

新薬シンポジウム (I)

SN 401(Ceftazidime) まとめ

石 引 久 彌

慶応義塾大学外科

SN 401 (Ceftazidime) は、英国グラクソ社で開発された新しい cephalosporin 系の注射用抗生物質である。本薬は 7-aminocephalosporanic acid の 7 位側鎖に Aminothiazolyl carboxypropyl oxyimino 基を、また 3 位側鎖に pyridine 環を有し、各種細菌の産生する β -lactamase に対して極めて安定である。

本薬の抗菌スペクトルは非常に広域で、*Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* にまで拡大されている。また *in vivo* における抗菌力も同様で、特に各菌種に対する抗菌力が他剤に比べて平均しているため、実験的混合感染にもすぐれた治療効果を認めている。

SN 401 をヒトに静脈内投与した場合、投与量に比例した高い血中濃度が得られ、その半減期は 90~100 分である。体内では代謝を受けずに未変化体のまま大部分が尿中へ排泄され、尿中排泄率は投与後 6 時間で約 85% である。また、連続投与による蓄積性も認められていない。

一般毒性試験、腎毒性試験、生殖試験、抗原性試験ならびに一般薬理試験などの前臨床試験成績から、本薬は高い安全性を有することが認められている。

以上の諸成績と初期臨床試験の成績から、本薬の有用性が期待されたので研究会が組織され、今日まで数次の研究会で、基礎および臨床の面から詳細な検討がなされてきた。

SN 401 を投与した症例のうち、効果判定可能例は 1,206 例であり、性別は男 772 例、女 434 例、年齢は 60 歳以上が全症例の 60% を構成していた。投与方法は、点滴静注 (58%)、静注 (40%) が多く、1 日投与量は 1~2g 例が全症例の 88% を占め、そのうち 1g \times 2 回、0.5g \times 2 回例が大部分であった。投与日数は、全症例の 90% が 14 日以内の投与例であった。

SN 401 の総合臨床効果は、総数 1,206 例のうち、著効 305 例、有効 639 例であり、有効率 78% の好成績が得られた。臨床効果を疾患群別にみると、呼吸器感染症 (248 例) では 76%、尿路感染症 (683 例) では 77%、外科・胆道感染症 (221 例) では 83%、敗血症 (21 例) では 62%、産婦人科および他の感染症 (33 例) では 91% の有効率を示した。特に尿路感染症の有効率が他剤と比べて高いのは、本薬の *Pseudomonas*, *Serratia* に対する強い抗菌力を反映した結果と考えられ

よう。

分離菌別臨床効果は、単独感染例では、*S. faecalis* を除いていずれの菌種でも 70% 以上の有効率を示した。混合感染例でも *Pseudomonas* を含む感染例の有効率は 66%、*Pseudomonas* を含まない感染例の 76% と、本薬の抗菌作用の特性とよく一致した成績が得られた。

分離菌別細菌学的効果でも、臨床効果とはほぼ同様の結果を示した。

本薬との関連の疑わしい例も含めた副作用発現症例は、副作用検訂症例 1,312 例のうち 29 例 (2.2%) であり、その症状は発疹 12 例 (0.9%)、下痢・軟便 7 例 (0.5%)、悪心・嘔吐 4 例 (0.3%) が主なものであった。臨床検査値異常ではトランスアミナーゼ上昇例 41 例 (3.7%)、好酸球増多例 11 例 (1.7%) が主なもので、副作用、臨床検査値異常とも、その発現頻度は他剤と比べて高くはなかった。

抗 菌 力

五 島 瑳 智 子

東邦大学医学部微生物

SN 401 は抗菌スペクトルが通常の原因菌に加え、緑膿菌、セラチアなどにも拡大された注射用セファロスポリン系の新誘導体である。この薬剤の抗菌力を *in vitro*, *in vivo* の両面から検討した全国 45 施設の成績を集計し、 β -lactamase に対する安定性、殺菌作用、ペニシリン結合蛋白に対する親和性などの成績を加え、基礎的評価を行なった。

1. 抗菌スペクトラム

主なグラム陽性菌に対する *in vitro* の SN 401 の抗菌力は、対照とした CEZ, CMZ, CMX に比べ、*Staphylococcus* では対照の 3 薬剤より MIC が大きい、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* では CMZ と同等あるいは若干強い抗菌力を示した。

グラム陰性菌に対する SN 401 の抗菌力は大部分の菌種において CEZ, CMZ より強く、CMX とほぼ同程度である。特に、*P. aeruginosa*, *P. cepacia* などのブドウ糖非発酵菌に対し CMX より強い抗菌力を示した。

嫌気性菌に対してはグラム陽性、陰性菌とも CMZ より MIC が大きい例が多く、*C. difficile* に対する抗菌力は弱かった。

2. 臨床分離株の感受性分布

接種菌量 10^6 cells/ml での MIC 分布を 80% 発育阻止濃度と比較すると、*S. aureus*, *S. epidermidis* に対し、SN 401 は 12.5 μ g/ml であった。

E. coli, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* に対しては

CTX, CEZ, LMOX 同様 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*Enterobacter*, *C. freundii* に対しては 25 $\mu\text{g/ml}$ であったが、MIC のピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にあり CTX, CPZ, CZX, LMOX と同様 MIC の分布域は広がった。*S. marcescens* に対しては 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、比較薬剤中最も強い抗菌力を示した。*P. mirabilis* に対しては CTX, CZX と同様 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下、*P. vulgaris*, *P. morganii*, *P. rettgeri* では 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で、CTX, CZX, CMX などとはほぼ同様の分布を示した。*P. aeruginosa*, *P. cepacia* に対する抗菌力は強く、3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、他剤より最も MIC が小さかった。*P. maltophilia* に対しては感性から耐性まで広い分布を示したが、*Acinetobacter* に対しては 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で最も強い抗菌力を示した。

3. 殺菌作用

S. aureus, *E. coli*, *P. aeruginosa* の増殖曲線に及ぼす影響において、SN 401 は MIC 濃度で殺菌的に作用し、また、MIC と MBC の値に大部分の菌種で差がなく、本剤の殺菌力の強さがうかがえた。

4. β -lactamase に対する安定性

腸内細菌および *P. aeruginosa* の産生する各種分解酵素に対し SN 401 は極めて安定で、従来のアミノチアゾール系薬剤で安定性を欠いたクロキサシリンを水解する OXA 型の β -lactamase に対しても安定であった。一方、*B. fragilis* の産生する酵素に対してはやや不安定で、この菌種に対する MIC の大きい原因と考えられた。

5. 作用機作

ペニシリン結合蛋白 (PBPs) に対する親和性: PBPs への親和性を検討した結果、*E. coli* では $3 > 1A > 1B > 2$ 、*P. aeruginosa* では $3 > 1A > 4 > 1B$ の順に高い親和性を示し、殺菌力の強さを裏づけた。

外膜透過性: *E. coli*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* について EDTA 添加による MIC を測定したところ、SN 401 は EDTA を添加しても著明な MIC の変動はみられず、CEZ, PCG に比べ菌の外膜透過性が良いことが推察された。

6. マウス感染防御効果

E. coli, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *C. freundii*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* を感染菌とした単独感染実験では、SN 401 は CEZ, CMZ, CTM より ED₅₀ が小さく、CMX, LMOX とほぼ同等であった。*P. aeruginosa* を感染菌とした場合、CPZ, CMX, LMOX より感染治療効果が優れ、CFS, GM とほぼ同等の治療効果を示した。また 2 種類の菌を組合わせた実験的混合感染においても、SN 401 はこれらの菌種に対する MIC を反映し、優れた治療効果を示し、実験的局

所感染症では、*K. pneumoniae* を用いた気道感染において CZX と同等、*E. coli*, *S. marcescens* を用いた尿路感染において CTM, CZX より優れた結果を得た。

以上の成績から、SN 401 は *in vitro*, *in vivo* において既存の同系統薬剤に比べ、グラム陰性菌に対して強い抗菌作用を有すること、特に *Serratia* あるいは *P. aeruginosa* を含むブドウ糖非発酵菌にも強い抗菌作用があり、各菌種に対する抗菌力の差が少ないことが確認された。

吸収・排泄・分布・代謝

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学第 2 内科

SN 401 の吸収、排泄、分布、代謝に関する全国 34 研究機関での検討成績を集計し、以下の結論を得た。

1. 血中濃度

1) 健康成人の場合

(1) 筋注: 本剤 0.5 g 筋注時の血中濃度は 1~1.5 時間後に 22.7 $\mu\text{g/ml}$ の最高値を示し、以後は約 90 分の血中半減期をもって比較的緩徐に低下した。

