

特別発言

無菌病室治療について

正岡 徹

大阪成人病センター

無菌病室治療は感染予防に有効とされてはいるものの、その経費や、特に看護婦数の面で設置をためらっている施設も多い。そこでわれわれは、無菌病室の運営手順をできるだけ簡単にし、使いやすい無菌室とするともに、対象疾患によっては必要な無菌度が異なるのではないかと考え、無菌室看護手順に段階を設けてそれぞれの感染予防効果の検討を開始している。その成績についても報告する。無菌病室の消毒には、オゾン消毒を考案し実施している。これの利点は、消毒、排気に際して作業従事者のガス吸入がまったく避けられること、排気が速やかであること、しみやガラスのくもり等がないことなどであるが、金属ゴムの腐食が強く、建築時に材質の検討が必要である。また、マットレス、ふとんなどはEOG滅菌とし、ビニール袋で運搬することにした。紫外線灯によるスリッパ消毒機を作成し、省力化に役立っている。無菌室の効果については、これが感染予防に有効であるとの報告も多いが、無効との報告もあり、一定していない。これは同じ無菌室といっても、施設により無菌度や、無菌処置の程度、あるいは患者体内の細菌叢の抑制の程度がまちまちであるためではないかと思われる。そこで無菌操作の各段階の感染予防効果を明らかにしようと考え、われわれはクラス100の水平層流式無菌室6室を用い、まず無菌層流空気を流すのみで、寝具などの諸物品の滅菌およびガウンテクニックを行わず、他はまったく一般病室におけると同様の治療を行なった。急性白血病21例と、一般病室治療例22例についてみると、呼吸器感染症は無菌室群0、一般病室群6で明らかに低下を認めたが、敗血症では差異を認めなかった。今後更に諸種物品の滅菌処置および腸内細菌の効果について、比較対象試験により検討していく予定である。

新薬シンポジウム YM 09330

司会のことば

YM 09330 は山之内製薬株式会社により開発された Cephamycin 系抗生物質の第3陣である。従来の Cephamycin 系抗生物質に比べ、インドール陽性 *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* などのグラム陰性桿菌に抗菌力が強化されている。またヒトに静注時、血中半減期が約3時間と従来の β -lactam 剤中最長であ

り、また胆汁移行率の高いことなどが前臨床試験から注目された。

毒性試験、一般薬理試験、第一相試験などの結果から安全性を確認した後、1979年12月より全国大学、研究機関の参加により研究会を組織し、基礎的ならびに臨床試験を行ってきたが、本シンポジウムにおいて、抗菌力、吸収・排泄、体内分布、内科系、外科系計1,261例の試験、さらに副作用について集計した結果を報告する。

1) 細菌学的検討

三 橋 進

群馬大学医学部微生物学教室

YM09330 研究会で検討された33施設の研究成果をまとめて、総括的な評価を行なう。

1) *in vitro* 抗菌作用

日本化学療法学会感受性測定法に従い、MICを測定した。比較薬剤として、CFX, CMZ, CEZを用いた。YM09330は、グラム陽性、陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有していた。臨床分離 *S. aureus*, *S. pyogenes* に対する抗菌力はCEZが最も良好であり、グラム陰性菌ではYM09330が良好で、次いでCMZ, CFX, CEZの順となった。特に indole (+) *Proteus*, *S. marcescens*, *E. cloacae*, *C. freundii* などに対しても優れた抗菌力が認められた。また、*E. coli*, *K. pneumoniae*, 嫌気性菌を用いて検討されたMICとMBCの間にはほとんど差が認められなかった。

2) β -lactamase に対する安定性

PCase I, II, III, IV型および *E. coli*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *P. rettgeri*, *P.morganii*, *P. vulgaris*, *P. cepacia*, *B. fragilis* の産生するCSaseに対して、YM09330は他のCephamycin系抗生物質と同様に、きわめて安定であった。PCase II, III型および *P. cepacia* を除くCSaseに、CFXと同程度の K_i 値で酵素活性を阻害した。

3) Penicillin Binding Proteins に対する親和性

E. coli において、YM09330はPBP3に対して最も強い親和性を示し、次いで1A, 1Bsおよび6の順であり、PBP4, 2, 4'に対する親和性は弱かった。

4) *in vivo* 抗菌作用

腹腔内感染マウスに皮下または静脈注射により治療を行ない、マウスの生死によりED₅₀値を求めた。*S. aureus*, *S. pyogenes* のマウス感染実験の結果は *in vitro* と同様にCEZが優れていた。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P.morganii*, *S. marcescens*, *C. freundii* では、CMZ, CFX, CEZに比べYM09330

