菌剤である。今回、AM-715 について、全国30施設で行なった、細菌学的評価の成績について、報告する。なお、対照薬剤として、Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA), Miloxacin (MLX) を用いて比較検討した。

in vitro 抗菌作用

1) 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌

AM-715 は、従来のキノリン系薬剤である NA, PPA, MLX とは異なり、グラム陽性菌に対して、抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力は、試験したほとんどの株に対し MIC 値が、1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下と、他の3薬剤に比べ強いものであった。

グラム陰性菌

グラム陰性菌に対する抗菌力は、試験した株のすべてにおいて、NA, PPA, MLX よりも MIC 値が小さく、強い抗菌力を示した。さらに、*Pseudomonas aeruginosa* に対しても、他のグラム陰性菌同様、強い抗菌作用が認められた。

嫌気性菌

嫌気性菌に対する抗菌スペクトルは、他のキノリン系薬剤とはほぼ同じであり、抗菌力も同程度かもしくは若干強いものであった。

このように、AM-715 の抗菌スペクトラムは幅広く、従来の同系薬剤によい感受性を示さなかったグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* にも強い抗菌力を示した。なお、接種菌量が 10^8 , 10^6 cells/ml のいずれでも、MIC 値に変動はほとんど認められなかった。

2) 臨床分離株の感受性分布

臨床分離株に対する感受性分布は、 10^6 cells/ml 接種の場合、AM-715 は、*E. coli* (995 株), *K. pneumoniae* (949 株), *Enterobacter* sp. (494 株), *Proteus indole positive* (657 株), *Proteus indole negative* (387 株), *Serratia marcescens* (747 株) に対して、それぞれ <

0.05, 0.1, <0.05, <0.05, <0.05, 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、NA, PPA, MLX に比べて優れた抗菌力を有していた。*P. aeruginosa* (872 株) に対しても、0.39 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークを示し、非常に強い抗菌力がうかがえた。

グラム陽性菌の *S. aureus* (528 株), *S. epidermidis* (128 株), *S. pyogenes* (138 株) に対し、AM-715 はそれぞれ、0.78, 0.39, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有する分布を示し、グラム陰性菌同様、NA, PPA, MIL に比べ、強い抗菌力を有していた。また AM-715 は、NA 耐性菌に対しても、強い抗菌力を示し、NA との交差耐性はほとんど認められなかった。一方、ブドウ糖非発酵グラム陰性菌である、*Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia*, *Alcaligenes* sp. に対する抗菌力は、他のグラム陰性菌に比べ劣っていた。

3) 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

AM-715 の抗菌力に及ぼす諸因子の影響では *E. coli*, *K. pneumoniae*, および *P. aeruginosa* とともに馬血清添加、接種菌量による影響はほとんど認められなかったが、培地 pH がアルカリ側になると抗菌力が強くなる傾向が認められた。

4) 殺菌作用

E. coli, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* の増殖曲線に及ぼす影響を見た。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対し、AM-715 はそれぞれの株に対する MIC 値で殺菌的に作用を示した。一方、代表的な菌種の臨床分離株(25 株ずつ)に対する AM-715 の MIC 値と MBC (最小殺菌濃度) 値を比較検討した結果、MBC 値は MIC 値とほぼ同濃度もしくは、2 倍の差であり、作用は殺菌的であると考えられた。

5) 耐性獲得実験

E. coli, *P. aeruginosa*, *S. aureus* を用いて、試験管内での耐性獲得を検討した。その結果、NA に対していずれの菌もすみやかに耐性を獲得したが、AM-715 に対しては、極めて耐性獲得がされにくい傾向があった。この傾向は嫌気性菌を用いた実験でも認められた。また、臨床分離株を用いた自然耐性菌出現頻度も NA に比べ、AM-715 では非常に低く、得られた mutant の MIC 値は *P. aeruginosa* を含めても、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、NA で高度耐性 mutant が得られるという結果と対照的であった。

in vivo 抗菌作用

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. aeruginosa*, *S. aureus* を用いて検討したが、AM-715 の強い *in vitro* 抗菌力を反映して、AM-715 の治療効果が最も優れてい

た。治療効果は AM-715, MLX, PPA, NA の順であった。

細胞毒性の検討

組織培養を応用して、ヒト由来の Hela およびハムスター由来の CHO-K1 細胞に対する増殖阻止力を菌に対する抗菌力と比較検討した。その結果、ヒトおよびハムスター細胞に対する細胞毒性は弱く、これらの増殖阻害と菌に対する阻害濃度を考え合わせると、AM-715 の選択毒性の程度は高いと考えられた。