(2) 静注: 0.5~1 g 静注後 5 分値は、0.5 g の場合 54.6 $\mu\text{g/ml}$ 、1 g の場合 119.7 $\mu\text{g/ml}$ であり、血中半減期は約 100 分であった。また Probenecid の影響はみられなかった。

(3) 点滴静注: 1~2 g の 1 時間点滴静注時には、点滴終了時に最高値 69.5 $\mu\text{g/ml}$ および 150.8 $\mu\text{g/ml}$ を示し、また、2 g、2 時間点滴静注時には最高値 126.3 $\mu\text{g/ml}$ とやや低値を示した。血中半減期はいずれの場合も 90~95 分であった。

(4) 他剤との比較: 本剤の血中濃度は静注後短時間では Cefotiam より低値をとったが、30 分以降は逆に高値となり、血中半減期も Cefotiam より約 1.5 倍長かった。Cefoperazone との比較では、本剤の方が全経過を通じてやや低値をとったが、消長の態度は類似したものであった。

2) 腎機能障害者の場合

腎機能障害が進行するにつれて、本剤の血中濃度は高く、かつ遅延する傾向がみられ、Ccr 10 ml/min 以下の高度腎不全患者での血中半減期は 822 分にも延長した。

2. 尿中排泄

健康成人における本剤の尿中排泄は、使用法、使用量に関係なく、24 時間までに 80~90% が尿中に回収され、Cefoperazone の約 30%、Cefotiam の約 70% に比べて高率であった。

Probenecid を用いた検討により、本剤の腎排泄機序

は腎糸球体濾過の優位であろうことが示唆された。

腎機能障害者では、その障害度に応じて本剤の尿中回収率は低下し、高度腎不全患者では24時間までに15.6%が回収されたにとどまった。

3. 胆汁中移行

本剤の胆汁中最高濃度は、Cefazolinのそれと同程度と考えられたが、最高値に達するまでの時間は遅延し、その後の推移に持続性がみられた。また高度腎不全患者では、腎機能正常者や軽度腎機能障害者に比べて胆汁内への高濃度移行が認められた。

4. その他の体液および組織内移行

1) 喀痰：本剤1g、1時間点滴静注時の最高喀痰中濃度は、4時間後に2~3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度と考えられた。

2) 創および腹腔内滲出液：本剤1~2g、1日2回の静注で3日にわたり有効濃度が維持された。

3) 女性性器：子宮動脈血中濃度は肘静脈血の推移に近似し、卵管、卵巣、子宮各部での濃度は、1g静注時に最高30~40 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、1時間点滴静注時に15~20 $\mu\text{g}/\text{g}$ の値を示し、8時間以降は痕跡程度にまで低下した。

4) 前立腺液：1g静注1時間後の前立腺液中には0.2~0.65 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度の移行であった。

5) 動物での体内分布

本剤20mg/kg 1回筋注時のラット各臓器内濃度は、腎において最も高く、肝、肺、脾、筋、脳などへは血中濃度以下の移行であった。

黄色ブドウ球菌性髄膜炎惹起家兎に本剤100mg/kgを静注した際の髄液中濃度は、静注45分後に最高10.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となり、以後は血中濃度より緩徐に低下した。

5. 代謝

本剤投与後のヒト尿中には、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、SN 401は同系剤のなかでは血中半減期が90~100分と中間の態度をとる腎排泄型の新しい第3世代cephem剤といえる。

臨床：内科系

島田 馨

東京都養育院付属病院

SN 401の内科系疾患における評価を行なった。協力機関は内科系の34施設である。

1. 対象症例

投与症例は424例あったが、除外症例が48例で(抗菌剤併用28, 対象外疾患9, 主治医効果判定不能9, 副作用による中止2), 残りの376例を解析対象とした。疾患別では呼吸器感染症235例, 尿路感染症106例,

胆道感染症13例, 敗血症13例, 心内膜炎2例, 髄膜炎1例, その他6例である。男女ほぼ同数で、年齢は60才以上が約2/3を占めていた。

2. 臨床効果

投与量は1日1.0~2.0gの例が最も多く、全症例の88.8%であった。臨床効果は主治医の判定を集計した。

1) 疾患別効果 呼吸器感染症235例全体の有効率は77%であった。主な呼吸器疾患を細別すると、肺炎111例(有効率75%), 慢性気管支炎35例(83%), びまん性汎細気管支炎28例(75%), 気管支拡張症15例(87%)と呼吸器感染症の主要疾患におしなべて高い有効率を示した。尿路感染症106例の有効率は86%で急性腎盂腎炎41例(有効率90%), 慢性膀胱炎24例(75%)が主なものであった。胆道感染症は13例で85%, 敗血症は13例で69%の有効率を示した。以上を総合すると、内科系疾患376例の効果は著効80(23.9%), 有効220(58.5%)で、その有効率は80%であった。

2) 起炎菌別効果 上記症例のうち細菌が検出された例は285例あり、うち単独感染例218, 複数菌感染例67であった。主要な細菌での除菌効果をみると、*E. coli*の消失率は97%, *K. pneumoniae*, 94%, *Haemophilus* 97%, *Serratia* 82%, *S. aureus* 75%であった。SN 401は*P. aeruginosa*にも強い抗菌力を有し、消失率も58%と第3世代cephem系薬剤の中では最も高い細菌効果を示す部類に入る。また、複数菌感染のうち*Pseudomonas* sp.を含むものでは64%, *Pseudomonas* sp.を含まないものでは80%の除菌効果を挙げている。全体として単独感染では82%, 複数菌感染では71%, 両者を合わせると79%の菌消失率を示した。この除菌効果と分離菌別臨床効果はほぼ平行した成績であった。

3) 基礎疾患の有無と臨床効果 基礎疾患は273例にみられ、基礎疾患を有する例では78%, 基礎疾患の無い73例では81%の有効率を示した。

4) 他剤無効例に対する効果 cephem剤無効例の63%, β -lactam以外の薬剤の無効例の80%以上の例にSN 401は有効以上の効果を示した。合計すると、他剤無効の72例に69%の有効率を示した。

5) SN 401無効例について 主治医が無効と判断した38例のプロトコールより、効果をあげ得なかった要因の解析を試みた。SN 401の耐性菌感染(1例), 極度に全身衰弱の強い例(6例)が効果発現を妨げた要因であったが、菌交代のため主治医が無効と判断したもの3例, 原因不明熱など感染症が疑わしいが、確証に欠け、SN 401で症状が改善しなかったものが6例あり、無効の理由をプロトコールから読みとることのできぬものが

20 例であった。

以上、内科領域の検討では、本剤の抗菌特性が、臨床面、特に慢性難治性感染症の有効率にある程度反映されたと考えられた。

臨床：泌尿器科領域

河村 信夫

東海大学医学部泌尿器科学教室

SN 401 は筋注しても静注しても尿中の排泄量の多い薬剤であり、24 時間内に 90% 以上の累積回収率を示す。また血中濃度も長く持続し、グラム陰性桿菌、特に β -lactamase を有する菌に対する作用も強いので、泌尿器科的感染症に使うには好適な薬剤と思われる。全国的規模で行なわれた open trial の結果、急性単純性の尿路感染症 12 例には 100%、男子性器感染症 20 例には 80% の有効率が示された。複雑性腎盂腎炎 142 例では著効率 31.0%、有効率 74.6% であり、複雑性膀胱炎 361 例では、30.2% の著効率と 73.7% の有効率が集計された。臨床効果を判定し得た合計 537 例では、169 の著効、233 の有効例があり、有効率は 74.9% であった。UTI 薬効評価基準にもとづく群別にして判定すると、第 1 群 74.1%、第 2 群 88.6%、第 3 群 89.6%、第 4 群 85.9%、第 5 群 66.1%、第 6 群 70.8% の総合有効率が認められた。1 日の投与量別および投与回数別の有効率の差は著明には認めがたかった。

分離菌別の細菌学的効果をみると、セラチアは 50 症例中 40 例、80% に陰性化しており、緑膿菌は 90 例中 52 例、59.1% に陰性化を認めて、評価してよい値を示したものと思われた。投与後出現菌としては、*S. faecalis* 以下のグラム陽性菌が 52 株と多く、カンジダは 12 例、YLO は 35 例、*Acinetobacter* は 8 例に認められた。分離菌別に臨床効果を集計しても、緑膿菌には 71.1% に有効であり、セラチアにも 74.0% の有効性が示された。2~3 種の菌の混合感染例でも 70% 以上の有効率が示されている。