は優れた治療効果が認められた。

また、ラット炎症 Pouch 内感染治療実験において、YM09330 は投与 24 時間後で菌数増加は認められなかった。

2) 吸収・排泄・分布・代謝

齋藤 玲

北海道大学第二内科

YM09330 の吸収・排泄・分布・代謝について、37 研究施設よりの成績の集計を報告する。

体液中濃度測定は、検定菌として *E. coli* NIHJ を用いた。標準曲線は 0.1M 磷酸緩衝液、血漿で差があり、検体に応じて測定した。

血中濃度は、0.5g 静注後、5分で 113 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間で 43.1、12時間で 4.0 であり、1.0g 静注では、それぞれ 225、95.4、7.6 であった。点滴静注では点滴終了時にピークがあり、1時間点滴で、0.5g で 39.7、1g で 73.5、2g で 201、3g で 290 であった。0.5g 筋注では1時間にピークがあり 41.0 で、その後の推移は静注と同じであった。血中半減時間は約3時間と、他のセファロスポリン剤に比べて長い。その特長として、血中濃度は高濃度が持続することである。しかし、12時間ごとの連続投与では、蓄積は認められなかった。

尿中排泄は、高い尿中濃度が得られ、24時間までの排泄率は80%程度であった。

腎障害時の動態は、Ccrによく相関しており、Ccrの低いものほど血中濃度は高く持続し、T/2が延長し、尿中排泄率も低くなっている。透析により血中濃度の低下が認められている。プロベネシド併用により、血中濃度の持続と、尿中排泄率の低下が認められた。

胆汁中排泄は、CMZ、CEZに比べて高い値を示し、移行がきわめてよいものとみられる。喀痰中濃度は低かった。動物における組織内濃度は、腎>肝 \geq 血液>肺の順であった。髄液中への移行は低かった。

蛋白結合率は遠心限外濾過法で、ヒト血清は90.9%であった。

本剤は tautomer (互変異性体) があり、少量であるが尿中などで検出されている。pH がアルカリ性、 Mg^{++} が多い時に tautomer の比率が多くなる。その抗菌力はほぼ同じ程度である。ヒトの血中濃度で、bioassay と HPLC による成績はほぼ一致しており、その影響は少ない。尿中および胆汁中では、少量 (10% 以下) の tautomer が検出された。

3) 臨床的検討—内科系領域

原 耕 平

長崎大学第二内科

YM09330 の、全国 41 施設で実施した内科系領域における臨床効果について集計を行なったので報告する。

投与総数は 544 例あったが、他抗生剤との併用や重症例などで効果が判定できなかった 75 例を除いた 469 例について解析を行なった。男：女の比は 3：2 で、60 才以上の高齢者に使用していたものが半数以上を占めた。

投与量は 1.0~2.0g の 2 回投与例が大部分で、その 75% までは 5 日~14 日までの投与であった。

総数 469 例のうち、著効は 95 例、有効は 258 例で、有効率 75.3% の成績が得られたが、基礎疾患のない 256 例の有効率は 80.5% であったのに対し、基礎疾患を有する 213 例では 69.0% の成績しか得られなかった。呼吸器感染症では、扁桃炎、急性気管支炎などの上気道炎 21 例の有効率は 90.5%、併発肺感染を含む肺炎と肺化膿症などの肺実質性炎症 235 例の有効率は 78.3% とかなり良好であった。これに対し、慢性気道感染症 81 例では 59.3%、膿胸を含む胸膜感染症 10 例のそれは 50.0% とかなり劣る成績が得られた。尿路感染症でも、急性炎症 39 例の有効率は 92.3% であったのに対し、慢性炎症のそれは 65.8% となっていた。胆道感染症 (22 例) では 86.4%、菌血症 (10 例) では 80.0%、その他では 69.2% の成績が得られた。

分離菌の本剤投与後の菌消長は、グラム陽性菌の消失率 89.2% に比べて、グラム陰性桿菌のそれは 88.5% となっていて、ほとんど変わらない成績を示した。とくにグラム陰性桿菌では、その抗菌性を反映してか、大腸菌、クレブシエラに 93~95% の菌消失をみたほか、プロテウス (インドール陰陽とも)、エンテロバクター、セラチアの全株に菌の消失をみとめ、ヘモフィルスに対しても 91.7% の消失率が得られた。このことは分離菌別の臨床効果にもほぼ裏付けされている。緑膿菌感染症における菌消失は 16.7% ときわめて劣るものであった。投与量別の臨床効果には有意な差が認められなかった。