吸収・排泄・分布・代謝

嶋田 甚五郎

東京慈恵会医科大学第2内科

新 Quinolinecarboxylic acid 系合成抗菌剤 AM-715 の吸収・排泄・分布・代謝について協力 23 機関の成績を集約して報告する。

I. 基礎的事項

1. 吸収

AM-715 は両性化合物で、水に対する溶解性は pH 6.0~10.0 の領域では低く、pH 6.0 以下の酸性領域では piperazinyl 基が陽イオンに、また pH 10.0 以上のアルカリ領域では Quinolinecarboxylic が陰イオンに価電し溶解性が上昇する。このことから本剤の腸管からの吸収は pH 6.0~10.0 で最大になることが予想され、上部小腸からの吸収が示唆された。Wistar 系ラットを用いたループ法による吸収実験では最大吸収部位は十二指腸であった。

2. 分布

Wistar 系ラットを用いた Macro-autoradiogram で本剤の体内分布を検討した成績によれば、肝>腎>軟部組織の順に高い分布像を認めた。しかし、大脳、小脳、脊髄などの中枢神経系への移行分布は認められなかった。臓器内濃度を bioassay で測定した成績でも肝に1番高く、次いで腎であった。その他、前立腺、肺、リンパ節、脾なども血中濃度より高い移行がみられた。

3. 代謝

AM-715 は他の quinoline 系抗菌剤に比べ代謝されにくい。ヒトの尿中に回収される本剤の 67.5% は AM-715 そのものであり、糞便中では 91.9% にも及ぶ。

ヒトにおける本剤の代謝物の主なものは Oxopyperazine 体で、尿中に 11.7% 回収される。この代謝物も抗菌活性を示す。

4. 蛋白結合率

アルブミン濃度 1×10^{-4} M, AM-715 濃度 $0.47 \mu\text{g/ml}$ の条件における平衡透析法での蛋白結合率は 6.4%

であった。

II. 臨床的事項

1. 血中濃度、尿中排泄

a) 健康成人・空腹時

健康成人志願者を対象に空腹時本剤を 100 mg, 200 mg, 400 mg, 800 mg, 1,600 mg を1回服用した際の血中濃度の推移をみた。服用後1時間に最高血中濃度に達し、その濃度はそれぞれ 0.47 ± 0.07 , 0.77 ± 0.08 , 1.38 ± 0.13 , 2.33 ± 0.18 , $9.65 \pm 1.21 \mu\text{g/ml}$ と dose response を示し、血中半減期は 1,600 mg 経口使用時の約6時間を除き、他の dose では約4時間であった。8時間後の尿中濃度も 33.5 ± 7.5 , 69.1 ± 11.7 , 75.7 ± 7.4 , 166.0 ± 44.0 , $625.0 \pm 185.0 \mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示し、かつ経口使用後8時間までの尿中回収率も $38.5 \pm 6.2\%$, 25.6 ± 3.4 , 22.7 ± 4.0 , 26.7 ± 4.1 , $29.9 \pm 3.6\%$ であった。

これらの諸成績の Pharmacokinetic parameter を本剤の使用量との関係を見た。最高血中濃度到達時間 $T_{\max}$ は 100 mg から 400 mg までは服用後1時間であるが、800 mg 以上では2時間となった。

最高血中濃度 $C_{\max}$ は 800 mg までは安定した dose response を示し、直線的に上昇したが、1,600 mg では予想値より高濃度域に逸脱した。また血中半減期 $T_{1/2}$ 、曲線下面積 AUC、尿中回収率なども 1,600 mg 使用例では推測値よりはずれた値となった。このことは本剤1回服用 100 mg から 800 mg までは dose response が期待できることを示唆している。AM-715 を $200 \text{ mg} \times 3/\text{日}$, 7日間連続使用時の血中濃度、尿中排泄の検討では本剤の蓄積性は認められなかった。

b) 健康成人、食事後

食後 30 分に AM-715 を 200 mg 1回服用させると2時間後に最高血中濃度 $C_{\max}$ は $0.24 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ が得られた。また服用後8時間までの尿中累積排泄率は $18.5 \pm 1.4\%$ であった。これらは空腹時に本剤を同量服用した際の $0.34 \pm 0.06 \mu\text{g/ml}$, 1時間, $25.6 \pm 3.4\%$ に比べ有意な吸収低下と遅延を示唆するものである。

c) 高齢者、空腹時

65 歳以上の高齢志願者の最高血中濃度到達時間 $T_{\max}$ は2時間で健康成人のそれと比べやや遅れる傾向がみられた。しかし、血中濃度、尿中回収率、それに曲線下面積には有意差はなかった。