他剤無効例に対する投与では、ペニシリン、アミノグリコシド等を使用しても無効であった症例に SN 401 を投与して有効であったという例が多く、本剤の特徴を示すものと思われた。

以上より、泌尿器科的感染症に対して、SN 401 はかなりの効果を期待できる薬剤であり、特に緑膿菌、セラチアの感染に対して有用性を持つものと思われる。

臨床：外科・産婦人科

中村 一 誠

日本大学医学部第三外科

新セファロsporin系抗生物質 SN 401 の外科・産婦人科領域における臨床成績を報告する。協力機関は外科 19 施設、産婦人科 6 施設の計 25 施設である。

SN 401 の投与例数は、外科 280 症例、産婦人科 64 症例、計 344 症例である。そのうち解析対象例数は外科 232 症例、産婦人科 61 症例、計 293 症例である。

年齢、性別症例数の分布は、男性 133 症例、女性 160 症例である。

投与方法は点滴静注 64%、静注 35%、および点滴と静注の併用が 1% である。

1 日投与回数については 1 日 2 回投与が最も多く 81%、3 回投与が 9%、1 回投与 6% の順である。

1 日投与量については、2g が最も多く 60%、4g と 1g が同数の 13%、3g が 7% の順となっている。

投与日数は 6~7 日 30%、8~10 日 25%、3~4 日 13%、5 日 13%、11~14 日 13%、15~21 日 5%、22~31 日 1% の順である。

1 日投与量別臨床効果は、総症例 293 例中、著効 19%、有効 63% で有効率 82% である。各 g 群における有効率は、1g (87%)、2g (81%)、3g (75%)、4g (86%)、その他 75%、用量変更 86% である。

外科領域における疾患別臨床効果は、232 例中、著効 19%、有効 62%、やや有効 11%、無効 8% である。各疾患における臨床効果は、皮膚軟部組織感染症では有効率 81%、術後創感染、熱傷感染 78%、骨髄炎・化膿性関節炎 100%、肝・胆道感染 80%、腹膜炎 90%、腹腔内感染症 76%、その他の感染症 68% である。

産婦人科領域における疾患別臨床効果は、61 例中、著効 20%、有効 67%、やや有効 2%、無効 11% である。各疾患における臨床効果は、子宮内感染症では有効率 100%、骨盤内感染 100%、子宮付属器炎 90%、その他の感染症 60%、および尿路感染症 85% である。

起炎菌臨床効果は、*S. aureus* の有効率 83.3%、*E. coli* 95.8%、*Klebsiella* 88.9%、*Enterobacter* 57.1%、*Citrobacter* 50%、*Serratia* 66.7%、*Proteus* 群 100%、*P. aeruginosa* 83.3%、嫌気性菌 100% であり、単独感染の平均有効率は 88.1% である。混合感染では平均有効率は 75.9% であり、総合では 83.1% の有効率を示した。

起炎菌別細菌学的効果については、*S. aureus* の消失率は 66.7%、*E. coli* 95.3%、*Klebsiella* 85.7%、*Entero-*

bacter, *Citrobacter*, *Serratia*, *Proteus* 群いずれも 100% を示した。*P. aeruginosa* では 45.5%, 嫌気性菌 100% である。単独感染の消失率は 86.9%, 混合感染では 73.1% 総合では 81.3% である。

他剤無効例に対する疾患別臨床効果では 72% の有効率を示し、他剤無効例に対する薬剤別臨床効果は 68% の有効率を示した。

副 作 用

国 井 乙 彦

東京大学医学研究所内科

全国 82 施設から寄せられた対象 1,312 症例の副作用について集計成績を報告する。この症例中 29 例 (2.2%) に副作用が認められ、うち 21 例 (1.6%) において本剤の投与を中止した。副作用の種類は、発疹 12 例 (0.9%) が最も多く、次いで下痢・軟便 7 例 (0.5%) で、悪心・嘔吐 4 例 (0.3%), 発熱 2 例 (0.2%) が続き、めまい・頭痛、めまい・悪心、皮疹・悪心・嘔吐、ビタミン K 欠乏症が各 1 例であった。投与経路は点滴静注または静注が大部分で、1 日投与量が 1g および 2g の例が大部分のため両群に副作用が多くみられた。3g 以上の例数が少なく、副作用発現例も少ない。発現までの日数はほとんどが 7 日以内で (29 例中 24 例)、8 日以後の発現は少なかった。泌尿器科領域での副作用発現頻度が少なかったのは、5 日間の短期間投与が広く行なわれたことと関連していると考えられる。

検査値異常出現については、本剤使用との関連が“有り”のもの“疑わしい”ものを合わせて、GOT, GPT の両者またはいずれか一方の上昇が 35 例、GOT・GPT・Al-P 上昇 5 例、GOT・GPT・ γ GTP 上昇 1 例、Al-P 上昇 4 例、 γ GTP 上昇 2 例で、その他 BUN 上昇 3 例、血清クレアチニン上昇 1 例、好酸球増多 10 例、赤血球・Hb・Ht 減少 2 例、白血球減少 3 例、血小板増加、血小板減少、白血球減少・好酸球増多、白血球減少・好中球減少、好中球減少がそれぞれ各 1 例であった。異常値出現と本剤 1 日投与量との間には明白な相関関係ありとはいいがたいが、0.5~1.5g 群 322 例中 4.0%, 2g 群 822 例中 5.8%, 3g 以上の群 142 例中 6.3% の出現頻度であった。

以上を要約すると、本剤の副作用は従来のセフェム系抗生物質と同様、発疹、発熱などのアレルギー症状、胃腸症状などが大部分で、特別のものはなく、症状も軽度のものが多く、投与中止または治療投薬終了後速やかに軽快しているものが大部分であった。なお現在までのところ重篤な副作用があったとの報告に接していない。

新薬シンポジウム (II)

Sulbactam/Cefoperazone

司 会 に あ た っ て

上 田 泰
東京慈恵会医科大学
横 田 健
順天堂大学

本剤 (Sulbactam/Cefoperazone) は、 β -ラクタマーゼ阻害剤である Sodium sulbactam (SBT) と Sodium cefoperazone (CPZ) とを 1:1 に配合した注射用抗生剤である。

SBT は、1977 年米国 Pfizer 社中央研究所で開発された sulfone 基を持つユニークなペニシリン誘導体で、それ自身の抗菌力は弱い、各種細菌の産生する β -ラクタマーゼを強く阻害し、不可逆的に不活化する。CPZ は広い抗菌域を持つセフェム系抗生剤で、SBT との併用により、耐性菌に対しても抗菌力が増強されるとともに、その抗菌域も拡大される。

本剤は安定であり、安全性についても特に問題となる所見は得られていない。

本剤の基礎的・臨床的有用性を検討するために、1980 年 11 月に全国多施設による研究会が組織された。現在までに約 900 症例の臨床検討が行なわれ、本剤の有用性を評価する時期に達したと考えられるので、ここにその成績を各演者によって述べてもらう。

細菌学的検討

横 田 健
順天堂大学医学部細菌学教室

1. 配合理由

Sodium sulbactam (SBT) はグラム陰性球菌および球桿菌以外に対しては抗菌力が弱く、単独での有用性は少ないが、各種細菌が産生する β -lactamase のうち、penicillinase (PCase) 型と Ic 型 cephalosporinase (CEPase) を強く、その他の CEPase を軽度で不可逆的に不活化するので、他の β -lactam 薬剤と併用すると、薬剤の酵素による失活を防ぎ、耐性菌にも抗菌力を示すようになる。

SBT は安定性と安全性に優れている反面、経口吸収が乏しいので、それに配合する β -lactam 薬剤としては注射剤が適当と考えられた。しかし、すでに各種 β -

lactamase に安定性の高い第3世代セフェムが注射剤として実用化されているので、いずれかの点で本合剤がそれらに勝る性質をもたなければ、将来の有用性は高くないと心配される。以上の観点から種々検討を重ねた結果、SBT に配合する薬剤として、Sodium cefoperzone (CPZ) を選定した。CPZ はブドウ球菌を含むグラム陽性菌から、緑膿菌を含むグラム陰性菌にわたる広域の細菌に抗菌力を持つうえ、第3世代セフェムで実用化されたもののなかでは、最も高い血中濃度と長い半減期を有する。しかし PCase 型および Ic 型 β -lactamase で軽度に加水分解されるので、ごく少数ながら、R 因子保有グラム陰性菌等のなかに耐性株が認められ、将来その増加が心配される。また Ic 型酵素を大量につくるセバシアとバクテロイデスには CPZ の抗菌力が弱い。SBT を CPZ に配合すると、これらの欠点が除かれ、耐性菌にも CPZ の抗菌力が期待できるほか、抗菌域がセバシア、バクテロイデス、アシネトバクターなどにも拡大し、他の第3世代セフェム1剤では得られない広域性を示すようになる。また体内動態の面でも、SBT の血中最高値がやや先行するので、 β -lactamase が不活性化されたあと、CPZ の血中最高値が得られ、合目的性が高い。