4) 臨床的検討—外科系領域

熊 沢 洋 一

佐賀医大泌尿器科

注射用新 Cephamycin 系抗生物質 YM09330 を外科系各種感染症 792 例に使用した成績を報告する。著効率と有効率は、泌尿器科系 397 例では 20.4%、58.2%、外

科系 166 例では 15.1%, 78.9%, 産婦人科系 81 例では 9.9%, 84.0%, 耳鼻咽喉科系 61 例では 62.3%, 85.2%, 眼科系 18 例では 22.2%, 77.8%, 口腔外科系 69 例では 46.4%, 82.6% であった。投与量は大半が 1 日 1~2 g 投与であり, 複雑性尿路感染症においては 1 日 1g 投与よりも 2g 投与の方がややすぐれた有効率を示していた。

主要分離菌別に臨床効果と細菌学的効果を検討すると泌尿器科領域では, 著効率, 有効率, 細菌消失率は, *E. coli* (50 例) で 50.0%, 84.0%, 98.0%, *Klebsiella* (19 例) で 31.6%, 78.9%, 94.7%, *Proteus* 属 (21 株) で 19.0%, 61.9%, 95.2%, *serratia* (60 例) で 23.3%, 68.3%, 75.0%, *Citrobacter* (13 例) で 30.8%, 61.5%, 100%, *Staphylo. epid.* (10 例) で 30.0%, 60.0%, 90.0%, *Strept. faecalis* (28 例) で 21.4%, 64.3%, 61.5% とかなりの高率を示していたが, *Pseudomonas* 属 (42 例) では 9.5%, 35.7%, 50.0% と低い値となっていた。これは泌尿器科系以外の集計においても同様の傾向を示していた。

泌尿器科系尿路感染症を UTI 研究会薬効評価基準の群別検討を行なうと, 混合感感染例, カテーテル留置症例に対する臨床効果はあまり高くなかったが, 単純感染, カテーテル非留置症例は前立腺術後症例も含めてかなり高い有効率を示していた。

外科系, 産婦人科系の中で腹腔内感染 (64 例) は 84.4%, 肝・胆道系感染 (51 例) は 82.4%, 皮膚軟部組織感染 (23 例) は 73.9%, 骨盤内感染 (27 例) は 77.8% 子宮内感染 (13 例) は 100% と高い有効率を示しているのが注目された。

5) 副作用

深谷 一太
東芝林間病院内科

副作用の検討対象症例 1,356 例のうち, 何らかの臨床症状を呈し, 本剤によるか, または疑わしい副作用の発現と主治医により判定された症例数は 36 例で, 発現率は 2.7% であった。内訳としては, 発疹が最も多く 15 例, 発熱が 10 例にみられた。その他, 悪心 4 例, 下痢 5 例, 胸部不快感 2 例などであった。

血中濃度測定のために静注をうけた健康志願者 2 例に嘔吐・低血圧がみられた。また, 1 例では, 静注をうけた日の就寝前に飲酒し, 翌日静注後顔面紅潮・熱感・倦怠感・頭重感などを呈した。その夜, 飲酒が美味しくなく, さらに翌日静注後同様の症状が出現し, 2 回とも 12 時間くらい症状が持続した。

静注と点滴静注との間には発現率に差はなかったが, 嘔吐・胸部不快感・めまいは, 静注群に注射後に起こった。また, 1 日 2g 投与の方が, 1g 投与よりやや多い印象であった。発疹は投与開始後 2 日から 14 日にわたって幅広く発生したが, 発熱では大部分が 9~15 日と投与開始から遅れて発来することが示された。その他の症状は, ほとんど投与開始 5 日以内に発現した。

年齢・性別からみた発現頻度には, 明らかな関連はみられなかった。

従来の CEPs と比べて, とくに発現率に差をみとめなかった。

臨床検査値異常を, 各項目について一定の基準を設けて判定したところ, GOT 上昇例は 1,074 例中 48 例 (4.5%), GPT 上昇 1,052 例中 47 例 (4.5%), AIP 上昇 1,018 例中 14 例 (1.4%), 好酸球増加 756 例中 9 例 (1.2%) にみとめられた。従来の CEPs と比べてとくに差異をみとめない数字と考えられた。

本剤は半減期の長い CEPs であるが, 副作用にはとくに問題はないといえよう。