d) 腎機能低下者、空腹時

内因性クレアチニンクリアランス Ccr が 30 ml/min 以上あれば、血中濃度および尿中回収率ともに腎機能正常者との間に有意差は認められなかった。

血液透析にて管理中の慢性腎不全患者に AM-715 200

mg を透析時、非透析時に服用させた際の本剤の血中濃度推移を比較した cross-over study の成績では、いずれも健常成人に比べ最高血中濃度到達時間 T_{max} に遅延がみられた。最高血中濃度は健常者に比べ有意差はなかった。血中半減期は透析時 4.85 時間と健常者のそれと比べ延長した。また非透析時のそれはさらに延長することが示唆された。

e) 他の quinoline 系合成抗菌剤との比較

AM-715 と Pipemidic acid (PPA) の健常成人における cross-over study の成績では AM-715 の血中濃度は PPA より終始低値を示した。

8 時間までの尿中回収率でも AM-715 は $42.6 \pm 3.1\%$ で PPA の $53.4 \pm 11.3\%$ より低く、本剤の吸収率は PPA より低いことが示唆された。なお Nalidixic acid の吸収率は 80% 以上と報告されている。

2 臓器組織移行

a) 胆汁

AM-715 の胆汁中移行は良好である。報告された 6 例の胆汁中濃度は $1.5 \sim 14.9 \mu\text{g/ml}$ で、同時に測定された血清内濃度は $0.2 \sim 2.7 \mu\text{g/ml}$ であった。平均して血清濃度の 7~8 倍の胆汁内濃度が期待できる。

b) 喀痰

AM-715 の喀痰中濃度の peak は血清 peak 値よりやや遅れて出現するが、血清中濃度より低値であった。

c) 耳鼻科領域

AM-715 の扁桃組織、上顎洞粘膜内濃度も血中濃度の $1/2$ および $1/4$ であった。

d) 産婦人科領域

臍帯血、羊水、娩出後の新生児血中への AM-715 の移行は認められるものの極めて低い。また、母乳中濃度は 200 mg 1 回経口使用で $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下で母子間移行の低いことが示唆された。

内 科

藤 森 一 平

川崎市立川崎病院

内科 30 施設における臨床集計成績について報告する。

1. 検討例数

総投与例数は、尿路感染症 324 例、呼吸器感染症 277 例、胆道感染症 11 例、腸管その他の感染症 49 例の計 661 例であるが、尿路感染症で投与前細菌尿 10^3 cells/ml 未満、適応外疾患、菌検査不備、経過不明、他の抗生剤併用で効果の評価を行い得ない例計 46 例を除外し、615 例について解析した。

2. 症例の背景

これら 615 例の背景因子をみると、性別では男 230 例 (37.4%)、女 385 例 (62.6%) と女性の症例が多く、年齢分布では 50 歳以上のものが 370 例 (60.2%) と多かった。

重症度は中等症、軽症の感染症であった。基礎疾患のあった例は 241 例 (39.2%)、なかった例は 374 例 (60.8%) であった。

AM-715 の投与量は 1 日 300 mg、600 mg が多く、投与日数は 1~2 週間投与されている例が多かった。1 日の最大投与量は 2,000 mg、最長投与日数は 60 日間、最大総投与量は 36,000 mg である。また投与回数は 2~4 回が大部分であった。

3. 臨床効果

臨床効果を集計すると、尿路感染症での著効と有効を合わせた有効率は 292 例中 252 例 (86.3%)、呼吸器感染症での有効率は 268 例中 180 例 (67.2%)、胆道感染症の有効率は 11 例中 10 例 (90.9%)、腸管・その他感染症の有効率は 44 例中 38 例 (86.4%) であった。全体では 615 例中 480 例、78% の高い有効率であった。

尿路感染症の疾患別臨床効果をみると、急性膀胱炎 122 例中著効、有効 115 例で有効率 94.3%、慢性膀胱炎では 51 例中 35 例、有効率 68.6%、急性腎盂腎炎では 55 例中 46 例、83.6%、慢性腎盂腎炎では 60 例中 52 例、86.7%、無症候性細菌尿では 4 例中 4 例、100% のそれぞれ有効率であった。

尿路感染症の 1 日投与量別臨床効果をみると症例数の多かった 1 日 600 mg 投与では 99 例中 84 例、有効率 84.8%、ついで 1 日 300 mg 投与では 83 例中 71 例、有効率 85.5% であった。