2. 抗菌力

SBT と CPZ を 1:1 に混合した合剤は、少なくとも 10^6 /ml 接種でみる限り、臨床分離の多数の大腸菌、クレブジエラ、インドール陽性プロテウス、セラチア、シトロバクター、シュードモナス・セバシア、アシネトバクター、フラボバクテリウム、バクテロイデス・フラジリス、ブランハメラ・カタラリスに対し、CPZ 単独より強い抗菌力を示し、特に CPZ 耐性領域において、合剤との差が明らかである。 10^6 /ml 接種では、各菌種とも CPZ 単独と合剤（ただし CPZ としては半量）との間に著明な感受性累積百分率曲線の差は認めないが、これは現時点では、 10^6 /ml 接種で CPZ に高度耐性を示す臨床分離菌は少ないためと考えられる。事実、CPZ 耐性株だけを集めれば、ブドウ球菌、大腸菌、セラチア、ブランハメラなどにおいて、 10^6 /ml 接種でも合剤の方が CPZ 単独より明らかに抗菌力が強かった。

β -lactamase 産生と合剤の抗菌力との相関を調べると、PCG を基質とした酸測定ディスクでも認識可能な程度の β -lactamase の高度産生株では、合剤と CPZ 単独との感受性相関に明らかな差が認められ、合剤中の CPZ が半量であることを考慮すると、SBT の配合が CPZ 耐性菌に対し大きな利点をもっていることがわかる。この利点は PCase 型 β -lactamase を産生する大腸菌、クレブジエラ、プロテウス・ミラビリスのみならず、CEPase 型も産生するエンテロバクター、シトロ

バクター、セラチアなどでも認められたことは価値が高い。

β -lactamase 阻害剤としての SBT の有用性が、酵素に対する一時的阻害力によるのか、永久的不活化力が重要なのか、他の阻害剤と比較して検討した。 K_i 値として算出された SBT の一時阻害力は、Ic, II, III および IV 型 β -lactamase に強く、Ia および V 型に弱い。しかし、酵素に SBT を一定時間反応させたあと、十分希釈するか、等電点電気泳動にかけ、SBT の影響を除いて、残存酵素活性を測定した永久不活力の検討では、SBT は Ic, II, III, IV および V 型 β -lactamase を強く、Ia 型を中等度に不活化した。これは SBT と他の β -lactamase 薬剤との協力作用の強弱によく一致したので、SBT の有用性にはその β -lactamase 不可逆的不活力が重要なことが確かめられた。

菌の形態変化に対する合剤と CPZ 単独との影響を比較すると、CPZ 単独では、大腸菌などの細胞は MIC 添加でバルジを持ったフィラメントに変わるが、合剤の MIC 添加ではスフェロプラスト化し、すみやかに溶菌した。これは CPZ がペニシリン結合蛋白 (PBP) 3 に最も強い結合親和性を有するのに対し、SBT は PBP, 1α と 2 に親和性が高いので、合剤では両者が作用点で協力的に働き、強い殺菌力を示すものと解釈された。

本合剤の耐性菌に対する優れた抗菌力は、試験管内のみならず、生体内でも認められた。すなわち CPZ 200 μ g/ml 耐性大腸菌のマウス腹腔内実験感染に対し、合剤は CPZ 単独の半量以下で有効であり、CPZ 耐性バクテロイデスと CPZ 感受性大腸菌の実験感染に対しても、合剤の ED₅₀ は CPZ 耐性の半量以下であった。

広域抗生物質投与と関係のある下痢の起因菌として、近年注目されるクロストリジウム・ディフィシールの出現を、合剤または CPZ 単独投与後のマウス盲腸と比較すると、合剤の方が出現率が低かった。

以上のように、本合剤の利点は CPZ の β -lactamase に対する安定性向上にとどまらず、第3世代セフェムそれぞれ単独では得られない広域性をもった抗菌剤となりえるので、抗菌力の点から、新セフェム抗生物質が実用化される将来においても、高い存在価値を保ちうるものと考えられた。

吸収・分布・代謝・排泄

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学第2内科

Sulbactam/Cefoperazone の吸収、分布、代謝、排泄などに関する全国 24 研究機関での検討成績を集計し、以下の結論を得た。

1. 血中濃度

1) 健康成人の場合

(1) 静注: Sulbactam (SBT)/Cefoperazone (CPZ) 2g 静注 5 分値は SBT 95.6 $\mu\text{g/ml}$, CPZ 259.4 $\mu\text{g/ml}$ で、以後は SBT 1.2 時間、CPZ 約 1.6 時間の血中半減期 (β -phase) をもって低下し、6 時間後には前者で 1.3 $\mu\text{g/ml}$, 後者で 10.6 $\mu\text{g/ml}$ となった。

(2) 点滴静注: SBT/CPZ 2g の 1~2 時間点滴静注時には、いずれの場合も点滴終了時に最高血中濃度が得られ、その値は 1 時間点滴時には SBT 50.9 $\mu\text{g/ml}$, CPZ 104.5 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間点滴時にはそれぞれ 23.1 $\mu\text{g/ml}$, 52.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。以後、SBT は 0.8~1.0 時間、CPZ は 1.5~1.7 時間の血中半減期をもって低下した。

2) 腎機能障害者の場合

諸種腎機能者に SBT/CPZ を静注した際、腎排泄型の SBT は腎機能の低下に伴い、順次血中濃度に持続傾向がみられたが、腎外排泄型の CPZ は、肝障害合併の 1 例を除き Ccr 30~50 ml/min では血中濃度推移に有意の変動はみられなかった。

2. 尿中排泄

健康成人における SBT/CPZ の尿中排泄は、SBT が 6 時間までに使用量の大部分が尿中に回収され、24 時間回収率約 90% であったのに対して、CPZ は 24 時間までに 26~30% が回収されたに過ぎなかった。

3. 生体内併用効果

SBT と CPZ の併用効果は、*in vitro* では 1:4~4:1, *in vivo* では 1:8~16:1 で増強されるとの基礎成績から、ヒト血中および尿中濃度比をみると、前者では 6 時間まで、後者では 24 時間におたり、併用効果が増強される濃度比の範囲内にあった。

4. その他の体液および組織内移行

1) 喀痰: SBT/CPZ 2g, 1 時間点滴により、最高喀痰中濃度は、SBT < 0.39~0.8 $\mu\text{g/ml}$, CPZ 2~4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 胆汁: SBT/CPZ 2g 静注時でも SBT の胆汁中濃度は最高 10 数 $\mu\text{g/ml}$ 程度であり、これに対して CPZ のそれは 1,000 $\mu\text{g/ml}$ を超えた。また胆汁中回収率も前

者の 0.14% に対し、後者では 26.7% であった。

3) 肌のおう組織および虫垂組織: SBT/CPZ 1g 静注により、肌のおう組織内には 5 例中 2 例、虫垂組織内には 6 例すべてに SBT, CPZ の好移行性が認められた。

4) 腹腔内滲出液・腹腔内滲出液中には SBT, CPZ とともによく移行し、また増量による dose response もみられた。

5) 女性性器: 卵管, 卵巣, 子宮各部での SBT および CPZ 濃度は静脈血中濃度より低値をとるものの、両剤ともにこれと類似の推移を示した。

6) 前立腺液: CPZ に比べて SBT の前立腺液への移行は不良であった。

7) 動物での体内分布

動物に SBT/CPZ を投与した際には各臓器において、SBT と CPZ はともに類似の消長態度を示した。

5. 代謝

SBT/CPZ 投与後のヒト尿中には、SBT, CPZ とともに原物質以外に抗菌活性をもった代謝産物は認められなかった。

以上、SBT が腎排泄型、CPZ が腎外排泄型、また血中半減期に両剤間で多少の違いがみられたが、血中および尿中濃度比は数時間以上におわたって併用効果の増強される範囲内にあり、その他の体液および組織内ではおおむね SBT が β -lactamase inhibitor としての効力を発揮しうるだけの移行性のあることが明らかにされた。したがって臓器移行性の優れた CPZ との配合剤である SBT/CPZ は、今後ますます増加の予測される耐性菌感染症にとって、第一選択剤となりうるものと考えられる。