呼吸器感染症の疾患別臨床効果を示すと、咽頭炎 7 例中 5 例有効で有効率 71.4%、扁桃炎 15 例中著効・有効合わせて 14 例、有効率 93.3%、急性気管支炎では 82 例中 60 例、73.2%、慢性気管支炎 67 例中 46 例 68.7%、びまん性汎細気管支炎 5 例中 2 例 40.0%、気管支拡張症 39 例中 16 例 41.0%、肺炎 44 例中 31 例 70.5% であった。呼吸器感染症の 1 日投与量別臨床効果をみると、症例数の多い 1 日 600 mg 投与では咽頭炎 6 例中 4 例が著効または有効で有効率 66.7%、扁桃炎 11 例中 11 例で有効率 100%、急性気管支炎 68 例中 50 例、有効率 73.5%、慢性気管支炎 59 例中 42 例、有効率 71.2%、気管支拡張症 30 例中 13 例、有効率 43.3%、肺炎 33 例中 23 例、有効率 69.7% であった。呼吸器感染症全体としては、その他も含めて 1 日 600 mg 投与で 220 例中 150 例が著効または有効で、両者合わせて有効率は 68.2% であった。

胆のう炎 8 例, 胆道癌+感染 2 例, 脾臓癌+感染 1 例の計 11 例の胆道感染症では 10 例が著効または有効で, 有効率は 90.9% であった。1 日投与量別臨床効果は 1 日 630 mg では 5 例中 4 例有効で有効率 80.0%, 1 日 800 mg では 4 例中著効 2 例, 有効 2 例で有効率 100% であった。

その他, 赤痢 1 例で著効, 腸炎 33 例中 32 例が著効または有効で, 有効率 97.0%, 腸チフス, パラチフス (保菌者 2 名を含む) 9 例中 4 例が有効で, 有効率 44.4% であった。

4. 細菌学的効果

本剤投与前後の原因菌の推移が追跡できたものについてその細菌学的効果を検討した。尿路感染症では黄色ブドウ球菌の除菌率 (消失+菌交代) は 9 例中 6 例で 66.7%, 表皮ブドウ球菌のそれは 11 例中 11 例で 100%, 腸球菌のそれは 11 例中 8 例で 72.7% で, グラム陽性球菌の除菌率はほぼ臨床効果と一致してすぐれていた。

一方, 大腸菌のそれは 142 例中 130 例で, 91.5%, クレブシエラ 8 例中 8 例, エンテロバクターのそれは 9 例中 8 例で 88.9%, ミラビリス菌のそれは 11 例中 10 例で 90.9%, といずれも臨床効果と一致していたが, 緑膿菌のそれは 8 例中 5 例で 62.5% と臨床効果が 8 例中 7 例で有効率 87.5% であったのに比べ劣っていた。

混合感染のそれは 36 例中 25 例で 69.4% であった。

尿路感染症の全体としての除菌率は 273 例中 231 例, 84.6% であった。

呼吸器感染症では黄色ブドウ球菌の除菌率 (消失+菌交代) は 9 例中 4 例で, 44.4%, 肺炎球菌のそれは 7 例中 3 例で 42.9% と臨床効果 (有効率) がそれぞれ 60%, 66.7% に比べ, さらに劣っていた。しかしインフルエンザ菌のそれは 24 例中 17 例で 70.8%, パラインフルエンザ菌のそれは 9 例中 8 例で 88.9% と臨床効果 (有効率) がそれぞれ 61.3%, 66.7% に比べすぐれた効果であった。緑膿菌のそれは 9 例中 2 例で 22.2% と臨床効果 (有効率) の 44.4% に比べ, 劣っていた。

混合感染のそれは 28 例中 12 例で 42.9% で, 臨床効果 (有効率) の 60.8% に比べ劣っていた。呼吸器感染症全体の除菌率は 109 例中 60 例, 55% であった。なお胆道感染症では大部分が原因菌不明であった。

以上, 細菌学的にみると尿路感染症では緑膿菌を除きグラム陽性球菌, グラム陰性桿菌に 85% に近い高い除菌率を示し, 細菌学的効果と臨床効果がほぼ一致していた。

しかし, 呼吸器感染症での除菌率は全体で 55% で, 臨床効果に比べ劣っていた。しかし, インフルエンザ菌, パラインフルエンザ菌の除菌率はすぐれていた。

以上, 本剤の抗菌力, 吸排とはほぼ矛盾することのないすぐれた成績がとくに尿路感染症でえられた。

泌尿器科

西村 洋司

東京大学泌尿器科

17 大学および 3 総合病院泌尿器科における AM-715 の泌尿器科領域感染症に対する臨床応用の成績をまとめて報告する。

総投与症例数は, 994 例であり, 除外脱落例を除いて解析対象例は 949 例であった。性比は (男: 329 例) 対 (女: 620 例) であった。年齢構成は 12 歳~91 歳であり, 19 歳以下または 80 歳以上は少なく, 20 歳台~70 歳台は 14.0%~17.2% の構成率であった。

投与方法は, 1 日量が 200 mg~1,600 mg であり, 1 日投与回数は 2~4 回, 投与日数は 2~47 日間, 総投与量は 300 mg~25,800 mg であった。そのうちでもっとも多い投与方法は 100 mg×3/日, 3 日間 (900 mg) と 200 mg×3/日, 5 日間 (3,000 mg) であり, 前者が急性単純性膀胱炎に, 後者が複雑性尿路感染症に主に用いられた。

1. 主治医判定による臨床効果

解析対象症例は 949 例であり, その疾患別有効率 (疾患別症例数: 有効率) は, 単純性膀胱炎 (469 例: 96.2%), 単純性腎盂腎炎 (15 例: 93.3%), 複雑性膀胱炎 (307 例: 63.5%), 複雑性腎盂腎炎 (106 例: 50.9%), 淋菌性尿道炎 (14 例: 92.9%), 非淋菌性尿道炎 (21 例: 42.9%), 前立腺炎 (13 例: 61.5%), 副睾丸炎 (4 例: 100%) であり, 全症例の有効率は 78.8% と好成績であった。

菌種不明の 12 例 (非淋菌性尿道炎) を除いた分離菌種別総合臨床効果は, 単独感染症 (846 例) について症例数の多い菌種について有効率を述べると, *S. epidermidis* (63 例: 82.5%), *E. coli* (472 例: 94.9%), *P. mirabilis* (27 例: 88.9%), Indole-positive *Proteus* sp. (15 例: 80.0%) と好成績であり, また *S. faecalis* (19 例: 63.2%), *P. aeruginosa* (59 例: 57.6%), *S. marcescens* (41 例: 41.5%), *K. pneumoniae* (51 例: 62.7%), *Citrobacter* sp. (16 例: 62.5%) はやや劣る成績であった。混合感染症 (91 例) の有効率は 53.9% であり, 単独感染症 (846 例: 82.3%) に劣る成績であった。

単独感染症 (846 例) の細菌学的効果は, 細菌消失率 85.7% と高い除菌効果をみた。そのうちで主な菌種についての消失率は, *S. epidermidis* (63 株: 84.2%)

E. coli (472 株 : 96.2%), *P. mirabilis* (27 株 : 88.9%), Indole-positive *Proteus* sp. (15 株 : 73.3%), *K. pneumoniae* (51 株 : 72.0%) であり好成績であったが, *S. faecalis* (19 株 : 68.4%), *P. aeruginosa* (59 株 : 62.7%), *S. marcescens* (41 株 : 42.5%), *Citrobacter* sp. (16 株 : 60%) であり, やや劣るものであった。

投与方法別総合臨床効果は, 投与方法でもっとも多かった 100 mg×3/日と 200 mg×3/日による症例の有効率はそれぞれ (341 例 : 93.3%), (385 例 : 68.3%) であった。この成績で代表されるように, 概して投与量の少ない症例で有効率が高い傾向がみとめられたが, 前者が主に急性単純性膀胱炎に, 後者が複雑性尿路感染症に用いられたためである。したがって今回の成績からは, このような投与方法で十分な臨床効果は得られるが, 薬量と薬効との関係についての解析は不能であった。

2. UTI 薬効評価基準判定による臨床効果

UTI 薬効評価基準による判定が可能であった症例は, 急性単純性膀胱炎が 421 例, 複雑性尿路感染症が 381 例であった。

急性単純性膀胱炎の総合臨床効果は, 著効率 81.7%, 有効率 98.6% であり, 本症に対する薬効は一定の水準を越えたものと言える。また, 排尿痛については消失率 94.5%, 膿尿については正常化率 87.9%, 細菌尿については菌陰性化率 95.5% であった。

複雑性尿路感染症の総合臨床効果は, 著効率 36.2%, 有効率 69.6% であり, 急性単純性膀胱炎のそれに劣るが, 本症に対する薬効は本剤が経口剤であることを考慮すれば, 他の抗菌剤のそれよりもすぐれたものと言える。また膿尿については正常化率 43.0%, 細菌尿については菌陰性化率 61.4% であった。

UTI 病態群別臨床効果は, G-1 (44 例 : 52.3%), G-2 (34 例 : 67.6%), G-3 (68 例 : 73.5%), G-4 (64 例 : 75.0%), G-5 (20 例 : 35.0%), G-6 (51 例 : 76.5%) であり, G-3, 4 において高い有効率であり, G-5, 1 で劣る成績であった。また, 単独感染群 (310 例) の有効率は 70.6% であり, 混合感染群 (71 例) のそれは 64.8% であり, 概して病態群別臨床効果は他抗菌剤とはほぼ同様な傾向であった。