内科領域における臨床的検討

国井 乙彦

東京大学医学部研究所

内科 30 施設における臨床成績の集計結果を報告する。

1. 検討例数: 検討対象例数は、呼吸器系感染症 212 例、肝・胆道系感染症 18 例、尿路系感染症 71 例、敗血症・心内膜炎 18 例、その他の感染症 10 例、計 329 例である。

2. 症例構成: これら 329 例の症例構成をみると、性別では男性 194 例、女性 135 例と男性がやや多く、年齢分布では 60 歳以上が 63% を占め、全体の平均年齢は 61.2 歳であった。重症度別にみると、中等症 61.7%、重症 18.5% を占め、中等症以上のものが約 80% と多かった。

3. 投与量、投与期間、投与経路: 1 日投与量は 2g,

次いで 4g が多く、最高 1 日投与量は 8g であった。投与期間は 1～3 週間投与されている例が多く、最長投与日数は 111 日で最高総投与量は 222g であった。投与回数は、本剤の半減期が長いこともあり、1 日 2 回投与が大部分 (94.8%) を占めていた。また投与経路は大部分 (88.1%) が点滴であった。

4. 臨床効果：呼吸器系感染症での有効率は、73.1%、肝・胆道系感染症では 83.3% と高値を示し、本剤の抗菌力、吸収排泄から期待される成績である。尿路系感染症では 80.3%、敗血症・心内膜炎 72.2%、その他の感染症 30.0% で全体で 73.9% であった。

1 日投与量別臨床効果をみると、2g 投与群では 78%、4g 投与群 67%、投与量変更群 63% で、疾患の重症度、基礎疾患の有無、原因菌の種類などの条件が影響して、明らかな dose response は得られなかった。

重症度別では軽症 41 例で有効率 83%、中等症 203 例 76%、重症 61 例 64% と、重症例ほど低い有効率を示したことは当然と考えられる。

基礎疾患の有無でみると、有りは 210 例 71.9%、無し 119 例 77.3% であった。なお複数菌感染の 67 例において 66% の有効率がみられたことは評価してよいと考える。

呼吸器系感染症の疾患別臨床効果をみると、肺炎 91 例での有効率は 82%、慢性気管支炎 30 例 63%、気管支拡張症 25 例 84% と高率を示したことは注目される。

5. 細菌学的効果：本剤投与前後の原因菌の推移を追跡してきたものについてその消失率をみると *P. aeruginosa* 49 株中消失率 47%、次いで *H. influenzae* 46 株 100%、*E. coli* 37 株 92%、*K. pneumoniae* 37 株 84%、また少数株ながら *Proteus* sp. 27 株 96.3%、*Serratia* 12 株 83%、*Klebsiella* sp. 17 株 65%、*Enterobacter* 11 株 64%、グラム陽性球菌では *S. aureus* 12 株 75%、*S. pneumoniae* 12 株 100%、*S. faecalis*、*S. epidermidis* とともに 9 株 78%、嫌気性菌 5 株 80% の消失率を示した。なお敗血症・心内膜炎において分離された 18 株では 100% の消失率をみていること、および全症例で本剤投与後出現株が 42 株と非常に少ないことが注目された。なおこれら分離菌の中で β -ラクタマーゼ高度生産の CPZ 耐性 (MIC $\geq 50 \mu\text{g/ml}$; $10^8/\text{ml}$) 23 株中 16 株 (70%) が本剤投与後消失している。このことは、Sulbactam 併用によって CPZ 耐性菌に対し明らかに抗菌力が増強したことを示している。

以上、細菌学的にみると全体で 79.8% という高い菌消失率が得られ、臨床効果と細菌学的効果がほぼ平行していると思われる。

6. 前投与薬無効例に対する効果：前投与薬が本剤以

外のセフェム系 38 例で 76% の臨床効果を示し、ペニシリン系 32 例 72%、アミノ糖系 13 例 69%、その他 40%、その他の抗生剤併用例 44% で、全体で 104 例中 67.3% の臨床的有効率と 73% の菌消失率を示した。

7. 本剤が無効であった例を検討してみると、①高令、②重症感染症、③有基礎疾患、④前投薬無効などの因子を有するものが有効群に比べ高率で、特にこれらの因子を重複して有しているものが高率であった。

以上、本剤の抗菌力、吸収排泄の特性を反映した優れた臨床成績が示されたものと考えられる。

臨床的検討：外科系領域

西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

外科系領域では外科 6 施設で 105 例、産婦人科 5 施設で 73 例、泌尿器科 19 施設の 386 例に Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) が投与されたが、感染予防投与や泌尿器科の菌数不足などの症例を除外し、合計 523 例について主治医による臨床効果が評価された。対象症例の年齢は 60 歳以上の男性が多く、45% が中等症、46% が重症の症例であった。SBT/CPZ の 1 日投与量は 2g/日が全体の 63% を占め、4g/日は 27% であったが、ほとんどが 1 日 2 回に分けて点滴静注されている。投与期間は 5 日以内が 73%、2 週以内が 99% で、最長は 34 日であった。

外科系領域全体の臨床効果は、著効 144 例 (27.5%)、有効 236 例、やや有効 65 例、無効 78 例で、著効と有効を合わせた有効率は 72.7% であった。重症度別に有効率を比較すると、中等症症例では 2g/日は 78%、4g/日は 89% で重症症例では 2g/日は 57%、4g/日は 63% であった。分離菌別臨床効果を比較した株数の多かった菌種のみについて有効率をあげると、*S. epidermidis* 67%、*S. faecalis* 67% で GPC 全体では 67% であった。GNB 全体では 72% で、*E. coli* 97%、*Citrobacter* 73%、*Klebsiella* 78%、*Enterobacter* 68%、*Serratia* 50%、*P. mirabilis* 71%、Indole positive *Proteus* 80%、*P. aeruginosa* 71% であった。混合感染症例でも 71% の有効率が得られていた。

外科系全体の分離菌 656 株の中の 440 株について β -lactamase 産生能が検討されているが、高度産生株が 43% にみられ (10^8 CFU/ml)、その中の 79% は CPZ の MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株であった。しかしこれらの株でも 66% の細菌消失率が得られていた。

各科別に臨床効果をあげると、外科では、96 症例の

中の 83% が著効あるいは有効で、胆管炎 10 例で 90% の有効率、胆嚢炎 6 例で 100%、腹膜炎 26 例で 96%、膿瘍 9 例で 89%、膿胸 8 例で 75%、二次感染 18 例で 78%、などの有効率がみられている。産婦人科は 70 例で、86% の有効率がみられているが、内訳は子宮内感染 16 例で 94%、膀胱炎 27 例 96%、腎盂腎炎 16 例で 69% などである。

泌尿器科は 357 例で 67.2% の有効率が得られている。単純性尿路感染症は 12 例に過ぎず、100% の有効率であるが、複雑性尿路感染症は 343 例で 66% の有効率で、その他に尿道炎および前立腺炎が各 1 例みられ、2 例とも有効であった。

これらの主治医による臨床効果を 1979 年の CPZ の新薬シンポジウムの成績 (CPZ-1979) と対比してみると、CPZ-1979 の有効率も 443 例中の 72.2% で、今回の SBT/CPZ の成績 (72.7%) とほとんど同じである。しかし CPZ-1979 の症例の投与量は 49% が 1 日 4 g で、2 g/日が 42% である。SBT/CPZ 群は 2 g/日が 63% で、しかもこれは CPZ の量としては 1 g/日である。したがって、CPZ の量としては半量以下の投与量で、Subactam の添加によって同等の成績が得られたということになる。

さらに比較的 background 因子が相似しており、かつ客観的に薬効を判定している成績との対比という意味で、Carbenicillin との比較検討 (坂, 他; Chemotherapy, 28(S-6), 947, 1980) の CPZ 投与症例 116 例の成績 (CPZ-DBT) を検討してみた。複雑性尿路感染症が対象であるが、UTI 薬効評価基準による総合有効率は、今回の SBT/CPZ 群 (344 例) が 64.5% であるのに対して、CPZ-DBT 群 (116 例) は 59.5% で、多少今回の成績が良い。さらに今回の病態別有効率は、第 1 群 (96 例) 57%、第 2 群 (46 例) 67%、第 3 群 (37 例) 76%、第 4 群 (59 例) 83%、第 5 群 (64 例) 66%、第 6 群 (42 例) 55% であったが、混合感染症例 (第 5 + 第 6 群) は 51.9% という良い成績で、CPZ-DBT 群の 34.4% より優れていた。これは混合感染における感染菌相互の間の β -lactamase による干渉が Subactam によって阻止された結果によるものと推定された。細菌学的効果は SBT/CPZ 群 (464 株) の消失率 75% に対し、CPZ-DBT 群 (154 株) は 68% であった。菌種別には、*E. coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. mirabilis*, *Proteus* spp. などの消失率がより優れて顕著となっており、一方、これらの菌種では β -lactamase 高度産生-CPZ 耐性株の出現頻度が高かった。また *Serratia* や *P. aeruginosa* の消失率も多少向上していた。なお CPZ-DBT 群の 1 日投与量はすべて 2 g/日

であるので、CPZ としての量からみると、今回の症例よりも多量である。

無効の理由を検討する目的で無効群と有効群の背景因子を対比した。泌尿器科の無効群では男性が多く、各自とも無効群はより重症の症例が多くなっていた。また、前投薬ありが無効群に多かったが、年齢、基礎疾患の有無、投与量、投与日数、 β -lactamase 産生株の頻度、初診時膿尿、細菌数などにはほとんど差がみられなかった。複雑性尿路感染症の分離菌種では無効群に *Serratia* や *P. aeruginosa* の頻度がより多かった。また MIC 分布の比較では、両群間にそれほど大きな差はみられず、両群とも 6.25~400 μ g/ml の MIC 値を有する株が多数を占めていた。

副 作 用

島 田 馨

東京都養育院付属病院内科

Sulbactam/Cefoperazone の副作用について、60 施設から集められた 910 例について調査を行なった。1979 年の Cefoperazone 新薬シンポジウムの副作用を担当された深谷一太博士のご尽力を得て、Cefoperazone の時と同じ規準で集計した。

910 例中 42 例 (4.6%) に何らかの副作用の発現がみられた。最も多いのは 27 例 (3.0%) にみられた下痢・軟便であり、ほとんどが 4 日目以内に発症し、このため 7 例で投与が中止されている。下痢があっても投与を継続した例の多くは治療期間の短い尿路感染の症例で、一部で止痢剤を併用したが、化学療法終了 1~3 日で下痢が消失した例がほとんどである。下痢で *Cl. difficile* による偽膜性腸炎と確認された例はない。発疹、発熱、あるいはその両者は 8 例 (0.9%) に、かゆみ、くしゃみ・鼻づまり、悪心・嘔吐、胸内不快感、めまい・動悸が各 1 例にみられ、これら 13 例中 9 例は投与が中止された。またアンタブース様症状が 2 例に発現しており、1 例は 71 歳男子、1 g/日 3 日間静注、約 9 時間後に日本酒 1 合飲酒、強い動悸と頻脈が出現し、処置することなく約 1 時間後に消失 (平塚市民病院・泌)、他の 1 例は 67 歳男子、2 g/日、20 日間点滴、約 7 時間後に 1 合飲酒、悪寒と強い頭部発汗をおぼえたが、体温 35.9°C、100/分以上の頻脈があった。中止後 14 日目の飲酒では発現せず (虎の門病院・呼)。

検査値異常では GOT, GPT 上昇が 778 例中 28 例 (3.6%)、GOT 上昇 778 例中 4 例 (0.51%)、GPT 上昇 778 例中 4 例 (0.51%)、A 1-p 上昇 767 例中 9 例 (1.2%)、好酸球増加 490 例中 23 例 (4.7%) が主なもの

で、総ビリルビン上昇と好中球減少が各2例(0.4%)、血清クレアチニン上昇と貧血が各1例(0.1%)、クームス反応陽性が1例に認められた。

Cefoperazone の開発の際の副作用、検査値異常との単純な比較は、対象とした母集団が異なるため意味は少ないが、発現率の数字をならべると、下痢・軟便とトランスアミナーゼの上昇は Sulbactam/Cefoperazone に多く、発疹、発熱などのアレルギー作用は Cefoperazone 単独の方に多かった。しかし、これらの差は前述の母集団の差のほか、使用した Cefoperazone の Lot 差、年代の差など多くの要因も考慮しなければならず、二重盲試験の結果に待たねばならない。

以上、要約すると Sulbactam/Cefoperazone の副作用、臨床検査値異常の主体は、発疹・発熱などのアレルギー作用と GOT, GPT の上昇で、この点、従来の cephem とほぼ同様であるが、下痢・軟便の頻度が高く、またアンダブース様症状の発現例のみられた点が注目された。

Sulbactam/Cefoperazone まとめ

上 田 泰
東京慈恵会医科大学
横 田 健
順天堂大学

第3世代 cephem 剤 CPZ に β -lactamase 不活化剤 SBT を1:1に配合すると、各種 β -lactamase 産生菌に対する CPZ の抗菌力が増強される上、広い抗菌域と強い殺菌力が得られた。体内動態からも SBT がやや先行して β -lactamase を不活化するので合目的的である。

本合剤の臨床効果は、内科系74%、外科系73%で、その除菌率は各々80%と79%であった。また、CPZ 50 μ g/ml 以上耐性菌の除菌率は、内科系77%、外科系66%で、他剤無効例に対しても、内科系67%、外科系61%の有効率を認めた。複数菌感染に対しても効果が期待でき、内科系および外科系のそれに対する有効率はそれぞれ66%と70%であった。

本合剤の副作用は下痢が主で、3%弱、発疹、発熱が0.5%ずつで、他のセフェムと大差を認めず、トランスアミナーゼ上昇は4.6%であった。本合剤は有用性があると考えられる。

新薬シンポジウム (III)

TA 058 まとめ

松 本 慶 蔵
長崎大学熱帯医学研究所内科

TA 058 は N'-メチル-D アスバラギンを側鎖とするアモキシシリン誘導体で、田辺製薬にて開発され、全国95施設にて検討された。

本剤は *in vitro* より *in vivo* 作用が優れており、良好な血中濃度、殺菌作用、良好な組織移行などにその根拠が求められる。

臨床検討全症例数は1,209例で、臨床効果検討症例数は1,150例であった。

呼吸器感染症310例中、著効・有効率は73.2%と良好で、尿路感染症497例中の同率は56.7%と必ずしも良好ではなかった。しかし外科117/137:85.4%、耳鼻科78/92:84.8%と感染臓器によっては優れた有効率を得た。この有効率の要因は、黄色ブドウ球菌85.4%、肺炎球菌95.5%、連鎖球菌100%とグラム陽性球菌感染症において優れた細菌学的効果(消失率)が得られたこと、ならびに大腸菌82.1%、インフルエンザ菌92.5%など、グラム陰性桿菌でも本剤に感受性菌の場合、高い細菌学的効果が得られたことによる。かかる細菌による感染症が本剤の適応症になるもので結論される。

抗 菌 力

西 野 武 志
京都薬科大学

新しく合成された penicillin 系抗生物質 TA-058 に関する細菌学的評価が、主として Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC), Piperacillin (PIPC), Apalcillin (APPC) を比較薬として用いて検討された。

1. 標準株に対する抗菌スペクトラムでは、TA-058 は比較薬と同様、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広く抗菌スペクトラムを有していた。

2. 臨床分離株に対する感受性分布では、TA-058 は *S. faecalis*, *E. coli*, *H. influenzae*, *P. mirabilis* などに対して優れた抗菌力を示し、*P. aeruginosa* に対しては CBPC と同等の抗菌力を有していた。

3. *E. coli*, *P. aeruginosa* に対する抗菌作用形式では、TA-058 は短時間内に優れた殺菌作用を示し、しかも菌量の影響を受けにくく、 10^8 cells/ml の高い菌量でも、PIPC, APPC に比べて非常に優れた殺菌作用を示した。

4. 位相差顕微鏡や走査型電子顕微鏡を用いた *E. coli* や *P. aeruginosa* の形態変化観察では、TA-058 の filament 形成濃度領域は PIPC や APPC に比べて狭く、より低濃度で溶菌が起こることがわかった。また TA-058 作用では bulge 状の細胞が走査型電子顕微鏡により観察された。

5. *E. coli* K-12 のペニシリン結合蛋白質 (PBP) に対する親和性では、¹⁴C-penicillin G 上の competition により検討された結果、TA-058 は PBP の 2, 1A, 3, 1B に親和性が見られ、一方 PIPC は PBP の 3 に強い親和性を示した。これらの結果は形態変化の観察結果とよく一致していた。

6. β -lactamase に対する抵抗性では、TA-058 は penicillinase に対して比較薬と同様に加水分解を受け、cephalosporinase に対しては安定であった。