分離菌種別細菌学的効果は, 急性単純性膀胱炎分離の 435 株について消失率は 90.0% と高い除菌効果であった。その主なものは, *S. epidermidis* (44 株 : 93.2%), *S. faecalis* (5 株 : 80%) など Gram-positive cocci についても高い消失率であり, *E. coli* (325 株 : 97.8%), *P. mirabilis* (20 株 : 100%), *K. pneumoniae* (12 株 : 100%) にすぐれた除菌効果をみた。また, 投

与後出現菌は 8 株であり, *S. epidermidis* 3 株, *Corynebacterium* sp. 2 株と *Streptococcus* sp., *P. aeruginosa*, *B. subtilis* の各 1 株であった。

複雑性尿路感染症においては, 分離菌株 467 株の消失率は 67.9% であった。その主な菌種の除菌効果は, *S. epidermidis* (24 株 : 87.5%), *E. coli* (115 株 : 87.0%), *P. mirabilis* (13 株 : 76.9%) では高い消失率であったが, *P. aeruginosa* (64 株 : 54.7%), *S. marcescens* (58 株 : 41.4%) において劣り, *in vitro* の抗菌力の成績とやや適合しない面をうかがわせた。また, 投与後出現菌は 44 株であり, その主なものは, *P. aeruginosa* 5 株, 他 *Pseudomonas* sp. 3 株, *Alcaligenes* sp. 6 株, *S. epidermidis* 3 株, *S. faecalis* 3 株, *Candida* 8 株などであった。

MIC 別細菌学的効果は, 抗菌力を測定しえた 209 株について述べると, 100 mg×3/日, 3 日間の投与方法で行なった急性単純性膀胱炎から分離した 103 株についての除菌効果は全体で 95.1% の消失率であり, MIC 12.5 μ g/ml まで除菌効果がみとめられたが, とくに MIC 1.56 μ g/ml 以下で高い除菌効果がえられた。

また, 200 mg×3/日, 5 日間の投与方法によった複雑性尿路感染症分離の 106 株について消失率は 67.9% であり, MIC 50 μ g/ml まで除菌効果がみとめられたが, MIC 0.78 μ g/ml 以下で高い除菌効果が得られた。

外科, 産婦人科, 耳鼻咽喉科

馬 場 駿 吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

外科 6 施設, 産婦人科 4 施設, 耳鼻咽喉科 7 施設, 計 17 施設の臨床成績を集計した。

まず最初にこれら外科系 3 科を合わせた成績のまとめを述べると, 総症例数 407 例中, 尿中細菌数が 10^3 cels/ml 未満の尿路感染症, その他臨床効果や経過の不明であった計 8 例を除外し, 外科 105 例, 産婦人科 110 例, 耳鼻咽喉科 184 例, 計 399 例を臨床成績の解析対象とした。その性別, 年齢についてみると男子 163 例, 女子 236 例で年齢分布は 10 歳台から 80 歳台までにわたっているが, 20 歳台から 50 歳台までの青壮年期の症例が主体をなしていた。総投与量と投与日数別症例数についてみると, 区々の分布を示したが, 5 日ないし 2 週間に, 1,800 mg 前後から 8,000 mg 前後までの総投与量を与えられたものが多い傾向をみた。1 日投与量と投与回数についてみると, 1 日 600 mg を 3 回に分割投与されたものが最も多く, 次いで 300 mg ないし 400 mg を 3 ないし 4 回に分割投与されたものが多かった。

次に1日投与量・投与回数と臨床効果との関係をみると、まず全症例では著効・有効を合わせた有効率75.7%であり、このうち最も多かった1日600mg分3内服例240例では、著効86例、有効86例で有効率は71.7%であった。なお1日300mg分3あるいは400mg分4投与でもいずれも80%以上の有効率を得ており、症例によっては、やや低い投与量でも一定の効果が得られるとの印象を受けた。分離菌別臨床効果を3科全症例についてみると、グラム陽性球菌単独検出群のうち最も頻度の高かった *Staphylococcus aureus* では有効率75.5%で、その他連鎖球菌単独検出例にはいずれも80%以上の高い有効率を示した。グラム陰性菌単独検出群では最も多かった *E. coli* 検出群で91.2%であり、その他本剤が優れた抗菌力をもつインドール陽性 *Proteus*, *Haemophilus influenzae* は少数例ずつながら100%, *Klebsiella pneumoniae* は77.8%で内服剤としてはすぐれた成績が得られている。また *Pseudomonas aeruginosa* 検出12例では有効率としては50%であったが、3例の著効例を得ている事実は意義あることと思われた。以上の単独感染例の成績をまとめると有効率76.7%であったが、混合感染例でも75.6%と単独感染とほぼ同等の成績が上がっており、広域性の内服抗菌剤としてかなり高く評価できるのではないかと思われた。分離菌別にみた細菌学的効果では、グラム陽性球菌単独検出群では、*Staphylococcus* および *Streptococcus* 群は良い除菌効果を得た。しかし本剤の抗菌力が弱い *Micrococcus* は例数が少ないが、あまりよい成績をあげ得なかった。グラム陰性菌単独検出群では、*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Haemophilus*, *Proteus* などに極めて良好な除菌効果が上がっており、全単独感染群で90%、混合感染群で72.4%、全症例で85.6%のすぐれた菌消失率を得ている。