7. マウス実験的感染症に対する治療効果では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* などを用いて検討された腹腔内感染系で、TA-058 は MIC で予想されるよりは良好な治療効果を示し、特に接種菌量が多い場合、CBPC, PIPC, APPC に比べて非常に優れていた。また *E. coli* や *P. mirabilis* によるマウス実験的尿路感染症や *K. pneumoniae* によるマウス実験的肺感染症に対する治療効果でも、TA-058 の効果は PIPC, CBPC に比べて優れていた。

8. マウスの血中および腎や肺などの組織内濃度では、TA-058 は PIPC や CBPC に比べ良好な吸収、分布を示した。

以上、TA-058 は *in vitro* 抗菌力で予想されるよりは *in vivo* で優れた効果を示し、その原因として、1) 優れた殺菌作用、2) 良好な吸収、分布が考えられるが、他の要因についてもさらに検討する必要があるように思われる。

吸収・排泄・分布・代謝

国井乙彦

東京大学医科学研究所内科

TA-058 の吸収・排泄等の体内動態について、36 施設よりの成績を集計し報告する。

1) 体液濃度測定法：薄層カップ法、ディスク法、寒天孔拡散法のいずれも可能。検定菌として、① *M. luteus*, ATCC 9341, ② *B. subtilis* ATCC 6633, ③ *E. coli* ATCC 27166 のいずれも使用可能であるが、③が活性分解物 (AMPC) の影響を受けにくい。Bioassay 値と HPLC 法による測定値はよい相関を示した。

2) 血清中濃度：健常成人に 1g 静注時、5 分後平均値

135.2 ± 10.1 $\mu\text{g/ml}$ で $T_{1/2}(\beta)$ は 1.4 時間、AUC は 102.1 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 、2g 静注時の各値は 225.1 ± 13.4 $\mu\text{g/ml}$ 、1.3 時間、220.0 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ である。1g 点滴静注時、1 時間で点滴終了時にピークを示し、約 60 $\mu\text{g/ml}$ で $T_{1/2}(\beta)$ は約 1.4 時間、AUC 97.5 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ で投与量 0.5g ~ 4g の範囲で明らかな dose response がみられる。1g 筋注時にも吸収は良好で、約 15 分でピークに達し約 25 $\mu\text{g/ml}$ で、 $T_{1/2}(k_{el})$ 1.7 時間、AUC は 80.4 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ であった。1g 静注 1 日 2 回の連続投与 5 日目でも蓄積は認められない。本剤 1g と PIPC 1g または ABPC 1g, CBPC 1g 上のクロスオーバーテストでは、いずれも本剤の方が血中濃度が高く、 $T_{1/2}(\beta)$ がやや長く、かつ AUC が大きい傾向が認められた。高齢者 (平均年齢 78.8 歳、クレアチニン・クリアランス 45.9 ml/min) では $T_{1/2}(\beta)$ は長く (2.4 時間)、AUC は大きい値 (20.9.9 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$) を示した。

3) 尿中排泄：健常成人に 1g 静注時、6 時間までの尿中排泄率は約 78% で、点滴筋注時は 71 ~ 74% であった。クロスオーバーテストでは PIPC とほぼ同等で、ABPC, CBPC, TIPC より本剤の方がやや低値を示した。なおプロベネシド併用時には血中濃度は僅かに高値を示し、尿中排泄率はやや低下を示したが、他の PCs (CBPC, PIPC など) よりその影響が少なく、これらの薬剤より糸球体透過が優位であることが推察された。

4) 胆汁および胆嚢組織内濃度：症例により、閉塞性障害の有無、採取法、採取時間などによって異なるが、1g 静注時、胆汁内では 100 ~ 500 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢組織内では 5 ~ 50 $\mu\text{g/ml}$ 程度に達し、他の PC 系薬剤と同様比較的良好な移行が認められた。

5) 喀痰中濃度は血中濃度の約 3 ~ 8%；髄液中濃度/血清中濃度比は家兎で約 1/20 ~ 1/5 で、最高濃度は β -ラクタム中では LMOX に次いで高かった。そのほか女性性器、臍帯血、羊水、男性性器、虫垂、扁桃、鼻腔内粘膜組織、眼組織、前房水など各組織および体液内濃度は従来の PC 系薬剤と同等またはやや良好な移行を示した。

6) 動物組織内濃度は腎 > 肝 > 血清 > 肺 > 脾の順で脳、睾丸では極めて低かった。

7) ヒト血清蛋白結合率は 50 $\mu\text{g/ml}$ で、遠心限外濾過法で 8.4% と低率である。

8) 代謝：本剤 1g をヒトに静注後の尿のバイオオートグラムで本体および代謝物 (アモキシシリン) が分離検出されたが、その割合は 1.7 ~ 3.0% で、血清では代謝物は検出されなかった。

臨床：内科領域

齋藤 玲

北海道大学第2内科

TA-058 の内科領域における臨床成績について、全国47施設よりの438症例について解析を行なったので報告する。

効果判定不可能な19例を除外し、全身感染症17例、呼吸器感染症302例、尿路感染症80例、胆道感染症12例、その他8例の合計419例について検討した。これら症例は男219例、女200例とほぼ同数で、年齢は高齢者が多く、50~79歳が全体の65.2%を占めた。TA-058の1日投与量は2gが最も多く60.6%を占め、次いで4gであった。最高1日投与量は9gであった。投与方法は85.7%が点滴静注で行なわれた。1日投与回数は大部分が2回投与であった。投与日数は93日、最高総投与量は372gであった。

疾患別臨床効果は、敗血症、髄膜炎、亜急性細菌性心内膜炎、不明熱の全身感染症17例で有効率は52.9%であった。ただし不明熱4例はすべて無効なので、これを除くと69.2%であった。呼吸器感染症302例では、著効47例、有効176例、やや有効38例、無効41例で有効率は73.8%であった。主な疾患の有効率は、肺炎160例で74.4%、慢性気管支炎53例で64.2%、気管支拡張症19例で68.4%、急性気管支炎16例100%、細菌気管支炎、肺化膿症各12例で75%であった。尿路感染症80例の有効率は78.8%であった。急性膀胱炎14例で85.7%、急性腎盂腎炎28例で82.1%、慢性膀胱炎30例で80%と、いずれもよい成績を示した。胆道感染症の12例は有効率75%であった。

起炎菌別細菌学的効果は、グラム陽性球菌55例の菌消失率は92.7%であった。肺炎球菌18例100%、黄色ブドウ球菌15例86.7%、腸球菌14例85.7%と良い効果を示した。グラム陰性桿菌173例の菌消失率は71.1%であった。インフルエンザ菌49例で91.8%、大腸菌49例で77.6%と良い成績であったが、肺炎桿菌27例で48.1%、緑膿菌14例で28.6%は、いずれも効果は低かった。混合感染30例の菌消失率は56.7%であった。肺炎例で細菌学的効果および臨床効果ともに明確に把握された例では、起炎菌として肺炎球菌、インフルエンザ菌を認めるものは菌消失率100%、有効率90%と明らかな有効性を示したが、肺炎桿菌ではいずれも50%程度であった。

1日投与量別臨床効果では、2gで76.0%、4gで

73.9%であり、投与量による差は認められなかった。

重症度別では、軽症83.5%、中等症74.5%、重症64.0%と重症度による有効率の差があった。基礎疾患の有無では“有”群68.7%、“無”群80.7%と差があり、肺炎例のみではその差はさらに明確であった。投与後出現菌は57例に認められたが、炎症に関与すると思われたものは27例であり、兩種では肺炎桿菌、緑膿菌、エンテロバクターなどが多かった。他剤無効例は74例あったが、その有効率は60.8%であった。

TA-058はペニシリン系製剤であり、その抗菌活性のある細菌に対しては高い有効性を示しており、内科領域、特に呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考える。

臨床：外科領域

品川 長夫

名古屋市立大学第一外科

全国7施設において152例に本剤が使用されたが、このうち141例は効果判定が可能であった。年齢、性別には大きな特徴は認められていない。対象疾患は、腹膜炎を中心とする腹腔内感染症が48例、胆道系感染症が30例、創感染19例およびその他の皮膚軟部組織の感染症が26例とその大部分を占めている。このうち術後感染は45例である。薬剤の投与方法はすべて静脈内投与であり、1日投与量としては1日2gが79例、4gが37例と全体の82.3%を占めている。しかもその大部分が1日2回の投与で81.6%を占めている。

臨床効果は141例中、著効28例、有効91例、やや有効10例、無効12例であり、著効と有効を含めた有効率は84.4%と良好な成績であった。主な疾患別に臨床効果をみると、腹腔内感染症で85.4%、胆道系感染症で86.7%、創感染を含めた皮膚軟部組織の感染症で91.1%であった。術後感染例では75.6%の有効率であり、術後感染以外の症例では88.5%の有効率であった。重症度別に臨床効果をみると、軽症では90.0%、中等症では87.9%、重症では70.0%の有効率であった。1日投与量別の有効率をみると、1日2g投与例で84.8%、4g投与例で89.2%の有効率であった。単独菌分離症例は62例でその有効率は85.5%であり、混合菌分離例は38例で84.2%の有効率であった。細菌学的効果をみると、まず大腸菌が最も分離頻度が高いが、その消失率は80.0%、GPCでは84.6%、GNB全体では74.4%、全体としては79.0%の菌消失率を示した。自・他覚的副作用ならびに臨床検査値の変動は1例も認められなかった。

臨床：泌尿器科

熊澤 浄一

佐賀医科大学外科学講座泌尿器科部門

新合成ペニシリン剤 TA-058 の泌尿器科領域感染症に対する臨床効果，安全性を検討するため，全国 19 機関およびその関連施設の泌尿器科において 418 例に投与された。

投与期間不足 2 例，対象外疾患 1 例，細菌数不足 2 例の計 5 例を除いた 413 例について検討したが，男は 292 例，女は 121 例であり，60 歳以上の男が 236 例と多かった。

投与量は 1 日 1 g 36 例，2 g 261 例，3 g 2 例，4 g 108 例，4 g 以上 6 例であった。投与回数は 351 例 (85.0%) とほとんどが 1 日 2 回投与であり，1 日 1 回投与は 56 例 (13.6%) であった。投与日数は 5 日間投与が 345 例 (83.5%) と多く，次いで 3 日以内 49 例 (11.9%) であり，最高投与日数は 10 日であった。総投与量は 10 g が 228 例 (55.2%) と多く，次いで 11~20 g の 110 例 (26.6%)，3 g 以下 24 例 (5.8%) であった。

主治医判定による臨床効果を有効率で示すと，単純性腎盂腎炎 14 例は 100%，複雑性腎盂腎炎 100 例は 48.0%，単純性膀胱炎 41 例は 85.4%，複雑性膀胱炎 220 例は 41.8%，前立腺床炎 17 例は 52.9%，前立腺炎 8 例は 100%，副睾丸炎 6 例は 100%，淋疾 7 例は 100% であった。不明 4 例を除いた 409 例で重症度別に臨床効果をまとめてみると，軽症（急性単純性尿路感染症と性器感染症）65 例は 90.8%，中等症（複雑性尿路感染症のうち単純性感染のカテーテル非留置例）145 例は 61.4%，重症（複雑性尿路感染症のカテーテル留置例と混合感染例）199 例は 35.2% の有効率であり，重症度が強くなるに従い有効率は低下していた。

重症度を度外視して投与量別に有効率を検討すると，1 日 1 g 36 例は 69.4%，2 g 261 例は 48.3%，3 g 2 例は 0%，4 g 108 例は 59.3%，4 g 以上 6 例は 66.7% であり，投与量と臨床効果の間には特別の関連性は認められなかった。

分離菌別細菌の効果率を消失率で検討すると，単独感染 307 例では *E. coli* が 84.7% (72/85)，ブ菌が 91.7% (11/12)，腸球菌が 100% (11/11) と高かったが，これらに反し緑膿菌は 38.6% (17/44)，セラチアは 29.4% (10/34) と低かった。

UTI 研究会の薬効評価基準（第 2 版）で評価できたのは 381 例であったが，その有効率は，単純性尿路感染症

は 94.3% (50/53)，複雑性尿路感染症は 44.6% (143/328) であった。複雑性症例を群別で検討すると，Ⅲ群が 62.7%，Ⅳ群が 59.2% と比較的高かったが，他は 50% 以下であり，もっとも低かったのはカテーテル留置・混合感染の V 群の 12.5% であった。

副作用は全投与 418 例中 5 例 (1.2%) に認められたが，中止例は 1 例 (0.2%) であった。

以上より，TA-058 は起炎菌に関係するため複雑性尿路感染症には問題があるが，単純性尿路感染症，性器感染症には有用な抗菌剤と考えられる。

臨床：産婦人科領域

高瀬 善次郎

川崎医科大学産婦人科学教室

産婦人科 7 機関の臨床成績をまとめると次のようである。

すなわち，総症例数は 80 例であるが，除外症例は 23 例であり，57 症例について解析を行なった。

年齢分布は 30 歳代が最も多く，次いで 20 歳代，40 歳代が大多数を占めていた。

投与量，投与法は 1 日 2 g 分 2 が最も多く，次いで 1 日 4 g 分 2 であり，その多くは点滴静注であり，約 4 分の 1 が静注であった。また投与日数は 4~6 日間投与がほとんどである。

臨床成績は，子宮内感染 11 例中 10 例，90.9% の有効率であり，骨盤内感染 14 例中 12 例，85.7%，子宮付属器炎 8 例中 7 例，87.5%，外生殖器感染症 3 例中 3 例 100% の有効率であった。また，尿路感染症は 12 例中 7 例 58.3%，その他の感染（リンパ膿瘍，術創感染など）9 例中 6 例 66.7% の有効率である。使用された疾患の重症度はその大多数が軽症，中等症であり，それぞれの有効率は 86.4%，83.3% とまずまずであるが，重症疾患においては，わずかに 5 例であるが，1 例のみ有効で有効率も 20% と低く，本剤の性質を現わしているものと考えられる。

分離菌別臨床効果は，単独感染ではグラム陽性球菌 66.7%，グラム陰性桿菌 68.4%，混合感染 73.5% の有効率であった。またこれらの消失率はそれぞれ 100%，83.3%，90% である。今後，さらに 1 日の投与量を増量して検討してみる必要があると考える。

臨床：耳鼻咽喉科・眼科

馬場 駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

1. 耳鼻咽喉科領域

集積症例は 92 例で、1 日量 2g を 1～2 回に静注あるいは点滴静注されたものが大多数を占めた。投与総量は 4～10g のものが多く、最高使用日数は 14 日間であった。臨床効果は 92 例中著効 50 例、有効 28 例、やや有効 4 例、無効 10 例、有効率は 84.8% と高く、著効例が多い傾向をみた。疾患別には急性化膿性中耳炎 92.3%、扁桃炎・扁桃周囲膿瘍 100%、その他嚙、蜂窩織炎、唾液腺炎などにも卓効を奏した。慢性化膿性中耳炎急性増悪症では 46.2% と低かったが、これまでのβラクタム剤とはほぼ同等の成績と考えられた。分離菌別には、溶連菌、インフルエンザ菌の検出例では 100%、黄色ブドウ菌検出例では 82.4% の有効率であり、混合感染でもこれらを軸としたものには高い有効率を得ており、除菌率もほぼ同様の傾向を示した。

2. 眼科領域

集積症例は 28 例で、1 日量 1g 静脈内投与が 13 例と最も多く、2g 投与 8 例、4g 投与 7 例で、2g 以上では 2 回分割投与が多かった。投与回数は 7 日以内が一般的で、最高 18 日であった。臨床効果は 20 例中著効 5 例、有効 16 例、やや有効 4 例、無効 3 例で、有効率 75% であった。疾患別では最も多かった角膜膿瘍・潰瘍では 68.8% であったが、瞼板腺炎、眼瞼膿瘍、涙嚢

炎、虹彩毛様体炎、全眼球炎、眼窩蜂窩織炎には有効以上の成績を得た。投与量別には 1 日 2g 投与が 87.5% と最もよかった。分離菌別にはブドウ菌、肺炎球菌検出例に優れた結果を得た。

臨床的検討：副作用

大石 正夫

新潟大学眼科

TA-058 を使用した 1,209 症例について、副作用を集計した。

症例は、男 680 例、女 259 例で、60 歳以上は 628 例、51.9% を占めている。

副作用は 14 例、1.2% にみられ、発疹、悪心が各 3 例、0.2%、下痢 4 例、0.3%、血圧低下・頻脈、気管支喘息、熱感、血管痛が各 1 例、0.1% であった。いずれも投与中止または終了後に消失している。

1 日投与量は 2g が 754 例で、その 5 例、0.7% に、4g が 324 例で 8 例、2.5% に副作用が発現しており、dose response がみられた。

投与方法では点滴で多少多い傾向である。

副作用発現までの日数は、4 日までが 11 例、78.6% であった。

臨床検査値の異常では、血液像で好酸球増多が 12 例、1.7% に、肝機能で GOT、GPT 上昇が 14 例、1.4% にみられた。1 日投与量との関係は特になく、いずれも投与終了後に改善がみられている。