次に各科別のまとめを述べてみたい。

1) 外科：疾患別臨床効果は、最も多かった胆道感染症17例では有効率76.5%で、その他術後感染、肛門周囲膿瘍、瘻疽、感染性粉瘤などにも70ないし80%台の有効率を得ているが、外科領域全体では67.6%の有効率となっている。1日投与量・投与回数別にみると、1日600mg分3投与群が53.7%と低く、200mgないし300mgの比較的少量投与群に逆に80%台の高い有効率が得られている。ただしこれは少量投与群に軽症例が多かったということも関係があるように思われた。分離菌別臨床効果についてみると、グラム陽性菌単独検出群ではあまりよい成績が得られておらず、グラム陰性菌単独検出の *E. coli* 検出例で71.4%, *Klebsiella pneumoniae* 検出例で80%の有効率がみられ、*Proteus mor-*

ganii, *Serratia marcescens* は各1例であったが、いずれも有効例であり、グラム陰性菌のほうにより成績が得られていた。また分離菌別細菌学的効果では、*Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* 検出例により除菌効果がみられていたが、やはり一般にグラム陰性菌検出例について菌消失率が高い傾向がみられた。

2) 産婦人科：疾患別臨床効果は、最も多い尿路感染症78例では、著効24例、有効45例、やや有効1例、無効8例で有効率88.5%とよい成績であり、その他無症候性細菌尿、子宮付属器炎、症例数は少ないが外生殖器感染症などに高い有効率が得られており、それらをまとめると110例中、著効26例、有効68例、やや有効1例、無効15例で85.5%の高い有効率となっている。1日投与量・投与回数別臨床効果についてみると1日量300mgから800mgまで種々の投与が試みられているが、各投与方法間で、とくに有効率に大きな差はなく、症例に応じた投与方法がとられた結果であろうと思われた。次に分離菌別臨床効果をみると、単独感染群ではグラム陽性、陰性菌を通じておしなべてよい成績が得られており、最も多かった *E. coli* 単独検出群では93.1%の有効率であった。なお混合感染群では66.7%と単独群に比べ、低い有効率を示した。また細菌学的効果では、*Micrococcus* の2例中1例を除き、単独検出群では、おしなべて極めてすぐれた除菌効果を示したが、混合感染群では62.5%の菌消失率にとどまった。

3) 耳鼻咽喉科：疾患別臨床効果は、中耳炎では急性のもの86.2%、慢性の急性増悪症が71.1%で慢性のものに比べてかなりよい成績が得られた。副鼻腔炎では有効率はあまり高くなかったが、無効例が少なく、何らかの効果が得られたものが大多数をしめた。また扁桃の各種感染症、外耳、外鼻の急性感染症には極めて高い有効率があがっており、全症例184例では74.5%のかなりよい有効率が得られた。1日投与量・投与回数別の臨床効果では、ほとんどが1日600mg分3投与で、その有効率は77.1%であり、他の投与方法との充分な比較ができなかったが、耳鼻咽喉科領域の疾患では1日量600mg分3投与がほぼ適切な投与量ではないかと思われた。分離菌別臨床効果についてみると、グラム陽性菌単独検出例では最も多かった *Staphylococcus aureus* は86%の有効率であり、その他 *Streptococcus* 群は極めて高い有効率が得られている。またグラム陰性菌群では *E. coli*, *Haemophilus influenzae* などの検出例は100%の有効率であったが、*Pseudomonas aeruginosa* 検出例は上顎癌術後感染症が多かったせいか、37.5%の有効率にとどまった。なお単独感染群をまとめると73.3

%の有効率であったが、混合感染群でも、ほぼ同等の成績が得られた。細菌学的効果についてみると、全体では86.7%の菌消失率であり、単独検出例では一般に極めて高い除菌効果を示し92.3%の菌消失率を得た。また混合感染群でも78.9%とかなりよい菌消失率を示した。

副 作 用

斎 藤 玲

北海道大学第2内科

AM-715の副作用について、68研究機関からの症例について集計を行なった。症例は、内科661例、泌尿器科994例、外科108例、産婦人科114例、耳鼻咽喉科185例の合計2,062例である。副作用発現件数は78例3.8%であり、発現件数にすると97件4.7%となる。泌尿器科42例4.2%、内科25例3.8%が頻度として多い。男女別にみると、男性は752例中22例2.9%、女性は1,310例中56例4.3%と、女性に多い傾向を示している。年齢別には、80歳以上の6.9%、40歳台の6.1%が多いが、特別な傾向は認められなかった。副作用の種類は多彩であった。消化器症状は60件2.9%で、その内訳は、胃部不快感18件、悪心12件、食思不振10件、下痢8件が主なもので、その他、腹痛、嘔吐、便秘などであった。投与中止は14件23%であった。神経症状は18件0.9%で、めまいの12件が主なものである。キノリン系薬剤の特異な副作用として、めまいが目目されているが、本剤も0.6%に認めている。副作用の表現としては、ふらふら感、目がまわる、頭がぼーっとするなどのものであるが、めまいに含めて扱った。男性1例、女性11例と女性に多くみられた。年齢は40~59歳に8例と片寄りがあった。1日投与量では、300 mg 3例、400 mg 1例、600 mg 7例、800 mg 1例であったが、症例数に対する頻度では差はなく、この範囲では投与量との関係は認められなかった。発現日は10例が3日以内に出現しており、投与中止例は4例であった。程度は軽度のものが大部分で、投与終了後、直ちに改善している。その他の神経症状として、手足のしびれ感、不眠、頭痛などがあった。アレルギー症状とみられる発疹は7件0.3%で、軽度のものが殆んどであった。その他の症状としては、口内炎3件、顔面のほてり2件、全身倦怠感、鼻づまり、舌の先の痛み、肩の重圧感、腎部冷感、浮腫、心圧迫感などが各1件ずつ認められた。全体的には、消化器症状がもっとも多く約60%をしめていた。1日投与量との関係では、400 mg、600 mg が、ともに5.6%と多く、800 mg、900 mg 以上でも増加の傾向はなかった。副作用発現までの日数は、75%のものが3日目までに出現していた。ただ消化器症状は5日目まで多かった。発現日の長かったものは、30日目の指のしびれ感、40日目の食欲不振などがあった。副作用の程度は、軽度のものが77%、中等度が18%で、高度のものは僅かであった。臨床検査値については、本剤は経口剤であり、軽症例も多く、薬剤投与前後で測定検査の行なわれたものは50%以下であった。異常例は、測定例数に対して頻度をみたが、肝機能では、GOT、GPT上昇例が11例1.2%、GPT上昇例9例1.0%が主なもので、その他、Al-P上昇との組合せとGOT上昇例とで、4例0.4%と、合計24例2.6%に認められた。血液では、好酸球増多3例0.5%、白血球減少1例0.1%であった。腎機能では、BUN上昇1例0.1%であった。合計29例3.3%であった。

キノリン系薬剤には、幼若犬において関節障害が出現するといわれている。AM-715について、ビーグル犬および雑犬の幼若犬を用いて検討を行なっている。イヌの歩様、足首の屈曲度合、前肢保持による後肢立ち上り反応、腹位あるいは坐位からの立ち上り反応を、障害度に応じて評点し、関節障害度を表現している。7日間投与による最大無作用量は、30 mg/kg×2/dayであり、障害発生作用強度は、NA、PPAに比べ、弱い結果であった。また、滑液量異常および関節軟骨表面に損傷のみられた関節数を、関節障害度としてみたものでは、同じく7日間投与の最大無作用量は、30 mg/kg×2/dayで、PPAと同じ値であり、NAより弱い結果であった。この実験で、他の臓器所見、血液生化学的所見には異常は認められず、またplaceboを用いたイヌには異常はなかった。

AM-715について副作用の集計と、幼若犬における関節障害に関する実験成績について述べた。本剤の副作用の発現頻度、発現症状などは、他のキノリン系薬剤に比較して、特別な所見はなく、本試験成績に関しては、消化器症状、神経症状などは、むしろ少ない頻度であった。幼若犬における関節障害も弱く、全般的に安全性の認められる結果であった。

AM-715について副作用の集計と、幼若犬における関節障害に関する実験成績について述べた。本剤の副作用の発現頻度、発現症状などは、他のキノリン系薬剤に比較して、特別な所見はなく、本試験成績に関しては、消化器症状、神経症状などは、むしろ少ない頻度であった。幼若犬における関節障害も弱く、全般的に安全性の認められる結果であった。